

Aus dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit
der Zentralklinik Bad Berka, Klinik für Kardiologie,
Chefarzt Prof. Dr. med. Bernward Lauer

**Akutes Koronarsyndrom ohne signifikante Stenosen
Charakterisierung und Prognose**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der
gesamten Humanmedizin dem Fachbereich Medizin der Philipps-
Universität Marburg vorgelegt von:

Volker Gräfe aus Magdeburg

Marburg 2012

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am: 19.10.2012

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Rothmund

Referent: Prof. Dr. med. Bernward Lauer

1. Korreferent: Prof. Dr. med. Sebastian Vogt

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis.....	5
2. Einleitung.....	7
2.1 Einführung in die Thematik.....	7
2.2 Grundlagen und Stand der Forschung.....	8
2.2.1 Definition der koronaren Herzkrankheit.....	8
2.2.2 Epidemiologie der koronaren Herzkrankheit.....	9
2.2.3 Pathogenese der Atherosklerose.....	9
2.2.4 Pathogenese der koronaren Herzkrankheit.....	12
2.2.5 Pathophysiologie der koronaren Herzerkrankung.....	12
2.2.6 Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit.....	13
2.2.7 Diagnostik des akuten Koronarsyndroms (ACS).....	20
2.2.7.1 EKG-Diagnostik.....	20
2.2.7.2 Biochemische Marker.....	21
2.2.7.3 Koronarangiographie.....	25
2.2.8 Häufige kardiale Differentialdiagnosen des akuten Koronarsyndroms.....	26
2.2.8.1 Myokarditis.....	26
2.2.8.2 Tako Tsubo-Kardiomyopathie.....	28
2.2.8.3 Sonderformen (Koronarspasmus, Muskelbrücke, Koronarembolie).....	30
3. Zielsetzung der Arbeit.....	35
4. Patienten und Methoden.....	36
4.1 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien.....	36
4.2. Erhobene Parameter.....	38
4.2.1 Anamnestische und klinische Parameter.....	38
4.2.2 Laborparameter.....	38
4.2.3 Elektrokardiogramm.....	39
4.2.4 Koronarangiographie und Quantitative Koronaranalyse (QCA).....	39
4.2.5 Lävokardiographie.....	40
4.2.6 Kardio-MRT und Myokardbiopsie.....	40
4.2.7 Follow up.....	41
4.3. Statistische Methoden und grafische Darstellung.....	41
4.4 Literaturrecherche.....	42
5. Ergebnisse.....	44
5.1 Patientencharakteristika.....	44
5.1.1 Alter und Geschlecht.....	44
5.1.2 Gruppenaufteilung ACSOS / NSTEMI mit PCI	
.....	45
5.2 Spezielle Befunde in der ACSOS-Gruppe.....	46
5.2.1 Quantitative Koronaranalyse.....	46
5.2.2 Tako-Tsubo-Kardiomyopathie.....	47
5.2.3 Myokarditis.....	47
5.2.4 Myokardbrücke.....	48
5.2.5 Koronarspasmus/Koronarembolie.....	48
5.3 Vergleich der „ACSOS“-Gruppe mit der „NSTEMI mit PCI“-Gruppe.....	49

5.3.1	Alter und Geschlecht.....	49
5.3.2	Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	50
5.3.2.1	Diabetes mellitus.....	50
5.3.2.2	Arterielle Hypertonie.....	51
5.3.2.3	Hyperlipidämie.....	52
5.3.2.4	Nikotinkonsum.....	53
5.3.3	Angina pectoris.....	53
5.3.4	Laborparameter.....	54
5.3.4.1	Herzenzyme.....	54
5.3.4.2	C-reaktives Protein.....	57
5.3.5	Ruhe-EKG-Analyse.....	58
5.3.5.1	ST-Strecken-Senkung.....	58
5.3.5.2	Q-Zacke.....	59
5.3.5.3	T-Negativierung.....	60
5.3.5.4	Vorhofflimmern.....	61
5.3.6	Lävokardiographiebefund.....	62
5.3.6.1	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion.....	62
5.3.6.2	Regionale Wandbewegungsstörungen.....	63
5.4	Follow-up.....	64
5.4.1	Follow-up-Dauer.....	64
5.4.2	Angina pectoris.....	65
5.4.3	Rehospitalisierung aus kardialer Ursache.....	66
5.4.4	Myokardinfarkt.....	67
5.4.5	Tod.....	68
6.	Diskussion.....	69
6.1	Basischarakteristika des Gesamtkollektivs.....	69
6.1.1	Alter und Geschlecht.....	69
6.1.2	Gruppenaufteilung ACSOS / NSTEMI mit PCI.....	70
6.2	Spezielle Befunde in der ACSOS-Gruppe.....	71
6.2.1	Tako-Tsubo-Kardiomyopathie	71
6.2.2	Myokarditis	72
6.2.3	Muskelbrücke	73
6.2.4	Koronarspasmus	73
6.2.4	Koronarembolie	74
6.3	Vergleich der „ACSOS“-Gruppe mit der „NSTEMI mit PCI“-Gruppe.....	74
6.3.1	Alter und Geschlecht.....	74
6.3.2	Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	75
6.3.3	Angina pectoris.....	78
6.3.4	Herzenzyme.....	79
6.3.5	C-reaktives Protein.....	80
6.3.6	Ruhe-EKG-Analyse.....	81
6.3.6.1	ST-Strecken-Veränderungen.....	81
6.3.6.2	Vorhofflimmern.....	82
6.3.8	Lävokardiographiebefund.....	82
6.3.9	Follow-up.....	83
7.	Zusammenfassung.....	85
8.	Abstract.....	87
9.	Literaturverzeichnis.....	90

1. Abkürzungsverzeichnis

ACS	Akutes Koronarsyndrom
ACSOS	Akutes Koronarsyndrom ohne signifikante Stenosen
aHT	arterielle Hypertonie
AP	Angina pectoris
ASD	Vorhofseptumdefekt
BMI	Body-Mass-Index
CK	Creatininkinase
CKMB	Creatininkinase-Isoenzym vom Myokard-Typ
CRP	C-reaktives Protein
CCS	Canadian Cardiovascular Society
DCMC	Dilatative Cardiomyopathie
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
EF	Ejektionsfraktion
EHS	European Heart Society
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
FU	follow up
HDL	high density lipoprotein
ICD	hier: intrakoronarer Dopplerultraschall
IVUS	intravaskulärer Ultraschall
KHK	koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel
LAD	left anterior descendens
LAO	left anterior oblique
LDL	low density lipoprotein
MLD	minimaler intraluminaler Durchmesser
MRT	Magnetresonanztomographie
NO	Stickstoffmonoxid
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt
PCI	perkutane Koronarintervention
PDGF	platelet growth factor
QCA	Quantitative Koronaranalyse
RAO	right anterior oblique
RCA	right coronary artery
RCX	Ramus circumflexus
RIVA	Ramus interventrikularis anterior
SD	Standardabweichung
SPSS	Superior Performing Software System.
STEMI	ST-Hebungs-Myokardinfarkt
TE	echo time

TIMI	Thrombolysis in myocardial Infarction-Klassifikation
TR	repitition time
TTK	Tako-Tsubo-Kardiomyopathie
VHF	Vorhofflimmern
WBS	Wandbewegungsstörungen
WHO	Weltgesundheitsorganisation

2. Einleitung

2.1 Einführung in die Thematik

Die differentialdiagnostische Abklärung von akuten Thoraxschmerzen im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms (ACS) hat sich in den letzten Jahren durch eine wachsende Etablierung von Herzkatheterlaboren deutlich verbessert. Laut Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in Deutschland von 2007 ist die Anzahl der durchgeführten diagnostischen Koronarangiographien und perkutanen Koronarinterventionen von 1984 bis 2007 deutlich angestiegen. Dabei erfolgte jedoch nur bei etwa einem Drittel der Untersuchten (36%) eine perkutane Koronarintervention. Diese Quote ist seit einigen Jahren stabil geblieben²²³.

Beim akuten Koronarsyndrom besitzt Troponin als Marker für eine mögliche Myokardnekrose einen hohen prognostischen Stellenwert. Heidenreich et al (2001) haben in einer retrospektiven Analyse von insgesamt 11963 Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung nachweisen können, dass Patienten mit einer Troponin-Erhöhung eine signifikant höhere Mortalität im Vergleich zum Kollektiv mit negativem Troponintest aufweisen¹⁰⁰. Untersuchungen von Dokainish et al. (2005) haben ergeben, dass auch Patienten ohne angiographischem Nachweis signifikanter Stenosen bei Troponin-Erhöhung ein erhöhtes Risiko für Mortalität und Myokardinfarkt haben⁵⁵. Dieses spezielle Patientenkollektiv ist bisher wenig untersucht worden.

Die vorliegende Arbeit charakterisiert in einer retrospektiven Analyse Patienten mit Troponin-positivem akutem Koronarsyndrom ohne angiographischem Nachweis von signifikanten Koronarstenosen hinsichtlich klinischer, elektrokardiographischer und laborchemischer Parameter mit dem Versuch einer Prognoseeinschätzung.

Dabei erfolgt ein demographischer und klinischer Vergleich zu Patienten mit erfolgter perkutaner Koronarintervention im Rahmen eines Nicht-ST-Hebungsinfarktes (NSTEMI).

2.2 Grundlagen und Stand der Forschung

2.2.1 Definition der koronaren Herzkrankheit

Die koronare Herzkrankheit ist die Manifestation der Arteriosklerose an den Herzkranzarterien. Sie ist ein multifaktorielles Krankheitsbild, das die Herzkranzarterien isoliert oder diffus befällt und unterschiedlich schnell progredient verlaufen kann. Bedingt durch flusslimitierende Koronarstenosen kommt es zu einem Missverhältnis von Sauerstoffangebot und -bedarf. Schweregrad und Dauer der hierdurch hervorgerufenen Ischämie bestimmen die klinischen Manifestationsformen:

- Chronisch stabile Angina pectoris
- Instabile Angina pectoris
- Stumme Myokardischämie
- Akuter Myokardinfarkt
- Herzrhythmusstörungen einschließlich plötzlichem Herztod
- Herzinsuffizienz

In den Frühstadien der Erkrankung sind in der Regel keine klinischen Symptome vorhanden, obwohl bereits Störungen der endothelialen Funktion und Lipideinlagerungen in die Gefäßwand vorliegen. Im fortgeschrittenen Stadium tritt mit zunehmender Einengung der Gefäße eine Unterversorgung des abhängigen Herzmuskelgewebes auf, die sich klinisch meist als stabile Angina pectoris äußert.

Als signifikant werden Koronarstenosen mit einer Lumeneinengung von mindestens 50% angesehen, hämodynamisch relevant werden Lumeneinengungen ab 70%²⁰⁸.

Insbesondere bei älteren Patienten oder Diabetikern kann die myokardiale Ischämie klinisch stumm bleiben. Krisenhafte akute Myokardischämien in Ruhe sind in der Regel Folge einer Plaqueruptur bzw. Plaqueeosion mit nachfolgender Bildung eines Thrombus, der das betroffene Gefäß ganz verschließen (akuter Myokardinfarkt) oder zu einer hochgradigen Reduktion des Blutflusses führen kann (instabile Angina pectoris). Neben der Plaqueruptur können Vasospasmen und koronare Entzündungsvorgänge eine myokardiale Ischämie

triggern. Klinisch äußern sich diese pathophysiologischen Vorgänge als so genanntes akutes Koronarsyndrom. Arrhythmien können Folge einer Myokardischämie bzw. einer anschließenden Reperfusion sein. Auch chronisch ischämische Myokardschädigungen können neben der Beeinträchtigung der Pumpfunktion (ischämisch bedingte Herzinsuffizienz) Rhythmusstörungen zur Folge haben⁵².

2.2.2 Epidemiologie der koronaren Herzkrankheit

In den westlichen Industrieländern stellen Herz-/Kreislauf-Erkrankungen die häufigste Ursache für Morbidität und Mortalität dar⁹⁷. Wie aktuelle Zahlen des Statistischen Bundesamtes zeigen, ist in Deutschland bei nahezu der Hälfte der Verstorbenen (43,4%) eine Herz-/Kreislauf-Erkrankung die Todesursache. Die wichtigste spezifische Erkrankung ist dabei die koronare Herzkrankheit (16,9%), wobei insbesondere der akute Myokardinfarkt eine hohe Mortalität aufweist (7,4%)²¹¹.

Der 22. Herzbericht von Bruckenberg (2009) zeigte für Deutschland im Zeitraum von 1990 bis 2009 einen Rückgang der Sterbeziffer des akuten Myokardinfarktes pro 100.000 Einwohner von 107,4 auf 69,2³².

Aktuelle Zahlen des Euro Heart Survey zeigen für die letzten Jahre ebenfalls eine gesunkene 30-Tage-Todesrate bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (6,2% vs. 5,1%). Trotzdem erleiden in Deutschland jährlich ca. 280.000 Menschen einen Myokardinfarkt, an dessen Folgen über 60.000 von ihnen versterben. Die chronische ischämische Herzerkrankung führt zu weiteren 84.000 Todesfällen im Jahr¹⁵³.

Somit besitzt jede Optimierung der Differentialdiagnostik und Therapie der koronaren Herzkrankheit eine herausragende Bedeutung.

2.2.3 Pathogenese der Atherosklerose

Es gibt unterschiedliche Hypothesen zur Entstehung der Atherosklerose. Eine der bedeutsamsten ist die „response to injury“-Hypothese^{72, 79}.

Im Zentrum dieser Hypothese steht eine endotheliale Läsion bzw. Dysfunktion. Diese kann durch Bluthochdruck, Nikotinabusus, Immunmechanismen, hämodynamische Faktoren und/oder eine Hyperlipidämie verursacht werden.

Hierdurch kommt es zu einem Lipoprotein-Einstrom in die Intima, vor allem von LDL-Cholesterin. Dieses wird beim Endotheldurchtritt oxidiert.

Die Störung der Endothelfunktion und die endotheliale Expression von Adhäsionsmolekülen begünstigen die Einwanderung von Monozyten in die Arterienintima. Sie inkorporieren nun über den sog. Scavenger-Rezeptor die LDL-gebundenen Cholesterinnester. Dadurch entstehen die fettgefüllten Schaumzellen. Sie vermehren sich ständig, so dass die arteriosklerotische Plaque wächst. Dadurch kann es zu einer zusätzlichen mechanischen Schädigung von Endothel und/oder Intima kommen. Dies begünstigt die Adhäsion von Thrombozyten, welche einen besonderen Wachstumsfaktor, den PDGF (platelet derived growth factor) sezernieren.

Zusammen mit Wachstumsfaktoren (Interleukin-1, Tumor Nekrose Faktor), welche von den Makrophagen gebildet werden, stimuliert PDGF die glatten Muskelzellen in der Arterienintima nun zu erhöhter Proliferation. Die proliferierenden glatten Muskelzellen wandeln sich jetzt in aktive Grundsubstanz synthetisierende Zellen um. Insbesondere werden Kollagene, Proteoglykane und elastische Fasern gebildet, die zu einer Fibrosierung und Hyalinisierung der Plaques führen. Die Plaques wachsen so kontinuierlich weiter und es kommt histologisch zur Ausbildung sog. komplexer Läsionen. Sie besitzen eine atheromatöse Nekrose aus Zellditritus, Lipiden, Cholesterinkristallen und einer lumenseitigen kollagenreichen fibrösen Kappe. Zusätzlich können sich in den Läsionen Kalksalze ablagern⁷². So entsteht das Vollbild der Atherosklerose.

Neuere Erkenntnisse stellen in den Vordergrund, dass die Atherosklerose typische Merkmale eines inflammatorischen Prozesses aufweist. Dabei handelt es sich um chronisch entzündliche Veränderungen im Bereich der Gefäßwand, welche durch Akkumulation von Makrophagen, Lipiden und fibrösen Elementen gekennzeichnet sind^{134, 188}.

Die Atherosklerose geht jedoch nicht nur mit einer lokalen, auf die Gefäßwand beschränkten, sondern auch mit einer systemischen inflammatorischen Antwort einher. In prospektiven Studien konnte eine Reihe sensitiver Marker einer systemischen Inflammation identifiziert werden, welche prädiktiv für kardiovaskuläre Ereignisse bei Gesunden, aber auch bei Patienten mit instabiler Angina pectoris und nach stattgehabtem Myokardinfarkt sind¹²².

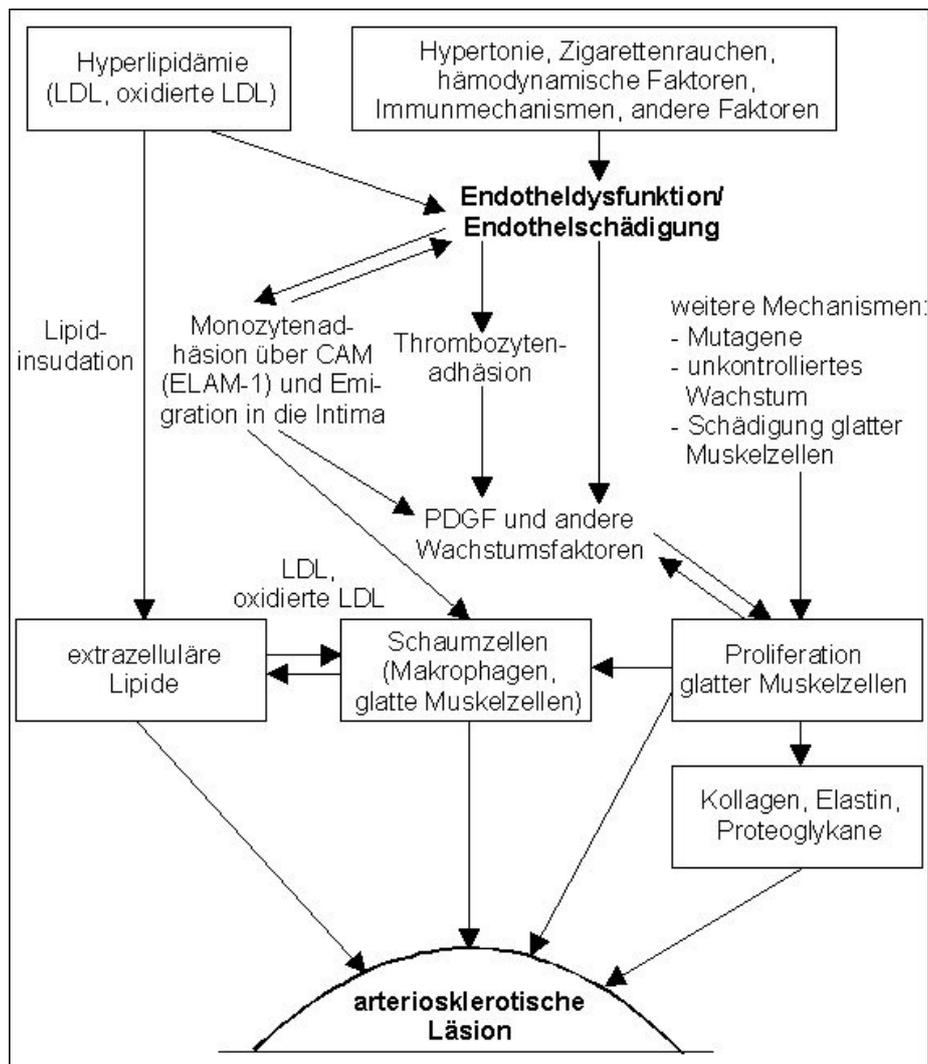


Abb. 2.2.3 Pathogenese der Arteriosklerose (response-to-injury-Hypothese)⁷⁹

Unter einer Vielzahl verschiedener Marker finden sich neben Fibrinogen die konsistentesten Befunde für das hoch-sensitiv gemessene C-reaktive Protein (CRP), die Lipoprotein-assoziierte Phospholipase A2 (Lp-PLA2) und die sekretorische Phospholipase A2 (sPLA2). In einer 2010 publizierten Metaanalyse, welche insgesamt 54 prospektive Studien umfasste, betrug das multivariate relative Risiko für eine KHK pro einer Standard-Abweichung höherem CRP 1,37, ein Effekt, der größer war als der in denselben Studien für den Blutdruck oder Cholesterin beobachtet wurde⁴⁴. Untersuchungen von Schaefer et al. konnten zeigen, dass Fettsäuren zur Apoptose von Endothelzellen führen. Da das Herz ca. 70% seines Energiebedarfes durch Fettsäuren deckt, wird hier ein Triggermechanismus der KHK gesehen (sog. „Marburger Hypothese zur Pathogenese der Atherosklerose“)¹⁹⁴.

2.2.4 Pathogenese der koronaren Herzkrankheit

Die Atherosklerose in den Herzkranzarterien führt zu einer Verengung des Lumens. Die Gefäßwand wird starr und ist nicht mehr reagibel. Daher kann die Durchblutung zur Erhöhung des myokardialen Sauerstoffbedarfs, insbesondere unter körperlicher Belastung, nicht mehr gesteigert werden. Die Koronarreserve, die in gesunden Koronarien ein Vielfaches des Bedarfes beträgt, wird dadurch eingeschränkt¹⁶.

Im Gegensatz zu diesem Krankheitsbild, bei dem sich die Stenose langsam progredient entwickelt, unterscheidet man das klinisch dramatischere Krankheitsbild einer plötzlichen Lumeneinengung. Häufigste Ursache dieser akut einsetzenden Ischämie ist ein Verschluss eines Koronararterienastes durch eine akute Koronarthrombose. Sie entwickelt sich durch eine akute Plaqueruptur und kann bei größeren Herzinfarkten in über 80% der Fälle nachgewiesen werden. Eine andere Ursache des akuten Gefäßverschlusses kann eine Einblutung in einen atheromatösen Plaque sein⁷².

2.2.5 Pathophysiologie der koronaren Herzerkrankung

Den Ausgangspunkt der koronaren Herzerkrankung stellt der atherosklerotische Plaque dar, der meist Folge einer initialen Koronarendothelschädigung ist²³⁰. Wichtig ist die Unterscheidung zwischen vulnerablen und stabilen Plaques.

Die stabile Plaque führt bei der chronischen koronaren Herzerkrankung zu einer Einengung des Lumens mit konsekutiver Behinderung des Blutflusses. In Abhängigkeit vom Ausmaß der Lumenstenosierung kommt es zur typischen Symptomatik der belastungsabhängigen reversiblen Ischämie und damit zur stabilen Angina pectoris.

Vulnerable Plaques zeichnen sich durch einen lipidreichen Kern mit zahlreichen inflammatorischen Zellen aus, der nur von der dünnen fibrösen Kappe vom Lumen des Koronargefäßes getrennt wird. Eine Ruptur oder Erosion dieser instabilen Plaque ist das typische morphologische Korrelat des akuten Koronarsyndroms mit instabiler Angina pectoris. Am offenliegenden Lipidkern haften Thrombozyten an und bilden eine thrombotische Formation in der Koronararterie. Im Fall eines akuten ST-Hebungs-Infarktes kommt es dabei meist zu einem vollständigen Verschluss einer der großen epikardialen Koronararterien. Akute Koronarsyndrome ohne ST-Hebung (NSTEMI) sind weniger häufig durch

einen kompletten thrombotischen Gefäßverschluss charakterisiert. Hier kommt es häufiger zur Embolisation des thrombotischen Materials in weiter distal gelegene Gefäßabschnitte oder zu flusslimitierenden Stenosierungen der epikardialen Koronararterie¹⁵³.

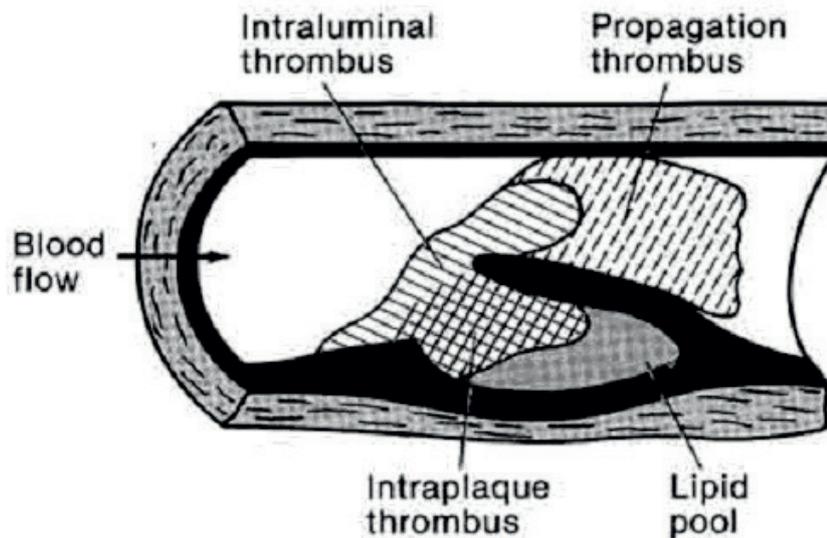


Abb. 2.2.5 Schema einer Plaquerruptur (aus Braunwald, Heart Disease 5,1997)

2.2.6 Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit

Im Rahmen mehrerer prospektiver Langzeitstudien wie der Framingham-Studie, der Münster Heart Study (PROCAM) oder dem MONICA-Projekt der Weltgesundheitsorganisation (WHO) konnten zahlreiche Faktoren festgestellt werden, die mit einem gehäuften Auftreten der koronaren Herzkrankheit einhergehen^{13, 37, 68}.

Das Vorhandensein bedeutet nicht notwendigerweise die Manifestation einer KHK und auch eine Erkrankung ohne feststellbare Risikofaktoren ist nicht ausgeschlossen⁸⁹.

Als besonders ungünstig ist eine Kombination mehrerer Risikofaktoren anzusehen, da die Wahrscheinlichkeit an einer KHK zu erkranken dabei additiv ansteigt^{5, 76}.

Man unterscheidet beeinflussbare und unbeeinflussbare Risikofaktoren:

Beeinflussbare Risikofaktoren der KHK:

- Diabetes mellitus
- Arterielle Hypertonie
- Dyslipidämie
- Nikotinabusus
- Adipositas

Unbeeinflussbare Risikofaktoren der KHK:

- Alter
- Geschlecht
- familiäre Disposition/ genetische Aspekte

Neben den o.g. klassischen Risikofaktoren existieren eine Reihe sogenannter „neuer“ Risikofaktoren, welche im klinischen Alltag noch von untergeordneter Bedeutung sind und hier nur ergänzend erwähnt werden: Homocystein^{38, 146}, Fibrinogen^{67, 113, 154}, Lipoprotein(a)^{41, 143}, sowie inapparent erhöhte Entzündungsmarker (high-sensitive C-reaktives Protein; Interleukin 6; intercellular adhesion molecule-1)^{94, 167, 182}.

Nachfolgend werden die im klinischen Alltag bedeutsamen klassischen (beeinflussbaren) Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung näher erläutert:

Diabetes mellitus

Es ist allgemein anerkannt, dass ein manifester Diabetes mellitus mit einer erhöhten Inzidenz von atherosklerotischer Gefäßveränderungen einhergeht. Dies trifft sowohl auf den insulinabhängigen als auch auf den insulinunabhängigen Diabetes mellitus zu. Die Ursache hierzu liegt vor allem in den mit dem Diabetes mellitus assoziierten Stoffwechseleränderungen, die zu einer Hyperlipidämie, thrombotischen Tendenzen und zu einer Gluko-Oxidierung der extrazellulären Matrix führen können^{1, 87, 155, 189}.

Ein Diabetes mellitus besteht bei einem Nüchterblutzucker über 125 mg/dl. Bei der gestörten Glukosetoleranz, einer Vorstufe des manifesten Diabetes mellitus,

handelt es sich um einen Zustand, bei dem der Nüchternblutzucker im Normalbereich liegt, jedoch der 2-Stunden-Wert des Blutzuckers nach Glucosebelastung auf über 140 mg/dl steigt.

Diabetes mellitus ist ein wichtiger Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit⁵⁹. Etwa zwei Drittel aller Diabetiker versterben durch kardiale Ereignisse⁹². Insbesondere bei Frauen ist der Diabetes mellitus ein unabhängiger Risikofaktor^{116, 203}.

Arterielle Hypertonie

Die arterielle Hypertonie hat bei steigender Prävalenz und aufgrund der Demographie in den Industrienationen und Schwellenländern zunehmende Bedeutung in der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen erlangt.

In zahlreichen Studien konnte die arterielle Hypertonie als ein bedeutsamer Risikofaktor für den Myokardinfarkt und plötzlichen Herztod sowie die Entwicklung einer Herzinsuffizienz nachgewiesen werden^{3, 60, 149, 175, 243}. Sie beschleunigt die fibroproliferative Reaktion, die als Antwort auf eine initiale Endothelschädigung erfolgt und führt so zur rascheren Entstehung atherosklerotischer Läsionen. Dies beruht auf verschiedenen Mechanismen wie Scherkräften, Dehnungsreizen und vasoaktiven Substanzen⁶¹.

Eine arterielle Hypertonie besteht bei einem systolischen Wert von über 140 mmHg bzw. einem diastolischen Wert von über 90 mmHg.

Der diastolische Bluthochdruck ist ein genauso starker koronarer Risikofaktor wie der systolische Bluthochdruck¹¹⁵.

Ein Anstieg des diastolischen Blutdrucks um 7 mmHg erhöht im Vergleich zu Gesunden das Risiko, eine koronare Herzerkrankung zu bekommen, um jeweils 27%.

Der isolierte systolische Hypertonus ist anerkannt als bedeutende Gefahr für die Entstehung einer koronaren Herzkrankheit²³⁷.

Laut Kommentar der DKG zur EHS/ESC-Leitlinie (2007) zum Management der arteriellen Hypertonie von 2008 ist bei Patienten mit Diabetes mellitus, koronarer Herzerkrankung oder renalen Erkrankungen eine antihypertensive Therapie mit einem Zielblutdruck unter 130/85 mmHg anzustreben⁵¹.

Tab. 2.2.6 Schweregradeinteilung der arteriellen Hypertonie nach WHO ²³⁶

Klasse	systolisch (mmHg)	diastolisch (mmHg)
optimal	<120	<80
normal	120-129	80-84
hochnormal	130-139	85-89
Hypertonie 1. Grades (leicht)	140-159	90-99
Hypertonie 2. Grades (mäßig)	160-179	100-109
Hypertonie 3. Grades (schwer)	>180	>110
isolierte systolische Hypertonie	>140	<90

Nikotinkonsum

Ein sehr weit verbreiteter kardiovaskulärer Risikofaktor mit einer Prävalenz von etwa 30 Prozent in den Industrieländern bezogen auf die Gesamtpopulation ist das Rauchen.

Das KHK-Risiko nimmt mit steigendem Nikotinkonsum sowohl bei Männern als auch bei Frauen zu⁵⁹. Bezogen auf das Risiko eines Myokardinfarktes zeigten Studien eine stärkere Zunahme des relativen Risikos bei rauchenden Frauen im Vergleich zu rauchenden Männern^{160, 170}.

Verglichen mit einem Nichtraucher zeigte eine Studie bei Frauen, die 20 Zigaretten und mehr pro Tag rauchen, eine sechsfache, bei Männern mit entsprechendem Nikotinkonsum eine dreifache Erhöhung der Inzidenz für einen Myokardinfarkt¹⁶⁰.

