

Geschlechterunterschiede in Klinik und Verlauf der dilatativen Kardiomyopathie

DISSERTATION

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

eingereicht an der
Medizinischen Fakultät Charité
Humboldt-Universität zu Berlin

von
Claudia Brunhuber
geboren am 08.12.1981 in Rotthalmünster

Präsident der Humboldt-Universität zu Berlin:
Prof. Dr. Christoph Marksches

Dekan der Medizinischen Fakultät Charité:
Prof. Dr. Martin Paul

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. V. Regitz-Zagrosek
2. Prof. Dr. med. A. Geibel-Zehender
3. Prof. Dr. med. M. Pauschinger

eingereicht am: 19.11.2007
Tag der mündlichen Prüfung: 25.04.2008

Abstract

Background

The goal of this study was to determine the influence of gender on clinical parameters, on medical treatment and use of interventions in patients with end-stage dilated cardiomyopathy (DCM) presenting for heart transplantation (HTX).

Methods

We enrolled 702 consecutive patients (110 women, 592 men) with DCM who presented at the German Heart Institute Berlin for heart transplantation and were followed for an overall time of 3011,9 years (0-20,0 years, mean 4,3 years). Diagnosis of DCM was confirmed by cardiac catheterization. About 300 variables of baseline characteristics, medical treatment, interventions, and outcome per patient were analysed. The combined end point was defined as the occurrence of one of three events: death on the waiting list, heart transplantation or cardiac assist device implantation and was analyzed by multivariate regression and Kaplan-Meier-statistics.

Results

At presentation women and men did not differ in age, LVEF and LVEDD (% of normal, corrected for age and BSA) but in symptoms, RVEF, left atrial size (LA, corrected), atrial fibrillation (AF), and beta-adreno-receptor auto-antibodies (β -AR-AB). Women were transplanted significantly earlier than men (mean 112.3 ± 117.5 vs. 340.7 ± 332.1 days on the waiting list; p value <0.001). Strongest independent predictors for events in both sexes were corrected LVEDD and RVEF. In women, AF increased the risk for events threefold (2.9; CI: 1.4 - 6.0) whereas in men AF did not predict outcome. Age at first presentation, dyspnoea, and use of immunoadsorption were additional predictors of outcome in men.

Conclusions

In patients with DCM, significant gender differences in baseline characteristics may influence management and outcome. Atrial fibrillation is not associated with a poorer outcome in men but increases the risk for events threefold in women.

Zusammenfassung

Hintergrund

Ziel dieser Studie war es, den Einfluss des Geschlechts auf die Klinik, auf die medikamentöse Therapie und auf den Gebrauch von Interventionen bei Patienten mit terminaler dilatativer Kardiomyopathie (DCM) nach Vorstellung zur Herztransplantation zu untersuchen.

Methoden

Es wurden 702 konsekutive DCM-Patienten (110 Frauen, 592 Männer) rekrutiert, die sich am Deutschen Herzzentrum Berlin zur Herztransplantation vorstellten und während einer Gesamt-Zeit von 3011,9 Jahren (0-20,0 Jahre, Mittelwert 4,3 Jahre) beobachtet wurden. Die Diagnose DCM wurde durch eine Herzkatheter-Untersuchung bestätigt. Etwa 300 Variablen zu Basisparametern, medikamentöser Therapie, Interventionen und Outcome wurden pro Patient analysiert. Der kombinierte Endpunkt wurde als das Auftreten eines von drei Ereignissen definiert: Tod auf der Warteliste, Herztransplantation oder Implantation eines Assist-Device. Die Ereignisanalyse wurde mittels multivariater Regression und Kaplan-Meier-Statistik durchgeführt.

Ergebnisse

Bei Erstvorstellung zeigten Frauen und Männer keine Unterschiede in Alter, LVEF und LVEDD (% des Normwertes, für Alter und BSA korrigiert), aber bei Symptomatik, RVEF, linksatrialem Durchmesser (LA, korrigiert), Vorhofflimmern (VHF) und Beta1-Autoantikörpern (β 1-AK). Frauen wurden signifikant früher transplantiert als Männer ($112,3 \pm 117,5$ vs. $340,7 \pm 332,1$ Tage auf der Warteliste; $p = 0,0001$). Stärkste unabhängige Prädiktoren für Ereignisse bei beiden Geschlechtern waren korrigierter LVEDD und RVEF. Bei Frauen erhöhte Vorhofflimmern das Ereignisrisiko 3fach ((2,905; CI: 1,406 - 6,001), wohingegen das Outcome bei Männern durch Vorhofflimmern nicht beeinflusst wurde. Alter bei Erstvorstellung, Belastungsdyspnoe und Immunsorption waren zusätzliche Prädiktoren bei Männern.

Zusammenfassung

Behandlung und Outcome von DCM-Patienten können durch signifikante Geschlechterunterschiede bei klinischen Basisparametern beeinflusst werden. Vorhofflimmern ist bei männlichen Patienten nicht mit einem schlechteren Outcome assoziiert, bewirkt jedoch eine 3fache Erhöhung des Ereignisrisikos bei weiblichen Patienten.

Für Gabriel.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Geschlechterunterschiede bei kardiovaskulären Erkrankungen .	1
1.2	Geschlechterunterschiede bei Herzinsuffizienz	2
1.2.1	Häufigkeit der Herzinsuffizienz bei Frauen bzw. bei Männern	2
1.2.2	Ursachen der Herzinsuffizienz bei Frauen bzw. bei Männern	2
1.2.3	Geschlechterunterschiede in der Klinik der Herzinsuffizienz	3
1.2.4	Geschlechterunterschiede bei der Behandlung der Herzinsuffizienz	6
1.3	Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	8
2	Patienten und Methoden	9
2.1	Patienten	9
2.1.1	Einschlusskriterien	9
2.1.2	Beobachtungszeitraum	9
2.2	Methoden	10
2.2.1	Access-Datenbank	10
2.2.2	Datenerhebung	11
2.2.3	Datenbearbeitung	11
2.2.4	Statistische Auswertung	13
3	Ergebnisse	15
3.1	Geschlechterunterschiede in der klinischen Präsentation	15
3.1.1	Symptomatik	15

3.1.2	Zeitlicher Verlauf	17
3.1.3	Echokardiographie und EKG	18
3.1.4	Medikamentenverschreibung	19
3.1.5	Nebendiagnosen und BMI	19
3.2	Geschlechterunterschiede in Überlebens- und Ereignisanalyse .	21
3.2.1	Ereignishäufigkeit	21
3.2.2	Verlauf bis zum Erreichen der Endpunkte	22
3.2.3	Einfluss von Variablen auf eine Erhöhung bzw. Verminderung des Ereignisrisikos	27
3.3	Geschlechterunterschiede im ereignisfreien Verlauf	30
3.3.1	Verlauf der klinischen Befunde und der Ergebnisse apparativer Untersuchungen	30
3.3.2	Verlauf der Medikamentenverschreibung	33
3.4	Geschlechterunterschiede beim Matching von Spendern und Empfängern bei Herztransplantation	34
3.4.1	Häufigkeit eines Blutgruppen-Mismatch	34
3.4.2	Organ-Angebot für Frauen bzw. Männer	35
4	Diskussion	39
4.1	Geschlechterunterschiede in der klinischen Präsentation	40
4.1.1	Symptomatik und apparative Untersuchungen	40
4.1.2	Vorhofgröße und Vorhofflimmern	41
4.1.3	Prävalenz von Diabetes mellitus	41
4.1.4	Einfluss von Hyperlipidämie auf das Überleben	42
4.1.5	Beta1-Autoantikörper	43
4.2	Früherer Zeitpunkt der Herztransplantation bei Frauen	44
4.3	Geschlechterunterschiede in der medikamentösen Therapie	45
4.4	Methodische Einschränkungen	46
5	Zusammenfassung	47
A	Abkürzungen	49
	Literaturverzeichnis	53

Abbildungsverzeichnis	67
Tabellenverzeichnis	69

Kapitel 1

Einleitung

1.1 Geschlechterunterschiede bei kardiovaskulären Erkrankungen

Frauen und Männer sind in unterschiedlicher Weise von kardiovaskulären Erkrankungen betroffen. Typischerweise erkranken Frauen 10 bis 20 Jahre später als Männer an Erkrankungen des kardiovaskulären Systems; sofern sie aber in jüngeren Jahren erkranken, zeigen Frauen häufig einen schwereren klinischen Verlauf als gleichaltrige Männer [13, 63, 75, 76]. Diabetes mellitus und Bluthochdruck spielen bei Frauen eine größere Rolle als Risikofaktoren für Herz- und Gefäßerkrankungen als bei Männern [8, 9, 41, 50, 60, 61, 81]. Im Rahmen der kardiovaskulären Erkrankungen wurde häufig vom männlichen Patienten als Modell bei der Festlegung sogenannter „typischer“ Symptome z.B. des akuten Myokardinfarkt ausgegangen. Dies führt dazu, dass bei Frauen häufiger auftretende, sogenannte „atypische Symptome“, fehlinterpretiert werden. Die Kenntnis geschlechtsspezifischer Unterschiede kann einer verzögerten Diagnose bei weiblichen Patienten und damit einer Verschlechterung der Prognose entgegenwirken [11].

1.2 Geschlechterunterschiede bei Herzinsuffizienz

1.2.1 Häufigkeit der Herzinsuffizienz bei Frauen bzw. bei Männern

Die Herzinsuffizienz ist eine der großen Herausforderungen für die Gesundheitssysteme der westlichen Welt. Durch höhere Überlebensraten nach Myokardinfarkt und durch das zunehmende Altern der Bevölkerung steigen Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung an. Etwa 10% der über 70-jährigen sind in den USA von Herzinsuffizienz betroffen [45]. Nach Ergebnissen der Rotterdam Herzinsuffizienz-Studie beträgt im Alter von 55 Jahren das Risiko, an Herzinsuffizienz zu erkranken bei Frauen 29% und bei Männern 33%, d.h. jede dritte Frau und jeder dritte Mann des genannten Alters wird bis zum Erreichen der jeweiligen statistischen Lebenserwartung an Herzinsuffizienz erkranken [10].

1.2.2 Ursachen der Herzinsuffizienz bei Frauen bzw. bei Männern

Das Vorliegen von Bluthochdruck konnte bei beiden Geschlechtern mit einem höheren Risiko für Herzinsuffizienz in Verbindung gebracht werden, wobei die Risikoerhöhung bei Frauen stärker ausfiel [41]. In der Framingham-Studie war das für Alter und andere Risikofaktoren korrigierte Risiko von Herzinsuffizienz im Rahmen einer Bluthochdruck-Erkrankung bei Männern doppelt so hoch, bei Frauen sogar dreifach so hoch wie bei Patienten ohne Bluthochdruck [30]. Diabetes mellitus erhöht ebenfalls bei beiden Geschlechtern das Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz; eine stärkere Risiko-Erhöhung bei Frauen, insbesondere jüngeren Frauen, wurde beobachtet [28, 30]. Daten der Framingham-Studie zeigen eine 4-fach höhere Inzidenz von Herzinsuffizienz bei diabetischen Männern und eine 8-fache Erhöhung bei diabetischen Frauen [30]. Eine ischämische Genese der Herzinsuffizienz wird vorwiegend bei Männern beobachtet [34] (siehe Abbildung 1.1 auf der nächsten Seite).

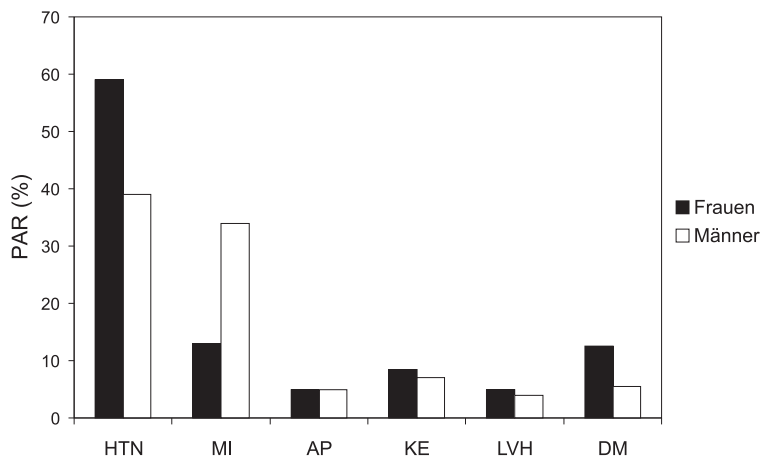


Abbildung 1.1: Ursachen der Herzinsuffizienz bei Frauen (schwarz) und Männern (weiß), basierend auf Ergebnissen aus der Framingham Heart Study [40]; PAR: „population attributable risk“; HTN: Hypertonie; MI: Myokardinfarkt; AP: Angina pectoris; KE: Klappenerkrankungen; LVH: linksventrikuläre Hypertrophie; DM: Diabetes mellitus.

1.2.3 Geschlechterunterschiede in der Klinik der Herzinsuffizienz

Symptomatik

Leitsymptome einer Herzinsuffizienz sind unter anderem Dyspnoe, leichte Ermüdbarkeit und periphere Ödeme. Die NYHA-Klassifikation ist ein Schema zur Einteilung der Herzinsuffizienz in vier Stadien, die nach der körperlichen Belastbarkeit der Patienten von NYHA-Stadium 1 (volle Belastbarkeit) bis NYHA-Stadium 4 (dauerhafte Symptomatik, auch in Ruhe) gestaffelt sind. Im Rahmen der Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) wurde beobachtet, dass weibliche Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (LVEF $\leq 35\%$) eine stärker ausgeprägte Symptomatik als männliche Patienten aufwiesen. Die körperliche Belastbarkeit der Patientinnen war stärker vermindert, und es zeigten sich häufiger periphere Ödeme als bei männlichen Patienten [34].

Echokardiographie

Echokardiographisch ermittelte Maße von Herzhöhlen gesunder Testpersonen wiesen Größenunterschiede auf, die jedoch nicht geschlechtsspezifisch zu werten sind, sondern weitgehend auf den Einfluss unterschiedlich großer Körperoberflächen zurückgeführt werden konnten [3, 29]. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) ist bei weiblichen Herzinsuffizienzpatienten häufiger erhalten als bei männlichen Herzinsuffizienzpatienten [54, 62]. Im EuroHeart Failure Survey, einer Untersuchung an ca. 11.000 hospitalisierten Patienten mit Verdacht auf Herzinsuffizienz, wurde bei 45% der Frauen im Gegensatz zu 22% der Männer eine erhaltene LVEF festgestellt [15].

BNP

BNP ist ein Polypeptid, das als sogenannter kardialer Marker in der Labor-Diagnostik der Herzinsuffizienz verwendet wird. Es wird bei Patienten mit Herzinsuffizienz zur Risikoklassenbestimmung und Verlaufskontrolle eingesetzt. Der BNP-Spiegel ist bei Herzinsuffizienz erhöht und kann gut mit dem NYHA-Stadium korreliert werden [20]. Die europäischen BNP-Normwerte für Frauen sind höher (150 pg/l vs. 100 pg/l), und der Anstieg der Werte im Falle einer Herzinsuffizienz ist weniger stark als bei Männern [18, 44].

Vorhofflimmern

Das Auftreten von Vorhofflimmern bei Patienten mit Herzinsuffizienz gilt als prognostisch ungünstiges Zeichen. Durch die weitgehend fehlende Kontraktion der Vorhöfe wird die Auswurfleistung des erkrankten Herzens weiter abgesenkt. Die veränderte Hämodynamik im Vorhofbereich begünstigt die Entstehung intra-kardialer Thromben und stellt eine Emboliequelle dar, die das Schlaganfall-Risiko der Patienten ca. 5-fach erhöht [67]. Im 38-Jahre Follow-up der bevölkerungsbasierten Framingham Studie hatten gesunde Männer nach Adjustierung für Alter und andere begünstigende Faktoren ein 1,5-fach höheres Risiko, an Vorhofflimmern zu erkranken, als gesunde Frauen. Herzinsuffizienz-Patienten hatten im Vergleich mit Herzgesunden ein 4,5- bis 5,9-fach erhöhtes Risiko [36]. In einer italienischen Studie an

Patienten mit Herzinsuffizienz bei idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie wurde ebenfalls ein häufigeres Auftreten von Vorhofflimmern bei männlichen Patienten beobachtet (10% vs. 3%) [47].

Verlauf

Die meisten [4, 22, 23, 54, 66, 68], aber nicht alle Studien [12], legen nahe, dass weibliche Patienten mit Herzinsuffizienz eine bessere Prognose haben als männliche Patienten. Nach dem Auftreten von Herzinsuffizienz wird die mediane Überlebenszeit mit 3,2 Jahren bei Frauen gegen 1,7 Jahren bei Männern angegeben [43]. Als Grundlage für den Geschlechterunterschied im Überleben mit Herzinsuffizienz werden unter anderem unterschiedliche Ätiologien der Herzinsuffizienz diskutiert. Zwei bedeutende Studien (die BEST-Studie und die FIRST-Studie) liefern Hinweise darauf, dass Frauen mit nicht-ischämisch bedingter Herzinsuffizienz eine bessere Prognose aufweisen als Männer mit nicht-ischämisch bedingter Herzinsuffizienz. Bei ischämisch bedingter Herzinsuffizienz hingegen wurde in den genannten Studien kein Überlebensvorteil von weiblichen gegenüber männlichen Patienten beobachtet [4, 22]. Kürzlich publizierte Ergebnisse der CHARM-Studie weisen darauf hin, dass Frauen mit Herzinsuffizienz unabhängig von ihrer LVEF und unabhängig von der Ätiologie der Herzinsuffizienz einen Überlebensvorteil gegenüber Männern haben [54].

Insgesamt gesehen konnte die Mortalität im Rahmen einer Herzinsuffizienz in den letzten 20 Jahren deutlich gesenkt werden. Bei männlichen Patienten fiel die Verbesserung mit 28%–53% sehr viel deutlicher aus als bei weiblichen Patienten mit 6%–33% [65].

Geschlechterunterschiede bei dilatativer Kardiomyopathie

In der westlichen Welt liegt die Diagnosehäufigkeit der DCM bei etwa 6–8 pro 100000 Einwohner pro Jahr, die Prävalenz diagnostizierter Fälle bei etwa 36 pro 100 000 Einwohner [16, 51, 57]. Obwohl für die Bundesrepublik Deutschland keine genauen Daten vorliegen, ist anzunehmen, dass die Häufigkeit hierzulande ähnlich ist.

