

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Klinik für Nuklearmedizin

- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Michael Schäfers -

**Verdacht auf koronare Herzkrankheit – Welche
Risikofaktoren korrelieren mit dem Befund der
EKG-getriggerten Myokard-Perfusions-Szintigraphie?**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Effi Schröter

aus Recklinghausen

2014

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Michael Schäfers

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Lars Eckardt

Tag der mündlichen Prüfung: 01.07.2014

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik für Nuklearmedizin
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Michael Schäfers -
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Michael Schäfers
Koreferent: Prof. Dr. med. Lars Eckardt

ZUSAMMENFASSUNG

Verdacht auf koronare Herzkrankheit – Welche Risikofaktoren korrelieren mit dem Befund der EKG-getriggerten Myokard-Perfusions-Szintigraphie?

Schröter, Effi

Einleitung: In Anbetracht der Häufigkeit kardiovaskulärer Erkrankungen ist es Ziel dieser Arbeit, durch Korrelationsanalysen zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und dem Ergebnis der Myokard-Perfusions-Szintigraphie (MPS), einen klinischen Algorithmus zu entwickeln, der dazu beiträgt, die Prätestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK, Herzfunktionseinschränkung oder Myokardnarbe, zu erhöhen. Die individuelle Risikoevaluation soll dadurch vereinfacht und präzisiert werden.

Methodik: Eine repräsentative Studienpopulation (207 ♂, 153 ♀) mit Verdacht auf koronare Herzkrankheit (KHK) wurde mit der MPS untersucht, auf ihr Risikoprofil hin analysiert und anhand des European Heart SCOREs in Risikogruppen eingeteilt. Mithilfe der EKG-getriggerten MPS erfolgten eine Ruheakquisition, eine Stressakquisition nach ergometrischer oder pharmakologischer Belastung, sowie die Erfassung der Herzfunktionsparameter. Es wurde die Einflussstärke des SCORE-Ergebnisses sowie einzelner kardiovaskulärer Risikofaktoren auf das Ergebnis der MPS untersucht.

Ergebnisse: Die Prädiktoren männliches Geschlecht, Myokardinfarkt (MI) in der Familie, Diabetes mellitus, Rauchen und HDL-C zeigen einen (geschlechtsspezifischen) signifikanten Einfluss auf das Ergebnis der MPS. Niedrigere SCORE-Ergebnisse korrelieren mit unauffälligen Untersuchungsergebnissen.

Zusammenfassung: Der European Heart SCORE ist bei niedrigem Risikoprofil eine geeignete KHK-Screeningmethode. Um die Prätestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer reduzierten koronaren Perfusionsreserve, Narbengewebe oder einer pathologischen Herzfunktion zu erhöhen und ggf. die Indikation einer MPS zu stellen, sollten bei Männern die Prädiktoren MI in der Familie, niedriges HDL-C und Rauchen, bei Frauen die Prädiktoren Diabetes mellitus, Multimorbidität, hohes Alter und Rauchen berücksichtigt werden. Dafür stellt diese Studie einen Algorithmus zur Verfügung, der die oben genannten Risikofaktoren signifikanzgewichtet abfragt und Handlungsempfehlungen gibt.

Tag der mündlichen Prüfung: 01.07.2014

Erklärung

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

Verdacht auf koronare Herzkrankheit – Welche Risikofaktoren korrelieren mit dem Befund der EKG-getriggerten Myokard-Perfusions-Szintigraphie?

in der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Münster

unter der Anleitung von: Univ.-Prof. Dr. med. Michael Schäfers

1. selbstständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades vorgelegt habe.

Münster, den 24.10.2013

Effi Schröter

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
2	THEORETISCHE GRUNDLAGEN	2
2.1	PATHOPHYSIOLOGIE DER KHK	2
2.1.1	<i>Pathogenese der Atherosklerose</i>	2
2.1.2	<i>Plaquemorphologie, -anordnung und Perfusionsreserve</i>	4
2.1.3	<i>Plaqueeinstabilität und -ruptur</i>	5
2.2	RISIKOFAKTOREN DER KHK	5
2.3	RISIKOSCORES FÜR KARDIOVASKULÄRE KRANKHEITEN	9
2.4	KLINIK DER KHK	11
2.5	DIAGNOSTIK DER KHK	14
2.6	PROTOKOLL DER NUKLEARMEDIZINISCHEN KHK-DIAGNOSTIK	16
2.6.1	<i>Ergometrische Belastung</i>	17
2.6.2	<i>Pharmakologische Belastung</i>	19
2.6.3	<i>Radiopharmaka der MPS</i>	20
2.6.4	<i>Kameratechnik</i>	21
2.6.5	<i>Myokard-Perfusions-Szintigraphie</i>	23
2.7	ZIELE DIESER ARBEIT	23
3	MATERIAL UND METHODEN	25
3.1	STUDIENVORBEREITUNG	25
3.2	STUDIENPROTOKOLL	26
3.2.1	<i>Patientenvorbereitung und Durchführung der Studie</i>	26
3.2.2	<i>Protokoll für die Technetium-99m-Tetrofosmin-MPS</i>	28
3.2.3	<i>Auswertung des Bildmaterials</i>	30
3.3	STATISTISCHE AUSWERTUNG	35
3.3.1	<i>Bayes-Theorem und Prätestwahrscheinlichkeit</i>	35
3.3.2	<i>Analyseparameter</i>	35
3.3.3	<i>Statistische Analyseverfahren</i>	37
4	ERGEBNISSE	40
4.1	BESCHREIBUNG UND VERGLEICHE DER STUDIENPOPULATION	40
4.2	ERGOMETRISCHE BELASTUNG	46
4.3	VERTEILUNGSKURVEN DER UNTERSUCHUNGSPARAMETER	47
4.4	ERGEBNISSE DER MPS	48
4.5	EINFLUSSGRÖßEN AUF DEN BEFUND DER MPS	52
4.5.1	<i>Einflussgrößen auf die Stressperfusion</i>	52
4.5.2	<i>Einflussgrößen auf die Ruheperfusion</i>	55
4.5.3	<i>Einflussgrößen auf die Ejektionsfraktion</i>	57
4.5.4	<i>Einflussgrößen auf das enddiastolische Volumen</i>	61
4.5.5	<i>Einflussgrößen auf das endsystolische Volumen</i>	63
4.6	KORRELATIONEN ZWISCHEN SCORE UND BEFUND DER MPS	66
5	DISKUSSION	69
5.1	EINFLUSSGRÖßEN AUF DEN BEFUND DER MPS	69
5.2	KORRELATIONEN ZWISCHEN SCORE UND BEFUND DER MPS	76
5.3	BESCHREIBUNG UND VERGLEICHE DER STATIN-SUBGRUPPEN	77
5.4	GESCHLECHTS- UND ALTERSSPEZIFISCHE EINFLÜSSE DIE HERZFUNKTION	77
6	SCHLUSSFOLGERUNGEN	80

7	PERSPEKTIVEN	80
8	STUDIENLIMITATION	83
9	LITERATURVERZEICHNIS	85
10	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	103
11	TABELLENVERZEICHNIS	104
12	LEBENS LAUF	105
13	DANKSAGUNG	106

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AGE	Advance Glycation End-Products
AHA	American Heart Association
AP(R)	Akute Phase (Reaktion)
ASNC	American Society of Nuclear Cardiology
ASS	Acetylsalicylsäure
CAC	Calciumscore der Koronargefäße
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CDC	Centers of Disease Control and Prevention
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CRP	C-Reaktives Protein
CT	Computertomographie
EDV	Enddiastolisches Volumen
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
ESV	Endsystolisches Volumen
FRS	Framingham Risk Score
HDL-C	High-Density Lipoprotein Cholesertin
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases, 10. Revision
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LDL-C	Low-Density Lipoprotein Cholesterin
(LV)EF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MI	Myokardinfarkt
MPS	Myokard-Perfusions-Szintigraphie
MRT	Magnetresonanztomographie
NO	Stickstoffmonoxid
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OR	Odds Ratio

PAF-AH	Platelet-Activating Factor Acetylhydrolase
PCI	Perkutane Koronarintervention
PDGF	Plated-Derived Growth Factor
PON	Paraoxonase
PROCAM	Prospective Cardiovascular Münster
PY	Pack years
RF	Risikofaktor
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation
SDS	Summed Difference Score
SPECT	Single-Photon-Emission-Computed-Tomography
SSS	Summed Stress Score
VS	Versus
VLDL-C	Very Low-Density Lipoprotein Cholesterin

1 EINLEITUNG

Laut des statistischen Bundesamtes stellen Herzkreislaufkrankungen die größte Todesursachengruppe in Deutschland dar. Allein im Jahr 2010 erlag fast jeder zweite Verstorbene¹ (41,1%) einer Erkrankung dieses Formenkreises [154].

In der überwiegenden Anzahl der Fälle kommt es durch Endotheldysfunktion und atherosklerotische Veränderungen der Gefäßwand zu einer hämodynamisch relevanten koronaren Herzkrankheit (KHK). Die KHK ist somit die Hauptursache der ischämischen Herzerkrankung (ICD-10 I20-I25). Unter dem Oberbegriff „ischämische Herzerkrankung“ fallen mit 70.557 Gestorbenen im Jahr 2011 die chronisch ischämische Herzkrankheit, mit 52.113 der akute Myokardinfarkt und mit 45.428 die Herzinsuffizienz [62]. Insgesamt waren diese Erkrankungen im Jahr 2010 in 133.126 Fälle Todesursache und machten 15,5% aller Todesfälle in Deutschland aus [154].

Seit den 1980er Jahren sinkt in Deutschland, wie auch in anderen westeuropäischen Ländern, die Sterblichkeit an einer KHK. Ab dem 70. Lebensjahr liegt die Letalitätsrate eines Herzinfarktes jedoch weiterhin bei ca. 50% [107].

Nach dem Augsburger Herzinfarktregister lag der altersstandardisierte Durchschnitt für die Herzinfarktmorbidität und -mortalität zwischen 2001 und 2003 bei Männern um das 3,3-fache höher als bei Frauen. Dieses Ungleichgewicht ist in früheren Lebensjahren deutlicher (>5-fach) und gleicht sich im Alter an [154][107].

In Anbetracht dieser Zahlen sind bei Verdacht auf, bzw. bekannter KHK (ICD-10 I25.9) eine adäquate Diagnostik, eine individuelle Risikostratifizierung und angemessene Therapie von Bedeutung, um schwere Krankheitsverläufe abzuwenden und die Lebensqualität des Patienten zu verbessern.

¹ Um die Übersichtlichkeit und Lesbarkeit der Dissertation zu verbessern, wird eine geschlechtergerechte Sprache nur an den Textstellen verwendet, wo eine solche sprachliche Differenzierung von fachlich relevanter Bedeutung ist. Ansonsten impliziert das personenbezogene Maskulinum gleichzeitig auch das entsprechende Femininum.

Das vielfältige, häufig nicht eindeutige klinische Erscheinungsbild der koronaren Herzkrankheit bis hin zu einer stillen Ischämie und ihre heterogene Manifestation an den Herzkranzgefäßen verlangen größte Sorgfalt bei der Diagnostik [31]. Durch die häufig akut einsetzende Symptomatik eines Myokardinfarkts und der gravierenden Folgen (nur ca. 35% der Betroffenen erreichen rechtzeitig ein Krankenhaus), kann vielen Patienten nicht geholfen werden. Daher stehen neben der Akutbehandlung, eine zuverlässige präklinische Diagnostik, Risikoeinschätzung und Therapie der Patienten im Vordergrund [10].

2 THEORETISCHE GRUNDLAGEN

2.1 Pathophysiologie der KHK

2.1.1 Pathogenese der Atherosklerose

Libby et al. beschreibt die Atherosklerose als Zusammenspiel aus Lipoproteinoxidation und Entzündungsreaktion [98] mit vorherrschender Lokalisation in der Gefäßintima. Der Remodelingprozess um und an der Arterienwand scheint für die Plaqueentstehung und -stabilität von enormer Bedeutung zu sein [170]. Durch oxidativen Stress, d.h. einem Ungleichgewicht zwischen Bildung und Freisetzung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) und antioxidativen Schutzmechanismen können Gefäßwandstrukturen geschädigt, die Zellproliferation stimuliert [144] und der Gefäßwandtonus moduliert werden [68][18]. Eine Hauptursache für die Pathogenese der Atherosklerose ist die oxidative Modifizierung von Low Density Lipoprotein Cholesterin (LDL-C). Oxidiertes LDL-C begünstigt die Inaktivierung von endothelialen Stickstoffmonoxid (NO) und die Genexpression von Entzündungszellen. Wesentliches Merkmal und Grundvoraussetzung für die Atheroskleroseentstehung ist die endotheliale Dysfunktion, d.h. der Verlust der adäquaten Vasokonstriktion und -dilatation. Dyslipidämie (hohes Very LDL- und LDL-C), hypertonieassoziierte,

vasoaktive Mediatoren wie Angiotensin II, und proinflammatorische Zytokine, die in übermäßigem Fettgewebe produziert werden, begünstigen die Pathogenese der Atherosklerose. Sie steigern die Gefäßpermeabilität für Lipoproteine und begünstigen die Aktivierung leukozytärer und endothelialer Adhäsionsmoleküle. Die Folge ist eine gesteigerte Koagulation der beteiligten Zellen und Zellstrukturen [10].

Ein Diabetes mellitus ist neben Dys- und Hyperlipidämie ein wesentlicher Risikofaktor (RF) der Atherosklerose. Die resultierende Hyperglykämie begünstigt die Modifikation von Makromolekülen zu Advance Glycation End-Products (AGE), die eine proinflammatorische Wirkung haben. Bei Patienten mit diabetischer Stoffwechsellage ist die Bildung von ROS und Carbonylgruppen gesteigert, was zu einer verstärkten Schädigung von Gefäßwandstrukturen führt [99].

Als proinflammatorisches Molekül stimuliert oxidiertes LDL-C nicht nur die Genexpression von Entzündungszellen, sondern auch die Einwanderung von Leukozyten und Monozyten aus dem Blut, bzw. Makrophagen aus tieferen Gefäßschichten, in die Intima [131]. Makrophagen tragen ebenso wie glatte Muskelzellen LDL-C-Rezeptoren, sogenannte Scavenger receptors, auf ihrer Zelloberfläche. Über diese Rezeptoren wird oxidiertes oder acetyliertes LDL-C ins Zellinnere aufgenommen. Dadurch entstehen cholesterinreiche Fetteinlagerungen („fatty streaks“) zwischen den Zellverbänden der glatten Muskulatur [108] und Schaumzellen aus LDL-C, Makrophagen und glatten Muskelzellen [114]. Von den beteiligten Zellen werden para- und autokrin chemotoxische und mitogene Substanzen wie Wachstumsfaktoren und Zytokine ausgeschüttet, die neben der Plaqueprogression die Einwanderung glatter Muskelzellen aus der Gefäßmedia in die Intima begünstigen [99]. Die physiologischerweise ruhenden, glatten Muskelzellen der Media werden von pro-proliferativer Mediatoren, wie dem platelet-derived growth factor (PDGF), stimuliert und verändern ihren Phänotyp zu synthetisierenden Zellverbänden [148]. Sie produzieren extrazelluläre Matrixproteine wie Kollagen, elastische Fasern oder Proteoglykane [148]. Die Plaquestruktur fibrosiert [148]. Die inneren Schichten der Gefäßwand verdicken sich, der Gefäßdurchmesser nimmt ab und der Blutfluss ist verlangsamt („inward remodeling“) [170]. Ein Gegenpart des „inward remodeling“ ist das „outward

remodeling“, das sowohl eine physiologische als auch eine pathologische Antwort auf Veränderungen der Hämodynamik darstellt [13]. Erhöhte Scherkräfte an der Arterienwand sind ein endothelialer Reiz für eine verstärkte Bildung von NO. NO induziert die Apoptose von glatten Muskelzellen sowie die Bildung von Matrix-Metalloproteinasen und hemmt die Zellproliferation [170][32]. Dadurch nimmt der Gefäßdurchmesser kompensatorisch zur Lumenverkleinerung zu, so dass der Blutfluss im Idealfall unbeeinflusst bleibt („perfect outward remodeling“). Das arterielle Remodeling ist somit ein entscheidender Faktor für das hämodynamische Ausmaß der Atherosklerose.

2.1.2 Plaquemorphologie, -anordnung und Perfusionsreserve

Je nach Konfiguration der Plaquestruktur unterscheidet man zwischen konzentrischer (ca. 30% der Koronarstenosen) und exzentrischer Plaquebildung (ca. 70% der Koronarstenosen). Die konzentrische Plaquebildung beschreibt eine fixierte Koronarstenose mit konstantem Stenosegrad und dynamischem Muskeltonus in der glatten Muskulatur. Das klinische Korrelat ist eine stabile Angina pectoris.

Exzentrische Plaquestrukturen umfassen nicht die komplette Gefäßzirkumferenz. Es wechseln sich Plaqueein- und aussparungen ab. Nicht betroffene Areale können besser auf vasoaktive Reize durch Veränderungen des Gefäßdurchmessers reagieren als betroffene Areale. Das klinische Korrelat dieser dynamischen Koronarstenose ist eine variable Belastungstoleranz mit heterogener Symptomatik [135].

Veraltet erscheint die Einstufung der Koronarstenosen alleine nach ihrem morphologischen Stenosegrad [78][10][128][127]. Vielmehr sind die Perfusionsreserve und die Plaquezusammensetzung der atherosklerotisch veränderten Gefäßabschnitte relevant. So können Koronarstenosen, unabhängig ihres anatomischen Stenosegrades, eine Endotheldysfunktion und unzureichende Perfusionsreserve aufweisen und Myokardischämien begünstigen [128][127].

2.1.3 Plaqueinstabilität und -ruptur

Aus einer stabilen Plaque kann durch Einblutungen, Kalzifizierung und Apoptose von Makrophagen und Muskelzellen eine komplizierte Plaquestruktur entstehen [36]. Das „Outward remodeling“ ist mit einer Plaqueinstabilität und Plaqueruptur assoziiert [170][13][36] und lässt sich gehäuft bei Patienten mit instabiler Angina pectoris, akutem Myokardinfarkt und plötzlichem Herztod nachweisen [170][133]. Entzündungsprozesse in der Gefäßwand kurbeln die Degeneration von Kollagen und anderen Matrixproteinen an [163]. Das Risiko instabiler asymptomatischer Plaques ist erhöht.

Libby et al. bezeichnet die Atherosklerose als chronische „low grade“ Entzündung. Eine erhöhte Konzentration von Entzündungsmarkern wie C-Reaktives Protein (CRP) und Amyloid A können Indikatoren des Entzündungsprozess sein [104][99]. Die Koronarperfusion kann durch oberflächliche Thromben, die bei Plaqueeinblutungen und lumennahen Erosionen entstehen, beeinträchtigt sein.

Die Plaqueruptur äußert sich durch das klinische Bild eines akuten Koronarsyndroms. Durch den Kontakt von Kollagen, von-Willebrandt-Faktor und dem „tissue factor“, der sich im Lipidkern befindet, mit Gerinnungsfaktoren im Blut wird eine prothrombotische Kaskade in Gang gesetzt [10]. Es entsteht ein okkludierender Gefäßthrombus, der die Mehrzahl der ischämischen Herzereignisse ausmacht [10].

Neben dem Verschluss großer Herzgefäße kann die kardiale Mikrozirkulation durch kleine Plaquereste in der Blutbahn beeinflusst werden. Die Folgen sind distale Ischämien mit Verlust kontraktiler Fasern und diffuser Fibrosierung.

2.2 Risikofaktoren der KHK

Yusuf et al. untersuchte in einer Fall-Kontroll-Studie den Zusammenhang zwischen Herzinfarkten und anderen Faktoren bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt („The INTERHEART Study“) [172]. Es wurden Risikowerte kalkuliert und neun

potenzielle Risikofaktoren formuliert, die für 90% der weltweiten Herzinfarkte verantwortlich sind.

Risikofaktoren nach Relevanz und relativem Risiko für einen Herzinfarkt [172][158]:

Risiko- und Protektivfaktoren	Relatives Risiko
Dys-/Hyperlipidämie	+3,3
Aktives Rauchen	+2,9
Psychosozialer Index wie Stress	+2,7
Diabetes	+2,4
Arterielle Hypertonie	+1,9
Abdominelle Fettleibigkeit	+1,1
Täglicher Verzehr von Obst und Gemüse	-0,7
Moderater Alkoholkonsum	-0,9
Regelmäßige körperliche Aktivität	-0,9

Tabelle 1: Risikofaktoren für einen Herzinfarkt nach Relevanz und relativem Risiko (rot markierte Faktoren sind prognostisch ungünstig und grün markierte Faktoren prognostisch günstig)

Rauchen stellt neben der Hyperlipidämie den Hauptrisikofaktor der KHK, bzw. dem akuten Myokardinfarkt dar.

Laut statistischem Bundesamt sind im Jahr 2009 26% der Bevölkerung über 15 Jahre aktive Raucher und 20% Ex-Raucher [153]. Raucher haben ein 3-fach höheres Risiko einen Myokardinfarkt zu erleiden als Nichtraucher [172]. Das Risiko steigt mit zunehmendem Tabakkonsum an. Bei Nikotinabstinenz halbiert sich das Risiko, in den folgenden 2-4 Jahren [83][142]. Die Anzahl der pack years (py) gilt als bedeutendes Maß zur Abschätzung des Risikos für tabakassoziierte Folgeerkrankungen [12].

In vielen Studien wurde ein linearer Zusammenhang zwischen Serumcholesterin (LDL- und Gesamtcholesterin) und kardiovaskulärem Risiko belegt [50]. Von erhöhten Lipidwerten spricht man ab einem Gesamtcholesterin von >240 mg/dl und einem LDL-C > 160mg/dl [41]. Es gibt derzeit keine definierten Zielwerte für die Blutkonzentration von Triglyzeride und High-Density-Lipoprotein-Cholesterin

(HDL-C), jedoch sind Werte von >150 mg/dl, bzw. <40 mg/dl (<45 mg/dl bei Frauen) als Marker für ein erhöhtes KHK-Risiko akzeptiert [83]. Der Gesamtcholesterin/HDL-C-Quotient dient als besonders prädiktiver Marker der Risikoeinschätzung einer KHK.

Nissen et al. zeigte, dass eine intensive lipidmodulierende Therapie in hohen therapeutischen Dosen, der Atheroskleroseentstehung und Atheromprogression entgegenwirkt [122]. Unabhängig von der eingesetzten Substanz begünstigt eine Reduktion des LDL-C um 1 mmol/L (38,7 mg/dl) das Risiko schwerer koronarer Ereignisse um 22% [29] und das 5-Jahres-Risiko an einer Kreislauferkrankung zu sterben um 21% [83]. Aus diesem Grund orientieren sich lipidsenkende Maßnahmen in erster Linie an der LDL-C Konzentration im Blut. Die empfohlenen Zielwerte für LDL-C liegen bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko bei <70 mg/dl oder $\geq 50\%$ Reduktion zum Ausgangswert, bei hohem Risiko bei <100 mg/dl und bei Patienten mit moderatem Risiko bei <115 mg/dl [50].

Es bleibt jedoch ein erhöhtes Restrisiko bei fortbestehender Dyslipidämie von HDL-C, Triglyzeriden und VLDL-C bestehen.

In einigen Studien wurden über die atheroprotektive Wirkung von HDL-C Partikeln diskutiert. Die Hauptwirkung des Lipoproteins ist der Cholesterinrücktransport aus der Peripherie zur Leber. Über den hepato-intestinalen Kreislauf wird überschüssiges Cholesterin über die Gallensäuren ausgeschieden. HDL-C-Partikel zeigen eine große Heterogenität in ihrer Struktur, ihrem intravaskulären Metabolismus und ihrer antiatherogenen Funktion auf [90]. Von großer Bedeutung für die Pathogenese der Atherosklerose ist die antiinflammatorische und antioxidative Wirkung des „small dense HDL3“ [90] sowie HDL assoziierter Enzyme wie apoA-I, Paraoxonase (PON) und Platelet-Activating Factor Acetylhydrolase (PAF-AH) [117]. HDL-(Sub-)Partikel haben eine protektive Wirkung auf das Gefäßendothel, modulieren den Immunhaushalt [123][129] und wirken anti-thrombotisch sowie anti-infektiös [25][97]. HDL-C hat einen regulatorischen Einfluss auf den Glukosestoffwechsel und eröffnet neue Therapieoptionen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 [47].

Das antiinflammatorische Potenzial zeigt sich in einer Reduktion des Cholesteroleinstroms in die Arterienwand, der Blockade der oxidativen Modifikation von LDL-C, bzw. der Inaktivierung oxidierter Phospholipide an Zellen, Arterienwand und LDL-C Partikeln. Das Ausmaß der protektiven Wirkung des HDL-C ist von seiner Konzentration im Blut abhängig. Niedrige Blutwerte sind mit einer geringeren Wirkpotenz assoziiert [90].

Die antiatherogene Wirkung des HDL-C ist bei Patienten mit Stoffwechselstörungen (Diabetes, metabolisches Syndrom) durch reversible Strukturmodifikationen reduziert [90][92]. Laut Lamarche et al. gibt es eine dynamische Interaktion zwischen Triglyzeriden und der Konzentration von HDL-C im Blut. Möglicherweise beeinträchtigen erhöhte Triglyzeridkonzentrationen die Stabilität und die Plasmazirkulationszeit von HDL-C [90][117]. Die große Anzahl an Patienten mit koronarer Herzkrankheit, trotz normaler LDL-C- und HDL-C-Werte im Blut, wirft Fragen über weitere Funktionselemente des Lipoproteins, bzw. seiner assoziierten Enzyme auf. Van Lenten et al. berichtet, dass HDL-C unter der akuten Phase Reaktion (APR) seine antiinflammatorische Wirkung ablegt und proinflammatorische Eigenschaften annimmt [162]. Das Akute-Phase-HDL (AP-HDL) verhindert nicht, sondern begünstigt die Monozyteneinwanderung in die Arterienwand. Auch die antioxidative Wirkung von HDL assoziierten Enzymen, wie Paraoxinase und PAF-AH, geht in der Akuten-Phase-Reaktion verloren [162]. Die akute Entzündungsantwort kann chronifizieren [117], wobei HDL-C und die HDL assoziierten Enzyme ihre proinflammatorischen Eigenschaften beibehalten.

Hinweisgebend auf chronische Entzündungsprozesse ist ein erhöhtes C-reaktives Protein. Bisher zählt CRP noch zu der Klasse III-Risikofaktoren, deren Effizienznachweis noch nicht vollständig gesichert ist. Nach aktueller Studienlage gewinnt die Mitberücksichtigung des CRPs aber immer mehr an Bedeutung [162].

Der Diabetes mellitus ist ein bedeutender Risikofaktor der KHK. Anand et al. ermittelte in einer Studie bei Patienten mit asymptomatischem und unkompliziertem Diabetes den Calciumscore der Koronargefäße (CAC). In 46,3% der Fälle fand er deutliche Verkalkungen [6] als morphologisches Korrelat komplizierter Plaquestrukturen.

Nach der Interheart Studie sind Diabetes und Hypertonie stärkere Risikofaktoren für Frauen als für Männer. Es ist jedoch zu beachten, dass die meisten Frauen mit Diabetes und/oder Hypertonie um eine Dekade älter sind als betroffene Männer.

Bei jüngeren Patienten haben Dyslipidämie, Rauchen, Diabetes und Hypertonie einen stärkeren relativen Einfluss auf das Risiko für einen akuten Myokardinfarkt als bei älteren Patienten [172].

Neben Risikofaktoren gibt es Protektivfaktoren der Atherosklerose, die auch eine geschlechter- und altersspezifische Gewichtung haben. Wesentliche Protektivfaktoren sind laut INTERHEART-Studie körperliche Bewegung und moderater Alkoholkonsum (3x pro Woche), deren protektiver Einfluss bei Frauen stärker als bei Männern ausgeprägt ist [172].

Mangelnde körperliche Bewegung ist ein häufiges Phänomen im Alter und ist mit einer Vielzahl von anderen Erkrankungen assoziiert. Im bundesweiten Durchschnitt erreichen nur 23% der Männer und 20% der Frauen das vom US-amerikanischen Centers of Disease Control and Prevention (CDC) empfohlene Aktivitätsniveau: 30 Minuten körperliche Ertüchtigung an 5 Tagen der Woche. Hierbei sollen Atemfrequenz und Schweißproduktion ansteigen [136]. Insgesamt treiben nur ca. 20% der Menschen über 70 Jahren mehr als 1h/Woche Sport [142]. Ein weiterer kardioprotektiver Faktor ist der tägliche Verzehr von Obst und Gemüse, der zu einer relative Risikoreduktion von 30% führt [172].

2.3 Risikoscores für kardiovaskuläre Krankheiten

Für die präklinische Diagnostik und Risikostratifizierung sind epidemiologische Scores wie Framingham-Risk-Score (FRS), PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster), Diamond Forrester Score und European Heart SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) der European Society of Cardiology (ESC) entwickelt worden.

Der Framingham-Risk-Score schätzt das 10-Jahres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen wie KHK, Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit

oder Herzinsuffizienz ein. Die Risikoscores sind nach Geschlecht aufgeteilt und umfassen Alter, Gesamtcholesterin, HDL-C, systolischen Blutdruck (unter Therapie), Diabetes mellitus und Rauchen [164].

Der PROCAM Risikoscore sagt das Risiko für einen Myokardinfarkt oder plötzlichen Herztod voraus. Er orientiert sich an den Prädiktoren Alter, LDL-C, HDL-C, Triglyzeride, Rauchen, systolischer Blutdruck, positive Familienanamnese für einen frühzeitigen Myokardinfarkt und Diabetes mellitus [164].

Der Diamond Forrester Score errechnet die Wahrscheinlichkeit einer koronaren Herzerkrankung bei Patienten mit Brustschmerzen. Neben Alter und Geschlecht werden typische, atypische und untypische pektanginöse Beschwerden erfasst [43][164].

In einer prospektiven Studie zeigte sich, dass das KHK-Risiko in Deutschland geschlechtsunabhängig nach Framingham deutlich zu hoch eingestuft und um 50-100% überschätzt wird [76][88]. Um die Genauigkeit der Riskoscores zu verbessern, werden von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie Risikotabellen etabliert, die speziell auf das KHK-Risiko in europäischen Ländern mit ihren nationalen und regionalen Unterschieden abgestimmt sind. Der European Heart SCORE schätzt das individuelle 10-Jahres-Risiko, an einer kardiovaskulären Krankheit zu sterben, ab. Hierzu werden Alter, Geschlecht, Rauchen, systolischer Blutdruck, Gesamtcholesterinkonzentration und ggf. HDL-C erfasst und nach ihrem kardiovaskulären Risiko gewichtet [51].

