

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen
Deutsches Herzzentrum München des Freistaates Bayern
(Direktor: Univ.- Prof. Dr. A. Schömig)

**Inkrementeller prognostischer Wert der invasiven Koronarangiographie im
Vergleich mit klinischen Risikoprädiktoren bei Patienten mit Verdacht auf
koronare Herzerkrankung**

Simone K. E. Keilhacker

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der
Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny
Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. A. Kastrati
2. Priv. -Doz. Dr. S.-M. Bleiziffer

Die Dissertation wurde am 27.12.2011 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 23.05.2012 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1 Definition	6
1.2 Häufigkeit und Relevanz	6
1.3 Pathophysiologie der KHK	7
1.4 Klinische Risikofaktoren	9
1.5 Prophylaxe und Therapie	10
1.6 Die invasive Koronarangiographie zur Diagnosesicherung	11
1.7 Die Koronarangiographie	11
1.7.1 Indikation	11
1.7.2 Durchführung	12
1.7.3 Komplikationen	13
2. Zielsetzung dieser Arbeit	15
3. Patienten und Methodik	16
3.1 Studiendesign und Studienpopulation	16
3.2 Datenerhebung	16
3.3 Kombinierte Endpunkte	17
3.4 Klinische Daten	17
3.5 Nichtinvasive Prognosescores: Framingham-, Morise- und Diamond Forrester Score	18

Inhaltsverzeichnis

3.6 ICA und angiographische Daten	21
3.7 Statistische Auswertung	22
4. Ergebnisse	23
4.1 Studienpopulation	23
4.2 Charakterisierung des Patientenkollektivs	23
4.3 Prädiktiver Wert der Patientencharakteristika für das Vorliegen einer obstruktiven KHK	26
4.4 Follow up– Ereignisse: Tod und Myokardinfarkt	31
4.5 Klinische Prädiktoren für kardiale Ereignisse	32
4.6 Prognostischer Wert von Herzkatheterprädiktoren	35
4.7 Zusätzlicher Wert der Herzkatheterprädiktoren	39
5. Diskussion	41
5.1 Korrelation zwischen klinischen Prädiktoren und obstruktiver KHK	41
5.2 Prognose des Herzkatheters in der Literatur	42
5.3 Prognostischer Wert der Anzahl der Segmente mit Lumeneinengungen	45
5.4 Vergleich mit dem prognostischen Aussagewert der CT-Angiographie	47
5.5 Limitationen der Follow-up Studie	48
6. Zusammenfassung	49
7. Literaturverzeichnis	51
8. Danksagung	57

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-converting-enzyme
AHA	American Heart Association
AMI	Akuter Myokardinfarkt
AP	Angina pectoris
Art. Hypertonie	Arterielle Hypertonie
AV	Arteriovenös
BMI	Body Mass Index
CABG	Coronary artery bypass graft
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CI	Konfidenzintervall
c-Index	confidence Index
CT	Computertomographie
DHZ	Deutsches Herzzentrum München
D.m.	Diabetes mellitus
EKG	Elektrokardiogramm
GE	Gefäßerkrankung
HDL	High-density Lipoprotein
HR	Hazard ratio
ICA	Interventionelle Koronarangiographie
IQR	Interquartile range
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAD	left anterior descending
LDL	Low-density Lipoprotein

Abkürzungsverzeichnis

LMCA	left main coronary artery
NYHA	New York Heart Association
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangiographie
RCA	Right coronary artery
RCX	Ramus circumflexus
ROC	Receiver operator curve
SIS	Segment involvement score
WHO	World Health Organisation

1. Einleitung

1.1 Definition

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist definiert als die Manifestation der Atherosklerose in den Koronararterien, die sich klinisch im Myokardinfarkt, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und im plötzlichen Herztod äußert [20]. Atherosklerose ist nach der WHO „eine variable Kombination von Veränderungen der Intima, bestehend aus herdförmiger Ansammlung von Fettsäuren, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe, verbunden mit Veränderungen der Arterienmedia“ [5]. Diese Gefäßwandveränderungen werden lange vor der klinischen Manifestation initiiert und können im weiteren Verlauf von belastungsabhängigen Beschwerden bis hin zu akut lebensbedrohlichen Zuständen führen. Neben der KHK äußert sich die Arteriosklerose bei Befall der hirnversorgenden Gefäße als transitorisch ischämische Attacke bis hin zum Apoplex und bei Befall der peripheren Gefäße als Claudicatio intermittens bis hin zur Gangrän.

1.2 Häufigkeit und Relevanz

Die KHK zählt zu den häufigsten Ursachen für Mortalität und Morbidität in den westlichen Industrieländern [47]. In den USA weist jeder dritte Erwachsene mindestens eine Form einer kardiovaskulären Erkrankung auf. Die Prävalenz der KHK unter der weißen amerikanischen Bevölkerung betrug 2005 22% und nimmt mit steigendem Alter stark zu. Ein Fünftel aller Amerikaner starb an den Folgen der KHK [29].

Einleitung

Seit Anfang der 70er-Jahre besteht eine Korrelation zwischen dem Rückgang der KHK assoziierten Mortalität und einer verbesserten medizinischen Therapie sowie Änderungen im Lebensstil [1, 22]. Aber seit Ende der 90er-Jahre wurde dieser Rückgang zunehmend weniger. Ursächlich hierfür sind ein Anstieg der Lebenserwartung und die damit verbundene erhöhte Inzidenz der KHK und die zunehmende Zahl an Übergewichtigen und Diabetikern, also Personengruppen mit einem hohen kardiovaskulärem Risiko [47]. Die hohe Prävalenz der KHK verursacht viele Kosten für das Gesundheitswesen und ist folglich auch volkswirtschaftlich von großer Bedeutung.

1.3 Pathophysiologie der KHK

Die Entstehung eines atherosklerotischen Plaques ist ein mehrstufiger Vorgang, der mit einer Endothelläsion beginnt und über das Stadium der streifigen Intimaverfettung und der Bildung eines stabilen Plaques zu einer instabilen atherosklerotischen Läsion führt. Dieser Prozeß beschreibt jedoch nur die Entstehung einer Plaqueart. Tatsächlich gibt es nach Naghavi et al. [37] verschiedene vulnerable Plaques. Die Plaqueentstehung ist damit nicht einfach als linearer Prozeß aufzufassen.

Im Folgenden soll auf die Entstehung des häufigsten Plaques eingegangen werden, der aus einer dünnen fibrösen Kappe und einem weichen Lipidkern besteht. Die Bildung eines solchen Plaques lässt sich mit der „response to injury“ Hypothese erklären. Der Prozeß beginnt mit einer Endothelläsion [48], deren Auslöser mit verschiedenen Risikofaktoren assoziierte Einflüsse sein können. Als Folge dieser endothelialen Dysfunktion kommt es zur Entzündungsreaktion mit gesteigerter Synthese von vasoaktiven Substanzen, Zytokinen, Wachstumsfaktoren und prokoagulatorischen Faktoren. Diese Ausschüttung führt zur Migration von

Einleitung

Makrophagen und T-Lymphozyten aus der Blutbahn in die Intima. Die aktivierten Makrophagen nehmen oxidiertes LDL-Cholesterin auf und wandeln sich daraufhin zu Schaumzellen um, die bei einer Anreicherung sogenannte „fatty streaks“, ein Frühstadium atherosklerotischer Läsionen, bilden. In der nächsten Stufe kommt es durch Aktivierung und Proliferation von glatten Muskelzellen mittels Zytokinen und Wachstumsfaktoren zur Bildung von stabilen Plaques. Durch Apoptose mancher Schaumzellen bildet sich im Zentrum der Läsion ein weicher Lipidkern. Darüber bildet sich eine kollagenreiche fibröse Kappe, die charakteristisch ist für einen instabilen atheromatösen Plaque [23]. Im weiteren Verlauf neigen diese Läsionen zu Kalzifizierungen [7].

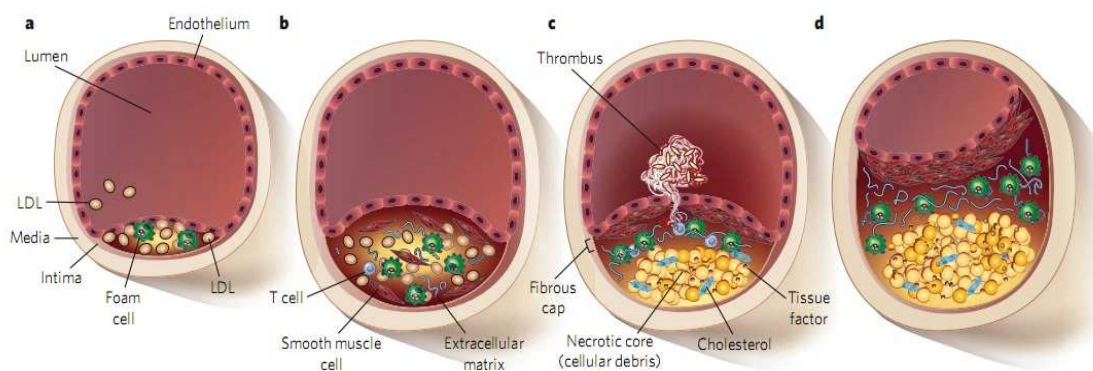


Abb. 1 Entstehung und Progression der Atherosklerose [44]

Solche Läsionen können schließlich zu Stenosen führen, die sich klinisch beispielsweise als Angina pectoris äußern. Zur klinischen Manifestation kommt es aber erst, wenn das Lumen des Koronargefäßes um mindestens 60% verengt ist und folglich der koronare Blutfluß erheblich eingeschränkt ist. In den Anfangsstadien verläuft die Atherosklerose wegen der geringen Obstruktion oft stumm. Ein weiterer Grund für den zunächst stummen Verlauf liegt darin, dass die arteriosklerotischen Veränderungen zunächst nach extraluminal wachsen, so dass es weder funktionell

Einleitung

noch angiographisch zur Ausbildung einer Stenose kommt (Positives Remodeling oder Glagov Phänomen). Dieser Kompensationsmechanismus stößt allerdings dann an seine Grenzen, sobald mehr als 30-40% der möglichen Lumenfläche durch Plaques stenosierte sind [13].

Der akute Myokardinfarkt ist typischerweise auf einen ruptierten instabilen Plaque eines nur geringgradig stenosierte Koronargefäßes zurückzuführen [7].

1.4 Klinische Risikofaktoren

Die Atherosklerose liegt fast allen Fällen der KHK zu Grunde. Seltene andere Ursachen können Koronarspasmen, Vaskulitiden oder arterielle Dissektionen sein. Das Auftreten einer KHK ist eng mit bestimmten Risikofaktoren assoziiert, die die Framingham Studie identifizieren konnte [14]. In dieser prospektiven Kohortenstudie wurden Bewohner des Orts Framingham ab 1948 alle 2 Jahre befragt und systematisch untersucht. Auf diese Weise kristallisierte sich im Laufe der Jahre verschiedene Parameter heraus, die das Auftreten einer KHK begünstigen. Zu diesen typischen Risikofaktoren zählen Diabetes mellitus [26], arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie und Nikotinkonsum [24]. Auch Alter, Geschlecht und familiäre Disposition fördern die Progression einer KHK. Die Kenntnis dieser klinischen Risikoparameter und die Möglichkeit sie beeinflussen zu können, ist essentiell für die KHK Prophylaxe. So kann man mit Hilfe dieser Faktoren bestimmte Prognose Scores berechnen, anhand derer man die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer KHK besser abschätzen kann. In dieser Arbeit werden der Framingham Score nach Wilson et al. [52] und der Morise Score [32] berechnet, auf die später noch genauer eingegangen wird.

