

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums
Halle (Saale)
(Direktor: Prof. Dr. med. S. Frantz)

**Einfluss der ST-Strecken- / Herzfrequenz – Hysterese auf die diagnostische
Aussagekraft des Belastungs-Elektrokardiogramms**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
<Doktor der Medizin (Dr. med.)>

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Tobias Göke

geboren am 18.01.1988 in Bonn

Betreuer: Prof. Dr. med. habil. A. Schlitt

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. habil. A. Schlitt

2. Prof. Dr. med. habil. C. Weiß, Lüneburg

3. PD Dr. med. habil. B. Hofmann

15.09.2015

14.10.2016

Referat

Die diagnostische Aussagekraft des Belastungs-Elektrokardiogramms ist seit Jahren strittig, insbesondere bei Frauen ergeben sich häufig falsch-positive Befunde. Sensitivität und Spezifität betragen 50-70 % bzw. 70-90 %. Eine Patientenselektion im Vorfeld der Untersuchung kann die diagnostische Genauigkeit erhöhen, der Diagnosenachweis einer koronaren Herzkrankheit (KHK) gelingt mit dem Belastungs-Elektrokardiogramm (Belastungs-EKG) allerdings nicht. Aufgrund der vergleichsweise einfachen und sicheren Durchführung ist die Ergometrie dennoch die Methode der ersten Wahl, um das Vorliegen einer myokardialen Ischämie zu untersuchen.

In den vergangenen 40 Jahren stand in zahlreichen Studien zur Wertigkeit des Belastungs-EKGs die herzfrequenz-adjustierte Beurteilung der ST-Streckenveränderung im Fokus. Untersucher entwickelten unterschiedliche diagnostische Parameter um die Zuverlässigkeit der Ergometrie zu erhöhen. Kronander et al. kamen 2010 zu der Erkenntnis, dass die von Lehtinen und Kollegen entwickelte ST-Strecken-/Herzfrequenz – Hysterese (ST-/HR-Hysterese) das Vorliegen einer KHK unabhängig vom Geschlecht bestmöglich voraussagen kann.

Das Ziel dieser prospektiven Studie war es, die Methode der ST-/HR-Hysterese, deren Kalkulation auf einer speziellen computergestützten Analyse beruht, am Patientenkollektiv des Universitätsklinikums Halle (Saale) nachzuvollziehen und anzuwenden. Darüber hinaus wurde die diagnostische Aussagekraft von konventioneller ST-Streckenanalyse und ST-/HR-Hysterese untersucht und miteinander verglichen.

Die Ergebnisse der konventionellen ST-Streckenanalyse weisen auf die bekannte Problematik der Validität des Belastungs-EKGs hin: Sensitivität und Spezifität betragen 36 % bzw. 80 %. In 69 % der weiblichen Fälle war der Befund falsch-positiv. Bei der ST-/HR-Hystereseanalyse konnten wir die Resultate bisheriger Studien nicht bestätigen. Zwar zeigte sich in der ROC-Analyse ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Ergebnissen und dem Vorliegen einer manifesten KHK (p -Wert $< 0,05$), jedoch betragen Sensitivität und Spezifität der Brustwandableitung V5, der die stärkste diagnostische Aussagekraft zugeschrieben wird, nur 59 % bzw. 65 %. Die ROC-Analyse von V5 zeigte eine Fläche unter der Kurve (AUC) von nur 63,4 %. Anhand der vorliegenden Resultate ist die ST-/HR-Hysterese nicht als diagnostischer Marker einer KHK geeignet.

Göke, Tobias: Einfluss der ST-Strecken- / Herzfrequenz – Hysterese auf die diagnostische Aussagekraft des Belastungs-Elektrokardiogramms. Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 80 Seiten, 2015

