

**Klinisches Follow-up zu Inzidenz und Art kardiovaskulärer Ereignisse von
Patienten mit koronarangiographisch diagnostizierter hämodynamisch nicht
signifikanter Koronarsklerose innerhalb eines Beobachtungszeitraums von
fünf Jahren**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Nils Ulsamer
aus Stadthagen

Gießen 2008

Aus der
Medizinischen Klinik I (Kardiologie/Angiologie)
am Zentrum für Innere Medizin
des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen
(Dir.: Universitäts-Professor Dr. med. Harald Tillmanns)

Gutachter: Prof. Dr. Hölschermann

Gutachter: Prof. Dr. Dill

Tag der Disputation: 25.03.2009

**Für meine Eltern
in Dankbarkeit**

Erklärung zur Verfassung der Dissertation

Ich erkläre:

„Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten 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.“

Nils Ulsamer

1	Einleitung und Fragestellung	1
1.1	Koronare Herzkrankheit	1
1.1.1	Epidemiologie	1
1.1.2	Definition und Inzidenz	2
1.1.3	Stenosierende Koronarsklerose	3
1.1.4	Physiologie und Pathophysiologie der Koronarperfusion	8
1.1.4.1	Anatomie	8
1.1.4.2	Koronarperfusion	9
1.1.4.3	Koronarreserve	11
1.1.4.4	Regulation der Koronarperfusion	12
1.1.4.5	Pathophysiologie der Koronarperfusion	13
1.1.5	Diameterreduktion und kardiovaskuläre Ereignishäufigkeit	14
1.2	Diagnostik der koronaren Herzkrankheit (KHK)	16
1.2.1	Basisdiagnostik	16
1.2.2	Spezielle Diagnostik	17
1.2.3	Invasive Diagnostik	18
1.2.4	Die ischämische Kaskade	19
1.3	Die Koronarangiographie	21
1.3.1	Definition	21
1.3.2	Die koronarangiographische Befundung	21
1.3.3	Therapie der KHK in Abhängigkeit von der kardialen Bildgebung	24
1.4	Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	25
2	Patienten und Methoden	27
2.1	Patientenkollektiv	27
2.2	Katheteruntersuchung	28
2.3	Methodik	28
2.3.1	Evaluation	28
2.3.1.1	Patientenfragebogen	29
2.3.1.2	Weitere Parameter	31
2.3.2	Statistische Methoden	32
3	Ergebnisse	35
3.1	Deskriptive Auswertung	35
3.1.1	Koronarangiographische Diagnosen	35
3.1.2	Altersverteilung	36
3.1.3	Recall	37
3.1.4	Indikation zur Koronarangiographie	38

3.1.5	Erneute stationäre Aufnahmen	39
3.1.6	Zeitpunkt der erneuten stationären Aufnahmen.....	40
3.1.7	Erneute kardiologische Diagnostik bzw. PCI	41
3.1.8	MACE (Kardiovaskuläre Ereignisse).....	42
3.1.9	Mortalität.....	43
3.1.10	Zeitpunkt der kardiovaskulären Ereignisse	45
3.1.11	Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	46
3.1.12	Medikamentöse Therapie und Compliance.....	47
3.2	Ergebnisse der logistischen Regression und Cox-Regression.....	52
3.2.1	Ergebnisdarstellung unter Betrachtung von Alter und BMI als stetige, mögliche Einflussgrößen	52
3.2.2	Ergebnisdarstellung unter Betrachtung von Alter und BMI als dichotome, mögliche Einflussgrößen.....	55
3.3	Ergebnisse des Exakten Fisher-Test.....	59
4	<i>Diskussion</i>	62
4.1	Medikamentöse Therapie	62
4.2	Compliance	65
4.3	MACE (Kardiovaskuläre Ereignisse).....	69
4.4	Risikofaktoren und kardiovaskuläre Ereignisrate	72
4.5	Compliance und kardiovaskuläre Ereignisrate.....	75
5	<i>Limitationen der vorliegenden Arbeit</i>	77
6	<i>Zusammenfassung</i>	79
7	<i>Summary</i>	80
8	<i>Wissenschaftliche Beiträge</i>	81
9	<i>Literaturverzeichnis</i>	82
10	<i>Anhang</i>	93
10.1	Patientenanschreiben.....	93
10.2	Fragebogen.....	94
10.3	Weitere Verzeichnisse.....	98
10.3.1	Abbildungsverzeichnis.....	98
10.3.2	Tabellenverzeichnis.....	99

10.3.3	Abkürzungsverzeichnis.....	99
11	<i>Danksagung.....</i>	101

1 *Einleitung und Fragestellung*

1.1 *Koronare Herzkrankheit*

1.1.1 *Epidemiologie*

Klinische Folgeerscheinungen der Atherosklerose und die damit assoziierten Komplikationen des Herz-Kreislauf-Systems stellen trotz Zunahme bösartiger Tumorerkrankungen in den westlichen entwickelten Industrienationen die mit Abstand führende Todesursache dar.

Zu den drei klinischen Hauptmanifestationen zählen in diesem Zusammenhang die:

- Koronare Herzkrankheit (Angina pectoris und Myokardinfarkt)
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit
- Zerebrale Ischämie (mit Schlaganfall und vaskulärer Demenz)

Das statistische Bundesamt ermittelte für das Jahr 2005 allein in Deutschland 189.993 Menschen, die entweder an einem akuten Myokardinfarkt, einer Herzinsuffizienz oder als Folge einer chronisch ischämischen Herzkrankheit verstarben^(1;2). Diese klinischen Manifestationen der koronaren Herzkrankheit stellen die häufigsten Todesursachen in Deutschland dar. Der tödliche Myokardinfarkt steht in diesem Zusammenhang an Position Zwei der Einzeltodesursachen mit einem Anteil von 7,4% an der Anzahl insgesamt Verstorbener Individuen (Abbildung 1). Die Prävalenz an Postinfarktpatienten in Deutschland beträgt 2.45%. Dies entspricht 24.500 Betroffenen pro 1 Million Einwohner⁽³⁾. Aufgrund der demographischen Entwicklung ist von einem Anstieg der Herzinfarktinzidenz von 280.000 im Jahr 1998 auf mehr als 340.000 im Jahr 2010 auszugehen⁽⁴⁾.

Für die Ökonomie des Gesundheitssystems bedeutet dies, dass weit über die Hälfte aller für die medizinische Behandlung zur Verfügung stehenden finanziellen Mittel für die Folgen der Atherosklerosemanifestation einschließlich der koronaren Herzkrankheit aufgebracht werden müssen. Dies lässt das enorme präventivmedizinische Potential dieses Krankheitsbildes ersichtlich werden.

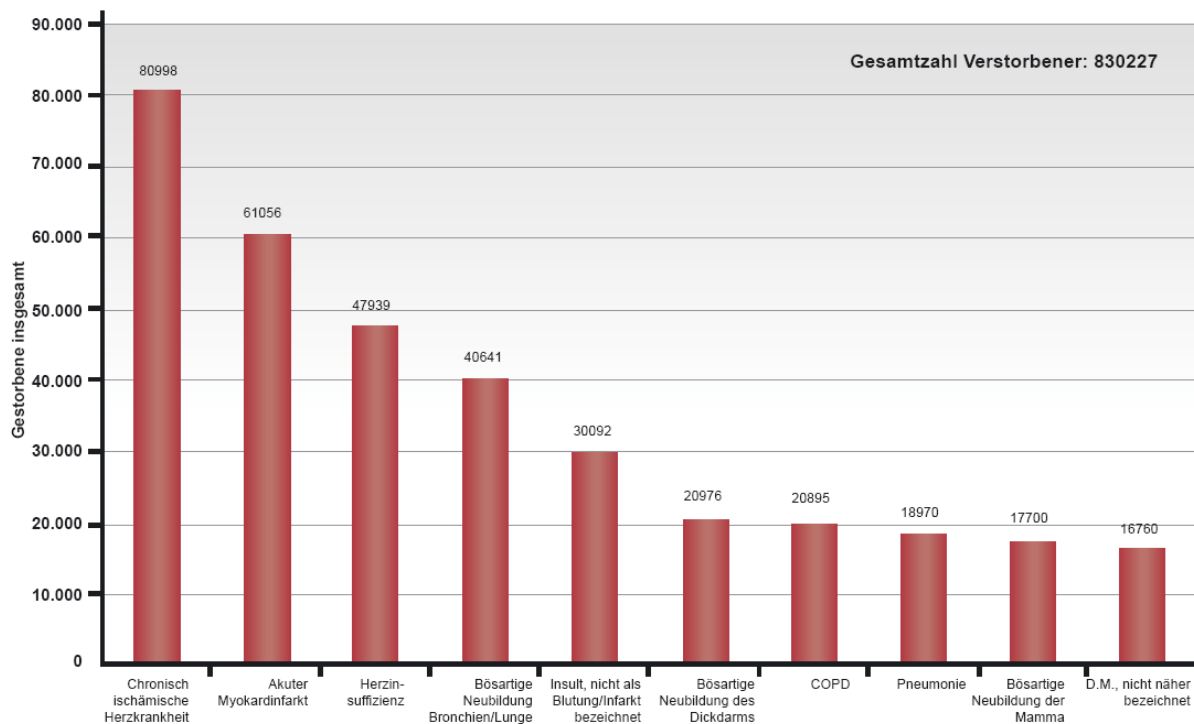


Abbildung 1: Häufigste Todesursachen des Jahres 2005¹. Modifiziert nach: Statistisches Bundesamt: „Todesursachen in Deutschland - Gestorbene in Deutschland an ausgewählten Todesursachen“, 2006. (¹Ohne Totgeborene und ohne gerichtliche Todeserklärungen).

1.1.2 Definition und Inzidenz

Unter der koronaren Herzkrankheit (KHK) versteht man stenosierende Veränderungen des Herzkranzgefäßsystems auf dem Boden einer bestehenden Atherosklerose, die zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot im abhängigen Herzmuskelareal führen können.

Klinische Symptome und zeitlicher Verlauf der KHK können in diesem Zusammenhang sehr variabel sein und reichen von asymptomatischen Verlaufsformen bis zum Auftreten akuter Koronarsyndrome. In den USA durchgeführte und auf Europa übertragbare Untersuchungen gehen davon aus, dass jährlich ca. 12 Millionen Patienten in den USA an einer klinisch manifesten KHK erkranken⁽⁵⁾. In der Europäischen Union versterben jährlich etwa 1,5 Millionen Menschen an kardiovaskulären Erkrankungen, was etwas weniger als die Hälfte aller Todesfälle ausmacht. Allein an den Folgen einer KHK versterben in der EU 15% aller Frauen

und 17% aller Männer. Die Mortalitätsrate der koronaren Herzerkrankung betrug für Deutschland im Jahr 1999, gemessen an der Gesamtmortalität, 19,5% für Männer zwischen 35 und 74 Jahren, und 13,1% für Frauen gleichen Alters.

Gemäß der American Heart Association (AHA) muss die koronare Herzkrankheit einschließlich ihrer Folgen in diesem Zusammenhang als Hauptverursacher kardiovaskulär bedingter Sterbefälle betrachtet werden (Abbildung 2).

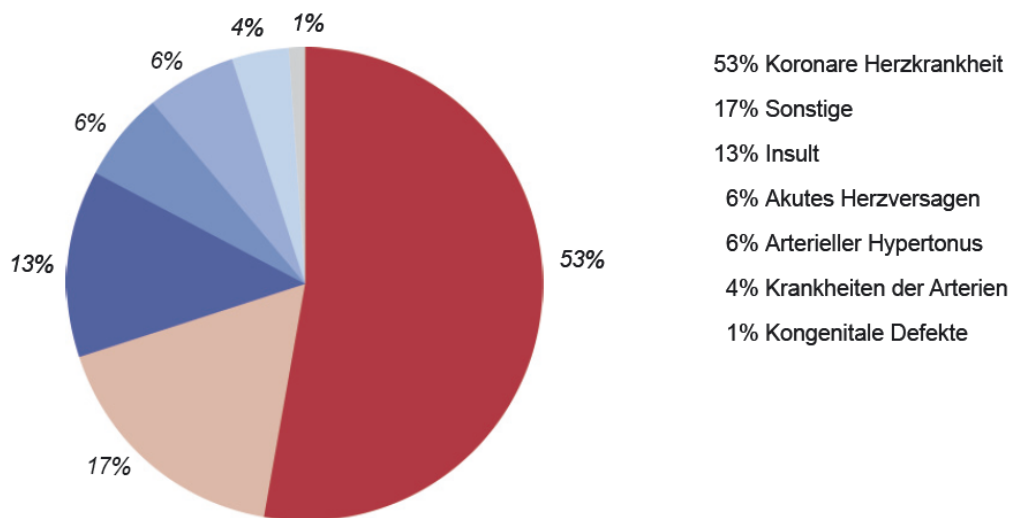


Abbildung 1: Prozentuale Sterbefälle nach kardiovaskulären Krankheiten 2003. Modifiziert nach: American Heart Association: Heart Disease and Stroke statistics - 2006 Update, 2006.

1.1.3 Stenosierende Koronarsklerose

Die stenosierende Koronarsklerose, als Ausdruck der Atherosklerose an den Herzkranzgefäßen, stellt nach aktuellem Verständnis einen multifaktoriell verursachten Prozess dar, welcher ein breites Spektrum an morphologischen Veränderungen bietet.

Neben angeborenen Dysplasien lassen sich im Bereich der Koronararterien adaptive und entzündliche Veränderungen beobachten, wobei atherosklerotisch bedingten Gefäßverengungen in diesem Zusammenhang die anteilmäßig dominierende Rolle bei der Entwicklung kardiovaskulärer Ereignisse im Rahmen einer symptomatischen koronaren Herzerkrankung zukommen.

Im Hinblick auf das zugrundeliegende pathophysiologische Geschehen muss prinzipiell zwischen einer stenosierenden und nicht-stenosierenden Koronarsklerose differenziert werden. Der stenosierenden Koronarsklerose liegen dabei beetartige, herdförmige Veränderungen zugrunde, die primär in der Gefäßintima auftreten. Die stenosierende Koronarsklerose stellt nicht zwingend eine Erkrankung des weit fortgeschrittenen Alters dar. Deutliche koronarangiographische Befunde sind bereits im dritten Lebensjahrzehnt zu erheben (Abbildung 3).

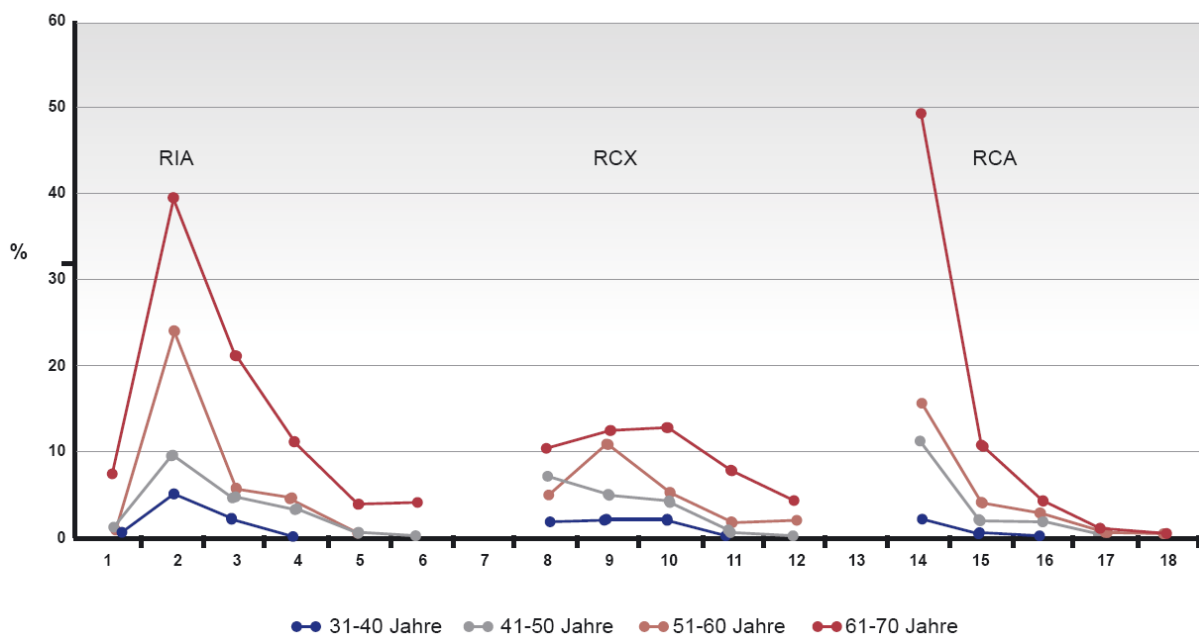


Abbildung 3: Häufigkeit stenosierender Koronarsklerose. Getrennte regionale und prozentuale Häufigkeit der stenosierenden Koronarsklerose in Abhängigkeit vom Alter. Differenzierte segmentale Betrachtung der linken Koronararterie mit proximalem R. interventricularis anterior (RIA, 2-6), des R. circumflexus und Seitenäste (RCX, 8-12) sowie der rechten Koronararterie (RCA, 14-18), modifiziert nach: Kaltenbach, M., Roskamm, H.: Vom Belastungs-EKG zur Koronarangiographie, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York.

Dabei kann sich eine schnelle Progression der koronaren Gefäßveränderungen zeigen, die sowohl im Hinblick auf das Ausmaß einzelner Stenosen, als auch auf die Anzahl der Stenosen im gesamten Gefäßbett zutrifft. Eine bevorzugte Erkrankung proximaler Gefäßabschnitte und insbesondere des Ramus interventricularis anterior bleibt auch bzgl. Stenoseausmaß und Häufigkeit mit zunehmendem Alter erhalten. Mehrgefäßerkrankungen sind in diesem Zusammenhang in höheren

Altersklassen häufiger anzutreffen.

Durch die Entwicklung der selektiven Koronarangiographie wurden erstmals umfassende bildgebende Darstellungen der Koronarmorphologie in vivo möglich.

Nach dem angiographischen Erscheinungsbild lässt sich eine Einteilung der Gefäßverengungen in kurzstreckige, langstreckige sowie diffuse Stenosen vornehmen (Abbildung 4). Langstreckige Stenosen sind dabei bei gleichem Stenosegrad hämodynamisch wirksamer als kurzstreckige Stenosen^(6;7).

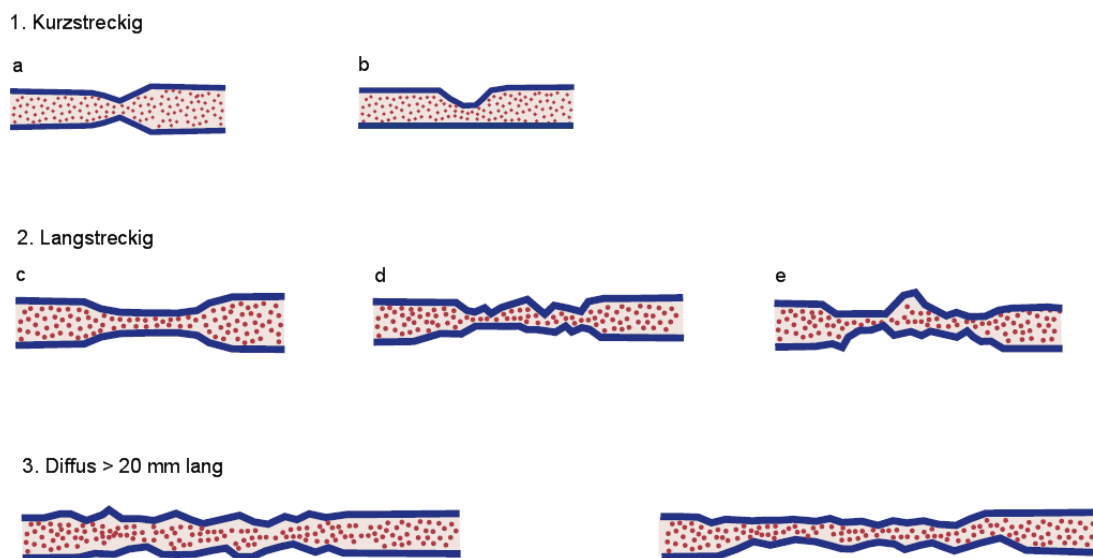


Abbildung 2: Einteilung koronarsklerotischer Lumenveränderungen nach morphologischem Erscheinungsbild. a: konzentrisch, b: exzentrisch, c: glattwandig, d: unregelmäßig, e: ulzeriert, modifiziert nach: Roskamm, Neumann, Kalusche, Bestehorn: Herzkrankheiten, 5. Auflage, Springer Verlag, Berlin 2004.

Bezüglich der Lokalisation der Restlichtung innerhalb des betroffenen Gefäßes konnte gezeigt werden, dass sie in den meisten Fällen exzentrisch gelegen ist. Bei einem Stenoseanteil von 10% ist das Restlumen zentral lokalisiert, in ungefähr 50% der Fälle kann eine leichte und in ca. 40% der Fälle eine deutlich exzentrische Lage festgestellt werden^(8;9).

Durch die stenosebedingte Einengung der koronaren Strombahn kommt es zu einer kontinuierlichen Abnahme des poststenotischen Perfusionsdruckes. Aufgrund der sogenannten „Koronarreserve“ (CFR) ist es bei einem Gesunden dennoch möglich eine im Normbereich liegende Koronarperfusion bis zu einer Lumeneinengung von

etwa 50% aufrecht zu erhalten. Bei einem Koronarkranken sinkt ab vergleichbaren Stenoseverhältnissen von 50% die kompensatorisch erreichbare Durchblutungssteigerung kontinuierlich ab. Mit einer Halbierung der Koronarreserve muss ab einer Lumeneinengung von 75% gerechnet werden, bei Stenoseverhältnissen von mehr als 90% ist die Koronardurchblutung bereits in Ruhe eingeschränkt^(10;11).

Die individuelle Therapieentscheidung bei Patienten mit KHK basiert auf unterschiedlichen Faktoren wie der Stenosedagnostik und Ventrikelfunktion, der klinischen Symptomatik und dem Ischämienachweis. Die Stenosemorphologie- und Lokalisation spielen in diesem Zusammenhang eine wichtige Rolle im Rahmen der therapeutischen Entscheidungsfindung.

Bezüglich der Stenosemorphologie ist eine von der American Heart Association und dem American College of Cardiology (ACC) vorgeschlagene Einteilung am weitesten verbreitet. Dieses Stratifizierungsschema unterscheidet zwischen Stenosetypen A-C (Abbildung 5-7) anhand des bestehenden Risikos und der zu erwartenden Erfolgsrate bei durchgeführter PTCA (Tabelle 1).

Stenosetyp	Erfolgsrate	Risiko	Morphologie
Typ A (Abb. 5)	Hoch (>85%)	Gering	- Länge ≤ 10 mm - konzentrisch - glatte Kontur - kein Verschluss - keine / wenig Kalzifizierung
Typ B (Abb. 6)	Mäßig (>60-85%)	Moderat	- Länge 10-20 mm - exzentrisch - unregelmäßige Kontur - totaler Verschluss < 3 Monate - deutlich verkalkt
Typ C (Abb. 7)	Gering (<60%)	Hoch	- Länge > 20 mm - extreme Schlingelung - totaler Verschluss > 3 Monate - kein Schutz eines großen Seitenastes

Tabelle 1: Stenosemorphologie nach den Kriterien der AHA/ACC. Typ B1/C1=1 Kriterium erfüllt, Typ B2/C2=2 oder mehr Kriterien erfüllt, modifiziert nach Ryan et al.⁽¹²⁾.

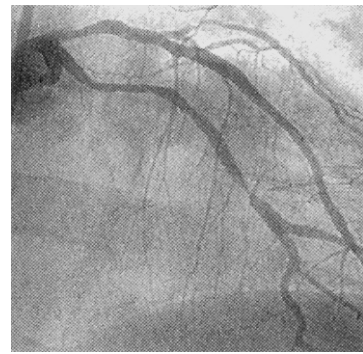
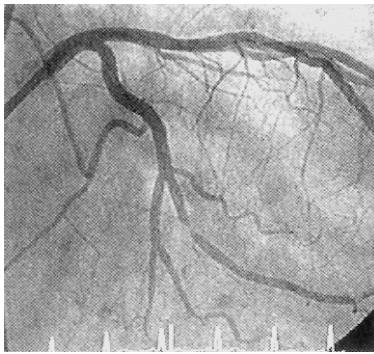


Abbildung 5: Typ-A-Stenosen, lokalisiert in einem Circumflex-Posterolateralast, modifiziert nach Bestehorn, H.-P.: Interventionelle Kardiologie: Koronarangiographie und PTCA; Indikation, Technik, Nachsorge; 10 Tabellen - 2. Auflage. - Stuttgart; New York: Thieme, 2001.

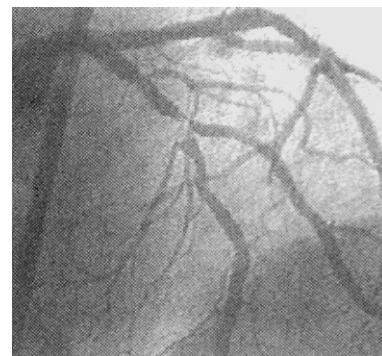
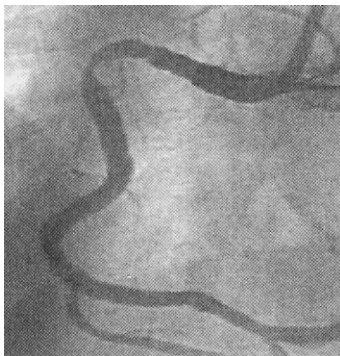


Abbildung 6: Typ-B-Stenosen, exzentrisch lokalisierte proximale ACD-Stenose (links) sowie exzentrisch lokalisierte RIA-Stenose mit großem Seitenastabgang (rechts); modifiziert nach Bestehorn, H.-P.: Interventionelle Kardiologie: Koronarangiographie und PTCA; Indikation, Technik, Nachsorge; 10 Tabellen - 2. Auflage. - Stuttgart; New York: Thieme, 2001.

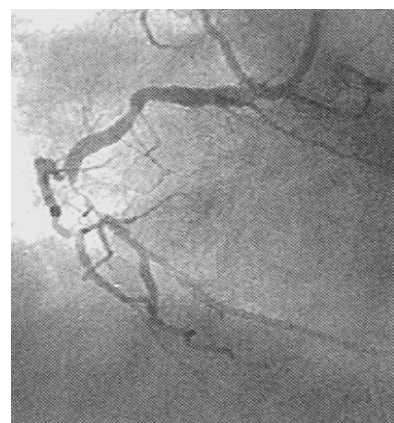
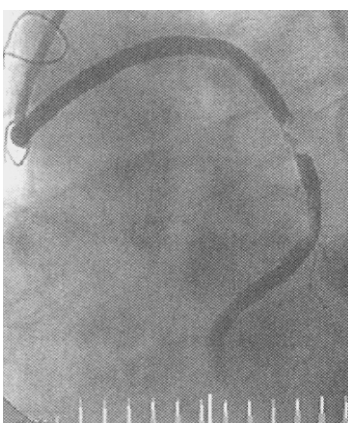


Abbildung 7: Typ-C-Stenosen, lokalisiert in einem degenerierten Venenbypass (links) sowie ein langstreckiger ACD-Verschluss (rechts); modifiziert nach Bestehorn, H.-P.: Interventionelle Kardiologie: Koronarangiographie und PTCA; Indikation, Technik, Nachsorge; 10 Tabellen - 2. Auflage. - Stuttgart; New York: Thieme, 2001.

Bezüglich der Lokalisation wird zwischen Ostiumstenosen sowie zwischen Stenosen im proximalen, mittleren und distalen Drittel der betroffenen Koronararterie differenziert.

Die klinische Relevanz nimmt mit weiter proximal lokalisierten Stenosen zu, da dann im Regelfall das von der Ischämie betroffene Myokardareal größer ausfällt. Je nach Anzahl der betroffenen Gefäße (Stenose >50% in RIA, RCX oder RCA) wird die Diagnose 1-, 2-, bzw. 3-Gefäßerkrankung gestellt.

1.1.4 Physiologie und Pathophysiologie der Koronarperfusion

1.1.4.1 Anatomie

Das Herz wird durch zwei kranzförmig verlaufende Koronararterien mit sauerstoffreichem Blut versorgt. Die beiden Hauptstämme dieser Herzkranzgefäße entspringen direkt oberhalb der Aortenklappe im Sinus aortae. Die Arteria coronaria dextra zieht entlang des Sulcus coronarius dexter an die Herzhinterwand und als Ramus interventricularis posterior (RIVP) im gleichnamigen Sulcus. Hauptversorgungsgebiet ist die Herzhinterwand, Sinusknoten und der hintere Teil der Kammerscheidewand, sowie bei Normalversorgungstyp der AV-Knoten. Die Arteria coronaria sinistra zieht zwischen linkem Herzhohr und Truncus pulmonalis zur Herzvorderwand und gibt einen Ramus interventricularis anterior (RIA) zur Herzspitze, sowie einen Ramus circumflexus (RCX) im Sulcus coronarius sinister zur Seitenwand ab. Versorgungsgebiet ist die Vorderseitenwand und vorderer sowie mittlerer Teil der Kammerscheidewand.

Die großen Koronararterien verlaufen epikardial und geben rechtwinklig abzweigende Versorgungsäste in die Tiefe ab, die bis zum Endokard hinreichen. Das gesamte Myokard ist ausgeprägt kapillarisiert (ca. 4000 Kapillaren/mm²) woraus sich hämodynamisch kurze Diffusionsstrecken ergeben.

Unter funktionell anatomischen Gesichtspunkten lässt sich das koronare Gefäßbett in drei Bereiche einteilen: große Koronararterien (>400 µm), kleine intra- und transmurale Arterien (100-400 µm) und Arteriolen (<100 µm). Die großen Koronargefäße sind dabei Leitungsstrukturen und für weniger als 5% des gesamten Koro-

narwiderstandes verantwortlich. Die koronare Mikrozirkulation besteht aus kleinen Arterien und Arteriolen wobei letztere für mehr als 50% des Koronarwiderstandes verantwortlich sind.

