

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III
des Universitätsklinikums Halle (Saale)
(Direktor Prof. Dr. med. Stefan Frantz)

**Evaluation eines Zugangs zur Anschlussheilbehandlung
und deren prognostischer Bedeutung nach herz-
thoraxchirurgischer oder kardiologischer Hospitalisation
bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Patricia Wischmann

geboren am 16.03.1989 in Idar-Oberstein

Betreuer: apl. Prof. Dr. med. habil. A. Schlitt

Gutachter: apl. Prof. Dr. med. habil. A. Schlitt
Gutachter: Prof. Dr. Bernhard Schwaab (LKH Lübeck)
Gutachter: Prof. Dr. Heinz Völler (Uni Potsdam)

01.12.2015
29.11.2016

Inhaltsverzeichnis

<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	<i>iii</i>
<i>Referat</i>	<i>v</i>
<i>1. Einleitung</i>	<i>1</i>
<i>1.1. Koronare Herzerkrankung</i>	<i>1</i>
1.1.1. Epidemiologie	<i>1</i>
1.1.2. Ätiologie und Pathogenese der Atherosklerose	<i>4</i>
<i>1.2. Diagnostik der Koronaren Herzkrankheit</i>	<i>8</i>
1.2.1 Basisdiagnostik	<i>8</i>
1.2.2 Ischämie – Diagnostik	<i>9</i>
<i>1.3. Therapie der Koronaren Herzkrankheit</i>	<i>11</i>
1.3.1. Medikamentöse Therapie der Koronaren Herzerkrankung	<i>11</i>
1.3.2. Invasive Therapie der Koronaren Herzkrankheit	<i>13</i>
<i>1.4. Tertiärprävention der Koronaren Herzerkrankung</i>	<i>14</i>
1.4.1. Kardiologische Rehabilitation	<i>14</i>
<i>2. Zielstellung</i>	<i>19</i>
<i>3. Material und Methoden</i>	<i>20</i>
<i>3.1. Patienten</i>	<i>20</i>
<i>3.2. Datenerfassung</i>	<i>22</i>
3.2.1. Angaben zur Anamnese	<i>22</i>
3.2.2. Laborparameter	<i>23</i>
<i>3.3. Follow-Up</i>	<i>26</i>
<i>3.4. Statistik</i>	<i>31</i>
<i>4. Ergebnisse</i>	<i>32</i>
<i>4.1. Patientencharakteristika: Risikofaktoren</i>	<i>32</i>
<i>4.2. Aufnahme diagnose und koronare Herzerkrankung</i>	<i>33</i>
<i>4.3. Laborparameter</i>	<i>35</i>
<i>4.4. Medikation bei Entlassung</i>	<i>37</i>
<i>4.5. Indikation einer Anschlussheilbehandlung</i>	<i>39</i>
<i>4.6. Rehabilitationsmaßnahme</i>	<i>40</i>
<i>4.7. Charakteristika der Rehabilitanden</i>	<i>43</i>
<i>4.8. Unerwünschte Ereignisse während des Follow-up</i>	<i>44</i>
<i>4.9. Einflussfaktoren auf das Überleben nach einer kardiologischen Rehabilitation</i>	<i>45</i>
4.9.1 Analyse der Subgruppen	<i>49</i>
<i>5. Diskussion</i>	<i>52</i>
<i>5.1. Demographische und gesundheitspolitische Entwicklung der neuen Bundesländer nach der Wiedervereinigung Deutschlands</i>	<i>52</i>
<i>5.2. Auswirkungen der demographischen und gesundheitspolitischen Entwicklung auf Morbidität und Mortalität in Sachsen-Anhalt</i>	<i>54</i>
<i>5.3. Prävention und Vorbeugung von Herz-Kreislaufkrankungen</i>	<i>56</i>

5.4. Aktuelle Datenlage zur Langzeitprognose einer kardiologischen Rehabilitation bei Patienten mit einer manifesten KHK.....	57
5.5. Fazit	62
6. Literaturverzeichnis	64
7. Thesen	73
Anhang.....	
Selbstständigkeitserklärung	
Erklärung über frühere Promotionsversuche.....	
Danksagung.....	

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzym
ACS	Acute coronary syndrome
ACB	AortoCoronarer Bypass
AHB	Anschlussheilbehandlung
Apo	Apolipoprotein
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body Mass Index
BMS	Bare-metal Stent
BRD	Bundesrepublik Deutschland
CABG	Coronary artery bypass graft
CD	Cluster of differentiation
CK-MB	Creatin-Kinase Myokardtyp
COX	Cyclooxygenase
CRP	C-reaktives Protein
CRT	CardialeResynchronisationstherapie
CT	Computertomographie
DASH	Dietary Approaches to stop Hypertension
DDR	Deutsche Demokratische Republik
DES	Drug Eluting Stent
DMP	DiseaseManagmentProgram
EKG	Elektrokardiographie
FDG	Fluorodesoxyglukose
GOT	Glutamat Oxalacetat Transaminase
HDL	High densityLipoprotein
HMG Co A	3 Hydroxy-3 Methylglutaryl-Coenzym A
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule 1
ICD	ImplantierbarerCardioverter Defibrillator
KHK	KoronareHerzerkrankung
LDH	Laktatdehydrogenase
LDL	Low density Lipoprotein
LP-PLA2	Lipoprotein-associated Phospholipase A2
MACCE	Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events
MCP-1	Monozytenchemotaktisches Protein 1

MCS-F	Macrophage colony-stimulating factor 1
MMP	Matrix - Metalloprotease
MRT	Magnetresonanztomographie
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	Stickstoffmonoxid-Synthasen
NSTEMI	Nicht-ST-Elevationsmyokardinfarkt
PAF	Platelet activating factor
PCI	Percutaneous coronary intervention
PCR	Polymerase Chain Reaction
PDGF	Platelet-derived growth factor
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PON	Paraoxonase
PCTA	Perkutane Transluminale Koronarangioplastie
RIVA	Ramus interventricularis anterior
SGB	Sozialgesetzbuch
SPLA2	Secreted phospholipases A2
SR-A	Macrophage scavenger receptor class A
STEMI	ST-Strecken-Elevationsmyokardinfarkt
TIA	Transitorisch-ischämische Attacke
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule 1
LDL	Very Low density Lipoprotein
vWF	von WillebrandFaktor

Referat

Die Koronare Herzerkrankung (KHK) ist die häufigste Todesursache in Deutschland. In der bundeslandbezogenen Analyse der Mortalitätsziffern für diese Krankheit fällt auf, dass die Myokardinfarkt-Sterbeziffern in einigen Bundesländern Ostdeutschlands, insbesondere Sachsen-Anhalt im Vergleich zu den westlichen Bundesländern erhöht sind. Die regionalen Unterschiede sind wahrscheinlich multifaktorieller Genese, jedoch bisweilen noch ungenügend erforscht. Um die Myokardinfarkttrate in den nächsten Jahren weiterhin senken zu können, sind präventive Maßnahmen in der Therapie der KHK von entscheidender Bedeutung. Die kardiologische Rehabilitation war hierbei in den internationalen und nationalen klinischen Studien (u.a. die OMEGA- und ACOS- (Acute Coronary Syndrom Registry Studien), hinsichtlich der Verhinderung von erneuten schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen effektiv. Diese Zusammenhänge waren Grundlage für die vorliegende Arbeit, die den Zugang zu einer Rehabilitationsmaßnahme nach einem akut-stationären Aufenthalt bei Patienten mit KHK in Sachsen-Anhalt überprüfte. 1.910 Patienten mit KHK, die im Rahmen zweier prospektiver Kohortenstudien im Universitätsklinikum Halle (Saale) in den Jahren 2007-2011 eingeschlossen worden waren, wurden erneut hinsichtlich des Zugangs zu einer kardiologischen Rehabilitationsmaßnahme nach ihrem Indexaufenthalt evaluiert. Als primärer Endpunkt wurde die Gesamtmortalität definiert. Insgesamt wurden während des Indexaufenthaltes 727 Anträge auf eine kardiologische Rehabilitation gestellt, wobei nur 552 Patienten (28,9% der Gesamtgruppe) an einer medizinischen Rehabilitationsmaßnahme teilnahmen. 315 (16,5 %) Patienten waren im Beobachtungszeitraum verstorben. In der univariaten Kaplan-Meier Analyse zeigte sich ein Vorteil im Überleben zu Gunsten der Rehabilitanden ($p < 0,001$ im Log-Rang-Test). Dies konnte in einer univariaten Cox-Regressionsanalyse mit einer Hazard Ratio von 0,088 (95% CI 0,51-0,150, $p < 0,001$) und in multivariaten Cox-Regressionsanalysen unter Einbezug klassischer und zusätzlicher prognostischer Risikofaktoren mit einer HR 0,163 (95% CI 0,084-0,314, $p < 0,001$) bestätigt werden.

Die vorliegende Arbeit konnte somit die Effektivität der Rehabilitation bei Patienten mit KHK bestätigen. Weiterhin zeigte sich eine geringe Inanspruchnahme von Rehabilitationsmaßnahmen im untersuchten Kollektiv, ein Faktum, das hypothetisch zur erhöhten KHK-Mortalität in Sachsen-Anhalt beitragen könnte.

Wischmann, Patricia: Evaluation eines Zugangs zur Anschlussheilbehandlung und deren prognostischer Bedeutung nach herz-thoraxchirurgischer oder kardiologischer Hospitalisation bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, Universitätsklinik Halle-Wittenberg Halle (Saale), Univ.,Med. Fak.,Diss., 74 Seiten, 2016

1. Einleitung

1.1. Koronare Herzerkrankung

1.1.1. Epidemiologie

In den letzten Jahrzehnten haben Herz-Kreislaufkrankungen weltweit an Beachtung gewonnen. Dies ist unter anderem auf hohe Mortalitätsraten zurückzuführen. In Europa sterben jährlich vier Millionen Menschen an einem Herzinfarkt oder Schlaganfall [1]. In Deutschland sind Herz-Kreislaufkrankungen die führende Todesursache. Seit 1980 sind jedoch die Sterbeziffern in Deutschland bei ischämischen Herzkrankheiten zurückgegangen, bei Männern um 28,8 % und bei Frauen um 14,5 %. Aus dem Deutschen Herzbericht geht hervor, dass die Myokardinfarkt mortalität von 2000 bis 2012 gesunken ist, bei Männern um 19,0 % und bei Frauen um 21,8 %. Die Hauptgründe für rückläufige Herzinfarkt-Todesfälle sind eine bessere Prävention, Diagnostik und Therapie der koronaren Herzkrankheit [2].

Die hohe Überlebensrate des Herzinfarktes in Deutschland ist jedoch kein Grund zur Entwarnung. Die Risikofaktoren, z.B. Diabetes und Adipositas nehmen stetig zu. In Deutschland sind ca. 45,5 % der Männer und 29,5 % der Frauen fettleibig [1]. Die Zahl der an Diabetes mellitus Erkrankten stieg zwischen 2008 und 2012 um 14%. Bundesweit sind mittlerweile über sechs Millionen Menschen von der Krankheit betroffen [3].

Der Gipfel der stationären Morbiditätsziffer der ischämischen Herzkrankheiten, insbesondere des Myokardinfarktes, lag im Jahre 2012 bei Männern und Frauen in der Altersklasse der zwischen 85- bis über 90-Jährigen. Die Sterbeziffer der ischämischen Herzkrankheiten nehmen bei beiden Geschlechtern erst ab dem 65. - 70. Lebensjahr signifikant zu und erreicht im Jahr 2012 in der Altersgruppe von über 90- Jährigen ihren Höchstwert (siehe Abb.1).

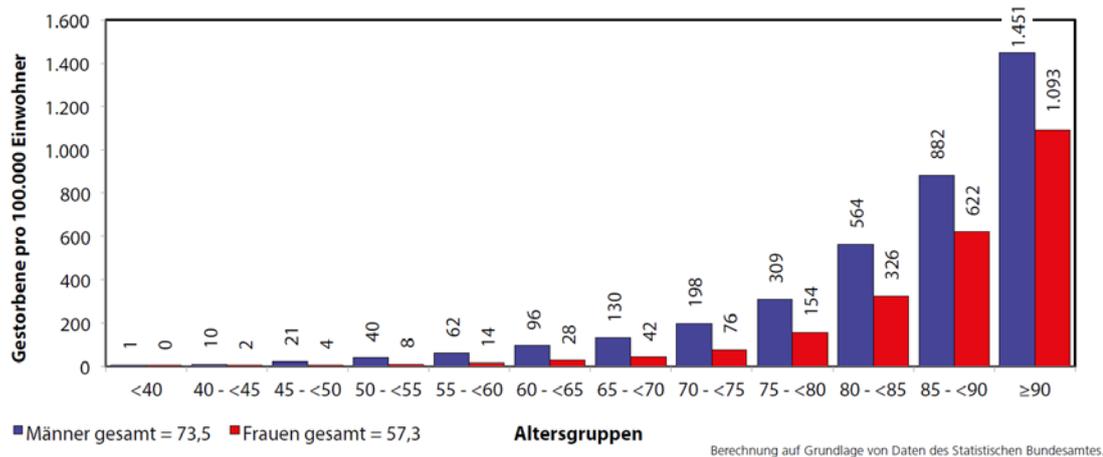
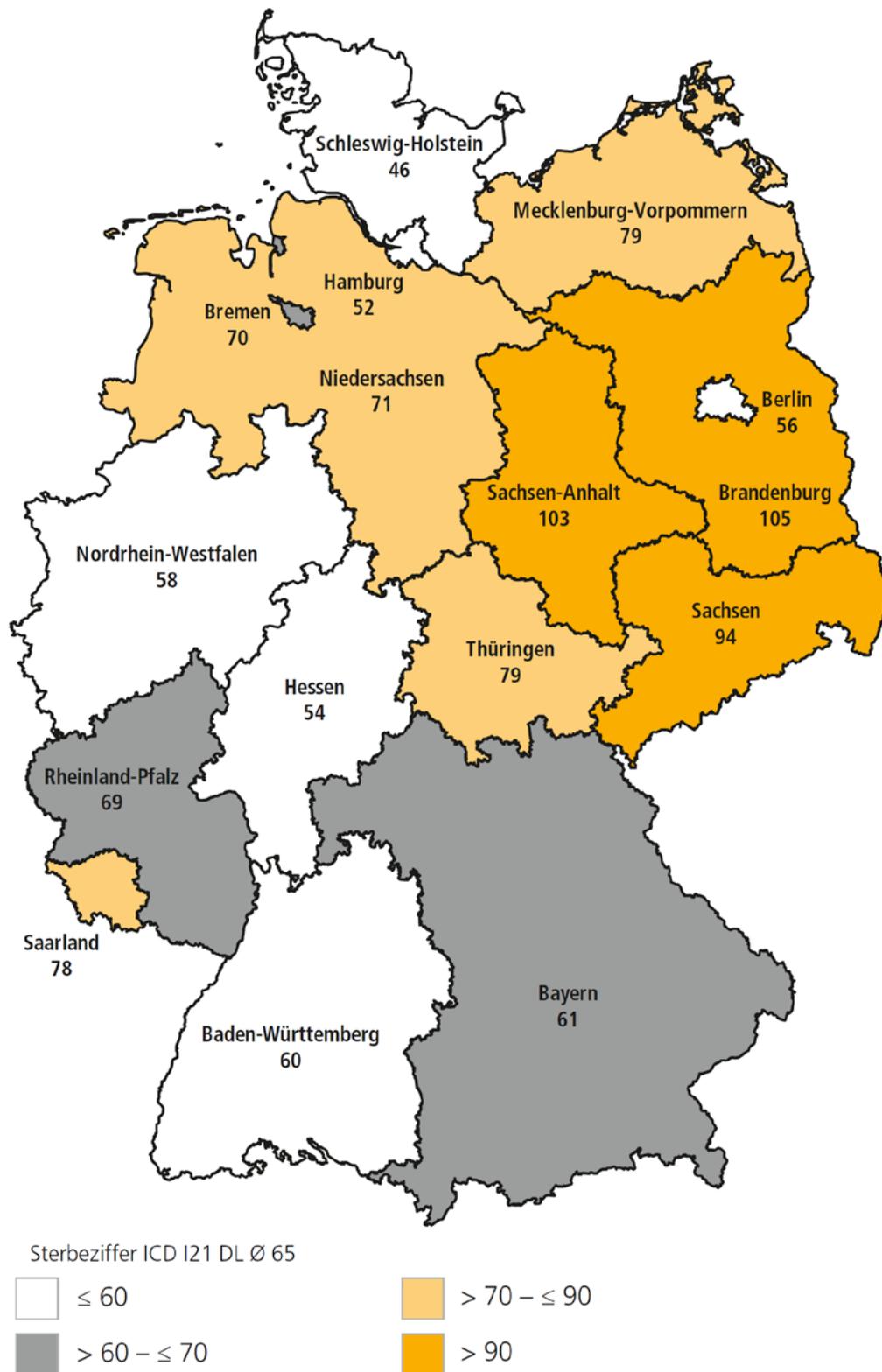


Abb. 1: Sterbeziffer des akuten Myokardinfarktes nach Geschlecht und Altersgruppen 2012 (aus 2)

Die bundeslandbezogene Analyse der stationären Morbiditätsziffern der ischämischen Herzkrankheiten, speziell des akuten Myokardinfarktes, zeigt enorme regionale Unterschiede. Die durchschnittliche stationäre Morbiditätsziffer des akuten Myokardinfarktes war im Jahre 2012 mit 234 in Berlin am Niedrigsten, dahingegen in Bremen mit 387 und Sachsen-Anhalt mit über 355 pro 100.000 Einwohner am Höchsten. Auffällig ist eine stetige Zunahme der Differenz der Myokardinfarktsterbeziffer in den östlichen Bundesländern, mit dem höchsten Wert in Brandenburg mit 105 gefolgt von Sachsen-Anhalt mit 103 pro 100.000 Einwohner, im Vergleich zu den westlichen Bundesländern mit dem niedrigsten Wert 54 in Hessen. Die Ursache für die länderspezifischen Abweichungen ist offen [2].

Für Sachsen-Anhalt konnte in einer aktuellen Arbeit gezeigt werden, dass es in Deutschland das Bundesland mit den höchsten Anteil der Patienten mit den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren (Diabetes mellitus, Arterielle Hypertonie, Adipositas und Rauchen) ist [4]. Mögliche Ursachen sind die unterschiedliche Gesundheitsversorgung, die geringe Ärztedichte und ein geringer Bildungsstand der Bevölkerung mit einem geringen Gesundheitsbewusstsein [2].



Berechnung auf Grundlage von Daten des Statistischen Bundesamtes.

Abb. 2: Sterbeziffer des akuten Myokardinfarkts (ICD I21) nach Bundesländern (Wohnort) – 2012 (aus 2)

1.1.2. Ätiologie und Pathogenese der Atherosklerose

Die Atherosklerose ist eine chronische progrediente Erkrankung der Arterienwand, welche eine zentrale Rolle in der Pathogenese vieler kardiovaskulärer Krankheitsbilder darstellt. Die Koronare Herzkrankheit (KHK) ist die Manifestation der Atherosklerose der Koronararterien und durch verschiedene Risikofaktoren geprägt, welche sich gegenseitig beeinflussen und die weitere Progression der Erkrankung bestimmen. Die bekannteste Studie, die die Ursachen und Risiken der KHK und der Atherosklerose untersuchte, ist die Framingham Heart Study. Erstmals konnte in dieser Studie die wesentlichen kardiovaskulären Risikofaktoren identifiziert werden, die im Allgemeinen als klassische Risikofaktoren bezeichnet werden: Nikotinabusus, Arterielle Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Diabetes mellitus und eine positive Familienanamnese für Herz-Kreislaufkrankungen [5].

Heutzutage werden die kardiovaskulären Risikofaktoren in zwei Gruppen eingeteilt. Auf der einen Seite gibt es nicht beeinflussbare Faktoren wie Alter, Geschlecht und genetische Prädisposition. Auf der anderen Seite gibt es zahlreiche Faktoren, die durch das individuelle Verhalten maßgeblich bestimmt werden. Hierzu gehören Ernährung, Adipositas, Bewegungsmangel, Nikotinabusus, Dyslipoproteinämie, Diabetes mellitus und die arterielle Hypertonie. Weitere Risikofaktoren sind u.a. der sozioökonomische Status und die psychosoziale Situation [6,7].

Die Atherosklerose und ihre Folgeerkrankungen wurden bislang vor allem mit dem modernen, ungesunden Lebensstil der heutigen Gesellschaft begründet. Die neue Murnee-Studie in Kansas City konnte jedoch erneut zeigen, dass die Atherosklerose nicht nur vom Lebensstil abhängig, sondern auch Ausdruck des Alterungsprozesses des Menschen ist [8].

Dyslipoproteinämie

Lipoproteine sind fettlösliche Makromoleküle deren essentieller Bestandteil metabolisch aktive Proteine sind. Lipoproteine dienen als Transportvehikel für Triglyzeride, Phospholipide, Cholesterin und fettlösliche Vitamine. Das heutige Verständnis der Pathogenese der Atherosklerose wird hierbei von dem Low-density Lipoprotein (LDL) und dem High-density Lipoprotein (HDL) bestimmt. LDL-Partikel transportieren 75 % des gesamten Cholesterins im Blut und bringen es zu den Körperzellen. Dort wird Cholesterin für die Reparaturmechanismen von Zellwänden oder für die Steroidproduktion benötigt. HDL-Partikel transportieren überschüssiges Cholesterin von den Körperzellen zur Leber zur weiteren Metabolisierung. Lipoprotein

(a) ist ein Lipoprotein, das über sein Apolipoprotein B-100 mit einer Disulfidbrücke an Apolipoprotein a angeheftet ist. Als Mitglied der Plasminogen-Prothrombin Familie ist es ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor, der mit seiner Anwesenheit im Blut die Aktivität des Plasminogens unterdrückt und die Entwicklung von Thrombosen und Embolien fördert [9,10]. Hinzu kommt, dass Lipoprotein (a) an oxidierte Phospholipide binden kann und somit die Stabilität der atherosklerotischen Plaques durch erhöhte Entzündungsreaktionen gefährdet [11].

Oxidierte Lipoproteine erhöhen das Risiko an einer Koronaren Herzkrankheit zu erkranken erheblich, da sie unter anderem das fibrinolytische System hemmen und die Endothel-abhängige Vasodilatation verhindern. Der Verlust der NO Synthese führt in der Matrix der atherosklerotischen Plaques zur erhöhten Produktion von Matrix-Metallo-Proteasen (MMP2) und (MMP9), welche die Entzündungskaskade perpetuieren und die Instabilität der atherosklerotischen Plaques verstärken [10,12].

Die genetische Prädisposition spielt ebenfalls eine erhebliche Rolle bei den Stoffwechselstörungen. Die Variabilität des Apo E Genlokus ist mit einem erhöhten Risiko an einer KHK zu erkranken, verbunden. Insbesondere sticht das Apo 4 Allel hervor, welches mit erhöhtem LDL-Cholesterin (LDL-C) und einem gesteigerten kardiovaskulären Risiko assoziiert ist. Das Apo Allel 2 weist dahingegen eine protektive Wirkung auf [13].

Der Nachweis von Markern der Inflammation wie C-reaktives Protein (CRP) oder Lipoprotein-associated Phospholipase A2 (LP-PLA2) sind mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert. LP-PLA2 ist hierbei die Verknüpfungsstelle des Lipidstoffwechsels und der entzündlichen Zellantwort. Es wird von Makrophagen, Monozyten, T-Zellen und Mastzellen produziert und zirkuliert gebunden an LDL oder anderen Lipoproteinen im Blut [13,14].

Es konnte gezeigt werden, dass Raucher trotz eines niedrigen BMI ein erniedrigtes HDL-C und erhöhte Triglyzeride aufweisen. Diese Lipidkonstellation führt zu einer erhöhten Plaquebildung. Auch das Akute-Phase-Protein CRP als wichtiger Entzündungsparameter ist bei Rauchern erhöht und lässt das kardiovaskuläre Risiko ansteigen [15].

Bei Rheumatoider Arthritis, die mit erhöhten Entzündungsparametern einhergeht, konnte man zeigen, dass diese Entzündung die Progression der entzündlichen Plaqueveränderungen in den Koronararterien beeinflusst. Durch die Entzündungsreaktion werden HDL-Bestandteile verändert, sodass HDL seine Fähigkeit verliert Cholesterin von atherosklerotischen Läsionen zu beseitigen. Die HDL Beeinträchtigung ist unter anderem auf eine verminderte Paraoxonase (PON)-Aktivität

zurück zu führen. PON ist bei Gesunden an HDL-Partikel gebunden und dient dem Abbau oxidierter Lipide. Somit wirkt es anti-inflammatorisch und gefäß-protectiv [16].