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	<u>Koronare Herzkrankheit (KHK)</u>	1
1.1.1	Definition und Epidemiologie	1
1.1.2	Risikofaktoren	2
1.1.3	Atherogenese und Pathophysiologie	3
1.1.4	Klinische Erscheinungsformen	6
1.2	<u>Nicht-invasive Basisdiagnostik der koronaren Herzkrankheit (KHK)</u>	8
1.2.1	Anamnese, Klinische Untersuchung	8
1.2.2	Ruhe-Elektrokardiogramm (Ruhe-EKG), Laboruntersuchungen	8
1.2.3	Echokardiographie	9
1.3	<u>Belastungsuntersuchungen in Klinik und Praxis</u>	9
1.3.1	Belastungs-Elektrokardiogramm (Belastungs-EKG)	9
1.3.2	Stressechokardiographie	14
1.3.3	Spiroergometrie in der Kardiologie	14
1.4	<u>Weitere bildgebende Untersuchungen</u>	15
1.4.1	Kardiale Computertomographie (Kardio-CT)	15
1.4.2	Kardiale Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT)	15
1.5	<u>Nuklearmedizinische Diagnostik</u>	16
1.5.1	Myokardszintigraphie	16
1.5.2	Positronen-Emissionstomographie (PET)	17
1.6	<u>Invasive Verfahren</u>	17
1.6.1	Linksherzkatheteruntersuchung	17
1.7	<u>Therapie der stabilen koronaren Herzkrankheit (KHK)</u>	18
1.7.1	Konservative, nicht-medikamentöse Therapie	18
1.7.2	Konservative, medikamentöse Therapie	19
1.8	<u>Therapie des akuten Koronarsyndroms (ACS)</u>	20
2.	Zielstellungen	21

3.	Material & Methodik	22
3.1	<u>Studiendesign & allgemeine Methoden</u>	22
3.2	<u>Durchführung und Auswertung der Ergometrie</u>	22
3.2.1	Indikationen	22
3.2.2	Kontraindikationen und Abbruchkriterien	23
3.2.3	Untersuchungsablauf der Fahrrad-Ergometrie	25
3.2.4	Konventionelle Auswertung der Ergometrie (ST-Streckenanalyse)	28
3.2.5	Bestimmung der ST-Strecken-/Herzfrequenz – Hysterese (ST-/HR-Hysterese)	29
3.3	<u>Erfassung der Baseline-Variablen</u>	31
3.3.1	Anamnese	31
3.3.2	Echokardiographie	34
3.3.3	Herzkatheteruntersuchung und Intervention	35
3.3.4	Laborparameter	35
3.3.5	Patienteninformation, Einverständnis	35
3.4	<u>Statistische Auswertung</u>	36
4.	Ergebnisse	37
4.1	<u>Übersicht über das Patientenkollektiv</u>	37
4.2	<u>Auswertung der Baseline-Variablen</u>	38
4.2.1	Biometrische Daten	38
4.2.2	Allgemeine Daten, Vorerkrankungen und Risikofaktoren	38
4.2.3	Funktionsdiagnostik	39
4.2.4	Herzkatheteruntersuchung und Gefäßintervention	40
4.2.5	Laborparameter	41
4.2.6	Medikation	44
4.2.7	In-Hospital-Adverse Events	45
4.3	<u>Auswertung des Belastungs-EKGs</u>	46
4.3.1	Konventionelle ST-Streckenanalyse	46
4.3.2	ST-/HR–Hystereseauswertung	48

5.	Diskussion	56
5.1	<u>Validität des Belastungs-EKGs in der Diagnostik der koronaren Herzkrankheit</u>	56
5.1.1	Ergebnisse der konventionellen ST-Streckenanalyse am Patientenkollektiv des Universitätsklinikums Halle (Saale)	59
5.2	<u>Entstehung und diagnostische Wertigkeit der ST-/HR-Hysterese</u>	61
5.2.1	Ergebnisse der ST-/HR-Hystereseauswertung am Patientenkollektiv des Universitätsklinikums Halle (Saale)	65
5.3	<u>Limitationen der Studie</u>	67
5.4	<u>Schlussfolgerungen / Ausblick</u>	69
6.	Zusammenfassung	70
7.	Literaturverzeichnis	71
8.	Thesen	77
9.	Anhang	78
10.	Tabellarischer Lebenslauf	
11.	Selbstständigkeitserklärung	
12.	Erklärung über frühere Promotionsversuche	
13.	Danksagung	

Abkürzungsverzeichnis

ACB	aortokoronarer Bypass
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACS	akutes Koronarsyndrom
ADP	Adenosindiphosphat
AHA	American Heart Association
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
ASE	American Society of Echocardiography
ASS	Acetylsalicylsäure
AUC	Area under the curve
aVR	augmented voltage right
aVL	augmented voltage left
aVF	augmented voltage foot
BMI	Body-Mass-Index
BNP	Brain natriuretic peptide
ceCMR	Contrast enhanced cardiac magnetic resonance imaging
CK	Creatinkinase
CK-MB	Muscle brain type Creatinkinase
COX2	Cyclooxygenase-2
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
EAE	European Association of Echocardiography
EF	Ejektionsfraktion
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate

EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
FDG	Fluordesoxyglucose
F_{exe}	lineare Funktion von ST-Strecken- und Herzfrequenzveränderung in der Belastungsphase
FFR	Fractional Flow Reserve
F_{rec}	lineare Funktion von ST-Strecken- und Herzfrequenzveränderung in der Erholungsphase
GGTP	Gamma-Glutamyl Transpeptidase
HDL-Cholesterin	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
HR	Heart Rate
HR-Recovery-Loop	Heart Rate-Recovery - Loop
IL-18	Interleukin-18
INR	International normalized ratio
ISMN	Isosorbidmononitrat
ISDN	Isosorbiddinitrat
IVUS	intravaskulärer Ultraschall
KHK	koronare Herzkrankheit
LDL-Cholesterin	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
LV-EF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MCH	mean corpuscular hemoglobin
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration
MCV	mean corpuscular volume
MDCT	Multidetector computed tomography
MRT	Magnetresonanztomographie
NO	Stickstoffmonoxid
NSTE-ACS	Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome
NSTEMI	Non-ST-Elevated Myocardial Infarction

NYHA	New York Heart Association
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	perkutane koronare Intervention
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PRIND	prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit
PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie
PTT	partielle Thromboplastinzeit
ROC	Receiver Operating Characteristic
SPECT	single photon emission computed tomography
STE-ACS	ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome
STEMI	ST-Elevated Myocardial Infarction
ST-/HR-Hysterese	ST-Strecken- / Herzfrequenz – Hysterese
ST-/HR-Index	ST-Strecken- / Herzfrequenz – Index
ST-/HR-Slope	ST-Strecken- / Herzfrequenz - Slope
TEE	transösophageale Echokardiographie
TF	Tissue Factor
TIA	transitorische ischämische Attacke
TTE	transthorakale Echokardiographie
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon
VCO ₂	CO ₂ -Abgabe
VES	ventrikuläre Extrasystole
VO ₂	Sauerstoffaufnahme
VO _{2max}	maximale Sauerstoffaufnahme
VO ₂ -AT	Anaerobic threshold

1. Einleitung

1.1 Koronare Herzkrankheit (KHK)

1.1.1 Definition und Epidemiologie

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist die Manifestation der Atherosklerose in den Herzkranzarterien (Koronararterien).

Im Falle einer atherosklerotisch bedingten Verengung der Koronararterien (Stenose) kommt es zu einer Koronarinsuffizienz, einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und –bedarf im Herzmuskel. Dieses Ungleichgewicht, das häufig nur unter Belastung nachgewiesen werden kann, wird als Myokardischämie bezeichnet [1].

Die klinischen Erscheinungsformen der KHK sind die stabile Angina pectoris sowie das akute Koronarsyndrom (ACS).