Ältere europäische und US-amerikanische Studien geben Hinweise darauf, dass Frauen seltener als Männer an DCM erkranken (Männer : Frauen = 1,9 – 4,3 : 1) [7, 16, 24]. Neuere Daten legen hingegen nahe, dass die Erkrankungshäufigkeit bei Frauen und Männern ähnlich ist. Coughlin et al. beobachteten in einer retrospektiven Untersuchung an hospitalisierten Patienten in Maryland über einen 17-Jahres-Zeitraum einen Anteil von 42% weiblicher DCM-Patienten [17]. Unter den Herzinsuffizienz-Patienten der CHARM-Studie war bei 17% der weiblichen und bei 18% der männlichen Patienten eine dilatative Kardiomyopathie als Ursache der Herzinsuffizienz diagnostiziert worden [54]. Insgesamt gesehen gibt es jedoch wenig Wissen zur Epidemiologie der DCM und zu diesbezüglichen Geschlechterunterschieden in der Bevölkerung. Die wenigen vorhandenen Studien beziehen sich meist nicht auf einen Querschnitt der Bevölkerung, sondern auf hospitalisierte Patienten und weisen in ihren Ergebnissen eine große Schwankungsbreite auf.

Neben den möglicherweise vorhandenen Geschlechterunterschieden in der Erkrankungshäufigkeit der DCM gibt es auch Hinweise auf Geschlechterunterschiede in Bezug auf den klinischen Zustand der DCM-Patienten. In einer italienischen Studie an 144 DCM-Patienten wurde beobachtet, dass Frauen bei gleicher LVEF mehr Zeichen der Herzinsuffizienz, eine stärkere Vergrößerung der Ventrikel, ein höheres NYHA-Stadium und eine kürzere maximale Gehstrecke als Männer aufwiesen [47].

1.2.4 Geschlechterunterschiede bei der Behandlung der Herzinsuffizienz

Umfang der diagnostischen Schritte

Hospitalisierte Frauen mit Herzinsuffizienz in Europa und den USA werden seltener von einem Facharzt für Kardiologie behandelt [55] und weniger häufig einer adäquaten kardiologischen Diagnostik zugeführt als Männer [15, 55]. Eine skandinavische Studie von Mejhert et al. an 379 hospitalisierten Herzinsuffizienz-Patienten zeigte eine weniger ausgeprägte Benutzung diagnostischer Tests und eine weniger strikte Beachtung der Leitlinien zur Therapie der Herzinsuffizienz bei weiblichen Patienten. Zugehörigkeit zum männlichen

Geschlecht war in dieser Studie unabhängig von anderen Parametern mit einer engermaschigeren Nachsorge korreliert [49]. Eine weitere skandinavische Studie über die ambulante Betreuung von Herzinsuffizienz-Patienten zeigte, dass nur bei 20% der Frauen die Diagnose Herzinsuffizienz mittels objektiver Untersuchungsverfahren (Echokardiographie) gestellt worden war [6]. Eine kürzlich publizierte, multizentrische Studie an knapp 9000 hospitalisierten Herzinsuffizienz-Patienten aus Europa beobachtete ebenfalls einen Geschlechterunterschied im Umfang der diagnostischen Schritte. Nur bei 59% der weiblichen Herzinsuffizienz-Patienten (gegenüber 74% der männlichen Patienten) war im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion bestimmt worden [39].

Medikation

Geschlechterunterschiede bei der Medikamentenverschreibung zur Therapie der Herzinsuffizienz wurden in mehreren Studien festgestellt. Frauen wurden nach Ergebnissen des EuroHeart Failure Survey seltener mit ACE-Hemmern, Betablockern und Spironolacton behandelt als Männer [38]. Kürzlich publizierte Ergebnisse derselben Studie, die speziell auf Geschlechterunterschiede fokussiert sind, stellten auch nach Adjustierung für Alter und andere Einflussvariablen eine seltenere Anwendung lebensverlängernder Arzneimittel wie ACE-Hemmer und Betablocker bei Frauen fest [39]. In einer skandinavischen Studie an hospitalisierten Herzinsuffizienz-Patienten von Agvall et al. erhielten weibliche Patienten seltener und in niedrigeren Dosen ACE-Hemmer als männliche Patienten, während sie häufiger Digitalis und Diuretika erhielten [6]. Die häufigere Anwendung von Digitalis bei weiblichen Patienten ist insofern problematisch, da bekannt ist, dass Frauen auf Digitalistherapie sensibler reagieren als Männer. Dies zeigte sich bei einer nachträglich unter geschlechtsspezifischen Gesichtspunkten durchgeführten Auswertung der Digitalis-Studie aus dem Jahre 1997. Im Vergleich zu Placebo-Gabe wurde eine signifikant höhere Mortalität bei Frauen (aber nicht bei Männern) beobachtet [59]. Die erhöhte Mortalität unter Digitalis-Gabe wird auf höhere Blutspiegel des Medikaments bei Frauen zurückgeführt [5].

Herztransplantation

Etwa 45% der Herztransplantationen werden aufgrund einer Kardiomyopathie – am häufigsten aufgrund einer dilatativen Kardiomyopathie – durchgeführt. Von den 2500 Herztransplantationen, die jedes Jahr in den USA durchgeführt werden, werden nur ca. 25% an Frauen vorgenommen [71]. Frauen scheinen im Bezug auf klinische und hämodynamische Parameter in ähnlichen Stadien der Herzerkrankung zur Transplantation vorgestellt zu werden als Männer [69]. Allerdings werden prozentual mehr Patienten mit ischämischer Genese der Herzerkrankung zur Transplantation akzeptiert, und dieser Umstand erhöht den Anteil männlicher Patienten. Sobald sie einmal zur Herztransplantation vorgestellt wurden, werden Frauen und Männer mit gleicher Wahrscheinlichkeit operiert [69], wobei Frauen mit höherer Wahrscheinlichkeit ihren Wunsch nach einem Spenderorgan aus persönlichen Gründen zurückziehen [2].

1.3 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Die einleitend diskutierte Literatur zeigt, dass bereits eine Anzahl von geschlechtsspezifischen Unterschieden in Klinik und Verlauf der Herzinsuffizienz bekannt ist. Die Datenlage zur terminalen Herzinsuffizienz bei dilatativer Kardiomyopathie ist jedoch wesentlich begrenzter. Ziel der vorgelegten Studie war es, Geschlechterunterschiede bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz bei dilatativer Kardiomyopathie (DCM) zu untersuchen. Der Einfluss des Geschlechts auf die Symptome und apparativen Befunde, den Verlauf der Erkrankung und die medikamentöse Therapie sollte anhand einer im internationalen Vergleich großen, ca. 700 Patienten umfassenden Gruppe, untersucht werden. Der Krankheitsverlauf sollte bis zum Erreichen eines der drei Endpunkte der Studie analysiert werden, d.h. bis zur Implantierung eines linksventrikulären Assist-Systems, bis zur Herztransplantation, oder bis zum Tod auf der Warteliste für ein Spenderorgan.

Kapitel 2

Patienten und Methoden

2.1 Patienten

2.1.1 Einschlusskriterien

Die untersuchte Patientengruppe bestand aus 702 Patienten mit der Diagnose „dilatative Kardiomyopathie“. Die Patienten waren von März 1987 bis November 2004 konsekutiv in der Transplant–Ambulanz des Deutschen Herzzentrums Berlin (DHZB) zur Evaluation der Indikation zur Herztransplantation vorgestellt worden. 110 (15,6%) der Patienten waren Frauen, 592 Männer. Die Diagnose DCM wurde im Einklang mit der AHA–Definition der dilatativen Kardiomyopathie [48] nach Ausschluss anderer Ursachen für das Vorliegen einer Herzinsuffizienz gestellt. Mittels Anamnese und klinischer Befunde wurde eine hypertensive Herzerkrankung ausgeschlossen. Bei entsprechendem Verdacht wurde mittels Herzkatheteruntersuchung eine Endomyokard–Biopsie zum Ausschluss einer akuten Myokarditis entnommen. Es wurden nur Patienten rekrutiert, bei denen in der Herzkatheter–Untersuchung kein Hinweis auf eine relevante Koronarstenose ($> 50\%$) gefunden worden war.

2.1.2 Beobachtungszeitraum

Die Patientengruppe wurde während einer Gesamtzeit von 3011,9 Jahren (0–20,0 Jahre, Mittelwert 4,3 Jahre) beobachtet. Der Beobachtungszeitraum

wurde ab Erstuntersuchung im Deutschen Herzzentrum Berlin bis zum Eintreten eines Ereignisses bzw. bis zu einem letzten Kontakt mit dem Patienten errechnet. Als Ereignis wurden die Endpunkte der vorliegenden Studie definiert: Implantierung eines ventrikulären Assist-Device, Herztransplantation, Tod. Bei Patienten, bei denen es bis 23.02.2007 nach dem Wissenstand des DHZB noch nicht zum Eintreten eines Ereignisses gekommen war, wurde durch Anfrage an das jeweils zuständige Einwohnermeldeamt am 15.03.2007 ein Sterbedatum bzw. ein Datum erfragt, zu dem der Patient noch am Leben war. Als Datum des letzten Kontaktes wurde das Datum der Anfrage an das Einwohnermeldeamt eingesetzt. 92,8% der Patienten wurden im Follow-up erfasst. Bei den nicht erfassten Patienten wurde das Datum des letzten in der Patientenakte oder im elektronischen Datenverwaltungs-System des DHZB dokumentierten Kontaktes mit dem Patienten als Datum des letzten Kontaktes verwendet.

2.2 Methoden

2.2.1 Access-Datenbank

Das Studiendesign sah eine breite Erfassung relevanter Patientendaten zu drei Untersuchungszeitpunkten pro Patient vor. Zu diesem Zweck wurde eine relationale Datenbank aufgebaut.

Die Datenbank umfasst 26 Tabellen mit insgesamt ca. 600 Feldern, die neben Patientenstammdaten, Nebendiagnosen und Interventionen auch aktuelle Befunde und Untersuchungsergebnisse zu jeweils drei Zeitpunkten pro Patient aufnehmen können (siehe Abbildung 2.1 auf Seite 12).

Sie besitzt eine hierarchische Struktur. Sie beinhaltet eine zentrale Tabelle (Mastertabelle) und verwandte Tabellen. Die Mastertabelle „Patienten“ speichert die wichtigsten personenbezogenen Patienteninformationen. Die durch Anamnese und Untersuchungen erhobenen Daten werden in anonymisierter Form in die verwandten Tabellen abgelegt. Zur Zuordnung aller anonymisierten Untersuchungsdaten eines einzelnen Patienten in den verschiedenen Tabellen wurde ein Primärschlüssel definiert. Es ist dies die beim

ersten ambulanten oder stationären Besuch im DHZB vergebene 9-stellige Patienten-Identifikations-Nummer. Um die Integrität des Datenbestandes nicht zu verletzen, wurden Gültigkeitsregeln definiert, die eine korrekte chronologische Anordnung der Patientendaten sicherstellen. Die Eingabe jedes Untersuchungsdatums wird vom System erzwungen. Sofern mehrere Untersuchungsdaten pro Patient eingegeben wurden, vergleicht Access die Daten und stellt sicher, dass Untersuchungsdatum 1 zeitlich vor Untersuchungsdatum 2 liegt, welches wiederum vor Untersuchungsdatum 3 liegen muss.

2.2.2 Datenerhebung

Die Patientendaten wurden retrospektiv aus Patientenakten und aus dem elektronischen Datenverwaltungssystem des DHZB erhoben. Als Zeitpunkt der Erstuntersuchung wurde der erste Besuch des Patienten im DHZB mit Dokumentation in einem vollständigen Arztbrief gewertet, der EKG- und Echokardiographie-Ergebnisse und eine Medikamentenanamnese enthielt. Die zweite Untersuchung wurde als diejenige Untersuchung (mit vollständiger Dokumentation im Arztbrief wie oben) definiert, welche direkt auf die Erstuntersuchung folgte. Die bis dato letzte Vorstellung des Patienten bzw. die letzte Vorstellung vor Ereignis wurde als dritte Untersuchung in die Datenbank eingebunden. Als Ereignis wurden die drei Endpunkte der vorliegenden Studie definiert: Tod, Implantierung eines Assist-Systems, Herztransplantation.

2.2.3 Datenbearbeitung

Echokardiographisch ermittelte Durchmesser ausgewählter Herzhöhlen (LV-EDD, LVESD, LA) wurden für die Einflussfaktoren Alter und Körperoberfläche korrigiert. Mittels von Henry et al. entwickelter Formeln [29] wurde ein dem Alter und der Körperoberfläche des jeweiligen Patienten entsprechender, standardisierter Wert für die untersuchte Variable errechnet. Der tatsächliche Variablenwert des Patienten wurde zu diesem Standardwert in Relation gesetzt und das Ergebnis der Berechnung als relativer Prozentwert (rel. %) angegeben. Ein Wert von über 100% deutet dementsprechend auf eine Erweiterung der betreffenden Herzhöhle hin.

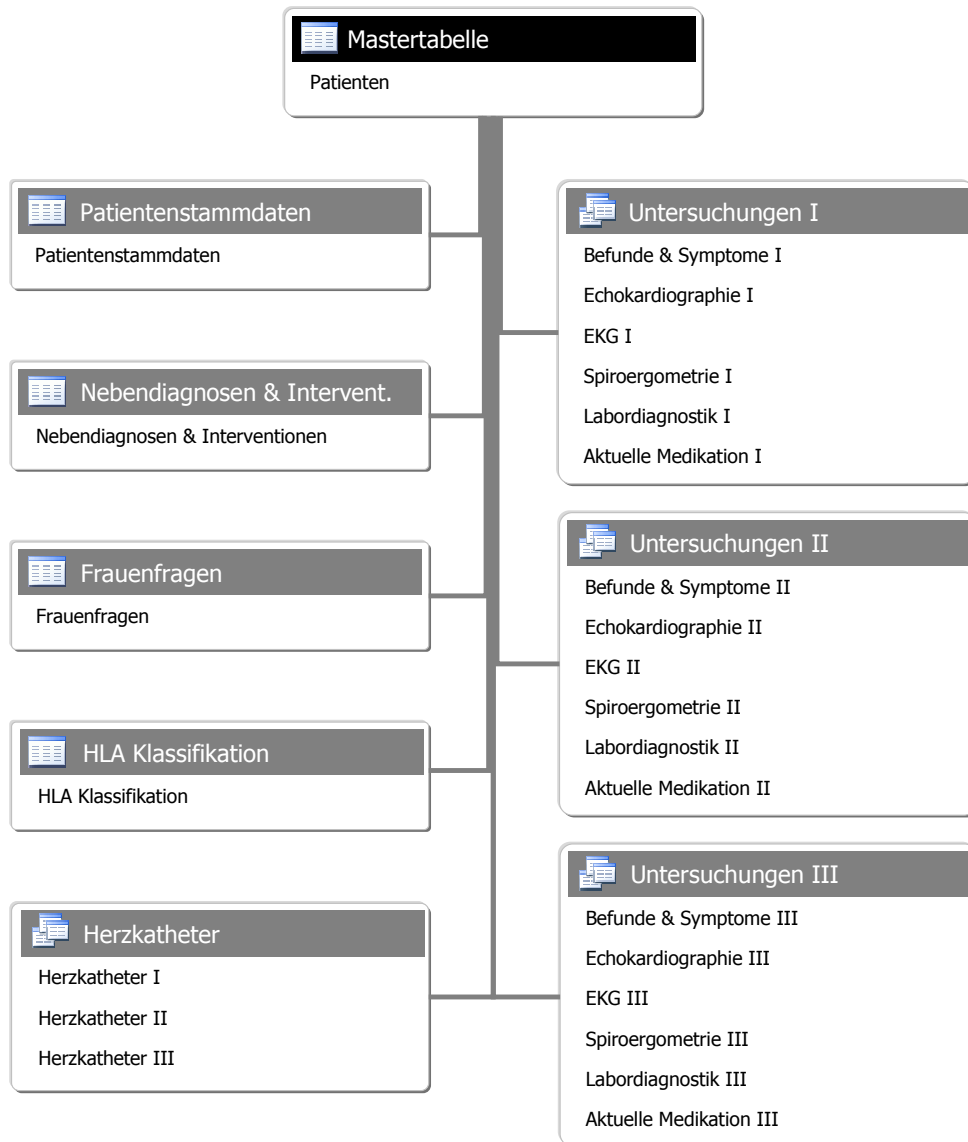


Abbildung 2.1: Struktur der Access-Datenbank

2.2.4 Statistische Auswertung

Zur Datenanalyse wurden die Softwareanwendungen Microsoft Excel 2000 und SPSS 12.0 benutzt. Die deskriptive Statistik, sowie die Inferenz-Statistik wurden, sofern nicht anders angegeben, mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests für qualitative Variablen und mit Hilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben für quantitative Daten ausgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt ($p \leq 0,05$). Sofern nicht anders angegeben beziehen sich die angegebenen p-Werte auf den Vergleich von Werten weiblicher und männlicher Patienten.

Zur Überlebens- und Ereignisdaten-Statistik wurden Kaplan-Meier-Analysen, sowie uni- und multivariate Cox-Regressions-Analysen der Endpunkte Tod, HTX, Assist verwendet. Die multivariate Cox-Regressionsanalyse wurde schrittweise im forward-backward-Selektionsverfahren ausgeführt, wobei hier ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,01$ zu Grunde gelegt wurde. Zur Verlaufsanalyse für quantitative Variablen bezüglich der verschiedenen Untersuchungszeitpunkte je Patient wurde ein ANOVA-Verfahren mit wiederholten Messungen (Varianzanalyse) benutzt.

Kapitel 3

Ergebnisse

3.1 Geschlechterunterschiede in der klinischen Präsentation

3.1.1 Symptomatik

Im Bezug auf die Schwere der klinischen Symptomatik bei Erstvorstellung konnten deutliche Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen Patienten festgestellt werden. Die Verteilung auf die NYHA-Klassen I, II, III und IV zeigte signifikante Geschlechterunterschiede. 59% der Frauen gegenüber 40% der Männer wiesen bei Erstuntersuchung Symptome der NYHA-Klassen III oder IV auf ($p < 0,001$). Ein sehr ähnliches Bild wurde auch für das Auftreten von Belastungsdyspnoe beobachtet (siehe Tabelle 3.1).