Weitere Risikofaktoren

Dysstress, Fettleibigkeit und ungesunder Lebensstil erhöhen das Risiko an einer KHK zu erkranken um das Doppelte [17]. Weiterhin gibt es Studien, die zeigen, dass Alkohol protektive Wirkungen entfalten kann, indem Insulinresistenz und Plättchenaggregation verhindert werden. Polyphenole, insbesondere im Rotwein, stellen einen wesentlichen positiven Nutzen in der Prävention der Atherosklerose und der KHK dar. Die erhöhte NOS Expression und ihre Aktivität, welche durch den Rotwein vermittelt wird, führen neben der Anwesenheit von Flavonoiden zu den Hauptprotektionsmechanismen des Gefäßes gegenüber mechanischen Ansprüchen [18].

Neben den Flavonoiden gibt es noch weitere Substanzen, welche einer Atherosklerose protektiv entgegenwirken. Wenn man einen geschlechtsspezifischen Vergleich macht, so fällt auf, dass Männer häufiger von einem Herzinfarkt betroffen sind als Frauen [19]. Ein möglicher Erklärungsansatz ist das weibliche Geschlechtshormon Östrogen, welches bis zur Menopause eine Stabilisierung des Endothels und somit eine Prävention der frühen arteriosklerotischen Plaquebildung fördert [20].

Pathogenese

Die Pathogenese der Atherosklerose beruht nicht nur auf den frühen Annahmen der Lipidspeicherstörung, sondern ist ein komplexes Zusammenspiel zwischen Anreicherung von Lipiden, endothelialer Dysfunktion und entzündlich-proliferativen Prozessen in der Intima [21]. Die Endothelzellen bilden als innere Auskleidung der Gefäße eine Schutzbarriere zwischen der Arterienwand und den zirkulierenden Blutzellen. Unter physiologischen Bedingungen überwiegt in den Blutgefäßen eine laminäre Strömung.

Prädilektionsorte der Atherosklerose sind Gefäßverzweigungen und Arterienbiegungen, an denen die turbulente Strömung durch die erhöhte Dehnung und die verringerte Schubspannung überwiegt. Die hohen hämodynamischen Kräfteinwirkungen an den Gefäßhindernissen schädigen die Endothelschicht des Gefäßes. Eine endotheliale Dysfunktion begünstigt die endotheliale Permeabilität für Makromoleküle, insbesondere der LDL-Partikel mit ihrem Apolipoprotein B-100 [22].

LDL wird in der subendothelialen Matrix mit Hilfe von reaktiven Sauerstoffspezies, wie die Sphingomyelinase, SPLA2 und Myeloperoxidase modifiziert. In der anfänglichen Gefäßwunde sind Endothelzellen und Leukozyten für das lokale

Entzündungsgeschehen verantwortlich. Diese Zellen sezernieren verschiedene Endothelzell-Adhäsionsmoleküle (ICAM-1, VCAM-1 und E-Selektin), Wachstumsfaktoren (M-CSF), und Chemokine (MCP-1). Chemokine locken Zellen des Immunsystems an, vor allem Monozyten und T-Zellen, welche über weitere Stimuli aus dem Gefäßlumen in die Intima einwandern.

Leukozyten scheiden Interleukin-8 aus, welches die transendotheliale Monozytenmigration in die Intima stimuliert [22,23,24].

Die oxidierten LDL Partikel werden von den speziellen Makrophagen Scavenger Rezeptoren SR-A, CD36 und CD68 erkannt und vermitteln die Aufnahme der oxidierten LDL Partikel in die Makrophagen. Die zahlreiche Ansammlung der Lipoproteine in der Makrophagenzelle lässt diese anschwellen und ermöglicht ihr die Umwandlung zur Schaumzelle, welche im ausgereiften Zustand Wachstumsfaktoren ausscheiden, unter anderem Platelet derived growth factor (PDGF) und Platelet activating factor (PAF) [21,24].

Beide Faktoren wirken chemotaktisch aktiv und fördern die Migration von glatten Muskelzellen in die Intima. Dort erfolgt eine weitere Proliferation der Muskelzellen mit entsprechender makroskopischer Verdickung des Gefäßes [21]. Die glatten Muskelzellen umhüllen die Schaumzellen und provozieren deren Zelluntergang. Die Apoptose der Schaumzellen geht mit der Ausscheidung von extrazellulären Lipiden an die Umgebung einher, welche den nekrotischen Lipidkern der Plaques bilden [23].

Die nekrotischen Areale sind kontinuierlich entzündlichen Prozessen ausgesetzt, die den Durchmesser der Plaques zunehmen lassen und sie empfänglich für eine mögliche Plaqueruptur macht. Bei einer Plaqueruptur werden die Substanzen, die eine Thrombozytenaggregation fördern aus dem Plaque freigesetzt, so auch der von Willebrand Faktor (vWF). Der vWF ermöglicht als Adhäsionsmolekül die Anheftung der Thrombozyten an das Endothel. Diese ersten Schritte der Gerinnungsaktivierung können bis zur Bildung eines Thrombus das Gefäßlumen teilweise oder komplett verschließen. Die Folge sind je nach Gefäßlokalisierung der Myokardinfarkt oder der cerebrale Insult [21,24].

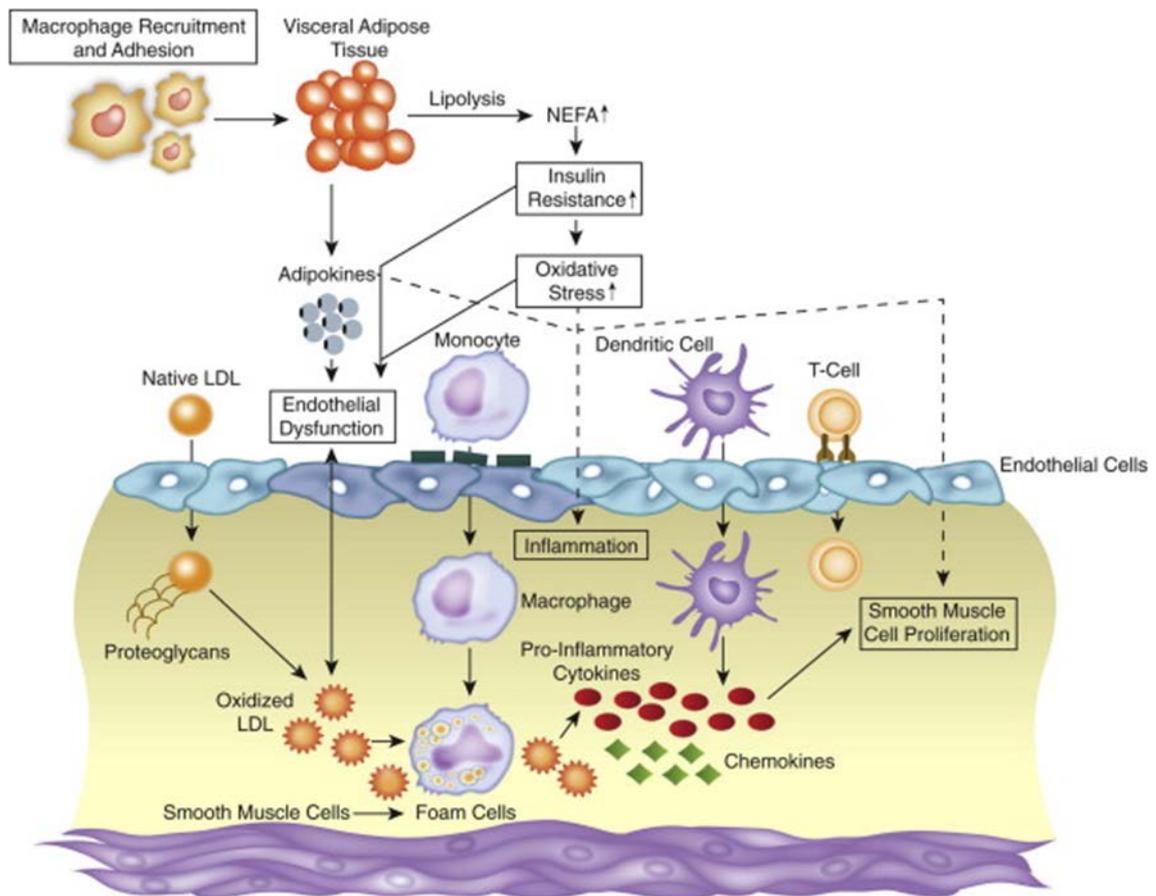


Abb. 3: Pathophysiologie der Atherosklerose (aus 23)

1.2. Diagnostik der Koronaren Herzkrankheit

1.2.1 Basisdiagnostik

Die Anamnese steht in der Diagnostik der KHK an erster Stelle. Wichtig ist die genaue Erfassung von kardiovaskulären Risikofaktoren, das Befragen von bekannten Gefäßerkrankungen, wie zum Beispiel einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) oder eines Schlaganfalls, welche sich als weitere Manifestationsformen der Atherosklerose entwickeln. Außerdem ist eine gezielte Familienanamnese notwendig, um eine mögliche genetische Prädisposition auszuschließen. Das Vorliegen von pektanginösen Beschwerden erhärtet die Wahrscheinlichkeit einer KHK, jedoch muss der Brustschmerz gegenüber anderen Differentialdiagnosen abgewogen werden. Das Fehlen von typischen Angina Brustschmerzen schließt allerdings eine KHK nicht aus. So haben zum Beispiel Diabetiker oftmals einen asymptomatischen Verlauf und Frauen weisen häufig atypische Beschwerden auf. Laborchemische Marker geben

Auskunft über die Risikofaktoren und herzspezifische Parameter, insbesondere Troponin, aber auch CK, CK-MB, GOT und LDH, können auf eine myokardiale Ischämie hinweisen [25,26].

1.2.2 Ischämie – Diagnostik

Anhand der Basisdiagnostik lässt sich die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK abschätzen. Diese Vortest-Wahrscheinlichkeit sollte bei allen Patienten mit stabiler Angina pectoris bestimmt werden, um das individuelle Risiko des Patienten abzuschätzen und die weitere nicht-invasive Stufendiagnostik einleiten zu können. Die nationalen Versorgungsleitlinien der KHK empfehlen bei einer Vortest-Wahrscheinlichkeit zwischen 10 % und 90 % die Durchführung eines Belastungs-EKG als Methode der ersten Wahl. Die dynamische Belastung auf dem Fahrrad oder Laufband induziert eine Steigerung des Sympathikus mit einer erhöhten Nachfrage des Sauerstoffbedarfs am Myokard [27,28].

Das Herz reagiert auf den vermehrten Stress mit einer Vasodilatation der Koronararterien, welche zu einer Fehlverteilung des Blutflusses zwischen stenosierte Arterienarealen und normalen Arterienarealen führt. Aufgrund mangelnder Koronarreserven in den stenosierte Gefäßabschnitten kann ein „reverse coronary steal“ Mechanismus eintreten, der eine Hypoperfusion der Stenoseareale hervorruft [29].

Die belastungsinduzierte Ischämie repräsentiert sich im EKG durch eine horizontale oder deszendierende ST-Strecken Senkung, die meistens mit einer T-Wellen Abflachung oder einer präterminalen negativen T-Welle einhergeht. Diese typischen EKG Veränderungen stellen ein Indiz der KHK dar und untermauern die Notwendigkeit einer invasiven Diagnostik mittels Koronarangiographie [30,31]. Bevor ein Belastungs-EKG veranlasst wird, ist ein Ruhe-EKG erforderlich und eine Echokardiographie sinnvoll, unter anderem zum Ausschluss von Vitien. Das akute Koronarsyndrom (ACS) stellt eine Kontraindikation des Belastungs-EKGs dar. Bei Patienten unter Schrittmacher Stimulation oder mit einem kompletten Linksschenkelblock kann die ergometrische Beurteilung erschwert werden [27,32]. Die Sensitivität des Untersuchungsverfahrens ist von der ergometrischen Belastung des Patienten abhängig.

Um einen aussagekräftigen Belastungstest zu erhalten, sollte der Patient zumindest die submaximale HF (200- Lebensalter) erreichen.

Ein weiterer Ischämie-Test, welcher in der nicht-invasiven Diagnostik eine große Rolle spielt, ist die ergometrische oder pharmakologische Stressechokardiographie. Der pharmakologische Stress kann einerseits durch Vasodilatoren, wie Adenosin und

Dipyridamol hervorgerufen werden, die über das „Steal-Phänomen“ eine Ischämie des Myokards in den Stenosegebieten entfachen. Auf der anderen Seite steigert die Gabe von kurz wirksamen Sympathomimetika (Dobutamin) den myokardialen Sauerstoffbedarf.

Die Ischämie in der Stressechokardiographie lässt sich anhand der induzierbaren Wandbewegungsstörungen diagnostizieren [25,26].

Nuklearmedizinische Belastungstests ermöglichen eine Beurteilung der myokardialen Perfusion. Die Myokardperfusionsszintigraphie und die Single-Photonen-Emissionscomputertomographie basieren auf der radioaktiven Strahlung von applizierten Nukleiden. Die radioaktive Anreicherung des Herzmuskels kann durch eine Gammakamera gemessen werden und in ein sichtbares Bild umgewandelt werden. Werden das Radiopharmakon Thallium oder Technetium vermindert in Bereiche des Arbeitsmyokards aufgenommen, ist eine KHK als Ursache hoch verdächtig [33].

Das PET ermöglicht durch positronen-emittierende Isotope eine genaue Bewertung der Perfusion und der Vitalität. Die Aufnahme von Fluorodesoxyglukose (FDG) repräsentiert vitales Gewebe und eine aktive metabolische Funktion. Die spezielle Differenzierung der Gewebsvitalität machte die 18-FDG PET Untersuchung zum „Goldstandard“, der Vitalitätsdiagnostik in anderen Organen, beim Nachweis einer Koronaren Herzerkrankung spielt es aktuell eine untergeordnete Rolle.

Die Computertomographie-Angiographie des Herzens ermöglicht eine dreidimensionale Darstellung der Koronargefäße. Weiterhin ist vor der Applikation des Kontrastmittels ein Calcium Scoring durchzuführen, welches das Ausmaß der koronaren Plaquerkalkung erfasst und anhand des Agatston-Scores das Risiko eines kardialen Ereignisses zusätzlich zu den bekannten Risikofaktoren abschätzen kann. Im Anschluss an dieses „Kalk-Screening“ erfolgt die Kontrastmittel gestützte Röntgenaufnahme der Herzkranzgefäße. Eine gut räumliche und zeitliche Auflösung mit möglichst artefaktfreien Bildern stellt dieses Untersuchungsverfahren vor eine große Herausforderung. Bei bekannten Tachykardien und Arrhythmien ist eine β -Blocker Gabe vor der Untersuchung notwendig, um eine gute Bildqualität zu erhalten. Hinzu kommt, dass bei einem CT eine erhöhte Strahlenexposition für den Patienten besteht [25,29,34].

Das Kardio-MRT ist durch seine Magnetstrahlung charakterisiert. Aufgrund seiner unterschiedlichen Bildschichtungsebenen ist dieses Verfahren zeitaufwendig. Um Durchblutungsstörung des Herzens zu erfassen, muss dem Patienten das Kontrastmittel Gadolinium verabreicht werden. Eine MRT Untersuchung sollte für die Beurteilung der Anatomie, der Infarkt Narbe und zur Darstellung von Entzündungsprozessen am Herzen genutzt werden [29,35].

1.3. Therapie der Koronaren Herzkrankheit

1.3.1. Medikamentöse Therapie der Koronaren Herzerkrankung

Die Therapie der Koronaren Herzkrankheit richtet sich nach der Symptomatik, den Begleiterkrankungen, dem Schweregrad der Koronarstenosen und nicht zuletzt nach den Wünschen des Patienten. Voraussetzung für optimale Behandlungsergebnisse ist die Reduktion der kardiovaskulären Risikofaktoren anhand einer gezielten Lebensstilmodifikation [36].

In der Regel impliziert die optimale leitliniengerechte medikamentöse Therapie der KHK eine Kombination aus Thrombozytenaggregationshemmern, HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, β -Blockern und Renin-Angiotensin-Aldosteron System Blockern (ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorantagonisten=ARB) [37,38].

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine) werden primär zur Reduktion der LDL Cholesterinspiegeln eingesetzt. Die Hemmung der HMG-Co-A-Reduktase bewirkt eine effektive intrazelluläre Cholesterinsenkung und eine erhöhte Expression von LDL Rezeptoren. Außerdem besitzen Statine pleiotrope Effekte, wie zum Beispiel die Stabilisierung der atherosklerotischen Plaques, die Verbesserung der Endothelfunktion, die Senkung der lokalen Gerinnungsneigung und die Erhöhung der elektrischen Stabilität des Herzens [39,40].

Mehrere Studien konnten zeigen, dass die Einnahme der Statine mit einer signifikanten Reduktion der atherogenen Lipoproteinen und insbesondere, der kardialen Morbidität und Mortalität einhergeht. Obwohl schwerwiegende Nebenwirkungen wie eine Rhabdomyolyse unter Monotherapie mit Statinen selten sind, können Muskelschmerzen auftreten [39,41]. Der Zielbereich des LDL-Cholesterin sollte bei Patienten mit manifester Atherosklerose bei $<1,8$ mmol/l oder mindestens 50% des Ausgangswertes liegen [26,39]. Außerdem sollte in der Sekundärprävention der KHK eine Reduktion von Triglyceriden, Lp(a) und die Steigerung von HDL-Cholesterin in Betracht gezogen werden, wobei die hier wirksamen Medikamente wie Fibrate oder Nikotinsäure keine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität oder Mortalität zeigen konnten [42].

Eine weitere Therapiemöglichkeit zur Behandlung der Dyslipidämie bietet der Wirkstoff Ezetimib. Es hemmt die Resorption des Cholesterins in den Zotten des Dünndarms und reduziert somit insbesondere die LDL-C Konzentrationen. Der Nachweis der Wirksamkeit auf die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse ist aktuell erbracht worden [43,44,45].

Die arterielle Hypertonie ist ein weiterer Risikofaktor der KHK, welcher einer strengen medikamentösen Therapie bedarf. Erstlinientherapie des arteriellen Hypertonus ist bei Patienten mit einer manifesten KHK die β -Blocker Gabe und die Einnahme von ACE-Hemmern. β -Blocker hemmen β -1- und β -2- Adrenozeptoren. Dies führt zu einer verminderten Wirkung der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin mit der Folge der Herzfrequenzsenkung, einer gesteigerten diastolischen Füllungszeit und einer verminderten Kontraktilität des Herzens. Der negative inotrope und chronotrope Effekt verringert den myokardialen Sauerstoffbedarf. Die speziellen kardioselektiven β -1-Rezeptorblocker werden bevorzugt. In den ersten beiden Jahren nach einem Myokardinfarkt können die β -Blocker die kardiovaskulären Ereignisse um die Hälfte reduzieren [46].

ACE-Hemmer sind bei Patienten nach Myokardinfarkt sowie bei arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, chronischer Niereninsuffizienz oder einer linksventrikulären Dysfunktion als zusätzliches Medikament heran zu ziehen. Die Wirkung basiert auf der Hemmung der Spaltung von Angiotensin I zu Angiotensin II mit der konsequenten Reduktion der Vasokonstriktion und einer Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes. ACE-Hemmer verhindern weiterhin eine ventrikuläre Dilatation nach einem Myokardinfarkt (Remodelling). Eine Alternative des ACE Hemmers stellen Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) dar, die über die Hemmung des Angiotensin II-Rezeptors Typ 1 eine verminderte Vasokonstriktion erzielen [46].

Zur Behandlung der Angina pectoris werden unter anderem Nitrate und Ranolazin eingesetzt. Nitrate relaxieren die glatte Muskelzellen und führen zu einer generalisierten Vasodilatation. Die Entwicklung von Ranolazin ermöglichte den Einsatz eines lang wirksamen antiischämischen Medikaments, das seine Wirkung an der zellulären Ursache des erhöhten verspäteten Natriumeinstroms hat. Das Medikament hemmt den erhöhten pathologischen Natriumeinstrom mit der Folge einer Hemmung des Kalziumeinstroms. Diese Pharmakotherapie ermöglicht eine Relaxation des Myokards in der Diastole und verbessert die myokardiale Mikrozirkulation durch eine verminderte Wandspannung. Das Medikament ist durch seine hämodynamische neutrale Wirkung ein guter Kombinationspartner zur bestehenden Betablockertherapie und ist durch seine geringen Nebenwirkungen gut verträglich [47].

Eine weitere Therapieoption mit Wirkung auf die Prognose bei Herzinsuffizienz und die Symptomatik bei KHK ist Ivabradin. Ivabradin wirkt an den f -Ionenkanälen des Sinusknotens. Die antiischämische Wirkung beruht auf der Absenkung der Herzfrequenz [25,48].

In den Versorgungsleitlinien sind Thrombozytenaggregationshemmer ebenfalls ein zentraler therapeutischer Angriffspunkt in der Behandlung der KHK. Die

Thrombozytenaktivierung und die darauffolgende Thrombozytenaggregation spielen eine entscheidende Rolle für die Ausbildung eines arteriellen Thrombus mit seinen Komplikationen. Nach der Diagnosestellung einer atherosklerotischen Gefäßveränderung sollte sofort mit der Therapie eines Thrombozytenaggregationshemmers begonnen werden, um das Risiko einer Thrombusentwicklung zu minimieren und atherothrombotische Ereignisse zu verhindern [25,46,50].

Es gibt drei unterschiedliche Stoffklassen der Plättchenhemmung. Der häufigste verordnete Plättchenaggregationshemmer ist Acetylsalicylsäure (ASS), welches lebenslänglich in der Form einer täglichen Erhaltungsdosis von 75 - 100 mg empfohlen ist [39,50,51]. ASS wirkt über die Hemmung der Cyclooxygenase COX-1 gerinnungshemmend. Aufgrund ihrer Hemmung der Prostaglandinsynthese über COX-2 besitzt ASS zusätzlich eine entzündungshemmende, schmerzstillende und fiebersenkende Wirkung.

Die P2Y₁₂-Inhibitoren Clopidogrel, Ticagrelor und Prasugrel sind Thrombozytenaggregationshemmer, die nach einer perkutanen Koronarintervention (PCI) oder einem akuten Koronarsyndrom additiv für zwölf Monate zur ASS-Therapie hinzugefügt werden. Bei einer Kontraindikation für ASS ist Clopidogrel in einer täglichen Dosis von 75 mg als Alternative zu erwägen [51].

1.3.2. Invasive Therapie der Koronaren Herzkrankheit

Die invasive Therapie der KHK hängt von der Symptomatik des Patienten und dem diagnostischen Ischämie-Befund ab. Ein Versagen der optimalen medikamentösen Therapie, eine Zunahme der Angina pectoris Beschwerden und/oder der positive Ischämienachweis in der nichtinvasiven Diagnostik erfordert die Darstellung der Herzkranzgefäße mittels einer Koronarangiographie. Die Koronarangiographie ist der Goldstandard in der invasiven kardiologischen Diagnostik und ermöglicht eine genaue Beurteilung der Herzkranzgefäße. Je nach Ergebnis wird über einen Katheter-gestützten Ballon das verengte Gefäß auf geweitet und anschließend in der Regel mit einem Stent versorgt. Ziele der Stentimplantation sind die Verbesserung der Gefäßdurchgängigkeit, die Beseitigung von drohenden Akutverschlüssen und das Verhindern einer Restenose nach einer Ballondilatation. Die Erweiterung der Gefäßengstelle kann mit einem Einriss der Intima des Gefäßes verbunden sein. Die gefürchtete Komplikation ist der thrombotische Verschluss der stenosierten Plaques [33].

Es gibt zwei grundsätzlich unterschiedliche Stenttypen die zum Einsatz kommen. Der Drug-Eluting-Stent (DES) ist ein medikamentenbeschichteter Stent, welcher durch die

Freisetzung antiproliferativen Pharmaka eine Neubildung von Zellen unterdrückt und die Gefahr einer Restenosierung senkt. Der BMS (Bare-Metal-Stent) ist ein Metall-Stent, der durch die erhöhte Gefäßreaktion in Form einer Intimahyperplasie eine erhöhte Rate von In-stent-Restenosen nachweist. Beide Stenttypen benötigen eine Thrombozytenaggregationshemmung, welche in der Regel bei den DES zwischen sechs und zwölf Monaten und bei den BMS vier Wochen beträgt [33,36].

Mehrfäßkrankungen mit einer signifikanten proximalen Stenose (> 70 %), Ein-Gefäßkrankungen des RIVA mit einer Stenose > 70 % sowie symptomatische Zwei- oder Dreifäßkrankungen können eine Indikation zur operativen Revaskularisation darstellen [25,36].

