WIEDERHOLTE KORONARANGIOGRAPHIEN BEI PATIENTEN MIT INITIAL NORMALEN ODER MINIMAL ATHEROSKLEROTISCHEN KORONARARTERIEN

Daten des Schwedischen Koronarangiographie- und Angioplastie-Registers (SCAAR)

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Antonia Breyne

aus Gernsbach

Gießen 2021

WIEDERHOLTE KORONARANGIOGRAPHIEN BEI PATIENTEN MIT INITIAL NORMALEN ODER MINIMAL ATHEROSKLEROTISCHEN KORONARARTERIEN

Daten des Schwedischen Koronarangiographie- und Angioplastie-Registers (SCAAR)

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Antonia Breyne

aus Gernsbach

Gießen 2021

Aus dem Fachbereich Medizin der Jutsus-Liebig-Universität Gießen

Medizinische Klinik, Länssjukhuset Kalmar, Schweden

Gutachter: Prof. Dr. Carlsson

Gutachter: Prof Dr. Choi

Tag der Disputation: 01.11.2021

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS ..... **III**

1 **EINLEITUNG** **1**

1.1 DIE KORONARE HERZERKRANKUNG (KHK) 3
1.2 RISIKOFAKTOREN FÜR DAS ENTSTEHEN DER KORONAREN HERZERKRANKUNG 7
1.3 DIAGNOSTIK DER KORONAREN HERZERKRANKUNG 11
1.4 HINTERGRUND DER FRAGESTELLUNG 22

2 **FRAGESTELLUNG** **23**

3 **METHODEN** **24**

3.1 AUFBAU DES SCHWEDISCHEN REGISTERS SWEDEHEART 24

4 **ERGEBNISSE** **29**

4.1 KALMAR STUDIE 29
4.2 NATIONALE STUDIE 48

5 **DISKUSSION** **60**

5.1 KALMAR DATEN 62
5.2 NATIONALE DATEN 64
5.3 EINORDNUNG IN DIE LITERATUR 66
5.4 LIMITATIONEN 71

6 **SCHLUSSWORT** **73**

7 **SUMMARY** **74**

7.1 KALMAR STUDY 74
7.2 NATIONAL STUDY 75

8 **ZUSAMMENFASSUNG** **76**

8.1 KALMAR STUDIE 76
8.2 NATIONALE STUDIE 77

9 **ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS** **78**

10 **ABBILDUNGSVERZEICHNIS** **79**

11 **TABELLENVERZEICHNIS** **82**

12 **LITERATURVERZEICHNIS** **84**

13 **ANHANG** **92**

14 **ABSTRACT UND PUBLIKATION** **106**

15 **ERKLÄRUNG ZUR DISSERTATION** **107**

16 **DANKSAGUNG** **108**

1 EINLEITUNG

Im Jahre 2015 stellten in Schweden kardiovaskuläre Erkrankungen die häufigste Todesursache dar. Die Sterberate verteilte sich dabei annähernd gleich auf Männer und Frauen. In circa einem Fünftel der Fälle war ein akuter Myokardinfarkt die Todesursache. Dabei waren zu 57 % Männer betroffen und etwa 70% der Verstorbenen waren älter als 75 Jahre. Die Prävalenz der koronaren Herzkrankheit (KHK) steigt mit der höheren Lebenserwartung der Bevölkerung (79).

Die Diagnostik der KHK basiert auf verschiedenen invasiven und nicht-invasiven Methoden von denen die Koronarangiographie seit Jahrzehnten als das beste diagnostische Verfahren zur Darstellung der Herzkranzgefäße gilt. Die Koronarangiographie ermöglicht in gleicher Sitzung neben der reinen Darstellung der Koronargefäßanatomie (Lumenangiographie) auch die Untersuchung der Gefäßwand (z.B. mit intravaskulärem Ultraschall, IVUS), die funktionelle Evaluation von Stenosen (z.B. mit der fraktionellen Flussreserve, FFR) und die Behandlung mit PTCA (perkutane transluminale Koronarangioplastie) (28). Kein anderes Verfahren bietet gleichzeitig alle diese Möglichkeiten. Insbesondere bei Patienten mit Verdacht auf Herzinfarkt oder Verdacht auf bedeutsame Stenosen der Herzkranzgefäße~~,~~ ist die konventionelle Koronarangiographie daher eines der häufigsten diagnostischen und therapeutischen Verfahren in der Kardiologie (54). Die Zahl der Untersuchungen nimmt aus diesem Grund stetig zu. So wurden beispielsweise in Schweden im Jahr 2003 etwa 32 000 und im Jahr 2014 fast 40 000 Angiographien vorgenommen, was einer 20 %igen Steigerung über den Zeitraum von 11 Jahren entspricht (50).

Der kostenintensive Eingriff beinhaltet jedoch Risiken wie Gefäßverletzung, Blutung, Herzrhythmusstörungen, Nierenschädigung und allergische Reaktion durch das verabreichte Kontrastmittel. Bei Patienten mit geringer klinischer Wahrscheinlichkeit für einen pathologischen Befund an den Herzkranzgefäßen sollte diese Untersuchung daher nicht vorgenommen und auf andere Verfahren ausgewichen werden (24).

Je nach Land und Region werden bis zu 50 % der Koronarangiographien mit negativem Befund durchgeführt. Diese häufig als Überdiagnostik kritisierte Anwendung der Methode hat wiederholt selbst in der Laienpresse zu Diskussionen geführt (63). Da ein

Progress vermutet wird, werden nicht selten auch nach initial negativer, d.h. unauffälliger Koronarangiographie im Verlaufe der Jahre weitere Koronarangiographien vorgenommen (4, 21, 39, 66, 71, 82, 88, 100, 124)

Der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit liegt auf der Patientengruppe mit initial normalen oder fast normalen Koronararterien, d.h. mit geringfügigen atherosklerotischen Wandveränderungen, bei der mindestens eine weitere Koronarangiographie durchgeführt wurde. Diese Gruppe soll zum einen in ihren Charakteristika definiert werden und durch eine Verlaufsbeobachtung soll zum anderen untersucht werden, ob klinische Kriterien gefunden werden können, die eine gute Voraussage für das Resultat weiterer Koronarangiographien nach initial normalem Untersuchungsbefund ermöglichen. Hierzu werden lokale und landesweite Daten des Schwedischen Koronarangiographie- und Angioplastie-Registers (SCAAR) verwendet. Ziel ist es, Kriterien in dieser Patientengruppe zu finden, die dabei helfen, unnötige invasive Untersuchungen mittels Koronarangiographie zu vermeiden.

1.1 DIE KORONARE HERZERKRANKUNG (KHK)

Der physiologische Umbau im alternden Blutgefäß wird als Arteriosklerose bezeichnet. Sie entsteht durch Proliferation der Gefäßwand und führt zu einer Verminderung des Gefäßradius (28). Unter Atherosklerose versteht man den pathologischen Umbau in Gefäßen. Dabei handelt es sich um eine systemische, multifaktorielle, entzündliche Erkrankung, die mit einer intraluminalen Plaquebildung einhergeht. Eine Atherosklerose betrifft am häufigsten die großen bis mittelgroßen Gefäße, in der Mehrzahl der Fälle sind die Gefäße des Herzens, des Gehirns und der Extremitäten betroffen (14).

Durch eine hämodynamische Belastung entstehen kleine Läsionen der Intima. Durch die Läsionen wird Kollagen freigelegt, das ein Anlagern von Makrophagen begünstigt. Diese phagozytieren Lipide und wandeln sich in der Folge zu Schaumzellen um. Es werden Toxine sezerniert, die wiederum eine Adhäsion von Thrombozyten begünstigen. Durch Wachstumsfaktoren wird eine Proliferation der glatten Muskelzellen angeregt, die zu einer Aufnahme respektive extrazellulärer Anlagerung von Cholesterin führt, sogenannter „fatty streaks“, die sich bereits in jüngeren Jahren ausbilden können (11). Ein Fortschreiten dieser Entwicklung über Jahre führt zu fibrösen Ablagerungen, die als Plaques bezeichnet werden. Diese wachsen primär von innen nach außen in Richtung Media und können dabei das umliegende Gewebe infarzieren (57).

Die Progression einer koronaren Atherosklerose erfolgt in der Regel nicht linear, sondern in Schüben und kann im Verlauf zu einer starken Verengung des Gefäßlumens führen. Diese diskontinuierlichen Wachstumsschübe machen eine sichere Vorhersage des Krankheitsverlaufes nicht möglich. Diverse Risikofaktoren verstärken die Progression und behindern eine mögliche Regression (28, 46).

Letztlich kann es zu einer Ruptur der Plaques durch einen Riss in der sie bedeckenden Intima und damit zur Einblutung und im weiteren Verlauf zur Bildung von intraluminalen Thromben kommen. Diese Thrombenbildung kann dann einen vollständigen oder teilweisen Verschluss der Koronarien verursachen. Mit dem partiellen Verschluss der Koronarien wird die Sauerstoffversorgung des vom betroffenen Gefäß abhängigen Herzareals beeinträchtigt oder im ungünstigsten Fall ganz aufgehoben (10). Manifestiert sich der Thrombus in einem epikardialen Gefäßverschluss, so kommt es zu einem akuten Koronarsyndrom (27). Das klinische

Spektrum reicht dabei von der instabilen Angina pectoris über den akuten Herzinfarkt bis zum plötzlichen Herztod. Geschieht die Minderperfusion des Herzens im Zusammenhang mit körperlicher Belastung und verbleibt sie reversibel, so wird sie als stabile Angina pectoris bezeichnet insofern sie symptomatisch ist oder als stumme Myokardischämie, wenn sie asymptomatisch ist. Das Ausmaß der Schädigung im Falle eines akuten Infarktes ist abhängig von dem Schweregrad und der Lokalisation der Stenose, der Anzahl der betroffenen Gefäße und einer eventuell verfügbaren Versorgung durch Kollateralgefäβe (120).

Die Blutversorgung des menschlichen Herzens erfolgt im Normalfall über die rechte und die linke Koronararterie. Abhängig von der Blutversorgung der Herzhinterwand unterscheidet man zwischen dem sogenannten Rechtsversorgungstyp und dem Linksversorgungstyp. Bei dem in 60 bis 85 % der Fälle vorkommenden Rechtsversorgungstyp gibt die A.coronaria dextra einen R. interventricularis posterior ab, der den größten Teil der posterioren Wand des Herzens durchblutet. Der R. circumflexus der linken Koronare ist dabei eher gering ausgebildet. Bei dem in 8 bis 15 % der Fälle vorkommenden Linksversorgungtyp wird das Herz hauptsächlich durch den linken Hauptast über den ausgeprägten R. interventricularis posterior versorgt (105).

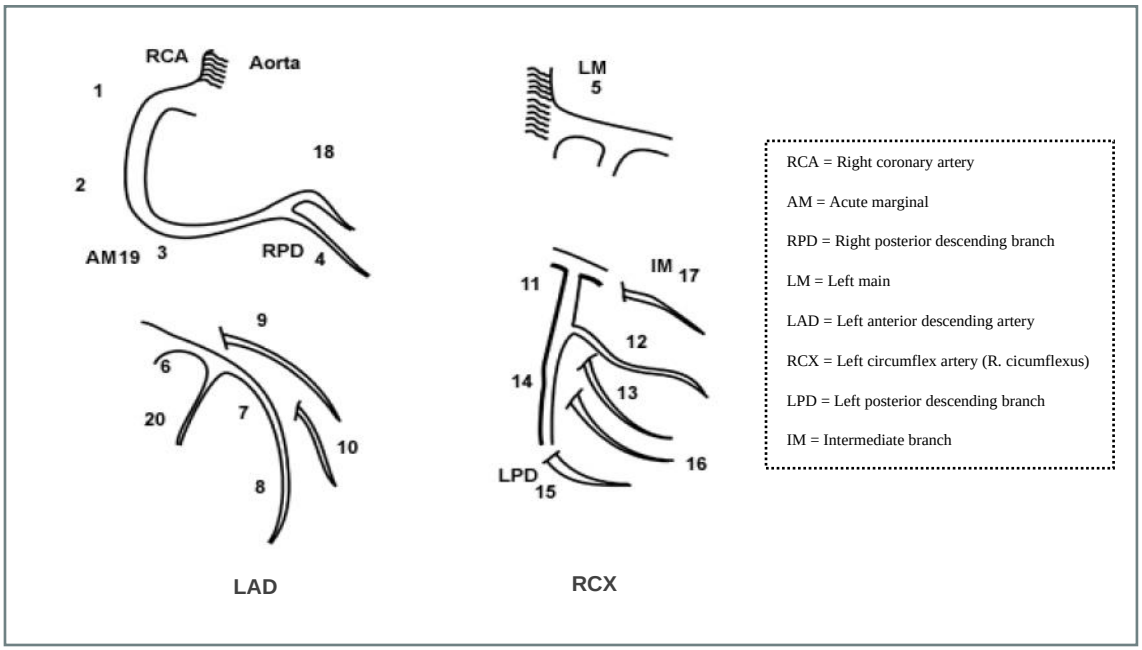


Abbildung 1: *Einteilung der Koronarien in Segment 1-20. Die rechte Koronararterie (RCA) enthält die Segmente 1-4, 18 und 19. Der linke Hauptstamm (LM) enthält Segment 5. Die linke Koronararterie unterteilt sich in den R. interventricularis anterior (RIVA oder LAD genannt) mit den Segmenten 6-10 und 20 und den R. circumflexus (RCX) mit den Segmenten 11-17. Quelle SCAAR*

Bei der Koronarangiographie hat sich die Einteilung des Gefäßbaumes in 20 Segmente durchgesetzt **(Abbildung 1)**. Aus den Hauptästen der rechten Koronararterie (RCA) ergeben sich die Segmente 1-4, 18 bzw. 19, und aus dem Hauptstamm der linken Koronararterie (LCA) das Segment 5. Aus den Abgängen der LCA ergibt sich der R. interventricularis anterior (RIVA oder LAD genannt) mit den Segmenten 6-10 und 20, und der R. circumflexus (RCX) mit den Segmenten 11-17. In Abhängigkeit davon, in wie vielen der Hauptgefäße (RCA, LAD, RCX) und ihrer Verästelungen eine Stenose (Verengung des Lumens der Gefäße) vorliegt, wird sie als eine 1- bis 3-Gefäß Erkrankung bezeichnet. Stenosen im Hauptstamm der linken Kranzarterie werden dabei gesondert herausgestellt. Eine internationale Übereinkunft darüber, wann eine Stenose als im Sinne dieser Nomenklatur „signifikant“ definiert wird, existiert bisher nicht. Häufig wird eine Stenose als signifikant bezeichnet, wenn sie mit Augenmaß gemessen ≥ 50 % des Gefäß Diameters einschränkt. Nach einem anderen Ansatz wird eine Stenose nur dann als signifikant bezeichnet, wenn ihre hämodynamische Relevanz z.B. durch Flussmessung bewiesen ist. Da sich die rein anatomisch-angiographische Einschätzung als unzureichend erwiesen hat, wurden verschiedene Techniken zur Flussmessung entwickelt (33, 113, 116).

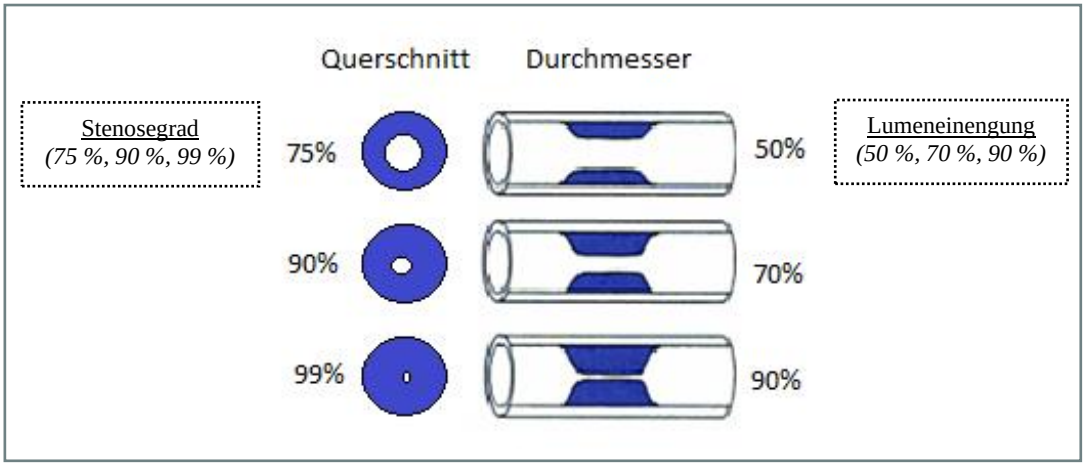


Abbildung 2: *Zusammenhang des Stenosegrades (links 75 %, 90 %, 99 %) mit der Lumeneinengung der Gefäße (rechts 50 %, 70 %, 90 %). Ein 99 %ger Stenosegrad bedeutet eine 90 %ige Lumenverminderung. Quelle: Modifiziert nach Krakau (54).*

Die Möglichkeit einer Verbesserung der Koronardurchblutung wird auch Koronarreserve genannt. Die Koronardurchblutung kann bei Gesunden auf das Vierfache der Ruheperfusion gesteigert werden. Patienten mit einer Stenose haben eine deutlich eingeschränkte Koronarreserve. **Abbildung 2** zeigt das Verhältnis zwischen dem Gefäßquerschnitt und -durchmesser. Ein Lumen von ≤ 75 % führt zu einer

50 %igen Verminderung der Koronarreserve, die häufig bei Belastung symptomatisch wird. Patienten mit einer ≥ 90 %igen Lumeneinengung sind häufig schon in Ruhe symptomatisch. Areale distal einer Stenose werden nur noch sehr gering mit Sauerstoff versorgt und das klinische Erscheinungsbild kann einer instabilen Angina pectoris oder einem Herzinfarkt entsprechen. Der Grad der Stenose wird während der Diastole im Vergleich zu den angrenzenden Gefäßen visuell bewertet. Vorhandene rechnergestützte Programme zur Stenosenvermessung (z.B. die quantitative Koronarangiographie, QCA) spielen im klinischen Alltag kaum eine Rolle, da ihre Daten keine Aussagen zur Hämodynamik ergeben. Ihr Einsatz ist zumeist auf Studien, etwa zur Vermessung von Restenosen nach Stentimplantation, beschränkt. Da es nicht möglich ist, den exakten Stenosegrad zu definieren, bietet das Bewertungsschema der *American Heart Association* (AHA) die Möglichkeit einer Bestimmung des Schweregrades der Stenose anhand ihres Durchmessers (**Tabelle 1**) (54).

Durchmesser	Stenosegrad
≤ 25 %	Keine
25-50 %	Gering
50-75 %	Mittel
75-90 %	Höher
100 %	Kompletter Verschluss

Tabelle 1: *Definition des Schweregrades einer Stenose anhand ihres Durchmessers in Prozent. Ein Stenosendurchmesser von 50-75 % entspricht einem mittelgradigen Stenosegrad. Nach der AHA, American Heart Association. Quelle Krakau (54).*

1.2 RISIKOFAKTOREN FÜR DAS ENTSTEHEN DER KORONAREN HERZERKRANKUNG

Zwischen den sogenannten Risikofaktoren und der Wahrscheinlichkeit für das Entstehen einer KHK bestehen signifikante Zusammenhänge. Eine exponentielle Steigerung des Gesamtrisikos besteht bei gleichzeitigem Vorkommen von mehreren Risikofaktoren (62). **Tabelle 2** listet einige dieser Faktoren nach ihrer Bedeutung und Wirkung von oben nach unten in abnehmender Ordnung und unterteilt sie danach, ob sie beeinflussbar sind oder nicht (28). Die Angaben „Ja“ und „Nein“ beschreiben qualitative Faktoren, Angaben zum Alter und dem BMI quantitative.

Risikofaktoren der KHK

Faktoren – beeinflussbar	
Hypertonie	Ja
Rauchen	Ja
Hypercholesterinämie	Ja
Diabetes mellitus	Ja
Body Mass Index (BMI)	$\geq$ 25 kg/m^2
Linksventrikuläre Hypertrophie	Ja
Metabolisches Syndrom*	Ja
Alkoholmissbrauch	Ja
Drogenmissbrauch	Ja
Psychische Vorerkrankung	Ja
AIDS / HIV	Ja
Rheumatische Erkrankungen**	Ja
Faktoren – nicht beeinflussbar	
Familiäre Hypercholesterinämie	Ja
Andere genetische Faktoren	Ja
Alter	> 50 Jahre
Geschlecht	Männlich
Postmenopausale Frauen	Ja

** Das metabolische Syndrom ist eine Kombination aus einer Hypertonie, Übergewicht, Hyperlipidämie und einem Diabetes mellitus.*
*** Als rheumatische Erkrankungen galten das Kawasaki Syndrom, die Polyarteritis nodosa und das Churg-Strauss-Syndrom.*

Tabelle 2: *Auflistung der beeinflussbaren und nicht beeinflussbaren Risikofaktoren der KHK.*

Ein hoher Blutdruck bewirkt eine höhere hämodynamische Gefäßbelastung. Eine chronische Überbelastung begünstigt einen Endothelschaden, der eine Plaquebildung und Gefäßverengung zur Folge haben kann (41). Die Prävalenz erhöht sich mit dem Lebensalter und führt daher bei älteren Patienten zu einem höheren Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis (59). Studien der *American Heart Association* belegen bei

17,3 % der Bevölkerung einen nicht diagnostizierten Bluthochdruck (72). Eine suffiziente antihypertensive Therapie könnte die kardialen Todesfälle um 20-25 % verringern (28).

Nikotin als Risikofaktor gewinnt in Korrelation mit dem täglichen Zigarettenkonsum und der absoluten Dauer des Nikotinkonsums an Bedeutung. Der Faktor kann zu einem Erhöhen der kardialen Mortalität um das 2-4fache führen. Nikotin führt zu einem Anstieg des Plasmafibrinogens und des LDL- sowie einem Absinken des HDL-Cholesterins und damit zu einer erhöhten Viskosität des Blutes. Ein Beenden des Nikotinkonsums halbiert das kardiovaskuläre Risiko nach 4 Jahren, es verbleibt jedoch höher als das von Nichtrauchern (6, 28, 65, 72).

Eine erhöhte Konzentration freier Fette, wie dem Gesamtcholesterin und dem LDL-Cholesterin, ist mit dem vermehrten Entstehen von Plaques assoziiert, während das HDL-Cholesterin protektiv einer KHK entgegenwirkt (6). Ein 10 %iges Senken des gesamten Cholesterins verringert die kardiovaskuläre Mortalität um 15 % (36). Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist eine genetisch vererbbare Erkrankung, die durch einen gestörten Abbau von LDL charakterisiert ist (13, 111). Die mit der Erkrankung einhergehende erhöhte Konzentration von LDL führt zu dem vermehrten Bilden von „fatty streaks“ und begünstigt damit wiederum das Entstehen einer Atherosklerose. Bei homozygoten FH Patienten kann es beim Ausbleiben einer frühzeitigen Diagnose und anschließender Therapie schon im Kindes- oder Jugendalter zum Tod durch einen Herzinfarkt kommen. Mit einer frühzeitigen Therapie lässt sich in einem Fünftel der Fälle eine KHK vermeiden (52). Die Einnahme eines Statins bewirkt eine 20 %ige Verminderung der Cholesterinproduktion der Leber und damit ein 40- bis 60 %ig geringeren Risiken für das Entwickeln einer KHK. Das Ziel einer Therapie ist ein korrektes Verteilen des LDL und des HDL sowie einer Plaque Stabilisation (55, 119).

Andere genetische Faktoren, die bei der Entstehung der KHK eine Rolle spielen, sind bisher unzureichend erforscht und können bisher nicht selektiv behandelt werden (42).

Ein Diabetes mellitus ist aus zahlreichen Studien als Risikofaktor bekannt (89). Die Prognose für das Entstehen und den Verlauf einer KHK ist bei Diabetikern schlechter als bei Patienten ohne Diabetes (95). Das Risiko für eine KHK erhöht sich bei männlichen Diabetikern um den Faktor 2 und bei weiblichen um den Faktor 3.

Annähernd 75 % der Todesfälle dieser Kohorte lassen sich den Folgen einer KHK zuordnen (6). Das Risiko für einen Myokardinfarkt ist bei Diabetikern ohne vorangegangenes kardiovaskuläres Ereignis und Nicht-Diabetikern nach einem überlebten Myokardinfarkt gleich hoch (38). Bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 und einer nicht ausreichenden oralen antidiabetischen Therapie kann eine Insulintherapie aktuell werden (56).

Ein BMI von ≥ 25 kg/m^2 wird als Übergewicht definiert. Eine Normalisierung des Gewichtes kann das Risiko, eine KHK zu entwickeln, vermindern oder aufheben (28). Darüber hinaus sind jedoch auch paradoxe Effekte von Übergewicht auf kardiovaskuläre Ereignisse und Outcome nach Koronarinterventionen bekannt und bisher unzureichend verstanden (84). Das metabolische Syndrom wird als eine Kombination von Übergewicht, einem Hypertonus, einem Diabetes mellitus und einer Dyslipoproteinämie definiert (2). Dabei besteht im Vergleich zu einzeln auftretenden Faktoren ein fester Zusammenhang zwischen multiplen Risikofaktoren und dem erhöhten Risiko einer KHK (126).

Die Linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) gilt als unabhängiger Prädiktor des KHK-Risikos. Das Vorhandensein einer LVH führt bei Patienten mit oder ohne bereits vorhandener KHK zu einer ungünstigen Prognose und erhöht das Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses um das 2- bis 3fache (20, 28, 31).

Hoher und/oder chronischer Alkoholkonsum erhöht das KHK Risiko. Dagegen ergibt sich bei einem geringen Konsum eine protektive Wirkung. Dieser Befund lässt sich auf eine Steigerung des HDL-Cholesterins und Abnahme der Thrombozyten Aktivierung zurückführen (14, 30, 51, 128).

Die INTERNHEART-Studie belegt eine Korrelation zwischen einer KHK und dem Vorhandensein psychischer Erkrankungen, insbesondere von Depression. In einer Fall-Kontroll-Studie wurden weltweit 24 767 Patienten untersucht. Das Ergebnis der Studie zeigte eine Verknüpfung von Depressionen mit einer höheren Myokardinfarkt Rate (97). Prospektive Studien ergaben bei Patienten mit einer schweren Depression ein um 40 % höheres KHK-Risiko und eine um 60 % höhere Mortalität im Vergleich zu psychisch Gesunden (7). In einer Studie von *Neznanov et al*. (2015) wurden einige KHK-Risiko assoziierten Serumwerte bei psychisch Kranken gemessen. Bei depressiven Patienten ergab sich eine Erhöhung der pro-entzündlichen- und der LDL-

Werte. Patienten mit einem erhöhten Serotoninhalt der Thrombozyten zeigten gleichzeitig erhöhte Cholesterinwerte (76).

Studien zur Thematik HIV-infizierter Patienten belegen einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer HIV-Infektion und einer KHK (53, 81, 127).

Weiterhin wurde ein Überlagern von weiteren Risikofaktoren, wie zum Beispiel die eines Drogenkonsums oder eines Bluthochdruckes, beobachtet. Hinsichtlich der Art des Drogenmissbrauches wurde vor allem der Konsum von Kokain und Heroin herausgestellt, da diese Toxine einen Koronarspasmus hervorrufen können (75, 85).

Eine rheumatische Erkrankung beinhaltet das Vorliegen einer autoimmunen Reaktion bzw. einer chronischen Entzündung des Körpers. Erkrankungen des Gefäßsystems wie das Kawasaki Syndrom, die Polyarteritis nodosa und das Churg-Strauss-Syndrom führen zu einer chronischen Entzündung der kleinen- und mittelgroßen Gefäße. In 50 % der Fälle sind die Koronararterien betroffen und es kommt zur Verringerung des Lumens durch Medianekrosen und Intimaproliferation (28, 61, 68).

Annähernd 75 % der Todesfälle durch einer KHK betreffen Patienten über 50 Jahre. Mit dem Alter steigt die Prävalenz durch den physiologischen Prozess der Arteriosklerose (28). Eine Studie von 1000 Autopsien fand in über der Hälfte der Fälle eine Atherosklerose bei den über 50-jährigen (110). Statistik der *American Heart Association* (Stand 2017) zeigte eine KHK bei 6,3 % der 40-59-jährigen, sowie 30,6 % der über 80-jährigen Männer und 21,7 % der Frauen dieser Altersklasse (9). Auch nach der Statistik der schwedischen Gesundheitsbehörde „Socialstyrelsen“ sind 93 % der durch ein kardiovaskuläres Ereignis Verstorbenen älter als 65 Jahre (Stand 2015) (79).

Männer haben im Vergleich zu Frauen ein erhöhtes Risiko für eine KHK. Unter anderem lässt sich dies auf die protektive Wirkung des weiblichen Hormons Östrogen zurückführen. Ein Mangel der Östrogene während der Menopause verstärkt später das Risiko einer KHK durch das Entwickeln einer Hypercholesterinämie und Hypertonie (14, 70).

1.3 DIAGNOSTIK DER KORONAREN HERZERKRANKUNG

1.3.1 Anamnese

Bei dem Verdacht auf eine KHK sollte eine detaillierte Anamnese erhoben werden, um die Beschwerden und kardiovaskulären Risikofaktoren zu erfassen. Das Leitsymptom einer KHK ist die Angina pectoris (AP, lat. „Enge der Brust“). Sie offenbart sich als ein in der Intensität individuell unterschiedlicher, thorakaler, brennender Schmerz mit typischem Ausstrahlen in den linken Arm (123). Klassischerweise tritt eine AP im Zusammenhang mit einem auslösenden Faktor auf. Dabei kann es sich beispielsweise um Kälte oder um psychische- oder körperliche Anstrengungen handeln. **Tabelle 3** zeigt die Klassen I - IV einer stabilen Angina pectoris nach der Einteilung der *Canadian Cardiovascular Society (CCS)* (17).

Klasse	Angina pectoris Symptomatik
I.	Geringe Einschränkung nur bei starker körperlicher Belastung
II.	Geringe Einschränkung nur bei normaler körperlicher oder psychischer Belastung
III.	Erhebliche Einschränkung bei normaler körperlicher Belastung
IV.	Erhebliche Einschränkung bereits bei geringer Belastung und/oder in Ruhe

Tabelle 3: *Klassifikation der stabilen Angina pectoris, I-IV, in Abhängigkeit der physischen und psychischen Belastung, nach der CCS, Canadian Cardiovascular Society (17).*

Studien ergaben bei 35,4 % der Myokardinfarkte keine AP-Symptomatik und zeigten Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Vor allem junge Frauen (unter 45 Jahren) verspürten in 42 % der Fälle keinen thorakalen Brustschmerz, was wegen der dadurch erfolgenden unzureichenden oder späten Behandlung auch mit einer höheren Mortalität dieser Gruppe korrelierte (18).

Weitere klassische Symptome im Falle eines akuten Koronarsyndroms sind u.a. Dyspnoe und Übelkeit mit Erbrechen (8). Ferner bestehen häufig auch Zahn- und Bauchschmerzen, Herzrhythmusstörungen, Schwindel und Synkopen. Stumme Myokardischämien werden gehäuft bei Diabetikern und älteren Patienten beobachtet und bedeuten einen annähernd symptomlosen Verlauf. Gelegentlich tritt als primäre Beschwerde einer KHK eine Herzinsuffizienz auf. Dies beruht auf einer durch Stenosen bedingten verminderten Durchblutung des Myokards oder einem alten Infarkt (28).

1.3.2 Laboruntersuchung

Spezifische Laborbefunde für die Koronare Herzkrankheit gibt es - außer im Zusammenhang mit einem akuten Herzinfarkt - nicht. Elektive Parameter können jedoch erhoben werden, um Risikofaktoren nachzuweisen und die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK zu bewerten. Neben einem kleinen Blutbild und dem

Elektrolythaushalt sollte der Blutzucker (Glucose des Serums), die Nierenfunktion (Kreatinin), der Fettstoffwechsel (Apolipoproteine, Gesamtcholesterin, LDL, HDL und der LDL/HDL Quotient) sowie die Schilddrüsenfunktion (TSH) untersucht werden (5, 19, 48, 74, 80, 122). Risikofaktoren wie Diabetes, Hyperlipidämie oder eine Entzündung können so erfasst werden (45, 47, 73, 78, 83, 98). Zytokine, wie der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-α), korrelieren mit dem Entstehen, dem Schweregrad und der Instabilität der Plaques. Durch den GDF-15 sind Makrophagen an der Progression der Muskelzellen beteiligt (3, 60). Diese Hormone werden bei einem Endothelschaden freigesetzt und können bei Patienten mit einer KHK erhöht sein (28). Das C-reaktive Protein (CRP) hat einen guten prädiktiven Wert für das Risiko eines Myokardinfarktes (MI), der auch nach Korrektur von anderen Faktoren weiter besteht (94). Das CRP korreliert auch mit dem metabolischen Syndrom und ist dementsprechend mit der KHK assoziiert (93). Des Weiteren kann der NTproBNP-Wert eine Aussage über eine erhöhte Ventrikelfüllung machen, die auf eine Herzinsuffizienz hinweist.

Laborwerte – elektiv	**Referenz-Werte**	**KHK-Risiko**
Glukose	*4,2-6,1 mmol/l*	↑
Cholesterin	*< 240 mg/dl*	↑
High density Lipoprotein (HDL)	*1-2,7 mmol/l*	↓
Low density Lipoprotein (LDL)	*2-5,3 mmol/l*	↑
LDL/HDL Quotient	*> 3*	↑
Thyroid-Stimulating Hormone (TSH)	*0,3 – 3,5 mU/l*	↑ / ↓
Thyroxin (T4)	*12-22 pmol/l*	↓
Apo-lipoprotein A1	*1-2,2g/dl*	↑
Kreatinin	*59-90 µmol/l*	↑
Monozyten	*285-500 1/µl*	↑
Neutrophile Granulozyten	*150-400 1/µl*	↑
Thrombozyten	*150 000-400 000/ µl*	↑
Growth and Differenciation Factor 15 (GDF-15)	-	↑
Tumor Nekrose Faktor α (TNF α)	*< 25 pg/ml*	↑
NTproBNP	*< 300 ng/l*	↑
C-reaktives Protein (CRP)	*< 5 mg/l*	↑
Hämoglobin	*120-180 mg/dl*	↑ / ↓
Bilirubin	*< 1,1 mg/dl*	↑
Gamma-Glutamyltranferase (GGT)	*4-28 U/l*	↑
Laborwerte – akut		
Troponin T & I	*< 15 ng/l*	↑
CK-Gesamt (Kreatininkinase)	*0-170 U/l*	↑
CK-MB *(Herzmuskelzellen spezifisch.)*	*0-24 /l*	*> 6 % des CK-gesamt*
Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)	*< 15 U/l*	↑

Tabelle 4: *Auflistung der elektiven und akuten Laborwerte der KHK, Die nach oben und unten gerichteten Pfeile stehen für eine Erhöhung bzw. Senkung des Risikos einer KHK. Ein TSH- oder Hb Wert kann sowohl erhöht als auch erniedrigt ein KHK begünstigen. Referenzwerte aus dem online Laborlexicon (40). In Abhängigkeit der Messmethode können die Normwerte lokal abweichen.*

Tabelle 4 zeigt die in elektiv und akut aufgeteilten Laborwerte, die im Hinblick auf eine KHK aussagekräftig sein können. Die nach oben und unten gerichteten Pfeile stehen für eine Erhöhung oder Senkung im Hinblick auf das Risiko des Vorkommens einer KHK. Nach einem Myokardinfarkt steigen Enzyme in spezifischen Zeitverläufen im Blut an. Durch Messen des Enzymgehaltes werden so Aussagen darüber möglich, wie lange ein Myokardinfarkt zurückliegt.

Tabelle 5 beschreibt den zeitlichen Anstieg einiger der Laborparameter, die im klinischen Routinebetrieb bei dem Verdacht auf einen MI bestimmt werden. Die Enzyme sind ihrer zeitlichen Folge aufgeführt (40). Die sensibelsten und spezifischsten Enzyme sind die Troponine T und I. Sie sind bei einem ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI) und einem Non-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt (NSTEMI) erhöht und normalisieren sich nach etwa 3 Wochen in Anhängigkeit von unter anderem ihren maximalen Anstieg. Das Myoglobin ist der schnellste Marker, jedoch kann dieser auch beim Untergang von anderen quergestreiften Muskelzellen im Serum vorkommen. Die Kreatininkinase vom Myokardtyp (CK-MB) und die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) steigen ebenfalls nach dem Untergang von Myozyten an und normalisieren sich nach mehreren Tagen. Die Laktat-Dehydrogenase (LDH) steigt im Serum am spätesten an und zeigt damit den postakuten Verlauf. Die Marker können als Basisdiagnostik eines Myokardinfarktes und dessen Verlauf genutzt werden und erlauben mit gewissen Einschränkungen auch eine Prognosebeurteilung (28).

Enzyme	Anstieg (h)	Maximum (h)	Normalisierung (h)
Myoglobin	*2-6*	*6-12*	*24*
Troponin T	*3-8*	*12-96*	*288*
CK-MB	*3-12*	*12-24*	*72-144*
GOT	*6-12*	*18-36*	*72-144*
LDH	*6-12*	*48-144*	*240-480*

Tabelle 5: *Zeitlicher Anstieg, die maximale Konzentration und Normalisierung einiger der im Rahmen eines Herzinfarktes erhöhten Enzyme, angegeben in Stunden.*

1.3.3 Elektrokardiographie

1.3.3.1 Ruhe-EKG

Zum Ausschluss einer KHK im chronischen Stadium hat ein Ruhe-EKG keine besonders sensitive oder spezifische Aussagekraft. Bei schweren Formen der KHK verbleibt das Ruhe-EKG zu 50 % ohne pathologischen Befund. Hinweise auf eine KHK können Infarktnarben sowie Überleitungs- oder Repolarisationsstörungen geben (44).

Als klassische Infarktzeichen und als sehr spezifisch im Zusammenhang mit einer AP Symptomatik gilt eine ST-Elevation oder eine T-Erhöhung. Diese lassen sich in dem Zeitraum von einigen Minuten bis Stunden nach einem STEMI diagnostizieren. Bei einem NSTEMI werden in vielen Fällen keine Veränderungen beobachtet. Aus der Lokalisation einer ST-Strecken-Hebung oder Senkung im EKG kann ungefähr abgeleitet werden, in welchem Areal die Ischämie vorliegt. Wegen der großen anatomischen Variation der Koronarien lässt sich jedoch keine sichere Aussage darüber treffen, welches Gefäß betroffen ist (28).

1.3.3.2 Belastungs-EKG

Wie beim Ruhe-EKG kann auch das Belastungs-EKG eine Minderperfusion anzeigen. Patienten mit einer mittelgradigen bis hochgradigen Stenose (Sehe **Tabelle 1**, Seite 6) können dabei auch anginöse Symptome entwickeln, die von EKG-Veränderungen begleitet sein können. Die Aussagekraft des Belastungs-EKGs ist dabei umso höher, je näher der Patient an die altersabhängige Ausbelastungsherzfrequenz (220 - Lebensalter x 0,85) herankommen kann. Der diagnostische Wert der Untersuchung ist begrenzt, und ein negatives Belastungs-EKG kann eine KHK nicht ausschließen (92).

1.3.4 Echokardiographie

1.3.4.1 Echokardiographie in Ruhe

Man unterscheidet die transösophageale- und die transthorakale Technik. Die Verfahren ermöglichen es die Kammern, Vorhöfe und die Klappen darzustellen. Herzkranzgefäße lassen sich nicht standardisiert darstellen. Dyskinetische-, akinetische- und hypokinetische Areale können auf eine Stenose der Koronararterien oder einen durchgemachten Infarkt hinweisen (28).

