

**5-Jahres Prognose bezüglich Lebensqualität  
und Koronarereignissen bei Patienten mit stabiler  
Angina Pectoris und nicht-stenosierten Koronararterien  
(ACOVA-Follow-Up-Studie)**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Morár, geb. Konopka, Nathalie Nadine Hilde

2016

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. U. Sechtem

2. Berichterstatter: Professor Dr. P. Seizer

*Meinen Eltern*

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	- 3 -
Verzeichnis der Abbildungen.....	- 4 -
Verzeichnis der Tabellen .....	- 5 -
1 Einleitung .....	- 6 -
2 Material und Methoden.....	- 9 -
2.1 Die ACOVA-Studie.....	- 9 -
2.2 Acetylcholin-Test.....	- 10 -
2.3 Patientenpopulation.....	- 14 -
2.4 Die ACOVA-Follow-Up-Studie.....	- 16 -
2.4.1 Fragebogen zu Angina Pectoris des Robert-Bosch-Krankenhauses .....	- 18 -
2.4.2 Seattle Angina Questionnaire .....	- 19 -
2.5 Datenerfassung, Auswertung und Statistische Analysen .....	- 22 -
3 Ergebnisse .....	- 23 -
3.1 Ergebnisse der ACOVA-Studie .....	- 23 -
3.2 Follow-Up-Ergebnisse .....	- 23 -
3.3 Vergleich von Patienten mit stenosierender KHK und Patienten mit nicht-stenosierten Koronararterien.....	- 25 -
3.3.1 Primäre Endpunkte .....	- 26 -
3.3.2 Prädiktoren für das Outcome .....	- 28 -
3.3.3 Sekundäre Endpunkte .....	- 30 -
3.4 Vergleich von Patienten mit nicht-stenosierten Koronararterien und ACH-Test.....	- 38 -
3.4.1 Primäre Endpunkte: Tod und Koronarereignis.....	- 39 -
3.4.2 Sekundäre Endpunkte .....	- 39 -
4 Diskussion.....	- 46 -

4.1	Prognose von Patienten mit koronarer Herzkrankheit und signifikanten Koronarstenosen in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse und Überleben .....	- 46 -
4.2	Prognose von Patienten ohne signifikante Koronarstenosen in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse und Überleben.....	- 47 -
4.3	Persistierende Angina Pectoris .....	- 50 -
4.4	Migräne .....	- 52 -
4.5	Angststörung und psychische Störung.....	- 54 -
4.6	Lebensqualität.....	- 56 -
4.7	Klinische Implikation.....	- 58 -
4.8	Studienlimitationen.....	- 59 -
4.9	Schlussfolgerung.....	- 60 -
5	Zusammenfassung.....	- 61 -
6	Literaturverzeichnis .....	- 65 -
7	Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift .....	- 77 -
8	Anhang.....	- 78 -
9	Danksagung .....	- 86 -

## **Abkürzungsverzeichnis**

ACE	Angiotensinkonversionsenzym
ACH	Acetylcholin
ACOVA	Abnormal COronary VAsomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries Study
AP	Angina Pectoris
AT	Angiotensin
EKG	Elektrokardiogramm
EPC	Endotheliale Vorläuferzelle; engl. endothelial progenitor cell
FU	Follow-Up
KHK	Koronare Herzkrankheit
LCA	Linke Koronararterie
MACE	major cardiovascular event
MDCT	Multidetektor-Computertomographie
RBK	Robert-Bosch-Krankenhaus
RCA	Rechte Koronararterie
SAQ	Seattle Angina Questionnaire
WISE	Women's Ischemia Syndrome Evaluation Programme

## **Verzeichnis der Abbildungen**

Abbildung 1: Schematische Darstellung des ACH-Tests der LCA.....	- 10 -
Abbildung 2: Schematische Darstellung des ACH-Tests der RCA.....	- 11 -
Abbildung 3: Koronarangiographische Darstellung der Koronararterien beim ACH-Test mit der zugehörigen 12-Kanal-EKG-Aufzeichnung. -	13 -
Abbildung 4: Schaubild der in die ACOVA-Follow-Up-Studie eingeschlossenen Patientengruppen .....	- 15 -
Abbildung 5: Darstellung der in die ACOVA-Follow-Up-Studie eingeschlossenen Patienten, deren Verfügbarkeit für die Nachbeobachtung und deren Zugehörigkeit zu den unterschiedlichen Gruppen .....	- 24 -
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Überlebenskurven (kumulatives Überleben): Tod .....	- 28 -
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurven (kumulatives Überleben): Koronarereignis .....	- 29 -

## Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Endpunkte und weitere Ergebnisse der ACOVA-Follow-Up-Studie bei Patienten mit und ohne Koronarstenosen .....	- 25 -
Tabelle 2: Multivariate Cox-Regressions-Analyse Tod und Koronarereignisse .... .....	- 30 -
Tabelle 3: Angina Pectoris und Dyspnoe bei Patienten mit und ohne Koronarstenosen .....	- 32 -
Tabelle 4: Migräne und Morbus Raynaud bei Patienten mit und ohne Koronarstenosen .....	- 34 -
Tabelle 5: Seattle Angina Questionnaire – Vergleich stenosierende KHK/nicht-stenosierte Koronararterien .....	- 36 -
Tabelle 6: Aktuell eingenommene Medikamente von Patienten mit und ohne Koronarstenosen .....	- 37 -
Tabelle 7: Endpunkte und weitere Ergebnisse der ACOVA-Follow-Up-Studie bei Patienten mit nicht-stenosierten Koronararterien und ACH-Test. -	38 -
Tabelle 8: Angina Pectoris und Dyspnoe bei Patienten mit nicht-stenosierten Koronararterien und ACH-Test.....	- 40 -
Tabelle 9: Migräne und Morbus Raynaud bei Patienten mit nicht-stenosierten Koronararterien und ACH-Test.....	- 42 -
Tabelle 10: Seattle Angina Questionnaire – Vergleich ACH-Test pathologisch/ACH-Test negativ .....	- 44 -
Tabelle 11: Aktuell eingenommene Medikamente von Patienten mit nicht-stenosierten Koronararterien und ACH-Test .....	- 45 -



## 1 Einleitung

Die Angina Pectoris ist ein Symptom, welches durch ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot des Myokards bedingt ist. Pathophysiologisch kommen hierfür verschiedene Ursachen in Frage, von denen die stenosierende koronare Herzkrankheit (KHK) mit flusslimitierenden epikardialen Stenosen ein etabliertes Konzept darstellt. Die Angina-Pectoris-Beschwerden als Leitsymptom für die KHK lassen sich mittels Belastungstests objektivieren [1]. Trotz pathologischem nicht-invasivem Belastungstest findet sich jedoch bei bis zu 47% aller Patienten keine stenosierende KHK in der Koronarangiographie [2,3]. In solchen Fällen kommt als alternative Beschwerdeursache eine abnormale Vasoreaktion der Koronararterien in Frage. Die Diagnose einer solchen koronaren Funktionsstörung im Bereich der epikardialen Gefäße und/oder der koronaren Mikrozirkulation kann durch die im Herzkatheterlabor etablierte Methode der intrakoronaren Provokationstestung mit Acetylcholin gestellt werden [4]. In der ACOVA-Studie [3] konnte gezeigt werden, dass 62% der untersuchten Patienten mit stabiler Angina Pectoris und nicht-stenosierte Koronararterien epikardiale oder mikrovaskuläre Koronarspasmen beim ACH-Test hatten.

Untersuchungen zur prognostischen Aussagekraft von nachgewiesenen Koronarspasmen an Patienten mit diesem Profil (Angina Pectoris, nicht-stenosierte Koronararterien und Koronarspasmen) sind spärlich. Populationsbasierte Studien zeigten 2012, dass Patienten mit nicht-stenosierte Koronararterien ein erhöhtes Risiko für major cardiovascular events (MACE), z.B. Myokardinfarkt, Schlaganfall, Herzinsuffizienz hatten [5]. Außerdem besagen Untersuchungsdaten der WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation Programme)-Studien aus den USA eine erhöhte Morbidität in Bezug auf Koronarereignisse und eine erhöhte Mortalität für Frauen mit persistierender Angina Pectoris und nicht-stenosierte Koronararterien von 16% pro Jahr [6]. Eine japanische Studie belegt das erhöhte Risiko für MACE bei Patienten mit Koronarspasmen in einer mittleren Follow-Up-Dauer von 32 Monaten (5,5%) [7]. Aufgrund von unterschiedlichen Einschlusskriterien und Unterschieden der Ethnien können jedoch

keine konkreten Rückschlüsse auf ähnliche Risiken für kaukasische/europäische Patienten gezogen werden [8,9]. So kann konstatiert werden, dass die Prognose dieser Patienten im Vergleich zu solchen mit relevanten Verengungen (>50% Stenose) an den Herzkranzgefäßen und solchen mit einem unauffälligen ACH-Test bislang noch nicht untersucht worden ist, insbesondere nicht in Hinblick auf eventuelle Einschränkungen in der Lebensqualität. Die Auswirkungen von Erkrankungen auf die Lebensqualität und die Messverfahren, um die Lebensqualität unterschiedlicher Patienten zu bestimmen und zu vergleichen, sind seit Jahren Gegenstand medizinischer Forschung [10,11]. Diese berücksichtigt, dass neben biomedizinischen Messgrößen und Zielkriterien auch psychosoziale Faktoren der Erfassung und Beurteilung von Erkrankungen dienen und auch für deren Behandlung von großer Bedeutung sind. Insbesondere Patienten mit chronischen, immer wiederkehrenden Schmerzzuständen zeigen im Vergleich zur Normalpopulation häufig Einschränkungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [12,13]. Zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei Patienten existieren diverse Messinstrumente [14,15]. Der validierte Fragebogen Seattle Angina Questionnaire (SAQ) nach John Spertus ist spezifisch für Angina-Pectoris-Patienten und wird in dieser Studie verwendet [16]. In vielen klinischen Studien konnte mittels des SAQs eine Verknüpfung zwischen Koronarerkrankung und der Lebensqualität der erkrankten Patienten hergestellt werden [17,18]. Es wurde ermittelt, dass Patienten mit koronarer Herzkrankheit teilweise deutliche Beeinträchtigungen in ihrer Lebensqualität erfahren, wie eine schmerzbedingte Einschränkung der körperlichen Aktivität [19]. Eine Assoziation von pathologischer Vasoreaktion beim Acetylcholin-Test (ACH-Test) und möglicher Einschränkungen der Lebensqualität der Patienten wurde noch nicht im Detail untersucht. Die Ergebnisse dieser Studie sollen daher zur Prognosebestimmung dieser Patienten und zur Entwicklung neuer Behandlungskonzepte dienen.

Die vorliegende Arbeit untersucht Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Prognose von Patienten mit nicht-stenosierten Koronararterien und Koronarspasmen im Vergleich zu Patienten mit obstruktiver KHK in Bezug auf Überle-

ben, Koronarereignisse und Einschränkung der Lebensqualität durch die Angina-Pectoris-Schmerzsymptomatik. Geklärt werden soll, inwieweit Patienten mit und ohne stenosierende KHK trotz unterschiedlicher Diagnosen gemeinsame Symptome sowie daraus resultierende Restriktionen der Lebensqualität entwickeln und folglich ein langfristiger kardiologischer und ggf. psychosomatischer Behandlungsaufwand entsteht.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Die ACOVA-Studie

Die ACOVA (Abnormal COronary VAsomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries)-Studie ist eine prospektive Studie mit 376 konsekutiven Patienten, die zwischen Dezember 2007 und Dezember 2008 aufgrund des Verdachts einer stenosierenden koronaren Herzkrankheit (KHK) einer diagnostischen Koronarangiographie unterzogen wurden [3]. Patienten wurden in diese Studie eingeschlossen, wenn eine belastungsabhängige Angina Pectoris und/oder Dyspnoe (mit oder ohne Angina Pectoris in Ruhe) und eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion  $\geq 50\%$  vorlag. Patienten mit akutem Koronarsyndrom, Herzklappenerkrankung, Kardiomyopathie, Myokarditis, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), chronischer Niereninsuffizienz oder einer Vorgeschichte mit Dysphagie oder gastroösophagealem Reflux wurden für die Studie nicht berücksichtigt. Darüber hinaus wurden Patienten mit einer typischen Anamnese für eine Prinzmetal-Angina [20], d.h. mit Angina Pectoris ausschließlich in Ruhe, bei erhaltener Belastbarkeit, transienter ST-Hebung im EKG während der Angina-Pectoris-Schmerzsymptomatik, welche spontan oder nach Nitroglyzeringabe zurückgingen und/oder ein Auftreten von fokal lokalisierten Koronarspasmen zur Folge hatten, ausgeschlossen.

Letztlich erfüllten 304 Patienten (80%) von insgesamt 376 für die Studie in Frage kommenden Patienten die Einschlusskriterien und wurden in die Studie aufgenommen. Je nach Verengungsgrad der untersuchten Koronargefäße im Herzkatheter wurden die Patienten in drei Gruppen unterteilt. 144 Personen (47%) wiesen eine Einengung von 0-20% (Gruppe 1) auf, bei 139 Patienten (46%) wurde eine Stenose von  $\geq 50\%$  (Gruppe 2) festgestellt und damit eine stenosierende KHK diagnostiziert. Eine dritte Gruppe wurde aus den 21 (7%) Patienten, die eine Lumenreduktion von >20-49% aufwiesen, gebildet (Gruppe 3).

Bei 124 der 144 Patienten mit normalen Koronararterien oder nur minimaler Einengung der Koronararterien von 0-20% (Gruppe 1) wurde zum Ausschluss

von funktionellen Störungen der Koronararterien (z.B. Koronarspasmen) ein intrakoronarer, standardisierter ACH-Test durchgeführt. Von den getesteten Personen zeigten 62% eine pathologische Vasoreaktion in Form von epikardialen (45%) oder mikrovaskulären (55%) Koronarspasmen auf die Acetylcholin-Provokationstestung.

## 2.2 Acetylcholin-Test

Die Koronarangiographie wurde über die Arteria femoralis in Seldinger-Technik durchgeführt. Bei Patienten ohne relevante Koronarstenosen (Lumeneinengung 0-20%) wurde noch in der gleichen Sitzung der ACH-Test durchgeführt. Vasodilatierende Medikamente (z.B. langwirkende Nitrate,  $\beta$ -Blocker, Kalziumantagonisten) wurden mindestens 24 Stunden vor dem ACH-Test abgesetzt [3,21]. Die Verwendung von sublingual anwendbarem Nitroglyzerinspray war bis vier Stunden vor Testbeginn erlaubt [21]. Während der Testung wurde das Acetylcholin (Miochol-E, Dr. Gerhard Mann, chem.-pharm. Fabrik GmbH, Berlin, Deutschland) über den Diagnostikkatheter über drei Minuten in die Koronararterien injiziert. Nach Spülung des Katheters mit physiologischer Kochsalzlösung erfolgte eine erneute Koronarangiographie [21]. Das ACH wurde in aufsteigenden Dosierungen von 2, 20, 100 und 200 $\mu$ g in die linke Koronararterie (LCA) injiziert [22,23]. Abbildung 1 zeigt den schematischen Ablauf des ACH-Tests.

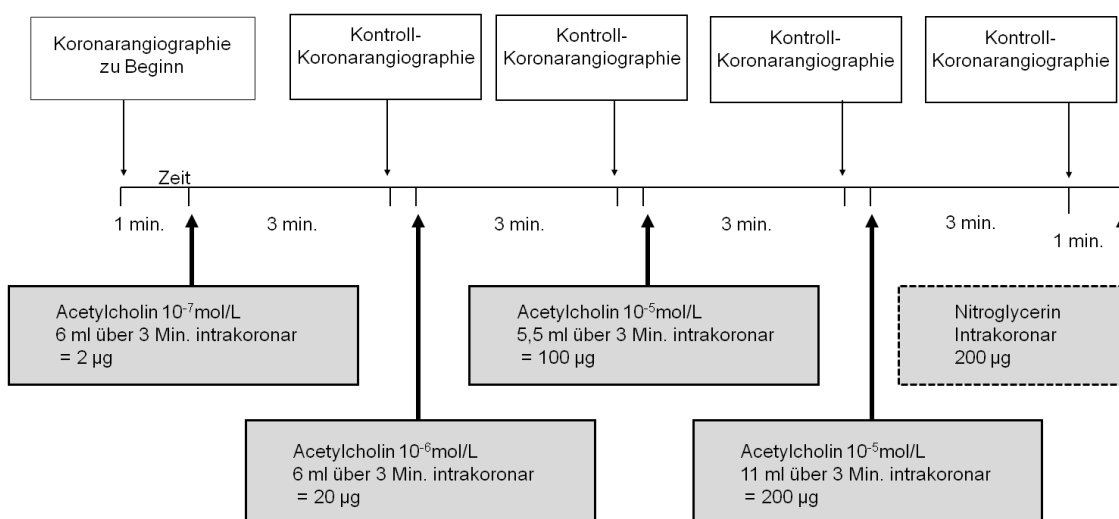


Abbildung 1: Schematische Darstellung des ACH-Tests der LCA

Bei Patienten, bei denen sich dabei keine Reproduktion der Beschwerdesymptomatik oder ischämietypische EKG-Veränderungen zeigten, wurde daraufhin über drei Minuten 80µg ACH in die rechte Koronararterie (RCA) injiziert [3,21]. Die folgende Abbildung 2 zeigt das Injektionsschema in die RCA.

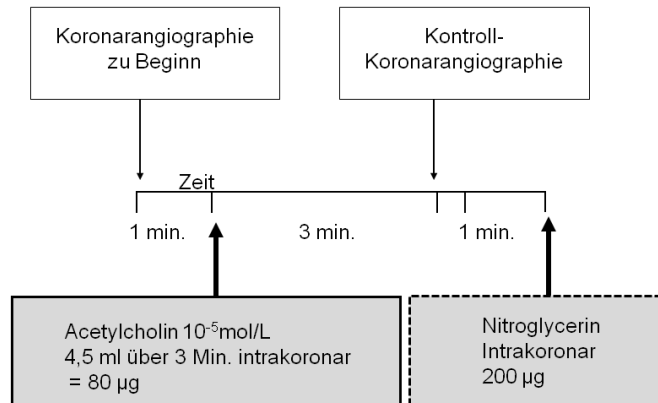


Abbildung 2: Schematische Darstellung des ACH-Tests der RCA

Nach Durchführung des ACH-Tests wurde bei Eintreten der bekannten Beschwerden oder der Entwicklung von Koronarspasmen 200µg Nitroglycerin (Perlinganit, Schwarz Pharma, Monheim, Deutschland) in die rechte und linke Koronararterie injiziert. Die gesamte Prozedur wurde unter ständiger Kontrolle von Herzfrequenz und Blutdruck durchgeführt sowie kontinuierlich ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm registriert.

Ein pathologisches Testergebnis wurde folgendermaßen definiert:

- Epikardialer Spasmus: Bei Reproduktion der häuslichen Beschwerdesymptomatik und einer fokalen oder diffusen Lumenreduktion von  $\geq 75\%$  im Vergleich zum relaxierten Gefäßdurchmesser nach Nitroglyzeringabe wurde der ACH-Test als pathologisch bewertet [24]. Das Ausmaß der epikardialen Vasokonstriktion wurde mittels der standardisierten QCA-CMS Software (Medis-Software, Version 7.0., Leiden, Niederlande) bestimmt. Die beiden oberen Bilder der Abbildung 3 zeigen ein Beispiel für epikardiale Spasmen beim ACH-Test.
- Mikrovaskuläre Spasmen: Kam es zur Reproduktion der Beschwerden mit ischämietypischen EKG-Veränderungen im Sinne einer ST-Hebung oder einer ST-Senkung  $\geq 0,1$  mV oder einer T-Wellen Erhöhung in mindestens zwei benachbarten Ableitungen ohne signifikante epikardiale Vasokonstriktion  $\geq 75\%$ , wurde dies als mikrovaskulärer Spasmus definiert [25]. Die beiden Bilder auf der unteren Hälfte der Abbildung 3 zeigen ein Beispiel für mikrovaskuläre Spasmen beim ACH-Test.