Nikotin besitzt folgende atherothrombotische Effekte:

- verstärkte Oxidierung des LDL-Cholesterins
- Erniedrigung des HDL-Cholesterins
- Herabsetzung der Endothelfunktion
- Erhöhung von CRP, Fibrinogen und der Monozytenadhäsion an Endothelzellen^{81, 148}.

Cesaroni et al (2008) konnten in einer Analyse sämtlicher kardialer Ereignisse der Einwohner Roms in den Jahren 2000 bis 2005 nach Einführung des Rauchverbots in öffentlichen Räumen in der Altersgruppe der 35-bis 64-jährigen Bewohner eine signifikante Reduktion kardialer Ereignisse um 11,2% beobachten³⁹.

Dyslipidämie

Fettstoffwechselstörungen sind mit einem erhöhten KHK-Risiko assoziiert. Dabei sind im klinischen Alltag folgende Parameter bedeutsam:

- erhöhtes Gesamtcholesterin (normal: < 200 mg/dl)
- erhöhtes LDL-Cholesterin (normal: <150 mg/dl)
- erniedrigtes HDL-Cholesterin (normal: bei Frauen >45 mg/dl; bei Männern > 40 mg/dl)
- erhöhte Triglyceride (normal: <200 mg/dl)
- Verhältnis Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin (normal: <4,0)⁸³.

Zahlreiche Studien konnten belegen, dass Senkungen des Gesamt- und des LDL-Cholesterins sowie der Triglyceride im Rahmen der Primärprävention eine Reduktion koronarer Ereignisse sowie der Mortalität bewirkten^{57, 193, 202}. Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei Sekundärpräventionsstudien gewonnen, wobei insbesondere auch eine Anhebung des HDL-Cholesterins prognostisch günstig ist^{3, 11}.

Bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung sollte ein LDL-Cholesterin <100 mg/dl, Triglyceride <150 mg/dl und ein HDL-Cholesterin > 40 mg/dl (Männer) bzw. >50 mg/dl angestrebt werden⁶.

Trotz der Bedeutung der Serumlipide als Risikofaktor für eine koronare Herzerkrankung ereignet sich die Hälfte aller Myokardinfarkte bei Patienten ohne offensichtliche Lipidstörung.

Adipositas

Insbesondere bei jüngeren Patienten gilt starkes Übergewicht als ein unabhängiger Risikofaktor bezüglich der KHK. Dabei scheint die Verteilung des Körperfettes eine wesentliche Rolle zu spielen. Vor allem bei Patienten mit hoher waist-to-hip-ratio (Quotient aus dem Körperumfang in der Taille zu dem in der Hüfte) ist sowohl die Morbidität als auch die Mortalität der KHK deutlich erhöht. Zum Teil ist dies aber auch auf das bei adipösen Patienten vermehrte Auftreten von Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und Bluthochdruck zurückzuführen^{1, 53, 105, 129}.

Body-Mass-Index (BMI)⁸²

Normalgewicht:	BMI 20-24,9 kg/m ²
Adipositas Grad 1:	BMI 25-29,9 kg/m ²
Adipositas Grad 2:	BMI 30-39,9 kg/m ²
Adipositas Grad 3:	BMI >40 kg/m ²

Nachfolgend werden die wichtigsten unbeeinflussbaren Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung (Alter, Geschlecht, familiäre Disposition/genetische Aspekte) näher erläutert:

Alter

Das Alter des Menschen stellt einen unbeeinflussbaren Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit dar.

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass bereits im frühen Kindesalter atherosklerotische Veränderungen bestehen können. So konnten bei Autopsien von Kindern zwischen 10 und 14 Jahren bei etwa der Hälfte der Fälle lipidreiche Makrophagen in Form von „fatty streaks“ nachgewiesen werden¹⁸⁹. Auch sind beim Menschen ab der Geburt Bereiche verdickter Intima feststellbar. Allerdings beschränken sich die atherosklerotischen Läsionen in der Kindheit auf die Stadien I und II nach Stary (Nachweis isolierter Schaumzellen und „fatty streaks“). In der Pubertät können dann Typ III Läsionen (Nachweis isolierter extrazelluläre Lipidablagerungen) auftreten. Im Laufe des dritten Lebensjahrzehntes können sich fortgeschrittenere Stadien der Atherosklerose entwickeln²¹⁰.

Mit ansteigendem Alter nimmt dann die Schwere und Häufigkeit der atherosklerotischen Läsionen und damit die Erkrankungshäufigkeit an KHK immer weiter zu²³⁵.

Geschlecht

In verschiedenen Studien konnte für das männliche Geschlecht ein signifikant erhöhtes Risiko nachgewiesen werden, atherosklerotische Gefäßveränderungen zu entwickeln.

Frauen weisen vor allem im geschlechtsreifen Alter ein geringeres Risiko auf, was vermutlich auf die Schutzwirkung durch weibliche Geschlechtshormone zurückzuführen ist. So konnte z.B. gezeigt werden, dass eine Östrogentherapie sowohl bei Männern als auch bei Frauen den LDL-Spiegel senkt, während das HDL ansteigt¹²⁶.

Der Einfluss der Hormone erklärt auch, warum sich die Erkrankungswahrscheinlichkeit der Frauen nach dem Klimakterium immer weiter der der Männer angleicht^{58, 126, 133, 183, 217}. Jedoch ist die Prognose im Erkrankungsfall bei Frauen nachweislich schlechter als die der Männer^{58, 206, 224}.

Auch stellt die im Vergleich höhere Inzidenz von Adipositas und Diabetes bei Frauen einen deutlichen Nachteil im Hinblick auf die Entwicklung einer KHK dar, so dass die allgemein größere Erkrankungsgefahr der Männer nicht einfach auf die einzelnen Risikofaktoren übertragbar ist¹⁶⁹.

Familiäre Disposition/ genetische Aspekte

Neben den oben beschriebenen Faktoren spielen auch familiäre Dispositionen/genetische Aspekte eine wesentliche Rolle in der Pathogenese der Atherosklerose und somit der Entstehung einer KHK.

In zahlreichen Studien konnte eine positive Familienanamnese bezüglich der KHK als unabhängiger Risikofaktor aufgezeigt werden. So fanden Colditz et al. 1991 in einer prospektiven Untersuchung ein für den Patienten um über das Doppelte erhöhtes Myokardinfarkt-Risiko, wenn ein Elternteil des Patienten vor dem 70. Lebensjahr einen Infarkt erlitten hatte⁴³. Familiäre Häufungen konnten in verschiedenen Studien auch im Bezug auf Risikofaktoren wie Diabetes, Hypertonie oder Hyperlipidämie festgestellt werden^{50, 103, 132, 142}.

Aber auch bei Patienten ohne bekannte Risikofaktoren kann die koronare Herzkrankheit familiär gehäuft auftreten^{106, 132}. Diese genetische Prädisposition für die Entwicklung einer KHK konnte in zahlreichen Familienstudien aber vor allem auch im Rahmen von Zwillingsstudien nachgewiesen werden^{101, 142, 222}. Infolge des „Human Genome Projects“ werden immer neue krankheits-assoziierte Gene entdeckt und man geht davon aus, dass eine Vielzahl genetischer Varianten zu einer entsprechenden Veranlagung führen kann^{88, 240}. Im Zusammenhang mit pathophysiologisch relevanten Regulationssystemen konnte eine große Gruppe

von so genannten „Kandidatengenen“ erfasst werden, die in die Pathogenese der kardiovaskulären Erkrankungen verwickelt sein könnten¹⁰¹. Dabei wurde vor allem solchen Genen, die mit Faktoren wie LDL, HDL, den Apolipoproteinen E, A1 und A4, der Lipoproteinlipase, Lipoprotein (a), Homocystein, dem Angiotensin-Konversionsenzym oder Fibrinogen in Zusammenhang gebracht werden, besondere Beachtung geschenkt^{18, 25, 30, 198}.

Die Tatsache, dass auch zahlreiche Patienten ohne die bisher bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren eine KHK entwickeln, lässt vermuten, dass noch weitere unbekannte Faktoren an der Pathogenese beteiligt sind.

Das europäische Konsortium Cardiogenics hat bereits 2007 eine umfassende Analyse zur Vererbung des Herzinfarktes veröffentlicht. Dabei wurden einige völlig neue und besonders risikobehaftete Genregionen identifiziert. So konnte beispielsweise bei homozygoten Trägern eines Krankheitsallels einer Genregion auf dem Chromosom 9p21.3 eine Verdoppelung des Erkrankungsrisikos nachgewiesen werden¹⁹¹.

Die Identifikation weiterer relevanter Gene und deren Varianten (Polymorphismen), welche an den verschiedenen Stadien der Pathogenese der KHK beteiligt sind, wird in Zukunft das Wissen um die Entstehung dieser Erkrankung erweitern und möglicherweise zu besseren Diagnose- und Therapieansätzen führen.

2.2.7 Diagnostik des akuten Koronarsyndroms (ACS)

Die Diagnostik und Risikostratifizierung bei akuten Koronarsyndromen basiert initial neben der Anamnese und klinischen Befunden auf dem EKG und der Bestimmung kardiospezifischer biochemischer Marker.

2.2.7.1 EKG-Diagnostik

Das 12-Kanal-EKG gehört zur sofortigen Standarduntersuchung bei Patienten mit thorakalen Schmerzen und Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom. Es werden insbesondere ST-Strecken-Veränderungen analysiert.

Beim ST-Hebungs-Infarkt handelt es sich um ST-Strecken-Hebungen $> 0,1$ mV (gemessen 20 Millisekunden nach dem J-point) in mindestens zwei der drei diaphragmalen Ableitungen (II, III, aVF), oder in mindestens zwei der sechs präkordialen Ableitungen (V1-6), oder in den Ableitungen I und aVL.

Somit ist die dringende Verdachtsdiagnose eines akuten Myokardinfarktes gestellt und der Patient muss einer invasiven Koronardiagnostik und ggf. spezifischen Reperfusionstherapie zugeführt werden.

Die EKG-Diagnostik ist beim akuten Koronarsyndrom jedoch nicht immer eindeutig. In der TIMI III-Studie z.B. hatten lediglich 10 Prozent aller Patienten mit instabiler Angina pectoris eine ST-Streckenhebung ^{41, 121}.

Tabelle 2.2.7.1 TIMI IIIb: Akutes Koronarsyndrom: EKG bei Aufnahme (n=1473 Patienten)

ST-Hebung	10%
ST-Senkung	33%
T-Negativierung	46%
keine EKG-Veränderungen	26%

Somit können EKGs zum Aufnahmezeitpunkt völlig normal sein oder unspezifische Veränderungen aufweisen:

- ST-Senkungen
- Linksschenkelblock
- idioventrikulärer Rhythmus
- permanente Schrittmacherstimulation
- T-Wellen-Inversionen

2.2.7.2 Biochemische Marker

Bei vielen Patienten, welche mit Thoraxschmerzen unter Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt in die Notaufnahme gelangen, ist der Schmerz atypisch. Dies führt zu einer diagnostischen Schwierigkeit für den behandelnden Arzt. Die Sensitivität des initialen EKGs zur Diagnostik eines AMI ist häufig eingeschränkt^{33, 86, 131, 190}. Ursache hierfür sind fehlende oder nur sehr subtile Veränderungen des EKGs. Außerdem erschweren z.B. ein Linksschenkelblock, das Vorliegen eines reinen Schrittmacher-EKGs oder ein Herzwandaneurysma nach früherem Infarkt die Interpretation.

Somit spielen die biochemischen Parameter in der Diagnostik eines akuten Myokardinfarktes eine große Rolle. Weiterhin haben sie auch eine hohe prognostische Aussagekraft.

Bei der Pathogenese des akuten Koronarsyndroms sind sowohl thrombotische als auch inflammatorische Mechanismen involviert. Entzündliche Veränderungen der Plaquekappe begünstigen das Einreißen bzw. die Erosion. Freigesetztes thrombogenes Material fördert die Thrombozytenaggregation und Thrombusformation. Verschließt dieser Thrombus das Koronargefäß, so führt das zum akuten Infarkt mit meist typischen EKG-Veränderungen und CK/MB-Anstieg. Ist der Verschluss nur vorübergehend oder nicht komplett, so ist die EKG-Diagnostik oftmals nicht konklusiv. Kommt es ohne typische EKG-Veränderungen zu einer Verdoppelung der CK, klassifizierte man diese Veränderung häufig als sog. „enzymatischen Infarkt“⁷¹.

Der Nachweis geringer Myokardschädigungen, wie sie bei Patienten mit instabiler Angina pectoris vorkommen, gelingt mit der CK-Bestimmung nur selten. Jedoch hat die Labormedizin in den letzten Jahren durch die Einführung der ELISA-Technologie entscheidende Verbesserungen erfahren. Deshalb ist heute die schnelle und vollautomatische immunologische Bestimmung zahlreicher kardialer Marker wie Myoglobin, CK-MB und der kardialen Troponine I und T zum Nachweis einer akuten Myokardischämie auch in der täglichen klinischen Routine möglich geworden.

Myoglobin hat sich als kardialer Marker mit einer hohen diagnostischen Sensitivität erwiesen. Dieses gilt jedoch nur bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, welche 2 Stunden nach Schmerzbeginn in die Notaufnahme kommen¹¹⁴. Der klinische Wert des positiven Myoglobin-Nachweises ist dadurch begrenzt, dass Myoglobin auch im Skelettmuskel vorkommt und somit nicht zwischen kardialem und skelettärem Myoglobin unterschieden werden kann. Es besteht dadurch eine eingeschränkte myokardiale Spezifität²²¹. Des Weiteren ist die Messung von Myoglobin nur eingeschränkt dazu geeignet, um myokardiale Mikronekrosen nachzuweisen.

Myoglobin hat also, bei entsprechender Cut-off-Konzentration, einen hohen positiv prädiktiven Wert, jedoch geringen negativ prädiktiven Wert und eine geringe Spezifität.

Pathophysiologische Studien haben gezeigt, dass Patienten mit instabiler Angina pectoris häufig ischämie-bedingte, myokardiale Nekrosen entwickeln, die nicht durch Myoglobin-oder CK-Veränderungen erfasst werden. Die Bestimmung der kardialen Troponine hat sich diesbezüglich als wesentlich sensitiver herausgestellt. Troponin T und I werden exklusiv in Myozyten exprimiert und sind hochspezifisch für die Diagnostik einer myokardialen Schädigung. Nach einem ischämischen Ereignis ist in 3-6 Stunden mit einem Anstieg im peripheren Blut zu rechnen. Damit hat sich die Bestimmung von Troponin T oder I zum Vorteil gegenüber den herkömmlichen Herzenzymen CK und CK/MB entwickelt⁷.

Seit 1991 ist die quantitative Bestimmung der kardialen Isoform des Strukturproteins Troponin T (cTnT) mit einem Enzymimmunoassay möglich, und es sind bereits zahlreiche Studien zur diagnostischen und prognostischen Wertigkeit von cTnT veröffentlicht worden. Die Ergebnisse dieser Studien bestätigen den hohen positiv prädiktiven Wert von cTnT durch den Nachweis von Mikronekrosen bei Patienten mit instabiler Angina pectoris.

Studien mit einer cTnT-Bestimmung schon zum Aufnahmezeitpunkt zeigten jedoch nur eine Sensitivität von 50 %^{15, 119, 238}. Spätere Untersuchungen zeigten, dass der cTnT-Assay auch bei niereninsuffizienten Patienten und Patienten mit chronischen Skelettmuskelentzündungen positive Ergebnisse liefert, obwohl eine myokardiale Schädigung ausgeschlossen werden konnte^{21, 26}.

Jedoch wurden auch Studien publiziert, in denen die kardiale Spezifität von cTnT auch bei Patienten mit Niereninsuffizienz mit Daten belegt wurde⁹³.

Bereits seit Jahren ist auch die quantitative Bestimmung von kardialem Troponin I (cTnI) mit verschiedenen Immunoassays möglich. Neben den quantitativen cTnI-Messungen ist auch der qualitative cTnI-Nachweis aus heparinisiertem Vollblut mit einem Schnelltest möglich. Für cTnI wurde in den bisher durchgeführten Studien eine kardiale Spezifität von 100 % beschrieben, da es bei cTnI im Gegensatz zu cTnT zu keinen falsch-positiven Ergebnisse bei Patienten mit Skelettmuskelschäden bzw. Niereninsuffizienz kam^{8, 96}.

Später konnte eine Anzahl von Studien die Effektivität von kardialem Troponin T und Troponin I zur Risikoevaluierung im klinischen Alltag zeigen. Klootwijk und Hamm zeigten 1999 in einer Zusammenstellung mehrerer Studien eine 30-Tages-Ereignisrate (Tod oder Infarkt) zwischen 11% und 33% bei Patienten mit positivem

Troponintest¹²¹. In einer Subanalyse der FRISC-Studie konnte der prognostische Wert des maximalen Troponispiegels über 5 Monate nachgewiesen werden. Das Fehlen eines erhöhten kardialen Troponins zeigte (auch bei erhöhter CK) ein niedriges prognostisches Risiko¹³⁸. Diese Ergebnisse wurden in der GUSTO IIIa und TIMI IIb-Studie bestätigt¹⁶².

Neuere Untersuchungen im Rahmen der PEACE-Studie (2009) haben gezeigt, dass Troponin T mit Hilfe eines hochsensiblen Testverfahrens auch bei Patienten mit stabiler Angina pectoris einen hohen prädiktiven Stellenwert bezüglich eines tödlichen kardiovaskulären Ereignisses besitzt. Bei einer mittleren Nachbeobachtung von 5,2 Jahren konnten Omland et al erstmals zeigen, dass es bei Patienten mit stabiler KHK einen Zusammenhang zwischen einem hochsensitiven Troponin-T-Spiegel und dem Risiko für Herzerkrankungen gibt. Patienten mit erhöhtem Troponin T starben etwa doppelt so häufig an Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder erlitten eine Herzinsuffizienz im Vergleich zu Patienten mit normalem Troponin¹⁶³.

Neben modernen bildgebenden diagnostischen Verfahren machte vor allem die Entwicklung neuer und sensitiver Biomarker eine Reevaluation der Definition des akuten Myokardinfarktes notwendig (Konsensusdokument von ESC und ACC 2000)¹⁰⁸.

Natriuretische Peptide – BNP und NT-proBNP – werden im Allgemeinen als Herzinsuffizienzmarker angesehen und sind für diese Indikation gut untersucht. In den letzten Jahren sind allerdings zunehmend Daten akquiriert worden, die eine klinische Bedeutung beider Peptide auch bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit nahelegen. Als Mechanismus der BNP/NT-proBNP-Freisetzung wird in Analogie zur Herzinsuffizienz eine systolische und diastolische Dysfunktion im Rahmen einer Myokardischämie angenommen. Bei Patienten mit stabiler Angina pectoris als auch bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom waren unabhängig von der linksventrikulären Wandspannung in Abhängigkeit von Ausmaß der Myokardischämie eine Erhöhung der natriuretischen Peptide nachweisbar^{99, 232, 233}. Insbesondere bei Patienten mit negativen Troponinwerten kann durch die Bestimmung von NT-proBNP ein kardiovaskuläres Hochrisikokollektiv erkannt werden. Als Entscheidungsgrenzwert für NT-proBNP hat sich ein Wert > 500 pg/ml als klinisch sinnvoll erwiesen²³¹.

Der am weitesten verbreitete und am besten untersuchte inflammatorische Marker ist das C-reaktive Protein. CRP ist ein Akute-Phase-Protein und spielt bei entzündlichen Prozessen eine bedeutende Rolle. Es wird zum überwiegenden Teil in der Leber synthetisiert und freigesetzt, zu einem geringen Anteil jedoch auch aus glatten Muskelzellen der Koronargefäße, und ist in atherosklerotischen Plaques nachweisbar^{35, 110}. Aktuelle Studienergebnisse zeigen, dass CRP eine aktive Rolle bei der Atherosklerose spielt und sowohl die entzündliche Reaktion als auch die Plaqueprogression fördert²¹⁴.

Die prognostische Bedeutung des hochsensitiven CRP gilt als Prädiktor für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität^{24, 98, 137, 140, 158}. Prinzipiell gilt bei stabilen Patienten ein CRP < 1mg/l als Indikator eines niedrigen, ein CRP von 1-3 mg/l eines intermediären und ein CRP > 3 mg/l eines hohen Risikos. Bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom liegen die optimalen Grenzwerte höher, je nach Studie zwischen 10 und 15 mg/l¹⁵⁷.

2.2.7.3 Koronarangiographie

Die Koronarangiographie ist eine röntgenologische Darstellung der epikardialen Herzkranzgefäße einschließlich der Kollateralen sowie gegebenenfalls der aortokoronaren Bypässe mit Kontrastmittel. Dabei ist eine selektive Sondierung der rechten und linken Koronararterie bzw. ggf. eines aortokoronaren Bypasses durch speziell angefertigte Katheter notwendig. Als Routinezugang der Koronarangiographie gilt die Punktion der Arteria femoralis.

Zunehmend häufiger wird die Arteria radialis als alternativer Gefäßzugang genutzt. Dieser Zugang hat den Vorteil einer schnelleren postinterventionellen Mobilisierung des Patienten und zeigt weniger Blutungskomplikationen¹⁷⁶. Der Zugang über die Arteria radialis bietet zudem ein hohes Potential zur Effizienzsteigerung im Katheterlabor¹⁷⁷.

Dank der wachsenden Erfahrung mit der transradialen Punktionstechnik und der verfügbaren Spezialprodukte für diese Methode sind mittlerweile auch komplexe Interventionen über die Arteria radialis möglich^{174, 178, 200, 227}.

Die selektive Koronarangiographie wird grundsätzlich in mehreren Projektionen durchgeführt. Die Nomenklatur der Projektionsebenen richtet sich nach der Position des Bildverstärkers:

RAO-Position (right anterior oblique, rechte vordere Position): Der Bildverstärker befindet sich rechts von dem Patienten in jedem Winkel zwischen 0 und 90 Grad.

LAO-Position (left anterior oblique, linke vordere Schrägposition): Der Bildverstärker befindet sich links vom Patienten.

Abhängig davon, welche Bereiche des Myokards von der rechten Koronararterie oder dem Ramus circumflexus versorgt werden, werden verschiedene koronare Versorgungstypen unterschieden:

Rechtsversorgungstyp (Häufigkeit zwischen 60-85%): Die rechte Koronararterie verläuft über die Crux cordis hinaus und versorgt mit ihrem Ramus interventricularis posterior die inferioren Anteile des Interventrikularseptums und gibt ein oder mehrere Posterolateraläste zur diaphragmalen Wand des linken Ventrikels ab.

Linksversorgungstyp (Häufigkeit zwischen 8-15%): Die linke Koronararterie versorgt das gesamte Myokard des linken Ventrikels. Der Ramus circumflexus erreicht die Crux cordis und versorgt die gesamte Posterolateralwand des linken Ventrikels und über einen Ramus interventricularis das untere Septum.

2.2.8 Häufige kardiale Differentialdiagnosen des akuten Koronarsyndroms

2.2.8.1 Myokarditis

Eine Myokarditis ist eine entzündliche Erkrankung des Herzmuskels, die durch eine Vielzahl infektiöser Erreger (hauptsächlich Viren, seltener Bakterien, Rickettsien, Pilze oder Parasiten), physikalische oder chemische Noxen sowie Medikamente ausgelöst werden kann¹⁸⁴. Eine manifeste kardiale Funktionsstörung auf dem Boden einer chronischen Myokarditis wird nach der WHO-Klassifikation auch als inflammatorische Kardiomyopathie bezeichnet¹⁸⁰.

Da ein Großteil der Myokarditiden asymptomatisch oder klinisch unspezifisch verläuft, gibt es keine verlässlichen epidemiologischen Daten. In der Literatur gibt es bezüglich der Häufigkeit sehr unterschiedliche Angaben. So konnten Felker et al in einer größeren Studie bei 9% aller Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie (DCM) histologische Zeichen einer Myokarditis⁷⁴ finden. In einer anderen Arbeit lag die Häufigkeit diesbezüglich sogar bei ca. 40%²¹². Zwei prospektive

Studien mit post mortem erhobenen Daten konnten bei jungen Erwachsenen mit plötzlichem Herztod in 8,6 bis 12% ursächlich eine Myokarditis nachweisen^{56, 69}.

In den westlichen Ländern stehen Viren (v.a. Enteroviren) als auslösendes Agens einer Myokarditis an erster Stelle¹⁸⁴.

Eine virale Myokarditis kann in 3 Phasen ablaufen:

Phase I: Virale Infektion mit aklinischem bis fulminantem Verlauf

Phase II: Persistierende Infektion und Autoimmunität mit klinisch subakuter bis chronischer Myokarditis

Phase III Inflammatorische dilatative Kardiomyopathie mit irreversibler Schädigung der Kardiomyozyten¹³⁹.

Insbesondere die akuten Verlaufsformen der viralen Myokarditis können das klinische Bild eines akuten Koronarsyndroms vortäuschen. Neben thorakaler Schmerzen kann es zu ST-Strecken-Veränderungen im EKG, ventrikulären als auch supraventrikulären Rhythmusstörungen und/oder Erhöhung myokardialer Marker im Blut kommen^{130, 192, 204}.

Fulminante Verläufe bis zu plötzlichem Herztod sind möglich^{147, 216}.

Bei Verdacht auf eine Myokarditis hat sich in einigen Zentren die Magnetresonanztomographie als nicht-invasives Verfahren etabliert. Studien konnten zeigen, dass Patienten in den ersten 4 Wochen einer Myokarditis eine zunächst fokale, später auch globale Mehraufnahme von Kontrastmittel in T1-Aufnahmen zeigen. Begleitend kann auch ein Gewebsödem in T2-Aufnahmen nachweisbar sein^{78, 186}.

Die Diagnose einer Myokarditis beruht auf der histomorphologischen Untersuchung von Myokardbiopsien.

Eine Myokarditis ist nach den **Dallas-Kriterien** wie folgt definiert:

- aktive Myokarditis: entzündliche Infiltration mit Myozytolyse,
- Borderlein-Myokarditis: entzündliche Infiltration ohne Myozytolyse,
- keine Myokarditis: normales Myokard ohne Zeichen einer Entzündung⁹.

Die Diagnosestellung und Klassifikation einer Myokarditis bzw. inflammatorischen Kardiomyopathie erfordert zusätzliche molekularbiologische und immunhistochemische Untersuchungen der Biopate zum Nachweis infektiöser Erreger (speziell Viren) und zur Charakterisierung der Immunantwort¹⁸⁴.

2.2.8.2 Tako Tsubo-Kardiomyopathie

Der Begriff Tako-Tsubo bedeutet in der japanischen Sprache Tintenfischfalle, ein bauchiges Gefäß mit engem Hals. Aufgrund der einer Tako-Tsubo ähnelnden Morphologie des linken Ventrikels während der Systole erfolgte die Namensgebung für diese Erkrankung durch die japanischen Erstbeschreiber Sato et al. (1990)¹²⁸.

Die TakoTsubo-Kardiomyopathie ist durch eine transiente, vornehmlich linksventrikuläre systolische Dysfunktion charakterisiert.

Gemäß der Klassifikation der American Heart Association wird sie zu den erworbenen Kardiomyopathien gezählt¹⁴⁴.

Diese klinisch als akuter Myokardinfarkt imponierende Erkrankung geht mit akutem Brustschmerz, spezifischer EKG-Veränderung und/oder Anstieg der myokardialen Marker im Blut einher^{127, 218, 226}. Vor allem Frauen sind betroffen. Es wird vermutet, dass ein niedriger Östrogenspiegel bei Frauen in der Menopause durch eine Aktivierung des Sympathikus die erhöhte Inzidenz verursacht^{34, 70, 84, 102}.

Die differentialdiagnostische Abgrenzung von einem akuten Koronarsyndrom erfolgt durch eine Koronarangiographie mit Ventrikulographie. Bei Nachweis einer passageren apikalen und/oder mittventrikulären Akinesie des linken Ventrikels, die nicht durch eine Perfusionsminderung eines Koronargefäßes zu begründen ist, geht man von einer Tako-Tsubo-Kardiomyopathie aus. Typischerweise ist eine basale Hyperkontraktion feststellbar.

Madhavan und Prasad aus der Mayo Clinic in Rochester (USA) überarbeiteten ihre Mayo-Clinic-Kriterien, die aufgrund typischer klinischer und nicht-invasiver/invasiver Befunde erstmals 2004 für die Diagnosestellung einer Tako-Tsubo-Kardiomyopathie abgeleitet wurden. Folgende Kriterien werden aktuell vorgeschlagen:

1. Linksventrikuläre Wandbewegungsstörungen können sich in den mittventrikulären und/oder den apikalen Segmenten finden.
2. Ein Stressfaktor ist häufig, aber nicht immer vorhanden.
3. Eine Tako Tsubo-Kardiomyopathie und koronare Herzerkrankung können koinzidentell vorkommen.

4. Es sind neue EKG-Veränderungen (ST-Strecken-Hebung und/oder T-Wellen-Negativierung) oder eine moderate Erhöhung des kardialen Troponins vorhanden.
5. Das Vorliegen eines Schädel-Hirn-Traumas, einer intrazerebralen Blutung oder einer hypertrophen Kardiomyopathie ist kein Ausschlusskriterium für eine Tako Tsubo-Kardiomyopathie¹⁴¹.

Die pathogenetischen Zusammenhänge der Tako Tsubo-Kardiomyopathie sind weitgehend unbekannt. Szardien et al. gehen davon aus, dass die transiente, vornehmlich linksventrikuläre Dysfunktion durch hohe lokale toxische Katecholaminkonzentrationen verursacht wird. Die Folge könnte ein Spasmus der epikardialen bzw. intramyokardialen Koronargefäße, aber auch eine direkte Myozytenschädigung durch erhöhte intrazelluläre Kalziumkonzentrationen sein. Das typische Kontraktionsmuster des linken Ventrikels kann durch eine erhöhte Konzentration von Adrenozeptoren im Apex erklärt werden, woraus eine lokal erhöhte Sensitivität gegenüber erhöhten Katecholaminspiegeln resultiert.

Individuelle anatomische Unterschiede in der sympathischen Innervation oder der Verteilung von beta-Adrenozeptoren sind vermutlich für die interindividuelle Ausprägung der Wandbewegungsstörungen bei der Tako Tsubo-Kardiomyopathie verantwortlich²¹³.

In der Fachliteratur wird häufig der Begriff der „Stresskardiomyopathie“ gebraucht. Neuere epidemiologische Daten haben jedoch gezeigt, dass es sich um ein heterogenes Krankheitsbild handelt und Stress, wie z.B. schwere Trauer, nur in ca. 70% der Fälle Auslöser einer Tako Tsubo-Kardiomyopathie ist. Auch entspricht die Prognose nicht die der gleichaltrigen Bevölkerung. Es wird eine erhöhte nichtkardiale Mortalität in der Population der Erkrankten festgestellt. In ca. 15% der Fälle kommt es zu kardiovaskulären Komplikationen^{42, 201}.