Eine Studie von Versteylet al. zeigt, dass Framingham und SCORE in ihrer Fähigkeit eine KHK vorherzusagen miteinander vergleichbar und zuverlässiger als PROCAM und Diamond Forrester sind [164]. Patienten, die im Verlauf der Studie ein kardiales Ereignis hatten, werden jedoch nach Framingham zu einem geringeren Anteil der Hochrisikogruppe zugeordnet als nach PROCAM [164]. Patienten ohne Hinweis auf KHK stuft Framingham jedoch genauer als die anderen Scores ein: Framingham (62%), PROCAM (48%), SCORE und Diamond Forrester (47%) [164].

Die Studienergebnisse zeigen exemplarisch, dass traditionelle präklinische Risikoklassifikationen ungenau sein können und in einigen Fällen, eine erweiterte

Herzdiagnostik und die Suche nach verbesserten Algorithmen von großer Bedeutung sind.

2.4 Klinik der KHK

Das Leitsymptom der KHK ist die stabile Angina pectoris (AP). Weitere klinische Ausprägungsformen sind [5]:

- stille Myokardischämie
- akutes Koronarsyndrom (ACS)
- instabile AP
- akuter Myokardinfarkt (MI) mit plötzlichem Herztod oder folgender ischämischer Herzkrankheit

Ursächlich für die Klinik einer KHK ist eine Dysbalance zwischen myokardialem Sauerstoffbedarf und -verbrauch [57]. Bei Patienten mit KHK ist in der Regel die Sauerstoffextraktion bereits in Ruhe erschöpft. In Belastungssituationen wird die myokardiale Sauerstoffversorgung durch Gefäßdilatation angepasst. Durch Endotheldysfunktion und reduzierter Perfusionsreserve atherosklerotisch veränderter Gefäße kommt es jedoch zu einer relativen Minderperfusion des Gewebes [55][128]. Das typische klinische Korrelat der Myokardischämie ist die Angina pectoris.

Laut Leitlinien der European Society of Cardiology beschreibt die Angina pectoris (Synonym: Stenokardie = „Herzenge“) einen linksthorakalen Brustschmerz mit möglicher Ausstrahlung in den linken Arm und/oder ins Epigastrium, in den Hals- und Kieferbereich und in die obere Rückenpartie [57]. Neben der Schmerzlokalisierung spielen -charakter, -dauer und Auslösefaktoren eine Rolle. Meist wird ein spannend drückender Schmerz beschrieben, der jedoch auch brennend und reißend sein kann [57].

In keinem Fall sollte von der Schmerzintensität auf das Ausmaß der Koronarstenose geschlossen werden. Starke Schmerzen können große Stenoseherde imitieren und gravierende Ischämieareale können keine wesentliche

Symptomatik zeigen. In den meisten Fällen dauern die Beschwerden nur wenige Minuten und lassen sich durch die Gabe von Nitroglycerin beheben.

Auslösefaktoren können emotionaler und physischer Stress, schnelle Temperatur- und Klimawechsel, schwerverdauliche Speisen und tageszeitliche Veränderungen der Gerinnungsaktivität sein. Die meisten (letalen) Herzinfarkte treten am Morgen, bzw. den ersten drei Stunden nach dem Aufstehen auf [171].

Es werden drei Typen von Brustschmerz unterschieden: typische AP, atypische AP und nicht kardialer Brustschmerz [60][42][75]. Die typische AP ist definiert als charakteristischer retrosternaler Schmerz oder Unbehagen mit einer bestimmten Dauer, ausgelöst durch körperliche Belastung oder emotionalen Stress und limitierbar durch Ruhe oder Nitroglyceringabe. Treffen nur zwei der drei genannten Kriterien zu, spricht man von einer atypischen Angina pectoris. Bei einem nicht kardialen Brustschmerz tritt nur eines oder keines der typischen pektanginösen Kriterien auf.

Die thorakalen Schmerzen der stabilen Angina pectoris treten unter definierten Bedingungen auf, d.h. sie sind reproduzierbar. Der Schmerzcharakter ist meist gleichartig unangenehm und eskaliert nicht. Die stabile Angina pectoris ist in ihrer Dauer begrenzt und lässt sich durch Nitroglyceringabe beenden.

Es ist sinnvoll, Patienten mit stabiler Angina pectoris, nach Klassifikationskriterien der Canadian Cardiovascular Society (CCS) einzuteilen [57]:

Grad	Symptome
0	stumme Ischämie
I	keine Angina bei normaler Belastung, jedoch bei starker, anhaltender oder schneller Belastung
II	Angina mit mäßiggradiger Beeinträchtigung bei normaler Belastung, z.B. beim Treppensteigen oder schnellem Gehen
III	Angina mit deutlicher Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit, z.B. Beschwerden bei längeren Spaziergängen oder normaler Haushaltstätigkeit
IV	keine Aktivitäten ohne anginöse Beeinträchtigung möglich

Tabelle 2: Klassifikationskriterien einer stabilen Angina pectoris nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS) [57]

Anders als die stabile AP zeigt die instabile AP ein heterogenes Erscheinungsmuster [135]. Sie kann ohne Vorboten in Ruhe (Ruhe-Angina) und aus völliger Beschwerdefreiheit auftreten (de-novo Angina). Zeigt sie eine deutliche Zunahme ihrer Frequenz, Dauer und Intensität, wird sie als Crescendo Angina bezeichnet. Meist dauern die Beschwerden länger und lassen sich nicht durch Ruhe oder Nitroglyceringabe beheben. Die instabile Angina pectoris hat als morphologisches Korrelat bereits stumme ischämiebedingte Defekte in der Herzmuskulatur und geht in 20% der Fälle in einen akuten Myokardinfarkt mit entsprechender Klinik über [135].

Ein akuter Myokardinfarkt kann sich in 30% der Fälle auch ohne Vorboten pektanginöser Beschwerden als Erstmanifestation der koronaren Herzkrankheit ereignen [135].

Eine Luftnot in Ruhe und unter Belastung ist ein weiteres typisches Zeichen der koronaren Herzkrankheit. Angina pectoris und Luftnot können zeitgleich oder unabhängig voneinander auftreten.

In einigen Fällen, insbesondere bei Diabetikern oder älteren Patienten, kann eine ischämische Koronarstenose aufgrund einer polyneuropathischen Erkrankung auch keinerlei Symptome zeigen („silent myocardial ischemia“) [118].

Auch gibt es geschlechterspezifische Unterschiede in der Symptomatik. Frauen zeigen häufiger atypische AP-Beschwerden, Rücken- oder Bauchschmerzen, Luftnot und asymptomatische präklinische Verläufe [107]. So wurde vom American College of Cardiology angegeben, dass 64% der Frauen, die an einem plötzlichen Herztod verstarben, zuvor keine typischen Symptome einer KHK zeigten (versus 50% bei Männern) [26].

2.5 Diagnostik der KHK

Das Augenmerk dieser Arbeit richtet sich auf Patienten mit Verdacht auf eine KHK. Daher wird im Folgenden das diagnostische Spektrum auf dieses Patientenkollektiv fokussiert.

Basisdiagnostik

Nach den derzeit gültigen Leitlinien sollte zu Beginn einer Untersuchung eine genaue Anamnese über Risikofaktoren, Symptomatik und körperliche Belastungsfähigkeit des Patienten erfolgen, um eine präklinische Risikoeinschätzung formulieren zu können [45][55][44]. Zur Basisdiagnostik gehören neben körperlichen und technischen Untersuchungen, wie Herzauskultation, Größe/Gewicht und Ruhe-Elektrokardiogramm (EKG) auch eine laborchemische Untersuchung. Empfohlene Laborparameter bei stabiler Angina pectoris sind [57]:

- Nüchtern Lipidprofil (Gesamtcholesterin, LDL-C, HDL-C, Triglyzeride)
- Nüchtern Blutzucker
- Kleines Blutbild, Hämoglobin und Thrombozyten
- Kreatinin

Belastungs-EKG

Nach der nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) sollte ein Belastungs-EKG bei Patienten mit einer mittleren Prättestwahrscheinlichkeit (10-90%) für eine KHK aufgrund von Alter, Geschlecht und klinischer Symptomatik gemacht werden [45]. Zu beachten ist der geschlechtsspezifische Unterschied in Sensitivität und Spezifität des Belastungs-EKG. Bei weiblichen Patienten ist die diagnostische Aussagekraft des Belastungs-EKG oft eingeschränkt [64]. Gründe hierfür sind eine unzureichende Ausbelastung und unspezifische ST-Strecken-Veränderungen. Um eine verspätete Erstdiagnose bei Frauen zu vermeiden, sollten frühzeitig bildgebende Verfahren eingesetzt werden [167][64].

Kardiale Bildgebung

Nach der nationalen Versorgungsleitlinie sind bildgebende Verfahren, wie die Stressechokardiographie, die Myokard-Perfusions-Szintigraphie (MPS) und die Magnetresonanztomographie (MRT) nicht-invasive Untersuchungsmethoden, die primär:

- bei nicht interpretierbarem Ruhe-EKG Befund (Linksschenkelblock, Schrittmacher, WPW-Syndrom, linksventrikulärer Hypertrophie, Digitalis-Medikation mit ST-Senkungen >1 mm oder allgemeine ST-Senkungen >1 mm)
- bei körperlich nicht belastbaren Patienten mit Indikation einer pharmakologischen Stresstestung
- bei fraglichem Belastungs-EKG-Befund

angewendet werden [45].

Zeigen Stressechokardiographie oder MPS einen unauffälligen Befund, liegt die Ereignisrate eines „harten“ kardiovaskulären Ereignisses, wie Myokardinfarkt oder Tod bei <1% [55].

Echokardiographie und MRT

Echokardiographie und MRT untersuchen die Herzfunktion, bzw. Herzmorphologie. Eine Myokardischämie oder Narbengewebe zeigen sich beispielsweise durch regionale/globale Wandbewegungsstörungen oder eine pathologische Ventrikelfunktion [91].

Koronarangiographie und Fraktionelle Fluss Reserve (FFR)

Bei einem pathologischen Bildgebungsbefund und/oder bei Hochrisikopatienten mit einer Prätestwahrscheinlichkeit für eine Ischämie bedingte KHK von >90%, sollte eine invasive Koronarangiographie mit der Möglichkeit einer therapeutischen Intervention erfolgen (Perkutane Koronarintervention, PCI) [44]. Mithilfe der Koronarangiographie können Koronarstenosen diagnostiziert und zwischen Ein- oder Mehrgefäßerkrankungen mit umschriebener oder diffuser

Plaquerzeugung unterschieden werden. Die Koronarangiographie ist Diagnostikmethode der Wahl, um die Indikation einer Ballon-Angioplastie und/oder eines Stents zu stellen [160][159]. Eine diagnostische Erweiterung ist die FFR als Index der Funktionsreserve einer Koronarstenose [127]. Sie berechnet sich aus der Differenz des maximalen Blutflusses vor und hinter der Stenose [127]. Die FFR erlaubt die Beurteilung der Perfusionreserve, was insbesondere in Gefäßen mit koronarangiographisch geringem bis mäßigem Stenosegrad eine therapeutische und prognostische Relevanz hat [128][14][127][159]. Zusammenfassend verknüpft die moderne Koronarangiographie die Beurteilung von Plaqueanatomie und koronarer Flussreserve. Sie stellt zudem eine wichtige Diagnostik und Interventionsmöglichkeit dar.

Computertomographie (CT)

Die Messung des Koronarkalks in der CT optimiert, insbesondere als kombinierte SPECT/CT (Single-Photon-Emission-Computed-Tomography), die individuelle Risikostratifizierung [28][130]. Bisher gehört diese Untersuchungstechnik jedoch noch nicht zur Standarddiagnostik der KHK.

2.6 Protokoll der nuklearmedizinischen KHK-Diagnostik

Die standardisierte KHK-Diagnostik in der Nuklearmedizin umfasst ergometrische und pharmakologische Belastungsverfahren, Perfusionsradiopharmaka, eine spezielle Kamertechnik mit der Möglichkeit einer EKG-getriggerten Bildakquisition, sowie die Differenzierung der Perfusionreserve in Ruhe und unter Belastung in der MPS.

2.6.1 Ergometrische Belastung

Durch die ergometrische Belastung steigen das Herzzeitvolumen, sowie der myokardiale Sauerstoffbedarf und -verbrauch an. Regulatorisch kommt es idealerweise zu einer Gefäßdilatation und Mehrdurchblutung des Myokards. So hat ein Belastungstest das Ziel, die koronare Perfusionsreserve zu untersuchen und ggf. eine myokardiale Ischämie darzustellen.

Orientierend an den Leitlinien zur Ergometrie der deutschen Gesellschaft für Kardiologie, können Medikamente, wie Beta-Blocker, Nitrate, Digitalis und Calciumantagonisten, die Aussagekraft einer Belastungsuntersuchung deutlich beeinflussen [64][161]. Beta-Blocker beispielsweise senken die maximal erreichbare Herzfrequenz und den Blutdruck, so dass der Sauerstoffverbrauch im Myokard gesenkt wird [161][64]. Daher sollten sie, unter Berücksichtigung der klinischen Verfassung des Patienten, je nach Halbwertszeit ca. 24-48 Stunden vor der Untersuchung abgesetzt werden [161]. Unter Digitalispräparaten kann es zu ST-Streckensenkungen kommen, die ischämisch bedingte Endstreckenveränderungen maskieren können [161][64].

Die Ableitung der elektrischen Ströme während der Belastung erfolgt über ein 12-Kanal-EKG. Es werden neben der Herzperfusion auch andere diagnostisch und prognostisch relevante Parameter wie körperliche Belastungsfähigkeit, kardio-pulmonale Leistungsfähigkeit, Kreislaufadaptation, Symptomatik und Arrhythmien erfasst [100].

Laut der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zählen folgende Faktoren zu den absoluten und relativen Abbruchkriterien eines ergometrischen Untersuchungsprotokoll [161]:

Absolute Abbruchkriterien

- ST-Strecken-Senkung >3 mm, ST-Strecken-Hebung >1 mm
- Blutdruckabfall bei der Ergometrie >10 mmHg (Vergleich zum Ausgangs-Blutdruck) mit Zeichen einer myokardialen Ischämie (Angina pectoris, ST-Senkung)
- Mäßige bis schwere Angina pectoris, schwere Dyspnoe oder Erschöpfung des Patienten
- Symptome einer Minderperfusion (Zyanose)
- Anhaltende ventrikuläre Tachykardie (Dauer >30 Sekunden)
- Technische Probleme

Relative Abbruchkriterien

- Hypertensive Fehlregulation (systolischer Blutdruck 230 bis 260 mmHg, diastolischer Blutdruck >115 mmHg)
- Blutdruckabfall >10 mmHg (Vergleich zum Ausgangs-Blutdruck) ohne Zeichen einer myokardialen Ischämie
- EKG Veränderungen wie Polymorphe Extrasystolie, Paare (2 konsekutive VES), Salven (≥ 3 konsekutive VES), Supraventrikuläre Tachykardien, Bradyarrhythmien
- Auftreten von Leitungsstörungen (höhergradiger AV-Block, Schenkelblock)
- Geringe Angina pectoris

Die Untersuchung erfolgt mit dem Ziel einer mindestens submaximalen ergometrischen Ausbelastung. Submaximal ausbelastet ist jeder Patient, der $\geq 85\%$ seiner altersabhängigen maximalen Herzfrequenz ($0,85 \times (220 - \text{Alter})$) bei einer Standardabweichung von 10-12 Schlägen pro Minute [161] und somit einen diagnostisch relevanten Ergometrie-Endpunkt erreicht [167]. Bei Nicht-Erreichen der submaximalen Herzfrequenz, wird die körperliche Belastung bis zum

Auftreten klinischer Ischämiezeichen (Angina pectoris) oder objektivierbaren Zeichen einer Belastungsgrenze (Dyspnoe und ST-Strecken-Senkungen) durchgeführt [95]. Alternativ kommt eine pharmakologische Belastung in Betracht.

ST-Strecken-Senkungen sind elektrokardiographische Korrelate einer „Innenschichtischämie“ [69]. Das Koronarsystem verläuft subepikardial, daher beeinflussen hämodynamisch wirksame Koronarstenosen in der Regel zuerst die Durchblutung des Endokards [69].

2.6.2 Pharmakologische Belastung

Alternativ kann die Herzbelastung auch pharmakologisch mit Adenosin durchgeführt werden. Es wirkt vasodilatatorisch über A_{2a} -Rezeptoren im nicht-stenotisierten Gefäßbett [100]. Um den Druckabfall über der Gefäßstenose zu kompensieren sind poststenotische Gefäßabschnitte autoregulatorisch maximal dilatiert [100]. Daher zeigt Adenosin hier keine perfusionssteigernde Wirkung [100]. Das Radiopharmakon reichert sich in den vitalen Myokardzellen an. Minderdurchblutete poststenotische Areale hingegen zeigen nur eine geringe bis ausbleibende Traceranreicherung. Adenosin führt, im Gegensatz zu einer ergometrischen Belastung, zu keinem bedeutenden Anstieg des myokardialen Sauerstoffverbrauches [100]. Aufgrund der kurzen Wirkdauer von Adenosin (Plasma-HWZ <2s) gilt dessen Einsatz insgesamt als risikoarm und gut steuerbar [100]. Es können jedoch unerwünschte Wirkungen wie Bronchospasmus, Hypotonie, Sinusbradykardie und AV-Block auftreten. Die Inzidenz schwerer Nebenwirkungen wie Myokardinfarkt liegt bei <0,02% [113].

Regadenoson stellt als selektiver A_{2a} -Agonist mit geringerer Nebenwirkungsrate, eine Alternative zu Adenosin dar [100]. Es wird insbesondere bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen (Asthma bronchiale und COPD) empfohlen [100].

2.6.3 Radiopharmaka der MPS

Zu den gängigen Perfusionsradiopharmaka gehören ^{99m}Tc -Technetium-6,9-bis(2-ethoxyethyl)-3,12-dioxa-6,9 diphosphatetradecane (^{99m}Tc -Tetrofosmin, TETRO), ^{99m}Tc -Technetium-2-methoxy-isobutyl-isonitrile (^{99m}Tc -Sestamibi, MIBI) und Thallium-201-Chlorid (^{201}Tl -Chlorid) [126]. Alle drei akkumulieren nach intravenöser Injektion in der Myokardzelle und ermöglichen eine Differenzierung zwischen gesunder Muskulatur, Narbe und Ischämie. Ihr Aktivitätssignal ist kein isoliertes Spiegelbild der Myokarddurchblutung, sondern ist gleichermaßen von den transmembranen Transporteigenschaften bzw. der mitochondrialen Akkumulation in den Herzmuskelzellen abhängig.

Das Kalium-Analog ^{201}Tl -(Chlorid) wird über die Na^+/K^+ -ATPase in die Myokardzelle aufgenommen, verlässt den Herzmuskel wieder nach kurzer Zeit und reichert sich in peripheren Organen wie Leber, Niere, Magen-Darm-Trakt und Muskulatur an. Nach 3-4 Stunden kommt es zu einer Neuverteilung des Radiopharmakons ins Myokard. Durch dieses Verteilungs- und Verfügbarkeitsmuster von ^{201}Tl können Ruhe- und Stressaufnahme nur nach einer Injektion erfolgen: Unmittelbar nach der Injektion erfolgt die Akquisition unter Stressbedingungen, nach 3-4 h wird die Perfusion in Ruhe aufgezeichnet [139]. Die Nachteile von ^{201}Tl gegenüber ^{99m}Tc sind die längere Halbwertszeit (HWZ: 73h vs. 6h), Schwächungsphänomene, die stärker ausgeprägt sind und die höhere Strahlenexposition (17 mSv vs. 7 mSv). Dank der günstigen strahlenphysikalischen Eigenschaften von ^{99m}Tc können bei geringer Strahlenexposition des Patienten höhere Aktivitätsmengen verabreicht werden. Das Ergebnis ist eine bessere Count Statistik und eine überlegende Bildqualität. Nachteilig ist die stärkere hepatische und gastro-intestinale Anreicherung von ^{99m}Tc -Perfusions-Radiopharmaka, wodurch es zu Überlagerungsartefakten der umliegenden Organe bei der Bildakquisition kommen kann.

^{99m}Tc -markierte Tracer werden passiv in die Herzmuskelzelle aufgenommen und adherieren an den Mitochondrien, verbleiben dort also nach der Injektion. Für eine kombinierte Ruhe-/Stressuntersuchung müssen zwei Tracerinjektionen erfolgen,

die anschließende SPECT-Aufzeichnung erfolgt später als bei einer ^{201}Tl Injektion, d.h. nach einer Latenz von mindestens 15 Minuten.

2.6.4 Kamertechnik

Single-Photon-Emission-Computed-Tomography (SPECT)

Im Gegensatz zur früheren planaren myokardszintigraphischen Aufnahmetechnik, ermöglicht die SPECT eine dreidimensionale überlagerungsfreie Aufnahme des linken Herzventrikels. Der rechte Ventrikel lässt sich aufgrund seiner geringeren Muskelmasse szintigraphisch schlecht darstellen [19].

1-3 Detektorköpfe einer rotierenden Gammakamera erfassen die Aktivität des injizierten Radiotracers im Patienten. In multiplen Projektionswinkeln in einem Bereich von 180° (1- bis 2-Kopfsysteme) oder 360° (3-Kopfsysteme) werden bei der nicht-EKG getriggerten SPECT-Akquisitionen in jedem Projektionswinkel die radioaktiven Ereignisse erfasst und zu einem statischen Bild aufsummiert. Die EKG-getriggerte SPECT hingegen bietet, nach den Phasen des Herzzyklus, die Möglichkeit der dynamischen Bildakquisition.

EKG-Triggerung und linksventrikuläre Funktionsparameter

Seit den späten 1980er Jahren hat die EKG-getriggerte MPS Eingang in die nuklearmedizinische Methodik gefunden. Heute stellt sie leitliniengerecht den aktuellen Stand der Myokard-Perfusions-Szintigraphie dar [100].

Sie ermöglicht in einer einzigen Untersuchung, ohne signifikanten Mehraufwand, die Beurteilung der Perfusion sowie die Messung linksventrikulärer Funktionsparameter wie linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF²), enddiastolische und endsystolische Volumina (EDV und ESV), regionale Wandbewegung und systolische Wandverdickung [134].

Eine EF von $>50\%$ gilt – abhängig vom individuellen Normalkollektiv für eine Methode - als Referenz [111]. Zwischen $40\text{-}50\%$ befindet sich ein Graubereich.

² Im Textverlauf häufig nur als EF angegeben.

Werte $\geq 45\%$ gehen mit einer jährlichen Mortalitätsrate von $< 1\%$ /Jahr einher [146]. Fällt die EF auf $< 40\%$ und steigt sie unter Belastung nicht an, sind dies Zeichen einer ventrikulären Funktionsstörung als Folge einer Myokardischämie [140]. Dieses myokardiale Stunning kann auch noch längere Zeit nach ergometrischer und pharmakologischer Belastung auftreten und korreliert mit dem Ausmaß der Ischämiebelastung [100][39].

Hat der Patient eine normale EF, zeigt aber Zeichen einer Herzinsuffizienz wie z.B. Dyspnoe, kann eine diastolische Herzinsuffizienz vorliegen. Ein EDV von > 120 ml gilt als pathologisch [146]. Mögliche Risikofaktoren für eine diastolische Dysfunktion sind Alter, Hypertonie und das weibliche Geschlecht [82].

Ein weiterer linksventrikulärer Funktionsparameter ist das ESV. Werte ≤ 70 ml haben ein jährliches Risiko für ein letales Herzereignis von $< 1,2\%$. Ein ESV > 70 ml, das zusammen mit einer gestörten Herzdurchblutung auftritt, erhöht das Risiko für einen Herztod auf $8,2\%$ /Jahr [146].

Irreversible Perfusionsdefizite in Infarktarenalen können dank EKG-Triggerung zuverlässig von Abschwächungsartefakten des umliegenden Weichgewebes (z.B. linke Brust, abdominales Fettgewebe und linke Diaphragmahälfte) abgegrenzt werden [134][124][40]. Ein infarktinduziertes Perfusionsdefizit korreliert mit einer gestörten linksventrikulären Funktion, artefizielle Perfusionsstörungen hingegen zeigen keine Funktionseinbußen. Dank der EKG-getriggerten MPS lässt sich bei Frauen die hohe Rate falsch positiver Befunde reduzieren [156].

Das Prinzip der EKG-Triggerung ist die zeitgleiche Messung des Herzzyklus (R-R-Intervall) und der radioaktiven Zerfallsrate. Die Aufnahme beginnt mit der R-Zacke im EKG. Jede R-Zacke stellt das Ende der Diastole dar. Ein Herzzyklus ist in multiple Gates (sog. Zeitfenster) unterteilt, die alle gleicher Dauer sind. Die Anzahl der Zerfallsprodukte je Gate wird über mehrere Herzzyklen aufgenommen und aufsummiert. Am Ende jeder Akquisition liegt für jedes Gate ein separater Projektionsdatensatz vor, der rekonstruiert werden kann. In der klinischen Routine wird der Herzzyklus in 8 Frames (sogenannte Datenübertragungsblöcke) gemessen, was sich als bester Kompromiss aus Dauer der Aufnahme, zeitlicher

Auflösung des Herzzyklus und Zählstatistik der Einzelbilder herausgestellt hat [134][124].

2.6.5 Myokard-Perfusions-Szintigraphie

Die MPS hat, insbesondere in der Frühdiagnostik der KHK, einen hohen Stellenwert, da pathophysiologisch eine reduzierte Myokardperfusion vor Funktionsdefiziten, wie Wandbewegungsstörungen oder einer reduzierten Ejektionsfraktion, auftritt. Die Aktivitätsverteilung des Radiopharmakons ist das Spiegelbild der Myokardperfusion und Myokardzellvitalität.

Durch die Verknüpfung von Ruhe- und Stressakquisition ist es möglich, eine reversible, reduzierte Perfusionsreserve von irreversibel durchblutetem Narbengewebe zu unterscheiden.

Ein normaler Befund in der szintigraphischen Bildgebung ist prognostisch gut. Hier liegt, nach epidemiologischer Studienlage, das Auftreten eines koronaren Ereignisses bei $<0,4\%$ /Jahr [67][166].

2.7 Ziele dieser Arbeit

In Anbetracht der Häufigkeit (un-)vermeidbarer kardiovaskulärer Erkrankungen in der Bevölkerung, die durch eine Vielzahl an Risikofaktoren hervorgerufen werden, ist es stets eine große Herausforderung, das individuelle Risiko adäquat einzuschätzen.

In dieser Studie wird, durch umfangreiche Korrelationsanalysen, der Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren mit dem Befund der EKG-getriggerten MPS untersucht. Darüber hinaus werden alle Patienten nach ihrem European Heart SCORE in Risikogruppen eingeteilt. Es soll analysiert werden, inwieweit die Risikoklassifizierung, mit normalen, bzw. pathologischen Untersuchungsergebnissen assoziiert ist.

Diese Studie hat das Ziel, den Einfluss von Risikofaktoren auf die Prätestwahrscheinlichkeit vor einer MPS zu untersuchen. Patienten mit einem signifikanten kardiovaskulären Risiko, für die eine weiterführende MPS indiziert ist, sollen, im klinischen Arbeitsalltag, auf schnellem und einfachem Weg erkannt werden. Optimalerweise sollen dadurch in Zukunft Zeit und Kosten eingespart, die „false positive“-Rate, sowie die Untersuchungsbelastung des Patienten gesenkt werden.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Studienvorbereitung

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster am 07.04.2009 genehmigt (Aktenzeichen 2008-564-f-S). Die Studiendaten wurden zwischen dem 17.08.2009 und dem 30.01.2012 in der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Münster erfasst.

Einschlusskriterien der Studienteilnahme:

- Alter >18 Jahren
- Untersuchungsindikation: Verdacht auf koronare Herzkrankheit
- Vollständige Anamnese- und Untersuchungsbögen
- Schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme

Ausschlusskriterien der Studienteilnahme:

- Akutes Koronarsyndrom
- Bekannte ischämische Herzerkrankung
- Bekannte Kardiomyopathie
- Pathologische EKG-Veränderungen in Ruhe
- Bekannte Niereninsuffizienz
- Z.n. Myokardinfarkt
- Z.n. Herzkatheterintervention
- Z.n. Bypass Operation
- Z.n. Herztransplantation
- Z.n. Nierentransplantation

3.2 Studienprotokoll

3.2.1 Patientenvorbereitung und Durchführung der Studie

Für die Untersuchungen und die Studienteilnahme wurde eine schriftliche Einverständniserklärung vorausgesetzt. Der Patient wurde von einem Arzt der Nuklearmedizin, unter Berücksichtigung der bundesamtlichen Strahlenschutzverordnung, aufgeklärt. Alle Untersuchungen wurden leitliniengerecht und unter standardisierten Bedingungen von einem Untersucher nach dem Ein- oder Zwei-Tages-Protokoll durchgeführt.

Für einen reibungslosen Ablauf der Untersuchung und zur Erzielung eines zuverlässigen Testergebnisses musste der Patient folgende Punkte im Vorfeld einhalten:

- Der Patient musste nüchtern zur Stressuntersuchung erscheinen, d.h. mit einer Nahrungskarenz von mind. 4 Stunden. Die morgendlichen Medikamente durften nicht eingenommen werden.
- Medikamente, wie Beta-Blocker und Digitalis mussten, wenn klinisch vertretbar, vor der ergometrischen Belastung wie folgt abgesetzt werden: Beta-Blocker 24-48 Stunden (3-5 HWZ) und Digitalispräparate 2 Wochen zuvor.
- Für die pharmakologische Belastung mit Adenosin durften bis zu 12 Stunden zuvor keine xanthinhaltigen Speisen und Getränke (Cola, Kaffee, Tee etc.) zu sich genommen werden. Xanthinhaltige Medikamente wie Theophyllin und Aspirin® forte mussten 24 Stunden zuvor vermieden werden [46].

Bei jedem Patienten wurde eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung durchgeführt. Besonderes Augenmerk galt der Erfassung der kardiovaskulären Risikofaktoren wie Alter, Familienanamnese, Rauchen, Bluthochdruck und Diabetes mellitus gelegt. Weiterhin wurden die Einschätzung

der physischen Leistungsfähigkeit und die regelmäßige Einnahme von Medikamenten erfragt. Sofern vorhanden wurden erstmaliges Auftreten, Dauer und Intensität koronar-ischämischer Symptome wie Angina pectoris oder Dyspnoe aufgenommen.

Alle Parameter wurden in das interne Krankenhausinformationssystem „Orbis nice“ (Agfa Healthcare) übertragen. Mithilfe eines an das Krankenhausinformationssystem angebotenen Systems war es möglich, in der Krankenhausroutine unter standardisierten Bedingungen, anamnestische und diagnostische Parameter zu erheben, in pseudonymisierter Form zu extrahieren und eine einheitliche Datenbank aufzubauen [79][80]. Dadurch wurden statistische Auswertungen im Rahmen eines prospektiven Studiendesigns ermöglicht.