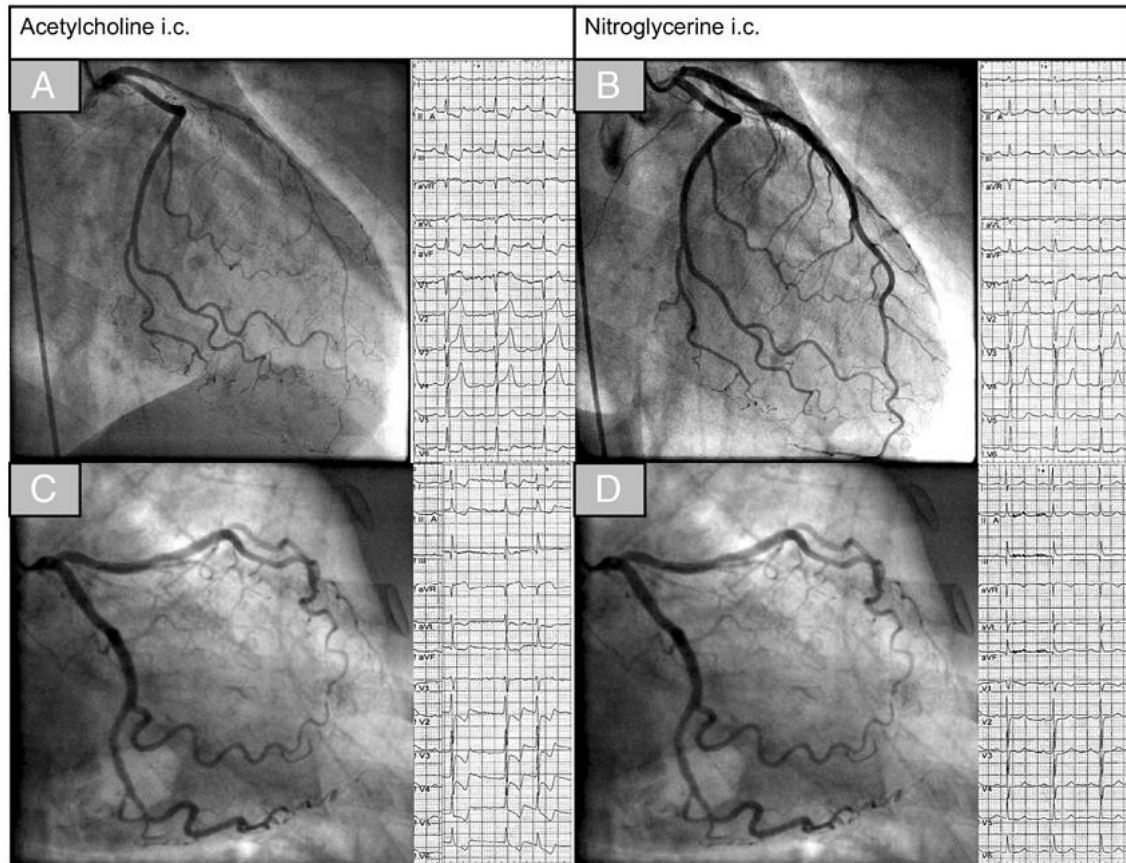


Abbildung 3: Koronarangiographische Darstellung der Koronararterien beim ACH-Test mit der zugehörigen 12-Kanal-EKG-Aufzeichnung [3]

Oben: Epikardiale Spasmen nach Acetylcholin und ischämische EKG-Veränderungen in den Ableitungen I, aVL, V2-V6 (links oben), dilatierter Gefäßzustand nach Nitroglycerin und Aufhebung der ischämischen EKG-Veränderungen (rechts oben).

Unten: Mikrovaskuläre Spasmen nach Acetylcholin und ischämische EKG-Veränderungen in den Ableitungen II, III, aVF, V2-V6 ohne epikardiale Spasmen (links unten), dilatierter Gefäßzustand nach Nitroglycerin und Rückgang der ischämischen EKG-Veränderungen (rechts unten).



### **2.3 Patientenpopulation**

Die Patienten für die vorliegende Follow-Up-Studie rekrutieren sich aus den 304 Patienten der ACOVA-Studie, die 2007/2008 mit Verdacht auf KHK einer elektiven Herzkatheteruntersuchung unterzogen wurden. Wie unter 2.1 beschrieben, hatte sich dabei entweder eine stenosierende KHK bestätigt oder es wurde in den meisten Fällen ein ACH-Test zur Beurteilung möglicher funktioneller Störungen der Koronararterien durchgeführt [3].

Im Wesentlichen wurden in der Follow-Up-Studie zwei Patientenkohorten (n = 283) untersucht ohne Berücksichtigung der Patienten mit einer Stenose von >20% bis 49% (n = 21): Patienten mit nicht-stenosierten Koronararterien (Gruppe 1; n = 144) und Patienten mit einer Stenose  $\geq$ 50% (Gruppe 2; n = 139). Die erste Gruppe wurde in drei weitere Patientengruppen unterteilt: Patienten mit nicht-stenosierten Koronararterien und pathologischem ACH-Test (Gruppe 1a; n = 77), solche mit negativem ACH-Test (Gruppe 1b; n = 47) sowie die Patienten, bei welchen aus logistischen Gründen kein ACH-Test durchgeführt wurde, obwohl bei diesen eine Lumeneinengung von 0-20% festgestellt worden war (Gruppe 1c; n = 20). Ziel der Follow-Up-Studie war der Vergleich von harten und weichen Endpunkten zwischen Patienten mit stenosierender KHK und solchen ohne Koronarstenosen. Somit wurden Patienten, bei denen sich ein mittlerer Stenosegrad von >20-49% gezeigt hatte, nicht in das Follow-Up eingeschlossen (Gruppe 3 der initialen Studie; n = 21). Abbildung 4 zeigt die Patientengruppen in der Follow-Up-Studie und deren prozentuale Verteilung auf die Untergruppen.

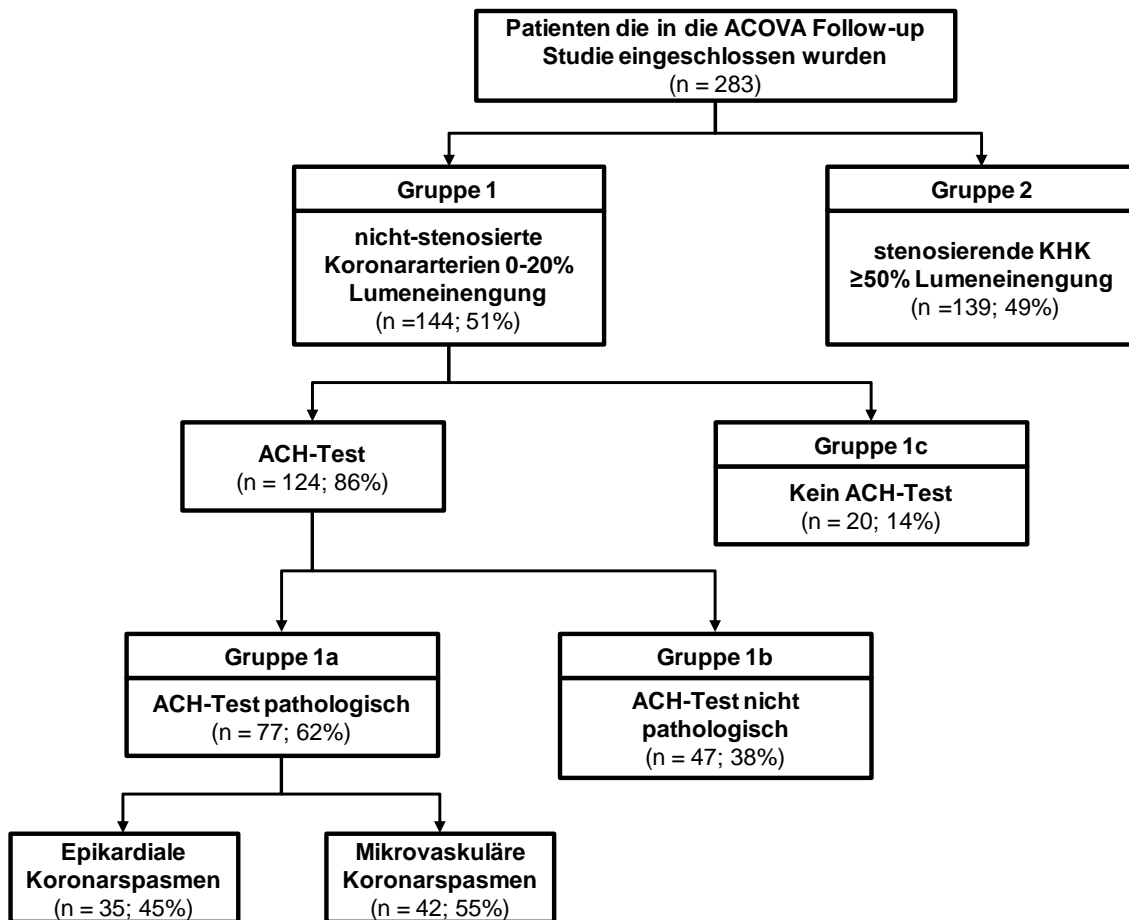


Abbildung 4: Schaubild der in die ACOVA-Follow-Up-Studie eingeschlossenen Patientengruppen

ACH = Acetylcholin, KHK = koronare Herzkrankheit

Für diese Patienten wurde die Prognose fünf Jahre nach der Koronarangiographie untersucht. Gegenstand der Methodik war ein zweiteiliger Fragebogen. Im ersten Teil, einem standardisierten Fragebogen zur klinischen Beschwerdesymptomatik der Abteilung für Kardiologie im Robert-Bosch-Krankenhaus (RBK), wurden die Patienten und/oder deren Angehörige und Ärzte zur Krankengeschichte, persistierender pectanginöser Symptomatik und konkreten Endpunkt-Ereignissen seit der Herzkatheteruntersuchung 2007/2008 (z.B. Tod kardial/nicht kardial, Myokard-Infarkt) befragt (siehe Anhang A Patientenfragebogen I RBK AP). Als zweiter Fragenkatalog wurde die offizielle deutsche Version des validierten Seattle Angina Questionnaire (SAQ) nach John Spertus in Lizenz verwendet [16] (siehe Anhang B Seattle Angina Pectoris Fragebogen).

Der SAQ wurde bereits mehrfach zur Einschätzung der klinischen Symptomatik bei Patienten mit KHK eingesetzt [26-28]. Mithilfe dieses Fragebogens wurden die fünf Dimensionen körperliche Beeinträchtigung, Angina-Pectoris-Beständigkeit, Häufigkeit der Angina Pectoris, Behandlungszufriedenheit und Lebensqualität gemessen. Der SAQ wurde nur bei den Patienten eingesetzt, die anhaltende Angina Pectoris und/oder Dyspnoe im RBK-Fragebogen angegeben hatten.

#### **2.4 Die ACOVA-Follow-Up-Studie**

Ziel der ACOVA-Follow-Up-Studie war es, die folgenden Endpunkte fünf Jahre nach der Koronarangiographie 2007/2008 zu bestimmen:

1. Als **primäre Endpunkte** wurden der Tod (kardial, nicht-kardial) und ein nicht-tödlicher Myokardinfarkt definiert. Koronarereignisse wurden definiert als kardialer Tod und nicht-tödlicher Myokardinfarkt.
2. Als **sekundäre Endpunkte** wurden Bypass-Operation, Stent-Implantation, Schlaganfall, erneute Koronarangiographie, persistierende Angina-Pectoris-Beschwerden und/oder Dyspnoe, Migräne, Durchblutungsstörungen (Morbus Raynaud) und Angststörungen und/oder psychische Probleme bestimmt. Weitere sekundäre Endpunkte stellten der Grad der körperlichen Beeinträchtigung des Patienten und dessen subjektives Befinden, die krankheitsspezifische Lebensqualität sowie die Behandlungszufriedenheit dar. Diese wurden mittels des SAQ gemessen.
3. Die **klinischen Charakteristika** wie eine aktuelle Medikamentenliste, Alter, Geschlecht, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, kardiovaskuläre Risikofaktoren und die Familienanamnese wurden ebenfalls mittels des Fragebogens erhoben oder aus gesammelten Daten der ACOVA-Studie und der Patientenakte entnommen.

Die Nachbeobachtungsdaten wurden im Zeitraum zwischen Juni 2012 und Februar 2013 in der Regel schriftlich, mit Hilfe der durch die Patienten ausgefüllten Fragebögen (RBK Fragebogen Angina Pectoris und SAQ), Daten aus dem klinikinternen Patienteninformationssystem, Patientenakten und den Herzkatheterbefunden erhoben. Um auszuschließen, dass einzelne Patienten bereits im Robert-Bosch-Krankenhaus verstorben waren oder deren Versterben bekannt war, wurden vorab vorhandene Daten aus dem klinikinternen Patienteninformationssystem ausgewertet.

Alle Patienten wurden zur Teilnahme an der geplanten Studie schriftlich eingeladen und erhielten die dafür notwendige Patienteninformation. In dieser schriftlichen Patienteninformation wurden die potentiellen Studienteilnehmer über das Studienkonzept, den Studienablauf, den Zeitaufwand, die Untersuchungsmethoden, die Ziele, die klinische Relevanz und das Datenschutzkonzept aufgeklärt sowie um ihre schriftliche Einwilligungserklärung gebeten. Zuvor wurde die Zustimmung der Ethik-Kommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg für diese Studie eingeholt (Aktenzeichen: F-2012-036). Nachdem die Patienten ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Untersuchung gegeben hatten, erhielten sie die Fragebögen postalisch. Lücken in den zurückgesandten, beantworteten Fragebögen und/oder Unklarheiten wurden in Telefoninterviews oder nach Patientenwunsch in persönlichen Gesprächen geklärt. Bei Patienten, die in den Fragebögen angegeben hatten, seit ihrer Behandlung im Robert-Bosch-Krankenhaus 2007/2008 erneut aufgrund einer kardialen Ursache oder eines für diese Studie relevanten Anlasses ambulant und/oder stationär behandelt worden zu sein, wurden zur Qualitätssicherung die Patientenangaben mit den Daten aus dem Patienteninformationssystem verglichen. Ferner wurde der behandelnde (Haus-) Arzt des Patienten oder das Krankenhaus kontaktiert, um den Zeitpunkt der Behandlung, den Ablauf, die Dauer und das Resultat der Behandlung zu präzisieren. Die Angaben der Patienten wurden durch Arztbriefe (Entlassungsberichte und Krankengeschichten) belegt. Waren Patienten bereits verstorben, wurden auf oben genanntem Wege der Todestag und die Todesursache er-

fasst. Die Zeitdauer bis zum Auftreten eines Endpunktes wurde (unter anderem aus statistischen Gründen) jeweils auf den Tag genau bis zum Datum der Herzkatheteruntersuchung 2007/2008 zurückgerechnet und immer die Anzahl der Tage bis zum ersten Ereignis nach der Koronarangiographie bestimmt.

#### **2.4.1 Fragebogen zu Angina Pectoris des Robert-Bosch-Krankenhauses**

Hierbei handelt es sich um einen standardisierten Fragebogen der Abteilung für Kardiologie des Robert-Bosch-Krankenhauses zu Angina Pectoris und/oder Dyspnoe (siehe Anhang A Patientenfragebogen I RBK Angina Pectoris). Gegenstand des Fragebogens sind die primären Endpunkte Tod mit kardialer oder nicht-kardialer Ursache und ein nicht-tödlicher Myokardinfarkt. Als sekundäre Kriterien mit konkretem Zusammenhang mit der Morbidität des Einzelnen gelten eine stattgefundene Bypass-Operation, eine Stent-Implantation, ein Schlaganfall, eine erneute Koronarangiographie sowie anhaltende Angina Pectoris und/oder Dyspnoe im Beobachtungszeitraum der letzten fünf Jahre. Bei konkreten Ereignissen können mittels des Fragebogens das Datum und der Behandlungsort erfragt werden. Außerdem wurde mit Hilfe dieses Fragebogens nach dem Vorhandensein einer Migräne, einer Durchblutungsstörung der peripheren Gefäße der Extremitäten (Morbus Raynaud) und einer Angststörung und/oder psychischen Problemen gefragt. Detaillierte Angaben des Patienten zur Häufigkeit des Auftretens, der Intensität und der Dauer dieser Erkrankungen seit Eintritt der ersten Symptome konnten ebenfalls registriert werden. Dabei konnte der Patient bei Auftreten von Angina Pectoris und/oder Dyspnoe zwischen einem Auftreten der Symptome bei starker, leichter oder geringer körperlicher Belastung entsprechend dem NYHA-Stadium I bis IV bzw. dem CCS-Stadium I bis IV differenzieren. Bei Migräne konnten die Häufigkeit und das erste Auftreten der Symptome angegeben werden. Im Falle einer Erkrankung an Morbus Raynaud konnte ebenfalls angegeben werden, seit wann die Krankheit aufgetreten ist. Angststörungen und/oder psychische Probleme konnten vom Patienten im Freitext genauer erklärt werden. Diese wurden nach ihrer Häufigkeit sortiert und in folgende Klassen eingeteilt: *Depression, Angst-/Panikstörungen, sonstige psychische Erkrankungen* und *unbekannte psychische Erkrankungen*. Unter *Sonstige* wurden alle anderen Modifikationen und Bilder einer psychi-

schen Störung zusammengefasst, die sich nicht in die beiden vorbenannten Klassen einteilen ließen. *Unbekannt* wurde den Patienten zugeteilt, die den Freitext nicht genutzt hatten um weitere Angaben zu machen, aber Angststörungen oder psychische Probleme im Fragebogen bejaht hatten. Zum Schluss des Fragebogens wurde die aktuelle Medikamentenliste jedes Patienten in tabellarischer Form aufgenommen (Name des Medikaments, Dosis, Einnahmehöhe und Tageszeit(en) der Einnahme). Diese Medikationsliste wurde später in folgende Klassen eingeteilt: Acetylsalicylsäure-Derivate (ASS), Clopidogrel, ACE-Hemmer/AT<sub>1</sub>-Antagonisten (Sartane), Statine, Calciumantagonisten, Diuretika, Betablocker und Nitrate.

#### **2.4.2 Seattle Angina Questionnaire**

Der dreiseitige Fragebogen nach John Spertus ermöglicht eine Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität sowie des subjektiven Befindens bei Patienten mit KHK oder einer kardialen Symptomatik (Angina Pectoris und Dyspnoe) [16]. Der Fragebogen befindet sich im Anhang B. Die offizielle deutsche Version des SAQs kann bei der Cardiovascular Outcome Inc. ([cvoutcomes.org](http://cvoutcomes.org); zuletzt abgerufen am 13.11.2015) erworben werden. Der SAQ hat sich sowohl als ein verlässliches Messinstrument für die persönliche Einschätzung des Gesundheitsstatus und die Behandlungszufriedenheit betroffener Patienten als auch als ein prognostisches Hilfsmittel bei der Risikostratifizierung von Patienten mit Koronarerkrankungen erwiesen [26,29].

##### **2.4.2.1 Skalen des Seattle Angina Questionnaire**

Fünf verschiedene Schwerpunkte (Skalen) mit insgesamt 19 Unterpunkten und jeweils detaillierten Antwort-Optionen bieten Patient und Arzt die Möglichkeit die Angina-Pectoris-Beschwerden, deren Ausmaß und deren Auswirkungen deskriptiv einzuordnen.

##### *Skala I = die körperliche Beeinträchtigung*

Skala I betrachtet die Einschränkungen des symptomatischen Patienten bei seinen alltäglichen Verrichtungen. Die erlebte Einschränkung durch Schmerzen oder Engegefühl in der Brust und Anfälle von Angina Pectoris in den vergange-

nen vier Wochen kann durch fünf Intensitätsgrade in „sehr“ bis „überhaupt nicht“ eingeschränkt eingeordnet werden. Kategorisiert werden dabei ferner die unterschiedlichen Schwierigkeitsgrade der konkreten Tätigkeiten im Alltag in ein niedriges, mittleres und hohes Schwierigkeitslevel. Beispiel für ein niedriges Level ist das Gehen auf ebenem Boden. Das Bergaufgehen erreicht den mittleren Schwierigkeitsgrad und einen hohen Schwierigkeitsgrad das Laufen oder Joggen.

In der Auswertung werden für die Intensitätsgrade der Einschränkung bei den diversen Tätigkeiten Punkte vergeben. Je stärker die Einschränkung ausgeprägt ist, desto weniger Punkte erhält der Patient. Für „sehr eingeschränkt“ wird ein Punkt vergeben bis hin zu fünf Punkten für „überhaupt nicht eingeschränkt“. Hatte der jeweilige Patient angegeben, bei einer Tätigkeit „aus anderen Gründen eingeschränkt“ zu sein oder diese nicht ausgeführt zu haben, wurden keine Punkte vergeben.

#### *Skala II = die Beständigkeit der Angina Pectoris*

Skala II soll die Beständigkeit der Beschwerden und Schmerzen bei der für den Patienten anstrengendsten Tätigkeit mit dem Auftreten von Beschwerden und Schmerzen bei eben dieser Aktivität vor vier Wochen vergleichen, um die Stabilität und Dauerhaftigkeit der Beschwerden beurteilen zu können. Die Antwortmöglichkeiten bei dieser Sache (Frage 2) reichen von „viel öfter“ (1 Punkt) bis zu „viel seltener“ (5 Punkte). Gibt der Patient keine Schmerzen in den vergangenen vier Wochen an, wird dies mit 3 Punkten bewertet äquivalent zur Antwortmöglichkeit „ungefähr gleich oft“.

#### *Skala III = die Häufigkeit der Angina Pectoris*

Mit Skala III soll die Häufigkeit der Beschwerden verglichen mit der Häufigkeit vor vier Wochen (Frage 3) und die möglicherweise daraus folgende Nitroglyzerineinnahme (Frage 4) festgestellt werden sowie ob die Beschwerden aktuell häufiger oder weniger häufig auftreten. Die möglichen Antworten reichen

bei diesen Fragen von „viermal am Tag oder häufiger“ (1 Punkt) bis zu „nicht in den vergangenen vier Wochen“ (6 Punkte).

#### *Skala IV = die Behandlungszufriedenheit*

Skala IV erfasst in den Fragen 6 bis 8 die Zufriedenheit des Patienten mit der Behandlung durch den behandelnden Arzt in Bezug auf geleistete Erklärungen zum Krankheitsbild, die Durchführung einer bestmöglichen Therapie, Schmerzbehandlung und die Krankheitswahrnehmung durch den Arzt. Punkte werden wieder nach aufsteigendem Gesundheitszustand mit 1 bis 5 für die fünf Antwortmöglichkeiten vergeben. Desweiteren kann die Belastung durch Medikamenteneinnahmen angegeben werden (Frage 5). Hierbei werden wieder maximal 5 Punkte vergeben, die Antwortmöglichkeiten „überhaupt nicht lästig“ und „mein Arzt hat mir keine Medikamente verschrieben“ werden beide mit 5 Punkten bewertet.