1.3.4.2 Stressechokardiographie

Eine Echokardiographie in Kombination mit einer dynamischen oder pharmakologischen Belastung dient der Untersuchung der Durchblutung des Myokards. Patienten mit einer mittel- bis hochgradigen Stenose (**Tabelle 1**, Seite 6) zeigen hierbei Wandbewegungsstörungen. Ein Stressecho dient dementsprechend einem indirekten Nachweis einer KHK (28). Die Spezifität von induzierbaren Wandbewegungsstörungen bei einer pharmakologischen Belastung liegt bei 85 %, und damit höher als bei einem Belastungs-EKG (102).

1.3.4.3 Intrakoronare Bildgebung

Der Intravaskulärer Ultraschall (IVUS) und die auf Infrarotlicht basierte optische Kohärenz Tomographie (OCT) ermöglichen im Rahmen einer Koronarangiographie (**Abschnitt 1.3.9**) eine morphologische Beurteilung des Lumens und der Wand der Koronararterien. Sie dienen zur Charakterisierung von Plaques und Stenosen sowie zur Auswahl und Positionierung von Stents. Darüber hinaus gelten sie als wichtige Verfahren zum Differenzieren von stabilen und instabilen Plaques sowie zum Erforschen des KHK Verlaufs (67, 37).

1.3.5 **Thorax Röntgen**

Mithilfe eines Röntgenbildes des Brustkorbes lässt sich das Herz darstellen. Ein möglicher Aufstau vor dem Herzen und eine Herzvergrößerung sowie Verkalkungen der Wand und Klappen können diagnostiziert werden. Aussagen zum Vorliegen einer KHK sind mit dieser Technik jedoch nicht möglich (28).

1.3.6 **Magnet Resonanz Tomographie**

Die Magnet Resonanz Tomographie (MRT) eignet sich zur Viabilitätdiagnostik, der hämodynamischen Bedeutung von Klappenvitien, zur Diagnostik einer Myokarditis und ermöglicht es, Aussagen über Gefäßanomalien und den Myokardstoffwechsel treffen. Im Vergleich zu einer CT-Koronarangiographie **(Abschnitt 1.3.8)** ist das Erstellen eines MRT-Bildes jedoch im höheren Maße abhängig vom Protokoll und der anwenderspezifischen Erfahrung. Wegen des erforderlichen zeitlichen Aufwandes und der begrenzten Verfügbarkeit der Geräte eignet sich das Verfahren jedoch nicht zur Diagnostik eines akuten Koronarsyndroms (64, 103).

1.3.7 Nuklearmedizinische Verfahren

Nuklearmedizinische Untersuchungen zur KHK Diagnostik sind die Myokardperfusionsszintigraphie, die Radionuklidventrikulographie (RNV) und die ^{18}F-Fluorodeoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie (18-FDG-PET). Die Verfahren dienen der Vitalitätsdiagnostik des Myokards und lassen eine Aussage über die Reversibilität von Durchblutungsstörung zu (22).

Die Myokardszintigraphie kann sowohl in Ruhe und unter Belastung durchgeführt werden. Das Verfahren dient zur Diagnostik der Stoffwechsellage und der Durchblutung des Myokards und es lässt somit Aussagen über die Relevanz und der Belastungsabhängigkeit einer Ischämie zu. Hinsichtlich der Sensitivität ist eine Myokardszintigraphie einer Stressechokardiographie vorzuziehen (15).

Bei einer RNV werden die Erythrozyten radioaktiv markiert wodurch Aussagen über die Ejektion Fraktion und somit der Ventrikelfunktion möglich werden. Zurzeit wird das Verfahren hauptsächlich zur Diagnostik von Klappenvitien, Shuntvitien und Herzinsuffizienz genutzt (22).

Ein 18-FDG-PET lässt die Glucoseaufnahme des Myokards darstellen und es lassen sich ischämischen Arealen und Narbengewebe abbilden. Da Studien zu atherosklerotischen Plaques eine vermehrte Glucoseaufnahme zeigten, ergibt sich ein weiterer diagnostischer Anwendungsbereich (101). Die Sensitivität und Spezifität des KHK-Nachweises liegen bei annähernd 90 % (28).

Wegen der begrenzten Verfügbarkeit der Geräte und des hohen zeitlichen Aufwands (von bis zu 3 Stunden) dienen die Verfahren zurzeit primär zur weiteren Therapieplanung und werden nicht zur Diagnostik bei akutem Koronarsyndrom eingesetzt (22).

1.3.8 Computertomographie der Koronarien

Die CT-Koronarangiographie (CTCA) ist ein minimalinvasives Verfahren zur Darstellung der Herzkranzgefäße ohne die Notwendigkeit einer arteriellen Punktion und des Einführens von Kathetern. Das Verfahren ermöglicht außer der Darstellung der Koronarien ein Bestimmen der Densität und des Ausmaßes von Kalkeinlagerungen (91). Eine Differenzierung zwischen einem stabilen- und instabilen Plaque ist nicht möglich (41, 96).

Die durchschnittliche Strahlendosis einer CTCA konnte nach *Stocker et al.* (Stand 2017) in den vergangenen 10 Jahren um 78 % verringert werden (109). Abhängig von der Durchführung der EKG-Synchronisation, ist die Strahlendosis bei retrospektivem höher und bei prospektivem EKG-Gating ähnlich wie die bei einer Koronarangiographie (KA) (32, 43). Insbesondere bei jüngeren Patienten und Frauen wurde zumindest nach älteren Berechnungen eine höhere Anzahl von Krebserkrankungen nach CTCA vorhergesagt (26). Bezüglich der Kontrastmittelgabe und der Auswirkung auf die Nierenfunktion gilt für die CTCA das gleiche wie für die KA (62). Die Untersuchung dauert im Vergleich zu einer KA bis zu 30 Minuten länger. Der Vorteil einer CTCA besteht in der relativ einfachen Durchführung und hohen Aussagekraft auf Grund einer guten Bildqualität. Voraussetzung ist jedoch das Vorliegen einer niedrigen Herzfrequenz. Aktuelle Indikationen sind die Beurteilung von Herzkranzgefäßen vor Herzklappeninterventionen, Brustschmerzen bei niedriger Wahrscheinlichkeit für eine KHK, Perikardverkalkung, Gefäßanomalien und Quantifizierung von Koronarkalk (91). Eine englische Studie von *Dreisbach et al.* (Stand 2018) beschrieb die Schwierigkeit das CTCA standardisiert zur Diagnostik einzusetzen, da aktuell nur eine begrenzte Anzahl an CTCA Geräten und geschultem Personal zur Verfügung stehen (25).

Mehrere internationale Studien zeigten, dass nach einer CT-Angiographie in bis zu 50 % der Fälle eine konventionelle Angiographie folgte. Die Indikation dafür war eine unzureichende Bildqualität der CTCA oder eine bestehende KHK, bei der interveniert werden musste. Diese doppelte Diagnostik führte bei den Patienten zu einer erhöhten Strahlenbelastung und höheren Gesamtkosten.

Der positive- und negative prädiktive Wert der CTCA liegen bei 91 % respektive 83 %, dagegen wird das Identifizieren von funktionell relevanten Stenosen als „schwache diagnostische Evidenz“ beurteilt. Der Health-Technology-Assessment-Bericht (HTA, Stand 2012) belegte, dass die CTCA der KA in Sensitivität, Spezifität sowie hinsichtlich ihres prädiktiven Wertes unterlegen ist (32). Da eine CTCA keine sofortige Therapie ermöglicht, kann das Verfahren die KA nicht ersetzen und wird zur alleinigen Diagnostik nicht empfohlen (1, 69, 77, 86, 91).

1.3.9 **Herzkatheter Untersuchung**

Diagnostische Herzkatheter Untersuchungen umfassen die selektive Koronarangiographie (KA), die Lävokardiographie, der Rechtsherzkatheter mit Druck- und Sauerstoffsättigungsbestimmung des rechten Herzens und der Pulmonalisarterie sowie die Druckmessung im linken Ventrikel und in der Aorta (28).

Eine Koronarangiographie dient als diagnostischer Goldstandard bei der KHK, insbesondere wenn funktionelle Verfahren wie die FFR (oder iFR, DFR) sowie morphologische Verfahren wie das IVUS/OCT damit verbunden werden. Das invasive Verfahren dient der Darstellung der Koronarien und deren Kollateralen in einem zweidimensionalen Bild. Die Lokalisation und der Schweregrad einer Stenose kann erfasst und die Art der Revaskularisierung bestimmt werden (125). Der Eingriff dauert in der Regel weit weniger als 60 Minuten und erfordert keine Narkose (54). Außerdem können die FFR (iFR, DFR) durch prä- und poststenotisches Druckmessen berechnet werden wodurch Aussagen über die hämodynamischen Bedeutsamkeit der Gefäßpathologie möglich werden (87, 116). Vorteile des iFR (DFR) Verfahrens liegen zum einen in dem erforderlichen vergleichsweise kürzeren Zeitaufwand und zum anderen in dem Wegfallen von vasodilatatorischen Substanzen und den damit verbundenen Nebenwirkungen. *Götberg et al.* (2017) verweist auf die hohe diagnostische und prognostische Relevanz der iFR in der Zukunft (34, 35).

Durch einen arteriellen perkutanen Zugang wird ein Katheter bis zu den Koronarien vorgeschoben und positioniert. Über den Katheter wird ein Kontrastmittel in die Koronarien verabreicht und die Gefäße werden mit Hilfe von Röntgenstrahlen dargestellt. Der wichtigste Vorteil einer KA gegenüber allen anderen Verfahren ist die Möglichkeit der sofortigen perkutanen Koronarintervention (PCI) mit unmittelbare Revaskularisierung durch einen über Seldinger-Technik eingeführten Ballonkatheter und Stent (125).

Die TIMI-Klassifikation (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) des Koronarflusses während einer Kontrastmittelgabe ist in **Tabelle 6** gelistet. Ziel einer PCI im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes ist die vollständige Reperfusion entsprechend dem TIMI Grad 3.

Grad	Charakteristika
0	keine Perfusion
1	kein vollständiges Anfärben der distalen Gefäßanteile, distal der Stenose
2	verzögertes, vollständiges Anfärben der distalen Gefäßanteile.
3	schnelle vollständige Perfusion des Gefäßes.

Tabelle 6: *Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Klassifikation, Grad 0-3, zur Beurteilung des Koronarflusses bei intrakoronarer Kontrastmittelgabe im Rahmen einer Koronarangiographie.*

Die Funktion und Morphologie des linken Ventrikels lässt sich in der sogenannten Lävokardiographie darstellen. Durch einen retrograd in den linken Ventrikel gelegten sogenannten Pigtail-Katheter wird Kontrastmittel injiziert. Außer der Größe, Form und Funktion des linken Ventrikels lassen sich der enddiastolische und systolische Druck und das Ausmaß einer Mitralklappeninsuffizeins bestimmen (91).

Komplikationen der Herzkatheter Untersuchung treten in ca. 1 % der Fälle auf, wobei man vier Gruppen unterscheidet: kontrastmittelassoziierte-, lokale- (an der Punktionsstelle), Herzrhythmusstörungen und vaskuläre Komplikationen (28). Tödliche Komplikationen treten selten auf (Häufigkeit 0,08 %) (112). Ein erhöhtes Komplikationsrisiko besteht bei Patienten mit akutem Herzinfarkt, einer Hauptstammstenose der linken Koronararterie, schlechter Pumpfunktion des linken Ventrikels, einer Nierenfunktionseinschränkung und bei anderen extrakardialen Begleiterkrankungen (54).

1.3.10 Entwicklung der Koronarangiographie

Abbildung 3 zeigt die Anzahl der Koronarangiographien (KA) und perkutanen Koronarinterventionen (PCI) pro Million Einwohner in den Jahren 2001, 2008 und 2014 für Schweden (SE) und Deutschland (DE). In Schweden stieg die Zahl der Koronarangiographien von 2 982 im Jahre 2001 auf 4 329 im Jahre 2014 (49). Dies entspricht über den Zeitraum von 13 Jahren einem Zuwachs von annähernd 30 %. Ausgehend von einem in Deutschland bereits 2001 höherem Niveau, ergab sich 2008 mit annähernden 40 % mehr Untersuchungen innerhalb von sieben Jahren ein vergleichsweise höherer Anstieg. Deutsche Zahlen für 2014 lagen zum Zeitpunkt des Schreibens dieser Arbeit nicht vor (16).

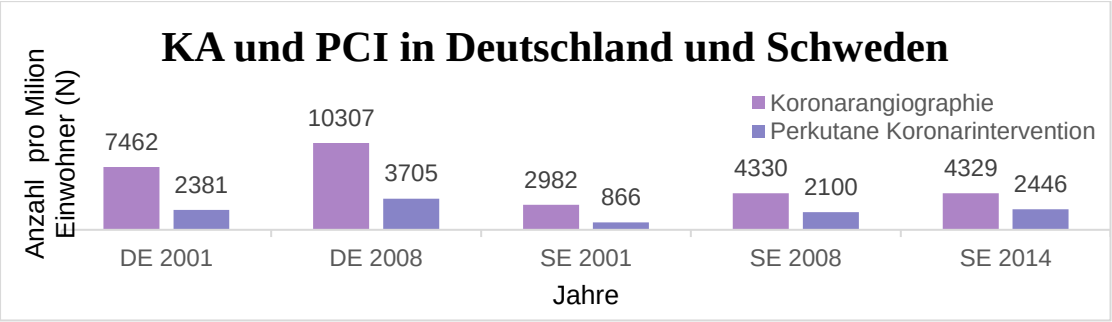


Abbildung 3: *Darstellung der Anzahl Koronarangiographien (KA) und perkutanen Koronarintervention (PCI), per 1 Million Einwohner, in Deutschland (DE) und Schweden (SE) im Jahre 2001/'08/'14.*

Abbildung 4 stellt die prozentuelle Rate der PCI per Angiographien in Schweden und Deutschland in den Jahren 2001, 2008 und für Schweden auch für 2014 dar. Für beide Länder zeigt sich eine kontinuierliche Zunahme der PCI per Angiographien wobei Schweden eine deutlich höhere Interventionsfrequenz hat als Deutschland.

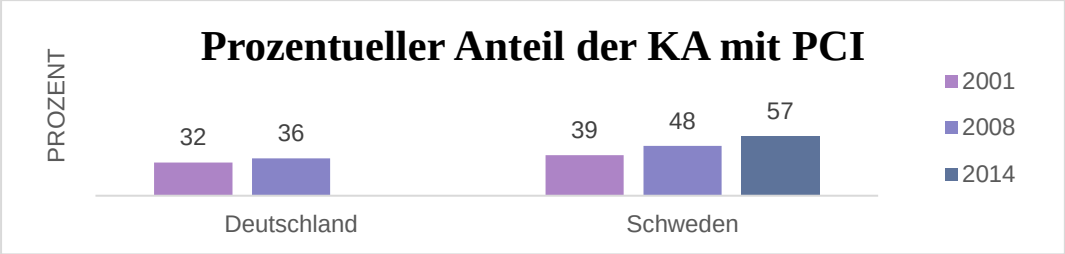


Abbildung 4: *Prozentuale Darstellung der Anzahl perkutanen Koronarintervention (PCI) per Koronarangiographie (KA) in Deutschland im Jahre 2001/'08 und in Schweden im Jahre 2001/'08/'14.*

Abbildung 5 zeigt den prozentualen Zuwachs der Anzahl normaler Angiographien (Ausschluss einer signifikanten koronaren Herzkrankheit) in den Jahren 2003-2015 für das Krankenhaus in Kalmar und für Schweden (49). Verlässliche Zahlen für Deutschland liegen nicht vor, vor dem Hintergrund der Inzidenz der KHK und der Herzkatheter Zahlen kann aber von 40- bis 50 % normaler Untersuchungen ausgegangen werden (23).

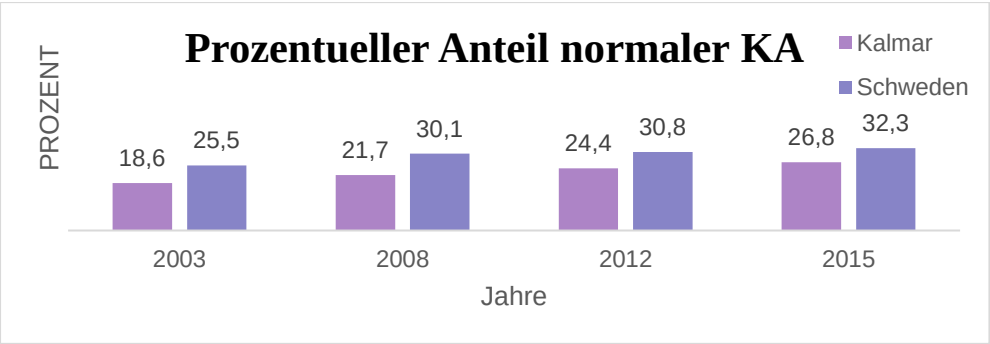


Abbildung 5: *Prozentuale Darstellung der Anzahl normaler Koronarangiographien (KA) per durchgeführten KA in Kalmar und Schweden im Jahren 2003/'08/'12/'15. Quelle: SWEDEHEART*

Abbildung 6 stellt den Trend der Angiographien, der Bypass Operationen (CABG) und der PCI im Zeitraum von 1982 bis 2015 in Schweden dar. Während die Zahl der Angiographien und PCI stark zunahm, wurde bei Bypass Operationen eine kontinuierliche Abnahme verzeichnet.

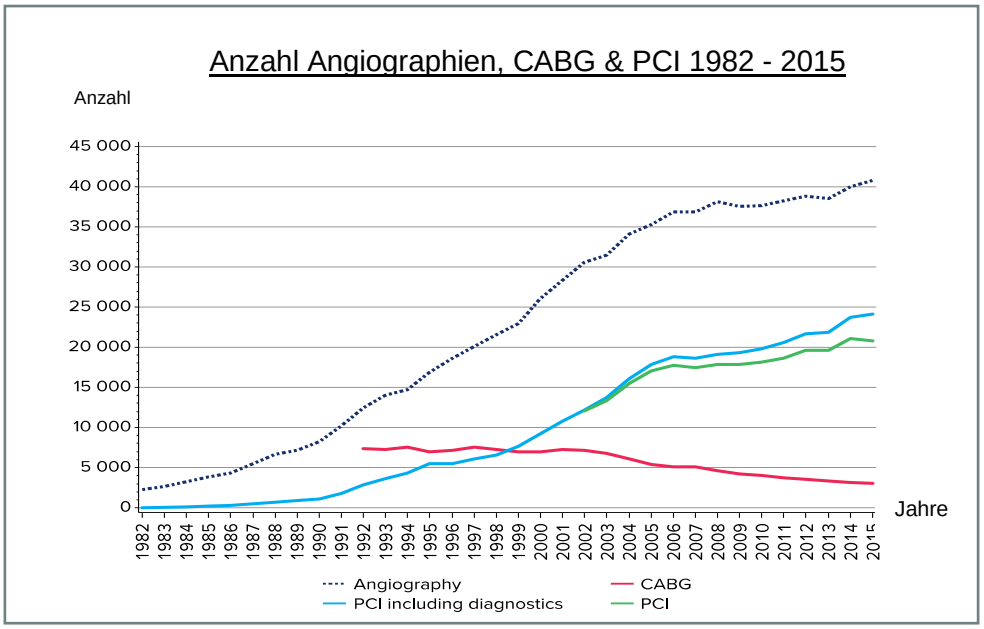


Abbildung 6: *Trend der Anzahl der Angiographien, Bypass Operationen (CABG) und perkutanen Koronarintervention (PCI) aus den Jahren 1982-2015 in Schweden. Quelle: Annual Report 2016, SCAAR*

Die Produktionszahlen der deutschen Herzkatheterlabore werden seit 1985 von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie veröffentlicht. Im Jahre 2008 waren an 556 Standorten 765 Katheterlabore in Betrieb (16). Bei einer Bevölkerung von 82,11 Millionen (Stand 2008) ergibt sich daraus eine Anzahl von 9,3 Laboren pro Million Einwohner (108). Im Vergleich hierzu gab es im Jahre 2008 in Schweden 30 Kliniken mit 63 Laboren (115). Bei einer Einwohneranzahl von 9,25 Millionen beträgt die Anzahl damit 6,8 Katheterlabore pro Million Einwohner (104). Damit stehen der schwedischen Bevölkerung 27 % weniger Herzkatheterlabore zur Verfügung.

Die Rate der Komplikationen der Koronarangiographien in Schweden blieb in den vergangenen zehn Jahren konstant und die Mortalität betrug 0,6 %. Die Indikationen zur Koronarangiographie und zur PCI haben sich gewandelt. 1992 wurden nur 4 % der PCI bei der Indikation eines Myokardinfarktes durchgeführt. Neun Jahre später lag die Rate schon bei 15 %. Eine Veränderung zeigte sich ebenfalls bei der Wahl des Punktionsortes. Daten des SCAAR aus den Jahren 2003-2005 zeigen das Nutzen der A.radialis in 14 % und aus den Jahren 2012-2015 in 81 % der Fälle (49).

1.4 HINTERGRUND DER FRAGESTELLUNG

Im Interesse des Patienten und des Gesundheitssystems liegt es, unnötige Eingriffe zu vermeiden. Trotz der hohen Frequenz der Koronarangiographien liegen nur wenige Studien zur Frage der Sinnhaftigkeit einer zweiten KA nach initial normaler Untersuchung vor.

In der **Tabelle 7** sind die Daten aus den vorliegenden Studien zusammengefasst, die zum Themenbereich wiederholte Angiographien an Patienten mit normalen oder atherosklerotische Koronarien durchgeführt wurden. Die Kolumne **Zeit** entspricht der Anzahl von Monaten zwischen der ersten und zweiten Angiographie. Insgesamt wurden bei 733 Patienten mit initial normalen Gefäßen eine weitere KA durchgeführt. **529** dieser Patienten (72 %) hatten bei der zweiten Untersuchung nach 51-180 Monaten weiterhin normale bzw. atherosklerotische Gefäße. Zu diesem Zeitpunkt hatten durchschnittlich 28 % dieser Gruppe eine KHK.

Vor dem Hintergrund der Bedeutung dieser Daten stellt sich die Frage, ob signifikante klinische Charakteristika herausgearbeitet werden können, die ein Unterscheiden von Patienten mit weiterhin normalen Kranzgefäßen von solchen mit entwickelter KHK ermöglichen.

	1. KA			**2. KA**				**ZEIT**
STUDIEN	Anzahl Patienten	Gesund N	A	Anzahl Patienten	Gesund N	A	Anzahl gesunder Patienten bei der zweiten KA n (%)	Monate zwischen 1. und 2. KA
A (82)	*733*	*46*	*16*	*62*	*27*	*3*	*30 (48,4)*	*180*
B (71)	*413*	*20*	*31*	*51*	*17*	*15*	*32 (62,7)*	*120*
C (39)	*6 800*	*27*	*17*	*44*	23	*7*	*30 (68,1)*	*156*
D (21)	-	*101*	*38*	*24*	*18*	*4*	*22 (91,7)*	*60*
E (88)	*10 366*	-		*17*	*15*		*15 (88,2)*	*120*
F (66)	*8 630*	*2 025*	*838*	*48*	*22*	*19*	*41 (85,4)*	*108*
G (100)	*25 000*	*6 068*		*162*	*87*	*10*	*97 (60)*	*51*
H (124)	*43 351*	-		*189*	*154*		*154 (81)*	*60*
I (4)	*20 000*	*5 032*		*136*	*108*		*108 (79)*	*96*
SUMME	**115 293**			***733***			***529 (72)***	

Tabelle 7: *Resultate von neun Studien (A – I) zu wiederholten Koronarangiographie (KA) nach initial normalen Gefäßen. Gezeigt werden die Anzahl der jeweils gesunden Patienten mit normalen bzw. atherosklerotischen Gefäßen zeitlich zur ersten und zweiten KA. Bei der zweiten KA hatten insgesamt 72 % weiterhin gesunde Gefäße. N=Normale Gefäße. A=Atherosklerose, ohne signifikante Stenosen.*

2 FRAGESTELLUNG

Regionale Daten des SCAAR aus Kalmar aus dem Zeitraum vom 01.01.2003 bis zum 30.09.2015 werden zur Klärung der unten aufgelisteten Fragestellungen ausgewertet. Über die in SCAAR registrierten Daten hinaus werden die Patientenakten für eine weiterführende Auswertung herangezogen. Ferner werden sämtliche Koronarangiographien in diesem Zeitraum, die einen „Ausschluss KHK“ zeigten, erneut bewertet.

Welche klinischen Charakteristika, Risikofaktoren und Indikationen haben:

- Patienten, die wiederholt zu Angiographien kommen und normale Gefäße aufweisen?
- Patienten, die ausschließlich zu einer primären und zu einer sekundären Angiographie kommen, bei beiden Untersuchungen jedoch normale Koronarien aufweisen?
- Patienten mit normalen und minimal veränderten Herzkranzgefäßen?
- Patienten, die bei einer wiederholten Angiographie eine KHK entwickelt haben?

Nationale Daten des SCAAR aus dem Zeitraum vom 01.01.1989 bis zum 30.09.2015 werden zur Beantwortung folgender Fragestellungen herangezogen werden:

- Bestehen Unterschiede in klinischen Charakteristika und Risikofaktoren zwischen angiographierten Patienten mit normalen und Patienten mit pathologischen Gefäßen?
- Wie viele Patienten haben nach der ersten und weiteren Angiographie eine KHK entwickelt? Gibt es signifikante Faktoren, die Patienten mit Pathologien von denen ohne Pathologien unterscheidet? Wie erfolgte die Behandlung von Patienten mit Stenosen? Bestehen Unterschiede bei der Indikation zur Angiographie?
- Wie ist die Prognose der Patienten mit normalen Gefäßen und wiederholten Angiographien?

3 METHODEN

3.1 AUFBAU DES SCHWEDISCHEN REGISTERS SWEDEHEART

SWEDEHEART (***S**wedish **W**eb system for **E**nhancement and **D**evelopment of **E**vidence-based care in **H**eart disease **E**valuated **A**ccording to **R**ecommended **T**herapies*) besteht aus folgenden sechs Register (Stand 2015):

- *RIKS-HIA* (Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive care Admission), mit Informationen zur Behandlung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom.
- *SEPHIA* (Secondary Prevention after Heart Intensive Care Admission), mit Information zu sekundärprophylaktischen Behandlung.
- *SCAAR* (Swedisch Coronary Angiography and Angioplasty Registry), dem Register mit Information zur invasiven Diagnostik und Behandlung.
- *Swedisch Cardiac Surgery Registry*, mit Information zur herzchirurgischen Behandlung.
- *Percutaneous Valve Registry*, mit Information zur perkutanen Klappenintervention.
- *Swedish Cardiogenetic Registry*, mit Information zu hereditären Herzerkrankungen.

RIKS-HIA wurde 1991 in Linköping gegründet. Aus RIKS-HIA entwickelte sich SEPHIA, 1992 entstand das Herzchirurgie Register und sechs Jahre später wurde SCAAR gegründet. 1995 wurden RIKS-HIA und SEPHIA zu nationalen Registern, die sämtliche Krankenhäuser umfassen. RIKS-HIA, SEPHIA, SCAAR und das Herzchirurgie Register wurden 2009 zusammengeführt und in SWEDEHEART umbenannt. Das Klappenintervention Register wurde im Jahr darauf gegründet und hieß anfangs TAVI (Transcatheter-Aortic-Valve-Implantation). Im Jahre 2015 wurde das Genetische Register hinzugefügt (50).

SWEDEHEART dient einer landesweiten kontinuierlichen Qualitätssicherung. Es beinhaltet Informationen aus sämtlichen Krankenhäusern die Patienten mit Herzerkrankungen behandeln. Die Daten werden nach jedem Eingriff oder Patientengespräch, zeitnah online in das Register eingegeben. SCAAR

SWEDEHEART dient der Qualitätssicherung und -verbesserung, Versorgungsforschung und inzwischen auch der Durchführung randomisierter Studien. So lassen sich z. B. Vergleiche zwischen einzelnen Krankenhäusern und Regionen durchführen. Jeder Zugangsberechtigte hat die Möglichkeit, auf die Daten zuzugreifen und mit diesen zu arbeiten. Da die Anzahl wissenschaftlicher Veröffentlichungen, die auf den Registerdaten basieren, inzwischen bei > 1000 liegt, kann auf diese im Rahmen dieser Arbeit nicht im Einzelnen eingegangen werden.

Unterstützung erhält SWEDEHEART von der *Swedish Society of Cardiology*, der *Swedish Society of Thoracic Radiology*, der *Swedish Society of Thoracic Surgery* und der *Swedish Heart Association*. Finanziert wird das Register von dem ***S**wedish **A**ssociation of **L**ocal **A**uthorities and **R**egions* (SALAR) und dem schwedischen Staat. Das Register wird im Uppsala Research Center verwaltet und stetig weiterentwickelt (118).

Das SCAAR enthält zum Zeitpunkt des Schreibens dieser Arbeit 182 Variablen **(Anhang 1)** sämtlicher Patienten wie zum Beispiel Risikofaktoren, Koronarbefunde, Behandlungen und Komplikationen. Patienten können der Registrierung widersprechen, jedoch kommt dies in der Praxis nicht vor. Die in Schweden obligatorische Personennummer ermöglicht auch das Zusammenführen der unterschiedlichen Register mit sämtlichen im System erfassten Daten. Jedem in Schweden registrierten Individuum ist eine Personennummer zugeteilt, die im täglichen Leben, u. a. bei Bankgeschäften, in der Kommunikation mit Behörden und im Geschäftsleben angegeben wird. Sie besteht aus dem Geburtsdatum und vier weiteren Zahlen. Die dritte „X-Zahl“ von links besagt, ob es sich bei der Person um eine Frau (gerade Zahlen) oder einen Mann (ungerade Zahlen) handelt. Auch vorrübergehend in Schweden gemeldete Bürger erhalten eine Personennummer. Bei Unterbrechen ihres Aufenthalts und späterer erneuter Einreise kann es allerdings dazu kommen, dass sie unter einer neuen Nummer geführt werden (106).

Durch das Erfassen jeder Angiographie wird es möglich, Patienten mit normalen und minimal veränderten Gefäßen mit Patienten mit einem pathologischen Befund zu vergleichen. In der lokalen Studie aus Kalmar wurden alle Daten von Patienten erfasst, die im Zeitraum vom 01.01.2003 bis zum 30.09.2015 angiographiert wurden. In der nationalen Studie wurden die vom 01.01.1989 bis zum 30.09.2015 vorgenommenen Angiographien einbezogen. Der Zugang zum Datenregister wurde bei der Regionalen

Ethik Kommission in Linköping, Schweden, beantragt und am 19.08.2015 bewilligt (Nr. 2015/267-31).

Die Parameter, die in SCAAR nicht erfasst werden, wurden aus der elektronischen Patientenakte (in der Region Kalmar wird das so genannte COSMIC System verwendet, CAMBIO Healthcare System A, Stockholm) entnommen. Dabei wurden die Laborwerte, Belastungs-EKGs, Szintigraphie- und Echokardiographiebefunde der Patienten zum Zeitpunkt der zweiten Angiographie ausgewertet. Bei der Datenanalyse wurden NSTEMI und instabile AP in einer Gruppe zusammengefasst. Die linksventrikuläre Funktion wurde auf Basis der Echokardiographie oder der Ventrikulographie bestimmt. Hinsichtlich des Belastung-EKGs wurde die maximale Leistung in Watt, eine AP und die EKG Veränderungen (ST-Strecken Veränderung, Überleitungsstörungen und Arrhythmien) ausgewertet. Die Myokarddurchblutung wurde anhand einer Szintigraphie in Ruhe und Belastung geprüft.

Bei der Dateneingabe in das SCAAR wird, soweit keine Stenosen ≥50 % vorliegen, nicht zwischen normalen Gefäßen und Atherosklerose unterschieden. Sämtliche Koronarangiographien der Kalmar-Patienten wurden erneut bewertet, auch wenn im Befund schon zwischen normalen Gefäßen und Atherosklerose unterschieden worden war (Datenbank Sectra PACS: Doktorand und Betreuer) (Beispiel in **Abbildung 7**). Die Mortalität wurde dem schwedischen Bevölkerungsregister entnommen.

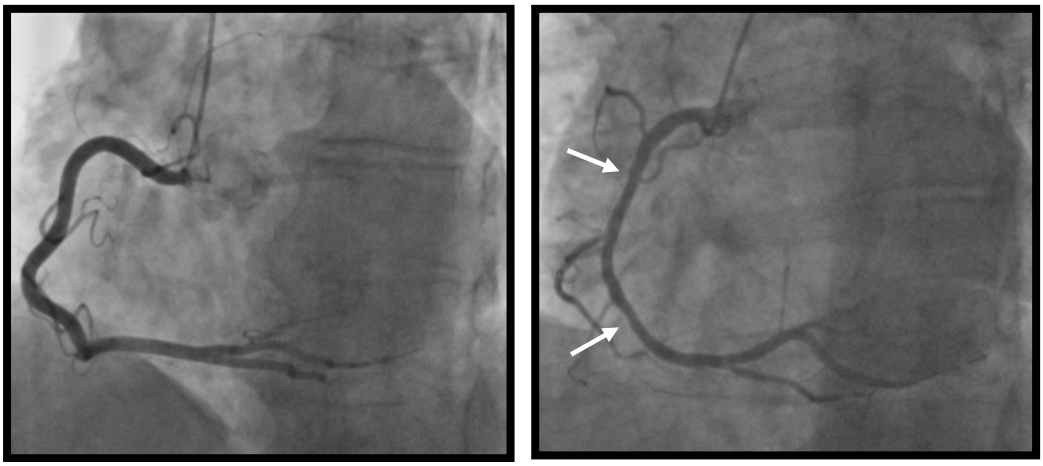


Abbildung 7: *Koronarangiographie einer normalen (links) und atherosklerotischen (rechts, die Stenosen sind mit Pfeilen markiert) rechten Koronararterie. Quelle: Krankenhaus Kalmar*

Insgesamt 21 Patienten wurden aus der Kalmar Studie ausgeschlossen, da es sich entweder um Asylsuchende oder um Touristen handelte. Sichere Informationen darüber, ob diese Gruppe nach der ersten Angiographie am Kalmar Krankenhaus weitere Untersuchungen in ihrem Heimatland durchlaufen hatten, waren nicht einzusehen und man wäre nur mit unverhältnismäßig hohem Aufwand an die Ergebnisse gekommen.

Aus der nationalen Kohorte mussten 415 Personen von der weiteren Analyse ausgeschlossen werden, da ihre Registrierung Widersprüche aufwies: trotz eines unauffälligen Befundes war eine PCI oder Bypass Operation vorgenommen worden. Hierbei kann es sich um untersuchungsbedingte Komplikationen oder Fehlregistrierungen handeln. Patienten, die erstmalig für krank erklärt wurden, wurden auch in der Folge als krank bewertet. Daten aus den früheren Jahren der Studie fehlten oft, da das SWEDEHART noch nicht an allen heute existierenden Krankenhäusern genutzt wurde. Diese fehlenden Daten gingen als nicht gewertet oder als unbekannt in die Studie ein und wurden bei der Berechnung von Mittelwerten und prozentuellen Anteilen ausgeschlossen.

3.1.1 Definitionen

Eine normale Koronarangiographie wurde als Untersuchung ohne Stenosen ≥ 50 % definiert („gesund“). Patienten mit mindestens einer Stenose ≥ 50 % wurden als „krank“ definiert. In der nationalen Kohorte stand eine „PCI ad hoc“ für eine Druckmessung, Ballondilatation oder Stentimplantation. In der Kohorte aus Kalmar konnten diese Kategorien unterschieden werden. Patienten, die zum Zeitpunkt der ersten Angiographie einen Diabetes mellitus hatten, wurden als Diabetiker analysiert. Als Ex-Raucher galten Patienten, die seit mindestens einem Monat vor der KA nicht geraucht hatten. In der nationalen Studie wurden Ex-raucher und Raucher in einer gemeinsamen Variabel erfasst. Bei Variablen, die nicht obligatorisch sind, existierte außer der „Ja und Nein Gruppe“ eine Gruppe mit Status „Unbekannt“. Als psychische Erkrankungen wurden Demenz, Depression, Schizophrenie, Angstzustände und Wahnvorstellungen definiert. Als rheumatische Erkrankungen galten rheumatische Arthritis, Sjögren Syndrom, Gicht, Psoriasis vulgaris, Lupus erythematodes und die granulomatöse Polyangitis. Indikationen zur KA wurden in der nationalen Studie als „andere“ registriert im Falle von Dissektion, Forschung, eines Herzstillstands oder einer mechanischen Komplikation, da diese äußerst selten vorkamen (< 1 %).

3.1.2 **Statistik**

Die Statistik wurde mit dem Programm STATISTICA (StatSoft EUROPE, Hamburg) ausgewertet. Vergleiche zwischen zwei Gruppen erfolgten mit dem Mann-Whitney-U-Test. Bei Tabellen mit drei Gruppen wurden kontinuierliche Variablen mit dem Kruskal-Wallis ANOVA untersucht. Kategorischer Variablen wurden in Vierfeldertafeln aufgeteilt und anschließend mit dem Chi^2-Test analysiert. Ein p-Wert < 0,05 wurde als signifikant bewertet.

Die Darstellung kontinuierlicher Variablen erfolgte anhand des Medianwertes, des Mittelwertes mit Standardabweichung und den maximalen und minimalen Werten (Spannweite). Die kategorischen Variablen wurden anhand ihres prozentualen Vorkommens beschrieben. Die Kaplan-Meier-Kurve wurde zur Darstellung der Mortalität der Gruppen in Abhängigkeit von der Zeit analysiert.

4 ERGEBNISSE

4.1 KALMAR STUDIE

Am Krankenhaus in Kalmar wurden in der Zeit von dem 01.01.2003 bis zum 30.09.2015 an insgesamt 12 197 Patienten Untersuchungen durchgeführt. Davon entfielen 6 708 auf Angiographien, 5 460 auf ad hoc PCIs (zeitgleiche Diagnostik und Intervention) und 29 auf elektive PCIs. Das Flussdiagram (**Abbildung 8)** gibt einen Überblick über die Zahl der untersuchten Patienten und zeigt den Anteil mit normalen Gefäßen (Gesund) bzw. mit pathologischen Befund (Krank). 3 166 Patienten hatten bei der ersten Angiographie normale Gefäße, 9 031 pathologische Befunde. Die Gruppen N und P umfassen die Patienten, die nur einmal angiographiert wurden. Von den 3 166 Patienten, die bei der ersten Angiographie gesund waren, wurden 227 ein zweites Mal angiographiert. Davon waren 159 Patienten gesund (Gruppe NN) und 68 Patienten krank (Gruppe NP). Dreizehn der Gesunden wurden ein drittes Mal und ein Patient ein viertes Mal angiographiert, alle waren weiterhin gesund.