1.5 Prophylaxe und Therapie

Durch die Kenntnis der kardiovaskulären Risikofaktoren ist es möglich, bereits im Rahmen einer Primärprophylaxe Einfluss auf die frühe Atherogenese zu nehmen und so das Risiko für die Entwicklung einer KHK möglichst gering zu halten. Ist die KHK bereits bekannt, kann in frühen Stadien durch eine Sekundärprophylaxe das Fortschreiten der Atherosklerose gehemmt werden. Durch eine solche Maßnahme wird die Atherogenese generalisiert gemindert und somit die Prognose für den Patienten verbessert.

Zu den Prophylaxemaßnahmen gehört die Nikotinkarenz, die nachweislich zu einer Erholung der Endothelfunktion sowie zur Wiederherstellung der Myokardperfusion führen kann [35, 45]. Des Weiteren wird eine ausgewogene Ernährung mit regelmäßiger körperlicher Betätigung und eine Gewichtsreduktion bei zu hohem BMI empfohlen. Auch die Senkung des arteriellen Blutdrucks unter 140/90 mmHg wirkt sich positiv auf das kardiovaskuläre Risiko aus. Als weiteren wichtigen Risikofaktor sollte auf einen angemessenen Cholesterinspiegel geachtet werden. Empfohlen wird ein LDL-Cholesterin <160 mg/dl, das bei weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren niedriger sein sollte, und ein Triglyceridwert <150 mg/dl [29]. Bei Diabetikern ist zudem eine möglichst optimale Blutzuckereinstellung von großer Bedeutung.

Die Beeinflussung der genannten Risikofaktoren ist durch Änderung des Lebensstils und medikamentös möglich. Da die medikamentöse Prophylaxe jedoch kostspielig und mit unerwünschten Wirkungen verbunden ist, sollte vor allem die nicht medikamentöse Therapie die Basis des Risikofaktoren Managements bilden.

In fortgeschrittenen Stadien der KHK erfolgt die Therapie symptomatisch durch eine perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA), eine Stentimplantation oder eine Bypass-Operation (CABG). Diese Behandlungsformen lindern die akuten

Einleitung

Symptome des Patienten durch eine lokale Wiederherstellung des Koronarflusses an einer stenosierte Stelle [6]. Auch wenn diese Behandlungsmethoden nur lokal wirken, haben sie einen positiven Einfluss auf das Langzeitüberleben [30, 50].

1.6 Die invasive Koronarangiographie zur Diagnosesicherung

Folglich ist für die Wahl der richtigen Behandlung eine umfassende Diagnostik vor der Therapie unentbehrlich, um das Ausmaß und den Schweregrad der KHK richtig zu bestimmen und zwischen Patienten mit einem niedrigen Risiko für ein kardiales Ereignis und Patienten mit hohem Risiko zu differenzieren. Bei der Diagnostik spielen eine gezielte Anamnese, Ruhe-EKG, Ergometrie, Echokardiographie und die Myokardszintigraphie eine wichtige Rolle.

Zur definitiven Diagnosesicherung der KHK ist die invasive Koronarangiographie (ICA) derzeit der Goldstandard [49]. Sie ermöglicht eine Darstellung des Lumens und arteriosklerotisch bedingter Stenosen, deren Lokalisation und Ausmaß. Somit kann diese Methode diagnostisch eingesetzt werden und zur Sicherung bzw. zum Ausschluss einer stenosierenden KHK dienen. Zudem kann sie auch die Basis für sich anschließende revaskularisierende Maßnahmen (PTCA) bilden.

Zur Durchführung einer solchen Untersuchung muss eine klare Indikation vorhanden und eine therapeutische Konsequenz ableitbar sein.

1.7 Die Koronarangiographie

1.7.1 Indikation

Es gibt folgende Indikationen für eine ICA: Diagnostische Indikationen bei Verdacht auf eine KHK zum Ausschluss oder zur Bestätigung, therapeutische Indikationen bei gesicherter Diagnose oder begründeten Verdacht auf das Vorliegen einer KHK und postinterventionelle Indikationen als Kontrollangiographie nach

Einleitung

PTCA. Des Weiteren werden Koronarangiographien vor Operationen angeborener oder erworbener Vitien, Tachyarrytmien und Herzinsuffizienzen unklarer Genese durchgeführt [28]. Kontraindiziert ist die Untersuchung bei fehlenden therapeutischen Konsequenzen [20].

1.7.2 Durchführung

Die Durchführung der Koronarangiographie beginnt mit einer Lokalanästhesie mit Lidocain 1%. Danach erfolgt die kutane Stichinzision in die A. femoralis und die Punktionskanüle wird in die Arterie vorgeschoben. Anschließend wird der Führungsdraht in die A. femoralis vorgeschoben. Unter Kompression der Punktionsstelle wird die Kanüle zurückgezogen und die Schleuse eingeführt, durch die schließlich der Judkins-Katheter eingebracht werden kann. Dieser wird bis in die Aorta ascendens unter Durchleuchtungskontrolle vorgeschoben. Zur Sondierung des linkskoronaren Ostiums kann der Katheter meist ohne Manipulation unter Durchleuchtungskontrolle eingeführt werden. Zur Sondierung der rechten Koronararterie wird der Katheter bis zur Aortenklappe vorgebracht und unter Zurückziehen im Uhrzeigersinn gedreht. Nach Überprüfung der korrekten Katheterlage erfolgte die Kontrastmittelgabe, wobei die Injektionsgeschwindigkeit dem Koronarfluss angepasst wird. Die Kontrastmittelgabe erfolgt in tiefer Inspiration unter Durchleuchtung, um eine Verschattung der Koronarien durch das Zwerchfell zu vermeiden [28]. Nach der Untersuchung wird die Schleuse mit heparinierter, physiologischer Kochsalzlösung gespült. Unter Aspiration zieht man anschließend die Schleuse und komprimiert die Punktionsstelle zwischen 10 und 30 Minuten.

1.7.3 Komplikationen

Bei dieser invasiven Untersuchungsmethode kommt es in 2% aller Fälle zu Komplikationen. Schwerwiegende Komplikationen sind relativ selten, ca. 0,1% aller Untersuchungen verlaufen tödlich [38]. Die Mortalität nimmt in Abhängigkeit vom Alter des Patienten, vom Ausmaß der Erkrankung und mit Abnahme der Ejektionsfraktion zu. Das Risiko einen Myokardinfarkt zu erleiden beträgt ca. 0,1-0,2%. Dieser kann meist durch eine sofortige Intervention mittels PTCA in der gleichen Sitzung behandelt werden. Komplikationen wie Herzrhythmusstörungen und Tachykardien können medikamentös mit Betablockern therapiert werden. Zerebrale Ischämien werden in 0,1% im Anschluss an eine Untersuchung beobachtet. Sie entstehen durch atheromatöses Material aus der Aorta oder Thromben, die sich am Katheter selbst oder im linken Ventrikel gebildet haben. Vaskuläre Komplikationen sind mit circa 1% am häufigsten. Zu ihnen rechnet man Hämatome, AV-Fisteln, Pseudoaneurysmen, Gefäßdissektionen und periphere Embolien. Als Ausdruck schmerzhafter Punktionen oder Kathetermanipulationen kann es zu vasovagalen Reaktionen kommen, die man mit Atropin, Anheben der Extremitäten und Volumenexpansion behandelt [19, 27]. Trotz dieser relativ komplikationsarmen Untersuchung, ist in den letzten Jahren eine Entwicklung von den invasiven zu den nicht-invasiven Bildgebungsverfahren zu verzeichnen. Als nicht invasives Untersuchungsverfahren hat sich die CT- Angiographie als Alternative etabliert. Sie ermöglicht zweierlei: Zum einen können Koronarstenosen mit einem hohen negativen Vorhersagewert ausgeschlossen werden, zum anderen können auch die koronaren Plaques dargestellt werden, die mit dem Ausmaß der Arteriosklerose korrelieren [15, 18, 51]. Die Fragestellung nach der Aussagekraft des CT-Angiogramms im Hinblick auf das Auftreten einer KHK wurde bereits mehrmals thematisiert [15, 18, 31, 42]. Der Fokus dieser Studien liegt auf der

Einleitung

Risikoabschätzung für kardiale Ereignisse, insbesondere auch beim Vorliegen nichtobstruktiver Plaques. Die ICA ist nach wie vor der Goldstandard zur Darstellung der Koronargefäße. Jedoch gibt es hinsichtlich der Fragestellung, welchen prädiktiven Aussagewert eine ICA im Hinblick auf das Auftreten kardialer Ereignisse hat, keine aktuellen Publikationen [40].

2. Zielsetzung dieser Arbeit

Zielsetzung dieser Arbeit ist es, den prognostischen Wert der primären Koronarangiographie bei Patienten mit Verdacht auf das Vorliegen einer KHK ohne bereits gestellte Diagnose darzustellen. In dieser Arbeit wird bei Patienten, bei denen eine ICA bei Verdacht auf eine KHK erfolgte, ein klinisches Follow-up erhoben. Endpunkte sind Myokardinfarkt, kardiale und nicht kardiale Mortalität. Des Weiteren wurden die Ergebnisse der ICA mit den klinischen Risikoparametern verglichen, um aus den klinischen Angaben die Wahrscheinlichkeit einer obstruktiven KHK abzuschätzen und um den inkrementellen Wert der ICA für die Langzeitprognose zu ermitteln.

3. Patienten und Methodik

3.1 Studiendesign und Studienpopulation

Die Follow-up-Studie enthielt alle konsekutiven Patienten, bei denen zwischen Januar 2001 und September 2002 im Deutschen Herz Zentrum erstmalig eine ICA durchgeführt wurde.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit

- 1) Akutem Koronarsyndrom (Instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- 2) bekannter KHK (Instabile Angina pectoris, bekannter Myokardinfarkt, Z.n. CABG, Z.n. PTCA, Stent oder sonstiger gesicherter KHK)
- 3) Wiederholungsuntersuchungen
- 4) höhergradiger Herzinsuffizienz (>NYHA III) sowie bekannte Kardiomyopathien mit einer Ejektionsfraktion < 40%
- 5) höhergradigen Klappenvitien (mittelschwere und schwere Aorten-/Mitralklappenstenose sowie Aorten-/Mitralklappeninsuffizienz Grad III und IV) oder Z.n. Klappenoperation
- 6) Zustand nach Herztransplantation
- 7) Bekannten Tumorleiden mit eingeschränkter Lebenserwartung

3.2 Datenerhebung

Zur Datenerhebung wurde jedem Patienten per Post ein Fragebogen zugeschickt. Darin wurde zuerst erfragt, ob der Patient nach der primären Herzkatheteruntersuchung im Deutschen Herz Zentrum in einem anderen Krankenhaus stationär behandelt wurde. Wenn einer stationären Behandlung eine kardiale Ursache zu Grunde lag, wurde der Arztbrief nachgefordert. Zweitens wurde

nach weiteren Herzkatheteruntersuchungen gefragt. Falls im Anschluss an die Untersuchung eine PTCA durchgeführt wurde, so wurde der dazugehörige Arztbrief angefordert. Drittens fragten wir nach Symptomen kardialer Genese nach der Herzkatheteruntersuchung. Falls die Patienten kardiale Beschwerden hatten, sollten sie diese kurz beschreiben. Abschließend war noch der behandelnde Hausarzt für eventuelle Rückfragen von Interesse. Bei fehlender Rücksendung des Fragebogens wurden die Patienten telefonisch kontaktiert.

Konnte dennoch kein Kontakt hergestellt werden, so wurden im nächsten Schritt die behandelnden Hausärzte oder Kardiologen telefonisch um Auskunft gebeten. Bei stationären Todesfällen während des Follow-ups wurden die dazugehörigen Arztbriefe aus der jeweiligen Klinik angefordert.

3.3 Kombinierte Endpunkte

Primärer Endpunkt dieser Follow-up Studie war ein zusammengesetzter Endpunkt aus den Ereignissen kardialer, nicht kardialer Tod und Myokardinfarkt. Sekundärer Endpunkt war die Häufigkeit des Auftretens einer obstruktiven KHK im Herzkatheter.