1.1.4.2 Koronarperfusion

Die Durchblutung des koronaren Gefäßsystems wird von physiologischen Gesetzmäßigkeiten und biologischen Prozessen bestimmt. Physikalisch gesehen besteht dabei eine direkte Korrelation zum einen zwischen koronarem Blutfluss und dem Druckunterschied zwischen Aortenbogen und rechtem Vorhof (Perfusionsdruckgradient) und zusätzlich zu der 4. Potenz des Gefäßradius gemäß dem Hagen-Poiseuillischen-Gesetz. Ein gegenläufiger Zusammenhang im Sinne einer negativen Korrelation besteht zwischen koronarem Blutfluss und der Länge des Gefäßes bzw. der Blutviskosität. Bei Konstantbleiben der genannten Faktoren ist der Gefäßdurchmesser der Hauptfaktor der den Koronargefäßwiderstand bestimmt. Der Perfusionsdruck der Koronargefäße wird dabei bestimmt durch den Aortendruck der von der Funktion des linken Ventrikels und der Windkesselfunktion der Aorta abhängig ist. Hohe Druckwerte im Bereich des linken Ventrikels und daraus resultierend ein hoher extravaskulärer Widerstand besonders im Bereich der subendokardialen Wandschichten kann bei eingeschränktem Koronarfluss von großer pathophysiologischer Bedeutung sein.

Unter Ruhebedingungen beträgt der Koronarfluss im Mittel 70-80 ml/min pro 100 g Muskelgewebe. Innerhalb des Herzzyklus treten erhebliche Flussheterogenitäten auf, wie aus der Registrierung des phasischen Koronarflusses ersichtlich wird (Abbildung 8). Deutlich wird in diesem Zusammenhang das der Hauptanteil der Koronarperfusion in der Diastole des Herzzyklus stattfindet, wohingegen die Koronarperfusion während der Systole stark reduziert ist und initial sogar unter Null geht, was als „systolische Flussabnahme“ bezeichnet wird (Abbildung 8c). Dies resultiert aus einer Kompression der Koronargefäße und dabei insbesondere der Kapillaren durch den Herzmuskel während der systolischen Kraftentwicklung welche letztendlich zu einem kurzzeitigen Sistieren des Blutflusses führt.

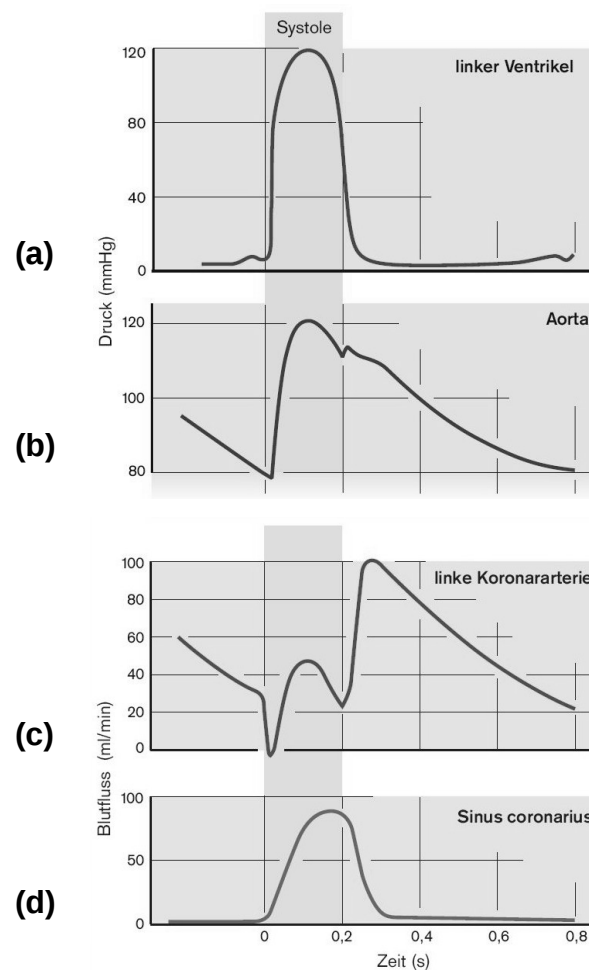


Abbildung 8: Koronarperfusion. Gleichzeitige Registrierung des Druckverlaufs im linken Ventrikel (a), Aorta (b), linker Koronararterie (c) und Sinus coronarius (d); modifiziert nach: Klinker, Pape, Silbernagel „Physiologie“, Georg Thieme Verlag Stuttgart 2005.

Dieses Phänomen lässt sich ebenfalls aus den Druckwerten des Ventrikels und der Aorta während des Herzzyklus ableiten (Abbildung 8a+b). Während der systolischen Kontraktion des Herzmuskels übersteigt der linksventrikuläre Druck besonders im Bereich der endokardnahen Wandschichten den Aortendruck, der die maßgebliche Größe der Koronarperfusion darstellt, was in der Folge zum Kollabieren der Koronargefäße führt und den Koronarfluss sistieren lässt. Während der Diastole ändern sich die Bedingungen zugunsten einer gesteigerten Koronarperfusion. Der Ventrikeldruck sinkt auf Werte, die deutlich unterhalb des Aortendruckes liegen, wodurch die Gefäße wieder eröffnet und der Herzmuskel durchblutet wird (Abbildung

8c). Da die systolische Druckentwicklung im Bereich des Endokards am stärksten ausgeprägt ist, ist pathophysiologisch betrachtet der endokardnahe Innenschichtbereich der Herzmuskulatur besonders hohen Druckverhältnissen ausgesetzt und reagiert im Falle einer Minderperfusion dementsprechend schnell mit einer Kontraktilitätsabnahme.

1.1.4.3 Koronarreserve

Die Hauptfunktion des Koronargefäßsystems liegt zum einen in einer adäquaten Sauerstoff- und Substratversorgung des empfindlichen Myokards und zum anderen im Abtransport von CO₂ und weiteren Stoffwechselprodukten aus dem Koronarkreislauf. Besonders hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang das das Koronarsystem eine sehr hohe O₂-Extraktionsrate besitzt. Die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz (AVDO₂), definiert als das Verhältnis von O₂-Gehalt des arteriellen Blutes zu koronarvenösem O₂-Gehalt (200 ml O₂/l Blut : 60 ml O₂/l Blut) beträgt 140 ml O₂/l Blut und ist damit bereits unter physiologischen Kontrollbedingungen weitgehend ausgeschöpft. Aus der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz lässt sich mithilfe des Koronarflusses der myokardiale Sauerstoffverbrauch errechnen, der dann unter Ruhebedingungen 10-11 ml O₂/min pro 100 g Herzmuskelgewebe beträgt.

Im Falle körperlicher Belastung kann der myokardiale Sauerstoffbedarf durch die vom Herzen geleistete Arbeit auf das 4-5fache des Normalwertes der unter Ruhebedingungen herrscht ansteigen. Um eine unter diesen gesteigerten Stoffwechselanforderungen weiterhin ausreichende Sauerstoffversorgung des Herzmuskelgewebes zu gewährleisten kann das Herz aufgrund der bereits ausgeschöpften Sauerstoffextraktionsrate nur mit einer Erhöhung der Koronarperfusion reagieren. Unter diesen erhöhten Anforderungen an die Herzmuskulatur ist eine Steigerung der Koronarperfusion durch Gefäßdilatation auf das 4-5fache des Ruhewertes möglich. Der Quotient aus maximal möglichem Koronarfluss und der Koronardurchblutung unter Ruhebedingungen wird in diesem Zusammenhang als „Koronarflussreserve“ (CFR) bezeichnet. Dies entspricht gleichermaßen dem Verhältnis von maximal möglichem Sauerstoffangebot zu demjenigen unter Ruhebedingungen und

repräsentiert einen wichtigen Parameter zur regulatorischen Kapazität des koronaren Gefäßbettes unter wechselnden pathophysiologischen Bedingungen.

1.1.4.4 Regulation der Koronarperfusion

Die Perfusion des koronaren Gefäßsystems wird durch eine Vielzahl unterschiedlicher Faktoren bestimmt, wobei man im Wesentlichen vier Hauptkomponenten differenzieren kann.

Mechanische Einflüsse ergeben sich aus der anatomischen Beziehung der Koronararterien zur Aorta. Der Aortendruck stellt aufgrund der Lokalisation der Koronararterienabgänge den treibenden Faktor der Koronarperfusion dar. Aus der Physiologie des Herzzyklus ergibt sich weiterhin eine maximale Koronarperfusion während der Diastole, da der extravaskulär wirkende Widerstand durch das sich kontrahierende Myokard wegfällt und somit die Voraussetzungen für einen optimalen Koronarfluss gegeben sind.

Neben diesen mechanischen Faktoren, die einen entsprechenden Perfusionsdruckgradienten erzeugen, unterliegt die Koronarperfusion diversen *neuro-humeralen Einflüssen*. Hierzu zählen beispielsweise die Botenstoffe des vegetativen Nervensystems die entweder auf nervalem (Noradrenalin) oder humoralem Weg (Adrenalin und Noradrenalin) ihren Wirkort erreichen und über α - bzw. β -Rezeptoren im Rahmen einer autonomen Kontrolle Vasodilatation- und Konstriktion vermitteln.

Weitere Regulationsmechanismen erfolgen auf *Endothelebene*. Das Endothel produziert unterschiedliche Substanzen (Autakoide) die über eine cGMP-vermittelte Signalkette vasomotorische Reaktionen auslösen, die die Koronarperfusion beeinflussen. Hier sei stellvertretend das Stickstoffmonoxid (EDNO, EDRF), das Prostaglandin (PGI₂) und Adenosin erwähnt, die zu einer ausgeprägten Koronardilatation führen können.

Weiterhin sind *lokalmetabolische Faktoren* an der Regulation der Koronarperfusion beteiligt. Hierzu zählen die Sauerstoffkonzentration, der CO₂-Partialdruck und das Adenosin. Die Bedeutung dieser metabolischen Faktoren nimmt von den kleinsten

Gefäßen progressiv zu den großen Leitungsgefäßen ab, wo sie als Regulationsmechanismus praktisch keine Rolle mehr spielen.

1.1.4.5 Pathophysiologie der Koronarperfusion

Auswirkungen einer passageren oder über einen längeren Zeitraum bestehenden Einschränkung der Koronarperfusion werden klinisch unter dem Oberbegriff „Koronare Herzkrankheit“ zusammengefasst.

Der zugrunde liegende Pathomechanismus basiert auf einer Zunahme des koronaren Gefäßwiderstandes. Diese Widerstandszunahme im koronaren Gefäßsystem kann durch unterschiedliche Mechanismen verursacht sein.

Im Falle einer koronaren *Makroangiopathie* sind die großen epikardialen Leitungsgefäße betroffen. Grund der Widerstandszunahme sind häufig das Lumen verlegende arteriosklerotische Plaqueformationen, die besonders eine unter Belastung benötigte Mehrperfusion des koronaren Gefäßsystems behindern. Die unter physiologischen Bedingungen mögliche Mehrperfusion der Koronargefäße, die Koronarreserve (CFR), wird dabei ab einem Stenosegrad von >60% reduziert, da ab entsprechenden Stenoseverhältnissen distale Gefäße zur Kompensation der Lumen-einengung bereits dilatiert sind (Abbildung 9).

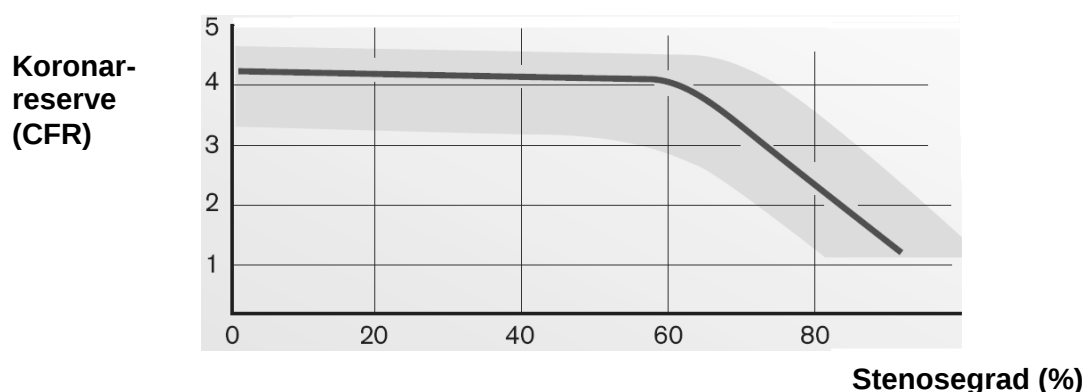


Abbildung 9: Die Koronarreserve. Darstellung der Koronarreserve in Abhängigkeit vom Gefäßstenosierungsgrad. Ab einem Stenosegrad von 60% wird die CFR progredient vermindert; modifiziert nach: Klinker, Pape, Silbernagel „Physiologie“, Georg Thieme Verlag Stuttgart 2005.

Bei einer weiteren Zunahme des myokardialen Sauerstoffverbrauchs kommt es durch fehlende Kompensationsmöglichkeiten zu einer Minderversorgung des nachgeschalteten Myokardareals mit Sauerstoff, was bei hohen Stenosierungsgraden auch schon in Ruhe oder unter leichter Belastung auftreten kann. Die reduzierte CFR führt in dieser Situation zu belastungsabhängigem Auftreten von Angina pectoris und Dyspnoe.

Die Widerstandserhöhung im koronaren Stromgebiet kann neben der Makroangiopathie ebenfalls durch *Spasmen* der epikardialen Koronargefäße ausgelöst werden, mit entsprechenden hämodynamischen Folgen für die Myokardperfusion.

Zusätzlich zu den genannten Mechanismen kann eine *Ruptur* von atherosklerotischen Plaques zu einer Destabilisierung selbiger beitragen. In der Folge lagert sich thrombotisches Material auf die rupturierte Plaqueformation auf, was zu vollständigen Gefäßverschlüssen bis hin zu Mikroembolisationen in nachgeschalteten peripheren Gefäßanteilen führen kann.

Die geschilderten pathophysiologischen Vorgänge eines progredienten Gefäßverschlusses äußern sich klinisch in instabiler Angina pectoris, dem nicht-transmuralem und dem transmuralen Myokardinfarkt, welche unter dem Begriff „akutes Koronarsyndrom“ zusammengefasst werden.

1.1.5 Diameterreduktion und kardiovaskuläre Ereignishäufigkeit

Die Perfusion der Koronararterien ist abhängig vom Perfusionsdruck während der Diastole, der Dauer der Diastole und dem Koronarwiderstand.

Eine möglichst genaue Vorhersagefähigkeit im Hinblick auf das zeitliche Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse wäre angesichts der bestehenden Mortalitätsraten von enormem präventivmedizinischem Interesse.

Fraglich ist in diesem Zusammenhang, ob das Maß der koronaren Obstruktion einen diesbezüglich adäquaten Prognoseparameter darstellt.

Forschungsbemühungen zur histopathologischen Struktur atherogener Plaques konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Eintreten kardiovaskulärer Ereignisse und geringgradig ausgeprägten, inflammatorisch veränderten

instabilen Gefäßplaques zeigen, wohingegen eine große Plaque mit ausgeprägter Gefäßdiameterreduktion als eher stabil zu bewerten war⁽¹³⁻¹⁶⁾.

Diese Ergebnisse werden von einem bereits bekannten Mechanismus der Koronarphysiologie unterstützt. Obwohl die Atherosklerose eine systemische Erkrankung ist, tritt sie doch an speziellen Prädispositionsstellen auf, besonders in elastischen Arterien (Aorta, A. carotis, A. iliaca) sowie an größeren und mittelgroßen, muskelstarken Arterien (Koronararterien, A. poplitea)⁽¹⁷⁻²¹⁾. Neben der hauptsächlichen Lokalisation der Atherosklerose in der Intima, bleiben die anderen Gefäßwandabschnitte vom Erkrankungsprozess nicht ausgespart. Hinter den pathologischen Intimaplaques ist der Mediabschnitt des Gefäßes häufig atrophiert und die Zahl der Gefäßmuskelzellen reduziert. Hierdurch werden Umbauvorgänge induziert, die als „*remodeling*“ bezeichnet werden⁽²²⁻²⁵⁾. Sie führen zu einer Erweiterung des Gefäßlumens und konsekutiv zu einer Gefäßdilatation. Diese Mechanismen führen dazu, dass das arterielle Lumen, trotz sich vergrößernder Plaquestruktur, über einen langen Zeitraum offen gehalten werden kann (Abbildung 10).

Für die angiographische Diagnostik bedeutet dies, dass eine scheinbar neu dargestellte Läsion, tatsächlich schon über einen längeren Zeitraum bestehen kann.

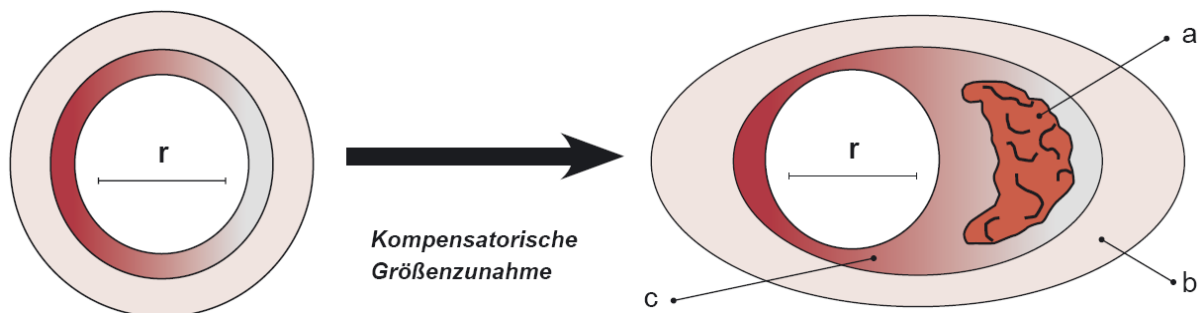


Abbildung 10: Das „Glagov-Phänomen“. Remodeling einer atherosklerotischen Arterie gemäß dem „Glagov-Phänomen“⁽²⁶⁻²⁹⁾, modifiziert nach Crawford MH et al.: Cardiology, 1st ed. London: Mosby. 2001: 1-12.

a: Atherom, b: Media und Adventitia, c: Intima, r: Radius.

Selbiger Mechanismus wurde bereits 1987 von *Glagov et al.* beschrieben, und als kompensatorische Größenzunahme auf ein das Lumen stenosierendes Plaquewachstum verstanden.

Intravaskuläre Ultraschallstudien an Menschen konnten weiterhin zeigen, dass nach außen gerichtete Größenzunahme der Gefäße, auch als „*positive remodeling*“ bezeichnet, signifikant häufiger bei Patienten mit instabiler Angina pectoris auftritt. Ein sich nach innen manifestierendes „*negative remodeling*“, und damit ein den Gefäßdurchmesser reduzierender Umbauvorgang, war häufiger mit stabiler Angina pectoris und einer geringeren Anzahl akuter Koronarsyndrome assoziiert⁽³⁰⁻³²⁾.

Koronare Ereignisse am Herzen scheinen daher nicht zwingend auf dem Boden hochgradig stenosierter Gefäßlumina zu entstehen. Vielmehr scheinen leicht- bis mittelgradig verengte Arterien ebenfalls für akute Ereignisse verantwortlich zu sein⁽³³⁻³⁵⁾.

Akute, koronare Okklusion resultiert in diesem Zusammenhang in der Mehrzahl der Fälle aus einer Superimposition eines Thrombus auf eine rupturierte oder erodierte Plaqueformation, und führt so zu den klinischen Manifestationsformen eines akuten Koronarsyndroms, dem akuten Myokardinfarkt, der instabilen Angina Pectoris und dem plötzlichen Herztod⁽³⁶⁻³⁸⁾.

1.2 Diagnostik der koronaren Herzkrankheit (KHK)

1.2.1 Basisdiagnostik

Die zum Ausschluss oder zur Bestätigung des Vorliegens einer koronaren Herzkrankung durchzuführende Basisdiagnostik beinhaltet neben der Patienten-anamnese eine eingehende körperliche Untersuchung, technisch apparative sowie laborspezifische Untersuchungen.

Die *Anamnese* hat großen Stellenwert im Hinblick auf die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer relevanten KHK. Eine wichtige Rolle spielen hierbei die Feststellung der Beschwerdeart, der körperlichen Belastbarkeit und die Erfassung krankheitsrelevanter Risikofaktoren⁽³⁹⁻⁴⁴⁾. Die Symptomatik wird differenziert in stabile typische AP, instabile AP und stumme Ischämien⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾. Die *körperliche Untersuchung* legt ihren Fokus auf den grundlegend internistischen Status mit Untersuchung aller Organsysteme. Im speziellen die Herzauskultation, der Gefäß- und Pulsstatus, Größe, Gewicht, BMI und Hautauffälligkeiten im Sinne von Xanthe-

lasmen. Zusätzlich muss auf Zeichen einer Herzinsuffizienz geachtet werden, wie etwa Einflusstauung, Rasselgeräusche oder periphere Ödeme.

Technisch apparative Untersuchungen sollten im Rahmen der Basisdiagnostik erfolgen als Blutdruckmessung, Durchführung eines 12-Kanal-Ruhe-EKGs und gegebenenfalls Anfertigung eines Röntgen-Thorax in zwei Ebenen.

Wichtige *Laboruntersuchungen* geben ebenfalls Hinweise auf ein evtl. Krankheitsgeschehen. Als Standard gelten in diesem Zusammenhang das kleine, ggf. differentielle Blutbild, der Lipidstatus, Nüchternblutzucker und evtl. der HbA1c-Wert. Bei klinischem Verdacht oder vor einer Katheteruntersuchung sollte das TSH basal sowie Kreatinin und Elektrolyte im Serum ermittelt werden. Bei Verdacht eines akuten Koronarsyndroms werden kardiales Troponin und ggf. hochsensitives CRP (hsCRP) ergänzend untersucht⁽⁴⁹⁻⁵²⁾.

1.2.2 Spezielle Diagnostik

Die spezielle Diagnostik zur Abklärung einer möglichen KHK umfasst nicht-invasive Verfahren wie das Belastungs- und Langzeit-EKG, die Stressechokardiographie, das Echokardiogramm in Ruhe und das Röntgen-Thorax-Bild.

Die Sensitivität der Belastungs-EKG-Untersuchung liegt je nach Zahl der stenozierten Gefäße zwischen 50% (1 Gefäß) und 80% (3 Gefäße), die Spezifität schwankt zwischen 70-85%, der positive prädiktive Wert liegt bei 70%. Demzufolge kommt ein negatives Belastungs-EKG nicht einem Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung gleich. Bei nicht hinreichender Belastung, sprich dem Nicht-Erreichen altersspezifischer Belastungsstufen, ist eine Verwertbarkeit der Ergometrie nicht gegeben^(53;54). Die Stressechokardiographie kann zur primären Diagnostik anstelle der Belastungs-EKG-Untersuchung herangezogen werden, wenn z.B. aufgrund von Leitungsstörungen ein nicht interpretierbares Ruhe-EKG vorliegt. Das Echokardiogramm in Ruhe dient dem Ausschluss bzw. der Quantifizierung einer valvulären/myokardialen Erkrankung, der links- und rechtsventrikulären Funktionsdiagnostik bei Dyspnoe und Thoraxschmerz unklarer Genese, sowie der Infarktnachsorge zur Prognose- und Risikoabschätzung. Das Langzeit-EKG ist für die alleinige Ischämiediagnostik nicht indiziert, gleichwohl kann ihr diagnostische

Bedeutung bei Verdacht auf arrhythmiebedingter AP oder Prinzmetal-Angina zu kommen⁽³⁹⁾.

1.2.3 Invasive Diagnostik

Eine Indikation zur invasiv diagnostischen Abklärung des koronaren Gefäßsystems mittels koronarangiographischer Bildgebung besteht mit hohem Evidenzgrad bei Patienten, die:

- (1) eine stabile Angina pectoris der CCS-Klasse III/IV oder ein akutes Koronarsyndrom aufweisen
- (2) die Hochrisikomerkmale¹ bei der nicht-invasiven Vortestung aufweisen, unabhängig von der Schwere der Angina pectoris
- (3) die Hochrisikomerkmale¹ und typische Beschwerden trotz antianginöser Medikation aufweisen
- (4) die Hochrisikomerkmale und positiven Ischämienachweis trotz antianginöser Medikation aufweisen (CCS II), auch bei Beschwerdefreiheit
- (5) die Hochrisikomerkmale¹ und positiven Ischämienachweis aufweisen
- (6) die eine hohe Vor-Test-Wahrscheinlichkeit aufweisen, bei denen die nicht-invasive Diagnostik aber keinen zuverlässigen Ausschluss einer KHK ergeben hat
- (7) eine ungeklärte Herzinsuffizienz aufweisen
- (8) die einen plötzlichen Herztod überlebt haben oder maligne ventrikuläre Herzrhythmusstörungen aufweisen

(¹: Patienten mit einer 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse wie Tod/akuter Myokardinfarkt >20% = summierter PROCAM-Score >53 Punkte).

1.2.4 Die ischämische Kaskade

Die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen, die letztendlich zu dem Auftreten einer kardialen Beschwerdesymptomatik führen, wurden im Rahmen koronarangiographischer Untersuchungen mit Ballon-Dilatationen von *Sigwart et al.* ermittelt, und in das Modell einer „Ischämiekaskade“ integriert⁽⁵⁵⁾ (Abbildung 11).

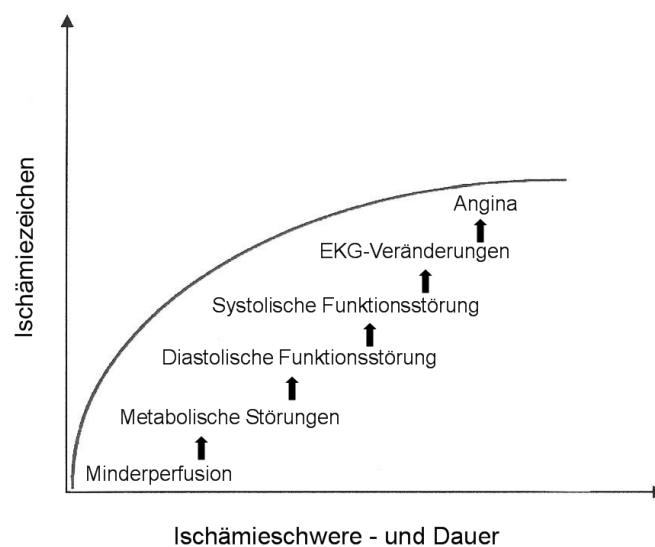


Abbildung 11: Die „ischämische Kaskade“. Rangfolge charakteristischer Abläufe im Rahmen einer myokardialen Minderperfusion in Abhängigkeit von Ischämiedauer- und Zeit, modifiziert nach Rupprecht et al.: Myokardperfusion- und Funktion nach Koronarinterventionen. Der Internist 7-98(39),713-719. Springer Berlin/Heidelberg, 1998.

Demnach kommt es bei einer myokardialen Ischämie zu einem chronologischen Ablauf charakteristischer Veränderungen. Am Beginn dieser Kaskade steht eine stenosebedingte Minderperfusion mit Flussheterogenitäten zwischen Subendokard und Subepikard. Daraus resultierend ergeben sich metabolische Störungen auf Stoffwechselebene der Herzmuskulatur im Sinne einer anaeroben Energiegewinnung. Es folgen diastolische Relaxationsstörungen und eine regionale Dys-synergie der Wandbewegungen des Herzens.

Erst im weiteren Verlauf des pathophysiologischen Prozesses treten segmentale, systolische Wandbewegungsstörungen und zusätzliche EKG-Veränderungen auf. Am Ende der Kaskade findet sich dann eine typische, präkordiale Schmerzsymptomatik, die Angina pectoris, die ein eindeutiges Zeichen passagerer Myokardischämie darstellt.

Wird diese Symptomatik manifest, ist die Krankheitsentwicklung meist schon weiter im pathophysiologischen Prozess vorangeschritten.

Untersuchungsmethoden, die zur Ischämiediagnostik der einzelnen Entwicklungsstufen der pathophysiologischen Kaskade geeignet sind, werden aus Abbildung 12 ersichtlich.