1.4. Tertiärprävention der Koronaren Herzerkrankung

Zunächst sollen an den Beispielen der kardiovaskulären Prävention die Begriffe der Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention erklärt werden.

1.4.1. Kardiologische Rehabilitation

Primärprävention:

Primärprävention in der Herz-Kreislaufmedizin ist eine medizinische Vorsorgemaßnahme, welche durch eine ausführliche Gesundheitsaufklärung das Vermeiden von kardiovaskulären Risikofaktoren wie Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, Dyslipoproteinämie und Diabetes mellitus und somit den Erhalt der Gesundheit in der gesamten Population zum Ziel hat.

Sekundärprävention:

Die kardiovaskuläre Sekundärprävention ist eine Präventionsmaßnahme, die sich auf Menschen mit einem hohen kardiovaskulären Risiko bezieht und die optimale Einstellung der kardiovaskulären Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Diabetes mellitus, u.a. zwecks Verhinderung der Entstehung atherosklerotischer Läsionen zum Ziel hat.

Tertiärprävention:

Die Tertiärprävention stellt die Gesamtheit aller Maßnahmen dar, welche das Fortschreiten und das Auftreten von Rezidiven bei Patienten mit einer manifesten KHK verhindern sollen. Die medizinischen Maßnahmen, wie die pharmakologische Behandlung, die Rehabilitation mit dem Ziel der Lebensstilmodifikation und die

Langzeitbetreuung der Patienten mit einem „Disease Management Program“ (DMP), stellen in diesem Krankheitsstadium die wesentlichen Behandlungsaspekte dar.

Die ambulante und stationäre Rehabilitation als ein wichtiger Bestandteil der Tertiärprävention von kardiologischen Patienten liefert wichtige Ressourcen für einen langfristigen medizinischen Behandlungserfolg von akuten und chronischen Herzkrankheiten [39].

Zahlreiche Studien konnten belegen, dass eine kardiologische Rehabilitation und andere Tertiärpräventionsprogramme sowohl mit oder ohne sportliche Aktivität die Morbiditäts- und Mortalitätsrate der Patienten mit manifester KHK senkt [52,53,54].

„Die kardiologische Rehabilitation ist der Prozess, bei dem herzkranken Patienten mithilfe eines multidisziplinären Teams darin unterstützt werden, die individuelle bestmögliche physische und psychische Gesundheit und die soziale Integration wieder zu erlangen und langfristig aufrechtzuerhalten [39].“ Ziel der kardiologischen Rehabilitation ist die Prognose der Patienten zu verbessern, indem der Krankheitsprozess durch eine optimale medikamentöse Therapie, körperliches Training, sowie eine konsequente Reduktion der Risikofaktoren aufgehalten wird.

Das Sozialgesetzbuch IX (SGB IX) regelt hierbei die *„Rehabilitation und Teilhabe behinderter Menschen.“* An erster Stelle der Rehabilitation stehen laut SGB IX die Wiederherstellung des Gesundheitszustandes und die Sicherung der Teilhabe am gesellschaftlichen, privaten und beruflichen Leben. Vor Beginn jeder Rehabilitationsleistung werden in einem individuellen Arzt-Patienten Gespräch die individuellen Therapieziele anhand der medizinischen Patientenakte festgelegt. Die Therapie richtet sich dabei nicht nur nach dem jeweiligen Krankheitsbild, sondern berücksichtigt auch die individuellen Gesundheitsprobleme und Komplikationen [39,55]. Umfassende kardiologische Rehabilitationsprogramme sollten in der Regel folgende Komponenten beinhalten: klinische Evaluierung des Patienten, Optimierung der Pharmakotherapie, körperliches Training, Lebensstilmodifikation, Reduktion der Risikofaktoren und psychosoziale Betreuung.

Der Rehabilitationsprozess wird in drei Phasen eingeteilt: stationäre Frührehabilitation in der Akutklinik, stationäre oder ambulante Rehabilitation in einem Rehabilitationszentrum und die Langzeit-Tertiärprävention durch die selbständige Lebensstilführung der Patienten. Die Phase I schließt sich direkt nach dem Akutereignis im Krankenhaus an. Die Liegedauer in den Akutkliniken hat in den letzten Jahren stetig abgenommen, sodass die normale Krankenhausbehandlung eines unkomplizierten STEMI zwischen fünf und sieben Tagen beträgt. Die Phase II schließt sich bestenfalls direkt an die Phase I an und stellt die Weichen für den weiteren

Krankheitsprozess dar. Mit der gezielten nachhaltigen Lebensstilmodifikation und der individuellen Trainingstherapie bildet sie einen wichtigen Teilabschnitt der Rehabilitation. Die ambulante kardiologische Rehabilitation kann als eine Alternative zu einer stationären Aufnahme in Betracht gezogen werden. Diese ambulante Versorgung wird nur Patienten mit einem niedrigen kardiovaskulären Risiko empfohlen, welche ein angemessenes soziales Umfeld als Rückhalt besitzen. Die Zeitspanne in der Stufe II Rehabilitation beträgt in der Regel zwei bis vier Wochen. Die ambulante Rehabilitation dauert vier bis zwölf Wochen [56]. Die letzte Phase der Rehabilitation dient der Aufrechterhaltung der erlernten kardiovaskulären Prophylaxe. Der Patient ist für seine Gesundheit verantwortlich und bestimmt durch eine potentielle Lebensstilmodifikation den weiteren Verlauf seiner Erkrankung. In Selbsthilfegruppen oder Herzgruppen erhält er fachspezifische Unterstützung. Insbesondere unterstützen Fachärzte die Trainingsprogramme in den Sportgruppen und überwachen die Patienten während ihrer individuellen Trainingseinheit. Voraussetzung für die Teilnahme an einer Rehabilitation ist die Rehabilitationsbedürftigkeit, Rehabilitationsfähigkeit und eine positive Rehabilitationsprognose [39,55,56,].

Die Rehabilitationsbedürftigkeit umfasst all diejenigen kardiologischen Krankheitsbilder, welche den Patienten körperlich, seelisch und sozial beeinträchtigen. Aufgrund der körperlichen Leistungsminderung ist die Teilhabe an den verschiedenen Lebensbereichen nicht mehr gewährleistet. Die Indikation zur kardiologischen Rehabilitation oder Rehabilitationsmaßnahme nach einem Herz-Thorax-chirurgischen Eingriff ist durch die kardiologischen Leitlinien festgelegt, sodass Patienten nach einem akuten STEMI, NSTEMI, nach Herzoperationen (insbesondere nach ACB-Operation, Herzklappen-Operation, Herztransplantation) und nach einer dekompensierten Herzinsuffizienz eine Rehabilitation zugesprochen bekommen. Grundsätzlich haben Patienten mit einer stabilen KHK und nach einer elektiven PCI oder PCTA keinen Anspruch auf eine Rehabilitationsmaßnahme. Ausnahmen entstehen, wenn die Leistungsfähigkeit trotz ärztlicher Intervention weiterhin reduziert bleibt und somit die Teilhabe an dem alltäglichen Leben nicht mehr gewährleistet ist. Die Rehabilitationsfähigkeit berücksichtigt den körperlichen Zustand und die Stimmungslage des Patienten. Die Rehabilitationsprognose wird anhand des Schweregrades der Erkrankung, der Krankenhausbefunde und der Motivation der betroffenen Person gestellt. Die Aufgaben der kardiologischen Rehabilitation lassen sich in vier unterschiedliche Bereiche einteilen: somatischer Bereich, edukativer Bereich, psychischer Bereich und sozialer Bereich. Der somatische Bereich setzt sich aus der Eingangsuntersuchung, der Abschlussuntersuchung, der Pharmakotherapie

und der kardiologischen Trainingstherapie zusammen. Der edukative Bereich umfasst die Lebensstiländerung mit dem Ziel der Risikofaktorreduktion[39,55,56,]

Übergewicht ist eine häufige Begleiterscheinung von herzkranken Patienten. Der erhöhte BMI-Index, vor allem die Zunahme von abdominalen Fett wirkt sich negativ auf den Stoffwechsel aus und erhöht unter anderem das LDL-Cholesterin und die Triglyzeride. Daher verfolgt die kardiologische Rehabilitation unter anderem das Ziel, den unabhängigen Risikofaktor des Übergewichts zu reduzieren. In speziellen Schulungen werden dem Patienten Anleitung zur gesunden Ernährung, Maßnahmen zur Gewichtsreduktion und zusätzlich zur Beendigung des Rauchens nahe gelegt [6,39,57].

Psychische Symptome und psychiatrische Erkrankungen sind nach einem akuten Herzereignis nicht selten. Die psychische Verstimmung, speziell die Depression wirkt sich negativ auf die Prognose der KHK aus. In dem Anfangsstadium der Rehabilitation kommen evaluierte Fragebögen zum Einsatz, welche dem Patienten ausgeteilt werden und von Psychologen einzeln ausgewertet werden. Dies dient dem rechtzeitigen Erkennen von Angstzuständen und Phasen der Depression, die zum Misstrauen der eigenen Belastbarkeit führen.

Durch das schnelle Einleiten der psychologischen Betreuung können diese Symptome häufig reduziert werden und somit die Lebensqualität verbessert werden [39].

Der letzte Bereich, der eine Rehabilitationsmaßnahme zum Ziel hat, setzt sich mit der beruflichen und sozialen Situation des Patienten auseinander. Die Integration in Beruf und Familie ist im Rahmen der Sozialarbeit das übergeordnete Ziel. Oftmals ist die Beeinträchtigung der Teilhabe am Alltagsleben durch multifaktorielle Ursachen bedingt. Neben den somatischen Faktoren stellen die psychischen und sozialen Faktoren wichtige Barrieren für die soziale Wiedereingliederung dar.

Der individuelle Therapieplan beruht auf den vier grundlegenden Elementen der Rehabilitation. Der Umfang des Therapieplans sollte sich an die individuelle Belastbarkeit des Patienten halten, die in der Eingangsuntersuchung anhand des Belastungs-EKGs ermittelt wird. Das Ergebnis der Fahrradergometrie bestimmt die Trainingsherzfrequenz der Patienten [39]. Der Arzt berechnet anhand der Karvonenformel die maximale Leistungsfähigkeit, die als höchste symptomfreie Belastung des Patienten ohne pathologische Folgeerscheinungen definiert ist. Die ermittelte Belastbarkeit bestimmt die Einteilung der Patienten in die geeigneten Therapiegruppen. *„In der Regel wird der Patient anfänglich in die niedrigste Belastungsstufe der Hockerguppen (>0,3-0,5 Watt/kg Körpergewicht) eingeteilt, welche gefolgt von der Übungsgruppe (0,5-1,0 Watt/kg Körpergewicht) bis zur maximalen Belastung der Trainingsgruppe (>1,0 Watt/kg Körpergewicht) reichen*

kann. (Trainingsherzfrequenz = Ruheherzfrequenz + [maximale Herzfrequenz bei symptomlimitierter Leistung - Ruheherzfrequenz] x 40-60) In den Arztvisiten werden die Trainingserfolge ständig kontrolliert, damit der Patient nicht unter- oder überfordert bleibt "[39].

Der Therapieplan wird ständig auf die Fortschritte des Patienten angepasst, sodass seine Motivation immer wieder neu angeregt wird. Die Informationsvermittlung in den Gruppensitzungen sollte auf den Wissenstand der Patienten angepasst sein. Die kardiologische Rehabilitation dient der Krankheitsverarbeitung und soll die Patienten mittels strukturierter Schulungsprogramme in ihrer dauerhaften Lebensstiländerung unterstützen. In der Phase II Rehabilitation werden die Grundbausteine für den Langzeiterfolg einer potentiellen Lebensstilmodifikation gelegt. Die langfristige Bewegungstherapie, medikamentöse Therapie und persönliche Lebensstilführung der Patienten sind limitierende Faktoren, die die Prognose der KHK bestimmen. Empfehlenswert sind eine lebenslängliche Nachsorge der Patienten in einem DMP und die dauerhafte Teilnahme an ambulanten Herzgruppen.

In den DMP werden Fettstoffwechsel, der Blutdruck und die Herzfunktion kontrolliert. Behandlungsziele sind ein LDL-Cholesterin <1,8mmol/l, Triglyzeride <150 mg/dl, HDL-Cholesterin der Männer >35 mg/dl, HDL-Cholesterin der Frauen >45 mg/dl. Außerdem wird der Blutdruck regelmäßig gemessen und sollte nicht die Werte von 140/90 mmHg überschreiten. Der Patient sollte nach den Leitlinien täglich 30 Minuten aerobes Ausdauertraining ausüben. Grundsätzlich ist ein moderater Alkoholkonsum erlaubt. Die Kochsalzzufuhr sollte nicht die maximale Dosis von 6g Kochsalz pro Tag überschreiten. Eine Diät entsprechend den Dietary Approaches to stop Hypertension (DASH) - Kriterien wird zur Prävention und Behandlung der Adipositas und der arteriellen Hypertonie empfohlen. Diese Diät basiert grundsätzlich auf einer mediterranen Küche mit einem hohen Anteil an Obst, Gemüse, Salaten und der Reduktion der Zufuhr von gesättigten Fettsäuren. Raucher sollten über eine Nikotin-Ersatztherapie aufgeklärt werden [39,55]. Schlussfolgernd kann gesagt werden, dass die kardiologische Rehabilitation der Phase II ein komplexes Konzept in der Tertiärprävention der KHK darstellt.

Um die gewünschten Behandlungsziele zu erreichen, sind neben der medikamentösen Therapie, die eigene körperliche Fitness, die Lebensgewohnheiten und insbesondere die Motivation der Patienten ausschlaggebend.

2.Zielstellung

Mehrere Studien belegen, dass eine kardiologische Rehabilitation und andere Tertiärpräventionsmaßnahmen die Morbiditäts- und Mortalitätsrate von Patienten mit koronarer Herzerkrankung senken.

Die Indikation zur kardiologischen Rehabilitation oder Rehabilitationsmaßnahme nach einem Krankenhausaufenthalt aus kardiologischer oder herz-thorax-chirurgischer Indikation ist durch die Leitlinien der kardiologischen und Herz-Thorax-chirurgischen Gesellschaften festgelegt, jedoch treten viele Patienten eine Rehabilitation nicht an.

Primäre Ziele dieser Dissertationsarbeit waren die Evaluation des Zugangs zur Anschlussheilbehandlung und deren prognostische Bedeutung nach Herz-Thorax - chirurgischer oder kardiologischer Hospitalisation bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, als potentieller Aspekt für die hohe kardiovaskuläre Sterblichkeit in Sachsen-Anhalt.

Ein weiterer, wesentlicher Aspekt war die Eruiierung von Gründen, die zu einer Ablehnung oder Nichtinanspruchnahme von Rehabilitationsmaßnahmen führten.

3. Material und Methoden

3.1. Patienten

Für die vorliegende retrospektive Kohortenstudie wurden zunächst die elektronischen Datensätze und Patientenakten von 1910 Patienten, die in den Jahren von 2007-2011 prospektiv in zwei Kohortenstudien im Department für Innere Medizin und in der Universitätsklinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Halle (Saale) (UKH) eingeschlossen wurden, untersucht.

Hierzu wurden die Baseline-Daten, der Aufnahmegrund, die klinische Anamnese, die Medikation, sowie die kardiovaskulären Ereignisse aus den Datenbanken zweier vorausgegangener Studien (PHAMOS, ClinicalTrials.gov Identifier. NCT01442948 und Periodontitis and Coronary Heart Disease, ClinicalTrials.gov Identifier. NCT01045070) übernommen [58,59].

Die Probanden erhielten zum Studieneinschluss in die oben genannten Studien jeweils ein Informationsblatt, welches eine ausführliche Aufklärung über den Studieninhalt gewährleistete. Die Patienten wurden über die Ziele der Studien, den genauen Ablauf der Untersuchung sowie über Risiken und Rechte der Patienten unterrichtet. Mit der Unterschrift auf der Einverständniserklärung erklärten sich die Patienten bereit, an der Studie teilzunehmen. Des Weiteren wurden Sie darüber aufgeklärt, dass zu jeder Zeit die Möglichkeit bestünde, ihre Einverständniserklärung zu widerrufen.

In der prospektiven Kohortenstudie PHAMOS wurde der Zusammenhang der absoluten Anzahl an CD 16+Monozyten in Bezug auf das kardiovaskuläre Outcome von Patienten mit einer angiographisch gesicherten koronaren Herzerkrankung überprüft. Hierzu wurden von Mai 2007 bis August 2009 Patienten aus dem Department für Innere Medizin und der Universitätsklinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie des UKH für die Studie rekrutiert. Zu den Einschlusskriterien gehörten ein stationärer Patientenaufenthalt im Department für Innere Medizin oder der Universitätsklinik und Poliklinik für Herz-Thorax-Chirurgie des Universitätsklinikums Halle (Saale), eine angiographisch gesicherte KHK und ein Mindestalter von 18 Jahren. Patienten ohne schriftliche Einverständniserklärung und mit einer Lebenserwartung <12 Monaten wurden aus der PHAMOS Studie ausgeschlossen.

Das primäre Outcome stellte den Zusammenhang zwischen der absoluten Anzahl der CD-16+-Monozyten und der Inzidenz des kombinierten Endpunkts (nicht tödlicher Myokardinfarkt, kardiovaskulärer Tod, Stroke) während des Follow-ups von zwölf Monaten dar. In dem sekundären Outcome wurde die Verbindung zwischen der

absoluten Anzahl der CD 16+ Monozyten mit jedem der einzelnen Ereignisse aus dem kombinierten Endpunkt und der Gesamtmortalität erfasst [58].

Die prospektive Studie Periodontitis and Coronary Heart Disease wurde ebenfalls am UKH durchgeführt. Die Patienten befanden sich im Zeitraum von Oktober 2009 bis Dezember 2010 in kardiologischer oder herz-thoraxchirurgischer Behandlung. Ziel dieser Studie war es zu eruieren, ob eine Periodontitis als Infektionsfokus einen prognostischen relevanten Risikofaktor für Patienten mit angiographisch nachgewiesener KHK darstellen könnte. Darüber hinaus wurde die infektiöse Erregerbelastung mittels eines PCR-Nachweises von elf periodontalen Krankheitserregern (*Porphyromonas Gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* und andere) als prognostischer Faktor bewertet.

Für die Periodontitis Studie wurden Patienten mit einem Mindestalter von 18 Jahren und der Manifestation einer koronaren Herzerkrankung eingeschlossen. Der Stenosenachweis erfolgte anhand einer Koronarangiographie. Zu den Ausschlusskriterien zählten: das Ausbleiben der schriftlichen Einwilligungserklärung, eine Parodontitis-Behandlung oder Antibiotika-Therapie während der letzten sechs Monate, eine bestehende Schwangerschaft, aktueller Alkohol-oder Drogenmissbrauch, psychologische Gründe, welche eine Studienteilnahme unmöglich machten und die Einnahme von Medikamenten mit einer potenziellen Ausbildung einer Gingivahyperplasie (Hydantoin, Nifedipin, Cyclosporin A und andere). Der primäre kombinierte Endpunkt war als Myokardinfarkt, kardiovaskulären Tod oder Stroke während des 12 Monate Follow-up definiert [59].

Die vorliegende Rehabilitationsstudie erweiterte das Follow-up auf rehabilitations-spezifische Fragen der beiden vorgenannten Studien und startete im Jahre 2012 mit der Datenerhebung. Die Einschlusskriterien war die Rekrutierung innerhalb der beiden oben genannten Studien, wobei das Ziel war, Kenntnisstand über die Teilnahme oder Nichtteilnahme an einer kardiologische Rehabilitationsmaßnahme, welche innerhalb von sechs Monaten nach dem Indexaufenthalt entweder ambulant oder stationär erfolgt sein musste, zu gewinnen. Die primäre Datenbank mit der Erhebung der Baseline-Daten umfasste 2087 Patienten. Bei einer Datenüberlappung erfolgte eine Anpassung, sodass 1910 Patienten in die statistische Auswertung einbezogen wurden. Der primäre Endpunkt war als Gesamtmortalität definiert.

3.2. Datenerfassung

Alle Daten wurden anhand eines hierfür speziell entworfenen Erhebungsfragebogens erfasst und mit Hilfe des Programms Microsoft Excel® in eine vorgefertigte Datenbank eingetragen. Die Baseline-Daten beinhalten anamnestischen Status, Medikation bei Aufnahme und Entlassung, Dauer des stationären Aufenthaltes, sowie laborchemische Untersuchungsparameter. Außerdem wurde neben den Baseline-Daten die Sozialdienstokumentation unter Verwendung eines klinikinternen Systems (Orbis®) während des Indexaufenthaltes auf rehabilitationsspezifische Informationen überprüft. Zunächst wurde jeder Arztbrief zum Zeitpunkt des Indexaufenthaltes auf einen Antrag auf eine Anschlussheilbehandlung überprüft. Bei mangelnder Information wurde anschließend das Sozialdienstokument des Patienten auf einen Rehabilitationsantrag geprüft. Hierfür wurde in den Sozialdienstokumenten des jeweiligen Patienten nach einer rehabilitationsbedürftigen Diagnose, einem Rehabilitationsantrag, einer Rehabilitationsbewilligung, der Rehabilitationsdauer, der Rehabilitationsklinik, sowie nach Kostenträger und der Krankenkasse recherchiert.

Von den im Rahmen der vorherigen Studien als bekannt verstorbenen Patienten wurde die Information bezüglich eines Rehabilitationsantrags während des Indexaufenthaltes erfasst. Bei den mutmaßlich lebenden Patienten wurde ein Fragebogen mit einem dazugehörigen Serienbrief im Jahre 2012 versandt.

Bevor die potentiell lebenden Patienten postalisch kontaktiert wurden, erfolgte ein klinikinterner Datenabgleich mit Hilfe der Unterstützung des Klinikrechenzentrums des UKH. Somit war auszuschließen, dass Patienten, welche im Follow-up Zeitraum im UKH verstorben waren, angeschrieben wurden (Abbildung 4 und 5).

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg bewilligte das Projekt und somit die Einsicht in die Patientenakten und die Durchführung eines erneuten Follow-ups.

3.2.1. Angaben zur Anamnese

In der Anamnese wurden die wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren erfragt: Körpergröße, Gewicht, bekannte Vorerkrankungen, Diabetes mellitus, Nikotinkonsum, arterieller Hypertonus, Dyslipoproteinämie, sowie das Vorliegen einer positiven Familienanamnese in Bezug auf eine KHK, u.a.

Der Body Mass Index (BMI), als Quotient aus dem Körpergewicht in Kilogramm und dem Quadrat der Körperlänge in Metern, wurde unter Zuhilfenahme der erfragten Körpergröße und des Gewichts berechnet. Die Interpretation des BMI bei Erwachsenen ist gemäß der Adipositas-Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation festgelegt. Somit sind Patienten mit einem BMI-Wert zwischen 18,5 und 25 kg/m² als

normalgewichtig anzusehen. Ab einem BMI-Wert ≥ 30 kg/m² liegt eine behandlungspflichtige Adipositas vor.

Zu den Rauchern wurden diejenigen Patienten gezählt, welche zum Zeitpunkt des stationären Aufenthaltes aktiv rauchten.

Als Diabetiker wurden diejenigen Patienten in die Studie einbezogen, bei denen zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme in der Anamnese ein bekannter Diabetes mellitus beschrieben wurde und/oder einer diätischer oder medikamentöser antidiabetischer Therapie unterlagen. Ebenso wurde ein Nüchternblutzucker von ≥ 7 mmol/l als manifester Diabetes mellitus gewertet.

Dyslipoproteinämie wurde klassifiziert, wenn bei Patienten während des klinischen Aufenthaltes eine Lipidstoffwechselerkrankung festgestellt wurde, beziehungsweise diese schon in ihren Vorerkrankungen dokumentiert war.

Von einer arteriellen Hypertonie wurde ausgegangen, wenn diese bereits vor dem Klinikaufenthalt festgestellt wurde und/oder der Patient antihypertensive Medikamente in seiner Medikamentenliste vorweisen konnte. Außerdem wurde ein während des aktuellen Krankenhausaufenthaltes gemessener Blutdruck von $> 140/90$ mmHg als eine arterielle Hypertonie gewertet.

Die positive Familienanamnese in Bezug auf eine KHK umfasste einen plötzlichen Herztod, einen Myokardinfarkt, eine PTCA oder eine ACB-Operation bei Verwandten ersten Grades vor dem 65. Lebensjahr.

Ein Schlaganfall, eine TIA oder eine Carotisstenose wurden in der Datenbank vermerkt, wenn diese aus der Anamnese ersichtlich waren.