Vor der nuklearmedizinischen Untersuchung wurde dem Patienten ein Venenzugang zur intravenösen Injektion des Radiopharmakons gelegt, ein 12-Kanal-EKG und eine Blutdruckmanschette angeschlossen. Das Monitoring von Blutdruck und Herzzyklus erfolgte automatisiert (CASE Exercise Testing System, GE Healthcare). Über den Venenzugang wurde Blut abgenommen, um die in-vitro-Risikoparameter Gesamtcholesterin, LDL-C, HDL-C und Triglyzeride zu bestimmen. Weitere Blutproben wurden pseudonymisiert in einem separaten Tiefkühlschrank aufbewahrt, um für zukünftige Fragestellungen ergänzende Blutparameter erfassen zu können.

Bei allen Patienten wurde eine MPS mit Tc-99m-Tetrofosmin in Ruhe und unter Belastung durchgeführt. Die Stressuntersuchung erfolgte unter fahrradergometrischer Belastung in sitzender Position (eBike L Ergometer, GE Healthcare) oder durch eine pharmakologische Belastung mit Adenosin.

3.2.2 Protokoll für die Technetium-99m-Tetrofosmin-MPS

Die Stress- und Ruheuntersuchung wurden bei nahezu allen Patienten an einem Tag durchgeführt (Ein-Tages-Protokoll). Bei Überschreiten der täglichen, diagnostischen Referenzwerte wurde ein Zwei-Tages-Protokoll durchgeführt.

Protokoll	Applizierte Aktivität [MBq] nach Dosisrichtwerten	kritisches Organ [mGy/MBq]	Effektive Dosis [mSv/MBq]	Effektive Dosis für Patient 70kg [mSv]
Ein-Tages-Protokoll (1. Belastung, 2. Ruhe)	1000 (250 Bel., 750 Ruhe)	Gallenblase Bel. 0,027, Ruhe 0,036	Bel. 0,007, Ruhe 0,009	8,5
Zwei-Tages-Protokoll	500-1200 (250-600 Bel., 250-600 Ruhe)	Gallenblase Bel. 0,027, Ruhe 0,036	Bel. 0,007, Ruhe 0,009	4,0-9,6
Nur Belastung	250-600	Gallenblase 0,027	0,007	1,8-4,2

Tabelle 3: Dosimetrie für Tc-99m-Tetrofosmin [100]

Ein 12-Kanal-EKG wurde kontinuierlich mit einer Schreibgeschwindigkeit von 50mm/sek aufgezeichnet und von einem Arzt der Nuklearmedizin ausgewertet. Der systolische und diastolische Blutdruck wurde in Ruhe sowie unter submaximaler Ausbelastung gemessen und dokumentiert. Alle Blutdruckwerte sind Nüchternwerte, d.h. ohne Einfluss von Antihypertensiva.

Der Patient wurde, sofern keine Kontraindikationen vorlagen, nach einem Stufenmodell fahradergometrisch belastet. Mit 25 oder 50 Watt beginnend wurde der Widerstand alle 1-2 Minuten um 25 oder 50 Watt gesteigert. Bei Erreichen eines diagnostisch relevanten Ergometrie-Endpunktes wurden gewichtsadaptiert im Durchschnitt 303 ± 70 MBq des Radiopharmakons Technetium-99m-Tetrofosmin (MYOVIEW(TM), General Electric Company, Fairfield, CT, USA) injiziert. Nach der Injektion musste der Patient eine weitere Minute mit maximalem Widerstand Fahrrad fahren.

Bei einem auffälligen Ruhe-EKG-Befund (z.B. Linksschenkelblock, Schrittmacherstimulation, Wolff-Parkinson-White-Syndrom, Digitaliseffekt), der keine adäquate Beurteilbarkeit der ST-Strecke erlaubt [95], bei nicht-ischämischen EKG-Veränderungen unter Belastung wie (supra-) ventrikuläre Tachykardien oder Vorhofflimmern, bei körperlich nicht belastbaren Patienten (Ergometrieabbruch z.B. wegen muskulärer Erschöpfung) sowie beim Nichterreichen eines diagnostisch relevanten Ergometrie-Endpunktes, wurde eine pharmakologische Belastung mit Adenosin durchgeführt.

Nach den Leitlinien der American Society of Nuclear Cardiology (ASNC) [77] erfolgte eine pharmakologische Belastung unter kontinuierlicher Infusion mit 140µg/kg/min Adenosin (Adenoscan®, Astellas Pharma US, Inc. Deerfield IL; USA). Die Infusionsdauer betrug drei Minuten. Nach eineinhalb Minuten wurde das Radiopharmakon i.v. injiziert, danach lief die Adenosin-Infusion für weitere eineinhalb Minuten. Die meisten Patienten wurden während der Adenosininfusion auf leichter Stufe ergometrisch belastet, um Nebenwirkungen wie Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen und Blutdruckabfall sowie Bildartefakte zu reduzieren [77].

Nach Belastung und Injektion des Radiopharmakons bekamen die Patienten eine Reizmahlzeit, um hepatobiliäre und gastrointestinale Bildartefakte zu reduzieren. Die EKG-getriggerte MPS erfolgte nach einer Latenz von mindestens 30 Minuten. Die szintigraphische Ruheakquisition wurde nach dem gleichen Prinzip wie die Stressaufnahme durchgeführt. Sie erfolgte nach der Stressuntersuchung und mindestens 30 Minuten nach der Tracergabe.

Insgesamt wurden im Ein-Tagesprotokoll durchschnittlich 776 ± 55 MBq des Radiotracers injiziert. Nach dem Bundesamt für Strahlenschutz lagen die Werte der täglichen Strahlenexposition bei $< 8,5$ mSv und somit im Bereich der diagnostischen Referenzwerte (DRW) für eine MPS (§ 81 Abs. 2 Satz 3 StrlSchV) [100].

Die Aufzeichnung der Herzperfusion erfolgte in Rückenlage mit der Symbia T2 TruePoint SPECT/CT (Siemens Medical Solutions, USA). Diese Kamera ist eine Kombination aus zwei Detektoren mit variablem Detektorwinkel und einem 2-

Zeilen CT (T2 = 2 slice). Um Artefakte des Bildmaterials zu reduzieren wurden Schwächungs- und Streuungskorrekturen angewendet.

3.2.3 Auswertung des Bildmaterials

Die Rohdaten wurden mit dem Corridor4DM Softwarepaket, Version 6.1 (INVIA, Ann Arbor, University of Michigan Medical Center) rekonstruiert und ausgewertet [54].

Die Ischämiediagnostik erfolgte nach dem 17-Segment Modell der American Heart Association (AHA). Das 17-Segment Modell stellt einen guten Kompromiss aus Darstellung anatomischer Strukturen und Beurteilung der Ventrikelfunktion dar [27].

Die Rohdaten der SPECT lagen zunächst in unkorrigierter (uncorrected, NC) und nach Abschwächungskorrektur in korrigierter Form (attenuation corrected, AC) vor. Aus ihnen wurden nach einem bestimmten Rekonstruktionsalgorithmus der Software transversale Schnittbilder erzeugt [93]. Aus den primären Transversalebene wurden alle weiteren Projektionsebenen abgeleitet, die für die Herzbefundung relevant sind: short axis (SA), horizontal long axis (HLA), and vertical long axis (VLA). Alle planaren Schnittbilder wurden für eine korrekte Bildeinstellung und optimale Bildbetrachtung manuell entlang der Herzachse reanguliert und ausgerichtet (Abb. 1).

Die bei der SPECT aufgezeichneten dreidimensionalen Tomoszintigramme wurden in eine zweidimensionale Betrachtungsebene projiziert (sogenannte Bull's Eye Darstellung) [143].

Die Quantifizierung der Perfusion erfolgte zunächst automatisch. Nach visueller Kontrolle wurden die Befunde ggf. manuell korrigiert. Zum Vergleich lag ein Referenzkollektiv mit normaler Perfusionsreserve aus der eigenen Datenbank vor [100].

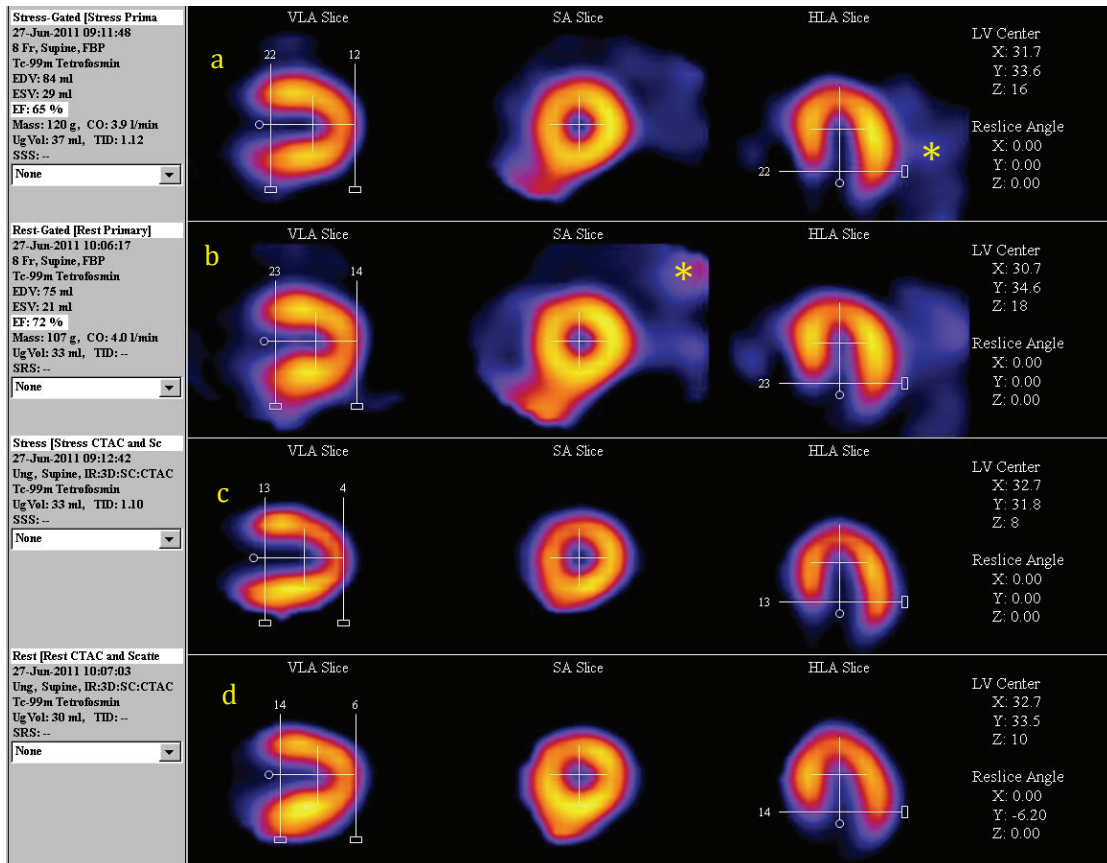


Abbildung 1: Bildmaterial einer 49-jährigen Patientin mit normaler Perfusionsreserve. Das Reangulationstool der 4DM-SPECT Software der manuellen Korrektur der Herzausrichtung. Abbildung a und b zeigen die Stress- und Rest-Rohdaten in unkorrigierter Form mit Hintergrundaktivität (* exemplarisch). Abbildung c und d zeigen die Herzaufnahme nach Abschwächungskorrektur.

Das 17-Segment Modell der American Heart Association unterteilt das Herz in folgende Abschnitte. Die Ziffern 1-6 bezeichnen basale, die Ziffern 7-12 mittventrikuläre und die Ziffern 13-17 apikale Abschnitte der Herzhöhle (Abb. 2).

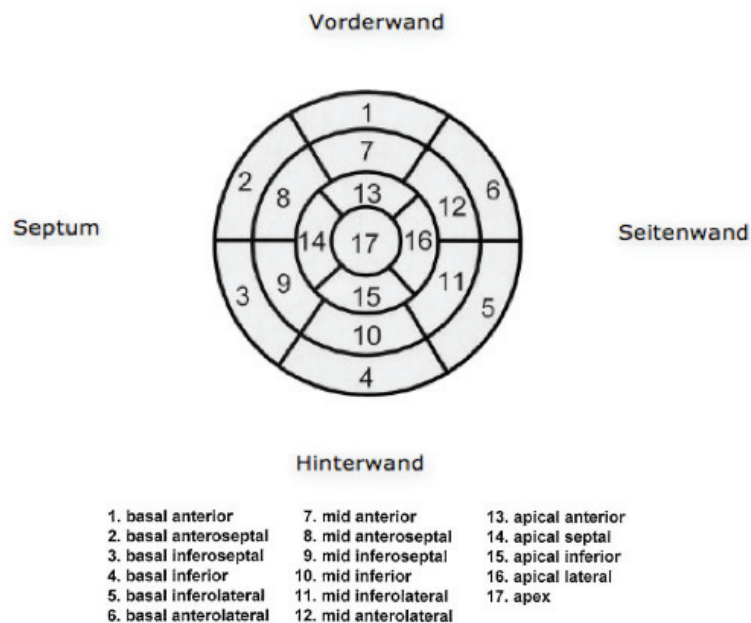


Abbildung 2: Modifiziertes 17-Segment Model der American Heart Association in der Bull's Eye Darstellung [27]

Die Blutversorgung der 17 Herzsegmente erfolgt typischerweise über folgende Koronargefäße [27]:

- Ramus interventricularis anterior, RIVA (aus der A. coronaria sinistra): Segmente 1, 2, 7, 8, 13, 14 und 17
- Ramus circumflexus, RCX (aus der A. coronaria sinistra): Segmente 3, 4, 9, 10 und 15
- Arteria coronaria dextra, RCA: Segmente 3, 4, 9, 10 und 15

Bei einem Links- oder Rechtsversorgertyp wird die Blutversorgung der einzelnen Segmente hauptsächlich von der linken, bzw. rechten Koronararterie übernommen.

Die Herzspitze (Segment 17) kann prinzipiell über alle 3 Gefäße versorgt werden und stellt den Abschnitt des Herzens dar, der keinem einzelnen Ventrikel mehr zugeordnet werden kann.

Jedes der 17 Segmente bekommt je nach Perfusion einen Punktwert zwischen 0 und 4 zugewiesen (5-point scale, Score Screen): 0 = normale, 1 = uneindeutig

normale, 2 = mäßig reduzierte, 3 = deutlich reduzierte und 4 = fehlende Perfusion (Narbe) [70]. Die Myokarddurchblutung wird durch Farbskalen visuell kenntlich gemacht (Polar Map Screen).

Die Punktwerte der 17 Segmente werden in Ruhe und unter Belastung ermittelt, aufaddiert und als Summed Stress Score (SSS) und Summed Rest Score (SRS) angegeben. Der SSS beschreibt die Summe aus Ischämie und Narbe. Der SRS quantifiziert (trans-)murales Narbengewebe, der globale, bzw. regionale Summed Difference Score (SDS, Differenz aus SSS und SRS) zeigt die gesamte, bzw. segmentale Ischämiebelastung an.

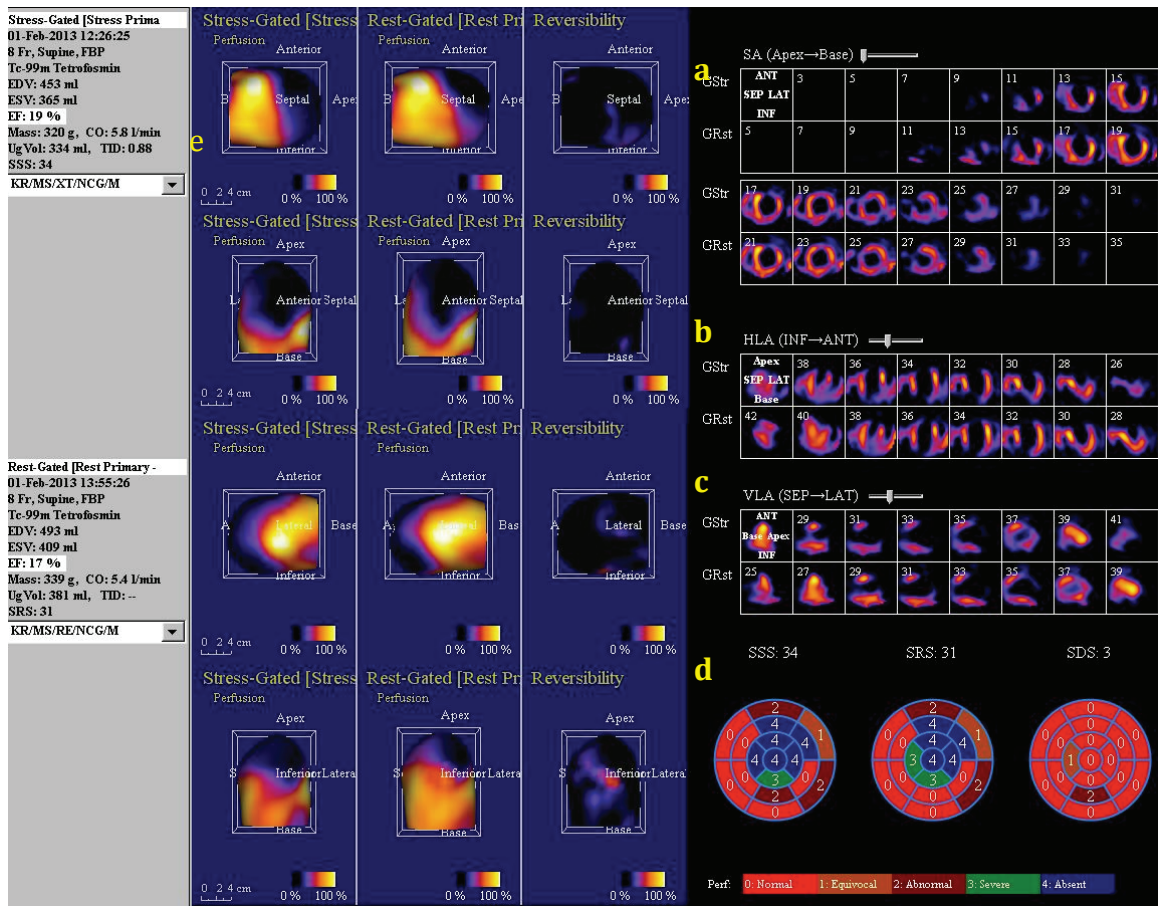


Abbildung 3: Bildmaterial eines 70-jährigen Patienten mit transmuraler Myokardnarbe und Perfusionsdefizit. „Splash Screen Object“ mit a) Kurzschnittschnitten (SA), b) horizontalen Langschnittschnitten (HLA) und c) vertikalen Langschnittschnitten (VLA) [34] sowie d) 17-Segment Modell zur Quantifizierung des Herzperfusionsdefizites und e) „3D Screen Object“ des linken Ventrikels.

Die teilautomatisierte Software bietet zusätzlich die Möglichkeit, funktionelle Parameter des linken Ventrikels aus der EKG-getriggerten MPS zu beurteilen: Ejektionsfraktion, enddiastolisches und endsystolisches Volumen, Wandbewegung und Wanddicke.

Hierfür wurden nach einem mathematischen Algorithmus endo- und epikardiale Konturen erfasst und mit den Schichtbildern überlagert, um die Ventrikelwand segmentieren zu können [134]. Messungengenauigkeiten können durch eine unscharfe Darstellung der Kammerwände, z.B. bei kleinen Herzen oder großen Perfusionsdefiziten, entstehen.

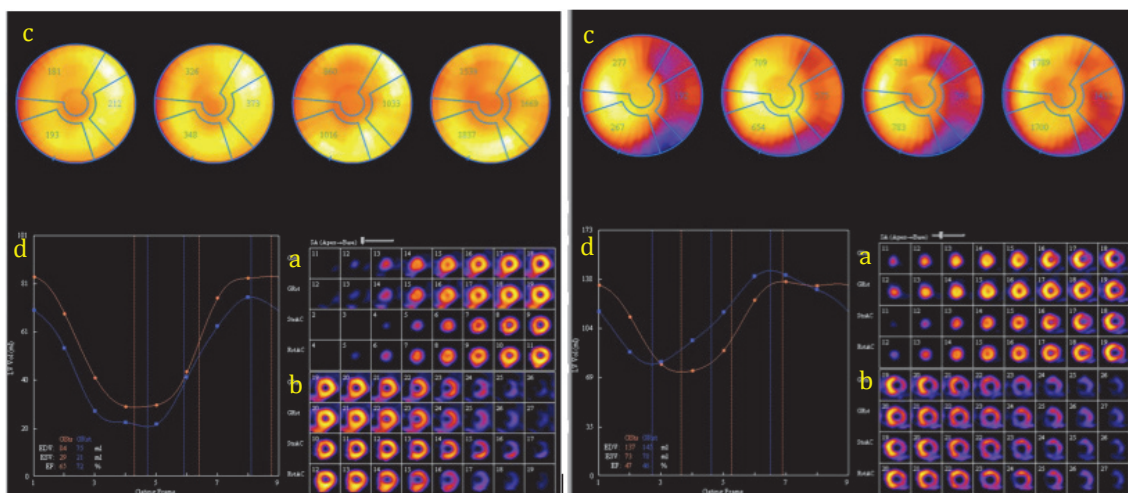


Abbildung 4: Unauffälliges Bildmaterial einer 49-jährigen Patientin und Bildmaterial einer 59-jährigen Patientin mit koronarer Herzkrankheit. Gates in der a) (End-)diastole und b) (End-)systole sowie c) „Polar Map“ des linken Ventrikels nach bull’s eye Prinzip in Stress- und Ruheakquisition (NC und AC). Volumenkurve (d) des endkardialen Volumens der EKG-ausgelösten SPECT in Stress (rot) und Ruhe (blau).

Der Ablauf der Untersuchung erfolgte für alle Patienten nach standardisierten Verfahren und konstanten Untersuchungsbedingungen. Die Testergebnisse wurden von zwei geschulten Untersuchern unabhängig voneinander ausgewertet und auf ihre Interobserver-Reliabilität überprüft und gegebenenfalls korrigiert.

3.3 Statistische Auswertung

3.3.1 Bayes-Theorem und Prätestwahrscheinlichkeit

Das Bayes-Theorem (nach Reverend Thomas Bayes, 1702-1761), erstmals erwähnt in „An Essay Towards Solving a Problem in the Doctrine of Chances“, ist eine mathematische Formel zur Berechnung von bedingten Wahrscheinlichkeiten [85]. Es ermöglicht die Berechnung der Wahrscheinlichkeit, mit der eine Wirkung von einer bestimmten Ursache hervorgerufen wurde, anhand der Wahrscheinlichkeit mit der diese Ursache die besagte Wirkung verursacht hat. Beispielsweise kann die Wahrscheinlichkeit berechnet werden, mit der ein Symptom von einer bestimmten Krankheit verursacht wird [48].

In der Forschung wird das Bayes Theorem unter anderem dafür eingesetzt, den positiven prädiktiven Wert (auch Nachtestwahrscheinlichkeit) zu bestimmen [61]. In der medizinischen Praxis bedeutet dies, dass die Aussagekraft eines diagnostischen Tests mit steigenden Werten für die Prävalenz der gesuchten Erkrankung, Sensitivität und Spezifität steigt [61][150].

Die Prätestwahrscheinlichkeit ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine Person tatsächlich erkrankt ist, bevor ein diagnostischer Test durchgeführt wurde. Hier sind Risikofaktorengewichtung und Prävalenz der Erkrankung von Bedeutung.

Die vorliegende Studie versucht relevante Risikofaktoren zu finden, die mit einer hohen Prätestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer hämodynamisch wirksamen KHK, Herzfunktionseinschränkung oder Narbengewebe einhergehen.

Es handelt sich um ein prospektives Studiendesign.

3.3.2 Analyseparameter

Störgrößen

Aufgrund der Größe und Komplexität der Studienpopulation erfolgte im Vorfeld schrittweise die Erfassung und Entkopplung potenzieller Störgrößen.

Zunächst wurde die Studienpopulation in ihrer Gesamtheit untersucht. Es zeigten sich jedoch geschlechtsspezifische Unterschiede im SSS, SRS und den Herzfunktionsparametern, so dass in den folgenden Analysen die Studienpopulation nach dem Geschlecht differenziert wurde.

Zudem konnte in den Analysen ein signifikanter Einfluss einiger Lipide auf die Herzdurchblutung festgestellt werden. Wir nahmen an, dass dieser Einfluss durch die Einnahme lipidmodulierender Medikamente, wie Statine, beeinflusst wird. Wir definierten daraufhin die Einnahme von Statinen als potenzielle Störgröße. Diese Annahme hat sich bestätigt.

Untersuchungsparameter

Als quantifizierbares Korrelat eines stressinduzierten Perfusionsdefizits diente der SSS, der die Summe aus Ischämie und Narbe darstellt. Der SRS quantifizierte das Ausmaß an Narbengewebe. Beide Scores wurden als dichotome Variablen in die Analysen aufgenommen. Da in großen Kollektiven gezeigt werden konnte, dass ein $SSS > 3$ und ein $SRS > 3$ geeignete Maße für eine pathologische Stress-, bzw. Ruheperfusion sind [71][70][72], werden diese Grenzwerte als Referenzgrößen auch in der vorliegenden Studie aufgenommen.

Der SDS beschreibt die Ischämiebelastung. Er konnte aus unserer Datenbank nur global, als Differenz aus SSS und SRS, d.h. ohne Berücksichtigung der regionalen Polarmap, berechnet werden. Die prognostische Relevanz des SDS wurde bisher nicht in großen Kollektiven untersucht. Die Analysen beschränken sich daher auf den SSS und SRS.

Neben den Perfusionscores, wurden die Herzfunktionsparameter linksventrikuläre Ejektionsfraktion, enddiastolisches und endsystolisches Volumen (in Ruhe) gesetzt.

Als kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden Alter, Myokardinfarkt in der Familie, Diabetes mellitus, Hypertonie und aktiver Rauchstatus festgelegt. Zudem wurde der kardiovaskuläre Einfluss von Gesamtcholesterin, LDL-C, HDL-C und Triglyzeriden untersucht.

Mithilfe des European Heart SCORE wurden die Patienten nach ihrem Risiko in „low-“, „intermediate-“ und „high-risk“ eingeteilt.

Zusammenfassend wurde der Einfluss potentieller kardiovaskulärer Risikofaktoren und der SCORE-Risikoklassifizierung auf den SSS, SRS, die Ejektionsfraktion sowie die linksventrikulären Volumina untersucht.

3.3.3 Statistische Analyseverfahren

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit IBM SPSS Statistics, Version 21.

Die szintigraphisch erfassten Parameter (SSS, SRS, globaler SDS, LVEF, EDV und ESV) sind quantitative Größen mit metrischem Charakter, die dem Skalenniveau einer Verhältnisskala entsprechen. Die unabhängigen Variablen liegen entweder auf dem Niveau einer Verhältnis- oder Nominalskala.

Alle fortlaufenden Variablen werden mit Mittelwert \pm Standardabweichung, kategoriale bzw. nominalskalierte Daten als Verhältniswerte angegeben.

Mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test wurde die Wahrscheinlichkeit einer Normalverteilung der Variablen in ihrer Grundgesamtheit überprüft. Die Ergebnisse wurden in Histogrammen erfasst.

Diskrete Variablen, die Häufigkeitsverteilungen widerspiegelten, wurden mit Chi-Quadrat-Test oder Fisher's exact test miteinander verglichen.

Im T-Test bei unabhängigen Stichproben wurden die Mittelwerte kontinuierlicher normalverteilter Variablen zweier Stichproben miteinander verglichen. Zum Mittelwertvergleich normalverteilter Variablen mehrerer unabhängiger Stichproben wurde die einfaktorielle ANOVA durchgeführt.

Bei nicht-normalverteilten Variablen, mit geringeren Skalenniveau wurden die Stichproben im Mann-Whitney-Test oder Kruskal-Wallis-Test verglichen. Mittels des Mann-Whitney-Test (Wilcoxon-Mann-Whitney-Rangsummentest) wurde auf der Basis von Rangsummenunterschieden untersucht, ob zwei unabhängige Stichproben derselben Grundgesamtheit entstammten. Bei mehreren unabhängigen Stichproben überprüfte der Kruskal-Wallis-Test, ob die mittleren Rangzahlen in den Gruppen gleich waren.

Die (nicht-)parametrischen Tests untersuchten allesamt Differenzen der Studiensubpopulationen.

In Anbetracht der Größe der Stichprobe wurde die „asymptotische Signifikanz“ (2-seitig) zur Überprüfung des Signifikanzniveaus betrachtet.

Mithilfe univariater Regressionsanalysen wurde der Einfluss unabhängiger Variablen auf die Zielvariablen überprüft. Hierfür wurden nominalskalierten Variablen als sogenannte binäre Dummy-Variablen in die Analysen einbezogen. Dadurch konnten neben dem Einfluss verhältnisskalierter Variablen auch der Einfluss nominalskalierter Variablen mit nur zwei Merkmalsausprägungen und ohne Größenvergleichsmöglichkeiten, in den Regressionsanalysen untersucht werden.

Die Variablen SSS und SRS waren nicht normalverteilt. Deshalb waren lineare Regressions- und Varianzanalysen dieser Variablen fehlerbehaftet. Um dieses Problem zu lösen, wurden sie dichotomisiert, um die Voraussetzungen einer abhängigen Variablen in einer binär logistischen Regressionsanalyse zu erfüllen. Untersucht wurde daraufhin der Einfluss mehrerer unabhängiger Variablen auf ihre beiden Ausprägungen.

Die Odds-Ratio (OR) der binär logistischen Regression stellt die relative Chance für einen Einfluss der erklärenden Variablen auf die abhängige Variable dar und wird mit einem Konfidenzintervall (KI) von 95% angegeben [21]. Sie kann Werte zwischen 0 und ∞ annehmen. Je nach Vorzeichen beschreibt eine $OR > 1$ einen positiven, bzw. eine $OR < 1$ einen negativen Effekt der erklärenden Variable auf die abhängige Variable.

Der Haupteinfluss mehrerer unabhängiger Variablen auf die Mittelwerte der normalverteilten Untersuchungsgrößen Ejektionsfraktion, enddiastolisches und endsystolisches Volumen wurde mithilfe einer linearen Regressionsanalyse untersucht. Hierzu diente die Prozedur allgemeines lineares Modell – univariat, die es erlaubte kategoriale (Dummy Variablen) und intervallskalierte Variablen als erklärende Variablen zu definieren.

Der Regressionskoeffizient B beschreibt die Stärke und Richtung des Zusammenhangs der Variablen. Er zeigt an, um wie viele absolute Einheiten die Herzfunktionsparameter ansteigen oder abfallen, wenn sich die erklärende

Variable um eine Einheit ändert [21]. Er wird mit einem Konfidenzintervall von 95% angegeben.

