



Die Bedeutung des Geschlechts für die kardiologische und intensivmedizinische Versorgung

The Impact of Sex and Gender on Cardiological and Intensive Medical Care

Catherine Gebhard | ORCID: 0000-0001-7240-5822

Universitätsklinik für Kardiologie, Inselspital Bern, Bern, Schweiz
catherine.gebhard@insel.ch

Caroline E. Gebhard | ORCID: 0000-0003-4975-2679

Intensivstation, Universitätsspital Basel, Basel, Schweiz
evacaroline.gebhard@usb.ch

Received 23 March 2024 | Accepted 29 March 2024 |

Published online 23 May 2024

Abstract

Biologisches und soziokulturelles Geschlecht beeinflussen nahezu alle Aspekte kardiovaskulärer Erkrankungen von Prävention, Krankheitsentstehung, Diagnostik, bis hin zu Therapieschemata, Krankheitsverlauf und Langzeitprognose. Dieser Übersichtsartikel bietet eine Zusammenfassung der aktuellen Erkenntnisse zu Geschlechterunterschieden in der Kardiologie und Intensivmedizin, mit einem speziellen Augenmerk auf Behandlungsstrategien und die Versorgungspraxis bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Sex and gender affect almost every aspect of cardiovascular diseases from prevention, disease development, diagnosis to therapy, disease course, and long-term prognosis. This review article provides a summary of the current knowledge on sex and gender differences in cardiology and intensive care medicine, with a special focus on treatment strategies and healthcare in cardiovascular diseases.

Keywords

Gendermedizin – Herzkreislauf – Geschlecht

Cardiovascular – sex – gender

1 Einleitung

Der Begriff „Gendermedizin“ wurde erstmals Ende der 1990er Jahre eingeführt. Gendermedizin ist ein interdisziplinäres Fachgebiet, das die Unterschiede zwischen Männern und Frauen bei Prävention, klinischer Manifestation, diagnostischen und therapeutischen Ansätzen und der Prognose von Erkrankungen untersucht. Hierbei wird laut Definition der Weltgesundheitsorganisation unterschieden zwischen biologischen Unterschieden (engl. *sex*) und sozioökonomischen sowie kulturellen Unterschieden (engl. *gender*), die die Gesundheit eines Individuums beeinflussen. Biologische Unterschiede zwischen Frauen und Männern umfassen genetische und anatomische Unterschiede (Geschlechtschromosomen, Gonaden und Geschlechtsorgane, Fortpflanzungsfunktionen) und Unterschiede im Hormonstatus. Hingegen bezieht sich das soziokulturelle Geschlecht auf sozial konstruierte Normen, die Rollen, Beziehungen und positionelle Macht für Individuen in einer bestimmten Gesellschaft und zu einer bestimmten Zeit prägen. Dies lässt sich in vier Dimensionen zusammenfassen: Geschlechterrollen, Geschlechtsidentität, Geschlechterbeziehungen und institutionelles Geschlecht.¹ Die Herzkreislaufmedizin war einer der ersten Fachbereiche, in denen Geschlechterunterschiede bei der Versorgung und dem Krankheitsverlauf beschrieben worden sind. Beispielsweise wurde 1991 in den USA erstmals mit der Beschreibung des sogenannten ‚Yentl Syndroms‘, benannt nach der Hauptfigur einer Kurzgeschichte von Isaac Bashevis Singer, auf die Tatsache hingewiesen, dass Frauen mit koronarer Herzerkrankung (КHK) im Vergleich zu Männern weniger oft invasiven Therapien zugeführt werden.² In den über 30 Jahren, die seither vergangen sind, kamen viele weitere Erkenntnisse hinzu, auch in anderen Fachbereichen wie der Intensivmedizin. Allerdings haben bis heute die meisten dieser Erkenntnisse keinen Einzug in die Praxis gehalten. Dieser Übersichtsartikel bietet eine Zusammenfassung der aktuellen Erkenntnisse zu Geschlechterunterschieden in der Kardiologie und Intensivmedizin

1 Regitz-Zagrosek/Gebhard (2023).

2 Healy (1991).

mit einem speziellen Augenmerk auf Behandlungsstrategien und die Versorgungspraxis bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

2 Geschlechterunterschiede bei der Epidemiologie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Erkrankungen der Herzklappen: In den Industrienationen zählen die Aortenklappenstenose und die Mitralklappeninsuffizienz zu den häufigsten erworbenen Erkrankungen der Herzklappen. Weltweit ist hingegen die Mitralklappenstenose in Folge des rheumatischen Fiebers, einer durchgemachten Streptokokkeninfektion, am häufigsten. Letztere hat in den Industrieländern aufgrund der konsequenten Behandlung des rheumatischen Fiebers mit Penicillin stark abgenommen. Ursachen der Mitralklappeninsuffizienz sind zum einen primär degenerative Veränderungen, gefolgt von einer sekundären Mitralklappeninsuffizienz, bedingt durch die Veränderungen der Geometrie der linken Herzkammer im Rahmen einer Herzinsuffizienz. Während mehr Frauen als Männer an einer rheumatischen Mitralklappenstenose erkranken, sind Geschlechterunterschiede bei der Prävalenz der Mitralklappeninsuffizienz geringfügig (Abb. 1).³ Die Aortenklappenstenose ist eine Erkrankung des höheren Alters. Dementsprechend liegt die Prävalenz bei den über 80-jährigen bei bis zu 10%.⁴ Degenerative, altersassoziierte Aortenklappen-Erkrankungen sind häufiger bei Frauen als bei Männern. Dagegen sind angeborene Aortenklappen-Erkrankungen, wie die bikuspidale Aortenklappe, dreimal häufiger bei Männern (Abb. 1).⁵

Herzrhythmusstörungen: Die häufigste Herzrhythmusstörung ist das Vorhofflimmern, das weltweit derzeit etwa 12,6 Mio. Frauen und 20,9 Mio. Männer betrifft. Während Frauen weniger oft von Vorhofflimmern betroffen sind – man vermutet, dass hierbei die geringere Herzvorhofgröße bei den Frauen eine Rolle spielt – treten gefürchtete Komplikationen des Vorhofflimmerns, wie z. B. der Schlaganfall, bei Frauen häufiger auf (Abb. 1).⁶ Als begünstigende Faktoren für das höhere Schlaganfallrisiko bei Frauen mit Vorhofflimmern werden eine weniger strikte Schlaganfallprophylaxe mit gerinnungshemmenden Substanzen (orale Antikoagulantien) sowie das häufigere Vorkommen von Begleiterkrankungen diskutiert. Die gefährlichste Manifestation