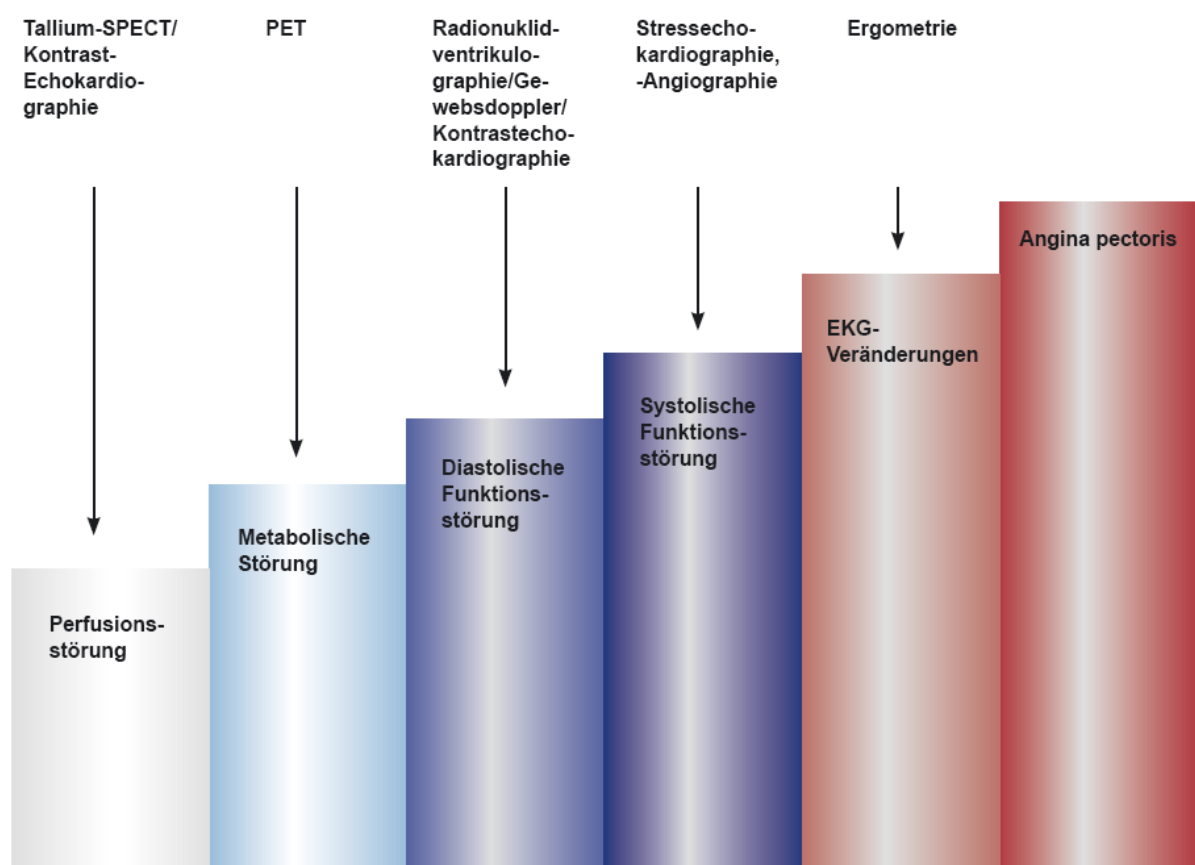


Abbildung 12: Zwischenschritte der ischämischen Kaskade im Rahmen einer myokardialen Ischämie mit geeigneten Untersuchungsverfahren.

1.3 Die Koronarangiographie

1.3.1 Definition

Der Begriff der Koronarangiographie steht für eine Untersuchungsmethode, mit deren Hilfe das Lumen der Koronargefäße sichtbar gemacht werden kann. Die Darstellung erfolgt mit Hilfe von Kontrastmittel, welches selektiv über ein Kathetersystem in die Gefäße injiziert werden kann.

Die vorrangige Zielsetzung besteht in der vollständigen, bildlichen Darstellung aller epikardialen Herzkranzgefäße einschließlich der vorhandenen Kollateralen.

Die Untersuchung dient der therapeutischen Entscheidungsfindung bei Patienten mit Verdacht auf oder bereits diagnostizierter koronarer Herzkrankheit. Eine Bewertung der Bildgebung erfolgt nicht isoliert, sondern vielmehr im Zusammenhang mit der klinischen Symptomatik des Patienten und der Auswertung weiterer kardiologischer Funktionsprüfungen.

1.3.2 Die koronarangiographische Befundung

Für die Befundung von Koronarangiogrammen wird eine systematische Vorgehensweise angewendet, deren Grundlage eine Einteilung der Hauptgefäße des Herzens in Teilsegmente und größere Nebenäste impliziert. Die Einteilung erfolgt nach internationaler Konvention gemäß der American Heart Association (Abbildung 13)⁽⁵⁶⁾.

Die Koronargefäßsklerose des Menschen, die zu klinischen Folgezuständen führt, ist mithilfe der Koronarangiographie ausreichend gut zu beurteilen. Für eine sichere Befundung bedarf es eines überlagerungsfrei und in allen Projektionen ausreichend dargestellten Gefäßsystems während der Diastole. Diffuse Verdickungen und flache Plaqueformationen können mithilfe dieses Untersuchungsverfahrens nicht sichtbar gemacht werden. Bei größeren Gefäßen ist eine Stenosedagnostik ab einer Lumeneinengung von ca. 20% möglich.

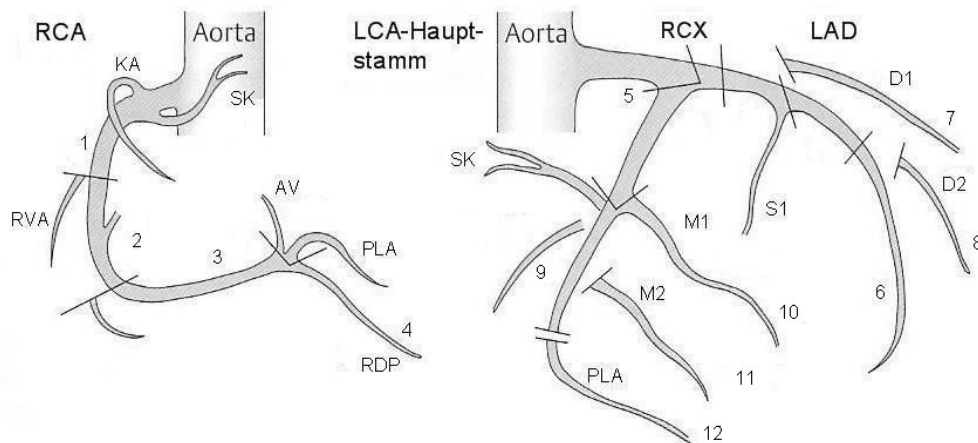


Abbildung 13: Einteilung der Herzkranzgefäße in Koronarsegmente. Getrennte Darstellung der rechten (RCA) und des Hauptstammes der linken Koronararterie (LCA), modifiziert nach American Heart Association. 1: RCA proximal, 2: RCA medial, 3: RCA distal, 4: R.descendens posterior, 5: Hauptstamm, 6: LAD distal, 7: 1. Diagonalast, 8: 2. Diagonalast, 9: RCX distal, 10: 1. Marginalast, 11: 2. Marginalast, 12: Posterolateralast aus RCX, KA: Konusarterie, RVA: rechtsventrikulärer Ast, RDP: R.descendens posterior, AV: AV-Knotenarterie, SK: Sinus-Knoten-Arterie, PLA: Posterolateralast.

Im klinischen Alltag erfolgt die Befundung von Koronarangiogrammen, im Gegensatz zur Auswertung im Rahmen von wissenschaftlichen Studien, auf der Basis der visuellen Auswertung des Untersuchers. Dabei wird der allgemeine Schweregrad einer Stenose geschätzt und die Diameterreduktion als Relativmaß in Prozent im Verhältnis zu einem benachbarten, gesunden Gefäßabschnitt angegeben. Die Zuweisung zu einem Schweregrad erfolgt anhand einer Einteilung, die an den Vorschlag der AHA adaptiert ist⁽⁵⁷⁾.

Demzufolge lässt sich der Stenosierungsgrad unterteilen in:

- | | |
|----------------|--|
| • $\leq 25\%$ | diffus, nicht-stenosierende Koronarsklerose |
| • 25-50% | geringgradige Stenose |
| • 50-75% | mittelgradig, hämodynamisch signifikante Stenose |
| • 75-90%, >90% | höhergradige Stenose, anterograder KM-Fluss |
| • 100% | kompletter Verschluss |

Die vorgenommene Einteilung bezieht sich auf die Verminderung des Diameters, was sich bezüglich der Aussagekraft über das real existierende Ausmaß der

Stenosierungsvorgänge als problematisch erweist, da sie nicht der tatsächlichen Lumen- bzw. Querschnittsverminderung des jeweiligen Gefäßes entspricht (Abbildung 14).

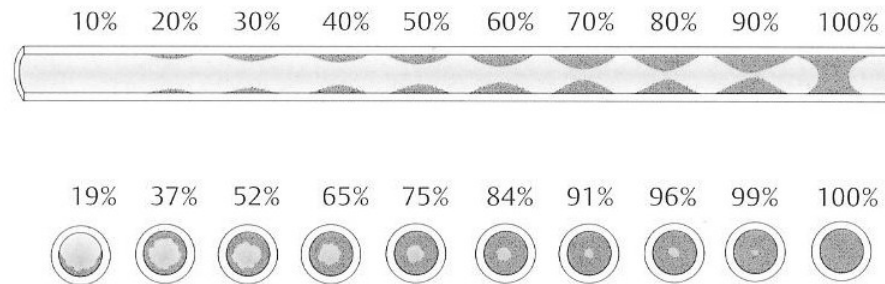


Abbildung 14: Durchmesserreduktion und Gefäßquerschnitt. Verhältnis von Durchmesserreduktion zu zweidimensionaler Verminderung des Gefäßquerschnitts, modifiziert nach: Bestehorn, HP, Roskamm, H: Koronarangiographie, in: Roskamm und Reindell: Herzkrankheiten, Pathophysiologie-Diagnostik-Therapie, 4. Auflage 1996, Springer Berlin Heidelberg New York.

Eine angiographische Lumeneinengung von 50% entspricht demzufolge einer tatsächlichen Querschnittsreduktion von 75% im Gefäß, und stellt damit eine hämodynamisch signifikante Gefäßstenosierung dar. Ein angiographischer Befund von 75% steht einer realen Verminderung des Querschnitts von 95% gegenüber und ab einem Koronarbefund von über 90% ist lediglich mit einem minimalen Restlumen von ca. 1% zu rechnen.

Hinzukommend besteht für den Untersucher die Gefahr, das Ausmaß schlitzförmiger, exzentrisch lokalisierter Stenosen angiographisch zu unterschätzen (Abbildung 15).

Zentrisch oder exzentrisch lokalisierte Stenosen mit runden Restlumina imponieren dabei in allen Projektionsebenen durch einen gleichsam ausgeprägten Schweregrad. Bei schlitzförmigen Stenosen stellt sich das vorhandene Restlumen je nach Projektionsebene unterschiedlich dar, was in einer falschen Einschätzung des real existierenden Stenosegrades resultieren kann.

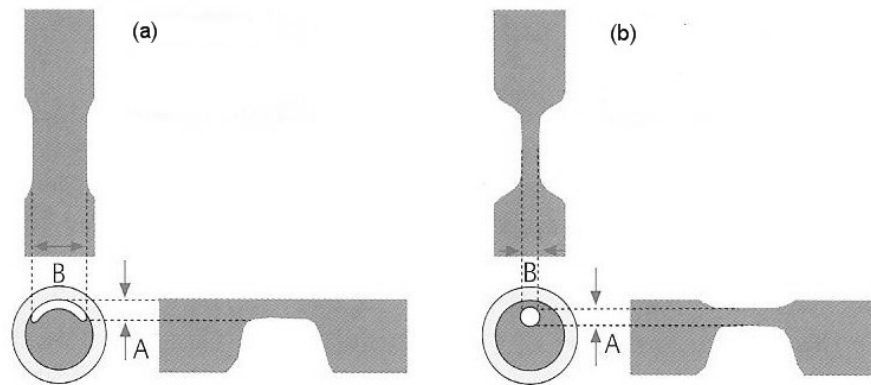


Abbildung 15: Schweregradbeurteilung von Stenosen. Schweregradeinschätzung einer exzentrisch, schlitzförmigen Stenose (a) im Vergleich zu einer zentral lokalisierten, runden Stenose (b). Während bei der zentral lokalisierten Stenose beide Projektionsebenen dieselbe Einschätzung zulassen, täuscht Aufsichtsebene B bei der exzentrisch schlitzförmigen Stenose, im Vergleich zu Ebene A ein ungleiches Stenoseausmaß vor, modifiziert nach: Krakau, I: Das Herzkatheterbuch. Diagnostische und interventionelle Kathetertechniken. Thieme Stuttgart New York 1999.

1.3.3 Therapie der KHK in Abhängigkeit von der kardialen Bildgebung

Die Therapie der koronaren Herzkrankheit erfolgt in Abstimmung von Ergebnissen der erfolgten kardialen Bildgebung mit der individuellen, patientenbezogenen Krankheitssymptomatik- und Ausprägung. Hauptziele der Therapie sind die Reduktion der kardiovaskulären Morbidität, insbesondere Vermeidung von Myokardinfarkten und Herzinsuffizienzentwicklung, Erhalt und zusätzliche Verbesserung der Lebensqualität, sowie die Reduktion der Sterblichkeit.

Die therapeutische Konsequenz aus dem koronarangiographischen Befund ergibt sich aus dem Ausmaß der stenosierenden Veränderungen der Herzkranzgefäße.

In aller Regel werden Patienten, die eine nicht-signifikante Koronarstenose von weniger als 50% Lumeneinengung in der Koronarangiographie aufweisen, *konservativ* behandelt. Dieses konservativ orientierte Vorgehen richtet seinen Fokus vor allem auf das Risikofaktoren-Management im Sinne nicht-medikamentöser Therapiemöglichkeiten und präventivmedizinischer Maßnahmen im Zusammenhang mit einer optimalen, an die zugrundeliegenden Pathomechanismen adaptierten, medikamentösen Therapie.

Im Einzelnen zählen hierzu die Behandlung und Einstellung von Fettstoffwechselstörungen, arteriellem Hypertonus, Diabetes mellitus und Lebensstiländerungen wie Nikotinkarenz, Ernährungsumstellung, Gewichtsreduktion und körperliches Training. In ein medikamentöses Therapieregime sollten Thrombozytenaggregationshemmer, Beta-Blocker, Statine, ACE-Hemmstoffe und ggf. Nitrate und andere NO-Donatoren sowie Kalziumkanalblocker integriert werden^(39;58-62).

Kommt es zur Darstellung einer höhergradigen, hämodynamisch wirksamen Stenose der Gefäße, erfolgt dagegen i.d.R. eine direkte koronarangiographische Intervention mittels perkutaner Koronarintervention (PCI) bzw. eine Revaskularisierung mittels aortokoronarer Bypassoperation. Empfohlene Indikationen zur Revaskularisationstherapie bestehen nach der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie-, Herz- und Kreislaufforschung (DGK)⁽⁶³⁾ bei:

- Hauptstammstenosen (LCA), koronarer 3-Gefäßerkrankung sowie koronarer 1- und 2-Gefäßerkrankung mit Beteiligung des proximalen Ramus interventricularis anterior (RIVA)
- signifikanten Koronarstenosen (>50%) jeglicher Lokalisation, wenn die KHK trotz optimalen Therapieregimes symptomatisch ist oder ein Ischämienachweis für ein bedeutsames Myokardareal vorliegt
- malignen, ischämisch bedingten Rhythmusstörungen
- manifester Herzinsuffizienz bei ischämischer Kardiomyopathie mit Ischämienachweis

1.4 Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Die Koronarangiographie ist und bleibt derzeit der Goldstandard in der Diagnostik der koronaren Herzkrankheit. Dabei wird koronarangiographisch unterschieden zwischen hämodynamisch wirksamen (signifikanten) Koronarstenosen (>50% Lumeneinengung) und Stenosen, die hämodynamisch als nicht signifikant eingeschätzt werden (Lumeneinengung <50%).

Während hämodynamisch wirksame, signifikante Koronarstenosen bei Ischämienachweis bzw. typischer Angina pectoris in der Regel mittels percutaner

Koronarintervention bzw. Bypassoperation mit dem Ziel der Revaskularisation behandelt werden, werden die nicht signifikanten Koronarstenosen nicht interventionell angegangen, sondern „lediglich“ konservativ, d.h. medikamentös oder gar nicht behandelt.

Interessanterweise beruhen jedoch die Mehrzahl aller akuten Koronarsyndrome und auch ST-Hebungsinfarkte auf atherosklerotischen Läsionen, die eben lediglich eine geringe bis mäßiggradige Stenosierung (<50% Lumeneinengung) aufweisen.

Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, ob sich das derzeitige Behandlungsprinzip (keine koronare Intervention bei hämodynamisch nicht signifikanter Koronarstenose) als evtl. nicht ausreichend erweisen könnte.

Aktuell liegen nur wenige Daten zum klinischen Verlauf von Patienten vor, bei denen koronarangiographisch die Diagnose einer „Koronarsklerose ohne höhergradige zirkumskripte Stenosen“ (d.h. Lumeneinengung <50%) bei der koronarangiographischen Untersuchung gestellt wurde.

In der vorliegenden Arbeit wurde über einen Beobachtungszeitraum von insgesamt fünf Jahren bei Patienten, bei denen koronarangiographisch die Diagnose „Koronarsklerose ohne höhergradig zirkumskripte Stenosen“ gestellt wurde, ein klinisches Follow-up durchgeführt, mit dem folgende Fragestellungen beantwortet werden sollten:

- (1) Wie viele Patienten mit der Diagnose „Koronarsklerose ohne höhergradige zirkumskripte Stenosen“ werden medikamentös behandelt?
- (2) Welche medikamentöse Therapie wird bei Patienten mit der Diagnose „Koronarsklerose ohne höhergradig zirkumskripte Stenosen“ angewendet?
- (3) Welche kardiovaskulären Ereignisse werden bei diesem Patientenkollektiv in der Folge beobachtet?
- (4) Gibt es ein spezifisches Risikoprofil, das bei diesen Patienten für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse prädisponiert?
- (5) Ist das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse abhängig von der medikamentösen Therapie?

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Das in der vorliegenden Arbeit untersuchte Patientenkollektiv beinhaltete Patienten, bei denen im Verlauf des Jahres 2000 koronarangiographisch die Diagnose „Koronarsklerose ohne höhergradige zirkumskripte Stenosen“ gestellt wurde.

Diese Diagnose wurde definiert als das Vorhandensein atherosklerotischer Veränderungen innerhalb des Gefäßbettes der Koronargefäße, die zu einer nicht hämodynamisch wirksamen (nicht signifikanten) Stenosierung des Gefäßlumens führen, was einer maximalen luminalen Diameterreduktion von 50% oder weniger entspricht.

Die Indikation zur Durchführung einer Koronarangiographie ergab sich aus dem Vorliegen von:

- (1) Angina pectoris
- (2) Angina pectoris verbunden mit Arrhythmien
- (3) Angina pectoris verbunden mit Dyspnoe
- (4) Dyspnoe
- (5) Arrhythmien
- (6) Synkopendiagnostik
- (7) Durch Voruntersuchung gesichertem Ischämienachweis
- (8) Sonstigen Gründen (Vitien / eingeschränkte Pumpfunktion / Klappenersatz)

Die Indikation zur Herzkatheteruntersuchung wurde dabei entweder durch den einweisenden Hausarzt, einen niedergelassenen Facharzt, oder durch die ärztlichen Mitarbeiter der Medizinischen Klinik I der Justus-Liebig-Universität Gießen gestellt und durch den jeweiligen Untersucher im Herzkatheterlabor geprüft und verifiziert.

2.2 Katheteruntersuchung

Im Jahr 2000 erfolgte im Herzkatheterlabor der Medizinischen Klinik I der Justus-Liebig-Universität Gießen an insgesamt 2160 Patienten eine invasive, koronarangiographische Diagnostik der Herzkranzgefäße. Bei 368 dieser 2160 Patienten (17.04%) wurde koronarangiographisch die Diagnose „Koronarsklerose ohne höhergradige zirkumskripte Stenosen“ gestellt.

Untersucher waren ausschließlich in der Durchführung der Koronarangiographie und Beurteilung des Untersuchungsergebnisses erfahrene ärztliche Mitarbeiter der Medizinischen Klinik I der Justus-Liebig-Universität Gießen.

Die erhobenen Untersuchungsbefunde wurden bei dem Patientenkollektiv in Diagnosen mit zugehöriger ICD-10-Kodierung wie folgt unterteilt:

- | | |
|--|---------|
| (1) Kein Anhalt für koronare Herzerkrankung | |
| (2) Koronare 1-Gefäßerkrankung | I 25.10 |
| (3) Koronare 2-Gefäßerkrankung | I 25.11 |
| (4) Koronare 3-Gefäßerkrankung | I 25.12 |
| (5) Koronarsklerose ohne höhergradige circumskripte Stenosen | I 25.13 |

2.3 Methodik

2.3.1 Evaluation

Alle Studienpatienten (n=368) wurden anhand eines standardisierten Fragebogens mittels Telefonkontakt interviewt (Fragebogen siehe Anlage). Ein positives Votum der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen lag bei Studienbeginn vor (Aktenzeichen 33/05).

2.3.1.1 Patientenfragebogen

Der zur Evaluation entwickelte Fragebogen diente der Erhebung wichtiger Parameter zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs der Studienpatienten.

Jeder Fragebogen wurde mit einer Laufnummer versehen, die sich in der elektronischen Datenverarbeitung wieder findet. Gleichzeitig wurden alle Informationen in einer elektronischen Datenbank abgespeichert, erstellt und verwaltet durch das Programm „Filemaker“ der Firma „Filemaker GmbH“, Carl-von-Linde-Straße 38, 85716 Unterschleißheim.

Für das klinische Follow-up der Patienten wurden mithilfe des Fragebogens folgende Daten/Parameter erhoben:

a. Patientenspezifische Charakteristika und Aufnahmeindikation:

- (1) Name/Vorname
- (2) Geburtsdatum
- (3) Geschlecht
- (4) Größe, Gewicht, BMI
- (5) Befragungsdatum
- (6) Befragte Person
- (7) Todesursache/Todeszeitpunkt

b. Erneute stationäre Aufenthalte mit Datum und vorherrschender Symptomatik:

- (1) Angina pectoris
- (2) Dyspnoe
- (3) Arrhythmien
- (4) Insult
- (5) SMI (Schrittmacherimplantation)
- (6) Sonstiges

c. Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse im Sinne der MACE-Kriterien (major adverse cardiac events):

(1) AMI (nicht-tödlicher, akuter Myokardinfarkt)

(2) Insult

(3) Revaskularisationsmaßnahmen (PCI)

(4) Tod

(zusätzlich wurde das Auftreten tiefer Beinvenenthrombosen und die Erst-diagnosestellung „periphere arterielle Verschlusskrankheit“ evaluiert)

d. Erneut/Zusätzlich durchgeführte Untersuchungsverfahren mit Datum:

(1) Re-Koronarangiographie

(2) Stentimplantation

(3) Sonstige

e. Risikofaktorenkonstellation der Studienpatienten:

(1) Nikotinabusus von mehr als 10/d in der Vorgeschichte

(2) Nikotinabusus von mehr als 10/d im Beobachtungszeitraum

(3) Hypercholesterinämie als Serumcholesterinkonzentration

(4) Familiäre Disposition (definiert als bereits zum Untersuchungszeitpunkt aufgetretene kardiovaskuläre Ereignisse bei Verwandten 1.Grades)

(5) Adipositas

(6) Vorliegen eines Diabetes mellitus zum Zeitpunkt der initialen Untersuchung und bestehende medikamentöse Einstellung

(7) Vorliegen eines Diabetes mellitus zum Zeitpunkt des Follow-up und medikamentöse Einstellung

(8) Vorliegen eines arteriellen Hypertonus

f. Zweizeitige Medikamentenanamnese (Entlassungsmedikation und Follow-up):

(1) Wirkstoff/Präparat mit mg-Dosierung

(2) Art der täglichen Einnahme

(3) Therapie-Regime-Änderungen im Beobachtungszeitraum

Der Body-Mass-Index der Patienten wurde nach der allgemein gültigen Verhältnissformel von Körperoberfläche- und Gewicht berechnet (kg/m^2).

Eine entsprechende Einteilung der resultierenden Werte erfolgte nach den BMI-Kategorien der WHO⁽⁶⁴⁾ (Tabelle 2).

Kategorie	BMI (kg/m^2)
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5–24,9
Übergewicht	25–29,9
Adipositas Grad I	30–34,9
Adipositas Grad II	35–39,9
Adipositas Grad III	≥ 40

Tabelle 2: BMI-Einteilung. Übersicht über die Kategorien der BMI-Einteilung mit entsprechenden Grenzwertbereichen, modifiziert nach AHA (American Heart Association).

2.3.1.2 Weitere Parameter

Zusätzlich zu den Informationen, die über die Patientenbefragung ermittelt wurden, wurden folgende Patientendaten berücksichtigt:

- Befunde der durchgeführten Koronarangiographien
- Laborparameter der klinischen Chemie
- Diagnoserelavante Patientendaten im Rahmen der Arztbriefdokumentation

2.3.2 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung des retrolektiv erhobenen Datenmaterials erfolgte in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe „Medizinische Statistik“ des Instituts für Medizinische Informatik der Medizinischen Fakultät der Justus-Liebig-Universität Gießen.

Um den prognostischen Wert möglicher Einflussvariablen auf das Eintreten des interessierenden Endpunktes „kardiovaskuläres Ereignis“ mit Hilfe der für dieses Patientenkollektiv vorliegenden Daten zu ermitteln, wurde das folgende Modell untersucht:

- (a) Abhängige Variable: "Eintreten eines kardiovaskulären Ereignisses"
- (b) Unabhängige Variablen:
 - Geschlecht
 - Alter
 - Body-Mass-Index bei initial durchgeführter Herzkatheteruntersuchung
 - Stattgehabter Nikotinabusus von mehr als 10/d in der Vorgeschichte bei initial durchgeführter Herzkatheteruntersuchung
 - Hypercholesterinämie als Serumcholesterinkonzentration bei initial durchgeführter Herzkatheteruntersuchung
 - Familiäre Disposition (definiert als bereits zum Untersuchungszeitpunkt aufgetretene kardiovaskuläre Ereignisse bei Verwandten 1.Grades) bei initial durchgeführter Herzkatheteruntersuchung
 - Arterieller Hypertonus bei initial durchgeführter Herzkatheteruntersuchung
 - Diabetes mellitus bei initial durchgeführter Herzkatheteruntersuchung

Dabei wurde angenommen, dass der mögliche Einfluss des Alters und des BMI bei den in diesem Patientenkollektiv vorkommenden Werten für das Alter und den BMI linear ist.

Die Überprüfung erfolgte mit Methoden der schrittweisen Regression. Im ersten Schritt dieser „stepwise regression“ wurde die Variable ins Modell aufgenommen,

für die der deutlichste univariate Zusammenhang mit der Zielvariablen beobachtet werden konnte. Im folgenden Schritt wurde der Zusammenhang der nicht ins Modell aufgenommenen Variablen mit der Zielvariablen unter Berücksichtigung der bereits im Modell befindlichen Variablen bestimmt und die Variable mit dem stärksten Zusammenhang (kleinster p-Wert) ins Modell aufgenommen. Nach der Aufnahme einer neuen Variablen ins Modell wurde überprüft, ob durch die Aufnahme dieser Variablen ohne wesentlichen Informationsverlust eine bereits im Modell vorhandene Variable wieder eliminiert werden konnte.

Dabei war die generelle Voraussetzung, dass eine Variable nur dann ins Modell aufgenommen wurde bzw. wieder aus dem Modell eliminiert wurde, wenn die berechnete Wahrscheinlichkeit als Maß für die Stärke des Zusammenhangs der jeweiligen Variablen mit der Zielvariable kleiner oder gleich 0.05 bzw. größer 0.05 war.

Zur Bestimmung der prognostischen Faktoren mit Hilfe der Daten dieses Patientenkollektivs wurden zwei verschiedene Verfahren angewandt. Mit Hilfe der schrittweisen Cox-Regression wurde der Zusammenhang zwischen den oben aufgeführten Einflussvariablen und der Zielvariablen "Zeit zwischen der 1. HKU und dem Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses" untersucht.

Bei der schrittweisen logistischen Regression wurde der Zusammenhang zwischen den oben aufgeführten Einflussvariablen und der dichotomen Zielvariablen "Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses innerhalb der ersten fünf Jahre nach der 1. HKU" betrachtet.

Zur Beurteilung eines Zusammenhangs zwischen Patienten-Compliance und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse wurde der Exakte Fisher-Test verwendet.

Nach deskriptiver Auswertung der initialen BMI-Werte lagen für diesen Parameter mehrere extreme Werte vor, die das Ergebnis der oben dargestellten Analysen verfälschen könnten. Außerdem konnte die Linearität des Einflusses der Variablen Alter und BMI aus medizinischer Sicht nicht ohne weiteres begründet werden. Daher wurde die Variable Alter am Median dichotomisiert und die Variable BMI in die beiden Klassen "BMI kleiner oder gleich 25" und "BMI größer 25" eingeteilt. Unter Einbeziehung dieser neuen Variablen wurden die obigen Analysen noch einmal durchgeführt. Bei der Dichotomisierung von Variablen verliert man Information und

damit auch Power, um Effekte von möglichen Einflussvariablen aufzeigen zu können.

Um die Validität der Ergebnisse zu überprüfen, wurden die alle oben angeführten Analysen nochmals durchgeführt. Dabei wurden jedoch die Kriterien zur Aufnahme in das bzw. zum Ausschluss aus dem Modell auf 0.10 festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Auswertung

3.1.1 Koronarangiographische Diagnosen

Nach Befundung der koronarangiographischen Untersuchungsergebnisse erfolgte die Zuteilung der entsprechenden Diagnosen zu dem Patientenkollektiv der im Jahr 2000 mittels Koronarangiographie untersuchten Patienten (Abbildung 16).