3.4 Klinische Daten

Zu den erhobenen klinischen Daten zählten Alter, Geschlecht, Körpergewicht und die Größe des Patienten. An kardiovaskulären Risikofaktoren wurden Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Hypercholesterinämie sowie die familiäre Disposition und der Nikotinabusus vor der Herzkatheteruntersuchung ermittelt.

Innerhalb der Studie galt ein Diabetes mellitus Typ II als vorhanden, wenn der Nüchternblutzuckerwert über 126mg/dl lag oder eine antidiabetische Therapie

vorlag. Die Therapie konnte sowohl durch Diät als auch durch orale Medikamente oder Insulin erfolgen.

Systolische Blutdruckwerte über 140 mmHg und diastolische Werte über 90 mmHg unabhängig von einer antihypertensiven Therapie definierten den arteriellen Hypertonus [2].

Eine familiäre Disposition traf für Patienten zu, bei denen mindestens ein Verwandter ersten Grades anamnestisch ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis erlitt. Dazu gehörten die Ereignisse männlicher Verwandter vor dem 55. Lebensjahr und die Ereignisse weiblicher Verwandter vor dem 65. Lebensjahr.

Beim Faktor Nikotin unterschieden wir zwischen Rauchern zum Zeitpunkt der Koronarangiographie bzw. im Jahr vor der Untersuchung und früheren Rauchern.

Risikofaktoren, kardiale Vorgeschichte, Angina pectoris Symptomatik und die eingenommenen Medikamente wurden anamnestisch erfragt. Des Weiteren wurde eine Einteilung der Herzinsuffizienz in die NYHA-Klassifikation vorgenommen. Laborchemisch wurden das Gesamtcholesterin (mit Differenzierung in LDL- und HDL-Cholesterin) sowie die Triglyceride ermittelt.

Zuletzt wurden aus den erhobenen Daten der Morise-Score und der Framingham Score als prognostische Scores und der Diamond Forester Score zur Abschätzung des Vorliegens einer obstruktiven KHK berechnet.

3.5 Nichtinvasive Prognosescores: Framingham-, Morise- und Diamond Forrester Score

Der auf der Framingham Kohorte basierende Framingham Score wurde in dieser Arbeit nach Wilson et al. berechnet [52]. Der Framingham Score basiert auf den Daten der Framingham Studie. In dieser prospektiven Kohortenstudie wurden circa

Patienten und Methodik

5000 Einwohner des Orts Framingham im US Bundesstaat Massachusetts ab 1948 alle 2 Jahre nach einem festgelegten Schema untersucht und befragt. Bei der Auswertung konnten die wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren für eine KHK identifiziert werden: Arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus, Adipositas und Diabetes mellitus [25].

Dieser Score gibt das Risiko an, in den nächsten zehn Jahren ein erstes kardiovaskuläres Ereignis (Myokardinfarkt, koronarer Herztod) zu erleiden. Bei der Berechnung nach Wilson et al. [52] wurden Alter, Geschlecht, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Diabetes mellitus, das Rauchverhalten und die Blutdruckwerte mit einbezogen. Aus dem Vorhandensein und der Ausprägung der Risikofaktoren wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells das individuelle Risiko errechnet. Für Männer und Frauen wurden zwar die gleichen Risikofaktoren bewertet, jedoch unterschiedlich gewichtet. Zusätzlich erfolgte eine Einteilung in drei Kategorien. Das Zehnjahresrisiko für eine KHK wurde in niedriges ($< 10\%$), mittleres (zwischen 10 und 20%) und hohes Risiko ($>20\%$) eingeteilt.

Als zweiten nicht-invasiven Prognoseindex berechneten wir den Morise Score [32, 33]. Die zu Grunde liegende Studie schloss nur symptomatische Patienten ein, bei denen der Verdacht auf das Vorliegen einer KHK bestand ohne bereits gestellte Diagnose. Bei diesem Patientenkollektiv wurde anamnestisch das Rauchverhalten, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, das Gewicht und die familiäre Disposition erfragt. Laborchemisch wurden die Triglyceride und Cholesterinwerte bestimmt. Die Angina pectoris Beschwerden wurden nach Diamond und Forrester in typische Angina, atypische Angina und atypische thorakale Beschwerden eingeteilt [10]. Bei den Frauen ermittelte man zusätzlich noch den Östrogenstatus. In die Berechnung des Morise Scores wurden Alter, Östrogenstatus, Angina pectoris Beschwerden,

Patienten und Methodik

Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, arterielle Hypertension, Rauchverhalten, familiäre Disposition und Adipositas mit einbezogen [32][34, 46]. Bei der Berechnung wurde jedem Parameter ein bestimmter Punktwert zugeordnet. Die Summe der einzelnen Punkte ergab den Gesamtpunktwert. Demzufolge konnten die Patienten in verschiedene Gruppen mit niedriger (0-8 Punkte), intermediärer (9-15 Punkte) oder hoher (16-24 Punkte) Wahrscheinlichkeit für den Endpunkt kardiale Mortalität eingeteilt werden.

TABLE III			
Scoring Method			
Age and Gender			
	9 points	6 points	3 points
Men	>55 years	40–55 years	<40 years
Women	>65 years	50–65 years	<50 years
Symptoms	Typical angina 5 points	Atypical angina 3 points	Nonanginal 1 point
Estrogen Status	Positive –3 points	Negative +3 points	Male/unknown 0 points
Diabetes	2 points	Hypertension Smoking Hyperlipidemia Family history Obesity	1 point each
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> Low Probability: 0–8 points Intermediate Probability: 9–15 points High Probability: 16–24 points </div>			

Tabelle 1: Darstellung der Punkteverteilung des Morise Scores [32]

Als dritten Score bestimmten wir den Diamond Forrester Score. Der Diamond Forrester Score bestimmt nur auf der Basis von Alter, Geschlecht und dem Auftreten thorakaler Beschwerden die Vortestwahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer signifikanten KHK [10]. Er teilt die Patienten in drei Kategorien ein. Die Einteilung erfolgt durch die Befragung der Patienten nach der Schmerzlokalisierung, nach der Besserung des thorakalen Schmerzes durch Nitroglyceringabe und nach dem Auftreten der Symptomatik bei Belastung. Nach diesen Kriterien erfolgt eine

Einteilung in die Kategorien typische, atypische Angina pectoris und keine Angina pectoris. Bei Diamond et al. trat eine angiographische KHK häufig bei Patienten mit typischer Angina pectoris Symptomatik, weniger häufig bei Patienten mit atypischer Angina pectoris Symptomatik und noch seltener bei Patienten ohne Angina pectoris auf.

3.6 ICA und angiographische Daten

Die genaue Durchführung der ICA wurde bereits in der Einleitung ausgeführt. Die Befundung der ICA erfolgte durch die visuelle Beurteilung der Stenosen am Koronarangiogramm durch erfahrene Befunder. Dabei wurde das Schweremaß einer Stenose visuell beurteilt und die Diameterreduktion als Relativmaß in Prozent im Verhältnis zum benachbarten gesunden Gefäßabschnitt angegeben. Die Koronararterien wurden nach der American Heart Klassifikation in 15 Segmente eingeteilt. Die ersten 4 Segmente bezeichnen die rechte Koronararterie (RCA). Das 5. Segment steht für den linken Hauptstamm (LMCA). Der linke vordere Ast (LAD) erfasst die Segmente 6 bis 10. Die Segmente 11 bis 15 stellen den zirkumflexen Ast dar [3]. Aus den ermittelten angiographischen Daten wurde der international etablierte fünfstufige Score zur Beschreibung des Schweregrads der KHK mit den Kategorien normale Koronarien, nichtobstruktive KHK, 1-, 2-, und 3-GE abgeleitet. Eine weitere Einteilung erfolgte nach den publizierten Scores nach Friesinger und Duke. Beim Friesinger Score [11] wurde jedem der drei Koronarien (LAD, RCX und RCA) je nach Stenosegrad im angiographischen Befund ein bestimmter Punktwert zugeteilt: So wurden 0 Punkte für fehlende koronare Stenosen, 1 Punkt für niedriggradige Stenosen, 2 Punkte für eine 50- bis 90%ige Stenose, 3 Punkte für multiple 50- bis 90%ige Stenosen, 4 Punkte für mindestens 90%ige Stenosen und 5 Punkte für den totalen Verschluss einer Koronararterie vergeben. Ab einem

Gesamtpunktwert von 3 bzw. ab einem Wert von 2 Punkten in einer Koronararterie wurde bei dem Patienten die Diagnose einer signifikanten koronaren Arteriosklerose gestellt.

Der Duke Score [30] ist ebenfalls ein Prognoseindex, der aus den angiographischen Daten erhoben werden kann. Er ist in 16 Kategorien eingeteilt. Es wurden sowohl der Stenosegrad der einzelnen Koronararterien als auch die Klassifizierung in eine 1-, 2- und 3-GE für die Einteilung herangezogen. Stenosen der LAD wurden gesondert klassifiziert, da sie mit einem besonders hohem Risiko einhergehen.

Zusätzlich wurde die Anzahl der Segmente mit Lumeneinengungen ermittelt (Segment involvement score). Der Score ist definiert als die Anzahl der Segmente (insgesamt 15) mit einer mindestens 0-, 25- oder 50-%igen Stenose und wird dementsprechend in drei Kategorien eingeteilt.

3.7 Statistische Auswertung

Kategoriale Variablen wurden als Häufigkeiten und in Prozent angegeben. Die Darstellung kontinuierlicher Variablen erfolgte als Mittelwert und Standardabweichung. Die statistische Auswertung für binäre Endpunkte basierte auf dem logistischen Regressionsmodell. Die Analyse des ereignisfreien Überlebens erfolgte nach der Kaplan Meier Methode. Hazard Ratios und multivariable Analysen wurden mit dem „Cox proportional hazard“ Modell ermittelt. Die Konkordanz (c)-Indices berechneten wir nach Harrell [17]. Der inkrementelle prädiktive Wert wurde nach dem net reclassification improvement (NRI) nach Pencina ermittelt [41]. Als Signifikanzniveau wurde eine zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% akzeptiert ($p < 0,05$). Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programms R (Version 2.10.1[43], incl. dem Paket Design [16]).

4. Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

Die Studie schloss 1332 Patienten ein, die sich zwischen Januar 2001 und September 2002 bei Verdacht auf das Vorliegen einer KHK im Deutschen Herz Zentrum zur primären Koronarangiographie vorstellten und die alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten. In diesem Kollektiv konnte bei 1214 Patienten (91,1%) ein Follow-up mit einer medianen Follow-up Zeit von 6,3 Jahren erhoben werden (IQR von 5,8 bis 7,0 Jahre).

4.2 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug $63,2 \pm 11,5$ Jahre. 664 Patienten der 1214 Patienten waren männlich (54,7%). Der durchschnittliche BMI zeigte sich mit $27,2 \text{ kg/m}^2$ leicht erhöht. Ein arterieller Hypertonus war bei 947 Patienten (78,0%) vorhanden und bildete damit den häufigsten kardialen Risikofaktor. Den zweithäufigsten kardialen Risikofaktor bildete die Hypercholesterinämie (52,6%). Das durchschnittliche Gesamtcholesterin in unserem Patientenkollektiv betrug 215 mg/dl. Weitere häufige kardiale Risikofaktoren waren Nikotinabusus (16,5%) und Diabetes mellitus (15,9%). Bei 462 Patienten (38,1%) lag eine familiäre Disposition vor. Die Charakteristika des Patientenkollektivs sind in Tabelle 2 dargestellt:

Ergebnisse

Patientencharakteristika	n = 1214
Alter (in Jahren)	63,2 ± 11,5
Geschlecht , männlich	664 (54,7%)
BMI (kg/m ²)	27,2 ± 4,4
Arterielle Hypertonie	947 (78,0%)
Nikotin	
Nichtraucher	772 (63,6%)
Frühere Raucher	242 (19,9%)
Raucher	200 (16,5%)
Diabetes mellitus	
Kein Diabetes mellitus	1025 (84,4%)
Diät	60 (5,0%)
Medikamente	88 (7,3%)
Insulin	41 (3,4%)
Familiäre Disposition	462 (38,1%)
Hypercholesterinämie	639 (52,6%)
Gesamtcholesterin (mg/dl)	215 ± 44,5
LDL-Cholesterin (mg/dl)	131 ± 37,4
HDL-Cholesterin (mg/dl)	54,7 ± 16,2
Triglyceride (mg/dl)	150 ± 111

Tabelle 2: Patientencharakteristika und kardiale Risikofaktoren (n=1214)

BMI = Body Mass Index; LDL = high-density Lipoprotein; HDL = low-density Lipoprotein.