Im nationalen Register der Arbeitsgemeinschaft leitender Kardiologischer Krankenhausärzte Deutschlands (ALKK) wird durch rückblickende Analysen die Häufigkeit der Tako Tsubo-Kardiomyopathie auf 2,5% aller Patienten mit akutem Koronarsyndrom geschätzt. Es konnte gezeigt werden, dass 91% der Patienten Frauen sind. Bei ca. 77% der Fälle fand sich ein auslösendes Stressereignis. In 8-11% der Fälle treten ventrikuläre Tachykardien auf, ein Lungenödem in 5-15% und ein kardiogener Schock in 5-7% der Fälle. Die Mortalität wird mit 2% angegeben¹⁹⁷.

Insofern entsprechen nationale Erhebungen aus Deutschland internationalen Beobachtungen, dass es sich bei der Tako Tsubo-Kardiomyopathie um eine sehr ernst zunehmende Erkrankung mit der Notwendigkeit weiterer intensiver Forschung handelt.

2.2.8.3 Sonderformen (Koronarspasmus, Muskelbrücke, Koronarembolie)

Koronarspasmen werden definiert als hämodynamisch wirksame Einengungen oder Verschlüsse epikardialer Koronararterien durch Kontraktion der glatten Muskulatur, die zur kritischen Unterbrechung des Blutflusses mit oder ohne bleibende Myokardischämie führen. Entsprechend ist auch die Klinik: sie sind vor allem Ursache der spontanen Angina pectoris, können aber auch zu Komplikationen wie Synkopen, Rhythmusstörungen und zum plötzlichen Herztod führen¹⁰⁷. Die spontane (variable, vasospastische) Erscheinungsform der Angina pectoris wurde 1957 erstmals von Prinzmetal beschrieben¹⁷².

Charakteristisch ist, dass die vasospastische Angina vorwiegend in Ruhe, häufig nachts oder in den frühen Morgenstunden mit Schmerzen von meist längerer Dauer als bei der klassischen Angina auftritt. Nitroglyzerin kann wirksam eingesetzt werden. Die Anfälle sind durch stärkere Belastungen oder Emotionen nicht provozierbar. Während des Anfalls sind im EKG sowohl ST-Hebungen als auch Senkungen registrierbar, evtl. mit begleitenden Rhythmusstörungen²⁴¹. Eine Studie von Wang et al konnte zeigen, dass es bei Patienten mit nachgewiesenem Koronarspasmus zum Anstieg myokardialer Marker kommen kann²²⁹.

Koronarspasmen haben eine Bedeutung bei der Entstehung von Synkopen und Myokardinfarkten²⁸. Frühere Studien haben bereits gezeigt, dass die Mortalität der vasospastischen Angina vom Grad der nachgewiesenen koronaren Herzkrankheit abhängt. Der alleinige Koronarspasmus hat keine erhöhte Mortalität^{14, 77}. In der erst kürzlich durch Ong vorgestellten 3-Jahres-Daten der CASPAR-Studie (Coronary Artery Spasm in Patients With Acute Coronary Syndrome) konnte diese Erkenntnis eindrucksvoll bestätigt werden¹⁶⁴.

Koronarspasmen können sowohl bei normalen als auch arteriosklerotisch stenosierten Koronararterien vorkommen⁴⁵. In diesem Zusammenhang ist eine begriffliche Trennung zwischen reinem Spasmus und dynamischer Koronar-

stenose möglich¹⁴⁵. Durch Einsatz des intravaskulären Ultraschalls (IVUS) sind mittlerweile gute differentialdiagnostische Untersuchungen der intraluminalen Koronarmorphologie möglich geworden. Koronarspasmen können sich auf die gesamte Länge des Gefäßes erstrecken oder in verschiedenen Gefäßabschnitten gleichzeitig auftreten. Sie können bei ein und demselben Patienten an wechselnden Stellen auftreten, so dass zumindest bei einigen Patienten nicht nur lokale Faktoren eine Rolle spielen²¹⁵. Insbesondere an exzentrischen Stenosen, bei denen die den stenosierten Gefäßanteilen gegenüberliegenden Arterienwände noch reagibel sind, machen sich Tonuserhöhungen klinisch bemerkbar. Als Auslöser sind Thyroxin, Ergotamin, Acetylcholin, Ergonovin, Methergin, Alkoholentzug, Kokainmißbrauch, Hyperventilation, Kälteprovokation und besonders Zigarettenrauchen bekannt^{12, 125, 179, 219, 242}. Koronarspasmen können auch im Zusammenhang mit allergischen Sofortreaktionen auf Dextran, Penicillin und Wespenstiche beobachtet werden, entweder als Reaktion auf das Allergen oder die applizierten Katecholamine¹⁸¹.

Zum Nachweis koronarer Hyperreagibilität werden verschiedene Provokations-Tests benutzt: körperliche Belastung, Hyperventilation, Kälteexposition (cold pressor test), mentaler Stress (Kopfrechnen), pharmakologische Substanzen (Ergonovin, Methergin, Acetylcholin, Histamin, Dopamin, Serotonin, vago-mimetische Substanzen (ATP))^{27, 171, 234}. Eine Indikation zu diesen Provokations-Tests liegt vor, wenn die Koronararterien angiographisch unauffällig sind und der Verdacht auf myokardiale Ischämie im EKG durch ST-Strecken-Hebung oder -Senkung nachgewiesen wurde, oder bei Verdacht auf Stenose mit vasospastischer Komponente bei einer typischen Klinik.

Der Provokations-Test während der Koronarangiographie ist negativ, wenn eine vorübergehende Einengung des Lumens nach Gabe der Test-Substanz < 50 % und keine klinischen Symptome und EKG-Veränderungen auftreten. Bei Einengung des Lumens um > 75 % gilt die Diagnose als gesichert¹⁶⁴.

Bei 50-75% ist es schwierig, visuell zu entscheiden, ob es sich um einen Spasmus handelt oder um normale Reaktion auf einen vasokonstriktorisches Reiz. In diesem Fall werden zusätzliche Kriterien herangezogen, wie die begleitende Symptomatik (Angina pectoris) und die Veränderungen im EKG.

Angiographische Kriterien für die Diagnose von Spasmen nach Chahine⁴⁰:

- Das Auftreten einer transitorischen Einengung in einem Segment einer normalen Koronararterie
- Das Auftreten einer totalen transitorischen Obstruktion in einem normalen Segment oder an der stenosierten Stelle eines atherosklerotisch veränderten Gefäßes
- Das schnelle Verschwinden der Einengung oder der Obstruktion, spontan oder unter dem Einfluss eines Medikamentes

Neben den medikamentös provozierten werden bei der Koronarangiographie gelegentlich spontane und iatrogene (katheterbedingte) Spasmen beobachtet. Die iatrogenen Spasmen bilden sich meistens in den proximalen Abschnitten der RCA oder am linken Hauptstamm oder LAD; sie werden selten von Schmerzen begleitet und führen selten zu EKG-Veränderungen und bilden sich spontan zurück nach Zurückziehen des Katheters^{19, 20}.

Die spontanen Spasmen manifestieren sich während der Koronarangiographie klinisch und mit Änderungen der ST-Strecke im EKG. Die Häufigkeit liegt bei 1-3 % der Patienten im Katheterlabor¹³⁵.

Als **Muskelbrücken** werden Muskelfasern bezeichnet, welche ein epikardiales Koronarsegment überbrücken. Sie sind durch eine systolische Kompression des getunnelten Segments gekennzeichnet. Muskelbrücken wurden erstmals 1773 von Reyman und 1805 von Black beschrieben²³. Es handelt sich um eine angeborene Normvariante, welche bei etwa einem Drittel aller Erwachsenen in Autopsiestudien vorhanden ist. Meist ist der Ramus interventrikularis anterior (RIVA) betroffen^{104, 150, 152}. Angiographisch imponiert die Muskelbrücke als rhythmische Gefäßeinengung. Die erstmalige angiographische Dokumentation erfolgte 1961 durch Porstmann und Iwig¹⁶⁸. Die „klassischen“ Muskelbrücken befinden sich in einer Tiefe zwischen 1-10 mm und erstrecken sich meist über eine Länge von 10-30 mm²²⁸. Diese sollten von sog. „inkompletten“ Muskelbrücken abgegrenzt werden, die durch systolische Kompression eines Arteriensegmentes entstehen, welches sich in einer tiefen Furche eines hypertrophierten Myokards befindet¹⁰⁴. Die koronarangiographische Prävalenz beträgt < 5%¹⁵². Höhere Prävalenzen werden hingegen bei Patienten mit einer HOCM und nach Herztransplantation beschrieben^{2, 54, 239}.

In zahlreichen Studien und Einzelfalldarstellungen wurde ein ursächlicher Zusammenhang von Muskelbrücken mit kardialen Ereignissen gesehen. Dabei wurden diese sowohl für Angina pectoris-Anfälle^{90, 161, 225}, Myokardinfarkte^{10, 17, 46}, paroxysmale AV-Blockierungen⁴⁹, belastungsinduzierte ventrikuläre Tachykardien⁷³ als auch plötzliche Herztode^{47, 156, 185} verantwortlich gemacht. In Kenntnis der geringen Prävalenz handelt es sich insbesondere bei den schweren Verlaufsformen jedoch um sehr seltene Fälle. Neuere nichtinvasive und invasive Untersuchungsmethoden konnten bereits zu einem besseren Verständnis der Pathophysiologie von Muskelbrücken führen. In einer 2005 veröffentlichten Arbeit von Möhlenkamp et al wurde der Stellenwert von Provokationstests mit Nitroglycerin, Orciprenalin und/oder Dobutamin herausgestellt¹⁵¹. Die genannten Agenzien verstärken die Kompression im Bereich der Myokardbrücken und erklären somit die gute Wirksamkeit einer Betablockertherapie. Weiterhin wurde die Bedeutung neuer bildgebender Verfahren wie der intravaskuläre Ultraschall (IVUS), der intrakoronare Dopplerultraschall (ICD) sowie die intrakoronare Druckdrahtmessung gezeigt. Hochauflösende Computertomographien der neueren Generation erlauben mittlerweile den nichtinvasiven Nachweis von Muskelbrücken^{4, 66}.

Bei Patienten mit belastungsabhängiger Angina pectoris und Nachweis von Muskelbrücken ist die Gabe eines Betablockers die Therapie der Wahl. Durch intrakoronare Gabe eines kurzwirksamen Betablockers konnte das Ausmaß der systolischen Kompression gemildert und der frühdiastolische Fluss reduziert werden^{159, 199}. Der Nutzen einer koronaren Stentimplantation zur Behandlung von Muskelbrücken wird kontrovers diskutiert. Stables et al haben 1995 erstmals diesbezüglich eigene Ergebnisse publiziert²⁰⁹. Weitere Veröffentlichungen wie zum Beispiel durch Haager et al. konnten teilweise über gute Langzeitverläufe berichten. Auffällig war jedoch, dass es bei ungefähr der Hälfte der Fälle zu In-stent-Restenosen mit Notwendigkeit einer erneuten Intervention kam⁹¹. Insofern kann eine Stentimplantation nicht generell empfohlen werden. Durch Verwendung beschichteter Stents kann möglicherweise die Restenose-rate gesenkt werden¹⁹⁵. Die Durchführung einer Koronarby-pass-Operation wurde erstmals 1975 von Binet et al beschrieben²². Aufgrund der hohen Komplikationsrate hat sich diese Methode bei der Behandlung therapierefraktärer

Muskelbrücken im klinischen Alltag bis heute nicht durchgesetzt^{48, 109}. Die Langzeitprognose von Patienten mit symptomatischer Muskelbrücke ist gut^{124, 205}.

Die **Koronarembolie** ist eine seltene Ursache eines akuten Myokardinfarktes. Dabei handelt es sich meistens um Thrombembolien (z.B. bei Endokarditis) oder seltener um arteriosklerotische Embolien (Mobilisierung arteriosklerotischer Auflagerungen bei selektiver Koronarangiographie)^{65, 136, 219}. Sowohl nach hochfrequenter Rotationsangioplastie als auch nach Laserbehandlung und Atherektomie ließen sich Embolien vermehrt nachweisen. Eine häufige Emboliequelle sind alte, degenerierte Bypass-Gefäße⁶⁴. In Autopsiebefunden von Myokardinfarkten, die durch Koronarembolien verursacht waren, war die linke Koronararterie am häufigsten betroffen. Grunderkrankung waren in 40% der Fälle Klappenerkrankungen, in 29% eine Kardiomyopathie und in 24% chronisches Vorhofflimmern. Nur in 33% der Fälle waren intramurale Thromben nachweisbar. Iatrogene Luftembolien im Rahmen interventioneller ASD-Verschlüsse und transseptaler Punktionen betreffen üblicherweise die rechte Koronararterie¹⁷³. Das typische angiographische Bild zeigt einen abrupten, in der Regel distal gelegenen, Abbruch einer Koronararterie bei sonst normaler Koronarmorphologie^{63, 123}.

3. Zielsetzung der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wurden insbesondere folgende Fragen bearbeitet:

- Wie setzt sich im klinischen Alltag ein unselektioniertes Patientenkollektiv mit akutem Koronarsyndrom hinsichtlich klinischer, elektrokardiographischer, laborchemischer und koronarangiographischer Parameter zusammen?
- Wie hoch ist der Anteil von Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bei dem angiographisch eine stenosierende koronare Herzerkrankung ausgeschlossen werden konnte?
- Sind im Rahmen der differentialdiagnostischen Abklärung eines akuten Koronarsyndroms charakteristische klinische, elektrokardiographische und/oder laborchemische Unterschiede zwischen einem Patientenkollektiv mit angiographischem Ausschluss signifikanter Koronarstenosen und einem NSTEMI-Kollektiv nachweisbar?
- Welche Krankheiten lassen sich im klinischen Alltag bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und angiographischem Ausschluss signifikanter Koronarstenosen diagnostizieren? Inwieweit werden diese Krankheiten in der Literatur beschrieben?
- Durch welche klinischen, laborchemischen oder elektrokardiographischen Befunde lässt sich im klinischen Alltag die Differentialdiagnostik des akuten Koronarsyndroms verbessern?

4. Patienten und Methoden

4.1 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien

Es erfolgte eine retrospektive Analyse von insgesamt 1437 Patienten, welche in die Klinik für Kardiologie des Herzzentrums Bad Berka mit akutem Thoraxschmerz und einer Erhöhung von Troponin I und / oder CK im Zeitraum von Mai 2002 bis September 2005 eingewiesen wurden. Einbezogen wurden sowohl Patienten mit Direkteinweisung in die Klinik durch den Notarzt als auch Patienten, welche aus anderen Kliniken zur akuten Koronar-Diagnostik und -Therapie stationär übernommen wurden. Die Studie spiegelt somit ein unselektiertes Patientenkollektiv im klinischen Alltag wieder. Unter Berücksichtigung u.g. Ausschlusskriterien erfüllten 636 Patienten zunächst die Kriterien eines Nicht-ST-Hebungsinfarktes (NSTEMI).

Bei allen Patienten wurde innerhalb von 12 Stunden nach ausführlicher Aufklärung und schriftlicher Einwilligung eine Koronarangiographie durchgeführt.

Mittels der standardisiert durchgeführten Koronarangiographie entsprechend der Richtlinien der American Heart Association und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie erfolgte eine visuelle Beurteilung der Koronarien unter Berücksichtigung aller Projektionsebenen durch zwei unabhängige Untersucher.

Es wurde eine Einteilung des Kollektivs in zwei Gruppen möglich:

- Patienten mit **a**kutem **C**oronarsyndrom **o**hne signifikante **S**tenosen (= ACSOS) wurden definiert als eine Koronarangiographie ohne relevante Stenosen ($\leq 50\%$)
- Patienten mit einer oder mehreren hämodynamisch relevanten Stenose(n) ($> 50\%$), die einer **p**erkutanen **C**oronar**i**ntervention mit Stentimplantation unterzogen wurden (= NSTEMI + PCI)

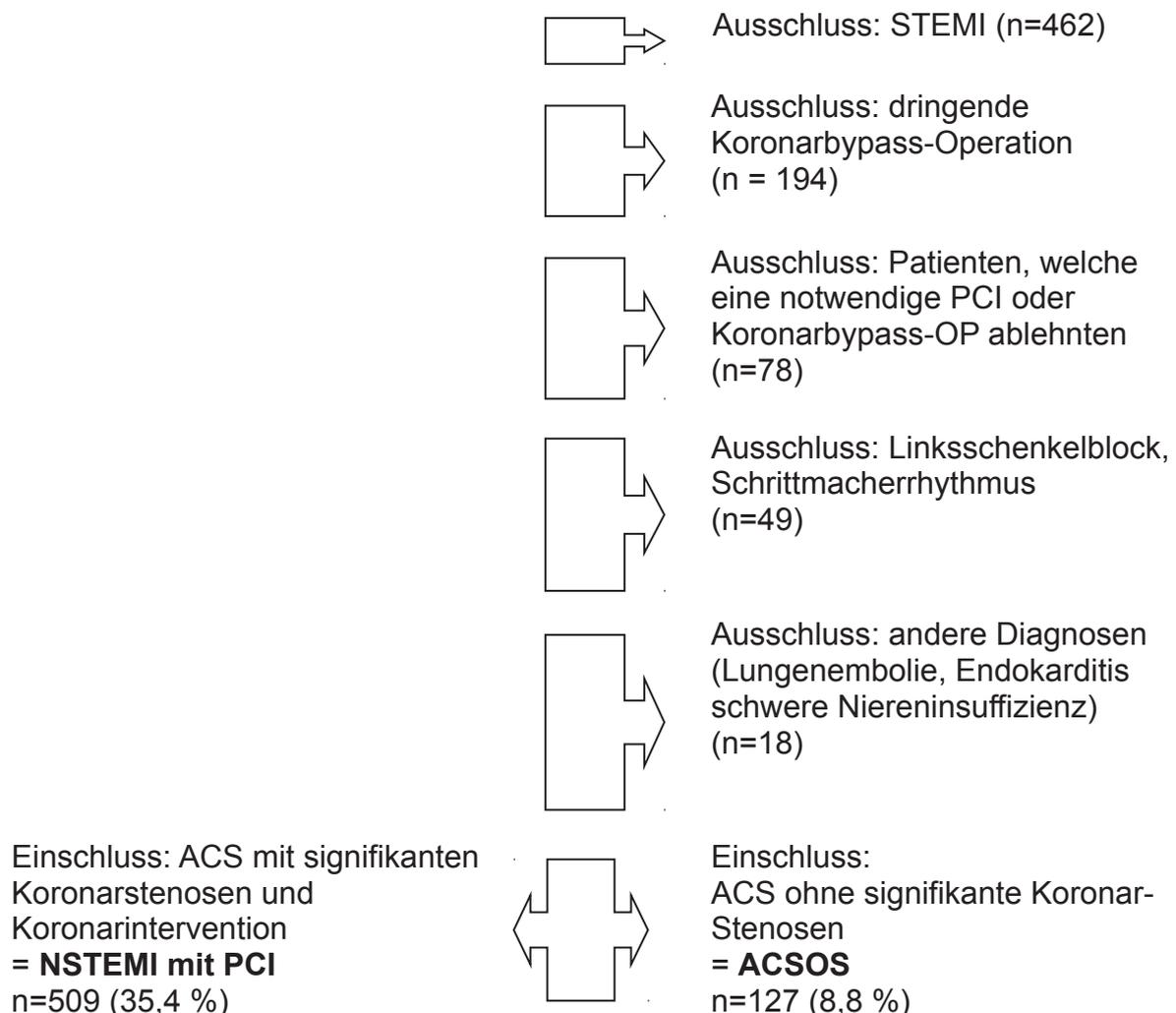
Folgende Patienten wurden ausgeschlossen:

- Patienten mit ST-Hebungsinfarkt
- Patienten mit dringender Indikation für einen Koronarbypass (dadurch kein Einfluss der perioperativen Morbidität / Mortalität auf das Follow up)
- Patienten, welche eine vorgeschlagene perkutane Koronarintervention oder Koronarbypass-Operation abgelehnt haben

- Patienten mit Schrittmacher-EKG oder Linksschenkelblock (aufgrund fehlender Möglichkeit der Differenzierung zwischen NSTEMI und STEMI)
- Patienten mit bedeutsamer Niereninsuffizienz einschließlich Dialysepatienten (wegen Interaktionen bei der Troponin-Messung)
- Patienten mit Sepsis oder anderen schweren inflammatorischen Prozessen
- Patienten mit Lungenembolie (bei Erhöhung der d-Dimere erfolgte eine Thorax-Computertomographie)

Nachfolgendes Flussdiagramm veranschaulicht die Anwendung der aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien:

Im Herzzentrum Bad Berka aufgenommene Patienten mit akutem Thoraxschmerz und Erhöhung von Troponin I und/oder CK im Zeitraum 5/2002 – 9/2005: n=1437



4.2. Erhobene Parameter

4.2.1 Anamnestische und klinische Parameter

Für eine grundlegende Charakterisierung der "ACSOS"-Gruppe im Vergleich zur "NSTEMI mit PCI"-Gruppe wurden folgende Parameter erhoben:

- Alter
- Geschlecht
- Diabetes mellitus
- arterielle Hypertonie
- Hyperlipidämie
- Nikotinkonsum
- Angina pectoris CSS I-IV
- Myokardinfarkt in der Vorgeschichte
- Vorhofflimmern im Ruhe-EKG bei stationärer Aufnahme

Die Basisdaten wurden den Dokumentationen der anamnestischen Angaben der Patienten sowie den Notarztprotokollen und Arztbriefen entnommen.

4.2.2 Laborparameter

Die Laborparameter wurden der Routineblutabnahme bei Krankenhausaufnahme entnommen. Die Blutabnahme erfolgte atraumatisch mittels großlumiger Kanülen unter standardisierten Bedingungen beim liegenden Patienten.

Folgende Laborparameter wurden erhoben:

- Creatinkinase (Referenzbereich: < 2,8 umol/s/l)
- Creatinkinase-MB(Referenzbereich: < 6%)
- Troponin I (Referenzbereich: < 0,1ng/ml)
- C-reaktives Protein (Referenzbereich: < 100 mg/l)

Aufgrund der häufig nachweisbaren Troponin-I-Erhöhung bei Patienten mit manifester Niereninsuffizienz wurden diese entsprechend der Einschlusskriterien (s.o.) nicht in die weiteren Analysen einbezogen.

4.2.3 Elektrokardiogramm

Alle Elektrokardiogramme wurden von unabhängigen Untersuchern ausgewertet und entsprechend dokumentiert, so dass auf diese Aufzeichnungen zurückgegriffen werden konnte. Es erfolgte ein systematischer Vergleich der "ACSOS"-Gruppe mit der "NSTEMI mit PCI"-Gruppe hinsichtlich des Nachweises von ST-Strecken-Senkungen, T-Negativierungen und/oder pathologischer Q-Zacken. Weiterhin wurde auf das Vorhandensein von Vorhofflimmern geachtet. Dabei wurde nicht zwischen paroxysmale, persistierendem oder chronischem Vorhofflimmern unterschieden.

Entsprechend der Einschlusskriterien (s.o.) wurden Patienten mit einer ST-Strecken- Erhöhung oder eines Linksschenkelblocks sowie Herzschrittmacher-Patienten nicht in die weiteren Analysen einbezogen.

4.2.4 Koronarangiographie und Quantitative Koronaranalyse (QCA)

Die Koronarangiographie wurde unter Verwendung der aufgeführten sechs Standardprojektionen und ggf. weiterer spezieller Einstellungen durchgeführt: RAO 5-15°, RAO 30° kaudal 20°, RAO 10-30° kranial 20°, LAO 50-60° kranial 20°, LAO 40-50° kaudal 20° und linkslaterale Projektion (90°).

Alle Koronarangiographien wurden von erfahrenen invasiv tätigen Kardiologen und retrospektiv von unabhängigen Untersuchern nochmals analysiert.

Die Patienten der ACSOS-Gruppe mit visueller Einschätzung einer Koronarsklerose wurden in ihrer Lokalisation und Stenosemorphologie genauer quantifiziert.

Dabei wurden bei den großen Koronararterien mittels einer "Quantitativen Koronar-Analyse" (QCA, Version V2.0 von Pie Medical Imaging, Maastrich, Niederlande) folgende Parameter bestimmt:

- Lokalisation der nichtsignifikanten Koronarstenosen (RIVA; RCX; RCA)
- Stenosegrad in %
- minimaler intraluminaler Durchmesser (MLD) in mm
- Länge der Stenose in mm

Beim ACSOS-Kollektiv konnten dadurch 3 Patientengruppen unterschieden werden:

- Patienten mit glatten Koronararterien
- Patienten mit Koronarsklerose (Stenosegrad 1-10%)
- Patienten mit nichtsignifikanter Koronarstenose (Stenosegrad 11-50%)

Bei allen Patienten erfolgte weiterhin eine Beurteilung hinsichtlich folgender koronarer Auffälligkeiten:

- Muskelbrücken
- Koronarspasmen
- Koronarthromben

Muskelbrücken sind durch umschriebene systolische Kompression eines Koronargefäßabschnittes charakterisiert.

Koronarspasmen führen zu funktionellen Stenosen und sind spontan oder nach intrakoronarer Nitratgabe vollständig reversibel.

Intraluminale Koronarthromben werden diagnostiziert, wenn von der Wandung unabhängige Füllungsdefekte nachweisbar sind.

4.2.5 Lävokardiographie

Bei allen Patienten wurde eine Lävokardiographie durchgeführt. Es wurden folgende Parameter bestimmt:

- linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF)
- regionale linksventrikuläre Wandbewegungsstörungen nach sieben Segmenten aufgeteilt: anterobasal, anterolateral, apikal, diaphragmal, posterobasal, posterolateral, septal

Als „Tako-Tsubo-Kardiomyopathie“ wurden Patienten mit reversibler Hypo- bzw. Akinesie im Bereich des mittleren und/oder apikalen Drittels sowie Hyperkinesie der Basis des linken Ventrikels definiert.

4.2.6 Kardio-MRT und Myokardbiopsie

In der ACSOS-Gruppe wurde bei klinischem Verdacht auf eine Myokarditis ein Kardio-MRT durchgeführt (Nachweis von "Late Enhancement"?).

Technik: Phases-Array-Spule; EKG-Triggerung.

Morphologie: Scans in der kurzen Achse und dem 4-Kammer-Blick T2-gewichtet (mit Fettsaturation).

Funktion: Cine-Sequenz TR 39 ms, TE 2 ms in der kurzen Achse sowie dem 4-Kammer-Blick.

Late-Enhancement: nach 15 min nach KM-Gabe i.v. TrueFisp

Weiterhin erfolgten bei Verdacht auf Myokarditis und Nachweis von Late-Enhancement im MRT Myokardbiopsien.

Technik: Nach Punktion und Anlage einer Schleuse im Bereich der Vena femoralis wurden unter Durchleuchtung (60°LAO-Projektion) mittels einer Biopsiezange 4-6 Bioptate aus dem Interventrikularseptum entnommen. Diese wurden anschließend histologisch, immunhistochemisch und molekularbiologisch untersucht.

4.2.7 Follow up

Die Follow up-Daten wurden anhand der Patientenakte sowie durch standardisierte Telefonate mit dem Patienten und / oder mit dem behandelnden Hausarzt erhoben. Bei gegebener Indikation wurden die Patienten zu ambulanten Wiedervorstellungen bestellt (z.B. bei Verdacht auf "Tako-Tsubo-Kardiomyopathie").

Folgende Daten wurden im Follow up erhoben:

- Angina pectoris-Symptomatik CSS I-IV
- Notwendigkeit einer Rehospitalisierung aus kardialer Ursache
- Akuter Myokardinfarkt
- Tod

4.3. Statistische Methoden und grafische Darstellung

Die statischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SPSS für Windows, Version 15.0 (SPSS Inc., U.S.A.) durchgeführt. Die Darstellung der kontinuierlichen Variablen erfolgte als Mittelwerte, während als Streumaße die Standardabweichungen gewählt wurden.

Die kontinuierlichen Variablen wurden mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests hinsichtlich ihrer Normalverteilung überprüft. Die getesteten Variablen wiesen ganz überwiegend keine Normalverteilung auf (Kolmogorov-Smirnov-Test:

$p < 0,05$). Bei den Vergleichen der Stichproben wurden durchgehend nicht-parametrische Tests für nicht normalverteilte Stichproben herangezogen.

Beim Vergleich von zwei unabhängigen, nicht normalverteilten Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet.

Die kategorisierten Daten dagegen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests, bzw. des exakten Tests nach Fisher ausgewertet. Bei Verwendung des Chi-Quadrat-Tests wurden die erforderlichen Testvoraussetzungen erfüllt, so dass bei allen Tests weniger als 20% der erwarteten Häufigkeit kleiner 5 war. In Einzelfällen, in denen diese Testvoraussetzung nicht gegeben war, wird dies jeweils bei der Ergebnisdarstellung erläutert.

Bei allen durchgeführten Tests erfolgte eine zweiseitige Signifikanzüberprüfung, wobei für alle statistischen Tests ein p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant angenommen wurde.

In den grafischen Darstellungen, die ebenfalls mit SPSS erstellt wurden, wurden zur Veranschaulichung der Mediane und Quartilsabstände aufgrund der nicht normalverteilten Stichproben Boxplots erstellt. Während in den Boxen der Median sowie die 25.-75. Perzentile aufgetragen sind, entsprechen die T-Balken dem kleinsten und größten Wert, sofern diese keine Ausreißer bzw. Extremwerte sind. Die Ausreißer sind dabei Werte, die zwischen $1\frac{1}{2}$ - 3 Boxlängen außerhalb der Box liegen und sind in den Grafiken als Kreise dargestellt, während Extremwerte, die mehr als 3 Boxlängen außerhalb der Box gemessen wurden, als Kreuzchen aufgetragen sind. Die kategorisierten Daten wurden grafisch mit Hilfe von einfachen und gruppierten Balkendiagrammen sowie Kreisdiagrammen dargestellt, während die Verteilung von Variablen in Histogrammen aufgetragen wurde.

4.4 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche erfolgte zur differentialdiagnostischen Aufarbeitung der wissenschaftlichen Diskussion zum Thema "Akutes Koronarsyndrom". Dabei wurde einerseits der aktuelle Stand der Forschung als auch die Entwicklung der Thematik im Verlauf der letzten Jahrzehnte recherchiert. Die Literaturrecherche erstreckte sich daher über den Zeitraum von 1976 bis 2011 und umfasste systematische Reviews, Metaanalysen sowie experimentelle, anatomische, neurophysiologische und klinische Studien.

Schwerpunkt der Literaturrecherche waren deutschsprachige, amerikanische sowie europäische Publikationen, wobei insbesondere Erstbeschreibungen, Multicenterstudien und Metaanalysen bei der Auswahl berücksichtigt wurden.

Die Recherche erfolgte mittels Zugriff auf die Datenbank PubMed. Diese ist eine englischsprachige textbasierte Meta-Datenbank mit medizinischen Artikeln und wird als Service der U.S. National Library of Medicine kostenfrei angeboten. PubMed ist eine bibliografische Referenzdatenbank und hat Zugriff auf ca. 17 000 000 Zitate, die 5200 Zeitschriften zuzuordnen sind.