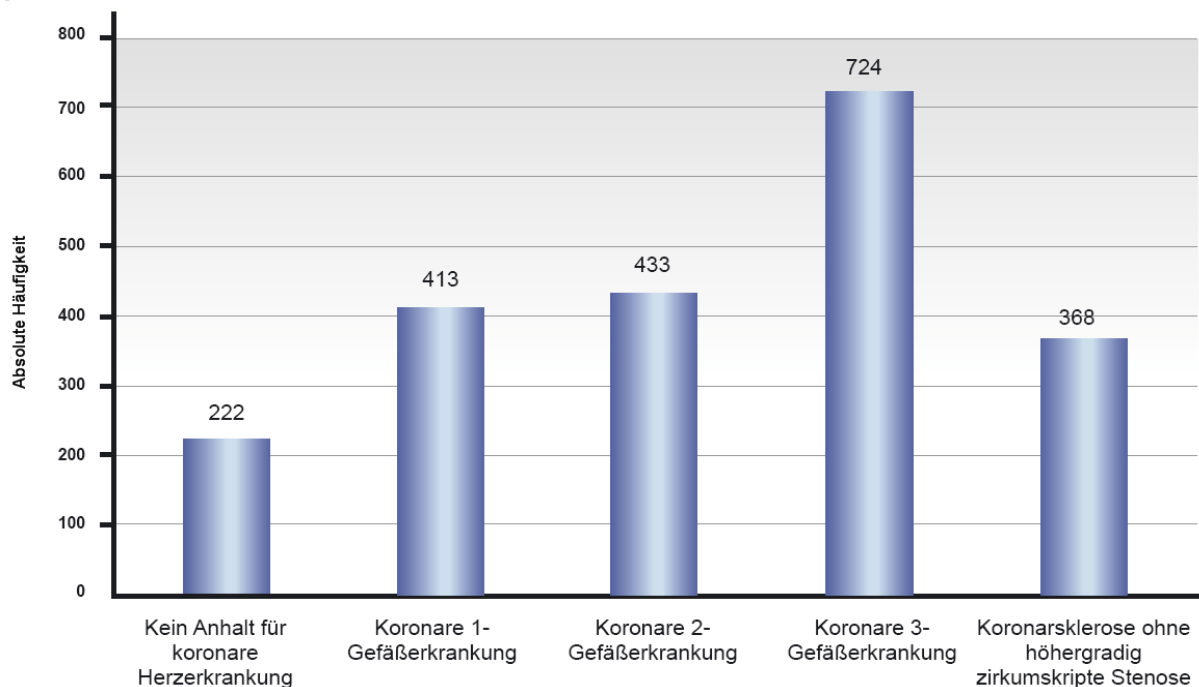


Abbildung 16: Koronarangiographische Diagnosen. Darstellung der Patientendiagnosen im Koronarsklerosekollektiv nach koronarangiographischer Befundung, sortiert nach ICD-10-Diagnosen. Dargestellt sind die absoluten Häufigkeiten als Patientenanzahl.

Im Zeitraum vom 01.01.2000 bis zum 31.12.2000 wurde im Herzkatheterlabor der JLU Gießen an insgesamt 2160 Patienten eine koronarangiographische Diagnostik des koronaren Gefäßsystems durchgeführt. Bei 222 Individuen dieses Patientenkollektivs (10,28%) wurde die Diagnose „Kein Anhalt für koronare Herzerkrankung“ gestellt.

413 Koronarsklerosepatienten erhielten aufgrund des Befundes die Diagnose „Koronare 1-Gefäßerkrankung“ (19,12%), 433 Patienten entsprechend die Diagnose „Koronare 2-Gefäßerkrankung“ (20,05%). Bei 724 der insgesamt 2160 untersuchten Patienten (33,52%) konnte eine „Koronare 3-Gefäßerkrankung“ diagnostiziert werden.

368 Patienten ($226\text{♂}/142\text{♀}=61.41\%/38.59\%$) wurde die Diagnose „Koronarsklerose ohne höhergradige zirkumskripte Stenosen“ (17,04%) zugewiesen.

3.1.2 Altersverteilung

Die altersbezogene Verteilung zeigt Abbildung 17.

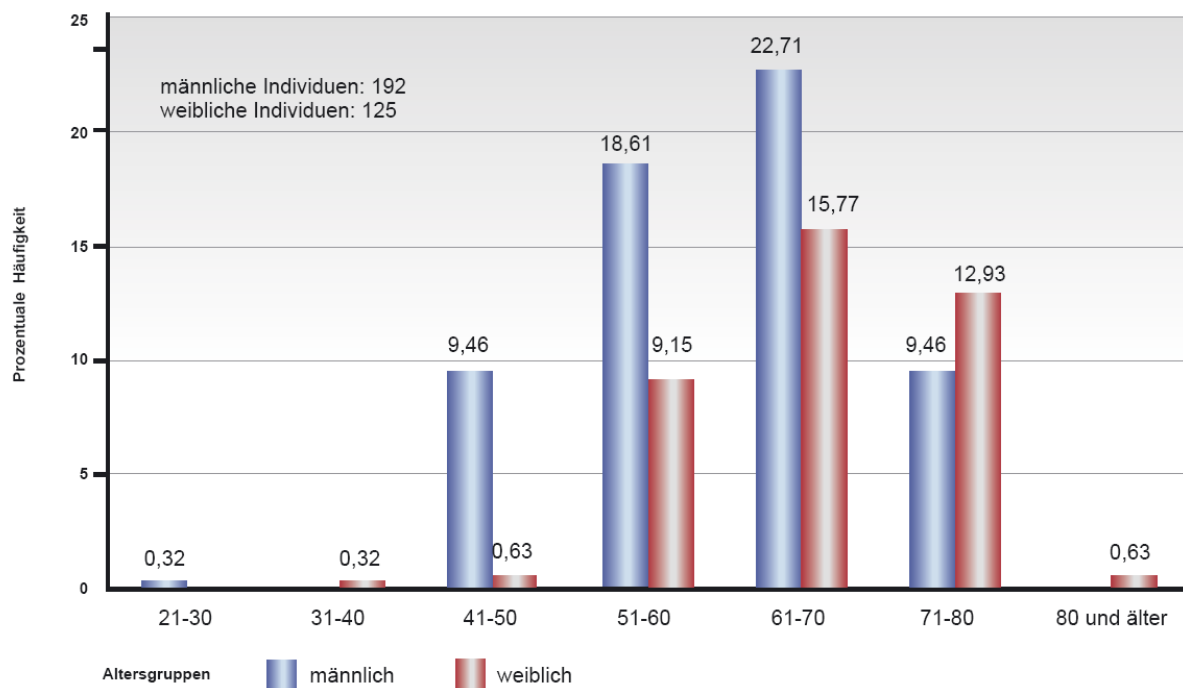


Abbildung 17: Altersverteilung. Altersbezogene Verteilung der Patienten im Koronarsklerosekollektiv, getrennt nach Altersgruppen und Geschlecht. Dargestellt sind die prozentualen Häufigkeiten.

3.1.3 Recall

Ausgehend von 368 Koronarsklerosepatienten mit entsprechend gesicherter Diagnose konnten insgesamt 272 Datensätze mit allen relevanten Parametern überlebender Patienten evaluiert werden, was einem Recall von 73.91% entspricht. (Abbildung 18). Unter Hinzuziehung der Daten bereits verstorbener Individuen, ergab sich eine verwertbare Gesamtdatensatzlage von 317 Patienten (86.14%).

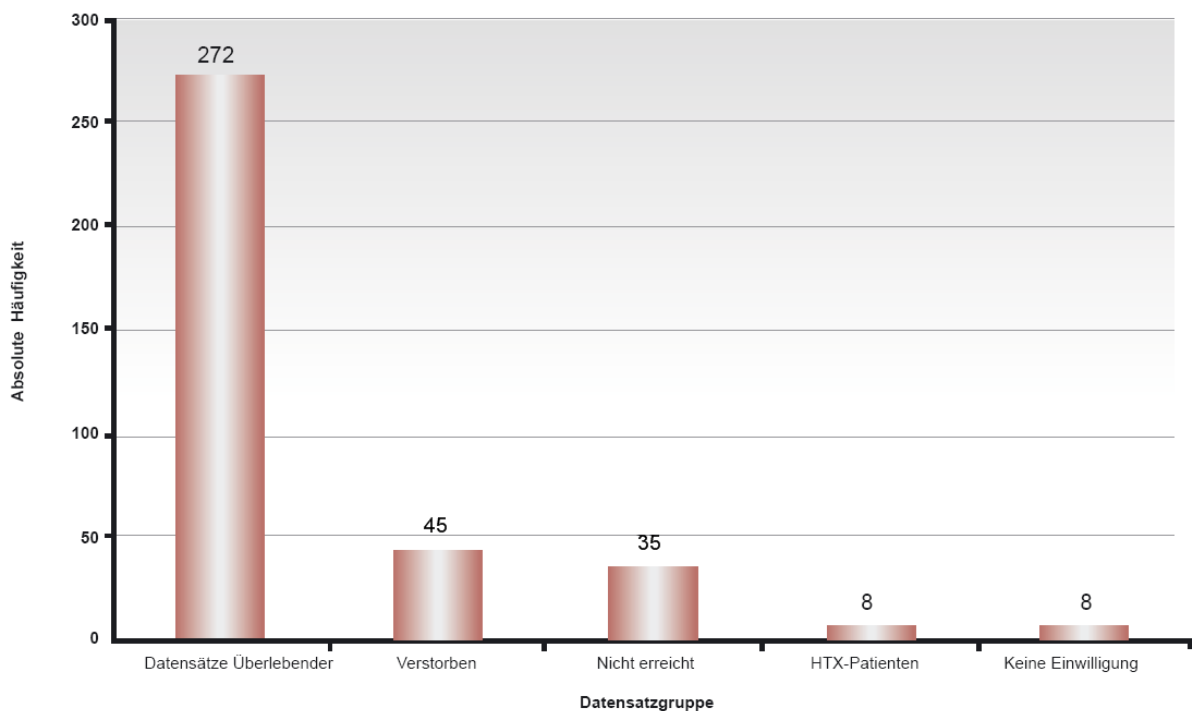


Abbildung 18: Recall. Verteilung der Datensätze der Patienten des Koronarsklerosekollektivs nach Befragung. Dargestellt sind die absoluten Häufigkeiten als Patientenanzahl.

45 Patienten (12.23%), bezogen auf das Ausgangskollektiv von 368 Koronarsklerosepatienten, sind seit der im Jahr 2000 durchgeführten Koronarangiographie verstorben, 36 Patienten (9.78%) waren mit den vorliegenden Kontaktdaten nicht zu erreichen, acht Patienten (2.17%) verweigerten bei Kontaktaufnahme die Teilnahme an der Studie und ebenfalls 8 Patienten (2.17%) erfüllten nach Ablauf der Beobachtungsphase von 5 Jahren nicht mehr die definierten Einschlusskriterien der Studie, aufgrund von zwischenzeitlich durchgeführten Herztransplantationen.

3.1.4 Indikation zur Koronarangiographie

Die Indikationen bzw. Symptome der Patienten, die im Jahr 2000 zu einer stationären Aufnahme und in der Folge zu einer koronarangiographischen Abklärung des koronaren Gefäßsystems geführt haben, wurden in 8 Kategorien eingeteilt (Abbildung 19).

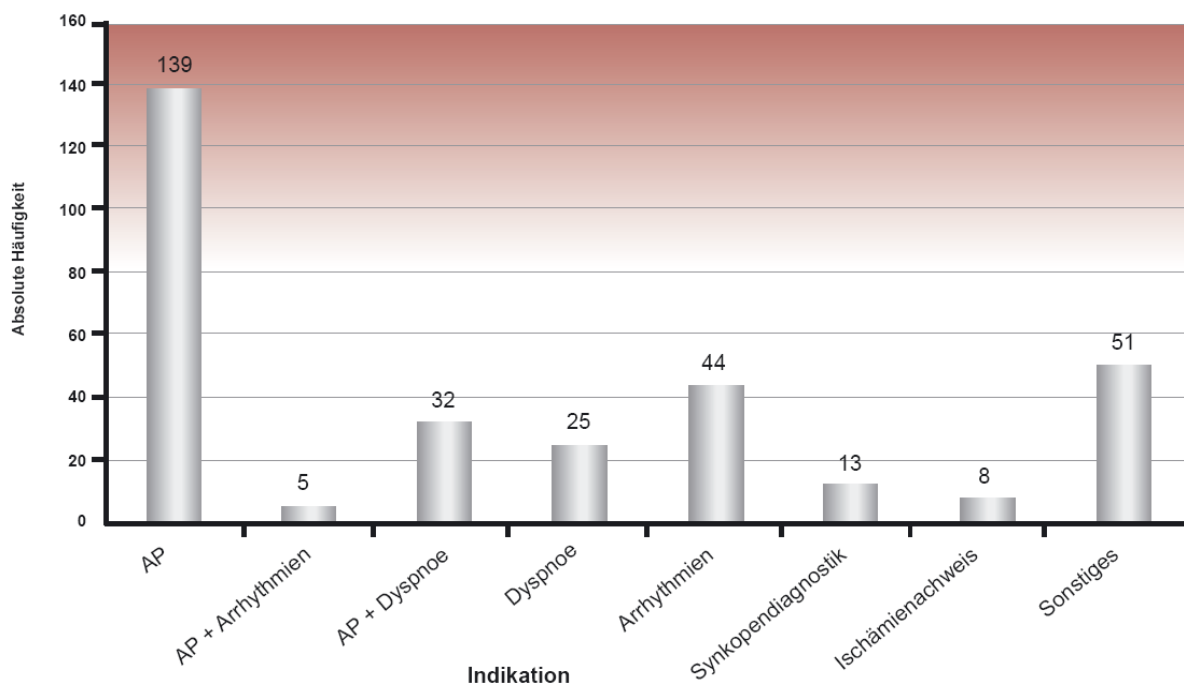


Abbildung 19: Indikation zur Koronarangiographie. Verteilung nach Aufnahmediagnosen. Anzahl der Patienten bei initialer stationärer Aufnahme im Jahr 2000, sortiert nach entsprechenden Aufnahmeindikationen bzw. vorherrschender Symptomatik. Dargestellt sind die absoluten Häufigkeiten als Patientenanzahl.

Demzufolge erfolgte die invasive koronare Diagnostik bei 139 Patienten (43.85%) wegen der Symptomatik einer typischen Angina pectoris, bei 5 Patienten (1.58%) aufgrund der Symptomatik einer Angina pectoris verbunden mit Rhythmusstörungen, sowie bei 32 Patienten (10.09%) wegen der Symptomkombination Angina pectoris und Dyspnoe. 44 Individuen (13.88%) wiesen Arrhythmien auf und bei 8 Patienten (2.52%) war zuvor eine kardiale Ischämie durch Untersuchungsergebnisse bestätigt. Die Ischämietestung erfolgte in diesem Zusammenhang bei 6

der Patienten durch Belastungsergometrie und bei 2 Patienten per Myokardszintigraphie. Bei 51 Patienten (16.09%) erfolgte die koronarangiographische Diagnostik vor geplanter, elektiver Herzklappenersatzoperation und dem Vorliegen reduzierter kardialer Pumpfunktion.

3.1.5 Erneute stationäre Aufnahmen

Zu erneuten stationären Aufenthalten innerhalb des Beobachtungszeitraumes kam es bei 114 Patienten (35.96%)(Abbildung 20).

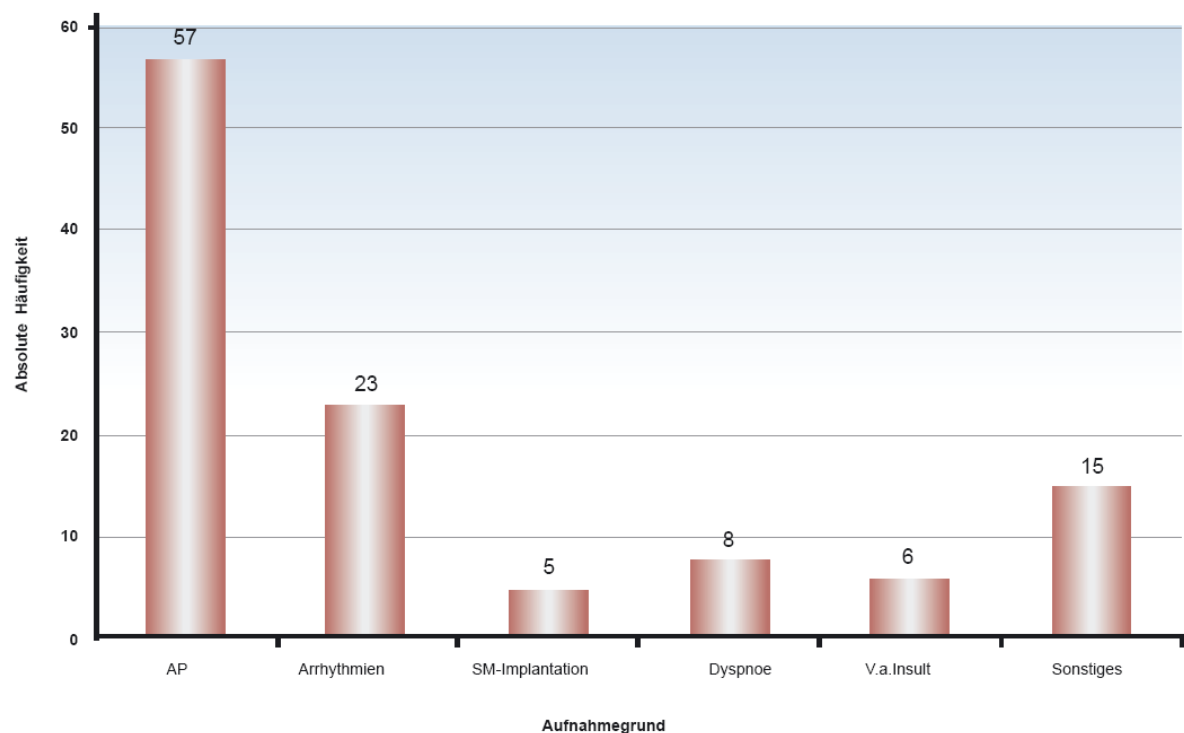


Abbildung 20: Erneute stationäre Aufnahmen. Anzahl der Patienten bei denen erneute stationäre Aufnahmen erfolgten, differenziert nach Aufnahmegrund. Dargestellt sind die absoluten Häufigkeiten als Patientenanzahl.

Eine erneute stationäre Aufnahme erfolgte aufgrund von Angina Pectoris (57 Patienten/17.98%), Arrhythmien (23 Patienten/7.26%), Herzschrittmacher-Implan-

tationen (5 Patienten/1.58%), Dyspnoe (8 Patienten/2.52%), v.a. Insult (6 Patienten/1.89%) und sonstigen Gründen (15 Patienten/4.73%)

3.1.6 Zeitpunkt der erneuten stationären Aufnahmen

Ebenfalls untersucht wurde in diesem Zusammenhang der zeitliche Abstand zwischen der initial durchgeführten Koronarangiographie und den erneuten, stationären Aufnahmen der Patienten des Koronarsklerosekollektivs (Abbildung 21).

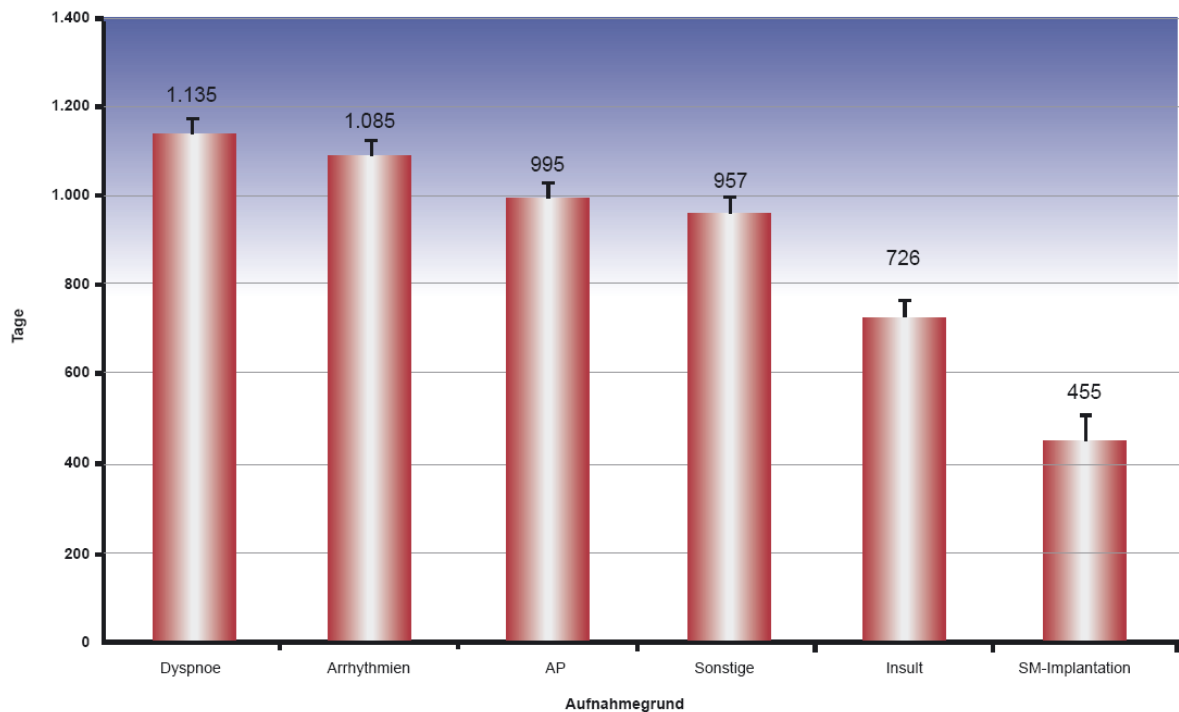


Abbildung 21: Zeitpunkt erneuter stationärer Aufnahmen. Graphische Darstellung der Zeiträume zwischen initial durchgeführter Koronarangiographie und erneuten stationären Aufnahmen, sortiert nach Aufnahmegrund. Dargestellt sind die Mittelwerte bis zu der ersten, erneuten stationären Aufnahme, ausgedrückt in Tagen sowie der Standardfehler des Stichprobenmittelwertes.

Demzufolge wurden Patienten mit aufgetretener Angina pectoris-Symptomatik im Mittel nach 995 Tagen (ca. 2.7 Jahre) erneut stationär aufgenommen, Patienten mit Arrhythmien nach 1085 Tagen (ca. 2.9 Jahre). Für Koronarsklerotiker mit neu aufgetretener Dyspnoe ergab sich ein Abstand zur initialen Untersuchung von 1135

Tagen (ca. 3.1 Jahre), für solche mit v.a. stattgehabtem Insult von 726 Tagen (ca. 2 Jahre). Für Patienten, die zwecks Schrittmacherimplantation aufgenommen wurden, ergab sich ein Abstand von 455 Tagen (ca. 1.25 Jahre) zu der ersten stationären Aufnahme im Jahr 2000. Sonstige Gründe führten im Mittel nach 957 Tagen (ca. 2.6 Jahre) zu einer erneuten Aufnahme der Patienten.

3.1.7 Erneute kardiologische Diagnostik bzw. PCI

Erneut erfolgte kardiologische Diagnostik bzw. zusätzlich durchgeführte, invasive Verfahren innerhalb des Beobachtungszeitraumes wurden in drei Kategorien eingeteilt und bei 65 Patienten (20.5%) des Koronarsklerosekollektivs durchgeführt (Abbildung 22).

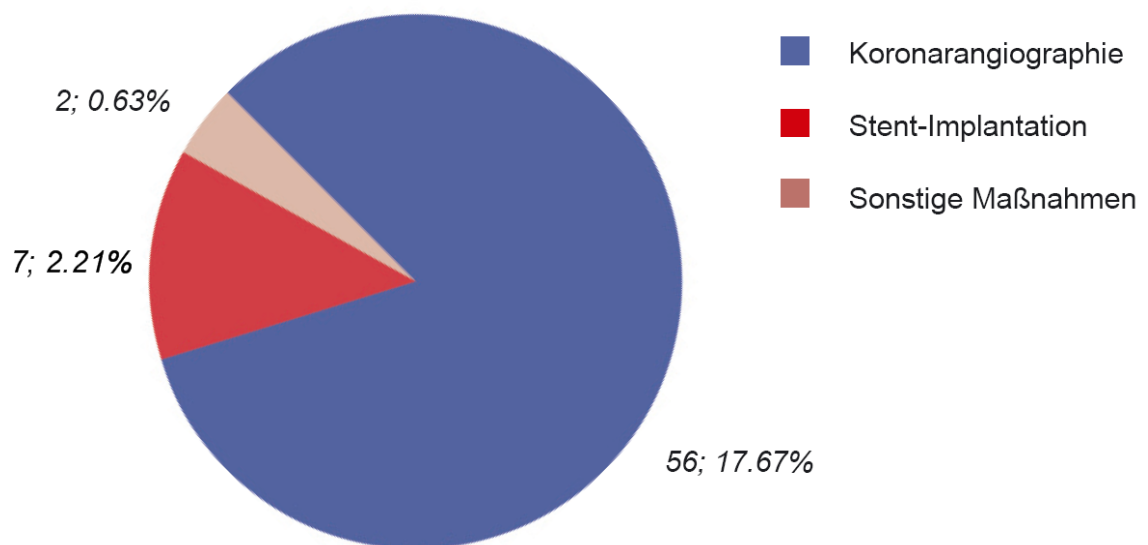


Abbildung 22: Kardiologische Diagnostik bzw. PCI. Anzahl der Patienten bei denen erneut kardiologische Diagnostik bzw. invasive Verfahren angewendet worden sind, sortiert nach Untersuchungsart. Dargestellt sind die absoluten Häufigkeiten mit entsprechendem prozentualen Anteil an der Gesamtheit aller Koronarsklerosepatienten im Studienkollektiv.

56 Patienten (17.67%) wurden demzufolge erneut mittels Koronarangiographie untersucht, bei sieben Individuen (2.21%) wurde innerhalb des Beobachtungszeitraumes eine Stentimplantation durchgeführt und bei zwei Patienten (0.63%) sind Myokardszintigraphien im Sinne sonstiger Maßnahmen erfolgt.

Der zeitliche Abstand erneut durchgeführter Herzkatheteruntersuchungen zu der initial durchgeführten Koronarangiographie betrug als Mittelwert für erneute Katheteruntersuchungen 1010 Tage (ca. 2.8 Jahre), bei einem Median von 956 Tagen (ca. 2.6 Jahre).

3.1.8 MACE (Kardiovaskuläre Ereignisse)

Das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse innerhalb des Beobachtungszeitraumes im Sinne der MACE-Kriterien wurde in 4 Kategorien eingeteilt (Abbildung 23).

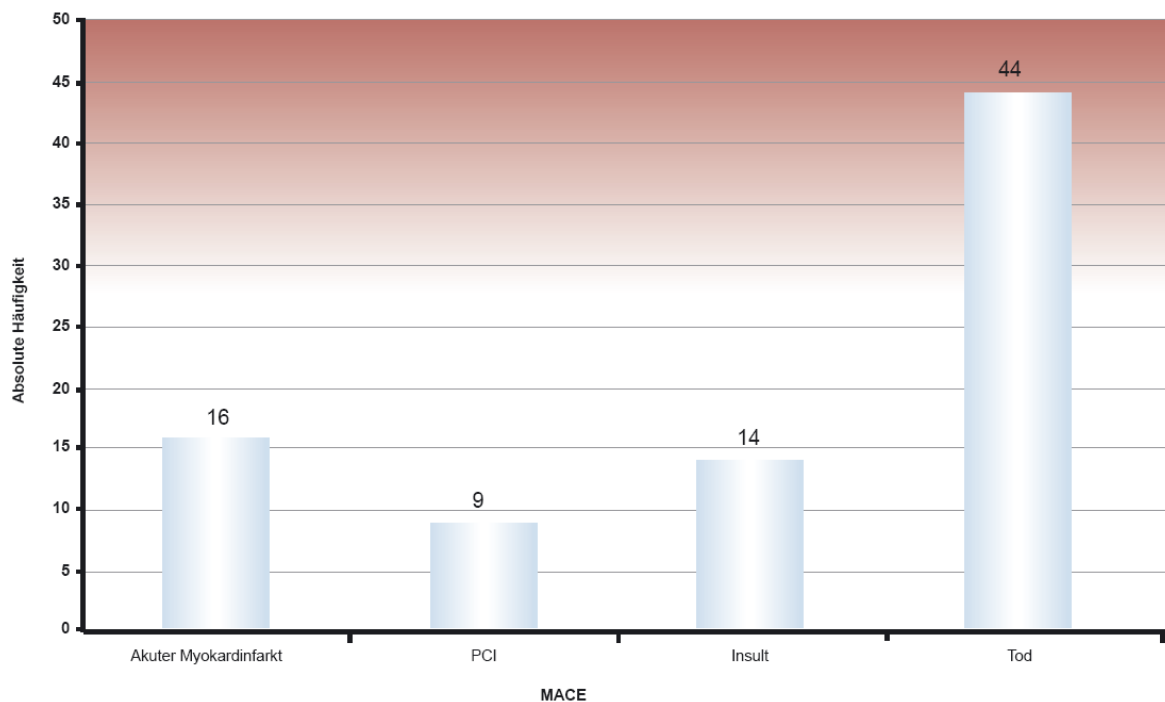


Abbildung 23: MACE. Darstellung der Anzahl von Patienten bei denen kardiovaskuläre Ereignisse eingetreten sind, differenziert nach Ereignissart. Dargestellt sind die absoluten Häufigkeiten.

Insgesamt sind innerhalb des Beobachtungszeitraumes bei 77 Koronarsklerosepatienten (24.29%) der insgesamt 317 Individuen kardiovaskuläre Ereignisse eingetreten. Als kardiovaskuläres Ereignis wurde in diesem Zusammenhang aus statistischen Gründen sowohl ein evtl. Versterben der Patienten unabhängig von der Todesursache innerhalb des Beobachtungszeitraumes, als auch das Auftreten spezieller kardiovaskulärer Ereignisse gezählt.

Im Einzelnen zählen hierzu 16 Myokardinfarkte (5.05%), davon 5 mit tödlichem Ausgang, 14 Insulte (4.42%), sowie 9 durchgeführte Revaskularisationsmassnahmen (2.84%) als PCI (percutaneous coronary intervention). Zusätzlich erlitten vier Patienten (1.26%) tiefe Beinvenenthrombosen (TBVT) und bei ebenfalls vier Individuen (1.26%) wurde während des Zeitraumes die Diagnose pAVK gestellt.

3.1.9 Mortalität

45 Patienten (14.19%) des Koronarsklerosekollektivs sind seit der initialen Koronarangiographie verstorben. Eine durchgeführte Überlebenszeitanalyse der Patienten des Koronarsklerosekollektivs zeigt Abbildung 24.