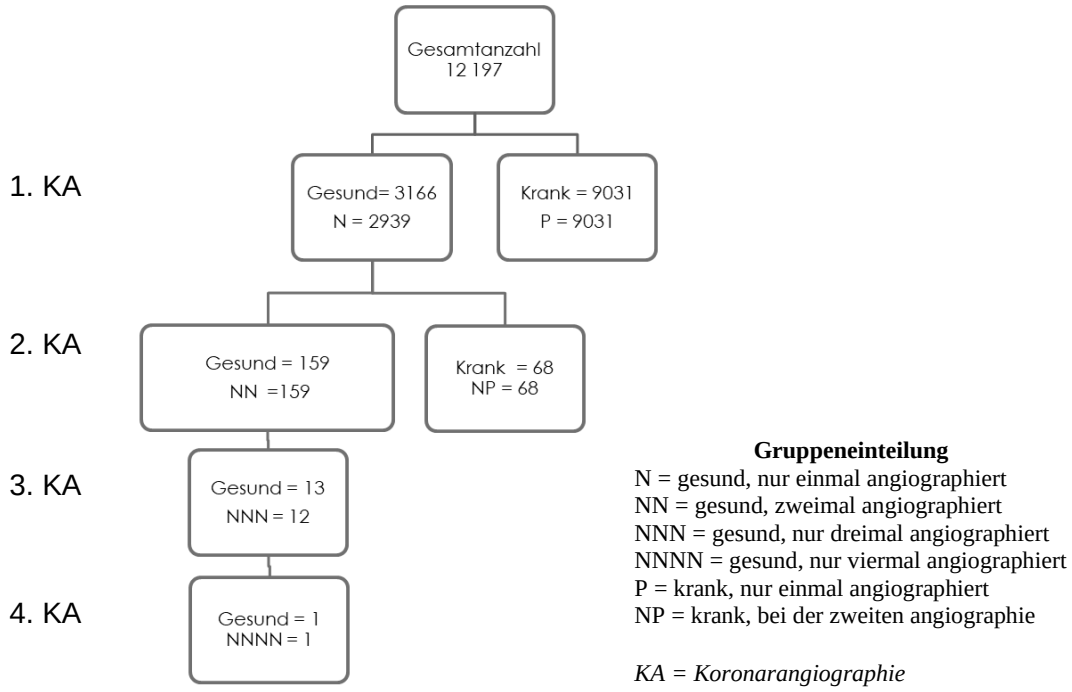


Abbildung 8: *Flussdiagramm über die Anzahl der Patienten der Kalmar Studie. Von insgesamt 12 197 Patienten waren 3 166 gesund und 9031 krank. Von den 3 166 wurden 227 ein weiteres Mal angiographiert. Davon waren 159 gesund (NN) und 68 krank (NP). Dreizehn Patienten wurden drei Mal angiographiert (NNN) und ein Patient ein viertes Mal (NNNN) alle mit normalen Gefäßen.*

Zum Zeitpunkt der ersten KA wurde bei 9 031 Patienten eine KHK diagnostiziert. Ihr Durchschnittsalter betrug 69±11 (31-99) Jahre, 6 338 (70 %) von ihnen waren Männer und 2 693 Frauen (30 %). Insgesamt 3 166 (26 %) Patienten hatten zum Zeitpunkt der ersten Angiographie normale oder geringfügig atherosklerotische (im Weiteren als normal oder gesund bezeichnete) Gefäße. Diese Patienten waren durchschnittlich 63,5±11,7 Jahre alt (19-92); bei 51,4 % (1 627) der Gruppe handelte es sich um Frauen.

227 der Patienten (7,2 % von 3 166, davon 50,2 % weiblich) wurden nach durchschnittlich 3,7±2,5 Jahren ein weiteres Mal angiographiert. Die Untersuchung ergab bei 159 Patienten (70 %) weiterhin normale Gefäße. Diese Patienten waren im Durchschnitt 63,8±10 (27-87) Jahre alt und 54,1 % waren weiblich. 68 der Patienten mit initial normaler Koronarangiographie hatten zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung eine KHK entwickelt. Die Patienten waren durchschnittlich 63,0±11 (38-83) Jahre alt und 58,8 % waren männlich.

Abbildung 9 zeigt die retrospektive Analyse der Angiographien bei der zwischen normalen und leicht atherosklerotischen Gefäßen unterschieden wurde. Von 227 Patienten hatten primär 148 normale Gefäße, während bei 79 eine koronare Atherosklerose (< 50 % Stenosierung) vorlag. Vierzehn Prozent (20/148) der Patienten mit initial normaler Angiographie hatten zum Zeitpunkt der zweiten Angiographie eine KHK entwickelt. Davon waren 50 % Männer. Dagegen erkrankten 48 der 79 Patienten (60,1 %) mit atherosklerotischen Gefäßen an einer KHK, davon 63 % Männer.

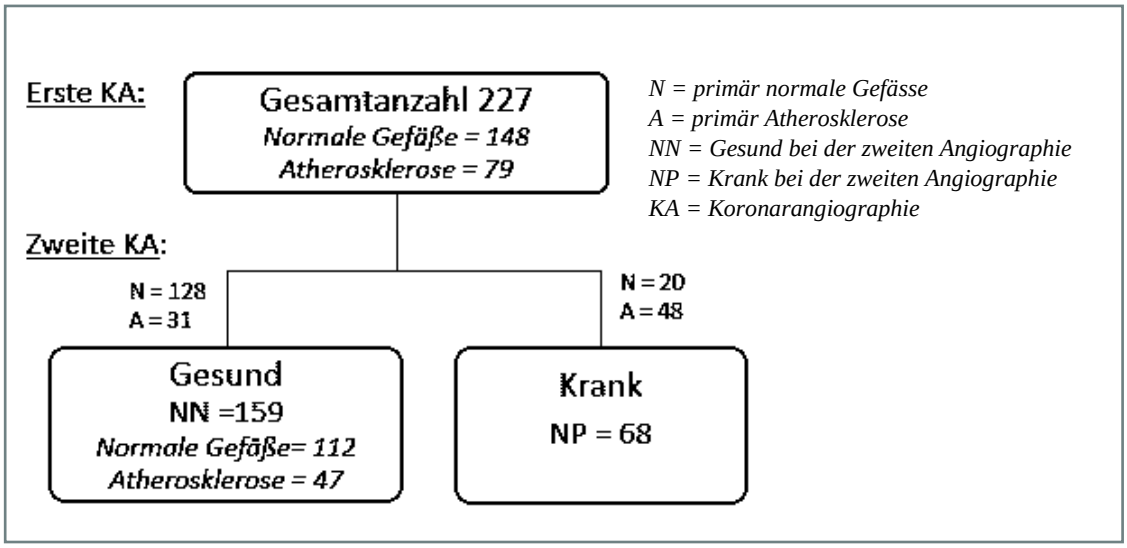


Abbildung 9: *Entwicklung einer KHK bei zweimalig angiographierten Patienten. Initial hatten 79 atherosklerotische Gefäße, davon blieben A = 31 gesund und A = 48 Patienten (60,1 %) entwickelten eine KHK. Von den 148 Patienten mit primär normalen Gefäßen blieben N = 128 gesund und N = 20 entwickelten eine KHK (14 %).*

Von den 12 197 in Kalmar untersuchter Patienten waren 1,3 % (159) zum Zeitpunkt der zweiten KA weiterhin gesund. Zwölf der Patienten, die bei der zweiten Angiographie normale Kranzgefäße hatten, wurden ein drittes-, beziehungsweise ein viertes- Mal, im Abstand von 1,71±1,7, beziehungsweise 5,1 Jahren angiographiert. Diese Patienten waren durchschnittlich 65,5 Jahre alt und 50 % waren männlich.

Abbildung 10 zeigt die Mortalität der vier Gruppen (N, P, NN und NP) nach der ersten Angiographie. Die Überlebungswahrscheinlichkeit der Gruppe P, das heißt die schon zum Zeitpunkt der ersten Angiographie Erkrankten, ist dabei signifikant schlechter als die der übrigen drei Gruppen, die zu diesem Zeitpunkt noch gesund waren ($p < 0{,}001$). Sie unterscheidet sich nach zwölf Jahren um nahezu 20 %. Patienten die nur einmal angiographiert wurden (Gruppe N) unterschieden sich signifikant ($p = 0{,}003$) von den zweimal angiographierten mit weiterhin gesunden Gefäßen (Gruppe NN).

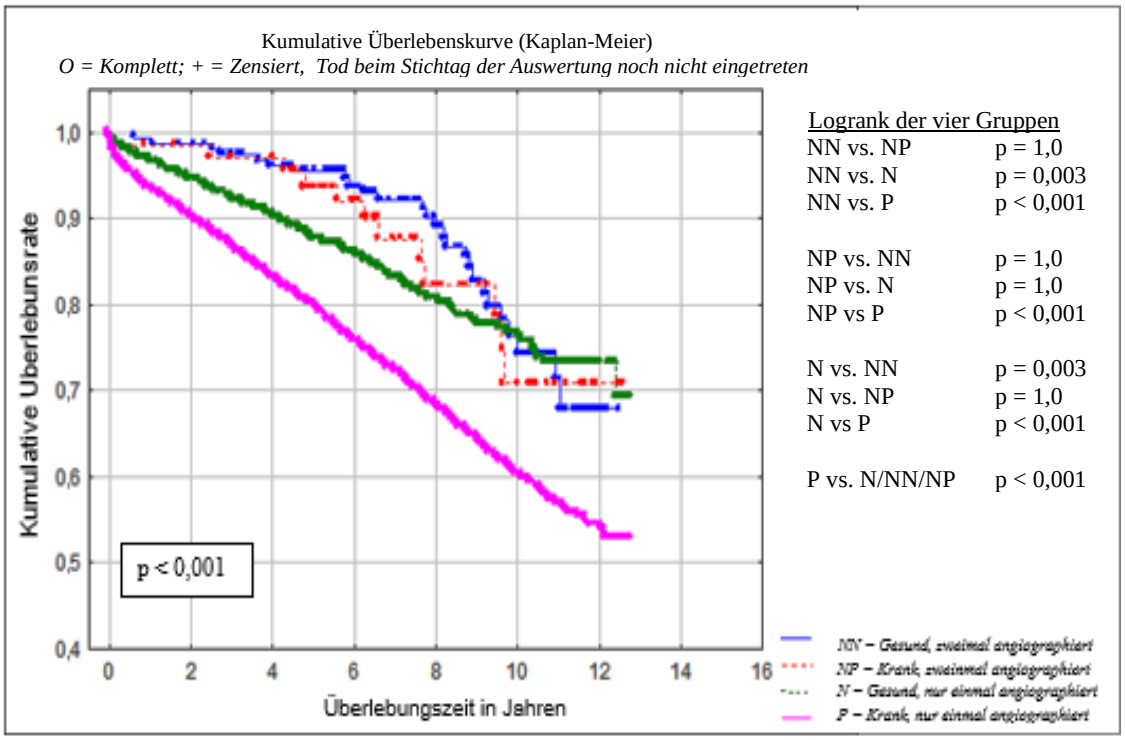


Abbildung 10: *Mortalitätskurve nach Kaplan-Meier. Präsentiert die Überlebenswahrscheinlichkeit der vier Gruppen (NN, NP, N und P) in dem Zeitraum von 16 Jahre nach der ersten Koronarangiographie.*

4.1.1 Gruppe N

Die Gruppe N umfasst die 2 939 Patienten, die nur einmalig zu einer Angiographie kamen und normale Kranzgefäße bzw. eine geringfügige Atherosklerose hatten. Alle Charakteristika der Gruppen sind in Tabelle des **Anhangs 2** gelistet. Das Durchschnittsalter dieser Patienten betrug 63,5±11,7 (19-92); 51,5 % waren weiblich. Annähernd 11 % der Patienten hatten einen Diabetes mellitus, der in 42 % der Fälle mit Insulin therapiert wurde. Der BMI lag bei 27,1±5 kg/m^2. Fast die Hälfte der Patienten erhielt eine antihypertensive Behandlung und ein Drittel nahm ein Statin ein. Insgesamt 22 % waren Ex-raucher oder Raucher. **Abbildung 11** zeigt die Indikationen zur Koronarangiographie. Hierzu ist anzumerken, dass die Registrierung inklusive der Angabe der Indikation nach der Untersuchung erfolgte und daher durchaus von dem Ergebnis geprägt sein kann. Es kann damit davon ausgegangen werden, dass ein Teil der Patienten mit der Indikation unklarer Brustschmerzen der Gruppe der Indikation mit stabiler AP zugehört. Damit ist gemeint dass man die Symptomatik vor der Untersuchung als stabile AP eingeschätzt hat, aber im Lichte des Ergebnisses reiner Gefäße die Indikation als unklarer Brustschmerz neu bewertete.

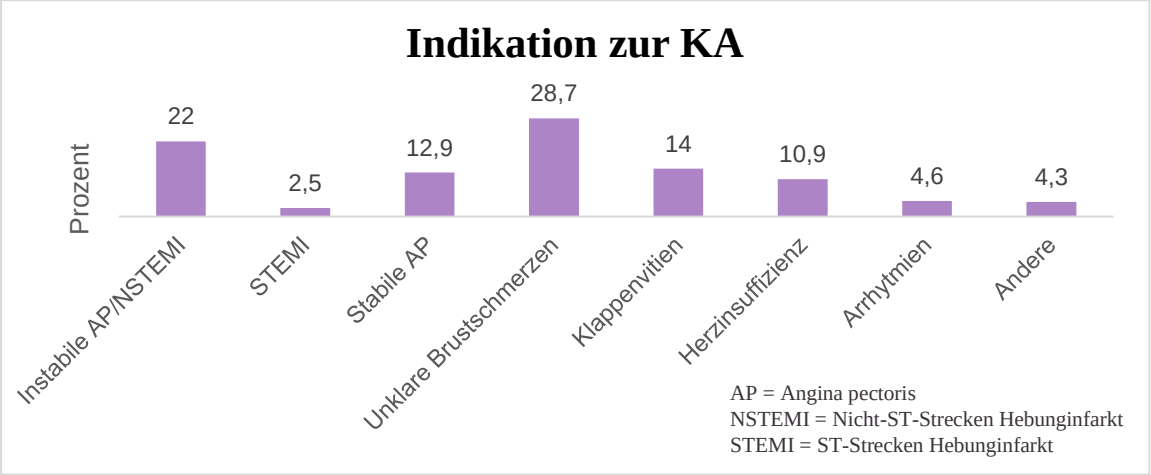


Abbildung 11: *Prozentuale Darstellung der Indikation zur Koronarangiographie (KA) der Gruppe N.*

Abbildung 12 stellt den Entschluss nach der Angiographie dar. 73,9 % der Patienten erhielten eine medizinische oder keine weitere Therapie. Bei 27 (0,9 %) Patienten traten im Zusammenhang mit der Angiographie Komplikationen auf. Achtzehn der Patienten hatten eine behandlungsbedürftigen Arrhythmie: eine Bradykardie, die durch Atropin oder einen temporalen Schrittmacher behandelt werden musste oder ein Kammerflimmern, das defibrilliert wurde.

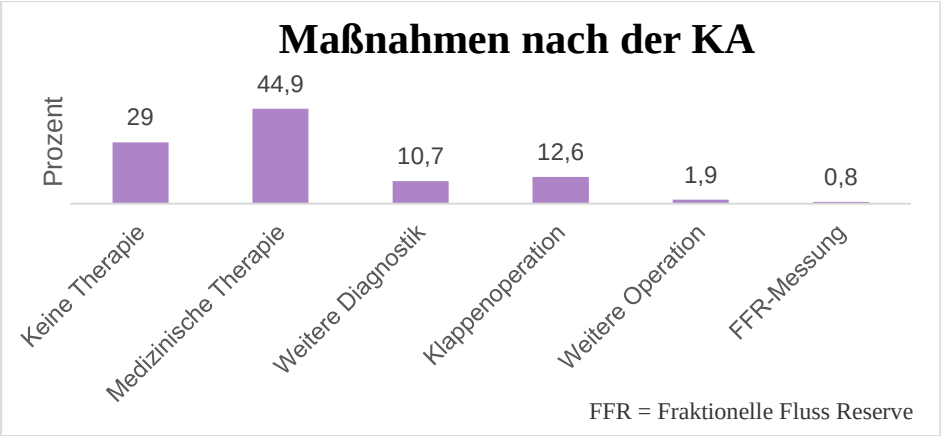


***Abbildung 12**: Prozentuale Darstellung der Therapiemaßnahmen, nach der Koronarangiographie (KA) der Gruppe N.*

Die Überlebungskurve nach circa 10 Jahren **(Abbildung 13)** zeigte eine Mortalität von 25 %. Dabei waren Männer und Frauen gleichermaßen häufig betroffen.

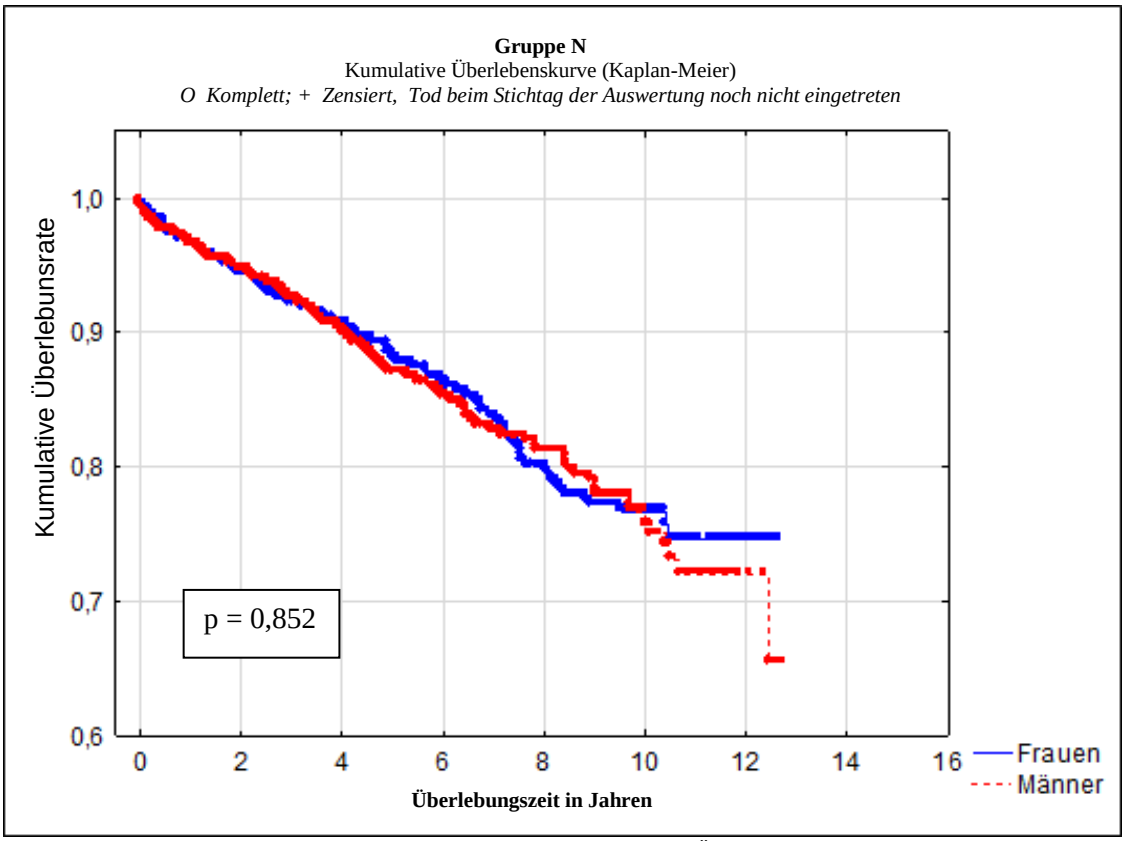


***Abbildung 13:** Mortalitätskurve nach Kaplan-Meier. Präsentiert die Überlebenswahrscheinlichkeit der Frauen (Blau) und Männer (Rot) der Gruppe N, in dem Zeitraum von 16 Jahre nach der ersten Koronarangiographie.*

4.1.2 Gruppe NN

Die Gruppe NN umfasst die 159 Patienten, die ein weiteres Mal zur Angiographie kam und normale Kranzgefäße bzw. geringfügige Atherosklerose aufwies. Das Durchschnittsalter dieser Patienten betrug 63,8±10,2 (27-87) und 54 % waren weiblich. Annähernd 11 % hatten einen Diabetes, der in 39 % der Fälle mit Insulin behandelt wurde. Der BMI lag bei 27,9±5,6 kg/m^2. Insgesamt 43 % der Patienten erhielten eine antihypertensive Therapie, während ein Drittel ein Statin einnahm. Insgesamt 36 % waren Ex-raucher oder Raucher

Vierzehn Prozent der Patienten litten unter einer rheumatischen Erkrankung, 12 % hatten den Befund einer psychischen Erkrankung. Bei annähernd einem Drittel der Gruppe wurde ein chronisches Vorhofflimmern diagnostiziert. Zwei der Frauen waren prämenopausal. Eine Stresskardiomyopathie kam bei 5 (3 %) und eine Pulmonale Hypertonie bei 15 (9 %) der Patienten vor. Die Laborwerte Kreatinin (92,9), CRP (16,4), Glukose (6,8), fT4 (19,2), Troponin (88,7) und NTproBNP (1 650) lagen außerhalb des Referenzbereiches (**Tabelle 2** im Anhang). Die Verteilung der Indikationen zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Koronarangiographien wird in **Abbildung 14** dargestellt.

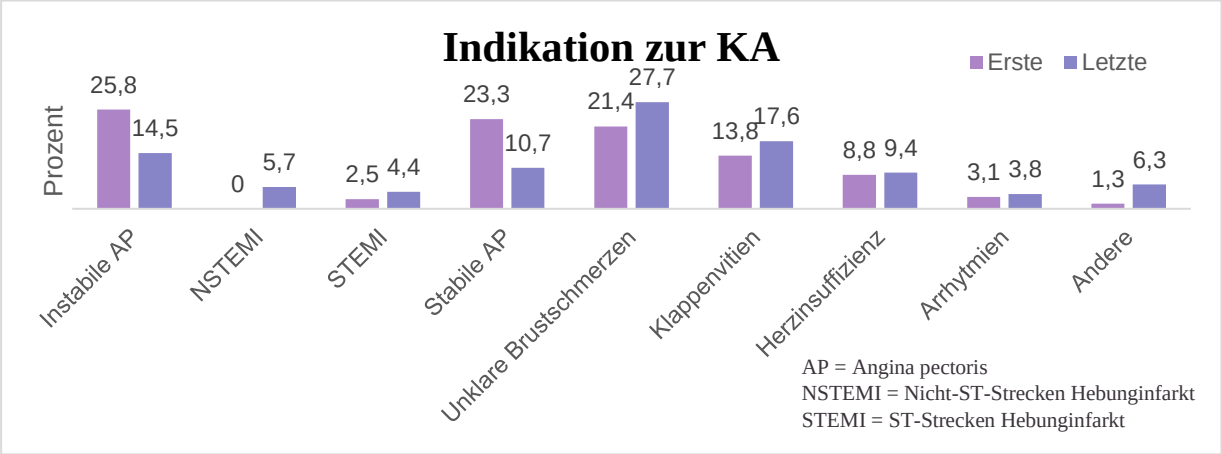


Abbildung 14: *Prozentuale Darstellung der Indikation zur ersten und letzten Koronarangiographie (KA) der Gruppe NN. NSTEMI sind bei der ersten KA der Gruppe der Instabilen AP enthalten.*

LV-Funktion	Angiographie n (%)
Normal	*117 (73,6)*
Leicht eingeschränkt	*21 (13,2)*
Mittel eingeschränkt	*16 (10,1)*
Schwer eingeschränkt	*2 (1,3)*

Tabelle 8: *Linksventrikuläre Funktion der Gruppe NN von normal bis schwer eingeschränkt in Anzahl und Prozent.*

Tabelle 8 zeigt die Verteilung der linksventrikulären Funktion. In **Tabelle 9** sind die Ergebnisse der Szintigraphie und des Belastung-EKG aufgelistet. Die Durchschnittsleistung betrug 114,1±41,9 (49-222) Watt. Mit subjektiven Beschwerden ist eine Angina pectoris gemeint.

Untersuchungen	Pathologisch n (%)	Nicht pathologisch n (%)
Belastungs-EKG	*18 (34,0)*	*35 (66,0)*
Szintigraphie	*8 (62,5)*	*5 (38,5)*
EKG + Szintigraphie	*23 (42,6)*	*31 (47,4)*
Subjektive Beschwerden	*23 (42,6)*	*31 (47,4)*

Tabelle 9: *Untersuchungsergebnisse der Gruppe NN, in Anzahl und Prozent.*

Der durchschnittliche Zeitraum zwischen der ersten und zweiten Angiographie betrug 3,8±2,3 Jahre. **Abbildung 15** zeigt die Verteilung des Entschlusses nach der ersten beziehungsweise zweiten Angiographie. Behandlungsbedürftige Arrhythmien traten bei einem Patienten auf (0,6 %).

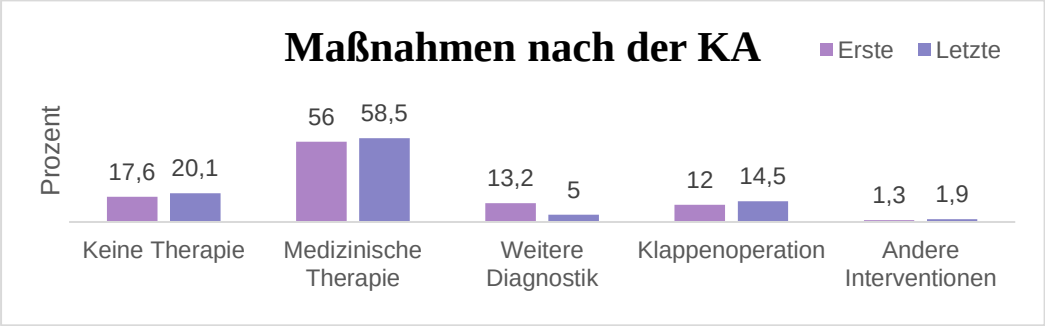


Abbildung 15: *Prozentuale Darstellung der Therapiemaßnahmen nach der ersten und letzten Koronarangiographie (KA) der Gruppe NN.*

Die Überlebungskurve **(Abbildung 16)** zeigt die Mortalität für die Gruppe NN. Insgesamt verstarben Männer eher als Frauen. Nach zehn Jahren lebten noch 68 % der Männer und 82 % der Frauen.

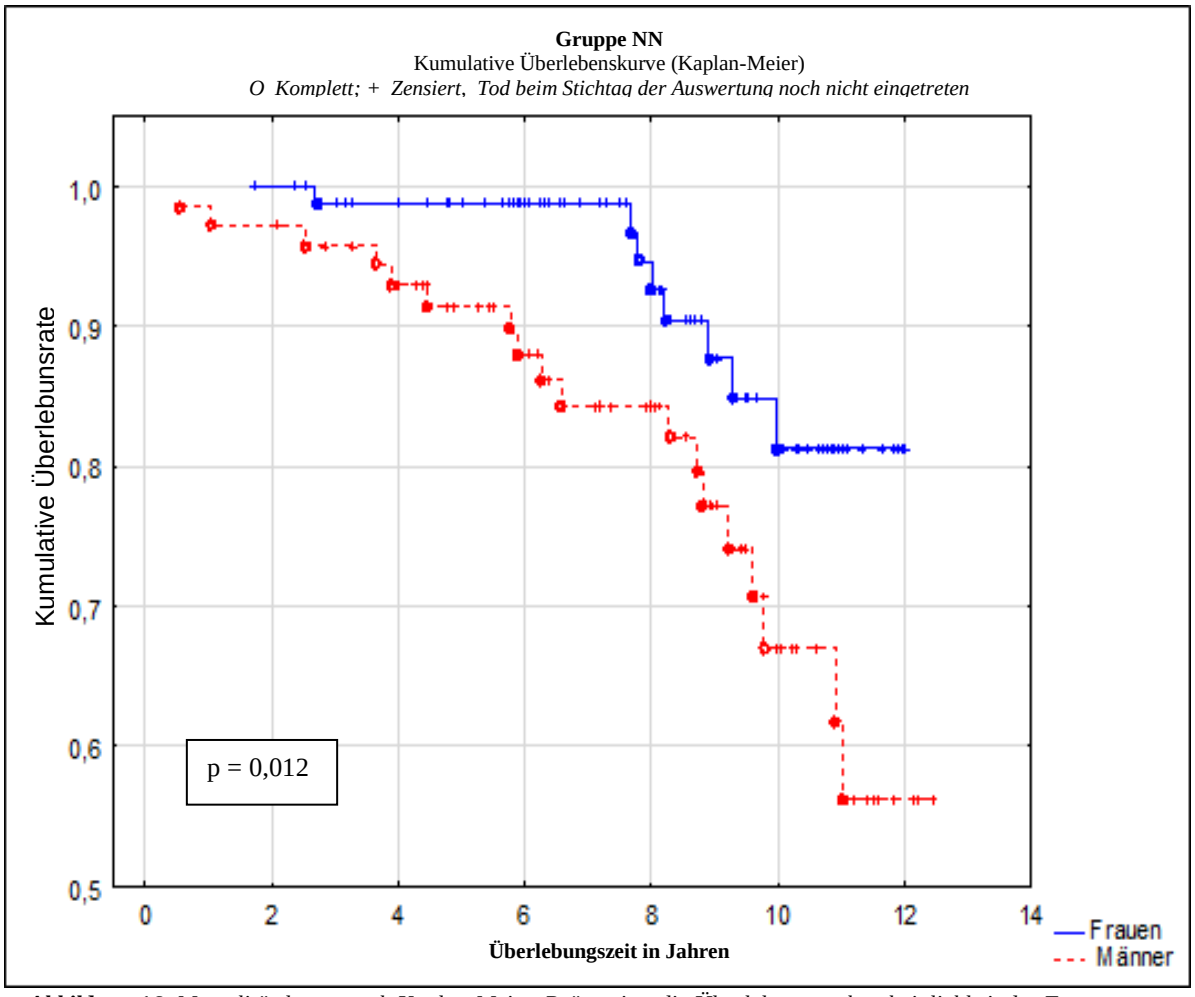


Abbildung 16: *Mortalitätskurve nach Kaplan-Meier. Präsentiert die Überlebungswahrscheinlichkeit der Frauen (Blau) und Männer (Rot) der Gruppe NN in dem Zeitraum von 14 Jahren nach der ersten Koronarangiographie.*

4.1.2.1 Normale und atherosklerotische Gefäße der Gruppe NN

Von 159 Patienten hatten primär 128 (80,5 %) normale Gefäße und 31 (19,5 %) eine koronare Atherosklerose. Zum Zeitpunkt der zweiten Angiographie hatten 112 (70 %) Patienten normale und 47 (30 %) atherosklerotische Gefäße. Die Charakteristika der Gruppen mit normalen- beziehungsweise atherosklerotischen Gefäßen zum Zeitpunkt der zweiten Angiographie werden in den folgenden Punkten beschrieben.

4.1.2.1.1 Normale Gefäße

Zum Zeitpunkt der zweiten Angiographie hatten 70 % (112/159) der Gruppe NN normale Gefäße. Das Durchschnittsalter betrug 61,5±9,9 Jahre (27-86); 58 % der Gruppe waren weiblich. Annähernd 12 % hatten einen Diabetes, der in 39 % der Fälle mit Insulin behandelt wurde. Der BMI lag bei 27,8±5,8 kg/m^2. Insgesamt 44 % der Patienten erhielten eine antihypertensive Therapie, während annähernd ein Drittel ein Statin einnahm. Insgesamt 21 % waren Ex-raucher oder Raucher. Etwa 10 % der Patienten litten unter einer pulmonalen Hypertonie und 13 % unter einer rheumatischen Erkrankung. Ein chronisches Vorhofflimmern wurde bei 27 % der Patienten diagnostiziert. Zwei Frauen waren prämenopausal. Ein Patient litt unter einer Stressmyokardiopathie. Die links ventrikuläre Funktion wird in **Tabelle 10** beschrieben.

LV-Funktion	Angiographie n (%)
Normal	*83 (74,1)*
Leicht eingeschränkt	*15 (13,4)*
Mittel eingeschränkt	*12 (10.7)*
Schwer eingeschränkt	*1 (0.9)*

Tabelle 10: *Links ventrikuläre Funktion der Gruppe NN mit normale Gefäße, von normal bis schwer eingeschränkt in Anzahl und Prozent*

Abbildung 17 zeigt die Indikationen zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Angiographie. Bei einem Patienten traten Komplikationen in Form von behandlungsbedürftigen Arrhythmien auf. Die Mortalität innerhalb der folgenden drei Jahre nach der ersten Angiographie betrug 0,9 %. Die Ergebnisse des Belastung-EKGs und der Szintigraphien zeigt **Tabelle 11**. Bei der Ergometrie wurde eine durchschnittliche Belastung von 115,2±42,1 Watt erreicht.

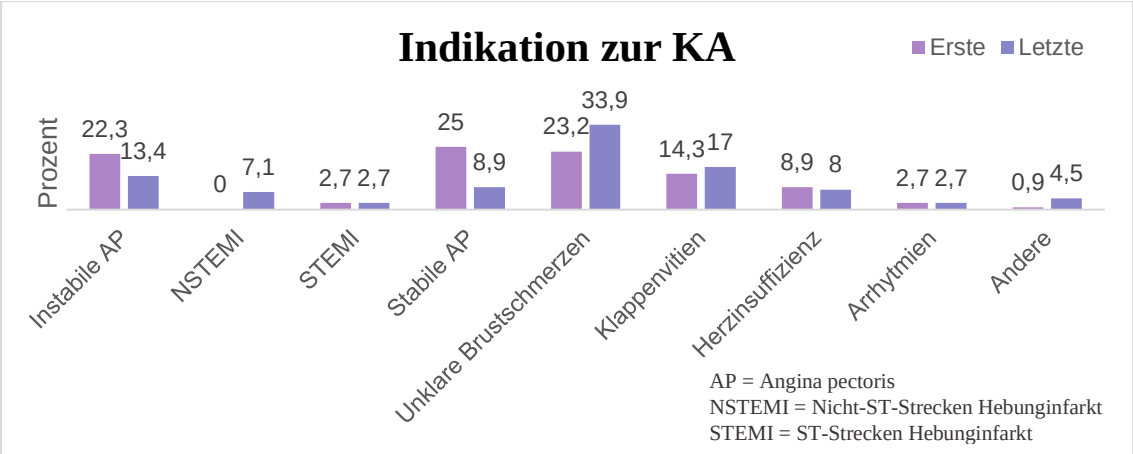


Abbildung 17: *Prozentuale Darstellung der Indikation zur ersten und letzten Koronarangiographie (KA) der Gruppe NN mit normalen Gefäßen. NSTEMI sind bei der ersten KA der Gruppe der Instabilen AP enthalten.*

Untersuchungen	Pathologisch n (%)	Nicht pathologisch n (%)
Belastungs-EKG	*13 (33,3)*	*26 (66,7)*
Szintigraphie	*6 (66,7)*	*3 (33,3)*
EKG + Szintigraphie	*17 (42,5)*	*26 (66,7)*
Subjektive Beschwerden	*18 (45,0)*	*22 (55,0)*

Tabelle 11: *Untersuchungsergebnisse der Gruppe NN mit normalen Gefäßen, in Anzahl und Prozent.*

Die Laborwerte Kreatinin (93,9), CRP (17,5), Glukose (6,8), fT4 (19,3), Troponin (43,3) und NTproBNP (1 566) lagen im Durchschnitt außerhalb des Referenzbereiches. **Abbildung 18** zeigt die Behandlungsmaßnahmen nach der ersten und zweiten Untersuchung. Der durchschnittliche Zeitraum zwischen den Angiographien betrug 3,8±2,3 Jahre.

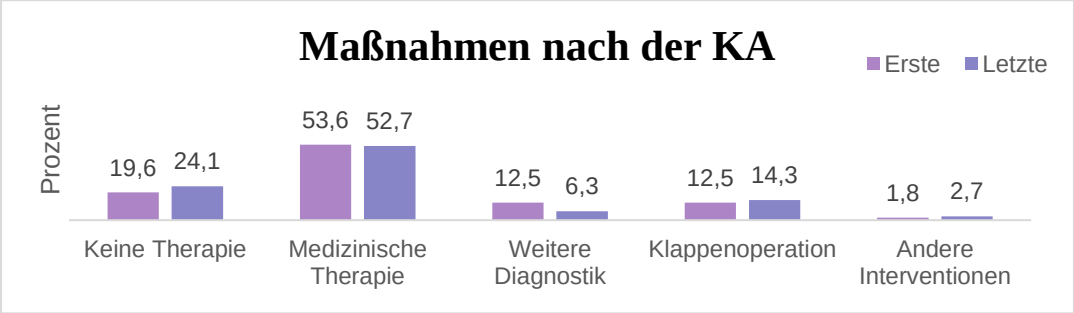


Abbildung 18: *Prozentuale Darstellung der Therapiemaßnahmen nach der ersten und letzten Koronarangiographie (KA) der Gruppe NN mit normalen Gefäßen.*

4.1.2.1.2 Atherosklerotische Gefäße

Zum Zeitpunkt der zweiten Angiographie zeigten 30 % (47/159) der Gruppe NN eine Atherosklerose. Das Durchschnittsalter dieser Kohorte betrug 69,2±9 Jahre (45-87); 55 % davon waren Männer. Ein Zehntel litt an Diabetes mellitus und in 40 % der Fälle wurde dieser mit Insulin therapiert. Der BMI lag bei 28±4,9 kg/m^2. Annähernd die Hälfte hatte einen behandlungsbedürftigen Hypertonus, während ein Drittel ein Statin einnahm. Einundzwanzig (45 %) der Patienten hatten ein chronisches Vorhofflimmern. Bei 15 % der Fälle kamen jeweils psychische- oder rheumatische-Erkrankungen vor. Eine Stressmyokardiopathie oder eine pulmonale Hypertonie, wurde bei jeweils vier Patienten (8,5 %) diagnostiziert. Insgesamt 45 % waren Ex-raucher oder Raucher. Der durchschnittliche Zeitrahmen zwischen den Angiographien betrug 3,5±2,4 Jahre. **Abbildung 19** zeigt die Indikation zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Untersuchung.

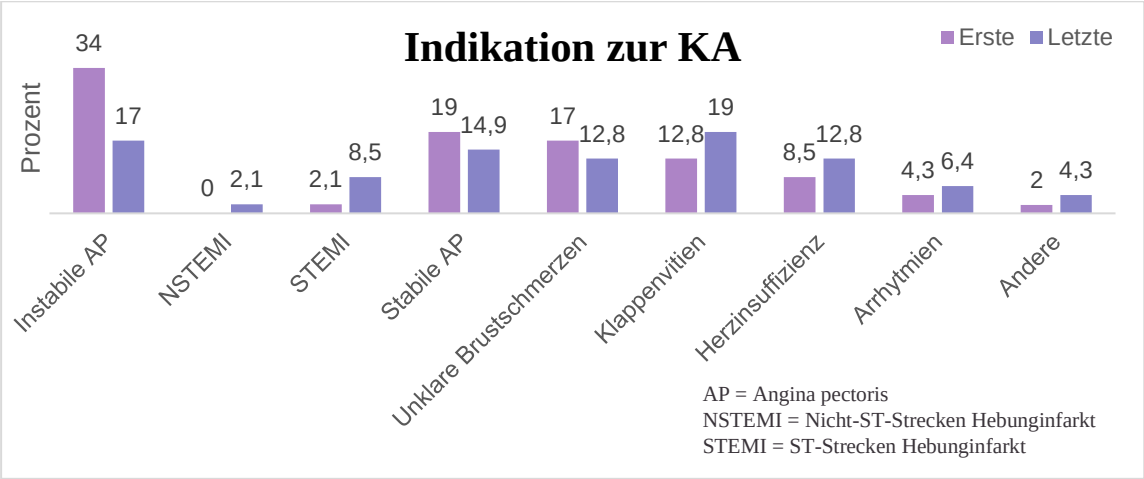


Abbildung 19: *Prozentuale Darstellung der Indikation zur ersten und letzten Koronarangiographie (KA) der Gruppe NN mit atherosklerotischen Gefäßen. NSTEMI sind bei der ersten KA der Gruppe der Instabilen AP enthalten*

Untersuchungen	Pathologisch n (%)	Nicht pathologisch n (%)
Belastungs-EKG	*5 (35,7)*	*9 (64,3)*
Szintigraphie	*2 (50,0)*	*2 (50,0)*
EKG + Szintigraphie	*6 (42,9)*	*8 (57,1)*
Subjektive Beschwerden	*5 (35,7)*	*9 (64,3)*

Tabelle 12: *Untersuchungsergebnisse der Gruppe NN mit atherosklerotischen Gefäßen, in Anzahl und Prozent.*

Tabelle 12 stellt die Ergebnisse des Belastung-EKGs und der Szintigraphien dar. Die Durchschnittbelastung betrug 111±42,5 Watt. Das Kreatinin (90,2), CRP (14,1), Glukose (6,8), TG (3,1), fT4 (19,2), Troponin (208,8) und NTproBNP (1 794,3) lagen außerhalb des Referenzbereiches. Die LV-Funktion der Patienten zeigt **Tabelle 13.** **Abbildung 20** zeigt die Behandlungen, die der ersten und zweiten Angiographie folgten.