3 Regitz-Zagrosek (2023).

4 Regitz-Zagrosek et al. (2016).

5 Regitz-Zagrosek et al. (2016).

6 Vgl. für diesen Absatz: Regitz-Zagrosek (2023).

Geschlechterunterschiede bei der Prävalenz der häufigsten Herzerkrankungen

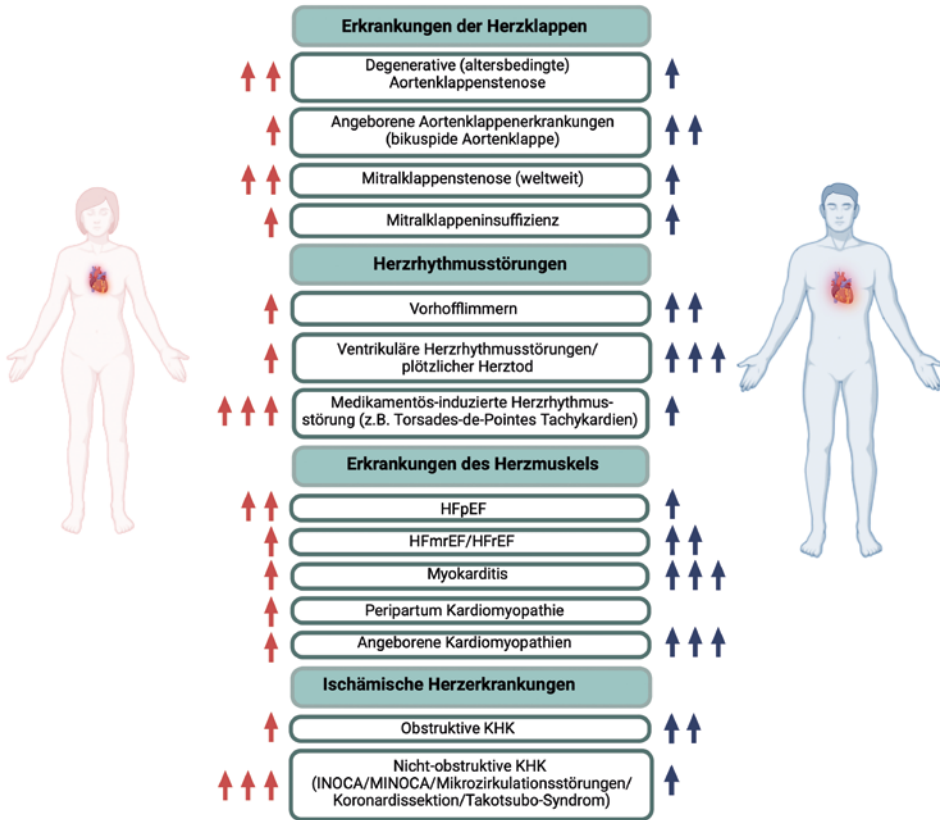


ABBILDUNG 1 Geschlechterunterschiede bei der Prävalenz von Herzkreislaufkrankungen. HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFmrEF = heart failure with mildly reduced ejection fraction; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; KHK = koronare Herzerkrankung; INOCA = Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries; MINOCA = Myocardial Infarction with Non-obstructive Coronary Arteries. Grafik mit BioRender.com erstellt.

von Herzrhythmusstörungen sind die sogenannten ventrikulären Herzrhythmusstörungen und der plötzliche Herztod. Von letzterem sind Männer fast doppelt so häufig betroffen wie Frauen, und der plötzliche Herztod beim Sport betrifft fast ausschließlich Männer (Abb. 1). Frauen scheinen diesbezüglich einen Schutzmechanismus zu haben. Mögliche protektive Faktoren bei Frauen sind ein günstigeres Profil an Lipidmetaboliten und Metaboliten im Arachidonsäure-Stoffwechsel sowie ein günstiger Einfluss von Östrogenen. Ursächlich liegt bei Männern mit plötzlichem Herztod sehr häufig eine KHK

zugrunde, bei Frauen hingegen viel seltener. Bei Frauen treten durch Medikamente ausgelöste Herzrhythmusstörungen häufiger auf (Abb. 1). Hierunter sind besonders die sogenannten ‚Torsades de pointes‘-Tachykardien zu nennen, die durch eine Verlängerung der Erregungsrückbildungszeit (Repolarisation) am Herzen, der sogenannten QT-Zeit, entstehen. Elektrolytverschiebungen, Einschränkungen der Nierenfunktion und hormonelle Einflüsse auf die Ionenkanäle des Herzens werden als Ursache diskutiert.

Erkrankungen des Herzmuskels: Bei der Prävalenz der Herzmuskelkrankungen, hierunter die Herzinsuffizienz oder die Herzmuskelentzündung (Myokarditis), zeigen sich beeindruckende Geschlechterunterschiede. Eine Myokarditis ist relativ selten und betrifft deutlich häufiger Männer, vor allem jüngere Männer < 40 Jahren, als Frauen (Abb. 1).⁷ Die Ursachen der Myokarditis sind vielfältig und umfassen eine entzündliche, virale, toxische oder allergische Genese. Als Ursache für die Geschlechterunterschiede bei der Myokarditis wird derzeit eine unterschiedliche Immunaktivierung bei Männern und Frauen diskutiert. Der größere Anteil der Myokarditiden heilt aus, jedoch bleiben bei 30 % der Betroffenen Schäden am Myokard zurück.⁸

Eine frauen-spezifische Erkrankung des Herzmuskels ist die sogenannte Peripartum-Kardiomyopathie, eine (in den meisten Fällen reversible) Herzinsuffizienz, die im letzten Drittel der Schwangerschaft oder innerhalb weniger Monate nach der Geburt auftreten kann (Abb. 1).⁹ Zu den prädisponierenden Faktoren zählen Mehrfachgeburten, Mehrlingsschwangerschaft, fortgeschrittenes Alter (> 30 Jahre), afroamerikanische Abstammung, Schwangerschaftsbluthochdruck, genetische Veranlagung, Infektionen während der Schwangerschaft und Blutungen in der Peripartum-Phase.

Von einer chronischen, erworbenen Herzinsuffizienz sind weltweit über 64 Mio. Menschen betroffen. Diese hohe Zahl liegt zum einen an der Alterung der Bevölkerung, zum anderen daran, dass die Herzinsuffizienz das Endstadium der meisten Herzkreislaufkrankungen bzw. Risikokonstellationen darstellt, hierunter die KHK, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Adipositas oder Herzrhythmusstörungen. Die Prävalenz dieser Risikokonstellationen unterscheidet sich bei Männern und Frauen, was folglich zu Geschlechterunterschieden bei der Entstehung, klinischen Präsentation und Prognose der Herzinsuffizienz führt. Dementsprechend ist bei Männern die Ursache der Herzinsuffizienz meistens eine KHK bzw. ein abgelaufener Myokardinfarkt; bei Frauen eher eine arterielle Hypertonie oder ein Diabetes mellitus bzw.

7 Patriki et al. (2020).

8 Regitz-Zagrosek (2023).

9 Vgl. für diesen Absatz: Delco et al. (2023).

deren Kombination.¹⁰ Die verschiedenen Phänotypen der Herzinsuffizienz werden in den aktuellen Leitlinien anhand der Auswurfraction der Herzens, der sogenannten linksventrikulären Ejektionsfraction (LVEF) kategorisiert: Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF (engl. *heart failure with reduced ejection fraction*, HFrEF), Herzinsuffizienz mit mittelgradig reduzierter LVEF (engl. *heart failure with mildly reduced ejection fraction*, HFmrEF) und Herzinsuffizienz mit erhaltener LVEF (engl. *heart failure with preserved ejection fraction*, HFpEF). Während Männer ein höheres Lebenszeitrisiko für eine HFrEF haben, ist das Lebenszeitrisiko für HFpEF bei Frauen höher. Die Prävalenz der HFpEF ist bei Personen im Alter von 55 Jahren oder jünger sehr niedrig, steigt aber mit dem Alter stark an und betrifft > 8 % der Frauen über 80 Jahre (Abb. 1).¹¹ Angesichts der Alterung der Bevölkerung und der höheren Lebenserwartung von Frauen wird erwartet, dass die Prävalenz der HFpEF jährlich um 1 % zunimmt und in Zukunft der häufigste Herzinsuffizienz-Phänotyp sein wird.¹² Im Gegensatz zu den HFrEF- und HFpEF-Patient:innen sind HFmrEF-Patient:innen eine sehr heterogene Gruppe, die etwa ein Drittel der gesamten HF-Population ausmacht. Es gibt einen höheren Anteil von Männern in der HFmrEF-Gruppe, und die Erkrankung ist bei zwei Drittel der Patienten mit einer KHK assoziiert.¹³

Nebst den erworbenen Erkrankungen des Herzmuskels gibt es auch die angeborenen, primären Herzerkrankungen. Hierzu zählen die sogenannten dilatativen, restriktiven und hypertrophen Kardiomyopathien sowie die Speichererkrankungen wie die Amyloidose und die Fabry-Anderson-Krankheit. Auch hier gibt es deutliche Geschlechterunterschiede wie z. B. ein häufigeres Auftreten der dilatativen und hypertrophen Kardiomyopathie sowie der x-chromosomal vererbten Fabry-Anderson-Krankheit bei Männern (Abb. 1).¹⁴