#### *Skala V = die Lebensqualität*

Skala V umfasst die Fragen 9 bis 11 und klärt, inwieweit Zukunftsängste in Bezug auf die Herzgesundheit und persistierende Schmerzen den Patienten und insbesondere dessen Lebensfreude beeinträchtigen. Es werden mit aufsteigender Zufriedenheit 1 Punkt bis maximal 5 Punkte vergeben. Je positiver oder sorgloser der Patient seine Zukunft bewertet, desto höher der erreichte Punktwert in Skala V.

#### **2.4.2.2 Auswertung des Seattle Angina Questionnaire**

Die im vorherigen Abschnitt beschriebene Auswertung der beantworteten Fragen innerhalb eines Fragenkomplexes einer Skala erfolgt über die Zuordnung einer Rangzahl (ordinal) bzw. Punkte von 1 bis maximal 6 nach den entsprechenden Richtlinien nach John Spertus [16]. Die Punktezahl 1 beschreibt dabei immer die stärkste Beeinträchtigung, den schlechtesten Gesundheitszustand oder die stärkste Unzufriedenheit. Die höchste Punktezahl hingegen wird für das niedrigste Ausmaß einer Beeinträchtigung durch die Angina-Pectoris-Symptome angegeben.



Mit Hilfe des SAQ Calculator erhält man für jede Skala einen Wert zwischen 0 und 100 (Skalenlevel). Die Berechnung des jeweiligen Skalenlevel (H) wird mit folgender Formel (1) aus dem arithmetischen Mittel ( $\bar{x}$ ) der Antworten ( $x_1, x_2, \dots$ ) und der Spannweite der Skala berechnet:

$$H = 100 * \frac{\bar{x}-1}{\text{Spannweite}} \quad (1)$$

Die Beispielberechnung der Häufigkeit der Angina Pectoris ergibt 90 für die Antworten  $x_1 = 5$  und  $x_2 = 6$  ( $\bar{x} = 5,5$ ). Die Spannweite in dieser Skala beträgt 5, kann je nach Skala aber 4 oder 5 betragen.

Da jede Skala eine eigene Dimension der KHK abdeckt, wird keine Gesamtpunktzahl ausgegeben. Je höher jedoch die Werte auf den einzelnen Skalen ausfallen (max. 100 in einer Skala), desto besser ist der funktionale Status des Patienten.

## **2.5 Datenerfassung, Auswertung und Statistische Analysen**

Sämtliche Follow-Up-Daten wurden mit Hilfe von Microsoft Excel Office 2007 erfasst. Die Auswertung der SAQ-Daten erfolgte mit dem SAQ Calculator (Scoring Instrument, Cardiovascular Outcomes Inc., USA). Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistik- und Analyse-Programm SPSS (Version 16.0; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Es wurde ein Signifikanzniveau von  $<0,05$  festgelegt [30]. Zur Überprüfung der statistischen Wahrscheinlichkeit für kategoriale Variablen und das Auszählen von Häufigkeiten wurde der exakte Test nach Fisher verwendet. Für kontinuierliche Variablen wurde der zweiseitige gepaarte T-Test angewendet [31]. Die Kaplan-Meier-Kurven [32] wurden berechnet, um das Überleben und die Zeitdauer ohne Koronarereignisse von Patienten mit und ohne stenosierende KHK zu vergleichen. Zum Vergleich von Überlebensraten wurde der Log-Rang-Test [33] eingesetzt. Nach der univariaten Analyse wurde die multivariate Cox-Regressions-Analyse [34] zur Identifikation von unabhängigen Prädiktoren in den beiden Gruppen durchgeführt.

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Ergebnisse der ACOVA-Studie**

Zum leichteren Verständnis werden folgend in Kürze die Ergebnisse aus der initialen Studie [3] vor dem Follow-Up beschrieben:

Bei 139 Patienten (46%) der in die initiale Studie eingeschlossenen 304 Patienten zeigten sich in der Koronarangiographie Stenosen  $\geq 50\%$  und es erfolgte die Behandlung nach den derzeitigen Leitlinien für die stabile KHK (Stent-Implantation oder Bypass-Operation oder konservatives Vorgehen). 144 Patienten (47%) wiesen eine Einengung von 0-20% auf. Bei 124 der 144 Patienten wurde zum Ausschluss von funktionellen Störungen der Koronararterien (z.B. Koronarspasmen) ein intrakoronarer, standardisierter ACH-Test durchgeführt. Bei insgesamt 62% dieser 124 Patienten wurde der ACH-Test positiv bewertet. Entsprechend wiesen 45% der Patienten mit positivem ACH-Test epikardiale Spasmen und 55% mikrovaskuläre Spasmen auf. Der ACH-Test fiel bei 47 Patienten (38%) negativ aus.

#### **3.2 Follow-Up-Ergebnisse**

Bei 212 Patienten konnten Nachbeobachtungsdaten erhoben werden. Dies entspricht 75% der 283 Patienten, die in die Follow-Up-Studie inkludiert wurden. Davon gehörten 103 Patienten (49%, n = 212) dem Kollektiv ohne Koronarstenosen an (Gruppe 1). Zur Gruppe mit stenosierender KHK gehörten 109 Patienten (51%, n = 212) (Gruppe 2). Bei 71 Patienten (25%, n = 283) des in die Follow-Up-Studie einbezogenen Patientenkollektivs konnten keine Follow-Up-Daten erhoben werden. Davon konnte zu neun Personen weder postalisch noch telefonisch oder über die Familien, den Hausarzt und Fachärzte Kontakt hergestellt werden. Elf Personen war es aufgrund einer Sprachbarriere nicht möglich, an der Studie teilzunehmen. Es entschieden sich 51 Personen gegen eine Teilnahme an der Follow-Up-Studie. Der Altersdurchschnitt der Follow-Up-Teilnehmer lag bei  $68 \pm 10$  Jahren. 105 der Teilnehmer (n = 212) waren weiblichen Geschlechts (49,5%). In Abbildung 5 ist die grafische Übersicht des in die ACOVA-Follow-Up-Studie eingeschlossenen Patientenkollektivs dargestellt.

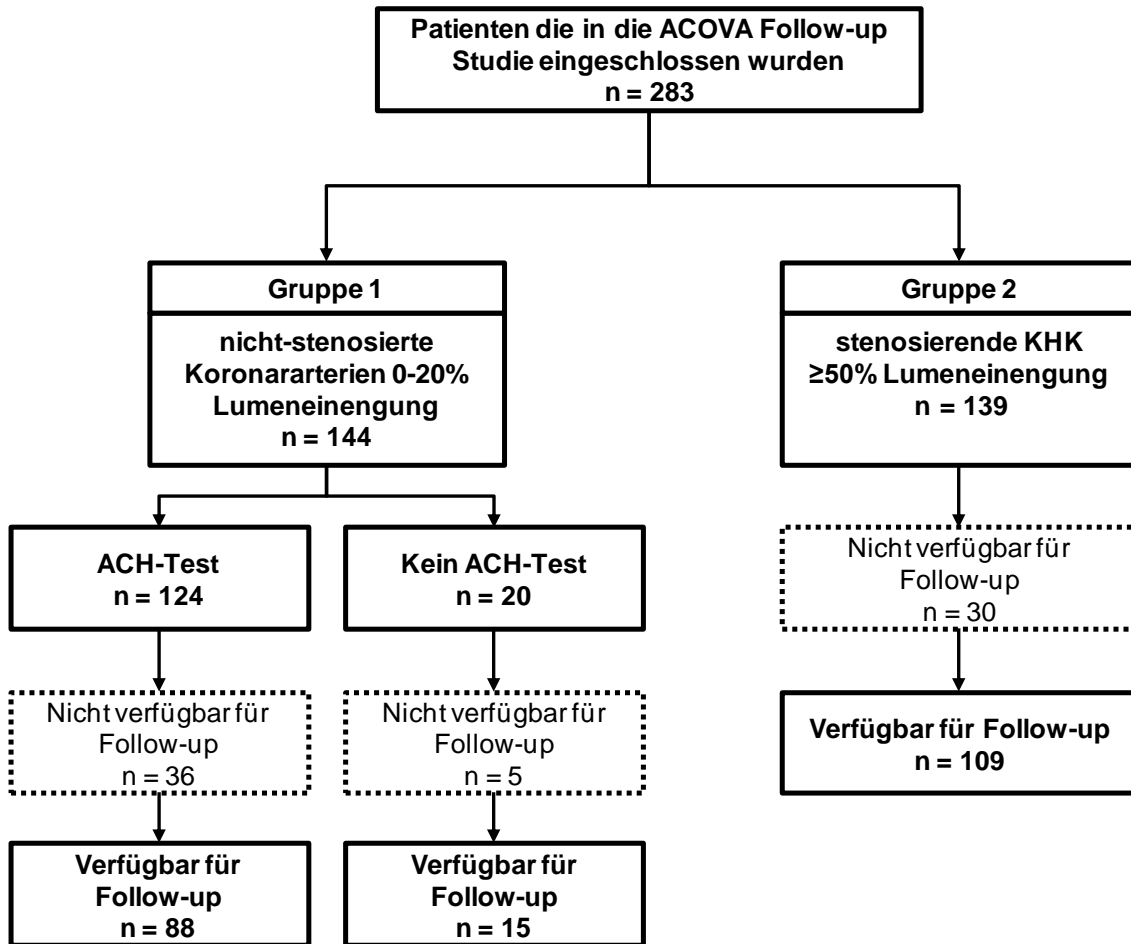


Abbildung 5: Darstellung der in die ACOVA-Follow-Up-Studie eingeschlossenen Patienten, deren Verfügbarkeit für die Nachbeobachtung und deren Zugehörigkeit zu den unterschiedlichen Gruppen

Die klinischen Charakteristika der Patienten aus der vorliegenden Studie wurden 2007/2008 im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung erhoben und sind im Anhang unter C und D zusammengefasst.

### 3.3 Vergleich von Patienten mit stenosierender KHK und Patienten mit nicht-stenosierte Koronararterien

Tabelle 1 zeigt die Endpunkte und Ergebnisse der ACOVA-Follow-Up-Studie in einem Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Koronarstenosen im Überblick.

Tabelle 1: Endpunkte und weitere Ergebnisse der ACOVA-Follow-Up-Studie bei Patienten mit und ohne Koronarstenosen

EKG = Elektrokardiogramm, HKU = Herzkatheteruntersuchung/Koronarangiographie, KHK = koronare Herzkrankheit

	Alle Patienten	KHK >50% Stenose	Nicht-stenosierte Koronararterien	p-Wert
n	212	109	103	
Tod	18 (8%)	15 (14%)	3 (3%)	0,006
Kardialer Tod	8 (4%)	7 (6%)	1 (1%)	0,029
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	3 (1%)	3 (3%)	0	0,119
Bypass-Operation	4 (2%)	4 (4%)	0	0,058
Stent-Implantation	12 (6%)	11 (10%)	1 (1%)	0,002
Schlaganfall	7 (4%)	5 (5%)	2 (2%)	0,269
erneute HKU	29 (14%)	19 (17%)	10 (10%)	0,07
Dyspnoe	113 (53%)	51 (47%)	62 (60%)	0,375
Angina Pectoris	82 (38%)	33 (30%)	49 (48%)	0,079
Migräne	31 (15%)	5 (5%)	26 (25%)	<0,0005
Morbus Raynaud	37 (17%)	18 (17%)	19 (18%)	0,999
Angststörung /Psychische Probleme	39 (18%)	11 (10%)	28 (27%)	0,007

### **3.3.1 Primäre Endpunkte**

Wie bereits in Abschnitt 2.4 beschrieben, wurden als primäre Endpunkte ein kardialer oder nicht-kardialer Tod und nicht-tödliche Myokardinfarkte definiert. Koronarereignisse wurden definiert als kardialer Tod und nicht-tödlicher Myokardinfarkt.

#### **3.3.1.1 Tod**

Während des Follow-Ups starben insgesamt 18 (8%) von 212 Patienten. Sieben (3%) davon verstarben an einer nicht-kardialen Ursache. Drei dieser Patienten starben an einer peripheren Gefäßerkrankung/peripheren Verschlusskrankheit, vier in Folge einer malignen Tumorerkrankung. Insgesamt konnte bei drei der 18 im Follow-Up verstorbenen Patienten keine Todesursache ermittelt werden. Aus der Gruppe von Patienten mit stenosierender KHK starben während des Beobachtungszeitraums von fünf Jahren insgesamt 15 Patienten (7x kardialer Tod, 6x nicht-kardialer Tod und 2x unbekannte Todesursache). Dies entspricht 14% der Patienten mit stenosierender KHK (n = 109). Von den Patienten mit nicht-stenosierte Koronararterien starben insgesamt drei Patienten (1x kardialer Tod, 1x nicht-kardialer Tod und 1x unbekannte Todesursache). Dies entspricht 3% der Patienten mit nicht-stenosierte Koronararterien (n = 103). Abbildung 6 unter 3.3.2.1. zeigt das Überleben von Patienten mit und ohne stenosierende KHK.

Die kardiovaskuläre Gesamtsterblichkeitsrate lag insgesamt bei 4% (8 von n = 212). Ursache für den Tod war hierfür in fünf von acht Fällen ein Myokardinfarkt und in drei dieser Fälle eine dekompensierte Herzinsuffizienz.

#### **3.3.1.2 Koronarereignis**

Während des Zeitraums der Nachbeobachtung trat bei insgesamt 11 von 212 Patienten (5%) ein Koronarereignis (kardialer Tod/nicht-tödlicher Myokardinfarkt) auf. In acht Fällen handelte es sich um einen kardial bedingten Tod, in drei Fällen um einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt.

Aus der Gruppe der 18 während des Follow-Ups verstorbenen Patienten starben acht Patienten an einem kardialen Tod (4%, n = 212). Sieben dieser acht Patienten gehörten zu der Gruppe mit obstruktiver KHK, ein Patient gehörte zur Gruppe der Patienten mit nicht-stenosierte Koronararterien. Dieser Patient konnte in der ACOVA-Studie am ACH-Test aus logistischen Gründen nicht teilnehmen und entwickelte nach vier Jahren Follow-Up-Dauer eine stenosierende KHK. Keiner der Patienten mit nicht-stenosierte Koronararterien erlitt einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt. Damit gehörten mehr Patienten, die während der Nachbeobachtungsdauer verstorben waren der Gruppe von Patienten mit stenosierender KHK an. Dies wird auf Abbildung 7 unter 3.3.2 als Überlebenskurve dargestellt ( $p = 0,004$ ). Ebenso erwies sich diese Gruppenzugehörigkeit in der Studie als Prädisposition für eine kardiale Todesursache.

### 3.3.2 Prädiktoren für das Outcome

#### 3.3.2.1 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Methode

Die Überlebenszeitanalyse ergab eine signifikant höhere Gesamtmortalität für Patienten mit stenosierender KHK im Vergleich zu Patienten ohne Koronarstenosen wie die folgende Abbildung 6 zeigt ( $p = 0,004$ ).

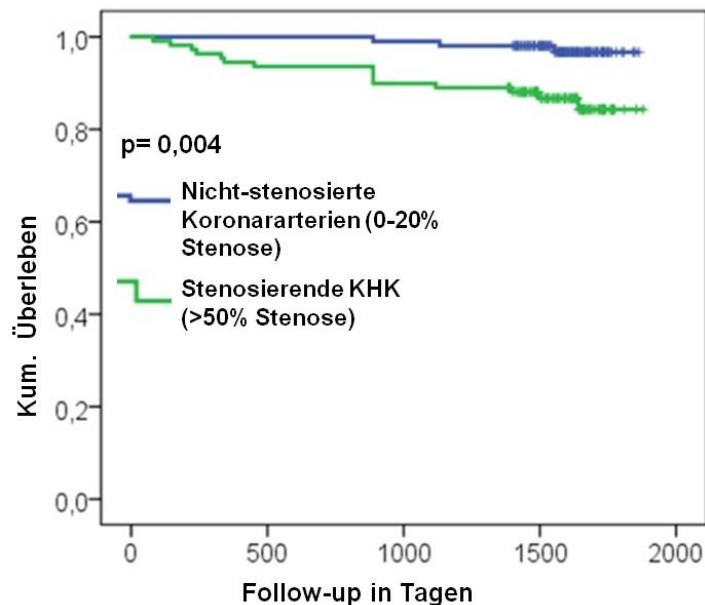


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Überlebenskurven (kumulatives Überleben): Tod

Vergleich von Patienten mit und ohne Koronarstenosen für den Endpunkt Tod ( $p = 0,004$ ; Log-Rang-Test) zeigt signifikant mehr Verstorbene in der KHK-Gruppe (untere Kurve) als in der Gruppe mit nicht-stenosierten Koronararterien (obere Kurve). Kumulatives Überleben aufgetragen gegen die Anzahl der Tage nach dem Follow-Up.

Auch ein Vergleich der Rate von Koronarereignissen (kardialer Tod/nicht-tödlicher Myokardinfarkt) zwischen den vorbenannten Gruppen in den letzten fünf Jahren ergab ein ebenso signifikant höheres Risiko für Patienten mit stenosierender KHK ( $p = 0,004$ ; Log-Rang-Test) im Vergleich mit Patienten ohne stenosierende KHK. Abbildung 7 zeigt das Eintreten eines Koronarereignisses im Vergleich bei Patienten mit und ohne stenosierender KHK.

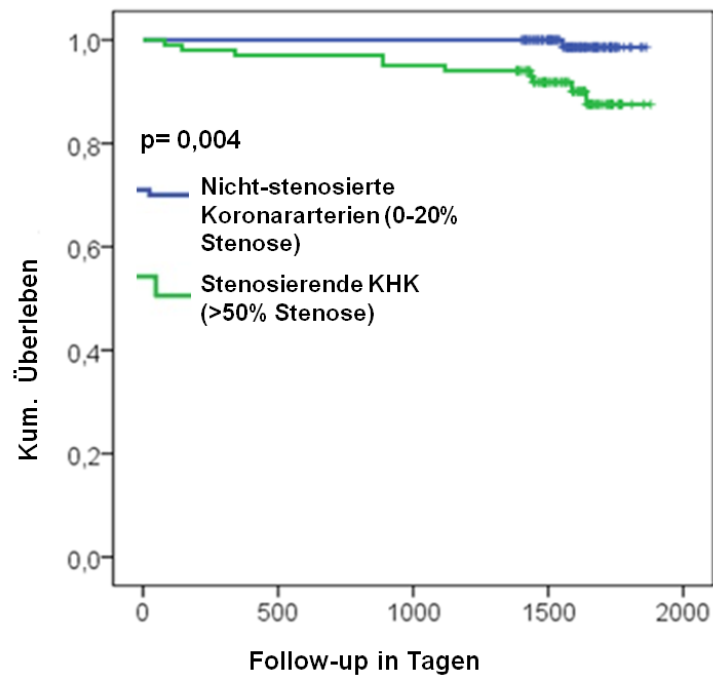


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurven (kumulatives Überleben): Koronarereignis

Vergleich von Patienten mit und ohne Koronarstenosen für den Endpunkt Koronarereignis ( $p = 0,004$ ; Log-Rang-Test) zeigt signifikant mehr Koronarereignisse in der KHK-Gruppe (untere Kurve) als in der Gruppe mit nicht-stenosierten Koronararterien (obere Kurve). Kumulatives Überleben aufgetragen gegen die Anzahl der Tage nach dem Follow-Up.



### 3.3.2.2 Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression

Nach der multivariaten Cox-Regressions-Analyse erwiesen sich das Alter und männliches Geschlecht als Prädiktoren für die Gesamtsterblichkeit. Für Koronarereignisse zeigten sich nach der multivariaten Cox-Regressions-Analyse keine signifikanten Prädiktoren (siehe Tabelle 2).

In der Cox-Regressionsanalyse wurden folgende Variablen berücksichtigt:

Alter, LVEF, Geschlecht, Angina Pectoris bei Belastung, Dyspnoe bei Belastung mit gelegentlicher Angina Pectoris in Ruhe, Angina Pectoris bei Belastung und gelegentlichen Symptomen in Ruhe, Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Rauchen und positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen.

Tabelle 2: Multivariate Cox-Regressions-Analyse Tod und Koronarereignisse

\*Konfidenzniveau 95%

	Hazard Ratio	Konfidenzintervall*	p-Wert
<b>Tod</b>			
Alter	1,094	1,036 – 1,155	<0,0005
Geschlecht	0,248	0,086-0,713	0,010
<b>Koronarereignis</b> (kardialer Tod und nicht-tödlicher Myokardinfarkt)			
Geschlecht	0,014	0,0005 – 1,804	0,085

### 3.3.3 Sekundäre Endpunkte

Die Definition der sekundären Endpunkte in der Studie wurde in Abschnitt 2.4 erläutert. In den folgenden Unterkapiteln sollen die erhobenen Ergebnisse dazu in Kürze dargestellt werden mit besonderem Fokus auf Ergebnisse, die in der Auswertung statistisch signifikante Unterschiede gezeigt hatten.

### **3.3.3.1 Persistierende Angina Pectoris**

Anhaltende Angina Pectoris war während der Follow-Up-Dauer häufiger bei Patienten ohne Koronarstenosen als bei solchen mit stenosierender KHK (49, 48% <> 33, 30%;  $p = 0,079$ ) zu beobachten. Damit zeigte sich für Gruppe 1 mit nicht-stenosierten Koronararterien eine höhere Morbiditätsrate durch Angina Pectoris als bei Gruppe 2. Bei knapp der Hälfte aller Patienten mit Angina Pectoris trat die Angina-Pectoris-Symptomatik bei starker Belastung auf. Tendenziell wiesen Patienten mit nicht-stenosierten Koronararterien bereits bei leichter Belastung häufiger Angina-Pectoris-Symptome auf ( $p = 0,166$ ) als Patienten mit obstruktiver KHK (siehe Tabelle 3).