	Fälle gültig		% Merkmal pos.		p
	F	M	F	M	
NYHA I oder II	108	588	41	60	<0,001
NYHA III oder IV	108	588	59	40	<0,001
Belastungsdyspnoe	108	588	64	48	0,002

Tabelle 3.1: *Klinische Symptomatik bei Frauen (F) und Männern (M) zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung. P-Wert: Irrtumswahrscheinlichkeit bezüglich eines angenommenen Unterschieds zwischen den Werten von Frauen und Männern.*

	Fälle gültig		Mittelwert		p
	F	M	F	M	
VO2max (ml/kg*min)	60	338	14,4 ± 0,6	16,1 ± 0,3	0,026
Slope (lE/mlCO2)	51	298	38 ± 1,9	34 ± 0,5	0,036

Tabelle 3.2: Daten der Spiroergometrie bei Frauen (F) und Männern (M) zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung. VO2max = maximale Sauerstoffaufnahme, lE = Liter eingeatmete Luft. Mittelwerte sind ± Standardfehler angegeben.

Die durch Ergospirometrie festgestellte Belastbarkeit unterschied sich signifikant zwischen Frauen und Männern bei Erstuntersuchung. Die maximale O2-Aufnahme (VO2max) ist die O2-Aufnahme, die trotz weiteren Belastungsanstiegs nicht mehr gesteigert werden kann. Weibliche Patienten zeigten mit durchschnittlich $14,4 \pm 0,6$ (ml/kg*min) maximaler Sauerstoffaufnahme im Vergleich mit männlichen Patienten mit $16,1 \pm 0,3$ (ml/kg*min) ein deutlich geringeres Belastbarkeitsniveau. Auch die Atemeffizienz (Slope) war bei weiblichen Patienten geringer ausgeprägt als bei männlichen Patienten (siehe Tabelle 3.2). Die Atemeffizienz beschreibt den Zusammenhang zwischen Ventilation und CO2-Abgabe. Sie wird durch das Verhältnis von Litern eingeatmeter Luft zu Millilitern abgeatmetem CO2 beschrieben. Ein hoher Bedarf an eingeatmeter Luft, um die gleiche Menge CO2 aus dem Kreislauf zu entfernen (d.h. ein hoher Wert der Slope), gilt als Zeichen einer niedrigen Atemeffizienz.

Als ein weiterer wichtiger Parameter, der die Schwere der Erkrankung indirekt abbildet, wurde die Kreatinin-Clearance untersucht. Im Bereich der Nierenfunktion zeigten weibliche Patienten ebenfalls eine stärkere Beeinträchtigung als männliche Patienten. Nach Korrektur für die Einflussfaktoren Alter, Gewicht und Geschlecht mit Hilfe der Cockcroft-Gault-Formel wiesen Frauen bei Erstvorstellung eine Clearance von im Mittel $91 \pm 2,9$ ml/min auf, Männer im Mittel $101 \pm 1,2$ ml/min ($p = 0,001$, siehe Tabelle 3.3 auf der nächsten Seite). In der untersuchten Patientengruppe befand sich die Serumnatriumkonzentration durchschnittlich gesehen im Normbereich, und es wurden keine Unterschiede zwischen den Werten von Frauen und Männern beobachtet. Die Werte für pro-BNP wurden mit dem U-Test nach Mann-Whitney auf Geschlechterunterschiede überprüft, da nicht von einer

	Fälle gültig		Mittelwert / Median		p
	F	M	F	M	
Clearance (ml/min)	108	588	91 ± 2,9	101 ± 1,2	0,001
Kreatinin (mg/dl)	108	588	0,87 ± 0,05	0,96 ± 0,17	NS
Natrium (mmol/l)	67	385	139 ± 0,4	140 ± 0,2	NS
pro-BNP (pg/ml)	16	91	1902 (68 – 12302)	1722 (27 – 30100)	NS

Tabelle 3.3: Ausgewählte Laborparameter zum Zeitpunkt der Erstvorstellung bei Frauen (F) und Männern (M). Mittelwerte sind ± Standardfehler angegeben, Mediane kursiv gedruckt mit Range (Minimum – Maximum). NS: nicht signifikant.

	Fälle gültig		Mittelwert		p
	F	M	F	M	
Alter bei KB	108	590	41,3 ± 1,4	44,0 ± 0,4	NS
Alter bei EU	108	588	46,1 ± 1,4	47,8 ± 0,5	NS
Alter bei Ereignis	53	276	48,3 ± 2,0	50,3 ± 0,7	NS
Intervall KB bis EU	108	588	4,8 ± 0,6	3,7 ± 0,2	NS

Tabelle 3.4: Alter in Jahren bei Krankheitsbeginn (KB), Erstuntersuchung (EU), Ereignis bei Frauen (F) und Männern (M). Intervall in Jahren von Krankheitsbeginn bis Erstuntersuchung. Mittelwerte sind ± Standardfehler angegeben.

Normalverteilung der Daten ausgegangen werden konnte. Es wurden keine nachweisbaren Unterschiede zwischen den Werten weiblicher und männlicher Patienten gefunden (siehe Tabelle 3.3).

3.1.2 Zeitlicher Verlauf

Frauen erkrankten mit durchschnittlich $41,3 \pm 1,4$ Jahren früher an DCM als Männer mit durchschnittlich $44,0 \pm 0,4$ Jahren. Vom Datum des Krankheitsbeginns bis zum Datum der Erstuntersuchung verstrichen bei Frauen durchschnittlich $4,8 \pm 0,6$ Jahre, bei Männern nur $3,7 \pm 0,2$ Jahre. Beide Unterschiede erreichten jedoch keine statistische Signifikanz. Im Bezug auf das Alter bei Erstuntersuchung im DHZB und das Alter bei Ereignis unterschieden sich weibliche und männliche Patienten nicht (siehe Tabelle 3.4).

	Fälle gültig		Mittelwert		p
	F	M	F	M	
LVEDD rel. %	107	581	152 ± 1,9	153 ± 0,9	NS
LVESD rel. %	96	509	208 ± 3,6	211 ± 1,7	NS
LA rel. %	68	376	111 ± 3,1	119 ± 1,0	0,005
LVEF (%)	107	578	24 ± 0,9	24 ± 0,4	NS
RVEF (%)	93	525	46 ± 1,5	42 ± 0,6	0,033

Tabelle 3.5: Echokardiographische Daten von Frauen (F) und Männern (M) bei Erstuntersuchung. Daten, die als relative Prozent (rel. %) ausgedrückt sind, wurden mit Hilfe von Henry et al. entwickelter Gleichungen [29] in Relation zu auf Alter und Körperoberfläche bezogenen Normalwerten dargestellt (vgl. „Datenbearbeitung“ im Kapitel „Patienten und Methoden“). Mittelwerte sind ± Standardfehler angegeben.

3.1.3 Echokardiographie und EKG

In der transthorakalen Echokardiographie waren der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD) und der linksventrikuläre endsystolische Durchmesser (LVESD) nach Standardisierung für Alter und Körperoberfläche bei Frauen und Männern bei Erstuntersuchung im DHZB gleich groß (siehe Tabelle 3.5). Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) war bei beiden Geschlechtern gleich. In der untersuchten Patientengruppe betrug die LVEF im Mittel $24 \pm 0,3\%$. Die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (RVEF) hingegen war bei weiblichen und männlichen Patienten signifikant verschieden. Frauen hatten mit durchschnittlich $46 \pm 1,5\%$ RVEF eine höhere rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion als Männer mit durchschnittlich $42 \pm 0,6\%$. Der Durchmesser des linken Vorhofs (LA) war sowohl vor als auch nach Adjustierung für Alter und Körperoberfläche bei Frauen und Männern signifikant unterschiedlich. Weibliche und auch männliche Patienten hatten in Relation zu Standardwerten deutlich erhöhte Vorhofdurchmesser, dabei zeigten Frauen mit $111 \pm 3,1\%$ relativer Vorhofgröße eine signifikant geringere Dilatierung als Männer mit $119 \pm 1,0\%$ relativer Vorhofgröße bei Erstvorstellung (siehe Tabelle 3.5).

Männliche Herzen zeigten nicht nur höhere linksatriale Durchmesser, sie wiesen auch signifikant häufiger Vorhofflimmern auf als weibliche Herzen. Bei

	Fälle gültig		% Merkmal pos.		p
	F	M	F	M	
Sinusrhythmus	102	569	85	70	0,002
Vorhofflimmern	102	569	9	23	0,001

Tabelle 3.6: Herzrhythmus im Elektrokardiogramm bei Frauen (F) und Männern (M) zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung.

Erstuntersuchung lag bei 23% der Männer gegenüber 9% der Frauen ($p = 0,001$) Vorhofflimmern vor (siehe Tabelle 3.6).

Im Bezug auf die Häufigkeit des Auftretens von Rechtsschenkelblock, AV-Block und ventrikulärer Herzrhythmusstörungen konnten bei den untersuchten Patienten keine signifikanten Geschlechterunterschiede festgestellt werden. Ein Linksschenkelblock trat bei weiblichen Patienten in 31% der Fälle, bei männlichen Patienten in 22% der Fälle auf. Der Unterschied erreichte aber knapp keine statistische Signifikanz.

3.1.4 Medikamentenverschreibung

Die Medikamentenverschreibung durch die ambulant behandelnden Ärzte der Patientengruppe bei Erstvorstellung ist in Tabelle 3.7 auf der nächsten Seite aufgeführt. Es konnten keine signifikanten Geschlechterunterschiede festgestellt werden.

3.1.5 Nebendiagnosen und BMI

Der Body-Mass-Index (BMI) wies deutliche Geschlechterunterschiede auf. Frauen hatten einen signifikant niedrigeren BMI als Männer ($p < 0,001$). Bei Erstvorstellung hatten Frauen im Mittel einen Body-Mass-Index von $24,8 \pm 0,5$, Männer $26,8 \pm 0,2$.

Im Verhältnis zur allgemeinen Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland [58, 72] wurde in der untersuchten Patientengruppe eine relativ hohe Diabeteshäufigkeit festgestellt. 22% aller Patienten litten an Diabetes mellitus. Bei Männern kam die Erkrankung häufiger vor (23%) als bei Frauen (14%). Der Unterschied der Diabeteshäufigkeit zwischen weiblichen und männlichen

	Fälle gültig		% Merkmal pos.		p
	F	M	F	M	
ACE-Hemmer	106	580	83	90	NS
ARB	106	580	9	6	NS
Betablocker	106	580	57	55	NS
Diuretika	106	580	88	87	NS
Glykoside	106	580	80	77	NS
Antiarrhythmika	106	580	11	17	NS
Statine	106	580	10	12	NS
Vit.-K-Antagonisten	106	580	49	55	NS
Insulin	106	580	3	4	NS
or. Antidiabetika	106	580	5	9	NS

Tabelle 3.7: Verschreibung ausgewählter Medikamente bei Frauen (F) und Männern (M) zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung. ARB = Angiotensin-Rezeptor-Blocker, or. Antidiabetika = orale Antidiabetika, Vit.-K-Antagonisten = Vitamin-K-Antagonisten.

	Fälle gültig		% Merkmal pos.		p
	F	M	F	M	
Diabetes	110	592	14	23	0,030
Hyperlipidämie	110	592	23	35	0,015
Hyperurikämie	110	592	16	26	0,015
Hypertonie	110	592	19	24	NS

Tabelle 3.8: Verteilung ausgewählter Nebendiagnosen bei Frauen (F) und Männern (M).

	Fälle gültig		% Merkmal pos.		p
	F	M	F	M	
Beta1–Autoantikörper	110	592	31	52	0,009
Immunadsorption (IA)	110	592	9	17	NS
IA bei Beta1–Autoantikörpern	34	302	29	33	NS

Tabelle 3.9: Häufigkeit von Beta1–Autoantikörpern und Immunadsorption bei Frauen (F) und Männern (M).

Patienten war statistisch signifikant ($p = 0,03$). Ebenfalls signifikant häufiger bei männlichen Patienten waren Hyperlipidämie und Hyperurikämie. In der Prävalenz von Hypertonie unterschieden sich Frauen und Männer nicht (siehe Tabelle 3.8 auf der vorherigen Seite).

Die Häufigkeit von Beta1–Autoantikörpern in der untersuchten Patientengruppe zeigte signifikante Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen Patienten. Bei Männern wurde in 52% der Fälle ein Vorliegen von Beta1–Autoantikörpern beobachtet, bei Frauen in 31 % der Fälle. Bei Vorliegen von Beta1–Autoantikörpern wurde bei etwa einem Drittel der Patienten eine Immunadsorption durchgeführt. Ein Geschlechterunterschied wurde hier nicht beobachtet (siehe Tabelle 3.9).

3.2 Geschlechterunterschiede in Überlebens- und Ereignisanalyse

3.2.1 Ereignishäufigkeit

Bei 48% der Frauen und 47% der Männer trat während des Beobachtungszeitraumes ein Ereignis ein. Als Ereignis wurden für die vorliegende Studie drei Endpunkte definiert: Implantierung eines Assist–Device, Herztransplantation, Tod. Die Häufigkeit der Todesfälle und der Implantierung von ventrikulären Assist–Devices war bei weiblichen und männlichen Patienten nicht unterschiedlich. Bei Frauen wurde häufiger eine Herztransplantation vorgenommen (26%) als bei Männern (18%). Der Geschlechterunterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (siehe Tabelle 3.10 auf der nächsten Seite).

	Fälle gültig		% Merkmal pos.		p
	F	M	F	M	
Ereignisse gesamt	110	592	48	47	NS
Assist	110	592	8	12	NS
Herztransplantation	110	592	26	18	NS
Tod	110	592	15	18	NS

Tabelle 3.10: Ereignishäufigkeit bei Frauen (F) und Männern (M).

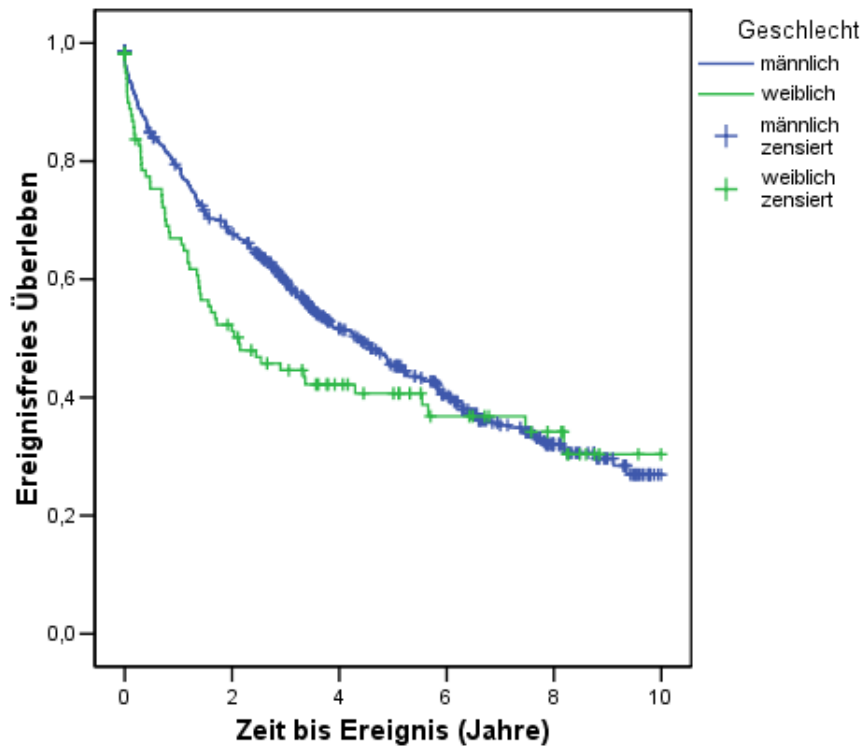
3.2.2 Verlauf bis zum Erreichen der Endpunkte

Mit Hilfe der Kaplan–Meier–Methode wurden die Patientendaten von 695 Patienten – davon 587 Männer und 108 Frauen – zur Überlebens– und Ereignisdatenanalyse ab Erstvorstellung ausgewertet. Acht Patienten wurden wegen mangelnden Datums der Erstvorstellung in der Kaplan–Meier–Analyse nicht berücksichtigt. Es zeigte sich ein Geschlechterunterschied im Bezug auf das ereignisfreie Überleben ab Erstuntersuchung, der aber statistisch keine Signifikanz erreichte. Die mediane, ereignisfreie Überlebenszeit betrug bei weiblichen Patienten 3,4 (KI: 0,0; 7,6) Jahre, bei männlichen Patienten 5,5 (KI: 4,7; 6,4) Jahre (siehe Abbildung 3.1 auf der nächsten Seite).

Für die einzelnen Endpunkte wurden spezielle Kaplan–Meier–Kurven angefertigt, und es wurde festgestellt, dass der beobachtete Geschlechterunterschied in der Ereignisdatenanalyse sich hauptsächlich auf einen statistisch gesehen früheren Zeitpunkt der Herztransplantation bei Frauen zurückführen lässt (siehe Abbildung 3.2 auf Seite 24). Frauen hatten eine signifikant kürzere Wartezeit für ein Organ als Männer (112.3 ± 117.5 vs. 340.7 ± 332.1 Tage auf der Warteliste; $p \leq 0,001$).

Die Kaplan–Meier–Kurven zu den Endpunkten „Tod“ bzw. „Implantierung eines Assist–Device“ wiesen keine statistisch signifikanten Geschlechterunterschiede auf (siehe Abbildung 3.3 auf Seite 25 und 3.4 auf Seite 26).