Durchblutungsstörungen des Herzens und Erkrankungen der Herzkranzgefäße (Koronararterien): Die Geschlechterunterschiede bei der Pathophysiologie und Epidemiologie der KHK sind komplex und können aus Platzgründen hier nur im Überblick dargestellt werden. Die KHK beginnt bei Männern 7–10 Jahre früher im Leben als bei einer Frau. Während bei Männern häufiger eine Erkrankung der großen, epikardialen Koronararterien auftritt, erkranken Frauen häufiger an einer sogenannten Mikrozirkulationsstörung (engl. *microvascular dysfunction*), einer Erkrankung der kleinen, fein verästelten

10 Regitz-Zagrosek (2023).

11 Delco et al. (2023).

12 Steinberg et al. (2012).

13 Delco et al. (2023).

14 Vgl. hierzu und folgend: Regitz-Zagrosek (2023).

Adern des Herzens (Abb. 1). Auch sind arteriosklerotische Plaques, die weniger als 50 % des Gefäßlumens einer Koronararterie einengen, häufiger bei Frauen anzufinden. Dies wird als nicht-obstruktive Form der KHK bezeichnet. Demgegenüber steht die obstruktive KHK (> 50 % Lumeneinengung), die häufiger Männer betrifft und als ‚typische‘ Form der KHK gesehen wird (Abb. 1). Bei Patient:innen mit *Angina pectoris*-Beschwerden findet sich bei 30–50 % der Frauen eine solche nicht-obstruktive KHK, hingegen nur bei 17 % der Männer. Die Kombination aus *Angina pectoris*, nicht obstruktiver KHK und nachgewiesener Durchblutungsstörung (Ischämie) des Myokards wird als INOCA (engl. *Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries*) bzw. ANOCA (engl. *Angina with Non-Obstructive Coronary Arteries*) bezeichnet. Nebst der bereits erwähnten Mikrozirkulationsstörung (häufigste Ursache) kommen auch Gefäßverkrampfungen (Spasmen) oder Einengungen der Koronargefäße durch sogenannte Muskelbrücken als Ursache für eine INOCA in Betracht. Muskelbrücken entstehen, wenn die Koronargefäße nicht auf der Oberfläche des Herzmuskels, sondern im Muskel verlaufen. Die nicht-obstruktive KHK kann nicht nur zu Ischämien, sondern auch zu einem Herzinfarkt, dem sogenannten MINOCA (engl. *Myocardial Infarction with Non-obstructive Coronary Arteries*) führen. Ein MINOCA ist etwa fünf Mal häufiger bei Frauen als bei Männern und bei etwa 6–15 % aller Herzinfarkte vorzufinden (Abb. 1).¹⁵ Ursachen für einen MINOCA sind nebst einer Ruptur oder Erosion eines nicht-obstruktiven Koronarplaques, ein Riss in der Gefäßwand (spontane Koronardissektion), ein embolisches Ereignis oder das sogenannte Takotsubo-Syndrom, eine stressinduzierte akute Herzschwäche. Letzteres ist ein Krankheitsbild, das etwa 8 % (bei Frauen) bzw. 1 % (bei Männern) der akuten Herzinfarkte bei Frauen und Männern ausmacht, in Folge von emotional belastenden Ereignissen oder körperlichem Stress auftritt und einem akuten Herzinfarkt ähnelt. Allerdings finden sich – im Gegensatz zum Herzinfarkt – keine obstruktive KHK bzw. Plaqueruptur. Postmenopausale Frauen machen mit > 90 % den größten Anteil unter den Takotsubo-Patient:innen aus.¹⁶ Risikofaktoren für eine spontane Koronardissektion sind Schwangerschaft und rheumatische Erkrankungen, wie eine fibromuskuläre Dysplasie, die in > 90 % der Fälle Frauen betrifft.¹⁷

15 Haider et al. (2020).

16 Regitz-Zagrosek (2023).

17 Regitz-Zagrosek (2023).

3 Prävention von Herz-Kreislauf-erkrankungen

Fast alle Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-erkrankungen zeigen ein geschlechtsspezifisches Muster, was Gewichtung und Prävalenz angeht. Beispielsweise haben Rauchen, Fettleibigkeit und Diabetes einen stärkeren schädigenden Einfluss auf das Herz-Kreislaufsystem von Frauen im Vergleich zu Männern.¹⁸ Darüber hinaus stellt Bluthochdruck ein erheblich größeres Risiko für einen späteren Herzinfarkt bei Frauen mittleren Alters dar als bei Männern, wobei Frauen generell einen niedrigeren physiologischen Blutdruckbereich als Männer haben, es jedoch nach der Menopause zu einem steileren Anstieg des Blutdruckes kommt als bei gleichaltrigen Männern.¹⁹ Dementsprechend führen bei Frauen schon geringere Blutdruckerhöhungen und niedrigere absolute Blutdruckwerte als bei Männern zu einer Erhöhung des Herz-Kreislauf-Risikos.²⁰ Unterschiede im Fettstoffwechsel zwischen Männern und Frauen sind offensichtlich, insbesondere nach der Menopause, wenn der Cholesterinspiegel bei Frauen deutlich ansteigen kann.²¹ Zudem leiden Frauen häufiger an Autoimmun- oder entzündlichen Erkrankungen, ein bekannter Risikofaktor für eine KHK.²² Auch mehren sich die Hinweise darauf, dass Depression, eine hohe Stressbelastung im Alltag, Schlafprobleme oder ein niedriger sozioökonomischer Status bei Frauen mit einer ungünstigeren Prognose in Bezug auf Herz-Kreislauf-erkrankungen assoziiert sind als bei Männern.²³ Besonders bei jüngeren Frauen stellt mentaler Stress einen erheblichen Risikofaktor dar.²⁴ Als Ursachen für diesen Zusammenhang werden eine höhere Empfindlichkeit der weiblichen Gefäße für Veränderungen des vegetativen Nervensystems angesehen sowie geschlechtsspezifische Interaktionen von Herz und Gehirn.²⁵ Frauenspezifische Risikofaktoren wie Schwangerschaftskomplikationen, eine frühe Menopause, hormonelle Störungen oder Brustkrebstherapien spielen eine entscheidende Rolle im kardiovaskulären Risikoprofil von Frauen.²⁶ Hingegen stellt bei Männern die erektile Dysfunktion einen Risikofaktor für spätere kardiovaskuläre Ereignisse dar.²⁷ Trotz dieser erwiesenen

18 Gebhard (2017).

19 Kringeland et al. (2022).

20 Kringeland et al. (2022).

21 Peterson et al. (2022).

22 Mauvais-Jarvis et al. (2020).

23 Gebhard (2017).

24 Ebd.

25 Rossi et al. (2022).

26 Gebhard (2017).

27 Uddin et al. (2018).

Geschlechterunterschiede beim kardiovaskulären Risikoprofil berücksichtigen aktuelle Risikorechner und die europäischen Leitlinien das Geschlecht nicht hinreichend als kritische Faktoren bei der Bewertung des Herzkreislauftrisikos. Dieses Versäumnis kann größtenteils auf die historische Unterrepräsentation von Frauen in kardiovaskulären klinischen Studien zurückgeführt werden.²⁸ Letzteres führt zu Wissenslücken und folglich zur Unterschätzung des kardiovaskulären Risikos bei Frauen, weniger konsequenten Behandlungsansätzen und unzureichendem kardiovaskulärem Schutz bei Frauen. Eine adäquate Risikoabschätzung wäre jedoch insbesondere bei Frauen wichtig, da Studien zur Selbsteinschätzung des kardiovaskulären Risikos bei Frauen zeigten, dass diese ihr kardiovaskuläres Risiko durchweg zu niedrig einschätzen.²⁹ Bezüglich protektiver Faktoren konnte vor kurzem gezeigt werden, dass Frauen eine größere Reduktion ihres kardiovaskulären Risikos durch körperliche Aktivität erzielen können als Männer.³⁰ Daher sollte besonders Frauen die Bedeutung regelmäßiger körperlicher Aktivität nahegelegt werden.