### **3.3.3.2 Dyspnoe**

Immer wieder auftretende Dyspnoe gaben 51 Patienten (47%) aus der Gruppe mit stenosierender KHK ( $n = 109$ ) an. Bei Patienten ohne Koronarstenosen ( $n = 103$ ) trat Dyspnoe bei 62 Patienten (60%) tendenziell häufiger auf, es zeigte sich allerdings keine statistische Signifikanz. Die meisten aller Patienten mit Dyspnoe (113 (53%),  $n = 212$ ) wiesen diese bei starker Belastung auf (66 Patienten). In Tabelle 3 werden die Beschwerdesymptomatiken Angina Pectoris und Dyspnoe in den betrachteten Gruppen zusammengefasst.

Tabelle 3: Angina Pectoris und Dyspnoe bei Patienten mit und ohne Koronarstenosen

KHK = koronare Herzkrankheit

	Alle Patienten	KHK	Nicht-stenosierte Koronararterien	p-Wert
n	212	109	103	
<b>Angina Pectoris</b>	<b>82 (38%)</b>	<b>33 (30%)</b>	<b>49 (48%)</b>	<b>0,079</b>
Angina Pectoris bei starker Belastung	40 (19%)	15 (14%)	25 (24%)	0,658
Angina Pectoris bei leichter Belastung	17 (8%)	4 (4%)	13 (13%)	0,166
Angina Pectoris bei geringer Belastung/in Ruhe	16 (8%)	9 (8%)	7 (7%)	0,166
Angina Pectoris nur in Ruhe	9 (4%)	5 (6%)	4 (4%)	0,473
<b>Dyspnoe</b>	<b>113 (53%)</b>	<b>51 (47%)</b>	<b>62 (60%)</b>	<b>0,375</b>
Dyspnoe bei starker Belastung	66 (31%)	33 (30%)	33 (32%)	0,253
Dyspnoe bei leichter Belastung	31 (15%)	12 (11%)	19 (18%)	0,526
Dyspnoe bei geringer Belastung/in Ruhe	16 (8%)	6 (6%)	10 (10%)g	0,594

### **3.3.3.3 Erneute Koronarangiographie**

Bei 29 Patienten (14%) von insgesamt 212 Follow-Up-Teilnehmern wurde während des fünfjährigen Nachbeobachtungszeitraums eine erneute Koronarangiographie durchgeführt. Die Rate für diese erneuten Koronarangiographien in der Gruppe von Patienten mit stenosierender KHK war vergleichbar mit der Quote von Patienten mit nicht-stenosierte Koronararterien ( $p = 0,07$ ): 10 Patienten (10%,  $n = 103$ ) mit nicht-stenosierte Koronararterien und 19 Patienten (17%,  $n = 109$ ) mit stenosierender KHK wurden einer wiederholten diagnostischen Herzkatheteruntersuchung unterzogen (siehe Tabelle 1). Von diesen 19 Patienten erhielten 11 eine Stent-Implantation und vier Patienten wurde eine Bypass-Operation zugeführt. Bei vier Patienten dieser Gruppe wurde eine konservative Behandlung durchgeführt. Von den 10 Personen mit nicht-stenosierte Koronararterien musste eine Person mit einer Stent-Implantation behandelt werden. Bei den verbliebenen neun Personen wurden im Herzkatheter erneut keine relevanten Stenosen diagnostiziert.

### **3.3.3.4 Bypass-Operation**

Im Beobachtungszeitraum von fünf Jahren erfolgte bei vier Patienten (4%,  $n = 109$ ) aus der Gruppe mit stenosierender KHK eine Bypass-Operation, die nicht bereits bei der Herzkatheteruntersuchung zu Studienbeginn angeordnet und geplant worden war (siehe Tabelle 1).

### **3.3.3.5 Stent-Implantation**

Von insgesamt 212 Follow-Up-Patienten erhielten 12 Patienten (6%) während des fünfjährigen Nachbeobachtungszeitraums eine Stent-Implantation. Die wesentliche Anzahl dieser Patienten gehörte zu der Gruppe mit stenosierender KHK (11 (10%),  $n = 109$ ;  $p = 0,002$ ). Lediglich bei einem Patient aus der Gruppe mit initial nicht-stenosierte Koronararterien, welcher jedoch während des Untersuchungszeitraums eine stenosierende KHK entwickelt hatte und auch während des Follow-Up verstorben war, wurde eine Stent-Implantation durchgeführt (siehe Tabelle 1).

### 3.3.3.6 Schlaganfall

Vergleichbar wenige Patienten mit stenosierender KHK (5 (5%), n = 109) und mit nicht-stenosierte Koronararterien (2 (2%), n = 103) hatten im Beobachtungszeitraum von fünf Jahren einen Schlaganfall (siehe Tabelle 1). Dies entspricht 4% aller Patienten bei einer Gesamtpatientenzahl von n = 212.

### 3.3.3.7 Migräne und Morbus Raynaud

Patienten mit nicht-stenosierte Koronararterien litten auffallend häufiger an Migräne. Bei Gegenüberstellung der Gruppe mit stenosierender KHK ergab sich eine statistische Signifikanz für den Endpunkt Migräne (5, 5% <> 26, 25%; p = <0,0005). Bei den meisten Patienten trat die Migräne weniger als einmal monatlich auf. Eine Patientin aus der Gruppe mit nicht-stenosierte Koronararterien konnte aufgrund einer Sprachbarriere keine definierte Aussage zur Häufigkeit ihrer Migräne treffen. Für die Häufigkeit pro Monat zeigte sich keine statistische Signifikanz. Durchblutungsstörungen der peripheren Gefäße der Extremitäten (Morbus Raynaud) waren in beiden beobachteten Gruppen mit vergleichbarer Häufigkeit aufgetreten. Insgesamt gaben 37 (17%) aller Patienten (n = 212) an, an Morbus Raynaud zu leiden. Tabelle 4 zeigt das Auftreten von Migräne und Morbus Raynaud für Patienten mit und ohne Koronarstenosen.

Tabelle 4: Migräne und Morbus Raynaud bei Patienten mit und ohne Koronarstenosen

KHK = koronare Herzkrankheit

	Alle Patienten	KHK	Nicht-stenosierte Koronararterien	p-Wert
n	212	109	103	
<b>Migräne</b>	<b>31 (15%)</b>	<b>5 (5%)</b>	<b>26 (25%)</b>	<b>&lt;0,0005</b>
Weniger als einmal im Monat	13 (6%)	3 (3%)	10 (10%)	0,628
Häufiger als einmal im Monat	11 (5%)	2 (1%)	9 (9%)	0,999
Mehrmals pro Woche	6 (3%)	0	6 (6%)	0,553
<b>Morbus Raynaud</b>	<b>37 (17%)</b>	<b>18 (17%)</b>	<b>19 (18%)</b>	<b>0,999</b>

### **3.3.3.8 Angststörung und psychische Probleme**

Signifikant mehr Patienten mit psychischen Problemen und/oder Angststörung gehörten zur Gruppe mit nicht-stenosierte Koronararterien (28, 27% <> 11, 10%;  $p = 0,007$ ). Insgesamt wurden bei 39 (18%) aller Patienten ( $n = 212$ ) psychische Probleme und/oder Angststörungen dokumentiert. Deren Einteilung in die Untergruppen Depression, Angst-/Panikstörung, Unbekannte oder Sonstige dieses Krankheitskomplexes verteilte sich wie folgt: Die meisten Patienten (13 (6%),  $n = 212$ ) gaben an, an einer Depression zu leiden. Davon gehörten zehn Personen (10%,  $n = 103$ ) zur Gruppe mit nicht-stenosierte Koronararterien und drei Personen (3%,  $n = 109$ ) zum Patientenkollektiv mit KHK. Acht Patienten (8%,  $n = 103$ ) mit nicht-stenosierte Koronararterien und vier Patienten (4%,  $n = 109$ ) mit KHK hatten Angst-/Panikstörungen. Insgesamt 14 Patienten konnte keinem der oben genannten psychischen Krankheitsbilder zugeordnet werden, davon acht weil sie keine weiteren Angaben zur Erkrankung gemacht hatten.

### **3.3.3.9 Seattle Angina Questionnaire und Lebensqualität**

Von 212 Studienteilnehmern konnten 121 SAQ-Datensätze erhoben und analysiert werden. Von insgesamt 212 Patienten wiesen 61 keine kardialen Symptome (anhaltende Angina Pectoris und/oder Dyspnoe) auf oder waren bereits verstorben (18 Patienten) und beantworteten den SAQ deshalb nicht. Von den 133 Patienten mit kardialen Symptomen konnten 12 Datensätze nicht erhoben werden, da die Patienten aufgrund einer Sprachbarriere oder Verständnisschwierigkeiten keine auswertbaren Angaben machen konnten. Die Gegenüberstellung der SAQ-Daten der Gruppe der Patienten mit stenosierender KHK und derer mit nicht-stenosierte Koronararterien in Bezug auf die körperliche Beeinträchtigung (Skala I), die Stabilität der Angina Pectoris (Skala II) sowohl als auch deren Häufigkeit (Skala III) zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede, d.h. diese drei Dimensionen erreichten ein vergleichbares Level in der Skalenauswertung. Patienten aus der Gruppe mit nicht-stenosierte Koronararterien waren tendenziell jedoch weniger zufrieden mit ihrer Behandlung als Patienten mit stenosierender KHK (Skala IV) ( $p = 0,085$ ). Die Skala V Lebensqualität erreichte bei diesen Patienten im Mittel ebenfalls tendenziell ein schlechteres Ergebnis als bei Patienten mit stenosierender KHK ( $p = 0,060$ ).

Die Ergebnisse der statistischen Auswertung des SAQ werden zur Übersicht in Tabelle 5 veranschaulicht.

Tabelle 5: Seattle Angina Questionnaire – Vergleich stenosierende KHK/nicht-stenosierte Koronararterien

Werte  $\pm$  SD = Standardabweichung, KHK = koronare Herzkrankheit, I = körperliche Beeinträchtigung, II = Beständigkeit der Angina Pectoris, III = Häufigkeit der Angina Pectoris, IV = Behandlungszufriedenheit, V = Lebensqualität; maximal erreichbarer Wert = 100 (entspricht bestmöglichem funktionalen Status eines Patienten)

SAQ Skala	KHK (>50% Stenose)	Nicht-stenosierte Koronararterien (0-20% Einengung)	p-Wert
n	56	65	
I	64,4 $\pm$ 24,2	62,0 $\pm$ 21,3	0,557
II	82,3 $\pm$ 18,0	82,3 $\pm$ 19,3	0,791
III	63,8 $\pm$ 23,8	56,9 $\pm$ 25,2	0,125
IV	80,0 $\pm$ 20,0	73,4 $\pm$ 20,3	0,085
V	67,7 $\pm$ 23,1	59,4 $\pm$ 23,5	0,060

### 3.3.3.10 Medikamentenliste

Die aktuell von den Patienten eingenommenen Medikamente werden in Tabelle 6 dargestellt. Es wurden 177 Datensätze erhoben. Bei den 18 verstorbenen Patienten und sieben weiteren Patienten konnten aufgrund einer Sprachbarriere oder Verständnisschwierigkeiten keine auswertbaren Angaben erhoben werden. Weitere zehn Patienten gaben an, keines der in nachstehender Tabelle 6 aufgelisteten Medikamente einzunehmen. Patienten mit stenosierender KHK nahmen signifikant häufiger ASS-Präparate, ACE-Hemmer oder AT<sub>1</sub>-Antagonisten (Sartane), Statine und Betablocker ein ( $p = <0,0005$ ) als Patienten mit nicht-stenosierte Koronararterien.

Tabelle 6: Aktuell eingenommene Medikamente von Patienten mit und ohne Koronarstenosen

KHK = koronare Herzkrankheit, ACE = Angiotensinkonversionsenzym, AT = Angiotensin

	Alle Patienten	KHK >50% Stenose	Nicht-stenosierte Koronararterien	
n	177	91	86	
Acetylsalicylsäure-Derivate (ASS)	116 (66%)	75 (82%)	41 (48%)	<0,0005
Clopidogrel	6 (3%)	4 (4%)	2 (2%)	0,428
ACE-Hemmer/ AT <sub>1</sub> -Antagonisten (Sartane)	98 (55%)	72 (79%)	37 (43%)	<0,0005
Statine	109 (62%)	72 (79%)	37 (43%)	<0,0005
Calciumantagonisten	42 (24%)	18 (20%)	24 (28%)	0,483
Diuretika	55 (31%)	28 (31%)	27 (31%)	0,748
Betablocker	101 (57%)	61 (67%)	40 (47%)	<0,0005
Nitrate	35 (20%)	20 (22%)	15 (17%)	0,265



### 3.4 Vergleich von Patienten mit nicht-stenosierte Koronararterien und ACH-Test

In Tabelle 7 werden die Follow-Up-Ergebnisse in Bezug auf die untersuchten Endpunkte und weitere Ergebnisse von Patienten mit nicht-stenosierte Koronararterien, die in der initialen Studie am ACH-Test teilgenommen hatten, zusammengefasst. Für die Follow-Up-Studie waren insgesamt 88 Patienten mit nicht-stenosierte Koronararterien und ACH-Test verfügbar. Davon hatten 58 Patienten ein pathologisches ACH-Testergebnis und 30 Patienten ein negatives ACH-Testergebnis.

Tabelle 7: Endpunkte und weitere Ergebnisse der ACOVA-Follow-Up-Studie bei Patienten mit nicht-stenosierte Koronararterien und ACH-Test

ACH = Acetylcholin, HKU = Herzkatheteruntersuchung/Koronarangiographie

	Alle Patienten mit nicht-stenosierte Koronararterien und ACH-Test	ACH-Test pathologisch	ACH-Test negativ	p-Wert
n	88	58	30	
Tod	1 (1%)	1 (2%)	0	0,999
Kardialer Tod	0	0	0	0,999
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	0	0	0	0,999
Bypass-Operation	0	0	0	0,999
Stent-Implantation	0	0	0	0,999
Schlaganfall	2 (2%)	1 (2%)	1 (3%)	0,999
erneute HKU	8 (9%)	4 (7%)	4 (13%)	0,439
Dyspnoe	54 (61%)	35 (60%)	19 (63%)	0,999
Angina Pectoris	42 (48%)	27 (47%)	15 (50%)	0,826
Migräne	24 (27%)	16 (28%)	8 (27%)	0,999
Morbus Raynaud	16 (18%)	13 (22%)	3 (10%)	0,243
Angststörung/ Psychische Probleme	26 (30%)	17 (29%)	9 (30%)	0,999

### **3.4.1 Primäre Endpunkte: Tod und Koronarereignis**

Von den Patienten mit nicht-stenosierte Koronararterien starben insgesamt drei Patienten. Eine Patientin davon hatte am ACH-Test teilgenommen, hatte ein pathologisches Testergebnis und starb an einem Malignom. Ein weiterer Patient starb an einer kardialen Todesursache (Myokardinfarkt). Dieser Patient konnte in der ACOVA-Studie am ACH-Test aus logistischen Gründen nicht teilnehmen und entwickelte nach vier Jahren Follow-Up-Dauer eine stenosierende KHK. Eine weitere Patientin starb an einer unbekanntem Todesursache, auch diese nahm in der initialen Studie nicht am ACH-Test teil. Keiner der Patienten mit nicht-stenosierte Koronararterien erlitt einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt.

### **3.4.2 Sekundäre Endpunkte**

Tabellarisch aufgelistet können die Ergebnisse der sekundären Endpunkte von Patienten mit nicht-stenosierte Koronararterien und ACH-Test in der Übersicht aus Tabelle 7 entnommen werden. Die folgenden Kapitel stellen die Ergebnisse der sekundären Endpunkte kurz gefasst vor.

#### **3.4.2.1 Persistierende Angina Pectoris und Dyspnoe**

Die Verteilung innerhalb der ACH-Test-Gruppen in Bezug auf persistierende Angina Pectoris war etwa gleichwertig mit 47% aus der ACH-Test positiven Gruppe (n = 58) und 50% aus der ACH-Test negativen Gruppe (n = 30). Mit 35 (60%) Patienten aus der ACH-Test positiven Gruppe zu 19 (63%) Patienten aus der ACH-Test negativen Gruppe ist die prozentuale Verteilung an Patienten mit Dyspnoe in diesen beiden Gruppen ebenfalls vergleichbar (siehe Übersicht in Tabelle 8).

Tabelle 8: Angina Pectoris und Dyspnoe bei Patienten mit nicht-stenosierte Koronararterien und ACH-Test

ACH = Acetylcholin

	Alle Patienten mit nicht-stenosierte Koronararterien und ACH-Test	ACH-Test pathologisch	ACH-Test negativ	p-Wert
n	88	58	30	
<b>Angina Pectoris</b>	42 (48%)	27 (47%)	15 (50%)	0,826
Angina Pectoris bei starker Belastung	20 (23%)	12 (21%)	8 (27%)	0,749
Angina Pectoris bei leichter Belastung	12 (14%)	9 (16%)	3 (10%)	0,485
Angina Pectoris bei geringer Belastung/ in Ruhe	6 (7%)	3 (5%)	3 (10%)	0,649
Angina Pectoris nur in Ruhe	4 (5%)	3 (5%)	1 (3%)	0,999
<b>Dyspnoe</b>	54 (61%)	35 (60%)	19 (63%)	0,999
Dyspnoe bei starker Belastung	29 (33%)	17 (29%)	12 (40%)	0,395
Dyspnoe bei leichter Belastung	17 (19%)	12 (21%)	5 (17%)	0,761
Dyspnoe bei geringer Belastung/in Ruhe	9 (10%)	7 (12%)	2 (7%)	0,473

### **3.4.2.2 Erneute Koronarangiographie**

Bei acht Patienten (9%) aus insgesamt 88 Follow-Up-Patienten mit nicht-stenosierte Koronararterien und ACH-Test wurde während des fünfjährigen Nachbeobachtungszeitraums eine erneute Koronarangiographie durchgeführt. Davon gehörten vier Personen (7%) zur Gruppe der Patienten mit positivem ACH-Testergebnis (n = 58) und vier Personen (13%) zur Gruppe mit negativem ACH-Testergebnis (n = 30). Damit war die Rate für erneute Koronarangiographien in diesen beiden Gruppen vergleichbar häufig und zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 7).

### **3.4.2.3 Bypass-Operation, Stent-Implantation und Schlaganfall**

Aus der Gruppe von Patienten mit nicht-stenosierte Koronararterien wurde keinem Patienten ein Bypass zugeführt. Bei einem Patienten hatte eine Stent-Implantation stattgefunden, dieser Patient hatte aus logistischen Gründen nicht am ACH-Test teilgenommen und während des Beobachtungszeitraums eine stenosierende KHK entwickelt. Die beiden Patienten, die einen Schlaganfall hatten, hatten je ein positives und ein negatives ACH-Testergebnis. Damit ergibt sich in Bezug auf das Ereignis Schlaganfall keine statistische Relevanz (siehe Tabelle 7).

### 3.4.2.4 Migräne und Morbus Raynaud

Wie Tabelle 9 zeigt, ergab sich beim Vergleich von Patienten mit pathologischem ACH-Test und negativem ACH-Test und Migräne oder Durchblutungsstörungen (Morbus Raynaud) keine signifikanten statistischen Unterschiede. Die Erhebung der Häufigkeit von Migräne wird ebenfalls in Tabelle 9 veranschaulicht. Eine Patientin aus dem Patientenkollektiv mit negativem ACH-Testergebnis konnte aufgrund einer Sprachbarriere keine aussagekräftige Angabe zur Häufigkeit ihrer Migräneanfälle machen.

Tabelle 9: Migräne und Morbus Raynaud bei Patienten mit nicht-stenosierten Koronararterien und ACH-Test

ACH = Acetylcholin

	Alle Patienten mit nicht-stenosierten Koronararterien und ACH-Test	ACH-Test pathologisch	ACH-Test negativ	p-Wert
n	88	58	30	
<b>Migräne</b>	24 (27%)	16 (28%)	8 (27%)	0,999
Weniger als einmal im Monat	8 (9%)	6 (10%)	2 (7%)	0,999
Häufiger als einmal im Monat	9 (10%)	6 (10%)	3 (10%)	0,999
Mehrmals pro Woche	6 (7%)	4 (7%)	2 (7%)	0,999
<b>Morbus Raynaud</b>	16 (18%)	13 (22%)	3 (10%)	0,243

### **3.4.2.5 Angststörung und psychische Probleme**

Patienten mit pathologischem ACH-Test und negativem ACH-Test hatten vergleichbar häufig eine psychische Störung und/oder eine Angststörung angegeben (17, 29% ~ 9, 30%;  $p = 0,999$ ). Bei 26 (30%) aller Patienten mit nicht-stenosierte Koronararterien und ACH-Test ( $n = 88$ ) wurden psychische Probleme und/oder Angststörungen dokumentiert. Die Verteilung dieser Patienten in die Untergruppen Depression, Angst-/Panikstörung, unbekannte oder sonstige Arten dieses Krankheitskomplexes lautet wie folgt:

- Depression (10 (11%),  $n = 88$ ): davon 4 (7%) von  $n = 58$  ACH-Test pathologisch und 4 (13%) von  $n = 30$  ACH-Test negativ.
- Angst-/Panikstörung (7 (8%),  $n = 88$ ): davon 5 (9%) von  $n = 58$  ACH-Test pathologisch und kein Patient mit negativem ACH-Testergebnis.
- Insgesamt neun Patienten konnten keinem der oben genannten psychischen Krankheitsbilder zugeordnet werden (unbekannte Art bzw. Sonstige ohne Angaben zum Krankheitsbild).