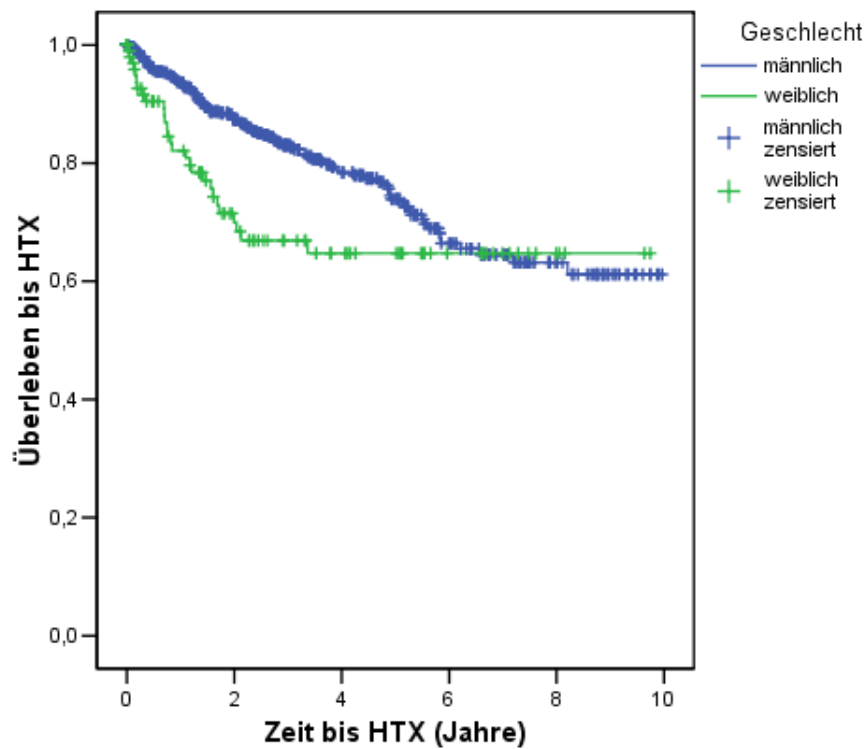
Überlebensfunktionen



Zeit (Jahre)	Überleben (%)		Beobachtete Patienten		Anzahl Ereignisse	
	F	M	F (n= 108)	M (n=587)	F	M
1	70,9 ± 4,4	81,8 ± 1,6	75	472	31	106
2	56,7 ± 4,8	71,7 ± 1,9	59	409	46	164
5	48,4 ± 4,9	51,9 ± 2,2	39	223	54	263
10	41,6 ± 5,3	39,2 ± 2,4	20	56	58	306

Abbildung 3.1: Ereignisfreies Überleben ab Erstvorstellung bei Frauen (F) und Männern (M). Die Überlebenswahrscheinlichkeit ist in Prozent ± Standardfehler angegeben.

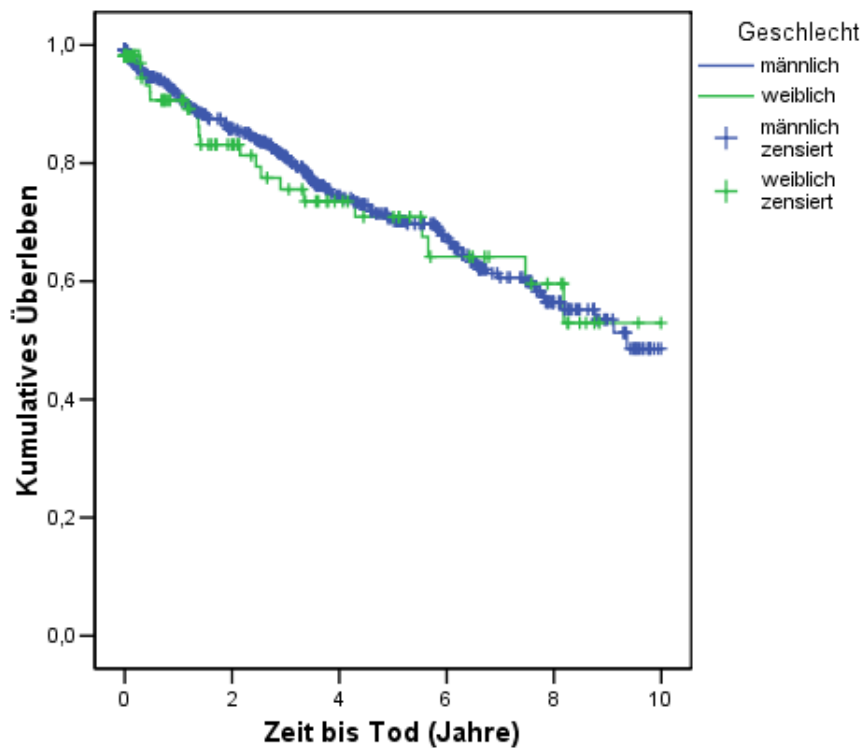
Überlebensfunktionen



Zeit (Jahre)	Überleben (%)		Beobachtete Patienten		Anzahl Ereignisse	
	F	M	F (n= 108)	M (n=587)	F	M
1	82,3 ± 4,0	94,1 ± 1,1	69	442	16	30
2	71,8 ± 4,9	88,8 ± 1,5	52	353	24	53
5	65,2 ± 5,5	75,9 ± 2,4	31	147	28	89
10	65,2 ± 5,5	65,9 ± 3,3	31	53	28	103

Abbildung 3.2: Überleben bis Herztransplantation (HTX) ab Erstvorstellung bei Frauen (F) und Männern (M). Die Überlebenswahrscheinlichkeit ist in Prozent ± Standardfehler angegeben.

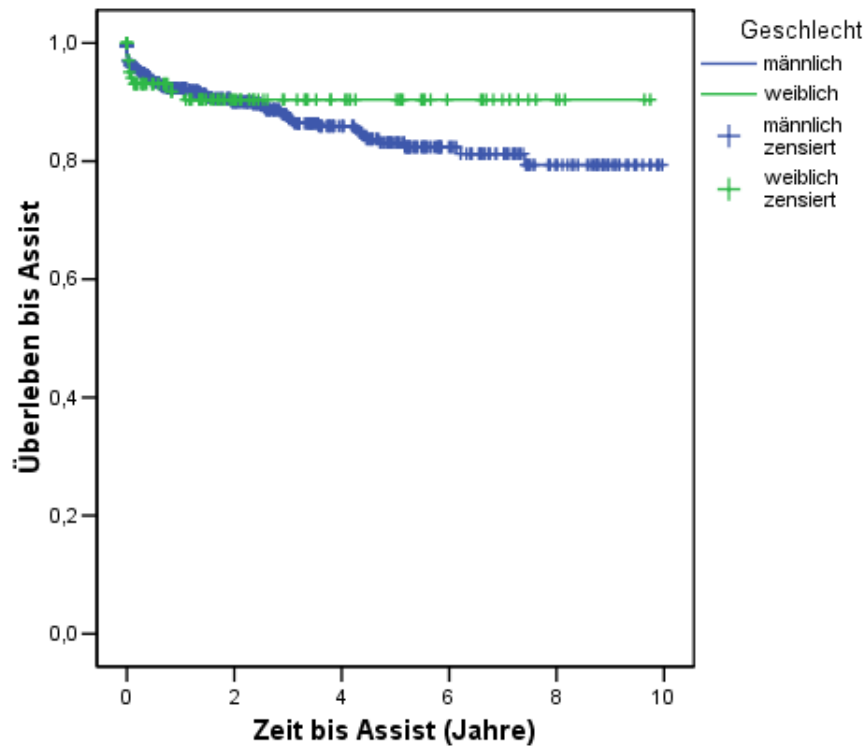
Überlebensfunktionen



Zeit (Jahre)	Überleben (%)		Beobachtete Patienten		Anzahl Ereignisse	
	F	M	F (n= 108)	M (n=587)	F	M
1	93,4 ± 2,6	93,2 ± 1,1	84	475	6	37
2	86,9 ± 3,7	88,1 ± 1,4	67	418	11	62
5	77,1 ± 5,0	75,3 ± 2,1	39	229	17	111
10	66,3 ± 6,7	62,4 ± 2,9	20	76	21	138

Abbildung 3.3: Überleben ab Erstvorstellung bei Frauen (F) und Männern (M). Die Überlebenswahrscheinlichkeit ist in Prozent ± Standardfehler angegeben.

Überlebensfunktionen



Zeit (Jahre)	Überleben (%)		Beobachtete Patienten		Anzahl Ereignisse	
	F	M	F (n= 108)	M (n=587)	F	M
1	90,5 ± 3,1	93,1 ± 1,1	68	456	9	37
2	90,5 ± 3,1	90,9 ± 1,3	68	343	9	46
5	90,5 ± 3,1	84,7 ± 2,0	68	159	9	62
10	90,5 ± 3,1	81,9 ± 2,5	68	65	9	65

Abbildung 3.4: Überleben bis Implantierung eines Assist-Device ab Erstvorstellung bei Frauen (F) und Männern (M). Die Überlebenswahrscheinlichkeit ist in Prozent ± Standardfehler angegeben.

3.2.3 Einfluss von Variablen auf eine Erhöhung bzw. Verminderung des Ereignisrisikos

Mittels univariater Cox-Regressions-Analyse wurde der Einfluss verschiedener Variablen auf eine Erhöhung bzw. Verminderung des Ereignisrisikos ermittelt. Es zeigten sich geschlechtsspezifische Unterschiede im Einfluss der Variablen (siehe Tabelle 3.11 auf der nächsten Seite). Bei Frauen mit Vorhofflimmern wurde eine 3-fache Risikoerhöhung (2,9; KI: 1,4; 6,0) für das Eintreten eines Ereignisses beobachtet im Vergleich mit Frauen ohne Rhythmusstörung. Neun von neun Patientinnen mit Vorhofflimmern erlitten ein Ereignis; es handelte sich in fünf Fällen um den Tod der Betroffenen. Bei Männern hingegen wurde kein Einfluss von Vorhofflimmern auf das Ereignis-Risiko festgestellt. Die Diagnose Hyperlipidämie war bei beiden Geschlechtern mit längerem ereignisfreien Überleben assoziiert. Das Vorhandensein von Beta1-Autoantikörpern hatte keinen Einfluss auf das Eintreten eines Ereignisses, eine Behandlung mit Immunadsorptions-Therapie verhalf jedoch Männern zu einer signifikanten Risikoreduktion. Bei Frauen erreichte eine vergleichbar starke Verminderung des Ereignisrisikos wohl aufgrund der niedrigen Fallzahlen keine statistischen Signifikanz.

In der multivariaten Cox-Regressions-Analyse wurden die wichtigsten Einflussfaktoren auf das Ereignisrisiko zu einem multivariaten Modell der Ereigniswahrscheinlichkeit zusammengesetzt. Die in der univariaten Analyse ermittelten Variablen mit dem stärksten Einfluss auf das Ereignisrisiko bei beiden Geschlechtern gingen in das multivariate Modell ein. In einem statistischen forward-backward-Verfahren wurden schrittweise Variablen eliminiert, bis nur die sechs stärksten Ereignisprädiktoren bei Männern und die drei stärksten Ereignisprädiktoren bei Frauen in der Analyse verblieben. Die stärksten unabhängigen Prädiktoren für den Eintritt eines Ereignisses waren bei beiden Geschlechtern die RVEF, die Diagnose Hyperlipidämie und der nach Henry korrigierte LVEDD. Alter bei Erstvorstellung, Belastungsdyspnoe und Immunadsorptions-Therapie waren zusätzliche Prädiktoren bei männlichen Patienten (siehe Tabelle 3.12 auf Seite 29).

Da die univariate Analyse einen sehr starken Einfluss von Vorhofflimmern

	Odds Ratio (Konfidenzintervall)		p	
	F	M	F	M
Alter bei EU	1,02 (0,99; 1,05)	1,01 (1,00; 1,02)	NS	NS
NYHA I oder II	0,44 (0,24; 0,81)	0,55 (0,44; 0,69)	0,008	<0,001
Belastungsdyspnoe	2,52 (1,32; 4,79)	1,61 (1,28; 2,01)	0,005	<0,001
BMI	0,98 (0,93; 1,04)	0,97 (0,94; 1,00)	NS	NS
LVEDD (korrigiert)	1,02 (1,00; 1,03)	1,01 (1,01; 1,02)	0,033	<0,001
LA (korrigiert)	1,01 (1,00; 1,02)	1,01 (1,01; 1,02)	NS	<0,001
LVEF	0,94 (0,91; 0,98)	0,96 (0,94; 0,97)	0,003	<0,001
RVEF	0,97 (0,95; 0,99)	0,97 (0,96; 0,98)	0,004	<0,001
VO2max	0,97 (0,89; 1,05)	0,92 (0,89; 0,96)	NS	<0,001
Clearance	1,00 (0,99; 1,01)	0,99 (0,99; 1,00)	NS	<0,001
Sinusrhythmus	0,00 (0,21; 0,72)	1,01 (0,79; 1,29)	0,003	NS
Vorhofflimmern	2,91 (1,41; 6,00)	1,13 (0,76; 1,69)	0,005	NS
Diabetes mellitus	0,68 (0,31; 1,50)	0,92 (0,70; 1,19)	NS	NS
Hyperlipidämie	0,28 (0,13; 0,62)	0,50 (0,39; 0,64)	0,002	<0,001
Beta1-Autoantikörper	1,16 (0,98; 1,37)	1,03 (0,97; 1,09)	NS	NS
Immunadsorption	0,48 (0,15; 1,53)	0,41 (,28; 0,61)	NS	<0,001

Tabelle 3.11: Erhöhung bzw. Verminderung des Ereignisrisikos bei Frauen (F) und Männern (M). Die Werte der untersuchten Variablen stammen aus der ersten am DHZB durchgeführten Untersuchung. Odds Ratio: Maßzahl für die Erhöhung bzw. Verminderung des Ereignisrisikos; eine Odds Ratio >1 bedeutet eine Erhöhung, eine Odds Ratio <1 eine Verminderung des Risikos. Bei den wuantitativen Variablen Alter, BMI, LVEDD, LA, LVEF, RVEF, VO2max und Clearance gilt die Odds Ratio jeweils pro Einheit Zunahme. VO2max: maximale Sauerstoffaufnahme. Für Daten, die als korrigiert bezeichnet sind vgl. „Datenbearbeitung“ im Kapitel „Patienten und Methoden“. P-Wert: Irrtumswahrscheinlichkeit bei der Festlegung der Odds Ratio. Bei $p \leq 0,05$ kann davon ausgegangen werden, dass die Odds Ratio verlässlich ist.

	Odds Ratio (Konfidenzintervall)		p	
	F	M	F	M
LVEDD (korrigiert)	1,03 (1,01; 1,04)	1,02 (1,01; 1,02)	<0,001	<0,001
RVEF	0,96 (0,94; 0,98)	0,97 (0,96; 0,98)	<0,001	<0,001
Hyperlipidämie	0,16 (0,06; 0,40)	0,58 (0,45; 0,76)	<0,001	<0,001
Alter bei EU		1,02 (1,00; 1,03)		0,009
Belastungsdyspnoe		1,54 (1,21; 2,00)		<0,001
Immunadsorption		0,42 (0,27; 0,64)		<0,001

Tabelle 3.12: Signifikante Prädiktoren für den Eintritt eines Ereignisses bei Frauen (F) und Männern (M). Odds Ratio: Maßzahl für die Erhöhung bzw. Verminderung des Ereignisrisikos; eine Odds Ratio >1 bedeutet eine Erhöhung, eine Odds Ratio <1 eine Verminderung des Risikos. Bei LVEDD, RVEF und Alter gilt die Odds Ratio jeweils pro mm, % bzw. Jahr Zunahme. Für Daten, die als korrigiert bezeichnet sind vgl. „Datenbearbeitung“ im Kapitel „Patienten und Methoden“. P-Wert: Irrtumswahrscheinlichkeit bei der Festlegung der Odds Ratio. Bei $p \leq 0,05$ kann davon ausgegangen werden, dass die Odds Ratio verlässlich ist.

	Odds Ratio (Konfidenzintervall)	p
LVEF (pro % Zunahme)	0,94 (0,89; 0,98)	0,003
Hyperlipidämie	0,31 (0,06; 0,40)	0,007
Vorhofflimmern	3,36 (1,52; 7,20)	0,002

Tabelle 3.13: Signifikante Prädiktoren für den Eintritt eines Ereignisses bei Frauen, modifiziertes Modell. Odds Ratio: Maßzahl für die Erhöhung bzw. Verminderung des Ereignisrisikos; eine Odds Ratio >1 bedeutet eine Erhöhung, eine Odds Ratio <1 eine Verminderung des Risikos. P-Wert: Irrtumswahrscheinlichkeit bei der Festlegung der Odds Ratio. Bei $p \leq 0,05$ kann davon ausgegangen werden, dass die Odds Ratio verlässlich ist.

auf das Ereignisrisiko bei Frauen gezeigt hatte, wurde das multivariate Modell für weibliche Patienten modifiziert und die Variable Vorhofflimmern mit aufgenommen. Das modifizierte Modell enthielt als stärkste unabhängige Prädiktoren für den Eintritt eines Ereignisses bei Frauen die drei Variablen LVEF, Hyperlipidämie und Vorhofflimmern (siehe Tabelle 3.13).

3.3 Geschlechterunterschiede im ereignisfreien Verlauf

3.3.1 Verlauf der klinischen Befunde und der Ergebnisse apparativer Untersuchungen

Von insgesamt 464 Patienten – davon 62 Frauen und 402 Männer – lagen Daten zur Verlaufsbeobachtung zu drei aufeinander folgenden Untersuchungszeitpunkten vor. Es wurde eine univariate Varianzanalyse mit wiederholten Messungen vorgenommen. Sie diente dazu, den Einfluss der Faktoren Geschlecht und Zeit auf die Werte zu beurteilen, sowie eine eventuelle Wechselwirkung beider Faktoren – und damit einen echten Geschlechterunterschied im Verlauf der Werte – festzustellen. In der Untersuchung des Einflusses von Geschlecht und Zeit auf wichtige klinische und apparative Befunde konnte für die LVEF und den LVEDD (korrigiert nach Henry) kein Geschlechtseffekt über alle drei Messpunkte hinweg beobachtet werden. Es wurde jedoch ein signifikanter Zeiteffekt ($p < 0,001$) im Sinne einer Verbesserung der Werte beider Geschlechter von Untersuchungszeitpunkt 1 bis Untersuchungszeitpunkt 3 festgestellt. Bei beiden Parametern konnte keine signifikante Wechselwirkung zwischen Zeit- und Geschlechtseffekten gezeigt werden, was darauf hindeutet, dass sich Frauen und Männer im Verlauf dieser Parameter nicht unterschieden. Ein Trend zu stärkerer Verkleinerung des LVEDD bei Frauen erreichte keine statistische Signifikanz (siehe Abbildung 3.5 auf der nächsten Seite). Für die RVEF und für den linksatrialen Durchmesser wurde kein Zeiteffekt, jedoch ein signifikanter Geschlechtseffekt über alle drei Untersuchungszeitpunkte hinweg beobachtet. Eine Wechselwirkung von Zeit- und Geschlechtseffekten wurde nicht festgestellt, d.h. RVEF und LA verhielten sich im Verlauf bei Frauen und Männern nicht unterschiedlich. Es bestand jedoch zu allen Untersuchungszeitpunkten ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten weiblicher und männlicher Patienten (siehe Abbildung 3.6 auf der nächsten Seite). Die Sauerstoffaufnahme in der Ergospirometrie wurde weder durch Geschlechts- noch durch Zeiteffekte in ihrem Verlauf beeinflusst. Eine Wechselwirkung zwischen beiden Effekten und somit ein Geschlechtsunterschied im Verlauf

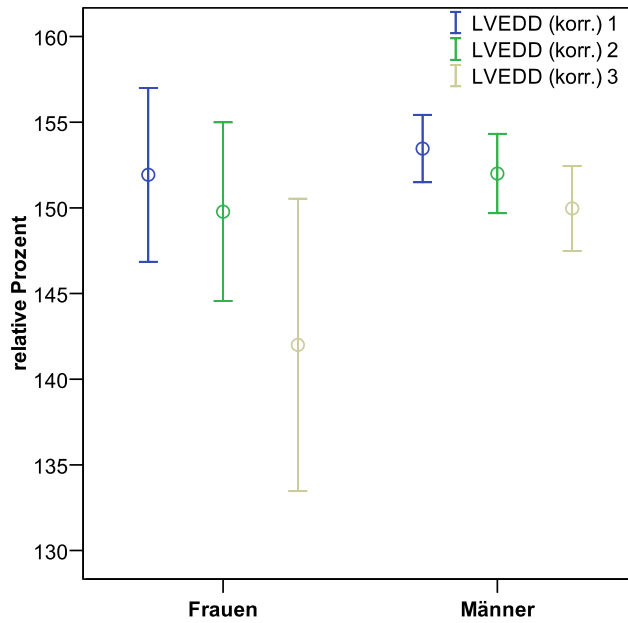


Abbildung 3.5: LVEDD im Verlauf bei Frauen und Männern zu drei verschiedenen Untersuchungszeitpunkten. Die Balken zeigen das 95% Konfidenzintervall.