4 Geschlechtsspezifisches Symptomspektrum bei Herzkreislaufkrankungen

Der am besten untersuchte Geschlechterunterschied bei der Symptomatik und klinischer Manifestation von Herzkreislaufkrankungen betrifft die koronare Herzerkrankung und den akuten Herzinfarkt. Hier wird immer wieder auf die ‚atypische‘ Symptomatik von Frauen verwiesen. Als ‚atypische Angina‘ wird eine Symptomkonstellation beschrieben, die abweicht vom typischen thorakalen Druckgefühl, das unter körperlicher Belastung auftritt und nach Sistieren der Belastung rasch verschwindet. Symptome treten bei der atypischen Angina sowohl in Ruhe als auch während der Belastung auf, können sich über die Zeit verändern oder auch durch emotionalen Stress ausgelöst werden. Diese ‚atypische Angina‘ findet sich besonders häufig bei Frauen mit INCOA und führt zu Verzögerungen bei der Behandlung.³¹ Bemerkenswert ist hier, dass die klinische Bewertung der Symptomatik nach dem männlichen Standard (typische versus atypische Angina) erfolgt. Problematisch ist, dass die Anwendung eines männlichen Standards zu Fehldiagnosen und Verzögerungen bei der Behandlung von Frauen führt. Die amerikanischen

28 Haider et al. (2020).

29 Cushman et al. (2021).

30 Ji et al. (2024).

31 Regitz-Zagrosek (2023).

Leitlinien aus dem Jahr 2021 empfehlen daher, den Begriff ‚atypische Angina‘ zu vermeiden.³² Solche Empfehlungen gibt es jedoch bislang nicht in den Europäischen Leitlinien. Geschlechterunterschiede bei der Symptomatik anderer kardiovaskulärer Erkrankungen sind weniger gut beschrieben. Generell lässt sich sagen, dass Frauen Symptome oft früher und intensiver verspüren. Beispielsweise haben Frauen mit Vorhofflimmern in der Regel mehr Symptome als Männer, beklagen häufiger Herzstolpern, Schwindel oder Luftnot. Auch beklagen Frauen nach stattgehabter Therapie, wie beispielsweise einer kathetergeführten Koronarintervention (engl. *Percutaneous Coronary Intervention*, PCI), deutlich häufiger als Männer persistierende Symptomatik, einhergehend mit eingeschränkter Lebensqualität.³³

5 Diagnostik

Eines der größten Probleme der Kardiologie in Bezug auf eine geschlechterspezifische Diagnostik und Behandlung ist die Optimierung der diagnostischen Verfahren für ein männliches Herz. Obwohl derzeit ein Umdenken einsetzt, wurde den Besonderheiten des weiblichen Herzens in Bezug auf Anatomie und Physiologie über lange Zeit hinweg wenig Aufmerksamkeit zuteil. Wie bereits erwähnt, leiden Frauen häufiger an nicht-obstruktiven Formen der KHK (INOCA und MINOCA). Zudem ist das weibliche Herz kleiner als das männliche; es ist außerdem steifer und arbeitet mit kleineren Schlagvolumina, dafür aber mit einer etwas höheren Frequenz und einer höheren LVEF. Diagnostische Strategien in der Kardiologie sind darauf ausgerichtet, eine obstruktive KHK, also eine Einengung der großen, epikardialen Koronararterien, zu diagnostizieren bzw. auszuschließen. Andere Ursachen einer Durchblutungsstörung wie MINOCA oder INOCA, die bei Frauen häufiger vorkommen, bleiben häufig unterdiagnostiziert und folglich unbehandelt. Dementsprechend ist die Rate negativer Befunde bei Frauen mit *Angina pectoris*-Beschwerden deutlich höher als bei Männern.³⁴ Bildgebende Untersuchungen, die sich für die Abklärung von INOCA-Ursachen eignen, wie z. B. eine Myokardperfusions-Positronen-Emissions-Tomographie (PET), werden weniger oft angewandt und sind auch nicht ubiquitär verfügbar. Allerdings zeigen neuere Daten, dass bei 85 % der Frauen mit MINOCA eine Ursache gefunden werden kann, wenn verfügbare Bildgebungstechnologien

32 Gulati et al. (2021).

33 Hiremath et al. (2022).

34 Mikail et al. (2022).

konsequent angewandt werden.³⁵ Die bildgebende Diagnostik, hierunter der Herz-Ultraschall (Echokardiographie), die Computertomographie, die Magnetresonanztomographie und nuklearmedizinische Untersuchungsmodalitäten zur Evaluierung der Herzdurchblutung (Single-Photon-Emissionscomputertomographie [SPECT]) und PET, hat in der Kardiologie einen enorm hohen Stellenwert. Das anatomisch kleinere Herz der Frauen, der kleinere Durchmesser der Koronararterien, die höhere Herzfrequenz, das Brustgewebe und das kleinere Schallfenster beim Ultraschall, bedingt durch die kleineren Zwischenrippenräume, stellen jedoch die Bildgebung vor größere Herausforderungen als das männliche Herz. Dementsprechend ist die Gefahr für das Auftreten von Artefakten (Brustabschwächungsartefakt, Bewegungsartefakt, Partialvolumeneffekt), die die Aussagekraft der bildgebenden Verfahren einschränken, bei Frauen größer als bei Männern.³⁶ Hinzu kommt, dass Frauen, besonders ältere Frauen, oftmals durch körperliche Einschränkungen bei einem Belastungstest, wie z. B. dem Belastungs-EKG, eine niedrigere Belastungstoleranz aufweisen. Letzteres schränkt die Aussagekraft der Untersuchung stark ein und führt nebst einer niedrigeren Sensitivität und Spezifität der Untersuchung zu einer hohen Rate an falsch-positiven Ergebnissen bei Frauen.³⁷ Bei jüngeren Frauen verursachen Östrogen-Effekte auf elektrische Vorgänge am Herzen oftmals bereits in Ruhe EKG-Veränderungen, die die Interpretation der Untersuchung erschweren und ebenso zu falsch-positiven Ergebnissen führen.³⁸ Aufgrund der hohen Rate an falsch-positiven Tests, insbesondere bei Frauen, und der Verfügbarkeit von alternativen Methoden mit höherer diagnostischer Genauigkeit, verliert das Belastungs-EKG zunehmend an Bedeutung und wird durch bildgebende Verfahren ersetzt.

Die fehlende Berücksichtigung von anatomischen Besonderheiten des weiblichen Herzens hat auch klinische Bedeutung bei der Diagnose der Herzinsuffizienz. Wie bereits erwähnt, werden die verschiedenen Phänotypen der Herzinsuffizienz geschlechts-unspezifisch anhand von LVEF-Kategorien eingeteilt. Diese Einteilung berücksichtigt weder die höhere LVEF bei Frauen (Untergrenze des Normalen bei Männern < 55 % bei Frauen < 63 %)³⁹ noch die Behandlungswirksamkeit der Herzinsuffizienzmedikamente. Da die männliche Untergrenze des Normalen in die Leitlinien übernommen wurde, besteht für Frauen ein erhöhtes Risiko der falschen Gruppe zugeordnet

35 Reynolds et al. (2021).

36 Mikail et al. (2022).

37 Ebd.

38 Carbone et al. (2020).

39 Chung et al. (2006).

bzw. zu spät diagnostiziert zu werden. Dies wird auch durch die Tatsache bestätigt, dass Frauen mit HFpEF auf die Behandlung mit bestimmten Herzinsuffizienzmedikamenten, den sogenannten ARNI (Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitoren, z. B. Entresto®) in höheren LVEF-Bereichen ansprechen als Männer.⁴⁰

Auch bei Herzklappenerkrankungen kann das Nicht-Beachten von Geschlechterunterschieden zu diagnostischen Ungenauigkeiten führen. In der Tat kann, bedingt durch das kleinere Frauenherz, die Schwere einer Mitralklappeninsuffizienz unterschätzt werden. Letzteres hat eine verzögerte operative Behandlung und eine schlechtere Langzeitprognose zur Folge. Im Gegensatz zur Mitralklappeninsuffizienz werden bei der Beurteilung der Aortenklappenstenose mittlerweile geschlechts spezifische Besonderheiten berücksichtigt: Da Männer eine stärkere Verkalkung der Aortenklappe aufweisen, wurden geschlechts spezifische Grenzwerte bei der Beurteilung der Klappenverkalkung mittels Computertomographie (Agatston Score) eingeführt.