3.2.2. Laborparameter

Während des stationären Aufenthaltes wurde entsprechend den Standards der aufnehmenden Kliniken des UKH den Patienten venöses Blut entnommen, um die klinisch relevanten Laborparameter zu bestimmen und unter Zuhilfenahme der Untersuchungsmethoden des Zentrallabors der Universitätsklinik zu untersuchen. Im Anschluss wurden die Laborparameter über die elektronisch gespeicherten Daten und Befunde der Patientenakten in die Datenbank überführt. Im Folgenden sind die wesentlichen angewandten Analyseverfahren dargestellt:

Triglyzeride

Die Bestimmung der Triglyzeridkonzentration erfolgte anhand einer enzymatischen Reaktion. Hierbei wurden zunächst die Triglyzeride durch das Enzym Lipase chemisch aufgespalten und durch die Anlagerung eines Wasserstoffmoleküls in Glycerin und freie Fettsäuren umgewandelt. In den darauf folgenden Schritten wurden die drei

Enzyme Glycerinkinase, Glycerphosphatoxidase und Meerrettichperoxidase hinzugegeben, welche das Glycerin mit Hilfe des Natriumsalzes Dichlorhydroxybenzolsulfonsäure und unter Beteiligung von 4- Aminoantipyrin (AAP) zu einem roten, photometrisch messbaren Chinonimin-Farbstoff verändern. Diese photometrische Messung, welches Licht im sichtbaren Wellenlängenbereich absorbiert, ermöglicht die genaue Konzentrationsbestimmung der Triglyzeride. Die Extinktionsänderung für Chinonimin liegt im Wellenlängenbereich von 520 nm und ist proportional zu der zu analysierenden Triglyzerid-Konzentration.

Cholesterin

Für die Ermittlung der Gesamt-Cholesterin-Konzentration wurde ebenfalls ein Testverfahren angewendet, welches auf einer enzymatischen Reaktion basiert. Hierbei wurden die Cholesterinester mit Hilfe der Cholesterinesterase (CE) hydrolysiert, sodass Fettsäuren und freies Cholesterin entstehen. In einem weiteren Schritt wird das freie Cholesterin unter der Beteiligung des Katalysators Cholesterinoxidase (CO) zu Cholesten-3-on und Wasserstoffperoxid oxidiert. Das Wasserstoffperoxid mit 4 Aminoantipyrin (4-AAP) und Phenol kann durch die Peroxidase in den Farbstoff Chinonimin modifiziert werden [60]. Für die photometrische Bestimmung gilt die gleiche Extinktionsänderung wie für die Triglyzerid-Konzentration. Der Extinktionswert liegt hier ebenfalls bei 520nm und ist proportional zu der gemessenen Cholesterin-Konzentration (Synchron®, BeckmanCoulter, Inc.).

HDL-Cholesterin

Die Voraussetzung für die Bestimmung des HDL-Cholesterins (High Density-Lipoprotein-Cholesterin) ist die chemische Aufbereitung der HDL-Partikel mit Hilfe eines Detergens. Somit können die lipophilen HDL Partikel herausgelöst werden und das HDL-Cholesterin für weitere chemische Reaktionen zugänglich gemacht werden. Unter Mitwirkung von Chromogenen, Cholesterinesterase und Cholesterinoxidase entsteht ein Farbstoff, welcher wiederum photometrisch gemessen werden kann. Die Extinktion liegt bei 560nm und ist ebenso proportional zur HDL-Cholesterinkonzentration. Um die Messung des HDL-Cholesterins unabhängig von den weiteren Bestandteile des Cholesterins wie LDL, VLDL und Chylomikronen - Lipoproteine durchführen zu können, wird das gleiche Detergens verwendet, welches die Oberflächen der unterschiedlichen Fettbestandteile erkennt und diese gleichermaßen hemmt (Synchron®, BeckmanCoulter, Inc.).

LDL-Cholesterin

Entsprechend der Messung des HDL-Cholesterins wird bei der LDL-Cholesterin Bestimmung auch ein entsprechendes Detergens zur Probe hinzugegeben. Ziel ist hierbei die Herauslösung aller Nicht-LDL-Partikel, um das freie Cholesterin für die Reaktion mit der Cholesterinesterase und Cholesterinoxidase aufzuschließen. In dieser Reaktion entsteht kein Farbstoff. Stattdessen reagieren die LDL-Partikel mit einem weiteren Detergens und können photometrisch mit einer Extinktionsänderung bei 560nm gemessen werden. Die Extinktionsänderung ist proportional zur LDL-Menge.

CRP

Das C-reaktive Protein (CRP) wird als unspezifisches Protein bei entzündlichen Prozessen oder malignen Erkrankungen unter der Einwirkung von Interleukin-1 und Interleukin-6 sowie TNF- α von der Leber freigesetzt. Das Akute-Phase Protein/Opsonin ist hierbei ein unspezifischer Laborparameter bei den genannten Erkrankungen. Die Halbwertszeit des Proteins beträgt 12-24 Stunden. Die laborchemische Bestimmung des CRP erfolgt nach einem immunturbidimetrischen Verfahren. Bei diesem Verfahren wird das CRP in Anwesenheit eines monoklonalen Antikörpers in einen unlöslichen Antigen-Antikörper-Komplex transferiert. Die Konzentration des Immunkomplexes ist proportional zur zeitlichen Extinktionsänderung bei 340nm (Synchron®, BeckmanCoulter, Inc.).

Hämoglobin

Die Hämoglobin Werte werden in der Universitätsklinik Halle anhand der SLS-Methode bestimmt (SLS="Sodiumlaurylsulfat", Sysmex® Europe GmbH, Norderstedt) [61]. Diese Methode beruht auf einer Konformitätsänderung des Hämoglobinkomplex-Moleküls. Hierfür müssen die hydrophoben Bestandteile des SLS an die Globin-Anteile des Hämoglobins binden. Durch die Strukturänderung des Hämoglobins wird durch eine Oxidation das gebundene zweiwertige Eisen zu Fe³⁺ umgewandelt. Anschließend erfolgt die Komplexbildung des Fe³⁺ mit den hydrophilen Bestandteilen des SLS. Der Komplex lässt sich wiederum photometrisch messen und weist ein Absorptionsmaximum bei 555nm auf.

Kreatinin und glomeruläre Filtrationsrate

In den Baseline-Daten wurden Kreatinin und die glomeruläre Filtrationsrate als Standard-Laborparameter zur Beurteilung der Nierenfunktion bestimmt. Kreatinin ist ein harnpflichtiges Stoffwechselprodukt des Muskelgewebes, welches in erster Linie glomerulär filtriert wird. Im klinischen Alltag dient es zur Beurteilung der glomerulären

Filtrationsrate (GFR), welche unter anderem durch eine medikamentöse Therapie eingeschränkt sein kann. Die GFR kann bei bekannter Kreatinin-Konzentration anhand unterschiedlicher Formeln berechnet werden. In dieser Arbeit wurde die Cockcroft-Gault Formel hinzugezogen:

$$\text{C-Krea (ml/min)} = \frac{(140 - \text{Alter [a]}) \times \text{KG [kg]}}{0,82 \times \text{S-Krea } [\mu\text{mol/l}]} \quad (\times 0,85 \text{ bei Frauen})$$

Für die Ermittlung der Serum-Kreatinin-Konzentration wird im Zentrallabor des UKH die sogenannte Jaffe Methode angewandt (Snychron®, BeckmanCoulter, Inc.). Diese Methode basiert auf einer farblichen Komplexbildung des im Serum befindlichen Kreatinins mit der hinzugegebenen Pikratsäure-Lösung. Der gelb-rote Kreatinin-Pikratsäure-Komplex ist bei seiner Extinktion bei 520nm direkt proportional zu der Kreatinin-Menge und wird in der Zeitspanne von 19 und 25 Sekunden nach Probenzugabe gemessen [60].

3.3. Follow-Up

Im Rahmen der Rehabilitationsstudie wurde das Follow-up im April 2012 nochmals auf rehabilitations-spezifische Fragen erweitert. Hierzu wurde den Patienten ein entsprechender Fragebogen zugesandt, welcher jeweils mit einer Patientenidentifikationsnummer, dem dazugehörigen Patientennamen sowie dem entsprechendem Geburtsdatum versehen war (Abbildung 5).

Bei den rehabilitations-spezifischen Fragen handelt es sich um Fakten, wie die Genehmigung der Antragstellung einer Rehabilitation, Rehabilitationsteilnahme, Aufenthaltsdauer der Rehabilitation, Name und Ort der Rehabilitationsklinik, Durchführungsart der Rehabilitationsmaßnahme (stationär oder ambulant), Kostenträger der Rehabilitation und Begleitperson. Außerdem wurde nach weiteren erfolgreichen Rehabilitationsmaßnahmen, sowie Name der Krankenkasse, Berufstätigkeit und Berentung erfragt. Am Ende des Erhebungsbogens waren spezifische pulmonologische Fragen aufgelistet, welche der statistischen Auswertung einer weiteren Dissertation dienen.

Insgesamt sandten 1.122 (58,7%) Patienten den ausgefüllten Fragebogen zurück. Beim Ausbleiben einer Rückantwort erfolgte eine zweite Kontaktaufnahme per Telefon, welche bei 284 (14,9%) Patienten erfolgreich war. Im Falle eines Todes wurde

versucht über das Gesundheitsamt des jeweiligen Landkreises die Todesursache sowie das Sterbedatum zu ermitteln. Somit wurde das Gesundheitsamt bei 186 Patienten (9,7%) kontaktiert. Bei Patienten ohne Rückantwort und mit einer falschen Rufnummer wurden die relevanten Informationen über eine schriftliche Anfrage des zuständigen Einwohnermeldeamts erfragt. Bei 208 (10,9%) Patientenlagen Adressänderungen vor, die über die Post mitgeteilt wurden. Die neue Adresse wurde ebenfalls bei dem entsprechenden Einwohnermeldeamt erfragt. Insgesamt konnte man auch auf diesem Wege zu 112 (5,8%) Patienten keine Information gewinnen.

Das Follow-up war im August 2013 abgeschlossen. Bereits vor dem Versenden des rehabilitations-spezifischen Fragebogens waren 213 (11,2%) Patienten der Baseline-Datenbanken verstorben. Insgesamt waren von 1.910 Patienten in dem untersuchten Zeitraum 315 (16,5%) Patienten verstorben.

Name Vorname
Adresse
PLZ Wohnort



Ihre Zeichen Ihr Schreiben vom Unser Zeichen Datum

Sehr geehrte(r) Herr / Frau

Sie wurden im Universitätsklinikum Halle aufgrund einer Herzerkrankung behandelt. Im Rahmen Ihres stationären Aufenthaltes haben wir nach Erhalt Ihres schriftlichen Einverständnisses Ihre Zähne bzw. Ihr Blut untersucht. Weiterhin hatten wir Sie zu einem späteren Zeitpunkt kontaktiert und uns nach Ihrem Befinden erkundigt.

Jetzt möchten wir Sie erneut mit ausgewählten Fragen bemühen, die eventuell eine Rolle für den Krankheitsverlauf bei Patienten mit einer Herzerkrankung spielen.

Hierzu möchten wir Sie bitten, den beiliegenden Fragebogen auszufüllen und in dem frankierten Rückumschlag an uns zurück zu senden.

Wir möchten Sie darauf hinweisen, dass die Beantwortung der Fragen freiwillig ist, würden uns aber sehr über Ihre Mitarbeit freuen. Weiterhin setzen wir Ihr Einverständnis darüber voraus, unsere Informationen hinsichtlich Ihrer Rehabilitationsmaßnahme durch Einsicht in die Sozialdienstakte vervollständig zu haben. Sollten Sie damit nicht einverstanden sein oder Fragen haben, rufen Sie uns bitte unter der Telefonnummer 0345 557 4951 (Mo-Do 8:00-12:00 Uhr Fr. Schlitt) an.

Die Studie wurde der zuständigen Ethikkommission der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg vorgelegt. Die Kommission hat keine Einwände erhoben. Selbstverständlich unterliegen alle Angaben dem Datenschutz.

Patienten, bei denen es zur Verschlechterung Ihres Krankheitsbildes gekommen ist bzw. welche erneut stationär im Universitätsklinikum Halle aufgenommen wurden, möchten wir selbstverständlich nicht mit dieser Befragung bemühen und haben versucht, diese von der Erhebung aus zu schließen. Falls es dennoch zur Zusendung gekommen sein sollte,

bitten wir dies zu entschuldigen.

Über Ihre Unterstützung würden wir uns sehr freuen, mit dieser Sie letztlich einen wichtigen Beitrag zum Erlangen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse leisten.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. habil. A. Schlitt

Hausanschrift:
Ernst-Grube-Str. 40
06120 Halle
Telefon 0345 557-2601/2621
Telefax 0345 557-2072
karl.werdan@
medizin.uni-halle.de

Stationen
Station 1 (Intensivstation)
Telefon 0345 557 2791/2795
Telefax 0345 557 2636
Station 2 (Wachstation)
Telefon 0345 557-2667
Telefax 0345 557-2731
Station 7+8 (Kardio-/Angiologie)
Telefon 0345 557-2624/2629
Telefax 0345 557-3379/3378

Ambulanzen
Kardiologie
Telefon 0345 557-2755
Telefax 0345 557-3359
Angiologie
Telefon 0345 557-3355
Telefax 0345 557-3352

Herzkatheterlabor
Telefon 0345 557-4938

Funktionsdiagnostik
Telefon 0345 557-2180
Telefax 0345 557-2142

Abb.4: Serienbrief



Klinik für Innere Medizin III der Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg

Nr.:«ID» **Name:** «Vorname» «Name» * «geb»

1. Wurde für Sie im Rahmen Ihres stationären Aufenthaltes im
«Aufnahme» eine Rehabilitationsmaßnahme beantragt? Nein Ja

Wenn Ja, wurde dieser Antrag bewilligt? Nein Ja

Wenn Ja, haben Sie ihre Rehabilitation angetreten? Nein Ja

Wenn Ja, wurde diese Maßnahme stationär oder ambulant
durchgeführt?

.....
Wenn Ja, in welchem Ort und in welcher Klinik wurde die
Rehabilitationsmaßnahme durchgeführt?

Ort.....

Klinik

Wenn Ja, welchen ungefähren Zeitraum umfasste Ihre
Maßnahme?Tage

Wenn Ja, wissen Sie, wer der Kostenträger der Rehabilitation
war? Nein Ja,

Name des Kostenträgers.....

Wenn Ja, hat Sie während Ihrer Rehabilitationsmaßnahme
eine Person begleitet?

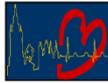
Wer hat sie begleitet?

2. Falls Sie sich gegen eine Rehabilitationsmaßnahme
entschieden haben, nennen Sie bitte die Gründe!

.....
.....
.....
.....

Bitte wenden Sie das Blatt!

Abb. 5: Fragebogen



3. Wurde für Sie unabhängig von diesem stationären Aufenthalt eine Rehabilitationsmaßnahme beantragt? Nein Ja,
Wenn Ja, aus welchem Grund?
.....
Wenn Ja, haben Sie Ihre Rehabilitation angetreten? Nein Ja
4. Bei welcher Krankenkasse sind Sie versichert?
.....
5. Sind Sie berufstätig? Nein Ja,
Wenn ja, welcher Beruf?
Wenn nein, sind Sie berentet? Nein Ja
Wenn ja, seit wann sind Sie berentet?
6. Wurde bei Ihnen jemals eine chronische Bronchitis, ein Asthma bronchiale oder eine chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD) oder andere chronische Erkrankung der Atemwege diagnostiziert? Nein Ja,
Wenn ja, welche?.....
7. Benutzen Sie oder haben Sie jemals Lungensprays benutzt? Nein Ja,
Wenn ja, wann ? ca.
Wenn ja, welche?
8. Waren Sie jemals bei einem Lungenfacharzt (Pneumologen oder Pulmologen)? Nein Ja,
Wenn ja, wann ? ca.
Wenn ja, bei wem?
9. Wurde bei Ihnen jemals eine Lungenfunktionsuntersuchung (Spirometrie, „Pustetest“) durchgeführt? Nein Ja,
Wenn ja, wann? (ca.).....
Wenn ja, wo?

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

3.4. Statistik

Die Beschreibung von kontinuierlichen, normal verteilten Variablen erfolgte anhand des Mittelwerts und der Standardabweichung. Dahingegen wurde bei schief verteilten Variablen der Median und das 25%-bzw. 75%- Quartil ermittelt. Die Beschreibung von kategorialen Variablen erfolgte in Prozent, der Vergleich der Gruppen erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test. Zum Vergleich der Mittelwerte metrischer, unabhängiger normalverteilter Variablen wurde der T-Test angewendet. Der Vergleich schief verteilter Variablen erfolgte durch Anwendung des Mann-Whitney-U-Test. Die Auswertung der Überlebenszeit erfolgte mittels Kaplan-Meier-Analyse und Log-Rank-Test für die untersuchten Gruppen der Rehabilitanden und Nichtrehabilitanden. Der Einfluss der Rehabilitation auf den primären Endpunkt wurde in einer univariaten und in multivariaten Analysen durch Berechnung von Cox-Regressionsmodellen geprüft. Das erste multivariate Cox-Regressionsmodell umfasst die Einflussvariablen die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren Alter, männliches Geschlecht, BMI, Diabetes mellitus, Rauchen, arterielle Hypertonie und Dyslipoproteinämie. Das zweite multivariate Cox-Regressionsmodell umfasste zusätzlich die Einflussvariablen Diagnose ACS, invasive Therapiemöglichkeiten PTCA und ACB-Operation, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, die Laborparameter Kreatinin, HDL-C, Thrombozyten, CRP, Leukozyten, sowie die medikamentösen Therapeutika ARB, Diuretika, orale Antikoagulation, Digitalis und Thrombozytenaggregationshemmer. Das Signifikanzniveau wurde in allen Tests mit $p < 0,05$ festgelegt. Für die statistische Auswertung wurde das Softwareprogramm IBM SPSS Statistics 22 ® verwendet.

4. Ergebnisse

4.1. Patientencharakteristika: Risikofaktoren

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme im Mittel 67,5 ($\pm 10,5$) Jahre alt, wobei die Nicht-Rehabilitanden mit 68,6 ($\pm 10,3$) Jahren im Mittel älter waren als die Rehabilitanden mit 64,9 ($\pm 10,5$) Jahren ($p < 0,001$). Bei der geschlechtsspezifischen Analyse gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Rehabilitanden-Gruppe (73,2% männlich) und Nicht-Rehabilitanden-Gruppe (70,5% männlich, $p = 0,249$).

Hinsichtlich der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren waren unter den Nicht-Rehabilitanden häufiger Diabetiker (41,3% vs. 33,7%, $p = 0,002$) und Patienten mit einer arteriellen Hypertonie (89,2% vs. 85,3%, $p = 0,019$) zu finden, jedoch bestand kein Unterschied bezüglich einer Dyslipoproteinämie (64,1% vs. 61,8%, $p = 0,357$) und einer positiven Familienanamnese bezüglich Herz-Kreislaufkrankungen (43,0% vs. 40,9%, $p = 0,409$). Bezüglich des Nikotinkonsums war der Anteil der Raucher in der Rehabilitanden-Gruppe mit 16,2% ebenfalls gegenüber der Nicht-Rehabilitanden mit 13,3% nicht signifikant erhöht ($p = 0,114$).

Hinsichtlich einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (15,3% vs. 9,8%, $p = 0,002$) und einer zuvor durchgeführten perkutanen Koronarintervention (62,7% vs. 52,5%, $p < 0,001$) unterschieden sich beide Gruppen signifikant. Die Anamnese für eine aortokoronare Bypass Operation war in der Rehabilitanden-Gruppe mit 46,2% signifikant häufiger als in der Nicht-Rehabilitanden-Gruppe mit 30,7% ($p < 0,001$). Der Mittelwert des BMI erwies sich in beiden Gruppen als annähernd gleich mit 28,5 bzw. 28,4 kg/m^2 ($p = 0,836$, Tabelle 1).

Hinsichtlich der linksventrikulären Ejektionsfraktion war ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu erkennen (Rehabilitanden-Gruppe 44,2% ($\pm 20,6\%$) vs. Nicht-Rehabilitanden Gruppe 41,0% ($\pm 21,8\%$), $p = 0,030$).

Tabelle 1: Klinische Charakteristika der Rehabilitanden(REHA) und Nicht-Rehabilitanden (Nicht-REHA)-Gruppen

Variable	Gesamt (n=1910)	REHA (n=552)	Nicht REHA (n=1245)	p-Wert
Alter, (Jahre)	67,48 (±10,5)	64,88 (±10,5)	68,62 (±10,3)	<0,001
männlich, n (%)	1282 (71,3)	404 (73,2)	878 (70,5)	0,249
Anamnese, n (%)				
Raucher	253 (14,2)	89 (16,2)	164 (13,3)	0,114
Diabetes	700 (39,0)	186 (33,7)	514 (41,3)	0,002
arterielle Hypertonie	1580 (88,0)	471 (85,3)	1109 (89,2)	0,019
Dyslipoproteinämie	1128 (63,4)	338 (61,8)	790 (64,1)	0,357
Familienanamnese	740 (41,6)	237 (43,0)	503 (40,9)	0,409
PAVK	245 (13,6)	54 (9,8)	191 (15,3)	0,002
MI	850 (47,4)	246 (44,6)	604 (48,6)	0,119
PTCA	1064 (59,5)	289 (52,5)	775 (62,7)	<0,001
ACB Op	636 (35,5)	254 (46,2)	382 (30,7)	<0,001
Stroke/TIA	237 (13,2)	67 (12,2)	170 (13,7)	0,385
BMI, kg/m ²	28,4 (±4,7)	28,5 (±4,4)	28,4 (±4,8)	0,836
LVEF,%	41,65 (±21,6)	44,15 (±20,6)	41,05 (±21,8)	0,03

Kontinuierliche normalverteilte Variablen sind als Mittelwert (M) ± Standardabweichung (SD) dargestellt, kategoriale Variablen in absoluten Zahlen bzw. %. Familienanamnese= Familienanamnese für Herz-Kreislauf-erkrankungen, PAVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit, MI = Myokardinfarkt, PTCA= zuvor erfolgte perkutane Koronarintervention, ACB-Operation= Aortocoronare Bypass Operation, TIA= Transischämische Attacke, BMI= Body Mass Index, LVEF= Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

4.2. Aufnahmediagnose und koronare Herzerkrankung

Anhand der klinischen Symptomatik, EKG-Veränderungen und laborchemischem Nachweis erhöhter myokardspezifischer Laborparameter (Troponin) wurde die Aufnahmediagnose der Patienten unter Klassifizierung in stabile Angina pectoris, instabile Angina pectoris, NSTEMI und STEMI gestellt. Hierbei war ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachweisbar. Eine stabile Angina pectoris

stellte mit insgesamt 665 Patienten den häufigsten Aufnahmegrund dar, signifikant häufiger bei den Rehabilitanden (35,2% vs. 41,1%, $p=0,016$).

Während die Aufnahmediagnose instabile Angina pectoris in der Nicht-Rehabilitanden-Gruppe im Vergleich erhöht war (15,9% vs. 31,9%, $p<0,001$), wies die Rehabilitanden-Gruppe signifikant häufiger einen STEMI (15,6% vs. 3,2%, $p<0,001$) und NSTEMI (16,5% vs. 8,7%, $p<0,001$) auf.

Hinsichtlich der Anzahl der erkrankten Gefäße, welche als klassische 1-, 2- und 3-Gefäßerkrankung klassifiziert wurden, zeigte sich bei der koronaren 1-Gefäßerkrankung mit 19,6% (Rehabilitanden) bzw. 24,8% (Nicht-Rehabilitanden), ($p=0,015$) und der koronaren 3- Gefäßerkrankung mit 53,6% (Rehabilitanden) bzw. 40,8% (Nicht-Rehabilitanden) ein signifikanter Unterschied ($p<0,001$) (Tabelle 2).

Andere Hauptindikationen zur stationären Aufnahme waren eine Schrittmacher- oder ICD-Implantation, die bei 1,8% der Patienten gestellt wurde, und im Vergleich der beiden Gruppen signifikante Unterschiede zeigte (0,4% Rehabilitanden vs. 2,5% Nicht-Rehabilitanden; $p=0,002$).

Eine dekompensierte Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie und Herzrhythmusstörungen waren in der Nicht-Rehabilitanden-Gruppe häufiger vorzufinden als in der Rehabilitanden-Gruppe. Eine Lungenembolie war bei insgesamt drei Patienten diagnostiziert worden und lies keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen erkennen.