Tabelle 3 zeigt, dass bei 31% der Patienten atypische und bei 33,9% der Patienten typische Angina Pectoris Beschwerden vorlagen. Die Einteilung in die NYHA

Ergebnisse

Klassifikation zeigte, dass bei den meisten Patienten (67,0%) das Stadium NYHA I vorlag.

Angina pectoris	
keine AP	426 (35,1%)
atypische AP	376 (31,0%)
typische AP	412 (33,9%)
Herzinsuffizienz	
Keine Herzinsuffizienz	239 (21,2%)
NYHA I	757 (67,0%)
NYHA II	124 (11,0%)
NYHA III	10 (0,9%)

Tabelle 3: Darstellung der Angina Pectoris Beschwerden und Einteilung der Herzinsuffizienz (n=1214)

AP = Angina pectoris; NYHA = New York Heart Association.

Aus den Patientencharakteristika wurden der Framingham Score, der Morise Score und der Diamond Forrester Score ermittelt. Tabelle 4 zeigt, dass der Framingham-Score ($18,0 \pm 14,1$) bei 192 Patienten (15,8%) niedrig, bei 621 Patienten (51,2%) mittel und bei 401 Patienten (33,0%) hoch war. Das kardiovaskuläre Risiko nach Morise ($12,8 \pm 3,53$) war bei 140 Patienten (11,5%) niedrig, bei 760 Patienten (62,6%) intermediär und bei 314 Patienten (25,9%) hoch. Als dritte Testgröße diente der Diamond Forrester Score ($52,6 \pm 31,8$). Dieser war bei 328 Patienten (27,0%) niedrig, bei 510 Patienten (42,0%) mittel und bei 376 Patienten (31,0%) hoch.

Ergebnisse

Framingham-Score	18,0 ± 14,1
niedriges Risiko <10%	192 (15,8%)
mittleres Risiko	621 (51,2%)
hohes Risiko >20%	401 (33,0%)
Morise-Score	12,8 ± 3,5
niedrig	140 (11,5%)
mittel	760 (62,6%)
hoch	314 (25,9%)
Diamond Forrester Score	52,6 ± 31,8
niedrig	328 (27,0%)
mittel	510 (42,0%)
hoch	376 (31,0%)

Tabelle 4: Framingham -, Morise- und Diamond Forrester Score (n=1214)

4.3 Prädiktiver Wert der Patientencharakteristika für das Vorliegen einer obstruktiven KHK

Zur Untersuchung des prädiktiven Werts der einzelnen Patientencharakteristika, wurde das Patientenkollektiv in 820 Patienten mit einer führenden Stenose <50% und 394 Patienten mit einer Stenose >50% geteilt.

Die Ergebnisse zeigt Tabelle 5:

Ergebnisse

Patientencharakteristika	Keine obstr. KHK (n= 820)	Obstr. KHK (n= 394)	p-Wert
Alter (in Jahren)	61,4 ± 11,6	67 ± 10,2	<0,001
Geschlecht, männl.	387 (47,2%)	277 (70,3%)	<0,001
BMI (kg/m ²)	27,2 ± 4,6	27,1 ± 3,9	0,78
Art. Hypertonie	602 (73,4%)	345 (87,6%)	<0,001
Nikotin			<0,001
Nichtraucher	544 (66,3%)	228 (57,9%)	
Frühere Raucher	139 (17,0%)	103 (26,1%)	
Raucher	137 (16,7%)	63 (16,0%)	
Diabetes mellitus			<0,001
Kein Diabetes mellitus	726 (88,5%)	299 (75,9%)	
Diät	33 (4,0%)	27 (6,9%)	
Medikamente	41 (5,0%)	47 (11,9%)	
Insulin	20 (2,4%)	21 (5,3%)	
Hypercholesterinämie	385 (47,0%)	254 (64,5%)	<0,001
Fam. Disposition	294 (35,9%)	168 (42,6%)	0,023
Gesamtcholesterin (mg/dl)	216 ± 43,6	214 ± 46,5	0,57
LDL-Cholesterin (mg/dl)	131 ± 36,2	132 ± 39,8	0,80
HDL-Cholesterin (mg/dl)	55,9 ± 16,4	52,3 ± 15,5	<0,001
Triglyceride (mg/dl)	147 ± 115	155 ± 103	0,26

Tabelle 5: Wert von Patientencharakteristika (univariate Analyse)

BMI = Body Mass Index; HDL = high density Lipoprotein; KHK = Koronare Herzkrankheit; LDL = low density Lipoprotein; obstr. = obstruktiv.

Ergebnisse

Es zeigte sich ein hochsignifikanter Einfluss der klassischen Risikofaktoren Alter, Geschlecht, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus unter medikamentöser Therapie und Hypercholesterinämie (alle $p < 0,001$). Für den Risikofaktor Nikotin ($p = 0,95$), sowie für den BMI ($p = 0,78$) konnte kein signifikanter Einfluss im untersuchten Patientenkollektiv bestätigt werden. Im Gegensatz dazu führte früheres Rauchen ($p < 0,001$) zu einer signifikant höheren Zahl an obstruktiven Koronarstenosen. Das Gesamtcholesterin ($p = 0,57$), das LDL-Cholesterin ($p = 0,8$) sowie die Triglyceride ($p = 0,26$) zeigten keine signifikante Korrelation mit dem Vorliegen von obstruktiven Koronarstenosen.

	Keine obstr. KHK (n= 820)	Obstr. KHK (n= 394)	p-Wert
Angina pectoris			$< 0,001$
keine AP	354 (43,2%)	72 (18,3%)	
atypische AP	354 (43,2%)	22 (5,6%)	
typische AP	112 (13,7%)	300 (76,1%)	
Herzinsuffizienz			$0,0097$
Keine Herzinsuffizienz	176 (23,2%)	63 (16,9%)	
NYHA I	506 (66,8%)	251 (67,5%)	
NYHA II	71 (9,4%)	53 (14,2%)	
NYHA III	5 (0,7%)	5 (1,3%)	

Tabelle 6: Darstellung der AP Beschwerden und Einteilung der HI (n = 1214)

AP = Angina pectoris; HI = Herzinsuffizienz; KHK = Koronare Herzkrankheit; NYHA = New York Heart Association; obstr. = obstruktiv.

Ergebnisse

Tabelle 6 zeigt eine signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten von Angina pectoris Beschwerden, Herzinsuffizienz und obstruktiven Koronarstenosen:

In Tabelle 7 ist das Auftreten von obstruktiven und nicht obstruktiven Koronarstenosen in Abhängigkeit von klinischen Prognosescores dargestellt. Der Framingham-, Morise-, und Diamond Forrester Score zeigten in den einzelnen Risikokategorien jeweils einen signifikanten Einfluss auf das Vorhandensein von hochgradigen Stenosen. Der Diamond Forrester Score identifizierte 376 Patienten mit hohem Risiko, von denen 72,1% eine obstruktive KHK aufwiesen.

Prognosescore	Keine obstr. KHK	Obstr. KHK	AUC	p-Wert
Framingham-Score	15,0 ± 11,5	24,2 ± 16,7	0,67	<0,001
Niedriges Risiko	156 (19,0%)	36 (9,1%)		
Mittleres Risiko	460 (56,1%)	161 (40,9%)		
Hohes Risiko	204 (24,9%)	197 (50,0%)		
Morise-Score	11,6 ± 3,26	15,3 ± 2,62	0,86	<0,001
Niedriges Risiko	137 (16,7%)	3 (0,8%)		
Mittleres Risiko	597 (72,8%)	163 (41,4%)		
Hohes Risiko	86 (10,5%)	228 (57,9%)		
Diamond Forrester Score	41,2 ± 27,4	76,2 ± 27,2	0,88	<0,001
Niedriges Risiko	297 (36,2%)	31 (7,9%)		
Mittleres Risiko	431 (52,6%)	79 (20,1%)		
Hohes Risiko	92 (11,2%)	284 (72,1%)		

Tabelle 7: Prädiktiver Wert klinischer Prognosescores für das Vorliegen einer obstruktiven KHK. AUC = Area under the curve; KHK = Koronare Herzkrankheit; obstr. = obstruktiv.

Ergebnisse

Die multivariate Analyse (Tabelle 8) der klinischen Risikofaktoren zeigte bei Männern bei vorhandener Angina pectoris Symptomatik ein vierfach höheres Risiko eine obstruktive KHK zu entwickeln. Die Risikofaktoren Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie verdoppelten das Risiko.

Patientencharakteristika	Odds Ratio	p-Wert
Alter	1,40	< 0,001
Geschlecht, männl.	4,03	< 0,001
Art. Hypertonie	1,77	0,041
Diabetes mellitus	2,59	0,007
Hypercholesterinämie	2,14	< 0,001
Angina pectoris	4,29	< 0,001

Tabelle 8: Multivariate Analyse für den prädiktiven Wert der klinischen Risikofaktoren für das Vorliegen einer obstruktiven KHK

Aus diesen Daten optimierten wir einen klinischen Score zur Abschätzung der Vortestwahrscheinlichkeit. Dieser bezog das Alter, das Geschlecht, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie die Angina pectoris Symptomatik mit ein. Die in Abbildung 2 gezeigte ROC Kurve veranschaulicht, dass der eigene klinische Score mit einer Area under the curve (AUC) von 0.92 signifikant besser eine obstruktive KHK vorhersagt als der Diamond Forrester- (AUC:0.88), der Morise- (AUC:0.86) und der Framingham Score (AUC:0.67).

Ergebnisse

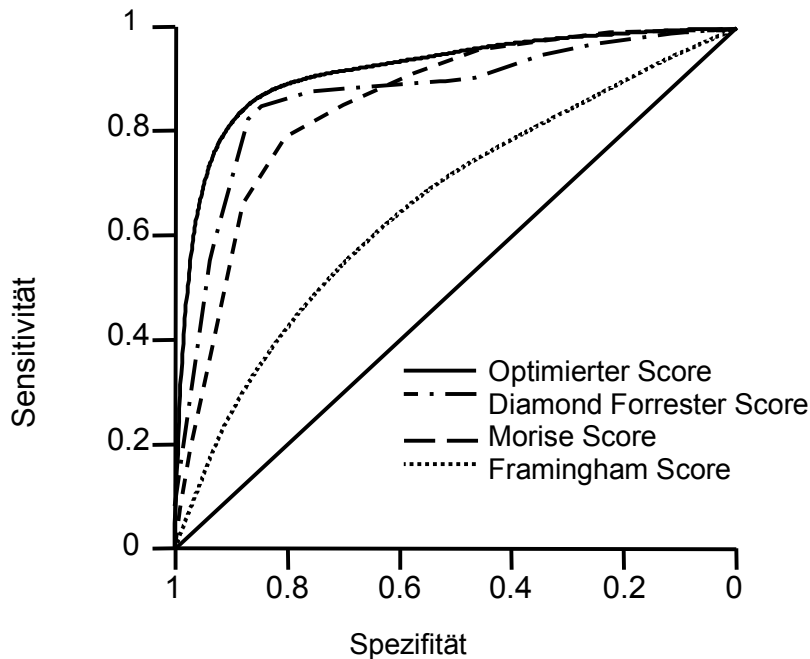


Abb. 2: Receiver Operator Characteristic- Kurve

Darstellung des prognostischen Werts des Framingham-, Morise-, Diamond-Forrester-, und des eigenen klinischen Scores für die Vorhersage einer obstruktiven KHK.