### 3.4.2.6 Seattle Angina Questionnaire und Lebensqualität

Die Ergebnisse der statistischen Auswertung des SAQs werden zur Übersicht in Tabelle 10 veranschaulicht. Die Gegenüberstellung von Patienten mit Nachweis von Koronarspasmen und ohne Koronarspasmen im ACH-Test ergab im SAQ keine statistisch signifikanten Unterschiede. Bei Vergleich der unterschiedlichen Skalenwerte erreichte die krankheitsspezifische Beeinträchtigung (Skala I) bei Patienten mit Nachweis von Koronarspasmen tendenziell ein schlechteres Ergebnis als bei Patienten mit negativem ACH-Test ( $p = 0,061$ ). Die Ergebnisse aus den Skalen II bis V waren für die beiden ACH-Test Gruppen vergleichbar.

Tabelle 10: Seattle Angina Questionnaire – Vergleich ACH-Test pathologisch/ACH-Test negativ

Werte  $\pm$  SD = Standardabweichung, ACH=Acetylcholin  
 I = körperliche Beeinträchtigung, II = Beständigkeit der Angina Pectoris,  
 III = Häufigkeit der Angina Pectoris, IV = Behandlungszufriedenheit,  
 V = Lebensqualität; maximal erreichbarer Wert = 100 (entspricht bestmöglichem funktionalen Status eines Patienten)

SAQ-Skala	ACH-Test pathologisch	ACH-Test negativ	p-Wert
n	36	18	
I	57,2 $\pm$ 20,0	68,7 $\pm$ 22,5	0,061
II	81,3 $\pm$ 20,3	80,6 $\pm$ 19,5	0,895
III	53,9 $\pm$ 2,2	56,9 $\pm$ 29,4	0,673
IV	73,8 $\pm$ 19,7	72,5 $\pm$ 22,0	0,833
V	59,7 $\pm$ 21,7	58,3 $\pm$ 27,8	0,848

### 3.4.2.7 Medikamentenliste

Die Medikamentenliste, die in Tabelle 11 zusammengefasst wird, zeigt eine statistische Häufigkeit für die Anwendung von Nitraten bei Patienten mit pathologischem ACH-Test (13, 25% <> 1, 4%; p = 0,029). Bei Betrachtung der anderen Medikamente ergab sich keine statistische Relevanz. Es konnten insgesamt 75 Datensätze von ACH-Getesteten erhoben werden. Bei einer Patientin mit ACH-Test, die während des Beobachtungszeitraums verstorben war und bei drei weiteren Patienten konnten aufgrund einer Sprachbarriere oder Verständnisschwierigkeiten keine auswertbaren Angaben erhoben werden. Weitere neun Patienten gehörten zu der Gruppe, die angegeben hatte keine Medikamente aus nachstehender Tabelle 11 einzunehmen.

Tabelle 11: Aktuell eingenommene Medikamente von Patienten mit nicht-stenosierte Koronararterien und ACH-Test

ACH = Acetylcholin, ACE = Angiotensinkonversionsenzym, AT = Angiotensin

	Alle Patienten	ACH-Test pathologisch	ACH-Test negativ	p-Wert
n	75	51	24	
Acetylsalicylsäure-Derivate (ASS)	33 (44%)	21 (41%)	12 (50%)	0,619
Clopidogrel	2 (3%)	2 (4%)	0 (0%)	0,999
ACE-Hemmer/ AT <sub>1</sub> -Antagonisten (Sartane)	32 (43%)	19 (37%)	13 (54%)	0,213
Statine	32 (43%)	21 (41%)	11 (46%)	0,804
Calciumantagonisten	20 (27%)	13 (25%)	7 (29%)	0,783
Diuretika	23 (31%)	16 (31%)	7 (29%)	0,999
Betablocker	34 (45%)	25 (49%)	9 (38%)	0,457
Nitrate	14 (19%)	13 (25%)	1 (4%)	0,029



## 4 Diskussion

### 4.1 Prognose von Patienten mit koronarer Herzkrankheit und signifikanten Koronarstenosen in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse und Überleben

Von 18 verstorbenen Studienteilnehmern gehörte mit 15 Patienten die größere Anzahl an Verstorbenen der Gruppe von Patienten mit stenosierender KHK an. Desweiteren trat in dieser Gruppe (n = 109) in 11 Fällen ein Koronarereignis (kardialer Tod/nicht-tödlicher Myokardinfarkt) auf. Dies entspricht 92% aller Koronarereignisse in der ACOVA-Follow-Up-Studie, da in der Gruppe von Patienten mit nicht-stenosierte Koronararterien lediglich ein Koronarereignis während des Follow-Ups aufgetreten war. Die in dieser Studie gezeigte Prognose in Bezug auf das Überleben und das Eintreten von Koronarereignissen von Patienten mit stenosierender KHK entspricht Erkenntnissen anderer Studien. Zum Beispiel ergab ein Vergleich von Gruppen ohne signifikante stenosierende KHK, Patienten mit Koronarspasmen und Patienten mit stenosierender KHK, dass kardial bedingte tödliche Ereignisse ausschließlich in dem Patientenkollektiv mit stenosierender KHK aufgetreten waren und nicht-tödliche Myokardinfarkte ebenfalls häufiger in dieser Gruppen repräsentiert waren [35]. In einer jüngeren Studie wurde die Diagnose stenosierende KHK ebenfalls als unabhängiger Prädiktor für den Tod mit kardialer und nicht-kardialer Ursache beschrieben [36]. Man könnte dieses Ergebnis damit erklären, dass die Mehrzahl der KHK-Patienten in der ACOVA-Follow-Up-Studie männlich waren, fortgeschrittenen Alters waren und eine niedrigere linksventrikuläre Ejektionsfraktion aufwiesen als die Patienten ohne stenosierende KHK und folglich ein größeres Risiko für Koronarereignisse hatten. Mehrfach wurden diese Faktoren in Studien als Prädiktoren für die Entstehung einer stenosierenden KHK [37] und einer schlechten kardialen Prognose genannt [38-40]. Die Analyse der aktuellen Medikationsliste zeigte, dass es sich bei den ACOVA-Follow-Up-Teilnehmern um ein typisches Patientenkollektiv mit KHK handelt, da diese signifikant mehr ASS-Präparate, ACE-Hemmer oder AT<sub>1</sub>-Antagonisten (Sartane), Statine und Betablocker erhalten hatten als Patienten mit nicht-stenosierte Koronararterien. ACE-Hemmer und  $\beta$ -Blocker reduzieren das Mortalitätsrisiko bei Patienten mit stenosierender

KHK [41,42]. Patienten ohne Stenosen nahmen teilweise ebenfalls Medikamente aus diesen Gruppen ein, denn auch bei Patienten ohne Stenosen wurden insbesondere ACE-Hemmer als effektive Medikation beschrieben, die das Mortalitätsrisiko verringern soll [43].

#### **4.2 Prognose von Patienten ohne signifikante Koronarstenosen in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse und Überleben**

In Studien der vergangenen Jahre konnte mehrfach an großen Patientenkollektiven gezeigt werden, dass bis zu 50% aller Patienten, die wegen stabiler Angina Pectoris und Verdacht auf KHK einer Koronarangiographie unterzogen wurden, keine stenosierende KHK aufwiesen [3,37,44,45]. Als alternative Beschwerdeursache zur KHK kommt eine abnormale koronare Vasoreaktion der epikardialen und/oder kleinen Koronargefäße in Frage. Neben einer reduzierten oder fehlenden Widerstandsabnahme bei Belastung stellen epikardiale oder mikrovaskuläre Spasmen eine solche Abnormalität dar. Somit kommen diese koronaren Vasomotionsstörungen, wie sie in der ACOVA-Studie bei 62% der Patienten mit nicht-stenosierte Koronararterien im ACH-Test identifiziert werden konnten, als Differentialdiagnose für die beklagten Beschwerden der Patienten in Frage.

Patienten mit nicht-stenosierte Koronararterien erlebten während des ACOVA-Follow-Ups keine Myokardinfarkte. Es kam lediglich ein kardial bedingter Tod vor. Dieser Patient hatte allerdings während der Follow-Up-Zeit eine stenosierende KHK entwickelt. Somit erlebte kein Patient mit nicht-stenosierte Koronararterien ein Koronarereignis. Andere Studien haben eine ähnlich niedrige Quote für Koronarereignisse bei Patienten mit nicht-stenosierte Koronararterien in Nachbeobachtungsstudien gezeigt [46-48]. In einer Follow-Up-Studie nach Multidetektor-CT (MDCT) Untersuchungen wurde ebenfalls gezeigt, dass Patienten mit nicht-stenosierte, bzw. <50% stenosierte Koronararterien eine gute Prognose in Bezug auf notwendige koronare Revaskularisierungsmaßnahmen, Eintreten eines akuten Koronarsyndroms und Tod aufwiesen, ähnlich wie auch Patienten, deren Koronararterien im MDCT als normal eingestuft wur-

den (Ereignisrate von ca. 1% während zwei Jahren Follow-Up in beiden Gruppen) [49]. Patienten ohne stenosierende KHK (<50% Stenose) zeigten gegenüber Patienten mit normalen Koronararterien eine vergleichbar gute klinische Prognose [50].

Wiederum andere Studien zeigten, dass Patienten mit nicht-stenosierten Koronararterien keine so gute Prognose aufweisen wie zunächst angenommen [51]. Jespersen et al. zeigten für Patienten mit Angina Pectoris und normalen Koronararterien oder diffuser nicht-stenosierender KHK ein signifikant erhöhtes Risiko für „major adverse cardiac events“ (MACE) - hier kardiovaskulärer Tod, stationäre Behandlung wegen Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Herzinsuffizienz – von 52 bzw. 85% sowie eine erhöhte Gesamtmortalität (Risikosteigerung um 29 bzw. 52%) gegenüber einer asymptomatischen Referenzgruppe ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen. Die am häufigsten aufgetretenen MACE waren hierbei der kardiovaskulär begründete Tod oder Krankenhausaufenthalt aufgrund von Herzversagen oder Myokardinfarkt im Beobachtungszeitraum von 7,5 Jahren. Alle Referenzgruppen hatten die höchste Rate an MACE im ersten Jahr der Follow-Up-Untersuchung [5]. Allerdings war die linksventrikuläre Ejektionsfraktion der Studienteilnehmer bei der ACOVA-Follow-Up-Studie im Gegensatz zu dieser bei Studienteilnehmern der Studie von Jespersen et al. nicht eingeschränkt. In einer anderen Studie wiesen Frauen mit pectanginösen Symptomen ohne stenosierende KHK im Gegensatz zur asymptomatischen Vergleichsgruppe ohne Herzerkrankungen in der Anamnese ein deutlich erhöhtes Risiko für Koronarereignisse auf [6]. Koronarspasmen bei Patienten mit nicht-stenosierten Koronararterien wurden ferner als Risikofaktor für Myokardinfarkte geschildert [52]. Bory et al. [53] zeigten in einer Langzeit-Nachbeobachtungsstudie an 277 hauptsächlich französischen Patienten mit nicht-stenosierten Koronararterien und Koronarspasmen eine Rate von 3,6% kardialer Sterblichkeit in einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 39 Monaten. Einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt erlitten in dieser Zeit 6,5% der Patienten in der französischen Studie.

Diese unterschiedlichen Follow-Up-Resultate können durch die unterschiedlichen Einschlusskriterien für Studienteilnehmer in den Studien begründet sein. Studienteilnehmer in der Studie von Bory et al. waren zu 71,5% Raucher, hingegen waren nur 13% der Patienten der ACOVA-Follow-Up-Studie Raucher. Es ist bekannt, dass Rauchen als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen gilt und zu einer andauernden Endothelschädigung führen kann. Die Prävalenz von Koronarspasmen bei Rauchern ist außerdem erhöht [35,54,55]. Die gute Prognose der Patienten mit Koronarspasmen bei nicht-stenosierten Koronararterien kann sowohl durch das Charakteristikum einer erhaltenen linksventrikulären Ejektionsfraktion bei allen Patienten der ACOVA-Studie als auch durch die strikte medikamentöse Behandlung mit ACE-Hemmern, Statinen und Calciumantagonisten in Kombination mit Nitraten zum Zeitpunkt der Entlassung nach der initialen Herzkatheteruntersuchung günstig beeinflusst worden sein [56-58]. Mock et al. zeigten, dass Patienten mit nicht-stenosierten Koronararterien, die so medikamentös behandelt wurden, in vier Jahren eine Überlebensrate von 97% hatten [38]. Insgesamt liegen wenige Daten zur Prognose von Patienten mit Koronarspasmen ohne signifikante stenosierende KHK vor. Erst kürzlich beschrieben Takagi et al. [7], dass japanische Patienten mit Nachweis von Koronarspasmen während eines 32-monatigen Follow-Ups eine kardiovaskuläre Ereignisrate von 5,5% aufwiesen. Kardiovaskuläre Ereignisse wurden bei dieser Studie als kardialer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt und stationäre Krankenhausbehandlung aufgrund von instabiler Angina Pectoris und Herzinsuffizienz, definiert. Ähnliche Ergebnisse wurden in einer weiteren Studie mit japanischen Patienten mit ähnlichen Charakteristika in einem Follow-Up von 49+/-19 Monaten gezeigt [59]. Neben den unterschiedlichen Patienten-Charakteristika könnte auch eine genetische Prädisposition asiatischer Patienten im Vergleich zu Kaukasiern eine Rolle spielen und für eine vermeintlich höhere Rate von Koronarspasmen bei Asiaten ursächlich sein [8,9]. Diverse Polymorphismen der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase als prädisponierender Faktor für Koronarspasmen wurden bisher nur für Patienten aus dem asiatischen Raum beschrieben [60,61]. Inwiefern diese Mutationen auch bei europäischen Patienten mit Koronarspasmen eine Rolle spielen, ist bisher nicht untersucht worden.

### 4.3 Persistierende Angina Pectoris

In der ACOVA-Follow-Up-Studie hatten Patienten mit nicht-stenosierte Koronararterien im Vergleich zu Patienten mit stenosierender KHK ähnlich bis tendenziell häufiger eine persistierende Angina-Pectoris-Beschwerdesymptomatik. Desweiteren erreichten Patienten mit und ohne stenosierte Koronararterien ähnliche Skalenergebnisse im SAQ. Vergleichbare Resultate aus jüngeren Studien bestätigen diese Ergebnisse: Persistierende Angina Pectoris bei diffuser nicht-stenosierender KHK (max. 49% Stenose) kam hier in 69% der Fälle vor, Patienten ohne Stenosen und normalen Koronararterien hatten zu 49% persistierende Angina Pectoris und 41% der Patienten mit stenosierender KHK [62]. In einer 5- Jahres Follow-Up-Studie zeigten asiatische Patienten mit Koronarspasmen ohne signifikante Koronarstenosen ebenfalls einen deutlich höheren Trend zur persistierenden Angina Pectoris (12,6%) als Patienten ohne Koronarspasmen im ACH-Test (7,1%) [63].

Die Tatsache, dass häufig auch Patienten ohne stenosierende KHK dauerhaft mit anhaltenden pectanginösen Beschwerden leben, lässt schlussfolgern, dass eine gewissenhafte Charakterisierung der Patienten mit Angina Pectoris bei nicht-stenosierte Koronararterien wichtig ist, vor allem aber die Behandlung dieser Patientengruppe so komplex ist, dass der Behandlungserfolg oft ausbleibt. Die hohe Rate an Therapieversagen und persistierenden pectanginösen Beschwerden kann durch einen Mangel an invasiven Testungen mit Identifikation des zugrundeliegenden Mechanismus, z.B. Koronarspasmen, für die Beschwerden erklärt werden. Dies verdeutlicht auch warum Patienten, häufig Frauen mit Angina Pectoris und nicht-stenosierte Koronararterien [5], vermehrt ärztliche Beratungen und Untersuchungen in Anspruch nehmen müssen und so mehr Kosten im Gesundheitswesen verursachen als Patienten mit stenosierender KHK [64]. Folglich bedarf es der Weiterentwicklung und Standardisierung einer neuen, adäquaten Behandlungsstrategie dieser Patienten. Ist ein Koronarspasmus als Ursache für die thorakalen Beschwerden nachgewiesen, sollte eine Therapie mit Vasodilatoren (Kalziumantagonisten und Nitraten) durchgeführt werden [65]. Kann dadurch keine anhaltende Verbesserung der Be-

schwerdesymptomatik herbeigeführt werden, was in 30-40% der Fälle vorkommt [48], können alternativ Medikamente wie Nicorandil oder Ranolazin [66] angewendet werden. So kann durch Nicorandil und dessen Wirkung auf ATP-sensitive Kaliumkanäle das Koronargefäß pharmakologisch konditioniert werden, wenn Nitroglyzerin allein nicht die gewünschte vasodilatatorische und schmerzreduzierende Wirkung erzielt [67]. Die Therapieansätze mit dem Rho-Kinase-Inhibitor Fasudil oder Endothelin-Rezeptor-Antagonisten wurden in Studien als vielversprechend beschrieben. Reriani et al. zeigten, dass sich bei Patienten nach sechsmonatiger Einnahme von Endothelin-A-Rezeptor-Antagonisten eine signifikante Verbesserung der prozentualen Koronardurchblutung und eine verbesserte mikrovaskuläre Endothelfunktion eingestellt hatte [68]. Bei 20 Patienten, bei denen ein intrakoronarer ACH-Test zunächst zu Koronarspasmen geführt hatte, zeigten sich in einem zweiten ACH-Test nach einer Vorbehandlung mit Fasudil keine reproduzierbaren Beschwerden, ischämische EKG-Veränderungen oder Koronarspasmen mehr und die durch ACH hervorgerufene Vasokonstriktion war signifikant reduziert [69].

Patienten ohne stenosierende KHK haben oft belastungsabhängige Angina Pectoris und/oder Dyspnoe, die sich von den Beschwerden bei Patienten mit stenosierender KHK nicht unterscheiden lassen. Bei einer mikrovaskulären Funktionsstörung präsentiert sich oft das Bild einer belastungsabhängigen Dyspnoe und in Ruhe auftretenden Angina-Pectoris-Anfällen [25]. Dies spiegelt sich auch in der ähnlichen Häufigkeit von invasiven Untersuchungen bei Patienten ohne stenosierende KHK, wie erneute Herzkatheteruntersuchungen, wieder. Diese Patienten müssen häufig notfallmäßig mit Symptomen einer instabilen Angina Pectoris, ähnlich wie bei Patienten mit stenosierender KHK, stationär aufgenommen werden.

Überraschend ist die Tatsache, dass Patienten der Follow-Up-Studie ohne stenosierende KHK und ohne Nachweis von Koronarspasmen dennoch persistierende Symptome wie Angina Pectoris und/oder Dyspnoe während der Follow-Up-Dauer angegeben hatten und weitere Herzkatheteruntersuchungen vorzu-

weisen hatten. Eine Erklärung wäre, dass diese Patienten an nicht-kardial bedingten, Angina ähnlichen, unerkannten Symptomen leiden. Exempel hierfür wären retrosternale Schmerzen aufgrund von gastroösophagealem Reflux oder Brustschmerz oder -enge durch Angststörungen [70], die genauer verifiziert werden sollten [71]. Diese Patientengruppe erreichte außerdem im SAQ ähnliche Skalenlevel wie Patienten mit nachgewiesenen Koronarspasmen. Darüber hinaus wäre möglich, dass eine nicht zu unterschätzende Anzahl dieser Personen eine eingeschränkte koronare Flussreserve als Ursache ihrer Beschwerden hat. Die Untersuchung der koronaren Flussreserve war in der ACOVA-Studie und dem Follow-Up nicht Gegenstand des Studienprotokolls, doch eine verminderte koronare Flussreserve hat sich in Studien als Prädiktor für die Prognose von diesen Patienten [72] gezeigt ebenso wie eine verminderte Vasodilatation, die auch als alternativer zugrundeliegender Mechanismus einer Angina Pectoris beschrieben wurde [73]. Pepine et al. zeigten, dass eine verminderte koronare Flussreserve bei Frauen (untersucht vor und nach Adenosinabgabe) mit Angina Pectoris und nicht-stenosierten Koronararterien mit einer erhöhten Ereignisrate (Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Schlaganfall, Herzversagen) im Follow-Up einhergeht [72]. Dieser Umstand kann die vergleichbaren Ergebnisse in Bezug auf persistierende Angina Pectoris und weitere Herzkatheteruntersuchungen beider vorbenannter Gruppen teilweise erklären, ohne dass es in dieser Studie in den beiden Gruppen zu einer erhöhten kardialen Ereignisrate gekommen ist.

#### **4.4 Migräne**

Migräne ist, wie auch Angina Pectoris, eine Erkrankung, die anfallartig in Episoden auftritt. Zugrundeliegende Pathomechanismen und Ursachen werden als vielfältig beschrieben und scheinen sehr komplex. Genetischen Ursachen [74] in Kombination mit individuellen Faktoren, zum Beispiel der Hormonstatus bei Frauen [75] und exogenen Faktoren wie psychosozialer Stress und eingenommene Lebensmittel scheinen in unmittelbarem Zusammenhang mit Migräne zu stehen [76,77]. Auch die Verknüpfung von Migräne und psychogenen Faktoren wurde bereits in Studien diskutiert [78,79]. Es gibt hauptsächlich zwei Typen von Migräne: Migräne mit Aura mit häufig visuellen oder sensorische Wahr-

nehmungsstörungen, die der zumeist folgenden Kopfschmerzphase vorangehen und Migräne ohne Aura [80]. In diversen Studien wurde untersucht, inwiefern Migräne als eine vaskuläre Erkrankung das Risiko für Schlaganfälle [81] oder kardiovaskuläre Ereignisse, wie zum Beispiel Myokardinfarkt und kardialer Tod, erhöht. Kurth et. al zeigten in ihren Untersuchungen, dass insbesondere Migräne mit Aura ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Tod aufgrund ischämischer kardiovaskulärer Erkrankung sowie für notwendige koronare Revaskularisierungsmaßnahmen und Angina-Pectoris-Symptome birgt [82]. Weitere Studien stützen diese Erkenntnisse [83-85]. Andere Studien hingegen beschrieben bei Migränepatienten kein erhöhtes Risiko für kardiale Ereignisse, hier definiert als nicht-tödlicher Myokardinfarkt und KHK mit Angina Pectoris und die Notwendigkeit der Revaskularisation [86].