Die Literaturrecherche erfolgte unter Verwendung des Literaturverwaltungsprogramms Endnote X3®, wobei mittels Endnote die Erstellung eigener Bibliotheken ermöglicht wurde. Diese dienten über eine Verknüpfung mit Word zum Zitieren und Erstellen des Literaturverzeichnisses. Bei der Formatierung der Zitate wurde auf die offizielle Formatierung der Fachzeitschrift "Circulation" zurückgegriffen.

Als Suchbegriffe wurden folgende Stichwörter bzw. Themenkomplexe ausgewählt:

"Acute coronary syndrome without coronary stenosis",

"Troponin positive coronary syndrome",

"Non ST-elevation myocardial infarction",

"Tako Tsubo Cardiomyopathy",

"Myocarditis",

"Coronary thrombosis",

"Myocardial bridging", "Unstable angina",

"Coronary vasospasm".

5. Ergebnisse

5.1 Patientencharakteristika

5.1.1 Alter und Geschlecht

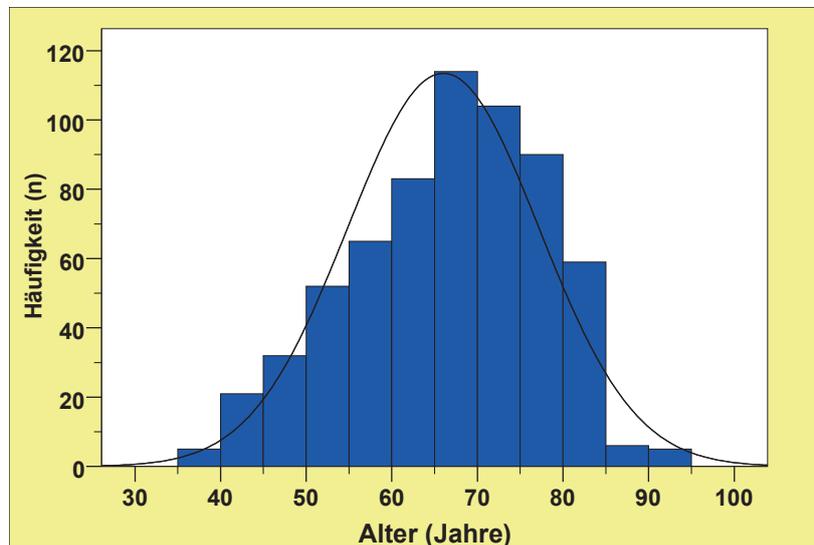


Abb. 5.1.1.a Altersverteilung im Gesamtkollektiv

Tab. 5.1.1.a Alter

n=636	
Mittelwert±SD (Jahre)	66±11
Median	67
Minimum	35
Maximum	92

Im vorliegenden Gesamtkollektiv von 636 Patienten wurde ein Alter zwischen 35 – 92 Jahren bei einem Mittelwert von 66±11 (Median 67) Jahren dokumentiert. Wie in Abb. 5.1.1.a ersichtlich, lag dabei der Altersgipfel zwischen dem 65. – 70. Lebensjahr.

Tab. 5.1.1.b Geschlecht

	Häufigkeit	%
weiblich	232	36,5
männlich	404	63,5
Gesamt	636	100,0

Nahezu zwei Drittel der Patienten waren männlichen Geschlechts (63,5 %; n=404)

5.1.2 Gruppenaufteilung ACSOS / NSTEMI mit PCI

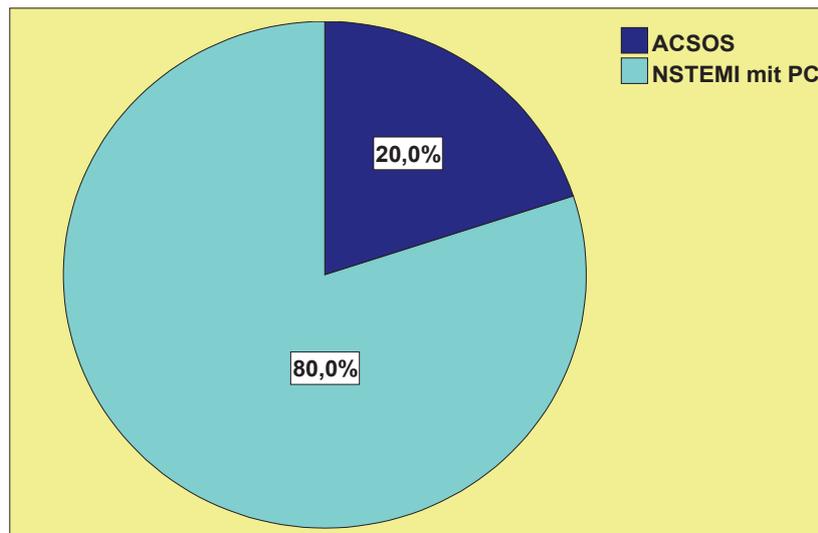


Abb. 5.1.2.a Koronarangiographischer Befund

Tab 5.1.2.a Koronarangiographischer Befund

	Häufigkeit	(%)
Ausschluss stenosierende KHK	127	20,0
signifikante Stenose	509	80,0
Gesamt	636	100,0

Als Ergebnis der bei allen Patienten durchgeführten Koronarangiographie wurde bei 20% eine stenosierende koronare Herzerkrankung ausgeschlossen („ACSOS“-Gruppe; n=127), während bei den verbleibenden 80% der Patienten zumindest eine signifikante Stenose > 50% koronarangiographisch gesichert wurde („NSTEMI mit PCI“-Gruppe; n=509).

5.2 Spezielle Befunde in der ACSOS-Gruppe

5.2.1 Quantitative Koronaranalyse

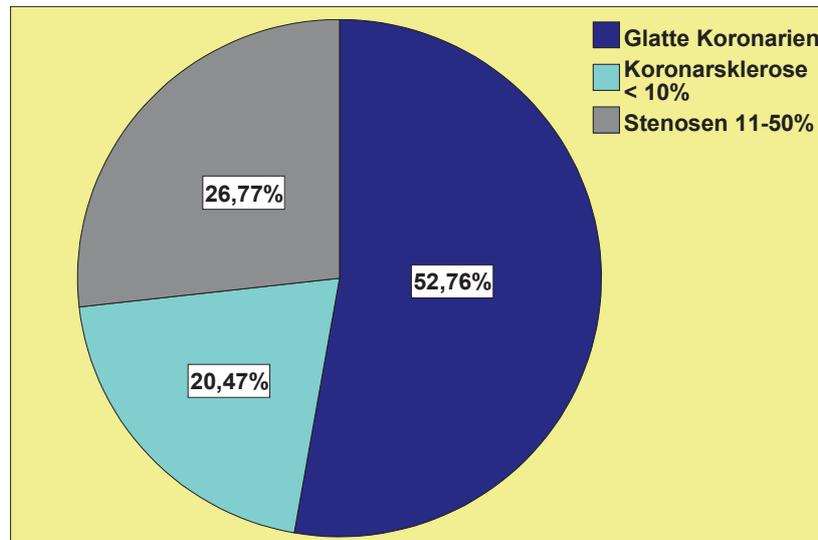


Abb. 5.2.1.a Ergebnis der quantitativen Koronaranalyse

Tab.5.2.1.a Ergebnis der quantitativen Koronaranalyse

	Häufigkeit	(%)
Glatte Koronarien	67	52,76
Koronarsklerose < 10%	26	20,47
Stenosen 11-50%	34	26,77
Gesamt	127	100

Bei der quantitativen Koronaranalyse der ACSOS-Gruppe (n=127) wurden bei mehr als der Hälfte der Patienten glatte Koronarien festgestellt (52,76%; n=67). Bei ca. einem Viertel der ACSOS-Patienten (26,77%; n=26) wurden Koronarstenosen zwischen 11-50% gemessen, die restlichen Patienten zeigten eine Koronarsklerose (20,47%; n=26).

Tab.5.2.1.b Lokalisation der Stenosen 11 - 50%

	Häufigkeit	(%)
LAD	25	60,9
RCX	4	9,8
RCA	12	29,3
Gesamt	41	100

Wie in der Tabelle 5. 2.1.b ersichtlich, fanden sich nichtsignifikante Stenosen von 11-50% überwiegend im Bereich der LAD (60,9%; n=25) und weniger in Bereich der RCA (29,3% n=12). Deutlich seltener gab es derartige Auffälligkeiten im Bereich des RCX (9,8%; n=4). Anzumerken ist, dass in 5 Fällen zwei der untersuchten Koronargefäße gleichzeitig betroffen waren.

5.2.2 Tako-Tsubo-Kardiomyopathie

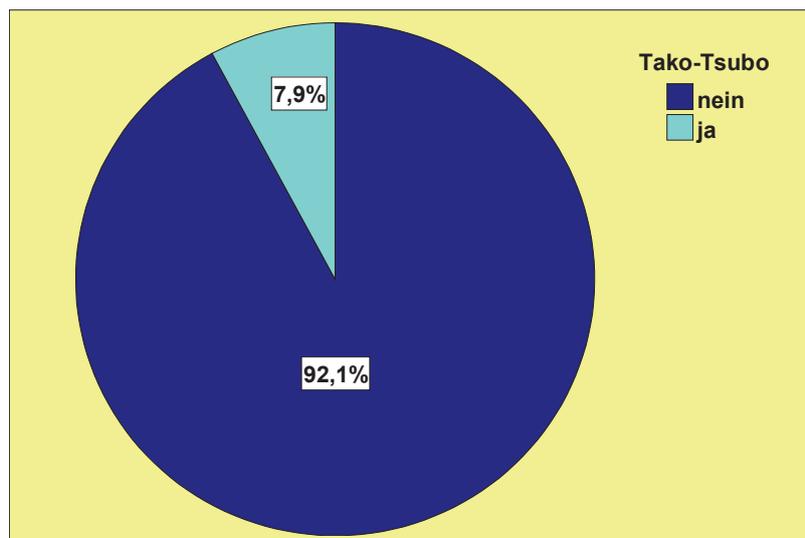


Abb.5.2.2.a Tako-Tsubo-Kardiomyopathie

Bei 10 Patienten aus der ACSOS-Gruppe konnte das klassische Bild einer Tako-Tsubo-Kardiomyopathie nachgewiesen werden, was einem Anteil von nahezu 8 % entsprach.

5.2.3 Myokarditis

Tab.5.2.3 positive Befunde bezüglich Myokarditis

n=127	Häufigkeit	(%)
MRT	10	7,9
Myokardbiopsie	9	7,1

Bei 10 Patienten wurde im Rahmen einer Kardio-MRT-Untersuchung der Verdacht auf das Vorliegen einer Myokarditis gestellt (7,9%).

Durch histologische, immunhistochemische und molekularbiologische Untersuchungen von Myokardbiopsaten konnte bei 9 Patienten eine virusinduzierte Myokarditis gesichert werden, wobei dieser Anteil 7,1% aller Patienten aus der „ACSOS“-Gruppe ausmachte.

5.2.4 Myokardbrücke

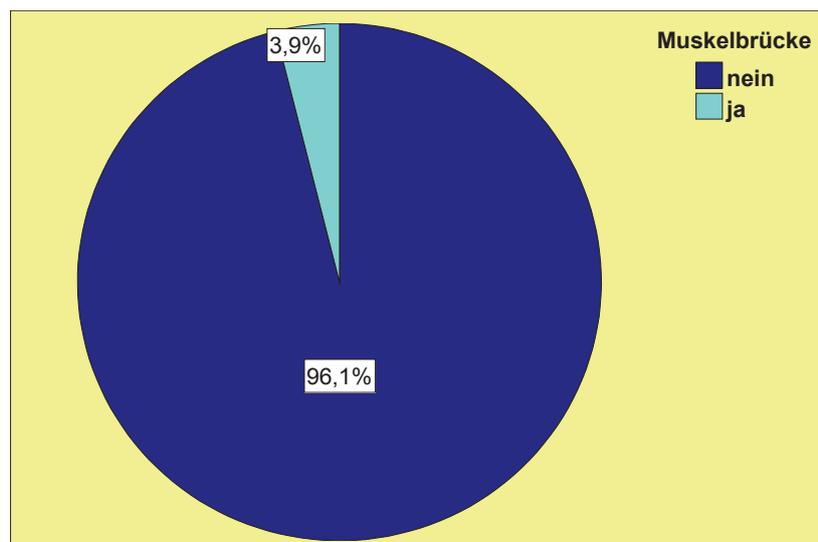


Abb. 5.2.4 Myokardbrücke bei Patienten mit ACSOS

Tab. 5.2.4 Myokardbrücke

	Häufigkeit	(%)
nein	122	96,1
ja	5	3,9
Gesamt	127	100,0

Bei 5 Patienten aus der ACSOS-Gruppe konnten Myokardbrücken (um-schriebene systolische Kompressionen eines Koronargefäßabschnittes) nach-gewiesen werden, was einem Anteil von 3,9% (n=5) entsprach.

5.2.5 Koronarspasmus/Koronarembolie

In unserem Patientenkollektiv der ACSOS-Gruppe konnten weder Koronar-spasmen noch Koronarembolien nachgewiesen werden.

5.3 Vergleich der „ACSOS“-Gruppe mit der „NSTEMI mit PCI“-Gruppe

5.3.1 Alter und Geschlecht

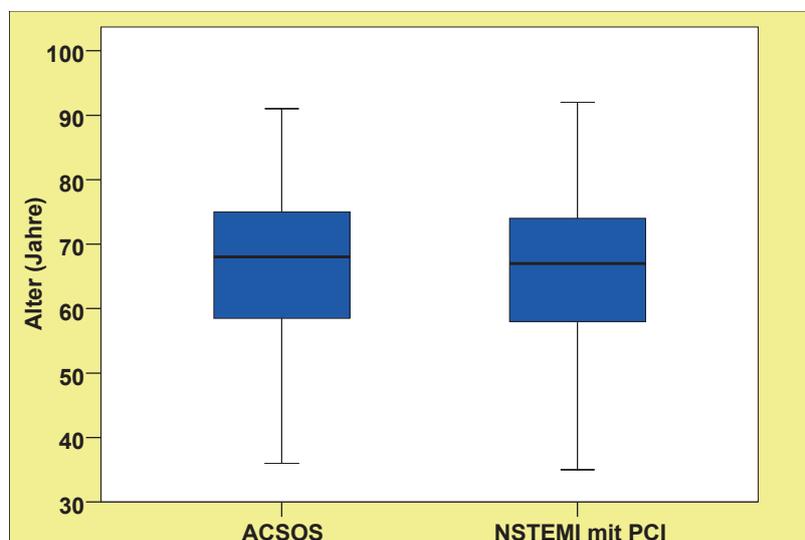


Abb. 5.3.1.a Alter bei Patienten mit ACSOS vs. NSTEMI mit PCI

Tab. 5.3.1.a Alter bei Patienten mit ACSOS vs. NSTEMI mit PCI

Gruppe	Mittelwert (Jahre)	Standard-abweichung	Median (Jahre)	n
ACSOS	66,38	11,479	68,00	127
NSTEMI mit PCI	65,93	11,114	67,00	509

Hinsichtlich des Alters bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen „ACSOS“ vs. „NSTEMI mit PCI“ ($66,4 \pm 11,5$ vs. $65,9 \pm 11,1$ Jahre; Mann-Whitney-U-Test, $p=0,699$).

Tab. 5.3.1.b Geschlecht bei Patienten mit ACSOS vs. NSTEMI mit PCI

		Gruppe			
		ACSOS	NSTEMI mit PCI	Gesamt	
Geschlecht	weiblich	Anzahl	67	165	232
		% von Gruppe	52,8%	32,4%	36,5%
	männlich	Anzahl	60	344	404
		% von Gruppe	47,2%	67,6%	63,5%

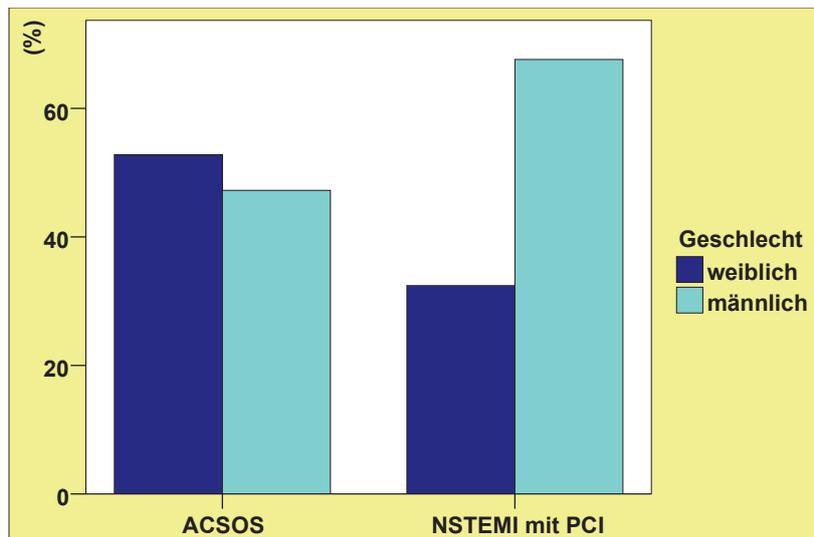


Abb. 5.3.1.b Geschlecht bei Patienten mit ACSOS vs. NSTEMI mit PCI

Im Vergleich zur „ACSOS“-Gruppe war in der „NSTEMI mit PCI“-Gruppe der Anteil der männlichen Patienten deutlich höher (67,6% vs. 47,2%), wobei sich hinsichtlich dieses Unterschieds eine hohe statistische Signifikanz berechnen ließ (Fisher-Test; $p < 0,001$).

5.3.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

5.3.2.1 Diabetes mellitus

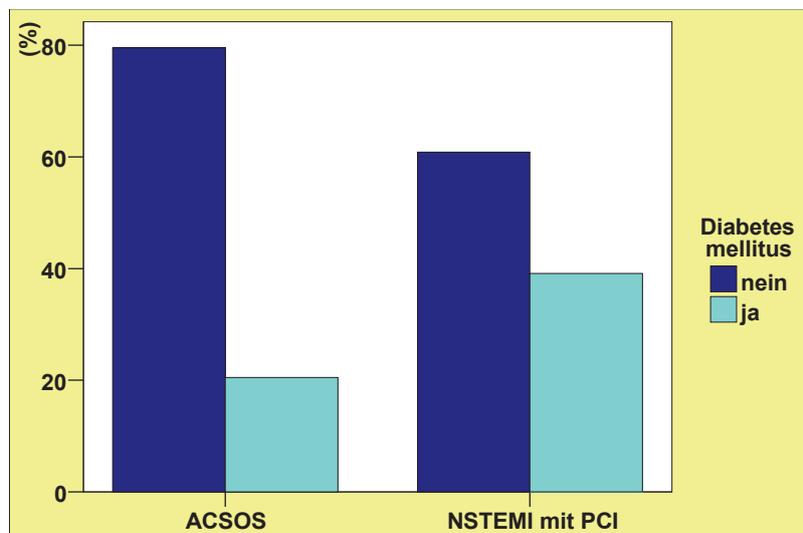


Abb. 5.3.2.1.a Diabetes mellitus bei Patienten mit ACSOS vs. NSTEMI mit PCI

Tab.5.3.2.1.a Diabetes mellitus bei Patienten mit ACSOS vs. NSTEMI mit PCI

			Gruppe		Gesamt
			ACSOS	NSTEMI mit PCI	
Diabetes mellitus	nein	Anzahl	101	308	409
		% von Gruppe	79,5%	60,9%	64,6%
	ja	Anzahl	26	198	224
		% von Gruppe	20,5%	39,1%	35,4%

Der Anteil von Patienten mit Diabetes mellitus lag in der „NSTEMI mit PCI“-Gruppe mit 39,1% vs. 20,5% fast doppelt so hoch im Vergleich zur „ACSOS“-Gruppe. Dieses Ergebnis war hochsignifikant (Fisher-Test; $p < 0,001$).

5.3.2.2 Arterielle Hypertonie

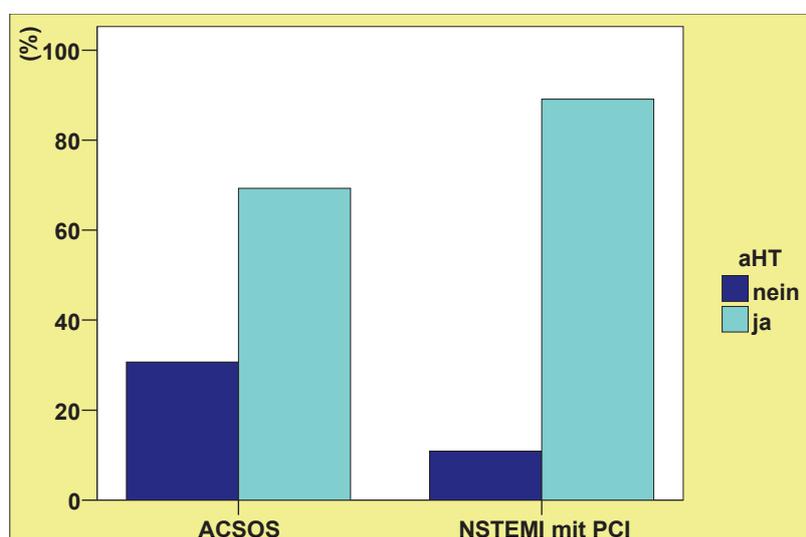


Abb. 5.3.2.2.a Arterielle Hypertonie (aHT) bei Patienten mit ACSOS vs. NSTEMI mit PCI

Tab.5.3.2.2.a Arterielle Hypertonie (aHT) bei Patienten mit ACSOS vs. NSTEMI mit PCI

			Gruppe		Gesamt
			ACSOS	NSTEMI mit PCI	
aHT	nein	Anzahl	39	55	94
		% von Gruppe	30,7%	10,9%	14,8%
	ja	Anzahl	88	451	539
		% von Gruppe	69,3%	89,1%	85,2%

Im Vergleich zur „ACSOS“-Gruppe war in der „NSTEMI mit PCI“-Gruppe ein deutlich höherer Anteil an Patienten mit arterieller Hypertonie auffällig (89,1% vs. 69,3%). Dieser Unterschied war ebenfalls hochsignifikant (Fisher-Test; $p < 0,001$).

5.3.2.3 Hyperlipidämie

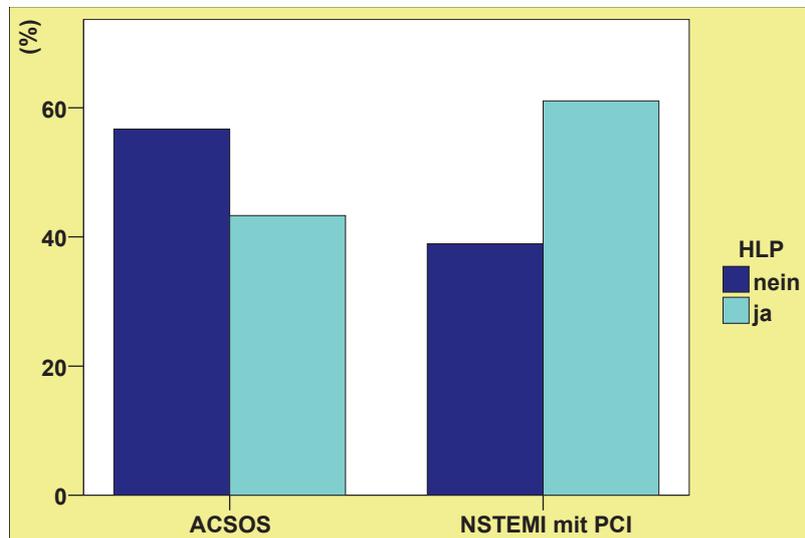


Abb. 5.3.2.3.a Hyperlipidämie bei Patienten mit ACSOS vs. NSTEMI mit PCI

Tab. 5.3.2.3.a Hyperlipidämie bei Patienten mit ACSOS vs. NSTEMI mit PCI

			Gruppe		Gesamt
			ACSOS	NSTEMI mit PCI	
HLP	nein	Anzahl	72	197	269
		% von Gruppe	56,7%	38,9%	42,5%
	ja	Anzahl	55	309	364
		% von Gruppe	43,3%	61,1%	57,5%

Bei der Betrachtung der Patienten mit Nachweis einer Hyperlipidämie war ein hochsignifikanter Unterschied zwischen der „ACSOS“-Gruppe und der „NSTEMI mit PCI“-Gruppe auffällig, wobei der Anteil in der „ACSOS“-Gruppe im Vergleich zur „NSTEMI mit PCI“-Gruppe ca. ein Drittel niedriger war (43,3% vs. 61,1%; Fisher-Test; $p < 0,001$).

5.3.2.4 Nikotinkonsum

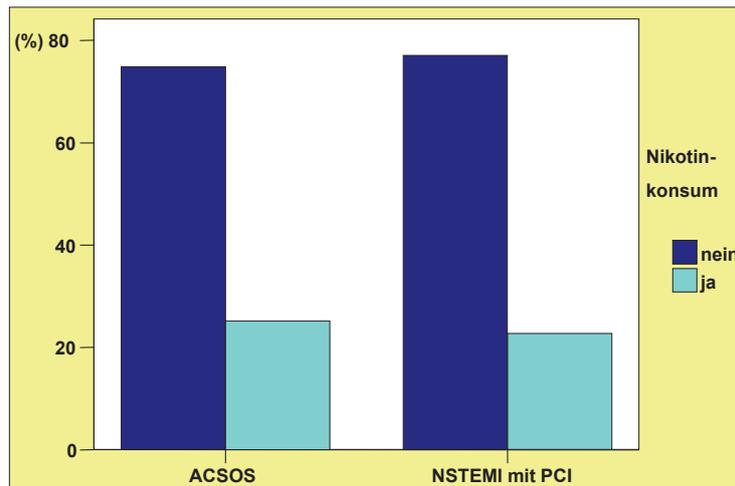


Abb. 5.3.2.4.a Nikotinkonsum in der „ACSOS“- vs. „NSTEMI mit PCI“-Gruppe

Tab. 5.3.2.4.a Nikotinkonsum in der „ACSOS“- vs. „NSTEMI mit PCI“-Gruppe

			Gruppe		Gesamt
			ACSOS	NSTEMI mit PCI	
Raucher	nein	Anzahl	95	390	485
		% von Gruppe	74,8%	77,1%	76,6%
	ja	Anzahl	32	115	147
		% von Gruppe	25,2%	22,7%	23,2%

Hinsichtlich des Nikotinkonsums gab es keine wesentlichen Unterschiede zwischen der „ACSOS“-Gruppe und der „NSTEMI mit PCI“-Gruppe (25,2% vs. 22,7%; Fisher-Test $p=0,75$).

5.3.3. Angina pectoris

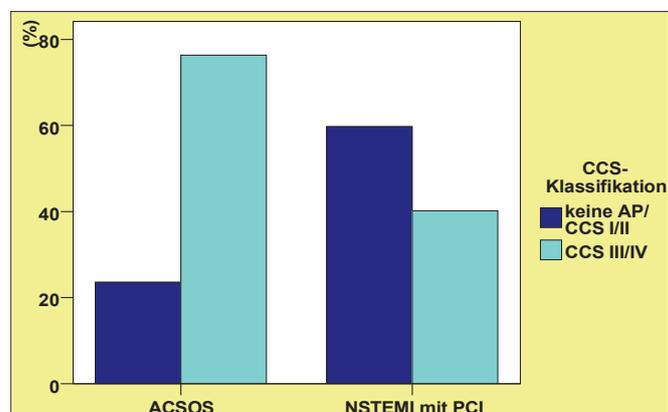


Abb. 5.3.3.a Angina pectoris bei Patienten mit ACSOS vs. NSTEMI mit PCI

Tab.5.3.3.a Angina pectoris bei Patienten mit ACSOS vs. NSTEMI mit PCI

CCS-Klassifikation		Gruppe		Gesamt
		ACSOS	NSTEMI mit PCI	
keine AP/CCS I/II	Anzahl	30	302	332
	% von Gruppe	23,6%	59,8%	52,5%
CCS III/IV	Anzahl	97	203	300
	% von Gruppe	76,4%	40,2%	47,5%

Der Anteil schwerer Angina pectoris-Anfälle (CCS III/IV) lag in der „ACSOS“-Gruppe annähernd doppelt so hoch wie in der „NSTEMI mit PCI“-Gruppe (76,4% vs. 40,2%). Dieser Unterschied war hochsignifikant (Fisher-Test; $p < 0,001$).

5.3.4 Laborparameter

5.3.4.1 Herzenzyme

CKmax ($\mu\text{mol/l}$)

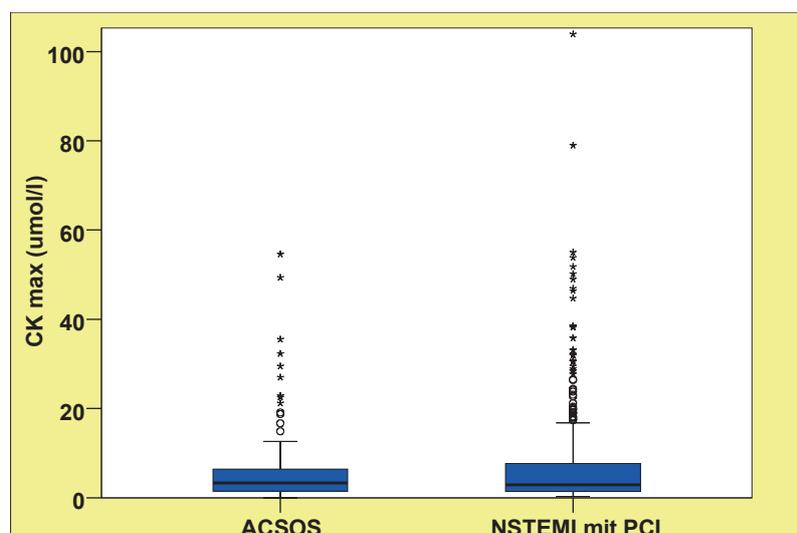


Abb. 5.3.4.1.a CKmax bei Patienten mit ACSOS vs. NSTEMI mit PCI

Tab.5.3.4.1.a CKmax bei Patienten mit ACSOS vs. NSTEMI mit PCI

Gruppe	Mittelwert ($\mu\text{mol/l}$)	Standard-abweichung	Median ($\mu\text{mol/l}$)	n
ACSOS	6,066	8,7819	3,300	126
NSTEMI mit PCI	7,050	10,7725	2,900	494

Hinsichtlich des CKmax-Wertes bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen („ACSOS“ vs. „NSTEMI mit PCI“: $6,1 \pm 8,8$ (Median 2,9) $\mu\text{mol/l}$ vs. $7,1 \pm 10,8$ (Median 2,9) $\mu\text{mol/l}$; (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,782$). Auffällig war eine große Streubreite einzelner Werte in beiden Gruppen, wobei insbesondere in der „NSTEMI mit PCI“-Gruppe CKmax-Werte von bis zu 100 $\mu\text{mol/l}$ gemessen wurden.