Tabelle 2: Aufnahme­diagnose und Anzahl der erkrankten Gefäße der Rehabilitanden (REHA)- und der Nicht-Rehabilitanden (Nicht-REHA)-Gruppen

Aufnahmediagnose, n (%)	Gesamt (n=1910)	REHA (n=552)	Nicht REHA (n=1245)	p-Wert
Akutes Koronarsyndrom	810 (45,1)	265 (48,0)	545 (43,8)	0,096
Stabile Angina Pectoris	665 (37,0)	227 (41,1)	438 (35,2)	0,016
Instabile Angina Pectoris	485 (27,0)	88 (15,9)	397 (31,9)	<0,001
NSTEMI	199 (11,1)	91 (16,5)	108 (8,7)	<0,001
STEMI	126 (7,0)	86 (15,6)	40 (3,2)	<0,001
Schrittmacher/ICD	33 (1,8)	2 (0,4)	31 (2,5)	0,002
Dek. Herzinsuffizienz	135 (7,5)	33 (6,0)	102 (8,2)	0,100
Arterielle Hypertonie	24 (1,3)	1 (0,2)	23 (1,8)	0,005
Herzrhythmusstörungen	81 (4,5)	11 (2,0)	70 (5,6)	0,001
Lungenembolie	3 (0,2)	2 (0,4)	1 (0,1)	0,117
Sonstige	44 (2,4)	10 (1,8)	34 (2,7)	0,245
n-G-KHK, n(%)				
1	417 (23,2)	108 (19,6)	309 (24,8)	0,015
2	401 (22,3)	117 (21,2)	284 (22,8)	0,448
3	804 (44,7)	296 (53,6)	508 (40,8)	<0,001

Werte dargestellt in absoluten Zahlen und %. NSTEMI= Nicht ST-Elevations-Myokardinfarkt, STEMI= ST-Elevations-Myokardinfarkt, ICD= implantierbarer Kardioverter-Defibrillator, Dek. Herzinsuffizienz= dekompen­sierte Herzinsuffizienz.

4.3. Laborparameter

In Tabelle 3 sind die Laborparameter der Patienten dargestellt, welche zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme bestimmt wurden. Hierbei wird deutlich, dass die Fettstoffwechsel-Parameter Triglyzeride, Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin als laborchemisch relevante Parameter für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko in beiden Gruppen im Mittel nicht über dem Referenzwert von <2,3 mmol/l, <6,2 mmol/l bzw. <3,9 mmol/l lagen. Die Rehabilitanden-Gruppe wies im Mittel höhere LDL-C-Werte auf als die Nicht-Rehabilitanden-Gruppe, jedoch konnte im Vergleich beider Gruppen keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden (Rehabilitanden 2,84±1,08 vs. Nicht Rehabilitanden 2,75±1,03 mmol/l, p=0,132).

Die medianen Werte der Inflammationsparameter CRP und Leukozyten, als weitere prognostische Faktoren einer KHK, waren in der Rehabilitanden-Gruppe signifikant gegenüber der Nicht-Rehabilitanden-Gruppe erhöht. Auf der einen Seite war bei Patienten mit einer Anschlussheilbehandlung ein deutlich erhöhter CRP Wert 13,4 (5,0/41,7) mg/l, (Referenzbereich <5mg/l) erkennbar, wohingegen auf der anderen Seite die Leukozyten mit 7,6 (6,5/9,2)Gpt/l, (Referenzbereich 3,80-9,80 Gpt/l) im Normbereich lagen. Auch bei den Nicht-Rehabilitanden war der mediane Wert des CRP erhöht, jedoch lag hier das CRP mit 5,7 (5,0/21,5) mg/l nur leicht über dem Referenzbereich. Der Leukozyten-Wert war mit 7,4 (6,2/9,1) Gpt/l ebenso wie bei der Rehabilitanden-Gruppe im oberen Referenzbereich.

Weitere relevante Laborparameter, welche im Rahmen der Patientenaufnahme gemessen wurden, waren Hämoglobin, Thrombozytenzahl und die Nierenretentionsparameter Kreatinin und Harnstoff. Kreatinin und Harnstoff lagen in beiden Gruppen innerhalb der Referenzwerte. Hierbei war der mediane Kreatininwert in der Rehabilitanden-Gruppe mit 92 (77/123,2) $\mu\text{mol/l}$ höher als in der Nicht-Rehabilitanden-Gruppe mit 91 (74,5/113) $\mu\text{mol/l}$. Der Vergleich beider Gruppen hinsichtlich des Harnstoffparameters zeigte ebenfalls einen median erhöhten Laborwert in der Rehabilitanden-Gruppe mit 6,5 (4/10)mmol/l im Vergleich zur Nicht-Rehabilitanden-Gruppe mit 6 (4/9) mmol/l (Tabelle 3).

Die hämatologischen Parameter Hämoglobin und Thrombozyten waren in beiden Gruppen unauffällig. Jedoch war die Anzahl der Thrombozyten pro Mikroliter in dem Rehabilitanden-Kollektiv mit 252 (186/293)/ μl im Mittel signifikant höher als in dem Nicht-Rehabilitanden-Kollektiv mit 220 (185/266) / μl ($p < 0,001$).

Bei der Analyse des Hämoglobinwertes zeigte die Nicht-Rehabilitanden-Gruppe mit 8,2 ($\pm 1,2$) mmol/l numerisch höhere Werte als die Rehabilitanden-Gruppe mit 7,9 ($\pm 1,2$) mmol/l, jedoch war kein signifikanter Unterschied zu erkennen ($p = 0,254$).

Tabelle 3: Laborwerte der Rehabilitanden (REHA)- und der Nicht-Rehabilitanden (Nicht-REHA)-Gruppen

Variable	Gesamt (n=1910)	REHA (n=552)	Nicht REHA (n=1245)	p-Wert
Kreatinin	92 (75/114,5)	92 (77/123,2)	91 (74,5/113)	<0,001
Harnstoff	6 (4/9)	6,5 (4/10)	6 (4/9)	0,981
Triglyceride	1,3 (1/1,9)	1,5 (1,2/2,1)	1,3 (0,9/1,8)	0,514
Cholesterin	4,5 (3,8/5,6)	4,9 (3,8/5,7)	4,5 (3,7/5,5)	0,728
LDL-C	2,84 (\pm 1,1)	2,84 (\pm 1,08)	2,75 (\pm 1,03)	0,132
HDL-C	1,0 (0,8/1,2)	1,0 (0,8/2,1)	1,0 (0,9/1,3)	<0,001
Leukozyten	7,4 (6,3/9,2)	7,6 (6,5/9,2)	7,4 (6,2/9,1)	<0,001
Hämoglobin	8,1 (\pm 1,2)	7,9 (\pm 1,2)	8,2 (\pm 1,2)	0,254
Thrombozyten	227 (186/278)	252 (186/293)	220 (185/266)	<0,001
CRP	6,4 (5/28,8)	13,4 (5,0/41,7)	5,7 (5,0/21,5)	<0,001

Kontinuierliche normalverteilte Variablen sind als Mittelwert \pm Standardabweichung, kontinuierliche schief verteilte Variablen als Median und 25%/75%-Quartile dargestellt. LDL-Cholesterin= Low density Lipoprotein-Cholesterin, HDL-Cholesterin= High density Lipoprotein-Cholesterin, CRP= C-reaktives Protein.

4.4 Medikation bei Entlassung

In Tabelle 4 ist die Medikation der Patienten zum Zeitpunkt der stationären Entlassung aufgelistet. Bezüglich der Therapie mit Betablockern, ACE-Hemmern und Kalziumantagonisten sind zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede erkennbar (Tabelle 4). Die Verordnung der Betablocker bei Entlassung betrug insgesamt 94,1% und zeigte hiermit eine leitliniengerechte Therapie der KHK. Signifikante Unterschiede waren in der Entlassungsmedikation für ARB (19,2% Rehabilitanden-Gruppe vs. 26,6% Nicht-Rehabilitanden-Gruppe) und Diuretika (62,0% Rehabilitanden-Gruppe vs. 67,4% Nicht-Rehabilitanden-Gruppe) zu dokumentieren (Tabelle 4).

Bezüglich der thrombozytenaggregationshemmenden Medikamente sind zwischen beiden Gruppen signifikante Unterschiede erkennbar. Hierbei wurde bei insgesamt 43,3 % der Patienten die Kombinationstherapie von ASS mit Clopidogrel bevorzugt. Dies ist durch die hohe Fallzahl der Patienten mit der Aufnahmediagnose akutes Koronarsyndrom und der sich im Regelfall anschließenden PTCA und Stentversorgung

des betroffenen Gefäßes zurückzuführen. Die Monotherapie mit ASS wurde bei insgesamt 34,6 % der Patienten verschrieben.

In Bezug auf die lipidsenkende Medikation lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen finden (Tabelle 4).

Eine Entlassung unter oraler Antikoagulation stellte sich bei dem Vergleich beider Gruppen als statistisch signifikant dar (Rehabilitanden 17,8% vs. Nicht-Rehabilitanden 25,6%, $p < 0,001$).

Weiterhin war die Therapie mit Digitalisglykosiden in der Nicht-Rehabilitanden-Gruppe mit 14,5% gegenüber der Rehabilitanden-Gruppe mit 5,8% signifikant erhöht ($p < 0,001$).

Tabelle 4: Medikation bei Entlassung im Vergleich der Rehabilitanden (REHA)- und der Nicht-Rehabilitanden (Nicht-REHA)-Gruppen

Medikamenten Anamnese, n (%)	Gesamt (=1910)	REHA (n=552)	Nicht- Reha (n=1245)	p-Wert
Betablocker	1686 (94,1)	525 (95,1)	1161 (93,6)	0,22
ACE-Hemmer	1308 (73,0)	414 (75,1)	894 (72,1)	0,181
ARB	436 (24,3)	106 (19,2)	330 (26,6)	0,001
Diuretika	1178 (65,7)	342 (62,0)	836 (67,4)	0,024
Kalziumantagonisten	486 (27,1)	134 (24,3)	352 (28,4)	0,071
Lipidsenker				0,097
Statin	1485 (82,7)	465 (84,2)	1020 (82,1)	
Ezetrol	43 (2,4)	12 (2,2)	31 (2,5)	
Statin+Ezetrol	80 (4,5)	14 (2,5)	66 (5,3)	
Andere	4 (0,2)	2 (0,4)	2 (0,2)	
orale Antikoagulation	415 (23,2)	98 (17,8)	317 (25,6)	<0,001
Thrombozytenaggregationshemmer				<0,001
ASS	619 (34,6)	229 (41,5)	390 (31,5)	
Clopidogrel	108 (6,0)	25 (4,5)	83 (6,7)	
ASS+Clopidogrel	778 (43,4)	255 (46,2)	523 (42,2)	
Digitalis	212 (11,9)	32 (5,8)	180 (14,5)	<0,001

Angaben Absolutwerte und (%). Betablocker= Beta-Adrenorezeptoren-Blocker, ARB= Angiotensin-II-Rezeptorblocker, ASS= Acetylsalicylsäure.

4.5. Indikation einer Anschlussheilbehandlung

In Tabelle 5 sind die Indikationen zur Antragstellung einer kardiologischen Rehabilitation oder Rehabilitationsmaßnahme nach einem herz-thoraxchirurgischen Eingriff aufgelistet.

Betrachtet man die Indikation für die Antragstellung so zeigt sich überraschenderweise die stabile Angina pectoris als häufigste Indikationsstellung zur Beantragung einer Rehabilitationsmaßnahme (39,5% vs. 35,4%, $p=0,071$). Vergleicht man die leitliniengerechte Indikationsstellung mit der Tabelle 5 so wird ersichtlich, dass die Patienten mit einem NSTEMI (17,9% vs. 6,5%, $p<0,001$) und STEMI (16,0% vs. 0,9%, $p<0,001$) signifikant häufiger eine Rehabilitationsmaßnahme in Anspruch nahmen. Bei Betrachtung der dekompensierten Herzinsuffizienz lässt sich eine zurückhaltende Teilnahme an einer Rehabilitationsmaßnahme feststellen (6,5% vs. 8,3%, $p=0,146$). Bei den Herzrhythmusstörungen war ein signifikanter Unterschied zugunsten der Nicht-Rehabilitanden-Gruppe zu dokumentieren (6,4% vs. 1,8%, $p<0,001$). Bezüglich aller weiteren Krankheitsbilder unterschieden sich beide Gruppen nicht signifikant, wobei die Anzahl der Patienten in der Nicht-Rehabilitanden-Gruppe deutlich erhöht war (Tabelle 5).

Tabelle 5: Indikation für die Antragstellung einer Rehabilitationsmaßnahme im Vergleich der Rehabilitanden (REHA)- und der Nicht-Rehabilitanden (Nicht-REHA)-Gruppen

Aufnahmediagnose, n (%)	Gesamt (n=1910)	REHA (n=552)	Nicht REHA (n=1245)	p-Wert
Stabile Angina pectoris	810 (45,1)	357 (49,1)	453 (42,3)	0,004
Akutes Koronarsyndrom	665 (37,0)	287 (39,5)	378 (35,4)	0,071
Instabile Angina pectoris	485 (27,0)	111 (15,3)	374 (35,0)	<0,001
NSTEMI	199 (11,1)	130 (17,9)	69 (6,5)	<0,001
STEMI	126 (7,0)	116 (16,0)	10 (0,9)	<0,001
Schrittmacher/ICD	32 (1,8)	5 (0,7)	27 (2,5)	0,004
dek. Herzinsuffizienz	136 (7,6)	47 (6,5)	89 (8,3)	0,146
Arterielle Hypertonie	24 (1,3)	2 (0,3)	22 (2,1)	0,001
Herzrhythmusstörungen	81 (4,5)	13 (1,8)	68 (6,4)	<0,001
Lungenembolie	3 (0,2)	2 (0,3)	1 (0,1)	0,354
Sonstige	44 (2,4)	13 (1,8)	31 (2,9)	0,136

Werte dargestellt in absoluten Zahlen und %. NSTEMI= nicht ST-Elevations-Myokardinfarkt, STEMI= ST-Elevations-Myokardinfarkt, ICD= implantierbarer Kardioverter-Defibrillator, dek. HI= dekompensierte Herzinsuffizienz.

4.6. Rehabilitationsmaßnahme

Insgesamt wurden während des Indexaufenthaltes 727 Anträge auf eine kardiologische Rehabilitation gestellt. Hinsichtlich der Bewilligung der Rehabilitationsmaßnahme fällt auf, dass 20% der Anträge nicht abgeschlossen oder nicht beantwortet wurden (n=145). Während 582 Patienten von dem Angebot einer medizinischen Rehabilitationsmaßnahme Gebrauch machten, verzichteten 30 Patienten trotz positivem Rehabilitationsbescheid auf weitere medizinische Maßnahmen.

Die Differenz von 145 Patienten zwischen den beantragten Rehabilitationsmaßnahmen und den angetretenen Rehabilitationsmaßnahmen konnte mit Hilfe des Fragebogens nicht erfasst werden. Auf der einen Seite waren 65 Patienten zum Zeitpunkt des Follow-ups bereits verstorben, so dass eine Kontaktaufnahme nicht möglich war. Auf der anderen Seite wurde der Fragebogen von weiteren 61 lebenden Patienten nicht beantwortet. Nach einer klinikinternen Recherche der Sozialdienstokumentation konnten die Gründe für die nicht durchgeführte Rehabilitationsteilnahme nur in einem Teil der Patienten nachvollzogen werden. Im Falle von 19 Patienten wurde in den Fragebögen der Ablehnungsgrund bekannt gegeben. Der häufigste Ablehnungsgrund waren private Gründe (n=13), die im Nachhinein zur Ablehnung der Rehabilitation führten. Andere Gründe waren unter anderem die Verschlechterung der Allgemeinzustands (n=3), die Ablehnung der Krankenkasse (n=1) und die fehlende Rehabilitationsempfehlung von ärztlicher Seite aufgrund mangelnder Indikation (n=2) (Abbildung 6).

Bezüglich der Frage nach einer Begleitperson gaben 81,6% der Patienten an, die Rehabilitationsmaßnahme nicht mit einer Begleitperson angetreten zu haben.

Die Rehakliniken mit der meisten Patientennachfrage waren Bad Kösen (38,0%), gefolgt von Bad Suderode (33,0%), Barby (11,0%) und Bad Dübren (10,6%). Alle weiteren Kliniken sind der Tabelle 6 zu entnehmen und nehmen mit einer Teilnehmeranzahl von weniger als 3% eher einen geringen Stellenwert ein. Während die Deutsche Rentenversicherung-Bund in Deutschland den größten Kostenträger der kardiologischen Rehabilitationen darstellt, zeigte sich in dieser Rehabilitationsstudie die AOK mit insgesamt 24,5% als größter Kostenträger. Die Deutsche Rentenversicherung-Bund lag in dieser Studie mit insgesamt 19,9% an zweiter Stelle,

gefolgt von der Rentenversicherung Knappschaft mit insgesamt 10,5% und der Barmer Ersatzkasse mit insgesamt 9,8%. Weitere Kostenträger sind in Tabelle 6 aufgeführt.

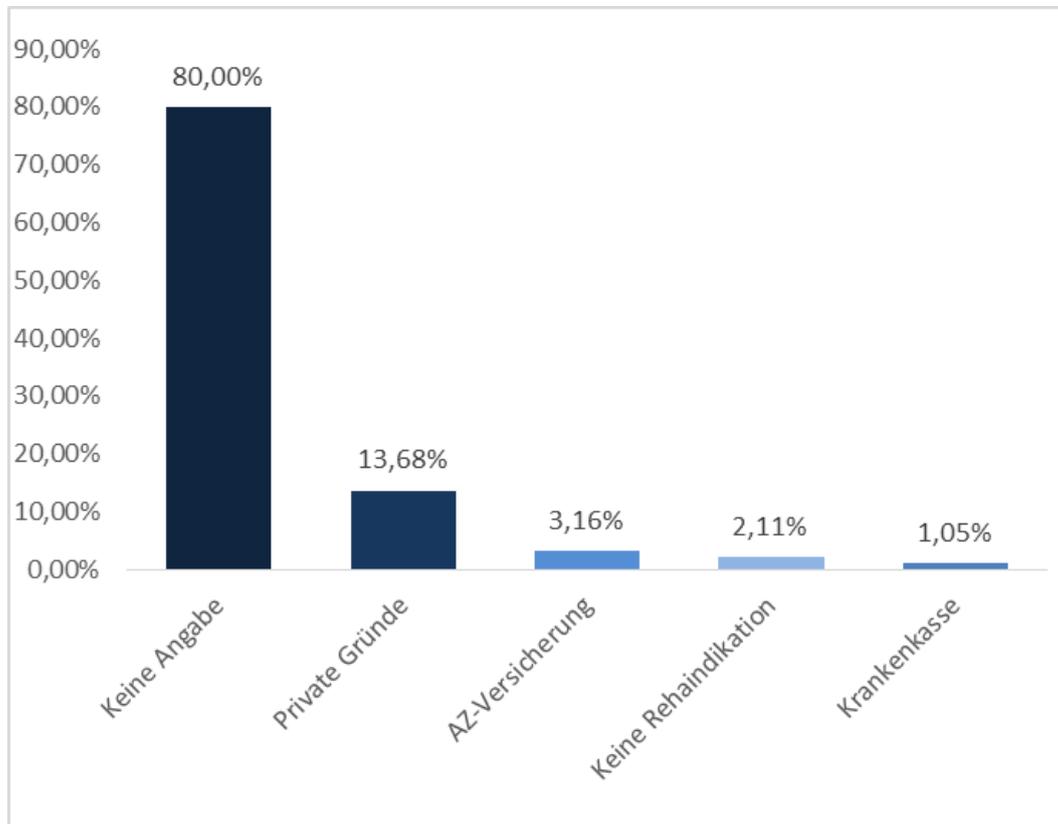


Abb.6: Gründe für die Ablehnung der Rehabilitationsmaßnahme

Die Aufenthaltsdauer lag bei insgesamt 93,6% der Patienten zwischen 15 und 28 Tage und entsprach somit der empfohlenen Aufenthaltsdauer einer stationären Anschlussheilbehandlung (siehe Tabelle 7). In den wenigsten Fällen (1,0%) musste die Rehabilitationsmaßnahme nach sieben Tagen aufgrund von Komplikationen wie Wundheilungsstörungen und Verschlechterung des Allgemeinzustands abgebrochen werden.

Während des Follow-ups wurde bei insgesamt 163 Patienten eine zweite Rehabilitationsmaßnahme beantragt. Der häufigste Grund für die Beantragung einer zweiten Rehabilitation war eine kardiologische Erkrankungen (42,3%). Neben den kardiologisch bedingten Anschlussheilbehandlungen waren orthopädische Erkrankungen (17,2%) und neurologische Krankheitsbilder (9,8%) weitere wesentliche Gründe für die erneute Antragstellung einer AHB (Tabelle 6).

Tabelle 6: Follow-up der Rehabilitanden

Variable	Rehabilitanden
Reha beantragt (n=727)	
Reha bewilligt	582 (80,0)
Reha angetreten	552 (75,9)
Begleitperson, (n=461)	
ja	85 (18,4)
nein	376 (81,6)
Kliniken, (n=445)	
Bad Kösen	169 (38,0)
Bad Suderode	147 (33,0)
Bad Düben	47 (10,6)
Barby	49 (11,0)
Bad Salzelmen	2 (0,4)
Bad Elster	12 (2,7)
Bad Driburg	2 (0,4)
Bad Berka	10 (2,2)
Kreischa	7 (1,6)
Kostenträger	
AOK	117 (24,5)
BEK	47 (9,8)
TKK	19 (4,0)
BKK	37 (7,7)
IKK	18 (3,8)
DRV-Bund	95 (19,9)
Knappschaft	50 (10,5)
KKH	26 (5,4)
DAK	7 (1,5)
DRV-MD	7 (1,5)

Werte sind Absolutwerte und (%). BEK= Barmer Ersatzkasse; TKK= Techniker Krankenkasse, BKK=Betriebskrankenkasse; IKK=Innungskrankenkasse ; DRV-Bund=Deutscher Rentenversicherungs Bund; KKH=Kaufmännische Krankenkasse ; DAK= Deutsche Angestellten Krankenkasse; DRV-MD=Deutsche Rentenversicherung-Mitteldeutschland.

Tabelle 7: Follow-up der Rehabilitanden

Variable	Rehabilitanden (n=552)
Aufenthaltsdauer, (n=518)	
0-7 Tage	5 (1,0)
8-14 Tage	6 (1,2)
15-21 Tage	423 (81,6)
22-28 Tage	62 (12,0)
29-35 Tage	18 (3,5)
>36 Tage	4 (0,7)
Grund einer zweiten Rehabilitationsmaßnahme im Follow up, n=163	
Kardiologisch	69 (42,3)
Orthopädisch	28 (17,2)
Urologisch	7 (4,3)
Gynäkologisch	2 (1,2)
Neurologisch	16 (9,8)
Geriatrisch	4 (2,5)
Onkologisch	5 (3,1)
Andere	32 (19,6)

4.7. Charakteristika der Rehabilitanden

In Tabelle 8 lässt sich die Anzahl der ambulanten Rehabilitationsmaßnahmen gegenüber stationären Leistungen erkennen (n=18 vs. n= 504). In der ambulanten Leistungsform waren die Patienten durchschnittlich jünger (62,3 Jahre vs. 67,8 Jahre). Bei Betrachtung der Altersklassen zeigte sich sowohl in der ambulanten als auch in der stationären AHB ein Altersdurchschnitt zwischen 50 und 75 Jahren. Die meisten Patienten einer stationären AHB waren berentet (74,6%). Nur ca. ein Fünftel der Patienten (19,5%) war berufstätig.

Tabelle 8: Charakteristika der Rehabilitanden

Variable	Ambulante Rehabilitanden (n=18)	Stationäre Rehabilitanden (n=504)
männlich, n (%)	14 (77,8)	368 (73,0)
Altersgruppe, n (%)		
<50 Jahre	2 (11,1)	55 (10,9)
50-65 Jahre	7 (38,9)	174 (34,5)
65-75 Jahre	9 (50,0)	199 (39,5)
>75 Jahre	0	76 (15,1)
Durchschnittsalter	62,3	67,8
Beruf , n (%)		
berufstätig	5 (29,4)	96 (19,5)
Rente , n (%)		
berentet	13 (76,5)	352 (74,6)

4.8. Unerwünschte Ereignisse während des Follow-up

Das mittlere Follow-up betrug 136 ± 71 Wochen. Hinsichtlich des Auftretens des primären Endpunktes geht aus Tabelle 9 hervor, dass in diesem Zeitraum der primäre Endpunkt Gesamttod in der Nicht-Rehabilitanden-Gruppe häufiger war als in der Rehabilitanden Gruppe ($p < 0,001$).