Im Rahmen der ACOVA-Follow-Up-Studie zeigte sich, dass signifikant mehr Patienten mit nicht-stenosierten Koronararterien an Migräne leiden als aus der Gruppe mit stenosierender KHK ( $p = <0,0005$ ). Der Bericht von Ahmed et al. beschreibt bei Frauen mit Migräne in der Anamnese bei der Koronarangiographie weniger ausgeprägte Stenosen als bei Frauen ohne Migräne in ihrer Vorgeschichte [87]. Ferner beschrieb diese Studie kein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse oder den Endpunkt Tod. Auch in der ACOVA-Follow-Up-Studie trat kein Koronarereignis bei Patienten mit Migräne auf. Jüngere Untersuchungen zeigen, dass Migränepatienten im Vergleich zu Patienten ohne Migräne eine signifikant verringerte koronare Flussreserve aufwiesen ( $p = <0,05$ ) und bei ihnen Hinweise auf eine diastolische Dysfunktion bestehen. Dies wurde als eine Verbindung zwischen mikrovaskulärer koronarer Dysfunktion und Migräne gedeutet [88]. Eine Häufigkeit für Migräne bei Patienten mit diagnostizierten Koronarspasmen im ACH-Test war in dieser Studie nicht angegeben. Hinweise auf Zusammenhänge von Koronarspasmen und Migräne wurden in der Literatur allerdings schon beschrieben, denn in einer japanischen Studie hatten Patienten mit Koronarspasmen im Vergleich zu einer Gruppe von Patienten ohne diagnostizierte ischämische Herzerkrankung ein signifikant höheres



Vorkommen von Migräne ( $p = <0,05$ ) [89]. Es ist nachvollziehbar, dass sich aus bereits in der Sonographie ersichtlichen endothelialen Veränderungen bei Patienten mit chronischer Migräne durchaus eine Problematik im Sinne einer symptomatischen Koronarerkrankung ausbilden kann [90] und es sich bei Migräne um eine Manifestation einer systemischen Vasomotionsstörung handeln könnte [91]. Diese These wird durch Befunde wie die eben beschriebene erniedrigte koronare Flussreserve bei Migränepatienten und die Reduktion von endothelialen Vorläuferzellen (engl.: endothelial progenitor cell = EPC) bei Migräneanfällen unterstützt [88,92].

#### **4.5 Angststörung und psychische Störung**

Einige Studien haben die Prävalenz von Depressionen, psychischen Störungen und Angststörungen bei KHK-Patienten und deren Prognose untersucht [93,94]. Das Auftreten von psychischen Störungen und Depressionen nach akuten, potenziell lebensbedrohlichen, kardialen Ereignissen wie einem Myokardinfarkt [95] oder bei akutem Koronarsyndrom [96] scheinen eher weniger überraschend. Hingegen ist wenig Literatur zu eben dieser Abhängigkeit bei Patienten mit Angina Pectoris und nicht-stenosierte Koronararterien in der Koronarangiographie bekannt. In der ACOVA-Follow-Up-Studie gehörten signifikant mehr Patienten mit psychischen Problemen und/oder Angststörung zur Gruppe mit nicht-stenosierte Koronararterien (28, 27%  $<>$  11, 10%;  $p = 0,007$ ). Einige Empirien, die ähnliche Erkenntnisse beschrieben haben, sollen im Folgenden geschildert werden: Depression und Angst liegen häufig bei Patienten mit vorhandener Angina-Pectoris-Schmerzsymptomatik vor [62,97]. Diese Konstellation häuft sich bei Patienten mit diffuser nicht-stenosierender KHK (max. 49% Stenose) und Patienten ohne Stenosen [62]. In einer weiteren Studie aus dem Jahre 2013 wurde die Prävalenz von Depressionen bei Patienten mit und ohne KHK und Angina Pectoris im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe betrachtet: Das Vorhandensein einer Depression wurde hier mittels des Short Form 36, der im Kapitel Lebensqualität dieser Arbeit ebenfalls erwähnt wird, evaluiert. Von den 325 Patienten ohne stenosierende KHK hatten 63% der Patienten Depressionen, von den 819 Patienten mit stenosierender KHK hatten

53% Depressionen und aus der gesunden Kontrollgruppe mit 3168 Patienten ohne Angina Pectoris hatten lediglich 24% Depressionen. Neben einer nicht-stenosierenden KHK wurde außerdem ein eingeschränkter Score in der Skala I (körperliche Beeinträchtigung) des SAQ als Prädiktor für Depressionen beschrieben [98]. In den Achtzigerjahren wurden Studien bekannt, die psychische Gründe als anzunehmende Ursache für die Angina Pectoris beschrieben. Etwa zwei Drittel der damals untersuchten Kohorte von Patienten mit psychischen Erkrankungen hatten Angina Pectoris und keine signifikanten Stenosen. Dieses Ergebnis wurde so erklärt, dass diese Patienten mit normalen oder nahezu normalen Koronarbefunden eher an psychischen als an kardial bedingten Symptomen litten [99]. In Interviews direkt nach einer Koronarangiographie zeigten Patienten mit Angina Pectoris ohne signifikante Stenosen mehr Hinweise auf psychische Störungen (z.B. Panikstörung, Depression und Phobie) als Patienten, bei denen sich eine Stenose gezeigt hatte [100]. Eine Follow-Up-Studie von Lantinga et al. untersuchte später, dass Patienten mit nicht-stenosierte Koronararterien im Vergleich zu Patienten mit stenosierender KHK auch ein Jahr nach der Herzkatheteruntersuchung einen schlechteren psychosozialen Status (Angst, Depression) aufwiesen [101]. Die Frage, ob psychischer Stress bei manchen Patienten zur pectanginösen Symptomatik führt oder die Prognose der betroffenen Patienten trotz unauffälligem Koronarstatus in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse verschlechtert, ist nach der aktuellen Datenlage noch nicht zufriedenstellend geklärt. Ebenso, ob eher die persistierende Schmerzsymptomatik zu Depression und Angststörung führt oder beides einander triggert. Wie zu Beginn des Abschnitts erwähnt, stehen Depressionen seit langem in Verdacht, die Entwicklung einer KHK zu unterstützen [102] und das Mortalitäts- und Myokardinfarkttrisiko zu erhöhen [103-105]. Demzufolge könnte die Behandlung von Angstzuständen und Depressionen positiv bei der Behandlung der Angina Pectoris ausgenutzt werden, vor allem bei Patienten, bei denen die Ursache der Angina Pectoris nicht vollständig geklärt ist. Inwieweit aber durch die adäquate Behandlung der psychischen Störungen Besserungen der Schmerzsymptomatik bei Patienten mit und ohne Koronarstenosen eintreten, ist noch zu untersuchen. Da Patienten mit nicht-stenosierte Koronararterien in der

ACOVA-Follow-Up-Studie wesentlich häufiger von psychischen Störungen und Angststörungen betroffen waren, sich allerdings keine Signifikanz dazu bei den verschiedenen ACH-Test-Gruppen gezeigt hat, kann wieder an alternative zugrundeliegende Mechanismen einer Angina Pectoris gedacht werden. Angeführt werden soll hier die verminderte Vasodilatation [73] oder aber die Möglichkeit bedacht werden, dass die psychische Instabilität einiger Patienten auch kardiale Symptome bei nicht-stenosierten Koronararterien hervorrufen könnte oder zumindest psychische Faktoren zur Beständigkeit der Angina Pectoris beitragen könnten [97].

#### **4.6 Lebensqualität**

In dieser Arbeit resultiert die gemessene Lebensqualität bzw. der Verlust dieser, welche mittels des SAQ bei den Patienten evaluiert wurde, aus den fünf Dimensionen körperliche Beeinträchtigung, Angina-Pectoris-Beständigkeit und Häufigkeit, Behandlungszufriedenheit und Lebensqualität. Die Lebensqualität des Patienten wird zweifelsohne nicht nur durch den gesundheitlichen Zustand seines Körpers beeinflusst, sondern in besonderem Maße auch durch seinen persönlichen Lebensumstände, seine Zufriedenheit mit dem täglichen Leben, seine Angst vor Schmerzen oder Tod und seinen eigenen körperlichen und seelischen Umgang mit der Erkrankung [13]. Der SAQ gibt Aufschluss über die körperliche Belastbarkeit des Patienten, die Häufigkeit und Beständigkeit der Erkrankung und die Akzeptanz des Patienten bezüglich seiner Erkrankung. Nur die subjektive Beurteilung und Wahrnehmung durch den Patienten selbst kann Auskunft über die empfundene Lebensqualität des Individuums geben. Gerade im Bereich chronischer Erkrankungen wie der KHK ermöglichen Instrumente wie Fragebögen neben anderen klinisch nicht-invasiven oder invasiven Untersuchungen zur objektiven Erfassung des Krankheitsbildes, eine nicht unwichtige, subjektive Komponente. So kann eine individuellere Kenntnis über den Gesundheitszustand des Patienten erlangt werden. Der SAQ ermöglicht dem Patienten sein subjektives Empfinden zu seinen Fähigkeiten trotz bzw. mit seinen Einschränkungen durch Anfälle von Angina Pectoris auszudrücken. Die gesundheitsbezogene bzw. krankheitsspezifische Lebensqualität und Möglich-

keiten diese zu messen, sind in den vergangenen Jahren Gegenstand diverser Publikationen und Studien gewesen [106-108]. Der Short Form Health Survey (SF-36) [15], der mentale wie auch physische Komponenten eines Krankheitsbildes erfasst, kann Krankheiten die in unterschiedliche Fachdisziplinen einzuordnen sind bedienen und soll hier beispielhaft genannt werden. Neben dem in dieser Arbeit verwendeten SAQ sind weitere Fragebögen speziell für kardiologische Fragestellungen anwendbar. Hier sollen kurz der „Ferrans and Powers Quality of Life Index-Cardiac Version“ [109] und der „Angina Pectoris Quality of Life Questionnaire“ [110,111] aus Schweden angeführt werden. Erstbenannter evaluiert die Lebensqualität in Form von Zufriedenheit in diversen Alltagsbereichen bei kranken und gesunden Patienten. In diversen Studien zeigte sich, dass dieser Fragebogen nicht immer sensitiv gegenüber klinischen Veränderungen bei Patienten mit kardialen Erkrankungen ist [108]. Der SAQ hingegen erwies sich sensibel für klinische Veränderungen innerhalb mehrerer Wochen und als ein geeignetes Instrument, um Prognose und Risiken für den einzelnen Patienten abzuschätzen [16,26]. Er erfasst physische und emotionale Effekte der koronaren Herzkrankheit. In mehreren Untersuchungen wurde die Validität, Reproduzierbarkeit und Sensibilität des SAQ untersucht und dieser als wertvolles Instrument zur Risikostratifizierung der Prognose von Patienten mit Koronarerkrankung beschrieben [29,108]. Zur Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit koronarer Herzkrankheit gibt es dennoch kein weltweit anerkanntes standardisiertes Verfahren in kardiologischen Abteilungen von Krankenhäusern oder bei den niedergelassenen Ärzten. Vonseiten der Patienten in dieser Studie wurde das Angebot, einen Fragebogen zur eigenen Lebensqualität zu bearbeiten, dankbar angenommen und geschätzt.

Dass Patienten mit und ohne diagnostizierte KHK ähnliche SAQ-Ergebnisse erzielt haben, verdeutlicht, dass eine persistierende pectanginöse Symptomatik unabhängig vom Koronarstatus zu einer Einschränkung der Lebensqualität führt. Jespersen et al. beschrieben ebenfalls das unmittelbare Gefüge von persistierender Angina-Pectoris-Symptomatik und der Einschränkung der Körperfunktion und der Lebensqualität ungeachtet des Koronarstatus [62]. Erreicht ein

Patient mit diagnostizierter KHK einen höheren Skalenwert beim SAQ und hat damit eine weniger eingeschränkte Lebensqualität, kann das eventuell mit dem Status der Krankheitsbewältigung bei chronischen Erkrankungen assoziiert sein oder der subjektiven Empfindung der Intensität der persistierenden Beschwerden geschuldet sein. So ändern sich bei solchen Patienten die subjektiven inneren Bewertungsstandards und die Werteskala und damit auch deren Beurteilung der eigenen Lebensqualität [112]. Dementsprechend kann eine chronische Erkrankung, die akzeptiert wird und deren Umstände gut durch das Individuum in seinen Alltag integriert werden können, die subjektive Beurteilung der eigenen Lebensqualität positivieren. Eine unklare Diagnose für bleibende Angina-Pectoris-Beschwerden hingegen kann die wahrgenommene Lebensqualität massiv beeinträchtigen [113].

#### **4.7 Klinische Implikation**

Patienten mit stabiler Angina Pectoris, nicht-stenosierte Koronararterien und Nachweis von Koronarspasmen scheinen im Vergleich zu Patienten mit stenosierender KHK eine gute Prognose in Bezug auf das Gesamtüberleben und die Häufigkeit von Koronarereignissen nach fünf Jahren zu haben. Die Identifikation einer koronaren Vasomotionsstörung mittels Acetylcholin-Provokationstest oder anderen Verfahren z.B. die Messung der koronaren Flussreserve nach Gabe von Adenosin erscheint aus verschiedenen Gründen sinnvoll. Zum einen kann der Patient darüber informiert werden, dass eine Ursache der beklagten Beschwerden gefunden wurde, zum anderen kann eine zielgerichtete Therapie begonnen werden. Schließlich soll die Diagnosestellung auch dazu führen, dass unnötige weitere Untersuchungen vermieden werden. Dieses Vorgehen hat Relevanz, da gezeigt werden konnte, dass Patienten mit Angina Pectoris und nicht-stenosierte Koronararterien deutlich häufiger in Arztpraxen und Notaufnahmen vorstellig werden und darüber hinaus auch höhere Kosten für Medikamente verursachen [64]. Die Ressourcen unseres Gesundheitssystems werden somit in nicht unerheblichem Maße durch diese Patienten beansprucht. Daher wäre eine verstärkte Förderung von klinischer Forschung zur Erreichung einer

höheren Lebensqualität der Patienten und eines kosteneffizienten Gesundheitswesens zuträglich.

#### **4.8 Studienlimitationen**

Obwohl zum Zeitpunkt des Nachweis/der Diagnosestellung von Koronarspasmen durch den ACH-Test eine standardisierte medikamentöse Behandlung der betroffenen Patienten mit Calciumkanalblockern und Nitraten eingeleitet wurde, wurde der Verordnungsplan während des Follow-Ups nicht immer den aktuellen Symptomen der Patienten angepasst. Es lässt sich daher nicht abschätzen, ob eine regelmäßige Anpassung der Medikation eine andere Anzahl an Patienten mit persistierenden Beschwerden zur Folge gehabt hätte. Die Anzahl der Patienten mit persistierender Angina Pectoris könnte möglicherweise durch individuelle Einstellung der Medikamente während des Follow-Ups von den erhobenen Zahlen abweichen. Es kann außerdem nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten, die nicht an der Follow-Up-Studie teilgenommen haben, ein Koronarereignis im Untersuchungszeitraum hatten. Da nicht die gesamte Kohorte aus der initialen Studie betrachtet werden konnte, sondern die Follow-Up-Rate bei 75% liegt, ergibt sich daraus eine eingeschränkte Beurteilbarkeit. Nach Vergleich der Patienten mit und ohne stenosierender KHK ohne Follow-Up-Daten ergaben sich aber keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Deshalb kann davon ausgegangen werden, dass die Wahrscheinlichkeit von signifikant mehr aufgetretenen Koronarereignissen oder anderen Häufigkeiten in einer der beiden Patientengruppen vernachlässigbar gering ist und die erhobenen Daten vergleichbar und realistisch sind.

#### **4.9 Schlussfolgerung**

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass Patienten mit stabiler Angina Pectoris, nicht-stenosierte Koronararterien (0-20% Lumeneinengung der Koronararterien) und Koronarspasmen eine gute Prognose im Vergleich zu Patienten mit stenosierender KHK bezüglich Tod und kardialer Ereignisse haben. Die Überlebensrate ist hoch, Koronarereignisse traten in fünf Jahren Nachbeobachtungszeitraum selten auf. Patienten mit stabiler Angina Pectoris, nicht-stenosierte Koronararterien und nachgewiesenen Koronarspasmen haben eine niedrigere Mortalität und eine niedrigere Rate für Koronarereignisse nach fünf Jahren als Patienten mit stenosierender KHK. Allerdings ist die anhaltende Angina Pectoris bei der ersten Gruppe häufiger zu finden, was zu einer vergleichbaren Rate an erneuten Koronarangiographien in beiden Gruppen führt. Schließlich haben Patienten mit nicht-stenosierte Koronararterien aber Angina Pectoris und/oder Dyspnoe eine ähnlich eingeschränkte Lebensqualität wie KHK-Patienten, was anhand der Auswertung des Seattle-Angina-Questionnaires gezeigt werden konnte.

Die Resultate des Follow-Ups sind von klinischer Bedeutung und legen nahe, dass eine Bestimmung der zugrundeliegenden Mechanismen bei Angina Pectoris und nicht-stenosierte Koronararterien eine Prognose verbessernde Behandlung dieser Patienten ermöglichen könnte.

## 5 Zusammenfassung

Koronarspasmen [4] sind bei Patienten ohne obstruktive KHK eine alternative Beschwerdeursache für ihre Angina-Pectoris-Symptome [24,25]. In der ACOVA-Studie [3] wurde gezeigt, dass 62% der untersuchten Patienten mit stabiler Angina Pectoris und nicht-stenosierten Koronararterien epikardiale oder mikrovaskuläre Koronarspasmen im ACH-Test aufwiesen. Dieser Test ist eine etablierte Methode im Herzkatheterlabor, um eine koronare Vasomotionsstörung zu diagnostizieren, wenn sich der Verdacht der stenosierenden KHK im Herzkatheter nicht bestätigt [4,114]. Daten zur Prognose dieser Patienten in Bezug auf Überleben, Koronarereignisse und Lebensqualität sind derzeit jedoch wenig in der wissenschaftlichen Literatur zu finden. Um diese Punkte beurteilen zu können, wurde bei Patienten der ACOVA-Studie eine 5-Jahres Follow-Up-Studie durchgeführt.

Fünf Jahre nach der initialen Herzkatheteruntersuchung wurden bei den Studienpatienten (n = 212) die folgenden Endpunkte bestimmt: Tod (kardial/nicht-kardial), nicht-tödlicher Myokardinfarkt, persistierende Angina Pectoris und Dyspnoe sowie Schlaganfall, erneute Herzkatheteruntersuchung und mögliche invasive Therapieoptionen wie eine Stent-Implantation und eine Bypass-Operation. Die Analyse schloss Patienten mit Bestätigung einer KHK (Stenose >50%) (n = 109) und Patienten ohne obstruktive KHK (n = 103), bei welchen in 88 Fällen ein ACH-Test durchgeführt wurde, ein. Das Vorliegen von Migräne, Morbus Raynaud und Angststörungen/Depressionen wurde ebenfalls ausgewertet. Der Seattle Angina Questionnaire [16] wurde genutzt, um die Lebensqualität der Angina-Pectoris-Patienten zu evaluieren.

Von den Patienten mit nicht-stenosierten Koronararterien waren während des Follow-Ups drei Patienten gestorben (1x kardialer Tod, 1x nicht-kardialer Tod und 1x unbekannte Todesursache). Keiner dieser Patienten hatte einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt. Von Patienten mit obstruktiver KHK starben 15 Patienten (7x kardialer Tod, 6x nicht-kardialer Tod und 2x unbekannte Todesursache). Außerdem erlitten drei Patienten aus vorbenannter Gruppe einen nicht-



tödlichen Myokardinfarkt. Patienten mit obstruktiver KHK waren signifikant häufiger während des Follow-Ups gestorben ( $p = 0,006$ ) und zeigten signifikant häufiger das Koronarereignis kardialer Tod ( $p = 0,029$ ) als Patienten mit nicht-stenosierte Koronararterien. So zeigte auch die Kaplan-Meier-Analyse ein signifikant höheres Risiko der Sterblichkeit und der Koronarereignisse (kardialer Tod/nicht-tödlicher Myokardinfarkt) im Vergleich von Patienten mit obstruktiver KHK zu Patienten mit nicht-stenosierte Koronararterien (jeweils  $p = 0,004$ ). Persistierende Angina Pectoris war tendenziell häufiger bei Patienten mit nicht-stenosierte Koronararterien ( $n = 49, 48\%$ ) bzw. vergleichbar häufig wie bei Patienten mit obstruktiver KHK ( $49, 48\% <> 33, 30\%$ ;  $p = 0,079$ ). Bypass-Operationen während des Follow-Ups betrafen ausschließlich Patienten mit obstruktiver KHK, ähnlich wie Stent-Implantationen, außer in einem Patientenfall bei dem der Patient während der Follow-Up-Dauer eine KHK entwickelt hatte. Von der Gesamtanzahl der Patienten ( $n = 212$ ) erlitten 4% einen Schlaganfall (5 (5%) mit obstruktiver KHK und 2 (2%) ohne stenosierende KHK). Die Ergebnisse aus dem SAQ und die Anzahl an erneuten Herzkatheteruntersuchungen waren vergleichbar für Patienten mit und ohne obstruktive KHK (10, 10%  $<>$  19, 17%,  $p = 0,07$ ). Lediglich waren Patienten aus der Gruppe mit nicht-stenosierte Koronararterien tendenziell weniger zufrieden mit ihrer Behandlung (Skala IV SAQ) ( $p = 0,085$ ) und erreichten in der Skala V SAQ Lebensqualität tendenziell ebenfalls ein schlechteres Ergebnis ( $p = 0,060$ ) als Patienten mit KHK. Desweiteren zeigte sich bei Patienten mit Nachweis von Koronarspasmen im ACH-Test ein tendenziell schlechteres Ergebnis bei der krankheitsspezifischen Beeinträchtigung (Skala I SAQ) als bei Patienten mit negativem ACH-Test ( $p = 0,061$ ). Signifikant mehr Patienten mit psychischen Problemen und/oder Angststörung gehörten zur Gruppe mit nicht-stenosierte Koronararterien (28, 27%  $<>$  11, 10%;  $p = 0,007$ ). Diese litten darüber hinaus ebenso signifikant häufiger an Migräne ( $p = <0,0005$ ) als Patienten mit obstruktiver KHK.