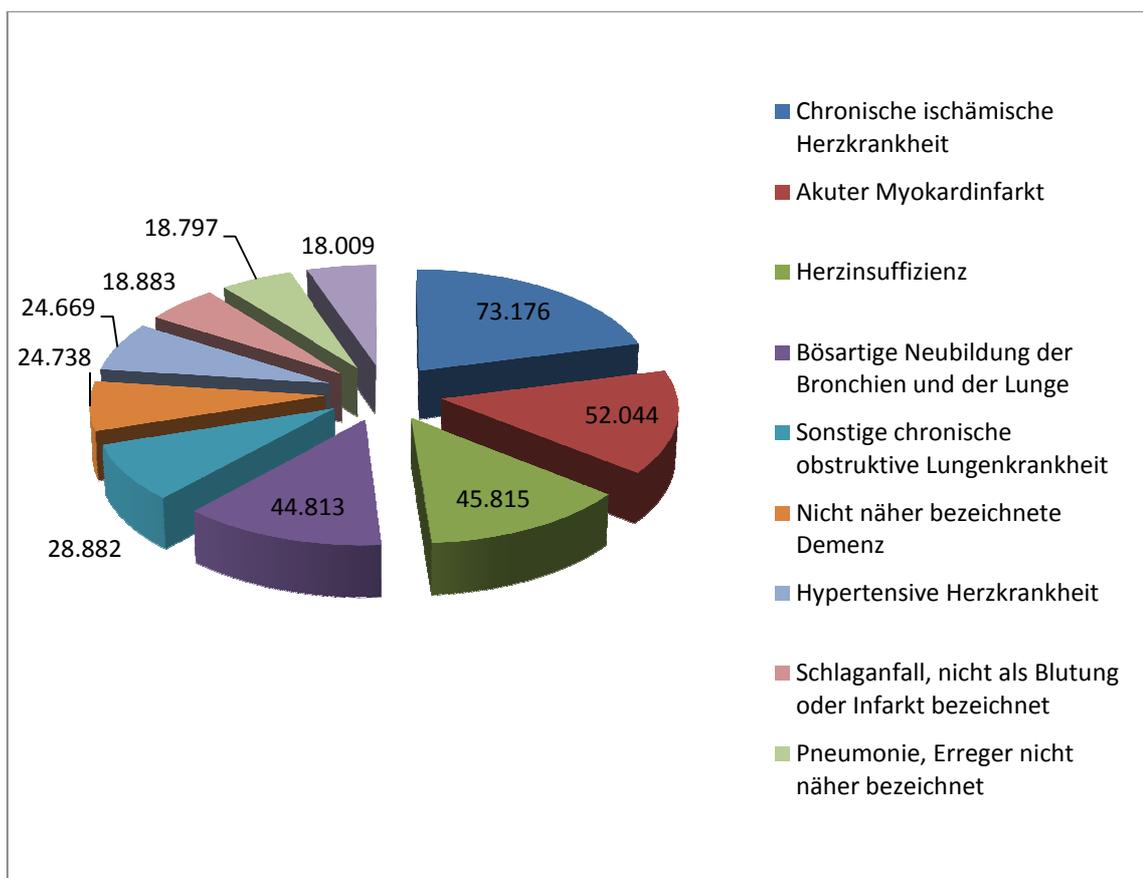


Abbildung 1: Die zehn häufigsten Todesursachen in Deutschland 2013 (absolute Werte) (2)

Herz-Kreislauf-Erkrankungen gehören weltweit zu den häufigsten Todesursachen. Vor allem die KHK hat in den westlichen Industrienationen einen bedeutenden Anteil an Morbidität und Mortalität. 2013 verstarben in Deutschland 73.176 Menschen an einer ischämischen Herzkrankheit, 52.044 in Folge eines akuten Myokardinfarkts. Damit führt die KHK die aktuelle Todesursachenstatistik vor bösartigen Tumoren und anderen kardiovaskulären Erkrankungen an [2]. Im höheren Lebensalter steigt die Wahrscheinlichkeit, an einer KHK zu erkranken. Die aktuelle demographische Entwicklung mit einer Zunahme des Anteils älterer Personen kann in den nächsten Jahren zu einem weiteren Anstieg der KHK in Deutschland führen. Auf der anderen Seite ist darauf hinzuweisen, dass auf Grund der Entwicklung immer neuer Behandlungsstrategien seit 1980 die Sterblichkeit an einer KHK in den westlichen Industrienationen deutlich gesunken ist [3].

Die Lebenszeitprävalenz für die KHK in Deutschland beträgt für Männer und Frauen über 65 Jahre 28 % bzw. 18 %. Durch eine häufiger unspezifische pektanginöse Symptomatik wird die Diagnosestellung der KHK bei Patientinnen erschwert [3,4]. Die KHK der Frau ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters und nach dem 75. Lebensjahr die führende Todesursache [5]. Im Jahr 2005 wurden in Österreich männliche Patienten zwar häufiger wegen Angina pectoris und ACS stationär aufgenommen, jedoch wiesen Frauen eine höhere Mortalitätsrate auf [6]. Mit Erreichen des 70. Lebensjahres gleichen sich die Prävalenzraten beider Geschlechter an, nach dem 75. Lebensjahr versterben häufiger Frauen an einem akuten Myokardinfarkt als Männer [7,8].

1.1.2 Risikofaktoren

Die Hauptursachen für das Auftreten einer KHK sind arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, inhalativer Tabakrauchabusus („Nikotinabusus“), Fettstoffwechselstörungen, das höhere Lebensalter und eine positive Familienanamnese im Sinne einer genetischen Prädisposition. Weitere Beschleunigungsfaktoren sind körperliche Inaktivität und Übergewicht. Schlaf-Apnoe-Syndrom und chronische Niereninsuffizienz begünstigen ebenfalls die Entstehung einer KHK [9].