Tabelle 9: Ereignisse während des Follow-up im Vergleich der Rehabilitanden (REHA)- und der Nicht-Rehabilitanden (Nicht-REHA)-Gruppen

Variable	Gesamt (n=1910)	REHA (n=552)	Nicht REHA (n=1245)	p-Wert
Tod, gesamt	315	14	301	<0,001
Nicht-kardiovaskulärer Tod	92	1	91	<0,001
Kardiovaskulärer Tod	223	13	210	<0,001

Werte sind Absolutwerte

Die in Abbildung 7 dargestellte Kaplan-Meier-Analyse bezogen auf das Ereignis Tod als primären Endpunkt dieser Rehabilitationsstudie bestätigt den Zusammenhang der in Tabelle 9 aufgeführt wurde. Hierbei zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Teilnahme an einer Anschlussheilbehandlung und dem kumulativen Überleben ($p < 0,001$ im Log Rank-Test).

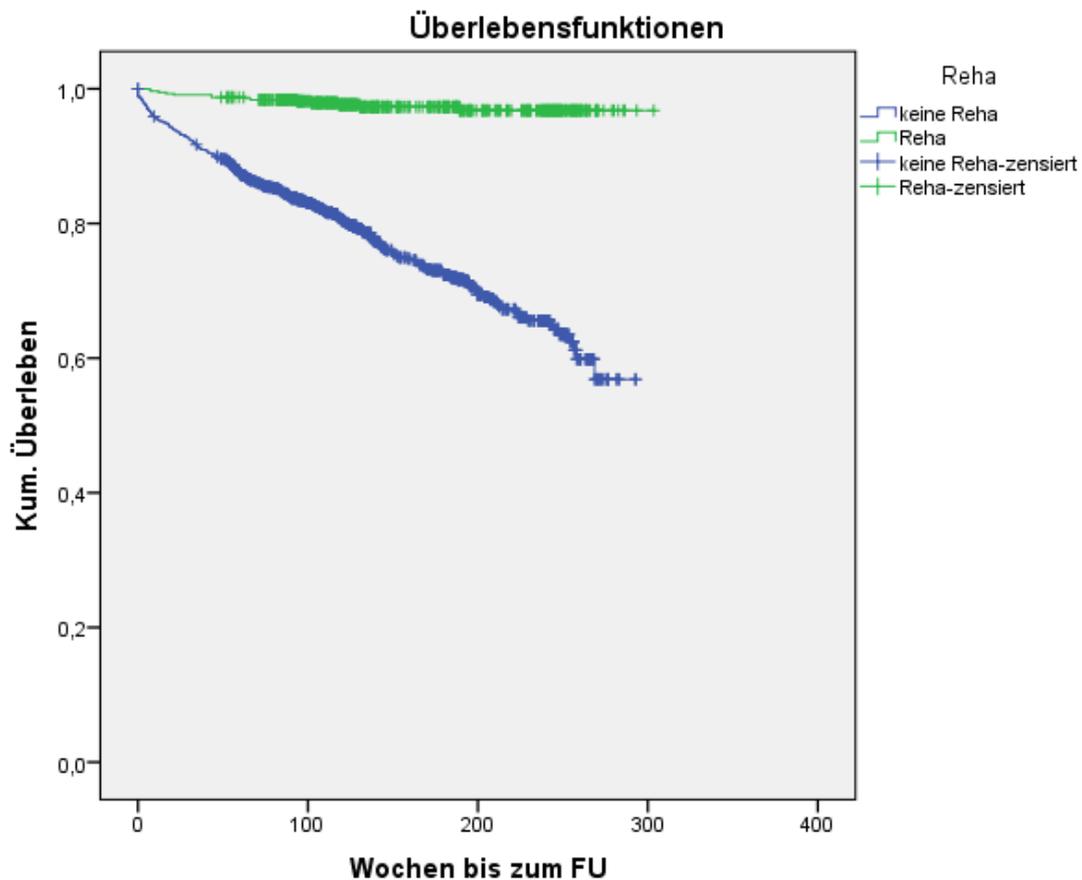


Abb.7: Kaplan-Meier-Analyse: Überleben in Wochen nach Einschluss in die Studie im Vergleich der Rehabilitanden (REHA) und der Nicht-Rehabilitanden (Nicht-REHA)-Gruppen

4.9 Einflussfaktoren auf das Überleben nach einer kardiologischen Rehabilitation

Um den Einfluss von den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren und anderen prognostisch relevanten Faktoren auf das Überleben der Patienten zu untersuchen, wurden drei Modelle erstellt. Zunächst wurde mit Hilfe der Cox Regressionsanalyse univariat der Einfluss der Rehabilitation auf den primären Endpunkt überprüft. Im

zweiten Modell wurden die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren Alter, männliches Geschlecht, BMI, Diabetes mellitus, Rauchen, arterielle Hypertonie und Dyslipoproteinämie in einer multivariate Analyse mit eingerechnet. Das dritte Modell ermöglichte neben den vorbeschriebenen Risikofaktoren weitere prognostische relevante klinische Parameter mit einzubeziehen. Somit wurde das zweite Modell um die Diagnose ACS, den invasiven Therapiemöglichkeiten PTCA und ACB-Operation, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, den Laborparametern Kreatinin, HDL-C, Thrombozyten, CRP, Leukozyten, sowie der medikamentösen Therapie ARB, Diuretika, orale Antikoagulation, Digitalis und Thrombozytenaggregationshemmern erweitert.

Tabelle 10: Cox Regression Analyse Modell 1 univariat und Modell 2 multivariat unter Einfluss klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren

	HR	unteres CI	oberes CI	p-Wert
Modell 1				
Rehabilitation	0,088	0,051	0,150	<0,001
Modell 2				
Rehabilitation	0,107	0,062	0,183	<0,001
Diabetes Mellitus	2,345	1,849	2,975	<0,001
Raucher	1,258	0,864	1,832	0,230
Männliches Geschlecht	0,771	0,593	1,001	0,051
Arterielle Hypertonie	0,617	0,438	0,870	0,006
Dyslipoproteinämie	0,829	0,652	1,055	0,128
Alter	1,049	1,034	1,064	<0,001
BMI	0,957	0,930	0,984	0,002

HR = Hazard ratio, CI = Konfidenzintervall, BMI = Body mass index.

In der univariaten Analyse der Cox-Regression lag für Patienten mit einer Rehabilitation eine Hazard-Ratio von 0,088 (95% CI 0,051-0,150, $p < 0,001$) gegenüber den Patienten ohne Rehabilitation vor. Die Patienten mit einer Rehabilitation wiesen somit ein signifikant geringeres Risiko für das Eintreten des Zielereignisses (Endpunkt Tod) auf. Dieser Sachverhalt spiegelt das Ergebnis der Kaplan-Meier-Analyse wider (Abbildung 7).

In der multivariaten Analyse unter Berücksichtigung der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren stellte die Teilnahme an einer Rehabilitationsmaßnahme einen Vorteil, d.h. ein geringeres Risiko bezüglich des primären Endpunktes Tod dar (HR = 0,107, 95% CI 0,062-0,183, $p < 0,001$, Modell 2, Tabelle 10).

Auch in dem dritten Modell mit der Einbeziehung der oben genannten zusätzlichen prognostischen Risikofaktoren konnte der positive Nutzen der Rehabilitationsmaßnahme in Bezug auf das Eintreten des primären Endpunktes nachgewiesen werden (HR 0,163, 95% CI 0,084-0,314, $p < 0,001$). Außerdem fällt in dem Modell auf, dass Lebensalter und BMI, das Vorliegen eines Diabetes mellitus sowie die Laborparameter Kreatinin, HDL-Cholesterin und CRP mit der Mortalität assoziiert waren (Tabelle 11).

Hinsichtlich der Medikation zeigten nur ARB einen signifikanten Einfluss auf die Verringerung des Risikos für den primären Endpunkt Tod auf, während Diuretika und Digitalisglykoside eine signifikante Erhöhung des Mortalitäts-Risikos aufwiesen. (Tabelle 11),

Tabelle 11: Modell 3, multivariate Cox Regression Analyse

	HR	unteres CI	oberes CI	p-Wert
Modell 3				
Rehabilitation	0,163	0,084	0,314	<0,001
Diabetes Mellitus	1,528	1,100	2,121	0,011
Raucher	1,393	0,842	2,304	0,197
Männliches Geschlecht	1,154	0,797	1,671	0,449
Arterielle Hypertonie	0,957	0,572	1,601	0,867
Dyslipoproteinämie	0,939	0,677	1,304	0,708
Alter	1,037	1,019	1,056	<0,001
BMI	0,945	0,911	0,981	0,003
PCI	0,747	0,517	1,081	0,122
ACB-Operation	1,144	0,820	1,596	0,429
Akutes Koronarsyndrom	0,834	0,578	1,202	0,330
LVEF	0,994	0,986	1,001	0,073
Kreatinin	1,003	1,002	1,004	<0,001
HDL-C	0,523	0,318	0,860	0,011
Thrombozyten	1,001	0,999	1,003	0,517
CRP	1,006	1,002	1,010	0,002
Leukozyten	1,006	0,997	1,016	0,168
ARB	0,633	0,426	0,940	0,024
Diuretika	2,240	1,425	3,520	<0,001
Orale Antikoagulation	0,803	0,525	1,229	0,313
Thrombozytenaggregationshemmer				
ASS	0,636	0,375	1,078	0,092
Clopidogrel	0,837	0,449	1,558	0,574
ASS+Clopidogrel	0,984	0,554	1,748	0,956
Digitalis	1,662	1,109	2,492	0,014

HR = Hazardratio, CI = Konfidenzintervall, BMI = Body massindex, PCI = Percutane Coronare Intervention, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, HDL-C = HDL-Cholesterin, CRP = C-reaktives Protein, ARB = Angiotensinrezeptorblocker.

4.9.1 Analyse der Subgruppen

Betrachtet man die Subgruppen der eingeschlossenen Patienten definiert an Hand der Hauptentlassungsdiagnose, zeigt sich, dass die Diagnose „stabile Angina pectoris“ der häufigste Entlassungsgrund war (n=496). Andere Herzinsuffizienz“ (n=121) sowie andere Diagnosen (n=189, bestehend aus Herzrhythmusstörungen, Schrittmacher- und ICD-Implantationen, Lungenembolie, u.a.).

In Abb. 8 ist der prozentuale Anteil der Patientengruppen im Verhältnis zur Teilnahme an einer Rehabilitationsmaßnahme dargestellt. Hier war der Anteil der Rehabilitationsteilnehmer bei aktuell operierten, aus der Klinik und Poliklinik für Herz-Thorax-Chirurgie entlassenen Patienten 74,9% und bei Patienten nach STEMI 67,8%. Dahingegen nahmen nur 46,1% der Patienten nach NSTEMI und 16,9% der Patienten nach stationärem Aufenthalt bei dekompensierter Herzinsuffizienz an einer AHB teil (Abbildung 8).

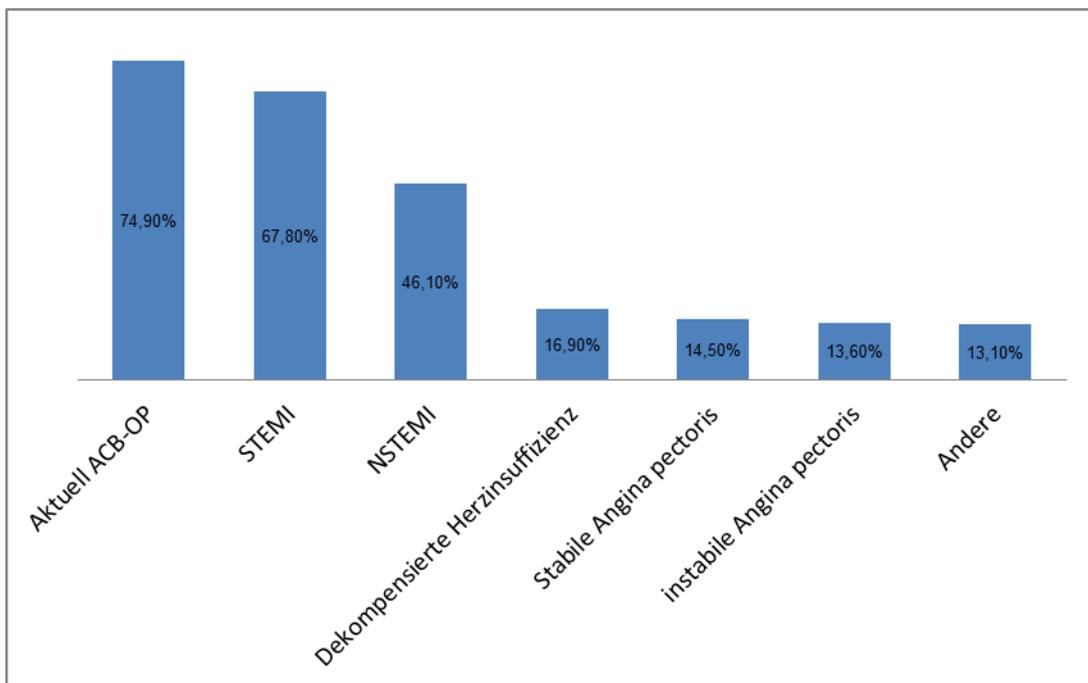


Abb. 8: Prozentualer Anteil der Teilnehmer an einer Rehabilitationsmaßnahme, aufgeteilt nach Hauptindikation bei stationärer Entlassung

Weitere zu beantwortende Fragen waren, ob Subgruppen der benachbarten Patienten besonders oder nicht von einer Rehabilitationsmaßnahme profitieren. Hierzu sind in univariaten Kaplan-Meyer-Analysen die Mortalität der Patienten in den Subgruppen im Vergleich der Rehabilitanden versus Nicht-Rehabilitanden analysiert worden.

Vergleicht man das Gesamtüberleben bei den Patienten unabhängig von einer potentiellen, gesetzlichen Indikation, so zeigt sich in jeder der Subgruppen ein signifikanter Vorteil für die Patienten, die an einer Rehabilitationsmaßnahme teilgenommen hatten (Abbildung 9).

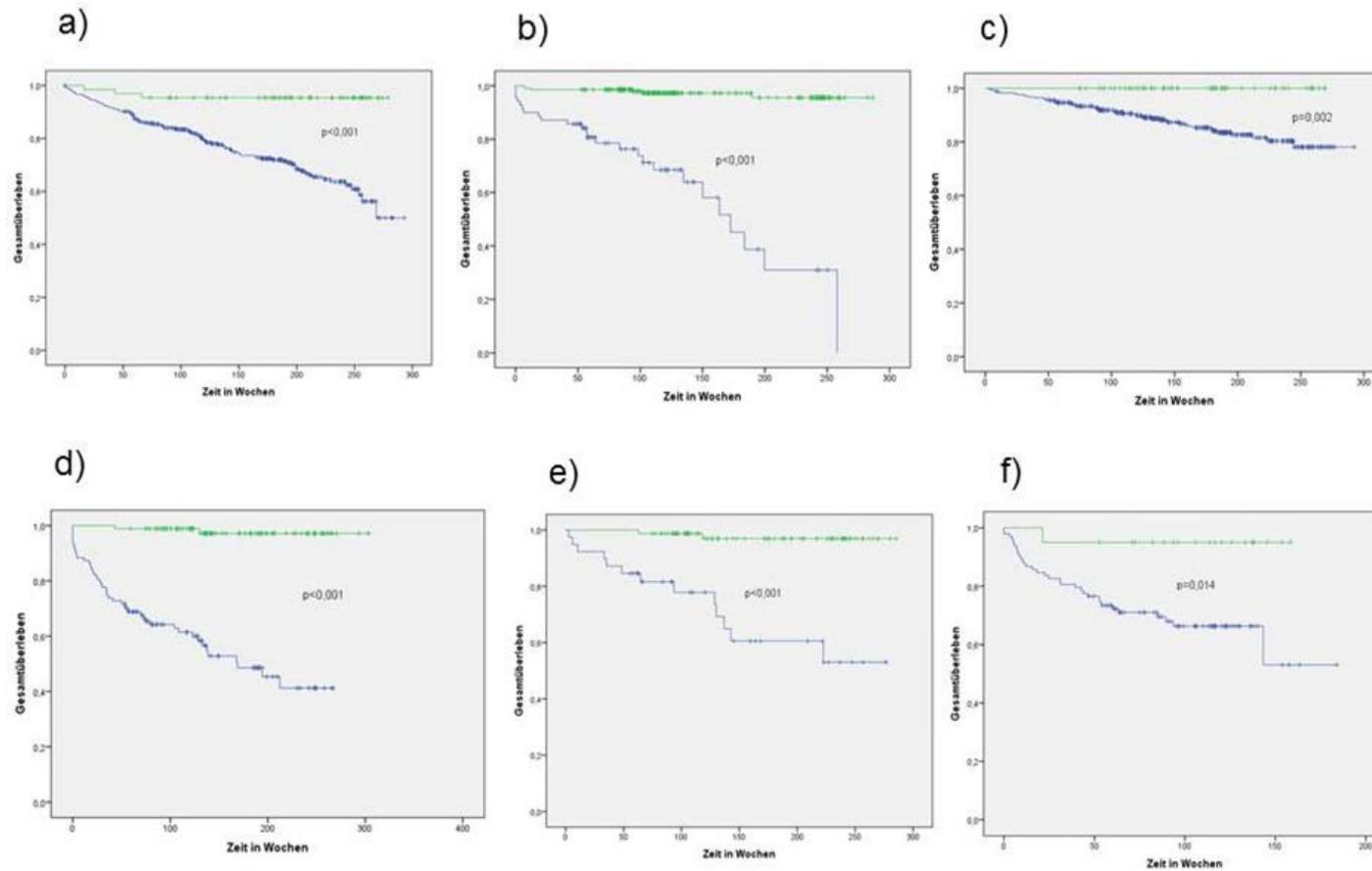


Abb. 9: Kaplan-Meier-Analysen bzgl. der Gesamt mortalität im Vergleich der Rehabilitanden (grün) vs. Nicht-Rehabilitanden (blau) in den Subgruppen definiert an Hand der Hauptentlassungsdiagnosen: a) Stabile Angina pectoris, b) Aktuell Zustand nach ACB-OP, c) Instabile Angina pectoris, d) NSTEMI, e) STEMI, f) Dekompensierte Herzinsuffizienz. Die heterogene Gruppe der Patienten mit verschiedenen Hauptentlassungs-Diagnosen (n=189) ist nicht präsentiert. Statistischer Vergleich mittels Log-Rang-Test

5. Diskussion

5.1. Demographische und gesundheitspolitische Entwicklung der neuen Bundesländer nach der Wiedervereinigung Deutschlands

Mit dem Fall der Deutschen Mauer im Jahre 1989 wurden neue Rahmenbedingungen für die gesundheitspolitische Entwicklung der Bundesrepublik Deutschland geschaffen. Die Wiedervereinigung von Ost- und Westdeutschland hatte eine erhebliche Auswirkung auf die zukünftige Bevölkerungsentwicklung. In den alten Bundesländern stieg die Anzahl Einwohner zwischen 1990 und 2007 um 1,9 Millionen an, wohingegen die neuen Bundesländer einen Rückgang von rund 2,9 Millionen Einwohnern zu verzeichnen hatten. Als Ursachen für diesen starken Bevölkerungsrückgang in den neuen Bundesländern müssen mehrere Faktoren in Betracht gezogen werden. Der schnelle soziale Wandel löste insbesondere bei den ostdeutschen Frauen eine individuelle Unsicherheit und Existenzangst aus, sodass ihre Familienplanung in den Hintergrund gestellt wurde und historisch der größte Tiefstand der Geburtenzahl in Deutschland erreicht wurde. Hinzu kam, dass direkt nach der Wende die junge Bevölkerung aufgrund mangelnder Arbeitsangebote aus den ostdeutschen Regionen in das frühere Bundesgebiet abwanderte. Die hohe Abwanderungsquote junger Bewohner und die ebenso niedrige Geburtenrate in den neuen Bundesländern führten zum einen zu einer stetigen Abnahme der Bevölkerungszahlen und zum anderen zu einer alternden Gesellschaft in den Regionen der ehemaligen DDR [62].

Die Anpassung der Lebensbedingungen der beiden deutschen Staaten erforderte große gesellschaftliche Anstrengungen. Der Übergang von einem kommunistischen Regime in eine offene demokratische Gesellschaft mit ihrer freien Marktwirtschaft führte aufgrund veralteter Produktionsanlagen und mangelnden finanziellen Rücklagen zu einem wirtschaftlichen Zusammenbruch des Ostblocks mit dem Verlust zahlreicher Arbeitsplätze. Dies hatte zu Folge, dass die Arbeitslosenquote in den neuen Bundesländern kontinuierlich anstieg, bis sie im Jahre 2005 ihren historischen Höhepunkt mit einer Arbeitslosenquote von 20,6 % im Vergleich zu 11% in den alten Bundesländern erreicht hatte. Die hohe Arbeitslosigkeit, Armut sowie Existenzangst der zurückgebliebenen Bevölkerung Ostdeutschlands erforderten schnellst möglich neue wirtschaftliche Aufbaumaßnahmen, um die Lebensbedingungen an die der ehemaligen BRD angleichen zu können und eine weitere Abwanderung der Bevölkerung zu verhindern. Das Projekt „Aufbau Ost“ erlaubte mit der Hilfe von zahlreichen Transferzahlungen der alten Bundesländer eine nahezu vollständige Anpassung der ostdeutschen Wirtschaftsleistung an die des westlichen Niveaus.

Demzufolge wurde auch das Einkommen der Bevölkerung in den neuen Bundesländern gesteigert, jedoch konnte bis heute noch keine vollständige Anpassung erreicht werden. Ein weiterer wesentlicher Unterschied zeigte sich im Bereich der Schulausbildung. In den neuen Bundesländern haben im Schuljahr 2006/2007 36,5% der Schüler und Schülerinnen mit einer allgemeinen oder fachgebundenen Hochschulreife ihre Schulausbildung abgeschlossen. Im Vergleich hierzu lag die Quote in Westdeutschland bei 26,5%. Auch unter den Abiturientinnen und Abiturienten zeigen sich aktuell höhere Anteile der Schulabgänger in den neuen Bundesländern im Vergleich zu den alten Bundesländern. Zudem besteht eine arbeitsmarktinduzierte Abwanderung der Erwerbsbevölkerung aus Ostdeutschland und fällt der Anteil der Hochschulabsolventen in den neuen Bundesländern, ausgenommen Sachsen-Anhalt, geringer aus als in den alten Bundesländern [62].

Die zuvor erwähnten zahlreichen sozialen Veränderungen in der Bevölkerung der ostdeutschen Regionen hat Einfluss auf das individuelle Gesundheitsverhalten und die Prävalenz der kardiovaskulären Risikofaktoren. Eine Vielzahl empirischer Untersuchungen konnte belegen, dass ein Zusammenhang zwischen sozialen Lebensumständen und gesundheitlichem Verhalten besteht. Der Vergleich der gesundheitlichen Lage von Ost- und Westdeutschland im Hinblick auf die zuvor aufgelisteten sozialen Rahmenbedingungen wie Bildung, Berufsstatus und Einkommen verdeutlicht, dass in den ostdeutschen Ländern nach der Wende eine ausgeprägte soziale Diskrepanz gegenüber der ehemaligen BRD herrschte. Große Bevölkerungsanteile waren sozial verarmt und hatten einen geringen Bildungsstatus. Zusätzlich bestand eine hohe Arbeitslosigkeit. Unter diesen Voraussetzungen entwickelte sich ein erhöhtes Risiko an gesundheitsriskantem Verhalten wie Rauchen, und geringe körperliche Aktivität. Infolgedessen zeigt sich aktuell eine erhöhte Prävalenz der kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Adipositas und Dyslipoproteinämie und in der Summe dieser Risikofaktoren ein gehäuftes Auftreten eines metabolischen Syndroms [4]. Nach der Wiedervereinigung wurde das medizinische Versorgungssystem der alten Bundesländer in der ehemaligen DDR eingeführt. Dies bedeutete im stationären Bereich eine Modernisierung und qualitative Verbesserung wohingegen im ambulanten Bereich anstelle der staatlich und betrieblich organisierten Versorgung private Leistungserbringer benötigt wurden. Nach einer Statistik der kassenärztlichen Bundesvereinigung 2014 lag der Anteil der kassenärztlich tätigen Hausärzte in den alten Bundesländern erheblich über denen der neuen Bundesländer. Zwischen 1993 und 2013 ist der Anteil der vertragsärztlich tätigen Ärztinnen und Ärzte in den alten

Bundesländern um 25% gestiegen. Im Vergleich hierzu betrug die Zunahme in den neuen Bundesländern nur 14% [62, 63].