6 Behandlung und Verlauf

Trotz zunehmender Sensibilisierung für Geschlechterunterschiede bei Herzkreislaufkrankungen sind Frauen weiterhin bei der Behandlung des akuten Koronarsyndroms (ACS, bestehend aus dem ST-Strecken-Hebungsinfarkt, dem Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt oder der instabilen *Angina pectoris*) benachteiligt.

Über dreißig Jahre nach Erstbeschreibung des bereits erwähnten ‚Yentl Syndroms‘ erhalten daher Frauen mit ACS immer noch seltener als Männer eine leitliniengerechte Therapie.⁴¹ Dies zeigt sich nicht nur bei Koronarinterventionen, sondern auch bei medikamentösen Therapien, Rehabilitationsmaßnahmen und der intensivmedizinischen Versorgung.⁴² Wir konnten kürzlich in einer landesweiten Analyse in der Schweiz mit 450.000 Patient:innen, nachweisen, dass Frauen, besonders junge Frauen < 45 Jahren und ältere Frauen > 65 Jahren, trotz ähnlich schwerer oder schwererer Herzkreislaufkrankung seltener als altersgleiche Männer auf eine Intensivstation aufgenommen wurden.⁴³ Obwohl diese geschlechtsbezogenen Disparitäten in der kardiovaskulären Gesundheitsversorgung seit über drei Jahrzehnten

40 Solomon et al. (2020).

41 Healy (1991); Haider et al. (2020).

42 Arslani et al. (2023).

43 Todorov et al. (2021).

bekannt sind, bleiben sie in der zeitgenössischen Medizin im Wesentlichen unberücksichtigt.

Daten aus Europa zeigen, dass dies eine schlechtere Prognose zur Folge hat, welche auch in adjustierten statistischen Modellen, die das höhere Alter der Frauen mit ACS im Vergleich zu Männern berücksichtigt, bestehen bleibt.⁴⁴ Die schlechteste Prognose haben jedoch Frauen < 50 Jahren.⁴⁵ Fehleinschätzungen durch Patientinnen und Gesundheitspersonal, zeitliche Verzögerungen bei der Behandlung, die Nicht-Berücksichtigung der Besonderheiten des weiblichen Herzens (Anatomie und Physiologie) und die Ausrichtung der Behandlungsstrategien auf das männliche Herz spielen hierbei eine Rolle. Dies spiegelt sich auch in der Tatsache wider, dass Frauen mit INOCA eine schlechtere Lebensqualität und persistierende Symptome beklagen und wiederkehrende Krankenhausaufenthalte in dieser Population das Gesundheitssystem belasten.

Diesbezüglich ist es auch interessant, dass das soziokulturelle Geschlecht (*gender*) im Vergleich zum biologischen Geschlecht einen wichtigen Einfluss auf die Prognose nach einem ACS zu haben scheint. Im Gegensatz zum biologischen Geschlecht ist das soziokulturelle Geschlecht ein komplexes Konstrukt, das vier Dimensionen und zahlreiche Einzelvariablen umfasst. Entsprechend zeigen bisherige Messinstrumente deutliche Limitationen und es gibt derzeit keinen akademischen Konsensus darüber, wie das Konstrukt ‚gender‘ definiert werden soll.⁴⁶ Folglich wird, trotz der Erkenntnis, dass *sex* und *gender* einflussreiche Determinanten für Krankheitsprozesse sind, die Erfassung von *gender* kaum praktisch angewandt. In der Herzkreislaufmedizin ist dieses Versäumnis bedeutend, da eine Studie aus Kanada gezeigt hatte, dass das weibliche (biologische) Geschlecht mit einer besseren Prognose nach ACS assoziiert war, wohingegen feminines *gender* mit einem höheren Sterblichkeitsrisiko assoziiert war.⁴⁷ Auch deutet eine frühere Studie darauf hin, dass das soziokulturelle Geschlecht sowohl bei Männern wie auch bei Frauen stärker mit dem Vorhandensein von kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert ist als das biologische Geschlecht.⁴⁸ Tatsächlich scheint der alleinige Effekt des biologisch-weiblichen Geschlechts den kardiovaskulären Krankheitsverlauf von Frauen günstig zu beeinflussen, während sich soziokulturelle Faktoren ungünstig bei Frauen auswirken (Abb. 2).⁴⁹ Beispielsweise müssten junge Frauen mit ACS und geringer Exposition gegenüber atherosklerotischen

44 Haider et al. (2020).

45 Gebhard (2017).

46 Nielsen et al. (2021).

47 Pelletier et al. (2016).

48 Pelletier et al. (2015).

49 Regitz-Zagrosek/Gebhard (2023); Haider et al. (2020).

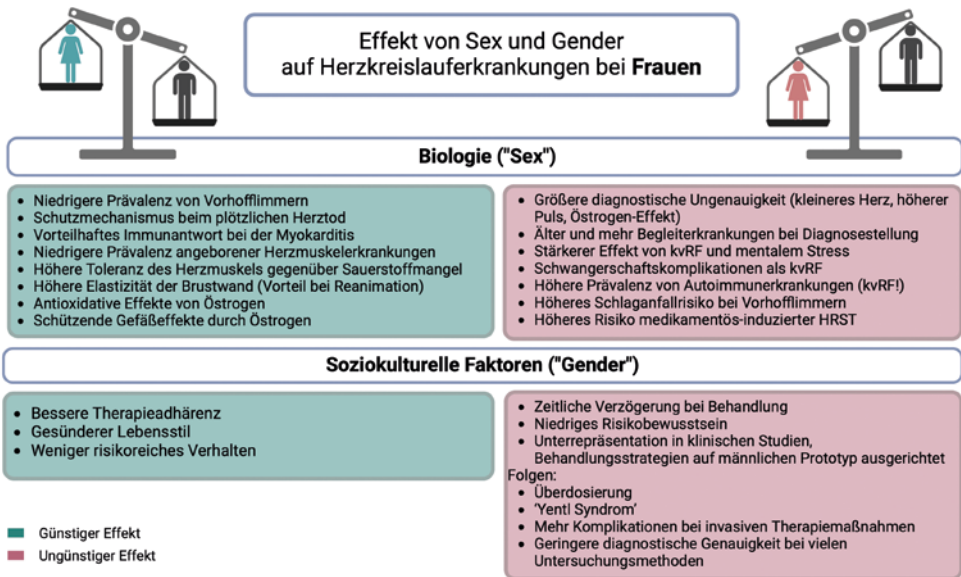


ABBILDUNG 2 Effekt von biologischen (*sex*) und soziokulturellen Faktoren (*gender*) auf Prävalenz, Diagnostik, Behandlung und Verlauf von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Dargestellt sind Faktoren, die einen günstigen (grün) und ungünstigen (rot) Effekt auf die Erkrankung bei Frauen haben. kvRF = kardiovaskuläre Risikofaktoren; HRST = Herzrhythmusstörungen. Grafik mit BioRender.com erstellt.

Risikofaktoren aufgrund ihrer Biologie einen Überlebensvorteil haben. In der Realität ist dies jedoch umgekehrt. Letzteres lässt eine spezifische Benachteiligung von Frauen aufgrund von Verhaltensweisen, Behandlungsansätzen oder sozialen Gegebenheiten vermuten.