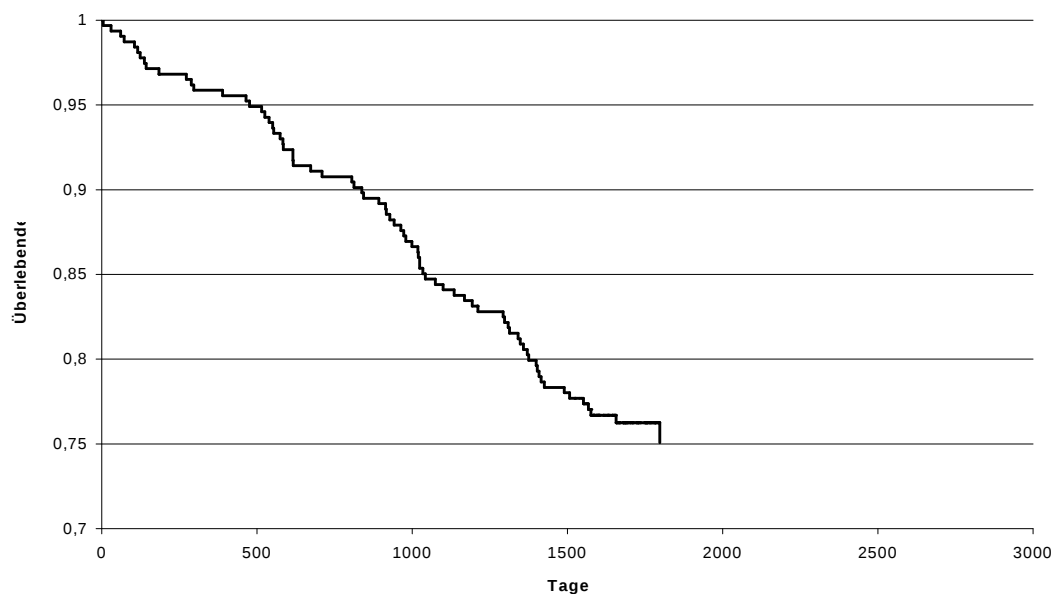


Abbildung 24: Mortalität. Überlebenszeitanalyse der Patienten des Koronarsklerosekollektivs.

Demzufolge waren, ausgehend von der initial durchgeführten Koronarangiographie im Jahr 2000, 75% der Individuen des Koronarsklerosekollektivs nach Ablauf von 1577.34 Tage (ca. 4.3 Jahre) am Leben.

Die Verteilung der Todesursachen der Patienten des Koronarsklerosekollektivs wird aus Abbildung 25 ersichtlich.

Demnach verstarben sechs der insgesamt 45 verstorbenen Koronarsklerosepatienten (13.3%) infolge eindeutig kardiovaskulärer Ursachen, wie z.B. akuter, tödlicher Myokardinfarkt und kardialem Pumpversagen. 15 Individuen (33.3%) erlagen den Folgen bösartiger Neubildungen unterschiedlicher Organsysteme. Sieben Patienten (2.2%) verstarben im Rahmen tödlicher Unfallgeschehnisse sowie fünf Individuen (11.1%) aufgrund Multiorganversagens bei zugrundeliegender Sepsis. Drei Koronarsklerosepatienten (6.7%) erlagen den Folgen stattgehabter Insulte, sowie weitere sechs Individuen (13.3%) aufgrund sonstiger, nicht näher definierter Ursachen. Die Todesursachen von drei Patienten konnten nicht eruiert werden.

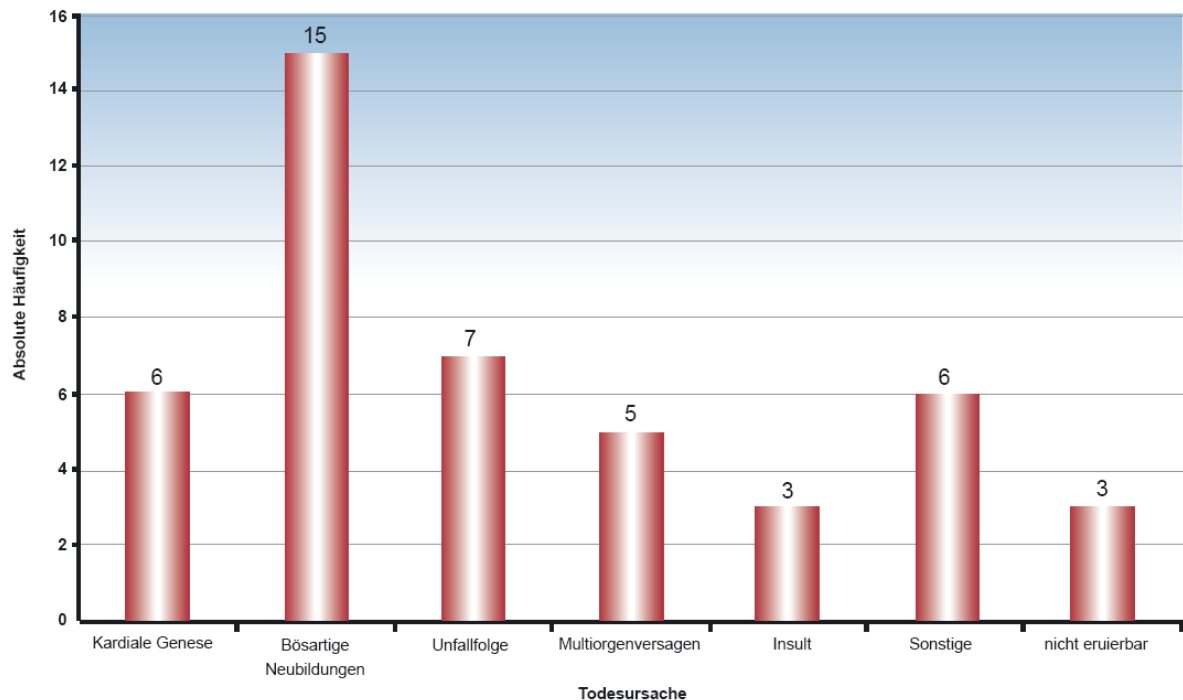


Abbildung 25: Todesursachen. Darstellung der häufigsten Todesursachen der Patienten im Koronarsklerosekollektiv. Dargestellt sind die absoluten Häufigkeiten als Patientenanzahl, differenziert nach Ursachengruppe.

3.1.10 Zeitpunkt der kardiovaskulären Ereignisse

Auch im Fall der aufgetretenen kardiovaskulären Ereignisse wurde das zeitliche Auftreten im Bezug zu der initialen Koronarangiographie untersucht (Abbildung 26).

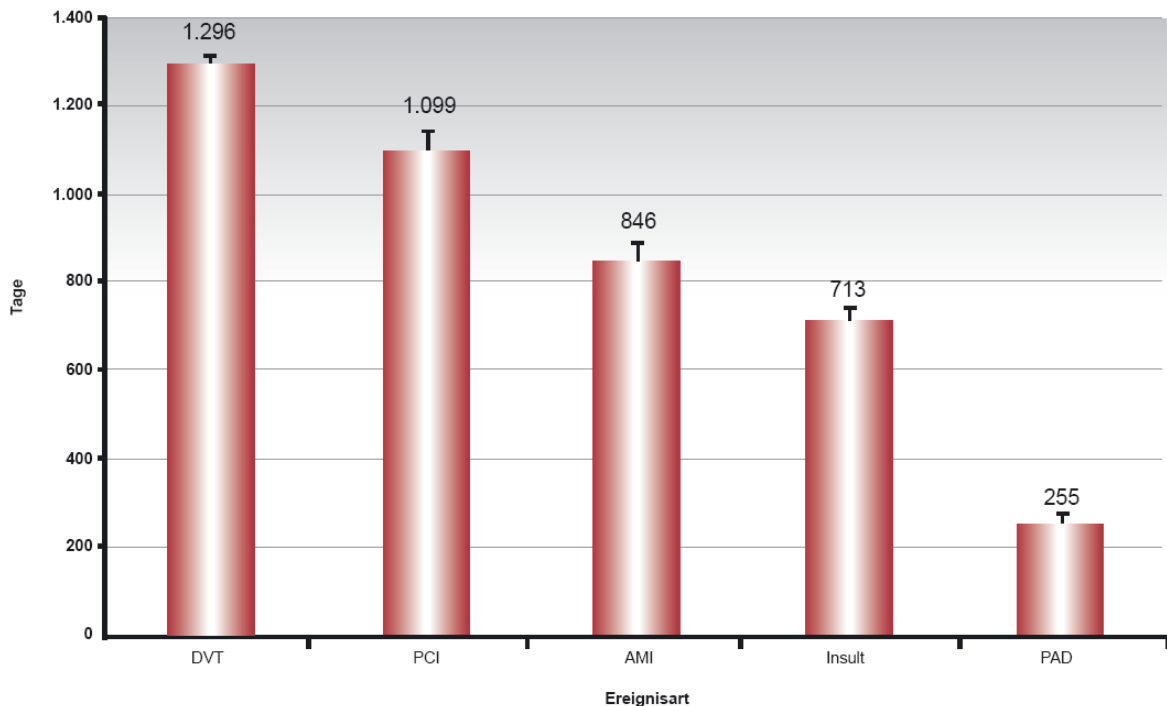


Abbildung 26: Zeitpunkt kardiovaskulärer Ereignisse. Graphische Darstellung der Zeiträume zwischen initialer Koronarangiographie und kardiovaskulärem Ereigniseintritt, differenziert nach Ereignisart. Dargestellt sind die Mittelwerte bis zum Eintreten eines kardiovaskulären Ereignisses, ausgedrückt in Tagen sowie der Standardfehler des Stichprobenmittelwertes. (DVT=Deep venous thrombosis, PCI=Percutaneous coronary intervention, PAD= Diagnose: peripheral arterial disease, AMI=Acute myocardial infarction).

Demnach kam es bei den Patienten im Mittel nach 846 Tagen (ca. 2.4 Jahre) zum Auftreten akuter Myokardinfarkte, Insulte stellten sich bei der Patientengruppe im Mittel nach 713 Tagen (ca. 1.95 Jahre) ein. Die Diagnose pAVK wurde bei entsprechenden Patienten nach 255 Tagen (ca. 7 Monate) getroffen, die erlittenen tiefen Beinvenenthrombosen wurden nach 1296 Tagen (ca. 3.5 Jahre) manifest. Revaskularisationsmassnahmen wurden ausgehend von der ersten Koronarangiographie im Mittel nach 1099 Tagen (ca. 3.0 Jahre) angewendet.

3.1.11 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Bezüglich der Risikofaktorverteilung innerhalb des Koronarsklerosekollektivs wurde zwischen bestehenden Faktoren zum Zeitpunkt der Entlassung und der ggf. erfolgten medikamentösen Behandlung selbiger zum Zeitpunkt des Follow-up differenziert.

Risikofaktoren, die durch die Patienten selbst oder medikamentöse Therapie nicht zu beeinflussen sind, wurden von Beginn des Beobachtungszeitraumes als konstant angesehen (Abbildung 27).

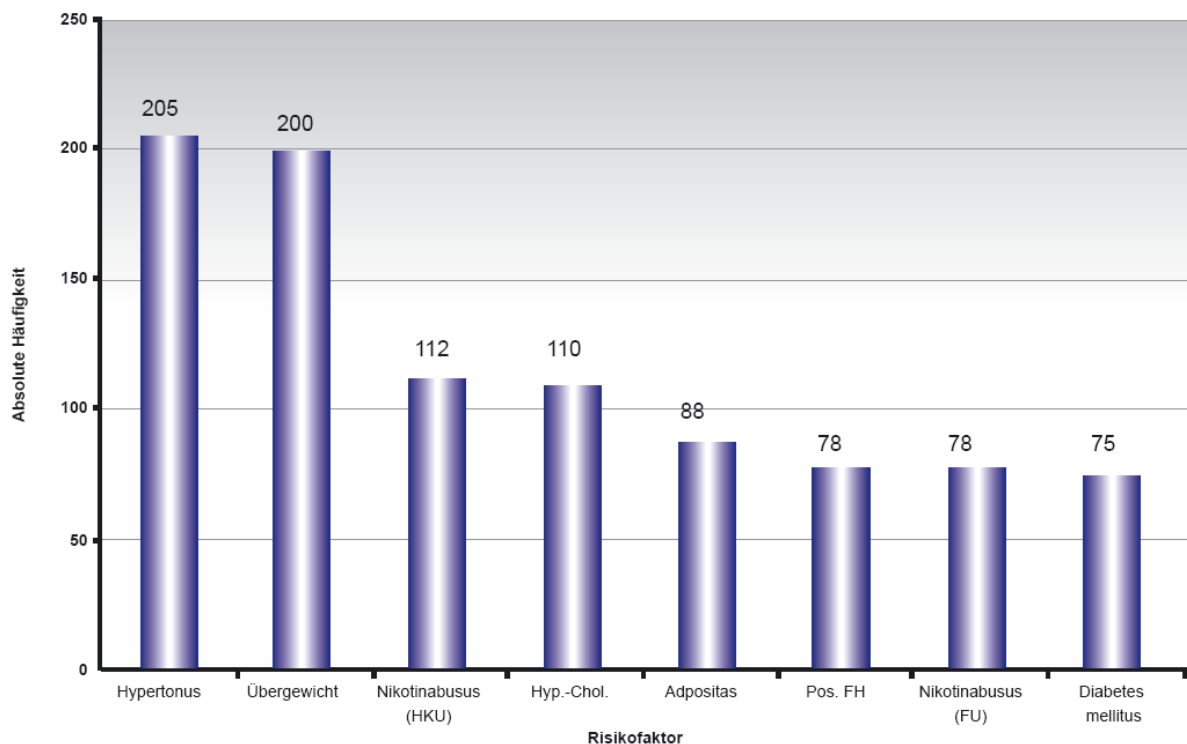


Abbildung 27: Risikofaktorverteilung. Graphische Darstellung der Risikofaktorverteilung innerhalb des Koronarsklerosekollektivs. Hyperchol.=Hypercholesterinämie, Fam.Disp.=Familiäre Disposition, D.m.= Diabetes mellitus, Nikotin HKU=Nikotin bei initialer Herzkatheteruntersuchung, Nikotin FU=Nikotin bei Follow-up, art. Hypert.=arterieller Hypertonus. Dargestellt sind die absoluten Häufigkeiten als Patientenzahl.

Bei 110 Patienten (34.70%) bestand zum Zeitpunkt der initialen Untersuchung eine Hypercholesterinämie, wobei bei 40 dieser Patienten (36.36%) eine adäquate me-

dikamentöse Therapie zum Zeitpunkt der initialen Koronarangiographie angesetzt war. Eine familiäre Disposition lag bei 78 (24.61%) Individuen vor.

Bezüglich des Gewichts konnte bei 200 Patienten (63.09%) ein bestehendes Übergewicht ($\text{BMI} > 25$) festgestellt werden, zudem waren 88 Koronarsklerotiker (27.76%) durch das Vorliegen einer Adipositas ($\text{BMI} > 30$) gekennzeichnet. Der BMI-Mittelwert für weibliche Individuen betrug 27.541, der für männliche Patienten 27.586.

Ein Nikotinabusus von mehr als 10 Zigaretten/d bei initialer Aufnahme konnte bei 112 Patienten (35.33%) evaluiert werden, 78 Individuen (69.64%) setzten den Nikotinabusus mit gleicher Stückzahl bis zum Follow-up fort.

Ein arterieller Hypertonus lag bei Aufnahme im Jahr 2000 bei 205 Patienten (64.67%) vor.

An Diabetes mellitus waren bei Aufnahme 75 Patienten (23.66%) erkrankt. 72 dieser Patienten (96%) waren zum Follow-up mittels Insulin oder oralen Antidiabetika eingestellt worden.

3.1.12 Medikamentöse Therapie und Compliance

Bezüglich der medikamentösen Einstellung der Patienten wurde zwischen der nach Durchführung der initialen Koronarangiographie bestehenden Therapie zum Entlassungszeitpunkt und der zum Follow-up vorliegenden medikamentösen Einstellung differenziert.

Eine zweizeitige Darstellung der jeweilig verwendeten Medikamentengruppen wird aus Abbildung 28 ersichtlich.

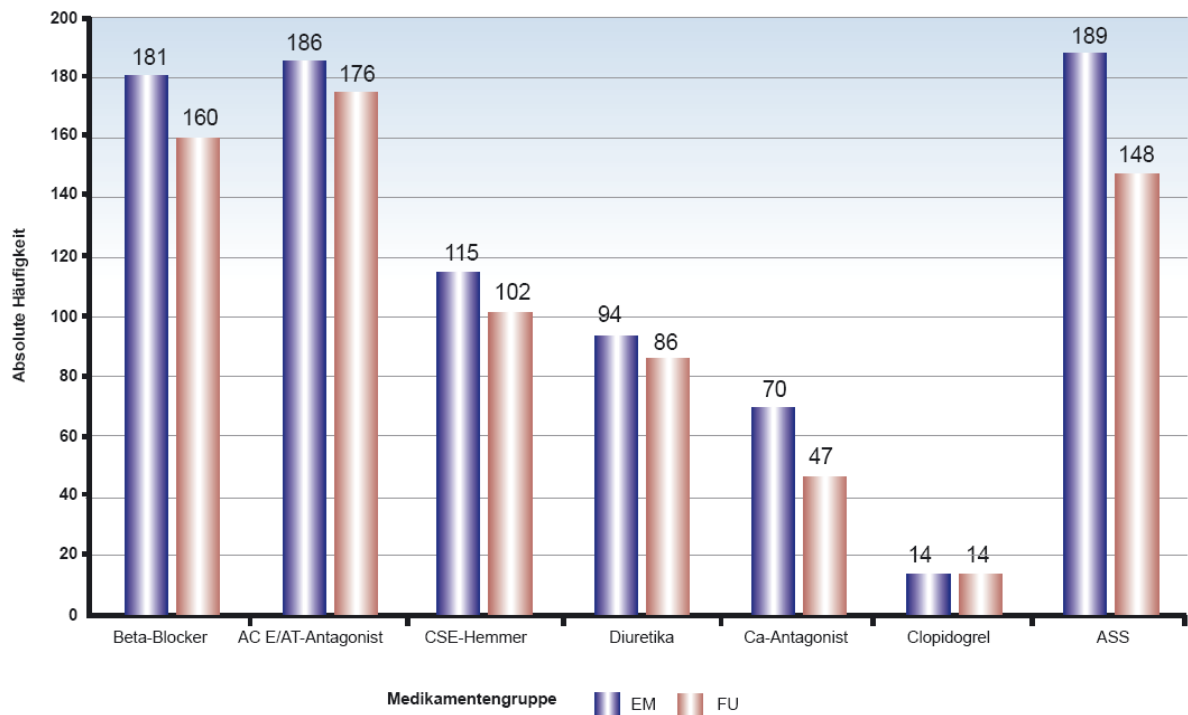


Abbildung 28: Medikamentöse Therapie. Getrennte Darstellung der medikamentösen Therapie der Patienten des Koronarsklerosekollektivs nach erfolgter initialer Koronarangiographie (Entlassungsmedikation=EM) und zum Befragungszeitpunkt (Follow-up=FU). Dargestellt sind die absoluten Häufigkeiten als Patientenanzahl.

Eine antihypertensive Medikation erhielten nach koronarangiographischer Untersuchung 186 Patienten (58.68%), womit 90.73% der bei initialer Herzkatheteruntersuchung von arteriellem Hypertonus betroffenen 205 Koronarsklerosepatienten mit geeigneten Präparaten behandelt wurden. 19 Patienten (9.27%) mit arteriellem Hypertonus wurden nach koronarangiographischer Untersuchung keiner entsprechenden Therapie zugeführt. Nach koronarangiographischer Untersuchung erfolgte bei 181 Patienten (57.10%) des Koronarsklerosekollektivs eine medikamentöse Behandlung mittels β -Blockade, zum Befragungszeitpunkt noch bei 160 Patienten (50.47%). 112 Patienten (61.88%), die Initial mit β -Blocker therapiert wurden, behielten diese Therapie ohne Unterbrechung bis zum Befragungszeitpunkt bei (Tabelle 3).

Eine Hemmung des Angiotensin-converting-enzymes bzw. der Angiotensin-Rezeptoren war bei 186 Koronarsklerosepatienten (58.68%) Teil des Therapie-regimes nach erfolgter kardialer Bildgebung und bei 176 Individuen (55.52%) zum

Zeitpunkt des Follow-up. Eine kontinuierliche Einnahme der entsprechenden Medikamente nach kardialer Bildgebung bis zum Befragungszeitpunkt erfolgte bei 107 Patienten (57.53%) der initial eingestellten Koronarsklerotiker.

Eine medikamentöse Behandlung mittels cholesterinsenkenden Therapeutika erfolgte initial nach Koronarangiographie bei 115 Patienten (36.28%) und zum Zeitpunkt des Follow-up bei 102 Individuen (32.18%). Von den initial eingestellten 115 Koronarsklerosepatienten behielten 65 Individuen (56.52%) die entsprechende Medikation bis zum Befragungszeitpunkt bei.

Eine Diuretika-Therapie erfolgte initial bei 94 Patienten (29.65%), zum Befragungszeitpunkt bei 86 Individuen (26.13%). 59 Patienten (62.77%) behielten die initial angesetzte Therapie im Verlauf in diesem Fall bei.

Präparate aus der Gruppe der Ca-Antagonisten kamen nach erfolgter Bildgebung bei 70 Patienten (22.08%) des Koronarsklerosekollektivs zur Anwendung, zum Zeitpunkt der Befragung wurden 47 Individuen (14.83%) mit entsprechenden Präparaten therapiert, wobei die Anzahl der Patienten mit kontinuierlicher Einnahme bis zum Befragungszeitpunkt in diesem Fall 43 Individuen (61.43%) entspricht.

Eine Thrombozytenaggregationshemmung mittels ASS erfolgte initial bei 189 Patienten (59.62%), zum Zeitpunkt der Befragung bestand selbige Therapie bei 148 Patienten (46.68), wobei 119 Individuen (62.96%) die anfänglich begonnene Präparateeinnahme bis zum Befragungszeitpunkt weiterverfolgten. Clopidogrel als Bestandteil dieser Wirkstoffgruppe kam initial bei 14 Individuen (4.42%) zur Anwendung und wurde von den entsprechenden Patienten auch bis zum Befragungszeitpunkt kontinuierlich weiter eingenommen.

Eine detaillierte Übersicht der genauen Anzahl medikamentös therapierter Patienten, welche die angeführten Präparate einnahmen wird aus Tabelle 3 ersichtlich, getrennt dargestellt nach Patientenanzahl zum Zeitpunkt der Entlassung nach Koronarangiographie sowie zum Follow-up einschließlich der Darstellung derjenigen Patienten, die die entsprechenden Präparateeinnahme kontinuierlich ohne Unterbrechung über den gesamten Beobachtungszeitraum beibehalten haben (Patienten-Compliance).

	EM	FU	Compliance
β-Blocker	181 (57.10%)	160 (50.47%)	112 (61.88%)
ACE-Hemmer	186 (58.68%)	176 (55.52%)	107 (57.53%)
CSE-Senker	115 (36.28%)	102 (32.18%)	65 (56.52%)
ASS	189 (59.62%)	148 (46.69%)	119 (62.96%)

Tabelle 3: Medikamentöse Behandlung aller Patienten. Anzahl medikamentös behandelter Patienten initial (EM=Entlassungsmedikation) und zum Follow-up (FU) im Gesamtkollektiv. Zusätzliche Darstellung der Patienten-Compliance.

Eine entsprechende Übersicht der Einnahmecharakteristika für Koronarsklerosepatienten mit kardiovaskulären Ereignissen (MACE) wird in Tabelle 4 dargestellt.

	EM	FU	Compliance
β-Blocker	34 (44.16%)	24 (31.16%)	21 (61.76%)
ACE-Hemmer	43 (55.84%)	53 (68.83%)	25 (58.14%)
CSE-Senker	28 (36.36%)	19 (24.68%)	17 (60.71%)
ASS	35 (45.45%)	22 (28.57%)	19 (54.28%)

Tabelle 4: Medikamentöse Behandlung der Patienten mit MACE. Anzahl medikamentös behandelter Patienten initial (EM=Entlassungsmedikation) und zum Follow-up (FU). Zusätzliche Darstellung der Patienten-Compliance.

Dementsprechend wurden innerhalb der Gruppe der Koronarsklerotiker mit kardiovaskulären Ereignissen zu Beginn des Beobachtungsintervalls nach Koronarangiographie 34 Individuen (44.16%) mit Präparaten aus der Gruppe der β-Blocker medikamentös therapiert, zum Zeitpunkt des Follow-up belief sich die entsprechende Patientenanzahl auf 24 Personen (31.16%). 21 Koronarsklerotiker die auf diese Weise initial therapiert wurden, behielten die Medikation bis zum Abschluss des Beobachtungszeitraumes ohne Unterbrechung bei. Eine ACE-Hemmer-Behandlung konnte initial bei 43 Patienten (55.84%) festgestellt werden, zum Befragungszeitpunkt bei 53 Individuen (68.83%). Die Anzahl von Koronar-

sklerotikern mit kontinuierlicher Einnahme betrug in diesem Fall 25 Individuen (58.14%). Für die Präparategruppe der cholesterinsenkenden Medikamente konnten bei initialer Evaluation 28 Personen (36.36%) mit entsprechender Therapie festgestellt werden, zum Zeitpunkt des Follow-up waren dies insgesamt 19 (24.68%) der 77 Koronarsklerotiker mit kardiovaskulären Ereignissen. Eine kontinuierliche Einnahme lag in diesem Fall bei 17 Individuen (60.71%) vor. Weiterhin wurden initial 35 Patienten (45.45%) mit Acetylsalicylsäure medikamentös eingestellt, zum Befragungszeitpunkt wiesen 22 Individuen (28.57%) eine entsprechende Medikation auf. Die Anzahl der Individuen mit einer kontinuierlichen Präparateeinnahme belief sich in diesem Fall auf 19 Koronarsklerosepatienten (54.28%).

Eine Übersicht der medikamentösen Einnahmecharakteristika der 240 Patienten die innerhalb des Beobachtungszeitraumes ereignisfrei geblieben sind, wird aus Tabelle 5 ersichtlich.

	EM	FU	Compliance
β-Blocker	147 (61.25%)	136 (56.67%)	113 (76.87%)
ACE-Hemmer	143 (59.58%)	149 (62.08%)	126 (88.11%)
CSE-Senker	87 (36.25%)	83 (34.58%)	59 (67.82%)
ASS	154 (64.16%)	126 (52.50%)	110 (71.43%)

Tabelle 5: Medikamentöse Behandlung der Patienten ohne MACE. Anzahl medikamentös behandelter Patienten initial (EM=Entlassungsmedikation) und zum Follow-up (FU). Zusätzliche Darstellung der Patienten-Compliance.

Von den insgesamt 240 ereignisfreien Patienten innerhalb des Koronarsklerotikerkollektivs wurden initial nach erfolgter Koronarangiographie 147 Individuen (61.25%) mit Präparaten aus der Gruppe der β-Blocker therapiert. Zum Befragungszeitpunkt entsprechend 136 Koronarsklerotiker (56.67%). Eine ununterbrochene Präparateeinnahme seit der initialen Koronarangiographie konnten 113 Patienten (76.87%) aufweisen. Hemmstoffe des Angiotensin-converting-enzymes waren initial bei 143 Individuen Bestandteil des Therapieplanes, zum Zeitpunkt der Patientenbefragung entsprechend bei 149 Patienten (62.08%). Eine kontinuierliche

Medikamenteneinnahme konnte bei 126 Patienten (88.11%) festgestellt werden. Für die Gruppe der cholesterinsenkenden Therapeutika wurde eine initial therapierte Patientenanzahl von 87 Individuen (36.25%) evaluiert. Zum Befragungszeitpunkt entsprach dies 83 Koronarsklerosepatienten (34.58%) und insgesamt wurde eine kontinuierliche Präparateeinnahme bei 59 Patienten (67.82%) festgestellt. Für eine Therapie mit Acetylsalicylsäure wurden initial 154 Individuen (64.16%) evaluiert sowie zum Befragungszeitpunkt 126 Patienten (52.50%). Eine ununterbrochene Präparateeinnahme wiesen 110 Patienten (71.43%) auf.

3.2 Ergebnisse der logistischen Regression und Cox-Regression

3.2.1 Ergebnisdarstellung unter Betrachtung von Alter und BMI als stetige, mögliche Einflussgrößen

Das Kriterium zur Aufnahme in das Modell bzw. Elimination aus dem Modell betrug $p < 0.05$.

Mithilfe der Cox-Regression wurden in das Modell zur Beschreibung der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines kardiovaskulären Ereignisses **in Abhängigkeit von der Zeit** folgende erklärende Variablen aufgenommen:

- Geschlecht
- Alter
- BMI
- Nikotinabusus
- Hypercholesterinämie
- Familiäre Disposition

Die Zusammenfassung der schrittweisen Analyse wird aus Tabelle 6 ersichtlich.

Zusammenfassung der schrittweisen Selektion					
Schritt	Variable im Modell	Nr	Chi-Square Score	Pr > ChiSq	Variablen: Erläuterung
1	fam_disp	1	11.6232	0.0007	Familiäre Disposition
2	nikotin_i	2	8.8627	0.0029	Nikotinabusus von =10 Zigarretten/d zum Zeitpunkt der initialen HKU
3	hyperchol_i	3	8.4581	0.0036	Hypercholesterinämie bei initialer HKU
4	bmi_i	4	7.2749	0.0070	Body-mass-Index initial
5	geschlecht	5	4.6459	0.0311	Geschlecht
6	alter_i	6	4.3698	0.0366	Alter bei Untersuchungsdatum

Tabelle 6: Cox-Regression I. Zusammenfassende Darstellung des Ergebnisses der schrittweisen Cox-Regression unter Betrachtung von Alter und BMI als stetige Einflussgrößen.