5.2. Auswirkungen der demographischen und gesundheitspolitischen Entwicklung auf Morbidität und Mortalität in Sachsen-Anhalt

Die Auswirkungen der im vorhergehenden Kapitel beschriebenen soziodemographischen Faktoren auf die Gesundheitsentwicklung in den neuen Bundesländern spiegelt sich unter anderem darin wider, dass die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität in den neuen Bundesländern im Vergleich zu den alten Bundesländern auch 25 Jahre nach der deutschen Wiedervereinigung erhöht ist [2]. Vergleicht man alle Bundesländer hinsichtlich ihrer kardiovaskulären Mortalitätsrate so fällt insbesondere auf, dass Sachsen-Anhalt auch im Vergleich der ostdeutschen Bundesländer unverändert seit dem Mauerfall die höchste Sterberate an ischämischen Herzerkrankungen zu verzeichnen hat und somit zu vermuten ist, dass besondere Faktoren Einfluss auf diesen Sachverhalt nehmen [2].

Bevor im Folgenden genauer auf die kardiovaskulären Risikofaktoren Sachsens-Anhalts eingegangen wird, sollen zunächst die sozioökonomischen Faktoren dieses Bundeslandes diskutiert werden. Sachsen-Anhalt stellt mit einer Fläche von 20.450 km² und 2,24 Millionen Einwohner das acht größte Land der Bundesrepublik Deutschlands dar [64]. Seit der Wende im Jahre 1990 zeigte sich ein progredienter Bevölkerungsrückgang von 10%, welcher sich im Vergleich des Jahres 2013 (Wanderungsverlust von 848 Einwohnern) zu 2014 (Zuwanderungsgewinn von 579 Einwohnern) als regredient erwies. Ebenso führte die Wiedervereinigung Deutschlands zu einem enormen wirtschaftlichen Strukturwandel, welcher mit einem jahrelangen Anstieg der Arbeitslosenquote einherging. Im planwirtschaftlichem System der DDR war Sachsen-Anhalt in zwei große marktwirtschaftliche Bereiche gegliedert. Die wichtigsten Wirtschaftszweige waren zum einen die Chemieindustrie und Bergbau im ehemaligen Bezirk Halle (Saale) und zum anderen Maschinenbau und Landwirtschaft im ehemaligen Bezirk Magdeburg. Nach der Wende kam es zum Zusammenbruch des Arbeitsmarktes des neu entstandenen Bundeslandes unter anderem durch die Überalterung der Technik. Der Verlust zahlreicher Arbeitsplätze ging mit einer hohen Arbeitslosenquote einher und erreichte letztendlich im Jahre 2003 mit 20,5% ihren Höchststand [65,66,67].

Bis heute nimmt das Bundesland Sachsen-Anhalt trotz einer tendenziell sinkenden Arbeitslosenquote die Nummer drei in der bundeslandbezogenen Analyse der Arbeitslosigkeit ein. Im Jahre 2015 bezogen 88.231 Einwohner Arbeitslosengeld II (Hartz IV) bei einer aktuellen Arbeitslosenquote von 10% [68].

Zu diesem Umstand kommt die Überalterung der Bevölkerung. Betrachtet man den bundesweiten Anteil der Einwohner mit über 65 Jahren, so verfügt Sachsen-Anhalt mit einem Prozentsatz von 24,3% über den größten Anteil der alternden Bevölkerung in Deutschland.

Bzgl. der Armutsquote zeigt sich für das Bundesland Sachsen-Anhalt ein tendenziell positiver Trend, auch wenn es im Bundesländervergleich nach wie vor an vierter Stelle liegt (Bremen: 24,6%, Mecklenburg-Vorpommern 23,6%, Berlin 21,4% und Sachsen-Anhalt 20,9%). In 2014 hat die Armut in Deutschland mit einer Armutsquote von 15,5 Prozent einen neuen Höhepunkt erreicht und umfasst rund 12,5 Millionen Menschen, wobei der Anstieg der Armut fast flächendeckend ist. Sachsen-Anhalt verzeichnet jedoch einen leichten Rückgang [69].

Die Auswirkungen dieser soziodemographischen Daten bzgl. Bildungsstand, Armut und Überalterung und dem daraus folgenden Gesundheitsverhalten der Gesamtbevölkerung, zeigt sich in der bundeslandbezogenen Verteilung der klassischen Risikofaktoren.

Die Prävalenz des Diabetes mellitus in Ostdeutschland (Männer 17,0% vs. Frauen 12,3%) ist gegenüber Westdeutschland (Männer 13,4% vs. 9,2%) deutlich erhöht, die höchsten Prävalenzen findet man in Sachsen mit 15,8%, gefolgt von Sachsen-Anhalt mit 14,7% und Brandenburg mit 13,8% [4,70].

Die meisten Raucher findet man im bundesdeutschen Ländervergleich in Mecklenburg-Vorpommern mit 32,2%, gefolgt von Sachsen-Anhalt (und Bremen) mit jeweils 31,4% [4].

Bluthochdruck ist in der Allgemeinbevölkerung mit 32,4% am häufigsten in Mecklenburg-Vorpommern nachzuweisen gefolgt von Sachsen-Anhalt (31,9%) und Brandenburg (31,7%) [4].

Des Weiteren ist Sachsen-Anhalt führendes Bundesland hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren wie Adipositas (28,3%), abdominelle Bauchumfang (42,1%) und metabolisches Syndrom (23,5%) gefolgt von Mecklenburg Vorpommern (Adipositas 25,2%, abdomineller Bauchumfang 36,7% und metabolisches Syndrom

23,2%) und Brandenburg (Übergewicht 26,1%, abdomineller Bauchumfang 39,6% und metabolisches Syndrom 22,0%) [4].

Somit sind im Vergleich aller Bundesländer in Summe die klassischen, kardiovaskulären Risikofaktoren in der Allgemeinbevölkerung in den neuen Bundesländern deutlich häufiger anzutreffen, insbesondere in Sachsen-Anhalt. Es liegt die Vermutung nahe, dass die hohe Prävalenz der Risikofaktoren in den neuen Bundesländern und insbesondere in Sachsen-Anhalt einen wesentlichen Anteil sowohl der Entstehung als des Fortschreitens von kardiovaskulären Erkrankungen ausmacht und es lässt vermuten, dass ohne präventive Maßnahmen kein Rückgang der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität zu erwarten sein wird [70].

5.3 Prävention und Vorbeugung von Herz-Kreislaufkrankungen

Die wichtigsten Maßnahmen zur Vorbeugung der Entstehung von Herz-Kreislaufkrankungen ist die Verhinderung der Entstehung von Risikofaktoren. Dies ist nur über gesundheitsbildende Maßnahmen im Kindesalter zu erreichen, um Fehlernährung, Bewegungsarmut und Nikotinmissbrauch vorzubeugen (Primärprävention).

Sind bereits Risikofaktoren vorhanden (Diabetes mellitus, Arterielle Hypertonie, Adipositas, u.a.), ist die optimale Behandlung notwendig, damit aus diesen Erkrankungen keine kardiovaskuläre Erkrankung entsteht (Sekundärprävention).

Bei manifester kardiovaskulärer Erkrankung ist es notwendig diese evidenzbasiert zu behandeln, um Krankenhausaufenthalte und Schlaganfälle, Myokardinfarkte oder ein frühzeitiges kardiovaskuläres Versterben zu verhindern (Tertiärprävention). Im Rahmen der Tertiärprävention ist insbesondere die Rehabilitation ein wesentlicher Faktor, um schwerwiegende Ereignisse zu verhindern. Hierbei werden drei Phasen der Rehabilitation unterschieden. Phase I beginnt im Krankenhaus z.B. im Rahmen der Frühmobilisation nach Herzinfarkt. Diese Phase I sollte übergehen in Phase II, die Phase der ambulanten oder stationären Rehabilitation (Anschlussrehabilitation = AHB). Die Phase III beinhaltet die Nachsorge von Patienten durch die Hausärzte, Kardiologen und in den Disease Management Programmen (DMP) der Krankenkassen sowie in Herzgruppen. Die Phase II der Rehabilitation (AHB) sollte im Idealfall unmittelbar nach Abschluss der stationären Akutbehandlung begonnen werden. Sowohl ein akuter STEMI/NSTEMI nach der Akutphase, eine ACB-Operation als auch eine dekompensierte Herzinsuffizienz nach Rekompensation sind Klasse I/A Indikationen

für eine kardiologische Rehabilitationsmaßnahme [71]. Die Leitlinien empfehlen eine multidisziplinäre Rehabilitation in einer hierfür spezialisierten Einrichtung zur Schulung im Umgang mit der Erkrankung, zur Einleitung eines individuell angepassten körperlichen Trainings und zur Anpassung der medikamentösen Therapie. Durch eine Rehabilitationsmaßnahme bei Patienten z.B. nach akutem Myokardinfarkt soll durch eine Reduktion der Risikofaktoren und eine Verstärkung der protektiven Faktoren die Letalität und kardiale Morbidität verringert, die körperliche Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität verbessert, sowie die Teilhabe am Sozial- und Erwerbsleben ermöglicht werden [72].

Ziele der Phase II der Rehabilitation sind hierbei

- Optimierung der Medikation,
- körperliche Konditionierung,
- Schulung zur Therapie-Adhärenz, Ernährung, Nikotinkarenz, und Gewichtskontrolle,
- Unterstützung bei der Krankheitsverarbeitung und/oder bei der psychischen Stabilisierung,
- Stabilisierung bzw. Verbesserung der sozialen und insbesondere der beruflichen Teilhabe
- u.a.

5.4. Aktuelle Datenlage zur Langzeitprognose einer kardiologischen Rehabilitation bei Patienten mit einer manifesten KHK

Das Sozialgesetzbuch IX (SGB IX) regelt die „Rehabilitation und Teilhabe behinderter Menschen“ und definiert die Indikationen (nach Herzinfarkt oder herz-chirurgischem Eingriff, dekompensierter Herzinsuffizienz, u.a.), bei denen eine ambulante oder stationäre Rehabilitationsmaßnahme indiziert ist [39].

Hinsichtlich der aktuellen internationalen und nationalen Veröffentlichungen zur Langzeitprognose und Rehabilitationsbereitschaft der Patienten mit Herzkreislauferkrankungen stellt man fest, dass die Teilnahme an einer ambulanten

oder stationären Rehabilitationsmaßnahme die Lebensqualität und Prognose der Patienten mit schwerwiegenden kardialen Erkrankungen verbessert [73,74].

Eine bevölkerungsbezogene US-amerikanische Kontrollstudie von Dunlay et al. 2014 untersuchte Daten von insgesamt 2.991 Patienten, welche von Januar 1987 bis September 2010 in Olmsted County, Minnesota im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes eine Koronarangiographie und poststationäre Rehabilitationsempfehlung erhalten hatten. Die Studie beinhaltete ein mittleres Follow-up von 7,6 Jahren und verglich 1.569 Rehabilitanden mit 1.422 Nicht-Rehabilitanden hinsichtlich der Endpunkte langfristige stationäre Einweisungsrate und Mortalitätsrate. Die Analyse zeigte, dass das Risiko der Gesamtmortalität für die Rehabilitanden um das 0,46fache geringer war (HR 0,46, 95% CI 0,39-0,54, $p < 0,001$). Die Hazard-Ratio bezüglich des Risikos einer langfristigen Klinikaufnahme lag in der Teilnehmer-Gruppe mit 0,61 signifikant niedriger (CI 0,55-0,67, $p < 0,001$) [75].

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Martin et al. 2012, welcher in Kanada zwischen 1996 und 2009 in einer prospektiven Kohortenstudie Daten von 5.886 KHK Patienten untersuchte, welche mittels einer Koronarangiographie und einer poststationären Rehabilitationsempfehlung versorgt wurden. Die Auswertung beinhaltete 2.986 Nicht-Rehabilitanden und 2.900 Rehabilitanden mit einem mittleren Follow-up von 5,3 Jahren. Für Rehabilitanden verglichen mit den Nicht-Rehabilitanden lag die Hazard-Ratio für den Endpunkt Tod bei 0,69 (95% CI 0,54-0,81). Ebenso zeigte sich für die Teilnehmer eines erfolgreichen Rehabilitationsprogramms ein geringeres Risiko für eine erneute Hospitalisation mit einem Hazard-Ratio von 0,77 (95% CI 0,71-0,84) [76].

Baessler et al. konnte in seiner prospektiven multizentrischen kontrollierten Studie mit einem Zweijahres-Follow-up zeigen, dass eine dreiwöchige AHB nach einem Myokardinfarkt die kardiovaskulären Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Nikotinkonsum und Dyslipoproteinämie positiv beeinflusst. Des Weiteren konnte man bei den Patienten mit einer AHB eine bessere leitliniengerechte medikamentöse Einstellung nachweisen, als in der Kontrollgruppe ohne AHB. Von den Endpunkten erneuter Myokardinfarkt, Revaskularisation, Gesamtmortalität und kardiale Mortalität konnte nur die Variable erneuter Myokardinfarkt nach einer AHB signifikant reduziert werden (HR 0,59, 95% CI 0,40 – 0,93, $p < 0,02$) [77].

Heran et al. konnte 2011 mit Hilfe der internationalen Cochrane Datenbank 47 randomisierte klinische Studien mit insgesamt 10.794 KHK Patienten, die in dem Zeitraum von 2000 bis 2009 veröffentlicht wurden, hinsichtlich der kardiologischen Langzeitprognose in Abhängigkeit von der medizinischen Therapie analysieren. Die

Patienten wurden über einen Zeitraum von zwölf Monaten beobachtet und erhielten entweder eine kardiologische Rehabilitation mit regelmäßigen körperlichen Trainingseinheiten oder eine normale medikamentöse Grundversorgung ohne körperliche Aktivität. Die untersuchten Outcome-Parameter waren Gesamtsterblichkeit und kardiovaskuläre Sterblichkeit. Die Ergebnisse zeigten eine deutliche Reduktion des Risikos der Gesamtmortalität (HR 0,87, 95% CI 0,75-0,99) und der kardiovaskulären Mortalität (HR 0,74, 95% CI 0,63-0,87) bei KHK Patienten, die an einer kardiologischen Rehabilitation mit körperlicher Belastungstherapie teilgenommen hatten. Hinzu kam, dass die Frequenz der erneuten Einweisungsraten in die Akutkrankenhäuser bei Patienten mit körperlichem Training ebenfalls reduziert werden konnte (HR 0,69, 95% CI 0,51-0,93). Auffällig war jedoch die Tatsache, dass die kardiologische Rehabilitation nicht das Risiko für Myokardinfarkte, CABG oder PTCA senken konnte [78].

Eine weitere Publikation, welche sich der internationalen Cochrane Datenbank bediente, wurde im Jahre 2010 von Davies et al. veröffentlicht. Insgesamt wurden zehn Studien im Hinblick auf die Rehabilitationsteilnahme und der Verstetigung der leitliniengerechten kardiologischen Rehabilitationsempfehlungen untersucht. In die einzelnen Studien wurden erwachsene Patienten aufgenommen, bei denen aufgrund ihrer Diagnose (Myokardinfarkt, CABG, PTCA, Herzinsuffizienz, Angina pectoris oder Koronare Herzgefäßerkrankung) eine kardiologische Rehabilitation indiziert war. Die Auswertung ergab, dass die Rehabilitationsteilnahme von kardiologischen Patienten von der individuellen Motivation abhängig ist. Eine Verbesserung der Motivation durch einen engen Patientenkontakt über Briefe, Telefongespräche und Hausbesuche würde die Teilnahmebereitschaft positiv beeinflussen. Um die Verstetigung der leitliniengerechten Therapie zu fördern, müsste ein spezielles Konzept entwickelt werden, welches speziell auf die individuellen Ursachen der Einzelpersonen zugeschnitten ist. Die Gründe für eine Ablehnung der kardiologischen Rehabilitation sind jedoch vielfältig und bis dato noch nicht erforscht [79].

Die vorliegenden Daten dieser Dissertationsarbeit stammen aus Deutschland, deshalb sind sie eher im Kontext der deutschen Studien mit der dreiwöchigen, stationären und multidisziplinären Form der in Deutschland praktizierten Rehabilitation zu sehen als im Kontext der internationalen Studien, da bei diesen die Rehabilitation in der Regel in einem mittelfristig durchgeführten, ambulanten Sportprogramm besteht.

Als erstes und vielleicht wichtigstes Unterscheidungsmerkmal zeigt sich, dass in den drei vorliegenden Studien aus Deutschland zur Rehabilitation bei kardial Erkrankten

der Anteil der Patienten mit einer Rehabilitationsteilnahme höher war, als in der vorliegenden Analyse.

In der OMEGA-Studie mit 3.851 bundesweit rekrutierten Patienten nach Myokardinfarkt (NSTEMI und STEMI mit konsekutiver PCI) nahmen 70,6 % der Patienten an einer kardiologischen Rehabilitationsmaßnahme teil. Ziel dieser Studie war die Überprüfung der Effektivität der kardiologischen Rehabilitation nach einem akuten Myokardinfarkt hinsichtlich der 1-Jahres Mortalitätsrate. Vergleicht man in der OMEGA-Studie die Rehabilitanden mit den Nicht-Rehabilitanden so fällt einem auf, dass die Teilnehmer der kardiologischen Rehabilitation jünger waren und häufiger revaskularisiert werden mussten. Jedoch erlitten die Rehabilitanden weniger oft einen NSTEMI und hatten in ihrer Patientenakte seltener einen Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Events vermerkt. Bezüglich des Outcomes Gesamtmortalität (HR 0,46; 95% CI 0,27-0,77), zerebrovaskuläre und kardiovaskuläre Ereignisse (HR 0,53; 95% CI 0,38-0,75) wird ersichtlich, dass die Rehabilitationsgruppe im Vergleich zu der Nicht-Rehabilitationsgruppe eine deutlich geringere Ein-Jahres-Mortalität zu verzeichnen hatte. Außerdem zeigte sich, dass ein höherer Anteil der Patienten die nach NSTEMI an einer Rehabilitationsmaßnahme teilnahmen (59% versus 46,1%) sowie nach STEMI (78% versus 67,8%) im Vergleich zu den hier vorliegenden Daten aus Sachsen-Anhalt [80,81].

Das bundesweit rekrutierende ACOS-Register (Acute Coronary Syndrom registry) hatte eine Rehabilitationsteilnahme von 60,1% der eingeschlossenen Patienten nach NSTEMI oder STEMI zu verzeichnen, wobei 18% der rekrutierenden Kliniken aus den neuen Bundesländern stammte. Hier zeigte sich ebenfalls eine signifikante Reduktion von erneuten schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen (MACCE) und der Mortalität im Jahresverlauf. Verglichen mit der vorliegenden Studie war die Zahl der Rehabilitanden nach STEMI identisch (67,8%), nach NSTEMI mit 52,3% gegenüber 46,1% (Abbildung 8) jedoch höher [82].

Bezüglich der leitliniengerechten medikamentösen Therapie zeigte sich bei den KHK-Patienten nach einer AHB eine deutlich bessere leitlinienkonforme medikamentöse Einstellung. So wurden 20 % mehr Statine, Betablocker, ASS und ACE-Hemmer bei Patienten nach einer AHB verordnet. Ebenso konnte die Teilnahmebereitschaft an ambulanten Herzsportgruppen bei Patienten nach einer AHB um 18% erhöht werden. Der Endpunkt kardiale Mortalität wurde in Bezug auf die Subgruppen NSTEMI und STEMI analysiert. Hierbei zeigte sich eine statistische signifikante Reduktion der Mortalität durch die kardiologische Rehabilitation bei Patienten mit einem NSTEMI (HR

0,53, CI 95% 0,38 – 0,76) oder STEMI (HR 0,41, CI 95% 0,28 – 0,60). So zeigt sich bei unseren KHK Patienten mit einer kardiologischen Rehabilitation eine Senkung der Mortalitätsrate um 27% und eine Verbesserung der leitliniengerechten medikamentösen Therapie im Vergleich zu den Nicht-Rehabilitanden [82].

Zuletzt sollte die Studie von Schwaab et al. genannt werden. In der prospektiven Studie mit 1.464 Patienten mit KHK aus Nordwest-Deutschland nahmen 51,9% an einer Rehabilitationsmaßnahme teil. Im Gegensatz zur OMEGA- und ACOS-Studie wurden von Schwaab et al. auch Patienten mit instabiler Angina pectoris (n=352) und stabiler Angina pectoris (n=252) eingeschlossen. Auch hier zeigte sich für die Rehabilitanden ein Profit hinsichtlich des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse im Vergleich zu Nicht-Rehabilitanden [83].

Die zuvor beschriebenen Studien bestätigen aufgrund der Reduktion der Mortalitäts- und Gesamt-Hospitalisationsrate, dass die Teilnahme an einer multimodalen, kardiologischen Rehabilitation eine günstige Langzeitprognose für KHK Patienten verspricht. Anhand der Studiendaten aus Deutschland und der vorliegenden Studie aus Sachsen-Anhalt kann eine Verbesserung der Prognose der Patienten mit KHK durch die Rehabilitationsmaßnahme nachgewiesen werden. Jedoch lässt vermuten, dass die geringe Teilnahme an einer Rehabilitationsmaßnahme in Sachsen-Anhalt, die in der vorliegenden Analyse für die Gesamtgruppe und insbesondere für die Patienten nach NSTEMI und dekompensierter Herzinsuffizienz nachzuweisen war, ein tragender Faktor für die hohe kardiale Sterblichkeit in diesem Bundesland im Vergleich zu den anderen Bundesländern ist.

Im Rahmen dieser Dissertationsarbeit ist erstmalig in einem Patientengut aus Sachsen-Anhalt untersucht worden, ob die Teilnahme an einer AHB (Phase II der Rehabilitation) Auswirkungen auf die Prognose der Patienten nach einem akutstationären Aufenthalt auf Grund einer KHK hat. Die wesentlichen Antworten waren hierbei, dass diese Maßnahme die Prognose verbessert, wie in vorherigen Studien gezeigt, aber dass der Anteil aller Patienten nach akutstationärem Aufenthalt niedriger ist als in den vergleichbaren Studien aus Deutschland. Von insgesamt 1.910 untersuchten Patienten hatten nur 552 (28,9%) Patienten eine Rehabilitationsmaßnahme nach einem stationären Klinikaufenthalt in Anspruch genommen. Dennoch zeigen die Ergebnisse, dass in Subgruppen ein deutlich höherer Anteil an Patienten eine AHB erhalten hatte. Dies zeigt sich insbesondere bei den Patienten, die sich einem Herz-Thoraxchirurgischen Eingriff unterziehen mussten (Anteil der Rehabilitanden: 74.9%) und den Patienten nach STEMI (Anteil der

Rehabilitanden: 67,8%). In diesem Zusammenhang auffällig war jedoch der geringe Anteil der Patienten, die nach einem NSTEMI (46,1%) oder insbesondere einer dekompensierten Herzinsuffizienz (16,9%) Rehabilitationsmaßnahmen erhielten. Insbesondere die zuletzt genannten Gruppen können erheblichen Einfluss auf die erhöhte Mortalität der Nicht-Rehabilitanden in der Gesamtgruppe haben (Abbildung 8).

Der Vergleich der Studien aus Deutschland mit der vorliegenden Analyse wird jedoch durch die unterschiedlichen Patientencharakteristika limitiert. Während in der OMEGA, der ACOS- und der Studie von Schwaab et al. eher Patienten mit einem erhöhten Risiko an einer Rehabilitation teilnahmen, waren in der vorliegenden Studie aus Sachsen-Anhalt paradoxerweise die Patienten mit einem erhöhten Risiko (hohes Lebensalter, das Vorliegen eines Diabetes mellitus oder einer arteriellen Hypertonie sowie eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion) in der Gruppe der Nicht-Rehabilitanden aufzufinden. Ein weiterer Aspekt ist der primäre Endpunkt Gesamtmortalität, welcher aufgrund des Studiendesigns unterschiedlich zu den vorherigen Arbeiten ist und den Vergleich erschwert.

5.5. Fazit

In der vorliegenden Dissertationsarbeit wurde die Frage hinsichtlich der Langzeitprognose nach einer kardiologischen Rehabilitation im Patientenkollektiv des Universitätsklinikums Halle untersucht. Ein Ziel dieser Arbeit war es, dass Patientenkollektiv des Universitätsklinikum Halle (Saale) im Hinblick auf einen Überlebensvorteil durch die Teilnahme an einer Rehabilitation zu untersuchen. Diese Dissertationsarbeit zeigt eine statistisch signifikante Reduktion der Mortalität um 21,7% zugunsten des Rehabilitations-Patientenkollektivs.