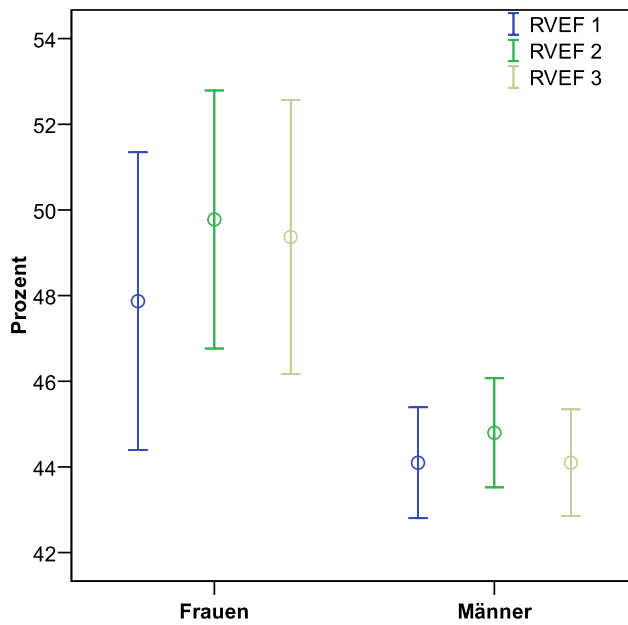


Abbildung 3.6: RVEF im Verlauf bei Frauen und Männern zu drei verschiedenen Untersuchungszeitpunkten. Die Balken zeigen das 95% Konfidenzintervall.

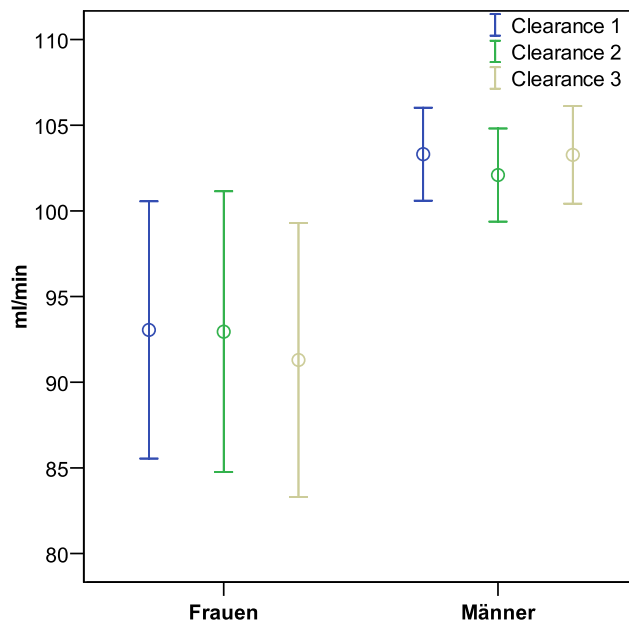


Abbildung 3.7: Kreatinin-Clearance im Verlauf bei Frauen und Männern zu drei verschiedenen Untersuchungszeitpunkten. Die Balken zeigen das 95% Konfidenzintervall.

der Sauerstoffaufnahme steht zu vermuten, erreichte aber keine statistische Signifikanz.

Die Kreatinin-Clearance veränderte sich im Beobachtungszeitraum bei beiden Geschlechtern nicht signifikant. Es wurde jedoch ein signifikanter Geschlechtseffekt über alle drei Untersuchungszeitpunkte hinweg festgestellt ($p = 0,008$), d.h. Frauen und Männer unterschieden sich über alle Zeitpunkte hinweg in ihrer Kreatinin-Clearance. Eine Wechselwirkung zwischen beiden Effekten bestand nicht, die Clearance-Werte verhielten sich demnach bei Frauen und Männern in ihrem Verlauf gleich (siehe Abbildung 3.7). Zur statistischen Auswertung per Varianzanalyse wurde die NYHA-Klassifikation wie eine quantitative Variable behandelt. Es zeigte sich ein signifikanter Zeiteffekt ($p \leq 0,001$) und ein ebenfalls signifikanter Geschlechtseffekt ($p = 0,029$), jedoch keine Wechselwirkung zwischen beiden Effekten und somit kein Geschlechterunterschied im Verlauf der Werte der NYHA-Klassifikation (siehe Abbildung 3.8 auf der nächsten Seite).

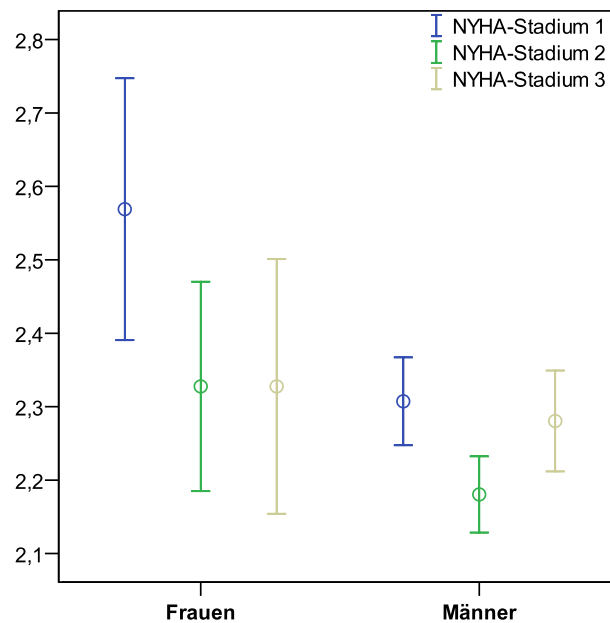


Abbildung 3.8: NYHA–Stadium im Verlauf bei Frauen und Männern zu drei verschiedenen Untersuchungszeitpunkten. Die Balken zeigen das 95% Konfidenzintervall.

3.3.2 Verlauf der Medikamentenverschreibung

Der Verlauf der Medikamentenverschreibung bei Frauen und Männern wurde mit dem McNemar–Test zur Untersuchung verbundener Stichproben analysiert. Die bei Erstvorstellung angegebenen Medikamente spiegeln das Verschreibungsverhalten der ambulant behandelnden Ärzte, während die Medikamentenverschreibung bei Letztvorstellung dem Behandlungsplan des DHZB entspricht. Es zeigten sich geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Medikamentenverschreibung im Verlauf von der Erstvorstellung bis zur Letztvorstellung der Patienten (siehe Tabelle 3.14 auf Seite 35).

Die Verschreibung von ACE–Hemmern wurde bei männlichen Patienten signifikant von 90% auf 83% reduziert, während männliche Patienten gleichzeitig signifikant häufiger (Steigerung von 6% auf 16%) Angiotensin–Rezeptor–Blocker erhielten. Bei weiblichen Patienten blieb die Verschreibung beider Medikamente im Verlauf konstant. Die Verschreibung von Herzglykosiden wie Digoxin oder Digitoxin wurde bei männlichen Patienten leicht

gesteigert und bei weiblichen Patienten von 80% auf 69% erniedrigt; beide Veränderungen der Verschreibungsrate erreichten aber keine statistische Signifikanz. Aldosteronantagonisten und Statine wurden bei beiden Geschlechtern zur Letztuntersuchung signifikant häufiger verschrieben als zur Erstvorstellung im DHZB. Die Verwendung von Betablockern wurde von 57% bei Frauen und 55% bei Männern auf etwa 80% bei beiden Geschlechtern gesteigert.

Die Verschreibung von Vitamin-K-Antagonisten wurde ebenfalls bei beiden Geschlechtern signifikant gesteigert, wobei weibliche Patienten bei Letztuntersuchung trotzdem seltener mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt waren als männliche Patienten (60% der Frauen vs. 69% der Männer). Andere Antikoagulanzen wie zum Beispiel Heparin wurden bei weiblichen und männlichen Patienten ähnlich selten verwendet, ihr Verschreibungsumfang änderte sich im Verlauf der Untersuchungen nicht signifikant. Es fiel auf, dass ein deutlicher Geschlechterunterschied bei der Antikoagulanzen-Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern bestand. 74% der männlichen Patienten mit Vorhofflimmern erhielten Vitamin-K-Antagonisten, wohingegen nur 56% der weiblichen Patienten mit Vorhofflimmern entsprechend behandelt wurden. Bei männlichen Patienten gab es einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Vorhofflimmern und der Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten ($p \leq 0,001$), bei weiblichen Patienten fehlte dieser Zusammenhang ($p = 0,404$).

3.4 Geschlechterunterschiede beim Matching von Spendern und Empfängern bei Herztransplantation

3.4.1 Häufigkeit eines Blutgruppen-Mismatch

Die Auswahl passender Spender-Organen im Falle einer Herztransplantation wurde für weibliche bzw. männliche Patienten in der vorliegenden Patientengruppe verglichen. Das Matching von Organ-Spender und Organ-Empfänger bei Herztransplantation bezieht mindestens die ABO-Blutgruppe, sowie Kör-

	Fälle gültig		% pos. U1		% pos. U3		p	
	F	M	F	M	F	M	F	M
ACE-Hemmer	62	402	83	90	90	83	NS	<0,001
ARB	62	402	9	6	10	16	NS	<0,001
Betablocker	62	402	57	55	81	80	0,008	<0,001
Schleifendiuretika	62	402	75	71	73	73	NS	NS
Thiazide	62	402	25	32	34	44	NS	<0,001
Aldosteronantagonisten	62	402	39	36	65	59	0,007	<0,001
Glykoside	62	402	80	77	69	82	NS	NS
Antiarrhythmika	62	402	11	17	10	25	NS	<0,001
Statine	62	402	10	12	23	25	<0,001	<0,001
andere Lipidsenker	62	402	0	1	2	3	NS	NS
ASS	62	402	20	16	11	9	NS	0,002
Vit.-K-Antagonisten	62	402	49	55	60	69	0,019	<0,001
andere Antikoagulanzen	62	402	7	3	2	3	NS	NS
Insulin	62	402	3	4	8	13	NS	<0,001
orale Antidiabetika	62	402	5	9	5	12	NS	0,029

Tabelle 3.14: Verlauf der Medikamentenverschreibung bei Frauen (F) und Männern (M) zum Zeitpunkt der Erst- und Letztuntersuchung (U1 und U3). ARB = Angiotensin-Rezeptor-Blocker, Vit.-K-Antagonisten = Vitamin-K-Antagonisten. P-Wert: Vergleich zwischen Werten der Erst- und Letztuntersuchung bei Frauen und Männern mittels McNemar-Test.

pergröße und Gewicht mit ein. In Ausnahmefällen kann das Herz eines Organ-Spenders mit der Blutgruppe 0 auch für Empfänger mit einer anderen Blutgruppe verwendet werden. Solche Ausnahmefälle kamen in der untersuchten Patientengruppe bei männlichen Patienten bei insgesamt einem von 104 Patienten vor (1,0% der Fälle). Bei weiblichen Patienten hingegen kam es deutlich häufiger – bei 2 von 27 Patientinnen (7,4% der Fälle) – zu einem derartigen Vorgehen.

3.4.2 Organ-Angebot für Frauen bzw. Männer

Das Organ-Angebot für weibliche bzw. männliche Patienten im Bezug auf das Matching von Körpergröße und Gewicht sollte für die vorliegende Patientengruppe untersucht werden. Größen- und Gewichtsunterschiede bis etwa 20% werden beim Matching von Spender und Empfänger eines Organs zur Herztransplantation toleriert [27]. Da Teile der Patientengruppe während fast 20 Jahren beobachtet wurden, wurde ein repräsentativer Abschnitt

des Beobachtungszeitraumes zur Analyse des Organ-Angebots ausgewählt. Sämtliche Organ-Angebote vom 01.01.2000 bis zum 31.03.2000 wurden systematisch aufgezeichnet. Die Größen- und Gewichts-Daten dieser potentiellen Organ-Spender wurden mit den Größen- und Gewichts-Daten potentieller Organ-Empfänger verglichen, die im genannten Zeitraum zur Herztransplantation gelistet waren.

Im Bezug auf die Verteilung der Körpergrößen von Organ-Spendern und potentiellen Organ-Empfängern zeigte sich eine Häufung von Spendern und männlichen Empfängern im Bereich über 160 cm Körpergröße. Weibliche Empfänger waren gehäuft kleiner als 160 cm groß. Das Organ-Angebot im Bezug auf die Körpergröße ist demnach im Trend besser geeignet für männliche Empfänger (siehe Abbildung 3.9 auf der nächsten Seite). Der Vergleich der Verteilung des Körpergewichts potentieller Spender und Empfänger zeigte ein ähnliches Ergebnis (siehe Abbildung 3.10 auf Seite 38).

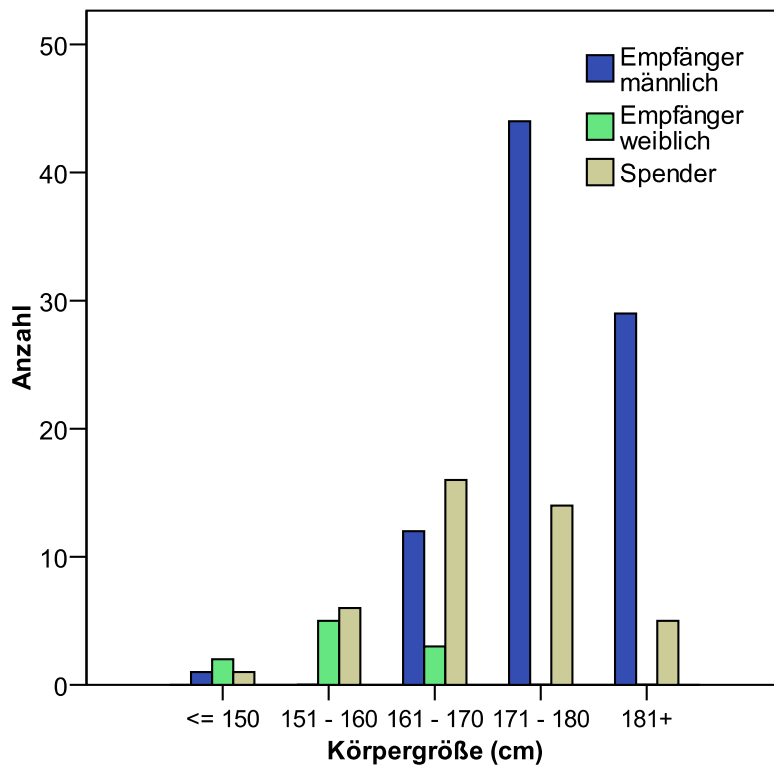


Abbildung 3.9: Größenverteilung potentieller Organ-Spender und Organ-Empfänger. Weibliche und männliche Empfänger entsprechen Personen, die im ersten Quartal des Jahres 2000 im DHZB zur Herztransplantation gelistet waren. Als Spender wurden Personen bezeichnet, deren Herzen im selben Zeitraum dem DHZB zur Transplantation angeboten worden waren.

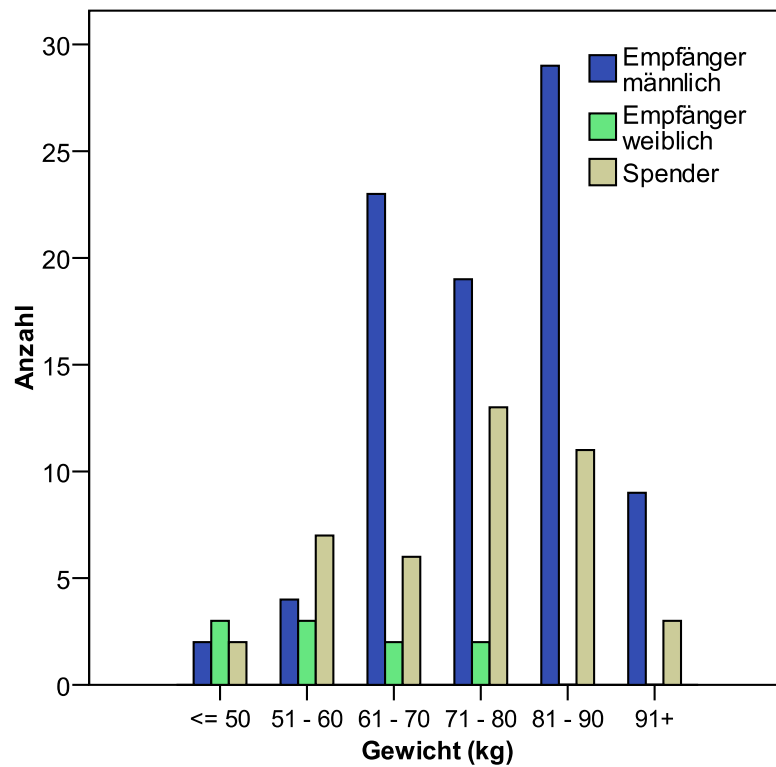


Abbildung 3.10: Gewichtsverteilung potentieller Organ-Spender und Organ-Empfänger. Weibliche und männliche Empfänger entsprechen Personen, die im ersten Quartal des Jahres 2000 im DHZB zur Herztransplantation gelistet waren. Als Spender wurden Personen bezeichnet, deren Herzen im selben Zeitraum dem DHZB zur Transplantation angeboten worden waren.