Dementsprechend lagen die Wahrscheinlichkeitswerte im Modell der Cox-Regression in Abhängigkeit von der Zeit für die familiäre Disposition bei $p=0.0007$, für einen stattgehabten Nikotinabusus bei $p=0.0029$.

Für eine bestehende Hypercholesterinämie ergab sich ein Wahrscheinlichkeitswert von $p=0.0036$ sowie ein $p=0.0070$ für den errechneten Body-mass-index.

Für das Geschlecht und das Alter der Koronarsklerosepatienten ergaben sich Wahrscheinlichkeitswerte von $p=0.0311$ bzw. $p=0.0366$.

Ist die abhängige Variable nur das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses innerhalb des Beobachtungszeitraumes von fünf Jahren, **unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens**, werden mit Hilfe der Logistischen Regression die folgenden erklärenden Variablen in das Modell aufgenommen:

- Geschlecht
- BMI
- Nikotinabusus
- Hypercholesterinämie
- Familiäre Disposition

Die Zusammenfassung der schrittweisen Analyse wird aus Tabelle 7 ersichtlich.

Zusammenfassung der schrittweisen Selektion					
Schritt	Variable im Modell	DF	Chi-Square Score	Pr > ChiSq	Variablen: Erläuterung
1	nikotin_i	1	12.5789	0.0004	Nikotinabusus von =10 Zigarretten/d zum Zeitpunkt der initialen HKU
2	hyperchol_i	1	10.6461	0.0011	Hypercholesterinämie bei initialer HKU
3	bmi_i	1	8.6022	0.0034	Body-mass-Index initial
4	fam_disp	1	7.0236	0.0080	Familiäre Disposition
5	geschlecht	1	4.8261	0.0280	Geschlecht

Tabelle 7: Logistische Regression I. Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der schrittweisen Logistischen Regression unter Betrachtung von Alter und BMI als stetige Einflussgrößen.

Dementsprechend lagen die Wahrscheinlichkeitswerte im Modell der Logistischen Regression unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens für einen stattgehabten Nikotinabusus bei $p=0.0004$ und für eine bestehende Hypercholesterinämie bei $p=0.0011$.

Für den Body-mass-Index besteht nach der logistischen Regression eine Wahrscheinlichkeit von $p=0.0034$ und für die familiäre Disposition ein $p=0.0080$. Für das Geschlecht der Koronarsklerosepatienten ergibt sich in diesem Fall ein Wahrscheinlichkeitswert von $p=0.0280$.

Für die partielle Korrelation des Alters mit dem Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses unter Berücksichtigung der schon im Modell aufgenommenen Variablen wurde eine Wahrscheinlichkeit von $p=0.051$ ermittelt. Daher wurde bei einem Kriterium für die Aufnahme in das Modell von $p=0.05$ diese Variable gerade eben nicht mehr in das Modell aufgenommen.

3.2.2 Ergebnisdarstellung unter Betrachtung von Alter und BMI als dichotome, mögliche Einflussgrößen

Das Kriterium zur Aufnahme in bzw. Elimination aus dem Modell betrug analog zu der Regressionsanalyse unter Annahme der stetigen Einflussgrößen Alter und BMI $p < 0.05$.

Mithilfe der Cox-Regression wurden in das Modell zur Beschreibung der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines kardiovaskulären Ereignisses **in Abhängigkeit von der Zeit** folgende erklärende Variablen aufgenommen:

- Geschlecht
- Nikotinabusus
- Hypercholesterinämie
- Familiäre Disposition

Die Zusammenfassung der schrittweisen Analyse wird aus Tabelle 8 ersichtlich.

Zusammenfassung der schrittweisen Selektion				
Schritt	Variable im Modell	Chi-Square Score	Pr > ChiSq	Variablen: Erläuterung
1	fam_disp	11.6232	0.0007	Familiäre Disposition
2	nikotin_i	8.8627	0.0029	Nikotinabusus von =10 Zigarretten/d zum Zeitpunkt der initialen HKU
3	hyperchol_i	8.4581	0.0036	Hypercholesterinämie bei initialer HKU
4	geschlecht	5.1570	0.0232	Geschlecht

Tabelle 8: Cox-Regression II. Zusammenfassende Darstellung des Ergebnisses der schrittweisen Cox-Regression unter Betrachtung von Alter und BMI als dichotome, mögliche Einflussgrößen.

Aus der schrittweisen Selektion ergeben sich die Wahrscheinlichkeitswerte $p=0.0007$ für die familiäre Disposition und für einen stattgehabten Nikotinabusus $p=0.0029$. Für eine bestehende Hypercholesterinämie ergibt sich nach der Cox-

Regression im dichotomen Modell eine Wahrscheinlichkeit von $p=0.0036$. Für das Geschlecht der Koronarsklerosepatienten ergibt sich demzufolge ein Wahrscheinlichkeitswert von $p=0.0232$.

Im Falle der **Logistischen Regression** unter der Betrachtung des Alter und BMI dichotome, mögliche Einflussgrößen sind, werden analog zu der Cox-Regression folgende erklärende Variablen in das Modell aufgenommen:

- Geschlecht
- Nikotinabusus
- Hypercholesterinämie
- Familiäre Disposition

Die Zusammenfassung der schrittweisen Analyse wird aus Tabelle 9 ersichtlich.

Zusammenfassung der schrittweisen Selektion					
Schritt	Variable im Modell	DF	Chi-Square Score	Pr > ChiSq	Variablen: Erläuterung
1	nikotin_i	1	12.5789	0.0004	Nikotinabusus von ≈ 10 Zigarretten/d zum Zeitpunkt der initialen HKU
2	hyperchol_i	1	10.6461	0.0011	Hypercholesterinämie bei initialer HKU
3	fam_disp	1	8.0020	0.0047	Familiäre Disposition
4	Geschlecht	1	5.1795	0.0229	Geschlecht

Tabelle 9: Logistische Regression II. Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der schrittweisen Logistischen Regression unter Betrachtung von Alter und BMI als dichotome, mögliche Einflussgrößen.

Aus der schrittweisen Selektion ergeben sich die Wahrscheinlichkeitswerte von $p=0.0004$ für einen stattgehabten Nikotinabusus sowie $p=0.0011$ für eine bestehende Hypercholesterinämie. Für die erklärenden Variablen familiäre Disposition und Geschlecht der Koronarsklerosepatienten ergeben sich die Wahrscheinlichkeitswerte $p=0.0047$ bzw. $p=0.029$. Der Zusammenhang zwischen der abhängigen Variablen „Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses“ und den

entsprechenden Einfluss nehmenden, erklärenden Variablen, die Eingang in das Regressionsmodell gefunden haben, wird univariat mit Hilfe der folgenden Kontingenztafeln beschrieben (Tabelle 10-13).

Dementsprechend kam es in Bezug auf die Geschlechterverteilung innerhalb des Koronarsklerosekollektivs bei 25 der 125 weiblichen Individuen (20.00%) zu kardiovaskulären Ereignissen. Bei 100 weiblichen Koronarsklerosepatientinnen (80.00%) traten innerhalb des Beobachtungszeitraumes keine kardiovaskulären Ereignisse auf. Demgegenüber stehen bei insgesamt 192 männlichen Individuen 52 Patienten (27.09%) mit kardiovaskulären Ereignissen und 140 männliche Patienten (72.91%), bei denen keine Ereignisse innerhalb des Beobachtungszeitraumes evaluiert werden konnten (Tabelle 10).

Tafel: Ereignis und Geschlecht			
Kardiovaskuläres Ereignis eingetreten	Geschlecht		Total
	weiblich	männlich	
nein	100 80.00%	140 72.91%	240
ja	25 20.00%	52 27.09%	77
Total	125	192	317

Tabelle 10: Kontingenztafel Ereignis und Geschlecht. Darstellung des Zusammenhangs zwischen dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse und der Geschlechterverteilung.

Im Falle eines stattgefundenen Nikotinabusus kam es bei 15 Patienten (13.04%) der insgesamt 115 Nichtraucher des Koronarsklerosekollektivs zu kardiovaskulären Ereignissen, wobei 100 Patienten (86.96%) bezüglich eines Ereigniseintritts unauffällig blieben. Unter den insgesamt 202 Patienten mit Nikotinabusus kam es bei 140 Individuen (69.30%) zu kardiovaskulären Ereignissen und bei 62 Patienten (30.69%) war der nach initialer Untersuchung abgelaufene Beobachtungszeitraum ereignisfrei (Tabelle 11).

Tafel: Ereignis und Nikotinabusus			
Kardiovaskuläres Ereignis eingetreten	Nikotinabusus = 10 /d zum Zeitpunkt initiale HKU		Total
	nein	ja	
nein	100 86.96%	140 69.30%	240
ja	15 13.04%	62 30.69%	77
Total	115	202	317

Tabelle 11: Kontingenztafel Ereignis und Nikotinabusus. Darstellung des Zusammenhangs zwischen dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse und stattgehabtem Nikotinabusus.

Bei Vorliegen einer Stoffwechselstörung im Sinne einer Hypercholesterinämie kam es bei 39 der insgesamt 110 Individuen (35.45%) mit entsprechender Labor-konstellation zu kardiovaskulären Ereignissen, wohingegen 71 Patienten (64.55%) innerhalb des Beobachtungszeitraumes ereignisfrei blieben. Lag keine Hypercholesterinämie vor (207 Individuen/62.29%), so kam es bei 38 Koronar-sklerosepatienten (18.36%) zu einem Ereigniseintritt. Demgegenüber stehen 169 Patienten (81.64%) ohne Hypercholesterinämie und kardiovaskulärer Ereignis-freiheit (Tabelle 12).

Tafel: Ereignis und Hypercholesterinämie			
Kardiovaskuläres Ereignis eingetreten	Hypercholesterinämie bei initialer HKU		Total
	nein	ja	
nein	169 81.64%	71 64.55%	240
ja	38 18.36%	39 35.45%	77
Total	207	110	317

Tabelle 12: Kontingenztafel Ereignis und Hypercholesterinämie. Darstellung des Zusammenhangs zwischen dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse und dem Vorliegen einer Hypercholesterinämie.

Bei Vorliegen einer familiären Disposition, was auf 180 Patienten des Koronarsklerosekollektivs zutraf, konnte das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse bei 57 Individuen (31.67%) festgestellt werden, 123 Patienten (68.33%) zeigten sich am Ende des Beobachtungszeitraumes ereignisfrei. Im Falle nicht vorliegender familiärer Disposition konnten bei 20 von insgesamt 137 Koronarsklerotikern (14.60%) kardiovaskuläre Ereignisse verzeichnet werden, wobei in dieser Untergruppe 117 Individuen (85.40%) ereignisfrei blieben (Tabelle 13).

Tafel: Ereignis und familiäre Disposition			
Kardiovaskuläres Ereignis eingetreten	Familiäre Disposition		Total
	nein	ja	
nein	117 85.40%	123 68.33%	240
ja	20 14.60%	57 31.67%	77
Total	137	180	317

Tabelle 13: Kontingenztafel Ereignis und familiäre Disposition. Darstellung des Zusammenhangs zwischen dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse und dem Vorliegen einer familiären Disposition.

3.3 Ergebnisse des Exakten Fisher-Test

Um einen möglicherweise bestehenden Zusammenhang zwischen der Patienten-Compliance und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse zu überprüfen, wurde der Exakte Test nach Fisher durchgeführt (Tabelle 14). Das Kriterium zur Beurteilung der Signifikanz wurde als $p < 0.05$ definiert.

Eine positive Patienten-Compliance wurde als kontinuierliche Präparateeinnahme der verordneten Entlassungsmedikation bis zum Auftreten des ersten kardiovaskulären Ereignisses definiert. Der Exakte Fisher-Test zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse und dem Vorliegen von Non-Compliance ($p < 0.02$).

Tafel: Ereignis und Patienten-Compliance			
Kardiovaskuläres Ereignis eingetreten	Patienten-Compliance		Total
	nein	ja	
nein	76 62.29%	164 84.10%	240
ja	46 37.70%	31 15.89%	77
Total	122	195	317

Tabelle 1: Kontingenztafel Ereignis und Patienten-Compliance (Exakter Fisher-Test). Darstellung des Zusammenhangs zwischen dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse und der Patienten-Compliance.

Tabelle 14 zeigt die Kontingenztafel für die Patientencompliance und das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse im Koronarsklerosekollektiv. Demnach waren 195 der Koronarsklerosepatienten (61.51%) compliant und insgesamt 122 Individuen (38.48%) wiesen Non-Compliance auf. Von insgesamt 240 Patienten die im Beobachtungszeitraum ereignisfrei blieben waren 164 Patienten (84.10%) durch Compliance gekennzeichnet und 76 Individuen zeigten Non-Compliance (31.67%). Von insgesamt 77 Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen waren 31 Patienten (15.89%) compliant und 31 Personen (37.70%) wiesen Non-Compliance auf. Die Ergebnisse der statistischen Analyse zeigen die Tabellen 15 und 16.

Statistic	DF		Prob
Chi-Square	1	19.7990	<.0001
Likelihood Ratio Chi-Square	1	20.6578	<.0001
Continuity Adj. Chi-Square	1	18.6481	<.0001
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	19.7365	<.0001

Tabelle 15: Statistik Patienten-Compliance I. Ergebnisse statistischer Analysetests für Patientencompliance und kardiovaskulärem Ereigniseintritt (MACE).

Exakter Fisher-Test	
Cell (1,1) Frequency (F)	76
Left-sided Pr $\leq$ F	5.379E-06
Right-sided Pr $\geq$ F	1.0000
Table Probability (P)	3.943E-06
Two-sided Pr $\leq$ P	7.133E-06

Tabelle 16: Statistik Patienten-Compliance II. Ergänzende Darstellung der Ergebnisse des Exakten Fisher-Test.

4 Diskussion

4.1 Medikamentöse Therapie

Von den Patienten bei denen die Diagnose „Koronarsklerose ohne höhergradig cirkumskripte Stenosen“ gestellt wurde, wurden nach koronarangiographischer Untersuchung bei Entlassung ca. 60% jeweils mit Beta-Blocker, ACE- bzw. AT1/2-Hemmstoffen, ASS und ca. 36% mit einem Statin therapiert.

Auffallend ist in diesem Zusammenhang, dass ca. 40% der Patienten mit entsprechender Diagnose ohne medikamentöse Therapie wieder entlassen wurden und somit keine einheitliche Behandlung aller Koronarsklerotiker erfolgte.

Eine mögliche Erklärung hierfür ist in den Patientencharakteristika des Koronarsklerosekollektivs zu suchen. Zum Zeitpunkt der koronarangiographischen Untersuchung waren alle 368 Patienten durch kardiovaskuläre Ereignisfreiheit gekennzeichnet. Klar definierte Leitlinien und Therapierichtlinien einer medikamentösen Behandlung im Sinne einer Sekundärprävention sind nach aktueller Datenlage nur für Patienten mit fortgeschrittener KHK oder bereits stattgehabten Ereignissen verfügbar⁽⁶³⁾. Für Patienten mit individuellen Risikofaktorkonstellationen und nachgewiesener geringgradiger Koronarsklerose ohne kardiovaskuläre Ereignisse trifft dies nicht zu.

Die medikamentöse Therapiestrategie für Koronarsklerotiker in der vorliegenden Arbeit könnte sich in diesem Zusammenhang an der präventiven Behandlung bestehender Risikofaktoren der Patienten orientiert haben. Von eindeutig nachgewiesenem Nutzen im Rahmen der Primär- sowie Sekundär- und Tertiärprävention sind aktuell lediglich nicht-medikamentöse Verfahren, die auf Lebensstil- und Risikofaktorprofiländerung abzielen. Eine erfolgreiche medikamentöse Primärprävention zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse hat sich bislang nicht durchsetzen können.

Für die in der vorliegenden Arbeit am häufigsten verwendeten Medikamente innerhalb der Gruppe der Koronarsklerotiker, ASS, Antihypertensiva und Statine, hat die Europäische Gesellschaft für Kardiologie Therapieleitlinien zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen im klinischen Alltag veröffentlicht^(65;66). Auch dort wird eine prophylaktische Medikamentengabe im Rahmen einer Primärprävention

nicht befürwortet, außer sie dient einer entsprechenden Therapie einzelner Risikofaktoren im Sinne einer Zielwerterreichung, wie es z.B. im Fall der Cholesterin- und Hypertonustherapie Standard ist und bei den Patienten des Koronarsklerosekollektivs in der vorliegenden Arbeit mittels Antihypertensiva (β -Blocker/AT-1/2-Hemmstoffe) und Statinen auch durchgeführt wurde.

Aktuell wird lediglich für zwei Medikamentengruppen der Einsatz im Rahmen der Primärprävention der koronaren Herzkrankheit ernsthaft diskutiert. ASS und Statine sollen in diesem Zusammenhang das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse reduzieren und konnten in Studien positive Ergebnisse aufzeigen.

Forschungsbemühungen wie z.B. im Rahmen der *West Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)* sowie der *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS)* erzielten Ergebnisse, die auf einen positiven Effekt der Statintherapie im Rahmen primärer Präventionsbemühungen hindeuten⁽⁶⁷⁻⁷⁰⁾. Die entsprechenden Ergebnisse der Primärpräventionsstudien verglichen mit Sekundärpräventionsstudien konnten zeigen, dass eine relative Risikoreduktion in der Primärprävention ebenso groß ist wie in der Sekundärprävention, dass aber die absolute Risikoreduktion leicht geringer ausfällt und damit die Patientenzahl, die entsprechend zu behandeln ist, um ein Ereignis zu vermeiden (number needed to treat) in der Primärprävention höher ist. Der primäre Endpunkt tödlicher und nicht tödlicher Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod und neu aufgetretene Angina pectoris wurde bei Frauen um 54% gesenkt, bei Männern um 34%⁽⁷¹⁾.

Untersuchungen der *Heart Protection Study Collaborative Group* konnten in weiteren Untersuchungen zeigen, dass eine Statintherapie auch unabhängig vom Ausgangswert des LDL-Cholesterins zu einer Verbesserung der Prognose von Patienten mit koronarer Herzerkrankung und/oder Diabetes mellitus führt⁽⁷²⁾.

Für ASS wurden in der Vergangenheit mehrere Primärpräventionsstudien durchgeführt, die insgesamt mehr als 55.000 gesunde Männer und Frauen als Studienkollektiv implizierten⁽⁷³⁻⁷⁵⁾. Die *US Physicians' Health Study (PHS)* war in diesem Zusammenhang die erste Untersuchung, die zeigen konnte, dass bei gesunden Patienten im Rahmen der Primärprävention eine Risikoreduktion erster Myokardinfarkte um 44% ($p=0.00001$) zu erreichen ist, was aufgrund der extrem hohen Signifikanz zum vorzeitigen Abbruch der Studie führte⁽⁷⁶⁾.

Betrachtet man die medikamentöse Therapie der Koronarsklerotiker zum Zeitpunkt der Entlassung vor dem Hintergrund dieser Forschungsergebnisse, so fällt auf, dass lediglich ca. 36% des Koronarsklerosekollektivs mit einem Statin therapiert wurden, wobei die Medikation mit Antihypertensiva und ASS mit jeweils ca. 60% signifikant höher liegt. Unklar ist warum nicht alle Patienten des Koronarsklerosekollektivs mit einer entsprechenden Medikation einheitlich behandelt wurden.

Bei Betrachtung der Ergebnislage zeigt sich das von 110 Patienten die nach laborchemischer Analyse zum Zeitpunkt der ersten Herzkatheteruntersuchung eine Hypercholesterinämie aufwiesen lediglich 40 (34.70%) mit Cholesterin-Senkern versorgt waren. Zum Zeitpunkt der Entlassung nach Koronarangiographie sind mit 115 Koronarsklerotikern (36.28%) alle Patienten mit nachgewiesener Hypercholesterinämie adäquat medikamentös eingestellt und zusätzlich 5 weitere Patienten therapiert. Ein therapeutischer Behandlungsansatz im Sinne einer Primärprävention aller Koronarsklerotiker lässt sich hieraus aber nicht ableiten. Die medikamentöse Therapie diene demzufolge der Risikoreduktion um Cholesterinzielwerte zu erreichen. Da es aktuell keine Empfehlung zur prophylaktischen Statinbehandlung von Patienten mit normalem Lipidstatus und Koronarsklerose gibt, geht diese Behandlung mit den aktuellen Leitlinien konform.

Ähnlich verhält es sich im Fall der antihypertensiven Medikation. Von insgesamt 205 Patienten (64.67%), die bei Aufnahme zur initialen Herzkatheteruntersuchung einen arteriellen Hypertonus aufwiesen, wurden 186 Koronarsklerotiker (90.73%) mit geeigneten Präparaten eingestellt, wobei 19 Patienten (9.27%) keine medikamentöse Behandlung erhielten. Auch in diesem Fall wurde eher eine kausale Therapie zur Risikofaktorbehandlung angestrebt. Für die 19 Patienten (9.27%), die keine antihypertensive Medikation trotz arteriellem Hypertonus erhalten haben, wäre das Vorliegen von Kontraindikation oder Unverträglichkeiten in Betracht zu ziehen.

Anders verhält es sich im Fall der medikamentösen Therapie mit ASS. Der mit ASS behandelte Anteil der Koronarsklerotiker ist mit ca. 60% signifikant größer als der Patientenanteil der mit Cholesterinsenken behandelt wurde (34.70%). Offen bleibt allerdings warum nicht alle Koronarsklerotiker nach erfolgter Koronarangiographie diese Therapie erhalten haben, da ASS sich in Studien als eine der wenigen Substanzen erwiesen hat, die im Rahmen einer Primärprävention kardiovaskulärer Er-

eignisse von geeignetem Nutzen sein könnten. Der relativ hohe Anteil von ca. 40% nicht mit ASS behandelter Patienten lässt Unverträglichkeiten oder Kontraindikation als Erklärungsversuch nicht zu, da diese seltener auftreten. Vorstellbar ist in diesem Zusammenhang das unterschiedliche Untersucher bzw. unterschiedliche mit der Patientenbetreuung beauftragte Ärzte aufgrund der in den Leitlinien nicht empfohlenen Primärprävention bei kardiovaskulärer Ereignisfreiheit und nicht-obstruktiver Koronarsklerose zu unterschiedlichen Entscheidungen bzgl. des ASS-Einsatzes gekommen sind, und somit keine einheitliche Behandlung aller Koronarsklerotiker resultierte.

4.2 Compliance

Von den ursprünglich medikamentös behandelten Patienten hatten zum Zeitpunkt des Follow-up im Mittel 40.25% der Patienten die verordnete Medikation beendet. Die Compliance für β -Blocker betrug 61.98% (n=112), für ACE-Hemmer 57.53% (n=107), für Statine 56.53% (n=65) sowie für ASS 62.96% (n=119).

Fraglich ist in diesem Zusammenhang warum ca. 40% der Koronarsklerosepatienten die initial verordnete medikamentöse Therapie im Laufe des Beobachtungszeitraumes abgebrochen haben.

Vorstellbar sind dabei im Wesentlichen zwei Faktoren, die an der niedrigen Compliance im Verlauf ursächlich beteiligt sein könnten: zum einen der Patient selbst und sein Einnahmeverhalten und zusätzlich die mit der Weiterbetreuung beauftragten niedergelassenen Ärzte.

Bezüglich der Patienten und ihrem Einnahmeverhalten konnte analog zu den Ergebnissen in der vorliegenden Arbeit durch Untersuchungen von *Luscher*, *Grant* und *Lagi* aufgezeigt werden, dass 20 bis 50% aller initial medikamentös eingestellter Patienten, speziell in der Langzeittherapie kardiovaskulärer Erkrankungen, die ärztlichen Verordnungen nicht oder nur ungenügend befolgten⁽⁷⁷⁻⁸⁰⁾. Die prozentualen Ergebnisse bzgl. der Patientencompliance in den genannten Untersuchungen decken sich dabei nahezu mit den Ergebnissen für Patienten des Koronarsklerosekollektivs. Diverse Gründe für einen Abbruch der verordneten Therapie sind aus Sicht des Patienten in diesem Zusammenhang in Betracht zu ziehen.

Vorstellbar ist das für die Patienten des Koronarsklerosekollektivs aufgrund des noch frühen Erkrankungsstadiums und damit verbundener subjektiver Beschwerdefreiheit kein unmittelbarer Leidensdruck bestand. Aus diesem Grund könnte sich auch der Eindruck für den Patienten ergeben haben, nicht unmittelbar von dem Krankheitsbild bedroht zu sein, wodurch die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Präparateeinnahme nicht plausibel erschien.

Ein weiterer häufiger Grund für Non-Compliance ist ein sich nicht entwickelndes Vertrauensverhältnis zwischen Patient und behandelndem Arzt, was im Fall der weiteren poststationären Behandlungsphase der Koronarsklerosepatienten ebenfalls zum Abbruch der empfohlenen Therapie seitens der Patienten geführt haben könnte.

Betrachtet man die empfohlene Therapie zum Zeitpunkt der Entlassung aus medizinischer Sicht, so sind ebenfalls unterschiedliche Gründe für einen Abbruch der empfohlenen Medikation durch die weiterbehandelnden Hausärzte denkbar.

Von nicht unerheblicher Bedeutung dürfte in diesem Zusammenhang der Budgetrahmen sein, der den Hausärzten für die Behandlung einzelner Patienten zur Verfügung steht. Vor dem Hintergrund nicht vorhandener Leit- und Therapierichtlinien zur medikamentösen Behandlung von Patienten mit nicht-obstruktiver Koronarsklerose ohne kardiovaskuläre Ereignisse ist es vorstellbar, dass sich eine über einen langen Zeitraum erstreckende prophylaktische medikamentöse Therapie subjektiv beschwerdefreier Patienten als große finanzielle Belastung für die behandelnden Ärzte darstellte und es dadurch bedingt zur Aufgabe einer weiteren Behandlung der Koronarsklerosepatienten kam. Weiterhin denkbar ist, dass einzelne Medikamente nach erfolgreichem therapeutischen Einsatz, z.B. Cholesterin-Zielwerterreichung durch Statintherapie, wieder abgesetzt wurden und Risikofaktorbehandlung und Lebensstiländerung als Alternativmethode zur weiteren Behandlung in Betracht gezogen wurde. Ebenso vorstellbar ist, dass Unverträglichkeitsreaktionen im Laufe der medikamentösen Therapie und/oder Wechselwirkungen mit anderen Präparaten die behandelnden Ärzte zur Aufgabe der empfohlenen Medikation gezwungen haben.

Inwieweit eine flächendeckende und kontinuierliche Compliance in der Behandlung koronarer Risikofaktoren bei gefährdeten Patienten gewährleistet werden kann, war Bestandteil unterschiedlicher Forschungsbemühungen.

Im Rahmen der international angelegten EUROASPIRE-Studien I-III wurde untersucht, inwieweit individuelle Risikoprofile von Koronarpatienten im Zuge der Sekundärprävention adäquat und leitliniengerecht behandelt werden⁽⁸¹⁻⁸³⁾.

In den Jahren 1995 (I), 2000 (II) und 2006 (III) wurden dabei mehr als 8000 repräsentative Patienten mit koronarer Herzkrankheit aus acht europäischen Ländern hinsichtlich Risikoprofil und Medikamenteneinnahme standardisiert interviewt.

EUROASPIRE I und II zeigten eine unzureichende Sekundärprävention bei Koronarpatienten gemessen an den evidenzbasierten europäischen Empfehlungen. Nachdem bereits gegen Ende der ersten Studie die unzureichende Sekundärprävention bemängelt wurde, konnte EUROASPIRE II im Jahr 2000 lediglich auf dem Gebiet der Hypercholesterinämie durch gesteigerte Statintherapie eine Verbesserung aufzeigen, wobei die Prävalenz mit 60% immer noch hoch war. Das volle Potential der cholesterinsenkenden Behandlung wurde durch die Hausärzte dabei nur unvollständig ausgenutzt, da die Dosierungen häufig unter den von Studien empfohlenen lagen. Die Häufigkeit weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren blieb nahezu unverändert, oder nahm wie im Fall der Adipositas oder des Nikotinabusus sogar signifikant zu.

Vor dem Ergebnis dieser Studien ist es vorstellbar, wie problematisch die prophylaktische Therapie von ereignisfreien Patienten mit nicht-obstruktiver Koronarsklerose in der vorliegenden Arbeit durchzuführen war, angesichts der Tatsache, dass eine adäquate und kontinuierliche medikamentöse Therapie selbst bei KHK-Patienten mit bereits stattgehabten kardiovaskulären Ereignissen kaum zu realisieren ist.

Neuere Ergebnisse der EUROASPIRE III zeigen Verbesserungen vor allem im Bereich der medikamentösen Therapie. Im Bezug auf die medikamentöse Versorgung innerhalb Deutschlands konnte eine Zunahme der Verordnung von β -Blockern von ursprünglich 43.60% (EUROASPIRE I+II) auf ca. 85% (EUROASPIRE III) erreicht werden. Eine entsprechende Versorgung mit ACE-Hemmern stieg von 31.4% auf 72.8% an. Zusätzlich wurde ein deutlicher Anstieg in der Verordnung von Statinen zur Cholesterinsenkung von 31.1% auf 85.4% festgestellt.

Eine derartige Entwicklung ist in der Behandlung der Patienten des Koronarsklerosekollektivs der vorliegenden Arbeit nicht festzustellen. Wie der Darstellung zur medikamentösen Behandlung der Koronarsklerosepatienten zu entnehmen ist (Tab.3 Ergebnisteil S.50), sind alle initial verwendeten Präparate zum Zeitpunkt des Follow-up reduziert.