Statistisch auffällig sind Testergebnisse mit einem Signifikanzniveau (p-Wert) von $\leq 0,05$. Ein p-Wert von $\leq 0,01$ wurde als hochsignifikant und ein p-Wert von $\leq 0,001$ als höchstsignifikant angesehen.

Zur graphischen Illustration der Testergebnisse dienen Streudiagramme sowie Balkendiagramme mit Angabe des Mittelwerts und der einfachen Standardabweichung.

4 ERGEBNISSE

4.1 Beschreibung und Vergleiche der Studienpopulation

Die Population bestand initial aus 400 Teilnehmern. Für insgesamt 40 Patienten (10%) gab es keine objektivierbaren Ergometrie-Endpunkte, deshalb reduziert sich die Studienpopulation auf 360 Patienten.

Unterteilung in Subgruppen

Um den Einfluss bekannter Störgrößen, wie Geschlecht und lipidmodulierende Therapie, zu reduzieren, wurde die Studienpopulation in Subgruppen unterteilt. Die statistischen Vergleiche erfolgten zwischen Männern und Frauen und zwischen männlichen und weiblichen Statin-Subgruppen.

Klassische Prädiktoren – Männer vs. Frauen (s. Tab. 4)

Das Alter der Patienten liegt zwischen 27 und 88 Jahren (63 ± 10). Das Verhältnis der Männer (58%, $n=207$) zu Frauen (42%, $n=153$) liegt bei 1,35:1. Im Durchschnitt sind die weiblichen Patienten vergleichbar alt (64 ± 10 Jahre) wie die männlichen (63 ± 11 Jahre). Im geschlechterspezifischen Vergleich gibt es, bis auf eine höhere Anzahl männlicher Ex-Raucher ($p<0,001$), keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren.

Medikamenteneinnahme – Männer vs. Frauen (s. Tab. 4)

Folgende Medikamente wurden, nach ihrer Häufigkeit absteigend, in das Studienprotokoll aufgenommen: Beta-Blocker, ACE-Hemmer, ASS, Statine, Kalziumkanalblocker, Diuretika, Antidiabetika, Insulin, Digitalis, Nitrate und Clopidogrel.

Im geschlechtsspezifischen Vergleich gibt es, bis auf eine höhere Anzahl von Männern, die mit Diuretika behandelt werden ($p=0,013$), keine signifikanten Häufigkeitsunterschiede in der Medikamenteneinnahme

Objektivierbare Ischämiezeichen – Männer vs. Frauen (s. Tab. 4)

Etwa die Hälfte der Patienten gibt pektanginöse Beschwerden an. Im geschlechtsspezifischen Vergleich haben Männer anamnestisch häufiger Dyspnoe als Frauen ($p=0,033$).

Blutdruck – Männer vs. Frauen (s. Tab. 4)

Alle Patienten zeigen im Durchschnitt, sowohl in Ruhe als auch unter Belastung, erhöhte Blutdruckwerte (Ruhe: 142/89 mmHg, Belastung: 182/99 mmHg). Dieses Phänomen lässt sich in erster Linie dadurch erklären, dass die Blutdruckmessung nüchtern erfolgte, d.h. ohne Einfluss von Antihypertensiva. Im geschlechtsspezifischen Vergleich zeigen Männer unter Belastung um ca. 10 mmHg höhere systolische Werte als Frauen ($p=0,003$).

	Total (n=360)	Männer (n=207)	Frauen (n=153)	p-Wert (2-seit. Sig.)
<u>Klassische Prädiktoren</u>				
Alter (Jahren)	63,34 ±10,80	62,81 ±11,15	64,04 ±10,31	0,280
Myokardinfarkt in der Familie	71 (20%)	41 (20%)	30 (20%)	1,000
Arterielle Hypertonie	249 (69%)	145 (70%)	104 (68%)	0,729
Diabetes mellitus	43 (12%)	25 (12%)	18 (12%)	1,000
Raucher	56 (16%)	32 (16%)	24 (16%)	1,000
Ex-Raucher	118 (33%)	86 (42%)	32 (21%)	<0,001
<u>Medikamente</u>				
Beta-Blocker	156 (43%)	91 (44%)	65 (43%)	0,830
ACE-Hemmer	132 (37%)	76 (37%)	56 (37%)	1,000
Ca-Kanalblocker	63 (18%)	41 (20%)	22 (14%)	0,208
Digitalis	10 (3%)	4 (2%)	6 (4%)	0,335
Nitrate	10 (3%)	7 (3%)	3 (2%)	0,527
Statine	90 (25%)	56 (27%)	34 (22%)	0,326
Diuretika	66 (18%)	47 (23%)	19 (12%)	0,013

	Total (n=360)	Männer (n=207)	Frauen (n=153)	p-Wert (2-seit. Sig.)
Orale Antidiabetika	26 (7%)	13 (6%)	13 (9%)	0,420
Insulin	15 (4%)	11 (5%)	4 (3%)	0,288
ASS	109 (30%)	68 (33%)	41 (27%)	0,246
Clopidogrel	7 (2%)	5 (2%)	2 (1%)	0,703
<u>Objektivierbare Ischämiezeichen</u>				
Angina pectoris	197 (55%)	105 (51%)	92 (60%)	0,087
Atypische Angina pectoris	140 (39%)	78 (74%)	62 (71%)	0,634
Dyspnoe	173 (48%)	89 (43%)	84 (55%)	0,033
<u>Blutdruck (mmHg)</u>				
Systolisch, Ruhe	142,02 ±18,93	142,82 ±18,10	140,94 ±20,01	0,360
Diastolisch, Ruhe	88,97 ±11,37	89,88 ±11,36	87,74 ±10,77	0,151
Systolisch, Stress	182,26 ±26,15	185,69 ±25,93	177,03 ±24,53	0,003
Diastolisch, Stress	99,29 ±14,67	100,01 ±14,03	98,42 ±14,56	0,458

Tabelle 4: Anamnese und Risikoprofil der Studienpopulation, differenziert nach Geschlecht.
Legende: ASS, Acetylsalicylsäure; ACE, Angiotensin Converting Enzyme

Klassische Prädiktoren und Medikamenteneinnahme – Statin-Subgruppen

Männer (s. Tab. 5)

In der männlichen Statingruppe kommen arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus signifikant häufiger vor als in der männlichen Nicht-Statingruppe ($p=0,003$, bzw. $p=0,017$). Als medikamentöses Korrelat dieser beiden Nebenerkrankungen nehmen die Patienten der Statingruppe häufiger ACE-Hemmer, Beta-Blocker, Antidiabetika und Insulin ein. Auch ist die Anzahl der Patienten, die mit ASS behandelt werden in der Statingruppe höher, als in der Nicht-Statingruppe.

Frauen (s. Tab. 6)

Zwischen den Statin-Subgruppen der Frauen zeigt sich ein signifikanter Altersunterschied. So sind Patientinnen der Statingruppe mit durchschnittlich 69 Jahren um 6 Jahre älter als die der Nicht-Statingruppe ($p < 0,001$).

Die Gewichtung der anderen klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren und die der Medikamenteneinnahme ähnelt der Häufigkeitsverteilung der männlichen Statin-Subgruppen. In der Statingruppe treten arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus häufiger als in der Nicht-Statingruppe auf. Zudem werden häufiger Antihypertensiva, orale Antidiabetika und ASS eingenommen.

	Männer Statineinnahme (n=56)	Männer keine Statine (n=151)	p-Wert (2-seit. Sig.)
<u>Klassische Prädiktoren</u>			
Alter (Jahren)	63,08 ±10,44	62,72 ±10,43	0,830
Myokardinfarkt in der Familie	14 (25%)	27 (18%)	0,326
Arterielle Hypertonie	48 (86%)	97 (64%)	0,003
Diabetes mellitus	12 (21%)	13 (7%)	0,017
Aktive Raucher	5 (9%)	27 (18%)	0,133
Ex-Raucher	27 (48%)	59 (39%)	0,268
<u>Medikamente</u>			
Beta-Blocker	34 (61%)	57 (38%)	0,004
ACE-Hemmer	29 (52%)	47 (31%)	0,009
Ca-Kanalblocker	12 (21%)	29 (19%)	0,699
Digitalis	1 (2%)	3 (2%)	1,000
Nitrate	2 (4%)	5 (3%)	1,000
Diuretika	16 (27%)	31 (21%)	0,263
Orale Antidiabetika	7 (13%)	6 (4%)	0,046
Insulin	8 (14%)	3 (2%)	0,002
ASS	25 (45%)	43 (29%)	0,031
Clopidogrel	0 (0%)	5 (3%)	0,327

Tabelle 5: Anamnese und Risikoprofil der Männer, differenziert nach Statineinnahme. Legende: s. Tabelle 4

	Frauen Statineinnahme (n=34)	Frauen keine Statine (n=119)	p-Wert (2-seit. Sig.)
<u>Klassische Prädiktoren</u>			
Alter (Jahren)	68,80 ±7,15	62,69 ±10,69	<0,001
Myokardinfarkt in der Familie	5 (15%)	25 (21%)	0,474
Arterielle Hypertonie	32 (94%)	72 (61%)	<0,001
Diabetes mellitus	9 (27%)	9 (8%)	0,005
Aktive Raucher	7 (21%)	17 (14%)	0,424
Ex-Raucher	8 (24%)	24 (20%)	0,641
<u>Medikamente</u>			
Beta-Blocker	16 (47%)	49 (41%)	0,561
ACE-Hemmer	19 (56%)	37 (31%)	0,015
Ca-Kanalblocker	7 (21%)	15 (13%)	0,270
Digitalis	5 (15%)	1 (1%)	0,002
Nitrate	2 (6%)	1 (1%)	0,124
Diuretika	9 (27%)	10 (8%)	0,015
Orale Antidiabetika	8 (24%)	5 (4%)	0,002
Insulin	2 (6%)	2 (2%)	0,214
ASS	15 (41%)	26 (21%)	0,015
Clopidogrel	1 (3%)	1 (1%)	0,396

Tabelle 6: Anamnese und Risikoprofil der Frauen, differenziert nach Statineinnahme. Legende: s. Tabelle 4

Laborparameter/Blutanalysen

Nach einer ausführlichen Anamnese erfolgte die Analyse des Lipidhaushalts. Hier waren Gesamtcholesterin, LDL-C, HDL-C und Triglyzeride relevant.

Die bei den Regressionsanalysen verwendete kleinere Studienpopulation begründet sich durch den fehlenden LDL-Wert bei insgesamt neun Patienten.

Laborparameter/Blutanalysen - Männer vs. Frauen (s. Tab. 7)

Es zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen im HDL-C sowie der Triglyzeridkonzentration. Männliche Patienten haben im Durchschnitt

ein HDL-C von 50 ± 13 mg/dl. Das durchschnittliche HDL-C der Frauen ist höher und liegt bei 62 ± 15 mg/dl ($p < 0,001$). Die Triglyzeridkonzentration der Männern ist höher als bei Frauen, 156 ± 111 mg/dl vs. 126 ± 104 mg/dl ($p = 0,008$). Im Gesamtcholesterin (218 ± 44 mg/dl) und LDL-C (116 ± 38 mg/dl) zeigen sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede.

Laborparameter/Blutanalysen - Statin-Subgruppen (s. Tab. 8 und 9)

Das Gesamtcholesterin in der Statingruppe ist bei beiden Geschlechtern niedriger als in der Nicht-Statingruppen (Männer: 196 ± 45 mg/dl vs. 222 ± 39 mg/dl; $p < 0,001$, Frauen: 196 ± 39 vs. 232 ± 45 mg/dl; $p < 0,001$). Die anderen mittleren Lipidwerte unterscheiden sich im Statin-Subgruppen-Vergleich nicht.

	Total (n=360)	Männer (n=207)	Frauen (n=153)	p-Wert
<u>Lipidkonzentrationen</u>				
Gesamtcholesterin (mg/dl)	218,85 $\pm 44,25$	215,23 $\pm 42,58$	223,75 $\pm 46,10$	0,074
LDL-C (mg/dl)*	116,31 $\pm 37,82$	114,95 $\pm 36,35$	118,19 $\pm 39,79$	0,435
HDL-C (mg/dl)	55,42 $\pm 14,66$	50,35 $\pm 12,52$	62,27 $\pm 14,60$	<0,001
Triglyzeride (mg/dl)	143,39 $\pm 107,35$	156,30 $\pm 110,88$	125,93 $\pm 103,59$	0,008

Tabelle 7: Lipidkonzentrationen der Studienpopulation, Mittelwertvergleiche zwischen Männern und Frauen. * LDL-C bei insgesamt 9 Patienten fehlend

	Männer Statine (n=56)	Männer keine Statine (n=151)	p-Wert (2-seit. Sig.)
<u>Lipidkonzentrationen</u>			
Gesamtcholesterin (mg/dl)	195,86 $\pm 45,19$	222,42 $\pm 39,37$	<0,001
LDL-C (mg/dl)*	109,57 $\pm 30,02$	116,89 $\pm 38,29$	0,158
HDL-C (mg/dl)	50,00 $\pm 13,74$	50,48 $\pm 12,08$	0,817
Triglyzeride (mg/dl)	172,72 $\pm 130,33$	150,23 $\pm 95,06$	0,242

Tabelle 8: Lipidkonzentrationen der männlichen Studienteilnehmer, differenziert nach Statineinnahme. *LDL-C bei insgesamt 4 Patienten fehlend

	Frauen Statineinnahme (n=34)	Frauen keine Statine (n=119)	p-Wert (2-seit. Sig.)
Lipidkonzentrationen			
Gesamtcholesterin (mg/dl)	196,29 ±39,22	231,60 ±45,04	<0,001
LDL-C (mg/dl)*	113,88 ±34,48	119,47 ±41,29	0,432
HDL-C (mg/dl)	59,62 ±14,36	63,03 ±14,64	0,230
Triglyzeride (mg/dl)	122,15 ±61,36	127,01 ±117,20	0,747

Tabelle 9: Lipidkonzentrationen der weiblichen Studienteilnehmer, differenziert nach Statineinnahme. * LDL-C bei insgesamt 5 Patienten fehlend

4.2 Ergometrische Belastung

Nach Erfassen anamnestischer Risikoparameter und Bestimmung diagnostisch relevanter Lipidwerte wurden die Patienten ergometrisch und/oder pharmakologisch belastet. Im Anschluss erfolgte die EKG-getriggerte MPS.

Belastungstests (s. Tab. 10)

Es wurden 301/360 Patienten fahrradergometrisch und 59/360 Patienten pharmakologisch mit Adenosin belastet.

	Total (n=360)	Männer (n=207)	Frauen (n=153)	p-Wert (2-seit. Sig.)
Stressuntersuchung:				
Adenosin	59 (16%)	30 (15%)	29 (19%)	0,313
Ergometrie	301 (84%)	177 (86%)	124 (81%)	
Ergometrie-Endpunkte				
submax. Ausbelastung*	186/301 (62%)	98/177 (55%)	88/124 (71%)	0,008
Angina pectoris	59/301 (20%)	34/177 (19%)	25/124 (20%)	0,883
Dyspnoe	211/301 (70%)	123/177 (70%)	88/124 (71%)	0,800
ST-Strecken-Senkungen**	116/301 (39%)	64/177 (36%)	52/124 (42%)	0,337

Tabelle 10: Untersuchungsprotokoll und Ergometrie-Endpunkte. *MPHR ≥85%, ** >0,2 mV

Insgesamt konnten mehr Frauen als Männer eine mindestens submaximale Ausbelastung (Maximal Predicted Heart Rate, MPHR $\geq 85\%$) erreichen.

4.3 Verteilungskurven der Untersuchungsparameter

Die Histogramme des SSS und SRS (Abb. 9 und 10) sind deutlich linksschief (Schiefe: 3,422, Standardfehler: 0,129; bzw. Schiefe: 6,036, Standardfehler: 0,129). Aufgrund der starken asymmetrischen Verteilung der Perfusionsscores, werden statistische Tests, die keine Normalverteilung und Symmetrie voraussetzen, angewendet.

Die Histogramme der Ejektionsfraktion und der linksventrikulären Volumina zeigen, dass die Variablen in der Grundgesamtheit normalverteilt sind ($p < 0,001$, Kolmogorov-Smirnov-Test).

Die Variablen enddiastolisches und endsystolisches Volumen sind jedoch nicht symmetrisch verteilt, sondern sind linksschief (Schiefe: 1,336, Standardfehler: 0,129, bzw. Schiefe: 2,972, Standardfehler: 0,129). Die Verteilung streut bei höheren Volumina mehr als bei niedrigeren.

Bei der linksventrikulären EF ist es umgekehrt. Mit einem negativen Wert der Schiefe von -0,518 (Standardfehler 0,129) streut die Verteilung bei niedrigeren Werten mehr als bei höheren, was in der Graphik durch einen flacheren Auslauf der Verteilung nach links veranschaulicht wird.

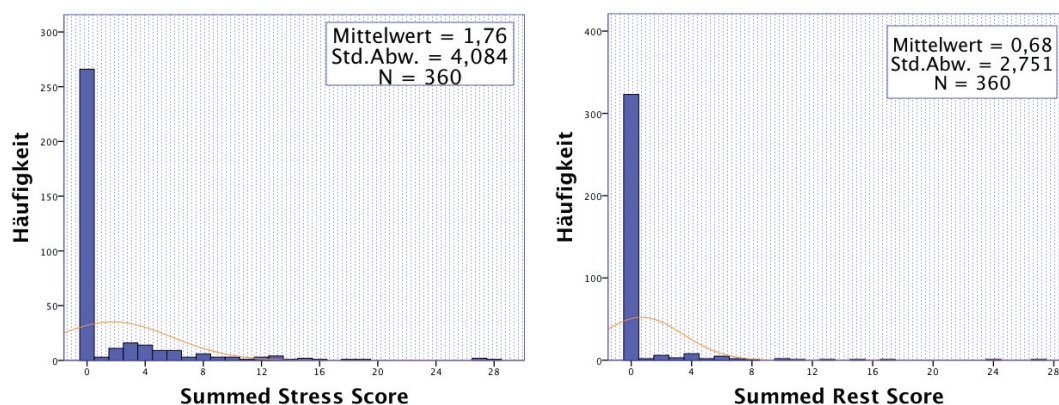


Abbildung 5: Histogramme des Summed Stress und Summed Rest Scores

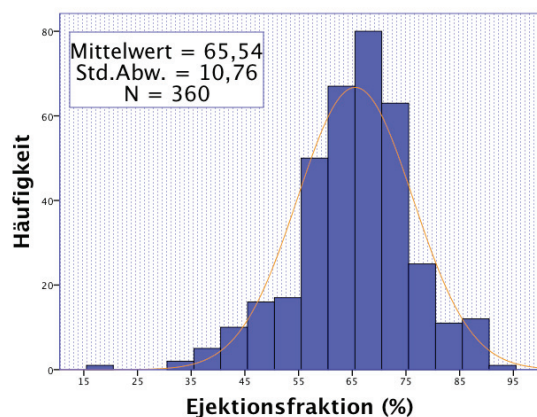


Abbildung 6: Histogramm der linksventrikulären Ejektionsfraktion in Ruhe

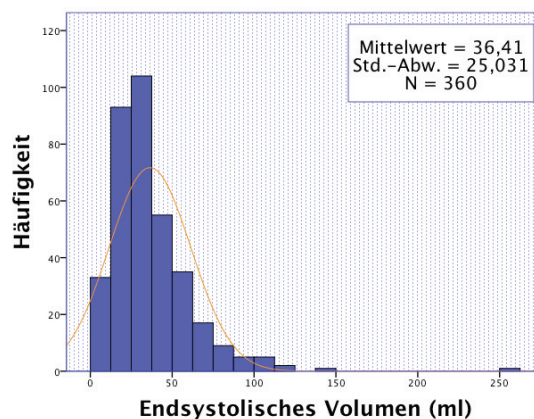
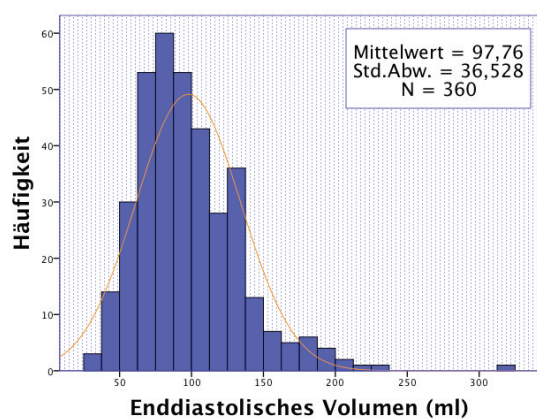


Abbildung 7: Histogramme des enddiastolischen und -systolischen Volumens in Ruhe

4.4 Ergebnisse der MPS

Stressperfusion - Männer vs. Frauen (s. Tab. 11)

Von allen Patienten, die mit Verdacht auf KHK untersucht wurden, zeigen 296/360 (82%) eine normale Perfusion (SSS<4) unter Belastung, d.h. keinen Hinweis auf eine Ischämie und/oder Narbe.

Statistisch auffällig ist der höhere mittlere SSS der Männer ($2,04 \pm 4,39$) im Vergleich zum mittleren SSS der Frauen ($1,05 \pm 3,05$) ($p=0,013$). Bei Männern konnte häufiger als bei Frauen, eine pathologische Stressperfusion (SSS>3) festgestellt werden ($p=0,002$). So zeigt sich bei 23% ($n=48/207$) der männlichen

Studienteilnehmer und bei 11% (n=16/153) der weiblichen Studienteilnehmer ein SSS>3.

Stressperfusion - Statin-Subgruppen

Männer (s. Abb. 8)

In den männlichen Statin-Subgruppen ist der Vergleich der SSS statistisch nicht auffällig.

Frauen (s. Abb. 8)

In der Statingruppe der weiblichen Studienteilnehmer ist der mittlere SSS mit $2,03 \pm 4,98$ deutlich höher als in der Nicht-Statingruppe mit $0,85 \pm 2,42$ ($p=0,046$).

Abbildung 8 zeigt den mittleren SSS der Statin-Subgruppen im Vergleich.

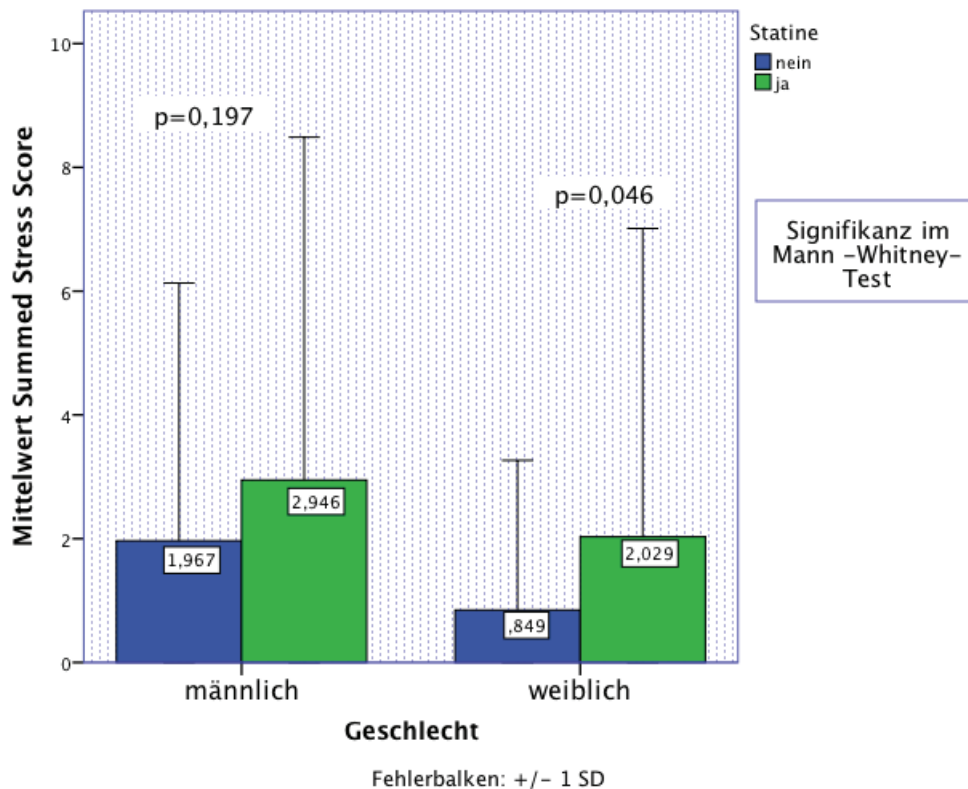


Abbildung 8: Gruppiertes Balkendiagramm für den Mittelwertvergleich des Summed Stress Scores differenziert nach Geschlecht und Statineinnahme ja/nein, n=360

Ruheperfusion - Männer vs. Frauen (s. Tab. 11)

Der durchschnittliche SRS beträgt $0,68 \pm 2,75$. Es zeigen sich keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede.

Ruheperfusion - Statin-Subgruppen

Sowohl in der männlichen als auch in der weiblichen Statingruppe liegt der SRS tendentiell höher und weist eine größere Standardabweichung auf als in der Nicht-Statingruppe (m: $1,07 \pm 3,70$ vs. $0,69 \pm 2,89$, w: $0,49 \pm 3,13$ vs. $0,40 \pm 1,77$). Die Unterschiede sind allerdings statistisch nicht signifikant.

Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die individuelle Differenz der EF in Ruhe und unter Belastung ist in unseren Untersuchungen gering (66 ± 11 ml vs. 67 ± 12 ml). Eine ischämieinduzierte passagere Reduktion der Herzauswurfleistung kann ausgeschlossen werden.

Linksventrikuläre Ejektionsfraktion - Männer vs. Frauen (s. Tab. 11)

Es zeigen sich höchstsignifikante geschlechtsspezifische Unterschiede in der EF. Männer haben eine niedrigere EF als Frauen (63 ± 10 ml vs. 69 ± 10 ml; $p < 0,001$).

Linksventrikuläre Ejektionsfraktion - Statin-Subgruppen

Es konnte bei beiden Geschlechtern innerhalb der Statin-Subgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied der EF festgestellt werden.

Enddiastolisches Volumen - Männer vs. Frauen (s. Tab. 11)

Männer haben ein signifikant größeres EDV als Frauen (112 ± 37 ml vs. 78 ± 24 ml; $p < 0,001$).

Enddiastolisches Volumen Statin-Subgruppen

Es konnte bei beiden Geschlechtern innerhalb der Statin-Subgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied des EDV festgestellt werden.

Endsystolisches Volumen - Männer vs. Frauen (s. Tab. 11)

Männer haben ein signifikant größeres endsystolisches Volumen als Frauen (44±27 ml vs. 26±16 ml; p<0,001).

Endsystolisches Volumen - Statin-Subgruppen

Es konnte bei beiden Geschlechtern innerhalb der Statin-Subgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied des ESV festgestellt werden.

	Total (n=360)	Männer (n=207)	Frauen (n=153)	p-Wert (2-seit. Sig.)
SSS	1,76 ±4,08	2,04 ±4,39	1,05 ±3,05	0,013
abnormale Stressperfusion (SSS>3)	64 (18%)	48 (23%)	16 (11%)	0,002
SRS	0,68 ±2,75	0,73 ±2,98	0,47 ±2,05	0,517
SDS (global)	1,08 ±2,64	1,44 ±3,12	0,59 ±1,71	0,007
LVEF, Ruhe (%)	65,54 ±10,76	62,79 ±10,49	69,27 ±10,01	<0,001
LVEF, Stress (%)	67,11 ±11,57	64,06 ±10,91	71,25 ±11,12	<0,001
EDV, Ruhe (ml)	97,76 ±36,53	112,34 ±36,71	78,03 ±24,37	<0,001
EDV, Stress (ml)	97,50 ±36,46	112,00 ±37,30	77,87 ±24,10	<0,001
ESV, Ruhe (ml)	36,41 ±25,03	44,33 ±27,48	25,69 ±15,97	<0,001
ESV, Stress (ml)	35,14 ±25,26	43,09 ±27,57	24,39 ±16,57	<0,001

Tabelle 11: Ergebnisse der Myokard-Perfusions-Szintigraphie differenziert nach Geschlecht. Legende: SSS, Summed Stress Score; SRS, Summed Rest Score; SDS Summed Difference Score; LVEF, Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; EDV, enddiastolisches Volumen; ESV, Endsystolisches Volumen

Um der Frage nachzukommen, ob Patienten mit einer reduzierten Perfusionsreserve auch pathologische Veränderungen der Herzfunktion zeigen, wurden alle Patienten mit einem SSS>3 auf ihre Ejektionsfraktion und Herzvolumen in Ruhe und Stress untersucht (s. Tab 12).

	SSS>3	
	Männer (n=48)	Frauen (n=18)
LVEF, Ruhe (%)	57,29 ±12,07	58,38 ±11,79
LVEF, Stress (%)	56,21 ±11,00	61,25 ±15,88
EDV, Ruhe (ml)	125,17 ±44,83	99,25 ±28,65
EDV, Stress (ml)	131,54 ±44,63	97,94 ±29,82
ESV, Ruhe (ml)	57,42 ±40,62	43,19 ±23,98
ESV, Stress (ml)	60,83 ±38,01	41,56 ±27,84

Tabelle 12: Herzfunktionsparameter der Patienten mit abnormaler Stressperfusion.
Legende: s. Tabelle 11

4.5 Einflussgrößen auf den Befund der MPS

Da das Geschlecht eine bekannte Störgröße ist, wird die Studienpopulation in den folgenden Analysen geschlechtsspezifisch aufgeteilt.

4.5.1 Einflussgrößen auf die Stressperfusion

Der SSS beurteilt stressinduzierte Ischämien und Narben.

In einer logistischen Regressionsanalyse wird der Einfluss der erklärenden Variablen Alter, Myokardinfarkt in der Familie, Diabetes mellitus, Hypertonie, Gesamtcholesterin, LDL-C, HDL-C und Triglyzeride auf die dichotomisierte Variable SSS (SSS≤3 und SSS>3) untersucht.

Männer (s. Tab. 13)

Bei Männern ist die Chance für eine abnormale Stressperfusion bei einer positiven Familienanamnese für Myokardinfarkt um den Faktor 3,929 (95% KI 1,79-8,61, p<0,001) erhöht. Das HDL-C hat einen positiven Einfluss auf die Herzperfusion (OR 0,962, 95% KI 0,928-0,998, p=0,041).

Frauen(s. Tab. 14)

In der weiblichen Kohorte hat kein Risikofaktor einen signifikanten Einfluss auf den SSS.