Auch warten Frauen mit einem Herzinfarkt länger, bis sie Hilfe rufen („Entscheidungszeit“) und erhalten auch weniger schnell als Männer eine adäquate Behandlung („Systemverzögerung“).⁵⁰ Soziokulturelle Faktoren wie das niedrige Risikobewusstsein der Frauen sowie ihrer Umgebung tragen wahrscheinlich erheblich zu diesem Phänomen bei (Abb. 2). Um die Akutbehandlung von Frauen mit ACS zu verbessern, wurden in den letzten Jahren geschlechtsspezifische obere Normwerte für die Messung der Herzenzyme (hoch-sensitives Troponin, ein Indikator für einen Herzmuskelschaden) vorgeschlagen. Mittels dieser geschlechtsspezifischen Normwerte konnten fünf Mal mehr Frauen mit Myokardschaden identifiziert werden. Letzteres hat allerdings nicht zu

⁵⁰ Haider et al. (2020).

Therapie- oder Prognoseverbesserungen geführt.⁵¹ Zudem wurde vor kurzem zur optimierten Risikoberechnung der Krankenhaussterblichkeit bei Frauen mit ACS ein überarbeiteter Risikorechner (GRACE Score: 3.0) vorgeschlagen, da bisherige Risikoindikatoren die Krankenhaussterblichkeit bei Frauen mit ACS unterschätzt hatten.⁵² Allerdings sind diese Maßnahmen in der Praxis noch kaum umgesetzt. Es bleibt daher abzuwarten, ob sich diese Messinstrumente im Klinikalltag bewähren.

Ein weiterer wichtiger Aspekt, der sich nachteilig auf die medizinische Versorgung von Frauen mit Herzkreislauferkrankungen auswirkt, ist die persistierende Unterrepräsentation von Frauen in klinischen Studien. Aktuelle Beispiele sind kardiovaskuläre Medikamentenstudien mit einem Frauenanteil von < 20 % oder große ‚Men-only‘-Studien zur kardiovaskulären Prävention.⁵³ Dies begünstigt eine kardiovaskuläre Medizin, die für das männliche Herzkreislaufsystem optimiert ist, zum Nachteil der Patientinnen. Folgen sind ein höherer Anteil von unerwünschten Medikamentenwirkungen bei Frauen sowie mehr Behandlungskomplikationen, geringere Behandlungserfolge und schlechtere Langzeitprognosen (Abb. 2). Dies zeigt sich nicht nur bei Koronarinterventionen, sondern auch bei Bypassoperationen.⁵⁴ Der kleinere Gefäßdurchmesser bei Frauen ist ein Problem, ebenso wie deren häufige Blutungskomplikationen.⁵⁵ Diese sind zum Teil auf eine inadäquate Dosierung von Gerinnungshemmern zurückzuführen, auf die Anwendung größerer Katheter und aggressiver Techniken, zum Teil aber auch auf eine inhärent größere Blutungsneigung der Frauen.

Bei der Therapie der Herzinsuffizienz zeigt sich die Wissenslücke in Bezug auf den Krankheitsverlauf und das Ansprechen auf Therapien bei Frauen besonders deutlich. Dies betrifft alle Behandlungskonzepte der Herzinsuffizienz, von der medikamentösen Therapie bis hin zur Device-Therapie und Herztransplantation. Obwohl Frauen auch bei der Herzinsuffizienz biologisch im Vorteil zu sein scheinen und insgesamt sowohl bei der HFpEF als auch bei der HFrEF ein besseres altersadjustiertes Überleben als Männer zeigen, berichten sie über eine schlechtere Lebensqualität nach Diagnosestellung und entwickeln häufiger eine Depression. Auch konnte zwar die Sterblichkeit bei der Herzinsuffizienz durch die moderne Herzinsuffizienztherapie bei beiden Geschlechtern deutlich reduziert werden, jedoch ist dieser

51 Lee et al. (2019).

52 Wenzl et al. (2022).

53 Lindholt et al. (2022); Gebhard/Regitz-Zagrosek (2021).

54 Gaudino et al. (2023).

55 Bolliger/Gebhard (2024).

Rückgang bei Frauen weniger stark ausgeprägt als bei Männern.⁵⁶ Bezüglich der medikamentösen Herzinsuffizienztherapien lassen neuere Daten vermuten, dass Frauen mit HFpEF besser auf die Therapie mit dem neurohumoralen Modulator Sacubitril-Valsartan ansprechen als Männer. Auch scheinen Frauen mit HFpEF von einer Therapie mit einer weiteren Substanzklasse, den sogenannten Mineralkortikoidrezeptor-Antagonisten, die die Wirkung des Hormones Aldosteron blockieren, mehr zu profitieren als Männer. Aber auch hier fehlen prospektive Studien, um dies zu belegen. Bei neuen Substanzen wie den sogenannten SGLT-2-Hemmern, die einen großen Fortschritt in der Therapie der Herzinsuffizienz darstellen, scheinen Männer und Frauen ähnlich gut zu profitieren. Allerdings fehlen hier Studien, die die Nebenwirkungen geschlechtsspezifisch darstellen.

Erwähnenswert ist auch, dass für die Behandlung der HFpEF, die häufiger Frauen betrifft, deutlich weniger Therapieoptionen bestehen als für andere Herzinsuffizienz-Phänotypen. Auch lassen neuere Daten vermuten, dass Frauen mit einigen der in Leitlinien empfohlenen Dosierungen der Herzinsuffizienzmedikamente überdosiert sind und den optimalen Effekt erlangen, wenn sie mit einer deutlich niedrigeren Dosis als Männer behandelt werden.

Was nicht-medikamentöse Therapien der Herzinsuffizienz angeht, so sprechen Frauen besser als Männer auf die sogenannte kardiale Resynchronisationstherapie an, eine Mehrkammerschrittmacher-Therapie, die die Reizleitung im Herz synchronisiert und zur Verbesserung der Pumpleistung des Herzens führt. Trotz des guten Ansprechens erhalten Frauen diese Therapie weniger oft als Männer. Die Gründe hierfür sind unklar, es wird aber vermutet, dass geschlechtsspezifische Indikationsstellungen für die Implantation dieser Schrittmacher das Problem lösen könnten. Das gleiche wurde für implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICD) gezeigt. Auch diese Therapie, mit der lebensbedrohliche Arrhythmien behandelt werden, erhalten Frauen weniger oft. Hier konnte gezeigt werden, dass diese Geschlechter-Dysbalance durch ein gezieltes Aufklärungsprogramm verkleinert werden kann.⁵⁷ Allerdings muss auch erwähnt werden, dass ICD-bezogene Komplikationen, wie zum Beispiel eine unangemessene Schockabgabe, bei Frauen häufiger auftreten als bei Männern.⁵⁸ Frauen mit Herzinsuffizienz im Endstadium erhalten weniger oft als Männer mechanische Kreislaufunterstützungssysteme⁵⁹, und es wird

56 Vgl. hierzu und folgend: Delco et al. (2023).

57 Narasimha/Curtis (2015).

58 Regitz-Zagrosek (2023).

59 Delco et al. (2023).

ihnen auch weniger oft die Option einer Herztransplantation angeboten, obwohl Frauen in gleichem Maße wie Männer von der Therapie profitieren.⁶⁰