LV-Funktion	Angiographie n (%)
Normal	34 (72,3)
Leicht eingeschränkt	6 (12,8)
Mittel eingeschränkt	4 (8,5)
Schwer eingeschränkt	1 (2,1)
Unbekannt	2 (4,3)

Tabelle 13: *Linksventrikuläre Funktion der Gruppe NN mit atherosklerotischen Gefäßen, von normal bis schwer eingeschränkt in Anzahl und Prozent.*

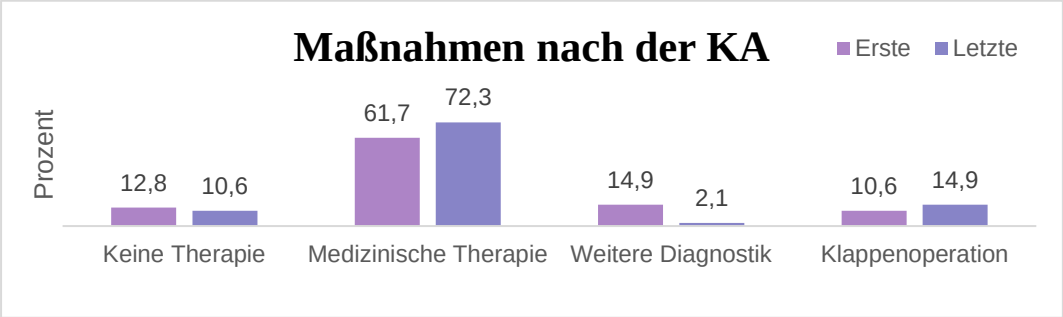


Abbildung 20: *Prozentuale Darstellung des Therapiemaßnehmens nach der ersten und letzten Koronarangiographie (KA) der Gruppe NN mit atherosklerotischen Gefäßen.*

4.1.2.2 Gesunde Patienten mit multiplen Angiographien

Dreizehn zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung gesunde Patienten wurden ein weiteres Mal angiographiert. Das Durchschnittsalter dieser Patienten betrug 65,5±8,4 (50-78) Jahre und 50 % der Gruppe waren Männer. Zwei Patienten hatten einen Diabetes mellitus (17 %). Vier Patienten hatten einen behandlungsbedürftigen Hypertonus und vier nahmen ein Statin ein. Bei einem Viertel der Gruppe bestand eine pulmonale Hypertonie und bei einem weiteren Viertel ein chronisches Vorhofflimmern. Zwei Patienten litten unter psychischen Erkrankungen und 75 % waren Nichtraucher. Die durchschnittliche Zeitdauer zwischen der ersten und zweiten Angiographie betrug 2,5±2 Jahre und zwischen der zweiten und dritten 1,7±1,6 Jahre. Sieben Patienten hatten zum Zeitpunkt der zweiten und sechs Patienten zum Zeitpunkt der dritten Angiografie normale Gefäße. Bei den sechs Patienten, die eine Atherosklerose zum Zeitpunkt der dritten Angiographie entwickelt hatten, waren maximal drei Segmente betroffen. Drei der Patienten hatten keine normale LV-funktion. Alle Laborwerte außer der leicht erhöhten Serumglukose lagen im Referenzbereich. Zwei Patienten hatten ein pathologisches Belastung-EKG und zwei Patienten hatten damit verbundene subjektive Beschwerden (entsprechend 17 %). Die Durchschnittsbelastung der Ergometrie betrug 100±26,9 Watt. **Abbildung 21** zeigt die Indikation zum Zeitpunkt der ersten, zweiten und dritten Angiographie. In **Abbildung 22** wird die Verteilung der weiteren Behandlung nach den Untersuchungen der ersten, zweiten und dritten Angiographie dargestellt.

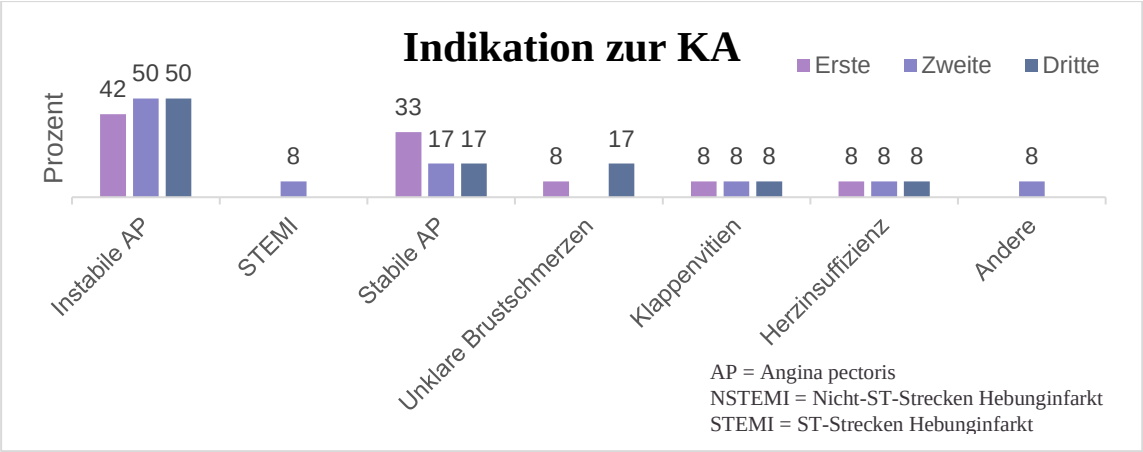


Abbildung 21: *Prozentuale Darstellung der Indikation zur ersten, zweiten und dritten Koronarangiographie (KA) der zwölf Patienten.*

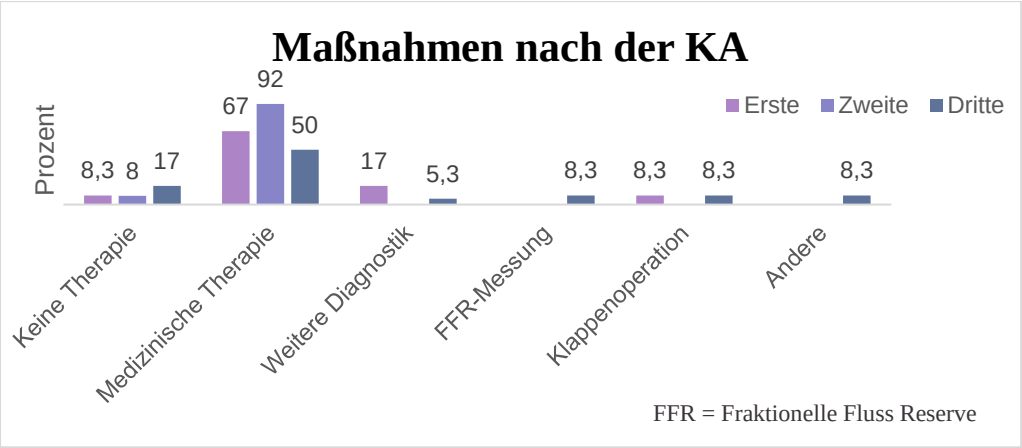


Abbildung 22: *Prozentuale Darstellung der Therapiemaßnahmen nach der ersten, zweiten und dritten Koronarangiographie (KA) der zwölf Patienten.*

Die Patientin mit einer vierten Angiographie bei zuvor normalen Gefäßen war zum Zeitpunkt der Untersuchung 78 Jahre alt. Sie litt an einer Hypertonie und nahm ein Statin ein. Alle übrigen Parameter waren im Referenzbereich, eine Atherosklerose hatte sich erst zum Zeitpunkt der vierten Angiographie entwickelt. Das Belastungs-EKG war nicht pathologisch. Die ersten drei Male kam sie mit Verdacht auf eine instabile AP und das vierte Mal mit Verdacht auf einen NSTEMI. Die Therapie wurde durchgehend medizinisch fortgesetzt, eine Indikation zur Intervention bestand nicht.

4.1.3 Gruppe NP

Die Gruppe NP umfasst 68 Patienten, die ein zweites Mal zur Angiographie kamen und kranke Gefäße hatten. Zum Zeitpunkt der ersten Angiographie waren bei 48 (70,6 %) der Fälle atherosklerotische Gefäße diagnostiziert worden. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 63±11 (38-83) Jahre und 58,8 % waren männlich. Der BMI lag bei 27,8±4,6 kg/m^2. Neun Patienten hatten einen Diabetes mellitus, der in vier Fällen mit Insulin behandelt wurde. Knapp die Hälfte der Patienten erhielt eine antihypertensive Therapie und 27 Patienten nahmen ein Statin ein. Insgesamt 41 % waren Ex-raucher oder Raucher. Ein Patient hatte eine pulmonale Hypertonie und sechs Patienten eine rheumatische Erkrankung. **Tabelle 14** zeigt die Ergebnisse der Belastungs-EKGs und der Szintigraphien.

Untersuchungen	Pathologisch n (%)	Nicht pathologisch n (%)
Belastungs-EKG	*8 (38,1)*	*13 (61,9)*
Szintigraphie	*3 (42,9)*	*4 (57,1)*
EKG + Szintigraphie	*10 (47,6)*	*11 (52,4)*
Subjektive Beschwerden	*10 (47,6)*	*11 (52,4)*

Tabelle 14: *Untersuchungsergebnisse der Gruppe NP, in Anzahl und Prozent.*

Information zu linksventrikulären Funktion findet sich in **Tabelle 15**. Die Durchschnittsbelastung der Ergometrie betrug 131,5±40,6 Watt. Die Blutproben zeigten Apolipoprotein (27), CRP (38,4), GGT (62,7), Glukose (6,2), TG (2,9), NTproBNP (1757,7) und Troponin T (266,4) Werte außerhalb des Referenzbereiches. In zwei Fällen traten iatrogen verursachte Komplikationen auf.

LV-Funktion	Angiographie n (%)
Normal	*52 (76,5)*
Leicht eingeschränkt	*11 (16,2)*
Mittel eingeschränkt	*2 (2,9)*
Schwer eingeschränkt	*2 (2,9)*

Tabelle 15: *Linkventrikuläre Funktion der Gruppe NP von normal bis schwer eingeschränkt in Anzahl und Prozent.*

Abbildung 23 stellt die Indikation zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Untersuchung dar. Der durchschnittliche Zeitraum zwischen der ersten und zweiten Angiographie betrug 3,5±2,8 Jahre. **Abbildung 24** zeigt die Behandlungsmaßnahmen nach diesen Angiographien. Insgesamt 36 Patienten (52,9 %) bekamen zum Zeitpunkt der zweiten KA eine elektive oder PCI ad hoc.

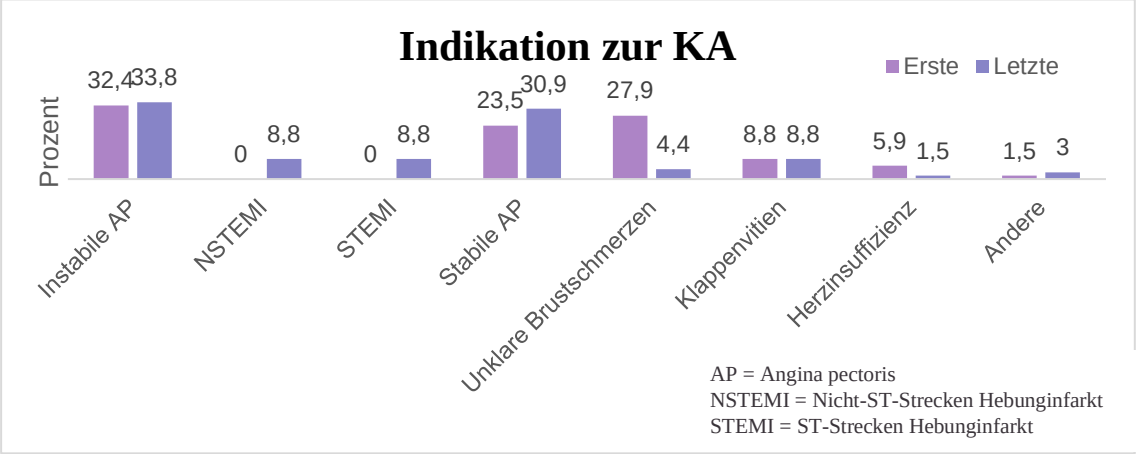


Abbildung 23: *Prozentuale Darstellung der Indikation zur ersten und letzten Koronarangiographie (KA) der Gruppe NP. NSTEMI ist in der Gruppe der Instabilen AP zur ersten KA einbegriffen.*

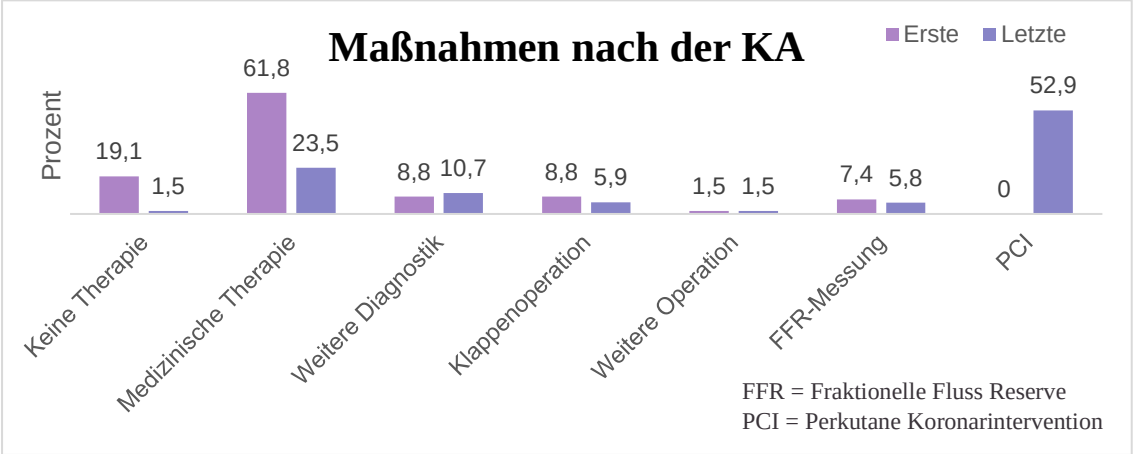


Abbildung 24: *Prozentuale Darstellung der Therapiemaßnahmen nach der ersten und letzten Koronarangiographie (KA) der Gruppe NP.*

Die Überlebungskurve in **Abbildung 25** zeigt die Mortalität in einem Zeitraum von 10 Jahren. Nach zehn Jahren lebten noch 78 % der Frauen und 65 % der Männer.

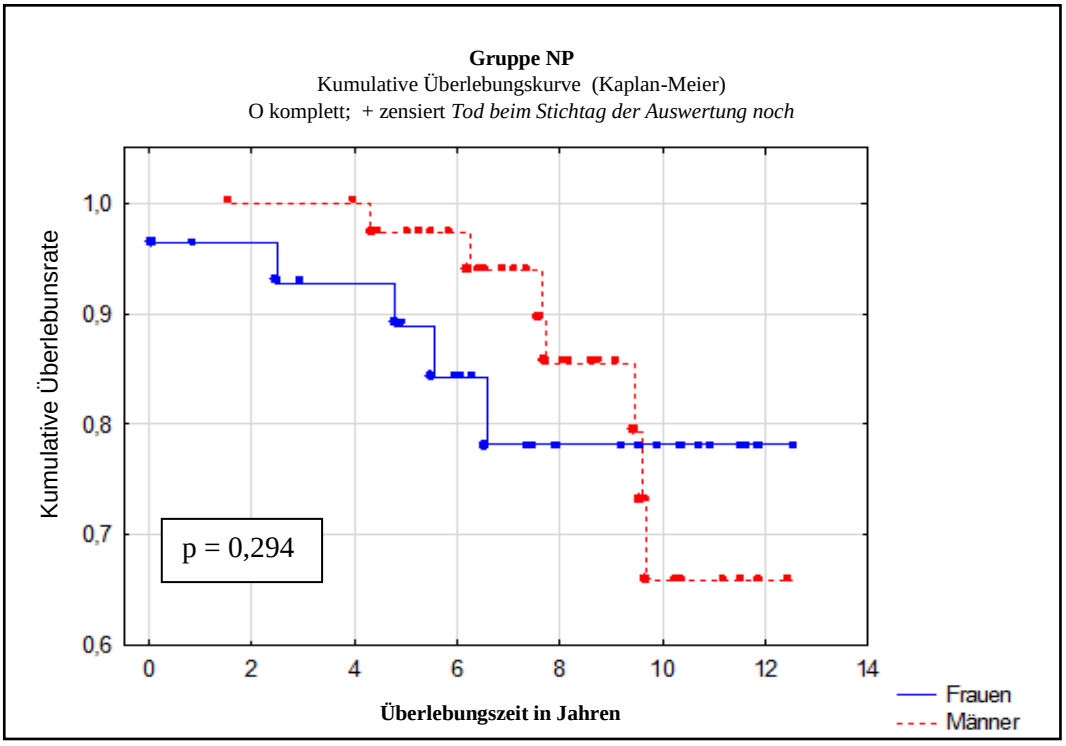


Abbildung 25: *Mortalitätskurve nach Kaplan-Meier. Präsentiert die Überlebenswahrscheinlichkeit der Frauen (Blau) und Männer (Rot) der Gruppe NP in dem Zeitraum von 14 Jahren nach der ersten Koronarangiographie.*

4.1.4 Gruppe NN versus NP

Tabelle 16 zeigt eine Zusammenfassung der Charakteristika der Gruppe NN und NP. Ein Verdacht auf ein akutes koronares Syndrom bestand in 24,6 % der Gruppe NN und 51,4 % der Gruppe NP zum Zeitpunkt der zweiten KA. Die häufigste Indikation der weiterhin gesunden Gruppe (NN) war der unklare Brustschmerz. Die sekundäre Angiographie dieser beiden Gruppen führte in 15,8 % (36/227) der Fälle zu einer ad hoc- oder elektiven- PCI.

Insgesamt 28 Patienten kamen mit dem Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt zu einer zweiten Angiographie. Von dieser Gruppe hatten fünfzehn Patienten einen NSTEMI und dreizehn einen STEMI. Der durchschnittliche zeitliche Abstand zwischen der ersten und zweiten Angiographie betrug 4,1±2,7 Jahre. Die Patienten waren durchschnittlich 68,1±11,0 Jahre alt und 54 % weiblich. Insgesamt waren vier Patienten Diabetiker und zwei erhielt eine Insulin Therapie. Annähernd 46 % der Patienten hatte einen behandelten Hypertonus und 40 % nahm ein Statin ein. Die Hälfte der Patienten waren Nichtraucher. Fünf Patienten (18 %) litten an einer psychischen Erkrankung und zwölf (42 %) an chronischem Vorhofflimmern. Zwölf dieser Patienten hatten zum Zeitpunkt der zweiten Angiographie kranke Gefäße. Davon bekamen zehn Patienten eine PCI und zwei wurden konservativ behandelt. Sechzehn der Patienten hatten zum Zeitpunkt der zweiten Angiographie einen MI in Kombination mit gesunden Gefäßen. Bei sieben dieser Patienten wurde eine Atherosklerose festgestellt. Fünf der sechzehn Patienten hatten eine Stresskardiomyopathie, fünf- hatten einen NSTEMI Typ 2, drei Patienten hatten eine Perimyokarditis, bei einem lag eine frühzeitige Repolarisation vor und bei zwei Patienten konnte keine definitive Diagnose gestellt werden. Keiner der Patienten verstarb innerhalb der folgenden drei Jahre.

VARIABELN		NN	NP	P-WERT
Anzahl Patienten		**159** **n (% von 159)**	**68** **n (% von 68)**	
Primärer atherosklerotischer Gefäßstatus		31 (19,5)	48 (70,6)	< 0,001
Männlich		73 (45,9)	40 (58,8)	0,190
Alter (Jahre)		63,8 (10,2)	63,0 (11,0)	0,909
Indikation zu der ersten KA				< 0,001
	Instabile AP/NSTEMI	41 (25,8)	22 (32,4)	
	Stabile AP	37 (23,3)	16 (23,5)	
	STEMI	4 (2,5)	0 (0,0)	
	Klappenvitien	22 (13,8)	6 (8,8)	
	Unklare Brustschmerzen	34 (21,4)	19 (27,9)	
	Herzinsuffizienz	14 (8,8)	4 (5,9)	
	Arrhythmien	5 (3,1)	0 (0,0)	
Indikation zu der zweiten KA				< 0,001
	Instabile AP	23 (14,5)	23 (33,8)	
	NSTEMI	9 (5,7)	6 (8,8)	
	Stabile AP	17 (10,7)	21 (30,9)	
	STEMI	7 (4,4)	6 (8,8)	
	Klappenvitien	28 (17,6)	6 (8,8)	
	Unklare Brustschmerzen	44 (27,7)	3 (4,4)	
	Herzinsuffizienz	15 (9,4)	1 (1,5)	
	Arrhythmien	6 (3,8)	0 (0,0)	
Entschluss nach der ersten KA				0,022
	Keine weitere Diagnostik oder Behandlung	28 (17,6)	13 (19,1)	
	Medizinische Therapie	89 (56,0)	42 (61,8)	
	FFR Messung	0 (0,0)	1 (7,4)	
	Weitere Diagnostik	21 (13,2)	5 (8,8)	
	An anderes KH gesendet	0 (0,0)	0 (1,5)	
	Klappenoperation	19 (12,0)	6 (8,8)	
	Klappenoperation + CABG	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Andere Operation	2 (1,3)	1 (1,5)	
Entschluss nach der zweiten KA				< 0,001
	Keine weitere Diagnostik oder Behandlung	32 (20,1)	1 (1,5)	
	Medizinische Therapie	93 (58,5)	16 (23,5)	
	PCI elektiv	0 (0,0)	1 (1,5)	
	PCI ad hoc	0 (0,0)	35 (51,4)	
	FFR Messung	0 (0,0)	4 (5,8)	
	Weitere Diagnostik	8 (5,0)	4 (5,9)	
	Klappenoperation	23 (14,5)	4 (5,9)	
	Weitere Operation	3 (1,9)	1 (1,5)	
Zeit zwischen erster und zweiter KA in Jahren		3,8 (2,3)	3,5 (2,8)	0,216
Vorhofflimmern		51 (32,1)	21 (30,9)	0,836
Diabetes mellitus		18 (11,3)	9 (13,2)	0,263
Hypertonie in Behandlung		69 (43,4)	33 (49,3)	0,811
Statin Therapie		51 (32,5)	27 (41,5)	0,375
Rauchen		18 (11,3)	6 (8,8)	0,463

Tabelle 16: *Klinische Charakteristika der zweimal angiographierten Patienten aus Kalmar mit initial normalen Gefäßen (Gruppe NN beide Male gesund und Gruppe NP bei der zweiten KA erkrank). Angegeben in Anzahl und Prozent wobei sich die Prozentzahlen auf die Gruppe NN bzw. NP bezieht. Signifikant gilt ein p-Wert < 0,05.*

4.2 NATIONALE STUDIE

In Schweden wurden in der Zeit von dem 01.01.1998 bis zum 30.09.2015 an insgesamt 421 991 Patienten Angiographien und/oder PCI durchgeführt. Zum Zeitpunkt der ersten Angiographie wurde bei 297 510 (70,5 %) Patienten eine KHK diagnostiziert. Insgesamt 124 481 (29,5 %) Patienten hatten zum Zeitpunkt der ersten Angiographie normale Gefäße. 13 318 dieser Patienten (10,7 %) wurden nach durchschnittlich 4,9±3,9 (0-24) Jahren ein weiteres Mal angiographiert. Diese Untersuchung ergab bei 9 350 Patienten (70 %) weiterhin normale Gefäße (2,2 % von der Gesamtanzahl). 3 968 (30 %) der Patienten mit initial normaler Koronarangiographie hatten zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung eine KHK entwickelt. Bei der dritten KA waren 80,9 % (1 245/1 538) und bei der vierten KA 88,6 % (310/350) weiterhin gesund.

Jeder Patient wurde einer Gruppe zugeteilt. Patienten mit nur zwei Untersuchungen fielen unter die Gruppen NN (gesund, gesund) oder NP (gesund, krank), Patienten mit nur drei Untersuchungen unter die Gruppen NNN (gesund, gesund, gesund) und NNP (gesund, gesund, krank) et cetera. Durch die Einteilung der Patienten in disjunktive Gruppen umgeht man einen statistischen Vergleich zwischen Patientendaten unterschiedlicher Zeitpunkte. Die Gruppe NNNNP beinhaltete alle im späteren Verlauf erkrankten Patienten. **Abbildung 26** gibt einen Überblick über die Patientenzahl der acht Gruppen sowie ein Flussdiagram zur Darstellung der gesunden- und erkrankten Patienten. Die maximale Anzahl an Untersuchungen, bei denen ein Patient mit gesunden Gefäßen angiographiert wurde, betrug 10.

Abbildung 27 zeigt die Mortalität der Gruppen der Patienten, die mindestens zweimal zur Angiographie erschienen. Die Gruppen der erkrankten Patienten präsentieren dabei eine steilere Kurve als die der Gesunden. Die Prognose verschlechtert sich erwartungsgemäß bei früh diagnostizierter KHK. Die Charakteristika der Gruppen sind in der Tabelle des **Anhangs 3** gelistet.

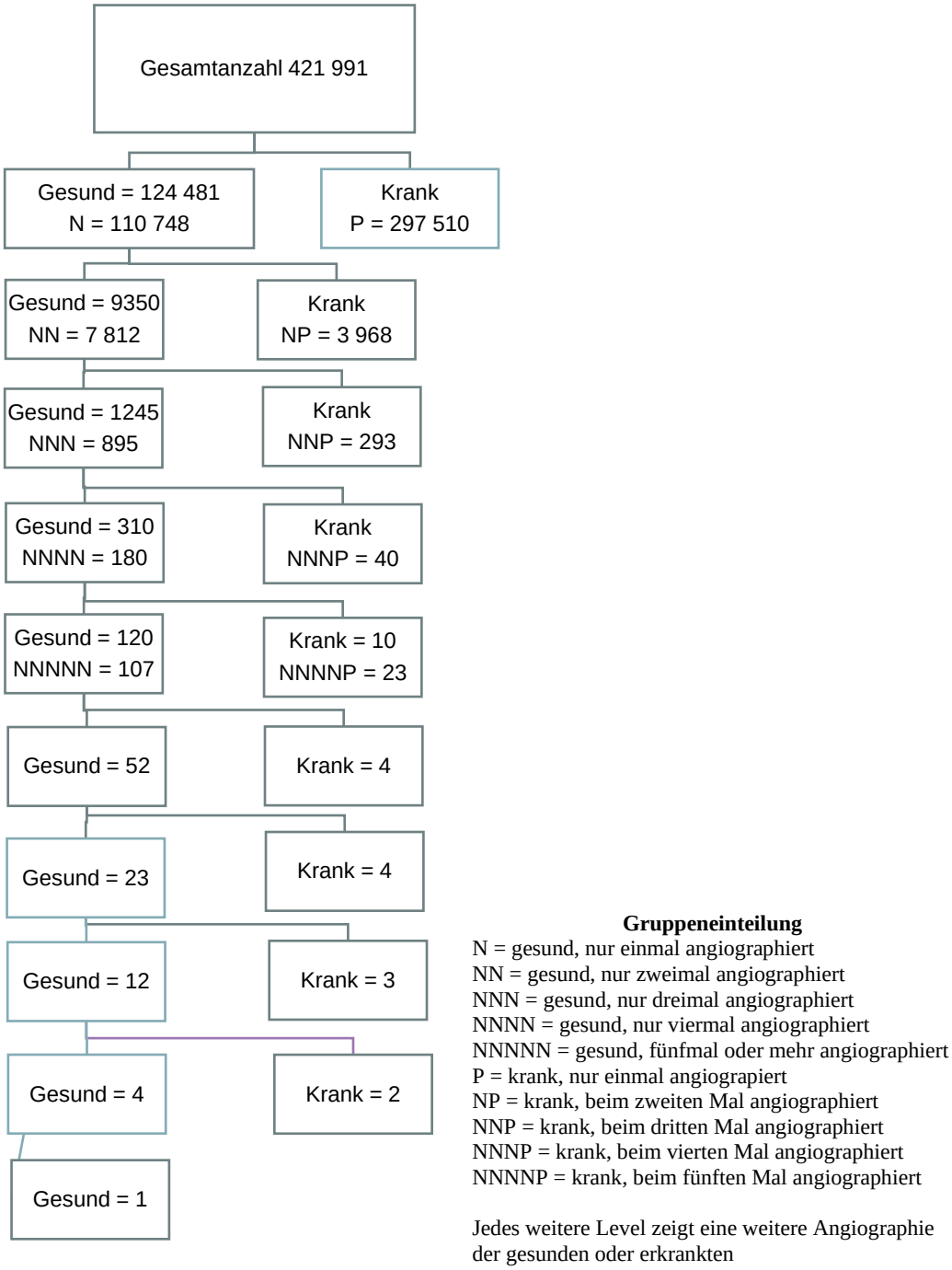


Abbildung 26: *Flussdiagram der Patienten der nationalen Studie. Insgesamt 421 991 Patienten wurden angiographiert. Davon waren 297 510 initial krank und 124 481 gesund. Gesunde Patienten die nur einmal angiographiert wurden entsprechen der Gruppe N. Patienten mit nur zwei Untersuchungen fielen unter die Gruppen NN oder NP, wobei das N für gesund und das P für krank steht, Patienten mit drei Untersuchungen unter die Gruppen NNN und NNP et cetera. Die maximale Anzahl Angiographien bei Patient mit weiterhin gesunden Gefäßen betrug 10.*

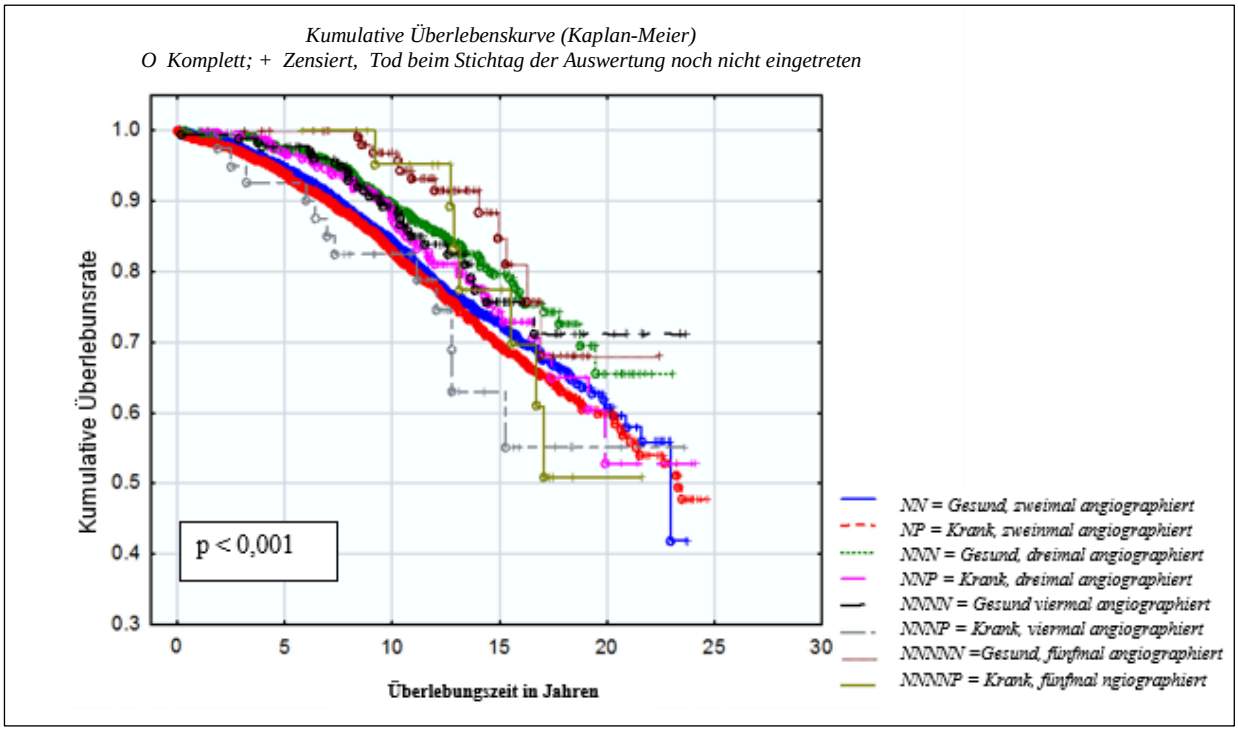


Abbildung 27: *Mortalitätskurve nach Kaplan-Meier. Präsentiert die Überlebenswahrscheinlichkeit der acht Gruppen (NN, NP, NNN, NNP, NNNN, NNNP, NNNNN und NNNNP) in dem Zeitraum von 30 Jahren nach der ersten Koronarangiographie.*

4.2.1 **Gruppe N**

Die Gruppe N umfasst alle Patienten, die zum Zeitpunkt der ersten Angiographie normale oder geringfügige Atherosklerose aufwiesen (N=110 748). Die Hälfte der Gruppe war weiblich und das Durchschnittsalter betrug 62±12 (0-103) Jahre. **Tabelle 17** zeigt die Altersverteilung der Patienten.

Altersgruppen Jahren	**Anzahl n (%)**
0-59	*43 063 (38,9)*
60-69	*34 276 (30,9)*
70-79	*25 956 (23,4)*
≥ 80	*7 453 (6,7)*

Tabelle 17: *Verteilung der Altersgruppen der Gruppe N in Anzahl und Prozent.*

4.2.2 Gruppe NN

Die Gruppe NN umfasst die 7 812 Patienten, die nur ein weiteres Mal zur Angiographie kamen und normale Kranzgefäße bzw. eine nur geringfügige Atherosklerose hatten. Der durchschnittliche Zeitraum zwischen den Angiographien betrug 4,9±3,6 (0-24) Jahre. Die Patienten waren durchschnittlich 61,1±11,0 (4-90) Jahre alt und 52 % waren weiblich. Insgesamt 16 % hatten einen Diabetes, der in 47 % der Fälle mit Insulin behandelt wurde. Annähernd 61 % der Patienten erhielten eine antihypertensive Therapie und 53 % hatten eine behandelte Hyperlipidämie. Insgesamt 38 % wurden den Ex-rauchern oder Rauchern zugeordnet. Eine Stresskardiomyopathie wurde in 1 % der Fälle diagnostiziert. **Abbildung 28** zeigt die prozentuelle Anzahl von Indikationen zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Angiographie. **Abbildung 29** stellt den Entschluss für eine weiterführende Behandlung dar. Komplikationen traten in insgesamt weniger als 0,3 % der Fälle auf.