Der Anteil neu therapierter Patienten an der Summe aller medikamentös behandelten Individuen zum Zeitpunkt des Follow-up betrug für β -Blocker 30% (n=48), für ACE-Hemmer 39.11% (n=69), für Statine 36.27% (n=37) sowie für ASS 19.59% (n=29). Eine Erklärung hierfür ist in den unterschiedlichen Charakteristika der entsprechenden Patientenkollektiven zu suchen. Während in der vorliegenden Arbeit Patienten mit geringgradig ausgeprägter Koronarsklerose ohne kardiovaskuläre Ereignisse zu Beginn des Beobachtungszeitraumes untersucht wurden, handelte es sich im Fall der *EUROASPIRE-Studien* um ein Patientenkollektiv mit KHK, das hinsichtlich Effekt und Compliance im Bezug auf eine Sekundärprävention nach bereits eingetretenen kardiovaskulären Ereignissen evaluiert wurde. Aus diesem Zusammenhang heraus ist ebenfalls die starke Divergenz bezüglich der gesteigerten Medikamentenverordnung im Verlauf des Beobachtungszeitraumes in beiden Studienkollektiven zu erklären. Wie bereits erörtert, existieren für Patienten mit bereits eingetretenen kardiovaskulären Ereignissen klar definierte Therapieleitlinien im Sinne einer Sekundärprävention, auch im medikamentösen Bereich⁽⁶³⁾, während dies für Patienten mit entsprechender Risikofaktorkonstellation und nachgewiesener nicht-obstruktiver Koronarsklerose ohne Ereignisse nicht zutrifft. Bei Betrachtung beider Patientenkollektive müssten KHK-Patienten mit stattgehabten kardiovaskulären Ereignissen allein durch leitliniengerechtes Handeln häufiger behandelt worden sein, was die Studienergebnissen der *EUROASPIRE III* in dieser Form auch bestätigen.

4.3 MACE (Kardiovaskuläre Ereignisse)

Von Patienten, bei denen koronarangiographisch die Diagnose „Koronarsklerose ohne höhergradige zirkumskripte Stenosen“ gestellt wurde, erleiden 77 Individuen (24.29%) im Zeitraum von fünf Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis als MACE (AMI, PCI, Tod, Insult). 16 Koronarsklerosepatienten (5.05%) erlitten während des Beobachtungszeitraumes einen akuten Myokardinfarkt, davon 5 (1.58%) mit tödlichem Ausgang. Zusätzlich zu den aufgetretenen Myokardinfarkten im Koronarsklerosekollektiv waren 9 Revaskularisationen (PCI) (2.84%) im Zielgefäß nach ca. drei Jahren (im Median) erforderlich. Zusätzlich traten 14 Insulte (4.41%) sowie 4 Thrombosen (1.26%) auf und bei weiteren 4 Patienten (1.26%) wurde im Beobachtungszeitraum die Diagnose pAVK gestellt.

Um kardiovaskuläre Ereignisse der Koronarsklerosepatienten in der vorliegenden Arbeit korrekt beurteilen zu können bedarf es der Betrachtung von Vergleichsstudien die die Prognose für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten *ohne*, mit *nicht-signifikanter* sowie *signifikanter* Koronarsklerose untersucht haben.

Dass das Ausmaß koronarer Obstruktion nicht grundsätzlich ein geeignetes Kriterium ist um das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse zu prognostizieren konnte in Studien bereits gezeigt werden.

Ambrose et al., ebenso wie *Little et al.* untersuchten im Rahmen retrospektiver Studien die koronarangiographischen Untersuchungen von Patienten mit AMI oder instabiler Angina Pectoris vor und nach dem betreffenden Ereignis⁽⁸⁴⁻⁸⁶⁾. In der von der Ambrose-Gruppe durchgeführten Untersuchung waren 84% der Gefäße, die akut von einem Verschluss betroffen waren und sukzessiv in Myokardinfarkten resultierten, zu weniger als 50% verlegt und lediglich 22% der infarktassoziierten Gefäße waren von einer mehr als 75% betragenden Diameterreduktion betroffen.

Little et al. kamen zu vergleichbaren Resultaten. Gefäße, die vollständig verschlossen wurden und zu Myokardinfarkten führten, waren im Vorfeld nicht zwingend hochgradig stenosierte. Das verantwortlich zu machende Gefäß war in den meisten Fällen vor dem kardiovaskulären Ereignis zu weniger als 50% nicht-signifikant stenosiert.

Studien von *Tousoulis et al.* griffen die erzielten Resultate auf, und erweiterten die Untersuchung zur Identifikation derjenigen Läsion, die zur Entwicklung einer vollständigen Gefäßokklusion führt⁽⁸⁷⁻⁸⁹⁾. Zusätzlich zu der Beurteilung des Stenosegrades der betroffenen Gefäße, bemühte man sich um histomorphologische Kriterien der koronaren Plaqueformationen, die bei Patienten mit stabiler Angina pectoris in der Folge zu akuten Myokardinfarkten führten.

Die koronarangiographischen Untersuchungen zeigten, dass 58% der Gefäßlumina der Läsionen, die zu klinischen Ereignissen führten, zu weniger als 50% stenosiert waren. Zudem konnte festgehalten werden, dass infarktassoziierte Läsionen eine komplexe histopathologische Struktur implizieren, mit der Schlussfolgerung, dass der Morphologie der Gefäßstenosen eine weitaus bessere Vorhersagefähigkeit bzgl. des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse als dem Stenosegrad des Gefäßes zugewiesen werden sollte. Vor diesem Hintergrund wurde in mehreren Studien untersucht, wie häufig kardiovaskuläre Ereignisse unter variierenden Stenoseausprägungen auftreten.

Die Langzeitprognose für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit absolut *normalem* Koronarbefund *ohne Koronarsklerose* war Untersuchungsgegenstand diverser Studien⁽⁹⁰⁻⁹⁹⁾. Die Mehrzahl dieser Untersuchungen umfasste mit ca. 5 Jahren einen ähnlichen langen Beobachtungszeitraum wie in der vorliegenden Arbeit. Entsprechenden Patienten konnte eine sehr gute Prognose hinsichtlich eines kardiovaskulären Ereigniseintrittes attestiert werden. Nur in den von *Isner et al.* bzw. *Bemiller et al.* untersuchten Kollektiven traten überhaupt kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) auf^(90;95). Die Inzidenz betrug dabei 0.27% bzw. 0.66%/Jahr. Alle weiteren Studien konnten keine kardiovaskulären Ereignisse nachweisen.

Scholz et al. führten im Rahmen einer jüngeren Arbeit ebenfalls Untersuchungen zur Prognose von Patienten mit *normalem* Koronarbefund über einen sehr langen Beobachtungszeitraum von 12 Jahren durch. Die Prognose hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse (MACE) lag bei einer Inzidenz von 0.38%/Jahr und somit in der gleichen Größenordnung wie bei den Vergleichsstudien. Das Risiko für tödliche Myokardinfarkte lag unter 0.1%/Jahr. Für die gleichaltrige Allgemeinbevölkerung berichtet das Statistische Bundesamt ein Risiko von 0.09%/Jahr einen Tod aus koronarer Ursache zu erleiden⁽¹⁰⁰⁾.

Auch für Patienten mit *hämodynamisch nicht-signifikanten* Stenoseverhältnissen, dem Koronarsklerosekollektiv der vorliegenden Arbeit entsprechend, liegen Daten zur Verlaufsprognose vor⁽¹⁰¹⁻¹⁰⁴⁾.

Rzeczuch et al. konzentrierten sich in ihrer Arbeit auf Patienten mit hämodynamisch nicht-signifikanten Koronargefäßveränderungen und untersuchten die kardiovaskuläre Ereignishäufigkeit⁽¹⁰¹⁾. Das untersuchte Studienkollektiv wurde in diesem Fall analog zu den Koronarsklerosepatienten der vorliegenden Arbeit mittels Statinen, ACE-Hemmern und ASS konservativ überwiegend medikamentös therapiert. Die kardiovaskuläre Ereignisrate war mit 24.62% mit der in der vorliegenden Arbeit (24.29%) vergleichbar. Auch die Inzidenz nicht-tödlicher Myokardinfarkte lag bei *Rzeczuch et al.* mit 3.08% auf nahezu identischem Niveau verglichen mit 3.15% für Patienten des Koronarsklerosekollektivs in der vorliegenden Arbeit. Für Re-Koronarangiographien konnten *Rzeczuch et al.* eine mit 25% höhere Rate im Vergleich zu den Koronarsklerotikern evaluieren (17.6%).

Proudfit et al. führten in einer weiteren Langzeitstudie Verlaufsuntersuchungen durch, wobei sie nicht-signifikante Stenoseverhältnisse in 2 Gruppen (Stenosen bis 25% + Stenosen von 25-50%) unterteilten. Insgesamt 164 Patienten wurden dabei untersucht und ein Follow-up nach 10 Jahren durchgeführt. 12 Patienten (7.32%) erlitten dabei während des Beobachtungszeitraumes Myokardinfarkte. In der vorliegenden Arbeit betrug die Myokardinfarktrate 5.05% (n=16). Die Untersuchungsergebnisse von *Proudfit et al.* bestätigen damit ein nicht zu unterschätzendes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie es auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit aufzeigen. Eine mögliche Erklärung für die noch höhere Infarktrate bei *Proudfit et al.* im Vergleich zu Patienten des Koronarsklerosekollektivs ist der mit 10 Jahren doppelt so lange Beobachtungszeitraum verglichen mit der vorliegenden Arbeit. Betrachtet man die ersten 5 Jahren des Follow-up in der Proudfit-Studie, so liegt die Infarktrate mit 4.27% (n=7) auf ähnlich hohem Niveau wie bei den Koronarsklerosepatienten (5.05%/n=16) der vorliegenden Arbeit.

Eine Einschätzung der Verlaufsprognose hinsichtlich kardiovaskulärem Ereigniseintritt von ereignisfreien Patienten mit *hämodynamisch signifikanten* Stenoseverhältnissen gestaltet sich schwierig aufgrund der Studienlage. In der Literatur ist aktuell lediglich eine Arbeit zur Verlaufsprognose eines entsprechenden Patientenkollektivs publiziert⁽¹⁰⁵⁾.

Harris et al. führten eine Verlaufsbeobachtung über einen Zeitraum von 3 Jahren durch⁽¹⁰⁵⁾. Das Kollektiv bestand aus 1183 medikamentös behandelten Patienten die koronarangiographisch mittelgradige hämodynamisch signifikante Gefäßstenosen aufwiesen (50-75%). Alle Patienten hatten bis Studienbeginn keine kardiovaskulären Ereignisse. Zum Zeitpunkt des Follow-up betrug die Rate für nicht-tödliche Myokardinfarkte 7.02% (n=83) und insgesamt 14.45% der Patienten (n=171) waren verstorben. Daten zu evtl. durchgeführten Revaskularisationsmaßnahmen wurden nicht evaluiert.

Die Ergebnislage der vorliegenden Arbeit weist darauf hin, dass die koronarangiographische Diagnose „Koronarsklerose ohne höhergradige zirkumskripte Stenosen“ nicht unterschätzt werden darf. Eine Myokardinfarktrate von 5.05% für Patienten des Koronarsklerosekollektivs zeigt, dass kardiovaskuläre Ereignisse stattfinden und auf diesem Gebiet durchgeführte Studien kommen zu vergleichbaren Ergebnissen^(101;103), während Patienten ohne Koronarsklerose eine bessere Ereignisprognose aufzeigen.

9 erfolgte Revaskularisationen im Zielgefäß weisen zudem auf eine Progredienz hämodynamisch nicht-signifikanter Gefäßstenosen bei Koronarsklerosepatienten hin. Für betroffene Patienten könnten sich im Intervall durchgeführte Koronarangiographien möglicherweise als Benefit erweisen, sollte dadurch einer weiteren Krankheitsprogression und kardiovaskulären Ereignissen vorzubeugen sein. Ereignisraten von 4.41% (n=14) für stattgehabten Insult sowie jeweils 1.26% (n=4) für Thrombosen (TBVT) und Erstdiagnose „pAVK“ zeigen darüber hinaus, dass Patienten mit Koronarsklerose nicht nur im Bereich des Herzens gefäßkrank sind, sondern zusätzlich ein hohes Risiko für Komplikationen an anderen Lokalisationen des Gefäßsystems implizieren.

4.4 Risikofaktoren und kardiovaskuläre Ereignisrate

Bei Patienten, bei denen koronarangiographisch die Diagnose „Koronarsklerose ohne höhergradige zirkumskripte Stenosen“ gestellt wurde, wurde das individuelle Risikofaktorprofil geprüft und zusätzlich statistisch untersucht, ob ein signifikanter

Zusammenhang zwischen einzelnen Risikofaktoren und der kardiovaskulären Ereignisrate bestand.

Die statistische Analyse ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen einzelnen Risikofaktoren und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse. Hierzu zählen im Einzelnen der Nikotinabusus ($p=0.0004$), die Hypercholesterinämie ($p=0.0011$), die familiäre Disposition ($p=0.0047$) und das Vorliegen männlichen Geschlechts ($p=0.0229$).

Der *Nikotinabusus* stellt einen bekannten Risikofaktor für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse dar⁽¹⁰⁶⁾. Die toxisch pathophysiologische Wirkung am kardiovaskulären System besteht in einer direkten Endothelschädigung, der Senkung des HDL-Spiegels sowie einer gesteigerten Plättchenaggregation⁽¹⁰⁷⁾. Weiterhin besteht eine signifikante synergistische Risikosteigerung in Verbindung mit anderen Risikofaktoren, insbesondere dem arteriellen Hypertonus und der Hypercholesterinämie⁽¹⁰⁸⁾.

Ein *erhöhter Cholesterinspiegel*, und dabei insbesondere eine Erhöhung der LDL-Cholesterinfraktion, gelten zusammen mit einem niedrigen HDL-Spiegel als bedeutende kardiovaskuläre Risikofaktoren. Groß angelegte epidemiologische Studien wie die *Framingham-Study* und der *Multiple Risk Factor Intervention Trial* konnten eine positive Korrelation zwischen der Höhe des Serumcholesterins und kardiovaskulären Ereignissen aufzeigen^(109;110). Einer Senkung des Gesamtcholesterinspiegels um beispielsweise 9% entsprach in diesem Zusammenhang einer Reduktion der kardiovaskulären Ereignisrate um bis zu 20%⁽¹¹¹⁾.

Das sich eine *positive familiäre Disposition* negativ auf die kardiovaskuläre Ereignisrate auswirkt, konnte durch mehrere Studien bestätigt werden⁽¹¹²⁻¹¹⁴⁾. *Leander et al.* untersuchten im Rahmen der SHEEP-Studie ob eine familiäre Disposition mit der Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit und insbesondere dem Auftreten akuter Myokardinfarkte positiv korreliert⁽¹¹⁵⁾. Untersucht wurden 1310 Patienten mit erstmaligem Myokardinfarkt ohne kardiovaskuläre Vorereignisse im Vergleich zu einer randomisierten Kontrollgruppe. 44% der männlichen und 52% der weiblichen Patienten mit Myokardinfarkt wiesen eine positive Familiengeschichte auf, was sich verglichen mit der Referenzgruppe ($\text{♂}=28\%/\text{♀}=34\%$) als statistisch signifikant erwies.

Andresdottir et al. untersuchten in einer Kohortenstudie über 20.000 Patienten hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse (MACE) in Verbindung mit vorliegendem Risikofaktorprofil⁽¹¹⁶⁾. 2700 männliche und 1070 weibliche Patienten entwickelten im Laufe des Beobachtungszeitraumes eine koronare Herzkrankheit. Im Vergleich zu ereignisfreien Studienpatienten die keine positive familiäre Disposition aufwiesen, hatten Männer und Frauen mit entsprechendem Risikofaktor ein 75% bzw. 83% höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Eine positive Familienanamnese war dabei mit 15% aller Myokardinfarkte assoziiert, ohne dass weitere Risikofaktoren für ein kardiovaskuläres Ereignisses bei entsprechenden Patienten vorgelegen hätten.

Das Vorliegen *männlichen Geschlechts* ist insofern als Risikofaktor zu bezeichnen, als dass die Entwicklung einer KHK bei männlichen Individuen früher als bei Frauen auftritt. Postmenopausal steigt die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse bei Frauen steil an und erreicht Werte wie bei Männern vergleichbaren Alters bedingt durch den sich reduzierenden Hormonschutz nach der Menopause⁽¹¹⁷⁾.

Fraglich ist, ob sich die Risikofaktoren, die sich für die Patienten des Koronarsklerosekollektivs als signifikant erwiesen haben, adäquat behandeln lassen.

Für das Vorliegen männlichen Geschlechts und einer positiven familiären Disposition sind therapeutische Ansätze nur schwierig denkbar, da es sich um nicht beeinflussbare, im Individuum selbst determinierte Faktoren handelt. Aus präventivmedizinischer Sicht wäre Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen in der Familiengeschichte zu einer frühzeitigen Optimierung des Lebensstils und konsequenter Vermeidung kardiovaskulärer Risikofaktoren zu raten⁽¹¹⁸⁾. Besonderer Stellenwert müsste in diesem Zusammenhag auf die hausärztliche Versorgung und eine öffentliche, umfassende Aufklärung präventivmedizinischer Maßnahmen bei gefährdeten Patienten gelegt werden.

Hinsichtlich des Nikotinkonsums gilt es, eine absolute Karenz als bestmögliche Therapie anzustreben. Durchschnittlich 30% aller Raucher/Jahr unternehmen einen Abstinenzversuch⁽¹¹⁹⁾. Dies lässt das enorme präventivmedizinische Potential erkennen. Therapeutische Strategien zur Raucherentwöhnung erweisen sich dabei nach aktuellen Ergebnissen als durchaus effektiv⁽¹²⁰⁾. Eine Kombination unterschiedlicher Maßnahmen wäre in diesem Zusammenhang einer Single-Therapie vorzuziehen. Die besten Erfolgschancen bietet laut mehrerer kontrollierter Studien

die Kombination einer kognitiv behavioralen Therapie mit pharmakologischer Unterstützung⁽¹²¹⁻¹²³⁾.

Weiterhin wäre die konsequente und kontinuierliche Behandlung einer bestehenden Hypercholesterinämie für Patienten des Koronarsklerosekollektivs wünschenswert, um kardiovaskulären Ereignissen entgegenzuwirken, die in der vorliegenden Arbeit signifikant mit einem erhöhten Cholesterinwert assoziiert waren. Eine entsprechende Therapie ist nach aktuellen Ergebnissen aber selbst bei KHK-Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen in der Vorgeschichte effektiv nicht umgesetzt (EUROASPIRE I-III). In den letzten 6 Jahren lässt sich allerdings eine Tendenz hin zu einer umfassenden und dosisgerechten medikamentösen Therapie erkennen, so dass zu hoffen bleibt das Patienten mit bestehender Hypercholesterinämie zunehmend leitliniengerecht im Sinne einer Risikominimierung therapiert werden.

4.5 Compliance und kardiovaskuläre Ereignisrate

In der vorliegenden Arbeit wurde bei Patienten, bei denen koronarangiographisch die Diagnose „Koronarsklerose ohne höhergradige zirkumskripte Stenosen“ gestellt wurde untersucht, ob das Vorliegen von Compliance bzw. Non-Compliance Einfluss auf die kardiovaskuläre Ereignisrate besitzt.

Die statistische Analyse ergab dabei einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Non-Compliance und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse. Demnach kam es bei 46 von 122 Patienten die durch Non-Compliance charakterisiert waren (37.70%) zum Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse verglichen mit lediglich 31 von insgesamt 195 Patienten (15.89%) die während des Beobachtungszeitraumes eine kontinuierliche Präparateeinnahme aufwiesen ($p < 0.02$). Zusätzlich zu einem definierten Risikofaktorprofil hat sich demnach eine nicht konsequent durchgeführte medikamentöse Therapie als nachteilig im Hinblick auf das Eintreten kardiovaskulärer Ereignisse für Patienten des Koronarsklerosekollektivs erwiesen.

Gehi et al. konnten in ihren Untersuchungen zur Patientencompliance vergleichbare Ergebnisse aufweisen⁽¹²⁴⁾. Im Rahmen einer prospektiv angelegten Untersuchung an 1015 Patienten wurde der Zusammenhang zwischen dem Auftreten kardio-

vaskulärer Ereignisse und dem Vorliegen von Non-Compliance untersucht. Eine nicht kontinuierlich durchgeführte medikamentöse Therapie war hierbei ebenfalls signifikant häufiger mit dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert ($p=0.03$).

Den Ergebnissen bzgl. des Zusammenhangs von Non-Compliance und kardiovaskulärem Ereigniseintritt zufolge könnte sich eine medikamentöse Prophylaxe für Patienten mit nicht obstruktiver Koronarsklerose als sinnvoll erweisen.

Zur Verifizierung bedürfte es dabei der gezielten Medikamentenanalyse derjenigen Patienten, die durch Non-Compliance und kardiovaskuläre Ereignisse charakterisiert waren, um zu differenzieren, welche Medikamentengruppen als besonders wichtig einzustufen wären. Die vorliegenden Daten der Patienten des Koronarsklerosekollektivs lassen eine solche statistische Analyse auf valider Basis jedoch nicht zu. Demzufolge kann nur die Aussage getroffen werden, dass sich Non-Compliance unabhängig von dem jeweiligen Medikament als nachteilig hinsichtlich des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse erwiesen hat.

Betrachtet man die verwendeten Medikamentengruppen, so bedeutet das Vorliegen von Non-Compliance in diesem Zusammenhang doch ebenfalls die Nicht-Behandlung etablierter Risikofaktoren wie beispielsweise arterieller Hypertonus und Hypercholesterinämie. Vor diesem Hintergrund erscheint ein gesteigertes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Vorliegen von Non-Compliance plausibel, selbst wenn keine detaillierten Aussagen zu einzelnen Medikamentengruppen getroffen werden können. Das Ergebnis eines statistisch signifikanten Zusammenhangs zwischen dem Vorliegen von Non-Compliance und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse wird dabei von der ebenfalls positiven Korrelation zwischen medikamentös therapierbaren Risikofaktoren wie z.B. der Hypercholesterinämie und einem kardiovaskulärem Ereigniseintritt unterstützt und untermauert die Bedeutung einer konsequenten medikamentösen Therapie bestehender Risikofaktoren.

5 *Limitationen der vorliegenden Arbeit*

Limitationen der durchgeführten Untersuchung bestehen größtenteils in der subjektiven Datenerfassung durch Befragung einzelner betroffener Individuen.

Obgleich alle Patienten mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens telefonisch interviewt wurden, handelt es sich letztendlich bei den evaluierten Daten um Patientenaussagen, von denen in den meisten Fällen keine medizinisch dokumentierten Unterlagen zum Zeitpunkt der Befragung vorlagen, mit Ausnahme der Patientenakten, die über die Behandlungsmassnahmen während des Aufenthaltes, den Gesundheitszustand sowie den Therapieplan bei initialer Patientenuntersuchung in der Universitätsklinik Gießen Auskunft geben.

Um etwaigen Fehleinschätzungen des gesundheitlichen Verlaufs innerhalb des Beobachtungszeitraumes durch die Patienten selbst entgegenzuwirken, wurden alle Personen im Rahmen des Interviews eingehend und besonders zeitaufwendig befragt und sämtliche, getroffenen Aussagen auf Plausibilität und Zusammenhang während des Gesprächs möglichst kritisch hinterfragt.

Weiterhin konnte bei Angabe eingetretener kardiovaskulärer Ereignisse nicht überprüft werden, inwieweit selbige durch qualifiziertes medizinisches Personal diagnostiziert wurden. Dementsprechend konnten weder klinische Laborparameter noch Ergebnisse bildgebender Verfahren oder weiterer Testmethoden in die Bewertung einzelner Ereignisse miteinbezogen werden, sofern entsprechende Diagnostik ausserhalb der Universitätsklinik Gießen durchgeführt wurde.

Im Hinblick auf die Untersuchung etwaiger Risikofaktoren für das Eintreten kardiovaskulärer Ereignisse wurden die Variablen Alter und Body-Mass-Index aufgrund ungewöhnlich stark vorliegender Linearität am Median dichotomisiert. Bei diesem Verfahren kann es in der Folge zu Verlust von Power im Hinblick auf das Aufdecken eventuell vorliegende Effekte der entsprechenden Variablen kommen. Um mögliche Effekte nicht zu übersehen und eine Validitätsprüfung durchzuführen, wurden sämtliche Regressionsanalysen nochmals durchgeführt. Dabei wurden die Kriterien zum Ein- bzw. Ausschluss aus dem Modell von 0.05 auf 0.10 angehoben. Die erfolgte Datenanalyse im Rahmen der Validitätsprüfung kam sowohl im Fall stetiger als auch dichotomisierter Variablen zu unveränderten Ergebnissen. Eine Anhebung der Ein- bzw. Ausschlusskriterien von 0.05 auf 0.10 führte zu keiner

Veränderung der Ergebnisse und beinhalteten für die logistische sowie die Cox-Regression die gleichen erklärenden Variablen Geschlecht, familiäre Disposition, Nikotinabusus und Hypercholesterinämie.

Vergleicht man die Ergebnisse der Analysen unter der Annahme stetiger Variablen mit den Ergebnissen der dichotomisierten Variablenanalyse, so unterschieden sie sich bzgl. der Variablen Alter und Body-Mass-Index, die in das Modell dichotomisierter Variablen nicht aufgenommen wurden. Aus statistischer Sicht kann nicht entschieden werden, ob diese Reduktion der Anzahl der Variablen im Modell nur auf den Powerverlust oder auf die extremen Werte der stetigen Variablen, die bei der Annahme der Linearität das Modell nicht stören würden, zurückzuführen sind. Um die Diskussion auf valide Analyseergebnisse aufbauen zu können wurde auf die entsprechenden Ergebnisse zurückgegriffen, die mit Hilfe der dichotomen Variablenanalyse erzielt wurden.

6 Zusammenfassung

Die koronare Herzkrankheit stellt nach wie vor eine der führenden Todesursachen für Frauen und Männer in den westlich industrialisierten Nationen dar.

Die derzeitige Therapie der zugrunde liegenden Erkrankung richtet sich nicht zuletzt nach dem Ergebnis der koronarangiographischen Diagnostik und dem sich daraus ergebenden Stenosierungsausmass des koronaren Gefäßsystems. Einer aktiven Revaskularisierung ab einem hämodynamisch signifikanten Stenosierungsgrad von über 50% steht dabei ein konservatives Therapieregime im Sinne einer medikamentösen Behandlung und Lebensstiländerung bei nicht obstruktiver Koronarsklerose (Stenose <50%) gegenüber.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Prognose von Patienten mit koronarangiographisch gesicherter, hämodynamisch nicht signifikanter Koronarsklerose hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse in Relation zu Risikoprofil und medikamentöser Therapie dieser Patienten in einem klinischen Follow-up über fünf Jahre zu erfassen.

Patienten des entsprechenden Kollektivs wurden bei Entlassung zu jeweils 60% mit β -Blocker, ACE-Hemmer, ASS und zu 36% mit einem Statin medikamentös konservativ therapiert. Zum Zeitpunkt des Follow-up hatten im Mittel 40.25% der Patienten die verordnete Medikation beendet. 24.29% der Koronarsklerosepatienten (n=77) erlitten im Zeitraum von fünf Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis (MACE).

Die statistische Analyse ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse und den Risikofaktoren Nikotinabusus (p=0.004), Hypercholesterinämie (p=0.0011), familiäre Disposition (p=0.0047) und dem Vorliegen männlichen Geschlechts (p=0.0229). Patienten die durch Non-Compliance charakterisiert waren erlitten signifikant häufiger kardiovaskuläre Ereignisse verglichen mit Patienten die eine kontinuierliche Medikamenteneinnahme aufwiesen (p<0.02).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit weisen auf ein nicht zu unterschätzendes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit hämodynamisch nicht signifikanter Koronarsklerose hin und unterstreichen den Stellenwert einer konsequenten medikamentösen Therapie und umfassenden Behandlung der Risikofaktoren dieser Patienten.

7 Summary

Coronary heart disease continues to be one of the leading causes of death for women and men in western industrialized nations.

The present therapeutic concept for the underlying disease is based upon the findings of coronary angiography and the resultant extent of stenosis within the coronary vessel system. An active revascularization of a hemodynamically significant degree of coronary stenosis of over 50% opposes in this case a conservative treatment including therapeutic drugs and change of lifestyle in case of non-obstructive coronary sclerosis (stenosis <50%).

The aim of this study was to evaluate the prognosis of major adverse cardiac events (MACE) of patients with hemodynamically non-significant coronary sclerosis diagnosed by coronary angiography in relation to risk profile and medication by a follow-up study within an observation period of five years starting from the initial diagnosis.

At discharge nearly 60% of patients of the corresponding collective were treated conservatively with beta-blockers, ACE-inhibitors, acetylsalicylic acid and nearly 36% with cholesterol-lowering drugs (statins). At follow-up 40.25% of these patients (mean) had discontinued the medication. 24.29% of the patients with coronary sclerosis (n=77) sustained a major adverse cardiac event (MACE) within the observation period of five years. Statistic analysis showed a significant correlation between cardiovascular events and the risk factors smoking ($p=0.004$), hypercholesterolemia ($p=0.0011$), a positive family history ($p=0.0047$) and male gender ($p=0.0229$). Patients characterized by non-compliance sustained significantly more cardiovascular events compared to patients with a continuous intake of the prescribed medication ($p<0.02$).

The results of this study indicate a risk for cardiovascular events in patients with hemodynamically non-significant coronary sclerosis that should not be underestimated and emphasize the significance of a consequent medication and extensive treatment of individual risk factors of these patients.

8 *Wissenschaftliche Beiträge*

- a) **52. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung e.V. (GTH), Wiesbaden (20. - 23. Februar 2008)**

Posterpräsentation P-06-07

Ulsamer N., Tillmanns H., Waas W., Hölschermann H.