Die Framingham-Studie, eine der weltweit bedeutendsten epidemiologischen Studien, konnte einen Großteil dieser Risikofaktoren als wesentlichen Bestandteil des klassischen kardiovaskulären Risikoprofils identifizieren [10]. Im erweiterten Sinne sind noch zahlreiche andere Faktoren wie eine erhöhte Entzündungs- und Infektionslast, die

sich im Serum als messbare Erhöhung der Inflammationsmarker (z.B. C-reaktives Protein (CRP)) nachweisen lässt, psychosoziale Einflüsse (Armut, Depression) sowie weitere Einzelfaktoren (Hyperhomozysteinämie, erhöhtes Interleukin-(IL)-18, Lipoprotein-(a), u.a.) als Risikoprädiktoren identifiziert worden.

Die Menopause der Frau muss ebenfalls als atherogener Risikofaktor angesehen werden. Sie ist der stärkste geschlechtsspezifische Risikofaktor [8]. Durch die assoziierten metabolischen und physiologischen Veränderungen wird die Entstehung der KHK begünstigt. So wird durch den niedrigen Östrogenspiegel eine Veränderung der Blutfettwerte (Anstieg von Cholesterin, LDL-Cholesterin und Lipoprotein -(a); Abnahme des HDL-Cholesterin) verursacht. Der häufig anzutreffende Bewegungsmangel bei Frauen in der Menopause trägt zu Gewichtszunahme, Insulinresistenz und arterieller Hypertonie bei [5,6].

Ergebnisse der Framingham-Studie konnten zeigen, dass bei arterieller Hypertonie dem systolischen Blutdruck eine höhere Bedeutung zukommt als dem diastolischen. Ebenso wird deutlich gemacht, dass bereits hoch-normale Blutdruckwerte mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert sind. Die amerikanische Arbeitsgruppe kam des Weiteren zu der Erkenntnis, dass hoher Blutdruck häufig zusammen mit anderen Risikofaktoren und selten isoliert auftritt [10].

Gemäß der American Heart Association (AHA) ist das Risiko für die KHK bei einer Frau mit Diabetes Mellitus doppelt so hoch wie beim Mann. Die Zuckerkrankheit führt zur Beeinträchtigung des Fettstoffwechsels und beseitigt die prämenopausale Kardioprotektion [5].

Bei Nikotinkonsum ist ein erhöhtes Infarktrisiko statistisch bewiesen, in Kombination mit oraler Kontrazeption ist die Gefahr sogar noch größer einen Herzinfarkt zu erleiden. Durch die Framingham Studie wurde bekannt, dass auch veränderte Blutfettwerte (LDL-Cholesterin-Erhöhung, HDL-Cholesterin-Erniedrigung) in proportionalem Verhältnis zum kardiovaskulären Risiko stehen [10,11].

1.1.3 Atherogenese und Pathophysiologie

Die KHK ist die Folge der Atherosklerose in den Herzkranzarterien. Es handelt sich dabei um einen jahrzehntelang verlaufenden stenosierenden Prozess, bedingt durch die Entstehung und Größenzunahme einer fibrösen Plaque. Letztere stellt eine krankhafte Ansammlung von Lipiden, Leuko- und Thrombozyten, Makrophagen und Zellresten in der Gefäßinnenwand (Intima) dar.

Häufig kommt es zur Gefäßverengung und im Falle einer Plaqueruptur zur Thrombosierung des betroffenen Gefäßabschnittes. Es entwickelt sich eine häufig mit dem Leben nicht vereinbare Ischämie bzw. eine Infarzierung im entsprechenden Versorgungsgebiet [12].

Ausgangspunkt für die Plaquebildung ist eine Schädigung des Endothels, die endotheliale Dysfunktion. Bevorzugt entstehen Plaques an Bifurkationen. Die turbulente Strömung an diesen Gefäßaufzweigungen kann bereits zur beschriebenen Dysfunktion führen. Bei Rauchern und Patienten mit einer zusätzlich bestehenden Dyslipoproteinämie ist durch eine eingeschränkte Aktivität von Stickstoffmonoxid (NO) die reaktive Vasodilatation vermindert. Es kommt zur Endothelschädigung [13].