4.4 Follow up– Ereignisse: Tod und Myokardinfarkt

Während des Follow-ups traten insgesamt 49 kardiale Todesfälle (4,0%) und 45 nicht kardiale bzw. unklare Todesfälle (3,7%) auf. Zudem kam es während des Beobachtungszeitraums zu sechs akuten Myokardinfarkten (0,5%), von denen drei tödlich verliefen. Folglich konnten für den kombinierten Endpunkt Tod oder Myokardinfarkt 97 Ereignisse (8,0%) registriert werden. Während des Follow up Zeitraums wurde bei 181 Patienten eine Revaskularisierungstherapie durchgeführt (14,9%), die jedoch nicht zum Endpunkt gezählt wurde.

Ergebnisse

Kardiale Ereignisse	
Kardiale Todesfälle	49 (4,0%)
Nichtkardiale Todesfälle	45 (3,7%)
Akute Myokardinfarkte	6 (0,5%)

Tabelle 9: Kardiale Ereignisse: Tod und Myokardinfarkt

4.5 Klinische Prädiktoren für kardiale Ereignisse

Bei den in Tabelle 10 dargestellten klinischen Risikofaktoren zeigten sich das Alter ($p < 0,001$) sowie das Gesamtcholesterin ($p < 0,001$) als signifikante Prädiktoren für kardiale Ereignisse. In der vorliegenden Studie korrelierte ein leicht erhöhter BMI mit einer besseren Prognose ($p = 0,02$). Weitere gute klinische Prädiktoren für die Ereignisse Myokardinfarkt und Tod waren Diabetes mellitus ($p = 0,0013$) und das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie ($p = 0,047$). Das männliche Geschlecht ($p = 0,19$), der Risikofaktor Nikotin ($p = 0,91$), Hypercholesterinämie ($p = 0,96$) sowie eine familiäre Disposition ($p = 0,11$) zeigten keinen signifikanten Einfluss auf den primären Endpunkt.

Ergebnisse

Klinische Prädiktoren	Kein Ereignis n=1117	Ereignis n= 97	HR (CI)	p-Wert
Alter (in Jahren)	62,5 ± 11,3	71,7±10,6	1,09 [1,06;1,11]	<0,001
Geschlecht ,männl	605(54,2%)	59 (60,8%)	1,31 [0,87;1,97]	0,19
BMI (kg/m ²)	27,3 ± 4,3	26,2±4,4	0,95 [0,90;0,99]	0,02
Art. Hypertonie	863 (77,3%)	84 (86,6%)	1,81 [1,01;3,24]	0,047
Nikotin	0,53 ± 0,8	0,54±0,7	1,01 [0,78;1,31]	0,91
Diabetes mellitus	0,28 ± 0,7	0,52±0,9	1.40 [1,14;1,72]	0,0013
Hyper- cholesterinämie	588 (52,6%)	51 (52,6%)	1.01 [0,68;1,51]	0,96
Fam. Disposition	432 (38,7%)	30 (30,9%)	0,70 [0,46;1,08]	0,11
Gesamtcholesterin	216 ± 44,4	199±42,9	0,99 [0,99;0,10]	<0,001
LDL-Cholesterin	132 ± 37,5	121±34,3	0,99 [0,99;0,10]	0,008
HDL-Cholesterin	54,9 ± 16,2	52,6±16	0,99 [0,98;1,00]	0,17
Triglyceride	151 ± 115	134±62,7	0,10 [0,995;1,0]	0,12

Tabelle 10: Analyse Klinischer Prädiktoren für kardiale Ereignisse

BMI = Body Mass Index; HDL = high density Lipoprotein; HR = Hazard Ratio; CI = Konfidenzintervall; LDL = low density Lipoprotein.

Die in Tabelle 11 gezeigte Einteilung der Angina Pectoris Symptomatik (p=0,94) lieferte keine signifikanten prognostischen Wert für das Auftreten eines kardialen Ereignisses. Die Einteilung der Herzinsuffizienz (p=0,098) zeigte einen leichten Trend hinsichtlich des Auftretens eines kardialen Ereignisses.

Ergebnisse

	Kein Ereignis (n=1117)	Ereignis (n= 97)	HR (CI)	p-Wert
AP	0,99 ± 0,83	1±0,89	0,99[0,78;1,26]	0,94
Keine AP	355 (31,8%)	21 (21,6%)		
Atypische AP	388 (34,8%)	38 (39,2%)		
Typische AP	374 (33,4%)	38 (39,2%)		
Herzinsuffizienz	0,91 ± 0,57	0,97±0,79	1,31[0,95;1,79]	0,098
Keine	211 (18,9%)	28(28,9%)		
NYHA I	711 (63,6%)	46 (47,4%)		
NYHA II	105 (9,4%)	19 (19,6%)		
NYHA III	7 (0,6%)	3 (3,1%)		

Tabelle 11: Analyse Klinischer Prädiktoren für kardiale Ereignisse

AP = Angina pectoris; CI = Konfidenzintervall; HI = Herzinsuffizienz; HR = Hazard Ratio; NYHA = New York Heart Association.

Tabelle 12 zeigt, dass der Framingham Score sich in unserem Patientenkollektiv als bester klinischer Prognosescore erwies. Eine Erhöhung um einen Punkt, führte zu einer 3% höheren Wahrscheinlichkeit für ein kardiales Ereignis (HR= 1,03). Auch der Morise Score (p=0,0023) zeigte sich signifikant. Eine Erhöhung des Morise Scores um einen Punkt führte zu einer 10% höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer KHK (HR= 1,10). Der Diamond Forrester Score zeigte eine HR von 1,00.

Ergebnisse

	Kein Ereignis n=1117	Ereignis n= 97	HR (CI)	p-Wert
Framingham Score	17,4±13,5	24,1±18,3	1.03[1,01;1,04]	<0,001
Morise Score	12,7±3,6	13,9±3,1	1.10[1,03;1,17]	0,0023
Diamond Forrester Score	52,3±31,9	56,2±31,4	1.00[0,997;1,0]	0,32

Tabelle 12: Analyse Klinischer Prädiktoren für kardiale Ereignisse

CI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio.

4.6 Prognostischer Wert von Herzkatheterprädiktoren

Der fünfstufige Score zur Beschreibung des Schweregrads der KHK mit den Kategorien normale Koronarien, nichtobstruktive KHK, 1-, 2-, und 3-GE zeigte einen signifikanten Wert (HR= 1.34; $p < 0.001$) für das Auftreten eines kardialen Ereignisses.

Der Duke Score, der Friesinger Score und die Anzahl der Segmente mit Lumeneinengungen (Segment involvement score) zeigten ebenfalls signifikante Werte für das Auftreten kardialer Ereignisse ($p < 0,001$).

Ergebnisse

	Kein Ereignis (n=1117)	Ereignis (n= 97)	HR (CI)	p-Wert	c-Index
Schwere der					
KHK	1,5 ± 1,5	2.4 ± 1.6	1,34[1,19;1,50]	<0,001	0,65
normal	314	9			
nichtobstr.	462	36			
1-GE	192	22			
2-GE	87	19			
3-GE	62	11			
Duke Score	9,1±15,6	15,7±17,2	1,02[1,01;1,03]	0,00037	0,61
Friesinger					
Score	2,7 ± 2,7	4,3 ± 3,0	1,16 [1,1;1,23]	<0,001	0,67
Segmente mit LE					
Keine LE	4,3 ± 4,0	7,1 ± 3,9	1,16[1,11;1,21]	<0,001	0,68
25% LE	1,4 ± 2,2	2,8 ± 2,9	1,18[1,11;1,26]	<0,001	0,64
50% LE	0,8 ± 1,5	1,5 ± 2,0	1,21[1,11;1,32]	<0,001	0,61

Tabelle 13: Analyse von Herzkatheterprädiktoren

CI =Konfidenzintervall; GE = Gefäßkrankung; HR =Hazard Ratio; LE =Lumen-einengung.

Die C-Statistik Kurve in Abb. 3 zeigt, dass der Segment involvement score eine höhere Sensitivität bei gleicher Spezifität zeigt für die Vorhersage eines kardialen Ereignisses als die Einteilung des Schweregrads einer KHK und der Framingham Score.

Ergebnisse

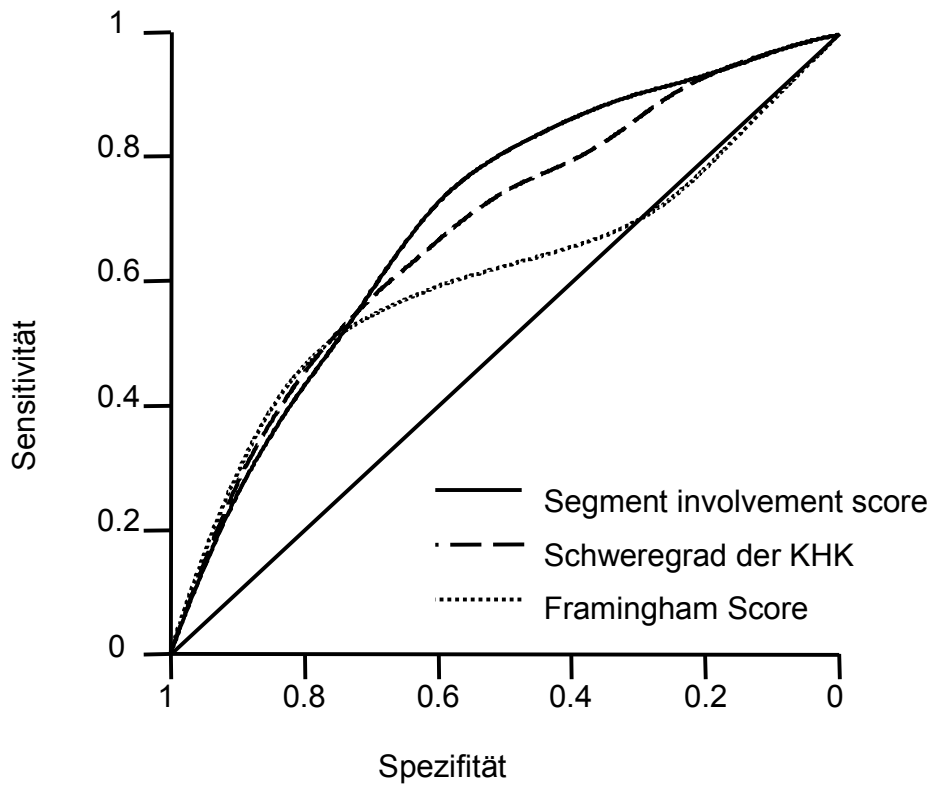


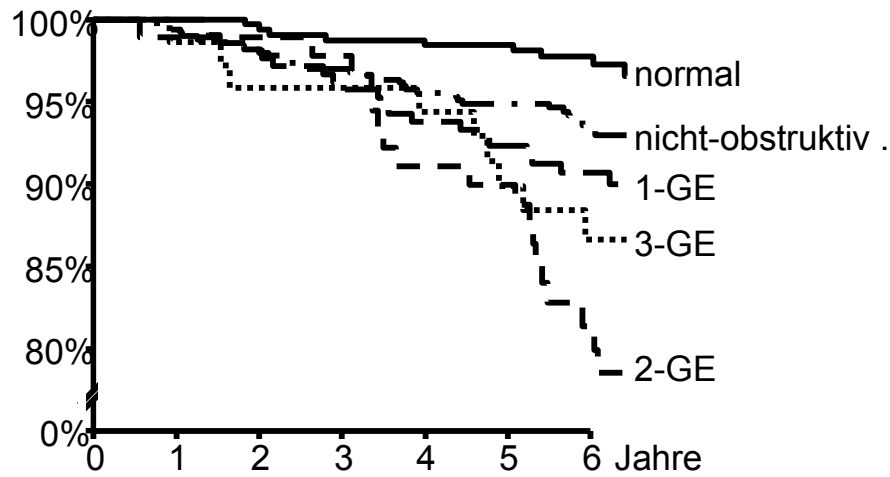
Abb. 3: C- Statistik

Darstellung des prognostischen Werts des Segment involvement Scores, der Einteilung nach Schweregrad und des Framingham Scores für die Vorhersage einer obstruktiven KHK.