Kapitel 4

Diskussion

In der vorgelegten Studie wurden Geschlechterunterschiede bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie, die sich zur Herztransplantation vorstellten, untersucht. Mit 702 Patienten ist dies die größte diesbezüglich untersuchte Gruppe in Deutschland. Ziel war es, Geschlechterunterschiede in der klinischen Manifestation, der zur Herztransplantation vorgestellten Patienten herauszufinden und den Verlauf bis Transplantation oder dem Eintreten eines anderen Endpunktes, wie Implantierung eines Assist-Device oder Tod auf der Warteliste, zu analysieren. Es zeigte sich, dass Frauen und Männer sich in mehreren Teilbereichen unterschieden – bei gleicher LVEF hatten Frauen eine stärker ausgeprägte Symptomatik, seltener Vorhofflimmern, kleinere linksatriale Durchmesser, seltener Diabetes mellitus, seltener Beta1-Autoantikörper. Im Trend erhielten Frauen bei Erstuntersuchung weniger häufig ACE-Hemmer und, wie die Männer, zu selten Betablocker. Dies wurde im Verlauf der Behandlung im DHZB angeglichen. Während bei Männern ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Vorhofflimmern und der Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten bestand, konnte dieser Zusammenhang bei Frauen nicht nachgewiesen werden. Frauen wurden signifikant schneller transplantiert als Männer. Die Ergebnisse im Bezug auf die klinische Präsentation, im Bezug auf den Verlauf bis Herztransplantation und im Bezug auf die wichtigsten prognostischen Parameter werden im folgenden diskutiert.

4.1 Geschlechterunterschiede in der klinischen Präsentation

4.1.1 Symptomatik und apparative Untersuchungen

Frauen bzw. Männer unterschieden sich erheblich in ihrer klinischen Präsentation bei Erstvorstellung. Trotz signifikant höherer RVEF, häufigerem Sinusrhythmus und gleicher LVEF, zeigten Frauen eine stärkere Symptomatik in Form eines höheren NYHA-Stadiums und eine schlechtere Sauerstoffaufnahme in der Ergospirometrie, sowie eine stärker eingeschränkte Nierenfunktion. Es stellt sich die Frage, warum weibliche DCM-Patienten in deutlich schlechterem Zustand im Deutschen Herzzentrum Berlin vorgestellt werden als männliche Patienten.

Ein schnelleres Fortschreiten der Erkrankung bei Frauen kann nicht unterstellt werden. Das Intervall vom Krankheitsbeginn bis zur Erstuntersuchung war bei Frauen im Trend mit $4,8 \pm 0,6$ Jahren länger als bei Männern mit $3,7 \pm 0,2$ Jahren. Das bedeutet, dass sie eher mehr Zeit für die Entwicklung von Symptomen hatten, sie aber trotzdem erst später im Krankheitsverlauf mit stärker ausgeprägter Symptomatik vorgestellt wurden. Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen könnte im Zuweisungsverhalten der behandelnden Ärzte liegen. Die Gleichheit der LVEF bei Frauen und Männern bei Erstvorstellung lässt vermuten, dass die überweisenden Ärzte sich in ihrer Zuweisungsentscheidung stark an diesem echokardiographischen Funktionsparameter orientiert und der klinischen Situation des Patienten weniger Beachtung geschenkt haben. Da Frauen ihre LVEF im Rahmen einer Herzinsuffizienz aber häufig länger aufrecht erhalten können als Männer [22, 77], erscheint es wahrscheinlich, dass sie sich bei gleich stark erniedrigter LVEF in einem fortgeschrittenerem Stadium der Erkrankung und in schlechterem klinischen Zustand befinden.

4.1.2 Vorhofgröße und Vorhofflimmern

Es ist bemerkenswert, dass männliche Patienten im Mittel nach Standardisierung für Alter und Körperoberfläche über alle drei Untersuchungszeitpunkte hinweg deutlich höhere linksatriale Durchmesser aufwiesen als weibliche Patienten. Mehrere Studien liefern Hinweise, dass Geschlechterunterschiede in der Vorhofgröße bei gesunden Patienten bzw. bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion zu einem großen Teil auf unterschiedliche Körpergrößen zurückgeführt werden können [3, 37, 56, 80]. Durch Standardisierung auf die Körperoberfläche wäre zu erwarten, dass diese Unterschiede verschwinden würden. Bei der untersuchten Patientengruppe war das aber nicht zu beobachten. Neben den größeren linken Vorhöfen fiel bei Männern auch das signifikant häufigere Auftreten von Vorhofflimmern auf (23% bei Männern, 9% bei Frauen). Es liegt nahe, einen Zusammenhang zwischen beiden Phänomenen zu vermuten. Ein solcher Zusammenhang konnte aber in dieser Studie nicht statistisch belegt werden, Patienten mit Vorhofflimmern hatten keine signifikant größeren Vorhofdurchmesser.

Bei weiblichen Patienten mit Vorhofflimmern wurde ein 3-fach erhöhtes Risiko für ein Ereignis beobachtet, wobei das eingetretene Ereignis in fünf von neun Fällen der Tod der Betroffenen war. Das Ereignis-Risiko von männlichen Patienten wurde durch das Auftreten von Vorhofflimmern nicht beeinflusst. Weibliche DCM-Patienten mit Vorhofflimmern stellen demnach eine Hochrisiko-Gruppe dar und sollten besonders engmaschig betreut und gegebenenfalls frühzeitig herztransplantiert werden.

4.1.3 Prävalenz von Diabetes mellitus

Die Prävalenz von Diabetes mellitus war bei Frauen in der untersuchten Patientengruppe signifikant geringer als bei Männern (14% vs. 23%). Bei beiden Geschlechtern wurde im Vergleich mit der gleichaltrigen Allgemeinbevölkerung eine relativ hohe Diabetes-Prävalenz beobachtet. In einer bevölkerungsbasierenden Untersuchung in Süddeutschland (KORA-Survey 2000), beobachteten Rathmann et al. eine Prävalenz des bekannten Diabetes mellitus in der Altersgruppe von 55 bis 74 Jahren von ca. 8% bei Frauen und 9% bei Männern. Die

Zahl unentdeckter Diabetes-Fälle war in dieser Studie in etwa ebenso hoch wie die Zahl bekannter Fälle, sodass insgesamt von einer Diabetes-Prävalenz von 18,7% bei Männern und 14,8% bei Frauen ausgegangen werden kann [58].

Die geschlechterübergreifend hohe Diabetes-Prävalenz unter den Patienten der vorliegenden Studie könnte einerseits durch den Zusammenhang von linksventrikulärer Dysfunktion und Diabetes erklärt werden – wie ihn z. B. Kannel et al. im Jahre 1998 beschrieben haben [36] – sowie andererseits durch die Aufdeckung unentdeckter Diabetesfälle im Rahmen der DCM-Diagnostik.

Das signifikant seltenere Auftreten von Diabetes mellitus bei den Frauen unseres Kollektivs lässt sich jedoch nicht erklären. Einen möglichen Erklärungsansatz stellt das Zuweisungsverhalten der behandelnden Ärzte dar. Möglicherweise wurden weibliche DCM-Patienten mit Diabetes mellitus eher als ungeeignet für eine Herztransplantation angesehen und deshalb seltener im Herzzentrum zur Evaluation der Indikation einer Herztransplantation vorgestellt.

4.1.4 Einfluss von Hyperlipidämie auf das Überleben

Hyperlipidämie stellt einen klassischen kardiovaskulären Risikofaktor dar. Es liegt nahe, bei betroffenen DCM-Patienten negative Auswirkungen der Fettstoffwechselstörung auf die kardiale Funktion und somit das Überleben zu erwarten. Die Diagnose „Hyperlipidämie“ war allerdings in der vorliegenden Studie bei beiden Geschlechtern mit längerem ereignisfreien Überleben assoziiert. Die tatsächlichen Blutfettwerte der Patienten lagen dem DHZB leider nicht vor. Es konnte somit nur der Zusammenhang der Diagnose „Hyperlipidämie“ die in den jeweiligen Arztbriefen vermerkt war, mit der Dauer des ereignisfreien Überlebens ausgewertet werden.

Aus Untersuchungen an chronisch kranken Patienten ist bekannt, dass höhere Blutfettwerte einen günstigen Einfluss auf die Prognose eines Patienten haben können. Kalantar-Zadeh et al. werten dieses scheinbare Paradoxon als ein Zusammenspiel zweier konkurrierender Risikofaktoren – einerseits die Überernährung als Langzeit-Risikofaktor, aber kurzfristig gesehen protektiver Faktor, und andererseits die Unterernährung als schnell wirkende Todesur-

sache [35]. Möglicherweise lässt sich das längere ereignisfreie Überleben der Patienten mit der Diagnose „Hyperlipidämie“ als Ausdruck eines relativ guten Ernährungszustandes dieser Patienten und eines somit bestehenden Schutzes gegen kardiale Kachexie verstehen.

4.1.5 Beta1–Autoantikörper

Das signifikant häufigere Auftreten von Beta1–Autoantikörpern bei Männern in der untersuchten Patientengruppe erscheint auffällig. Ein Großteil der bekannten Autoimmun–Erkrankungen tritt häufiger bei Frauen auf und es wird vermutet, dass Östrogene die sogenannte Th2–Antwort des Immunsystems begünstigen, die auf Antikörper–Produktion ausgerichtet ist [25, 78]. Es gibt Hinweise darauf, dass Autoantikörper auch bei einigen anderen Autoimmunerkrankungen wie Lupus erythematoses und autoimmunologisch bedingten Schilddrüsenarkrankungen häufiger bei Frauen auftreten [26, 52], wohingegen sie bei der rheumatoiden Arthritis häufiger bei männlichen Patienten aufzutreten scheinen [33].

Bei menschlichen DCM–Patienten wurden bisher in Abhängigkeit von der Screening–Strategie in 26% bis 95% der Fälle Autoantikörper gegen den Beta1–Rezeptor entdeckt [14, 32, 42, 46, 79]. Störk et al. untersuchten 65 Patienten mit DCM und fanden bei 26% der Patienten Beta1–Autoantikörper [70]. Eine Untersuchung der Sera von 104 Patienten mit idiopathischer DCM von Iwata et al. zeigte ein Auftreten von Beta1–Autoantikörpern bei 38% der Patienten [31]. Geschlechterunterschiede in der Prävalenz von Beta1–Autoantikörpern wurden bis dato möglicherweise aufgrund zu geringer Fallzahlen nicht publiziert. In der vorliegenden Studie wurden bei 343 (49%) der Patienten Beta1–Autoantikörper beobachtet. Das deutlich häufigere Auftreten der Autoantikörper bei männlichen Patienten (52% vs. 31% bei weiblichen Patienten) stellt einen interessanten Ansatzpunkt für weitere Studien dar.

4.2 Früherer Zeitpunkt der Herztransplantation bei Frauen

Der frühere Zeitpunkt der Herztransplantation bei weiblichen Patienten in der untersuchten Patientengruppe stellt eines der zentralen Ergebnisse der vorliegenden Studie dar. Es stellt sich die Frage, warum weibliche DCM-Patienten im DHZB früher transplantiert werden. Gibt es mehr passende Spender-Herzen für Frauen?

Das Matching von Organ-Spender und Organ-Empfänger bezieht mindestens die ABO-Blutgruppe, sowie Körpergröße und Gewicht mit ein. Größen- und Gewichtsunterschiede bis etwa 20% werden toleriert [27]. Um eine orientierende Antwort zu finden, wurden die Daten zu Organ-Angeboten für Herztransplantationen im ersten Quartal des Jahres 2000 ausgewertet. Es zeigte sich, dass der Grund für die kürzere Wartezeit auf ein Organ bei weiblichen Patienten nicht in einem besseren Organ-Angebot aufgrund geringerer Körpergröße oder ähnlichem zu finden ist. Auch die Analyse der Häufigkeit von Blutgruppen-Mismatches bei weiblichen bzw. männlichen Transplantierten in der untersuchten Patientengruppe ergab keinen Hinweis auf eine bessere Verfügbarkeit passender Spender-Herzen für weibliche Patienten. Es wurde im Gegenteil bei Frauen häufiger auf ein Organ der Blutgruppe 0 zurückgegriffen und damit ein Blutgruppen-Mismatch in Kauf genommen als bei Männern.

Einleuchtend erscheint die Erklärung, dass weibliche Patienten mit DCM in einem späteren Krankheitsstadium bzw. mit schwererer klinischer Symptomatik im Deutschen Herzzentrum Berlin vorgestellt werden als männlichen Patienten, weshalb sie aus medizinischen Gründen schneller transplantiert werden müssen. Es liegt die Vermutung nahe, dass weibliche DCM-Patienten nicht frühzeitig genug an ein spezialisiertes Zentrum überwiesen werden.

4.3 Geschlechterunterschiede in der medikamentösen Therapie

Die in anderen Studien beschriebene weniger aggressive und weniger leitliniengerechte [38] Behandlung von weiblichen Patienten konnte nur zum Teil bestätigt werden. Die Therapie mit ACE-Hemmern durch ambulant behandelnde Ärzte wurde schon bei Erstvorstellung im DHZB mit 83% bei Frauen und 90% bei Männern angemessen häufig angewandt. Im Verlauf der Betreuung durch das DHZB wurde die Einnahme von ACE-Hemmern bei männlichen Patienten zugunsten der Einnahme von Angiotensin-Rezeptor-Blockern reduziert. Bei weiblichen Patienten blieb die Einnahme von ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptor-Blockern konstant. Die Verwendung von Digitalis wurde bei Frauen im Trend eingeschränkt und blieb bei Männern gleich. Eine unzureichende Verschreibung von Betablockern zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung bei Frauen und Männern wurde im Laufe der Betreuung im Deutsche Herzzentrum Berlin erkannt und der Verschreibungsumfang wurde dementsprechend gemäß den aktuellen Leitlinien stark erhöht. Auch die Statintherapie wurde im Herzzentrum häufiger verschrieben, was wohl unter anderem den neueren Erkenntnissen über positive Effekte von Statinen auf den Verlauf der dilatativen Kardiomyopathie Rechnung trägt [19, 53].

Bemerkenswert ist jedoch die deutlich unzureichende Behandlung von weiblichen Patienten mit Vorhofflimmern. Im Gegensatz zu ca. 75% der männlichen Patienten mit Vorhofflimmern, die mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt wurden, erhielt nur die Hälfte der weiblichen Patienten mit Vorhofflimmern diese Therapie. Im Zusammenhang mit dem ca. 5-fach erhöhten Risiko eines kardioembolischen Hirninfarkts bei Patienten mit Vorhofflimmern [67] und einer bei Frauen mit Vorhofflimmern höheren Wahrscheinlichkeit eines thromboembolischen Ereignisses im Vergleich zu Männern mit Vorhofflimmern [21], muss die Indikation zu einer derart niedrigen Behandlungsrate bei weiblichen Patienten kritisch geprüft werden. Es sollte zu einem Überdenken der medikamentösen Behandlungsstrategie bei weiblichen DCM-Patienten mit Vorhofflimmern kommen.

4.4 Methodische Einschränkungen

Die Aussagekraft der vorliegenden Studie ist durch verschiedene Faktoren limitiert. Aufgrund der retrospektiv erfolgten Datenerhebung konnte nicht in allen Fällen die wünschenswerte Vollständigkeit der Daten erreicht werden. In den Ergebnistabellen wurde deshalb immer auch die Anzahl gültiger Fälle angegeben, die in eine statistische Berechnung mit eingingen. Wichtige Informationen zur Untersuchung der Interaktion zwischen weiblichen Geschlechtshormonen und DCM wie z.B. die Schwangerschaftsanamnese, der Menopause-Status, oder die Einnahme von Hormonersatztherapeutika waren in den Patientenakten nicht dokumentiert worden und standen somit für die Auswertung nicht zur Verfügung.

Die Kardiomyopathien sind eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, deren Definition und Nomenklatur im Wandel begriffen ist. Trotz zahlreicher schon erfolgter Klassifikations-Versuche [1, 48, 64, 73, 74], finden sich immer noch beträchtliche Überlappungen der einzelnen Kardiomyopathie-Entitäten, die die Diagnosestellung der DCM erschweren. In der vorliegenden Studie wurde die Diagnose „DCM“ im Einklang mit der neuesten Kardiomyopathie-Klassifikation von Maron et al. aus dem Jahr 2006 gestellt [48].

Des Weiteren ist die DCM selbst ein heterogenes Krankheitsbild, das auf sehr verschiedenartigen pathophysiologischen Wegen (infektiös, toxisch, autoimmun, familiär) entstehen kann. Geschlechterunterschiede, die im Rahmen der DCM beobachtet werden, könnten somit auch Ausdruck einer unterschiedlichen Verteilung der Erkrankungs-Ursachen bei Frauen bzw. Männern sein.