CK-MB (%)

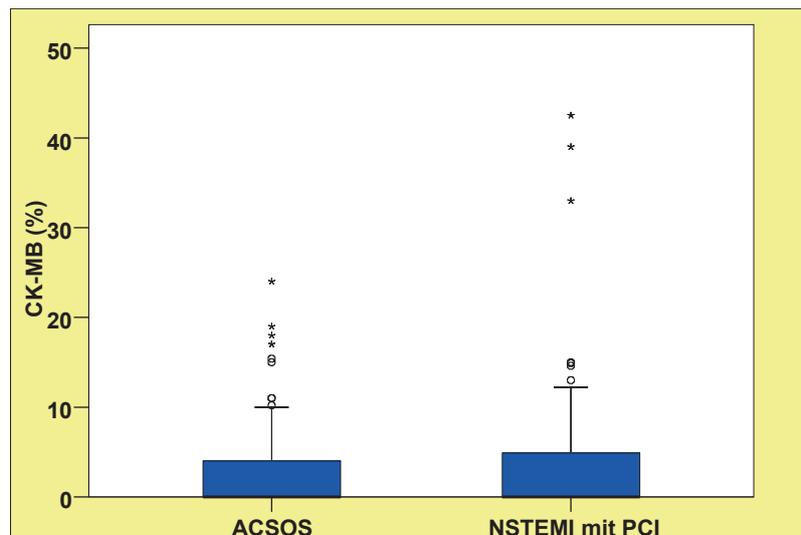


Abb. 5.3.4.1.b CK-MB bei Patienten mit ACSOS vs. NSTEMI mit PCI

Tab.5.3.4.1.b CK-MB bei Patienten mit ACSOS vs. NSTEMI mit PCI

Gruppe	Mittelwert (%)	Standardabweichung	Median (%)	n
ACSOS	2,739	4,8170	,000	125
NSTEMI mit PCI	2,483	4,2960	,000	487

Wie in der Tabelle 5.3.4.1.b ersichtlich, gab es bei der Betrachtung der CK-MB-Werte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Mittelwerte „ACSOS“ vs. „NSTEMI mit PCI“-Gruppe: $2,7 \pm 4,8$ vs. $2,5 \pm 4,3$ %; Mann-Whitney-U-Test, $p=0,766$).

Da es in beiden Gruppen in über 50% der Fälle keine CK-MB-Erhöhungen gab, lagen die Medianwerte bei 0%.

Troponin maximal (ng/ml)

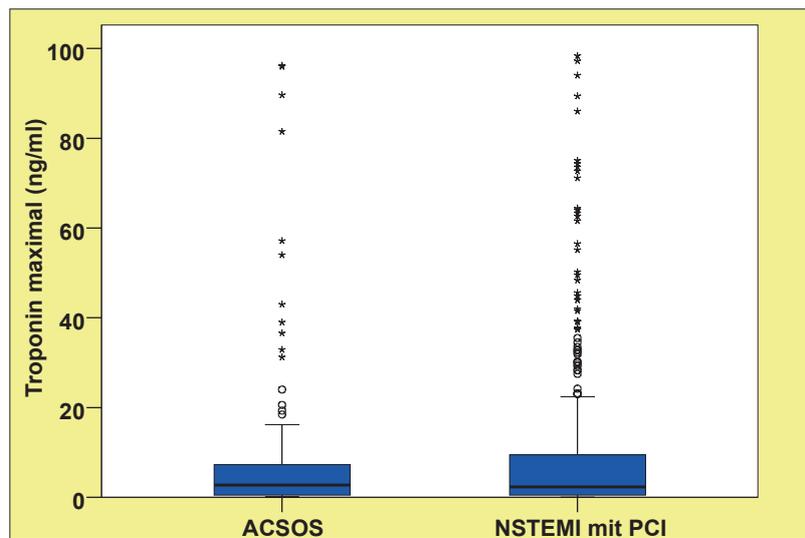


Abb. 5.3.4.1.c Troponin maximal bei Patienten mit ACSOS vs. NSTEMI mit PCI

Tab. 5.3.4.1.c Troponin maximal bei Patienten mit ACSOS vs. NSTEMI mit PCI

Gruppe	Mittelwert (ng/ml)	Standardabweichung	Median (ng/ml)	n
ACSOS	11,8386	30,15793	2,7250	124
NSTEMI mit PCI	9,6843	22,50843	2,2700	503

Wie in den Boxplots der Abbildung 5.3.4.1.c ersichtlich, gab es in beiden Gruppen im Einzelfall sehr hohe Troponinerhöhungen bis nahezu 100 ng/ml, während der überwiegende Anteil beiderseits jedoch nur leicht erhöht zwischen 2-3 ng/ml lag. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen („ACSOS“ vs. „NSTEMI mit PCI“: $11,8 \pm 30,2$ vs. $9,7 \pm 22,5$ ng/ml; Mann-Whitney-U-Test, $p=0,954$).

5.3.4.2 C-reaktives Protein

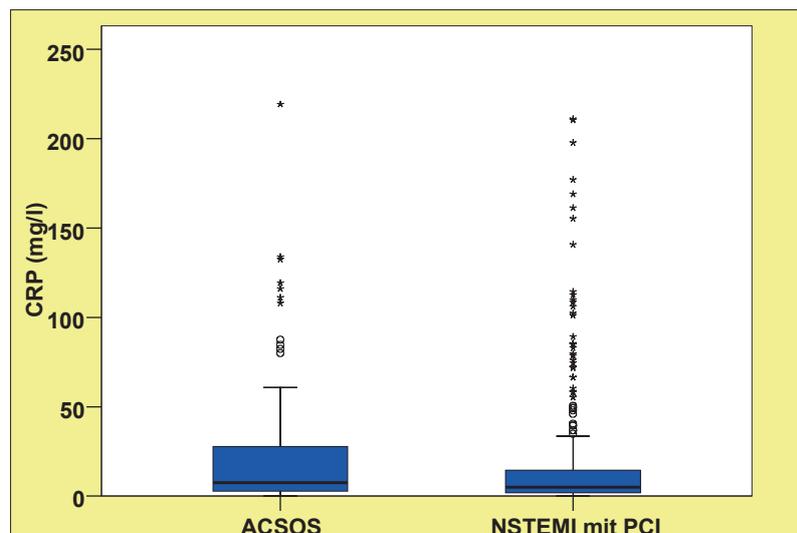


Abb. 5.3.4.2.a CRP bei Patienten mit ACSOS vs. NSTEMI mit PCI

Tab. 5.3.4.2.a CRP bei Patienten mit ACSOS vs. NSTEMI mit PCI

Gruppe	Mittelwert (mg/l)	Standardabweichung	Median (mg/l)	n
ACSOS	21,928	34,1588	7,500	127
NSTEMI mit PCI	16,284	33,5283	5,000	479

Obwohl es in mehreren Einzelfällen der „NSTEMI mit PCI“-Gruppe relativ hohe CRP-Werte gab (siehe Abb. 5.3.4.2.) zeigte sich im Mittel und bei der Betrachtung der Medianwerte ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit höheren CRP-Werten in der „ACSOS“-Gruppe als Anhalt für eine größere inflammatorische Aktivität („ACSOS“ vs. „NSTEMI mit PCI“: $21,9 \pm 34,2$ vs. $16,3 \pm 33,5$ mg/l; Mann-Whitney-U-Test, $p=0,004$).

5.3.5 Ruhe-EKG-Analyse

5.3.5.1 ST-Strecken-Senkung

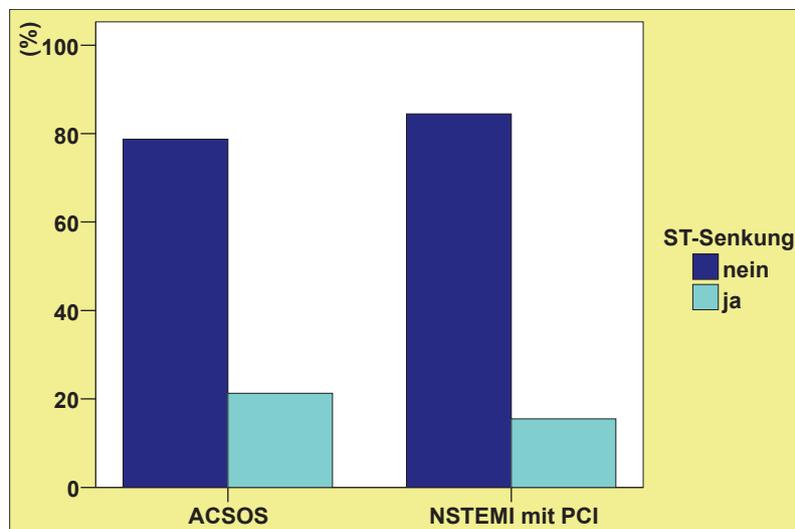


Abb. 5.3.5.1 ST-Senkung bei Patienten mit ACSOS vs. NSTEMI mit PCI

Tab. 5.3.5.1. ST-Senkung bei Patienten mit ACSOS vs. NSTEMI mit PCI

			Gruppe		Gesamt
			ACSOS	NSTEMI mit PCI	
ST-Senkung	nein	Anzahl	100	430	530
		% von Gruppe	78,7%	84,5%	83,3%
	ja	Anzahl	27	79	106
		% von Gruppe	21,3%	15,5%	16,7%

Beim Nachweis von ST-Strecken-Senkungen im Ruhe-EKG gab es eine leichte Häufung in der „ACSOS“-Gruppe (21,3% vs. 15,5%). Diese Unterschiede zwischen den betrachteten Gruppen waren jedoch nicht signifikant (Fisher-Test; $p=0,14$).

5.3.5.2 Q-Zacke

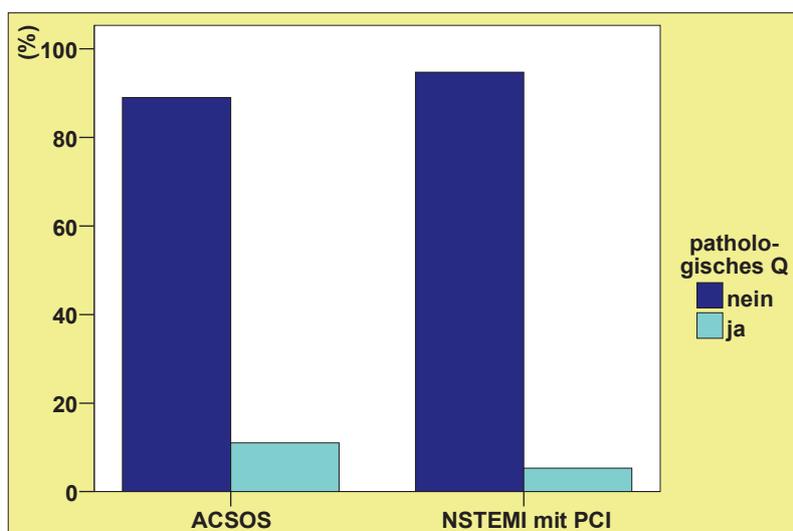


Abb. 5.3.5.2 Pathologisches Q bei Patienten mit ACSOS vs. NSTEMI mit PCI

Tab. 5.3.5.2 Pathologisches Q bei Patienten mit ACSOS vs. NSTEMI mit PCI

			Gruppe		Gesamt
			ACSOS	NSTEMI mit PCI	
pathologisches Q	nein	Anzahl	113	480	593
		% von Gruppe	89,0%	94,7%	93,5%
	ja	Anzahl	14	27	41
		% von Gruppe	11,0%	5,3%	6,5%

In der „ACSOS“-Gruppe ließen sich mit einem Anteil von 11,0% etwa doppelt so häufig pathologische Q-Zacken im Ruhe-EKG nachweisen als in der „NSTEMI mit PCI“-Gruppe (5,3%). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant (Fisher-Test; $p=0,26$).

5.3.5.3 T-Negativierung

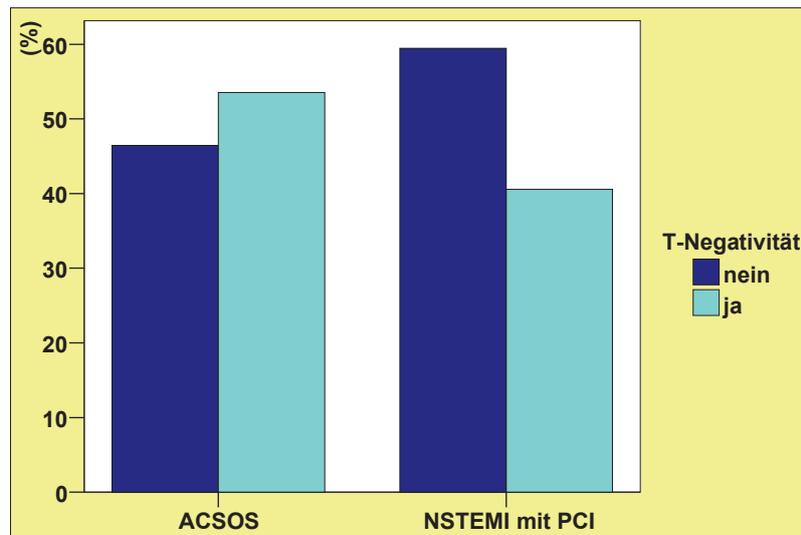


Abb. 5.3.5.3 T-Negativität bei Patienten mit ACSOS vs. NSTEMI mit PCI

Tab.5.3.5.3 T-Negativität bei Patienten mit ACSOS vs. NSTEMI mit PCI

			Gruppe		Gesamt
			ACSOS	NSTEMI mit PCI	
T-Negativität	nein	Anzahl	59	302	361
		% von Gruppe	46,5%	59,4%	56,9%
	ja	Anzahl	68	206	274
		% von Gruppe	53,5%	40,6%	43,1%

Bezüglich des Nachweises von T-Negativierungen im Ruhe-EKG konnten in der „ACSOS“-Gruppe im Vergleich zur „NSTEMI mit PCI“-Gruppe deutlich mehr Patienten identifiziert werden (53,5% vs. 40,6%;). Dieser Unterschied war hochsignifikant (Fisher-Test; $p=0,009$).

5.3.5.4 Vorhofflimmern

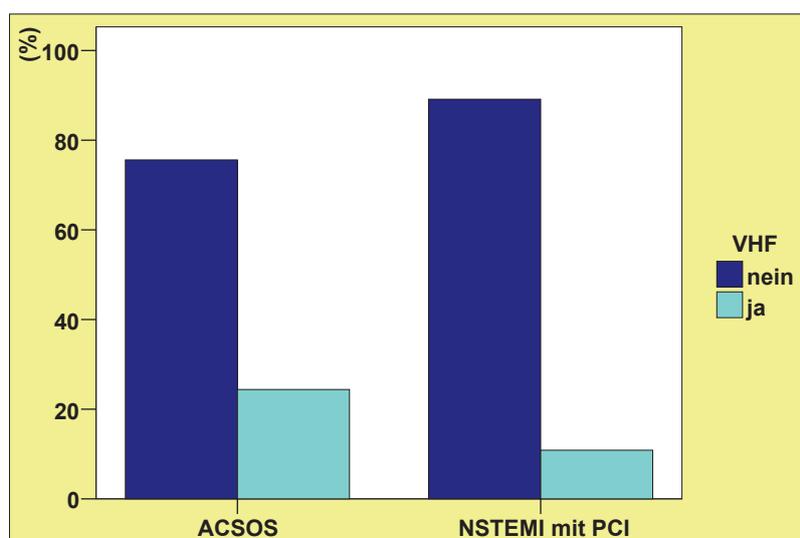


Abb.5.3.5.4 Vorhofflimmern (VHF) bei Patienten mit ACSOS vs. NSTEMI mit PCI

Tab.5.3.5.4 Vorhofflimmern (VHF) bei Patienten mit ACSOS vs. NSTEMI mit PCI

			Gruppe		Gesamt
			ACSOS	NSTEMI mit PCI	
VHF	nein	Anzahl	96	452	548
		% von Gruppe	75,6%	89,2%	86,4%
	ja	Anzahl	31	55	86
		% von Gruppe	24,4%	10,8%	13,6%

Der Anteil von Patienten mit Vorhofflimmern im Ruhe-EKG bei stationärer Aufnahme lag in der „ACSOS“-Gruppe mit 24,4% mehr als doppelt so hoch im Vergleich zur „NSTEMI mit PCI“-Gruppe (10,8%). Dieser Unterschied war hochsignifikant (Fisher-Test; $p < 0,001$).

5.3.6 Lävokardiographiebefund

5.3.6.1 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

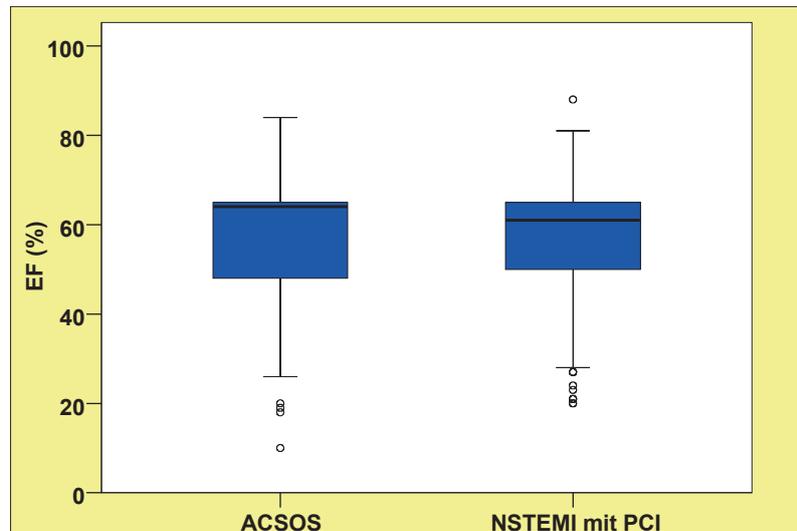


Abb. 5.3.6.1 Ejektionsfraktion (EF) bei Patienten mit ACSOS vs. NSTEMI mit PCI

Tab.5.3.6.1 Ejektionsfraktion bei Patienten mit ACSOS vs. NSTEMI mit PCI

Gruppe	Mittelwert (%)	Standard-abweichung	Median (%)	n
ACSOS	56,61	14,450	64,00	127
NSTEMI mit PCI	57,70	11,750	61,00	455

Hinsichtlich der laevokardiographisch bestimmten linksventrikulären Ejektionsfraktion gab es keine wesentlichen Unterschiede zwischen den betrachteten Gruppen „ACSOS“ vs. „NSTEMI mit PCI“ ($56,6 \pm 14,5$ vs. $57,7 \pm 11,8$ %; Mann-Whitney-U-Test, $p=0,931$).

5.3.6.2 Regionale Wandbewegungsstörungen

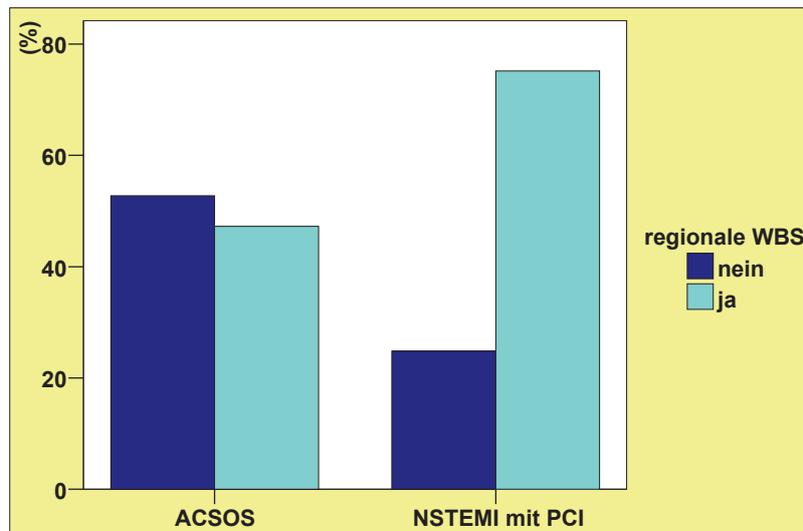


Abb. 5.3.6.2 Regionale WBS bei Patienten mit ACSOS vs. NSTEMI mit PCI

Tab.5.3.6.2 Regionale WBS bei Patienten mit ACSOS vs. NSTEMI mit PCI

			Gruppe		Gesamt
			ACSOS	NSTEMI mit PCI	
regionale WBS	nein	Anzahl	67	114	181
		% von Gruppe	52,8%	24,8%	30,9%
	ja	Anzahl	60	345	405
		% von Gruppe	47,2%	75,2%	69,1%

Bei der Betrachtung regionaler Wandbewegungsstörungen konnten diese vermehrt in der „NSTEMI mit PCI“-Gruppe nachgewiesen werden (75,2 % vs. 47,2%). Dieser Unterschied war hochsignifikant (Fisher-Test; $p < 0,001$).

5.4 Follow-up

5.4.1 Follow-up-Dauer

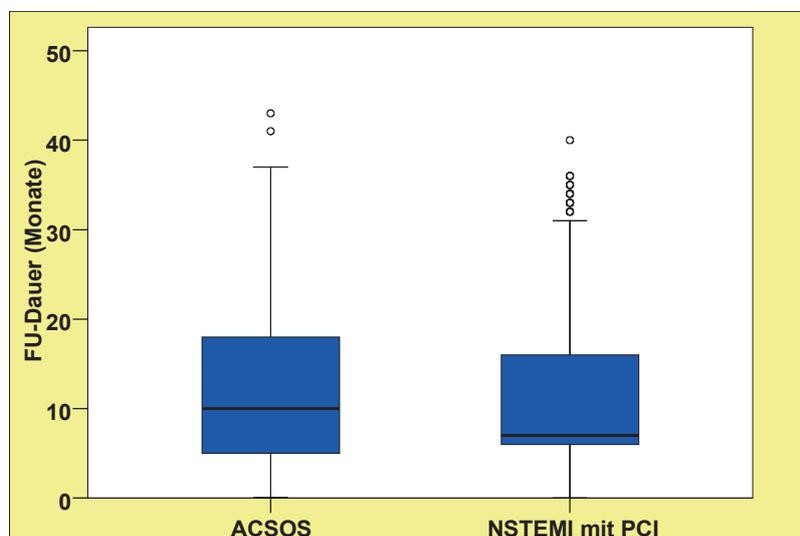


Abb. 5.4.1. FU-Dauer bei Patienten mit ACSOS vs. NSTEMI mit PCI

Tab.5.4.1. FU-Dauer bei Patienten mit ACSOS vs. NSTEMI mit PCI

Gruppe	Mittelwert (Monate)	Standard-abweichung	Median (Monate)	n
ACSOS	12,16	9,126	10,00	119
NSTEMI mit PCI	11,15	8,913	7,00	482

Hinsichtlich des Follow-up-Zeitraumes gab es zwischen den betrachteten Gruppen keine wesentlichen Unterschiede (ACSOS vs. NSTEMI mit PCI: $12,16 \pm 9,1$ vs. $11,1 \pm 8,9$ Monate; Mann-Whitney-U-Test, $p=0,279$).

5.4.2 Angina pectoris

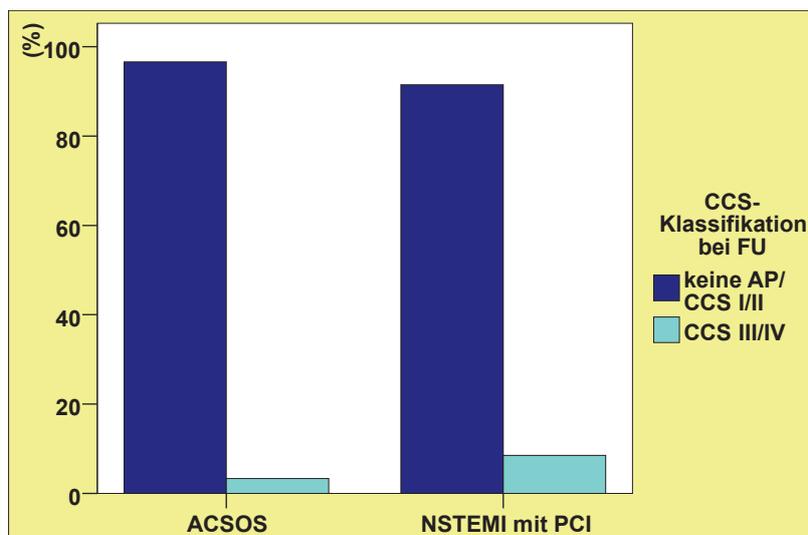


Abb. 5.4.2 Angina pectoris nach CCS-Klassifikation

Tab.5.4.2 Angina pectoris nach CCS-Klassifikation

CCS-Klassifikation bei FU		Gruppe		Gesamt
		ACSOS	NSTEMI mit PCI	
keine AP/ CCS I/II	Anzahl	115	442	557
	% von Gruppe	96,6%	91,5%	92,5%
CCS III/IV	Anzahl	4	41	45
	% von Gruppe	3,4%	8,5%	7,5%

In der „NSTEMI mit PCI“-Gruppe war es im Vergleich zur „ACSOS“-Gruppe zu häufigeren schweren Angina pectoris-Anfällen (CCS III/IV) gekommen (8,5% vs. 3,4%). Es konnte im Fisher-Test hinsichtlich dieses Unterschiedes zwar ein Trend, jedoch keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden (Fisher-Test; $p=0,077$).

5.4.3 Rehospitalisierung aus kardialer Ursache

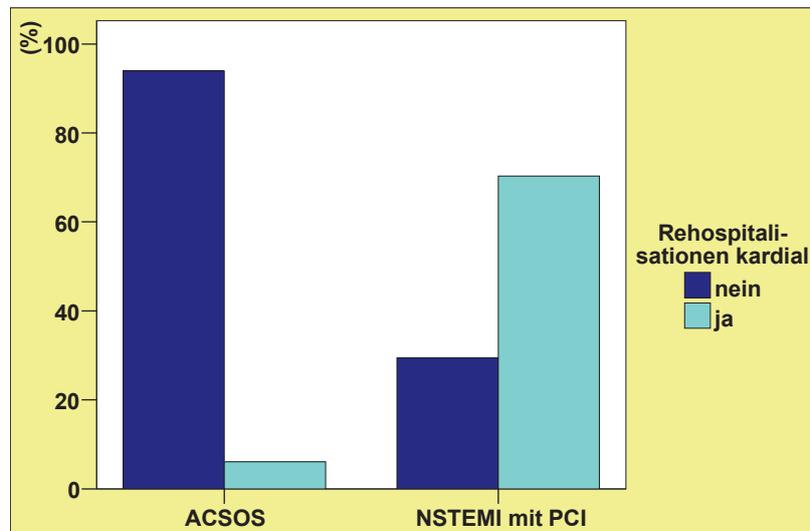


Abb. 5.4.3. Rehospitalisierung kardial bei Patienten mit ACSOS vs. NSTEMI mit PCI

Tab.5.4.3 Rehospitalisierung kardial bei Patienten mit ACSOS vs. NSTEMI mit PCI

			Gruppe		Gesamt
			ACSOS	NSTEMI mit PCI	
Rehospitalisierungsr ate, kardial	nein	Anzahl	108	143	251
		% von Gruppe	93,9%	29,5%	41,8%
	ja	Anzahl	7	341	348
		% von Gruppe	6,1%	70,3%	58,0%

Die Rehospitalisierung aus kardialer Ursache lag in der „NSTEMI mit PCI“-Gruppe hochsignifikant höher im Vergleich zur „ACSOS“-Gruppe (70,3%vs. 6,1%; Fisher-Test, $p < 0,001$).

5.4.4 Myokardinfarkt

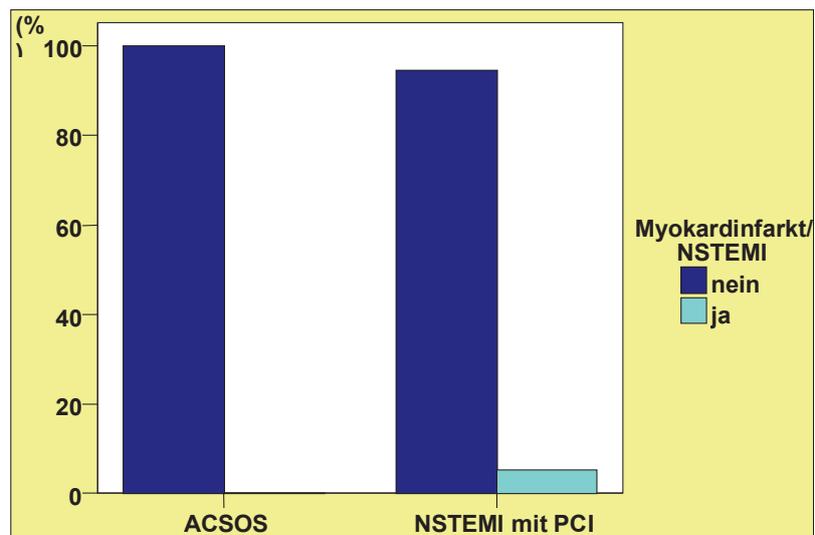


Abb. 5.4.4 Myokardinfarkt/STEMI bei Patienten mit ACSOS vs. NSTEMI mit PCI

Tab.5.4.4 Myokardinfarkt/STEMI bei Patienten mit ACSOS vs. NSTEMI mit PCI

			Gruppe		Gesamt
			ACSOS	NSTEMI mit PCI	
Myokardinfarkt/ NSTEMI	nein	Anzahl	118	458	576
		% von Gruppe	100,0%	94,6%	95,7%
	ja	Anzahl	0	26	26
		% von Gruppe	,0%	5,4%	4,3%

Im betrachteten Follow up-Zeitraum kam es in der „NSTEMI mit PCI“-Gruppe zu 26 Myokardreinfarkten (5,4%), während in der „ACSOS“-Gruppe kein Patient einen Myokardinfarkt hatte. Dieser Unterschied war hochsignifikant (Fisher-Test; $p=0,005$).

5.4.5 Tod

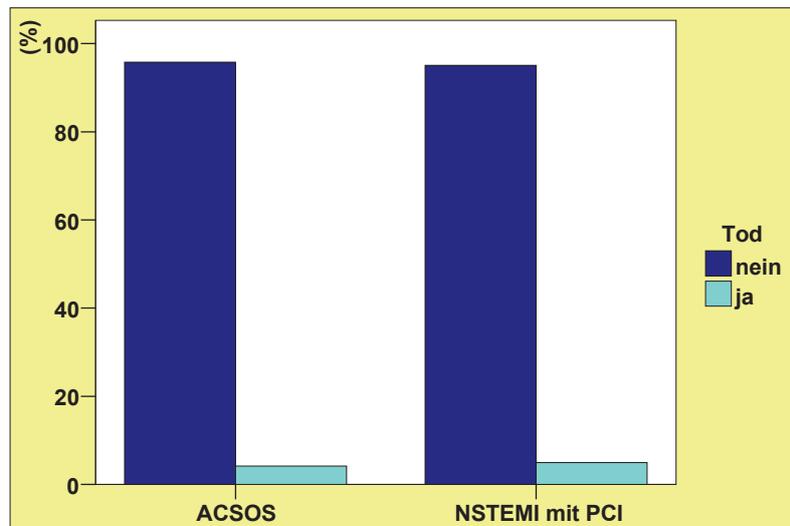


Abb. 5.4.5 Tod bei Patienten mit ACSOS vs. NSTEMI mit PCI

Tab.5.4.5 Tod bei Patienten mit ACSOS vs. NSTEMI mit PCI

			Gruppe		Gesamt
			ACSOS	NSTEMI mit PCI	
Tod	nein	Anzahl	114	462	576
		% von Gruppe	95,8%	95,1%	95,2%
	ja	Anzahl	5	24	29
		% von Gruppe	4,2%	4,9%	4,8%

Bezüglich der Todesrate gab es zwischen den betrachteten Gruppen keine wesentlichen Unterschiede (4,2% in der „ACSOS“-Gruppe vs. 4,9% in der „NSTEMI mit PCI“-Gruppe; Fisher-Test; $p=1,0$).