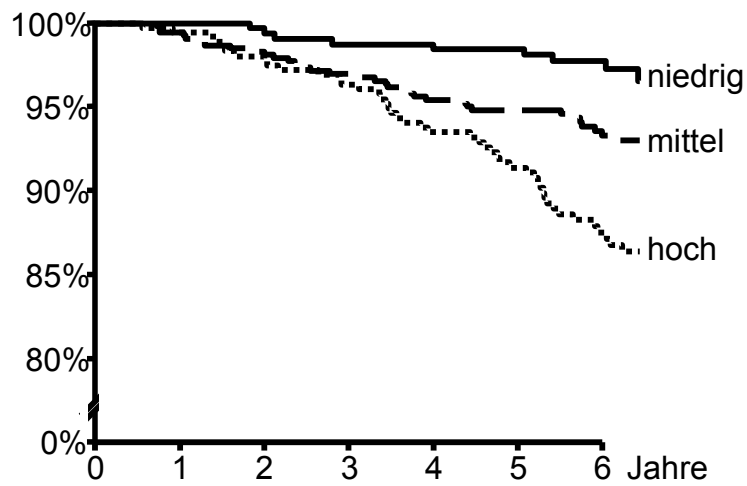
In den folgenden Kaplan Meier Kurven ist das prozentuale Auftreten der Ereignisse Myokardinfarkt und Tod in Abhängigkeit der Einteilung des Schweregrads der KHK, des Friesinger Scores und der Anzahl der Segmente mit Lumeneinengungen dargestellt.

Ergebnisse

a) Schweregrad der KHK



b) Friesinger Score



Ergebnisse

c) Anzahl der Segmente mit Lumeneinengungen unabhängig vom Grad

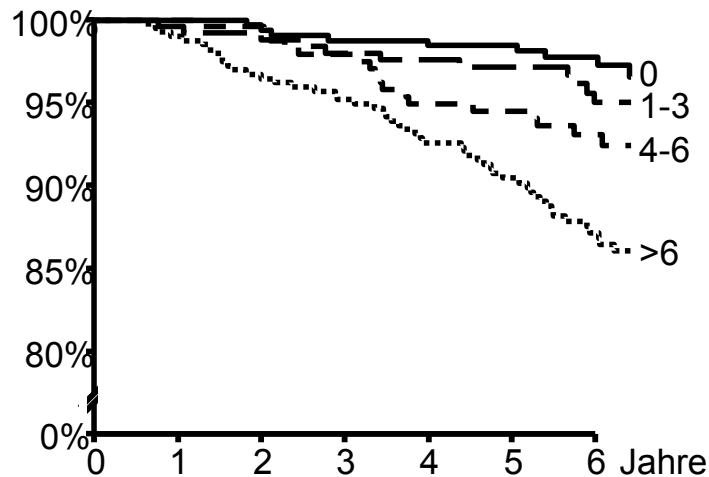


Abb. 4: Kaplan Meier Kurven: Darstellung von Kaplan Meier Kurven für das Auftreten der Ereignisse Myokardinfarkt und Tod über den Beobachtungszeitraum.

4.7 Zusätzlicher Wert der Herzkatheterprädiktoren

Da sich der Framingham Score im vorliegenden Patientenkollektiv als der beste klinische Prädiktor für das Auftreten kardialer Ereignisse darstellte, wurde der Zusatznutzen der konventionellen Herzkatheterprädiktoren mit dem alleinigen Nutzen des Framingham Scores verglichen. Der Framingham Score alleine zeigte einen c-Index von 0,60. Der Framingham Score in Kombination mit dem Friesinger Score zeigte einen c-Index von 0,67. Die Kombination beider Scores erbrachte damit eine Diagnoseverbesserung von 58% ($p=0,016$). Die Kombination aus Framingham Score und der Anzahl der Segmente mit Lumeneinengungen unabhängig vom Grad zeigte einen c-Index von 0,69. Diese beiden Tests in Kombination verbesserten die Diagnosesicherheit im Vergleich zum alleinigen Framingham Score um 108% ($p<0,001$). Die Kombination aus Framingham Score

Ergebnisse

und der Anzahl der Segmente mit Lumeneinengungen unabhängig vom Grad sichert die Diagnose um 32% ($p=0,04$) besser als die Kombination aus Framingham- und Friesinger Score.

5. Diskussion

5.1 Korrelation zwischen klinischen Prädiktoren und obstruktiver KHK

In dieser Arbeit wurden aus den Patientendaten der Diamond Forrester-, der Framingham-, und der Morise Score ermittelt, auf die bereits ausführlich eingegangen wurde (vgl. Kapitel 3.5). Sowohl der Diamond Forrester Score als auch die beiden Prognosescores zeigten signifikant prädiktive Werte für das Auftreten einer obstruktiven KHK, wobei der Diamond Forrester Score der beste Prädiktor war. Der Framingham Score war in unserem Patientenkollektiv ein signifikanter Prädiktor für das Auftreten kardialer Ereignisse, obwohl er eigentlich dazu dient, das 10-Jahres Risiko für das Auftreten einer KHK zu ermitteln. Ein optimierter Score als Kombination aus dem Diamond Forrester Score und den Prognosescores, der sowohl kardiale Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie als auch die Angina pectoris Symptomatik mit einbezog, lieferte die besten Werte (c-Index:0,91) als Prädiktor für das Auftreten einer obstruktiven KHK. Dieses Ergebnis zeigt, dass es für die Diagnose KHK essentiell ist, nicht nur die thorakalen Beschwerden des Patienten, sondern auch kardiale Risikofaktoren und das Alter mit einzubeziehen, so dass ähnliche Angina pectoris Beschwerden bei einem älteren Patienten mit Hypercholesterinämie anders bewertet werden müssen als die gleichen Beschwerden bei einem jungen Patienten ohne Risikofaktoren.

5.2 Prognose des Herzkatheters in der Literatur

Mit der Fragestellung nach dem prognostischen Wert der Herzkathetheruntersuchung gibt es keine aktuellen Publikationen. Die meisten Publikationen wurden bereits vor mehreren Jahrzehnten veröffentlicht.

Einige Studien zeigten eine enge Korrelation zwischen höhergradigen Stenosen und dem Auftreten kardialer und nicht kardialer Todesfälle [9, 11, 21]. Andere Studien zeigten, dass fehlende oder milde Stenosen der Koronararterien mit einer niedrigen Morbidität und Mortalität der Patienten einher gehen [4, 8, 40].

Bruschke et al.[9] veröffentlichten 1973 eine Follow-up Studie, die 590 Patienten über mindestens fünf Jahre nach primärer ICA untersuchte. Dabei wurden nur Patienten mit mindestens einer 50%igen Hauptstammstenose eingeschlossen. Die Männer waren durchschnittlich 49 Jahre, die Frauen 52 Jahre alt. Endpunkt dieser Studie waren kardiale und nicht kardiale Todesfälle. Die Ergebnisse zeigten eine kardiale Mortalitätsrate von 34,4% nach fünf Jahren, wobei die Rate im ersten Jahr mit 11,5% am höchsten war. Dabei zeigte sich eine strenge Korrelation zwischen der Anzahl der stenosierten Koronararterien und der Mortalitätsrate. Für eine mindestens 50%ige Stenose des linken Hauptstamms zeigte sich eine deutlich höhere 5-Jahresmortalität von 56,8%. Patienten, die nur eine einzige höhergradige Stenose zeigten, hatten eine signifikant niedrigere kardiale 5-Jahresmortalität von 14,6%.

Friesinger et al. [11] führten eine Follow-up Studie an 224 Patienten mit einer durchschnittlichen Dauer von 53 Monaten durch. Das durchschnittliche Patientenalter lag bei 41,5 Jahren. Patienten mit Kardiomyopathie, Klappenerkrankungen oder Bypass Operationen während des Follow-ups wurden ausgeschlossen. Als Einschlusskriterium galt das Vorhandensein von thorakalen

Diskussion

Beschwerden, die in typische und atypische Angina pectoris, keine Angina pectoris und unspezifische thorakale Beschwerden eingeteilt wurden. Die angiographischen Daten wurden nach dem Friesinger Score eingeteilt (vgl. Patienten und Methodik 3.6). Dabei ergab sich für 121 Patienten ohne höhergradige Koronarstenosen eine 7-Jahres-Mortalität von 3,0%, für 103 Patienten mit höhergradigen Stenosen ergab sich eine 7-Jahres-Mortalität von 27,0%. Diese Gruppe zeigte in einer weiteren Unterteilung mit zunehmenden Stenosegrad höhere Mortalitätsraten. Ein Friesinger Score zwischen 3 und 10 zeigte bei 57 Patienten eine Mortalität von 5%, ein Friesinger Score > 10 bei 46 Patienten eine signifikant höhere Mortalität von 53% in 7 Jahren [11].

Als weiterer Herzkatheterprädiktor wurde in der vorliegenden Studie der Duke Score verwendet. Dieser Score basiert auf einer prospektiven Studie mit 9263 Patienten, die über 6 Jahre durchgeführt wurde [30]. Das durchschnittliche Patientenalter lag bei 60,5 Jahren. Der primäre Endpunkt dieser Studie war die kardiovaskuläre Mortalität. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer symptomatischen KHK, einer mindestens 75%igen Stenose in einem Koronargefäß, instabiler Angina pectoris und früherem Myokardinfarkt. Patienten mit früherer PTCA, früherer CABG, mit einer mindestens 75%igen linken Hauptstammstenose und Patienten mit angeborenen Klappenerkrankungen und Kardiomyopathien wurden ausgeschlossen. Die Mortalität nach 5 Jahren lag bei Patienten mit 1-GE bei 5-7%, bei Patienten mit 2-GE bei 9-14% und bei Patienten mit 3-GE bei 11 bis 28%. In der vorliegenden Studie war das Patientenkollektiv mit 1332 Patienten deutlich größer als bei Brusckke et al. (590 Patienten) und Friesinger et al. (224 Patienten). Einzig Mark et al. untersuchten mit 9263 Patienten ein größeres Kollektiv. Zudem waren die Patienten in unserer Studie mit 63 Jahren deutlich älter als bei Brusckke et

Diskussion

al. (49,7 Jahre) und Friesinger et al. (41,5 Jahre) und ähnlich alt wie bei Mark et al. (60,5 Jahre). In der vorliegenden Studie war die kardiale Mortalität mit 4,0% niedriger als bei Brusckke et al. (34,4%). Dies lässt sich vor allem dadurch erklären, dass bei Brusckke et al. im Gegensatz zu unserer Studie eine 50%ige Hauptstammstenose als Einschlusskriterium galt. Bei Friesinger et al. wiesen Patienten mit einem Friesinger Score zwischen 3 und 10 eine 7-Jahres-Mortalität von 5,0% auf und zeigten damit fast identische kardiale Mortalitätsraten mit unserer Studie (4,0%), bei der die Patienten einen vergleichbaren Friesinger Score aufwiesen (4,34 bei Patienten mit kardialem Ereignis; 2,72 bei Patienten ohne Ereignis). Der Friesinger Score zeigte sich auch im vorliegenden Patientenkollektiv als signifikanter Prognosescore für kardiale Ereignisse.