Die Innenwand der Arterien reagiert auf die Verletzung mit der Bildung von Mediatoren (z.B. Zytokine), Wachstumsfaktoren und vasoaktiven Substanzen. Weiterhin verändern sich Adhäsions- und Permeabilitätseigenschaften der Intima. Vermutlich sind oxidativer Stress und LDL-Rezeptorvermittelte Endothelaktivierung dafür ausschlaggebend [13].

Entstehung der frühen atherosklerotischen Läsion

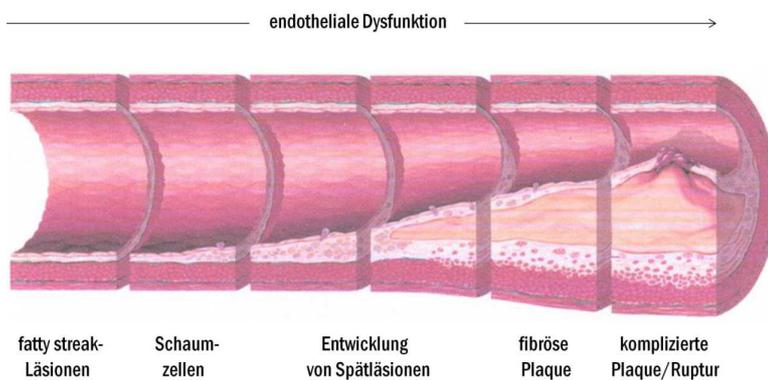
Der Entzündungsprozess in der Gefäßwand führt bei fortbestehender endothelialer Dysfunktion zu Zellproliferationen im subintimalen Raum. Es entstehen zum Teil makroskopisch sichtbare, weißliche Fettablagerungen („fatty streaks“). Bedingt durch die proinflammatorischen Kompensationsmechanismen des Endothels wandern glatte Muskelzellen in den subintimalen Raum, Leuko- und Thrombozyten lagern sich an und T-Zellen werden aktiviert. Monozyten werden rekrutiert, die in den subendothelialen Raum wandern und dort zu Makrophagen differenzieren. Diese beginnen Lipide im Zytosol zu akkumulieren. Auf Grund dieser Lipidanhäufung werden die auf diese Weise modifizierten Makrophagen auch Schaumzellen („foam cells“) genannt.

Das betroffene Gefäß reagiert auf die Vermehrung der Entzündungszellen mit einem Remodeling-Prozess, der Gefäßumfang vergrößert sich. Wenn der Vasotonus der Koronararterie nicht mehr angepasst werden kann und kein adäquater Gewebeumbau mehr möglich ist, kommt es zwangsläufig zu einem eingeschränkten koronaren Blutfluss. Man spricht dann von einer manifesten Koronarinsuffizienz, welche eine Myokardischämie verursachen kann [12,13].

Entwicklung von Spätläsionen

Der Prozess der Atherogenese schreitet voran. Innerhalb von Jahrzehnten wandeln sich die „fatty streak“-Läsionen in komplizierte Plaques um. Wachstumsfaktoren wie Platelet-Derived-Growth Factor (PDGF) fördern die subendotheliale Besiedlung mit glatten Muskelzellen. Sie dichten das Plaueinnere - bestehend aus Lipiden, Makrophagen, Leukozyten und Zelldetritus - gegenüber dem Gefäßlumen ab. Es entsteht eine stabile, fibröse Kappe.

Im weiteren Verlauf kommt es zur Vaskularisation des Plaquekerns, dadurch wird die Rekrutierung weiterer Entzündungszellen begünstigt.



Vasokonstriktorisch wirkende Mediatoren wie Endothelin, Thromboxan oder Angiotensin II überwiegen, sodass die reaktive Vasodilatation auf einen Ischämieerz vermindert ist [12,13].

Abbildung 2: Die verschiedenen Stadien der Atherosklerose (modifiziert nach 14)

Plaqueruptur und Thrombusformation

Obwohl der Kern gut vaskularisiert ist, kommt es in der Folge im Inneren der Plaque zu einer Nekrose. Makrophagen sezernieren proteolytische Enzyme wie Plasminogen und Matrixmetalloproteasen. Diese Kollagenasen verursachen die Ausdünnung der kollagenreichen Kappe. Das Kernwachstum wird verstärkt und die Plaquearchitektur erheblich geschwächt (instabile Plaque).