Kapitel 5

Zusammenfassung

Die vorgelegte Studie liefert einige neue Erkenntnisse im Hinblick auf Geschlechterunterschiede bei Patienten mit terminaler dilatativer Kardiomyopathie. Mit einem Umfang von 702 Patienten handelt es sich um die größte diesbezügliche Untersuchung in Deutschland. Ziel der Studie war es, Geschlechterunterschiede in der klinischen Präsentation der Patienten zu erfassen und den Krankheitsverlauf bis Herztransplantation bzw. bis zum Eintreten eines anderen Endpunktes wie Implantierung eines linksventrikulären Assist-Systems oder Tod auf der Warteliste zu analysieren. Es wurden 702 konsekutive DCM-Patienten (110 Frauen, 592 Männer) rekrutiert, die sich im Deutschen Herzzentrum Berlin zur Herztransplantation vorstellten. Sie wurden während einer Gesamtzeit von 3011,9 Patienten-Jahren (0–20,0 Jahre, Mittelwert 4,3 Jahre) beobachtet. Die Diagnose DCM wurde im Einklang mit der AHA-Definition der dilatativen Kardiomyopathie von 2006 nach Ausschluss anderer Ursachen für das Vorliegen einer Herzinsuffizienz gestellt. Etwa 300 Variablen zu Basisparametern, medikamentöser Therapie, Interventionen und Verlauf wurden pro Patient analysiert. Als kombinierter Endpunkt der Studie wurde das Auftreten eines von drei Ereignissen definiert: Tod auf der Warteliste, Herztransplantation oder Implantierung eines Assist-Device. Die statistische Analyse wurde mittels Kaplan-Meier-Statistik, multivariater Regression und Varianzanalyse durchgeführt. Es zeigte sich, dass sich Frauen und Männer in mehreren Teilbereichen unterschieden. Bei gleicher LVEF

hatten Frauen eine stärker ausgeprägte Symptomatik in Form eines höheren NYHA–Stadiums, und eine niedrigere Sauerstoffaufnahme in der Ergospirometrie, sowie eine stärker eingeschränkte Nierenfunktion. Obwohl sie seltener an Vorhofflimmern, Diabetes mellitus und Beta1–Autoantikörpern litten und kleinere linksatriale Durchmesser aufwiesen als Männer, zeigten Frauen ein verschärftes Krankheitsbild. Es steht zu vermuten, dass Frauen erst in einem weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadium von den behandelnden Ärzten zur Transplantation vorgestellt wurden. In diesem Zusammenhang ließe sich auch erklären, warum Frauen deutlich weniger lange Zeit auf der Warteliste für ein Spender–Organ warten mussten und erheblich früher transplantiert wurden als Männer. Frauen und Männer wurden medikamentös in weiten Teilen ähnlich behandelt. Im Trend erhielten Frauen bei Erstuntersuchung jedoch seltener ACE–Hemmer und, wie die Männer, zu selten Betablocker. Dieses Therapiedefizit wurde im Verlauf der Behandlung im Deutschen Herzzentrum Berlin ausgeglichen. Auffällig war die deutlich unzureichende medikamentöse Behandlung von weiblichen Patienten mit Vorhofflimmern. Während ca. 75% der Männer mit Vorhofflimmern Vitamin–K–Antagonisten erhielten, wurden nur etwa die Hälfte der Frauen mit Vorhofflimmern entsprechend behandelt. Bei Frauen erhöhte Vorhofflimmern das Ereignisrisiko 3–fach, wohingegen der Krankheitsverlauf bei Männern durch Vorhofflimmern nicht beeinflusst wurde. Die vorgelegte Studie eröffnet weitere Felder für künftige Forschungsvorhaben. Es gilt die Frage nach der Notwendigkeit einer besonders engmaschigen Betreuung und frühzeitiger Interventionen bei weiblichen DCM–Patienten mit Vorhofflimmern zu beantworten. Außerdem sollten die Gründe für die verspätete Vorstellung weiblicher Patienten zur Herztransplantation identifiziert werden, um gegebenenfalls ein Gegensteuern zu ermöglichen und eine adäquate ärztliche Versorgung von Frauen (und Männern) mit dilatativer Kardiomyopathie gewährleisten zu können.

Anhang A

Abkürzungen

Abkürzung	Erklärung
ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer
AF	atrial fibrillation
AHA	American Heart Association
AP	Angina Pectoris
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
Beta-AR-AB	Beta-Adrenoceptor-Antibodies
BMI	Body Mass Index
CI	Konfidenzintervall
corr.	corrected
DCM	dilatative Kardiomyopathie
d.h.	das heißt
DHZB	Deutsches Herzzentrum Berlin
DM	Diabetes mellitus
EKG	Elektrokardiographie
EU	Erstuntersuchung
F	Frauen
HTX	Herztransplantation
HTN	Hypertonie
IA	Immunadsorption
KB	Krankheitsbeginn

KE	Klappenerkrankungen
LA	linkes Atrium (Durchmesser)
lE	Liter Einatemluft
LVAD	linksventrikuläres Assist-Device
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVESD	linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
M	Männer
MI	Myokardinfarkt
ml	Milliliter
n	Anzahl
NS	nicht signifikant
NYHA	New York Heart Association
or.	oral
PA	pulmonalarteriell
PAR	population attributable risk
pos.	positiv
pro-BNP	pro-brain-natriuretic-peptide
rel.	relativ
RVEF	rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
RVSM	rechtsventrikulärer Schrittmacher
SF	Standardfehler
SM	Schrittmacher
U (1–3)	Untersuchung (1–3)
Vgl.	Vergleich
VHD	valvular heart disease
Vit.-K-Antagonisten	Vitamin-K-Antagonisten
VO ₂ max	maximale Sauerstoffaufnahme (Ergospirometrie)
vs.	versus
VT	ventrikuläre Tachykardie

Danksagung

Ich möchte mich bei Dr. Beate Jurmann, meiner Betreuerin, bedanken. Sie hat mich vom ersten Moment an unter ihre Fittiche genommen, war immer ansprechbar und hat mir sämtliche intelligenten und weniger intelligenten Fragen beantwortet. Ebenso bedanke ich mich bei Dr. Elke Lehmkuhl, die zwar nicht offiziell meine Betreuerin war, aber mir dennoch so manche eilig benötigte Hilfestellung hat zukommen lassen. Besonderen Dank spreche ich Professor Regitz-Zagrosek aus, die sich als meine Doktormutter viel Zeit genommen hat, um die Entwicklung des gemeinsamen Projektes voranzutreiben und um mich in die Grundlagen wissenschaftlichen Denkens einzuführen.

Ich bedanke mich bei Georgi Petrov für den Aufbau der von mir benutzten Datenbank. Bei Julia Stein für professionelle Hilfe mit statistischen Analysen. Und bei Christof Ohm für eine weit über das erwartete Maß hinausgehende Hilfe im Umgang mit dem Datenverwaltungssystem des DHZB.

Ferner danke ich Ulrike Klöppel vom Institut für Geschichte der Medizin für ihr Seminar zum Thema Intersexualität und die damit einhergehende Erkenntnis, dass eine Einteilung der Geschlechter in zwei streng voneinander abgegrenzte Kategorien – Frau und Mann – wissenschaftlich nicht zu stützen und gesellschaftlich nicht sinnvoll ist.

Danken möchte ich Therese Brunhuber und Manfred Brunhuber; für die Grundlage, auf der ich stehen darf und die Freiräume, die sie mir eröffnet haben. Ohne sie wäre alles weitere gar nicht denkbar gewesen. Manfred Brunhuber danke ich außerdem für die stilistische Korrektur der vorliegenden Arbeit, Klaus Brunhuber für stetiges Lösen aller auftretenden PC-Probleme, sowie Mathias Friedrich für seine Hilfe im Umgang mit den Tücken des Satzsetz-Programmes LaTeX.

Literaturverzeichnis

- [1] Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. In: *Br Heart J* 44 (1980), Dec, Nr. 6, S. 672–673
- [2] AARONSON, K. D. ; SCHWARTZ, J. S. ; GOIN, J. E. ; MANCINI, D. M.: Sex differences in patient acceptance of cardiac transplant candidacy. In: *Circulation* 91 (1995), Jun, Nr. 11, S. 2753–2761
- [3] ABHAYARATNA, W. P. ; SEWARD, J. B. ; APPLETON, C. P. ; DOUGLAS, P. S. ; OH, J. K. ; TAJIK, A. J. ; TSANG, T. S. M.: Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. In: *J Am Coll Cardiol* 47 (2006), Jun, Nr. 12, 2357–2363. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2006.02.048>. – DOI 10.1016/j.jacc.2006.02.048
- [4] ADAMS, K. F. ; SUETA, C. A. ; GHEORGHIADÉ, M. ; O’CONNOR, C. M. ; SCHWARTZ, T. A. ; KOCH, G. G. ; URETSKY, B. ; SWEDBERG, K. ; MCKENNA, W. ; SOLER-SOLER, J. ; CALIFF, R. M.: Gender differences in survival in advanced heart failure. Insights from the FIRST study. In: *Circulation* 99 (1999), Apr, Nr. 14, S. 1816–1821
- [5] ADAMS, K. F. ; PATTERSON, J. H. ; GATTIS, W. A. ; O’CONNOR, C. M. ; LEE, C. R. ; SCHWARTZ, T. A. ; GHEORGHIADÉ, M. : Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the digitalis investigation group trial: a retrospective analysis. In: *J Am Coll Cardiol* 46 (2005), Aug, Nr. 3, 497–504. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2005.02.091>. – DOI 10.1016/j.jacc.2005.02.091
- [6] AGVALL, B. ; DAHLSTRÖM, U. : Patients in primary health care diagnosed

and treated as heart failure, with special reference to gender differences. In: *Scand J Prim Health Care* 19 (2001), Mar, Nr. 1, S. 14–19

- [7] BAGGER, J. P. ; BAANDRUP, U. ; RASMUSSEN, K. ; MØLLER, M. ; VESTERLUND, T. : Cardiomyopathy in western Denmark. In: *Br Heart J* 52 (1984), Sep, Nr. 3, S. 327–331
- [8] BARRETT-CONNOR, E. : Sex differences in coronary heart disease. Why are women so superior? The 1995 Ancel Keys Lecture. In: *Circulation* 95 (1997), Jan, Nr. 1, S. 252–264
- [9] BARRETT-CONNOR, E. ; FERRARA, A. : Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study. In: *Diabetes Care* 21 (1998), Aug, Nr. 8, S. 1236–1239
- [10] BLEUMINK, G. S. ; KNETSCH, A. M. ; STURKENBOOM, M. C. J. M. ; STRAUS, S. M. J. M. ; HOFMAN, A. ; DECKERS, J. W. ; WITTEMAN, J. C. M. ; STRICKER, B. H. C.: Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. In: *Eur Heart J* 25 (2004), Sep, Nr. 18, 1614–1619. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ehj.2004.06.038>. – DOI 10.1016/j.ehj.2004.06.038
- [11] BOCCARDI, L. ; VERDE, M. : Gender differences in the clinical presentation to the emergency department for chest pain. In: *Ital Heart J* 4 (2003), Jun, Nr. 6, S. 371–373
- [12] BOURASSA, M. G. ; GURNÉ, O. ; BANGDIWALA, S. I. ; GHALI, J. K. ; YOUNG, J. B. ; ROUSSEAU, M. ; JOHNSTONE, D. E. ; YUSUF, S. : Natural history and patterns of current practice in heart failure. The Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Investigators. In: *J Am Coll Cardiol* 22 (1993), Oct, Nr. 4 Suppl A, S. 14A–19A
- [13] CARROLL, J. D. ; CARROLL, E. P. ; FELDMAN, T. ; WARD, D. M. ; LANG, R. M. ; MCGAUGHEY, D. ; KARP, R. B.: Sex-associated differences in

left ventricular function in aortic stenosis of the elderly. In: *Circulation* 86 (1992), Oct, Nr. 4, S. 1099–1107

- [14] CHRIST, T. ; WETTWER, E. ; DOBREV, D. ; ADOLPH, E. ; KNAUT, M. ; WALLUKAT, G. ; RAVENS, U. : Autoantibodies against the beta1 adrenoceptor from patients with dilated cardiomyopathy prolong action potential duration and enhance contractility in isolated cardiomyocytes. In: *J Mol Cell Cardiol* 33 (2001), Aug, Nr. 8, 1515–1525. <http://dx.doi.org/10.1006/jmcc.2001.1414>. – DOI 10.1006/jmcc.2001.1414
- [15] CLELAND, J. G. F. ; SWEDBERG, K. ; FOLLATH, F. ; KOMAJDA, M. ; COHEN-SOLAL, A. ; AGUILAR, J. C. ; DIETZ, R. ; GAVAZZI, A. ; HOBBS, R. ; KOREWICKI, J. ; MADEIRA, H. C. ; MOISEYEV, V. S. ; PREDA, I. ; GILST, W. H. ; WIDIMSKY, J. ; FREEMANTLE, N. ; EASTAUGH, J. ; MASON, J. ; CARDIOLOGY, S. G. o.: The EuroHeart Failure survey programme– a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. In: *Eur Heart J* 24 (2003), Mar, Nr. 5, S. 442–463
- [16] CODD, M. B. ; SUGRUE, D. D. ; GERSH, B. J. ; MELTON, L. J.: Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984. In: *Circulation* 80 (1989), Sep, Nr. 3, S. 564–572
- [17] COUGHLIN, S. S. ; COMSTOCK, G. W. ; BAUGHMAN, K. L.: Descriptive epidemiology of idiopathic dilated cardiomyopathy in Washington County, Maryland, 1975-1991. In: *J Clin Epidemiol* 46 (1993), Sep, Nr. 9, S. 1003–1008
- [18] COWIE, M. R. ; JOURDAIN, P. ; MAISEL, A. ; DAHLSTROM, U. ; FOLLATH, F. ; ISNARD, R. ; LUCHNER, A. ; MCDONAGH, T. ; MAIR, J. ; NIEMINEN, M. ; FRANCIS, G. : Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. In: *Eur Heart J* 24 (2003), Oct, Nr. 19, S. 1710–1718
- [19] DOMANSKI, M. ; COADY, S. ; FLEG, J. ; TIAN, X. ; SACHDEV, V. : Effect of statin therapy on survival in patients with nonischemic

- dilated cardiomyopathy (from the Beta-blocker Evaluation of Survival Trial [BEST]). In: *Am J Cardiol* 99 (2007), May, Nr. 10, 1448–1450. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.12.080>. – DOI 10.1016/j.amjcard.2006.12.080
- [20] DOUST, J. ; LEHMAN, R. ; GLASZIOU, P. : The role of BNP testing in heart failure. In: *Am Fam Physician* 74 (2006), Dec, Nr. 11, S. 1893–1898
- [21] FANG, M. C. ; SINGER, D. E. ; CHANG, Y. ; HYLEK, E. M. ; HENAULT, L. E. ; JENSVOLD, N. G. ; GO, A. S.: Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. In: *Circulation* 112 (2005), Sep, Nr. 12, 1687–1691. <http://dx.doi.org/IONAHA.105.553438>. – DOI IONAHA.105.553438
- [22] GHALI, J. K. ; KRAUSE-STEINRAUF, H. J. ; ADAMS, K. F. ; KHAN, S. S. ; ROSENBERG, Y. D. ; YANCY, C. W. ; YOUNG, J. B. ; GOLDMAN, S. ; PEBERDY, M. A. ; LINDENFELD, J. : Gender differences in advanced heart failure: insights from the BEST study. In: *J Am Coll Cardiol* 42 (2003), Dec, Nr. 12, S. 2128–2134
- [23] GHALI, J. K. ; PIÑA, I. L. ; GOTTLIEB, S. S. ; DEEDWANIA, P. C. ; WIKSTRAND, J. C. ; GROUP, M. E. R. I. T.-H. F. S.: Metoprolol CR/XL in female patients with heart failure: analysis of the experience in Metoprolol Extended-Release Randomized Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF). In: *Circulation* 105 (2002), Apr, Nr. 13, S. 1585–1591
- [24] GILLUM, R. F.: Idiopathic cardiomyopathy in the United States, 1970–1982. In: *Am Heart J* 111 (1986), Apr, Nr. 4, S. 752–755
- [25] GLEICHER, N. ; BARAD, D. H.: Gender as risk factor for autoimmune diseases. In: *J Autoimmun* 28 (2007), Feb, Nr. 1, 1–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2006.12.004>. – DOI 10.1016/j.jaut.2006.12.004
- [26] GUBBELS, M. R. ; JØRGENSEN, T. N. ; METZGER, T. E. ; MENZE, K. ; STEELE, H. ; FLANNERY, S. A. ; ROZZO, S. J. ; KOTZIN, B. L.: Effects

- of MHC and gender on lupus-like autoimmunity in Nba2 congenic mice. In: *J Immunol* 175 (2005), Nov, Nr. 9, S. 6190–6196
- [27] HARRINGER, W. ; HAVERICH, A. : Heart and heart-lung transplantation: standards and improvements. In: *World J Surg* 26 (2002), Feb, Nr. 2, 218–225. <http://dx.doi.org/10.1007/s00268-001-0209-y>. – DOI 10.1007/s00268-001-0209-y
- [28] HE, J. ; OGDEN, L. G. ; BAZZANO, L. A. ; VUPPUTURI, S. ; LORIA, C. ; WHELTON, P. K.: Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. In: *Arch Intern Med* 161 (2001), Apr, Nr. 7, S. 996–1002
- [29] HENRY, J. M. W. J. H. P. A. V. C. T. A. W. L.; Gardin G. W. L.; Gardin: Echocardiographic measurements in normal subjects from infancy to old age. In: *Circulation* 62 (1980), Nr. 5, S. 1054–61
- [30] HO, K. K. ; PINSKY, J. L. ; KANNEL, W. B. ; LEVY, D. : The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. In: *J Am Coll Cardiol* 22 (1993), Oct, Nr. 4 Suppl A, S. 6A–13A
- [31] IWATA, M. ; YOSHIKAWA, T. ; BABA, A. ; ANZAI, T. ; MITAMURA, H. ; OGAWA, S. : Autoantibodies against the second extracellular loop of beta1-adrenergic receptors predict ventricular tachycardia and sudden death in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. In: *J Am Coll Cardiol* 37 (2001), Feb, Nr. 2, S. 418–424
- [32] JAHNS, R. ; BOIVIN, V. ; SIEGMUND, C. ; INSELMANN, G. ; LOHSE, M. J. ; BOEGE, F. : Autoantibodies activating human beta1-adrenergic receptors are associated with reduced cardiac function in chronic heart failure. In: *Circulation* 99 (1999), Feb, Nr. 5, S. 649–654
- [33] JAWAHEER, D. ; LUM, R. F. ; GREGERSEN, P. K. ; CRISWELL, L. A.: Influence of male sex on disease phenotype in familial rheumatoid arthritis. In: *Arthritis Rheum* 54 (2006), Oct, Nr. 10, 3087–3094. <http://dx.doi.org/10.1002/art.22120>. – DOI 10.1002/art.22120