Der Duke Score dagegen sagte in unserem Patientenkollektiv nicht signifikant kardiale Ereignisse voraus. Dies ist wahrscheinlich auf die unterschiedliche Zusammensetzung des Patientenkollektivs zurückzuführen. So wurden Patienten mit hochgradigen Stenosen, instabiler Angina pectoris und Myokardinfarkt bei Mark et al. in die Studie eingeschlossen. In der vorliegenden Studie dagegen wurden Patienten mit akuten Myokardinfarkten ausgeschlossen.

Die vorgestellten Studien zeigten ein signifikant höheres Auftreten kardialer Ereignisse beim Vorliegen höhergradiger Stenosen oder bei höhergradigen Stenosen in mehreren Koronararteriensegmenten. Dies konnte auch in der vorliegenden Studie bestätigt werden. Jedoch wurden bei Brusckke et al. und Mark et al. ausschließlich nach der Anzahl und dem Stenosegrad der betroffenen Koronargefäße Aussagen über die Mortalität gemacht. Bei Friesinger et al. wurden zudem thorakale Beschwerden berücksichtigt.

Diskussion

Die vorliegende Studie konnte zusätzlich zeigen, dass auch niedriggradige Stenosen signifikant mit dem Auftreten kardialer Ereignisse korrelieren. Begründen kann man diese Tatsache mit der Ätiologie der KHK, die vor allem aus leichten Veränderungen hervor geht (vgl. Diskussionspunkt 5.3). Deshalb ist es wichtig nicht nur die obstruktiven Stenosen darzustellen, sondern die allgemeine Plaquelast zu ermitteln, um bereits in frühen Stadien eine effiziente Therapie einleiten zu können.

5.3 Prognostischer Wert der Anzahl der Segmente mit Lumeneinengungen

Die Anzahl der Segmente mit Lumeneinengungen (Segment involvement score) beschreibt das Ausmaß einer KHK. Sie gibt die Anzahl der Segmente an, die einen bestimmten Stenosegrad aufweisen. Diese Einteilung zeigte in der vorliegenden Studie in allen Stenosegraden einen signifikanten prognostischen Wert für kardiale Ereignisse. Die Tatsache, dass vor allem multiple niedriggradige Stenosen einen guten prognostischen Wert für kardiale Ereignisse aufweisen, geht mit der Annahme einher, dass die KHK Entstehung nicht auf einen einzigen stenosierenden Plaque zurückzuführen ist, sondern eine Systemerkrankung darstellt, die aus diversen leichten Veränderungen hervorgeht. Naghavi et al. [37] definierten in einem Konsens Review 2003 den Begriff des „vulnerablen Patienten“: Demnach sind für die Entstehung kardialer Ereignisse nicht nur vulnerable Plaques, sondern auch Veränderungen der Blutzusammensetzung und ein vulnerables Myokard verantwortlich. Bei einem vulnerablen Plaque handelt es sich nach der Definition von Naghavi et al. um alle Arten arteriosklerotischer Plaques mit einer hohen Wahrscheinlichkeit schnell zu wachsen und thrombotische Komplikationen einzugehen. Damit ist der Begriff wesentlich weiter gefasst als die konventionelle Definition des vulnerablen Plaques, unter dem man einen weichen Lipidkern unter

Diskussion

einer dünnen fibrösen Kappe versteht. Das bloße Vorhandensein eines vulnerablen Plaques bedingt jedoch nicht bei jedem Patienten die gleiche Klinik. Es müssen im Sinne des „vulnerablen Patienten“ zusätzlich Blut und Myokard untersucht werden. So kommt es beim Vorliegen einer Hyperkoagulabilität des Bluts, z.B. bei Protein C oder S Mangel oder beim Vorliegen einer Kardiomyopathie, wahrscheinlicher zu einem kardiovaskulären Event.

Das durchschnittliche absolute Risiko für Komplikationen von stark stenosierenden Plaques ist größer als bei gering stenosierenden Plaques. Diese signifikante Korrelation zwischen hochgradigen Stenosen und kardiovaskulären Events wurde bereits vielfach thematisiert und konnte auch in der vorliegenden Studie gezeigt werden. Aber insgesamt gibt es mehr gering stenosierende als stark verengende Plaques.

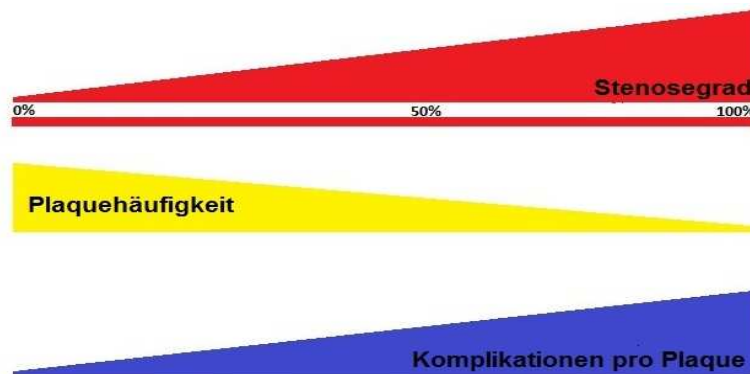


Abb. 4: Korrelation zwischen der Plaquehäufigkeit, dem Stenosegrad und dem Komplikationsrisiko pro Plaque als Funktion der Plaqueprogression [36]

Die derzeitigen Screeningmethoden und die in dieser Studie verwendeten Herzkatheterprädiktoren, wie der Friesinger Score, basieren auf dem absoluten Stenosegrad der Koronararterien. Aus diesem Grund werden Patienten, die ein hohes Risiko für das Auftreten kardialer Komplikationen bei nichtobstruktiven Plaques

haben, selten frühzeitig erkannt. Naghavi et al.[36] forderten deshalb neue Screeningmethoden, die in der Lage sind, alle „vulnerablen“ Patienten zu erkennen, um rechtzeitig mit der Therapie beginnen zu können. Denn eine frühzeitige Therapie mit Medikamenten und Risikofaktoren Management bildet die Basis einer effizienten Therapie zur Verhinderung der Progression und auch Manifestation der KHK z.B. als Myokardinfarkt.

5.4 Vergleich mit dem prognostischen Aussagewert der CT-Angiographie

Die CT-Angiographie bietet durch die Darstellung der Kalklast eine Möglichkeit, nicht nur die Koronararterienstenosen, sondern das gesamte Ausmaß der KHK darzustellen. Der prognostische Wert der CT- Angiographie im Hinblick auf das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse wurde bereits mehrfach thematisiert[12, 15, 31, 39, 42].

Ostrom et al. [39] untersuchten die Gesamtmortalität symptomatischer Patienten ohne bereits diagnostizierte KHK über durchschnittlich 78 Monate. Patienten mit einem früheren Myokardinfarkt, mit bekannter KHK und mit bereits erfolgter Revaskularisationstherapie wurden ausgeschlossen. Die angiographischen Befunde der CT-Angiographie wurden in signifikante Stenosen (>50%), niedriggradige Stenosen (<50%) und normale Koronararterien eingeteilt. Des Weiteren erfolgte eine Einteilung in eine 1-, 2- und 3-GE. Die Gesamtmortalität lag bei 3,4%. 1060 Patienten wiesen Stenosen <50% auf. Bei diesen Patienten zeigte sich die koronare Kalklast nach dem Agatston Score als unabhängiger Prädiktor für die Gesamtmortalität. Patienten mit Stenosen <50%, aber einer koronaren Kalklast >100 wiesen eine signifikant niedrigere Überlebensrate auf. Damit zeigte sich, dass eine hohe Kalklast bei gleichen Stenosegraden signifikanten Einfluss auf das Überleben

Diskussion

nahm. Dieses Ergebnis bestätigt wiederum, dass nicht nur die hochgradigen, sondern auch die niedriggradigen Stenosen einen signifikanten prognostischen Wert auf das Überleben haben.

Die CT-Angiographie bietet eine gute Möglichkeit für die Darstellung nichtobstruktiver Plaques. Die kardiale Kalkbestimmung könnte folglich zur Identifizierung bzw. Einstufung von Patienten ohne bestehende Symptomatik oder ohne bereits bekannte Erkrankung dienen und somit Risikopatienten für eine KHK frühzeitig identifizieren.

5.5 Limitationen der Follow-up Studie

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie. Limitierend für unsere Studie ist, dass keine zuverlässigen Daten über eine langfristige Medikation vorliegen. Des Weiteren berücksichtigt die vorliegende Follow-up Studie nur Patienten, bei denen die primäre ICA im Deutschen Herz Zentrum durchgeführt wurde. Somit handelt es sich um eine Single Center Studie, deren Ergebnisse möglicherweise durch die Selektion des Patientenkollektivs beeinflusst sind.

6. Zusammenfassung

Die KHK zählt zu den häufigsten Ursachen für Mortalität und Morbidität in den westlichen Industrieländern. Die ICA ist derzeit die Methode der Wahl zur definitiven Diagnose einer KHK. Jedoch gibt es keine aktuellen Publikationen, die sich mit der Fragestellung nach dem prognostischen Wert der ICA im Hinblick auf das Auftreten kardialer Ereignisse unter den derzeitigen medikamentösen Therapiekonzepten befassen. Ziel der vorliegenden Studie war es, den prognostischen Wert der ICA im Vergleich mit klinischen Risikoprädiktoren bei Patienten mit Verdacht auf eine KHK darzustellen. Dazu wurde ein Follow-up bei 1332 Patienten erhoben, bei denen zwischen Januar 2001 und September 2002 eine primäre ICA bei Verdacht auf eine KHK durchgeführt wurde. Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bekannter KHK, höhergradiger Herzinsuffizienz, höhergradigen Klappenvitien, Zustand nach Herztransplantation und Tumorleiden wurden ausgeschlossen. Bei 1214 Patienten (91,1%) konnte über einen Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 6 Jahren ein Follow-up erfolgen. Primärer Endpunkt der Studie waren kardiale, nicht-kardiale Todesfälle und Myokardinfarkte. Sekundärer Endpunkt war die Häufigkeit des Auftretens einer obstruktiven KHK.

Während des Follow ups traten 49 kardiale Todesfälle (4,0%) und 45 nicht kardiale Todesfälle (3,7%) auf. Des Weiteren kam es während des Beobachtungszeitraums zu 6 akuten Myokardinfarkten (0,5%), von denen 3 tödlich verliefen. Die statistische Analyse ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten kardialer Ereignisse und dem Vorliegen einer obstruktiven KHK bzw. höhergradigen Stenosen in mehreren Koronararteriensegmenten. Zusätzlich konnte

Zusammenfassung

die vorliegende Studie zeigen, dass auch niedriggradige Stenosen signifikant mit dem Auftreten kardialer Ereignisse korrelieren. Deshalb muss bereits in frühen Stadien eine konsequente KHK Prophylaxe durch Medikamente und Risikofaktoren Management erfolgen, um eine Progression der KHK und Manifestationen, wie z.B. Myokardinfarkte, zu verhindern. Folglich hat die ICA bei Patienten mit Verdacht auf eine KHK einen hohen prognostischen Wert, da sie eine Darstellung arteriosklerotisch bedingter Stenosen deren Lokalisation und Ausmaß ermöglicht und damit die Basis für eine effiziente Therapie bildet.

7. Literaturverzeichnis

1. *Decline in deaths from heart disease and stroke--United States, 1900-1999.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 1999. **48**(30): p. 649-56.
2. *The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure.* Arch Intern Med, 1997. **157**(21): p. 2413-46.
3. Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, McGoon DC, Murphy ML, and Roe BB, *A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association.* Circulation, 1975. **51**(4 Suppl): p. 5-40.
4. Bemiller CR, Pepine CJ, and Rogers AK, *Long-term observations in patients with angina and normal coronary arteriograms.* Circulation, 1973. **47**(1): p. 36-43.
5. Böcker W, Denk, H., Heitz, P.U. , ed. *Pathologie.* Vol. 2.Auflage. 2001: München, Jena. p.465-471.
6. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, and Weintraub WS, *Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease.* N Engl J Med, 2007. **356**(15): p. 1503-16.
7. Braunwald E, ed. *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine.* The vascular biology of atherosclerosis, ed. P. Libby. 2001, W.B. Saunders Company: Philadelphia. p. 995 - 1009.
8. Brusckhe AV, Proudfit WL, and Sones FM, Jr., *Clinical course of patients with normal, and slightly or moderately abnormal coronary arteriograms. A follow-up study on 500 patients.* Circulation, 1973. **47**(5): p. 936-45.
9. Brusckhe AV, Proudfit WL, and Sones FM, Jr., *Progress study of 590 consecutive nonsurgical cases of coronary disease followed 5-9 years. I. Arterographic correlations.* Circulation, 1973. **47**(6): p. 1147-53.