Auch bei der Behandlung und dem Verlauf von Herzklappenerkrankungen zeigen sich deutliche Geschlechterunterschiede. Bei der Aortenklappenstenose scheinen sich die Veränderung des Herzens bei Frauen nach einem Aortenklappenersatz schneller zurückzubilden als bei Männern. Allerdings sind perioperative Sterblichkeit und Komplikationsrate bei einem Aortenklappenersatz bei Frauen höher als bei Männern. Hingegen scheinen Frauen mehr als Männer von einem interventionellen Klappenersatzverfahren (TAVI) zu profitieren und zeigen hier bessere Langzeitergebnisse, aus bislang noch unbekanntem Gründen.⁶¹ Frauen mit schwerer Mitralklappeninsuffizienz haben eine 20 % geringere Wahrscheinlichkeit, operiert zu werden als Männer mit vergleichbarem Schweregrad der Erkrankung. Wie bereits erwähnt, lässt sich dieses Ungleichgewicht auf das kleinere Frauenherz zurückführen. Damit erreichen Frauen häufig nicht die klassischen unadjustierten Messwerte für eine Operationsindikation.⁶² Sowohl nach kathetergeführten Therapieverfahren („Mitraclip“) als auch nach operativer Therapie haben Frauen mit Mitralklappeninsuffizienz eine höhere Sterblichkeit als Männer. Dies ist zum großen Teil darauf zurückzuführen, dass Frauen in einem späteren Stadium als Männer operiert werden und mehr Komorbiditäten haben.⁶³

In Bezug auf das Vorhofflimmern, der häufigsten Herzrhythmusstörung, wurde das höhere Schlaganfallrisiko der Frauen bereits erwähnt. Das erhöhte Schlaganfallrisiko bei Frauen wird in aktuellen Risikorechnern, dem sogenannten CHADS₂VASc₂-Score mit einbezogen. Zur Prävention von Schlaganfällen werden Patient:innen mit Vorhofflimmern gerinnungshemmende Substanzen verabreicht, hierunter Vitamin K-Antagonisten oder neue Antikoagulantien (NOAC). Letztere scheinen bei Frauen ein besseres Sicherheitsprofil bei gleicher Wirksamkeit zu haben im Vergleich zu den älteren Substanzen und sollten bevorzugt eingesetzt werden. Für die Therapie des Vorhofflimmerns gibt es mehrere Optionen, hierunter die medikamentöse Kontrolle der Herzfrequenz (Verlangsamung des Pulses) oder die Wiederherstellung eines normalen Sinusrhythmus mit Medikamenten, mit einer Elektrokardioversion (Schockabgabe) oder mit einer invasiven Ablationstherapie. Bei Frauen wird aber die Therapieoption einer Rhythmuskontrolle weniger oft eingesetzt als bei Männern.⁶⁴

60 Ebd.

61 Regitz-Zagrosek (2023).

62 Avierinos et al. (2008).

63 Regitz-Zagrosek (2023).

64 Linde et al. (2018).

Ein Herz-Kreislaufstillstand ist ein dramatisches Ereignis und tritt häufiger bei Männern als bei Frauen auf. Allerdings präsentieren Frauen mit Herz-Kreislaufstillstand seltener einen defibrillierbaren (= behandelbaren) Herzrhythmus, sind älter und haben mehr Begleiterkrankungen wie Hypertonie, Diabetes oder Fettleibigkeit. Frauen erleiden auch öfters als Männer einen unbeobachteten Herz-Kreislaufstillstand in der häuslichen Umgebung. Wenn Frauen in der Öffentlichkeit einen Herz-Kreislaufstillstand erleiden, erhalten sie weniger oft Hilfe durch Erste-Hilfe-Reanimation als Männer. Mögliche Ursache hierfür ist die Angst von Laienhelfer:innen, der sexuellen Belästigung beschuldigt zu werden. Auch innerklinisch erhalten Frauen mit Herz-Kreislaufstillstand weniger oft Therapien wie Koronarinterventionen, Bypassoperationen, mechanische Kreislaufunterstützung und Temperaturmanagement. Trotz dieser Dysbalance in Bezug auf die Intensivität der Behandlung zeigen viele Studien vergleichbare Überlebensraten und bleibende Gesundheitsschäden von Männern und Frauen.⁴⁰ Dieses Geschlechter-Paradoxon lässt sich durch eine höhere Toleranz des weiblichen Herzens gegenüber Sauerstoffmangel, eine höhere Elastizität der Brustwand, was die mechanische Reanimation erleichtert, und entzündungshemmende und antioxidative Effekte von Östrogen erklären.⁶⁵

Ein kardiogener Schock entsteht durch ein Pumpversagen des Herzens und ist bei beiden Geschlechtern mit einer sehr hohen Morbidität und Mortalität assoziiert. Bei Frauen ist die Ursache des kardiogenen Schocks weniger oft als bei Männern ein Myokardinfarkt bzw. eine ischämische Genese. Hingegen haben Frauen mit akutem Myokardinfarkt ein höheres Risiko als Männer, einen kardiogenen Schock zu erleiden. Als Ursache hierfür werden die Verzögerungen bei der Behandlung von Frauen diskutiert, das häufigere Vorkommen von Mikrozirkulationsstörungen bei Frauen, und das höhere Alter bei Frauen, die erstmals einen Herzinfarkt erleiden. Auch beim kardiogenen Schock erhalten Frauen weniger oft als Männer leitliniengerechte Therapien. Trotz dieser Geschlechterdisparitäten scheinen sich die Langzeitprognosen von Männern und Frauen mit kardiogenem Schock nicht zu unterscheiden.

7 Zusammenfassung und Ausblick

Biologisches und soziokulturelles Geschlecht beeinflussen nahezu alle Aspekte kardiovaskulärer Erkrankungen von Prävention, Krankheitsentstehung, Diagnosestellung bis hin zu Therapie, Verlauf und Langzeitprognose (Abb. 2).

65 Vgl. hierzu und folgend: Merdji et al. (2023).

Trotz einer wachsenden Sensibilisierung für Geschlechterunterschiede in der Kardiologie und Intensivmedizin bestehen weiterhin große Wissenslücken (*gender data gap*) in Bezug auf geschlechtsspezifische Krankheitsmechanismen, optimale Medikamentendosierungen bei Frauen, intensivmedizinische Versorgung von Frauen und Therapiestrategien bei Erkrankungen, die eine höhere Prävalenz bei Frauen zeigen, wie Mikrozirkulationsstörungen oder eine HFpEF. Solche Wissenslücken können nur mit einem systematischen Ansatz geschlossen werden, der sicherstellt, dass geschlechtsspezifische Analysen in experimentelle und klinische Studien mit einbezogen werden. Trotz biologischer Vorteile sind Frauen im Nachteil, was die Behandlung von Herzkreislaufkrankungen angeht (Abb. 2). Diese Diskrepanz lässt sich nur mit einer Einflussnahme soziokultureller Faktoren (*gender*) auf den Krankheitsverlauf erklären. Allerdings fehlen derzeit Messinstrumente, um ‚*gender*‘ in klinischen Studien zu erfassen, daher ist die Weiterentwicklung und aktive Forschung in diesem Bereich essenziell, um Geschlechterdysbalancen bei der Gesundheitsversorgung besser zu verstehen und überwinden zu können. Schließlich müssen vorhandene Daten, wie eine geschlechtsspezifische Risikoeinschätzung beim Myokardinfarkt oder geschlechtsspezifische Normalwerte bei Laborparametern konsequent in der Praxis umgesetzt werden. Nur so kann eine gerechte und verbesserte Versorgung beider Geschlechter in der Herzkreislaufmedizin erzielt werden.

Bibliographie

- Arslani, K., Tontsch, J., Todorov, A., et al. (2023). Temporal trends in mortality and provision of intensive care in younger women and men with acute myocardial infarction or stroke. *Crit Care* 27: 14. DOI: 10.1186/s13054-022-04299-0.
- Avierinos, J. F., Inamo, J., Grigioni, F., et al. (2008). Sex differences in morphology and outcomes of mitral valve prolapse. *Ann Intern Med* 149: 787–795. DOI: 10.7326/0003-4819-149-11-200812020-00003.
- Bolliger, D., and Gebhard, C. E. (2024). Unravelling the Impact of Gender Disparities in Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. DOI: 10.1053/j.jvca.2024.02.006.
- Carbone, V., Guarnaccia, F., Carbone, G., et al. (2020). Gender differences in the 12-lead electrocardiogram: clinical implications and prospects. *The Italian Journal of Gender-Specific Medicine* 6: 126–141. DOI: 10.1723/3432.34217.
- Chung, A. K., Das, S. R., Leonard, D., et al. (2006). Women have higher left ventricular ejection fractions than men independent of differences in left ventricular volume: the Dallas Heart Study. *Circulation* 113: 1597–1604. DOI: 10.1161/circulationaha.105.574400.