	Odds-Ratio, Exp(B)	Signifikanz (p-Wert)	95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
Alter	1,023	,199	,988	1,060
Myokardinfarkt in der Familie	3,929	<0,001	1,793	8,609
Hypertonie	1,075	,864	,470	2,456
Diabetes	1,541	,443	,510	4,657
Rauchen	1,306	,603	,478	3,565
Cholesterin	1,006	,154	,998	1,015
HDL-C	,962	,041	,928	,998
LDL-C	,990	,070	,980	1,001
Triglyzeride	1,000	,882	,996	1,003

Tabelle 13: Output der logistischen Regressionsanalyse aller Männer; abhängige Variable: Summed Stress Score (n=203)

	Odds-Ratio, Exp(B)	Signifikanz (p-Wert)	95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
Alter	,985	,631	,928	1,046
Myokardinfarkt in der Familie	,366	,240	,068	1,961
Hypertonie	1,996	,355	,461	8,640
Diabetes	3,361	,093	,816	13,840
Rauchen	1,440	,646	,304	6,816
Cholesterin	1,010	,158	,996	1,025
HDL-C	,950	,058	,901	1,002
LDL-C	,985	,085	,968	1,002
Triglyzeride	,998	,493	,993	1,003

Tabelle 14: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse aller Frauen; abhängige Variable: Summed Stress Score (n=149)

Um den Störfaktor Statintherapie auf die Einflussgröße der Lipide einzugrenzen, wird die Männer- und Frauenpopulation nach Statineinnahme ja/nein aufgeteilt.

Statin-Subgruppen - Männer (s. Tab. 15)

In der Statingruppe sind die Lipidwerte entkoppelt und zeigen keinen statistisch auffälligen Einfluss auf die Stressperfusion.

In der Nicht-Statingruppe hingegen zeigen Gesamtcholesterin, LDL-C und HDL-C einen signifikanten Einfluss. Mit jedem Einheitsanstieg des Cholesterinwerts steigt die relative Chance für eine abnormale Stressperfusion um den Faktor 1,011 (95% KI 1,002-1,021, p=0,016). Ein Einheitsanstieg des HDL-C führt zu einer Abnahme der Wahrscheinlichkeit für einen SSS>3 (OR 0,945, 95% KI 0,914-0,978, p=0,001). Einen vergleichbaren negativen Einfluss zeigt die erklärende Variable LDL-C in der Nicht-Statingruppe (OR 0,986, 95% KI 0,976-0,996, p=0,005).

Statin-Subgruppen - Frauen (s. Tab. 16)

Es zeigt sich kein statistisch auffälliger Einfluss der Lipide auf den SSS.

Statine		Odds-Ratio, Exp(B)	Signifikanz (p-Wert)	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
nein	Cholesterin	1,011	,016	1,002	1,021
	HDL-C	,945	,001	,914	,978
	LDL-C	,986	,005	,976	,996
	Triglyzeride	,998	,226	,994	1,001
ja	Cholesterin	1,000	,984	,987	1,013
	HDL-C	,956	,074	,910	1,004
	LDL-C	,998	,834	,982	1,015
	Triglyzeride	1,002	,426	,997	1,007

Tabelle 15: Output der logistischen Regressionsanalyse aller Männer nach Statin-Subgruppen aufgeteilt; abhängige Variable: Summed Stress Score (n=203)

Statine		Odds-Ratio, Exp(B)	Signifikanz (p-Wert)	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
nein	Cholesterin	1,009	,326	,991	1,028
	HDL-C	,942	,055	,887	1,001
	LDL-C	,980	,075	,959	1,002
	Triglyzeride	1,000	,996	,995	1,005
ja	Cholesterin	1,009	,558	,979	1,040
	HDL-C	,985	,745	,899	1,079
	LDL-C	,990	,502	,961	1,020
	Triglyzeride	1,006	,555	,986	1,026

Tabelle 16: Output der logistischen Regressionsanalyse aller Frauen differenziert nach Statineinnahme; abhängige Variable: Summed Stress Score (n=149)

4.5.2 Einflussgrößen auf die Ruheperfusion

Der Summed Rest Score dient der Quantifizierung von Narbengewebe.

In einer logistischen Regressionsanalyse wird der Einfluss der erklärenden Variablen Alter, Myokardinfarkt in der Familie, Diabetes mellitus, Hypertonie, Gesamtcholesterin, LDL-C, HDL-C und Triglyzeride auf die dichotomisierte Variable SRS (SRS \leq 3 und SRS $>$ 3) untersucht.

Männer (s. Tab. 17)

In der männlichen Gesamtkohorte ist die Chance für einen pathologischen SRS bei einer positiven Familienhistorie für Myokardinfarkt erhöht (OR 3,799, 95% KI 1,292-11,175, p=0,015). Auch ist die Wahrscheinlichkeit für eine Myokardnarbe bei aktiven Rauchern um den Faktor 4,104 (95 KI 1,104-15,254 p=0,035) erhöht. Es zeigt sich ein signifikanter Einfluss der LDL-C auf den SRS (OR 0,984, 95% KI 0,968-1,000; p=0,049).

Frauen (s. Tab. 18)

In der weiblichen Gesamtkohorte zeigt die erklärende Variable Diabetes mellitus einen höchstsignifikanten Einfluss auf die Herzperfusion in Ruhe. Trifft der

Risikofaktor Diabetes mellitus zu, erhöht sich die Chance auf eine Myokardnarbe um den Faktor 44,799 (95% KI 4,385-457,641, p=0,001).

	Odds-Ratio, Exp(B)	Signifikanz (p-Wert)	95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
Alter	1,034	,230	,979	1,093
Myokardinfarkt in der Familie	3,799	0,015	1,292	11,175
Hypertonie	1,437	,566	,416	4,957
Diabetes	1,423	,660	,296	6,848
Rauchen	4,104	0,035	1,104	15,254
Cholesterin	1,004	,510	,992	1,016
HDL-C	,981	,497	,930	1,036
LDL-C	,984	0,049	,968	1,000
Triglyzeride	1,001	,778	,996	1,006

Tabelle 17: Output der logistischen Regressionsanalyse aller Männer; abhängige Variable: Summed Rest Score (n=203)

	Odds-Ratio, Exp(B)	Signifikanz (p-Wert)	95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
Alter	,925	,098	,844	1,014
Myokardinfarkt in der Familie	,257	,290	,021	3,196
Hypertonie	1,322	,808	,139	12,610
Diabetes	44,799	,001	4,385	457,641
Rauchen	3,004	,371	,270	33,368
Cholesterin	1,020	,124	,995	1,047
HDL-C	,932	,189	,839	1,035
LDL-C	,973	,066	,944	1,002
Triglyzeride	,993	,322	,978	1,007

Tabelle 18: Output der logistischen Regressionsanalyse aller Frauen; abhängige Variable: Summed Rest Score (n=149)

Statin-Subgruppen - Männer (s. Tab. 19)

Eine Erhöhung des LDL-C verringert die Chance für einen SRS>3 nicht nur in der männlichen Gesamtkohorte, sondern auch in der männlichen Nicht-Statingruppe (OR 0,972, 95% KI 0,951-0,993; p=0,009).

Statin-Subgruppen - Frauen (s. Tab. 20)

In den Statin-Subgruppen zeigen die Lipide keinen signifikanten Einfluss auf den Summed Rest Score.

Statine		Odds-Ratio, Exp(B)	Signifikanz (p-Wert)	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
nein	Cholesterin	1,013	,111	,997	1,030
	HDL-C	,968	,352	,904	1,037
	LDL-C	,972	,009	,951	,993
	Triglyzeride	,992	,190	,980	1,004
ja	Cholesterin	,989	,423	,964	1,015
	HDL-C	,935	,226	,838	1,043
	LDL-C	1,012	,437	,982	1,043
	Triglyzeride	1,003	,352	,996	1,011

Tabelle 19: Output der logistischen Regressionsanalyse aller Männer differenziert nach Statineinnahme; abhängige Variable: Summed Rest Score (n=203)

Statine		Odds-Ratio, Exp(B)	Signifikanz (p-Wert)	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
nein	Cholesterin	1,027	,252	,982	1,074
	HDL-C	,957	,662	,787	1,164
	LDL-C	,916	,117	,821	1,022
	Triglyzeride	,984	,551	,934	1,037
ja	Cholesterin	1,022	,432	,968	1,078
	HDL-C	,883	,272	,707	1,102
	LDL-C	,991	,697	,945	1,039
	Triglyzeride	,981	,404	,939	1,026

Tabelle 20: Output der logistischen Regressionsanalyse aller Frauen differenziert nach Statineinnahme; abhängige Variable: Summed Rest Score (n=149)

4.5.3 Einflussgrößen auf die Ejektionsfraktion

Die Ejektionsfraktion quantifiziert die prozentuale Blutauswurfleistung des linken Ventrikels.

Mithilfe der linearen Regressionsanalyse wird der Einfluss der erklärenden Variablen Alter, Myokardinfarkt in der Familie, Diabetes mellitus, Hypertonie, Rauchen, Gesamtcholesterin, LDL-C, HDL-C sowie Triglyzeride auf den linksventrikulären Funktionsparameter Ejektionsfraktion untersucht.

Männer (s. Tab. 21)

In der männlichen Kohorte gibt es keinen signifikanten Einflussfaktor.

Frauen (s. Tab. 21)

In der weiblichen Patientenkohorte zeigen die Prädiktoren Alter, Diabetes und Rauchen einen statistisch auffälligen Einfluss auf die EF.

Mit jedem Einheitsanstieg des Alters nimmt die EF im Schnitt um 0,225 Einheiten zu (95% KI 0,64-0,386; p=0,007).

Die Prädiktoren Diabetes und Rauchen haben einen negativen Steigungskoeffizient und begünstigen somit eine Reduktion der EF. Die linksventrikuläre Auswurfleistung nimmt um 6,895 Einheiten ab, wenn die Variable Diabetes um eine Einheit, d.h. von 0 auf 1, ansteigt (95% KI -11,800 bis -1,990; p=0,006). Inhaltlich entspricht dies einem Diabetes mellitus in der Krankengeschichte.

Die EF reduziert sich bei positiver Raucheranamnese um 6,600 Einheiten (95% KI -10,969 bis -2,230; p=0,003).

Geschlecht		Regressions- koeffizient B	Signifkanz (p-Wert)	95%-Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
m	Alter	,055	,453	-,089	,198
	Myokardinfarkt in der Familie	1,193	,526	-2,507	4,894
	Hypertonie	-,225	,899	-3,716	3,266
	Diabetes	-,596	,809	-5,455	4,262
	Rauchen	-1,026	,645	-5,416	3,364
	Cholesterin	,010	,624	-,029	,049
	HDL-C	,130	,062	-,006	,266
	LDL-C	-,003	,899	-,044	,039
	Triglyzeride	,002	,779	-,014	,019

Geschlecht		Regressions- koeffizient B	Signifikanz (p-Wert)	95%-Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
w	Alter	,225	,007	,064	,386
	Myokardinfarkt in der Familie	2,330	,240	-1,570	6,231
	Hypertonie	,173	,923	-3,341	3,686
	Diabetes	-6,895	,006	-11,800	-1,990
	Rauchen	-6,600	,003	-10,969	-2,230
	Cholesterin	-,032	,117	-,073	,008
	HDL-C	,110	,054	-,002	,222
	LDL-C	-,003	,890	-,041	,036
	Triglyzeride	,005	,559	-,013	,024

Tabelle 21: Geschätzte Parameter der linearen Regressionsanalyse; abhängige Variable: Ejektionsfraktion (n=251)

Die Graphiken 9 und 10 veranschaulichen den Einfluss von Diabetes und Rauchen auf die mittlere EF. Mit dem T-Test bei unabhängigen Stichproben werden geschlechtsspezifische Vergleiche zwischen den Risikogruppen untersucht.

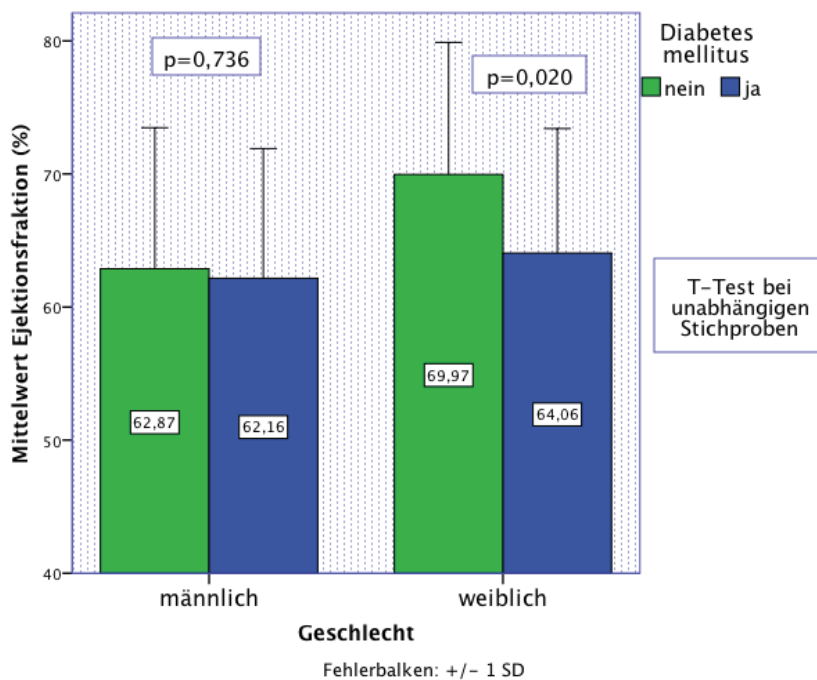


Abbildung 9: Gruppierendes Balkendiagramm für die mittlere Ejektionsfraktion, differenziert nach Geschlecht und Diabetes (n_{Männer}=207, n_{Frauen}=153)

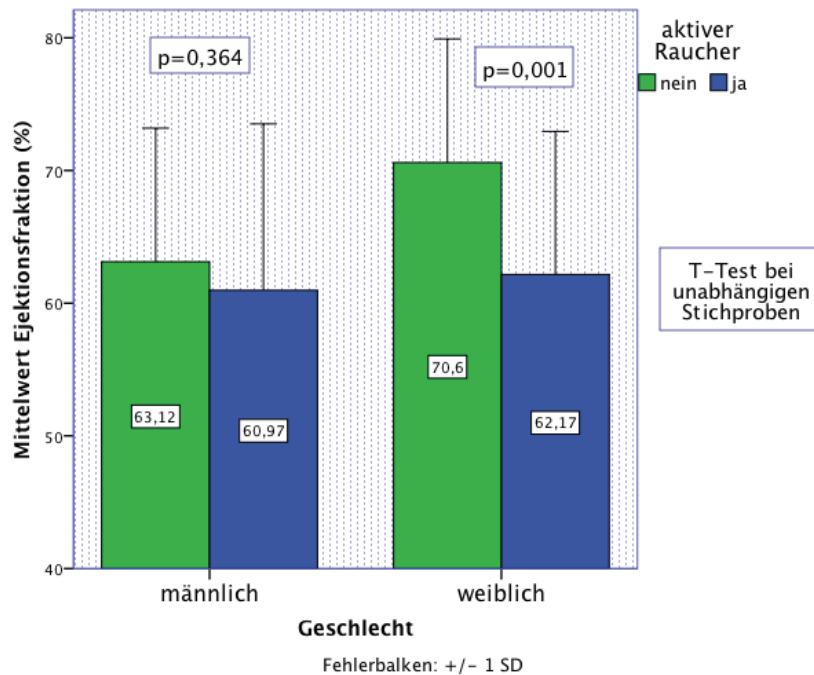


Abbildung 10: Gruppieretes Balkendiagramm für die mittlere Ejektionsfraktion, differenziert nach Geschlecht und Raucheranamnese (n_{Männer}=207, n_{Frauen}=153)

Das Streudiagramm (Abb. 11) zeigt die Korrelation von Alter und EF in der weiblichen Studienpopulation.

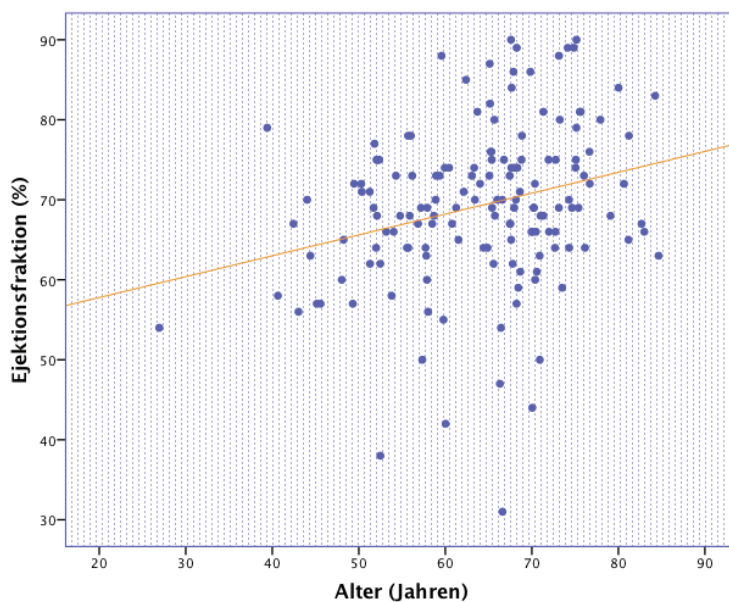


Abbildung 11: Streudiagramm für das Variablenpaar Alter und Ejektionsfraktion (der weiblichen Studienpopulation) mit linearer Anpassungslinie (n=153)

4.5.4 Einflussgrößen auf das enddiastolische Volumen

Das EDV wird in Millilitern angegeben und quantifiziert das linksventrikuläre Blutvolumen nach der Ventrikelfüllungsphase.

Mithilfe der linearen Regressionsanalyse wird der Einfluss der erklärenden Variablen Alter, Myokardinfarkt in der Familie, Diabetes mellitus, Hypertonie, Rauchen, Gesamtcholesterin, LDL-C, HDL-C sowie Triglyzeride auf den linksventrikulären Funktionsparameter enddiastolisches Volumen untersucht.

Männer (s. Tab. 22)

Die lineare Regressionsanalyse zeigt einen hochsignifikanten Effekt der Variable Alter auf das EDV. Mit jedem Einheitsanstieg des Alters sinkt das EDV um 0,723 Einheiten (95% KI -1,205 bis -0,241, $p=0,003$). Eine weitere signifikante Einflussgröße ist das Gesamtcholesterin. Das EDV reduziert sich um 0,152 Einheiten mit jedem Anstieg des Cholesterinwertes (95% KI -0,283 bis -0,021, $p=0,023$).

Frauen (s. Tab. 22)

Auch bei Frauen ist der Parameter Alter eine signifikante Einflussgröße. Mit jedem Einheitsanstieg des Alters sinkt das EDV um 0,761 Einheiten (95% KI -1,168 bis -0,355, $p<0,001$). Bei einer positiven Raucheranamnese erhöht sich das EDV um 13,616 Einheiten (95% KI 2,601-24,631, $p=0,016$).

Das Streudiagramm (Abb. 12) zeigt einen negativen Zusammenhang zwischen dem Variablenpaar EDV und Alter. In der männlichen Kohorte ist die Streuung der Werte um die Regressionsgeraden größer als in der weiblichen Kohorte.

Das gruppierte Balkendiagramm (Abb. 13) zeigt das mittlere EDV der männlichen und weiblichen Raucher und Nichtraucher. In der weiblichen Patientenkohorte haben Raucher ein hochsignifikant höheres Volumen als Nichtraucher ($p=0,003$).

Geschlecht		Regressions- koeffizient B	Signifikanz (p-Wert)	95%-Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
m	Alter	-,723	,003	-1,205	-,241
	Myokardinfarkt in der Familie	1,274	,840	-11,182	13,731
	Hypertonie	7,698	,198	-4,053	19,449
	Diabetes	-7,319	,379	-23,674	9,036
	Rauchen	3,850	,608	-10,926	18,626
	Cholesterin	-,152	,023	-,283	-,021
	HDL-C	-,114	,625	-,572	,345
	LDL-C	-,009	,901	-,148	,130
	Triglyzeride	,015	,597	-,040	,070
w	Alter	-,761	<,001	-1,168	-,355
	Myokardinfarkt in der Familie	-4,181	,402	-14,014	5,652
	Hypertonie	7,987	,077	-,870	16,843
	Diabetes	6,770	,281	-5,595	19,134
	Rauchen	13,616	,016	2,601	24,631
	Cholesterin	,034	,516	-,068	,136
	HDL-C	-,163	,254	-,445	,119
	LDL-C	,018	,721	-,080	,115
	Triglyzeride	,009	,704	-,037	,055

Tabelle 22: Geschätzte Parameter der linearen Regressionsanalyse; abhängige Variable: Enddiastolisches Volumen ($n_{\text{Männer}}=207$, $n_{\text{Frauen}}=153$)

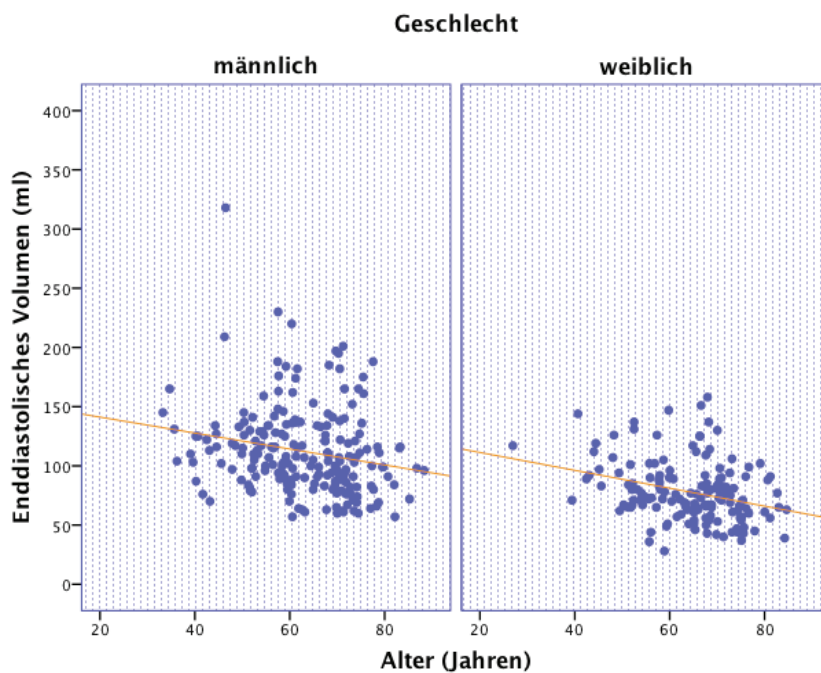


Abbildung 12: Streudiagramm für das Variablenpaar Alter und enddiastolisches Volumen mit linearen Anpassungslinien ($n_{\text{Männer}}=207$, $n_{\text{Frauen}}=153$)

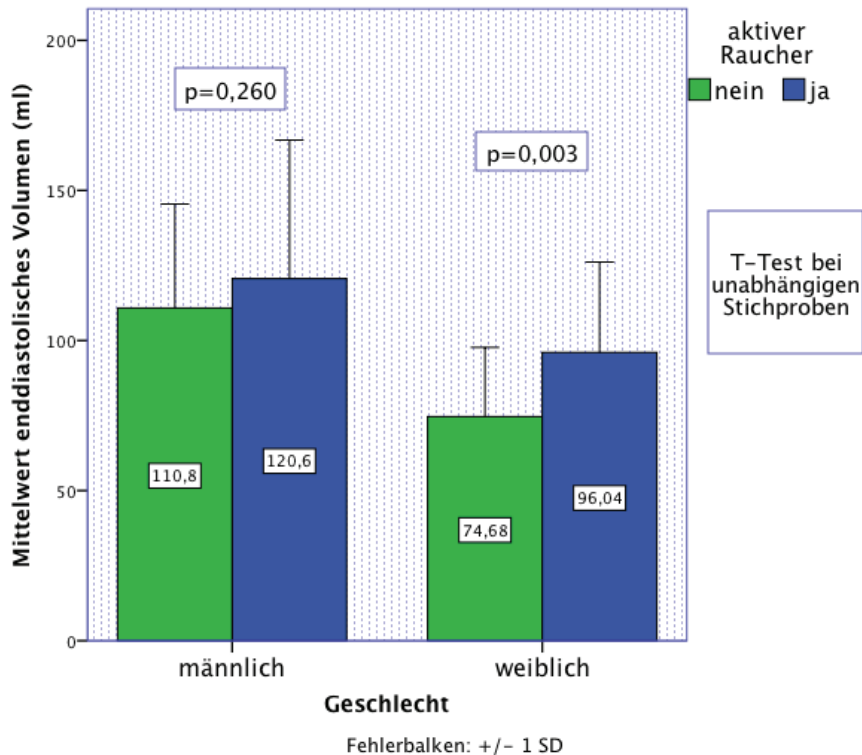


Abbildung 13: Gruppierendes Balkendiagramm für das mittlere enddiastolische Volumen, differenziert nach Geschlecht und Raucheranamnese ($n_{\text{Männer}}=207$, $n_{\text{Frauen}}=153$)

4.5.5 Einflussgrößen auf das endsystolische Volumen

Das ESV wird in Millilitern angegeben und quantifiziert das linksventrikuläre Blutvolumen nach der Herzauswurfphase.

Mithilfe der linearen Regressionsanalyse wird der Einfluss der erklärenden Variablen Alter, Myokardinfarkt in der Familie, Diabetes mellitus, Hypertonie, Rauchen, Gesamtcholesterin, LDL-C, HDL-C sowie Triglyzeride auf den linksventrikulären Funktionsparameter endsystolisches Volumen untersucht.

Männer (s. Tab. 23)

In der männlichen Kohorte erreicht kein Prädiktor das Signifikanzniveau.

Frauen (s. Tab. 23)

In der weiblichen Patientenkohorte sind die Prädiktoren Alter und Rauchen

statistisch hochsignifikant. Mit zunehmendem Alter nimmt das ESV um 0,319 Einheiten ab (95% KI -0,672 bis -0,156; p=0,002). Weibliche Raucher haben tendenziell ein höheres ESV als Nichtraucher. Ändert sich der Status vom Nichtraucher zum Raucher nimmt das Volumen um 11,096 Einheiten zu (95% KI 4,099-18,094; p=0,002).

Geschlecht		Regressions- koeffizient B	Signifikanz (p-Wert)	95%-Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
m	Alter	-,319	,089	-,687	,049
	Myokardinfarkt in der Familie	1,734	,719	-7,773	11,240
	Hypertonie	4,688	,304	-4,280	13,657
	Diabetes	-2,811	,657	-15,293	9,671
	Rauchen	5,270	,358	-6,007	16,547
	Cholesterin	-,092	,070	-,193	,008
	HDL-C	-,165	,353	-,515	,185
	LDL-C	,012	,828	-,094	,118
	Triglyzeride	,021	,314	-,020	,063
w	Alter	-,414	,002	-0,672	-,156
	Myokardinfarkt in der Familie	-2,235	,480	-8,482	4,011
	Hypertonie	2,938	,304	-2,688	8,564
	Diabetes	7,371	,066	-,483	15,226
	Rauchen	11,096	,002	4,099	18,094
	Cholesterin	,035	,292	-,030	,100
	HDL-C	-,153	,094	-,332	,026
	LDL-C	,002	,950	-,060	,064
	Triglyzeride	-,001	,966	-,030	,029

Tabelle 23: Geschätzte Parameter der linearen Regressionsanalyse; abhängige Variable: Endsystolisches Volumen (n=251)

Das Streudiagramm (Abb. 14) veranschaulicht die negative Korrelation von Alter und ESV. Bei Frauen gibt es im Bereich höherer ESV eine geringere Streubreite um die Regressionsgeraden als bei Männern.

Das gruppierte Balkendiagramm (Abb. 15) veranschaulicht das höhere ESV von Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern. Im T-Test bei unabhängigen Stichproben

zeigt sich für die weibliche Patientenkohorte ein hochsignifikanter Mittelwertunterschied des ESV zwischen Rauchern und Nichtrauchern ($p=0,003$).

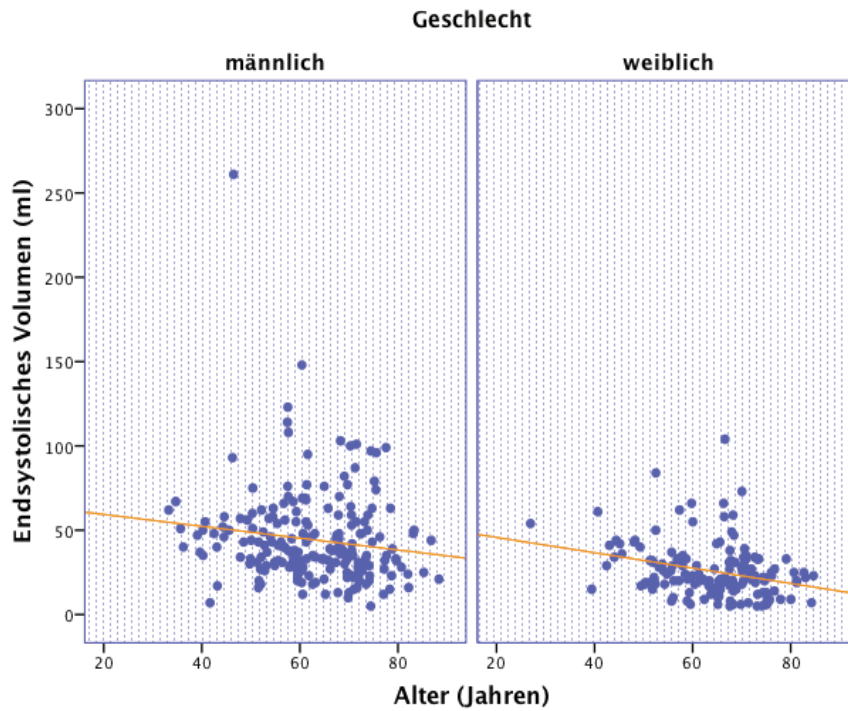


Abbildung 14: Streudiagramm für das Variablenpaar Alter und endsystolisches Volumen mit linearen Anpassungslinien (nMänner=207, nFrauen=153)

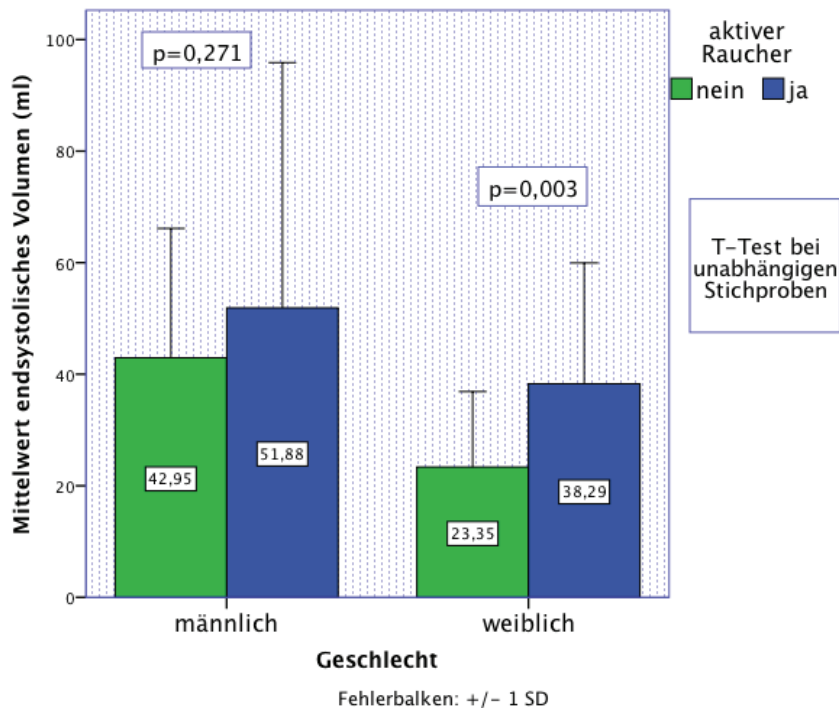


Abbildung 15: Gruppieretes Balkendiagramm für das mittlere endsystolische Volumen differenziert nach Geschlecht und Raucheranamnese ($n_{\text{Männer}}=207$, $n_{\text{Frauen}}=153$)

4.6 Korrelationen zwischen SCORE und Befund der MPS

Bei allen Patienten wird das individuelle 10-Jahres-Risiko für tödliche kardiovaskuläre Krankheiten über eine interaktive elektronische Version der SCORE „low risk“-Risikotabelle ermittelt [74].