Bei ausgeprägter Ausdünnung der Kappe oder erhöhtem mechanischem Stress kommt es dann zum Einreißen der Plaque, der Plaqueinhalt tritt ins Lumen über.

Die plasmatische Gerinnung wird insbesondere durch den in der Plaque enthaltenen Tissue Factor (TF) aktiviert und es kann somit zur konsekutiven Thrombusformation kommen. So wird das Lumen verlegt und eine Ischämie verursacht.

Im Rahmen vom kontinuierlichen Abreißen kleiner Thrombusbestandteile kommt es zu Mikroembolien, die pathognomonisch für eine Subform des ACS, den Nicht-ST-Hebungsmyokardinfarkt (NSTEMI), sind. Wenn der Thrombus wächst, kommt es in der

Folge zum kompletten Gefäßverschluss, der sich typischerweise als ST-Hebungsmyokardinfarkt (STEMI) manifestiert [13].

1.1.4 Klinische Erscheinungsformen

Das klinische Bild der KHK ist vielseitig, eine Einteilung kann nach unterschiedlichen Kriterien erfolgen. So differenziert man einerseits zwischen akutem und chronischem Verlauf, andererseits wird die latente (asymptomatische KHK) von der manifesten (symptomatische KHK) Form abgegrenzt.

Das Leitsymptom ist die Angina pectoris. Es handelt sich dabei um retrosternale Schmerzen, die typischerweise in den linken Arm und linke Schulter ausstrahlen können [9].

Die Angina pectoris wird in zwei Verlaufsformen unterteilt. Treten die Beschwerden unter körperlicher oder psychischer Belastung auf und verschwinden nach Gabe von Nitroglyzerin, spricht man von stabiler Angina pectoris. Gemäß der Canadian Cardiovascular Society werden bei dieser Form vier Schweregrade unterschieden.

Tabelle 1: Angina pectoris-Klassifikation gemäß der Canadian Cardiovascular Society (aus 9)

Schweregrad	Belastungstoleranz
0	stumme Ischämie
I	keine Angina pectoris bei normaler körperlicher Belastung, Angina pectoris bei schwerer körperlicher Anstrengung
II	geringe Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch Angina pectoris
III	erhebliche Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch Angina pectoris
IV	Angina pectoris bei geringster körperlicher Belastung oder Ruheschmerzen

Die instabile Angina pectoris kennzeichnet sich durch pektanginöse Beschwerden, die bereits in Ruhe auftreten. Sie sind von zunehmender Intensität und Häufigkeit. Es werden folgende Verlaufsformen unterschieden: De-Novo Angina, Crescendo-Angina, Ruhe-Angina und Prinzmetal-Angina. Bei letzterer handelt es sich um eine Sonderform mit ST-Hebungen im Elektrokardiogramm (EKG), verursacht durch einen Koronarspasmus [12].

Akutes Koronarsyndrom (ACS)

Unter dem Begriff ACS werden die lebensbedrohlichen Phasen der KHK zusammengefasst, nämlich die instabile Angina pectoris, der akute Myokardinfarkt und der plötzliche Herztod.

Nach den Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) wird das ACS nach dem ST-Streckenverlauf im EKG beurteilt und die Patienten in zwei Gruppen unterteilt. Bei typischem Brustschmerz und länger als 20 Minuten anhaltenden ST-Streckenhebungen im EKG spricht man von einem ST-Strecken-Elevations-ACS (STE-ACS) oder auch Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebungen (STEMI). Der STEMI ist durch eine pathologische ST-Hebung in mindestens zwei korrespondierenden Ableitungen charakterisiert und stellt einen transmuralen Defekt dar. Bei infarkttypischer Symptomatik kann ein Linksschenkelblock auftreten. Eine sofortige invasive Abklärung mit Koronarintervention ist hier empfohlen, die Bestimmung von Biomarkern nachrangig [15-19].

Zeigen sich bei bestehendem Thoraxschmerz keine ST-Streckenhebungen im EKG, so lautet die Diagnose Nicht-ST-Strecken-Elevations-ACS (NSTEMI). Im EKG können ST-Streckensenkungen und ggf. –hebungen sowie Veränderungen der T-Welle im Sinne einer Repolarisationsstörung erscheinen. Das NSTEMI tritt häufiger auf als das STE-ACS und wird abhängig von Risikomeerkmalen (Troponinerhöhung, therapierefraktäre Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, hämodynamische Instabilität) weiter in NSTEMI und instabile Angina pectoris unterteilt [15,16].