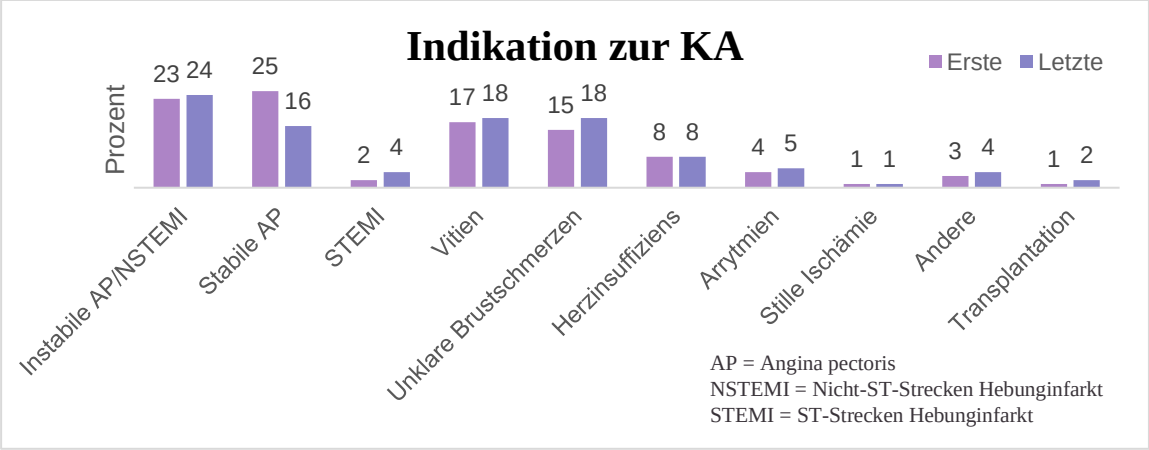


Abbildung 28: *Prozentuale Darstellung der Indikation zur ersten und letzten Koronarangiographie (KA) der Gruppe NN.*

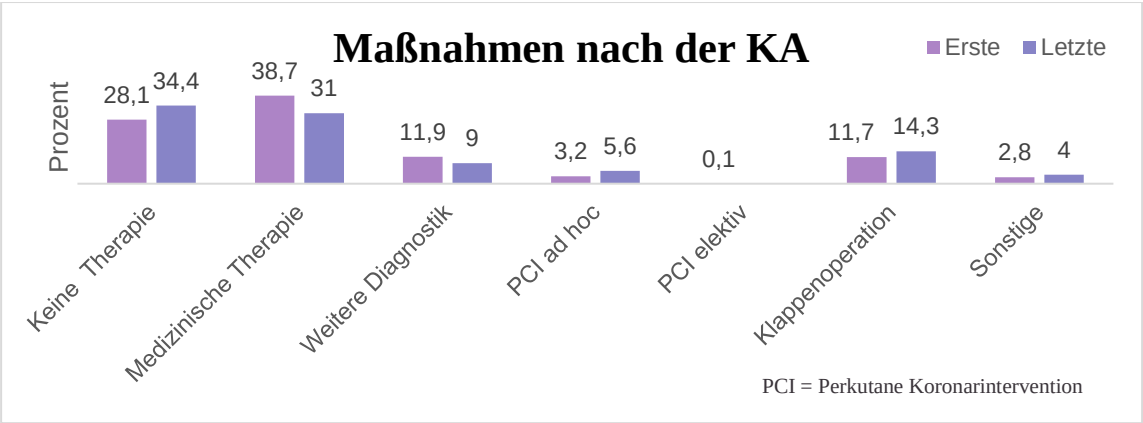


Abbildung 29: *Prozentuale Darstellung der Therapiemaßnahmen nach der ersten und letzten Koronarangiohraphie (KA) der Gruppe NN.*

4.2.3 Gruppe NP

Gruppe NP umfasst 3 968 Patienten, die zum Zeitpunkt einer zweiten Angiographie eine KHK entwickelt hatte. Zwischen den Angiographien vergingen durchschnittlich 4,9±4,1 (0-23) Jahre. Die Patienten waren durchschnittlich 61,6±11,0 (16-92) Jahre alt und 35,5 % weiblich. Insgesamt hatten 26 % von ihnen Diabetes, der in 48 % der Fälle mit Insulin behandelt wurde. Annähernd 72 % der Patienten erhielten eine antihypertensive Therapie und 70 % hatten eine behandelte Hyperlipidämie. Insgesamt 46 % der Gruppe waren Ex-raucher oder Raucher. **Abbildung 30** stellt die Indikationen zum ersten und zweiten Zeitpunkt der Angiographie in Prozent dar. Komplikationen traten insgesamt bei weniger als 0,4 % der Fälle auf. Eine Stresskardiomyopathie wurde bei 0,4 % diagnostiziert. **Abbildung 31** zeigt den Beschluss zu einer Therapie in Prozent der Fälle zum Zeitpunkt der ersten und der zweiten Angiographie. 69,5 % erhielten zeitlich zu zweiten KA ein Revaskularisierungeingriff

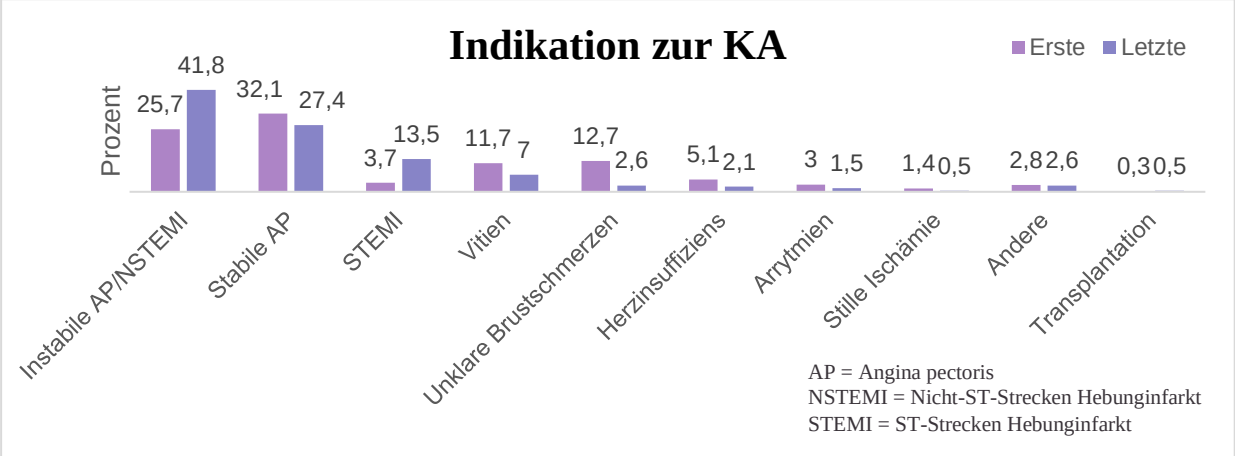


Abbildung 30: *Prozentuale Darstellung der Indikation zur ersten und letzten Koronarangiographie (KA) der Gruppe NP.*

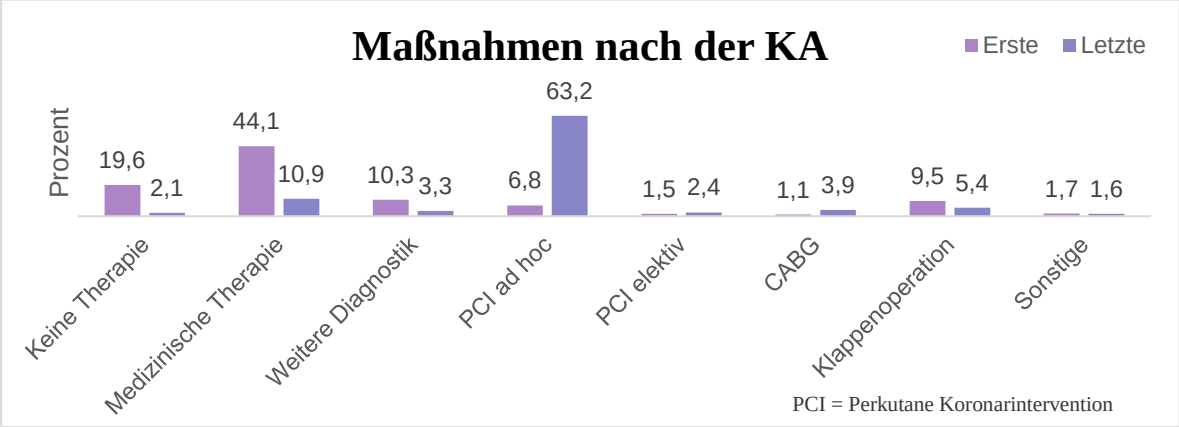


Abbildung 31: *Prozentuale Darstellung der Therapiemaßnahmen nach der ersten und letzten Koronarangiographie (KA) der Gruppe NP*

4.2.4 Gruppe NN versus NP

Tabelle 18 stellt eine Zusammenfassung der Gruppe NN und NP dar. Ein Verdacht auf ein akutes koronares Syndrom bestand in 27,5 % der Gruppe NN und 55,3 % der Gruppe NP. Die „PCI ad hoc“ die bei der gesunden Kohorte (NN) in 3,2 % zeitlich zu der ersten- und 5,6 % zeitlich zu der zweiten KA durchgeführt wurde entsprach einer Druckmessung.

VARIABELN		NN	NP	P-WERT
Anzahl Patienten		7 812	3 968	
		n (% von 7 812)	**n (% von 3 968)**	
Männlich		3 745 (47,9)	2 558 (64,5)	< 0,001
Alter (Jahre)		61,1	61,6	0,048
Indikation - erste KA				< 0,001
	Instabile AP/NSTEMI	1 793 (23,0)	1 019 (25,7)	
	Stabile AP	1 922 (24,6)	1 272 (32,1)	
	STEMI	185 (2,4)	148 (3,7)	
	Klappenvitien	1 303 (16,7)	463 (11,7)	
	Unklarer Brustschmerz	1 195 (15,3)	502 (12,7)	
	Herzinsuffizienz	627 (8,0)	203 (5,1)	
	Arrhythmien	319 (4,1)	121 (3,0)	
Indikation - zweite KA				< 0,001
	Instabile AP/NSTEMI	1 876 (24,0)	1 660 (41,8)	
	Stabile AP	1 283 (16,4)	1 089 (27,4)	
	STEMI	274 (3,5)	534 (13,5)	
	Klappenvitien	1 432 (18,3)	279 (7,0)	
	Unklarer Brustschmerz	1 429 (18,3)	102 (2,6)	
	Herzinsuffizienz	620 (7,9)	85 (2,1)	
	Arrhythmien	364 (4,7)	60 (1,5)	
Entschluss - erste KA				< 0,001
	Keine Therapie	2 193 (28,1)	779 (19,6)	
	Medizinische Therapie	3 020 (38,7)	1 751 (44,1)	
	Weitere Diagnostik	926 (11,9)	409 (10,3)	
	PCI ad hoc	249 (3,2)	269 (6,8)	
	PCI elektiv	11 (0,1)	60 (1,5)	
	CAGB	0 (0,0)	43 (1,1)	
	Klappenoperation	914 (11,7)	377 (9,5)	
	Andere Operation	169 (2,2)	48 (1,2)	
Entschluss - zweite KA				
	Keine Therapie	2 689 (34,4)	84 (2,1)	
	Medizinische Therapie	2 420 (31,0)	432 (10,9)	
	Weitere Diagnostik	725 (9,3)	132 (3,3)	
	PCI ad hoc	439 (5,6)	2 508 (63,2)	
	PCI elektiv	0 (0,0)	96 (2,4)	
	CABG	0 (0,0)	156 (3,9)	
	Klappenoperation	1 121 (14,3)	213 (5,4)	
	Andere Operation	259 (3,3)	26 (0,7)	
Zeit zwischen erster und zweiter KA in Jahren		4,9 (3,6)	4,9 (4,1)	0,005
Diabetes mellitus mit Insulin Behandlung		599 (7,7)	505 (12,7)	< 0,001
Hypertonie in Behandlung		4 724 (60,5)	2 861 (72,1)	< 0,001
Statin Therapie		4 106 (52,6)	2 766 (69,7)	< 0,001
Rauchen		2 944 (37,7)	1 807 (45,5)	0,007

Tabelle 18: *Klinische Charakteristika der zweimal angiographierten Patienten der nationalen Studie mit initial normalen Gefäßen (Gruppen NN beide Male gesund und Gruppe NP bei der zweiten KA erkrankt). Angegeben in Anzahl und Prozent wobei sich die Prozentzahlen auf die Gruppe NN bzw. NP bezieht. Signifikant gilt ein p-Wert < 0,05.*

4.2.5 Gruppe NNN

Die Gruppe NNN umfasst 895 Patienten, die drei Mal zur Angiographie kamen und weiterhin normale bzw. atherosklerotische Gefäße hatten. Der durchschnittliche Zeitraum zwischen der ersten und zweiten Angiographie betrug 3,4±2,6 (0-15) Jahre, und zwischen der zweiten und dritten Angiographie lagen 7,3±3,9 (0-19) Jahre. Die Patienten waren durchschnittlich 58,9±11,5 (14-88) Jahre alt und 51% waren weiblich. Insgesamt 18 % hatten einen Diabetes der in 46 % der Fälle mit Insulin behandelt wurde. Annähernd 72 % der Patienten erhielten eine antihypertensive Therapie bzw. hatten eine behandelte Hyperlipidämie. Insgesamt 32,5 % waren Ex-raucher oder Raucher. **Abbildung 32** zeigt die Indikationen zum Zeitpunkt der ersten und dritten Angiographie. Eine Stresskardiomyopathie wurde in 1,2 % der Fälle diagnostiziert. **Abbildung 33** zeigt die klinischen Entscheidungen für eine Behandlung nach der ersten und dritten Angiographie.

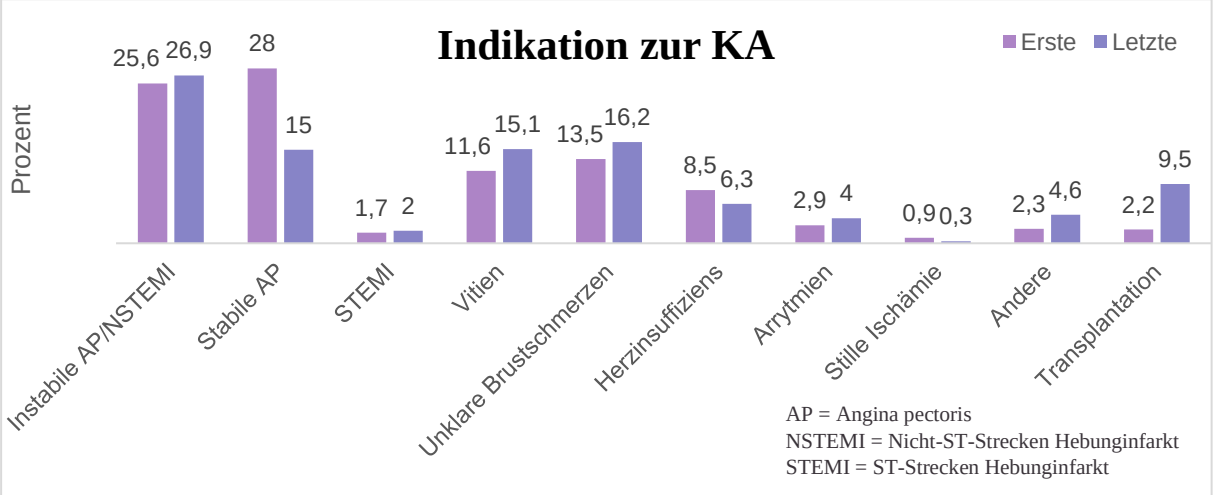


Abbildung 32: *Prozentuale Darstellung der Indikation zur ersten und letzten Koronarangiographie (KA) der Gruppe NNN.*

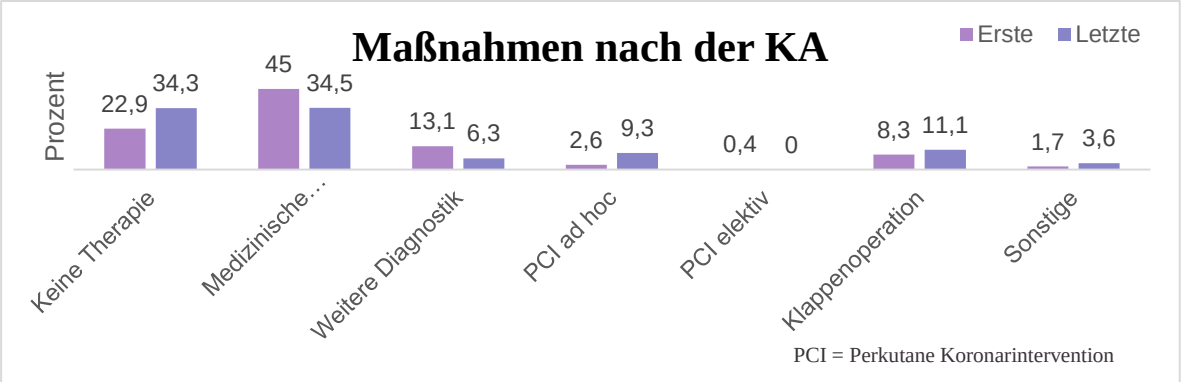


Abbildung 33: *Prozentuale Darstellung der Therapiemaßnahmen nach der ersten und letzten Koronarangiographie (KA) der Gruppe NNN.*

4.2.6 Gruppe NNP

Die Gruppe NNP umfasst 293 Patienten, die zum Zeitpunkt der dritten Angiographie eine KHK entwickelt hatten. Der durchschnittliche Zeitraum zwischen der ersten und zweiten Angiographie betrug 3,3±2,9 (0-14) Jahre, und zwischen der zweiten und dritten Angiographie lagen 7,0±4,1 (0-17) Jahre. Die Patienten waren im Durchschnitt 58,3±11,6 (1-86) Jahre alt und 34,5 % waren weiblich. Insgesamt 27 % hatten einen Diabetes, der in 56 % der Fälle mit Insulin behandelt wurde. Annähernd 82 % der Patienten erhielten eine antihypertensive Therapie respektive hatten eine behandelte Hyperlipidämie. Insgesamt 40 % waren Ex-raucher oder Raucher. **Abbildung 34** zeigt die Indikationen zum Zeitpunkt der ersten und dritten Angiographie. Eine Stresskardiomyopathie wurde in 1 % der Fälle diagnostiziert. **Abbildung 35** zeigt die Entscheidung für die Behandlung nach der ersten und dritten Angiographie. 200 Patienten (68,3 %) erhielten eine PCI oder CAGB.

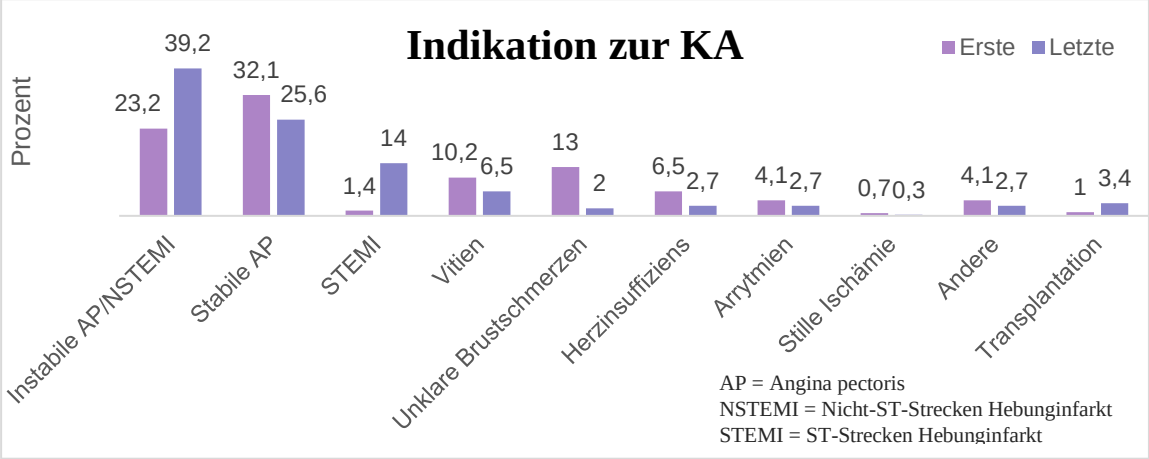


Abbildung 34: *Prozentuale Darstellung der Indikation zur ersten und letzten Koronarangiographie (KA) der Gruppe NNP.*

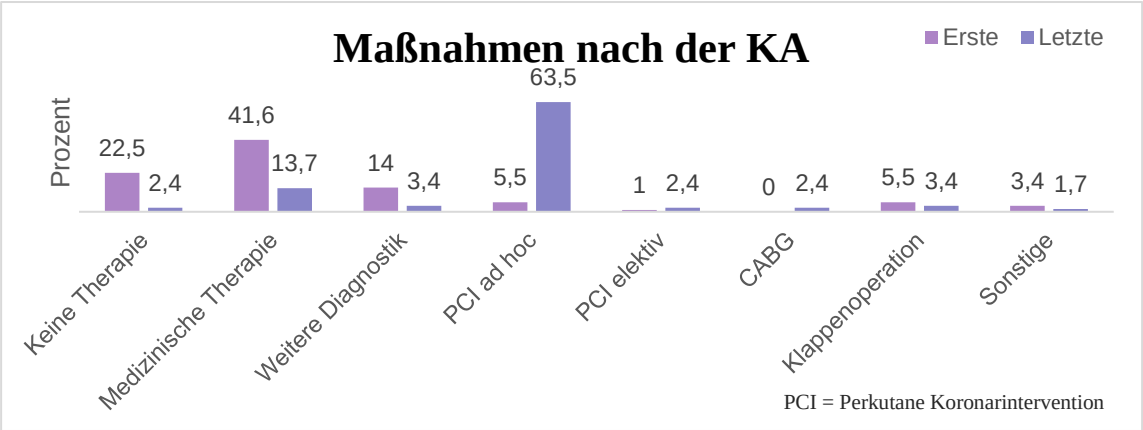


Abbildung 35: *Prozentuale Darstellung der Therapiemaßnahmen nach der ersten und letzten Koronarangiographie (KA) der Gruppe NNP.*

4.2.7 Gruppe NNNN

Die Gruppe NNNN umfasst 180 Patienten, die vier Mal angiographiert wurden und weiterhin normale oder leicht atherosklerotische Gefäße hatten. Der durchschnittliche Abstand zwischen der ersten und zweiten Angiographie betrug 2,5±1,9 (0-12) Jahre und zwischen der dritten und vierten Angiographie 8,0±4,4 (2-19) Jahre. Die Patienten waren durchschnittlich 54,8±13 (12-80) Jahre alt und 43 % waren weiblich. Insgesamt 25 % hatten einen Diabetes, der in 52 % der Fälle mit Insulin behandelt wurde. Annähernd 70 % der Patienten erhielten eine antihypertensive Therapie und circa 80 % hatten eine behandelte Hyperlipidämie. Insgesamt 26 % wurden den Ex-rauchern oder Rauchern zugeordnet. **Abbildung 36** stellt die Indikationen zum ersten und vierten Zeitpunkt der Angiographie dar. Bei 34 % wurde eine Stresskardiomyopathie diagnostiziert. **Abbildung 37** zeigt die Therapie zum Zeitpunkt der ersten und vierten Angiographie. Die „PCI ad hoc“ die in 5,6 % zeitlich zu ersten und 10 % zeitlich zu zweiten KA durchgeführt wurde entsprach einer Druckmessung.

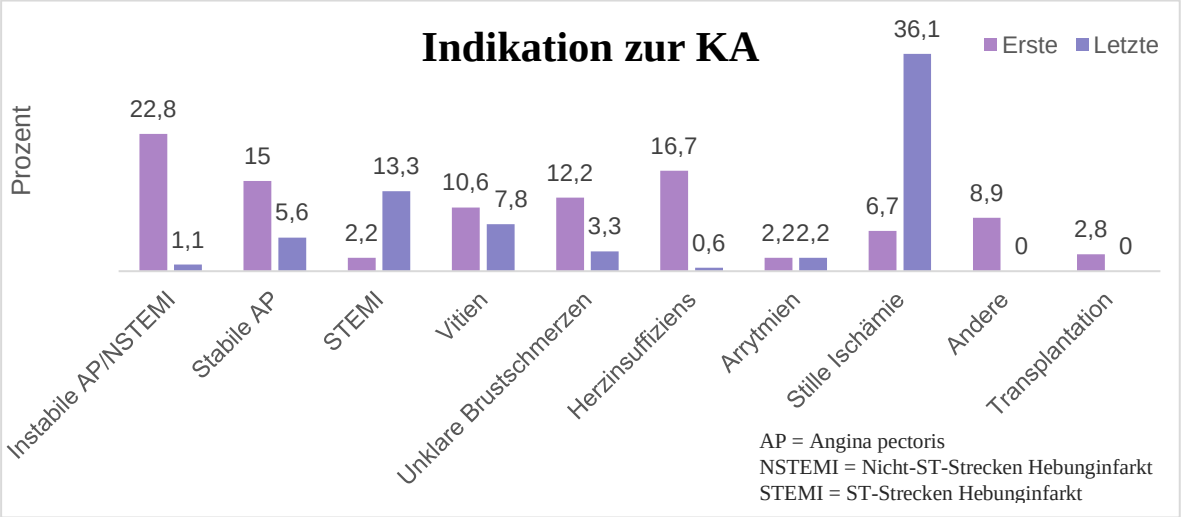


Abbildung 36: *Prozentuale Darstellung der Indikation zur ersten und letzten Koronarangiographie (KA) der Gruppe NNNN.*

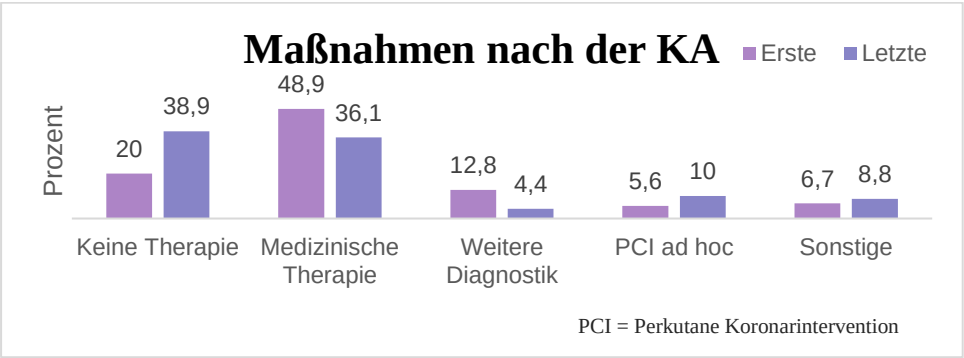


Abbildung 37: *Prozentuale Darstellung der Therapiemaßnahmen nach der ersten und letzten Koronarangiographie (KA) der Gruppe NNNN.*

4.2.8 Gruppe NNNP

Die Gruppe NNNP umfasst 40 Patienten, die viermal zu einer Angiographie kamen und eine KHK entwickelten. Zwischen der ersten und zweiten Angiographie lagen 2,3±1,7 (0-6) Jahre und zwischen der dritten und vierten waren 8,6±5,0 (2-23) Jahre vergangen. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 59,6±8,8 (42-80) Jahre und 43 % waren weiblich. Insgesamt hatten 45 % einen Diabetes der in 67 % der Fälle mit Insulin behandelt wurde. Annähernd 90 % der Patienten erhielten eine antihypertensive Therapie und bei circa 88 % lag eine behandelte Hyperlipidämie vor. Insgesamt 43 % waren Ex-raucher oder Raucher. Der BMI betrug durchschnittlich 29,4±5,3 (18-43) und lag damit im Bereich eines Übergewichtes. **Abbildung 38** präsentiert die Indikationen zum ersten und vierten Zeitpunkt der Angiographie. Die weitere Behandlung zum Zeitpunkt der ersten und vierten Angiographie ist in **Abbildung 39** dargestellt. 25 (62,5 %) Patienten erhielten eine PCI.

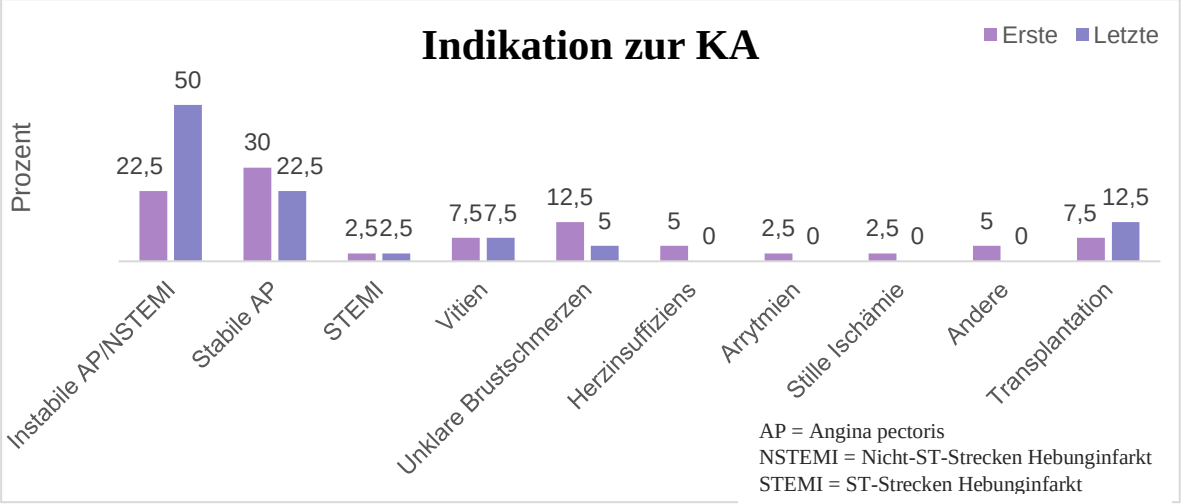


Abbildung 38: *Prozentuale Darstellung der Indikation zur ersten und letzten Koronarangiographie (KA) der Gruppe NNNP.*

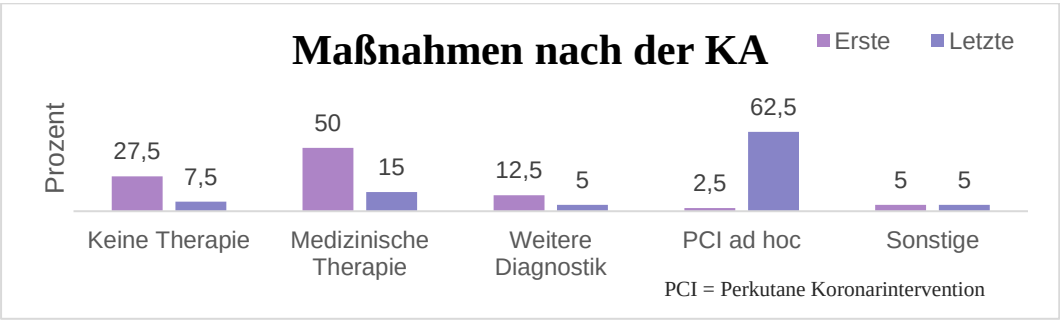


Abbildung 39: *Prozentuale Darstellung der Therapiemaßnahmen nach der ersten und letzten Koronarangiographie (KA) der Gruppe NNNP.*

4.2.9 Gruppe NNNNN

Die Gruppe NNNNN umfasst 107 Patienten, die mindestens fünf Mal zur Angiographie erschienen und weiterhin normale oder atherosklerotische Gefäße aufwiesen. Der durchschnittliche Abstand zwischen der ersten und zweiten Angiographie betrug 2,1±1,4 (0-7) Jahre und zwischen der letzten bzw. zweitletzten 7,4±3,0 (1-18) Jahre. Die Patienten waren durchschnittlich 47,3±16 (3-82) Jahre alt und 39 % waren weiblich. Insgesamt 12 % hatten einen Diabetes, der in 54 % der Fälle mit Insulin behandelt wurde. Annähernd 71 % der Patienten erhielten eine antihypertensive Therapie und circa 79 % hatten eine behandelte Hyperlipidämie. Insgesamt 17 % waren Ex-raucher oder Raucher. **Abbildung 40** zeigt die Indikationen zum ersten und fünften Zeitpunkt der Angiographie. **Abbildung 41** zeigt die weitere Behandlung zum Zeitpunkt der ersten und fünften Angiographie. Die „PCI ad hoc“ die in 1,9 % zeitlich zu ersten- und 13,1 % zeitlich zu zweiten KA durchgeführt wurde entsprach einer Druckmessung.

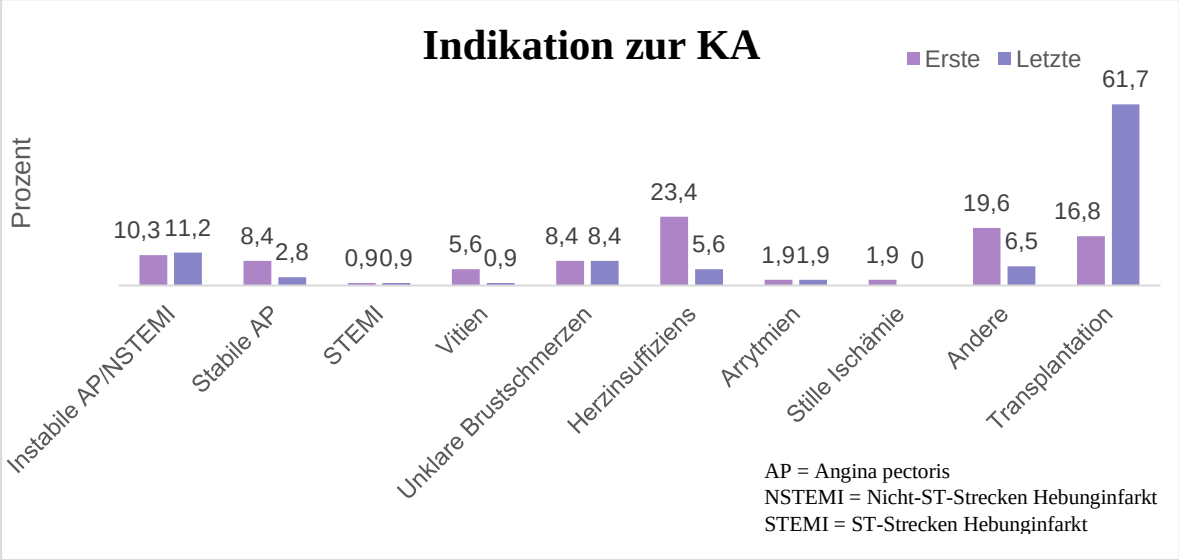


Abbildung 40: *Prozentuale Darstellung der Indikation zur ersten und letzten Koronarangiographie (KA) der Gruppe NNNN.*

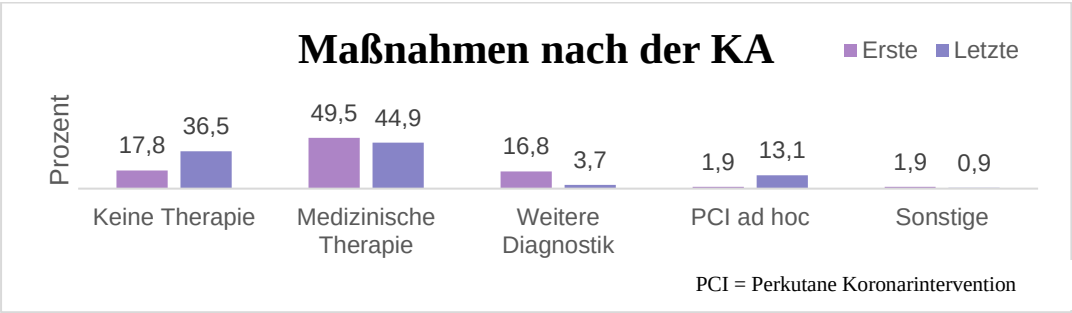


Abbildung 41: *Prozentuale Darstellung der Therapiemaßnahmen nach der ersten und letzten Koronarangiographie (KA) der Gruppe NNNN.*

4.2.10 **Gruppe NNNNP**

Die Gruppe NNNNP umfasst 23 Patienten, die fünf Mal oder häufiger zur Angiographie kamen und eine KHK entwickelten. Der durchschnittliche Abstand zwischen der ersten und zweiten Angiographie betrug 1,7±1,1 (0-4) Jahre und zwischen der letzten bzw. vorletzten 8,4±3,9 (4-19) Jahre. Die Patienten waren durchschnittlich 49,9±8,1 (32-63) Jahre alt und 22 % waren weiblich. Insgesamt 17 % hatten einen Diabetes, der in keinem der Fälle mit Insulin behandelt wurde. Annähernd 74 % der Patienten erhielten eine antihypertensive Therapie und circa 78 % hatten eine behandelte Hyperlipidämie. Insgesamt 22 % waren als Ex-raucher oder Raucher eingeordnet. **Abbildung 42** zeigt die Indikationen zum ersten und fünften Zeitpunkt der Angiographie. **Abbildung 43** stellt die Therapie zum Zeitpunkt der ersten und letzten Angiographie dar. Zehn Patienten (43,5 %) erhielten eine PCI.

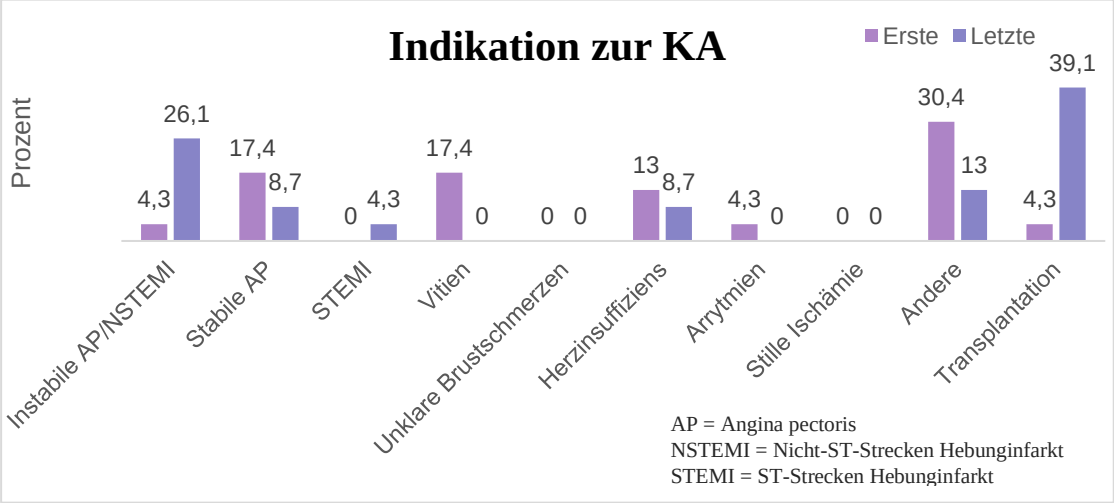


Abbildung 42: *Prozentuale Darstellung der Indikation zur ersten und letzten Koronarangiographie (KA) der Gruppe NNNNP.*

.

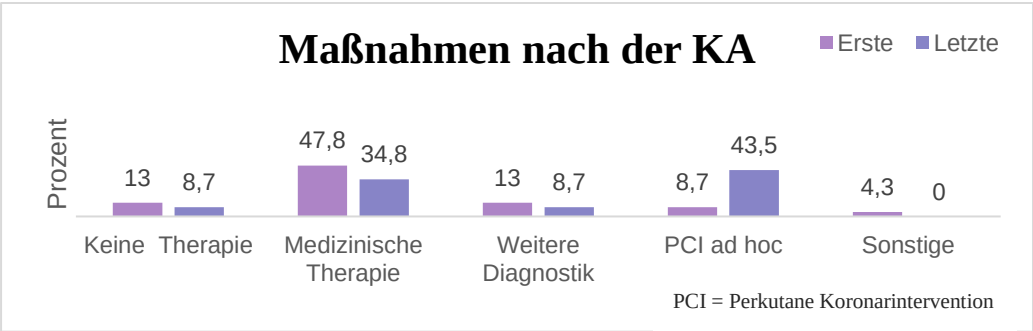


Abbildung 43: *Prozentuale Darstellung der Therapiemaßnahmen nach der ersten und letzten Koronarangiographie (KA) der Gruppe NNNP.*

5 DISKUSSION

Der medizinische Hintergrund dieser Arbeit ist die Erfahrung aus dem kardiologischen Alltag, dass Patienten mehrfach zu invasiven Koronarangiographien kommen, auch wenn die erste Untersuchung ein negatives Resultat aufwies. Die erste grundlegende Frage dabei war, ob die „Erfahrung“ sich tatsächlich bei Analyse der Daten bewahrheitet und wie groß also das Ausmaß dieses vermeintlichen Problems wirklich ist. Mit „Problem“ ist hierbei gemeint, dass Patienten nicht unnötig einer zweiten invasiven Untersuchung – die wie in der Einleitung ausgeführt mit seltenen aber potenziell ernsthaften Komplikation verbunden ist - ausgesetzt werden sollten, wenn diese schon beim ersten Mal „unnötig“ gewesen war.

Nun ist eine Untersuchung nicht einfach als unnötig zu bewerten, wenn sie negativ ausfällt. Allerdings stellt sich bei einer invasiven und teuren Untersuchung wie der KA im Sinne der „Choose wisely“ oder „Less is more“ Diskussion die Frage der Überanwendung der Methode. Diese Frage soll in dieser Diskussion nicht vertieft werden bezüglich der ersten KA. Ohne dass es international akzeptierte Richtwerte hierfür gibt, erscheinen die in der vorliegenden Analyse gefundenen Daten jedenfalls plausibel: In der Kalmar Studie hatten 3 166 von 12 197 Patienten ein negatives Untersuchungsresultat (26 %) und in der nationalen Studie (Schweden) hatten 124 481 von 421 991 Patienten eine negative Koronarangiografie (29,5 %). Neuere Daten aus SCAAR zeigen für 2018, dass in Kalmar 27,7 % der Patienten eine normale Koronarangiographie hatten und in Schweden insgesamt 34,4 % (SCAAR, Stand 02.06.2019). Trotz vermehrter Anwendung der CTCA (Anstieg von 435 Untersuchungen 2009 auf 4 300 Untersuchungen in 2019) steigt also die Anzahl der negativen KA Untersuchungen. Zum Vergleich: bei Frauen im Alter < 60 Jahre lag in Schweden im Jahre 2018 die Rate der negativen CTCA bei > 90 % und insgesamt bei etwa 85 % (29).

Abgesehen von den Kosten ist natürlich das Komplikationsrisiko ein Argument gegen „unnötige“ Untersuchungen. Das Komplikationsrisiko liegt zwar bei koronarkranken Patienten höher als bei koronargesunden, ist aber auch bei „Ausschlusspatienten“ nicht vernachlässigbar. Im Jahre 2018 wurden in SCAAR folgende Komplikationsfrequenzen bei KA registriert: Bei 14 551 Untersuchungen mit normalen Herzkranzgefäßen traten

36 Komplikationen auf (0,25 %) und bei 27 883 Untersuchungen mit positiven Befunden wurden 460 Komplikationen (1,65 %) registriert (29).

Die zweite Fragestellung bestand darin herauszufinden, ob sich durch klinische Kriterien das Resultat der zweiten Koronarangiografie so sicher voraussagen lässt, dass zweite negative Untersuchungen vermieden werden können. Hierzu wurden die Patienten, die im weiteren Verlauf ein zweites Mal mit negativem Resultat untersucht wurden, mit denen verglichen, die seit der ersten negativen KA eine signifikante KHK entwickelt hatten.