6. Diskussion

Es erfolgte eine retrospektive Analyse von insgesamt 1437 Patienten, welche im Zeitraum von Mai 2002 bis September 2005 in die Klinik für Kardiologie des Herzzentrums Bad Berka mit akutem Thoraxschmerz und einer Erhöhung von Troponin I und / oder CK eingewiesen wurden.

Unter Berücksichtigung der unter 4.1 genannten Ausschlusskriterien erfüllten 636 Patienten zunächst die Kriterien eines Nicht-ST-Hebungsinfarktes (NSTEMI). Die weitere Charakterisierung dieser Patienten war Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

6.1 Basischarakteristika des Gesamtkollektivs

6.1.1 Alter und Geschlecht

Im vorliegenden Gesamtkollektiv von 636 Patienten wurde ein Alter zwischen 35 - 92 Jahren bei einem Mittelwert von 66 ± 11 (Median 67) Jahren dokumentiert. Der Altersgipfel lag zwischen dem 65.-70. Lebensjahr (Abb. 5.1.1.a). Nach aktuellen Angaben des statistischen Bundesamtes lag in Deutschland im Jahr 2008 der Altersgipfel bei aus dem Krankenhaus entlassener vollstationärer Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung (KHK) zwischen dem 65. und 85. Lebensjahr. Bei den Patienten, welche infolge einer KHK im Krankenhaus verstorben sind, lag der Altersgipfel über 75 Jahren¹¹¹. Im 23. Bruckenberg Herzbericht wurde die höchste Sterbeziffer infolge eines Myokardinfarktes mit einem Altersgipfel von 70 - 80 Jahren angegeben³¹.

Das eigene Patientenkollektiv liegt bezüglich des Altersgipfels an der unteren Grenze im Vergleich zu den aktuellen deutschlandweit erhobenen Daten. Die Altersspanne von 35 – 92 Jahren lässt ein sehr heterogenes Patientengut vermuten, was sehr unterschiedliche Ätiologien des akuten Koronarsyndroms bedingt.

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung sind bei der koronaren Herzkrankheit überwiegend Männer betroffen. In Kenntnis der Zahlen des statistischen Bundesamtes wurden 2008 in Deutschland nahezu doppelt so viele Männer wegen einer KHK vollstationär behandelt wie Frauen (449.537 vs. 233.225). Beim Myokardinfarkt lag die Sterbeziffer im Jahr 2008 bei den Männern mit 76

pro 100.000 Einwohner deutlich höher als bei den Frauen (62,6 pro 100.000). Dieser Geschlechterunterschied war in allen Altersgruppen auffällig¹¹¹.

Auch im aktuellen Bruckenberger Herzbericht findet die Männerdominanz bezüglich der in deutschen Krankenhäusern wegen eines Myokardinfarktes behandelten Patienten seinen Ausdruck. Die diesbezügliche stationäre Mortalitätsziffer (Fälle pro 100.000 Einwohner) lag bei den Männern mit insgesamt 332,6 um 80,4% über der Zahl bei den Frauen (184,3/100.000). Der Abstand der stationären Mortalitätsziffer der Männer und Frauen verringerte sich mit zunehmendem Alter³¹.

In der eigenen Arbeit waren mit 63,5% nahezu zwei Drittel des Gesamtkollektivs männlichen Geschlechts (Abb. 5.1.1.b), so dass sich insgesamt die beschriebene häufigere Erkrankung von Männern wieder findet.

Die gute Übereinstimmung der eigenen Zahlen mit den aktuellen Angaben des statistischen Bundesamtes und des 23. Bruckenberger Herzberichtes unterstreicht die gute Repräsentanz des untersuchten Patientenkollektivs bezüglich des Alters und Geschlechts.

6.1.2 Gruppeneinteilung ACSOS / NSTEMI mit PCI

Die vorliegende Arbeit charakterisiert in einer retrospektiven Analyse Patienten mit akutem Troponin-positiven Koronarsyndrom ohne angiographischem Nachweis von signifikanten Koronarstenosen im Vergleich zu Patienten mit NSTEMI, welche einer Koronarintervention erhielten.

Als Ergebnis der bei allen Patienten (n=636) durchgeführten Koronarangiographie wurde bei 20% eine stenosierende koronare Herzerkrankung ausgeschlossen („ACSOS“-Gruppe; n=127), während bei den verbleibenden 80% der Patienten eine signifikante Koronarstenose > 50% angiographisch gesichert wurde („NSTEMI mit PCI“-Gruppe; n=509).

In der Literatur gibt es unterschiedliche Zahlenangaben mit großer Streubreite bezüglich des Anteils der Patienten, bei denen im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms eine stenosierende koronare Herzerkrankung angiographisch ausgeschlossen wurde.

Ong et al. berichten im Rahmen der CASPAR-Studie von einem Anteil bis zu 30%¹⁶⁴. Wesentlich geringere Zahlen wurden in Arbeiten von Roe et al. (12%)¹⁸⁷ und Upasani et al. (10%)²²⁰ angegeben. Auch die 2006 von Patel et al. im

Rahmen der CRUSADE-Initiative gewonnenen Daten zeigten einen Anteil von nur 9%¹⁶⁵.

Im Vergleich zu den in der Literatur gefundenen Angaben lag der Anteil an Patienten, welche im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms keine signifikanten Koronarstenosen aufwiesen, in der eigenen Arbeit mit 20% in der Mitte der Streubreite.

6.2 Spezielle Befunde in der ACSOS-Gruppe

6.2.1 Tako-Tsubo-Kardiomyopathie

Die Tako-Tsubo-Kardiomyopathie (TTK) stellt eine wichtige Differentialdiagnose des akuten Koronarsyndroms dar. Sie ist durch eine transiente, vornehmlich linksventrikuläre Dysfunktion charakterisiert.

Die differentialdiagnostische Abgrenzung von einem akuten Koronarsyndrom erfolgt durch eine Koronarangiographie mit Ventrikulographie. Bei Nachweis einer passageren apikalen und/oder mittventrikulären Akinesie des linken Ventrikels, die nicht durch eine Perfusionsminderung eines Koronargefäßes zu begründen ist, geht man von einer Tako-Tsubo-Kardiomyopathie aus. Typischerweise ist eine basale Hyperkontraktion feststellbar.

Diese klinisch als akuter Myokardinfarkt imponierende Erkrankung geht mit akutem Brustschmerz, spezifischer EKG-Veränderungen und/oder Anstieg der myokardialen Marker im Blut einher^{127, 218, 226}. Vor allem Frauen sind betroffen^{34, 70, 84, 102}.

Im nationalen Register der Arbeitsgemeinschaft leitender Kardiologischer Krankenhausärzte Deutschlands (ALKK) wird durch rückblickende Analysen die Häufigkeit der Tako Tsubo-Kardiomyopathie auf 2,5% aller Patienten mit akutem Koronarsyndrom geschätzt. Es konnte gezeigt werden, dass 91% der Patienten mit einer TTK Frauen sind¹⁹⁷.

In einer Arbeit von v. Korn et al. wurde durch retrospektive Analyse von insgesamt 26593 Patienten, welche eine Koronarangiographie erhielten, bei 0,08% eine Tako-Tsubo-Kardiomyopathie festgestellt. Hierbei wurden auch rein diagnostische Indikationen zur Koronarangiographie ohne Hintergrund eines akuten Koronarsyndroms mit in die Analyse eingeschlossen. Bei Nachweis einer TTK war der Anteil von Frauen mit 90,5% ebenfalls hoch²²⁶.

In einer von El Mahmoud et al. im Jahr 2008 veröffentlichten Studie konnte bei 0,8% aller Patienten mit akutem Koronarsyndrom eine Tako-Tsubo-Kardiomyopathie nachgewiesen werden. Der Anteil einer TTK bei klinischem Bild eines akuten Koronarsyndroms und angiographischem Ausschluss von Koronarstenosen lag bei 5%⁶².

In einer anderen Publikation von Pilliere et al. lag die Prävalenz für eine TTK bei 0,7%¹⁶⁶.

Die eigenen Ergebnisse decken sich mit den in der Literatur beschriebenen Häufigkeiten. So konnten in der eigenen Arbeit 10 Patienten mit einer Tako-Tsubo-Kardiomyopathie identifiziert werden. Das entsprach einem Anteil von 1,5% aus dem Gesamtkollektiv und 7,9% aus der ACSOS-Gruppe. Der Anteil der Frauen lag jedoch mit 60% (n=6) unter den oben genannten Daten aus der Literatur. Das ist am ehesten durch die geringere eigene Patientenzahl im Vergleich zu den großen Registern zu erklären.

6.2.2 Myokarditis

Die Myokarditis stellt eine weitere wichtige Differentialdiagnose zum akuten Koronarsyndrom dar. Insbesondere die akuten Verlaufsformen der viralen Myokarditis können das klinische Bild eines akuten Koronarsyndroms vortäuschen. Neben thorakaler Schmerzen kann es zu ST-Strecken-Veränderungen im EKG, zu ventrikulären als auch supraventrikulären Rhythmusstörungen und/oder zur Erhöhung myokardialer Marker im Blut kommen^{130, 192, 204}. Fulminante Verläufe bis zu plötzlichem Herztod sind möglich^{147, 216}.

Da ein Großteil der Myokarditiden asymptomatisch oder klinisch unspezifisch verläuft, gibt es keine verlässlichen epidemiologischen Daten. In der Literatur gibt es bezüglich der Häufigkeit sehr unterschiedliche Angaben. So konnten Felker et al in einer größeren Studie bei 9% aller Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie (DCM) histologische Zeichen einer Myokarditis⁷⁴ finden. In einer anderen Arbeit lag die Häufigkeit diesbezüglich sogar bei ca. 40%²¹². Zwei prospektive Studien mit post mortem erhobenen Daten konnten bei jungen Erwachsenen mit plötzlichem Herztod in 8,6 bis 12% ursächlich eine Myokarditis nachweisen^{56, 69}.

Bei der eigenen differentialdiagnostischen Betrachtung der Patienten aus der „ACSOS“-Gruppe wurde bei 10 Patienten im Rahmen einer Kardio-MRT-Unter-

suchung durch Nachweis von „late enhancement“ der Verdacht auf das Vorliegen einer Myokarditis gestellt (7,9%).

Durch histologische, immunhistochemische und molekularbiologische Untersuchungen von Myokardbiopsaten dieser Patienten konnte in 9 Fällen eine virusinduzierte Myokarditis gesichert werden, wobei dieser Anteil 7,1% aller Patienten aus der „ACSOS“-Gruppe ausmachte. Dies entsprach einem Anteil von 1,4 % aus unserem Gesamtkollektiv.

6.2.3 Muskelbrücke

Als Muskelbrücken werden Muskelfasern bezeichnet, welche ein epikardiales Koronarsegment überbrücken und eine umschriebene systolische Kompressionen eines Koronargefäßabschnittes verursachen können.

In einem von Mohlenkamp et al. 2002 im Circulation veröffentlichten „Update on myocardial bridging“ wurde die koronarangiographische Prävalenz mit < 5% angegeben¹⁵². Hierbei wurden auch diagnostische Koronarangiographien ohne Hintergrund eines akuten Koronarsyndroms mit in die Daten einbezogen.

Im eigenen Patientenkollektiv konnte bei 5 Patienten eine Muskelbrücke nachgewiesen werden, was einem Anteil von 3,9% der ACSOS-Gruppe entsprach. Es konnte somit bestätigt werden, dass in seltenen Fällen Muskelbrücken das klinische Bild eines akuten Koronarsyndroms mit Troponin- und/oder CK-Erhöhung hervorrufen können.

6.2.4 Koronarspasmus

Wie Braunwald et al bereits 1981 feststellen konnten, haben Koronarspasmen eine Bedeutung bei der Entstehung von Myokardinfarkten²⁸. Einige Studien konnten zeigen, dass die Sterblichkeit der vasospastischen Angina vom Grad der nachgewiesenen koronaren Herzerkrankung abhängt^{14, 77}. Auch wenn der alleinige Koronarspasmus keine erhöhte Mortalität aufweist, handelt es sich doch um eine ernstzunehmende Differentialdiagnose des akuten Koronarsyndroms. Bei den eigenen Untersuchungen wurden in der ACSOS-Gruppe keine Koronarspasmen nachgewiesen. Hierbei muß jedoch kritisch angemerkt werden, dass keine routinemäßigen medikamentösen Provokationstests (siehe Kap. 2.2.8.3.) durchgeführt wurden. Es wurde lediglich auf iatrogene (katheterbedingte) Koronarspasmen geachtet, welche in 1-3% der Fälle im Katheterlabor

auftreten können¹³⁵. Insofern konnten bezüglich eines Koronarspasmus keine sicheren Daten zur näheren Charakterisierung der Patienten aus der „ACSOS“-Gruppe erhoben werden.

6.2.4 Koronarembolie

Koronarembolien stellen eine weitere seltene Ursache des akuten Koronarsyndroms dar. Dabei handelt es sich meistens um Thrombembolien (z.B. bei Endokarditis) oder seltener um arteriosklerotische Embolien^{65, 136, 219}.

In einer von Prizel et al bereits 1978 veröffentlichten Arbeit konnte anhand von Autopsiebefunden festgestellt werden, dass Patienten, welche an einer Koronarembolie verstorben waren, als Grunderkrankung in 40% der Fälle Klappenerkrankungen, in 29% eine Kardiomyopathie und in 24% chronisches Vorhofflimmern hatten. Nur in 33% der Fälle waren intramurale Thromben nachweisbar¹⁷³.

Die eigenen Untersuchungen erbrachten in der „ACSOS“-Gruppe keinen Koronarembolienachweis.

In Anbetracht des deutlichen Anteils von 24,4% an Patienten mit Vorhofflimmern in der „ACSOS“-Gruppe war ein Koronarembolienachweis im eigenen Patientenkollektiv zu vermuten. Jedoch auch eine wiederholte Ansicht der Angiographiefilme im Rahmen der Quantitativen Koronaranalyse (QCA) blieb unauffällig.

Insgesamt scheint der Anteil an Koronarembolien bei der Entstehung eines akuten Koronarsyndroms unterschätzt zu sein. Kleine Embolien könnten selbst dem erfahrenen Kollegen aufgrund technischer Limitationen (Auflösungsvermögen der Bildgebung) visuell entgehen. Weiterhin dürften sich kleinste Emboli bereits durch die präinterventionelle Verabreichung von Thrombozytenaggregationshemmern und/oder Antikoagulantien im Rahmen der medikamentösen Akutbehandlung aufgelöst haben.

6.3 Vergleich der „ACSOS“-Gruppe mit der „NSTEMI mit PCI“-Gruppe

6.3.1 Alter und Geschlecht

Bei der Analyse des Alters gab es zwischen der „ACSOS“-Gruppe und der „NSTEMI mit PCI“-Gruppe keine wesentlichen Unterschiede (66,4±11,5 vs. 65,9±11,1 Jahre; Mann-Whitney-U-Test: p=0,699).

Da das Alter zu den unbeeinflussbaren Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit gehört und mit zunehmendem Alter die Schwere und Häufigkeit der klinischen Manifestation ansteigt war zu erwarten, dass es sich bei den Patienten in der NSTEMI mit PCI-Gruppe um ein älteres Kollektiv im Vergleich zur ACSOS-Gruppe handeln könnte. Diese Vermutung konnte nicht bestätigt werden.

Insofern ist es uns bei Patienten mit dem klinischen Bild eines akuten Koronarsyndroms vorab nicht möglich, anhand des Alters eine Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Manifestation einer koronaren Herzerkrankung zu treffen.

Im Vergleich zur „ACSOS“-Gruppe war in der „NSTEMI mit PCI“-Gruppe der Anteil der männlichen Patienten signifikant höher (67,6% vs. 47,2%, Fisher-Test: $p < 0,001$).

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass Männer ein höheres Risiko für die Entstehung einer koronaren Herzerkrankung haben. Frauen weisen vor allem im geschlechtsreifen Alter ein geringeres Risiko auf, was am ehesten auf die Schutzwirkung durch weibliche Geschlechtshormone zurückzuführen ist. Der Einfluss der Hormone erklärt auch, warum sich die Erkrankungswahrscheinlichkeit der Frauen nach dem Klimakterium immer weiter der der Männer angleicht^{58, 126, 133, 183, 217}.

Die eigenen Daten konnten somit die Angaben aus der Literatur bestätigen.

Insofern liegt bei Männern die Wahrscheinlichkeit höher als bei Frauen (insbesondere bei Frauen vor dem Klimakterium), dass es sich bei akuten thorakalen Schmerzen mit Markererhöhung um eine Manifestation einer KHK handeln könnte.

Im Kollektiv der „ACSOS“-Gruppe gab es keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der Geschlechterverteilung (Männer 52,8% vs. Frauen 47,2)

6.3.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Diabetes mellitus ist bekanntlich ein wichtiger Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit⁵⁹. Etwa zwei Drittel aller Diabetiker versterben durch kardiale, insbesondere koronare Ereignisse⁹².

Der Anteil von Patienten mit Diabetes mellitus lag in der „NSTEMI mit PCI“-Gruppe mit 39,1% vs. 20,5% fast doppelt so hoch im Vergleich zur „ACSOS“-Gruppe ($p < 0,001$). Die eigenen Untersuchungen konnten somit die Literaturdaten bestätigen.

Insofern scheint bei Diabetikern, welche thorakale Beschwerden beklagen und eine Erhöhung infarktspezifischer Laborparameter aufweisen, die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer akuten Myokardischämie sehr hoch zu sein. Dieses Patientenkollektiv sollte aufgrund der hohen Risikokonstellation bezüglich einer KHK einer raschen Koronarangiographie zugeführt werden.

Die **arterielle Hypertonie** hat bei steigender Prävalenz und aufgrund der Demographie in den Industrienationen und Schwellenländern zunehmende Bedeutung in der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen erlangt.

In zahlreichen Studien konnte die arterielle Hypertonie als ein bedeutsamer Risikofaktor für den Myokardinfarkt und plötzlichen Herztod sowie die Entwicklung einer Herzinsuffizienz nachgewiesen werden^{3, 60, 149, 175, 243}.

In Kenntnis der Datenlage aus der Literatur war zu vermuten, dass der überwiegende Anteil der Patienten mit arterieller Hypertonie in der „NSTEMI-mit PCI“-Gruppe zu finden sein müsste. Diese Vermutung konnte durch die eigenen Daten bestätigt werden. Im Vergleich zur „ACSOS“-Gruppe war in der „NSTEMI mit PCI“-Gruppe ein deutlich höherer Anteil an Patienten mit arterieller Hypertonie auffällig (89,1% vs. 69,3%; $p < 0,001$).

Wie bei den Diabetikern ist auch bei Patienten mit arterieller Hypertonie und troponin-positiven thorakalen Beschwerden differentialdiagnostisch vordergründig von einer akuten Myokardischämie auszugehen und eine rasche Koronar-diagnostik anzustreben.

Zahlreiche Studien konnten belegen, dass Senkungen des Gesamt- und des LDL-Cholesterins sowie der Triglyzeride im Rahmen der Primärprävention eine Reduktion koronarer Ereignisse sowie der Mortalität bewirkten^{57, 193, 202}. Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei Sekundärpräventionsstudien gewonnen, wobei insbesondere auch eine Anhebung des HDL-Cholesterins prognostisch günstig ist³.

Insofern handelt es sich bei den Patienten mit einer **Hyperlipidämie** um ein Kollektiv, welches ein hohes Risiko für die klinische Manifestation einer koronaren Herzkrankheit hat²⁴³.

Bei der eigenen Betrachtung lag der Anteil der Patienten mit Nachweis einer Hyperlipidämie in der „ACSOS“-Gruppe im Vergleich zur „NSTEMI“-Gruppe ca. ein Drittel niedriger (43,3% vs. 61,1%). Dieser Unterschied war signifikant ($p < 0,001$). Der hohe Anteil der Patienten mit Hyperlipidämie in der „NSTEMI mit PCI“-Gruppe konnte somit die Literaturdaten bestätigen.

Der **Nikotinkonsum** ist ein sehr weit verbreiteter kardiovaskulärer Risikofaktor mit einer Prävalenz von etwa 30 Prozent in den Industrieländern bezogen auf die Gesamtpopulation. Das Risiko für die Entstehung einer koronaren Herzkrankheit nimmt mit steigendem Nikotinkonsum sowohl bei Männern als auch bei Frauen zu⁵⁹.

Untersuchungen haben gezeigt, dass Nikotin durch oxydativen Stress infolge Bildung freier Radikale und Reduktion der NO-Bioverfügbarkeit sowie eine Steigerung der Lipidperoxydation eine entscheidende Rolle bei der klinischen Manifestation arteriosklerotischer Plaques hat. Nikotin steigert die Leukozyten- und Thrombozytenaktivität und unterstützt lokale und systemische inflammatorische Prozesse⁸⁰.

Bei den eigenen Untersuchungen gab es hinsichtlich des Nikotinkonsums keine wesentlichen Unterschiede zwischen der „ACSOS“-Gruppe und der „NSTEMI mit PCI“-Gruppe (25,25 vs. 22,7%; $p = 0,75$). Insofern besteht hier ein Unterschied zu den anderen klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Hyperlipidämie.

Eine inflammatorische kardiotope Wirkung des Nikotins, welche über die oben beschriebene Bildung atherosklerotischer Plaques hinausgeht, ist zu vermuten.

Einschränkend ist anzumerken, dass bei der retrospektiven Analyse der Krankenakten die Anamneseerhebung keine Unterscheidung zwischen starkem und gelegentlichem Nikotinkonsum ermöglichte. Ebenfalls waren die Dauer des Nikotinkonsums und auch ein Ex-Nikotinkonsum nur unzureichend dokumentiert. Auch der Wahrheitsgehalt der Patientenangaben muss hier kritisch diskutiert werden. Insofern dürfte auch im eigenen Patientenkollektiv der Raucheranteil generell höher als 25 % liegen.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die eigene Datenlage die Angaben aus der Literatur bezüglich der Bedeutung der kardiovaskulären Risikofaktoren Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Hyperlipidämie bestätigen konnte. Beim Nikotinkonsum zeigten die eigenen Ergebnisse eine homogene Verteilung zwischen der „ACSOS“ und der „NSTEMI mit PCI“-Gruppe.

Auch wenn es teilweise deutliche Unterschiede zwischen den untersuchten Patientengruppen gab, ist jedoch eine sichere differentialdiagnostische Vorhersage zur Eingruppierung anhand der oben genannten Risikofaktoren nicht möglich.

6.3.3 Angina pectoris

Die Angina pectoris ist durch Schmerzen, Druckgefühl, Engegefühl oder Ziehen in Brust, Armen, Kiefer, Schulter oder Rücken charakterisiert. Neben der Einteilung des Schweregrades der instabilen Angina pectoris nach Braunwald²⁹ hat sich im klinischen Alltag die CCS-Klassifikation (Richtlinien der Canadian Cardiovascular Society) etabliert. Die CCS-Klassifikation dient zur Risikoabschätzung bezüglich eines akuten Myokardinfarktes. Daraus resultiert, dass sich die Indikationen zum Monitoring und zur Therapieentscheidung in Abhängigkeit der CCS-Klassen deutlich ändern. Die Angina pectoris ist ein klinisches Symptom, das bei der Mehrheit der Patienten einen deutlichen Zusammenhang zum Bestehen und zur Ausprägung einer KHK hat. Durch die heterogenen Kollektive in den Studien, die sich oftmals durch den Anteil an Patienten mit fortgeschrittenen Begleiterkrankungen unterscheiden, entstehen sehr unterschiedliche Ausprägungen an klinischer Symptomatik. Aus dem klinischen Alltag ist bekannt, dass insbesondere bei Diabetikern die pectanginösen Beschwerden häufig atypisch erscheinen bzw. völlig fehlen können. Ursächlich hierbei ist die Ausbildung einer diabetischen Polyneuropathie, welche insbesondere im fortgeschrittenen Krankheitsstadium eine Änderung des Schmerzempfindens bewirken kann^{245, 246}. Dadurch gestaltet sich vor allem bei Diabetikern die differentialdiagnostische Abklärung thorakaler Beschwerden oftmals schwierig. Die Inzidenzrate so genannter „stummer Ischämien“ liegt bei Diabetikern bei 6,4-22 %. Aber auch nicht-diabetische Patienten zeigen in 2,5-11% stumme Ischämien²⁴⁴.

In den eigenen Daten war der Anteil schwerer Angina pectoris-Anfälle (CCS III/IV) in der „ACSOS“-Gruppe annähernd doppelt so hoch wie in der „NSTEMI mit PCI“-Gruppe (76,4% vs. 40,2%). Dieser Unterschied war hochsignifikant ($p < 0,001$).

Insofern scheinen die nicht-ischämisch bedingten troponinpositiven kardialen Erkrankungen im Vergleich zu den Myokardinfarkten möglicherweise stärkere thorakale Schmerzen zu verursachen.

6.3.4 Herzenzyme

Troponin T und I werden exklusiv in Myozyten exprimiert und sind hochspezifisch für die Diagnostik einer myokardialen Schädigung. Nach einem ischämischen Ereignis ist in 3-6 Stunden mit einem Anstieg im peripheren Blut zu rechnen. Damit hat sich die Bestimmung von Troponin T oder I zum Vorteil gegenüber den herkömmlichen Herzenzymen CK und CK/MB entwickelt⁷.

Eine Anzahl von Studien konnte die Effektivität von kardialem Troponin T und Troponin I zur Risikoevaluierung im klinischen Alltag zeigen. Klootwijk und Hamm zeigten 1999 in einer Zusammenstellung mehrerer Studien eine 30-Tages-Ereignisrate (Tod oder Infarkt) zwischen 11% und 33% bei Patienten mit positivem Troponintest¹²¹. In einer Subanalyse der FRISC-Studie konnte der prognostische Wert des maximalen Troponispiegels über 5 Monate nachgewiesen werden. Das Fehlen eines erhöhten kardialen Troponins zeigte (auch bei erhöhter CK) ein niedriges prognostisches Risiko¹³⁸.

Für Troponin I wurde in den bisher durchgeführten Studien eine kardiale Spezifität von 100 % beschrieben, da es bei Troponin I im Gegensatz zu Troponin T zu keinen falsch-positiven Ergebnisse bei Patienten mit Skelettmuskelschäden bzw. Niereninsuffizienz kam^{8, 96}.

Im Rahmen der Charakterisierung unserer Patientenkollektive bezüglich der Herzenzymerhöhung wurden die Maximalwerte für Troponin I (ng/ml), CK ($\mu\text{mol/l}$) und CK-MB (%) gemessen und verglichen. Auffällig war in beiden Gruppen eine große Streubreite einzelner Werte beim Troponin I und bei der CK-Bestimmung. Insgesamt gab es jedoch bei allen drei Parametern keine signifikanten Unterschiede zwischen der „ACSOS“-Gruppe und der „NSTEMI mit PCI“-Gruppe. Wie in den Boxplots der Abbildung 5.3.4.1.c ersichtlich, gab es in beiden Gruppen im Einzelfall sehr hohe Troponinerhöhungen bis nahezu 100 ng/ml, während der überwiegende Anteil beiderseits jedoch nur leicht erhöht zwischen 2-3 ng/ml lag. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen („ACSOS“ vs. „NSTEMI mit PCI“ bei Troponin I: $11,8 \pm 30,2$ vs. $9,7 \pm 22,5$ ng/ml;

bei CKmax: $6,1 \pm 8,8$ $\mu\text{mol/l}$ vs. $7,1 \pm 10,8$ $\mu\text{mol/l}$; bei CK-MB: $7 \pm 4,8$ vs. $2,5 \pm 4,3$ %).

Die eigenen Ergebnisse konnten zeigen, dass die Bestimmung der Marker Troponin I, CK und CK-MB bei der Abgrenzung eines NSTEMI von einem akuten Koronarsyndrom ohne signifikante Stenosen keine differentialdiagnostische Aussagekraft haben. Zu diesem Ergebnis ist man auch bei der großen amerikanischen Multicenter-Studie im Rahmen der CRUSADE-Initiative gekommen¹⁶⁵.

Neuere Untersuchungen haben die Bedeutung von hoch-sensitivem kardialen Troponin T (hs cTNT) bei der frühen Erkennung eines NSTEMI aufgezeigt⁸⁵. Ob sich diesbezüglich weitere Möglichkeiten zum Beispiel bei der Erkennung inflammatorischer kardialer Prozesse ergeben, bleibt weiteren Studienergebnissen vorbehalten.

6.3.5 C-reaktives Protein

Der am besten untersuchte inflammatorische Marker ist das C-reaktive Protein (CRP). Es ist ein Akute-Phase-Protein und spielt bei entzündlichen Prozessen eine bedeutende Rolle. CRP wird zum überwiegenden Teil in der Leber synthetisiert und freigesetzt, zu einem geringen Anteil jedoch auch aus glatten Muskelzellen der Koronargefäße und ist in atherosklerotischen Plaques nachweisbar^{35, 110}. Aktuelle Studienergebnisse konnten nachweisen, dass CRP eine aktive Rolle bei der Atherosklerose spielt und sowohl die entzündliche Reaktion als auch die Plaqueprogression fördert²¹⁴.

Die eigenen Ergebnisse zeigten zwar in mehreren Einzelfällen der „NSTEMI mit PCI“-Gruppe relativ hohe CRP-Werte. Bei der Betrachtung der Mittel- und Medianwerte bestand jedoch ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit höheren CRP-Werten in der „ACSOS“-Gruppe. (ACSOS vs. NSTEMI mit PCI: $21,9 \pm 34,2$ vs. $16,3 \pm 33,5$ mg/l). Dies lässt eine größere inflammatorische Aktivität in dem sehr heterogenen Kollektiv der ACSOS-Gruppe vermuten.

6.3.6 Ruhe-EKG-Analyse

6.3.6.1 ST-Strecken-Veränderungen

Das 12-Kanal-EKG gehört zur sofortigen Standarduntersuchung bei Patienten mit thorakalen Schmerzen und Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom. Dabei werden insbesondere ST-Strecken-Veränderungen analysiert.

Die EKG-Diagnostik ist beim akuten Koronarsyndrom jedoch nicht immer eindeutig. In der TIMI III-Studie z.B. hatten lediglich 10 Prozent aller Patienten mit akutem Koronarsyndrom eine ST-Streckenhebung^{41, 121}.