Literaturverzeichnis

10. Diamond GA, *A clinically relevant classification of chest discomfort*. J Am Coll Cardiol, 1983. **1**(2 Pt 1): p. 574-5.
11. Friesinger GC, Page EE, and Ross RS, *Prognostic significance of coronary arteriography*. Trans Assoc Am Physicians, 1970. **83**: p. 78-92.
12. Gilard M, Le Gal G, Cornily JC, Vinsonneau U, Joret C, Pennec PY, Mansourati J, and Boschat J, *Midterm prognosis of patients with suspected coronary artery disease and normal multislice computed tomographic findings: a prospective management outcome study*. Arch Intern Med, 2007. **167**(15): p. 1686-9.
13. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, and Kolettis GJ, *Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries*. N Engl J Med, 1987. **316**(22): p. 1371-5.
14. Gordon T, Kannel WB, Castelli WP, and Dawber TR, *Lipoproteins, cardiovascular disease, and death. The Framingham study*. Arch Intern Med, 1981. **141**(9): p. 1128-31.
15. Hadamitzky M, Freissmuth B, Meyer T, Hein F, Kastrati A, Martinoff S, Schomig A, and Hausleiter J, *Prognostic value of coronary computed tomographic angiography for prediction of cardiac events in patients with suspected coronary artery disease*. JACC Cardiovasc Imaging, 2009. **2**(4): p. 404-11.
16. Harrell, *Design: Design Package*. Accessed 7 Apr 2010.
17. Harrell FE, Jr., Lee KL, and Mark DB, *Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors*. Stat Med, 1996. **15**(4): p. 361-87.
18. Hausleiter J, Meyer T, Hadamitzky M, Zankl M, Gerein P, Dorrlor K, Kastrati A, Martinoff S, and Schomig A, *Non-invasive coronary computed tomographic angiography for patients with suspected coronary artery disease: the Coronary Angiography by Computed Tomography with the Use of a Submillimeter resolution (CACTUS) trial*. Eur Heart J, 2007. **28**(24): p. 3034-41.
19. Hess O.M. SRWR, ed. *Herzkatheter- Einsatz in Diagnostik und Therapie*. 2000, Springer Verlag: Berlin-Heidelberg-New York. p.122-125.

Literaturverzeichnis

20. Hombach V, ed. *Interventionelle Kardiologie, Angiologie u. Kardiovaskularchirurgie. Koronare Herzkrankheit.* 2001, Schattauer Verlagsgesellschaft: Miesbach. p. 323 - 398.
21. Humphries JO, Ross RS, Friesinger GC, Page EE, and Kuller L, *Natural history of ischemic heart disease in relation to arteriographic findings--a twelve year study of 224 patients.* Trans Am Clin Climatol Assoc, 1973. **84**: p. 212-23.
22. Hunink MG, Goldman L, Tosteson AN, Mittleman MA, Goldman PA, Williams LW, Tsevat J, and Weinstein MC, *The recent decline in mortality from coronary heart disease, 1980-1990. The effect of secular trends in risk factors and treatment.* JAMA, 1997. **277**(7): p. 535-42.
23. K. M, ed. *Handbuch Arterielle Verschlusskrankheit.* 2003, Schlütersche GmbH&Co: Hannover. p. 21.
24. Kannel WB, *Hypertension, blood lipids, and cigarette smoking as co-risk factors for coronary heart disease.* Ann N Y Acad Sci, 1978. **304**: p. 128-39.
25. Kannel WB, McGee D, and Gordon T, *A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study.* Am J Cardiol, 1976. **38**(1): p. 46-51.
26. Kannel WB and McGee DL, *Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study.* Diabetes Care, 1979. **2**(2): p. 120-6.
27. Kennedy JW, *Complications associated with cardiac catheterization and angiography.* Cathet Cardiovasc Diagn, 1982. **8**(1): p. 5-11.
28. Krakau I, ed. *Das Herzkatheterbuch - Diagnostische und interventionelle Kathetertechniken.* 1999, Georg Thieme Verlag: Stuttgart - New York. 39 - 66.
29. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, Ford E, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott M, Meigs J, Mozaffarian D, Nichol G, O'Donnell C, Roger V, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Stafford R, Steinberger J, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Wong N, Wylie-Rosett J, and Hong Y, *Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee.* Circulation, 2009. **119**(3): p. 480-6.

Literaturverzeichnis

30. Mark DB, Nelson CL, Califf RM, Harrell FE, Jr., Lee KL, Jones RH, Fortin DF, Stack RS, Glower DD, Smith LR, and et al., *Continuing evolution of therapy for coronary artery disease. Initial results from the era of coronary angioplasty.* Circulation, 1994. **89**(5): p. 2015-25.
31. Min JK, Shaw LJ, Devereux RB, Okin PM, Weinsaft JW, Russo DJ, Lippolis NJ, Berman DS, and Callister TQ, *Prognostic value of multidetector coronary computed tomographic angiography for prediction of all-cause mortality.* J Am Coll Cardiol, 2007. **50**(12): p. 1161-70.
32. Morise AP, Haddad WJ, and Beckner D, *Development and validation of a clinical score to estimate the probability of coronary artery disease in men and women presenting with suspected coronary disease.* Am J Med, 1997. **102**(4): p. 350-6.
33. Morise AP and Jalisi F, *Evaluation of pretest and exercise test scores to assess all-cause mortality in unselected patients presenting for exercise testing with symptoms of suspected coronary artery disease.* J Am Coll Cardiol, 2003. **42**(5): p. 842-50.
34. Morise AP, Lauer MS, and Froelicher VF, *Development and validation of a simple exercise test score for use in women with symptoms of suspected coronary artery disease.* Am Heart J, 2002. **144**(5): p. 818-25.
35. Morita K, Tsukamoto T, Naya M, Noriyasu K, Inubushi M, Shiga T, Katoh C, Kuge Y, Tsutsui H, and Tamaki N, *Smoking cessation normalizes coronary endothelial vasomotor response assessed with 15O-water and PET in healthy young smokers.* J Nucl Med, 2006. **47**(12): p. 1914-20.
36. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald PJ, Siscovick DS, de Korte CL, Aikawa M, Airaksinen KE, Assmann G, Becker CR, Chesebro JH, Farb A, Galis ZS, Jackson C, Jang IK, Koenig W, Lodder RA, March K, Demirovic J, Navab M, Priori SG, Reekter MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull W, Jr., Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah PK, and Willerson JT, *From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II.* Circulation, 2003. **108**(15): p. 1772-8.

Literaturverzeichnis

37. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald PJ, Siscovick DS, de Korte CL, Aikawa M, Juhani Airaksinen KE, Assmann G, Becker CR, Chesebro JH, Farb A, Galis ZS, Jackson C, Jang IK, Koenig W, Lodder RA, March K, Demirovic J, Navab M, Priori SG, Reekhter MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull W, Jr., Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah PK, and Willerson JT, *From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I*. Circulation, 2003. **108**(14): p. 1664-72.
38. Noto TJ, Jr., Johnson LW, Krone R, Weaver WF, Clark DA, Kramer JR, Jr., and Vetrovec GW, *Cardiac catheterization 1990: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I)*. Cathet Cardiovasc Diagn, 1991. **24**(2): p. 75-83.
39. Ostrom MP, Gopal A, Ahmadi N, Nasir K, Yang E, Kakadiaris I, Flores F, Mao SS, and Budoff MJ, *Mortality incidence and the severity of coronary atherosclerosis assessed by computed tomography angiography*. J Am Coll Cardiol, 2008. **52**(16): p. 1335-43.
40. Pasternak RC, Thibault GE, Savoia M, DeSanctis RW, and Hutter AM, Jr., *Chest pain with angiographically insignificant coronary arterial obstruction. Clinical presentation and long-term follow-up*. Am J Med, 1980. **68**(6): p. 813-7.
41. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., D'Agostino RB, Jr., and Vasan RS, *Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond*. Stat Med, 2008. **27**(2): p. 157-72; discussion 207-12.
42. Pundziute G, Schuijf JD, Jukema JW, Boersma E, de Roos A, van der Wall EE, and Bax JJ, *Prognostic value of multislice computed tomography coronary angiography in patients with known or suspected coronary artery disease*. J Am Coll Cardiol, 2007. **49**(1): p. 62-70.
43. R-Development-Core-Team, *A Language and Environment for Statistical Computing*. Accessed 7 Apr 2010.
44. Rader DJ and Daugherty A, *Translating molecular discoveries into new therapies for atherosclerosis*. Nature, 2008. **451**(7181): p. 904-13.

Literaturverzeichnis

45. Raitakari OT, Adams MR, McCredie RJ, Griffiths KA, and Celermajer DS, *Arterial endothelial dysfunction related to passive smoking is potentially reversible in healthy young adults*. *Ann Intern Med*, 1999. **130**(7): p. 578-81.
46. Raxwal V, Shetler K, Morise A, Do D, Myers J, Atwood JE, and Froelicher VF, *Simple treadmill score to diagnose coronary disease*. *Chest*, 2001. **119**(6): p. 1933-40.
47. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern SM, Ho M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lloyd-Jones D, McDermott M, Meigs J, Moy C, Nichol G, O'Donnell C, Roger V, Sorlie P, Steinberger J, Thom T, Wilson M, and Hong Y, *Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee*. *Circulation*, 2008. **117**(4): p. e25-146.
48. Ross R, *The pathogenesis of atherosclerosis--an update*. *N Engl J Med*, 1986. **314**(8): p. 488-500.
49. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, Legako RD, Leon DF, Murray JA, Nissen SE, Pepine CJ, Watson RM, Ritchie JL, Gibbons RJ, Cheitlin MD, Gardner TJ, Garson A, Jr., Russell RO, Jr., Ryan TJ, and Smith SC, Jr., *ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions*. *J Am Coll Cardiol*, 1999. **33**(6): p. 1756-824.
50. Schomig A, Mehilli J, de Waha A, Seyfarth M, Pache J, and Kastrati A, *A meta-analysis of 17 randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease*. *J Am Coll Cardiol*, 2008. **52**(11): p. 894-904.
51. Van Lingen R, Kakani N, Veitch A, Manghat NE, Roobottom CA, and Morgan-Hughes GJ, *Prognostic and accuracy data of multidetector CT coronary angiography in an established clinical service*. *Clin Radiol*, 2009. **64**(6): p. 601-7.
52. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, and Kannel WB, *Prediction of coronary heart disease using risk factor categories*. *Circulation*, 1998. **97**(18): p. 1837-47.

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Adnan Kastrati für die freundliche Überlassung des Themas und die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit an der Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen am Deutschen Herz Zentrum München.

Meinem Betreuer Dr. med. Martin Hadamitzky danke ich herzlichst für die vorbildliche Betreuung beim Erstellen der Arbeit. Er hat mich von Beginn an stets unterstützt und durch konstruktive Kritik die Fertigstellung der Arbeit ermöglicht. Er nahm sich immer -auch kurzfristig- Zeit, wenn Probleme auftraten und stand mit Rat und Tat zur Seite.

Abschließend möchte ich meinen Eltern danken, die mir durch ihre liebevolle Unterstützung, Motivation und Inspiration das Studium sowie die Fertigstellung der Dissertation ermöglicht haben.