Ein Risiko zwischen 0-4% wird als „low risk“ bezeichnet. Dies bedeutet, dass das 10-Jahres-Risiko an einer kardiovaskulären Erkrankung zu sterben zwischen 0-4% liegt. Ein Risiko zwischen 5-9% wird als „intermediate risk“ und $\geq 10\%$ als „high risk“ festgelegt.

Risikogruppenverteilung der Studienpopulation

Die Mehrheit der Patienten hat ein niedriges 10-Jahres-Risiko (78%, $n=279/360$). Im geschlechtsspezifischen Vergleich sind Frauen mit Verdacht auf koronare Herzkrankheit höchstsignifikant häufiger in der „low risk“-Gruppe als Männer: 98% ($n=150$) der Frauen und 62% ($n=129$) der Männer haben ein

10-Jahres-Risiko $\leq 4\%$ ($p < 0,001$).

Ein mittleres kardiovaskuläres Risiko haben 36% ($n=75$) der Männer und 2% ($n=3$) der Frauen ($p < 0,001$). Kein weiblicher und lediglich drei männliche Studienteilnehmer sind in die „high risk“-Gruppe einzustufen.

SCORE, Stress- und Ruheperfusion

Mit dem Kruskal-Wallis-Test werden die Rangwerte des SSS und SRS innerhalb der Risikogruppen verglichen. Bei beiden Geschlechtern gibt es keine signifikanten Unterschiede der mittleren Rangwerte. (SSS der Männer: $p=0,634$; Frauen: $p=0,058$ und SRS der Männer: $p=0,365$; Frauen: $p=0,581$).

SCORE und Herzfunktionsparameter

Mit einer einfaktoriellen ANOVA werden die Mittelwerte der Ejektionsfraktion und linksventrikulären Volumina in den SCORE-Risikogruppen miteinander verglichen.

SCORE und Ejektionsfraktion

Die mittlere Auswurfleistung des Herzens ist bei Männern und Frauen in den Risikogruppen gleich groß:

Männer: „low risk“-Gruppe: 63 ± 10 , „intermediate risk“-Gruppe: 63 ± 11 und „high risk“-Gruppe 57 ± 11 ($p=0,578$); Frauen: „low risk“-Gruppe 69 ± 10 , „intermediate risk“-Gruppe: 60 ± 26 ($p=0,118$).

SCORE und enddiastolisches Volumen (s. Abb. 16)

Bei beiden Geschlechtern gibt es signifikante Unterschiede im mittleren EDV ($p=0,043$; bzw. $p=0,004$). Wie Abbildung 16 veranschaulicht hat die männliche „intermediate risk“-Gruppe mit 104 ± 32 ein niedrigeres EDV als die „low risk“-Gruppe mit 117 ± 39 und die „high risk“-Gruppe mit 133 ± 46 .

In der weiblichen Studienpopulation hat die „intermediate risk“-Gruppe mit 119 ± 62 ein signifikant höheres enddiastolisches Volumen als die „low risk“-Gruppe mit 77 ± 24 ($p=0,004$).

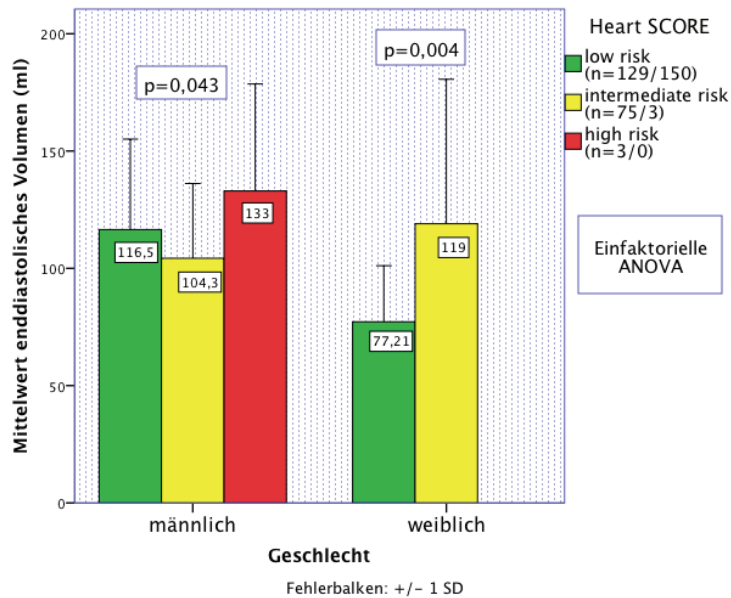


Abbildung 16: Gruppieretes Balkendiagramm für das mittlere enddiastolische Volumen, differenziert nach SCORE-Risikoprofil, n=Männer/Frauen (n_{Männer}=207, n_{Frauen}=153)

SCORE und endsystolisches Volumen (s. Abb.17)

Es gibt einen signifikanten Mittelwertunterschied im ESV zwischen den weiblichen SCORE-Risikogruppen. Die „intermediate risk“-Gruppe hat mit 54±48 ml ein höheres endsystolisches Volumen als die „low risk“-Gruppe mit 25±15 ml (p=0,002).

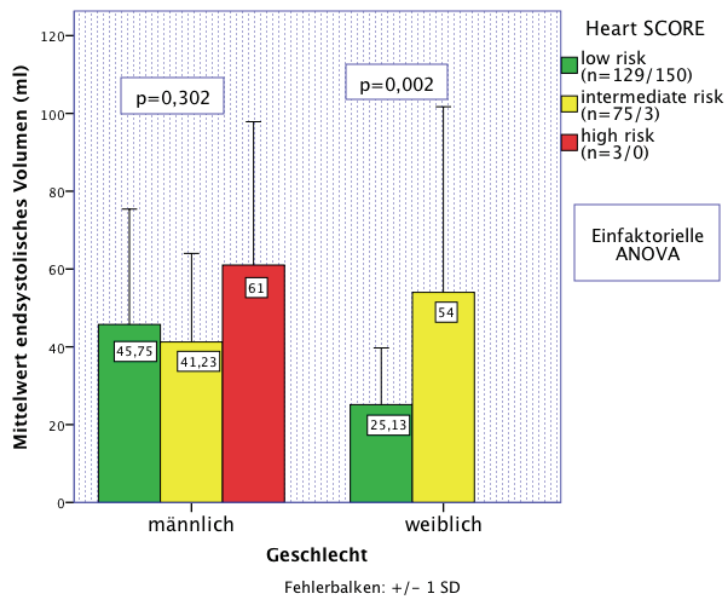


Abbildung 17: Gruppieretes Balkendiagramm für das mittlere endsystolische Volumen, differenziert nach SCORE-Risikoprofil, n=Männer/Frauen (n_{Männer}=207, n_{Frauen}=153)

5 DISKUSSION

Beim Screening auf KHK zeigen die meisten Patienten keine stressinduzierten Perfusionsdefizite, d.h. es kann eine hämodynamisch relevante KHK ausgeschlossen werden, und es bedarf keiner invasiven Diagnostik. Myokardnarben, als Folge einer irreversiblen Gewebeischämie, zeigen sich nur bei 7% der Studienpopulation. Schlussfolgernd ist die MPS eine sichere Nachweismethode koronar-ischämischer Erkrankungen. Sie ist jedoch als Screeningmethode, aufgrund von Strahlenexposition und ökonomischen Gesichtspunkten, ungeeignet. Die Studie zielt darauf ab, geeignete Prädiktoren zu eruieren, die die Prätestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK erhöhen.

5.1 Einflussgrößen auf den Befund der MPS

Stress- und Ruheperfusion

Haupttrisikofaktoren einer abnormalen Perfusionsreserve unter Belastung oder einer Myokardnarbe sind die Parameter männliches Geschlecht, Myokardinfarkt in der Familie, niedriges HDL-C, Rauchen und Diabetes mellitus.

Herzfunktion

Einen Einfluss auf die Herzfunktion nehmen die Parameter Gesamtcholesterin, Diabetes mellitus, Rauchen und Alter.

Männliches Geschlecht

Unsere Studie bestätigt, dass Männer ein höheres KHK-Risiko als Frauen haben [96]. Im geschlechtsspezifischen Vergleich zeigen Männer mit Verdacht auf KHK häufiger eine abnormale Perfusionsreserve und einen höheren mittleren SSS als Frauen.

Vor dem Hintergrund unserer Ergebnisse und Risikotabellen des European Heart SCORE, die zeigen, dass ein KHK-Risiko bei Männern im Vergleich zu gleichaltrigen Frauen um 10 Jahre früher manifest wird, sollte bei Männern ab ≥ 40 Jahren und Frauen ab ≥ 50 Jahren oder postmenopausal ein KHK-Screening durchgeführt werden [50].

Auf folgende Risikoparameter sollte dabei besonders Rücksicht genommen werden:

Männliches Geschlecht und Myokardinfarkt in der Familie

Die logistische Regressionsanalyse zeigt für Männer einen signifikanten Einfluss des Risikofaktors „Myokardinfarkt in der Familie“ auf die koronare Perfusionsreserve in Ruhe und unter Belastung.

Clarkson et al. zeigte in einer Studie, dass junge, gesunde Erwachsene mit einer positiven Familienanamnese für eine frühzeitige KHK eine eingeschränkte Endothelfunktion mit Abnahme der flussinduzierten Gefäßdilatation aufweisen [30]. Dieses Phänomen ist möglicherweise der erste Meilenstein in der Pathogenese der koronaren Herzkrankheit. Ebenso ist eine positive Familienanamnese für Myokardinfarkt insbesondere bei jüngeren Patienten häufig mit nicht-kalzifizierten Plaques assoziiert und daher über Screenings mittels koronarem Kalziumscore nicht erkennbar [30][155]. Ein noch größeres kardiovaskuläres Risiko liegt vor, wenn Geschwister einen Myokardinfarkt haben [116] oder der elterliche Myokardinfarkt vor dem 60. Lebensjahr stattfand [145].

Schlussfolgernd kann der Prädiktor Myokardinfarkt in der Familie in der männlichen Population als kardiovaskulärer Hauptrisikofaktor gewertet werden.

Die Indikation einer MPS erscheint daher, bei Männern mit positiver Familienanamnese für Myokardinfarkt insbesondere wenn dieser bei Geschwistern oder Eltern vor dem 60. Lebensjahr stattfand, sinnvoll.

Neben einer positiven Familienanamnese erscheint der Risikofaktor Dyslipidämie in der männlichen Studienpopulation die Prätestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK zu erhöhen.

Männliches Geschlecht und Dyslipidämie

Unsere Studienergebnisse zeigen, dass in der Nicht-Statingruppe der Männer ein hohes Gesamt- und ein niedriges HDL-C mit einer abnormalen Stressperfusion assoziiert sind.

Tendenziell zeigen Frauen jeder Altersklasse ein im Durchschnitt um 10 mg/dl höheres HDL-C als Männer [53]. Es könnte somit im Umkehrschluss angenommen werden, dass ein höheres HDL-C mit einem geringeren kardiovaskulären Risiko und gleichermaßen mit einer hohen Prätestwahrscheinlichkeit assoziiert ist. Diese Effekte konnten allerdings in Bezug auf die myokardiale Perfusion in unserer Studie nicht nachgewiesen werden. Es hat den Anschein, dass nicht von der Quantität auf die Qualität des HDL-C geschlossen werden kann (s. Abschnitt a), jedoch niedrigere HDL-C-Werte den KHK-Progress begünstigen (s. Abschnitt b).

a) HDL-C-Quantität und -Qualität

Eine Studie von Voight et al. untersuchte den Zusammenhang eines genetisch bedingten erhöhten HDL-C und dem Risiko für einen Herzinfarkt. Es kam heraus, dass eine genetische Ursache für einen HDL-C Anstieg nicht automatisch zu einer Risikoreduktion führt [165]. Das „steady-state“ HDL-C liefert somit nur geringe Informationen über das aktuelle Ausmaß der atheroprotektiven Wirkung [109]. So scheint nicht allein eine hohe Plasmakonzentration von HDL-C entscheidend zu sein, sondern vielmehr Qualität und Funktion der HDL-Subgruppen, wie HDL-2, HDL-3, Pre- β -HDL, α -HDL und LpA-I, LpA-I:A-II [129].

b) Niedriges HDL-C und KHK-Progress

Es kann angenommen werden, dass ein niedriges HDL-C mit einer reduzierten, endothelialen NO-Produktion assoziiert ist [25]. NO wirkt antiinflammatorisch und begünstigt Endothelreparaturmechanismen [25][109]. HDL-C verliert in Patienten

mit koronarer Herzkrankheit die Fähigkeit, die endotheliale NO-Produktion zu stimulieren [109]. Das antiatherogene Potenzial geht verloren und die Atherombildung schreitet voran. Es resultieren Herzischämien und -infarkte. In der Pathogenese der koronaren Herzkrankheit hat HDL-C zudem einen direkten antithrombotischen Effekt. Upregulation der Prostaglandinsynthese, Downregulation des Tissue-Faktors als Starter der Blutgerinnung sowie Hemmung der Blutplättchenaktivierung wirken einer arteriellen und venösen Thrombose entgegen [112].

Paradox LDL-C

Ein höheres LDL-C begünstigt in unserer Studie unerwarteter Weise einen normalen SSS. Dieses Ergebnis ist möglicherweise durch den statistischen Zufall oder durch die große Anzahl an Patienten mit erhöhtem LDL-C und normaler Perfusionsreserve zu erklären. Abbildung 18 und 19 zeigen exemplarisch die Verteilung der Variablenpaare LDL-C und SSS, bzw. SRS. Es ist zu erkennen, dass Patienten mit normaler Perfusionsreserve und hohem LDL-C die negative Steigung der Regressionsgeraden bedingen (s. Pfeilmarkierung).

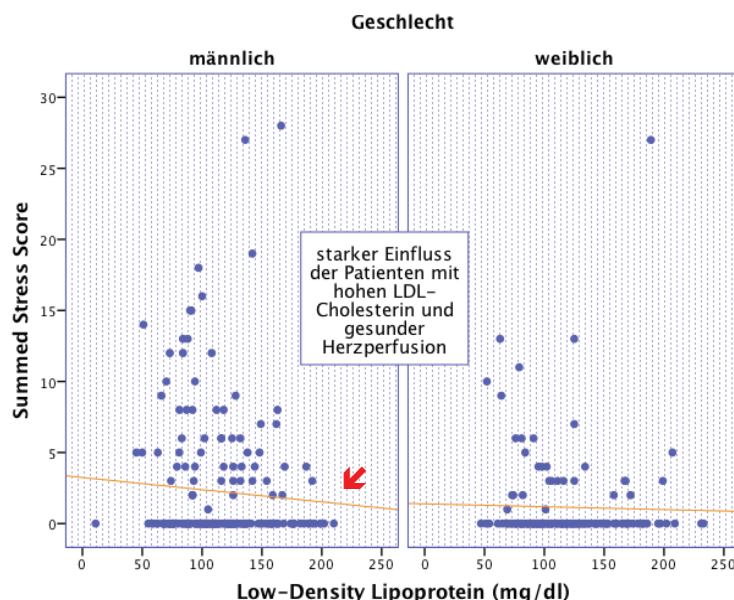


Abbildung 18: Streudiagramm für das Variablenpaar Summed Stress Score und Low-Density Lipoprotein-Cholesterin (n_{Männer}=203, n_{Frauen}=149)

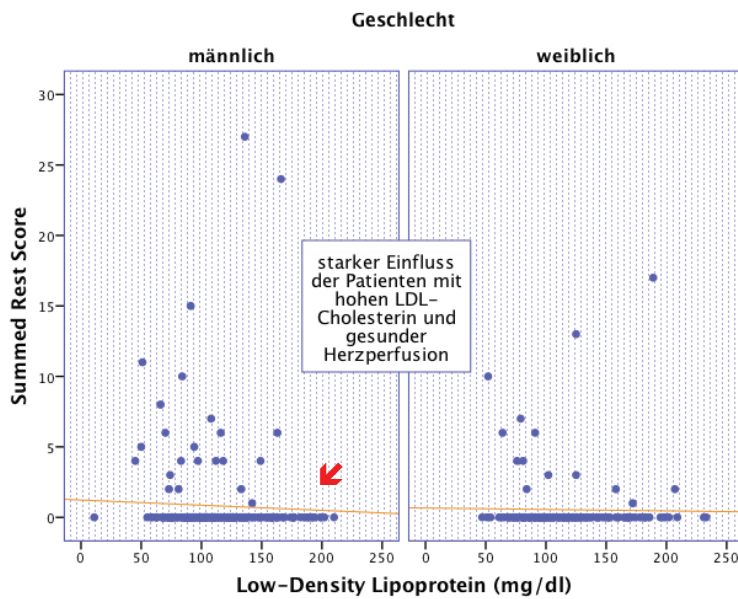


Abbildung 19: Streudiagramm für das Variablenpaar Summed Rest Score und Low-Density Lipoprotein-Cholesterin ($n_{\text{Männer}}=203$, $n_{\text{Frauen}}=149$)

Rauchen

Ein wesentlicher geschlechtsunabhängiger Einflussfaktor der KHK ist das Rauchen. In der männlichen Kohorte zeigen Raucher häufiger Myokardnarben als Folge eines (stillen) Myokardinfarkts als Nichtraucher. In der weiblichen Kohorte haben Raucher signifikant häufiger Zeichen einer linksventrikulären Funktionsstörung als Nichtraucher.

Zusammenfassend trägt der Risikofaktor Rauchen, sowohl bei Männern als auch bei Frauen, zu einer guten Prättestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK, eingeschränkter Herzfunktion und Myokardnarbe bei. Bei mäßigem kardiovaskulärem Risikoprofil, aber positivem Raucherstatus, sollte daher stets die Indikation einer MPS abgewogen werden.

Pathophysiologie des Risikofaktors Rauchen

In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass Rauchen, durch direkte Inhalation freier Radikale und die Erhöhung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS), die

Bioverfügbarkeit von NO herabsetzt und somit die Entstehung von Atheromen begünstigt [157].

Zudem zeigen Raucher häufiger Hinweise auf eine eingeschränkte endothel-induzierte Vasodilatation [157][11]. Durch chronischen Einfluss von Zigarettenrauch kommt es zu fibrotischen Wandverdickungen der Koronargefäße, sowie kleinerer myokardialer Äste [8]. Die Folge sind eine Abnahme der Wandelastizität und Lumenweite sowie Vasospasmen mit hämodynamisch wirksamen Stenosen. Es kommt zu milden Mikro- und Makroischämien, bzw. kleineren und größeren Infarkten. Geschädigtes Myokardgewebe unterliegt einer diffusen Fibrosierung. Durch diffuse Fibrosierung und den Verlust kontraktile Muskelfasern kommt es zu einer kompensatorischen Herzhypertrophie mit veränderter Ventrikelgeometrie. Funktionelle Korrelate sind vergrößerte enddiastolische und endsystolische Volumina sowie eine eingeschränkte Ejektionsfraktion der weiblichen Raucher. Diese Phänomene bekräftigen den Zusammenhang zwischen Rauchen und reduzierter (regionaler) Ventrikelfunktion, der auch in anderen Studien beschrieben wird [137][157][65].

Zigarettenrauchen ist mit einem erhöhten systolischen und diastolischen Blutdruck sowie einer gesteigerten Herzfrequenz assoziiert [66]. Zigarettenrauch induziert eine Zunahme der peripheren Katecholaminausschüttung und/oder reduziert ihre Wiederaufnahme im synaptischen Spalt [66]. Neben der peripheren sympathischen Aktivierung führt Rauchen zu einer erhöhten Vasopressinkonzentration im Blut [66]. Vasopressin induziert eine periphere Vasokonstriktion, was ebenfalls den Blutdruck erhöht. Bluthochdruck, insbesondere ein erhöhter systolischer Wert, ist mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert [152][97]. Unsere Studienergebnisse zeigen, dass der Risikofaktor Rauchen mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren zusammenhängt, die in ihrer Gesamtheit Myokardzellvitalität und Herzfunktion negativ beeinflussen.

Diabetes mellitus und weibliches Geschlecht

Unsere Studienergebnisse zeigen, dass die Risikofaktoren in der weiblichen Population eine andere Gewichtung haben als in der männlichen.

Nach heutigem Wissensstand ist Diabetes mellitus ein größerer kardiovaskulärer Risikofaktor für Frauen als für Männer [2][53]. Er ist in der weiblichen Studienkohorte mit einem erhöhten Risiko für Myokardnarben und einer reduzierten EF assoziiert. Nach unserer Studienlage ist Diabetes mellitus der wichtigste Risikofaktor im KHK-Screening bei Frauen. Auch bei fehlender (s. Abschnitt a) oder atypischer pektanginöser Symptomatik erscheint daher eine MPS zur weiterführenden Diagnostik sinnvoll.

a) Diabetes mellitus und stumme Infarkte

Eine Substudie der Age, Gene/Environment Susceptibility–Reykjavik Study untersuchte Prävalenz und Mortalitätsrisiko stummer Infarkte mittels EKG und kardialer Magnetresonanztomographie bei älteren Patienten [141]. Die Studienergebnisse korrelieren mit dem Outcome unserer Studie und zeigen eine hohe Prävalenz stummer Infarkte bei Diabetikern.

Herzfunktionsstörungen bei Diabetikern können einerseits Folge einer erhöhten Inzidenz asymptomatischer kardialer Mikroischämien mit diffuser Fibrosierung und andererseits Folge einer kardialen autonomen Neuropathie sein [2].

Frauen mit Verdacht auf KHK aber negative Anamnese für Diabetes mellitus sollten nach ihrem Rauchstatus, weiteren stoffwechselassoziierten Erkrankungen und ihrem Alter befragt werden, da diese Faktoren die Prättestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK, Herzfunktionseinschränkung oder Myokardnarbe erhöhen. Sind alle Befunde unauffällig erscheint eine MPS nicht sinnvoll.

5.2 Korrelationen zwischen SCORE und Befund der MPS

Validität

Da 98% (n=150/153) der weiblichen Studienteilnehmer nach dem Heart SCORE zu der „low risk“-Kategorie und nur 2% (n=3/153) zu der „intermediate risk“-Kategorie gehören, liefern die statistischen Vergleiche keine validen Ergebnisse.

Ebenso können aufgrund geringer Patientenzahlen, die Ergebnisse der männlichen „high risk“-Gruppe nicht verwertet werden. Es sind nur Vergleiche zwischen männlicher „low risk“- und „intermediate risk“-Gruppe zulässig.

Riskoscores und Untersuchungsergebnis

Insgesamt zeigen die „low risk“-Gruppen beider Geschlechter, ihrem Risikoscore entsprechend, eine normalen SSS und SRS. Die großen Standardabweichungen im SSS von 4,31 bei Männern und 3,18 bei Frauen, geben jedoch Hinweise auf eine nicht unbeachtliche Abweichung der individuellen Perfusionsreserve vom Normwert.

Die Herzfunktionsparameter sind unauffällig und korrelieren mit den Risikoscores der „low-risk“-Gruppen.

Die männliche „intermediate risk“-Gruppe hat ein signifikant niedrigeres EDV als die „low risk“-Gruppe, was zunächst paradox erscheint, aber als Hinweis auf eine linksventrikuläre konzentrische Hypertrophie gedeutet werden kann.

Insgesamt zeigt sich eine gute Korrelation zwischen „low-risk“-SCORE und unauffälligem Befund der MPS, d.h. bei Patienten mit niedrigem kardiovaskulären Risiko erscheint eine kardiale Bildgebung zunächst keinen diagnostischen Mehrwert zu liefern. Sinnvoll erscheint an dieser Stelle ein konservatives Verhalten mit Reduktion potenzieller Risikofaktoren und einer regelmäßigen SCORE-Reevaluation.

In der „intermediate-risk“-Gruppe könnte die zusätzliche Berücksichtigung der Risikofaktoren männliches Geschlecht, Diabetes mellitus, niedriges HDL-C und

positive Raucheranamnese helfen, die Prätestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK, Herzfunktionseinschränkung oder Myokardnarbe, zu erhöhen.

5.3 Beschreibung und Vergleiche der Statin-Subgruppen

Die Verteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren in den Statin-Subgruppen zeigt, dass Patienten mit Dyslipidämie häufig zusätzlich einen Diabetes mellitus und eine arterielle Hypertonie aufweisen. Frauen der Statingruppe sind tendenziell älter als in der Nicht-Statingruppe. Diese Aspekte spiegeln eine multimorbide, alternde Bevölkerung wieder und die Tendenz einer Koexistenz stoffwechsellassoziierter Erkrankungen mit summierendem, kardiovaskulärem Risikoprofil. Beim KHK-Screening sollte daher dieses Phänomen stets berücksichtigt werden.

5.4 Geschlechts- und altersspezifische Einflüsse die Herzfunktion

Geschlechtsspezifische Unterschiede der Herzfunktionsparameter

Männer und Frauen zeigen signifikante Unterschiede in der mittleren EF und linksventrikulären Volumina.

Die mittlere EF in Ruhe ist bei Frauen größer als bei Männern (69% vs. 63%). Zudem haben Frauen ein kleineres EDV und ESV als Männer. Diese Phänomene werden auch in anderen Studien beschrieben, mit dem Ziel, geschlechtsspezifische Normgrenzen der Herzfunktionsparameter zu etablieren [1][37][105][125]. Mögliche Grenzwerte der linksventrikulären Ejektionsfraktion für Frauen und Männer sind 47% und 53% [105], 43% und 50% [1] oder 43% und 51% [147]. Die durchschnittliche EF der Studienpopulation liegt somit über dem geschlechtsspezifischen Grenzwert, was für eine gute Herzfunktion spricht.

Eine mögliche Ursache der geschlechtsspezifischen Volumendifferenzen könnte die Herzgrößendifferenz sein. In der Altersklasse der 11-15-jährigen gibt es noch keine geschlechtsspezifischen Unterschiede der Herzmasse und linksventrikulären

Volumina [24]. Im Erwachsenenalter jedoch haben Frauen kleinere Herzen, bzw. eine geringere Herzmasse als Männer [59]. Kleinere Herzen unterliegen größeren Messungenauigkeiten, was die größere EF und die kleineren Volumina bei Frauen erklären könnte [1][121]. Zudem könnte die proportional höhere Auswurfleistung kleinerer Herzen eine weitere Erklärung liefern [37][56][73].

Altersspezifische Einflüsse auf die Herzfunktion

Der Prädiktor Alter zeigt in der weiblichen Kohorte einen zunächst paradox erscheinenden, signifikanten Einfluss auf die drei Herzfunktionsparameter EF, EDV und ESV. In der männlichen Kohorte zeigt sich ein signifikanter Einfluss des Prädiktors auf das EDV.

Die Ursache kleinerer Volumina ist möglicherweise eine Hypertrophie des linken Ventrikels, die aber nicht als unvermeidliche Konsequenz des Alters angesehen werden darf [35].

Die linksventrikuläre Masse nimmt aufgrund des chronischen Einflusses extramyokardialer Faktoren, wie systolischer Bluthochdruck und erhöhte Körpermasse, zu [35][106][10]. Das Resultat einer hypertonen Druckbelastung ist in erster Linie eine konzentrische Herzhypertrophie mit Zunahme der Wanddicke und verringerten Volumina [106][10].

Die Ergebnisse unserer Studie bestätigen, dass das Ventrikelvolumen bei älteren Studienteilnehmern reduziert ist. Der Einfluss einer chronischen Herzdruckbelastung ist auch in unserer Studienpopulation nicht unwahrscheinlich. 69% (n=149) der Patienten geben eine Hypertonie an. Eine altersabhängige Reduktion des EDV und ESV zeigen auch Studien von Slotwiner et al. [138], De Bondt et al. [37] und Sandstede et al. [138].

Abnormale Herzvolumina sind morphologische Korrelate einer eingeschränkten Saug- und Pumpfunktion des Herzens. Die Kontraktionskraft der hypertrophen, fibrotisch durchsetzten Ventrikelwand ist eingeschränkt. Dadurch ist der Ventilebenenmechanismus verzögert und die Saugfunktion des Herzens reduziert. Neben der Kontraktionskraft ist das Relaxationsvermögen des hypertrophen Myokards eingeschränkt, so dass der Ventrikel in der Diastole weniger Volumen fassen kann. Enddiastolisches und endsystolisches Blutvolumen werden kleiner.

Bei chronisch reduzierter Ventrikelfüllung, d.h. erniedrigter diastolischer Vorlast, ist die Druck-Volumenarbeit des Ventrikels beeinträchtigt (Frank-Starling-Mechanismus) [84]. Es kommt mit der Zeit zu einer Dekompensation und Reduktion der Ejektionsfraktion.

In der weiblichen Kohorte unserer Studie zeigt sich jedoch, trotz reduzierter linksventrikulärer Volumina, ein Anstieg der EF im Alter. Studienergebnisse von De Bondt et al. liefern vergleichbare Ergebnisse. Sie zeigen einen signifikanten Anstieg der EF bei Frauen ≥ 65 Jahre, verglichen mit jüngeren Altersgruppen [37]. Die frühdiastolische Relaxation kleiner hypertropher Herzen ist verzögert, so dass, bei ausreichendem Blutvolumen, die Füllungsdrücke erhöht sind [89]. Nach dem Frank-Starling-Mechanismus passt sich die Herzauswurfkraft durch eine gesteigerte Druck-Volumen-Arbeit an [89].

Inwiefern diese Zusammenhänge zu verallgemeinern und unabhängig von anderen Faktoren sind, lässt sich aus der vorliegenden Studie nicht eruieren und sollte in zukünftigen Studien weitergehend untersucht werden.