Patienten mit stabiler Angina Pectoris, nicht-stenosierten Koronararterien und Nachweis von Koronarspasmen haben eine signifikant bessere Prognose mit niedrigerer Sterblichkeitsrate und weniger Koronarereignissen nach fünf Jahren als Patienten mit obstruktiver KHK. Da über diesen Zeitraum verbleibende Angina-Pectoris-Beschwerden vergleichbar oft bei Patienten ohne Koronarstenosen vorkamen, erhielten beide betrachtete Gruppen in ähnlicher Häufigkeit eine erneute invasive Diagnostik (Herzkatheter). Anzunehmen ist, dass die deutlich bessere Prognose der Patienten mit nicht-stenosierten Koronararterien trotz pathologischem ACH-Test auf die aus der Diagnose Koronarspasmen resultierende medikamentöse Behandlung, das Vorhandensein von vorrangig diffusen Spasmen und spezifische Charakteristika, wie eine erhaltene LVEF bei diesen Patienten zurückzuführen ist. Außerdem ist auch aus den in dieser Studie gewonnenen Erkenntnissen zu schließen, dass bei Patienten mit negativem ACH-Test Störungen wie eine eingeschränkte koronare Flussreserve zum Krankheitsbild und persistierenden Beschwerden führen könnten. Die durchschnittlich eher niedrigen (und damit pathologischen) Skalenlevel im SAQ bestätigen diese Hypothese.

Patienten mit nicht-stenosierten Koronararterien leiden nach den Ergebnissen der ACOVA-Follow-Up-Studie signifikant häufiger an Migräne ( $p = <0,0005$ ) und Angststörungen/Depressionen ( $p = 0,007$ ) als Patienten mit nicht-stenosierten Koronararterien. Hinweise darauf, dass Migräne als mögliche Manifestation einer systemischen Vasomotionsstörung angesehen werden kann [88,92] und Anhaltspunkte für Migräne als prädisponierenden Faktor für Angina Pectoris oder eine schlechte kardiovaskuläre Prognose existieren [82,84]. Das erhöhte Aufkommen von Angststörungen/Depressionen bei Patienten ohne obstruktive KHK kann einerseits als Indikator für den negativen Einfluss auf die psychische Gesundheit durch die körperliche Beeinträchtigung bei chronischer Schmerzerkrankung ohne klar definierte Diagnose interpretiert werden [98]. Andererseits ist denkbar, dass psychische Erkrankungen und emotionaler Stress bei manchen Patienten zur Angina-Pectoris-Schmerzsymptomatik mit Brustenge und teilweise Atemnot führen.

Die ACOVA-Follow-Up-Studie ist die erste Studie, die eine günstige Prognose betreffend das Überleben und das Eintreten von Koronarereignissen für kaukasische Patienten mit stabiler Angina Pectoris, nicht-stenosierte Koronararterien und diagnostizierten Koronarspasmen beschreibt. Ferner konnte gezeigt werden, dass Patienten mit nicht-stenosierte Koronararterien gemessen am Seattle-Angina-Questionnaire eine vergleichbare Morbidität und eingeschränkte Lebensqualität aufweisen wie Patienten mit stenosierender KHK. Diese Ergebnisse sind von Bedeutung und unterstreichen den Ansatz, die zugrundeliegenden Mechanismen der Angina Pectoris bei Patienten mit nicht-stenosierte Koronararterien zu identifizieren, um eine zielgerichtete Behandlung einleiten zu können.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hamilos M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Ryden L, Simoons ML, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirir A, Zamorano JL (2013) 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 34(38):2949-3003.
2. Douglas PS, Patel MR, Bailey SR, Dai D, Kaltenbach L, Brindis RG, Messenger J, Peterson ED (2011) Hospital variability in the rate of finding obstructive coronary artery disease at elective, diagnostic coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 58(8):801-809.
3. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Mahrholdt H, Kaski JC, Sechtem U (2012) High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries. The ACOVA Study (Abnormal COronary VAsomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries). *J Am Coll Cardiol* 59(7):655-662.
4. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, De Backer G, Hjemdahl P, Lopez-Sendon J, Marco J, Morais J, Pepper J, Sechtem U, Simoons M, Thygesen K, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL (2006) Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 27(11):1341-1381.
5. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, Jorgensen E, Kelbaek H, Prescott E (2012) Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J* 33(6):734-744.
6. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, Johnson BD, Shaw LJ, Handberg EM, Zineh I, Kelsey SF, Arnsdorf MF, Black HR, Pepine CJ,

- Merz CN (2009) Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project. *Arch Intern Med* 169(9):843-850.
7. Takagi Y, Yasuda S, Takahashi J, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Sato T, Ogawa S, Kubo N, Momomura S, Ogawa H, Shimokawa H (2013) Clinical implications of provocation tests for coronary artery spasm: safety, arrhythmic complications, and prognostic impact: multicentre registry study of the Japanese Coronary Spasm Association. *Eur Heart J* 34(4):258-267.
  8. Beltrame JF, Sasayama S, Maseri A (1999) Racial heterogeneity in coronary artery vasomotor reactivity: differences between Japanese and Caucasian patients. *J Am Coll Cardiol* 33(6):1442-1452.
  9. Murase Y, Yamada Y, Hirashiki A, Ichihara S, Kanda H, Watarai M, Takatsu F, Murohara T, Yokota M (2004) Genetic risk and gene-environment interaction in coronary artery spasm in Japanese men and women. *Eur Heart J* 25(11):970-977.
  10. Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, Bullinger M, Kaasa S, Leplege A, Prieto L, Sullivan M (1998) Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *J Clin Epidemiol* 51(11):1171-1178.
  11. Testa MA, Simonson DC (1996) Assessment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med* 334(13):835-840.
  12. Becker N, Bondegaard Thomsen A, Olsen AK, Sjogren P, Bech P, Eriksen J (1997) Pain epidemiology and health related quality of life in chronic non-malignant pain patients referred to a Danish multidisciplinary pain center. *Pain* 73(3):393-400.
  13. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL (1993) Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med* 118(8):622-629.
  14. Hlatky M (2000) Should we measure health-related quality of life? *Am Heart J* 140(3):359-360.
  15. Ware JE, Jr., Sherbourne CD (1992) The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 30(6):473-483.
  16. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, Deyo RA, Prodzinski J, McDonell M, Fihn SD (1995) Development and evaluation of the Seattle Angina

Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 25(2):333-341.

17. Norris CM, Ghali WA, Galbraith PD, Graham MM, Jensen LA, Knudtson ML (2004) Women with coronary artery disease report worse health-related quality of life outcomes compared to men. *Health Qual Life Outcomes* 2(21).
18. McNamara RL, Spatz ES, Kelley TA, Stowell CJ, Beltrame J, Heidenreich P, Tresserras R, Jernberg T, Chua T, Morgan L, Panigrahi B, Rosas Ruiz A, Rumsfeld JS, Sadwin L, Schoeberl M, Shahian D, Weston C, Yeh R, Lewin J (2015) Standardized Outcome Measurement for Patients With Coronary Artery Disease: Consensus From the International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM). *J Am Heart Assoc* 4(5).
19. Großfeld M (2004) Lebensqualität von Patienten mit koronarer Herzerkrankung in hausärztlicher Betreuung. Medizinische Dissertationsschrift, RWTH Aachen University.
20. Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, Wada T, Bor N (1959) Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris; preliminary report. *Am J Med* 27(375-388).
21. Ong P, Athanasiadis A, Sechtem U (2013) Patterns of coronary vasomotor responses to intracoronary acetylcholine provocation. *Heart* 99(17):1288-1295.
22. Luscher TF, Pieper M, Tendera M, Vrolix M, Rutsch W, van den Branden F, Gil R, Bischoff KO, Haude M, Fischer D, Meinertz T, Munzel T (2009) A randomized placebo-controlled study on the effect of nifedipine on coronary endothelial function and plaque formation in patients with coronary artery disease: the ENCORE II study. *Eur Heart J* 30(13):1590-1597.
23. ENCORE I (2003) Effect of nifedipine and cerivastatin on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease: the ENCORE I Study (Evaluation of Nifedipine and Cerivastatin On Recovery of coronary Endothelial function). *Circulation* 107(3):422-428.
24. Ong P, Athanasiadis A, Hill S, Vogelsberg H, Voehringer M, Sechtem U (2008) Coronary artery spasm as a frequent cause of acute coronary syndrome: The CASPAR (Coronary Artery Spasm in Patients With Acute Coronary Syndrome) Study. *J Am Coll Cardiol* 52(7):523-527.
25. Mohri M, Koyanagi M, Egashira K, Tagawa H, Ichiki T, Shimokawa H, Takeshita A (1998) Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm. *Lancet* 351(9110):1165-1169.

26. Spertus JA, Jones P, McDonell M, Fan V, Fihn SD (2002) Health status predicts long-term outcome in outpatients with coronary disease. *Circulation* 106(1):43-49.
27. Simons M, Annex BH, Laham RJ, Kleiman N, Henry T, Dauerman H, Udelson JE, Gervino EV, Pike M, Whitehouse MJ, Moon T, Chronos NA (2002) Pharmacological treatment of coronary artery disease with recombinant fibroblast growth factor-2: double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Circulation* 105(7):788-793.
28. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, Deyo RA, Fihn SD (1994) Monitoring the quality of life in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 74(12):1240-1244.
29. Kimble LP, Dunbar SB, Weintraub WS, McGuire DB, Fazio S, De AK, Strickland O (2002) The Seattle angina questionnaire: reliability and validity in women with chronic stable angina. *Heart Dis* 4(4):206-211.
30. Bender R, Lange S (2001) Was ist der p-Wert? *Dtsch med Wochenschr* 126(15):T39-T40.
31. Lange S, Bender R (2007) Was ist ein Signifikanztest? Allgemeine Aspekte. *Dtsch med Wochenschr* 132(S 01):e19-e21.
32. Ziegler A, Lange S, Bender R (2002) Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. *Dtsch med Wochenschr* 127(Suppl. Statistik):T 14-T 16.
33. Ziegler A, Lange S, Bender R (2004) Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rang-Test. *Dtsch med Wochenschr* 129(S 3):T4-T6.
34. Ziegler A, Lange S, Bender R (2007) Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression. *Dtsch med Wochenschr* 132(S 01):e42-e44.
35. Hung MJ, Hung MY, Cheng CW, Yang NI, Cherng WJ (2007) Comparison of clinical characteristics and prognosis in Taiwanese patients with coronary vasospastic angina pectoris without significant fixed coronary artery disease versus patients with significant fixed coronary artery disease and either stable angina pectoris or acute coronary syndromes. *Am J Med Sci* 334(3):160-167.
36. Rusinaru D, Houpe D, Szymanski C, Levy F, Marechaux S, Tribouilloy C (2014) Coronary artery disease and 10-year outcome after hospital admission for heart failure with preserved and with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 16(9):967-976.
37. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, Brindis RG, Douglas PS (2010) Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 362(10):886-895.

38. Mock MB, Ringqvist I, Fisher LD, Davis KB, Chaitman BR, Kouchoukos NT, Kaiser GC, Alderman E, Ryan TJ, Russell RO, Jr., Mullin S, Fray D, Killip T, 3rd (1982) Survival of medically treated patients in the coronary artery surgery study (CASS) registry. *Circulation* 66(3):562-568.
39. Ahnve S, Gilpin E, Henning H, Curtis G, Collins D, Ross J, Jr. (1986) Limitations and advantages of the ejection fraction for defining high risk after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 58(10):872-878.
40. Garzillo CL, Hueb W, Gersh BJ, Lima EG, Rezende PC, Hueb AC, Vieira RD, Favarato D, Pereira AC, Soares PR, Serrano CV, Jr., Ramires JA, Kalil Filho R (2013) Long-term analysis of left ventricular ejection fraction in patients with stable multivessel coronary disease undergoing medicine, angioplasty or surgery: 10-year follow-up of the MASS II trial. *Eur Heart J* 34(43):3370-3377.
41. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, Hlatky MA (1999) Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 281(20):1927-1936.
42. Fox KM (2003) Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 362(9386):782-788.
43. Manfrini O, Morrell C, Das R, Barth JH, Hall AS, Gale CP, Cenko E, Bugiardini R (2014) Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta blockers on clinical outcomes in patients with and without coronary artery obstructions at angiography (from a Register-Based Cohort Study on Acute Coronary Syndromes). *Am J Cardiol* 113(10):1628-1633.
44. Johnston N, Schenck-Gustafsson K, Lagerqvist B (2011) Are we using cardiovascular medications and coronary angiography appropriately in men and women with chest pain? *Eur Heart J* 32(11):1331-1336.
45. Bell MR, Berger PB, Holmes DR, Jr., Mullany CJ, Bailey KR, Gersh BJ (1995) Referral for coronary artery revascularization procedures after diagnostic coronary angiography: evidence for gender bias? *J Am Coll Cardiol* 25(7):1650-1655.
46. Lichtlen PR, Bargheer K, Wenzlaff P (1995) Long-term prognosis of patients with anginalike chest pain and normal coronary angiographic findings. *J Am Coll Cardiol* 25(5):1013-1018.
47. Kaski JC, Rosano GM, Collins P, Nihoyannopoulos P, Maseri A, Poole-Wilson PA (1995) Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left



- ventricular function. Long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 25(4):807-814.
48. Lamendola P, Lanza GA, Spinelli A, Sgueglia GA, Di Monaco A, Barone L, Sestito A, Crea F (2010) Long-term prognosis of patients with cardiac syndrome X. *Int J Cardiol* 140(2):197-199.
  49. Segev A, Beigel R, Goitein O, Brosh S, Oiero D, Konen E, Hod H, Matetzky S (2012) Non-obstructive coronary artery disease upon multi-detector computed tomography in patients presenting with acute chest pain--results of an intermediate term follow-up. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 13(2):169-173.
  50. Beigel R, Brosh S, Goitein O, Guttman E, Novikov I, Segev A, Gerber Y, Oieru D, Konen E, Hod H, Matetzky S (2013) Prognostic implications of nonobstructive coronary artery disease in patients undergoing coronary computed tomographic angiography for acute chest pain. *Am J Cardiol* 111(7):941-945.
  51. Bugiardini R, Bairey Merz CN (2005) Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 293(4):477-484.
  52. Fukai T, Koyanagi S, Takeshita A (1993) Role of coronary vasospasm in the pathogenesis of myocardial infarction: study in patients with no significant coronary stenosis. *Am Heart J* 126(6):1305-1311.
  53. Bory M, Pierron F, Panagides D, Bonnet JL, Yvorra S, Desfossez L (1996) Coronary artery spasm in patients with normal or near normal coronary arteries. Long-term follow-up of 277 patients. *Eur Heart J* 17(7):1015-1021.
  54. Sugiishi M, Takatsu F (1993) Cigarette smoking is a major risk factor for coronary spasm. *Circulation* 87(1):76-79.
  55. Kugiyama K, Yasue H, Ohgushi M, Motoyama T, Kawano H, Inobe Y, Hirashima O, Sugiyama S (1996) Deficiency in nitric oxide bioactivity in epicardial coronary arteries of cigarette smokers. *J Am Coll Cardiol* 28(5):1161-1167.
  56. Tani S, Nagao K, Anazawa T, Kawamata H, Furuya S, Takahashi H, Iida K, Fuji T, Matsumoto M, Kumabe T, Sato Y, Hirayama A (2008) Treatment of coronary spastic angina with a statin in addition to a calcium channel blocker: a pilot study. *J Cardiovasc Pharmacol* 52(1):28-34.
  57. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS, Zhang J, Boccuzzi SJ, Cedarholm JC, Alexander RW (1995) Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary

endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 332(8):481-487.

58. Kim KH, Cho SH, Yim YR, Lee KJ, Yum JH, Yoon HJ, Yoon NS, Hong YJ, Park HW, Kim JH, Ahn Y, Jeong MH, Cho JG, Park JC (2013) Effects of Low Dose versus High Dose Statin Therapy on the Changes of Endothelial Function and Carotid Intima-Media Thickness in Patients with Variant Angina. *J Cardiovasc Ultrasound* 21(2):58-63.
59. Sato K, Kaikita K, Nakayama N, Horio E, Yoshimura H, Ono T, Ohba K, Tsujita K, Kojima S, Tayama S, Hokimoto S, Matsui K, Sugiyama S, Yamabe H, Ogawa H (2013) Coronary vasomotor response to intracoronary acetylcholine injection, clinical features, and long-term prognosis in 873 consecutive patients with coronary spasm: analysis of a single-center study over 20 years. *J Am Heart Assoc* 2(4):e000227.
60. Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M, Shimasaki Y, Kugiyama K, Ogawa H, Motoyama T, Saito Y, Ogawa Y, Miyamoto Y, Nakao K (1999) T-786-->C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm. *Circulation* 99(22):2864-2870.
61. Chang K, Baek SH, Seung KB, Kim PJ, Ihm SH, Chae JS, Kim JH, Hong SJ, Choi KB (2003) The Glu298Asp polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene is strongly associated with coronary spasm. *Coron Artery Dis* 14(4):293-299.
62. Jespersen L, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Prescott E (2013) Persistent angina: highly prevalent and associated with long-term anxiety, depression, low physical functioning, and quality of life in stable angina pectoris. *Clin Res Cardiol* 102(8):571-581.
63. Choi BG, Park SH, Rha SW, Park JY, Choi SY, Park Y, Xu S, Ngow HA, Ali J, Li H, Kim JB, Lee S, Na JO, Choi CU, Lim HE, Kim JW, Kim EJ, Park CG, Seo HS, Oh DJ (2015) Five-year clinical outcomes in patients with significant coronary artery spasm: A propensity score-matched analysis. *Int J Cardiol* 184(533-539).
64. Shaw LJ, Merz CN, Pepine CJ, Reis SE, Bittner V, Kip KE, Kelsey SF, Olson M, Johnson BD, Mankad S, Sharaf BL, Rogers WJ, Pohost GM, Sopko G (2006) The economic burden of angina in women with suspected ischemic heart disease: results from the National Institutes of Health--National Heart, Lung, and Blood Institute--sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Circulation* 114(9):894-904.
65. Konidala S, Gutterman DD (2004) Coronary vasospasm and the regulation of coronary blood flow. *Prog Cardiovasc Dis* 46(4):349-373.

66. Mehta PK, Goykhman P, Thomson LE, Shufelt C, Wei J, Yang Y, Gill E, Minissian M, Shaw LJ, Slomka PJ, Slivka M, Berman DS, Bairey Merz CN (2011) Ranolazine improves angina in women with evidence of myocardial ischemia but no obstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 4(5):514-522.
67. Chen JW, Lee WL, Hsu NW, Lin SJ, Ting CT, Wang SP, Chang MS (1997) Effects of short-term treatment of nicorandil on exercise-induced myocardial ischemia and abnormal cardiac autonomic activity in microvascular angina. *Am J Cardiol* 80(1):32-38.
68. Reriani M, Raichlin E, Prasad A, Mathew V, Pumper GM, Nelson RE, Lennon R, Rihal C, Lerman LO, Lerman A (2010) Long-term administration of endothelin receptor antagonist improves coronary endothelial function in patients with early atherosclerosis. *Circulation* 122(10):958-966.
69. Masumoto A, Mohri M, Shimokawa H, Urakami L, Usui M, Takeshita A (2002) Suppression of coronary artery spasm by the Rho-kinase inhibitor fasudil in patients with vasospastic angina. *Circulation* 105(13):1545-1547.
70. McConaghy JR, Oza RS (2013) Outpatient diagnosis of acute chest pain in adults. *Am Fam Physician* 87(3):177-182.
71. Gill RS, Collins JS, Talley NJ (2012) Management of noncardiac chest pain in women. *Womens Health (Lond Engl)* 8(2):131-143.
72. Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, Reis SE, Smith KM, Handberg EM, Johnson BD, Sopko G, Bairey Merz CN (2010) Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 55(25):2825-2832.
73. Cannon RO, 3rd, Epstein SE (1988) "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 61(15):1338-1343.
74. van de Ven RC, Kaja S, Plomp JJ, Frants RR, van den Maagdenberg AM, Ferrari MD (2007) Genetic models of migraine. *Arch Neurol* 64(5):643-646.
75. Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, Steiner T, Zwart JA (2007) The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 27(3):193-210.