- Cushman, M., Shay, C. M., Howard, V. J., et al. (2021). Ten-Year Differences in Women's Awareness Related to Coronary Heart Disease: Results of the 2019 American Heart Association National Survey: A Special Report From the American Heart Association. *Circulation* 143: e239–e248. DOI: 10.1161/cir.0000000000000907.
- Delco, A., Portmann, A., Mikail, N., et al. (2023). Impact of sex and gender on heart failure. *Cardiovasc Med* 26: 88–94. DOI: 10.4414/cvm.2023.02274.
- Gaudio, M., Chadow, D., Rahouma, M., et al. (2023). Operative Outcomes of Women Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery in the US, 2011 to 2020. *JAMA Surg* 158: 494–502. DOI: 10.1001/jamasurg.2022.8156.
- Gebhard, C., and Regitz-Zagrosek, V. (2021). Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med* 384: 776–777. DOI: 10.1056/NEJMc2034992.
- Gebhard, C. (2017). Women and acute coronary syndromes: still up to no good. *Eur Heart J* 38: 1066–1068. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx109.
- Gulati, M., Levy, P. D., Mukherjee, D., et al. (2021). 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 144: e368–e454. DOI: 10.1161/cir.0000000000001030.
- Haider, A., Bengs, S., Luu, J., et al. (2020). Sex and gender in cardiovascular medicine: presentation and outcomes of acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 41: 1328–1336. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz898.
- Healy, B. (1991). The Yentl syndrome. *N Engl J Med* 325: 274–276. DOI: 10.1056/nejm199107253250408.
- Hiremath, P. G., Aversano, T., Spertus, J. A., et al. (2022). Sex Differences in Health Status and Clinical Outcomes After Nonprimary Percutaneous Coronary Intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 15: e011308. DOI: 10.1161/circinterventions.121.011308.
- Ji, H., Gulati, M., Huang, T. Y., et al. (2024). Sex Differences in Association of Physical Activity With All-Cause and Cardiovascular Mortality. *J Am Coll Cardiol* 83: 783–793. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.12.019.
- Kringeland, E., Tell, G. S., Midtbø, H., et al. (2022). Stage 1 hypertension, sex, and acute coronary syndromes during midlife: the Hordaland Health Study. *Eur J Prev Cardiol* 29: 147–154. DOI: 10.1093/eurjpc/zwab068.
- Lee, K. K., Ferry, A. V., Anand, A., et al. (2019). Sex-Specific Thresholds of High-Sensitivity Troponin in Patients With Suspected Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 74: 2032–2043. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.07.082.
- Linde, C., Bongiorni, M. G., Birgersdotter-Green, U., et al. (2018). Sex differences in cardiac arrhythmia: a consensus document of the European Heart Rhythm Association, endorsed by the Heart Rhythm Society and Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* 20: 1565–1565a0. DOI: 10.1093/europace/euy067.

- Lindholt, J. S., Søgaard, R., Rasmussen, L. M., et al. (2022). Five-Year Outcomes of the Danish Cardiovascular Screening (DANCAVAS) Trial. *New England Journal of Medicine* 387: 1385–1394. DOI: 10.1056/NEJMoa2208681.
- Mauvais-Jarvis, F., Bairey Merz, N., Barnes, P. J., et al. (2020). Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. *Lancet* 396: 565–582. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31561-0.
- McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., et al. (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 42: 3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- Merdji, H., Long, M. T., Ostermann, M., et al. (2023). Sex and gender differences in intensive care medicine. *Intensive Care Med* 49: 1155–1167. DOI: 10.1007/s00134-023-07194-6.
- Mikail, N., Rossi, A., Bengs, S., et al. (2022). Imaging of heart disease in women: review and case presentation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 50: 130–159. DOI: 10.1007/s00259-022-05914-6.
- Narasimha, D., and Curtis, A. B. (2015). Sex Differences in Utilisation and Response to Implantable Device Therapy. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 4: 129–135. DOI: 10.15420/aer.2015.04.02.129.
- Nielsen, M. W., Stefanick, M. L., Peragine, D., et al. (2021). Gender-related variables for health research. *Biol Sex Differ* 12: 23. DOI: 10.1186/s13293-021-00366-3.
- Patriki, D., Kottwitz, J., Berg, J., et al. (2020). Clinical Presentation and Laboratory Findings in Men Versus Women with Myocarditis. *J Womens Health* 29: 193–199. DOI: 10.1089/jwh.2018.7618.
- Pelletier, R., Ditto, B., and Pilote, L. (2015). A composite measure of gender and its association with risk factors in patients with premature acute coronary syndrome. *Psychosom Med* 77: 517–526. DOI: 10.1097/Psy.0000000000000186.
- Pelletier, R., Khan, N. A., Cox, J., et al. (2016). Sex Versus Gender-Related Characteristics: Which Predicts Outcome After Acute Coronary Syndrome in the Young? *J Am Coll Cardiol* 67: 127–135. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.067.
- Peterson, K. A., Kaur, G., Gianos, E., et al. (2022). Challenges in Optimizing Lipid Management in Women. *Cardiovasc Drugs Ther* 36: 1197–1220. DOI: 10.1007/s10557-021-07273-0.
- Regitz-Zagrosek, V., and Gebhard, C. (2023). Gender medicine: effects of sex and gender on cardiovascular disease manifestation and outcomes. *Nat Rev Cardiol* 20: 236–247. DOI: 10.1038/s41569-022-00797-4.
- Regitz-Zagrosek, V., Oertelt-Prigione, S., Prescott, E., et al. (2016). Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J* 37: 24–34. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv598.

- Regitz-Zagrosek, V. (2023). Geschlechtsspezifische Aspekte bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen. In: V. Regitz-Zagrosek, ed., *Gendermedizin in der klinischen Praxis*. Springer Berlin, Heidelberg 2023, 91–137.
- Reynolds, H. R., Maehara, A., Kwong, R. Y., et al. (2021). Coronary Optical Coherence Tomography and Cardiac Magnetic Resonance Imaging to Determine Underlying Causes of Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries in Women. *Circulation* 143: 624–640. DOI: 10.1161/circulationaha.120.052008.
- Rossi, A., Mikail, N., Bengs, S., et al. (2022). Heart-brain interactions in cardiac and brain diseases: why sex matters. *Eur Heart J* 43: 3971–3980. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac061.
- Santema, B. T., Ouwerkerk, W., Tromp, J., et al. (2019). Identifying optimal doses of heart failure medications in men compared with women: a prospective, observational, cohort study. *Lancet* 394: 1254–1263. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)31792-1.
- Solomon, S. D., Vaduganathan, M., et al. (2020). Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. *Circulation* 141: 352–361. DOI: 10.1161/circulationaha.119.044586.
- Steinberg, B. A., Zhao, X., Heidenreich, P. A., et al. (2012). Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation* 126: 65–75. DOI: 10.1161/circulationaha.111.080770.
- Todorov, A., Kaufmann, F., Arslani, K., et al. (2021). Gender differences in the provision of intensive care: a Bayesian approach. *Intensive Care Med* 47: 577–587. DOI: 10.1007/s00134-021-06393-3.
- Uddin, S. M. I., Mirbolouk, M., Dardari, Z., et al. (2018). Erectile Dysfunction as an Independent Predictor of Future Cardiovascular Events. *Circulation* 138: 540–542. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033990.
- Wenzl, F. A., Kraler, S., Ambler, G., et al. (2022). Sex-specific evaluation and redevelopment of the GRACE score in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes in populations from the UK and Switzerland: a multinational analysis with external cohort validation. *Lancet* 400: 744–756. DOI: 10.1016/s0140-6736(22)01483-0.