Schlussfolgernd hat der Risikofaktor Alter primär keinen signifikanten Einfluss auf den KHK-Progress, ist jedoch, insbesondere bei Frauen, mit anderen kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert, die in ihrer Summe die Wahrscheinlichkeit einer KHK erhöhen.

6 SCHLUSSFOLGERUNGEN

Ziel der Arbeit ist es, in einer Studienpopulation mit Verdacht auf KHK, die Korrelation von kardiovaskulären Risikofaktoren mit dem Befund der MPS zu untersuchen.

Es kann gezeigt werden, dass die Prädiktoren Myokardinfarkt in der Familie, niedriges HDL-C und Rauchen in der männlichen Studienpopulation und die Prädiktoren Diabetes mellitus und Rauchen, sowie untergeordnet Multimorbidität und hohes Alter, in der weiblichen Studienpopulation, die Prättestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK, Herzfunktionseinschränkung oder Myokardnarbe verbessern. Da Männer häufiger eine abnormale stressinduzierte Perfusionsreserve als Frauen aufweisen, kann zudem das männliche Geschlecht als potenzieller Risikofaktor festgelegt werden.

Die Risikoklassifizierung nach dem European Heart SCORE liefert in der „low-risk“-Gruppe eine gute Einschätzung der stressinduzierten Perfusionsreserve, dem Auftreten von Narbengewebe und der Herzfunktion.

In der EKG-getriggerten SPECT zeigen sich alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede der linksventrikulären Funktionsparameter Ejektionsfraktion, enddiastolisches und endsystolisches Volumen. Um die individuelle Herzfunktion adäquat einschätzen zu können, empfehlen wir zuletzt die Etablierung alters- und geschlechtsspezifischer Norm- und Grenzwerte.

7 PERSPEKTIVEN

Anhand eines einfachen und schnellen Algorithmus (s. Abb. 20) soll das klinische KHK-Screening, insbesondere bei Patienten der „intermediate-risk“-Gruppe, vereinfacht werden. Es soll gezeigt werden, in welcher Fallkonstellation die

Indikation einer MPS sinnvoll und in welcher ein konservatives Vorgehen mit regelmäßiger Risikoevaluation und -modulation sinnvoll erscheint.

Die Patienten werden nach ihrem Geschlecht differenziert. Männer haben im Vergleich ein tendenziell höheres kardiovaskuläres Risiko als Frauen („Cave“). Bei jedem Patienten sollte das individuelle 10-Jahres-Risiko, an einer kardiovaskulären Krankheit zu sterben, nach dem European Heart SCORE berechnet werden. Ein Ergebnis $<4\%$ ist bei beiden Geschlechtern mit einem niedrigen Risiko und einer guten Herzperfusion assoziiert. In dieser Patientengruppe ist eine MPS zunächst nicht sinnvoll. Es sollten jedoch potenzielle Risikofaktoren moduliert und regelmäßig evaluiert werden.

Bei Männern mit einem Risiko $>4\%$ und einer positiven Familienanamnese für einen Myokardinfarkt („Cave“) und/oder einer der folgenden Risikofaktorenkombinationen:

- HDL-C <40 mg/dl, Diabetes mellitus und/oder arterielle Hypertonie oder
 - Rauchen, Diabetes mellitus und/oder arterielle Hypertonie
- sollte die kardiale Diagnostik um eine MPS erweitert werden.

Bei Frauen mit einem European Heart SCORE $>4\%$ sollte im nächsten Schritt ein Diabetes mellitus („Cave“) ausgeschlossen werden. Liegt ein Diabetes mellitus vor, erscheint eine MPS sinnvoll. Liegt kein Diabetes mellitus vor, sollte nur dann eine MPS erfolgen, wenn die Patienten rauchen und >65 Jahre alt sind und/oder eine therapiebedürftige Dyslipidämie vorliegt.

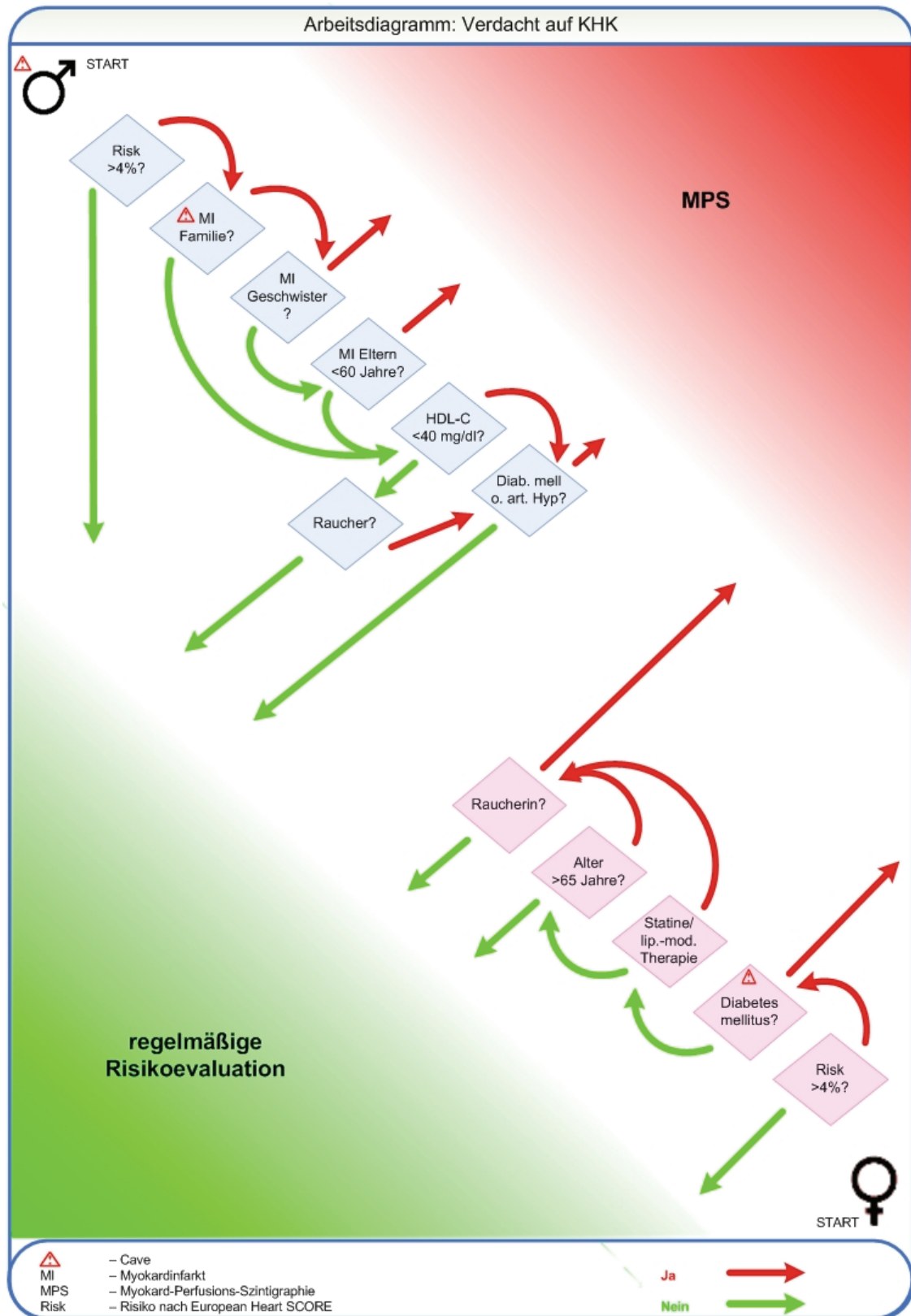


Abbildung 20: Arbeitsdiagramm für die präklinische KHK-Diagnostik

8 STUDIENLIMITATION

In den Regressionsanalysen wurde der Haupteinfluss potenzieller Risikofaktoren auf die stressinduzierte Perfusionsreserve, das Auftreten von Narbengewebe und die Herzfunktionsparameter untersucht.

Die Hauptstörgrößen Geschlecht und Statineinnahme wurden über mehrere Analyseschritte als solche festgelegt und daher nicht als erklärende Variablen in die Analysen eingeschlossen. Sie dienten der Differenzierung der Studienpopulation. Aufgrund der Komplexität des Studiendesigns kann nicht ausgeschlossen werden, dass weitere Störfaktoren die Analysen beeinflusst haben. Zudem wurde nicht auf Multikollinearität der erklärenden Variablen geprüft, so dass die Parameterschätzer ungenau sein könnten. Studien haben gezeigt, dass klassische Nebenerkrankungen wie Bluthochdruck, Diabetes mellitus und Dyslipidämie häufig koexistieren, sich gegenseitig beeinflussen [50][103] und durch Triggerfaktoren wie Lebensstil und Rauchen induziert werden [66]. Unberücksichtigt blieben in dieser Hinsicht auch die Risikofaktoren Körpergewicht und körperliche Aktivität, obwohl Übergewicht ein geschlechtsunspezifischer Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen ist und häufig mit anderen Risikofaktoren in Verbindung steht [53]. Der singuläre Einfluss der Prädiktoren Rauchen, Diabetes und HDL-C ist daher möglicherweise fehlerbehaftet und wesentlich komplexer als im Studiendesign berücksichtigt.

Die Studienergebnisse zeigen geschlechtsspezifische Differenzen der Herzgröße und -volumina. Ob auch die Prädiktoren Gewicht und Körpermasse geschlechtsunabhängig einen Einfluss auf Herzmasse und -volumen haben wurde nicht untersucht, allerdings in anderen Studien beschrieben [125][106].

Aus ethischen Abwägungen konnte bei auffälliger bzw. unauffälliger Perfusionsdiagnostik keine Koronarangiographie zur Bestätigung von An- bzw. Abwesenheit von Koronarstenosen erfolgen. Daher konnten falsch positive/negative Untersuchungsergebnisse nicht entdeckt werden, so dass eine gewisse Fehlertoleranz akzeptiert werden musste.

Zudem konnte nur digital ein globaler SDS berechnet werden. Die Bestimmung der regionalen Ischämiebelastung blieb daher unberücksichtigt. Stellvertretend wurde ein pathologischer SSS als Abbild von Myokardnarbe und -ischämie festgelegt.

Die Studienpopulation war, vor dem Hintergrund der Komplexität der Fragestellung, relativ klein und, als Studienpopulation der Uniklinik, möglicherweise von der „Standard-KHK-Population“ abweichend.

Die Untersuchungsergebnisse und der Leitfaden der KHK-Diagnostik sollten daher kritisch hinterfragt und in größeren Studienkohorten gegengeprüft und ergebnisorientiert verbessert werden.

9 LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Ababneh AA, Sciacca RR, Kim B, Bergmann SR (2000) Normal limits for left ventricular ejection fraction and volumes estimated with gated myocardial perfusion imaging in patients with normal exercise test results: influence of tracer, gender, and acquisition camera. *J Nucl Cardiol* 7(6):661-8
- 2) Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB, Wilson PW (1989) The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women. The Framingham Study. *JAMA* 260(23):3456-60
- 3) Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Borén J (2006) Diabetic dyslipidaemia. *Curr Opin Lipidol* 17(3):238-46
- 4) Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Borén J (2008) Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28(7):1225-36
- 5) Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP (2000) 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* 36(3):959-69
- 6) Anand DV, Lim E, Hopkins D, Corder R, Shaw LJ, Sharp P, Lipkin D, Lahiri A (2006) Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 27(6):713-21
- 7) Assmann G, Cullen P, Schulte H (2002) Simple Scoring Scheme for Calculating the Risk of Acute Coronary Events Based on the 10-Year Follow-Up of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study. *Circulation* 105(3):310-15
- 8) Auerbach O, Garfinkel L (1989) Myocardial mural arterial fibrosis and cigarette smoking: a comparative study 1955-1960 versus 1970-1977. *Bull N Y Acad Med* 57(9):759-75
- 9) Aufbau des neuen Modells
http://iffb.boku.ac.at/thermomod/aufbau_des_neuen_modells.htm, accessed 23 November 2012
- 10) Baer FM, Rosenkranz S (2011) Koronare Herzkrankheit und akutes Koronarsyndrom. In Erdmann E (Hrsg) *Klinische Kardiologie, Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße*. 8. Aufl. S 13-70

- 11) Barua RS, Ambrose JA, Eales-Reynolds LJ, DeVoe MC, Zervas JG, Saha DC (2001) Dysfunctional Endothelial Nitric Oxide Biosynthesis in Healthy Smokers With Impaired Endothelium-Dependent Vasodilatation. *Circulation* 104(16):1905-10
- 12) Batra A (2011) Treatment of tobacco dependence. *Dtsch Ärztebl Int* 106(33):555-64
- 13) Bennett MR (1999), Apoptosis of vascular smooth muscle cells in vascular remodelling and atherosclerotic plaque rupture, *Cardiovasc Res* 41(2):361–68
- 14) Berger A, Botman KJ, MacCarthy PA, Wijns W, Bartunek J, Heyndrickx GR, Pijls NH, De Bruyne B (2005) Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease. *J Am Coll Cardiol* 46(3):438-42
- 15) Besler C, Heinrich K, Riwanto M, Lüscher TF, Landmesser U (2010) High-density lipoprotein-mediated anti-atherosclerotic and endothelial-protective effects: a potential novel therapeutic target in cardiovascular disease. *Curr Pharm Des* 16(13):1480-93
- 16) Besler C, Lüscher TF, Landmesser U (2011) Molecular mechanisms of vascular effects of High-density lipoprotein: alterations in cardiovascular disease. *EMBO Mol Med* 4(4):251–68
- 17) Bestetti A, Di Leo C, Alessi A, Triulzi A, Tagliabue L, Tarolo GL (2001) Post-stress end-systolic left ventricular dilation: A marker of endocardial post-ischemic stunning. *Nucl Med Commun* 22(6):685-93
- 18) Blumensteinn A (2004) Oxidativer Stress und Gefäßfunktion: Untersuchungen zum Einfluss von Hydroperoxiden auf Kontraktion und Endothelfunktion in Arterien. Dissertation, der Fakultät für Chemie und Pharmazie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
<http://tobias-lib.uni-tuebingen.de/volltexte/2004/1304/pdf/Dissertation.pdf>, accessed 15 August 2012
- 19) Bokisch A, Sattler K, Rosenbaum-Krumme SJ (2007) Nuklearmedizinische Verfahren. In: Thelen M et al (Hrsg) Bildgebende Kardiagnostik: mit MRT, CT, Echokardiographie und anderen Verfahren. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1. Aufl. S 67
- 20) Brosius F (2010) SPSS 18 für Dummies. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 1. Aufl.
- 21) Brosius F (2011) SPSS 19. mitp, Heidelberg München Landsberg Frechen Hamburg, 1. Aufl.

- 22) Buchheister C. Multiple Regression Teil I: Grundlagen, Grundlegende Multivariate Modelle Sozialwissenschaftlicher Datenanalyse
http://www.uni-potsdam.de/u/soziologie/methoden/mitarbeiter/buchh/2/06_zusammenfassung.pdf, accessed 23 November 2012
- 23) Buchheister C. Vergleich multiple lineare Regression und binär logistische Regression, Grundlegende Multivariate Modelle Sozialwissenschaftlicher Datenanalyse
http://www.uni-potsdam.de/u/soziologie/methoden/mitarbeiter/buchh/2/09_zusammenfassung.pdf, accessed 26 November 2012
- 24) Cain PA, Ahl R, Hedstrom E, Ugander M (2009) Age and gender specific normal values of left ventricular mass, volume and function for gradient echo magnetic resonance imaging: a cross sectional study. *BMC Med Imaging* 9:2-10
- 25) Camont L, Chapman MJ, Kontush A (2011) Biological activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease. *Trends Mol Med* 17(10):594–603
- 26) CardioSmart (2012) Women and Heart Disease. American College of Cardiology
<http://www.cardiosmart.org/HeartDisease/CTT.aspx?id=2638>, accessed 23 September 2012
- 27) Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS; American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging (2002) Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 105(4):539-42
- 28) Chang SM, Nabi F, Xu J, Peterson LE, Achari A, Pratt CM, Mahmarian JJ (2009) The Coronary Artery Calcium Score and Stress Myocardial Perfusion Imaging Provide Independent and Complementary Prediction of Cardiac Risk. *JACC* 54(20):1872–82
- 29) Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration (2010) Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 376(9753):1670-81
- 30) Clarkson P, Celermajer DS, Powe AJ, Donald AE, Henry RM, Deanfield JE (1997) Endothelium-Dependent Dilatation Is Impaired in Young Healthy Subjects With a Family History of Premature Coronary Disease. *Circulation* 96(10):3378-83

- 31) Cohn PF, Fox KM, Daly C (2003) Silent myocardial ischemia. *Circulation* 108(10):1263-77
- 32) Cooke JP, Dzau VJ (1997) Derangements of the nitric oxide synthase pathway, L-arginine, and cardiovascular diseases. *Circulation* 96(2):379-82
- 33) Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Wilhelmsen L, Sans S, Menotti A, De Backer G, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham IM; SCORE investigators (2009) HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis* 206(2):611-16
- 34) Corridor4DM User's Guide (2009). INVIA, LLC, Regents of the University of Michigan, v6.1:1-101
- 35) Dannenberg AL, Levy D, Garrison RJ (1989) Impact of age on echocardiographic left ventricular mass in a healthy population (the Framingham Study). *Am J Cardiol* 64(16):1066-8
- 36) Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J (1993) Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 69(5):377-81
- 37) De Bondt P, Van de Wiele C, De Sutter J, De Winter F, De Backer G, Dierckx RA (2001) Age- and gender-specific differences in left ventricular cardiac function and volumes determined by gated SPECT. *Eur J Nucl Med* 28(5):620-4
- 38) De Cesaris R, Ranieri G, Filitti V, Bonfantino MV, Andriani A (1992) Cardiovascular effects of cigarette smoking. *Cardiology* 81(4-5): 233-7
- 39) Del Val Gomez M, Gallardo FG, San Martin MA, Garcia A, Terol I (2005) Ischaemic related transitory left ventricular dysfunction in 201Tl gated SPECT. *Nucl Med Commun* 26:601-5
- 40) DePuey EG, Rozanski A (1995) Using gated technetium-99m-sestamibi SPECT to characterize fixed myocardial defects as infarct or artefact. *J Nucl Med* 36(6):952-55
- 41) Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (2006) Cholesterol im Blut <http://www.dge.de/modules.php?name=News&file=article&sid=611>, accessed 18 October 2012
- 42) Diamond GA (1983) A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol* 1(2 Pt 1):574-75
- 43) Diamond GA, Forrester JS (1979) Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med* 300(24):1350-58

- 44) Dietz R, Rauch B (2003) Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK). In Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen (DGPR) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz-, Gefäßchirurgie (DGTHG). *Z Kardiol* 92:501–21
- 45) Donner-Banzhoff N, Held K, Laufs U, Trappe HJ, Werdan K, Zerkowski HR (2012) Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK – Langfassung. Bundesärztekammer Kassenärztliche Bundesvereinigung Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Version 1.13 <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/khk/pdf/nvl-khk-lang-1.13.pdf>, accessed 26 September 2012
- 46) Dörr R, Silber S (2000) Methodik der ergometrischen und pharmakologischen Belastung für die Myokardszintigraphie, Vortrag anlässlich des Nuklearkardiologischen Symposiums Nuklearmedizin, München, <http://www.sigmund-silber.com/Archiv/publ/92/Silber92.htm>, accessed 30 September 2012
- 47) Drew BG, Rye KA, Duffy SJ, Barter P, Kingwell BA (2012) The emerging role of HDL in glucose metabolism. *Nat Rev Endocrinol* 8(4):237–45
- 48) Embacher F (2003) Institut für Mathematik der Universität Wien Der Bayessche Satz der Wahrscheinlichkeitsrechnung <http://homepage.univie.ac.at/Franz.Embacher/Lehre/aussermathAnw/Bayes.html> accessed 5 July 2013
- 49) Enrico B, Suranyi P, Thilo C, Bonomo L, Costello P, Schoepf UJ (2009) Coronary artery plaque formation at coronary CT angiography: morphological analysis and relationship to hemodynamics. *Eur Radiol* 19 (4):837–44
- 50) European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees (2011) ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) *Eur Heart J* 32(14):1769–1818
- 51) European Society of Cardiology (2013) SCORE Risk Charts <http://www.escardio.org/communities/EACPR/toolbox/health-professionals/Pages/SCORE-Risk-Charts.aspx>, accessed 31 March 2013

- 52) Feola M, Boffano GM, Procopio M, Reynaud S, Allemano P, Rizzi G (1998) Ambulatory 24-hour blood pressure monitoring: Correlation between blood pressure variability and left ventricular hypertrophy in untreated hypertensive patients. *G Ital Cardiol* 28(1):38-44
- 53) Fetters JK, Peterson ED, Shaw LJ (1996) Sex-specific differences in coronary artery disease risk factors, evaluation, and treatment: have they been adequately evaluated? *Am Heart J* 131(4):796-813
- 54) Ficaro EP, Lee BC, Kritzman JN, Corbett JR (2007) Corridor4DM: The Michigan method for quantitative nuclear cardiology. *J Nucl Cardiol* 14(4):455-65
- 55) Flachskampf FA, Hagendorff A (2010) Koronare Herzkrankheit: Der Ischämienachweis ist der Angelpunkt der Diagnostik. *Dtsch Arztebl* 107(34-35):A-1627/B-1443/C-1423
- 56) Ford PV, Chatziioannou SN, Moore WH, Dhekne RD (2001) Overestimation of the LVEF by quantitative gated SPECT in simulated left ventricles. *J Nucl Med* 42(3):454-9
- 57) Fox K, Garcia MAA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, De Backer G, Hjelm Dahl P, Lopez-Sendon J, Marco J, Morais J, Pepper J, Sechtem U, Simoons M, Thygesen K, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL; Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) (2006) Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 27(11):1341-81
- 58) Gardin JM, Siscovick D, Anton-Culver H, Lynch JC, Smith VE, Klopfenstein HS, Bommer WJ, Fried L, O'Leary D, Manolio TA (1995) Sex, age, and disease affect echocardiographic left ventricular mass and systolic function in the free-living elderly. The Cardiovascular Health Study. *Circulation* 91(6):1739-48
- 59) Gardin JM, Wagenknecht LE, Anton-Culver H, Flack J, Gidding S, Kurosaki T, Wong ND, Manolio TA (1995) Relationship of Cardiovascular Risk Factors to Echocardiographic Left Ventricular Mass in Healthy Young Black and White Adult Men and Women. *Circulation* 92(3):380-7
- 60) Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, Leschka S, Desbiolles L, Nieman K, Galema TW, Meijboom WB, Mollet NR, de Feyter PJ, Cademartiri F, Maffei E, Dewey M, Zimmermann E, Laule M, Pugliese F, Barbagallo R, Sinitsyn V, Bogaert J, Goetschalckx K, Schoepf UJ, Rowe GW, Schuijf JD, Bax JJ, de Graaf FR, Knuuti J, Kajander S, van Mieghem CA, Meijs MF, Cramer MJ, Gopalan D, Feuchtner G, Friedrich G, Krestin GP, Hunink MG; CAD Consortium (2011) A clinical prediction

rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J* 32(11):1316–30

61) Gerlach FM (2002) Allgemeinmedizin in einem moderaten Gesundheitssystem – Konsequenzen für Forschung, Lehre und Praxis (Teil1). *Z. ärztl. Fortbild.Qual.sich.* 96:243-49
<http://www.allgemeinmedizin.uni-frankfurt.de/lit/zaefq243.pdf>, accessed 23 June 2013

62) GesundheitBerichterstattung des Bundes (2011) Sterbefälle (absolut, Sterbeziffer, Ränge, Anteile) für die 10/20/50/100 häufigsten Todesursachen (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, ICD-10
http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=34966397&nummer=516&p_sprache=D&p_indsp=4065&p_aid=31070211, accessed 8 April 2013

63) GesundheitsBerichterstattung des Bundes, Gesundheit in Deutschland (2006), Tabakkonsum. Kapitel 2.5.1
http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_aid=77808902&p_uid=gast&p_sprache=D&p_knoten=FID&p_suchstring=10114#fid10106, accessed 15 February 2013

64) Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, Bricker JT, Duvernoy WF, Froelicher VF, Mark DB, Marwick TH, McCallister BD, Thompson PD Jr, Winters WL, Yanowitz FG, Ritchie JL, Gibbons RJ, Cheitlin MD, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A Jr, Lewis RP, O'Rourke RA, Ryan TJ (1997) ACC/AHA guidelines for exercise testing: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on Exercise Testing). *J Am Coll Cardiol* 30(1):260–315

65) Gidding SS, Xie X, Liu K, Manolio T, Flack JM, Gardin JM (1995) Cardiac Function in Smokers and Nonsmokers: The CARDIA Study. *JACC* 26(1):211-16

66) Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Bolla GB, Giannattasio C, Marabini M, Del Bo A, Mancia G (1994) Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation* 90(1):248-53

67) Groutars RG, Verzijlbergen JF, Muller AJ, Ascoop CA, Tiel-van Buul MM, Zwinderman AH, van Hemel NM, van der Wall EE (2000) Prognostic value and quality of life in patients with normal rest thallium-201/stress technetium 99m-tetrofosmin dual-isotope myocardial SPECT. *J Nucl Cardiol* 7(4):333-41

68) Gurtner GH, Burke-Wolin T (1991) Inter-actions of oxidant stress and vascular reactivity. *Am J Physiol* 260(4 Pt 1):L207–21

- 69) Haberl R (2003) EKG pocket. Börm Bruckmeier Verlag GmbH, Grünwald, 4. Aufl. S 87-8
- 70) Hachamovitch R, Berman DS (2005) The Use of Nuclear Cardiology in Clinical Decision Making. *Semin Nucl Med* 35(1):62-72
- 71) Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, Diamond GA (1996) Exercise Myocardial Perfusion SPECT in Patients Without Known Coronary Artery Disease. *Circulation* 93(5):905-14
- 72) Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, Diamond GA (1998) Incremental Prognostic Value of Myocardial Perfusion Single Photon Emission Computed Tomography for the Prediction of Cardiac Death:Differential Stratification for Risk of Cardiac Death and Myocardial Infarction. *Circulation* 97(6):535-43
- 73) Hambye AS, Vervaeke A, Dobbeleir A (2004) Variability of left ventricular ejection fraction and volumes with quantitative gated SPECT: influence of algorithm, pixel size and reconstruction parameters in small and normal-sized hearts. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 31(12):1606-13
- 74) HeartScore (2013) Quick Calculator
<https://escol.escardio.org/heartscore/calc.aspx?model=europelow>, accessed 24 March 2013
- 75) Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, Poon M, Hendel RC, Carr JC, Gerstad NA, Gillam LD, Hodgson JM, Kim RJ, Kramer CM, Lesser JR, Martin ET, Messer JV, Redberg RF, Rubin GD, Rumsfeld JS, Taylor AJ, Weigold WG, Woodard PK, Brindis RG, Hendel RC, Douglas PS, Peterson ED, Wolk MJ, Allen JM, Patel MR; American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group; American College of Radiology; Society of Cardiovascular Computed Tomography; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance; American Society of Nuclear Cardiology; North American Society for Cardiac Imaging; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Interventional Radiology (2006) ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. *J Am Coll Cardiol* 48(7):1475-97
- 76) Hense HW, Schulte H, Löwel H, Assmann G, Keil U (2003) Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from

Germany – results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts.. Eur Heart J 24(10):937-45

77) Henzlova MJ, Cerqueira MD, Mahmarian JJ, Yao SS; Quality Assurance Committee of the American Society of Nuclear Cardiology (2006) Stress protocols and tracers. J Nucl Cardiol 13(6): e80-90
Copyright by the American Society of Nuclear Cardiology:
<http://www.asnc.org/imageuploads/imagingguidelinesstressprotocols021109.pdf>
, accessed 2 October 2012

78) Herold G (2011) Koronare Herzkrankheit. In: Herold G (Hrsg) Innere Medizin, Herold Gerd, S 234-45

79) Herzberg S, Fritz F, Rahbar K, Stegger L, Schäfers M, Dugas M (2011) HIS-Based Support of Follow-Up Documentation - Concept and Implementation for Clinical Studies. Appl Clin Inform 2(1):1-17

80) Herzberg S, Rahbar K, Stegger L, Schäfers M, Dugas M (2010) Concept and Implementation of a Single Source Information System in Nuclear Medicine for Myocardial Scintigraphy (SPECT-CT data). Appl Clin Inform1(1):50-67

81) Herzberg S, Rahbar K, Stegger L, Schäfers M, Dugas M (2011) Concept and implementation of a computer-based reminder system to increase completeness in clinical documentation. Int J MEd Inform 80(5):351-8

82) Hess OM (2003) Herzinsuffizienz: Definition, Ursachen und Formen. Schweiz Med Forum 3(48):1158-63

83) Hirschl M (2008) Die klassischen Risikofaktoren der Atherosklerose und deren Management. Z GEFÄSSMED 5(1):15-21

84) Hoth M, Wischmeyer E (2010) Herz. Duale Reihe Physiologie. Georg Thieme Verlag, KG Stuttgart. 1. Aufl. S 72-107

85) Joyce J (2003) Stanford Encyclopedia of Philosophy Bayes' Theorem <http://plato.stanford.edu/entries/bayes-theorem/>, accessed 4 July 2013

86) Kannel WB (1996) Blood Pressure as a Cardiovascular Risk Factor. Prevention and Treatment. JAMA 275(20):1571-76

87) Karow T, Lang-Roth R (2013) Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Thomas Karow, 21. Aufl.