Hinzu kommen Fragen der Prognose und eine Beschreibung der Patienten, die nicht nur ein zweites Mal, sondern mehrfach nach negativen Koronarangiografie untersucht wurden. Dieses waren in der Kalmar Studie 13 Fälle mit bis zu 4 und in Schweden 1 245 Fälle mit bis zu 10 Untersuchungen.

5.1 KALMAR DATEN

Insgesamt 26 % (3166/12 197) der angiographierten Patienten gingen mit normalen Gefäßen in die Statistik ein, davon wurden 7,2 % (227/3 166) ein weiteres Mal angiographiert und von diesen hatten 70 % (159/227) weiterhin normale Gefäße.

Im Folgenden wird die Fragestellung behandelt, inwieweit sich aus klinischer Sicht gesunde Patienten mit einer- von denen mit zweifacher- Angiographie unterscheiden. Außerdem werden klinische Unterschiede zwischen Patienten herausgestellt, die zum Zeitpunkt der zweiten Angiographie erkrankt waren und den immer noch gesunden Patienten der Gruppe.

Von den Patienten, die nach initial normaler Koronarangiografie ein weiteres Mal untersucht wurden (n=227), hatten 159 (5 % von 3 166) weiterhin normale Gefäße. Generell kann bei beiden Kohorten der einmal und zweimal angiographierten von relativ gesunden Patienten ausgegangen werden. Allerdings waren Patienten, bei denen nur eine KA veranlasst wurde, im klinischen Sinn zwar gesünder, zeigten aber eine höhere Mortalitäts- und Komplikationsrate. Zeitlich zu der ersten KA wurden bei beiden Gruppen Medikamente oder eine weiterführende Diagnostik verordnet. Patienten, die im Zeitraum zwischen der ersten und zweiten KA erkrankten, waren im klinischen Sinn kränker im Vergleich zu den weiterhin gesund gebliebenen Patienten (siehe **Tabelle 19**).

Es bestanden signifikante Unterschiede in der Verteilung der Indikationen der zweiten KA. Ein Verdacht auf ein akutes koronares Syndrom (STEMI, NSTEMI oder Instabile AP) bestand in 24,6 % der Gruppe NN und 51,4 % der Gruppe NP. Die größte Indikation der weiterhin gesunden Gruppe (NN) war der unklare Brustschmerz. Bei dieser Gruppe wäre es daher sinnvoll, eine alternative Diagnostik in Betracht zu ziehen. Keiner der Patienten mit normalen Gefäßen und circa die Hälfte der im Verlauf Erkrankten erhielt eine PCI. In Bezug auf die Gesamtanzahl der zweimalig angiographierten Patienten erfolgte insgesamt bei 16 % (36/227) ein Revaskularisierungeingriff. Dies bedeutet, dass in 84 % der Fälle eine wiederholte Angiographie keine klinischen Konsequenzen mit sich brachte und damit möglicherweise als „unnötig“ angesehen werden könnte.

Variablen	NN = 159 n (% von 159)	NP = 68 n (% von 68)	p-Wert
Follow up (Jahre ± SD)	*3,8±2,3*	*3,5±2,8*	*0,216*
Alter (Jahre ± SD)	*63,8±10,2*	*63,0±11,0*	*0,909*
Männlich n (%)	*73 (45,9)*	*40 (58,8)*	*0,190*
Behandelte Hypertonie n (%)	*69 (43,4)*	*33 (49,3)*	*0,811*
Diabetes mellitus n (%)	*18 (11,3)*	*9 (13,2)*	*0,263*
Behandelte Hyperlipidämie n (%)	*51 (32,5)*	*27 (41,5)*	*0,375*
Nicht Raucher n (%)	*57 (35,8)*	*18 (26,5)*	*0,463*
Atherosklerose, bei der ersten KA n (%)	*31 (19,5)*	*48 (70,6)*	*< 0,001*
Indikation zur zweiten KA n (%)			*< 0,001*
Instabile AP	*23 (14,5)*	*23 (33,8)*	
NSTEMI	*9 (5,7)*	*6 (8,8)*	
Stabile AP	*17 (10,7)*	*21 (30,9)*	
STEMI	*7 (4,4)*	*6 (8,8)*	
Klappenerkrankung	*28 (17,6)*	*6 (8,8)*	
Unklare Brustschmerzen	*44 (27,7)*	*3 (4,4)*	
Herzinsuffizienz	*15 (9,4)*	*1 (1,5)*	
Arrhythmien	*6 (3,8)*	*0 (0,0)*	
Stille Ischämie	*3 (1,9)*	*1 (1,5)*	

Tabelle 19: *Charakteristika der zweimal angiographierten Patienten mit weiterhin gesunden (NN) und kranken (NP) Gefäßen der Kalmar Studie. Angegeben in Anzahl und Prozent wobei sich die Prozentzahlen auf die Gruppe NN bzw. NP bezieht. Signifikant waren die Atherosklerose zeitlich zu ersten KA und die Indikation zur zweiten KA (p < 0,05).*

Die Progression einer Atherosklerose der Herzkranzgefäße bestand bei 14 % (20/148) der Patienten mit initial unauffälligen Koronarien und bei 61 % (48/79) der Fälle mit primär atherosklerotischen Koronarien (p < 0,001) (Abbildung 9, Seite 30). Die Entwicklung einer KHK aus normalen Gefäßen wurde nach *Haft et al*. (1984) in 14,8 %-, *Moise et al.* (1985) in 15,7 %- und *Marchandise et al.* (1978) in 0 % der Fälle beschrieben. Dieselben Studien zeigten ein Fortschreiten nach primär atherosklerotischen Erstbefund bei 58,8 %-, 84 %- und 27 % der Fälle. Dementsprechend kann eine Atherosklerose beim Erstbefund einer KA zur Identifikation von Risikopatienten genutzt werden. Dazu gibt *Moise et al*. (71) die Gesamtzahl der betroffenen Segmente der Koronarien als signifikanter Vorhersagewert an. Auch die Statistik des Kalmar Krankenhauses zeigte eine höhere Tendenz, an einer KHK zu erkranken je mehr Segmente bei der ersten KA betroffen waren (Siehe **Tabelle 2** im Anhang).

5.2 NATIONALE DATEN

In die nationale Statistik gingen 29,5 % (124 481/421 991) der angiographierten Patienten mit normalen Gefäßen ein. 10,7 % (13 318/124 481) davon wurde ein weiteres Mal angiographiert. Von diesen Patienten hatten 70 % (9 350/13 318) weiterhin normale Gefäße.

Im Folgenden wird die Fragestellung behandelt, inwieweit sich aus klinischer Sicht gesunde Patienten mit einmaliger- von denen mit mehrfacher Angiographie unterscheiden.

In Einklang mit der Lehrmeinung bestätigte sich die Annahme, dass vorhandene Risikofaktoren eine KHK Progression begünstigen. **Tabelle 20** zeigt die Verteilung der Risikofaktoren und Indikationen für eine primäre Angiographie. Die im Verlauf erkrankten Patienten hatten signifikant häufiger Risikofaktoren und Vorerkrankungen ($p < 0,05$). In Übereinstimmung mit der nach *Moise et al.* (1985) und *Weinstein et* al. (2015) beschriebenen Kombination aus Risikofaktoren als signifikanten Vorhersagewert für eine KHK lassen sich somit Patienten als Hochrisiko Patienten klassifizieren.

Variablen	**NN = 7 812** n (% von 7 812)	**NP = 3 968** n (% von 3 968)	**p-Wert**
Follow up (Jahre ± SD)	*4,9±3,6*	*4,9±4,1*	*0,005*
Alter (Jahre ± SD)	*61,1±11,0*	*61,6±10,6*	*0,048*
Männlich n (%)	*3 745 (47,9)*	*2 558 (64,5)*	*< 0,001*
Behandelte Hypertonie n (%)	*4 724 (60,5)*	*2 861 (72)*	*< 0,001*
Diabetes mellitus n (%)	*1 278 (16,4)*	*1 033 (26)*	*< 0,001*
Behandelte Hyperlipidämie n (%)	*4 106 (52,6)*	*2 766 (69,7)*	*< 0,001*
Raucher n (%)	*2 944 (37,7)*	*1 807 (45,5)*	*< 0,001*
Indikation zur letzten KA n (%)			*< 0,001*
Instabile AP/NSTEMI	*1 876 (24,0)*	*1 660 (41,8)*	
Stabile AP	*1 283 (16,4)*	*1 089 (27,4)*	
STEMI	*274 (3,5)*	*534 (13,5)*	
Klappenerkrankung	*1 432 (18,3)*	*279 (7,0)*	
Unklare Brustschmerzen	*1 429 (18,3)*	*102 (2,6)*	
Herzinsuffizienz	*620 (7,9)*	*85 (2,1)*	
Arrhythmien	*364 (4,7)*	*60 (1,5)*	
Stille Ischämie	*71 (0,9)*	*18 (0,5)*	
Transplantation	*123 (1,6)*	*19 (0,5)*	

Tabelle 20: *Charakteristika der zweimal angiographierten Patienten mit weiterhin gesunden (NN) und kranken (NP) Gefäßen in der nationalen Studie. Angegeben in Anzahl und Prozent wobei sich die Prozentzahlen auf die Gruppe NN bzw. NP bezieht. Alle Variablen waren signifikant (p < 0,05).*

Ähnlich der Kohorte aus Kalmar bestand ein Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom bei 27,5 % der Gruppe NN und 55,2 % der Gruppe NP. Bei 27 % (3 202/11 780) der nur zweimalig angiographierten Patienten wurde ein Revaskularisierungeingriff veranlasst (92 % davon waren PCI ad hoc). Die sekundäre KA erfolgte durchschnittlich 4,9 Jahre nach der primären Untersuchung. Eine Studie, aus dem Jahr 2015, nach *Androshchuk et al.* (4) zeigt das innerhalb von fünf Jahren < 0,5 % der zweimalig angiographierten Patienten an einem ACS erkrankten. Nach *Rowe et al*. (2015) besteht bei Patienten mit primär normalen Gefäßstatus und einem geplanten Herzklappenersatz, keine Indikation zur präoperativen KA innerhalb von 4 Jahren. Die häufig praktizierte Ein-Jahres-Regel nachdem eine erneute Angiografie ein Jahr nach der vorherigen notwendig ist zur präoperativen Klärung, ist daher in Frage zu stellen.

Umfangsreichere Studien zu dem Thema multipler KA bei Patienten mit primär normalen Gefäßen liegen aktuell nicht vor (Stand 2020). In der vorliegenden Studie (Zeitraum 26 Jahre, 421 991 Patienten) waren 80,9 % der Kohorte zum Zeitpunkt der dritten und in 88,6 % der Fälle bei der vierten KA weiterhin gesund. Bedenkt man die hohe Anzahl der Revaskularisierungseingriffe, 27 % zeitlich zur zweiten, 24 % zur dritten und 18 % zur vierten KA indiziert dies möglicherweise eine weitere Untersuchung. Exkludiert man allerdings die PCI ad hoc, so war die Anzahl der PCI oder CABG zeitlich zur zweiten KA insgesamt 2,2 %, zur dritten 1,2 % und ab der vierten 0 %. Im Hinblick auf das Ausbleiben therapeutischer Konsequenzen könnte man zur Aussage kommen, dass nach zwei normalen Angiographien weitere Untersuchungen vermieden werden sollten.

5.3 EINORDNUNG IN DIE LITERATUR

Trotz der großen praktischen Bedeutung des Themas sind relativ wenige Arbeiten zur zweiten KA nach initial negativer erster Untersuchung publiziert worden. **Tabelle 21** fasst die Ergebnisse der insgesamt 9 Publikationen mit den vorliegenden Daten zusammen. Die Veröffentlichungen sind sehr heterogen in ihrer Methode und stammen aus sehr unterschiedlichen Entwicklungsperioden der invasiven Kardiologie. So stammen die Daten der ältesten Arbeit von *Marchandise et al.* (66) aus den Jahren 1966-1976, die Daten der neuesten Arbeit von *Rowe et al.* aus den Jahren 2004-2013. Sämtliche zitierten Publikationen betreffen single-center Studien und haben daher die Limitation, dass erneute KA, die in anderen Krankenhäusern durchgeführt worden sind, nicht erfasst wurden. Durch das SCAAR sind solche Datenverluste in der vorliegenden Arbeit minimal und nur für Touristen und Asylsuchende denkbar.

Die Arbeiten sind auch insoweit heterogen, als dass sich die Untersuchungen zum Teil auf bestimmte Indikationen begrenzen. So berichten *Cox et al*. (21) nur über Patienten mit der Katheterindikation „typische belastungsabhängige Brustschmerzen“, während *Weinstein et al*. sämtliche Indikationen einbeziehen (124). Die Arbeiten sind auch heterogen in ihrer Definition von normalen Herzkranzgefäßen. Die Mehrheit der Studien definierten Gefäße mit Stenosen < 50 % als normal, mit der Ausnahme nach *Pitts et al*., die Gefäße mit Stenosen < 25 % als normal definierten. Die Kohortengröße der Studien variiert von 413 bis 421 991.

Die Anzahl der Patienten mit initial normalen KA in den Studien lag zwischen 14,2-33 % (siehe **Tabelle 22**). In Bezug auf die Gesamtanzahl war die Anzahl der sekundär Gesunden in Schweden jedoch deutlich höher. Dies deutet auf eine, wie in der Einleitung beschriebener, höherer Interventionsfrequenz in Schweden hin.

Die angeführten Erhebungen entsprechen im Wesentlichen den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Insgesamt ergeben sich nach den 10 vorliegenden Studien aus verschiedenen Zeitepochen und Regionen in 70,5 % (48,4-91,7) der Fälle weiterhin normale Gefäße nach einem primär gesunden Gefäßstatus.

.

	1. KA			2. KA				ZEIT
STUDIEN	Anzahl Patienten	Gesund N	A	Anzahl Patienten	Gesund N	A	Anzahl gesunder Patienten bei der zweiten KA n (%)	Monate zwischen 1. und 2. KA
A (82)	*733*	*46*	*16*	*62*	*27*	*3*	*30 (48,4)*	*180*
B (71)	*413*	*20*	*31*	*51*	*17*	*15*	*32 (62,7)*	*120*
C (39)	*6 800*	*27*	*17*	*44*	23	*7*	*30 (68,1)*	*156*
D (21)	-	*101*	*38*	*24*	*18*	*4*	*22 (91,7)*	*60*
E (88)	*10 366*	-		*17*	*15*		*15 (88,2)*	*120*
F (66)	*8 630*	*2 025*	*838*	*48*	*22*	*19*	*41 (85,4)*	*108*
G (100)	*25 000*	*6 068*		*162*	*87*	*10*	*97 (60)*	*51*
H (124)	*43 351*	-		*189*	*154*		*154 (81)*	*60*
I (4)	*20 000*	*5 032*		*136*	*108*		*108 (79)*	*96*
KALMAR	*12 197*	*3 166*		*227*	*159*		*159 (70)*	*144*
NATIONAL	*421 991*	*124 481*		*13 318*	*9 350*		*9 350 (70)*	*312*
SUMME	***549 481***			***14 278***			***10 068*** *(70,5)*	

Tabelle 21: *Resultate von neun Studien (A – I) zu wiederholten Koronarangiographie (KA) nach initial normalen Gefäßen sowie der in der vorliegenden Arbeit vorgestellten Studien aus Kalmar und Schweden (National). Gezeigt werden die Anzahl der jeweils gesunden Patienten mit normalen bzw. atherosklerotischen Gefäßen zeitlich zur ersten und zweiten KA. Bei der zweiten KA hatten insgesamt 70,5 % weiterhin gesunde Gefäße. N=Normale Gefäße. A=Atherosklerose, ohne signifikante Stenosen.*

STUDIEN	Initial normal (%)	Sekundär normal (%)
Kalmar	*26*	*1,3*
National	*29,5*	*2,2*
Palmeri et al. (82)	*14,2*	*1,2*
Haft et al. (39)	*n.a.*	*0,4*
Pitts et al. (88)	*n.a.*	*0,2*
Marchandise et al. (66)	*33*	*0,6*
Rowe et al. (100)	*24*	*0,4*
Weinstein et al. (124)	*n.a.*	*0,4*
Androshchuk et al. (4)	*25*	*0,5*

Tabelle 22: *Resultate einiger Studien und der vorliegenden Arbeit zu der Anzahl Patienten mit initial und sekundär normalen Gefäßen, in Bezug auf die Gesamtzahl der untersuchten Kohorte. Prozentual dargestellt wobei n.a für not available/nicht verfügbar steht.*

5.3.1 Die Prognose und Zusammenfassung der Daten

Unter den folgenden Punkten wird die Prognose des Krankheitsverlaufes diskutiert, für die Gruppen der gesunden Patienten, die ein- oder zweimalig angiographiert wurden und für die Gruppe der Patienten, die nach der zweiten Angiographie erkrankten.

5.3.1.1 Das Alter als prognostischer Marker

Das Todesursachenregister, das von der schwedischen Behörde *„Socialstyrelsen“* geführt wird, enthält unter anderem Angaben zur Sterberate und Todesursachen. Im Allgemeinen ist die Sterberate sowie die Anzahl der durch eine KHK verursachten Todesfälle in den letzten elf Jahren sukzessiv gesunken (107). Zeitgleich ist jedoch mit der Zunahme der angiographischen Normalbefunde eine mögliche Überdiagnostik zu diskutieren.

In der vorliegenden Studie waren 60 % der primär Kranken und 75 % der Gesunden nach einer Dekade noch am Leben. Die durchschnittliche Lebenserwartung in Schweden (Stand 2014) lag bei 81,28 Jahren, dabei wurden Frauen durchschnittlich 83,75- und Männer 78,95 Jahre alt. Das Verhältnis zwischen männlichen und weiblichen Einwohnern war ausgeglichen (Verhältnis von 0,98) (114).

Das Alter als Risikofaktor für eine KHK ist Lehrbuchwissen. Studien nach *Rowe* (100) und *Haft et al.* (39) belegten einen signifikanten Zusammenhang zwischen Alter und KHK (Durchschnittsalter 60 Jahre). Die im späteren Verlauf Erkrankten waren zum Zeitpunkt der ersten KA deutlich älter. Nach *Pitts* (88) *Marchandise* (66) *und Weinstein et al*. (124) bestand allerdings kein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und KHK, wobei das Patientenkollektiv dieser drei Studien mit 48-60 Jahren deutlich jünger war. Das Gleiche gilt auch für die vorliegende Studie mit einem Durchschnittsalter der Patienten von 61 Jahren (*p=0,048)*. Vergleicht man dagegen die Patienten mit primär atherosklerotischen und denen mit primär normalen Gefäßen, besteht ein signifikanter Altersunterschied: Patienten mit primär atherosklerotischen Gefäßen waren durchschnittlich 10 Jahre älter.

5.3.1.2 Die Atherosklerose als prognostischer Marker

Eine Atherosklerose (Stenose < 50 %) war nach der vorliegenden Studie mit einer KHK Progression signifikant assoziiert. Die neuesten und umfangreichsten Studien nach *Rowe et al.* (2015) und *Weinstein et al.* (2015) zeigten innerhalb von 4 Jahren ebenfalls keine KHK Progression aus primär normalen Gefäßen. Dabei wurden allerdings

Patienten aus der Kohorte ausgeschlossen, die innerhalb von 12 Monaten ein zweites Mal angiographiert wurden, wodurch ein großer Teil des Patientenmaterials fehlte. Auch *Androshchuk et al.* (2015) fand, im Zeitraum von 6,8 Jahren einen circa 20 %igen Progress der Atherosklerose in initial normalen Gefäßen. Patienten mit normalen Gefäßen hatten eine bessere Prognose als die mit atherosklerotischen Gefäßen. Eine Studie mit einem größeren zeitlichen Intervall von 15 Jahren (*Palmeri et al*. 2007) berichtet über eine KHK Progression bei 81 % der Patienten mit primär atherosklerotischen- sowie bei 41 % der Patienten mit primär gesunden Gefäßen. Dies spricht für eine mögliche, spätere Manifestation der KHK (82). Die vorliegende Arbeit, in der im Vergleich zu den bisher veröffentlichten Studien die umfangreichste Statistik eingeht, kommt zum Schluss, dass eine Atherosklerose bei der ersten KA im Vergleich zu einem primär normalen Befund mit der möglichen Entwicklung einer KHK und damit einer reduzierten Lebenserwartung einhergeht.

5.3.1.3 Das Geschlecht und Atherosklerose

Prozentuell gesehen waren Männer in jeder später erkrankten Gruppe in höherer Anzahl vertreten. 70 % der primär kranken Patienten waren schwedenweit Männer. Auch in den im Theorieteil beschriebenen Studien, waren nach *Moise et al.* 68 % der primär Kranken, Männer. Nach *Pitts et al.* bestand die Gruppe der weiterhin gesunden Patienten zu 93 % aus Frauen. **Tabelle 23** zeigt die KHK-Mortalität bezogen auf das Geschlecht in Schweden. Dementsprechend besteht statistisch eine höhere Mortalität der an KHK erkrankten Männer. Es stellt sich die Frage, in welchem Maß Männer im Vergleich zu Frauen ein höheres Risiko haben, an einer KHK zu versterben.

Jahr	Mortalität	Frauen	Männer	Total
2003	Gesamt (n)	*912,6*	*1 332,8*	*2 245,4*
	KHK (n)	*398*	*597,2*	*986,2*
	KHK/Gesamt (%)	***42,6***	***44,8***	***43,9***
2014	Gesamt (n)	*793,9*	*1 078,6*	*1 872,5*
	KHK (n)	*283,2*	*401,5*	*684,7*
	KHK/Gesamt (%)	***35,7***	***37,2***	***36,6***

Tabelle 23: *Mortalität der KHK, pro 100 000 Einwohner, in Schweden im Jahre 2003 und 2014. Prozentuale Darstellung der verstorbenen Männer, Frauen und der totalen Anzahl. Quelle: Socialstyrelsen.*

Daten der vorliegenden Arbeit präsentieren eine geschlechtliche Gleichverteilung der Mortalität bei den einmalig angiographierten Patienten mit gesunden Gefäßen. Bei den zweimalig angiographierten Patienten war die Sterberate der Männer höher. *Tunstall-Pedoe et al*. (1994) belegten eine Korrelation zwischen einem nicht-tödlichen MI und

der Sterblichkeitsrate bei Männer unter 65 Jahren. Daraus lässt sich ableiten, dass Patienten, die einen Infarkt überlebten, im Vergleich zur Gesamtbevölkerung, eine schlechtere Prognose hatten (118).

Die Prognose für weibliche Patienten nach einem Herzinfarkt ist in der Literatur nicht eindeutig hinterlegt. So besteht nach *Ramzi et al.* (2014) für Frauen eine deutlich schlechtere Prognose. Dies wird bedingt durch das höhere Alter, vermehrte Komorbidität, untypische Symptomatik und dadurch verspätete und erschwerte Diagnostik (90). Eine monozentrische Studie nach *Venkatesh et al.* (2014) besagt, dass kein geschlechtlicher Unterschied besteht (121). Dabei wurde jedoch ausschließlich das PET-CT zur Diagnostik genutzt. Deswegen konnte keine Aussage über die Hämodynamik getroffen werden. Nach der neueren multizentrischen Studie nach *Berg et al.* (2017) bestand, nach Justierung von Komorbidität, eine bessere Prognose für Frauen über 75 Jahren und kein geschlechtlicher Unterschied bei Patienten unter 75 Jahren (12).

Am Krankenhaus in Kalmar entwickelten 12 % der Frauen und 15 % der Männer mit primär normalen und 58 % der Frauen und 65 % der Männer mit primär atherosklerotischen Gefäßen eine KHK. Keiner der Patienten mit primär normalen Gefäßen wurde im Beobachtungszeitraum eines revaskularisierenden Eingriffes unterzogen. *Marchandise et al.* (66) beschrieben eine Progression der Atherosklerose bei 14 % der Frauen und 86 % der Männer mit primär atherosklerotischem Erstbefund und bei keinem Patienten mit primär normalen Gefäßen. Nach *Haft et al*. (39) entwickelten 6,7 % der Frauen und 25 % der Männer mit primär normalen Gefäßen eine Progression. Eine schon bestehende Atherosklerose als primärer Befund führte zu einer Progression bei 57,1 % der Männer und 66,7 % der Frauen. Die Daten beziehen sich jedoch nur auf 17 Patienten und einer damit sehr kleinen Kohorte.

So besteht für Männer insgesamt, unabhängig vom Erstbefund, ein deutlich höheres Risiko zur KHK Progression. Die Kombination einer Atherosklerose (< 50 % Stenose), höherem Alter und männlichem Geschlecht erhöht signifikant das Risiko einer Progression der KHK und demzufolge einer schlechteren Prognose.

5.4 LIMITATIONEN

Einige Patienten mussten aus der Observationsstudie ausgeschlossen werden (siehe unter Methoden). Es handelte sich jedoch um nur 0,2 % der Patienten in der Kalmar Studie und um 0,1 % in der Schweden Studie. Verglichen mit anderen Arbeiten ähnlichen Designs sind dieses sehr geringe Ausschlusszahlen, ein Faktum, das der außergewöhnlichen Vollständigkeit des SCAAR zuzuschreiben ist (> 99 % Vollständigkeit).

Die Subjektivität der visuellen Beurteilung einer Koronarangiografie ist seit den Frühzeiten der Methode bekannt und ausgiebig untersucht worden (117). Es ist für die Fragestellung dieser Studie jedoch nicht entscheidend, die „observer-to-observer variability“ zu untersuchen, da ein systematischer Fehler eines oder mehrerer Zentren sehr unwahrscheinlich ist. Diese Behauptung gründet sich auf das SWEDHEART System, das ständig Zentren und Ärzte vergleicht und gegenüberstellt. Systematische Abweichungen werden so erkannt und hinterfragt. Die Unterscheidung im Kalmarer Patientenmaterial zwischen „normalen“ und Gefäßen mit Atherosklerose ist nicht abhängig von mehreren Untersuchern (siehe Methodik), aber natürlich beruhend auf einer „Lumenographie“. Selbst eine glatte Gefäßwand kann erkrankt sein. Eine solche Diagnostik einer vollständig gesunden Gefäßwand würde jedoch IVUS (Intravaskulärer Ultraschall) och OCT (Optische Kohärenstomographie) erfordern. Die Fragestellung dieser Arbeit ist jedoch nicht auf die Methode der KA ausgerichtet, sondern praktisch und in dieser Hinsicht hat die visuelle Beurteilung und Einteilung in „normal“ und „atheromatos“ einen Unterschied bedeutet für zukünftige Koronarangiographien und die Prognose der Patienten.

Daten aus den früheren Jahren der Studie fehlten oft, da das SWEDEHART noch nicht an allen heute existierenden Krankenhäusern genutzt wurde. Diese fehlenden Daten gingen als nicht gewertet oder als unbekannt in die Studie ein und wurden bei der Berechnung von Mittelwerten und prozentuellen Anteilen ausgeschlossen. Bei den Faktoren, die nicht aus dem SCAAR stammten, handelt es sich um aus den elektronischen Patientenakten entnommene Daten. Da die Dokumentation der erfolgten Untersuchungen jedoch nicht für jeden Patienten vorhanden waren, konnten sie auch nicht in allen Fällen ausgewertet werden.

Unter dem Begriff „PCI ad hoc“ werden bei der „primären Entscheidung“ im Register eine Druckmessung, andere Diagnostik mit z.B. IVUS oder OCT, Ballondilatation oder Stentimplantation zusammengefasst. In der nationalen Studie gab es keine einfache Möglichkeit diese retrospektiv voneinander zu unterscheiden. Dieser Fehler sollte jedoch nicht überschätzt werden, da die ausschließliche Diagnostik im Zeitraum vom 1.1.1998 bis 30.9.2015 nur 7 % in der Kategorie „PCI ad hoc“ ausmachte (20 091 von 292 576 Eingriffen, Quelle: SCAAR). Im Material aus Kalmar wurde zwischen diesen Kategorien unterschieden.

6 SCHLUSSWORT

Die Hauptfragestellung dieser Arbeit entstand aus der subjektiven Erfahrung, dass Patienten häufig nach einer ersten negativen Koronarangiografie zu einer oder mehreren weiteren KA zurückkehren und der Vorstellung, dass diese erneuten Untersuchungen klinisch unnötig sind. Mit nur 7,2 % solcher wiederholten Untersuchungen im Material aus Kalmar und 10,7 % in ganz Schweden, fällt es schwer von einer großen Zahl „unnötiger“ Untersuchungen zu sprechen. Insbesondere ist die Vorhersage des Ergebnisses der erneuten KA mit klinischen Parametern im Einzelfall schwer bis unmöglich. Selbst die Indikation eines akuten Koronarsyndromes (ACS) ermöglichte keine Unterscheidung aufgrund des Vorkommens zahlreicher anderer Diagnosen, die klinisch initial als ACS gedeutet werden können. Die Ausnahme stellen jedoch koronarangiographisch normale Gefäße dar. Trotz der bekannten methodischen Einschränkung der Lumenographie ist der Befund normaler Gefäße ohne Anzeichen von Atherosklerose nahezu eine Garantie dafür, dass es in vielen Jahren danach nicht zu einer interventionell behandlungsbedürftigen Herzkranzgefässerkrankung kommt. Wie auch von anderen Autoren vorgeschlagen, hat eine normale Koronarangiografie damit eine „Gültigkeit“ von mindestens 3-5 Jahren.

7 SUMMARY

The aim of the present study was the medical characterization of patients with an initially normal (or minimal atherosclerotic) coronary angiography (CA) who underwent repeated CA during follow-up. The data from SCAAR was analysed retrospectively in regard to prognosis and possible association between clinical characteristics and the progress of atherosclerosis. A total of 421 991 patients from Sweden (multi centre) were examined during the period of 01.01.1998 until 30.09.2015. Within the period of 01.01.2003 to 30.09.2015, 12 197 of those patients were profoundly examined at the Kalmar hospital (single centre), Sweden.

7.1 KALMAR STUDY

Out of 12 197 angiographed patients, 3 166 (26 %) had normal or minimal atherosclerotic coronary arteries (mean age 63.4 years ± 10.9; range 19-92). Of those 3 166 normal patients 227 (7.2 %, 49.8 % male) returned for at least one more CA (214 for only a second; 6.7 %, 50 % male) after 3.7 ± 2.5 years (0-9.8) where 159 patients again had normal coronary arteries (mean age 63.8 ± 10.2; range 27-87; 45.9 % male) while 68 had progression to significant coronary artery disease (mean age 63.0 ± 11; range 38–83, 58.8 % male). Of the 159 patients with two normal CA, 12 came for a third and one patient for a fourth CA after 1.71 ± 1.7 years resp. 5.1 years (mean age 65.5 years; range 50-78. 50 % male). All these examinations were normal.

The indication for the second CA was a clinical diagnosis of acute myocardial infarction (AMI; STEMI or NSTEMI) in 28/227 patients with 16/159 (10.1 %) still having no significant CAD and 12/68 (17.6 %) with significant CAD. The 16 patients (43 % male; 57.1 % of all 28 patients) with suspected AMI as the indication for the second CA with no angiographically significant CAD had the following diagnoses: stresscardiomyopathy (5), type 2 AMI (5), perimyocarditis (3), early repolarization (1) and unknown (2).

An initially normal CA is more common in females than in males in our cohort of > 12 000 patients. 7.2 % of patients with an initially normal CA undergo at least a second CA during follow-up. The rate of progress to angiographically significant CAD detected

at a second CA is 2.1 % during follow-up. Of the patients with progression to angiographically significant CAD a high percentage (53 %) had to be treated by PCI. Unfortunately, no clinical parameter other than atherosclerosis at the first CA was predictive for significant findings at the second CA including stress test and AMI as the indication for the second CAG.

7.2 NATIONAL STUDY

Out of 421 991 angiographed patients, 124 481 (29.5 %) had normal or minimal atherosclerotic coronary arteries. Of those 124 481 normal patients, 13 318 (10.7 %; 53.6 % male) returned for at least one more CA (11 780 only for a second CA; 9.6 %, mean age 61.35 ± 10.8; male 47.3 %) after 4.9 ± 3.9 years (range 0-24) where 9350 (70 %) continued to have normal coronary arteries and 3968 patients had progression to significant coronary artery disease (29.8 %, mean age 61.6 ± 10.6 range 16 - 92; 64.5 % male). Of the diseased cohort 2 760 (69.6 %) underwent revascularization procedures or surgery (PTCA, CABG). Of the 9 350 patients with two normal CA, 1 245 came for multiple CA. About 2.2 % of the patients with initially normal or slightly atherosclerotic vessels underwent revascularization procedures.

At the time of the first angiography the variables of gender, BMI, creatinine, hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia and smoking behavior were found to be significantly predictive of CAD.

Comparison between patients with angiographically normal vessels and patients with atherosclerosis is not possible in the overall SCAAR register, since all patients are subsumed under one category. This missing distinction in SCAAR is not adequate, since angiographically normal vessels in the Kalmar patient population represent an excellent negative predictor for future revascularisation procedures.

8 ZUSAMMENFASSUNG

Das Ziel der vorliegenden Studie war es Patienten mit initial normalen oder minimal atherosklerotischen Gefäßen, die wiederholt angiographiert wurden, zu untersuchen. Die retrospektive Studie wurde im Hinblick auf einen möglichen Zusammenhang zwischen klinischen Charakteristika, der Progression der Atherosklerose und der Prognose analysiert. Im Zeitraum vom 01.01.1998 bis zum 30.09.2015 wurden insgesamt die Daten von 421 991 Patienten des SCAAR untersucht. Davon wurden zusätzlich im Zeitraum vom 01.01.2003 bis zum 30.09.2015 die Daten von insgesamt 12 197 Patienten am Kalmar Krankenhaus eingehender analysiert.

8.1 KALMAR STUDIE

Von 12 197 Patienten hatten 3166 normale bzw. atherosklerotische Gefäße (26 %, Durchschnittsalter 63,4 ± 10,9, Alterspanne 19-92 Jahre). Von diesen 3 166 Patienten kamen 227 (7,2 %, 49,8 % Männer) nach 3,7 ± 2,5 Jahren (0-9,8) für mindestens eine weitere KA zurück (214 nur für eine zweite; 6,7 %, 50 % Männer). Davon hatten 159 Patienten weiterhin normale Gefäße (Durchschnittsalter 63,8 ± 10,2, Alterspanne 27-87; 45,9 % Männer) während 68 signifikante Stenosen entwickelt hatten (Durchschnittsalter 63,0 ± 11, Alterspanne 38-83; 58,8 % Männer). Von den 159 Patienten mit sekundär normalen Gefäßen kamen 12 nach 1,71 ± 1,7 Jahren zu einem dritten und ein Patient zu einem vierten KA nach 5,1 Jahren (Durchschnittsalter 65,5; Alterspanne 50-78, 50 % männlich). Alle diese KA waren weiterhin normal.

Ein akuter Myokardinfarkt (STEMI oder NSTEMI) als Indikation für die zweite KA bestand bei 28/227 Patienten. Davon hatten 16/159 (10,1 %) weiterhin normale Gefäße und 12/68 (17,6 %) eine KHK entwickelt. Die 16 Patienten (43 % Männer; 57,1 % von 28) Patienten ohne angiographisch signifikante Stenosen hatten folgende Diagnosen: Stresskardiomyopathie (5), Myokardinfarkt Typ 2 (5), Perimyokarditis (3), frühzeitige Repolarisation (1) und Unbekannte Diagnose (2).

Eine initiale normale KA ist bei Frauen in unserer Kohorte von > 12 000 Patienten häufiger als bei Männern. 7,2 % der Patienten mit einer initial normalen KA kommen im Verlauf zu mindestens einer zweiten KA. Der Progress zu einer KHK, zeitlich zur

zweiten KA bestand in 2,1 %. Von den Patienten mit Progression zu angiographisch signifikanten Stenosen musste ein hoher Prozentsatz (53 %) mittels PCI behandelt werden. Leider war kein klinischer Parameter, abgesehen von einer Atherosklerose bei der ersten KA, signifikant prädiktiv für eine zweite KA einschließlich einem Stresstest und der Indikation MI zeitlich zur zweiten KA.

8.2 NATIONALE STUDIE

Von 421 991 angiographierten Patienten hatten 124 481 (29,5 %). normale bzw. atherosklerotische Gefäße. Von diesen 124 481 Patienten kamen 13 318 (10,7 %, 53,6 % männlich) nach 4,9 ± 3,9 Jahren (0-24 Jahre) für mindestens eine weitere KA (11 780 nur für eine zweite KA; 9,6 %, Alter 61.35 ± 10.8; 47,3 % männlich) zurück und davon waren 9 350 (70 %) weiterhin gesund und 3 968 Patienten hatten eine KHK entwickelt (29,8 %, Alter 61,6 ± 10,6 Alterspanne 16 - 92; 64,5 % männlich). Von den erkrankten bekamen 2 760 (69,6 %) einen revaskularisierenden Eingriff (PCI oder CABG). Von den sekundär gesunden Patienten kamen 1 245 zu wiederholten KA. Von den Patienten mit zunächst normalen oder geringfügig atherosklerotischen Gefäßen bekamen also im Verlauf 2,2 % einen Revaskularisierungseingriff.

Die Variablen Geschlecht, BMI, Kreatinin, Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und Rauchverhalten zum Zeitpunkt der ersten Angiographie zeigten sich als signifikant prädiktiv für eine KHK.

Eine Analyse getrennt nach angiographisch normalen Gefäßen und Atherosklerose ist im SCAAR Gesamtregister nicht möglich, da diese Patienten unter einer Kategorie subsummiert werden. Diese in SCAAR fehlende Unterscheidung ist nicht adäquat, da angiographisch normale Gefäße im Kalmarer Patientenkollektiv einen exzellenten negativen Prädiktor für spätere Revaskularisierung darstellen.