Somit können EKGs zum Aufnahmezeitpunkt völlig normal sein oder unspezifische Veränderungen aufweisen.

Entsprechend der Einschlusskriterien wurden Patienten mit einer ST-Strecken-Erhöhung oder eines Linksschenkelblocks sowie Herzschrittmacher-Patienten nicht in die weiteren Analysen einbezogen.

Bei der Auswertung der eigenen Patientenkollektive erfolgte ein systematischer Vergleich der „ACSOS“- mit der „NSTEMI mit PCI“-Gruppe hinsichtlich des Nachweises von **ST-Strecken-Senkungen, pathologischer Q-Zacken** und/oder **T-Negativierungen**.

Bezüglich des Nachweises von ST-Strecken-Senkungen und pathologischen Q-Zacken gab es zwar tendenzielle, aber keine signifikanten Unterschiede zwischen der „ACSOS“- und der „NSTEMI mit PCI“-Gruppe (21,3% vs. 15,5% bzw. 11,0% vs. 5,3%). Hochsignifikant waren jedoch die Unterschiede beim Nachweis von T-Negativierungen (53,5% vs. 40,6%;).

Insgesamt ist festzustellen, dass es sich bei der eigenen Analyse der Endstreckenveränderungen im Ruhe-EKG um sehr variable Repolarisationsstörungen handelt, welche keine sicheren pathognomonischen Aussagen erlauben. Auch der höhere Anteil an T-Negativierungen in der „ACSOS“-Gruppe besitzt nur eine sehr begrenzte Vorhersagekraft. Die eigenen Untersuchungen zeigten, dass es sich um ein sehr heterogenes Patientenkollektiv handelt. In der Literatur finden sich T-Negativierungen u.a. bei Patienten mit Myokarditis¹⁹⁶, Perikarditis²⁰⁷, Linksherzhypertrophie¹¹² und pulmonaler Hypertonie⁷⁵, weiterhin aber auch bei Herzgesunden¹⁹⁶.

Hinsichtlich der ST-Strecken-Senkung als häufiger Indikator für das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit war entgegen der eigenen Vermutung der Anteil in der „NSTEMI mit PCI“-Gruppe vergleichsweise geringer ausgefallen.

Kritisch ist anzumerken, dass bei den eigenen Analysen keine Differenzierung zwischen terminaler und präterminaler T-Negativierung erfolgte. Auch die ST-Strecken-Senkung wurde nicht zwischen horizontal, ascendierend oder descendierend unterschieden.

6.3.6.2 Vorhofflimmern

Bei der Ruhe-EKG-Analyse wurde auf das Vorhandensein von Vorhofflimmern geachtet. Dabei wurde nicht zwischen paroxysmalem, persistierendem oder chronischem Vorhofflimmern unterschieden.

Der Anteil von Patienten mit Vorhofflimmern lag in der „ACSOS“-Gruppe mit 24,4% mehr als doppelt so hoch im Vergleich zur „NSTEMI mit PCI“-Gruppe (10,8%). Dieser Unterschied war hochsignifikant.

Aus der Literatur ist bekannt, dass das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung das Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern verdoppelt ³⁶.

Die Genese des Vorhofflimmerns ist jedoch multifaktoriell. Auch Klappenerkrankungen, Stoffwechselerkrankungen, Entgleisungen im Elektrolythaushalt, Myokarditiden und Folgezustände nach herzchirurgischen Eingriffen sind mit dem Auftreten von Vorhofflimmern signifikant vergesellschaftet ¹¹⁸. Als häufigste Herzrhythmusstörung überhaupt kommt es im Alter zum Anstieg der Inzidenz und auch der Prävalenz des Vorhofflimmerns. Es wird bei ca. 15 % der Fälle als idiopathische Form (lone atrial fibrillation) bei Herzgesunden gefunden ¹¹⁷.

Diese Erkenntnisse und auch die eigenen Ergebnisse unterstreichen, dass das Vorhofflimmern nicht pathognomonisch für eine bestimmte kardiale Erkrankung ist. Beachtenswert ist bei den eigenen Analysen der deutlich höhere Anteil von Vorhofflimmern in der „ACSOS“-Gruppe.

6.3.8 Lävokardiographiebefund

Die bei allen Patienten durchgeführte Lävokardiographie erfolgte zur Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF). Weiterhin wurde untersucht, ob regionale Wandbewegungsstörungen nachweisbar sind.

Bezüglich der linksventrikulären Ejektionsfraktion gab es keine wesentlichen Unterschiede zwischen den betrachteten Gruppen „ACSOS“ vs. „NSTEMI mit PCI“ ($56,6 \pm 14,5$ % vs. $57,7 \pm 11,8$ %). Insofern scheint bei Patienten mit troponinpositivem ACS eine vorab durchzuführende Echokardiographie als nicht-invasives Verfahren der EF-Bestimmung bei der Entscheidung zur raschen Koronarangiographie nicht wegweisend zu sein.

Bei der Betrachtung regionaler Wandbewegungsstörungen konnten diese signifikant vermehrt in der „NSTEMI mit PCI“-Gruppe nachgewiesen werden ($75,2$ % vs. $47,2$ %).

Hier ist anzumerken, dass durch einen schnellen echokardiographischen Nachweis regionaler Wandbewegungsstörungen der Verdacht auf das Vorliegen einer akuten Koronarischämie mit Indikation zur raschen Koronarangiographie geäußert werden kann. Insbesondere durch den Einsatz des Gewebedopplers als modernes echokardiographisches Verfahren besteht die Möglichkeit, frühzeitig regionale Wandbewegungsstörungen zu erkennen ¹²⁰.

6.3.9 Follow-up

Die Follow-up-Daten wurden anhand der Patientenakte sowie durch standardisierte Telefonate mit dem Patienten und / oder dem behandelnden Hausarzt erhoben.

Hinsichtlich des Follow-up-Zeitraumes gab es zwischen den betrachteten Gruppen „ACSOS“ und „NSTEMI mit PCI“ keine wesentlichen Unterschiede ($12,2 \pm 9,1$ vs. $11,1 \pm 8,9$ Monate; $p=0,28$).

Bei der Verlaufsbeobachtung standen die klinischen Parameter Angina pectoris, Myokardinfarkt und Tod im Vordergrund. Weiterhin erfolgte eine Erfassung der Rehospitalisierungsrate aus kardialer Ursache.

Schwere pectanginöse Anfälle (CCS III/IV) wurden im Verlauf häufiger von Patienten aus der „NSTEMI“-Gruppe beklagt; der Vergleich zu Patienten aus der „ACSOS“-Gruppe erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ($8,5$ % vs. $3,4$ %; $p=0,07$). Hier ist interessant, dass der initiale Anteil schwerer Angina pectoris-Anfälle in der „ACSOS“-Gruppe annähernd doppelt so hoch wie in der „NSTEMI mit PCI“-Gruppe war ($76,4$ % vs. $40,2$ %).

Diese Tatsache unterstreicht, dass der akute Thoraxschmerz als eigentliches Leitsymptom des akuten Koronarsyndroms eine unterschiedliche Ätiologie hat.

Auch die Intensität der Beschwerden lässt keinen Rückschluss auf die Genese zu. Die eigenen Daten konnten bestätigen, dass es sich bei der koronaren Herzerkrankung um ein chronisch progredientes Krankheitsbild handelt, welches im klinischen Verlauf häufig von pectanginösen Beschwerden begleitet wird ⁹⁵.

Bei den Patienten aus der „ACSOS“-Gruppe scheint es diesbezüglich eher zu einer restitutio ad integrum zu kommen, wie es in überwiegender Weise bei der Tako-Tsubo-Kardiomyopathie und den häufigsten Verlaufsformen der akuten Virusmyokarditis der Fall ist ^{147, 197}.

Heidenreich et al (2001) haben in einer retrospektiven Analyse von insgesamt 11.963 Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung nachweisen können, dass Patienten mit einer Troponin-Erhöhung eine signifikant höhere Mortalität im Vergleich zum Kollektiv mit negativem Troponintest aufweisen ¹⁰⁰. Untersuchungen von Dokainish et al. (2005) haben ergeben, dass auch Patienten ohne angiographischem Nachweis signifikanter Stenosen bei Troponin-Erhöhung ein erhöhtes Risiko für Mortalität und Myokardinfarkt haben ⁵⁵.

Die im Rahmen der CRUSADE-Initiative von Patel et al 2006 veröffentlichten Daten konnten zeigen, dass Patienten mit NSTEMI eine schlechtere Prognose haben im Vergleich zu Patienten mit troponinpositivem ACS, welche angiographisch keine signifikanten Koronarstenosen aufwiesen ¹⁶⁵.

Die eigenen Ergebnisse konnten die o.g. Daten bestätigen. In der „NSTEMI mit PCI“-Gruppe waren hochsignifikant häufiger Myokardinfarkte und Rehospitalisierungen aus kardialer Ursache im Vergleich zur „ACSOS“-Gruppe nachweisbar (8,5% vs. 3,4% bzw. 70,3% vs. 6,1%).

Hinsichtlich der Todesrate gab es zwischen den betrachteten Gruppen keine wesentlichen Unterschiede (4,2% in der „ACSOS“-Gruppe vs. 4,9% in der „NSTEMI mit PCI“-Gruppe). Kritisch ist hier anzumerken, dass es sich um einen relativ kurzen Zeitraum der Verlaufsbeobachtung handelte (im Mittel ca. 11-12 Monate), sodass die Prognoseeinschätzung einen begrenzten Zeitraum umfasst. Bezüglich der Langzeitprognose ist anhand dieser Studie somit keine Aussage möglich.

7. Zusammenfassung

In den westlichen Industrieländern stellen kardiovaskuläre Erkrankungen und hierbei insbesondere der akute Myokardinfarkt eine häufige Ursache für Morbidität und Mortalität dar. Eine rasche Diagnose ist für die Prognose akuter Koronarsyndrome entscheidend, wobei eine Differentialdiagnose von Nicht-ST-Hebungsinfarkten und anderen Troponin-positiven Koronarsyndromen oftmals sehr schwierig ist.

Die vorliegende Arbeit charakterisiert in einer retrospektiven Analyse Patienten mit Troponin-positivem akuten Koronarsyndrom mit Ausschluss von signifikanten Koronarstenosen hinsichtlich klinischer, elektrokardiographischer und laborchemischer Parameter mit dem Versuch einer Prognoseeinschätzung. Dabei erfolgte ein Vergleich zu Patienten mit erfolgter perkutaner Koronarintervention im Rahmen eines Nicht-ST-Hebungsinfarktes. Es wurden insgesamt 1437 Patienten analysiert, welche im Zeitraum von Mai 2002 bis September 2005 in die Klinik für Kardiologie des Herzzentrums Bad Berka mit akutem Thoraxschmerz und einer Erhöhung von Troponin I eingewiesen wurden. Von diesem Patientenkollektiv erfüllten 636 Patienten zunächst die Kriterien eines Nicht-ST-Hebungsinfarktes. Innerhalb von 12 Stunden wurde bei allen Patienten eine Koronarangiographie durchgeführt, welche eine Einteilung des Kollektivs in zwei Gruppen ermöglichte:

- Patienten mit **a**kutem **C**oronars**s**yndrom **o**hne signifikante **S**tenosen ("ACSOS"; n=127)
- Patienten mit einer oder mehreren hämodynamisch relevanten Stenose(n), die einer **p**erkutanen **C**oronar**i**ntervention mit Stentimplantation unterzogen wurden ("NSTEMI mit PCI"; n=509)

Bei der Analyse der "ACSOS"- mit der "NSTEMI"-Gruppe gab es keine Unterschiede hinsichtlich des Alters (66,4 vs. 65,9 Jahre; p=0,69), des Nikotinkonsums (25,3 vs. 22,7%; p=0,75) und der linksventrikulären Ejektionsfraktion (56,6 vs. 57,7%; p=0,93). Auch beim Vergleich der Troponinwerte (11,8 vs. 9,7 ng/ml; p=0,95), der CKmax (6,1 vs. 7,1 µmol/l; p=0,78) sowie von CKMB (2,7 vs. 2,5%; p=0,76) waren keine signifikanten Unterschiede auffällig. ST-Strecken-Senkungen (21,3 vs. 15,5%; p=0,14) und Q-Zacken (11,0 vs. 5,3%; p=0,26) im Ruhe-EKG wurden tendenziell mehr in der "ACSOS"-Gruppe

festgestellt. Der vergleichsweise größere Anteil von T-Negativierungen in der "ACSOS"-Gruppe war hochsignifikant (53,5 vs. 40,6%; $p=0,009$). Auffällig waren die hochsignifikanten Unterschiede zugunsten der "ACSOS"-Gruppe bezüglich des Nachweises von Vorhofflimmern (24,4 vs. 10,8%; $p<0,001$) und der Schwere der initial beklagten pectanginösen Beschwerden (76,4 vs. 40,2%; $p<0,001$). Auch die CRP-Werte wurden in der "ACSOS"-Gruppe signifikant höher im Vergleich zur "NSTEMI"-Gruppe gemessen (21,9 vs. 16,3mg/l; $p=0,004$). Bei der Betrachtung der kardiovaskulären Risikofaktoren gab es im NSTEMI-Kollektiv hochsignifikant mehr Patienten mit Diabetes mellitus (39,1 vs. 20,5%; $p<0,001$), arterieller Hypertonie (89,1 vs. 69,3%; $p<0,001$) und Hyperlipidämie (61,1 vs. 43,3%; $p<0,001$). Auch regionale Wandbewegungsstörungen wurden hochsignifikant mehr bei den Patienten mit NSTEMI nachgewiesen (75,2 vs. 47,2%; $p<0,001$).

Die Tako-Tsubo-Kardiomyopathie und die virusinduzierte Myokarditis waren die häufigsten Krankheitsbilder in der "ACSOS"-Gruppe.

Im Follow-up gab es in der "NSTEMI"-Gruppe signifikant mehr Myokardreinfarkte (8,5 vs. 3,4%; $p=0,005$) und Rehospitalisierungen aus kardialer Ursache (70,3 vs. 6,1%; $p<0,001$). Keine Unterschiede gab es bei der Mortalität (4,2 vs. 4,9%; $p=1,0$).

Zusammenfassend ist anhand der eigenen Ergebnisse in Übereinstimmung mit den Daten aus der Literatur festzustellen, dass die Genese des akuten Thoraxschmerzes mit Troponinerhöhung bei Patienten ohne angiographischem Nachweis einer signifikanten Koronarstenose in den meisten Fällen unklar bleibt. Es konnte nachgewiesen werden, dass man anhand der Schwere des Angina-pectoris-Anfalles und der Höhe des Troponinwertes nicht automatisch auf das Vorliegen eines Myokardinfarktes schließen kann. Der Nachweis der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Hyperlipidämie machen einen Myokardinfarkt wahrscheinlicher, schließen aber eine andere Genese nicht aus.

Patienten mit durchgemachtem NSTEMI haben ein vergleichsweise höheres Risiko für das Auftreten eines Myokard-Reinfarktes und für Rehospitalisierungen aus kardialer Ursache. Der erhöhte Nachweis des C-reaktiven Proteins in der "ACSOS"-Gruppe lässt inflammatorische Prozesse vermuten.

Besonders hervorzuheben ist in den eigenen Ergebnissen der deutlich erhöhte Anteil von Patienten mit Vorhofflimmern in der "ACSOS"-Gruppe.

In einer zusammenfassenden Bewertung konnte diese Arbeit nachweisen, dass die im Klinikalltag verfügbaren nichtinvasiven Diagnostika keine sichere Unterscheidung zwischen einem NSTEMI und einem ACS ohne Nachweis von signifikanten Koronarstenosen ermöglichen. Es ist somit abschließend zu betonen, dass die Durchführung einer Koronarangiographie im Rahmen der Akutdiagnostik des akuten Koronarsyndroms weiterhin unverzichtbar ist.

8. Abstract

In the Western industrialized nations, cardiovascular disease, and in particular acute myocardial infarction, is a major cause of morbidity and mortality. Early diagnosis is critical for the prognosis of acute coronary syndromes, but it is often very difficult to make a differential diagnosis of non-ST elevation infarction and other coronary syndromes with elevated troponin levels.

This paper makes a retrospective analysis of patients suffering from acute coronary syndrome with elevated troponin levels, excluding significant coronary stenosis. Reference is made to clinical, electrocardiographic and laboratory parameters and an attempt at a prognosis is made. The research involved a comparison of patients who had received percutaneous coronary intervention due to a non-ST elevation infarction. A study was made of 1,437 patients who were admitted to the Cardiology Clinic in Bad Berka between May 2002 and September 2005 suffering from acute thoracic pain and elevated levels of troponin I. Of these, 636 patients fulfilled the initial criteria, in that they were suffering from a non-ST elevation infarction. A coronary angiography was carried out on each patient within 12 hours, after which the patients were divided into two groups:

- Patients with acute coronary syndrome without significant stenosis ("ACSOS"; n=127)
- Patients with one or more haemodynamically-relevant stenoses that were treated with a percutaneous coronary intervention with stent insertion ("NSTEMI with PCI"; n=509)

An analysis of the "ACSOS" and "NSTEMI" groups showed no differences due to age (66.4 vs. 65.9 years old; $p=0.69$), nicotine consumption (25.3 vs. 22.7%; $p=0.75$) and left ventricular ejection fraction (56.6 vs. 57.7%; $p=0.93$). There were also no significant differences when comparing levels of troponin (11.8 vs. 9.7 ng/ml; $p=0.95$), maximum CK (6.1 vs. 7.1 $\mu\text{mol/l}$; $p=0.78$) and CKMB (2.7 vs. 2.5%; $p=0.76$). ST segment depression (21.3 vs. 15.5%; $p=0.14$) and Q-waves (11.0 vs. 5.3%; $p=0.26$) during resting ECG were more prevalent in the "ACSOS" group. The comparatively higher amount of negative T-waves in the "ACSOS" group was highly significant (53.5 vs. 40.6%; $p=0.009$). Highly significant differences were noted in favour of the "ACSOS" group with regard to atrial fibrillation (24.4 vs. 10.8%; $p<0.001$) and the severity of the initial anginal pain (76.4 vs. 40.2%; $p<0.001$). CRP levels were also significantly higher in the "ACSOS" group than in the "NSTEMI" group (21.9 vs. 16.3 mg/l; $p=0.004$). With respect to cardiovascular risk factors, the NSTEMI group contained highly significantly more patients suffering from diabetes mellitus (39.1 vs. 20.5%; $p<0.001$), arterial hypertension (89.1 vs. 69.3%; $p<0.001$) and hyperlipidemia (61.1 vs. 43.3%; $p<0.001$). Regional wall motion abnormalities were also found to be highly significantly more than in patients with NSTEMI (75.2 vs. 47.2%; $p<0.001$).

Takotsubo cardiomyopathy and virus-induced myocarditis were the most common diseases in the "ACSOS" group.

Follow-up examinations showed that the "NSTEMI" group had significantly more myocardial reinfarctions (8.5 vs. 3.4%; $p=0.005$) and rehospitalisations due to cardiac conditions (70.3 vs. 6.1%; $p<0.001$). There was no difference in mortality (4.2 vs. 4.9%; $p=1.0$).

In summary, own research and data from previous studies show that the cause of thoracic pain with elevated troponin levels in patients without angiographic evidence of significant coronary stenosis remains unclear in most cases. It was demonstrated that it should not be automatically assumed that a myocardial infarction has taken place based on the severity of the angina attack and on the patient's troponin levels. Classic cardiovascular risk factors such as diabetes mellitus, arterial hypertension and hyperlipidemia increase the likelihood of myocardial infarction, but do not exclude the possibility of another cause.

Patients who have undergone NSTEMI have a relatively higher risk of myocardial reinfarction and of rehospitalisation due to cardiac conditions. The increased levels of C-reactive proteins in the "ACSOS" group suggest the presence of inflammatory processes. The considerably higher numbers of patients with atrial fibrillation in the "ACSOS" group should be particularly noted. In a final assessment, this paper showed how the non-invasive diagnostic procedures that are normally used in clinics are not able to clearly distinguish between an NSTEMI and an ACS without evidence of significant coronary stenosis. In conclusion, it should be stressed that it remains essential to continue carrying out coronary angiographies as part of the acute diagnosis of acute coronary syndrome.

9. Literaturverzeichnis

1. Abbasi F, Brown BW, Jr., Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM: Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;40(5):937-43
2. Achrafi H: Hypertrophic cardiomyopathy and myocardial bridging. *International journal of cardiology* 1992;37(1):111-2
3. ALLHAT: Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. *Jama* 2000;283(15):1967-75
4. Amoroso G, Battolla L, Gemignani C, Panconi M, Petronio AS, Rondine P, et al.: Myocardial bridging on left anterior descending coronary artery evaluated by multidetector computed tomography. *International journal of cardiology* 2004;95(2-3):335-7
5. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB: An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991;83(1):356-62
6. Ansell B: An evidence-based assessment of the NCEP (National Cholesterol Education Program). *JAMA* 282 1999:S.2051-7
7. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, et al.: Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine* 1996;335(18):1342-9
8. Apple FS, Maturen AJ, Mullins RE, Painter PC, Pessin-Minsley MS, Webster RA, et al.: Multicenter clinical and analytical evaluation of the AxSYM troponin-I immunoassay to assist in the diagnosis of myocardial infarction. *Clinical chemistry* 1999;45(2):206-12
9. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, Factor SM, Fallon JT, Fenoglio JJ, Jr., et al.: Myocarditis. A histopathologic definition and classification. *The American journal of cardiovascular pathology* 1987;1(1):3-14
10. Arjomand H, AlSalman J, Azain J, Amin D: Myocardial bridging of left circumflex coronary artery associated with acute myocardial infarction. *The Journal of invasive cardiology* 2000;12(8):431-4
11. Arntz H, Agrawal R, Wunderlich W, Schnitzer L, Stern R, Fischer F: Beneficial effects of pravastatin initiated immediately after coronary event. *The American journal of cardiology* 2000;86(12):1293-8
12. Ascher EK, Stauffer JC, Gaasch WH: Coronary artery spasm, cardiac arrest, transient electrocardiographic Q waves and stunned myocardium in cocaine-associated acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology* 1988;61(11):939-41
13. Assmann G, Cullen P, Schulte H: The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *European heart journal* 1998;19 Suppl A:A2-11
14. Auch-Schwelk W: [Coronary spasm--a clinically relevant problem?]. *Herz* 1998;23(2):106-15

15. Bakker AJ, Koelemay MJ, Gorgels JP, van Vlies B, Smits R, Tijssen JG, et al.: Troponin T and myoglobin at admission: value of early diagnosis of acute myocardial infarction. *European heart journal* 1994;15(1):45-53
16. Barter PJ, Rye KA: High density lipoproteins and coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1996;121(1):1-12
17. Bashour TT, Espinosa E, Blumenthal J, Wong T, Mason DT: Myocardial infarction caused by coronary artery myocardial bridge. *American heart journal* 1997;133(4):473-7
18. Berg K: Risk factor variability and coronary heart disease. *Acta geneticae medicae et gemellologiae* 1990;39(1):15-24
19. Bertrand ME, Lablanche JM, Tilmant PY: Use of provocative testing in angina pectoris. *Herz* 1980;5(2):65-71
20. Bertrand ME, LaBlanche JM, Tilmant PY, Thieuleux FA, Delforge MR, Carre AG, et al.: Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography. *Circulation* 1982;65(7):1299-306
21. Bhayana V, Gougoulis T, Cohoe S, Henderson AR: Discordance between results for serum troponin T and troponin I in renal disease. *Clinical chemistry* 1995;41(2):312-7
22. Binet JP, Planche C, Leriche H, Raza A, Kone A, Piot C, et al.: [Myocardial bridge compressing the anterior inter-ventricular artery. Apropos of a successfully operated case]. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux* 1975;68(1):85-90
23. Black S: A case of angina pectoris with a dissection. *Mem Med Soc Lond* 1805;6:41
24. Blake GJ, Ridker PM: C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *Journal of the American College of Cardiology* 2003;41(4 Suppl S):37S-42S
25. Blom DJ, Byrnes P, Jones S, Marais AD: Dysbetalipoproteinaemia--clinical and pathophysiological features. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde* 2002;92(11):892-7
26. Bodor GS, Survant L, Voss EM, Smith S, Porterfield D, Apple FS: Cardiac troponin T composition in normal and regenerating human skeletal muscle. *Clinical chemistry* 1997;43(3):476-84
27. Bory M: [Provocation tests in coronary artery spasm]. *Presse Med* 1987;16(3):99-102
28. Braunwald E: Coronary artery spasm as a cause of myocardial ischemia. *The Journal of laboratory and clinical medicine* 1981;97(3):299-312
29. Braunwald E: Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989;80(2):410-4
30. Breslow JL: Genetic markers for coronary heart disease. *Clinical cardiology* 2001;24(7 Suppl):II-14-7
31. Bruckenberg E: 22. Herzbericht 2009. Eigenverlag 2009
32. Bruckenberg E: 23. Herzbericht 2010. Eigenverlag 2010
33. Brush JE, Jr., Brand DA, Acampora D, Chalmer B, Wackers FJ: Use of the initial electrocardiogram to predict in-hospital complications of acute

- myocardial infarction. *The New England journal of medicine* 1985;312(18):1137-41
34. Buchholz S, Rudan G: Tako-tsubo syndrome on the rise: a review of the current literature. *Postgraduate medical journal* 2007;83(978):261-4
 35. Calabro P, Willerson JT, Yeh ET: Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation* 2003;108(16):1930-2
 36. Camm AJ, Obel OA: Epidemiology and mechanism of atrial fibrillation and atrial flutter. *The American journal of cardiology* 1996;78(8A):3-11
 37. Castelli WP: Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *The American journal of medicine* 1984;76(2A):4-12
 38. Cattaneo M: Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis. *Thrombosis and haemostasis* 1999;81(2):165-76
 39. Cesaroni G, Forastiere F, Agabiti N, Valente P, Zuccaro P, Perucci CA: Effect of the Italian smoking ban on population rates of acute coronary events. *Circulation* 2008;117(9):1183-8
 40. Chahine RA, Raizner AE, Ishimori T, Luchi RJ, McIntosh HD: The incidence and clinical implications of coronary artery spasm. *Circulation* 1975;52(6):972-8
 41. Chapman MJ, Huby T, Nigon F, Thillet J: Lipoprotein (a): implication in atherothrombosis. *Atherosclerosis* 1994;110 Suppl:S69-75
 42. Citro R, Previtali M, Bovelli D, Vriza O, Astarita C, Patella MM, et al.: Chronobiological patterns of onset of Tako-Tsubo cardiomyopathy: a multicenter Italian study. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;54(2):180-1
 43. Colditz GA, Rimm EB, Giovannucci E, Stampfer MJ, Rosner B, Willett WC: A prospective study of parental history of myocardial infarction and coronary artery disease in men. *The American journal of cardiology* 1991;67(11):933-8
 44. Collaboration: The emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010;375:132-40
 45. Come PC: Coronary arterial spasm. *The Journal of family practice* 1982;14(1):119-9
 46. Cottin Y, Laurent G, Gabrielle F, Andre F, Baudoin N, Blettery B, et al.: Acute myocardial infarction related to myocardial bridging. *European heart journal* 1995;16(12):2002-3
 47. Cutler D, Wallace JM: Myocardial bridging in a young patient with sudden death. *Clinical cardiology* 1997;20(6):581-3
 48. de Zwaan C, Wellens HJ: Left ventricular aneurysm subsequent to cleavage of myocardial bridging of a coronary artery. *Journal of the American College of Cardiology* 1984;3(5):1345-8
 49. den Dulk K, Brugada P, Braat S, Heddle B, Wellens HJ: Myocardial bridging as a cause of paroxysmal atrioventricular block. *Journal of the American College of Cardiology* 1983;1(3):965-9
 50. Descamps OS, Gilbeau JP, Luwaert R, Heller FR: Impact of genetic defects on coronary atherosclerosis in patients suspected of having

- familial hypercholesterolaemia. *European journal of clinical investigation* 2003;33(1):1-9
51. DGK: Comments on the EHS/ESC 2007 guidelines for management of arterial hypertension. *Kardiologie* 2008 2008:S.108-11
 52. DGK: Leitlinie "Koronare Herzkrankheit/Angina pectoris". *Zeitschrift für Kardiologie*, Band 92, Heft 6 2003:S. 502-3
 53. Dietze G, Bunse M, Jung W, Erckelens F: Pathogenesis of coronary disease. *Zeitschrift für Kardiologie* 2000;89(Suppl 7):7-10
 54. Doi YL, Yamada M, Hamashige N, Yonezawa Y, Odawara H, Ozawa T: Myocardial bridging of the left anterior descending coronary artery without relation to the site of hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. *European heart journal* 1987;8(7):793-5
 55. Dokainish H, Pillai M, Murphy SA, DiBattiste PM, Schweiger MJ, Lotfi A, et al.: Prognostic implications of elevated troponin in patients with suspected acute coronary syndrome but no critical epicardial coronary disease: a TACTICS-TIMI-18 substudy. *Journal of the American College of Cardiology* 2005;45(1):19-24
 56. Doolan A, Langlois N, Semsarian C: Causes of sudden cardiac death in young Australians. *The Medical journal of Australia* 2004;180(3):110-2
 57. Downs J: Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. *JAMA* 279 1998:S.1615
 58. Duarte R, Castela S, dos Reis RP, Longo S, Cardim N, Candido A, et al.: Risk factors and clinical angiographical characteristics of myocardial infarction in women. *Rev Port Cardiol* 2002;21(10):1145-52
 59. Dunlay SM: Risk factors for heart failure: a population-based case-control study. *Am J Med* 122 2009:1023-8
 60. Dunlay SM, Weston SA, Jacobsen SJ, Roger VL: Risk factors for heart failure: a population-based case-control study. *The American journal of medicine* 2009;122(11):1023-8
 61. Dzau VJ: Atherosclerosis and hypertension: mechanisms and interrelationships. *Journal of cardiovascular pharmacology* 1990;15 Suppl 5:S59-64
 62. El Mahmoud R, Mansencal N, Pilliere R, Leyer F, Abbou N, Michaud P, et al.: Prevalence and characteristics of left ventricular outflow tract obstruction in Tako-Tsubo syndrome. *American heart journal* 2008;156(3):543-8
 63. Erbel R, Engel HJ, Kübler W, Meinertz T, Neuhaus K, Sauer G, et al.: für den Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislaufforschung. Richtlinien der interventionellen Koronartherapie. *Kardiologie* 1997;86:1040-62
 64. Erbel R, O'Neil W, Auth D, Haude M, Nixdorff U, Dietz U, et al.: [High-frequency rotational atherectomy in coronary heart disease]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 1989;114(13):487-95
 65. Erbel R, Pop T, Henrichs KJ, von Olshausen K, Schuster CJ, Rupprecht HJ, et al.: Percutaneous transluminal coronary angioplasty after thrombolytic therapy: a prospective controlled randomized trial. *Journal of the American College of Cardiology* 1986;8(3):485-95