„Clinical follow-up on cardiovascular events of patients with non-significant coronary sclerosis diagnosed by coronary angiography within an observation period of five years”

9 Literaturverzeichnis

1. Statistisches Bundesamt. Sterbefälle nach den 10 häufigsten Todesursachen insgesamt und nach Geschlecht 2005. *In press 2006*.
2. Statistisches Bundesamt Deutschland. Sterbefälle nach den zehn häufigsten Todesursachen in 2005. *In press 2006*.
3. Wiesner G, Grimm J, Bittner E. [Incidence of myocardial infarct in Germany: prevalence, incidence trends, East-West comparison]. *Gesundheitswesen*. 1999;61 Spec No:S72-S78.
4. Wiesner G, Grimm J, Bittner E. Vorausberechnung des Herzinfarktgeschehens in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2002. 2002;45:438-445.
5. Braunwald E, Gaziano J. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 6th ed. WB Saunders Company, 2001.
6. Smith SC, Jr., Dove JT, Jacobs AK et al. ACC/AHA guidelines of percutaneous coronary interventions (revision of the 1993 PTCA guidelines)-executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty). *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:2215-2239.
7. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction--executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:671-719.
8. Hort W, Moosdorf R, Kalbfleisch H et al. [Site and shape of the most severe stenoses in coronary arteries and their relationship to the risk factors. Postmortem findings (author's transl)]. *Z Kardiol*. 1977;66:333-340.
9. Nossen J, Vierzigmann T, Weiss W et al. [Calcified plaque of the extracranial carotid arteries in comparison with traditional risk factors as a predictor for relevant coronary artery stenoses]. *Herz*. 2001;26:454-460.
10. Zijlstra F, van Ommeren J, Reiber JH et al. Does the quantitative assessment of coronary artery dimensions predict the physiologic significance of a coronary stenosis? *Circulation*. 1987;75:1154-1161.
11. Wilson RF, Marcus ML, White CW. Prediction of the physiologic significance of coronary arterial lesions by quantitative lesion geometry in patients with limited coronary artery disease. *Circulation*. 1987;75:723-732.

12. Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *Circulation*. 1988;78:486-502.
13. Naghavi M, Falk E, Hecht HS et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient--Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *Am J Cardiol*. 2006;98:2H-15H.
14. Schaar JA, Muller JE, Falk E et al. Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. Report of a meeting on the vulnerable plaque, June 17 and 18, 2003, Santorini, Greece. *Eur Heart J*. 2004;25:1077-1082.
15. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1262-1275.
16. Shah PK. Pathophysiology of coronary thrombosis: role of plaque rupture and plaque erosion. *Prog Cardiovasc Dis*. 2002;44:357-368.
17. Vallabhajosula S, Fuster V. Atherosclerosis: imaging techniques and the evolving role of nuclear medicine. *J Nucl Med*. 1997;38:1788-1796.
18. Sary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb*. 1992;12:120-134.
19. Sary HC, Chandler AB, Glagov S et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1994;89:2462-2478.
20. Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15:1512-1531.
21. Sary HC. Composition and classification of human atherosclerotic lesions. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1992;421:277-290.
22. Hansson GK., Nielsson J. Pathogenesis of atherosclerosis. In: Crawford MH., Di Marco JP, editors. *Cardiology*. London: Mosby, 2001: 1-12.

23. Li HY, Tanaka K, Oeser B et al. Compensatory enlargement in transplant coronary artery disease: an intravascular ultrasound study. *Chin Med J (Engl)*. 2006;119:564-569.
24. Korshunov VA, Berk BC. Strain-dependent vascular remodeling: the "Glagov phenomenon" is genetically determined. *Circulation*. 2004;110:220-226.
25. Mohiaddin RH, Burman ED, Prasad SK et al. Glagov remodeling of the atherosclerotic aorta demonstrated by cardiovascular magnetic resonance: the CORDA asymptomatic subject plaque assessment research (CASPAR) project. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2004;6:517-525.
26. Glagov S, Bassiouny HS, Sakaguchi Y et al. Mechanical determinants of plaque modeling, remodeling and disruption. *Atherosclerosis*. 1997;131 Suppl:S13-S14.
27. Glagov S. Intimal hyperplasia, vascular modeling, and the restenosis problem. *Circulation*. 1994;89:2888-2891.
28. Glagov S, Vito R, Giddens DP et al. Micro-architecture and composition of artery walls: relationship to location, diameter and the distribution of mechanical stress. *J Hypertens Suppl*. 1992;10:S101-S104.
29. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987;316:1371-1375.
30. Takano M, Mizuno K, Okamatsu K et al. Mechanical and structural characteristics of vulnerable plaques: analysis by coronary angioscopy and intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:99-104.
31. Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR et al. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes : an intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2000;101:598-603.
32. von Birgelen C, Klinkhart W, Mintz GS et al. Plaque distribution and vascular remodeling of ruptured and nonruptured coronary plaques in the same vessel: an intravascular ultrasound study in vivo. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1864-1870.
33. Giroud D, Li JM, Urban P et al. Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am J Cardiol*. 1992;69:729-732.
34. Hackett D, Davies G, Maseri A. Pre-existing coronary stenoses in patients with first myocardial infarction are not necessarily severe. *Eur Heart J*. 1988;9:1317-1323.

35. Nobuyoshi M, Tanaka M, Nosaka H et al. Progression of coronary atherosclerosis: is coronary spasm related to progression? *J Am Coll Cardiol.* 1991;18:904-910.
36. Friedman M. Pathogenesis of coronary thrombosis, intramural and intraluminal hemorrhage. *Adv Cardiol.* 1970;4:20-46.
37. Friedman M. The pathogenesis of coronary plaques, thromboses, and hemorrhages: an evaluative review. *Circulation.* 1975;52:III34-III40.
38. Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med.* 1984;310:1137-1140.
39. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation.* 2003;107:149-158.
40. Assmann G. [Assessment of cardiovascular risk--PROCAM and new algorithms]. *Biomed Tech (Berl).* 2005;50:227-232.
41. Assmann G, Carmena R, Cullen P et al. Coronary heart disease: reducing the risk: a worldwide view. International Task Force for the Prevention of Coronary Heart Disease. *Circulation.* 1999;100:1930-1938.
42. Assmann G, Schulte H, Cullen P. New and classical risk factors--the Munster heart study (PROCAM). *Eur J Med Res.* 1997;2:237-242.
43. O'Keefe et al. The new paradigm for coronary artery disease: altering risk factors, atherosclerotic plaques, and clinical prognosis. *Mayo Clin Proc.* 1996;71:957-965.
44. Burke AP, Farb A, Malcom GT et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med.* 1997;336:1276-1282.
45. Alpert JS, Thygesen K, Antman E et al. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:959-969.
46. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation.* 1989;80:410-414.
47. Albala N, Ancillo P. [Acute coronary syndrome as presently categorized]. *Med Intensiva.* 2006;30:74-76.
48. Kapur A. Acute coronary syndromes. *Clin Med.* 2005;5:406-408.

49. Lorenzova A, Stanek V, Gebauerova M et al. High-sensitivity C-reactive protein concentration in patients with myocardial infarction-environmental factors, and polymorphisms in interleukin-10 and CD14 genes. *Clin Chem Lab Med*. 2007;45:855-861.
50. Piechota W, Piechota W. [Correlation of high-sensitivity CRP concentration with the extent of coronary atherosclerosis in men with symptoms of ischemic heart disease]. *Pol Merkur Lekarski*. 2005;18:511-515.
51. Hamm C. [Benefits and risks of the new markers for early diagnosis of myocardial infarction]. *Internist (Berl)*. 2006;47 Suppl 1:S60.
52. Sato Y, Fujiwara H, Takatsu Y et al. [Cardiac troponin]. *Nippon Rinsho*. 2007;65 Suppl 4:439-443.
53. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1531-1540.
54. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation*. 2002;106:1883-1892.
55. Sigwart U. Ischemic advance during coronary artery balloon obstruction. In: Ruttishauser W, Roskamm H, editors. Silent myocardial ischemia. Springer-Verlag, Berlin, 1984.
56. Austen WG, Edwards JE, Frye RL et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation*. 1975;51:5-40.
57. ACC/AHA guidelines for cardiac catheterization and cardiac catheterization laboratories. American College of Cardiology/American Heart Association Ad Hoc Task Force on Cardiac Catheterization. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18:1149-1182.
58. Kubler W. [Secondary and primary prevention of coronary heart disease: platelet aggregation inhibitors and anticoagulants]. *Z Kardiol*. 2002;91 Suppl 2:40-48.
59. CAPRIE Steering Committee (1996). A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329-1339.

60. Antiplatelets Trialists' Collaboration (1994). Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy - I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ*. 1994;308:81-106.
61. Yusuf S. From the HOPE to the ONTARGET and the TRANSCEND studies: challenges in improving prognosis. *Am J Cardiol*. 2002;89:18A-25A.
62. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:145-153.
63. Dietz R, Rauch B. Leitlinien zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK). *Z Kardiol*. 2003;92:501-521.
64. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. 894. 2000. WHO Technical Report Series.
65. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Atherosclerosis*. 2004;173:381-391.
66. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2007.
67. Caro J, Klittich W, McGuire A et al. International economic analysis of primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in WOSCOPS. West of Scotland Coronary Prevention Study. *Eur Heart J*. 1999;20:263-268.
68. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation*. 1998;97:1440-1445.
69. Downs JR, Clearfield M, Weis S et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA*. 1998;279:1615-1622.
70. Brown AS. Primary prevention of coronary heart disease: implications of the Air Force/Texas coronary atherosclerosis prevention study (AFCAPS/TexCAPS). *Curr Cardiol Rep*. 2000;2:439-444.

71. Brown AS. Primary prevention of coronary heart disease: implications of the Air Force/Texas coronary atherosclerosis prevention study (AFCAPS/TexCAPS). *Curr Cardiol Rep.* 2000;2:439-444.
72. Violi F, Micheletta F, Iuliano L. MRC/BHF Heart Protection Study. *Lancet.* 2002;360:1782-1783.
73. Peto R, Gray R, Collins R et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1988;296:313-316.
74. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet.* 1998;351:233-241.
75. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet.* 1998;351:1755-1762.
76. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med.* 1989;321:129-135.
77. Luscher T, Tuma J, Scheu H et al. [Compliance in hypertensive patients and patients with cardiac insufficiency]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1981;111:2047-2050.
78. Grant RW, Singer DE, Meigs JB. Medication adherence before an increase in antihypertensive therapy: a cohort study using pharmacy claims data. *Clin Ther.* 2005;27:773-781.
79. Sharkness CM, Snow DA. The patient's view of hypertension and compliance. *Am J Prev Med.* 1992;8:141-146.
80. Lagi A, Rossi A, Passaleva MT et al. Compliance with therapy in hypertensive patients. *Intern Emerg Med.* 2006;1:204-208.
81. EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. EUROASPIRE Study Group. European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events. *Eur Heart J.* 1997;18:1569-1582.
82. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. EUROASPIRE I and II Group. European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. *Lancet.* 2001;357:995-1001.

83. Kindermann M, Adam O, Werner N et al. Clinical Trial Updates and Hotline Sessions presented at the European Society of Cardiology Congress 2007 : (FINESSE, CARESS, OASIS 5, PRAGUE-8, OPTIMIST, GRACE, STEEPLE, SCAAR, STRATEGY, DANAMI-2, ExTRACT-TIMI-25, ISAR-REACT 2, ACUITY, ALOFT, 3CPO, PROSPECT, EVEREST, COACH, BENEFIT, MERLIN-TIMI 36, SEARCH-MI, ADVANCE, WENBIT, EUROASPIRE I-III, ARISE, getABI, RIO). *Clin Res Cardiol.* 2007;96:767-786.
84. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation.* 1988;78:1157-1166.
85. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1988;12:56-62.
86. Ambrose JA, Winters SL, Stern A et al. Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol.* 1985;5:609-616.
87. Tousoulis D, Davies G, Crake T et al. Angiographic characteristics of infarct-related and non-infarct-related stenoses in patients in whom stable angina progressed to acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1998;136:382-388.
88. Tousoulis D, Davies G, Kaski JC. A comparative study of eccentric and concentric coronary stenosis vasomotion in patients with Prinzmetal's variant angina and patients with stable angina pectoris. *Clin Cardiol.* 1998;21:643-648.
89. Tousoulis D, Davies G, Stefanadis C et al. Can angiography predict the vulnerable lesion that progresses to myocardial infarction? *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:261-262.
90. Bemiller CR, Pepine CJ, Rogers AK. Long-term observations in patients with angina and normal coronary arteriograms. *Circulation.* 1973;47:36-43.
91. Day LJ, Sowton E. Clinical features and follow-up of patients with angina and normal coronary arteries. *Lancet.* 1976;2:334-337.
92. DeMaria AN, Lee G, Amsterdam EA et al. The anginal syndrome with normal coronary arteries. Etiologic and prognostic considerations. *JAMA.* 1980;244:826-828.
93. Faxon DP, McCabe CH, Kreigel DE et al. Therapeutic and economic value of a normal coronary angiogram. *Am J Med.* 1982;73:500-505.
94. Gleichmann U, Ohlmeier H, Mannebach H et al. Hemodynamics and prognosis of patients with angina pectoris without coronary heart disease (syndrome X). *Cardiology.* 1981;68 Suppl 2:108-113.

95. Isner JM, Salem DN, Banas JS, Jr. et al. Long-term clinical course of patients with normal coronary arteriography: follow-up study of 121 patients with normal or nearly normal coronary arteriograms. *Am Heart J*. 1981;102:645-653.
96. Kemp HG, Jr., Vokonas PS, Cohn PF et al. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms. Report of a six year experience. *Am J Med*. 1973;54:735-742.
97. Marchandise B, Bourassa MG, Chaitman BR et al. Angiographic evaluation of the natural history of normal coronary arteries and mild coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 1978;41:216-220.
98. Ockene IS, Shay MJ, Alpert JS et al. Unexplained chest pain in patients with normal coronary arteriograms: a follow-up study of functional status. *N Engl J Med*. 1980;303:1249-1252.
99. Opherk D, Schuler G, Wetterauer K et al. Four-year follow-up study in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms ("syndrome X"). *Circulation*. 1989;80:1610-1616.
100. Statistisches Bundesamt G. Todesursachen. In: Statistisches Jahrbuch 1990, Reihe 4, Fachserie 12. 404-405. 1990.
101. Rzczuch K, Szajn G, Jankowska E et al. Borderline coronary lesions may lead to serious coronary events--long-term outcome in 65 conservatively treated patients. *Kardiol Pol*. 2005;63:50-56.
102. Papanicolaou MN, Califf RM, Hlatky MA et al. Prognostic implications of angiographically normal and insignificantly narrowed coronary arteries. *Am J Cardiol*. 1986;58:1181-1187.
103. Proudfit WL, Bruschke VG, Sones FM, Jr. Clinical course of patients with normal or slightly or moderately abnormal coronary arteriograms: 10-year follow-up of 521 patients. *Circulation*. 1980;62:712-717.
104. Pasternak RC, Thibault GE, Savoia M et al. Chest pain with angiographically insignificant coronary arterial obstruction. Clinical presentation and long-term follow-up. *Am J Med*. 1980;68:813-817.
105. Harris PJ, Behar VS, Conley MJ et al. The prognostic significance of 50% coronary stenosis in medically treated patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1980;62:240-248.
106. Kannel WB. Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham. *Am J Cardiol*. 1976;37:269-282.
107. Pittilo RM, Clarke JM, Harris D et al. Cigarette smoking and platelet adhesion. *Br J Haematol*. 1984;58:627-632.

108. Kannel WB. Clinical misconceptions dispelled by epidemiological research. *Circulation*. 1995;92:3350-3360.
109. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T et al. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Intern Med*. 1971;74:1-12.
110. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA*. 1986;256:2823-2828.
111. Schwandt P, Parhofer K. Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. 3rd ed. New York: Schattauer-Verlag, 2006.
112. Myers RH, Kiely DK, Cupples LA et al. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the Framingham Study. *Am Heart J*. 1990;120:963-969.
113. Higgins M. Epidemiology and prevention of coronary heart disease in families. *Am J Med*. 2000;108:387-395.
114. Boer JM, Feskens EJ, Verschuren WM et al. The joint impact of family history of myocardial infarction and other risk factors on 12-year coronary heart disease mortality. *Epidemiology*. 1999;10:767-770.
115. Leander K, Hallqvist J, Reuterwall C et al. Family history of coronary heart disease, a strong risk factor for myocardial infarction interacting with other cardiovascular risk factors: results from the Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP). *Epidemiology*. 2001;12:215-221.
116. Andresdottir MB, Sigurdsson G, Sigvaldason H et al. Fifteen percent of myocardial infarctions and coronary revascularizations explained by family history unrelated to conventional risk factors. The Reykjavik Cohort Study. *Eur Heart J*. 2002;23:1655-1663.
117. E.von der Lohe. Therapie der koronaren Herzkrankheit bei Frauen. *Contemporary treatment in cardiovascular disease*. 1998;257-278.
118. Gohlke H, Kubler W, Mathes P et al. [Position paper on the primary prevention of cardiovascular diseases. Current position of the 25.3.2003 Statement of the Board of the German Society of Cardiology--heart and circulatory research work commissioned by for the board by Project Group on Prevention]. *Z Kardiol*. 2005;94 Suppl 3:III/113-III/115.
119. BM für Gesundheit. Bundesgesundheitsurvey 1998. Daten des Gesundheitswesens. Band 122. 1999.
120. Niaura R. Nonpharmacologic therapy for smoking cessation: characteristics and efficacy of current approaches. *Am J Med*. 2008;121:S11-S19.

121. Steinberg MB, Foulds J, Richardson DL et al. Pharmacotherapy and smoking cessation at a tobacco dependence clinic. *Prev Med.* 2006;42:114-119.
122. Hall SM, Humfleet GL, Reus VI et al. Extended nortriptyline and psychological treatment for cigarette smoking. *Am J Psychiatry.* 2004;161:2100-2107.
123. Hughes JR. Combining behavioral therapy and pharmacotherapy for smoking cessation: an update. *NIDA Res Monogr.* 1995;150:92-109.
124. Gehi AK, Ali S, Na B et al. Self-reported Medication Adherence and Cardiovascular Events in Patients With Stable Coronary Heart Disease: The Heart and Soul Study. *Arch Intern Med.* 2007;167:1798-1803.

10 Anhang

10.1 Patientenanschreiben

Sehr geehrte Frau/Herr,

im Jahr 2000 wurde bei Ihnen in der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Gießen eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. Bei dieser Untersuchung konnte erfreulicherweise eine signifikante Herzerkrankung ausgeschlossen werden. Allerdings: es fanden sich damals leichte atherosklerotische Wandveränderungen Ihrer Herzkranzgefäße (im Volksmund: „Gefäßverkalkung“). Bis heute wissen wir Ärzte sehr wenig darüber, welchen Verlauf diese leichte Herzkranzgefäßverkalkung nimmt. Um mehr über den gesundheitlichen Verlauf der Patienten mit diesen Veränderungen zu erfahren, sind wir auf Ihre aktive Mithilfe angewiesen.

Wir wollen in den nächsten Wochen mit Ihnen telefonisch Kontakt aufnehmen. In dem Telefonat wollen wir Sie befragen, wie es Ihnen seit der Herzkatheteruntersuchung ergangen ist, ob möglicherweise doch kardiale Ereignisse aufgetreten sind, welche Medikamente Sie heute einnehmen und ob und welche Beschwerden Sie möglicherweise heute haben.

Das Gespräch dient allein dem wissenschaftlichen Fortschritt. Selbstverständlich werden alle Gesprächsinhalte im Sinne der ärztlichen Schweigepflicht streng vertraulich und anonym behandelt.

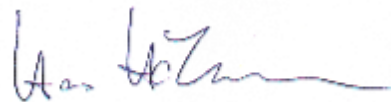
Wir versprechen uns von den gewonnenen Informationen wichtige Hinweise auf den Krankheitsverlauf, die in dieser Form wissenschaftlich bisher noch nicht untersucht wurden.

Wir würden uns sehr darüber freuen, wenn Sie uns für dieses Gespräch zur Verfügung stehen würden. Für Ihre Mithilfe möchten wir uns im Voraus herzlich bedanken und verbleiben

mit den besten Wünschen für Ihre Gesundheit



Prof. Dr. med. H. Tillmanns
gf. Direktor des Zentrums Innere Medizin
des Universitätsklinikums Gießen
Leiter der Medizinischen Klinik I
Abteilung Kardiologie/Angiologie



PD Dr. med. H. Hölschermann
gf. Oberarzt der Medizinischen Klinik I
des Universitätsklinikums Gießen
Abteilung Kardiologie/Angiologie

10.2 Fragebogen

A Personendaten

Name:	Datum:	Laufnummer:
Geb.-Datum:	Geschlecht: ♂ ☐ ♀ ☐	
Gewicht: _____ kg	Grösse: _____ cm	BMI: _____
Befragungsdatum: Patient selbst befragt: ja ☐ nein ☐ wenn NEIN: Patient verstorben ja ☐ nein ☐ Wenn verstorben: Todeszeitpunkt (Monat/Jahr): _____ Todesursache: _____		

B Aufnahmesymptomatik

Angina pectoris:	ja ☐	nein ☐
Angina pectoris + Dyspnoe:	ja ☐	nein ☐
Angina pectoris + Arrhythmien:	ja ☐	nein ☐
Dyspnoe:	ja ☐	nein ☐
Arrhythmien:	ja ☐	nein ☐
Synkopendiagnostik:	ja ☐	nein ☐
Ischämienachweis:	ja ☐	nein ☐
Sonstiges:	ja ☐	nein ☐

C Rehospitalisierung

Angina pectoris: Datum (Monat/Jahr): _____	ja ☐	nein ☐
Dyspnoe: Datum (Monat/Jahr): _____	ja ☐	nein ☐
Arrhythmien: Datum (Monat/Jahr): _____	ja ☐	nein ☐
Insult: Datum (Monat/Jahr): _____	ja ☐	nein ☐
SMI: Datum (Monat/Jahr): _____	ja ☐	nein ☐
Sonstiges: _____ Datum (Monat/Jahr): _____	ja ☐	nein ☐

D MACE (Kardiovaskuläre Ereignisse)

AMI: Datum (Monat/Jahr): _____	ja ☐	nein ☐
Insult: Datum (Monat/Jahr): _____	ja ☐	nein ☐
PCI: Datum (Monat/Jahr): _____	ja ☐	nein ☐
Tod: Datum (Monat/Jahr): _____ Todesursache: _____	ja ☐	nein ☐
TBVT: Datum (Monat/Jahr): _____	ja ☐	nein ☐
pAVK-Diagnose: Datum (Monat/Jahr): _____	ja ☐	nein ☐

E Diagnostik/Intervention

Re-Koronarangiographie:	ja ☐	nein ☐
Datum (Monat/Jahr): _____		
Stent-Implantation:	ja ☐	nein ☐
Datum (Monat/Jahr): _____		
Sonstige:	ja ☐	nein ☐
Datum (Monat/Jahr): _____		

F Risikofaktorprofil

Nikotinabusus (>10/d)	ja ☐	nein ☐
Nikotinabusus (>10/d) bis FU fortgesetzt	ja ☐	nein ☐
Hypercholesterinämie:	ja ☐	nein ☐
Familiäre Disposition:	ja ☐	nein ☐
Adipositas	ja ☐	nein ☐
Diabetes mellitus:	ja ☐	nein ☐
Arterieller Hypertonus:	ja ☐	nein ☐

G Medikamente

	EM		FU	
	ja	nein	ja	nein
β-Blocker:				
Wirkstoff: _____	☐	☐	☐	☐
mg: _____				
ACE-Hemmer:				
Wirkstoff: _____	☐	☐	☐	☐
mg: _____				

AT-Rezeptorantagonist:	☐	☐	☐	☐
Wirkstoff: _____				
mg: _____				
Lipidsenker:	☐	☐	☐	☐
Wirkstoff: _____				
mg: _____				
ASS:	☐	☐	☐	☐
mg: _____				
Diuretika:	☐	☐	☐	☐
Wirkstoff: _____				
mg: _____				
Ca-Antagonist:	☐	☐	☐	☐
Wirkstoff: _____				
mg: _____				
Nitrate:	☐	☐	☐	☐
Wirkstoff: _____				
mg: _____				
Marcumar:	☐	☐	☐	☐
Dosierung: _____				
Sonstige:				
Wirkstoff: _____	☐	☐	☐	☐
mg: _____				

H Bemerkungen/Notizen

--

10.3 Weitere Verzeichnisse

10.3.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Häufigste Todesursachen des Jahres 2005	2
Abbildung 2: Prozentuale Sterbefälle nach kardiovaskulären Krankheiten 2003.....	3
Abbildung 3: Häufigkeit stenosierender Koronarsklerose.....	4
Abbildung 4: Einteilung koronarsklerotischer Lumenveränderungen nach morphologischem Erscheinungsbild	5
Abbildung 5: Typ-A-Stenosen.....	7
Abbildung 6: Typ-B-Stenosen.....	7
Abbildung 7: Typ-C-Stenosen	7
Abbildung 8: Koronarperfusion	10
Abbildung 9: Die Koronarreserve	13
Abbildung 10: Das „Glagov-Phänomen“	15
Abbildung 11: Die „ischämische Kaskade“	19
Abbildung 12: Zwischenschritte der ischämischen Kaskade	20
Abbildung 13: Einteilung der Herzkranzgefäße in Koronarsegmente	22
Abbildung 14: Durchmesserreduktion und Gefässquerschnitt.....	23
Abbildung 15: Schweregradbeurteilung von Stenosen.....	24
Abbildung 16: Koronarangiographische Diagnosen	35
Abbildung 17: Altersverteilung.....	36
Abbildung 18: Recall	37
Abbildung 19: Indikation zur Koronarangiographie.....	38
Abbildung 20: Erneute stationäre Aufnahmen.....	39
Abbildung 21: Zeitpunkt erneuter stationärer Aufnahmen	40
Abbildung 22: Kardiologische Diagnostik bzw PCI	41
Abbildung 23: MACE (Kardiovaskuläre Ereignisse)	42
Abbildung 24: Mortalität.....	43
Abbildung 25: Todesursachen.....	44
Abbildung 26: Zeitpunkt kardiovaskulärer Ereignisse	45
Abbildung 27: Risikofaktorverteilung	46
Abbildung 28: Medikamentöse Therapie	48

10.3.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stenosemorphologie nach den Kriterien der AHA/ACC.....	6
Tabelle 2: BMI-Einteilung	31
Tabelle 3: Medikamentöse Behandlung aller Patienten	50
Tabelle 4: Medikamentöse Behandlung der Patienten mit MACE.....	50
Tabelle 5: Medikamentöse Behandlung der Patienten ohne MACE.....	51
Tabelle 6: Cox-Regression I.....	53
Tabelle 7: Logistische Regression I.....	54
Tabelle 8: Cox-Regression II.....	55
Tabelle 9: Logistische Regression II.....	56
Tabelle 10: Kontingenztafel Ereignis und Geschlecht	57
Tabelle 11: Kontingenztafel Ereignis und Nikotinabusus.....	58
Tabelle 12: Kontingenztafel Ereignis und Hypercholesterinämie.....	58
Tabelle 13: Kontingenztafel Ereignis und familiäre Disposition	59
Tabelle 14: Kontingenztafel Ereignis und Patienten-Compliance	60
Tabelle 15: Statistik Patienten-Compliance I.....	60
Tabelle 16: Statistik Patienten-Ccompliance II	61

10.3.3 Abkürzungsverzeichnis

AHA	American Heart Association
AP	Angina pectoris
ACC	American College of Cardiology
ACD	Arteria coronaria dextra
AVDO2	Arteriovenöse Sauerstoffdifferenz
ASS	Acetylsalicylsäure
ACE	Angotensin-converting-enzyme
AT	Angiotensin
AMI	Akuter Myokardinfarkt
AZ	Aktenzeichen
BMI	Body-mass-index

CFR	Coronary flow reserve
CCS	Canadian Cardiovascular Society
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
EDNO	Endothelium derieved nitric oxide
EDRF	Endothelium derieved relaxing factor
EU	Europäische Union
EM	Entlassungsmedikation
FU	Follow-up
GTH	Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseologie
hsCRP	Hochsensitives C-reaktives Protein
HKU	Herzkatheteruntersuchung
ICD	International Classification of Diseases
KHK	Koronare Herzkrankheit
MACE	Major adverse cardiac events
NO	Nitric oxide
PROCAM	Prospective Cardiovascular Münster Study
pAVK	peripher arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Percutaneous coronary intervention
PGI ₂	Prostacyclin
PTCA	Perkutane transluminale coronare Angioplastie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
RIA	Ramus interventricularis anterior
RCA	Right coronary artery
RCX	Ramus circumflexus
RIVP	Ramus interventricularis posterior
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SMI	Schrittmacher-Implantation
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
TBVT	Tiefe Beinvenen-Thrombose
WHO	World Health Organisation

11 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt:

Herrn Prof. Dr. Harald Tillmanns für die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit an der Medizinischen Klinik I (Kardiologie/Angiologie) am Zentrum für Innere Medizin des Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen.

Herrn Prof. Dr. Hans Hölschermann für die Überlassung des Themas, die stets angenehme und verlässliche Betreuung sowie die konstruktive Kritik und Unterstützung während der Fertigstellung dieser Arbeit.

Herrn Dr. Rolf-Hasso Bödeker und Frau Christine Scheibelhut von der AG Medizinische Statistik für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung des Datenmaterials und ihre ausdauernde Hilfe bei Fragestellungen.

Meiner ganzen Familie und dabei insbesondere meinen lieben Eltern Karola und Herbert Ulsamer sowie meinem Bruder Sven und meiner Schwester Katja gebührt besonderer Dank. Ohne ihre Unterstützung, Geduld und liebevollen Rückhalt in jeder erdenklichen Situation wäre das Beenden meiner Promotion nicht möglich gewesen. Diese Arbeit ist für Euch.