9 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

2D	Zweidimensional
3D	Dreidimensional
A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
BMI	Body Mass Index
Ca.	Circa
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CFR	Koronare Fluss Reserve
CT	Computer Tomographie
CTCA	CT Koronarangiographie
DFR	Diastolic hyperemia-Free Ratio
EKG	Elektrokardiogram
FFR	Fraktionelle Fluss Reserve
FH	Familiäre Hypercholesterinämie
iFR	Instantaneous wave-free ratio
IMR	Intramikrovaskular Resistenz
IVUS	Intravaskulären Ultraschall
KA	Koronarangiographie
KH	Krankenhaus
KHK	Koronare Herzerkrankung
LAD	Left anterior descending artery
Lat.	Latein
LCA	Left coronary artery
LV	Linker Ventrikel
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
MRT	Magnet Resonanz Tomographie
NSTEMI	Non-ST-Strecken Hebung Infarkt
OCT	Optical Coherense Tomography
PACS	Picture archiving and communication system
PCI	Percutanous Coronary Intervention
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
R.	Ramus
RCA	Right coronary artery
RCX	R. circumflexus
RIKS-HIA	Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive care Admission
RR	Blutdruck nach Riva Rocci
SCAAR	Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry
SD	Standard Abweichung
SEPHIA	Registry on secondary Prevention in cardiac intensive Care
STEMI	ST-Strecken Hebung Infarkt
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
V.	Vena
z.B.	Zum Beispiel

10 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Einteilung der Koronarien in Segment 1-20. Die rechte Koronararterie (RCA) enthält die Segmente 1-4, 18 und 19. Der linke Hauptstamm (LM) enthält Segment 5. Die linke Koronararterie unterteilt sich in den R. interventricularis anterior (RIVA oder LAD genannt) mit den Segmenten 6-10 und 20 und den R. circumflexus (RCX) mit den Segmenten 11-17. Quelle SCAAR 4
Abbildung 2: *Zusammenhang des Stenosegrades (links 75 %, 90 %, 99 %) mit der Lumeneinengung der Gefäße (rechts 50 %, 70 %, 90 %). Ein 99 %ger Stenosegrad bedeutet eine 90 %ige Lumenverminderung. Quelle: Modifiziert nach Krakau (54).* 5
Abbildung 3: Darstellung der Anzahl Koronarangiographien (KA) und perkutanen Koronarintervention (PCI), per 1 Million Einwohner, in Deutschland (DE) und Schweden (SE) im Jahre 2001/‘08/’14..... 20
Abbildung 4: Prozentuale Darstellung der Anzahl perkutanen Koronarintervention (PCI) per Koronarangiographie (KA) in Deutschland im Jahre 2001/’08 und in Schweden im Jahre 2001/‘08/‘14. 20
Abbildung 5: Prozentuale Darstellung der Anzahl normaler Koronarangiographien (KA) per durchgeführten KA in Kalmar und Schweden im Jahren 2003/‘08/‘12/‘15. Quelle: SWEDEHEART 20
Abbildung 6: Trend der Anzahl der Angiographien, Bypass Operationen (CABG) und perkutanen Koronarintervention (PCI) aus den Jahren 1982-2015 in Schweden. Quelle: Annual Report 2016, SCAAR..... 21
Abbildung 7: Koronarangiographie einer normalen (links) und atherosklerotischen (rechts, die Stenosen sind mit Pfeilen markiert) rechten Koronararterie. Quelle: Krankenhaus Kalmar..... 26
Abbildung 8: Flussdiagramm über die Anzahl der Patienten der Kalmar Studie. Von insgesamt 12 197 Patienten waren 3 166 gesund und 9031 krank. Von den 3 166 wurden 227 ein weiteres Mal angiographiert. Davon waren 159 gesund (NN) und 68 krank (NP). Dreizehn Patienten wurden drei Mal angiographiert (NNN) und ein Patient ein viertes Mal (NNNN) alle mit normalen Gefäßen..... 29
Abbildung 9: Entwicklung einer KHK bei zweimalig angiographierten Patienten. Initial hatten 79 atherosklerotische Gefäße, davon blieben A = 31 gesund und A = 48 Patienten (60,1 %) entwickelten eine KHK. Von den 148 Patienten mit primär normalen Gefäßen blieben N = 128 gesund und N = 20 entwickelten eine KHK (14 %). 30
Abbildung 10: Mortalitätskurve nach Kaplan-Meier. Präsentiert die Überlebenswahrscheinlichkeit der vier Gruppen (NN, NP, N und P) in dem Zeitraum von 16 Jahre nach der ersten Koronarangiographie. 31
Abbildung 11: Prozentuale Darstellung der Indikation zur Koronarangiographie (KA) der Gruppe N..... 32
Abbildung 12: Prozentuale Darstellung der Therapiemaßnahmen, nach der Koronarangiographie (KA) der Gruppe N. 33
Abbildung 13: Mortalitätskurve nach Kaplan-Meier. Präsentiert die Überlebenswahrscheinlichkeit der Frauen (Blau) und Männer (Rot) der Gruppe N, in dem Zeitraum von 16 Jahre nach der ersten Koronarangiographie..... 33
Abbildung 14: Prozentuale Darstellung der Indikation zur ersten und letzten Koronarangiographie (KA) der Gruppe NN. NSTEMI sind bei der ersten KA der Gruppe der Instabilen AP enthalten..... 34
Abbildung 15: Prozentuale Darstellung der Therapiemaßnahmen nach der ersten und letzten Koronarangiographie (KA) der Gruppe NN..... 35

Abbildung 16: Mortalitätskurve nach Kaplan-Meier. Präsentiert die Überlebungswahrscheinlichkeit der Frauen (Blau) und Männer (Rot) der Gruppe NN in dem Zeitraum von 14 Jahren nach der ersten Koronarangiographie. 36
Abbildung 17: Prozentuale Darstellung der Indikation zur ersten und letzten Koronarangiographie (KA) der Gruppe NN mit normalen Gefäßen. NSTEMI sind bei der ersten KA der Gruppe der Instabilen AP enthalten..... 38
Abbildung 18: Prozentuale Darstellung der Therapiemaßnahmen nach der ersten und letzten Koronarangiographie (KA) der Gruppe NN mit normalen Gefäßen. 38
Abbildung 19: Prozentuale Darstellung der Indikation zur ersten und letzten Koronarangiographie (KA) der Gruppe NN mit atherosklerotischen Gefäßen. NSTEMI sind bei der ersten KA der Gruppe der Instabilen AP enthalten..... 39
Abbildung 20: Prozentuale Darstellung des Therapiemaßnehmens nach der ersten und letzten Koronarangiographie (KA) der Gruppe NN mit atherosklerotischen Gefäßen. 40
Abbildung 21: Prozentuale Darstellung der Indikation zur ersten, zweiten und dritten Koronarangiographie (KA) der zwölf Patienten. 41
Abbildung 22: Prozentuale Darstellung der Therapiemaßnahmen nach der ersten, zweiten und dritten Koronarangiographie (KA) der zwölf Patienten. 42
Abbildung 23: Prozentuale Darstellung der Indikation zur ersten und letzten Koronarangiographie (KA) der Gruppe NP. NSTEMI ist in der Gruppe der Instabilen AP zur ersten KA einbegriffen. 44
Abbildung 24: Prozentuale Darstellung der Therapiemaßnahmen nach der ersten und letzten Koronarangiographie (KA) der Gruppe NP. 44
Abbildung 25: Mortalitätskurve nach Kaplan-Meier. Präsentiert die Überlebenswahrscheinlichkeit der Frauen (Blau) und Männer (Rot) der Gruppe NP in dem Zeitraum von 14 Jahren nach der ersten Koronarangiographie. 45
Abbildung 26: Flussdiagram der Patienten der nationalen Studie. Insgesamt 421 991 Patienten wurden angiographiert. Davon waren 297 510 initial krank und 124 481 gesund. Gesunde Patienten die nur einmal angiographiert wurden entsprechen der Gruppe N. Patienten mit nur zwei Untersuchungen fielen unter die Gruppen NN oder NP, wobei das N für gesund und das P für krank steht, Patienten mit drei Untersuchungen unter die Gruppen NNN und NNP et cetera. Die maximale Anzahl Angiographien bei Patient mit weiterhin gesunden Gefäßen betrug 10. 49
Abbildung 27: Mortalitätskurve nach Kaplan-Meier. Präsentiert die Überlebenswahrscheinlichkeit der acht Gruppen (NN, NP, NNN, NNP, NNNN, NNNP, NNNNN und NNNNP) in dem Zeitraum von 30 Jahren nach der ersten Koronarangiographie.50
Abbildung 28: Prozentuale Darstellung der Indikation zur ersten und letzten Koronarangiographie (KA) der Gruppe NN..... 51
Abbildung 29: Prozentuale Darstellung der Therapiemaßnahmen nach der ersten und letzten Koronarangiohraphie (KA) der Gruppe NN..... 51
Abbildung 30: Prozentuale Darstellung der Indikation zur ersten und letzten Koronarangiographie (KA) der Gruppe NP. 52
Abbildung 31: Prozentuale Darstellung der Therapiemaßnahmen nach der ersten und letzten Koronarangiographie (KA) der Gruppe NP 52
Abbildung 32: Prozentuale Darstellung der Indikation zur ersten und letzten Koronarangiographie (KA) der Gruppe NNN. 54
Abbildung 33: Prozentuale Darstellung der Therapiemaßnahmen nach der ersten und letzten Koronarangiographie (KA) der Gruppe NNN. 54
Abbildung 34: Prozentuale Darstellung der Indikation zur ersten und letzten Koronarangiographie (KA) der Gruppe NNP..... 55
Abbildung 35: Prozentuale Darstellung der Therapiemaßnahmen nach der ersten und letzten Koronarangiographie (KA) der Gruppe NNP..... 55

Abbildung 36: Prozentuale Darstellung der Indikation zur ersten und letzten Koronarangiographie (KA) der Gruppe NNNN..... 56
Abbildung 37: Prozentuale Darstellung der Therapiemaßnahmen nach der ersten und letzten Koronarangiographie (KA) der Gruppe NNNN..... 56
Abbildung 38: Prozentuale Darstellung der Indikation zur ersten und letzten Koronarangiographie (KA) der Gruppe NNNP. 57
Abbildung 39: Prozentuale Darstellung der Therapiemaßnahmen nach der ersten und letzten Koronarangiographie (KA) der Gruppe NNNP. 57
Abbildung 40: Prozentuale Darstellung der Indikation zur ersten und letzten Koronarangiographie (KA) der Gruppe NNNN..... 58
Abbildung 41: Prozentuale Darstellung der Therapiemaßnahmen nach der ersten und letzten Koronarangiographie (KA) der Gruppe NNNN..... 58
Abbildung 42: Prozentuale Darstellung der Indikation zur ersten und letzten Koronarangiographie (KA) der Gruppe NNNNP..... 59
Abbildung 43: Prozentuale Darstellung der Therapiemaßnahmen nach der ersten und letzten Koronarangiographie (KA) der Gruppe NNNP. 59

11 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Definition des Schweregrades einer Stenose anhand ihres Durchmessers in Prozent. Ein Stenosendurchmesser von 50-75 % entspricht einem mittelgradigen Stenosegrad. Nach der AHA, American Heart Association. Quelle Krakau (54). 6
Tabelle 2: Auflistung der beeinflussbaren und nicht beeinflussbaren Risikofaktoren der KHK. 7
Tabelle 3: Klassifikation der stabilen Angina pectoris, I-IV, in Abhängigkeit der physischen und psychischen Belastung, nach der CCS, Canadian Cardiovascular Society (17)..... 11
Tabelle 4: Auflistung der elektiven und akuten Laborwerte der KHK, Die nach oben und unten gerichteten Pfeile stehen für eine Erhöhung bzw. Senkung des Risikos einer KHK. Ein TSH- oder Hb Wert kann sowohl erhöht als auch erniedrigt ein KHK begünstigen. Referenzwerte aus dem online Laborlexicon (40). In Abhängigkeit der Messmethode können die Normwerte lokal abweichen..... 12
Tabelle 5: Zeitlicher Anstieg, die maximale Konzentration und Normalisierung einiger der im Rahmen eines Herzinfarktes erhöhten Enzyme, angegeben in Stunden. 13
Tabelle 6: Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Klassifikation, Grad 0-3, zur Beurteilung des Koronarflusses bei intrakoronarer Kontrastmittelgabe im Rahmen einer Koronarangiographie..... 19
Tabelle 7: Resultate von neun Studien (A – I) zu wiederholten Koronarangiographie (KA) nach initial normalen Gefäßen. Gezeigt werden die Anzahl der jeweils gesunden Patienten mit normalen bzw. atherosklerotischen Gefäßen zeitlich zur ersten und zweiten KA. Bei der zweiten KA hatten insgesamt 72 % weiterhin gesunde Gefäße. N=Normale Gefäße. A=Atherosklerose, ohne signifikante Stenosen..... 22
Tabelle 8: Linksventrikuläre Funktion der Gruppe NN von normal bis schwer eingeschränkt in Anzahl und Prozent..... 34
Tabelle 9: Untersuchungsergebnisse der Gruppe NN, in Anzahl und Prozent..... 35
Tabelle 10: Links ventrikuläre Funktion der Gruppe NN mit normale Gefäße, von normal bis schwer eingeschränkt in Anzahl und Prozent..... 37
Tabelle 11: Untersuchungsergebnisse der Gruppe NN mit normalen Gefäßen, in Anzahl und Prozent. 38
Tabelle 12: Untersuchungsergebnisse der Gruppe NN mit atherosklerotischen Gefäßen, in Anzahl und Prozent..... 39
Tabelle 13: Linksventrikuläre Funktion der Gruppe NN mit atherosklerotischen Gefäßen, von normal bis schwer eingeschränkt in Anzahl und Prozent. 40
Tabelle 14: Untersuchungsergebnisse der Gruppe NP, in Anzahl und Prozent..... 43
Tabelle 15: Linkventrikuläre Funktion der Gruppe NP von normal bis schwer eingeschränkt in Anzahl und Prozent..... 43
Tabelle 16: Klinische Charakteristika der zweimal angiographierten Patienten aus Kalmar mit initial normalen Gefäßen (Gruppe NN beide Male gesund und Gruppe NP bei der zweiten KA erkrank). Angegeben in Anzahl und Prozent wobei sich die Prozentzahlen auf die Gruppe NN bzw. NP bezieht. Signifikant gilt ein p-Wert < 0,05..... 47
Tabelle 17: Verteilung der Altersgruppen der Gruppe N in Anzahl und Prozent. 50
Tabelle 18: Klinische Charakteristika der zweimal angiographierten Patienten der nationalen Studie mit initial normalen Gefäßen (Gruppen NN beide Male gesund und Gruppe NP bei der zweiten KA erkrankt). Angegeben in Anzahl und Prozent wobei sich die Prozentzahlen auf die Gruppe NN bzw. NP bezieht. Signifikant gilt ein p-Wert < 0,05. 53
Tabelle 19: Charakteristika der zweimal angiographierten Patienten mit weiterhin gesunden (NN) und kranken (NP) Gefäßen der Kalmar Studie. Angegeben in Anzahl und Prozent wobei

sich die Prozentzahlen auf die Gruppe NN bzw. NP bezieht. Signifikant waren die Atherosklerose zeitlich zu ersten KA und die Indikation zur zweiten KA (p < 0,05). 63
Tabelle 20: Charakteristika der zweimal angiographierten Patienten mit weiterhin gesunden (NN) und kranken (NP) Gefäßen in der nationalen Studie. Angegeben in Anzahl und Prozent wobei sich die Prozentzahlen auf die Gruppe NN bzw. NP bezieht. Alle Variablen waren signifikant (p < 0,05). 64
Tabelle 21: Resultate von neun Studien (A – I) zu wiederholten Koronarangiographie (KA) nach initial normalen Gefäßen sowie der in der vorliegenden Arbeit vorgestellten Studien aus Kalmar und Schweden (National). Gezeigt werden die Anzahl der jeweils gesunden Patienten mit normalen bzw. atherosklerotischen Gefäßen zeitlich zur ersten und zweiten KA. Bei der zweiten KA hatten insgesamt 70,5 % weiterhin gesunde Gefäße. N=Normale Gefäße. A=Atherosklerose, ohne signifikante Stenosen. 67
Tabelle 22: Resultate einiger Studien und der vorliegenden Arbeit zu der Anzahl Patienten mit initial und sekundär normalen Gefäßen, in Bezug auf die Gesamtzahl der untersuchten Kohorte. Prozentual dargestellt wobei n.a für not available/nicht verfügbar steht..... 67
Tabelle 23: Mortalität der KHK, pro 100 000 Einwohner, in Schweden im Jahre 2003 und 2014. 69

12 LITERATURVERZEICHNIS

1 **Adamson el al.** Diagnostic and prognostic benefits of computed tomography coronary angiography using the 2016 National Institute for Health and Care Excellence guidance within a randomised trial. *Heart.* 2018;104(3):207-214.

2 **American Heart Association.** 2015. *Heart* URL: www.heart.org/HEARTORG/Conditions/More/MetabolicSyndrome/About-Metabolic-Syndrome. Abruf 2015.

3 **Ammirati E, Moroni F, Norata GD, Magnoni M, Camici PG.** *Markers of inflammation associated with plaque progression and instability in patients with carotis atherosclerosis. Mediators Inflamm.* 2015;2015:Article ID718329; 15pages.

4 **Androshchuk V, Protty M, Freeman P et al.** Repeat Coronary Angiography in Patients with Previously Normal Coronary Arteries. *Heart.* 2015;(101):68.

5 **Anthohny S, Jaipersed BA, Gregory YH et al.** The Role of Monocytes in Angiogenesis and Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(1):2-11.

6 **Arasteh K, Baenkler H, Bieber C et al.** *Innere Medizin 3. Auflage.* Stuttgart. Thieme Verlag, 2012. ISBN: 9783131181633.

7 **Ariyo AA, Haan M, Tangen CM et al.** Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Circulation.* 2000;102(15):1773-1779.

8 **Arntz HR, Gulba D, Tebbe U.** *Notfallbehandlung des akuten Koronarsyndroms.* Berlin: Springer Verlag, 2002. ISBN: 3540413677.

9 **Benjamin E et al.** Heart and stroke statistical - 2017 update. *Circulation.* 2017;135(10):146–603.

10 **Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R et al.** Mechanism of Plaque Formation and Rupture. *Circulation.* 2014;(114):1852-1866.

11 **Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W et al.** Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Eng J Med.* 1998;338(23):1650-1656.

12 **Berg J, Björck L, Nielsen S, Lappas G, Rosengren A.** Sex differences in survival after myocardial infarction in Sweden, 1987-2010. *Heart.* 2017;3(20):1625-1630.

13 **Björnsson E et al.** Common sequence variants associated with coronary artery disease correlate with extend of coronary artherosclerosis. *Artheroscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(6):1526-1531.

14 **Böhm M, Hallek W, Schmiegel.** *Innnere Medizin - 6. Auflage.* München: Elsevier Urban & Fisher Verlag, 2009. ISBN: 9783437428319.

15 **Bonow RO.** Diagnosis and risk stratification in coronary artery disease: nuclear cardiology versus stress echocardiography. *J Nucl Cardiol.* 1997;4(2):172-178.

16 **Buuren F et al.** 25.bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. *Kardiologie.* 2010;(4):502-508.

17 **Campeau L.** Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation.* 1976;54(39):522-523.

18 **Canto JG, Rogers WJ, Goldberg RJ et al.** Association of Age and Sex With Myocardial Infarction Symptom Presentation and In-Hospital Mortality. *JAMA.* 2012;307(8):813-22.

19 **Chan DC, Pang J, Hooper AJ et al.** Elevated lipoprotein(a), hypertension and renal insufficiency as predictors of coronary artery disease in patients with genetically confirmed heterozygous familial hypercholsterolemia. *Int J Cardiol.* 2015;201:633-638.

20 **Cho JY, Sun JS, Sur YK et al,.** Relationship between left ventricular mass and coronary artery disease in young adults: a single-center study using cardiac computed tomography. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2015;31(2):187-196.

21 **Cox ID, Schwartzman RA, Atienza F, Brown SJ, Kaski JC.** Angiographic progression in patients with angina pectoris and normal or near normal coronary angiograms who are restudied due to unstable symptoms. *Eur Heart J.* 1998;(19)1027-1033.

22 **Deutsche Gesellschafftt für Nuklearmedizin e.V.** 2012. *Nuklearmedizin*. URL: https://www.nuklearmedizin.de/patienten/patientininformation/herzbrosch/herzbrosch.pdf. Abruf 2015.

23 **Deutsche Gesellschaft für Kardiologie e.V.** 2014. *DKG - Herzbericht*. URL: http://dgk.org/daten/PA-Bestehorn-Herzbericht-FREI1.pdf. Abruf 2015

24 **Dewey M et al.** Evaluation of computed tomography in patients with atypical angina or chest pain clinically referred for invasive coronary angiography: randomised controlled trial. *The BMJ.* 2016;(355):6420.

25 **Dreiebach JG, Nicol ED, Roobottom CA, Padley S, Roditi G.** Challenges in delivering computed tomography coronary angiography as the first-line test for stable chest pain. *Heart.* 2018;104(11):921–927.

26 **Einstein AJ, Henzlova MJ, Rajagopalan S.** Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography. *JAMA.* 2007;298(3):317-323.

27 **Eisen A, Giugliano RP, Braunwald E.** Updates on Acute Coronary Syndrome: A Review. *JAMA Cardiology.* 2016;1(6):718-730.

28 **Erdmann E.** *Klinische Kardiologie.* Heidelberg: Springer Verlag, 2009. ISBN 9783540790105.

29 **Erlinge D et al.** 2019. *SWEDEHEART Annual Report 2018.* Swedeheart. URL: https://www.ucr.uu.se/swedeheart/dokument-sh/arsrapporter-sh/aeldre-arsrapporter-older-reports/arsrapport-2018/swedeheart-annual-report-2018-4-scaar. Abruf 2019.

30 **Gémes K, Janszky I, Laugsand LE et al.** Alcohol consumption is associated with a lower incidence of acute myocardial infarction: results from a large prospective population-based study in Norway. *J Intern Med.* 2016;279(4):365-375.

31 **Ghali JK, Liao Y, Simmons B et al.** The prognostic role of left ventricular hypertrophy in patients with or without coronary artery disease. *Ann Intern Med.* 1992;117(10):831-836.

32 **Gorenoi V, Schönemark M, Hagen A.** *CT-Koronarangiografie versus konventionelle invasive Koronarangiografie bei einer KHK-Diagnostik.* Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, 2012:1864-9645.

33 **Götberg M et al.** Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve. *N Engl J Med.* 2017;376(19):1813-1823.

34 **Götberg M et al.** The Evolving Future of Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(11):1379-1402.

35 **Götberg M. et al.** Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI. *N Eng J Med.* 2017;376(19):1813-1823.

36 **Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD.** Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. *Circulation.* 1998;97(10):946-952.

37 **Hachinohe D, Mitomo S, Candilio L, Latib A.** A Practical Approach to Assessing Stent Results with IVUS or OCT. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2018;14(1):32-41.

38 **Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M.** Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;339(4):229-234.

39 **Haft JI, Bachik M.** Progression of coronary artery disease in patients with chest pain and normal or intraluminal disease on arteriography. *Am Heart J.* 1984;107(1):35-39.

40 **Hagemann O.** 2016. Laborlexicon - Facharztwissen für alle. URL:http://www.laborlexikon.de. Abgerufen 2019.

41 **Halpern EJ.** *Clinical Cardiac CT.* New York: Thieme Verlag, 2008. ISBN 978158890612.

42 **Hartiala J, Schwartzman WS, Gabbay J et al.** The Genetic Architecture of Coronary Artery Disease: Current Knowledge and Future Opportunities. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19(2):6.

43 **Hausleiter J, Meyer T, Hermann F et al.** Estimated radiation dose associated with cardiac CT angiography. *JAMA.* 2009;301(5):500-507.

44 **Herold G.** *Innere Medizin 2019.* Frankfurt: Herold, Gerd Verlag, 2018. ISBN 9783981466089.

45 **Hokanson JE, Austin MA.** Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk.* 1996:3(2):213-219.

46 **Homma S, Troxclair DA, Zieske A, Malcom G, Strong JP.** Histological changes and risk factor associations in type 2 atherosclerotic lesions (fatty streaks) in young adults. *Atherosclerosis.* 2011;219(1):184-189.

47 **Huang FY, Peng Y, Huang BT et al.** The correlation between serum total bilirubin and outcomes in patients with different subtypes of coronary artery disease. *Clin Chim Acta.* 2017;465:101-105.

48 **Ishikawa T, Ayaori M, Uto-Kondo H et al.** High-density lipoprotein cholesterol efflux capacity as a relevant predictor of atherosclerotic coronary disease. *Atherosclerosis.* 2015;242(1):318-322.

49 **James S, Erlinge DO, Angerås O et al.** 2016. *Swedeheart arsrapport.* Uppsala Clinical Research Center. URL: http://www.ucr.uu.se/swedeheart/arsrapport-2015. Abgerufen 2016.

50 **James S, Lagerquist B, Saleh N.** 2014. Uppsala Clinical Research Center. URL: http://www.ucr.uu.se/swedeheart/. Abgerufen 2015

51 **Klatsky AL.** Alcohol and cardiovascular diseases: where do we stand today? *J Intern Med.* 2015;278(3):238-250.

52 **Klose et al.** Familiäre Hypercholesterinämie Entwicklungen in Diagnostik und Behandlung. *Deutsches Arztebl Int.* 2014;111(31-32):523-529.

53 **Kognati S, Klinoch de Loes S, Hutchinson S, Johnson M, Rakhit RD.** Management of cardiovascular conditions in a cohort of patients with HIV: experience from a joint HIV/cardiology clinic. *Clin Med.* 2015;15(5):442-446.

54 **Krakau I.** *Das Herzkatheterbuch - Diagnostische interventionelle Kathetertechniken.* Stuttgart : Thieme Verlag, 1999. ISBN-10:3131124113.

55 **La Rosa JC, Hunninghake D, Bush D et al.** The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease. A joint statement by the American Heart Association and the National Association. *Circulation.* 1990;81(5):1721-1733.

56 **Lechleitner M, Hoppichler F.** Insulin therapy. *Wien Medizinische Wochenschrift.* 2011;161(11-12):300-304.

57 **Lehnert H, Werdan K.** *Innere Medizin - essentials.* Stuttgart: Thieme Verlag, 2006. ISBN 3131172940.

58 **Levay C.** Policies to foster quality improvement registries: lessons from the Swedish case. *J Intern Med.* 2015;279(2):160-172.

59 **Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R.** Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2003;360(9349):1903-1913.

60 **Lind L, Ärnlöv J, Lindahl B et al.** Use of proximity extension assay proteomics chip to discover new biomarkers for human artherosclerosis. *Artherosclerosis.* 2015;242(1):205-210.

61 **Liu YL, Szklo M, Davidson KW, Bathon JM, Giles JT.** Differential Association of Psychosocial Comorbidities With Subclinical Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res.* 2015;67(10):1335-1344.

62 **Lüscher T, Steffel J.** *Herz-Kreislauf.* Zürich: Springer Verlag, 2014. ISBN-10:3642551114.

63 **Lutterotti N.** 2010. Frankfurter Allgemeine. *Herzmedizin geht fahrlässig in die Vollen.* URL: http://www.faz.net/aktuell/wissen/medizin-ernaehrung/koronarangiographie-herzmedizin-geht-fahrlaessig-in-die-vollen-1581379.html. Abgerufen 2015.

64 **Manka R, Hamada RS, Gotschy A, Kozerke S, Lüscher TF.** Das Herz-MRI in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung. *Cardiovascular Medicine.* 2016;19(05):139-146.

65 **Manson JE, Tosteson H, Ridker PM et al.** The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1992;326(21):1406-1416.

66 **Marchandise B, Bourassa MG, Chaitman BR, Lesperance J.** Angiographic evaluation of the natural history of normal coronary arteries and mild coronary artheroslerosis. *Am J Cardiol.* 1978;41(2)216-220.

67 **Marhara A et al.** IVUS-Guided Versus OCT-Guided Coronary Stent Implantation: A Critical Appraisal. *JACC Cardiovascular Imaging.* 2017;10(12):1487-1503.

68 **Mellana WM, Aronow WS, Palaniswamy C, Khera S.** Rheumatoid arthritis: cardiovascular manifestations, pathogenesis, and therapy. *Curr Pharm Des.* 2012;18(11):1450-1456.

69 **Miller JM, Rochitte CE, Dewey M et al.** Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med.* 2008;359(22):2324-2336.

70 **Mohamad MJ, Karayyem M, Mohammad MA, Al-Alami J, Al-Hader A.** Serum sex hormones in premenopausal women with coronary heart disease. *Neuro Endocrinol Lett.* 2006;27(6):758-762.

71 **Moise A, Theroux P, Taeymans Y, Waters DD.** Factors assoiciated with progression of coronary artery disease in patients with normal or minimally narrowed coronary arteries. *Am J Cardiol.* 1985;56(1):30-34.

72 **Mozaffarian MD et al.** Heart Disease and Stroke Statistics 2016 Update. A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;133(4):e38-360.

73 **Nambi V et al.** Lipoprotein-associated phospholipase A2 and high-sensitivity C-reactive protein improve the stratification of ischemic stroke risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC). *Stroke.* 2009;40(2):376-381.

74 **Nasr N, Ruidavets JB, Arnal JF, Sie P, Larrue V.** Association of neutrophil count with microembolization in patients with symptomatic carotid artery stenosis. *Atherosclerosis.* 2009;207(2):519-523.

75 **Nerantzis CE, Koulouris SN, Marianou SK et al.** Histologic findings of the sinus node and the perinodal area in street heroin addicts, victims of sudden unexpected death. *J Forensic Sci.* 2011;56(3):645-648.

76 **Neznanov NG, Kozlova SN, Mazo GE, Shlyakhto NG, Smirnov BI.** Comorbidity of depressive disorders and coronary heart disease: general aspects of pathogenesis. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova.* 2015;115(5):20-26.

77 **Nilsson T, Swahn E, Arheden H, Tornvall P.** Datortomografi av kranskärlen – dags för eftertanke. *Läkartidningen* 2009;1:366-368.

78 **Oei HH, Van der Meer IM, Hofman A et al.** Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with risk of coronary heart disease and ischemic stroke: the Rotterdam Study. *Circulation.* 2005;111(5):570-575.

79 **Official statistics of Sweden - Health and Medical Care.** 2015. *Socialstyrelsen.* ULR: http://www.socialstyrelsen.se. Abgerufen 2016.

80 **Okada K, Hibi K, Gohbara M et al.** Association between blood glucose variability and coronary plaque instability in patients with acute coronary syndromes. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:111.

81 **Okeke NL, Chin T, Clement M, Chow SC, Hicks CB.** Coronary artery disease risk reduction in HIV-infected persons: a comparative analysis. *AIDS Care.* 2015;28(4):475-482.

82 **Palmeri MD, Devener N, Akula MD et al.** Late Angiographic Follow-Up in Adults With Initial Angiographic Normal or Minimal Narrowed Coronary Arteries. *Am J Cardiol.* 2007;99(10):1374-1377.

83 **Park HJ, Kim J, Han EJ et al.** Association of low baseline free thyroxin levels with progression of coronary artery calcification over four years in euthyroid subjects. The Kangbuk Samsung Health Study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;84(6):889-895.

84 **Pavel N, Elsaid O, Shenoy A, Sharma A, McFarlane S.** Obesity paradox in patients undergoing coronary intervention: A review. *World J Cardiol.* 2017;9(9):731-736.

85 **Phang KW, Wood A.** Cocaine use and delayed myocardial ischaemia and/or infarction. *BMJ Case Rep.* 2014;2014:bcr2014204599

86 **Piers LH, Salachova F, Slart RH et al.** The role of coronary artery calcification score in clinical practice. *Eur Heart J.* 2008;29(23):2902-2907.

87 **Pijls NH, De Bruyne B, Peels K et al.** Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med.* 1996;334(26):1703-1708.

88 **Pitts WR, Lange RA, Cigarroa JE, Hillis LD.** Repeated Coronary Angiography in Patients With Chest Pain and Previosly Normal Coronary Angiogram. *Am J Cardiol.* 1997;80(8):1086-1087.

89 **Pokharel DR, Khadka D, Sigdel M et al.** Estimation of 10-Year Risk of Coronary Heart Disease in Nepalese Patients with Type 2 Diabetes: Framingham Versus United Kingdom Prospective Diabetes Study. *N Am J Med Sci.* 2015;7(8):347-355.

90 **Ramzi Y, Tareq A, Ghada WM.** Gender differences in coronary heart disease. *Heart.* 2016;102(14):1142-1149.

91 **Reiser M, Kuhn FP, Debus J.** *Radiologie - Duale Reihe.* Stuttgart: Thieme Verlag, 2017. ISBN 9783131253248.

92 **Renz-Polster H, Krautzig S.** *Basislehrbuch Innere Medizin*. München: URBAN & FISHER, 2008. ISBN 9783437410536.

93 **Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N.** C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation.* 2003;107(3):391-397.

94 **Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR.** Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2002;347(20):1557-1565.

95 **Ritsinger V, Saleh N, Lagerqvist B, Norhammar A.** High event rate after a first percutaneous coronary intervention in patients with diabetes mellitus: results from the Swedish coronary angiography and angioplasty registry. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8(6).

96 **Roberts WT, Bax JJ, Davies LC.** Cardiac CT and CT coronary angiography: technology and application. *Heart.* 2008;94(6):781-792.

97 **Rosengren A, Hawken S, Ôunpuu S et al.** Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364(9438):953-962.

98 **Rosenson RS, Brewer HB, Ansell BJ et al.** Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2015;13(1):48-60.

100 **Rowe R et al.** Repeat coronary angiography with previously normal arteries: a futile exercise? *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;85(3):401-405.

101 **Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD et al.** Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation.* 2002;105(23):2708-2711.

102 **Rumbinaité et al.** Dobutamine-stress echocardiography speckle-tracking imaging in the assessment of hemodynamic significance of coronary artery stenosis in patients with moderate and high probability of coronary artery disease. *Medicina.* 2016;52(6):331-339.

103 **Sandstede J, Wandler A.** Herzdiagnostik mit MRT und CT - ein Update. *Hamburger Ärzteblatt.* 2015:10:28-31.

104 **SCB - Statistikmyndigheten.** 2009. SCB. URL: www.scb.se. Abgerufen 2015.

105 **Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll MI, Wesker K.** *Prometheus- Lernatlas der Anatomie: Innere Organe.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2009. ISBN: 313139532X.

106 **Skatteverket.** 2014. Skatteverket. URL: https://www.skatteverket.se/privat/folkbokforing/personnummer/personnumretsuppbyggnad.4.18e1b10334ebe8bc80001502.html. Abgerufen 2015.

107 **Socialstyrelsen.** 2015. Socialstyrelsen. URL: http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/19909/2015-8-1.pdf. Abgerufen 2015.

108 **Statistisches Bundesamt.** 2014. Destatis. URL: www.destatis.de. Abgerufen 2015.

109 **Stocker T et al.** Reduction in radiation exposure in cardiovascular computed tomography imaging: results from the prospective multicenter registry on radiation dose estimates of cardiac CT angIography in daily practice in 2017. *Eur Heart J.* 2018;39(41):3715–3723.

110 **Sugiura M, Ohkawa S, Hiraoka K.** Severity of corornary sclerosis in the aged. A pathological Study in 968 vonsecutive autopsie cases. *Jpn Heart J.* 1976:17(4):471-478.

111 **Tada H, Kawashiri MA, Okada H et al.** Assessment of coronary atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia by coronary computed tomography angiography. *Am J Cardiol.* 2015;115(6):724-729.

112 **Tavakol M, Ashraf S, Brener SJ.** Risks and Complications of Coronary Angiography: A Comprehensive Review. *Glob J Health Sci.* 2012;4(1):65-93.

113 **Tesche C et al.** Coronary Computed Tomographic Angiography-Derived Fractional Flow Reserve for Therapeutic Decision Making. *Am J Cardiol.* 2017;120(12):2121-2127.

114 **Tiesbohnenkamp W.** 2015. Lexas. URL: http://www.lexas.de/europa/schweden/index.aspx. Abgerufen 2015

115 **Togni M, Balmer F, Pfiffner D et al.** Percutaneous coronary interventions in Europe 1992-2001. *Eur Heart J.* 2004;25(14):1208-1213.

116 **Tonino PA et al.** Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Eng J Med.* 2009;360(3):213-224.

117 **Topoi E.** *Textbook of Interventional Cardiology.* Philadelphia: Elsevier, 2003. ISBN 0721694497

118 **Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P et al.** Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four contintets. *Circulation.* 1994;90(1):583-612.

119 **Tuominen P.** 2019. 1177 Vårdguiden. URL: http://www.1177.se/Kalmar-lan/Fakta-och-rad/Rad-om-lakemedel/Lakemedel-vid-hoga-blodfetter/. Abgerufen 2020.

120 **Van Aken et al.** *Intensiv Medizin.* Stuttgart: Theime, 2007. ISBN 3131148721.

121 **Venkatesch M et al.** Effects of Sex on Coronary Microvascular Dysfunction and Cardiac Outcomes. *Circulation.* 2014;129(24):2518-2527.

122 **Vonbank A, Saely CH, Rein, Drexel H.** Lipid parameters in patients with acute coronary syndromes versus stable coronary artery disease. *Eur J Clin Invest.* 2015;45(10):1092-1097.

123 **Wallentin L.** *Akut kranskärlsjukdom.* Stockholm: Liber AB, 2005. ISBN: 9147052791.

124 **Weinstein JM et al.** How Long do Your Angiographically Normal Coronary Arteries Remain Normal? A Pilot Study. *Angiology.* 2015;66(3):262-464.

125 **Werdan K, Trappe HJ, Zerkowski HR.** *Das Herz Buch.* München: URBAN&FISCHER, 2003. ISBN 4437217909.

126 **Wilson P, D'Agostino R, Levy D et al.** Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation.* 1998;(97):1837-1847.

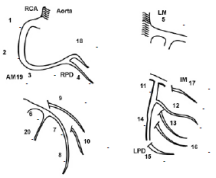
127 **Ximenes RA. Lacerda HR. Miranda-Filho DB et al.** Comparison between potential risk factors for cardiovascular disease in people living with HIV/AIDS in areas of Brazil. *J Infect Dev Ctries.* 2015;9(9):988-986.

128 **Yang Y et al.** Alcohol consumption and risk of coronary artery disease: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *Nutrition.* 2016;32(6):637-644.