76. Montagna P (2008) Migraine genetics. *Expert Rev Neurother* 8(9):1321-1330.
77. Nosedá R, Kainz V, Borsook D, Burstein R (2014) Neurochemical pathways that converge on thalamic trigeminovascular neurons: potential substrate for modulation of migraine by sleep, food intake, stress and anxiety. *PLoS ONE* 9(8):e103929.
78. Silberstein SD, Lipton RB, Breslau N (1995) Migraine: association with personality characteristics and psychopathology. *Cephalalgia* 15(5):358-369; discussion 336.
79. Mongini F, Keller R, Deregibus A, Raviola F, Mongini T, Sancarlo M (2003) Personality traits, depression and migraine in women: a longitudinal study. *Cephalalgia* 23(3):186-192.
80. Viana M, Sprenger T, Andelova M, Goadsby PJ (2013) The typical duration of migraine aura: a systematic review. *Cephalalgia* 33(7):483-490.
81. Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A (2005) Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 330(7482):63.
82. Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Logroscino G, Diener HC, Buring JE (2006) Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA* 296(3):283-291.
83. Scher AI, Terwindt GM, Picavet HS, Verschuren WM, Ferrari MD, Launer LJ (2005) Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population-based study. *Neurology* 64(4):614-620.
84. Celikyurt U, Kahraman G, Emre E (2011) Coexistence of acute myocardial infarction with normal coronary arteries and migraine with aura in a female patient. *World J Cardiol* 3(7):260-262.
85. Bigal ME, Kurth T, Santanello N, Buse D, Golden W, Robbins M, Lipton RB (2010) Migraine and cardiovascular disease: a population-based study. *Neurology* 74(8):628-635.
86. Cook NR, Benseñor IM, Lotufo PA, Lee IM, Skerrett PJ, Chown MJ, Ajani UA, Manson JE, Buring JE (2002) Migraine and Coronary Heart Disease in Women and Men. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 42(8):715-727.
87. Ahmed B, Bairey Merz CN, McClure C, Johnson BD, Reis SE, Bittner V, Pepine CJ, Sharaf BL, Sopko G, Kelsey SF, Shaw L (2006) Migraines, angiographic coronary artery disease and cardiovascular outcomes in women. *Am J Med* 119(8):670-675.

88. Aslan G, Sade LE, Yetis B, Bozbas H, Eroglu S, Pirat B, Can U, Muderrisoglu H (2013) Flow in the left anterior descending coronary artery in patients with migraine headache. *Am J Cardiol* 112(10):1540-1544.
89. Nakamura Y, Shinozaki N, Hirasawa M, Kato R, Shiraishi K, Kida H, Usuda K, Ishikawa T (2000) Prevalence of migraine and Raynaud's phenomenon in Japanese patients with vasospastic angina. *Jpn Circ J* 64(4):239-242.
90. Jimenez Caballero PE, Munoz Escudero F (2013) Peripheral endothelial function and arterial stiffness in patients with chronic migraine: a case-control study. *J Headache Pain* 14(1):8.
91. Canpolat U, Turak O, Basar FN, Tok D, Aras D (2014) Migraine and coronary microvascular dysfunction: what about the insulting factor for both cerebral and coronary endothelia? *Am J Cardiol* 113(3):570.
92. Rodriguez-Osorio X, Sobrino T, Brea D, Martinez F, Castillo J, Leira R (2012) Endothelial progenitor cells: a new key for endothelial dysfunction in migraine. *Neurology* 79(5):474-479.
93. Lichtman JH, Bigger JT, Jr., Blumenthal JA, Frasure-Smith N, Kaufmann PG, Lesperance F, Mark DB, Sheps DS, Taylor CB, Froelicher ES (2008) Depression and coronary heart disease: recommendations for screening, referral, and treatment: a science advisory from the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Psychiatric Association. *Circulation* 118(17):1768-1775.
94. Karimi-Moonaghi H, Mojalli M, Khosravan S (2014) Psychosocial complications of coronary artery disease. *Iran Red Crescent Med J* 16(6):e18162.
95. Bjerkeset O, Nordahl HM, Mykletun A, Holmen J, Dahl AA (2005) Anxiety and depression following myocardial infarction: gender differences in a 5-year prospective study. *J Psychosom Res* 58(2):153-161.
96. Huffman JC, Celano CM, Januzzi JL (2010) The relationship between depression, anxiety, and cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Neuropsychiatr Dis Treat* 6(123-136).
97. Potts SG, Bass CM (1995) Psychological morbidity in patients with chest pain and normal or near-normal coronary arteries: a long-term follow-up study. *Psychol Med* 25(2):339-347.

98. Wheeler A, Schrader G, Tucker G, Adams R, Tavella R, Beltrame JF (2013) Prevalence of Depression in Patients With Chest Pain and Non-Obstructive Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 112(5):656-659.
99. Bass C, Wade C (1984) Chest pain with normal coronary arteries: a comparative study of psychiatric and social morbidity. *Psychological Medicine* 14(01):51-61.
100. Katon W, Hall ML, Russo J, Cormier L, Hollifield M, Vitaliano PP, Beitman BD (1988) Chest pain: Relationship of psychiatric illness to coronary arteriographic results. *The American journal of medicine* 84(1):1-9.
101. Lantinga LJ, Sprafkin RP, McCroskery JH, Baker MT, Warner RA, Hill NE (1988) One-year psychosocial follow-up of patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 62(4):209-213.
102. Ford DE, Mead LA, Chang PP, Cooper-Patrick L, Wang NY, Klag MJ (1998) Depression is a risk factor for coronary artery disease in men: the precursors study. *Arch Intern Med* 158(13):1422-1426.
103. Barefoot JC, Brummett BH, Helms MJ, Mark DB, Siegler IC, Williams RB (2000) Depressive symptoms and survival of patients with coronary artery disease. *Psychosom Med* 62(6):790-795.
104. Pratt LA, Ford DE, Crum RM, Armenian HK, Gallo JJ, Eaton WW (1996) Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction. Prospective data from the Baltimore ECA follow-up. *Circulation* 94(12):3123-3129.
105. Januzzi JL, Jr., Stern TA, Pasternak RC, DeSanctis RW (2000) The influence of anxiety and depression on outcomes of patients with coronary artery disease. *Arch Intern Med* 160(13):1913-1921.
106. Marquis P, Fayol C, Joire JE (1995) Clinical validation of a quality of life questionnaire in angina pectoris patients. *Eur Heart J* 16(11):1554-1560.
107. Hunt SM (1997) The problem of quality of life. *Qual Life Res* 6(3):205-212.
108. Dougherty CM, Dewhurst T, Nichol WP, Spertus J (1998) Comparison of three quality of life instruments in stable angina pectoris: Seattle Angina Questionnaire, Short Form Health Survey (SF-36), and Quality of Life Index-Cardiac Version III. *J Clin Epidemiol* 51(7):569-575.
109. Ferrans CE, Powers MJ (1985) Quality of life index: development and psychometric properties. *Advances in Nursing Science* 8(1):15-24.

110. Wiklund I, Comerford MB, Dimenas E (1991) The relationship between exercise tolerance and quality of life in angina pectoris. *Clin Cardiol* 14(3):204-208.
111. Wilson A, Wiklund I, Lahti T, Wahl M (1991) A summary index for the assessment of quality of life in angina pectoris. *J Clin Epidemiol* 44(9):981-988.
112. Sprangers MA, Schwartz CE (1999) Integrating response shift into health-related quality of life research: a theoretical model. *Soc Sci Med* 48(11):1507-1515.
113. Phan A, Shufelt C, Merz CN (2009) Persistent chest pain and no obstructive coronary artery disease. *JAMA* 301(14):1468-1474.
114. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB, Jr., Fihn SD, Fraker TD, Jr., Gardin JM, O'Rourke RA, Pasternak RC, Williams SV (2003) ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 41(1):159-168.

## **7 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift**

Die Arbeit wurde im Robert-Bosch-Krankenhaus in der Abteilung für Kardiologie unter Betreuung von Prof. Dr. med. U. Sechtem durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. med. P. Ong, Oberarzt der Abteilung für Kardiologie und Dr. med. A. Athanasiadis, Oberarzt der Abteilung für Kardiologie. Die Vorbereitung und Durchführung der Studie erfolgten durch mich eigenständig nach Anleitung von Dr. med. P. Ong. Die statistische Auswertung erfolgte durch mich mit Unterstützung von Dr. med. P. Ong. nach vorhergehender Beratung durch das Institut für Biometrie Tübingen (Dr. G. Blumenstock).

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.



## 8 Anhang

### A. Patientenfragebogen I RBK Angina Pectoris

#### Patientenfragebogen I – Kardiologie – Robert-Bosch-Krankenhaus

Name des Patienten:

Geburtsdatum:

Name des Hausarztes:

Anschrift des Hausarztes:

#### A) Ereignisse seit der Herzkatheteruntersuchung im Robert-Bosch-Krankenhaus (bitte entsprechend ankreuzen/ausfüllen):

1) Herzinfarkt     ja    wenn ja:  
Datum: \_\_\_\_\_  
Behandlungsort/Krankenhaus: \_\_\_\_\_  
 nein

2) Bypass-     ja    wenn ja:  
Operation    Datum: \_\_\_\_\_  
Behandlungsort/Krankenhaus: \_\_\_\_\_  
 nein

3) Stent-     ja    wenn ja:  
Implantation    Datum: \_\_\_\_\_  
=Gefäßstütze im    Behandlungsort/Krankenhaus: \_\_\_\_\_  
Herzkranzgefäß     nein

4) Schlaganfall     ja    wenn ja:  
Datum: \_\_\_\_\_  
Behandlungsort/Krankenhaus: \_\_\_\_\_  
 nein

5) Herzkatheter-     ja    wenn ja:  
untersuchung    Datum: \_\_\_\_\_  
Behandlungsort/Krankenhaus: \_\_\_\_\_  
 nein

**B) Aktuelle Beschwerden (bitte entsprechend ankreuzen):**

- 1) Luftnot  ja wenn ja:  
 Luftnot bei starker körperlicher Belastung  
 Luftnot bei leichter körperlicher Belastung  
 Luftnot bereits bei geringer körperlicher Belastung / in Ruhe  
 nein
- 
- 2) Brustschmerzen-  ja wenn ja:  
Angina pectoris  Brustschmerzen bei starker körperlicher Belastung  
 Brustschmerzen bei leichter körperlicher Belastung  
 Brustschmerzen bereits bei geringer körperlicher Belastung /  
in Ruhe  
 Brustschmerzen nur in Ruhe  
 nein
- 
- 3) Migräne  ja wenn ja:  
seit wann: \_\_\_\_\_  
z.B. 1980  
 weniger als einmal im Monat  
 häufiger als ein Mal im Monat  
 mehrmals pro Woche  
 nein
- 
- 4) Morbus Raynaud  ja wenn ja:  
= Durchblutungs-  
störung in den  
Fingern  
seit wann: \_\_\_\_\_  
z.B. 1980  
 nein
- 
- 5) Angststörung/  
psychische  
Probleme  ja wenn ja:  
welche: \_\_\_\_\_  
in Behandlung bei: *(Name und Adresse)*  
\_\_\_\_\_  
 nein
-



## B. Seattle Angina Pectoris Fragebogen

### *Seattle Angina pectoris Fragebogen*

1. Im folgenden finden Sie eine Liste von Tätigkeiten, die man im Laufe der Woche oft ausführt. Obwohl es für Menschen mit mehreren gesundheitlichen Problemen manchmal schwierig ist, zu entscheiden, wodurch eine Einschränkung verursacht wird, möchten wir Sie bitten, die unten aufgeführten Tätigkeiten durchzugehen und anzugeben, wie sehr Sie **durch Schmerzen in der Brust, Engegefühl in der Brust oder Anfälle von Angina pectoris in den vergangenen 4 Wochen** eingeschränkt wurden.

Kreuzen Sie bitte in jeder Zeile nur ein Kästchen an

Tätigkeit	Sehr eingeschränkt	Ziemlich eingeschränkt	Mäßig eingeschränkt	Ein wenig eingeschränkt	Überhaupt nicht eingeschränkt	Aus anderen Gründen eingeschränkt oder nicht ausgeführt
Sich anziehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Im Hause auf ebenem Boden gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Duschen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bergauf gehen oder einen Treppenabsatz steigen, ohne Halt zu machen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gartenarbeit, Staubsaugen oder Einkaufstaschen tragen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mehr als 100 m in zügigem Tempo gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laufen oder Joggen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwere Dinge wie z.B. Möbel heben oder bewegen oder Kinder hochheben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anstrengenden Sport treiben (z.B. Schwimmen, Tennis)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. Verglichen mit vor 4 Wochen, wie oft haben Sie **Schmerzen in der Brust, Engegefühl in der Brust oder Anfälle von Angina pectoris** wenn Sie die für Sie **anstrengendsten** Tätigkeiten ausführen?

Ich habe **Schmerzen in der Brust, Engegefühl in der Brust oder Anfälle von Angina pectoris...**

<b>Viel öfter</b>	<b>Etwas öfter</b>	<b>Ungefähr gleich oft</b>	<b>Etwas seltener</b>	<b>Viel seltener</b>	<b>In den vergangenen 4 Wochen nicht gehabt</b>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. Wie oft hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen im Durchschnitt **Schmerzen in der Brust, Engegefühl in der Brust oder Anfälle von Angina pectoris**?

Ich hatte **Schmerzen in der Brust, Engegefühl in der Brust oder Anfälle von Angina pectoris...**

<b>4 mal am Tag oder häufiger</b>	<b>1-3 mal am Tag</b>	<b>3 mal pro Woche oder häufiger, aber nicht jeden Tag</b>	<b>1-2 mal in der Woche</b>	<b>Weniger als 1mal in der Woche</b>	<b>Nicht in den vergangenen 4 Wochen</b>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. Wie oft mußten Sie in den vergangenen 4 Wochen im Durchschnitt Nitroglycerin (Tabletten, -spray) nehmen, weil Sie **Schmerzen in der Brust, Engegefühl in der Brust oder Anfälle von Angina pectoris** hatten?

Ich mußte Nitroglycerin ... nehmen

<b>4 mal am Tag oder häufiger</b>	<b>1-3 mal am Tag</b>	<b>3 mal in der Woche oder häufiger, aber nicht jeden Tag</b>	<b>1-2 mal in der Woche</b>	<b>Weniger als 1mal in der Woche</b>	<b>Nicht in den vergangenen 4 Wochen</b>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. Wie lästig ist es Ihnen, Ihre Medikamente gegen **Schmerzen in der Brust, Engegefühl in der Brust oder Anfälle von Angina pectoris**, wie verschrieben einzunehmen?

<b>Sehr lästig</b>	<b>Ziemlich lästig</b>	<b>Mäßig lästig</b>	<b>Ein wenig lästig</b>	<b>Überhaupt nicht lästig</b>	<b>Mein Arzt hat mir keine Medikamente verschrieben</b>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Wie überzeugt sind Sie davon, daß alles getan wird, was möglich ist, um Ihre **Schmerzen in der Brust**, Ihr **Engegefühl in der Brust** oder Ihre **Anfälle von Angina pectoris** zu behandeln?

<b>Überhaupt nicht überzeugt</b>	<b>Größtenteils nicht überzeugt</b>	<b>Einigermaßen überzeugt</b>	<b>Größtenteils überzeugt</b>	<b>Vollkommen überzeugt</b>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7. Wie zufrieden sind Sie mit den Erläuterungen, die Ihr Arzt Ihnen zu Ihren **Schmerzen in der Brust, Ihrem Engegefühl in der Brust oder Ihren Anfällen von Angina pectoris** gegeben hat?

Überhaupt nicht zufrieden	Größtenteils nicht zufrieden	Einigermaßen zufrieden	Größtenteils zufrieden	Vollkommen zufrieden
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8. Wie zufrieden sind Sie insgesamt mit der derzeitigen Behandlung Ihrer **Schmerzen in der Brust, Ihres Engegefühls in der Brust oder Ihrer Anfälle von Angina pectoris**?

Überhaupt nicht zufrieden	Größtenteils nicht zufrieden	Einigermaßen zufrieden	Größtenteils zufrieden	Vollkommen zufrieden
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9. Wie sehr haben Ihre **Schmerzen in der Brust, Ihr Engegefühl in der Brust oder Ihre Anfälle von Angina pectoris** in den vergangenen 4 Wochen Ihre Lebensfreude eingeschränkt?

Es hat meine Lebensfreude <b>stark</b> eingeschränkt	Es hat meine Lebensfreude <b>ziemlich</b> eingeschränkt	Es hat meine Lebensfreude <b>etwas</b> eingeschränkt	Es hat meine Lebensfreude <b>kaum</b> eingeschränkt	Es hat meine Lebensfreude <b>überhaupt nicht</b> eingeschränkt
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10. Wie zufrieden wären Sie, wenn Sie in Ihrem weiteren Leben mit **Schmerzen in der Brust, Engegefühl in der Brust oder Anfällen von Angina pectoris**, so wie es jetzt ist, leben müßten?

Überhaupt nicht zufrieden	Größtenteils nicht zufrieden	Einigermaßen zufrieden	Größtenteils zufrieden	Vollkommen zufrieden
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

11. Wie oft denken Sie daran oder machen Sie sich Sorgen darüber, daß Sie einen Herzinfarkt bekommen oder plötzlich sterben könnten?

Ich denke <b>ununterbrochen</b> daran oder mache mir ununterbrochen Sorgen	Ich denke <b>oft</b> daran oder mache mir oft Sorgen	Ich denke <b>gelegentlich</b> daran oder mache mir gelegentlich Sorgen	Ich denke <b>selten</b> daran oder mache mir selten Sorgen	Ich denke <b>nie</b> daran oder mache mir nie Sorgen
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

C. Klinische Charakteristika aller ACOVA-Follow-Up-Studienpatienten  
(stenosierte Koronararterien und nicht-stenosierte Koronararterien)  
tabellarisch; Daten zu Studienbeginn 2007/2008

Werte sind n (%) oder  $\pm$  SD = Standardabweichung, EKG = Elektrokardiogramm, KHK = koronare Herzkrankheit, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

	Alle Patienten	KHK	Nicht-stenosierte Koronararterien	p-Wert
n	212	109	103	
männlich	107 (50%)	78 (72%)	29 (28%)	<0,0005
Alter (Jahre)	65,5 $\pm$ 10	68 $\pm$ 10	63 $\pm$ 10	<0,0005
LVEF	70,5 $\pm$ 10	68 $\pm$ 10	73 $\pm$ 10	0,002
Angina Pectoris bei Belastung	104 (49%)	74 (68%)	30 (29%)	<0,0005
Dyspnoe bei Belastung mit gelegentlicher Angina Pectoris in Ruhe	26 (12%)	5 (5%)	21 (20%)	0,001
Angina Pectoris bei Belastung und gelegentlichen Symptomen in Ruhe	82 (39%)	30 (28%)	52 (50%)	0,001
Pathologischer nicht-invasiver Ischämietest	113 (53%)	72 (66%)	41 (40%)	<0,0005
Risikofaktoren				
Hypertonie	152 (72%)	87 (80%)	65 (63%)	0,009
Diabetes mellitus	50 (24%)	28 (26%)	22 (21%)	0,519
Hypercholesterinämie	142 (67%)	83 (76%)	59 (57%)	0,005
Raucher	29 (14%)	15 (14%)	14 (14%)	0,999
Positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen	83 (39%)	37 (34%)	46 (45%)	0,123

D. Klinische Charakteristika der ACOVA-Follow-Up-Studienpatienten mit nicht-stenosierte Koronararterien und ACH-Test (<20% Lumeneinengung) und ACH-Test tabellarisch; Daten zu Studienbeginn 2007/2008

Werte sind n (%) oder  $\pm$  SD = Standardabweichung, ACH = Acetylcholin, EKG = Elektrokardiogramm, KHK = koronare Herzkrankheit, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

	Alle Patienten mit nicht-stenosierte Koronararterien und ACH-Test	ACH-Test pathologisch	ACH-Test negativ	p-Wert
n	88	58	30	
männlich	25 (28%)	11 (19%)	14 (47%)	0,012
Alter (Jahre)	62 $\pm$ 10	63 $\pm$ 11	61 $\pm$ 8	0,395
LVEF	73 $\pm$ 10	72 $\pm$ 10	74 $\pm$ 10	0,451
Angina Pectoris bei Belastung	22 (25%)	18 (31%)	4 (13%)	0,077
Dyspnoe bei Belastung mit gelegentlicher Angina Pectoris in Ruhe	20 (23%)	11 (19%)	9 (30%)	0,287
Angina Pectoris bei Belastung und gelegentlichen Symptomen in Ruhe	46 (52%)	29 (50%)	17 (57%)	0,654
Pathologischer nicht-invasiver Ischämietest	33 (38%)	23 (40%)	10 (33%)	0,469
Risikofaktoren				
Hypertonie	53 (60%)	36 (62%)	17 (57%)	0,552
Diabetes mellitus	17 (19%)	9 (16%)	8 (20%)	0,258
Hypercholesterinämie	49 (56%)	34 (59%)	15 (50%)	0,501
Raucher	13 (15%)	6 (10%)	7 (23%)	0,122
Positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen	42 (48%)	38 (66%)	4 (13%)	<0,0005



## **9 Danksagung**

Eine wissenschaftliche Arbeit ist nie das Werk einer einzelnen Person, deshalb bedanke ich mich bei allen Menschen, die mir die Erstellung meiner Dissertation ermöglicht haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. U. Sechtem und meinem Betreuer, Herrn Dr. med. Peter Ong. Ich danke für den wertvollen akademischen Rat, den unerschöpflichen Fundus an thematischen und wissenschaftlichen Hinweisen und die immer zielführenden Diskussionen.

Ebenso danken möchte ich meiner Familie, vor allem meinen Eltern und meinem Ehemann für die stetige Motivation und liebevolle Fürsorge in allen Phasen dieses Werks.