66. Erbel R, Schmermund A, Mohlenkamp S, Sack S, Baumgart D: Electron-beam computed tomography for detection of early signs of coronary arteriosclerosis. *European heart journal* 2000;21(9):720-32
67. Ernst E: Fibrinogen as a cardiovascular risk factor--interrelationship with infections and inflammation. *European heart journal* 1993;14 Suppl K:82-7
68. Evans A, Tolonen H, Hense HW, Ferrario M, Sans S, Kuulasmaa K: Trends in coronary risk factors in the WHO MONICA project. *International journal of epidemiology* 2001;30 Suppl 1:S35-40
69. Fabre A, Sheppard MN: Sudden adult death syndrome and other non-ischaemic causes of sudden cardiac death. *Heart (British Cardiac Society)* 2006;92(3):316-20
70. Facciorusso A, Vigna C, Amico C, Lanna P, Troiano G, Stanislao M, et al.: Prevalence of Tako-Tsubo Syndrome among patients with suspicion of acute coronary syndrome referred to our centre. *International journal of cardiology* 2009;134(2):255-9
71. Falk E: Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985;71(4):699-708
72. Falk E, Shah PK, Fuster V: Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92(3):657-71
73. Feld H, Guadanino V, Hollander G, Greengart A, Lichstein E, Shani J: Exercise-induced ventricular tachycardia in association with a myocardial bridge. *Chest* 1991;99(5):1295-6
74. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, et al.: Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *The New England journal of medicine* 2000;342(15):1077-84
75. Fishman AP: Clinical classification of pulmonary hypertension. *Clinics in chest medicine* 2001;22(3):385-91, vii
76. Foucan L, Bangou-Bredent J, Ekouevi DK, Deloumeaux J, Roset JE, Kangambega P: Hypertension and combinations of cardiovascular risk factors. An epidemiologic case-control study in an adult population in Guadeloupe (FWI). *European journal of epidemiology* 2001;17(12):1089-95
77. Freedman SB, Richmond DR, Alwyn M, Kelly DT: Late follow-up (41 to 102 months) of medically treated patients with coronary artery spasm and minor atherosclerotic coronary obstructions. *The American journal of cardiology* 1986;57(15):1261-3
78. Friedrich MG, Strohm O, Schulz-Menger J, Marciniak H, Luft FC, Dietz R: Contrast media-enhanced magnetic resonance imaging visualizes myocardial changes in the course of viral myocarditis. *Circulation* 1998;97(18):1802-9
79. Fuster V, Ross R, J.Topol E: Atherosclerosis and coronary artery disease . Lippincott-Raven Publishers 1996:1-21, 5-41, 129-49, 387-99, 401-20, 21-60, 63-74, 511-37, 39-55, 85-94, 701-14, 1433-50

80. Gaemperli O, Liga R, Bhamra-Ariza P, Rimoldi O: Nicotine addiction and coronary artery disease: impact of cessation interventions. *Current pharmaceutical design*;16(23):2586-97
81. Garrison RJ, Kannel WB, Feinleib M, Castelli WP, McNamara PM, Padgett SJ: Cigarette smoking and HDL cholesterol: the Framingham offspring study. *Atherosclerosis* 1978;30(1):17-25
82. Gesenhues S, Ziesche R: *Praktische Ernährungsmedizin. Praxisleitfaden Allgemeinmedizin* 2001;3.Auflage:S.998-9
83. Gesenhues S, Ziesche R. *Praxisleitfaden Allgemeinmedizin*, 3. Auflage, 2001, S. 987-988.
84. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, Sumner G, Hiralal R, Lonn E: Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *European heart journal* 2006;27(13):1523-9
85. Giannitsis E, Becker M, Kurz K, Hess G, Zdunek D, Katus HA: High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. *Clinical chemistry*;56(4):642-50
86. Gibler WB, Young GP, Hedges JR, Lewis LM, Smith MS, Carleton SC, et al.: Acute myocardial infarction in chest pain patients with nondiagnostic ECGs: serial CK-MB sampling in the emergency department. The Emergency Medicine Cardiac Research Group. *Annals of emergency medicine* 1992;21(5):504-12
87. Grimaldi A, Heurtier A: [Epidemiology of cardio-vascular complications of diabetes]. *Diabetes & metabolism* 1999;25 Suppl 3:12-20
88. Grody WW: Molecular genetic risk screening. *Annual review of medicine* 2003;54:473-90
89. Gross W, Gerok W, Schölmerich P: *Die Innere Medizin*. Stuttgart, New York, Schattauer Verlag 1996
90. Haagen FD, Kootstra GJ: [Myocardial bridges: possible cause of anginal pain]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* 1982;126(29):1300-4
91. Haager PK, Schwarz ER, vom Dahl J, Klues HG, Reffelmann T, Hanrath P: Long term angiographic and clinical follow up in patients with stent implantation for symptomatic myocardial bridging. *Heart (British Cardiac Society)* 2000;84(4):403-8
92. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *The New England journal of medicine* 1998;339(4):229-34
93. Haller C, Katus HA: Expression of cardiac troponin T in skeletal muscle. *Clinical chemistry* 1998;44(2):358-9
94. Hamirani YS, Pandey S, Rivera JJ, Ndumele C, Budoff MJ, Blumenthal RS, et al.: Markers of inflammation and coronary artery calcification: a systematic review. *Atherosclerosis* 2008;201(1):1-7
95. Hamm CW: *Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom*. Zeitschrift für Kardiologie, Steinkopff Verlag 2004;Band 93(Heft 4):S.72-341

96. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreymann G, Berger J, Meinertz T: Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *The New England journal of medicine* 1997;337(23):1648-53
97. Health Data OECD. *Statistics and Indicators for 30 Countries*. OECD; 2007.
98. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML: Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2000;35(6):1535-42
99. Heeschen C, Hamm CW, Mitrovic V, Lantelme NH, White HD: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;110(20):3206-12
100. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, McDonald KM, Go AS, Hlatky MA: The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2001;38(2):478-85
101. Herrmann S, Paul M: The genetics of coronary heart disease. *European journal of internal medicine* 2001;12(1):2-10
102. Hertting K, Krause K, Harle T, Boczor S, Reimers J, Kuck KH: Transient left ventricular apical ballooning in a community hospital in Germany. *International journal of cardiology* 2006;112(3):282-8
103. Higgins M: Epidemiology and prevention of coronary heart disease in families. *The American journal of medicine* 2000;108(5):387-95
104. Hort W: *Anatomie und Pathologie der Koronararterien*. Berlin–Heidelberg–NewYork: Springer 2000:220-31
105. Hu FB, Willett WC: Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *Jama* 2002;288(20):2569-78
106. Hunt KJ, Duggirala R, Goring HH, Williams JT, Almasy L, Blangero J, et al.: Genetic basis of variation in carotid artery plaque in the San Antonio Family Heart Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2002;33(12):2775-80
107. Igarashi Y, Yamazoe M, Suzuki K, Tamura Y, Matsubara T, Tanabe Y, et al.: Possible role of coronary artery spasm in unexplained syncope. *The American journal of cardiology* 1990;65(11):713-7
108. Infarction RoM: Myocardial infarction redefined - a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *European heart journal* 2000;21:1502-13
109. Iversen S, Hake U, Mayer E, Erbel R, Diefenbach C, Oelert H: Surgical treatment of myocardial bridging causing coronary artery obstruction. *Scandinavian journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1992;26(2):107-11
110. Jabs WJ, Theissing E, Nitschke M, Bechtel JF, Duchrow M, Mohamed S, et al.: Local generation of C-reactive protein in diseased coronary

- artery venous bypass grafts and normal vascular tissue. *Circulation* 2003;108(12):1428-31
111. Jahrbuch: Statistisches Jahrbuch 2010. Statistisches Bundesamt Deutschland: S. 239-57
 112. Jones DW, Hall JE: Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and evidence from new hypertension trials. *Hypertension* 2004;43(1):1-3
 113. Juhan-Vage I: Haemostatic parameters and vascular risk. *Atherosclerosis* 1996;124 Suppl:S49-55
 114. Jurlander B, Clemmensen P, Wagner GS, Grande P: Very early diagnosis and risk stratification of patients admitted with suspected acute myocardial infarction by the combined evaluation of a single serum value of cardiac troponin-T, myoglobin, and creatine kinase MB(mass). *European heart journal* 2000;21(5):382-9
 115. Kannel W: Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease: The Framingham Study. *AM J Cardiol* 27 1971:335
 116. Kannel WB: Diabetes and cardiovascular risk factors: The Framingham Study. *Circulation* 59 1979:S.8-13
 117. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM: Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *American heart journal* 1983;106(2):389-96
 118. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D: Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *The American journal of cardiology* 1998;82(8A):2N-9N
 119. Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, Scheffold T, Diederich KW, Vinar G, et al.: Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 1991;83(3):902-12
 120. Kivelitz DE, Borges AC, Walde T, Enzweiler CN, Rutsch W, Baumann G, et al.: [Evaluation of regional wall motion abnormalities of the heart--comparison with doppler tissue echocardiography, MR-tagging and levocardiography]. *Rofo* 2004;176(9):1237-44
 121. Klootwijk P, Hamm C: Acute coronary syndromes: diagnosis. *Lancet* 1999;353 Suppl 2:S110-5
 122. Koenig W, Khuseynova N: Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2007;27(1):15-26
 123. Kotooka N, Otsuka Y, Yasuda S, Morii I, Kawamura A, Miyazaki S: Three cases of acute myocardial infarction due to coronary embolism: treatment using a thrombus aspiration device. *Japanese heart journal* 2004;45(5):861-6
 124. Kramer JR, Kitazume H, Proudfit WL, Sones FM, Jr.: Clinical significance of isolated coronary bridges: benign and frequent condition involving the left anterior descending artery. *American heart journal* 1982;103(2):283-8
 125. Kruyswiyk HH, Jansen BH, Müller EJ: Hyperventilation-induced coronary artery spasm. *Amer. Heart J.* 1986:S. 112 , 613

126. Kuller LH: Hormone replacement therapy and risk of cardiovascular disease: implications of the results of the Women's Health Initiative. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2003;23(1):11-6
127. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nakamura S, et al.: Time course of electrocardiographic changes in patients with tako-tsubo syndrome: comparison with acute myocardial infarction with minimal enzymatic release. *Circ J* 2004;68(1):77-81
128. Kurisu S, Sato H, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nishioka K, et al.: Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction with ST-segment elevation: a novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction. *American heart journal* 2002;143(3):448-55
129. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjostrom L: Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *British medical journal (Clinical research ed)* 1984;289(6454):1257-61
130. Lauer B, Niederau C, Kuhl U, Schannwell M, Pauschinger M, Strauer BE, et al.: Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology* 1997;30(5):1354-9
131. Lee TH, Rouan GW, Weisberg MC, Brand DA, Acampora D, Stasiulewicz C, et al.: Clinical characteristics and natural history of patients with acute myocardial infarction sent home from the emergency room. *The American journal of cardiology* 1987;60(4):219-24
132. Li R, Bensen JT, Hutchinson RG, Province MA, Hertz-Picciotto I, Sprafka JM, et al.: Family risk score of coronary heart disease (CHD) as a predictor of CHD: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study and the NHLBI family heart study. *Genetic epidemiology* 2000;18(3):236-50
133. Liao JK: Endothelium and acute coronary syndromes. *Clinical chemistry* 1998;44(8 Pt 2):1799-808
134. Libby P, Ridker PM, Maseri A: Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105(9):1135-43
135. Lichtlen PR: Koronarangiographie. *Perimed Verlag Erlangen* 1990;2(363)
136. Lincoff AM, Popma JJ, Ellis SG, Hacker JA, Topol EJ: Abrupt vessel closure complicating coronary angioplasty: clinical, angiographic and therapeutic profile. *Journal of the American College of Cardiology* 1992;19(5):926-35
137. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L: Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. The New England journal of medicine* 2000;343(16):1139-47
138. Lindhal B, Venge P, Wallentin L: Relation between Troponin T and the risk of subsequent cardiac events in instable coronary artery disease. *Circulation* 1996;93:1651-7

139. Liu PP, Mason JW: Advances in the understanding of myocarditis. *Circulation* 2001;104(9):1076-82
140. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, et al.: The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *The New England journal of medicine* 1994;331(7):417-24
141. Madhavan M, Prasad A: Proposed Mayo Clinic criteria for the diagnosis of Tako-Tsubo cardiomyopathy and long-term prognosis. *Herz*
142. Mansour-Chemaly M, Haddy N, Siest G, Visvikis S: Family studies: their role in the evaluation of genetic cardiovascular risk factors. *Clin Chem Lab Med* 2002;40(11):1085-96
143. Marcovina SM, Koschinsky ML: Lipoprotein(a) as a risk factor for coronary artery disease. *The American journal of cardiology* 1998;82(12A):57U-66U; discussion 86U
144. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al.: Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;113(14):1807-16
145. Maseri A, Chierchia S, Davies GJ, Fox KM: Variable susceptibility to dynamic coronary obstruction: an elusive link between coronary atherosclerosis and angina pectoris. *The American journal of cardiology* 1983;52(2):46A-51A
146. Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K: Homocysteine and coronary atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology* 1996;27(3):517-27
147. McCarthy RE, 3rd, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Hare JM, et al.: Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *The New England journal of medicine* 2000;342(10):690-5
148. McGill HC, Jr.: The cardiovascular pathology of smoking. *American heart journal* 1988;115(1 Pt 2):250-7
149. Miura K: The Chicago Heart Association detection project in industry. *Archives of internal medicine* 2001;161:1501-8
150. Mohiddin SA, Begley D, Shih J, Fananapazir L: Myocardial bridging does not predict sudden death in children with hypertrophic cardiomyopathy but is associated with more severe cardiac disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2000;36(7):2270-8
151. Mohlenkamp S, Eggebrecht H, Ebralidze T, Munzberger S, Schweizer T, Quast B, et al.: [Normal coronary angiography with myocardial bridging: a variant possibly relevant for ischemia]. *Herz* 2005;30(1):37-47
152. Mohlenkamp S, Hort W, Ge J, Erbel R: Update on myocardial bridging. *Circulation* 2002;106(20):2616-22
153. Mollmann H, Elsasser A, Nef HM, Weber M, Hamm CW: [Acute coronary syndrome with and without ST elevation]. *Herz* 2006;31(9):820-6

154. Montalescot G, Collet JP, Choussat R, Thomas D: Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease. *European heart journal* 1998;19 Suppl H:H11-7
155. Mooradian AD: Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: current management guidelines. *Archives of internal medicine* 2003;163(1):33-40
156. Morales AR, Romanelli R, Boucek RJ: The mural left anterior descending coronary artery, strenuous exercise and sudden death. *Circulation* 1980;62(2):230-7
157. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, et al.: National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation* 2007;115(13):e356-75
158. Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, Marsch S, Perruchoud AP, Roskamm H, et al.: Inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation* 2002;105(12):1412-5
159. Nair CK, Dang B, Heintz MH, Sketch MH: Myocardial bridges: effect of propranolol on systolic compression. *The Canadian journal of cardiology* 1986;2(4):218-21
160. Njolstad I: Smoking, serum lipids, blood pressure and sex differences in myocardial infarction. A 12-year-follow-up of the Finnmark Study. *Circulation* 1996;93:450-6
161. Noble J, Bourassa MG, Petitclerc R, Dyrda I: Myocardial bridging and milking effect of the left anterior descending coronary artery: normal variant or obstruction? *The American journal of cardiology* 1976;37(7):993-9
162. Ohmann E, Topol E, Califf R: Cardiac Troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. *N Engl J Med.* 1996;335:1333-41
163. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, et al.: A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *The New England journal of medicine* 2009;361(26):2538-47
164. Ong P: 3-Jahres Daten der CASPAR-Studie. *Cardio News* 2010;13(05):25
165. Patel MR, Chen AY, Peterson ED, Newby LK, Pollack CV, Jr., Brindis RG, et al.: Prevalence, predictors, and outcomes of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and insignificant coronary artery disease: results from the Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) initiative. *American heart journal* 2006;152(4):641-7
166. Pilliere R, Mansencal N, Digne F, Lacombe P, Joseph T, Dubourg O: Prevalence of tako-tsubo syndrome in a large urban agglomeration. *The American journal of cardiology* 2006;98(5):662-5

167. Plutzky J: Inflammatory pathways in atherosclerosis and acute coronary syndromes. *The American journal of cardiology* 2001;88(8A):10K-5K
168. Porstmann W, Iwig J: Die intramurale Koronarie im Angiogram. *ROFO* 1961;92:129-33
169. Pradhan AD, Skerrett PJ, Manson JE: Obesity, diabetes, and coronary risk in women. *Journal of cardiovascular risk* 2002;9(6):323-30
170. Prescott E: Smoking and the risk of myocardial infarction in women and men: Longitudinal population study. *BMJ* 316 1998:S. 1043-7
171. Previtali M, Ardissino D, Barberis P, Panciroli C, Chimienti M, Salerno JA: Hyperventilation and ergonovine tests in Prinzmetal's variant angina pectoris in men. *The American journal of cardiology* 1989;63(1):17-20
172. Prinzmetal M, Ekmekci A, Kennamer R, Kwoczynski JK, Shubin H, Toyoshima H: Variantform of angina pectoris, previously undelineated syndrome. *Jama* 1960;174:1794-800
173. Prizel KR, Hutchins GM, Bulkley BH: Coronary artery embolism and myocardial infarction. *Annals of internal medicine* 1978;88(2):155-61
174. Quesada R: Complex transradial interventions for CTOs and STEMI. *International symposium on Endovascular Therapy 2009(Hollywood,FL.)*
175. Ram C: Hypertension and atherosclerosis. *Primary care* 1991;18(3):559-75
176. Rao SV, Ou FS, Wang TY, Roe MT, Brindis R, Rumsfeld JS, et al.: Trends in the prevalence and outcomes of radial and femoral approaches to percutaneous coronary intervention: a report from the National Cardiovascular Data Registry. *Jacc* 2008;1(4):379-86
177. RAPTOR-Studie: Die Radialis als Pforte für den Herzkatheter. *Herz* 2010(35):S.11-2
178. Rathore S, Hakeem A, Pauriah M, Roberts E, Beaumont A, Morris JL: A comparison of the transradial and the transfemoral approach in chronic total occlusion percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;73(7):883-7
179. Rezkalla SH, Kloner RA: Cocaine-induced acute myocardial infarction. *Clinical medicine & research* 2007;5(3):172-6
180. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al.: Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93(5):841-2
181. Richter G: [Myocardial infarct with normal coronary angiogram]. *Z Kardiol* 1989;78(6):408-11
182. Ridker P: Novel risk factors and markers for coronary disease. *Adv intern Med* 45 2000:S.391-418
183. Riede U, Schaefer H, Wehner H: *Allgemeine und spezielle Pathologie.* Stuttgart,New York,Georg Thieme Verlag 1989
184. Riessen R, König K: Myokarditis und inflammatorische Kardiomyopathie. *Lehrbuch "Kardiologie compact"* 2004:413-50
185. Roberts WC, Silver MA, Sapala JC: Intussusception of a coronary artery associated with sudden death in a college football player. *The American journal of cardiology* 1986;57(1):179-80

186. Roditi GH, Hartnell GG, Cohen MC: MRI changes in myocarditis--evaluation with spin echo, cine MR angiography and contrast enhanced spin echo imaging. *Clinical radiology* 2000;55(10):752-8
187. Roe MT, Harrington RA, Prosper DM, Pieper KS, Bhatt DL, Lincoff AM, et al.: Clinical and therapeutic profile of patients presenting with acute coronary syndromes who do not have significant coronary artery disease. The Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) Trial Investigators. *Circulation* 2000;102(10):1101-6
188. Ross R: Atherosclerosis--an inflammatory disease. *The New England journal of medicine* 1999;340(2):115-26
189. Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362(6423):801-9
190. Rude RE, Poole WK, Muller JE, Turi Z, Rutherford J, Parker C, et al.: Electrocardiographic and clinical criteria for recognition of acute myocardial infarction based on analysis of 3,697 patients. *The American journal of cardiology* 1983;52(8):936-42
191. Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, Hengstenberg C, Mangino M, Mayer B, et al.: Genomewide association analysis of coronary artery disease. *The New England journal of medicine* 2007;357(5):443-53
192. Sarda L, Colin P, Boccara F, Daou D, Lebtahi R, Faraggi M, et al.: Myocarditis in patients with clinical presentation of myocardial infarction and normal coronary angiograms. *Journal of the American College of Cardiology* 2001;37(3):786-92
193. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. *Lancet* 344 1994:S. 1383-9
194. Schaefer J, Hufnagel B, Maisch B, Krieglstein J: Why is it always the Heart which suffers from myocardial infarction? *Herz* 2010(35):192-7
195. Schifferdecker B: Symptomatic myocardial bridging – a new indication for the drug-eluting stents? *Am J Cardiology* 2003;92:179
196. Schlant RC, Adolph RJ, DiMarco JP, Dreifus LS, Dunn MI, Fisch C, et al.: Guidelines for electrocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Electrocardiography). *Circulation* 1992;85(3):1221-8
197. Schneider B, Athanasiadis A, Schwab J, Pistner W, von Scheidt W, Gottwald U, et al.: [Clinical spectrum of tako-tsubo cardiomyopathy in Germany: results of the tako-tsubo registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK)]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*;135(39):1908-13
198. Schunkert H, Hense HW: [Molecular genetics of cardiovascular diseases]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 1995;120(15):533-9
199. Schwarz ER, Klues HG, vom Dahl J, Klein I, Krebs W, Hanrath P: Functional, angiographic and intracoronary Doppler flow characteristics in symptomatic patients with myocardial bridging: effect of short-term

- intravenous beta-blocker medication. *Journal of the American College of Cardiology* 1996;27(7):1637-45
200. Sciahbasi A, Pristipino C, Ambrosio G, Sperduti I, Scabbia EV, Greco C, et al.: Arterial access-site-related outcomes of patients undergoing invasive coronary procedures for acute coronary syndromes (from the ComPaRison of Early Invasive and Conservative Treatment in Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes [PRESTO-ACS] Vascular Substudy). *The American journal of cardiology* 2009;103(6):796-800
 201. Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, Maron MS, Hauser RG, Lesser JN, et al.: Natural history and expansive clinical profile of stress (tako-tsubo) cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*;55(4):333-41
 202. Shephard J: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 333 1995:S.1301-7
 203. Singer DE: Association of HbA1c with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study. *Diabetes* 41 1992:S. 202-8
 204. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS: Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation* 1997;95(1):163-8
 205. Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA, Gersh BJ, Tajik AJ, Holmes DR: Myocardial bridging in adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 2003;42(5):889-94
 206. Sparks EA, Frazier LQ: Heritable cardiovascular disease in women. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2002;31(2):217-28
 207. Spodick DH: Acute pericarditis: current concepts and practice. *Jama* 2003;289(9):1150-3
 208. Spyridopoulos I. *Kardiologie compact*. 2003:S.132.
 209. Stables RH, Knight CJ, McNeill JG, Sigwart U: Coronary stenting in the management of myocardial ischaemia caused by muscle bridging. *British heart journal* 1995;74(1):90-2
 210. Strydom HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Jr., et al.: A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92(5):1355-74
 211. Statistisches Bundesamt. Todesursachen in Deutschland. In: Deutschland, ed. Vol Seite 1-48: Statistisches Bundesamt Deutschland; 2007.
 212. Strauer BE, Kandolf R, Mall G, Maisch B, Mertens T, Figulla HR, et al.: [Update 2001. Myocarditis--cardiomyopathy]. *Med Klin (Munich)* 2001;96(10):608-25
 213. Szardien S, Möllmann H, Elsässer A: Historische und gegenwärtige pathophysiologische Konzepte der Tako-Tsubo-Kardiomyopathie. *Herz* 2010(25):258-65

214. Szmítko PE, Wang CH, Weisel RD, de Almeida JR, Anderson TJ, Verma S: New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. *Circulation* 2003;108(16):1917-23
215. Takashiba K, Matsuda Y, Hamada Y, Ohno H, Hyakuna E, Fujii M, et al.: Recurrence of myocardial infarction related to different vessels in a patient with diffuse coronary artery spasm without underlying severe organic stenosis. *Clinical cardiology* 1988;11(4):265-7
216. Theleman KP, Kuiper JJ, Roberts WC: Acute myocarditis (predominately lymphocytic) causing sudden death without heart failure. *The American journal of cardiology* 2001;88(9):1078-83
217. Tremollieres FA, Pouilles JM, Cauneille C, Ribot C: Coronary heart disease risk factors and menopause: a study in 1684 French women. *Atherosclerosis* 1999;142(2):415-23
218. Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, Oh-mura N, Kimura K, Owa M, et al.: Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigations in Japan. Journal of the American College of Cardiology* 2001;38(1):11-8
219. Tun A, Khan IA: Myocardial infarction with normal coronary arteries: the pathologic and clinical perspectives. *Angiology* 2001;52(5):299-304
220. Upasani PT, Wasir HS: Profile of coronary risk factors in patients with manifest ischaemia and normal coronary arteries. *Indian heart journal* 1994;46(6):315-8
221. Vaidya HC: Myoglobin. *Lab Med* 1992;23(5):306-10
222. Valdes AM, Wolfe ML, Tate HC, Geftter W, Rut A, Rader DJ: Association of traditional risk factors with coronary calcification in persons with a family history of premature coronary heart disease: the study of the inherited risk of coronary atherosclerosis. *J Investig Med* 2001;49(4):353-61
223. van Buuren F, Horstkotte D: 24. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. Eine Datenerhebung mit Unterstützung der Kommission für Klinische Kardiologie und der Arbeitsgruppen Interventionelle Kardiologie (für die ESC) und Angiologie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung über das Jahr 2007. *Kardiologie* 2009;3:512-8
224. Vittinghoff E, Shlipak MG, Varosy PD, Furberg CD, Ireland CC, Khan SS, et al.: Risk factors and secondary prevention in women with heart disease: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Annals of internal medicine* 2003;138(2):81-9
225. Voelker W, Euchner U, Dittmann H, Karsch KR: Long-term clinical course of patients with angina and angiographically normal coronary arteries. *Clinical cardiology* 1991;14(4):307-11
226. von Korn H, Yu J, Lotze U, Ohlow MA, Huegl B, Schulte W, et al.: Tako-Tsubo-like cardiomyopathy: specific ECG findings, characterization and clinical findings in a European single center. *Cardiology* 2009;112(1):42-8

227. Vorobcsuk A, Konyi A, Aradi D, Horvath IG, Ungi I, Louvard Y, et al.: Transradial versus transfemoral percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction Systematic overview and meta-analysis. *American heart journal* 2009;158(5):814-21
228. Waller BF: Coronary luminal shape and the arc of disease-free wall: morphologic observations and clinical relevance. *Journal of the American College of Cardiology* 1985;6(5):1100-1
229. Wang CH, Kuo LT, Hung MJ, Cherng WJ: Coronary vasospasm as a possible cause of elevated cardiac troponin I in patients with acute coronary syndrome and insignificant coronary artery disease. *American heart journal* 2002;144(2):275-81
230. Wasserman EJ, Shipley NM: Atherothrombosis in acute coronary syndromes: mechanisms, markers, and mediators of vulnerability. *The Mount Sinai journal of medicine, New York* 2006;73(1):431-9
231. Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada JL, Fuselli JJ, Botto F, Perez de Arenaza D, et al.: N-terminal B-type natriuretic peptide assessment provides incremental prognostic information in patients with acute coronary syndromes and normal troponin T values upon admission. *Journal of the American College of Cardiology* 2008;51(12):1188-95
232. Weber M, Hamm C: Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart (British Cardiac Society)* 2006;92(6):843-9
233. Weber M, Mitrovic V, Hamm C: B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide - Diagnostic role in stable coronary artery disease. *Experimental and clinical cardiology* 2006;11(2):99-101
234. Weber S, Pasquier G, Guimard A, Lancelin B, Maurice P, Gourgon R, et al.: [Clinical application of the alkalosis induction test for coronary artery spasm]. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux* 1981;74(12):1389-95
235. Wei JY: Age and the cardiovascular system. *The New England journal of medicine* 1992;327(24):1735-9
236. WHO: International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *Hypertension* 1999;17:151-85
237. Wilking SVB: Determinants of isolated systolic hypertension. *JAMA* 260 1988:3451-5
238. Wu AH, Valdes R, Jr., Apple FS, Gornet T, Stone MA, Mayfield-Stokes S, et al.: Cardiac troponin-T immunoassay for diagnosis of acute myocardial infarction. *Clinical chemistry* 1994;40(6):900-7
239. Wymore P, Yedlicka JW, Garcia-Medina V, Olivari MT, Hunter DW, Castaneda-Zuniga WR, et al.: The incidence of myocardial bridges in heart transplants. *Cardiovascular and interventional radiology* 1989;12(4):202-6
240. Yamada Y, Izawa H, Ichihara S, Takatsu F, Ishihara H, Hirayama H, et al.: Prediction of the risk of myocardial infarction from polymorphisms in candidate genes. *The New England journal of medicine* 2002;347(24):1916-23

241. Yasue H, Nakagawa H, Itoh T, Harada E, Mizuno Y: Coronary artery spasm--clinical features, diagnosis, pathogenesis, and treatment. *Journal of cardiology* 2008;51(1):2-17
242. Yasue H, Ogawa H, Okumura K: Coronary artery spasm in the genesis of myocardial ischemia. *The American journal of cardiology* 1989;63(10):29E-32E
243. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al.: Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364(9438):937-52
244. Zellweger MJ, Pfisterer ME: Silent coronary artery disease in patients with diabetes mellitus. *Swiss medical weekly* 2001;131(29-30):427-32
245. Ziegler D: Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy: a critical review. *Treatments in endocrinology* 2004;3(3):173-89
246. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA: Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004;21(2):114-21

10. Danksagung

Ich bedanke mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Bernward Lauer, Chefarzt der Klinik für Kardiologie der Zentralklinik Bad Berka GmbH, bei der Vergabe des Themas dieser Promotion. Seiner Unterstützung und seiner Bereitschaft, dieses Promotionsthema zu fördern, verdanke ich die Fertigstellung meiner Arbeit.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei meinem unmittelbaren wissenschaftlichen Betreuer Herrn Dr. med. Hubertus von Korn, Chefarzt der Medizinischen Klinik I des Krankenhaus Hetzelstift in Neustadt an der Weinstraße. Seine Ideen und das fortwährende Interesse an dieser Arbeit, seine hilfreichen Anregungen sowie seine konstruktive Kritik haben maßgeblich zu deren Gelingen beigetragen.

Ein ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Tanja Kottmann (Statistik-Service/medizinische Wissenschaftsberatung) für ihre statistischen Analysen. Ihre ständige Ansprechbarkeit, unermüdliche Geduld sowie ihre beispiellose Motivationsgabe haben mir sehr bei der schrittweisen Erstellung der Arbeit geholfen.

Meine Gedanken sind in Anerkennung bei meinen Eltern und in Verbundenheit bei meinen lieben Kindern Sophia, Jonas und Lukas.

Ich widme diese Arbeit der Frau an meiner Seite, welche mir immer wieder Kraft und Zuversicht schenkt. Liebe Renate, ich danke Dir von Herzen für Deine Unterstützung, nicht nur bei der Erstellung dieser Arbeit.