- [34] JOHNSTONE, D. ; LIMACHER, M. ; ROUSSEAU, M. ; LIANG, C. S. ; EKELUND, L. ; HERMAN, M. ; STEWART, D. ; GUILLOTTE, M. ; BJERKEN, G. ; GAASCH, W. : Clinical characteristics of patients in studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). In: *Am J Cardiol* 70 (1992), Oct, Nr. 9, S. 894–900
- [35] KALANTAR-ZADEH, K. ; HORWICH, T. B. ; OREOPOULOS, A. ; KOVESDY, C. P. ; YOUNESSI, H. ; ANKER, S. D. ; MORLEY, J. E.: Risk factor paradox in wasting diseases. In: *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 10 (2007), Jul, Nr. 4, 433–442. <http://dx.doi.org/10.1097/MCO.0b013e3281a30594>. – DOI 10.1097/MCO.0b013e3281a30594
- [36] KANNEL, W. B. ; WOLF, P. A. ; BENJAMIN, E. J. ; LEVY, D. : Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. In: *Am J Cardiol* 82 (1998), Oct, Nr. 8A, S. 2N–9N
- [37] KNUTSEN, K. M. ; STUGAARD, M. ; MICHELSEN, S. ; OTTERSTAD, J. E.: M-mode echocardiographic findings in apparently healthy, non-athletic Norwegians aged 20-70 years. Influence of age, sex and body surface area. In: *J Intern Med* 225 (1989), Feb, Nr. 2, S. 111–115
- [38] KOMAJDA, M. ; FOLLATH, F. ; SWEDBERG, K. ; CLELAND, J. ; AGUILAR, J. C. ; COHEN-SOLAL, A. ; DIETZ, R. ; GAVAZZI, A. ; GILST, W. H. V. ; HOBBS, R. ; KOREWICKI, J. ; MADEIRA, H. C. ; MOISEYEV, V. S. ; PREDA, I. ; WIDIMSKY, J. ; FREEMANTLE, N. ; EASTAUGH, J. ; MASON, J. ; CARDIOLOGY, S. G. o.: The EuroHeart Failure Survey programme—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. In: *Eur Heart J* 24 (2003), Mar, Nr. 5, S. 464–474
- [39] LENZEN, M. J. ; ROSENGREN, A. ; REIMER, W. S. O. ; FOLLATH, F. ; BOERSMA, E. ; SIMOONS, M. ; CLELAND, J. ; KOMAJDA, M. : Management of patients with heart failure in clinical practice: differences between men and women. In: *Heart* (2007), Jun. <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.2006.099523>. – DOI 10.1136/hrt.2006.099523

- [40] LEVY, D. ; LARSON, M. G. ; VASAN, R. S. ; KANNEL, W. B. ; HO, K. K.: The progression from hypertension to congestive heart failure. In: *JAMA* 275 (1996), Nr. 20, S. 1557–1562
- [41] LEVY, D. ; KENCHAIHAH, S. ; LARSON, M. G. ; BENJAMIN, E. J. ; KUPKA, M. J. ; HO, K. K. L. ; MURABITO, J. M. ; VASAN, R. S.: Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. In: *N Engl J Med* 347 (2002), Oct, Nr. 18, 1397–1402. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa020265>. – DOI 10.1056/NEJMoa020265
- [42] LIMAS, C. J. ; GOLDENBERG, I. F. ; LIMAS, C. : Assessment of immune modulation of beta-adrenergic pathways in human dilated cardiomyopathy: influence of methodologic factors. In: *Am Heart J* 123 (1992), Apr, Nr. 4 Pt 1, S. 967–970
- [43] LLOYD-JONES, D. M. ; LARSON, M. G. ; LEIP, E. P. ; BEISER, A. ; D'AGOSTINO, R. B. ; KANNEL, W. B. ; MURABITO, J. M. ; VASAN, R. S. ; BENJAMIN, E. J. ; LEVY, D. ; STUDY, F. H.: Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. In: *Circulation* 106 (2002), Dec, Nr. 24, S. 3068–3072
- [44] LUCHNER, A. ; BRÖCKEL, U. ; MUSCHOLL, M. ; HENSE, H.-W. ; DÖRING, A. ; RIEGGER, G. A. J. ; SCHUNKERT, H. : Gender-specific differences of cardiac remodeling in subjects with left ventricular dysfunction: a population-based study. In: *Cardiovasc Res* 53 (2002), Feb, Nr. 3, S. 720–727
- [45] LUND, L. H. ; MANCINI, D. : Heart failure in women. In: *Med Clin North Am* 88 (2004), Sep, Nr. 5, 1321–45, xii. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2004.03.003>. – DOI 10.1016/j.mcna.2004.03.003
- [46] MAGNUSSON, Y. ; WALLUKAT, G. ; WAAGSTEIN, F. ; HJALMARSON, A. ; HOEBEKE, J. : Autoimmunity in idiopathic dilated cardiomyopathy. Characterization of antibodies against the beta 1-adrenoceptor with positive chronotropic effect. In: *Circulation* 89 (1994), Jun, Nr. 6, S. 2760–2767

- [47] MARIA, R. D. ; GAVAZZI, A. ; RECALCATI, F. ; BAROLDI, G. ; VITA, C. D. ; CAMERINI, F. : Comparison of clinical findings in idiopathic dilated cardiomyopathy in women versus men. The Italian Multicenter Cardiomyopathy Study Group (SPIC). In: *Am J Cardiol* 72 (1993), Sep, Nr. 7, S. 580–585
- [48] MARON, B. J. ; TOWBIN, J. A. ; THIENE, G. ; ANTZELEVITCH, C. ; CORRADO, D. ; ARNETT, D. ; MOSS, A. J. ; SEIDMAN, C. E. ; YOUNG, J. B. ; ASSOCIATION, A. H. ; CLINICAL CARDIOLOGY, H. F. o. ; COMMITTEE, T. ; CARE, Q. of ; RESEARCH, O. ; GENOMICS, F. ; GROUPS, T. B. I. W. ; EPIDEMIOLOGY, C. on ; PREVENTION: Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. In: *Circulation* 113 (2006), Apr, Nr. 14, S. 1807–1816
- [49] MEJHERT, M. ; HOLMGREN, J. ; WÄNDELL, P. ; PERSSON, H. ; EDNER, M. : Diagnostic tests, treatment and follow-up in heart failure patients—is there a gender bias in the coherence to guidelines? In: *Eur J Heart Fail* 1 (1999), Dec, Nr. 4, S. 407–410
- [50] MENDELSON, M. E.: Protective effects of estrogen on the cardiovascular system. In: *Am J Cardiol* 89 (2002), Jun, Nr. 12A, S. 12E–17E; discussion 17E–18E
- [51] MESTRONI, L. ; ROCCO, C. ; GREGORI, D. ; SINAGRA, G. ; LENARDA, A. D. ; MIOCIC, S. ; VATTA, M. ; PINAMONTI, B. ; MUNTONI, F. ; CAFORIO, A. L. ; MCKENNA, W. J. ; FALASCHI, A. ; GIACCA, M. ; CAMERINI: Familial dilated cardiomyopathy: evidence for genetic and phenotypic heterogeneity. Heart Muscle Disease Study Group. In: *J Am Coll Cardiol* 34 (1999), Jul, Nr. 1, S. 181–190
- [52] MORGANTI, S. ; CEDA, G. P. ; SACCANI, M. ; MILLI, B. ; UGOLOTTI, D. ; PRAMPOLINI, R. ; MAGGIO, M. ; VALENTI, G. ; CERESINI, G. : Thyroid

- disease in the elderly: sex-related differences in clinical expression. In: *J Endocrinol Invest* 28 (2005), Nr. 11 Suppl Proceedings, S. 101–104
- [53] NODE, K. ; FUJITA, M. ; KITAKAZE, M. ; HORI, M. ; LIAO, J. K.: Short-term statin therapy improves cardiac function and symptoms in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. In: *Circulation* 108 (2003), Aug, Nr. 7, 839–843. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000084539.58092.DE>. – DOI 10.1161/01.CIR.0000084539.58092.DE
- [54] O’MEARA, E. ; CLAYTON, T. ; MCENTEGART, M. B. ; MCMURRAY, J. J. V. ; PIÑA, I. L. ; GRANGER, C. B. ; OSTERGREN, J. ; MICHELSON, E. L. ; SOLOMON, S. D. ; POCOCK, S. ; YUSUF, S. ; SWEDBERG, K. ; PFEFFER, M. A. ; INVESTIGATORS, C. H. A. R. M.: Sex differences in clinical characteristics and prognosis in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. In: *Circulation* 115 (2007), Jun, Nr. 24, S. 3111–3120
- [55] PHILBIN, E. F. ; DISALVO, T. G.: Influence of race and gender on care process, resource use, and hospital-based outcomes in congestive heart failure. In: *Am J Cardiol* 82 (1998), Jul, Nr. 1, S. 76–81
- [56] PRITCHETT, A. M. ; JACOBSEN, S. J. ; MAHONEY, D. W. ; RODEHEFFER, R. J. ; BAILEY, K. R. ; REDFIELD, M. M.: Left atrial volume as an index of left atrial size: a population-based study. In: *J Am Coll Cardiol* 41 (2003), Mar, Nr. 6, S. 1036–1043
- [57] RAKAR, S. ; SINAGRA, G. ; LENARDA, A. D. ; POLETTI, A. ; BUSSANI, R. ; SILVESTRI, F. ; CAMERINI, F. : Epidemiology of dilated cardiomyopathy. A prospective post-mortem study of 5252 necropsies. The Heart Muscle Disease Study Group. In: *Eur Heart J* 18 (1997), Jan, Nr. 1, S. 117–123
- [58] RATHMANN, W. ; HAASTERT, B. ; ICKS, A. ; LÖWEL, H. ; MEISINGER, C. ; HOLLE, R. ; GIANI, G. : High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. In: *Diabetologia* 46 (2003), Feb, Nr.

2, 182–189. <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-002-1025-0>. – DOI 10.1007/s00125-002-1025-0

- [59] RATHORE, S. S. ; WANG, Y. ; KRUMHOLZ, H. M.: Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. In: *N Engl J Med* 347 (2002), Oct, Nr. 18, 1403–1411. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa021266>. – DOI 10.1056/NEJMoa021266
- [60] REGITZ-ZAGROSEK, V. ; LEHMKUHL, E. ; LEHMKUHL, H. B. ; HETZER, R. : Gender aspects in heart failure. Pathophysiology and medical therapy. In: *Arch Mal Coeur Vaiss* 97 (2004), Sep, Nr. 9, S. 899–908
- [61] REGITZ-ZAGROSEK, V. ; LEHMKUHL, E. ; WEICKERT, M. O.: Gender differences in the metabolic syndrome and their role for cardiovascular disease. In: *Clin Res Cardiol* 95 (2006), Mar, Nr. 3, 136–147. <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-006-0351-5>. – DOI 10.1007/s00392-006-0351-5
- [62] REGITZ-ZAGROSEK, V. ; BROKAT, S. ; TSCHOPE, C. : Role of gender in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. In: *Prog Cardiovasc Dis* 49 (2007), Nr. 4, 241–251. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2006.08.011>. – DOI 10.1016/j.pcad.2006.08.011
- [63] REGITZ-ZAGROSEK, V. ; LEHMKUHL, E. ; HOCHER, B. ; GOESMANN, D. ; LEHMKUHL, H. B. ; HAUSMANN, H. ; HETZER, R. : Gender as a risk factor in young, not in old, women undergoing coronary artery bypass grafting. In: *J Am Coll Cardiol* 44 (2004), Dec, Nr. 12, 2413–2414. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2004.09.031>. – DOI 10.1016/j.jacc.2004.09.031
- [64] RICHARDSON, P. ; MCKENNA, W. ; BRISTOW, M. ; MAISCH, B. ; MAUTNER, B. ; O'CONNELL, J. ; OLSEN, E. ; THIENE, G. ; GOODWIN, J. ; GYARFAS, I. ; MARTIN, I. ; NORDET, P. : Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. In: *Circulation* 93 (1996), Mar, Nr. 5, S. 841–842

- [65] ROGER, V. L. ; WESTON, S. A. ; REDFIELD, M. M. ; HELLERMANN-HOMAN, J. P. ; KILLIAN, J. ; YAWN, B. P. ; JACOBSEN, S. J.: Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. In: *JAMA* 292 (2004), Jul, Nr. 3, 344–350. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.292.3.344>. – DOI 10.1001/jama.292.3.344
- [66] ROSSI, R. ; GRIMALDI, T. ; ORIGLIANI, G. ; FANTINI, G. ; COPPI, F. ; MODENA, M. G.: Menopause and cardiovascular risk. In: *Pathophysiol Haemost Thromb* 32 (2002), Nr. 5-6, 325–328. <http://dx.doi.org/10.1159/000073591>. – DOI 10.1159/000073591
- [67] SAVELIEVA, I. ; BAJPAI, A. ; CAMM, A. J.: Stroke in atrial fibrillation: update on pathophysiology, new antithrombotic therapies, and evolution of procedures and devices. In: *Ann Med* 39 (2007), Nr. 5, 371–391. <http://dx.doi.org/10.1080/07853890701320662>. – DOI 10.1080/07853890701320662
- [68] SIMON, T. ; MARY-KRAUSE, M. ; FUNCK-BRENTANO, C. ; JAILLON, P. : Sex differences in the prognosis of congestive heart failure: results from the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II). In: *Circulation* 103 (2001), Jan, Nr. 3, S. 375–380
- [69] STEVENSON, W. G. ; STEVENSON, L. W. ; MIDDLEKAUFF, H. R. ; FONAROW, G. C. ; HAMILTON, M. A. ; WOO, M. A. ; SAXON, L. A. ; NATTERSON, P. D. ; STEIMLE, A. ; WALDEN, J. A.: Improving survival for patients with advanced heart failure: a study of 737 consecutive patients. In: *J Am Coll Cardiol* 26 (1995), Nov, Nr. 6, S. 1417–1423
- [70] STÖRK, S. ; BOIVIN, V. ; HORF, R. ; HEIN, L. ; LOHSE, M. J. ; ANGERMANN, C. E. ; JAHNS, R. : Stimulating autoantibodies directed against the cardiac beta1-adrenergic receptor predict increased mortality in idiopathic cardiomyopathy. In: *Am Heart J* 152 (2006), Oct, Nr. 4, 697–704. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2006.05.004>. – DOI 10.1016/j.ahj.2006.05.004

- [71] TAYLOR, D. O. ; EDWARDS, L. B. ; BOUCEK, M. M. ; TRULOCK, E. P. ; KECK, B. M. ; HERTZ, M. I.: The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-first official adult heart transplant report–2004. In: *J Heart Lung Transplant* 23 (2004), Jul, Nr. 7, S. 796–803
- [72] THEFELD, W. : [Prevalence of diabetes mellitus in the adult German population]. In: *Gesundheitswesen* 61 Spec No (1999), Dec, S. S85–S89
- [73] THIENE, G. ; ANGELINI, A. ; BASSO, C. ; CALABRESE, F. ; VALENTE, M. : The new definition and classification of cardiomyopathies. In: *Adv Clin Path* 4 (2000), Apr, Nr. 2, S. 53–57
- [74] THIENE, G. ; CORRADO, D. ; BASSO, C. : Cardiomyopathies: is it time for a molecular classification? In: *Eur Heart J* 25 (2004), Oct, Nr. 20, 1772–1775. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ehj.2004.07.026>. – DOI 10.1016/j.ehj.2004.07.026
- [75] VACCARINO, V. ; PARSONS, L. ; EVERY, N. R. ; BARRON, H. V. ; KRUMHOLZ, H. M.: Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. In: *N Engl J Med* 341 (1999), Jul, Nr. 4, S. 217–225
- [76] VACCARINO, V. ; ABRAMSON, J. L. ; VELEDAR, E. ; WEINTRAUB, W. S.: Sex differences in hospital mortality after coronary artery bypass surgery: evidence for a higher mortality in younger women. In: *Circulation* 105 (2002), Mar, Nr. 10, S. 1176–1181
- [77] VASAN, R. S. ; LARSON, M. G. ; BENJAMIN, E. J. ; EVANS, J. C. ; REISS, C. K. ; LEVY, D. : Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. In: *J Am Coll Cardiol* 33 (1999), Jun, Nr. 7, S. 1948–1955
- [78] VERTHELYI, D. ; AHMED, S. A.: 17 beta-estradiol, but not 5 alpha-dihydrotestosterone, augments antibodies to double-stranded deoxyribo-

nucleic acid in nonautoimmune C57BL/6J mice. In: *Endocrinology* 135 (1994), Dec, Nr. 6, S. 2615–2622

- [79] WALLUKAT, G. ; WOLLENBERGER, A. ; MORWINSKI, R. ; PITSCHNER, H. F.: Anti-beta 1-adrenoceptor autoantibodies with chronotropic activity from the serum of patients with dilated cardiomyopathy: mapping of epitopes in the first and second extracellular loops. In: *J Mol Cell Cardiol* 27 (1995), Jan, Nr. 1, S. 397–406
- [80] WANG, Y. ; GUTMAN, J. M. ; HEILBRON, D. ; WAHR, D. ; SCHILLER, N. B.: Atrial volume in a normal adult population by two-dimensional echocardiography. In: *Chest* 86 (1984), Oct, Nr. 4, S. 595–601
- [81] YUSUF, S. ; HAWKEN, S. ; OUNPUU, S. ; DANS, T. ; AVEZUM, A. ; LANAS, F. ; MCQUEEN, M. ; BUDAJ, A. ; PAIS, P. ; VARIGOS, J. ; LISHENG, L. ; INVESTIGATORS, I. N. T. E. R. H. E. A. R. T. S.: Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. In: *Lancet* 364 (2004), Nr. 9438, S. 937–952

Abbildungsverzeichnis

1.1	Ursachen der Herzinsuffizienz bei Frauen und Männern	3
2.1	Struktur der Access-Datenbank	12
3.1	Ereignisfreies Überleben ab Erstvorstellung	23
3.2	Überleben bis Herztransplantation	24
3.3	Überleben ab Erstvorstellung	25
3.4	Überleben bis Implantierung eines Assist-Device	26
3.5	LVEDD im Verlauf bei Frauen und Männern	31
3.6	RVEF im Verlauf bei Frauen und Männern	31
3.7	Kreatinin-Clearance im Verlauf bei Frauen und Männern	32
3.8	NYHA-Stadium im Verlauf bei Frauen und Männern	33
3.9	Größenverteilung von Organ-Spendern und Organ-Empfängern	37
3.10	Gewichtsverteilung von Organ-Spendern und Organ-Empfängern	38

Tabellenverzeichnis

3.1	Klinische Symptomatik	15
3.2	Spiroergometrie	16
3.3	Ausgewählte Laborparameter	17
3.4	Zeitlicher Verlauf	17
3.5	Echokardiographische Daten	18
3.6	Herzrhythmus	19
3.7	Medikamentenverschreibung	20
3.8	Verteilung von Nebendiagnosen	20
3.9	Beta1-Autoantikörper und Immunadsorption	21
3.10	Ereignishäufigkeit	22
3.11	Erhöhung bzw. Verminderung des Ereignisrisikos	28
3.12	Ereignisprädiktoren I	29
3.13	Ereignisprädiktoren II	29
3.14	Verlauf der Medikamentenverschreibung	35

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Claudia Brunhuber, versichere hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift selbständig angefertigt habe und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, sowie die wörtlich oder inhaltlich übernommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Berlin, den 19.11.2007

Unterschrift