13 ANHANG

Anhang 1. Formular des SCAAR. *Angio formulär inför SWEDEHEART*
http://www.ucr.uu.se/swedeheart/index.php/dokument-scaar/formular-scaar

Personuppgifter		
Datum för procedur		
Personnr eller motsv.		
Förnamn	Efternamn	
Kön	**1** = Man **2** = Kvinna	
Födelsedatum	Ålder	
Typ av registrering	**1** = Angio **2** = PCI **3**=Angio + PCI **4**=CT-Angio	
Jourtid	**1**=Planerad på kontorstid **2**=Akutfall på kontorstid **3**=Akutfall på jourtid **4**=Subakut på kontorstid	
Remitterande enhet		
Kliniska bakgrundsdata		
Längd (cm)	Vikt (kg)	
S-Kreatinin (mikromol/L)		
Tidigare PCI	**1**=Nej **2**=Ja **0**=Okänt	
Tidigare CABG	**1**=Nej **2**=Ja **0**=Okänt	
Diabetes	**1** = Nej **3** = Ja, insulinbehandlad **4** = Ja, ej insulinbehandlad **0** = Okänt	
Tobak	**1**= Icke rökare **2**= X-Rökare **3** = Rökare **0** = Okänt	
Behandlad hypertoni	**1**=Nej **2**=Ja **0**=Okänt	
Lipidsänkande medel	**1**=Nej **2**=Ja **0**=Okänt	
Tidigare infarkt	**1**=Nej **2**=Ja **0**=Okänt	
Angiografiska bakgrundsdata		
Angiograför		
Indikation	**1**=Stabil kranskärlssjukdom **2**=Instabil kranskärlssjukdom **3**=ST-höjningsinfarkt **4**=St-höjningsinfarkt/Rescue PCI **5**=ST-höjningsinfarkt/utan pågående ischemi **6**=Oklara bröstsmärtor **7**=Tyst ischemi **8**=Arytmiutredning **9**=Vitieutredning **10**=Akut hjärtinfarkt - mekaniskt komplikation **11**=Forskning och utveckling **12**=Hjärtsvikt/kardiomyopati **13**=Misstänkt komplikation Angio/PCI **14**=Aortaanerysm/dissektion **15**=Kontroll efter transplantion **16**=Hjärtstopp **17**=Misstänkt komplikation vid CABG **0**=Övrigt **18**=Cor ai ej genomförbar **19**=CT inför lungvensablation **20**=CT inför pre-op	
Canadian Class	**1** = I **2** = II **3** = III **4** =IV **0** = Okänt	
Killip klass	**1** = Killip I **2** = Killip II **3** = Killip III **4** = Killip IV **0** = Okänt	
Myokardskademarkör	**0** = Okänt **1** = Nej **2** = Ja	
ST-segment sänkning	**0** = Okänt **1** = Nej **2** = Ja	
Punktionställe	**1**=A femoralis **3**=A brachialis **4**=A axillaris **5**=A radialis höger **6**=A radialis vänster **7**=A radi + A femor **8**=A femoralis konverterad från radialis **9** = A radialis konverterad från A femoralis **0**=Övriga	
Datum för punktion		Klockslag för punktion

Angiografi		
Angiografiskt fynd		
Stenos/ocklusion i CABG-graft	**1** = Nej **2** = Ja **0** = Okänt	
Stenos/ocklusion i tidigare PCI-behandlat segment	**1** = Nej **2** = Ja **0** = Okänt	
Markera fynd på bilden	Fyll i uppgifter om graft nedan	
Graft till	Segment 	Stenosgrad
Fynd	1 = Normalt /Atermatos 2 = 1-kärl ej HS 3 = 2-kärl ej HS 4 = 3-kärl ej HS 5 = HS + 1-kärl	6 = HS + 2-kärl 7 = HS + 3-kärl 8 = HS 0 = Ej konklusiv undersökning
Segement historik/Restenoser		
Segment nr	Restenos 1= Nej 2= Ja	Ocklusion 1= Nej 2= Ja, akut presentation 3= Ja, utan akut presentation 4= Tromb utan ocklusion 0= Okänt
Angiografi avslut		
Angio fritext för utlåtande		
Stresskardiomyopati	**1**=Nej **2**=Ja **3**=Misstänkt	
Primärt beslut	**1**=Ingen åtgärd **2**=Fortsatt medicinsk behandling **3**=Fortsatt utredning **4**=Klaffoperation **5**=CABG **6**=Klaffoperation + CABG **7**=PCI+CABG **8**=PCI elektiv **9**=PCI ad hoc **10**=Remitterad till annat centrum **11**=Annat operativt ingrepp	
Avböjd från operation	**0** = Okänt **1** = Nej **2** = Ja	
Genomlysningstid min:sek		
Kontrastmedel	**1**=Hexabrix, **320** mgI/ml **2**=Iomeron, styrka ___ mgI/ml **3**=Iopamiro, styrka ___ mgI/ml **4**=Omnipaque, **300** mgI/ml **5**=Optiray, **300** mgI/ml	**6**=Ultravist, **300** mgI/ml **7**=Visipaque, **270** mgI/ml **8**=Visipaque, **320** mgI/ml **9**=Xenetix, styrka ___ mgI/ml **0**=Övrigt
Kontrastmedel (ml)		
Annan kontrastmedels-undersökning		
Artärförslutning	**1**=Femostop **2**=AngioSeal **3**=Kvarlämnad artärskida **4**=Perclose **5**=Vasoseal **6**=Starclose	**7** = Femoseal **8** = TR band **81** = Radiostop **9**=Handkompression **10** = Eget förband **0**=Övrigt
Komplikation på Lab		
Komplikation		**1** = Nej **2** = Ja **0** = Okänt
Allergisk reaktion lätt/måttlig		**1** = Nej **2** = Ja **0** = Okänt
Allergisk reaktion allvarlig		**1** = Nej **2** = Ja **0** = Okänt
Behandlingskrävande arytmi		**1** = Nej **2** = Ja **0** = Okänt
Hemodynamisk komplikation		**1** = Nej **2** = Ja **0** = Okänt
Neurologisk komplikation		**1** = Nej **2** = Ja **0** = Okänt
Vaskulär (endast icke coronara kärl)		**1** = Nej **2** = Ja **0** = Okänt
Tappat stent		**1** = Nej **2** = Ja **0** = Okänt
Bestående sidogrensocklusion		**1** = Nej **2** = Ja **0** = Okänt
Perforation		**1** = Nej **2** = Ja **0** = Okänt
Tamponad		**1** = Nej **2** = Ja **0** = Okänt
Akut CABG från lab		**1** = Nej **2** = Ja **0** = Okänt
Annan allvarlig komplikation		**1** = Nej **2** = Ja **0** = Okänt
Avliden		**1** = Nej **2** = Ja **0** = Okänt
Procedurrelaterad död		**1** = Nej **2** = Ja **0** = Okänt

Anhang 2: Ergebnisse der Kalmar Studie – Kalmar 01.01.2003 - 30.09.2015

					NN		
SCAAR-Werte	**N**	**NN**	**NP**	**p-wert**	**Normal**	**Atherosklerose**	**p-wert**
N	2939	159	68		112	47	
Gefäß Status							
Normal	-	128 (80,5)	20 (29,4)		112 (100,0)	31 (66,0)	
Atherosklerose	-	31 (19,5)	48 (70,6)	<0,001	0 (0,0)	16 (34,0)	<0,001
Geschlecht							
Männlich	1426 (48,5)	73 (45,9)	40 (58,8)		47 (42,0)	26 (55,3)	
Weiblich	1513 (51,5)	86 (54,1)	28 (41,2)	0,190	65 (58,0)	21 (44,7)	0,123
Alter							
Mittelwert (SD)	63,5 (11,7)	63,8 (10,2)	63,0 (11,0)		61,5 (9,9)	69,2 (9,0)	
Median (Spannweite)	64 (19-92)	64 (27-87)	64 (38-83)	0,909	63 (27-86)	71 (45-87)	<0,001
Altersgruppen							
≥80	223 (7,6)	6 (3,8)	5 (7,4)		3 (2,7)	3 (6,4)	
70-79	739 (25,1)	43 (27,0)	17 (25,0)		18 (16,1)	25 (53,2)	
60-69	969 (33,0)	58 (36,5)	23 (33,8)		47 (42,0)	11 (23,4)	
0-59	1008 (34,3)	52 (32,7)	23 (33,8)	0,838	44 (39,3)	8 (17,0)	0,498
Gewicht (kg)							
Mittelwert (SD)	79,3 (16,7)	81,0 (19,3)	82,5 (15,6)		80,7 (20,4)	81,9 (16,8)	
Median (Spannweite)	78 (38-158)	78 (40-158)	84 (46-123)	0,119	78 (40-158)	78 (51-143)	0,471
BMI (kg/m^2)							
Mittelwert (SD)	27,1 (5,0)	27,9 (5,6)	27,8 (4,6)		27,8 (5,8)	28,0 (4,9)	
Median (Spannweite)	26 (14-73)	27 (18-57)	28 (19-39)	0,109	27 (18-57)	27 (20-41)	0,678
Größe (cm)							
Mittelwert (SD)	170,8 (9,9)	170,0 (9,7)	172,2 (8,5)		169,6 (9,7)	170,9 (9,8)	
Median (Spannweite)	170 (105-207)	170 (149-192)	172 (152-189)	0,255	169 (149-190)	172 (150-192)	0,500
Diabetes mellitus							
Nein	2391 (81,4)	100 (62,9)	39 (57,4)		72 (64,3)	28 (59,6)	
Ja	328 (11,2)	18 (11,3)	9 (13,2)		13 (11,6)	5 (10,6)	
Unbekannt	220 (7,5)	41 (25,8)	20 (29,4)	0,263	27 (24,1)	14 (29,8)	0,985

Diabetes mellitus mit Insulin							
Nein	189 (57,6)	11 (61,1)	5 (55,6)		8 (61,5)	3 (60,0)	
Ja	139(42,4)	7(38,9)	4 (44,4)	0,613	5(38,5)	2 (40,0)	1,000
Hypertonie							
Nein	1535 (52,2)	85 (53,5)	34 (50,0)		61 (54,5)	24 (51,1)	
Ja	1357 (46,9)	69 (43,4)	33 (49,3)		47 (43,5)	22 (47,8)	
Unbekannt	47 (1,6)	5 (3,1)	1 (1,5)	0,811	4 (3,7)	1 (2,2)	0,623
Hyperlipidämie							
Nein	1934 (65,8)	106 (66,7)	38 (55,9)		75 (67,0)	31 (66,0)	
Ja	963 (33,2)	51 (32,5)	27 (41,5)		36 (32,4)	15 (32,6)	
Unbekannt	42 (1,4)	2 (1,3)	3 (4,6)	0,375	1 (0,9)	1 (2,2)	0,983
Rauchen							
Nein	1329 (45,2)	57 (35,8)	18 (26,5)		48 (42,9)	9 (19,1)	
Ex-raucher	964 (32,8)	39 (24,5)	22 (32,4)		25 (22,3)	14 (29,8)	
Ja	336 (11,4)	18 (11,3)	6 (8,8)		11 (9,8)	7 (14,9)	
Unbekannt	310 (10,5)	45 (28,3)	22 (32,4)	0,463	28 (25,0)	17 (36,2)	0,035
Erste Indikation							
Instabile AP/NSTEMI	647 (22,0)	41 (25,8)	22 (32,4)		25 (22,3)	16 (34,0)	
Stabile AP	378 (12,9)	37 (23,3)	16 (23,5)		28 (25,0)	9 (19,1)	
STEMI	74 (2,5)	4 (2,5)	0 (0,0)		3 (2,7)	1 (2,1)	
Klappenvitien	412 (14,0)	22 (13,8)	6 (8,8)		16 (14,3)	6 (12,8)	
Unklare Brustschmerzen	844 (28,7)	34 (21,4)	19 (27,9)		26 (23,2)	8 (17,0)	
Herzinsuffizienz	321 (10,9)	14 (8,8)	4 (5,9)		10 (8,9)	4 (8,5)	
Arrhythmien	136 (4,6)	5 (3,1)	0 (0,0)		3 (2,7)	2 (4,3)	
Andere	127 (4,3)	2 (1,3)	1 (1,5)	<0,001	1 (0,9)	1 (2,1)	0,833
Letzte Indikation							
Instabile AP	-	23 (14,5)	23 (33,8)		15 (13,4)	8 (17,0)	
NSTEMI	-	9 (5,7)	6 (8,8)		8 (7,1)	1 (2,1)	
Stabile AP	-	17 (10,7)	21 (30,9)		10 (8,9)	7 (14,9)	
STEMI	-	7 (4,4)	6 (8,8)		3 (2,7)	4 (8,5)	
Klappenvitien	-	28 (17,6)	6 (8,8)		19 (17,0)	9 (19,1)	

Unklare Brustschmerzen	-	44 (27,7)	3 (4,4)		38 (33,9)	6 (12,8)	
Herzinsuffizienz	-	15 (9,4)	1 (1,5)		9 (8,0)	6 (12,8)	
Arrhythmien	-	6 (3,8)	0 (0,0)		3 (2,7)	3 (6,4)	
Stille Ischämie	-	3 (1,9)	1 (1,5)		2 (1,8)	1 (2,1)	
Andere	-	7 (4,4)	1 (1,5)	<0,001	5 (4,5)	2 (4,3)	0,876
Erster Entschluss							
Keine weitere Diagnostik oder Behandlung	852 (29,0)	28 (17,6)	13 (19,1)		22 (19,6)	6 (12,8)	
Medizinische Therapie	1320 (44,9)	89 (56,0)	42 (61,8)		60 (53,6)	29 (61,7)	
FFR Messung	23 (0,8)	0 (0,0)	1 (7,4)		0 (0,0)	0 (0,0)	
Weitere Diagnostik	315 (10,7)	21 (13,2)	5 (8,8)		14 (12,5)	7 (14,9)	
An anderes KH gesendet	4 (0,1)	0 (0,0)	0 (1,5)		0 (0,0)	0 (0,0)	
Klappenoperation	370 (12,6)	19 (12,0)	6 (8,8)		14 (12,5)	5 (10,6)	
Klappenoperation + CABG	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	
Andere Operation	55 (1,9)	2 (1,3)	1 (1,5)	0,022	2 (1,8)	0 (0,0)	0,705
Letzter Entschluss							
Keine weitere Diagnostik oder Behandlung	-	32 (20,1)	1 (1,5)		27 (24,1)	5 (10,6)	
Medizinische Therapie	-	93 (58,5)	16 (23,5)		59 (52,7)	34 (72,3)	
PCI elektiv	-	0 (0,0)	1 (1,5)		0 (0,0)	0 (0,0)	
PCI ad hoc	-	0 (0,0)	35 (51,4)		0 (0,0)	0 (0,0)	
FFR Messung	-	0 (0,0)	4 (5,8)		0 (0,0)	0 (0,0)	
Weitere Diagnostik	-	8 (5,0)	4 (5,9)		7 (6,3)	1 (2,1)	
Klappenoperation	-	23 (14,5)	4 (5,9)		16 (14,3)	7 (14,9)	
Weitere Operation	-	3 (1,9)	1 (1,5)		3 (2,7)	0 (0,0)	
Unbekannt		0 (0,0)	2 (2,9)	<0,001	0 (0,0)	0 (0,0)	0,447
Zeit zwischen 1 und 2 Angiographie (Jahren)							
Mittelwert (SD)	-	3,8 (2,3)	3,5 (2,8)		3,8 (2,3)	3,6 (2,4)	
Median (Range)	-	4 (0-10)	3 (0-10)	0,216	4 (0-10)	3 (0-8)	0,498
Komplikationen im Labor							
Pacemaker	6 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	
Kardiogen Shock	3 (0,1)	0 (0,0)	2 (2,9)		0 (0,0)	0 (0,0)	

Allergische Reaktion	2 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	
Behandlungsbedürftigen Arrhythmien	12 (0,4)	1 (0,6)	0 (0,0)		1 (0,9)	0 (0,0)	
Blutung	2 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	
Neurologische Komplikationen	2 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,998	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
Mortalität innerhalb 1.							
30 Tage	26 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)	0,217	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
1 Jahr	91 (3,1)	1 (0,6)	1 (1,5)	0,042	1 (0,9)	0 (0,0)	0,402
3 Jahre	168 (5,7)	3 (1,9)	2 (2,9)	0,002	1 (0,9)	2 (4,3)	0,190
Punktionsort							
A. radialis	2134 (72,6)	71 (44,7)	35 (51,5)		49 (43,8)	22 (46,8)	
A femoralis	715 (24,3)	82 (51,6)	32 (47,1)		59 (52,7)	23 (48,9)	
A brachialis	3 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	
A radialis + A femoralis	3 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	
A femoralis--> A radialis	1 (0,0)	2 (1,3)	0 (0,0)		1 (0,9)	1 (2,1)	
A radialis --> A femoralis	83 (2,8)	4 (2,5)	1 (1,5)	<0,001	3 (2,7)	1 (2,1)	0,997
Kreatinin (µmol/l)							
Mittelwert (SD)	83,8 (50,1)	82,2 (26,0)	83,0 (22,8)		83,0 (29,6)	80,2 (13,7)	
Median (Spannweite)	77 (30-999)	80 (41-241)	77 (48-143)	0,664	80 (41-241)	82 (51-99)	0,794
LV Funktion							
Normal eingeschränkt	-	117 (73,6)	52 (76,5)		83 (74,1)	34 (72,3)	
Leicht eingeschränkt	-	21 (13,2)	11 (16,2)		15 (13,4)	6 (12,8)	
Mittel eingeschränkt	-	16 (10,1)	2 (2,9)		12 (10,7)	4 (8,5)	
Schwer eingeschränkt	-	2 (1,3)	2 (2,9)		1 (0,9)	1 (2,1)	
Unbekannt	-	3 (1,9)	1 (1,5)	0,314	1 (0,9)	2 (4,3)	0,679
Stressmyokardiopathie							
Ja	-	5 (3,1)	0 (0,0)		1 (0,9)	4 (8,5)	
Nein	-	154 (96,9)	68 (100,0)		111 (99,1)	43 (91,5)	
Pulmonale Hypertonie							
Ja	-	15 (9,4)	1 (1,5)		11 (9,8)	4 (8,5)	
Nein	-	144 (90,6)	67 (98,5)	0,015	101 (90,2)	43 (91,5)	0,795

Szintigraphie							
Pathologisch	-	8 (62,5)	3 (42,9)		6 (66,7)	2 (50,0)	
Nicht Pathologisch	-	5 (38,5)	4 (57,1)	0,723	3 (33,3)	2 (50,0)	0,893
Belastungs-EKG Watt							
Mittelwert (SD)	-	114,1 (41,9)	131,5 (40,6)		115,2 (42,1)	111,3 (42,5)	
Median (Spannweite)	-	108 (49-222)	123 (81-218)	0,020	110 (49-210)	93 (60-222)	0,983
Subjektive Beschwerden							
Ja	-	23 (42,6)	10 (47,6)		18 (45,0)	5 (35,7)	
Nein	-	31 (47,4)	11 (52,4)	0,866	22 (55,0)	9 (64,3)	0,985
Belastungs-EKG							
Pathologisch	-	18 (34,0)	8 (38,1)		13 (33,3)	5 (35,7)	
Nicht Pathologisch	-	35 (66,0)	13 (61,9)	0,205	26 (66,7)	9 (64,3)	0,673
Belastungs-EKG + Szintigraphie							
Pathologisch		23 (42,6)	10 (47,6)		17 (42,5)	6 (42,9)	
Nicht Pathologisch		31 (47,4)	11 (52,4)	0,227	23 (57,5)	8 (57,1)	0,350
Psychische Erkrankung							
Nein	-	140 (88,1)	57 (83,8)		100 (89,3)	40 (85,1)	
Depression	-	11 (6,9)	1 (1,5)		8 (7,1)	3 (6,4)	
Demenz	-	2 (1,3)	3 (4,4)		0 (0,0)	2 (4,3)	
Wahnvorstellung	-	1 (0,6)	7 (10,3)		0 (0,0)	1 (2,1)	
Angstzustände	-	4 (2,5)	0 (0,0)		3 (2,7)	1 (2,1)	
Schizophrenie	-	1 (0,6)	0 (0,0)	0,744	1 (0,9)	0 (0,0)	0,148
Rheumatische Erkrankung							
Ja	-	22 (13,8)	6 (8,8)		15 (13,4)	7 (14,9)	
Nein	-	137 (86,2)	62 (91,2)	0,279	97 (86,6)	40 (85,1)	0,804
Alkoholmissbrauch							
Ja	-	2 (1,3)	1 (1,5)		2 (1,8)	0 (0,0)	
Nein	-	157 (98,7)	67 (98,5)	0,899	110 (98,2)	47 (100,0)	0,235
Vorhofflimmern							
Ja		51 (32,1)	21 (30,9)		30 (26,8)	21 (44,7)	
Nein	-	108 (67,9)	47 (69,1)	0,836	82 (73,2)	26 (55,3)	0,023

Postmenopausal							
Nein	-	2 (1,3)	0 (0,0)		2 (1,8)	0 (0,0)	
Ja	-	84 (52,8)	28 (41,2)		63 (56,3)	21 (44,7)	
Nicht relevant		73 (45,9)	40 (58,8)	0,115	47 (42,0)	26 (55,3)	0,173
Labor (*außerhalb Referenzbereich)							
Kreatinin	-	92,9 (51,9)*	89,3 (55,0)	0,851	93,9 (59,1)*	90,2 (21,0)*	0,251
HB	-	130,9 (16,3)	132,3 (18,3)	0,364	130,4 (15,5)	132,3 (18,4)	0,437
Thrombozyten	-	267,2 (82,7)	259,0 (80,4)	0,595	268,8 (90,1)	263,0 (61,0)	0,944
Apo-lipoprotein	-	1,2 (0,5)	27,0 (58,1)*	0,964	1,0 (0,5)	1,4 (0,5)	0,298
Bilirubin	-	9,3 (6,2)	13,5 (17,8)	0,441	8,9 (6,5)	10,4 (5,5)	0,296
CRP	-	16,4 (27,1)*	38,4 (63,6)*	0,351	17,5 (30,7)*	14,1 (17,5)*	0,459
GGT	-	4,6 (18,2)	62,7 (88,1)*	0,581	1,5 (1,4)	9,2 (28,9)	0,465
Glukose	-	6,8 (2,6)*	6,2 (2,2)*	0,281	6,8 (2,6)*	6,8 (2,5)*	0,851
HDL	-	1,3 (0,4)	1,2 (0,4)	0,591	1,3 (0,5)	1,3 (0,4)	0,787
LDL	-	2,8 (1,0)	2,5 (1,1)	0,396	2,7 (1,0)	3,1 (1,0)	0,156
TG	-	2,1 (4,4)	2,9 (2,3)*	0,433	1,6 (0,7)	3,1 (7,3)*	0,726
LDL/HDL	-	2,3 (1,0)	2,0 (0,6)	0,158	2,2 (0,8)	2,6 (1,2)	0,286
TSH	-	2,3 (3,5)	1,6 (0,7)	0,970	2,8 (4,4)	1,7 (1,2)	0,734
T4	-	19,2 (9,4)*	-	1,000	19,3 (11,9)*	19,2 (8,5)*	1,000
Troponin	-	88,7 (377,3)*	266,4 (855,6)*	0,489	43,3 (111,8)*	208,8 (698,0)*	1,000
NTproBNP		1650,0 (1832,3)*	1757,7 (2318,6)*	0,800	1565,8 (2034,0)*	1794,3 (1564,6)*	0,684
Anzahl Segmente primär							
1	-	9 (5,7)	13 (19,1)		-	9 (19,1)	
2	-	10 (6,3)	15 (22,1)		-	10 (21,3)	
3	-	5 (3,1)	8 (11,8)		-	5 (10,6)	
4	-	3 (1,9)	8 (11,8)		-	3 (6,4)	
5	-	3 (1,9)	2 (2,9)		-	3 (6,4)	
6	-	-	1 (1,5)		-	-	
10	-	1 (0,6)	0 (0,0)		-	1 (2,1)	

Anzahl Segmente sekundär

1	-	-	-	-	11 (0,2)
2	-	-	-	-	16 (0,3)
3	-	-	-	-	10 (0,2)
4	-	-	-	-	7 (0,1)
5	-	-	-	-	2 (0,0)
6	-	-	-	-	-
7	-	-	-	-	1 (0,0)

Anhang 3: Ergebnisse der nationalen Studie – Schweden 01.01.1989 - 30.09.2015

SCAAR-Werte	NN	NP	p-wert	NNN	NNP	p-wert	NNNN	NNNP	p-wert	NNNNN	NNNNP	p-wert
N	7812	3968		895	293		180	40		107	23	
Geschlecht												
Männlich	3745 (47,9)	2558 (64,5)		438 (48,9)	192 (65,5)		103 (57,2)	23 (57,5)		65 (60,7)	18 (78,3)	
Weiblich	4067 (52,1)	1410 (35,5)	<0,001	457 (51,1)	101 (34,5)	<0,001	77 (42,8)	17 (42,5)	<0,001	42 (39,3)	5 (21,7)	0.102
Alter												
Mittelwert (SD)	61,1 (11,0)	61,6 (10,6)		58,9 (11,5)	58,3 (11,6)		54,8 (13,0)	59,6 (8,8)		47,3 (16,0)	49,9 (8,1)	
Median (Spannweite)	61 (4-90)	62 (16-92)	0.048	60 (14-88)	60 (1-86)	0.436	57 (12-80)	58 (42-80)	0.074	49 (3-82)	52 (32-63)	0.995
Altersgruppen												
0-59	3370 (43,1)	1643 (41,4)		431 (48,2)	146 (49,8)		111 (61,7)	21 (52,5)		84 (78,5)	21 (91,3)	
60-69	2600 (33,3)	1329 (33,5)		306 (34,2)	99 (33,8)		45 (25,0)	13 (32,5)		17 (15,9)	2 (8,7)	
70-79	1609 (20,6)	872 (22,0)		146 (16,3)	45 (15,4)		23 (12,8)	5 (12,5)		5 (4,7)	0 (0,0)	
≥80	233 (3,0)	124 (3,1)	0.218	12 (1,3)	3 (1,0)	0.930	1 (0,6)	1 (2,5)	<0,001	1 (0,9)	0 (0,0)	0.325
Gewicht (kg)												
Mittelwert (SD)	79,7 (16,8)	82,1 (16,4)		79,2 (16,5)	82,5 (15,6)		79,8 (15,0)	85,2 (17,2)		78,3 (16,6)	81,1 (15,7)	
Median (Spannweite)	78 (37-158)	81 (37-160)	<0,001	78 (40-146)	80 (47-132)	0.002	78 (40-125)	88 (44-129)	0.041	78 (42-146)	78 (51-118)	0.382
BMI (kg/m^2)												
Mittelwert (SD)	27,3 (4,9)	27,7 (4,6)		27,1 (4,6)	27,7 (4,7)		27,1 (4,3)	29,4 (5,3)		26,0 (4,6)	26,8 (5,3)	
Median (Spannweite)	27 (14-60)	27 (14-55)	<0,001	27 (14-45)	27 (18-42)	0.070	26 (13-37)	29 (18-43)	0.015	26 (16-45)	26 (19-39)	
Größe (cm)												
Mittelwert (SD)	170,6 (9,7)	172,0 (9,5)		170,7 (9,7)	172,4 (9,2)		171,2 (9,6)	170,0 (9,1)		173,1 (9,2)	174,3 (8,5)	
Median (Spannweite)	170 (133-206)	173 (140-202)	<0,001	170 (149-197)	173 (150-198)	0.005	172 (146-197)	171 (150-190)	0.533	172 (154-198)	174 (158-189)	0.476
Kreatinin (µmol/l)												
Mittelwert (SD)	85,4 (48,1)	92,9 (66,2)		85,9 (37,8)	103,1 (96,1)		96,9 (75,5)	110,8 (92,8)		105,6 (39,4)	118,3 (80,6)	
Median (Spannweite)	78 (7-999)	82 (0-999)	<0,001	80 (33-734)	83 (27-999)	0.204	88 (31-952)	85 (53-531)	0.613	100 (46-315)	98 (59-436)	0.285

Diabetes mellitus												
Nein	5857 (75,0)	2745 (69,2)		699 (78,1)	203 (69,3)		127 (70,6)	21 (52,5)		87 (81,3)	16 (69,6)	
Ja - ohne Insulin	679 (8,7)	528 (13,3)		87 (9,7)	35 (11,9)		21 (11,7)	6 (15,0)		6 (5,6)	4 (17,4)	
Ja - mit Insulin	599 (7,7)	505 (12,7)		75 (8,4)	44 (15,0)		23 (12,8)	12 (30,0)		7 (6,5)	0 (0,0)	
Unbekannt	677 (8,7)	190 (4,8)	<0,001	34 (3,8)	11 (3,8)	0.002	9 (5,0)	1 (2,5)	0.029	7 (6,5)	3 (13,0)	0.058
Hypertonie												
Nein	2379 (30,5)	908 (22,9)		212 (23,7)	43 (14,7)		44 (24,4)	3 (7,5)		24 (22,4)	3 (13,0)	
Ja	4724 (60,5)	2861 (72,1)		647 (72,3)	239 (81,6)		126 (70,0)	36 (90,0)		76 (71,0)	17 (73,9)	
Unbekannt	709 (9,1)	199 (5,0)	<0,001	36 (4,0)	11 (3,8)	<0,001	10 (5,6)	1 (2,5)	0.018	7 (6,5)	3 (13,0)	0.559
Hyperlipidämie												
Nein	2969 (38,0)	993 (25,0)		217 (24,2)	40 (13,7)		26 (14,4)	4 (10,0)		15 (14,0)	2 (8,7)	
Ja	4106 (52,6)	2766 (69,7)		642 (71,7)	240 (81,9)		144 (80,0)	35 (87,5)		85 (79,4)	18 (78,3)	
Unbekannt	737 (9,4)	209 (5,3)	<0,001	36 (4,0)	13 (4,4)	<0,001	10 (5,6)	1 (2,5)	0.613	7 (6,5)	3 (13,0)	0.735
Rauchen												
Nein	4032 (51,6)	1881 (47,4)		555 (62,0)	153 (52,2)		123 (68,3)	22 (55,0)		85 (79,4)	18 (78,3)	
Raucher/Ex-raucher	2944 (37,7)	1807 (45,5)		291 (32,5)	118 (40,3)		47 (26,1)	17 (42,5)		18 (16,8)	5 (21,7)	
Unbekannt	836 (10,7)	280 (7,1)	<0,001	49 (5,5)	22 (7,5)	0.007	10 (5,6)	1 (2,5)	0.057	4 (3,7)	0 (0,0)	0.765
Erste Indikation												
Instabile AP/NSTEMI	1793 (23,0)	1019 (25,7)		229 (25,6)	68 (23,2)		41 (22,8)	9 (22,5)		11 (10,3)	1 (4,3)	
Stabile AP	1922 (24,6)	1272 (32,1)		251 (28,0)	94 (32,1)		27 (15,0)	12 (30,0)		9 (8,4)	4 (17,4)	
STEMI	185 (2,4)	148 (3,7)		15 (1,7)	4 (1,4)		4 (2,2)	1 (2,5)		1 (0,9)	0 (0,0)	
Klappenvitien	1303 (16,7)	463 (11,7)		104 (11,6)	30 (10,2)		19 (10,6)	3 (7,5)		6 (5,6)	4 (17,4)	
Unklare Brustschmerzen	1195 (15,3)	502 (12,7)		121 (13,5)	38 (13,0)		22 (12,2)	5 (12,5)		9 (8,4)	0 (0,0)	
Herzinsuffizienz	627 (8,0)	203 (5,1)		76 (8,5)	19 (6,5)		30 (16,7)	2 (5,0)		25 (23,4)	3 (13,0)	
Arrhythmien	319 (4,1)	121 (3,0)		26 (2,9)	12 (4,1)		4 (2,2)	1 (2,5)		2 (1,9)	1 (4,3)	
Stille Ischämie	77 (1,0)	57 (1,4)		8 (0,9)	2 (0,7)		12 (6,7)	1 (2,5)		2 (1,9)	0 (0,0)	
Andere	250 (3,2)	112 (2,8)		21 (2,3)	12 (4,1)		16 (8,9)	2 (5,0)		21 (19,6)	7 (30,4)	

Transplantation	42 (0,5)	10 (0,3)	<0,001	20 (2,2)	3 (1,0)	0.473	5 (2,8)	3 (7,5)	0.243	18 (16,8)	1 (4,3)	0.103
Letzte Indikation												
Instabile AP/NSTEMI	1876 (24,0)	1660 (41,8)		241 (26,9)	115 (39,2)		2 (1,1)	20 (50,0)		12 (11,2)	6 (26,1)	
Stabile AP	1283 (16,4)	1089 (27,4)		134 (15,0)	75 (25,6)		10 (5,6)	9 (22,5)		3 (2,8)	2 (8,7)	
STEMI	274 (3,5)	534 (13,5)		18 (2,0)	41 (14,0)		24 (13,3)	1 (2,5)		1 (0,9)	1 (4,3)	
Klappenvitien	1432 (18,3)	279 (7,0)		135 (15,1)	19 (6,5)		14 (7,8)	3 (7,5)		1 (0,9)	0 (0,0)	
Unklare Brustschmerzen	1429 (18,3)	102 (2,6)		145 (16,2)	6 (2,0)		6 (3,3)	2 (5,0)		9 (8,4)	0 (0,0)	
Herzinsuffizienz	620 (7,9)	85 (2,1)		56 (6,3)	8 (2,7)		1 (0,6)	0 (0,0)		6 (5,6)	2 (8,7)	
Arrhythmien	364 (4,7)	60 (1,5)		36 (4,0)	8 (2,7)		4 (2,2)	0 (0,0)		2 (1,9)	0 (0,0)	
Stille Ischämie	71 (0,9)	18 (0,5)		3 (0,3)	1 (0,3)		65 (36,1)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	
Andere	312 (4,0)	103 (2,6)		41 (4,6)	8 (2,7)		0 (0,0)	0 (0,0)		7 (6,5)	3 (13,0)	
Transplantation	123 (1,6)	19 (0,5)	<0,001	85 (9,5)	10 (3,4)	<0,001	0 (0,0)	5 (12,5)	<0,001	66 (61,7)	9 (39,1)	0.124
Erster Entschluss												
Keine Therapie	2193 (28,1)	779 (19,6)		205 (22,9)	66 (22,5)		36 (20,0)	11 (27,5)		19 (17,8)	3 (13,0)	
Medizinische Therapie	3020 (38,7)	1751 (44,1)		403 (45,0)	122 (41,6)		88 (48,9)	20 (50,0)		53 (49,5)	11 (47,8)	
Weitere Diagnostik	926 (11,9)	409 (10,3)		117 (13,1)	41 (14,0)		23 (12,8)	5 (12,5)		18 (16,8)	3 (13,0)	
PCI ad hoc	249 (3,2)	269 (6,8)		23 (2,6)	16 (5,5)		10 (5,6)	1 (2,5)		2 (1,9)	2 (8,7)	
PCI elektiv	11 (0,1)	60 (1,5)		4 (0,4)	3 (1,0)		0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	
CAGB	0 (0,0)	43 (1,1)		0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	
Klappenoperation	914 (11,7)	377 (9,5)		74 (8,3)	16 (5,5)		0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	
Andere Operation	169 (2,2)	48 (1,2)		9 (1,0)	8 (2,7)		0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	
An anderes KH verwiesen	50 (0,6)	20 (0,5)		6 (0,7)	2 (0,7)		12 (6,7)	2 (5,0)		2 (1,9)	1 (4,3)	
Unbekannt	280 (3,6)	212 (5,3)	<0,001	54 (6,0)	19 (6,5)	0.065	2 (1,1)	0 (0,0)	0.824	3 (2,8)	0 (0,0)	0.554
Letzter Entschluss												
Keine Therapie	2689 (34,4)	84 (2,1)		307 (34,3)	7 (2,4)		70 (38,9)	3 (7,5)		39 (36,4)	2 (8,7)	
Medizinische Therapie	2420 (31,0)	432 (10,9)		309 (34,5)	40 (13,7)		65 (36,1)	6 (15,0)		48 (44,9)	8 (34,8)	

Weitere Diagnostik	725 (9,3)	132 (3,3)		56 (6,3)	10 (3,4)		8 (4,4)	2 (5,0)		4 (3,7)	2 (8,7)	
PCI ad hoc	439 (5,6)	2508 (63,2)		83 (9,3)	186 (63,5)		18 (10,0)	25 (62,5)		14 (13,1)	10 (43,5)	
PCI elektiv	0 (0,0)	96 (2,4)		0 (0,0)	7 (2,4)		0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	
CABG	0 (0,0)	156 (3,9)		0 (0,0)	7 (2,4)		0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	
Klappenoperation	1121 (14,3)	213 (5,4)		99 (11,1)	10 (3,4)		0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	
Andere Operation	259 (3,3)	26 (0,7)		29 (3,2)	3 (1,0)		8 (4,4)	2 (5,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	
An anderes KH verwiesen	56 (0,7)	36 (0,9)		4 (0,4)	2 (0,7)		8 (4,4)	0 (0,0)		1 (0,9)	0 (0,0)	
Unbekannt	0 (0,0)	0 (0,0)	<0,001	0 (0,0)	0 (0,0)	<0,001	0 (0,0)	0 (0,0)	<0,001	1 (0,9)	1 (4,3)	0.006
Zeit zwischen der ersten und zweiten KA (Jahren)												
Mittelwert(SD)	4,9 (3,6)	4,9 (4,1)		3,4 (2,6)	3,3 (2,9)		2,5 (1,9)	2,3 (1,7)		2,1 (1,4)	1,7 (1,1)	
Median (Range)	4 (0-24)	4 (0-23)	0.005	3 (0-15)	3 (0-14)	0.072	2 (0-12)	2 (0-6)	0.740	2 (0-7)	2 (0-4)	0.302
Zeit zwischen der normalen und pathologischen KA (Jahren)												
Mittelwert(SD)	4,9 (3,6)	4,9 (4,1)		7,3 (3,9)	7,0 (4,1)		8,0 (3,4)	8,6 (5,0)		7,4 (3,0)	8,4 (3,9)	
Median (Range)	4 (0-24)	4 (0-23)	0.005	7 (0-19)	7 (0-17)	0.313	8 (2-19)	8 (2-23)	0.834	7 (1-18)	8 (4-19)	0.430
Komplikationen im Labor primär												
Allergische Reaktion	3 (0,0)	0 (0,0)	<0,001	0 (0,0)	0 (0,0)	-	0 (0,0)	0 (0,0)	-	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Behandlungsbedürftige Arrhythmien	7 (0,1)	3 (0,1)	<0,001	0 (0,0)	0 (0,0)	-	0 (0,0)	0 (0,0)	-	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Blutung	7 (0,1)	0 (0,0)	<0,001	0 (0,0)	0 (0,0)	-	0 (0,0)	0 (0,0)	-	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Neurologische Komplikationen	5 (0,1)	3 (0,1)	<0,001	0 (0,0)	0 (0,0)	-	0 (0,0)	0 (0,0)	-	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Komplikationen im Labor im späteren Verlauf												
Allergische Reaktion	1 (0,0)	0 (0,0)	<0,001	0 (0,0)	0 (0,0)	-	0 (0,0)	0 (0,0)	-	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Behandlungsbedürftigen Arrhythmien	6 (0,1)	19 (0,0)	<0,001	0 (0,0)	0 (0,0)	-	0 (0,0)	0 (0,0)	-	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Blutung	4 (0,1)	10 (0,3)	<0,001	0 (0,0)	0 (0,0)	-	0 (0,0)	0 (0,0)	-	0 (0,0)	0 (0,0)	-

Neurologische Komplikationen	0 (0,0)	3 (0,1)	<0,001	0 (0,0)	0 (0,0)	-	0 (0,0)	0 (0,0)	-	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Stressmyokardiopathie												
Nein	3608 (46,2)	2080 (52,4)		511 (57,1)	173 (59,0)		119 (66,1)	28 (70,0)		63 (58,9)	7 (30,4)	
Ja / Verdacht auf	121 (1,6)	22 (0,5)	<0,001	15 (1,6)	3 (1,0)	<0,001	61 (33,9)	0 (0,0)	<0,001	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Unbekannt	4083 (52)	1866 (47)		369 (41)	117 (40)		0 (0,0)	12 (30)		44 (41,1)	16 (69,5)	

14 ABSTRACT UND PUBLIKATION

- J. Carlsson, A. Breyne, L. Brudin, B. Lagerquist. *Repeated coronary angiography in patients with initially normal coronary angiogram or minimal atherosclerosis at baseline.* Presented at the 63th Annual Conference of Israel heart Society. April 2016. Clin Res Cardiol 2017;106
- A. Breyne, L. Brudin, B. Lagerquist, J. Carlsson. Publikation in schwedisch in Vorbereitung.

15 ERKLÄRUNG ZUR DISSERTATION

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum _____ Unterschrift _____

16 DANKSAGUNG

Vor allem möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Jörg Carlsson, Leiter der Sektion für Kardiologie, Medizinische Klinik, Länssjukhuset, Kalmar und apl. Professor für klinische Kardiologie, Justus-Liebig-Universität, Gießen danken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen. Für die Themastellung, die hervorragende Betreuung, sein hohes persönliches Engagement und seine ständige Diskussions und Hilfsbereitschaft aber auch für die mühevolle Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Lars Brudin, Abteilung der klinischen Physiologie, Länssukhuset Kalmar für seine umfassende Unterstützung und intensive Beratung beim Durchführen der in dieser Arbeit angewandten statistischen Methoden.

Dr. Bo Lagerquist, Abteilung der medizinischen Wissenschaft der Kardiologie, Uppsala Universität, möchte ich danken für das Bereitstellen der Daten des SCAAR und für die umfangreiche Beratung zu Beginn der Arbeit.

Besonderen Dank auch an die gesamte Arbeitsgruppe des Länssukhuset Kalmar für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre, viele wertvolle Anregungen und stete Hilfsbereitschaft, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Bei meiner Tante Mika Goetsch möchte ich mich für das kritische Auseinandersetzen mit dem Themenkomplex und der sprachlichen Durchsicht der Arbeit herzlich bedanken.

Bei meinen Eltern, Geschwistern und Lebenspartner Ioannis möchte ich mich ganz besonders herzlich bedanken für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung während meines Studiums, ohne die diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.