88) Keil U, Fritzgerald AP, Anthony P, Gohlke H, Wellmann J, Hense HW (2005) Risikoabschätzung tödlicher Herz-Kreislauf-Erkrankungen: Die neuen SCORE-Deutschland-Tabellen für die Primärprävention. Dtsch Arztebl 102(25):A-1808/B-1526/C-1441

- 89) Kindermann M, Böhm M (2011) Das Herz im Alter. In: Erdmann E (Hrsg) Klinische Kardiologie, Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße. 8. Aufl. S 481-90
- 90) Kontush A, Chapman MJ (2006) Antiatherogenic small, dense HDL-guardian angel of the arterial wall? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 3(3):144-53
- 91) Kübler W (2007) Leitliniengerechte Diagnostik der koronaren Herzerkrankung (KHK) in der Klinik: Grundlagen und Anwendung. *Clin Res Cardiol Suppl* 2:V/3-V/9
- 92) Lamarche B, Rashid S, Lewis GF (1999) HDL metabolism in hyper Triglyceridemic states: an overview. *Clin Chim Acta* 286(1-2):145-61
- 93) Lange D (2002) Physikalisch-technische Grundlagen der Nuklearmedizin. In: Schlegel W, Bille J (Hrsg) Medizinische Physik. Springer Berlin Heidelberg New York, Bd 2, S 171-209
- 94) Langer W (2002/03) Einführung in die Grundlagen der Regressionsanalyse <http://www.soziologie.uni-halle.de/langer/methoden4/pdf/regform2.pdf>, accessed 23 November 2012
- 95) Leitlinien für die sozialmedizinische Beurteilung der Leistungsfähigkeit bei koronarer Herzkrankheit (KHK) (2010). Deutsche Rentenversicherung http://www.deutsche-rentenversicherung.de/cae/servlet/contentblob/208298/publicationFile/12761/leitlinie_leistungsaehigkeit_khk_langfassung_pdf.pdf, accessed 28 March 2012
- 96) Lerner DJ, Kannel WB (1986) Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26 year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 111(2):383-90
- 97) Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration (2003) Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 361(9362):1060
- 98) Libby P, Ridker PM, Hansson GK (2011) Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 473(7347):317-25
- 99) Libby P, Ridker PM, Maseri A (2002) Inflammation and Atherosclerosis, *Circulation* 105(9):1135-43
- 100) Lindner O, Bengel F, Burchert O, Hacker M, Lindner O, Schäfer W, Schäfers M, Schmidt M, Schober O, Schwaiger M, vom Dahl J, Zimmermann R (2012) DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie) Myokard-Perfusions-Szintigraphie, Stand:

4/2012 - AWMF-Registernummer 031-006. Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. Göttingen
http://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/docs/031-006_myocard_perf_szin.pdf, accessed 30 September 2012

101) Lindner O, Rusche H, Schäfers M, Schober O, Burchert W (2007) Myocardial Perfusion SPECT: Current Concepts. *Dtsch Arztebl* 104(14):A 952-8

102) Lineare Regression

<http://home.arcor.de/sigmatraugott/Skripte/Lineare%20Regression.html>, accessed 24 November 2012

103) Liu J, Grundy SM, Wang W, Smith SC Jr, Vega GL, Wu Z, Zeng Z, Wang W, Zhao D (2007) Ten-year risk of cardiovascular incidence related to diabetes, rediabetes, and the metabolic syndrome. *Am Heart J* 153(4):552-8

104) Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, Maseri A (1994) The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 331(7):417-28

105) Lomsky M, Johansson L, Gjerdtsson P, Björk J, Edenbrandt L (2008) Normal limits for left ventricular ejection fraction and volumes determined by gated single photon emission computed tomography – a comparison between two quantification methods. *Clin Physiol Funct Imaging* 28(3):169–73

106) Lorber R, Gidding SS, Daviglius ML (2003) Influence of Systolic Blood Pressure and Body Mass Index on Left Ventricular Structure in Healthy African-American and White Young Adults: The CARDIA Study. *JACC* 41(6):955–60

107) Löwel H (2006) Koronare Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Robert Koch Institut 33: 7-8
http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/herzkrankheit.pdf?_blob=publicationFile, accessed 12 October 2012

108) Ludmer PI, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P (1996) Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl Med* 315(17):1046–51

109) Marsche G, Saemann MD, Heinemann A, Holzer M (2013) Inflammation alters HDL composition and function: Implications for HDL-raising therapies. *Pharmacol Ther* 137(3):341-51

110) Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, Kelsey SF, Caggiula AW, Wing RR (1989) Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 321(10):641-6

- 111) McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitler J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A; ESC Committee for Practice Guidelines (2012) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 33(14):1787-847
- 112) Mineo C, Deguchi H, Griffin JH, Shaul PW (2006) Endothelial and Antithrombotic Actions of HDL. *Circulation Research* 98 (11):1352-64
- 113) Mitgliederversammlung der AG Herzdiagnostik der Deutschen Röntgengesellschaft (2004) Leitlinien für den Einsatz der MR-Tomographie in der Herzdiagnostik
http://apps.drg.de/AG-Herz/Leitlinien_MRT_190504.pdf, accessed 28 March 2013
- 114) Mügge A (1998) The role of reactive oxygen species in atherosclerosis, *Z Kardiol* 87(11):851-64
- 115) Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Levy D (1993) Prognosis after the onset of coronary heart disease. An investigation of differences in outcome between the sexes according to initial coronary disease presentation. *Circulation* 88(6):2548-55
- 116) Nasir K, Michos ED, Rumberger JA (2004) Coronary artery calcification and family history of premature coronary heart disease: sibling history is more strongly associated than parental history. *Circulation* 110(15):2150-6
- 117) Navab M, Ananthramaiah GM, Reddy ST, Van Lenten BJ, Ansell BJ, Fonarow GC, Vahabzadeh K, Hama S, Hough G, Kamranpour N, Berliner JA, Lusis AJ, Fogelman AM (2004) The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL. *J Lipid Res* 45(6):993-1007
- 118) Nesto RW (1999) Screening for asymptomatic coronary artery disease in diabetes. *Diabetes Care* 22(9):1393-95
- 119) Nesto RW (2005) Beyond low density lipoprotein: addressing the atherogenic lipid triad in type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *Am J Cardiovasc Drugs* 5(6):379-87
- 120) Neukirchen C (2005) Das Bayem-Theorem
<http://chneukirchen.org/talks/bayes/aufschrieb.pdf>, accessed 23 June 2013
- 121) Nichols K, Tamis J, DePuey EG, Mieres J, Malhotra S, Rozanski A (1998) A relationship of gated SPECT ventricular functional parameters to angiographic measurements. *J Nucl Cardiol* 5(3):295-303

- 122) Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B, Grines CL, DeMaria AN; REVERSAL Investigators (2004) Effect of Intensive Compared With Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 291(9):1071-80
- 123) Norata GD, Pirillo A, Ammirati E, Catapano AL (2012) Emerging role of high density lipoproteins as a player in the immune system. *Atherosclerosis* 220:11-21
- 124) Paul AK, Nabi HA (2004) Gated Myocardial Perfusion SPECT: Basic Principles, Technical Aspects, and Clinical Applications, *J Nucl Med Technol* 32(4):179-87
- 125) Peace RA, Adams PC, Lloyd JJ (2008) Effect of sex, age, and weight on ejection fraction and end-systolic volume reference limits in gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 15(1):86-93
- 126) Perings MS, Rahmel S, Perings C, Trappe HJ (2005) Kardiologische Ischämiediagnostik, Stellenwert der Myokardszintigraphie. *Herz+Gefäße für die Hausarztpraxis* 2(5):4-8
- 127) Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek J, Koolen JJ, Koolen JJ (1996) Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 334(26):1703-8
- 128) Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, Siebert U, Ikeno F, Bornschein B, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrøm T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, De Bruyne B; FAME Study Investigators (2010) Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 56(3):177-84
- 129) Pirillo A, Norata GD, Catapano AL (2013) High-Density Lipoprotein Subfractions – What the Clinicians Need to Know. *Cardiology* 124(2):116-25
- 130) Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW, Bild DE, Burke GL, Guerci AD, Greenland P (2010) Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. *JAMA* 303(16):1610-6
- 131) Quinn MT, Parthasarathy S, Fong LG, Steinberg D (1987) Oxidatively modified low density lipoproteins: A potential role on recruitment and retention of monocyte/ macrophages during atherogenesis. *PNAS USA* 84:2995-98
- 132) Rabkin SW (1984) Effect of cigarette smoking cessation on risk factors for coronary atherosclerosis. A control clinical trial. *Atherosclerosis* 53(2):173-84

- 133) Raffel OC, Merchant FM, Guillermo JT (2008) In vivo association between positive coronary artery remodelling and coronary plaque characteristics assessed by intravascular optical coherence tomography. *Eur Heart J* 29(14):1721–28
- 134) Rahbar K, Stegger L, Schober O, Schäfers M (2010), Gated-SPECT- Integrierte kardiale Funktionsdiagnostik, *Der Nuklearmediziner* 33(2):85–90
- 135) Renz-Polster H, Krautzig S (2008) *Herz, Basislehrbuch Innere Medizin*. Elsevier GmbH München, 4. Aufl. S 26-192
- 136) Robert Koch Institut (2011) Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2009« (GEDA). RKI, Berlin
http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/GEDA09.pdf?__blob=publicationFile, accessed 28 March 2012
- 137) Rosen BD, Saad MF, Shea S, Nasir K, Edvardsen T, Burke G, Jerosch-Herold M, Arnett DK, Lai S, Bluemke DA, Lima JA (2006) Hypertension and Smoking Are Associated With Reduced Regional Left Ventricular Function in Asymptomatic Individuals. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 47(6):1150-8
- 138) Sandstede J, Lipke C, Beer M, Hofmann S, Pabst T, Kenn W, Neubauer S, Hahn D (2000) Age- and gender-specific differences in left and right ventricular cardiac function and mass determined by cine magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 10(3):438-42
- 139) Sandstede J, Voigtländer T, Pabst T, Mohrs O (2007) Single-Photonen-Emissionscomputertomographie. In: Hahn D (Hrsg) *Handbuch diagnostische Radiologie Kardiovaskuläres System*, Springer, Berlin Heidelberg New York, S 3-101
- 140) Schäfers M, Bengel F, Büll U, Burchert W, Kies P, Kluge R, Krause BJ, Lindner O, Nienaber C, Nowak B, Schäfer W, Schober O, Schwaiger M, Silber S, Vom Dahl J, Zimmermann R (2009) Position paper nuclear cardiology: update 2008. *Nuklearmedizin* 48(2):71–78
- 141) Schelbert EB, Cao JJ, Sigurdsson S, Aspelund T, Kellman P, Aletras AH, Dyke CK, Thorgeirsson G, Eiriksdottir G, Launer LJ, Gudnason V, Harris TB, Arai AE (2012) Prevalence and Prognosis of Unrecognized Myocardial Infarction Determined by Cardiac Magnetic Resonance in Older Adults. *JAMA* 308(9):890-97
- 142) Schneider CA (2011) Kardiovaskuläre Risikofaktoren und deren therapeutische Beeinflussung. In: Erdmann E (Hrsg) *Klinische Kardiologie*,

Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße. Springer Heidelberg, 8. Aufl. S 1-11

143) Schober O, Schicha H (2007) Nuklearmedizin Basiswissen und klinische Anwendung. Schattauer Stuttgart, 6. Aufl. S 165-86

144) Sen CK, Packer L (1996) Antioxidant and redox regulation of gene transcription. *FASEB J* 10(7):709-20

145) Sesso HD, Lee IM, Gaziano JM, Rexrode KM, Glynn RJ, Buring JE (2001) Maternal and Paternal History of Myocardial Infarction and Risk of Cardiovascular Disease in Men and Women. *Circulation* 104(4):393-98

146) (CXLVI, alt 74) Sharir T, Germano G, Kavanagh PB, Lai S, Cohen I, Lewin HC, Friedman JD, Zellweger MJ, Berman DS (1999) Incremental Prognostic Value of Post-Stress Left Ventricular Ejection Fraction and Volume by Gated Myocardial Perfusion Single Photon Emission Computed Tomography. *Circulation* 100(10):1035-42

147) Sharir T, Kang X, Germano G, Bax JJ, Shaw LJ, Gransar H, Cohen I, Hayes SW, Friedman JD, Berman DS (2006) Prognostic value of poststress left ventricular volume and ejection fraction by gated myocardial perfusion SPECT in women and men: gender-related differences in normal limits and outcomes. *J Nucl Cardiol* 13(4):495-506

148) Slavkin HC (1999) Atherosclerosis, Russell Ross and the passion of science. *J Am Dent Assoc* 130(8):1219-22

149) Slotwiner DJ, Devereux RB, Schwartz JE, Pickering TG, de Simone G, Ganau A, Saba PS, Roman MJ (1998) Relation of Age to Left Ventricular Function in Clinically Normal Adults. *Am J Cardiol* 82 (5):621-26

150) Sönnichsen AC, Donner-Banzhoff N (2006) Thoraxschmerzen –hausärztliches Dilemma zwischen Fehl- und Überdiagnostik. *Z Allg Med* 82:223-30

151) Spieker LE, Sudano I, Hürlimann D, Lerch PG, Lang MG, Binggeli C, Corti R, Ruschitzka F, Lüscher TF, Noll G (2002) High-Density Lipoprotein Restores Endothelial Function in Hypercholesterolemic Men. *Circulation* 105(12):1399-1402

152) Stamler J, Stamler R, Neaton JD (1993) Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. *Arch Intern Med* 153(5):598-615

153) Statista (2013) Raucher und Nichtraucher 2009. Statistisches Bundesamt <http://de.statista.com/statistik/daten/studie/157730/umfrage/raucher-und-nichtraucher-in-deutschland-2009/>, accessed 4 November 2012

- 154) Statistisches Bundesamt (2012) Gesundheit, Todesursachen in Deutschland 2010, Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 12(4)
https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400107004.pdf?__blob=publicationFile, accessed 12 October 2012
- 155) Sunman H, Yorgun H, Canpolat U et al (2011) Association between family history of premature coronary artery disease and coronary atherosclerotic plaques shown by multidetector computed tomography coronary angiography. *Int J Cardiol* 164(3):355-8
- 156) Taillefer R, DePuey EG, Udelson JE, Beller GA, Latour Y, Reeves F (1997) Comparative diagnostic accuracy of Tl-201 and Tc-99m sestamibi SPECT imaging (perfusion and ECG-gated SPECT) in detecting coronary artery disease in women. *J Am Coll Cardiol* 29(1):69-77
- 157) Talukder MA, Johnson WM, Varadharaj S, Lian J, Kearns PN, El-Mahdy MA, Liu X, Zweier JL (2011) Chronic cigarette smoking causes hypertension, increased oxidative stress, impaired NO bioavailability, endothelial dysfunction, and cardiac remodeling in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 300(1):388-96
- 158) The Lancet (2004) Neun kontrollierbare Risikofaktoren sind für 90 Prozent aller weltweiten Herzinfarkte verantwortlich
http://www.wissenschaft-online.de/artikel/757812&template=d_lancet_pm_druck, accessed 20 September 2012
- 159) Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van' t Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrøm T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF; FAME Study Investigators (2009) Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 360(3):213-24
- 160) Topol EJ, Nissen SE (1995) Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation* 92(8):2333-42
- 161) Trappe HJ, Löllgen H (2000) Leitlinien zur Ergometrie. *Z Kardiol* 89:821-37
- 162) Van Lenten BJ, Hama SY, de Beer FC, Stafforini DM, McIntyre TM, Prescott SM, La Du BN, Fogelman AM, Navab M (1995) Anti-inflammatory HDL becomes proinflammatory during the acute phase response. *J Clin Invest* 96(6):2758-67
- 163) Verma S, Szmitko PE, Ridker PM (2005) C-reactive protein comes of age. *Nature Clin Pract Cardiovasc Med* 2:29-36
- 164) Versteypen MO, Joosen IA, Shaw LJ, Narula J, Hofstra L (2011) Comparison of Framingham, PROCAM, SCORE, and Diamond Forrester to predict coronary

atherosclerosis and cardiovascular events. *Journal of Nuclear Cardiology* Volume 18(5):904-11

165) Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, Hindy G, Hólm H, Ding EL, Johnson T, Schunkert H, Samani NJ, Clarke R, Hopewell JC, Thompson JF, Li M, Thorleifsson G, Newton-Cheh C, Musunuru K, Pirruccello JP, Saleheen D, Chen L, Stewart A, Schillert A, Thorsteinsdottir U, Thorgeirsson G, Anand S, Engert JC, Morgan T, Spertus J, Stoll M, Berger K, Martinelli N, Girelli D, McKeown PP, Patterson CC, Epstein SE, Devaney J, Burnett MS, Mooser V, Ripatti S, Surakka I, Nieminen MS, Sinisalo J, Lokki ML, Perola M, Havulinna A, de Faire U, Gigante B, Ingelsson E, Zeller T, Wild P, de Bakker PI, Klungel OH, Maitland-van der Zee AH, Peters BJ, de Boer A, Grobbee DE, Kamphuisen PW, Deneer VH, Elbers CC, Onland-Moret NC, Hofker MH, Wijmenga C, Verschuren WM, Boer JM, van der Schouw YT, Rasheed A, Frossard P, Demissie S, Willer C, Do R, Ordovas JM, Abecasis GR, Boehnke M, Mohlke KL, Daly MJ, Guiducci C, Burt NP, Surti A, Gonzalez E, Purcell S, Gabriel S, Marrugat J, Peden J, Erdmann J, Diemert P, Willenborg C, König IR, Fischer M, Hengstenberg C, Ziegler A, Buysschaert I, Lambrechts D, Van de Werf F, Fox KA, El Mokhtari NE, Rubin D, Schrezenmeir J, Schreiber S, Schäfer A, Danesh J, Blankenberg S, Roberts R, McPherson R, Watkins H, Hall AS, Overvad K, Rimm E, Boerwinkle E, Tybjaerg-Hansen A, Cupples LA, Reilly MP, Melander O, Mannucci PM, Ardissino D, Siscovick D, Elosua R, Stefansson K, O'Donnell CJ, Salomaa V, Rader DJ, Peltonen L, Schwartz SM, Altshuler D, Kathiresan S (2012) Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet* 380(9841):572-80

166) Voigtländer TH, Sandstede J, Mohrs O (2007) Erkrankungen des Herzens. In: Hahn D (Hrsg) *Handbuch diagnostische Radiologie, kardiovaskuläres System*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 60-94

167) Von Bardeleben RS, Münzel T, Nixdorff U (2007) Diagnostik und Risikostratifikation der koronaren Herzkrankheit (KHK): Aktuelle Bedeutung der Stressechokardiographie. *Clin Res Cardiol Suppl* 2:V/18-V/27

168) Voulgari C, Papadogiannis D, Tentolouris N (2010) Diabetic cardiomyopathy: from the pathophysiology of the cardiac myocytes to current diagnosis and management strategies. *Vasc Health Risk Manag* 6:883-903

169) Vrachimis A, Hermann S, Máthé D, Schober O, Schäfers M (2012) Systematic evaluation of ^{99m}Tc-tetrofosmin versus ^{99m}Tc-sestamibi to study murine myocardial perfusion in small animal SPECT/CT. *EJNMMI Res* 2(1):21

170) Ward MR, Pasterkamp G, Yeung AC, Borst C (2000) Arterial Remodeling: Mechanisms and Clinical Implications. *Circulation* 102(5):1186-91

171) Willich SN (1993) Physical exertion as a trigger of acute myocardial infarction. Triggers and Mechanisms of Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 329(23):1684-90

172) Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators (2004) Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 364(9438):937-52

10 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1: BILDMATERIAL EINER 49-JÄHRIGEN PATIENTIN MIT NORMALER PERFUSIONSRESERVE. DAS REANGULATIONSTOOL DER 4DM-SPECT SOFTWARE DER MANUELLEN KORREKTUR DER HERZAUSRICHTUNG. ABBILDUNG A UND B ZEIGEN DIE STRESS- UND REST-ROHDATEN IN UNKORRIGIERTER FORM MIT HINTERGRUNDAKTIVITÄT (* EXEMPLARISCH). ABBILDUNG C UND D ZEIGEN DIE HERZAUFNAHME NACH ABSCHWÄCHUNGSKORREKTUR.....	31
ABBILDUNG 2: MODIFIZIERTES 17-SEGMENT MODEL DER AMERICAN HEART ASSOCIATION IN DER BULL'S EYE DARSTELLUNG [27]	32
ABBILDUNG 3: BILDMATERIAL EINES 70-JÄHRIGEN PATIENTEN MIT TRANSMURALER MYOKARDNARBE UND PERFUSIONSDEFIZIT. „SPASH SCREEN OBJECT“ MIT A) KURZACHSENSCHNITTEN (SA), B) HORIZONTAL EN LANGACHSENSCHNITTEN (HLA) UND C) VERTIKALEN LANGACHSENSCHNITTEN (VLA) [34] SOWIE D) 17-SEGMENT MODELL ZUR QUANTIFIZIERUNG DES HERZPERFUSIONSDEFIZITES UND E) „3D SCREEN OBJECT“ DES LINKEN VENTRIKELS	33
ABBILDUNG 4: UNAUFFÄLLIGES BILDMATERIAL EINER 49-JÄHRIGEN PATIENTIN UND BILDMATERIAL EINER 59-JÄHRIGEN PATIENTIN MIT KORONARER HERZKRANKHEIT. GATES IN DER A) (END-)DIASTOLE UND B) (END-)SYSTOLE SOWIE C) „POLAR MAP“ DES LINKEN VENTRIKELS NACH BULL'S EYE PRINZIP IN STRESS- UND RUHEAKQUISITION (NC UND AC). VOLUMENKURVE (D) DES ENDKARDIALEN VOLUMENS DER EKG-AUFGELOSTEN SPECT IN STRESS (ROT) UND RUHE (BLAU).	34
ABBILDUNG 5: HISTOGRAMME DES SUMMED STRESS UND SUMMED REST SCORES	47
ABBILDUNG 6: HISTOGRAMM DER LINKSVENTRIKULÄREN EJEKTIONSFRAKTION IN RUHE.....	48
ABBILDUNG 7: HISTOGRAMME DES ENDDIASTOLISCHEN UND -SYSTOLISCHEN VOLUMENS IN RUHE	48
ABBILDUNG 8: GRUPPIERTES BALKENDIAGRAMM FÜR DEN MITTELWERTVERGLEICH DES SUMMEND STRESS SCORES DIFFERENZIERT NACH GESCHLECHT UND STATINEINNAHME JA/NEIN, N=360.....	49
ABBILDUNG 9: GRUPPIERTES BALKENDIAGRAMM FÜR DIE MITTLERE EJEKTIONSFRAKTION, DIFFERENZIERT NACH GESCHLECHT UND DIABETES (N _{MÄNNER} =207, N _{FRAUEN} =153).....	59
ABBILDUNG 10: GRUPPIERTES BALKENDIAGRAMM FÜR DIE MITTLERE EJEKTIONSFRAKTION, DIFFERENZIERT NACH GESCHLECHT UND RAUCHERANAMNESE (N _{MÄNNER} =207, N _{FRAUEN} =153).....	60
ABBILDUNG 11: STREUDIAGRAMM FÜR DAS VARIABLENPAAR ALTER UND EJEKTIONSFRAKTION (DER WEIBLICHEN STUDIENPOPULATION) MIT LINEARER ANPASSUNGSLINIE (N=153)	60
ABBILDUNG 12: STREUDIAGRAMM FÜR DAS VARIABLENPAAR ALTER UND ENDDIASTOLISCHES VOLUMEN MIT LINEAREN ANPASSUNGSLINIEN (N _{MÄNNER} =207, N _{FRAUEN} =153)	62
ABBILDUNG 13: GRUPPIERTES BALKENDIAGRAMM FÜR DAS MITTLERE ENDDIASTOLISCHE VOLUMEN, DIFFERENZIERT NACH GESCHLECHT UND RAUCHERANAMNESE (N _{MÄNNER} =207, N _{FRAUEN} =153).....	63
ABBILDUNG 14: STREUDIAGRAMM FÜR DAS VARIABLENPAAR ALTER UND ENDSYSTOLISCHES VOLUMEN MIT LINEAREN ANPASSUNGSLINIEN (N _{MÄNNER} =207, N _{FRAUEN} =153).....	65
ABBILDUNG 15: GRUPPIERTES BALKENDIAGRAMM FÜR DAS MITTLERE ENDSYSTOLISCHE VOLUMEN DIFFERENZIERT NACH GESCHLECHT UND RAUCHERANAMNESE (N _{MÄNNER} =207, N _{FRAUEN} =153).....	66
ABBILDUNG 16: GRUPPIERTES BALKENDIAGRAMM FÜR DAS MITTLERE ENDDIASTOLISCHE VOLUMEN, DIFFERENZIERT NACH SCORE-RISIKOPROFIL, N=MÄNNER/FRAUEN (N _{MÄNNER} =207, N _{FRAUEN} =153).....	68
ABBILDUNG 17: GRUPPIERTES BALKENDIAGRAMM FÜR DAS MITTLERE ENDSYSTOLISCHE VOLUMEN, DIFFERENZIERT NACH SCORE-RISIKOPROFIL, N=MÄNNER/FRAUEN (N _{MÄNNER} =207, N _{FRAUEN} =153)	68
ABBILDUNG 18: STREUDIAGRAMM FÜR DAS VARIABLENPAAR SUMMED STRESS SCORE UND LOW-DENSITY LIPOPROTEIN-CHOLESTERIN (N _{MÄNNER} =203, N _{FRAUEN} =149).....	72
ABBILDUNG 19: STREUDIAGRAMM FÜR DAS VARIABLENPAAR SUMMED REST SCORE UND LOW-DENSITY LIPOPROTEIN-CHOLESTERIN (N _{MÄNNER} =203, N _{FRAUEN} =149).....	73
ABBILDUNG 20: ARBEITSDIAGRAMM FÜR DIE PRÄKLINISCHE KHK-DIAGNOSTIK.....	82

11 TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1: RISIKOFAKTOREN FÜR EINEN HERZINFARKT NACH RELEVANZ UND RELATIVEM RISIKO (ROT MARKIERTE FAKTOREN SIND PROGNOSTISCH UNGÜNSTIG UND GRÜN MARKIERTE FAKTOREN PROGNOSTISCH GÜNSTIG).....	6
TABELLE 2: KLASSIFIKATIONSKRITERIEN EINER STABILEN ANGINA PECTORIS NACH DER CANADIAN CARDIOVASCULAR SOCIETY (CCS) [57]	12
TABELLE 3: DOSIMETRIE FÜR Tc-99m-TETROFOSMIN [100]	28
TABELLE 4: ANAMNESE UND RISIKOPROFIL DER STUDIENPOPULATION, DIFFERENZIERT NACH GESCHLECHT. LEGENDE: ASS, ACETYLSALICYLSÄURE; ACE, ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME	42
TABELLE 5: ANAMNESE UND RISIKOPROFIL DER MÄNNER, DIFFERENZIERT NACH STATINEINNAHME. LEGENDE: S. TABELLE 4	43
TABELLE 6: ANAMNESE UND RISIKOPROFIL DER FRAUEN, DIFFERENZIERT NACH STATINEINNAHME. LEGENDE: S. TABELLE 4	44
TABELLE 7: LIPIDKONZENTRATIONEN DER STUDIENPOPULATION, MITTELWERTVERGLEICHE ZWISCHEN MÄNNERN UND FRAUEN. * LDL-C BEI INSGESAMT 9 PATIENTEN FEHLEND	45
TABELLE 8: LIPIDKONZENTRATIONEN DER MÄNNLICHEN STUDIENDEILNEHMER, DIFFERENZIERT NACH STATINEINNAHME. * LDL-C BEI INSGESAMT 4 PATIENTEN FEHLEND.....	45
TABELLE 9: LIPIDKONZENTRATIONEN DER WEIBLICHEN STUDIENDEILNEHMER, DIFFERENZIERT NACH STATINEINNAHME. * LDL-C BEI INSGESAMT 5 PATIENTEN FEHLEND	46
TABELLE 10: UNTERSUCHUNGSPROTOKOLL UND ERGOMETRIE-ENDPUNKTE. *MPHR \geq 85%, ** >0,2 mV	46
TABELLE 11: ERGEBNISSE DER MYOKARD-PERFUSIONS-SZINTIGRAPHIE DIFFERENZIERT NACH GESCHLECHT. LEGENDE: SSS, SUMMED STRESS SCORE; SRS, SUMMED REST SCORE; SDS SUMMED DIFFERENCE SCORE; LVEF, LINKSVENTRIKULÄRE EJEKTIONSFRAKTION; EDV, ENDDIASTOLISCHES VOLUMEN; ESV, ENDSYSTOLISCHES VOLUMEN.....	51
TABELLE 12: HERZFUNKTIONSPARAMETER DER PATIENTEN MIT ABNORMALER STRESSPERFUSION. LEGENDE: S. TABELLE 11	52
TABELLE 13: OUTPUT DER LOGISTISCHEN REGRESSIONSANALYSE ALLER MÄNNER; ABHÄNGIGE VARIABLE: SUMMED STRESS SCORE (N=203).....	53
TABELLE 14: ERGEBNISSE DER LOGISTISCHEN REGRESSIONSANALYSE ALLER FRAUEN; ABHÄNGIGE VARIABLE: SUMMED STRESS SCORE (N=149)	53
TABELLE 15: OUTPUT DER LOGISTISCHEN REGRESSIONSANALYSE ALLER MÄNNER NACH STATIN-SUBGRUPPEN AUFGETEILT; ABHÄNGIGE VARIABLE: SUMMED STRESS SCORE (N=203)	54
TABELLE 16: OUTPUT DER LOGISTISCHEN REGRESSIONSANALYSE ALLER FRAUEN DIFFERENZIERT NACH STATINEINNAHME; ABHÄNGIGE VARIABLE: SUMMED STRESS SCORE (N=149)	55
TABELLE 17: OUTPUT DER LOGISTISCHEN REGRESSIONSANALYSE ALLER MÄNNER; ABHÄNGIGE VARIABLE: SUMMED REST SCORE (N=203)	56
TABELLE 18: OUTPUT DER LOGISTISCHEN REGRESSIONSANALYSE ALLER FRAUEN; ABHÄNGIGE VARIABLE: SUMMED REST SCORE (N=149)	56
TABELLE 19: OUTPUT DER LOGISTISCHEN REGRESSIONSANALYSE ALLER MÄNNER DIFFERENZIERT NACH STATINEINNAHME; ABHÄNGIGE VARIABLE: SUMMED REST SCORE (N=203).....	57
TABELLE 20: OUTPUT DER LOGISTISCHEN REGRESSIONSANALYSE ALLER FRAUEN DIFFERENZIERT NACH STATINEINNAHME; ABHÄNGIGE VARIABLE: SUMMED REST SCORE (N=149)	57
TABELLE 21: GESCHÄTZTE PARAMETER DER LINEAREN REGRESSIONSANALYSE; ABHÄNGIGE VARIABLE: EJEKTIONSFRAKTION (N=251)	59
TABELLE 22: GESCHÄTZTE PARAMETER DER LINEAREN REGRESSIONSANALYSE; ABHÄNGIGE VARIABLE: ENDDIASTOLISCHES VOLUMEN (N _{MÄNNER} =207, N _{FRAUEN} =153)	62
TABELLE 23: GESCHÄTZTE PARAMETER DER LINEAREN REGRESSIONSANALYSE; ABHÄNGIGE VARIABLE: ENDSYSTOLISCHES VOLUMEN (N=251).....	64

12 LEBENSLAUF

13 DANKSAGUNG

Mein großer Dank gebührt Univ.-Prof. Dr. med. M. Schäfers für die Anregung zu dieser wissenschaftlichen Arbeit und die stets gute Unterstützung.

Ich möchte allen beteiligten Ärzten und MTA, insbesondere Anne Kanzog und Dr. med. K. Rahbar , für die kollegiale Zusammenarbeit und freundliche Unterstützung sowie Dr. rer. nat. R. Kwiecien für seine Hilfe bei statistischen Fragestellungen danken.

Mein Dank geht auch an alle Studienteilnehmer, die diese Arbeit ermöglicht haben.

Schließlich danke ich meiner Familie für ihre großartige Unterstützung, Rückhalt und Motivation sowie Björn für sein Informatiker-Know-how und seine unverdrossene Geduld.