Schlussfolgernd zeigen die Daten, dass bei Patienten mit KHK nach einem akut-stationären Aufenthalt im Universitätsklinikum Halle (Saale) die Teilnahme an einer Rehabilitationsmaßnahme trotz ihrer signifikanten prognostischen Bedeutung zu gering ist. Der Vergleich beider Gruppen lässt in Zukunft eine gesteigerte Inanspruchnahme einer Rehabilitationsmaßnahme wünschen. Die in dieser Arbeit belegte signifikante Senkung der Mortalität könnte dazu beitragen die Motivation betroffener KHK Patienten im Hinblick auf eine Rehabilitationsbereitschaft zu steigern. Durch eine höhere Teilnahme von Betroffenen am Rehabilitationsprogramm könnte sich die bisherige

Mortalitätsrate verbessern und zusätzlich ein sozioökonomischer Nutzen durch die verlängerte Lebenszeit erzielt werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Stam H, Vardas P (2012) Herzinfarkt und Schlaganfall sind Todesursache Nummer Eins in Europa. Dtsch Ärztebl. online verfügbar unter <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/51844/Herzinfarkt-und-Schlaganfall-sind-Todesursache-Nummer-Eins-in-Europa>. [Zuletzt zugegriffen am 03.05. 2015].
2. Meinertz T. et al.: Deutscher Herzbericht 2014. 26. Bericht, Deutsche Herzstiftung e.V., Frankfurt am Main, 2012, S.12-160.
3. <http://www.diabetes.org/presse/pressemitteilungen/detail/artikel/barmer-gek-und-diabetes-de-veroeffentlichen-diabetes-atlas/>. [Zuletzt zugegriffen am 28.12.2014].
4. Stang A, Stang M (2014) An inter-state comparison of cardiovascular risk factors in Germany: towards an explanation of high ischemic heart disease mortality in Saxony-Anhalt, Dtsch Ärztebl Int 111:530-536.
5. Dent, TH (2010) Predicting the risk of coronary heart disease I. The use of conventional risk markers. J Atherosclerosis 213 (2):345–351.
6. A Chatziefstratiou A, Giakoumidakis K, Brokalaki H (2013) Cardiac rehabilitation outcomes: modifiable risk factors. Br J Nurs 22 (4):200–207.
7. Frohlich J, Al-Sarraf A (2013) Cardiovascular risk and atherosclerosis prevention. Cardiovasc. Pathol. 22 (1):16–18.
8. Randall CT et al (2013) Den Herzinfarkt gab's schon im alten Ägypten. Mumienstudie zeigt: die KHK existiert seit Urzeiten! Medical Tribune 48 (17):20.
9. Sawabe M, Tanaka N, Nakahara K, Hamamatsu A, Chida K, Arai T, Harada K, Inamatsu T, Ozawa T, Naka MM, Matsushita S (2009) High lipoprotein(a) level promotes both coronary atherosclerosis and myocardial infarction: a path analysis using a large number of autopsy cases. Heart 95 (24): 1997–2002.
10. Malaguarnera M, Vacante M, Russo C, Malaguarnera G, Antic T, Malaguarnera L, Bella R, Pennisi G, Galvano F, Frigiola A (2013) Lipoprotein(a) in cardio vascular diseases. Biomed Res Int 2013: 650989.
11. Malloy MJ, Kane JP (2012) Hyperlipidemia and cardiovascular disease. Current Opinion in Lipidology 23 (6):591–592.

12. Mizuno Y, Jacob RF, Mason RP (2011) Inflammation and the development of atherosclerosis. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 18 (5):351–358.
13. Gungor Z, Anuurad E, Enkhmaa B, Zhang W, Kim K, Berglund L (2012) Apo E4 and lipoprotein-associated phospholipase A2 synergistically increase cardiovascular risk. *J Atherosclerosis* 223 (1):230–234.
14. Libby P, Ridker PM, Hansson GK (2009) Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am CollCardiol* 54 (23):2129–2138.
15. Berlin I, Lin S, Lima JA, Bertoni AG (2012) Smoking Status and Metabolic Syndrome in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. A cross-sectional study. *TobInduc Dis* 10 (1):9.
16. Cavagna L, Boffini N, Cagnotto G, Inverardi F, Grosso V, Caporali R (2012) Atherosclerosis and rheumatoid arthritis: more than a simple association. *Mediators Inflamm* 2012:147354.
17. Kivimäki M, Nyberg ST, Fransson EI, Heikkilä K, Alfredsson L, Casini A, Clays E, De Bacquer D, Dragano N, Ferrie JE, Goldberg M, Hamer M, Jokela M, Karasek R, Kittel F, Knutsson A, Koskenvuo M, Nordin M, Oksanen T, Pentti J, Rugulies R, Salo P, Siegrist J, Suominen SB, Theorell T, Vahtera J, Virtanen M, Westerholm PJ, Westerlund H, Zins M, Steptoe A, Singh-Manoux A, Batty GD; IPD-Work Consortium (2013) Associations of job strain and lifestyle risk factors with risk of coronary artery disease: a meta-analysis of individual participant data. *CMAJ* 185(9):763-769.
18. Wayne TF (2011) Atherosclerosis: current status of prevention and treatment. *Int J Angiol* 20 (4):213–222.
19. Cesarino EJ, Vituzzo AL, Sampaio JM, Ferreira DA, Pires HA, de Souza L (2012) Assessment of cardiovascular risk of patients with arterial hypertension of a public health unit. *Einstein* 10 (1):33–38.
20. Kalanuria AA, Nyquist P, Ling G (2012) The prevention and regression of atherosclerotic plaques: emerging treatments. *Vasc Health Risk Manag* 8:549–561.
21. Sakakura K, Nakano M, Otsuka F, Ladich E, Kolodgie FD, Virmani R (2013) Pathophysiology of Atherosclerosis Plaque Progression. *Heart Lung Circ* 6:399-411.

22. Rautou PE, Vion AC, Amabile N, Chironi G, Simon A, Tedgui A, Boulanger CM (2011) Microparticles, vascular function, and atherothrombosis. *Circ Res* 109 (5):593–606.
23. Hajjar DP, Gotto AM Jr (2013) Biological relevance of inflammation and oxidative stress in the pathogenesis of arterial diseases. *Am J Pathol* 182 (5):1474–1481.
24. Chen LJ, Lim SH, Yeh YT, Lien SC, Chiu JJ (2012) Roles of microRNAs in atherosclerosis and restenosis. *J Biomed Sci* 19 (1):79.
25. Herold, G. et al. *Innere Medizin 2012. Eine vorlesungsorientierte Darstellung.* Herold, Köln, 2011, S.140-321.
26. Achenbach S, Hamm CW, Bassand JP. (2011) ESC/DGK-Pocket-Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Hebung (NSTEMI-ACS). Auszug aus den “Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment evaluation”. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-Herz und Kreislaufforschung e.V. online verfügbar unter http://leitlinien.dgk.org/files/2012_Pocket-Leitlinie_Akutes_Koronarsyndrom_NSTEMI-ACS.pdf. [Zuletzt zugegriffen am 15.03.2015].
27. Werdan K (2006) National Versorgungs-Leitlinien KHK. Nicht invasive und invasive Diagnostik. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-Herz und Kreislaufforschung e.V. online verfügbar unter <http://ft2006.dgk.org/files/Werdan.pdf>. [Zuletzt zugegriffen am 15.03.2015].
28. Dörr, R (2007) Nichtinvasive Stufendiagnostik der chronisch stabilen, stenosierenden koronaren Herzkrankheit. *Ärztliches Journal Reise & Medizin* 12:46-48.
29. Pakkal M, Raj V, McCann GP (2011) Non-invasive imaging in coronary artery disease including anatomical and functional evaluation of ischaemia and viability assessment. *Br J Radiol* 84 (3):280-295.
30. Huebner T, Goernig M, Schuepbach M, Sanz E, Pilgram R, Seeck A, Voss A (2010) Electrocardiologic and related methods of non-invasive detection and risk stratification in myocardial ischemia: state of the art and perspectives. *Ger Med Sci* 8:doc27.
31. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, Froelicher VF, Leon AS, Piña IL, Rodney R, Simons-Morton DA, Williams MA, Bazzarre T (2001)

Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 104 (14):1694–1740.

32. McLellan A, Prior D (2012) Cardiac stress testing - stress electrocardiography and stress echocardiography. *Aust Fam Physician* 41 (3):119–122.

33. Pokan R, Benzer W, Gabriel H, Hofmann P, Kunschitz E, Mayr K, Samitz G, Schindler K, Wonisch M: Kompendium der kardiologischen Prävention und Rehabilitation. Springer, Wien-New York, 2009, S.191-312.

34. Arbab-Zadeh A (2012) Stress testing and non-invasive coronary angiography in patients with suspected coronary artery disease: time for a new paradigm. *Heart Int* 7 (1):4-13.

35. Alonso Martín JJ, CurcioRuigómez A, Cristóbal Varela C, Tarín Vicente MN, Serrano Antolín JM, Talavera Calle P, Graupner Abad C (2005) Indicaciones de revascularización: aspectosclínicos. *Rev Esp Cardiol* 58 (2):198–216.

36. Russ M, Werdan K, Cremer J, Krian A, Meinertz T, Zerkowski HR (2009) Different treatment options in chronic coronary artery disease: when is it the time for medical treatment, percutaneous coronary intervention or aortocoronary bypass surgery? *Dtsch Arztebl Int* 106 (15):253–261.

37. Hamm CW, Arntz HR, Bode C, Giannitsis E, Katus H; Levenson B, NordtTh, Neumann FJ, Tebbe U, Zahn R (2005) Pocket-Leitlinien: AkutesKoronarsyndrom (ACS). Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen e.V. online verfügbar unter <http://leitlinien.dgk.org/2005/pocket-leitlinie-akutes-koronarsyndrom-acs-2005/>. [Zuletzt zugegriffen am 20.03.2015].

38. Bertomeu V, Cordero A, Quiles J, Mazón P, Aznar J, Bueno H (2009) Control of risk factors in and treatment of patients with coronary heart disease: the TRECE study. *RevEspCardiol* 62 (7):807–811.

39. Rauch B, Middeke M, Bönner G, Karoff M, Held K. (2007) Kardiologische Rehabilitation. Standards für die Praxis nach den Leitlinien der DGPR. Thieme, Stuttgart, S.4-246.

40. Bertsche T, Schulz M (2003) Statine – mehr als nur Cholesterolsenker. *Pharmazeutische-Zeitung online* 2003, 41.

online verfügbar unter <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=25928>.
[Zuletzt zugegriffen am 27.12. 2014].

41. Bedi U, Singh M, Singh P, Molnar J, Khosla S, Arora R (2011) Effects of statins on progression of coronary artery disease as measured by intravascular ultrasound. *JClinHypertens* 13 (7):492–496.
42. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP (2014) Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117. 411 patients. *BMJ* 349:g4379.
43. Neal RC, Jones PH (2006) Complementary therapy to target LDL cholesterol: the role of the ezetimibe/simvastatin combination. *Vasc Health Risk Manag* 2 (1): 31–38.
44. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, Harrington RA, Peterson JL, Sisk CM, Strony J, Musliner TA, McCabe CH, Veltri E, Braunwald E, Califf RM (2008) IMPROVE-IT Investigators: Rationale and design of IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 156 (5):826–832.
45. Kohno T (2014) Report of the American Heart Association (AHA) Scientific Sessions. *Chicago Circ J* 79 (1):34-40.
46. Pflieger M, Winslow BT, Mills K, Dauber IM (2011) Medical management of stable coronary artery disease. *Am Fam Physician* 83 (7):819–826.
47. Manchanda A, Aggarwal A, Aggarwal N, Soran O (2011) Management of refractory angina pectoris. *Cardiol J* 18 (4):343–351.
48. Chaturvedi A, Singh Y, Chaturvedi H, Thawani V, Singla S, Parihar D (2013) Comparison of the efficacy and tolerability of ivabradine and ranolazine in patients of chronic stable angina pectoris. *J Pharmacol Pharmacother* 4 (1):33–38.
49. Riccioni G, Sblendorio V (2012) Atherosclerosis: from biology to pharmacological treatment. *J Geriatr Cardiol* 9 (3):305–317.
50. Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, Gibbons RJ, Grundy SM, Hiratzka LF, Jones DW, Lloyd-Jones DM, Minissian M, Mosca L, Peterson ED, Sacco RL, Spertus J, Stein JH, Taubert KA (2011): AHA/ACCF

Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 124 (22):2458–2473.

51. Jneid, H (2012) The 2012 ACCF/AHA Focused Update of the Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (UA/NSTEMI) Guideline: a critical appraisal. *Methodist Debaquey Cardiovasc J* 8 (3):26–30.

52. Beauchamp A, Worcester M, Ng A, Murphy B, Tatoulis J, Grigg L, Newman R, Goble A (2013) Attendance at cardiac rehabilitation is associated with lower all-cause mortality after 14 years of follow-up. *Heart* 99 (9):620–625.

53. Hahmann H, Schwaab B (2011) Rehabilitationsbedarf bei Nicht-ST-Streckenhebungs-Infarkt. Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen e.V. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz* (20).online verfügbar unter http://www.dgpr.de/fileadmin/user_upload/DGPR/Leitlinien/DSH201102_DGPR.pdf. [Zuletztzugegriffen am 14.02.2015].

54. Savage PD; Sanderson BK; Brown TM; Berra K; Ades PA (2011) Clinical research in cardiac rehabilitation and secondary prevention: looking back and moving forward. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 31 (6):333–341.

55. Mayer-Berger, W (2007) Pocket-Leitlinien zur Rehabilitation von Patienten mit Herz-Kreislaufkrankungen. *ClinResCardiolSuppl* 3(2).online verfügbar unter http://www.dgpr.de/fileadmin/user_upload/DGPR/Leitlinien/Pocket_Leitlinie_DGPR_HK.pdf. [Zuletzt zugriffen am 15.03.2015].

56. Piotrowicz R, Wolszakiewicz J (2008) Cardiac rehabilitation following myocardial infarction. *Cardiology Journal* 8 (15):481–487.

57. Swift DL, Lavie CJ, Johannsen NM, Arena R, Earnest CP, O'Keefe JH, Milani RV, Blair SN, Church TS (2013) Physical activity, cardiorespiratory fitness, and exercise training in primary and secondary coronary prevention. *Circ J* 77 (2):281–292.

58. Hoepfner F, Jacob M, Ulrich C, Ruß M, Simm A, Silber RE, Buerke M, Girndt M, Wedan K, Schlitt A (2012) Subgroups of monocytes predict cardiovascular events in patients with coronary heart disease, the PHAMOS-trial (Prospective Halle Monocytes Study)*Clin Res Cradiol* 101: Suppl 1.

59. Schulz S, Schlitt A, Lutze A, Lischewski S, Seifert T, Dudakliewa T, Gawe R, Werdan K, Hofmann B, Gläser C, Schaller HG, Reichert S (2012) The importance of genetic variants in TNF α for periodontal disease in a cohort of coronary patients. J Clin Periodontol 39:699-706.
60. Keil E, Fiedler H: Klinische Chemie systematisch. 1. Aufl. Uni-Med, Bremen; 2000, S.97-104.
61. Oshiro I, Takenaka T, Maeda J (1982) New method for hemoglobin determination by using sodium lauryl sulfate (SLS). New method for hemoglobin determination by using sodium lauryl sulfate (SLS). Clin. Biochem. 15 Bände (2).
62. Robert Koch-Institut (Hrsg) (2009). 20 Jahre nach dem Fall der Mauer: Wie hat sich die Gesundheit in Deutschland entwickelt? Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI, Berlin.
63. Prütz F, Rommel A, Kroll LE, Lampert T (2014). 25 Jahre nach dem Fall der Mauer: Regionale Unterschiede in der Gesundheit. Hrsg. Robert Koch-Institut, Berlin. http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsK/2014_3_mauerfall_unterschiede.pdf?__blob=publicationFile [Zuletzt zugegriffen am 15.06.2015].
64. http://www.statistik-portal.de/Statistik-Portal/de_jb01_jahrtab1.asp [Zuletzt geprüft am 20.06.2015].
65. http://www.statistikportal.de/Statistik-Portal/de_zs01_sxa.asp [Zuletzt geprüft am 20.06.2015].
66. <http://de.statista.com/statistik/daten/studie/2523/umfrage/entwicklung-der-arbeitslosenquote-in-sachsen-anhalt-seit-1999/> [Zuletzt zugegriffen am 19.07.2015].
67. http://www.berlin-institut.org/fileadmin/user_upload/Deutschland_2020/sachsen_anhalt.pdf [Zuletzt geprüft am 15.08.2015]
68. http://statistik.arbeitsagentur.de/Navigation/Statistik/Statistik-nach-Regionen/Politische-Gebietsstruktur/Sachsen-Anhalt-Nav.html?year_month=201507 [Zuletzt geprüft am 15.08.2015]
69. <http://www.der-paritaetische.de/armutsbericht/die-zerklueftete-republik> [Zuletzt zugegriffen am 15.08.2015].

70. Moebus S, Hanisch J, Bramlage P, Lösch C, Hauner JW, Jöckel KH (2008): Regional unterschiedliche Prävalenz des metabolischen Syndroms. Daten zur primärärztlichen Versorgung in Deutschland. In: Deutsches Ärzteblatt 105 (12):207-13, [Zuletzt geprüft am 14.11.2014].
71. Bjarnason-Wehrens B, Held K, Hoberg E, Karoff M, Rauch B. Clin Res Cardiol. 2007; Suppl 2:III/1–III/54.
72. Gielen S, Laughlin MH, O'Conner C, Duncker DJ(2014)Exercise training in patients with heart disease: review of beneficial effects and clinical recommendations. ProgCardiovasc Dis. 2015;57:347-55.
73. Kim C, Youn JE, Choi HE (2011) The effect of a self-exercise program in cardiac rehabilitation for patients with coronary artery disease. Ann Rehabil Med 35:381-387.
74. Kwan G, Balady GJ (2012) Cardiac rehabilitation 2012: advancing the field through emerging science. Circulation 125:369-273.
75. Dunlay SM, Pack QR, Thomas RJ, Killian JM, Roger VL (2014) Participation in cardiac rehabilitation, readmissions, and death after acute myocardial infarction. Am J Med.127 (6):538–546.
76. Martin BJ, Hauer T, Arena R, Austford LD, Galbraith PD, Lewin AM, Knudtson ML, Ghali WA, Stone JA, Aggarwal SG (2012) Cardiac rehabilitation attendance and outcomes in coronary artery disease patients. Circulation 126 (6):677–687.
77. Baessler A. Z (2004): Kardiologie 93: Suppl. III 436.
78. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Taylor RS (2011) Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev (7):CD001800.
79. Davies P, Taylor F, Beswick A, Wise F, Moxham T, Rees K, Ebrahim S (2010) Promoting patient uptake and adherence in cardiac rehabilitation. CochraneDatabase SystRev (7):CD007131.
80. Maisch B (2012) Kardiologische Rehabilitation – mehr als nur für den Schrebergarten? Herz 37:7-11.
81. Rauch B, Riemer T, Schwaab B, Schneider S; Diller F, Gohlke H, Schiele R, Katus H, Gitt A, Senges J (2014) Short-term comprehensive cardiac rehabilitation after AMI is

associated with reduced 1-year mortality: results from the OMEGA study. *Eur J Prev Cardiol* 21 (9):1060–1069.

82. Jünger C, Rauch B; Schneider S, Liebhart N, Rauch G, Senges J, Bestehorn K (2010) Effect of early short-term cardiac rehabilitation after acute ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction on 1-year mortality. *Curr Med Res Opin* 26:803-811.

83. Schwaab B, Waldmann A, Karalinic A, Sheikhzadeh A, Raspe H (2011) In –patient cardiac rehabilitation versus medical care – a prospective multicenter controlled 12 months follow-up in patients with coronary heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 18:581-586.

7. Thesen

1. In Deutschland sind Herz-Kreislaufkrankungen die führende Todesursache.
2. Die bundeslandbezogene Analyse der stationären Morbiditätsziffern der ischämischen Herzkrankheiten, speziell des akuten Myokardinfarktes, zeigt eine deutliche Reduktion der Myokardinfarktsterbeziffer in den neuen und alten Bundesländern.
3. In Deutschland ist der Zugang zu einer Rehabilitationsmaßnahme durch das Sozialgesetzbuch (SGB IX) gesetzlich geregelt.
4. Viele randomisierte Studien, darunter die deutschen OMEGA- und ACOS-Studien, konnten zeigen, dass die kardiologische Rehabilitation bei Patienten mit einer manifesten KHK die Mortalitätsrate und die Anzahl von erneuten kardiovaskulären Ereignissen deutlich senkt.
5. Ziel dieser Arbeit war die Evaluation des Zugangs zur Anschlussheilbehandlung und deren prognostischer Bedeutung nach Herz-Thorax-chirurgischer oder kardiologischer Hospitalisation bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung.
6. Die Datensätze von 1910 Patienten waren vollständig und konnten in die Analyse eingeschlossen werden. Insgesamt wurden während des Indexaufenthaltes 727 Anträge auf eine kardiologische Rehabilitation gestellt, jedoch wurden 20% der Anträge nicht abgeschlossen oder nicht beantwortet. Während 552 Patienten an einer Rehabilitationsmaßnahme teilnahmen, traten 30 Patienten trotz eines positiven Rehabilitationsbescheids nicht an.
7. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des Überlebens für Patienten mit Koronarer Herzerkrankung nach kardiologischer Rehabilitation sowohl in der Kaplan-Meier-Analyse als auch in der univariaten Cox-Regressions-Analyse (HR 0,088, 95% CI 0,051-0,150, $p < 0,001$) im Vergleich zu Patienten, die keine Rehabilitationsmaßnahme absolvierten.
8. Dieser signifikante Vorteil war auch in der multivariaten Cox-Regression-Analyse unter Berücksichtigung der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren und weiterer prognostischer Faktoren nachzuweisen (HR 0,107, 95% CI 0,062-0,183, $p < 0,001$).
9. Sollten diese Daten aus der monozentrischen Arbeit des Universitätsklinikums Halle (Saale) in anderen Kliniken in Sachsen-Anhalt zu reproduzieren sein, ist zu vermuten,

dass die geringe Rehabilitationsteilnahme ein wichtiger Teilaspekt der hohen kardialen Mortalität in diesem Bundesland im bundesdeutschen Vergleich darstellt.

Anhang

PERSÖNLICHE DATEN

Geburtsdatum: 16.03.1989
Geburtsort: Idar-Oberstein
Nationalität: deutsch
Adresse: Zur alten Exerzierhalle 19, 40476 Düsseldorf
Telefon 0176/72506080
E-mail: patriciawischmann@web.de

SCHULBILDUNG

1995-1999 Grundschule, Kirn
1999-2008 Gymnasium Kirn

HOCHSCHULBILDUNG

2008-2011 Studium der Medizin, Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg
09/2011 Ärztliche Vorprüfung
2011-2015 Studium der Medizin, Martin-Luther-Universität Halle

PRAKTISCHES JAHR

Abgeschlossen:

Nov. 2014 – März 2015 Urologie

Universitätsklinikum Halle-Wittenberg

Abgeschlossen:

März 2015 – Jun. 2015 Innere Medizin

Stadtspital Triemli

Zürich

Abgeschlossen:

Jun. 2015 – Okt. 2015 Chirurgie

Luzerner Kantonspital

Luzern

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Es ist mir bekannt, dass ich den Dokortitel nicht führen kann, bevor mir die Promotionsurkunde bzw. eine vorläufige Bescheinigung gemäß § 15 der Promotionsordnung ausgehändigt wurde.

Ort, Datum

Unterschrift

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich erkläre hiermit, dass es keine früheren Promotionsversuche gegeben hat. Die vorliegende Arbeit ist der erste Promotionsversuch, der von mir unternommen wird.

Ort, Datum

Unterschrift

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich abschließend bei den Personen bedanken, ohne dessen Mitarbeit diese Arbeit in dieser gegenwärtigen Form nicht hätte realisiert werden können.

Allen voraus danke ich Herrn Prof. Dr. med. Axel Schlitt für die Bereitstellung des Themas, sein Engagement und seine perfekte Betreuung, die es mir ermöglichten die Arbeit in einer angemessenen Zeit zu erstellen.

Des Weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. med. emer. Karl Werdan und Herrn Prof. Dr. med. Stefan Frantz, die mir die Möglichkeit zur Dissertation gegeben haben.

Frau Manuela Schlitt danke ich für die praktische Unterstützung und sehr hilfreichen und nützlichen Tipps in Sachen Datenmanagement.

Einen wichtigen Anteil an der Durchführung der Promotion haben die beiden vorausgegangenen Studien von Herrn Florian Hoepfner und Frau Andrea Lutze, welche durch eine gute Zusammenarbeit eine außerordentlich große Hilfe hinsichtlich der Datenerhebung darstellten.

Meinen Eltern und meiner Schwester danke ich für die kontinuierliche Motivierung und Unterstützung während des Studiums.