Jeder unklare Thoraxschmerz gilt solange als ACS bis dieses sicher ausgeschlossen werden kann. Bei Verdacht sollte innerhalb der ersten zehn Minuten ein 12-Kanal-EKG angefertigt werden, um einen STEMI auszuschließen. Die EKG-Aufzeichnung sollte bei erneut auftretenden Beschwerden nach sechs bis neun und nach 24 Stunden wiederholt werden [17].

Richtungsweisend für die weitere Diagnostik ist die Bestimmung kardialer Troponine (T und I). Sie gelten als Goldstandard in der Diagnostik des ACS. Troponine sind sensitiver und spezifischer als traditionelle Biomarker (z.B. CK, CK-MB, Myoglobin) und bereits bei Mikrozellschädigungen des Myokards erhöht. Häufig steigt das Troponin auch infolge anderer Erkrankungen und Zellschädigungen (z.B. Herzinsuffizienz, hypertensive Krise, Niereninsuffizienz, Lungenarterienembolie).

Insbesondere kommt es bei älteren Patienten zu falsch-positiven Resultaten. Die Ergebnisse sollten also immer im Gesamtkontext beurteilt werden.

Der Troponinanstieg erfolgt mit einer zeitlichen Latenz von drei bis vier Stunden. Entscheidend für eine korrekte Diagnose ist die Dynamik der Messwerte, ein einmalig erhöhter Wert beweist kein ACS. Sehr hohe Troponinwerte sprechen jedoch für eine akute Myokardischämie [17-19].

1.2 Nicht-invasive Basisdiagnostik der koronaren Herzkrankheit (KHK)

1.2.1 Anamnese, Klinische Untersuchung

Eine ausführliche Anamnese ist die Grundlage jeder ärztlich gestellten Diagnose. Beim Verdacht auf eine KHK sind sowohl der Schmerzcharakter (v.a. Art, Lokalisation, Auslösemechanismen und Dauer) als auch das kardiovaskuläre Risiko von entscheidender Bedeutung [12].

Neben den koronaren Risikofaktoren sind die kardiale Vorgeschichte sowie Begleit- und Folgeerkrankungen zu erfragen.

Bei anhaltenden pektanginösen Beschwerden ist die Diagnose einer KHK wahrscheinlich. Das bedeutet jedoch nicht, dass bei Fehlen einer Angina pectoris eine KHK ausgeschlossen werden kann [9].

Bei der körperlichen Untersuchung ist die Auskultation von Lunge und Herz obligat. Ebenso wichtig ist der Gefäßstatus. Typische, pathognomonische Befunde gibt es nicht, jedoch können Grund- und Folgeerkrankungen der KHK erkannt werden. Abgeschwächte Pulse, Zeichen einer Herzinsuffizienz (feuchte Rasselgeräusche, periphere Ödeme), hypertone Blutdruckwerte oder Herzrhythmusstörungen können Begleiterscheinungen einer KHK sein, die in der klinischen Untersuchung nachweisbar sind [12,20].

1.2.2 Ruhe-Elektrokardiogramm (Ruhe-EKG), Laboruntersuchungen

Bei stabiler Angina pectoris ist die Ableitung eines 12-Kanal-EKGs in Ruhe essenziell. Ein R-Verlust in den Brustwandableitungen und die Ausbildung signifikanter Q-Zacken (mindestens 1/3 des QRS-Komplexes in mindestens zwei korrespondierenden Ableitungen) weisen auf einen abgelaufenen Infarkt hin.

Häufig ist bei KHK-Patienten die Innenschicht des Myokards betroffen. Auch Blockbilder und Herzrhythmusstörungen können hinweisend sein.

Die Durchführung eines Langzeit-EKGs spielt in der Ischämiediagnostik in der Regel eine untergeordnete Rolle, kann aber Herzrhythmusstörungen anzeigen [12,20].

Laboruntersuchungen sind bei einer chronischen KHK mit stabilem Beschwerdebild von geringer Bedeutung. Die Bestimmung der Blutfettwerte (LDL- / HDL- und Gesamtcholesterin, Triglyzeride) sowie des Blutzuckers müssen erfolgen, um das individuelle Risiko zu ermitteln. Um weitere Differentialdiagnosen oder begleitende Risikoerkrankungen zu erkennen, sind die Bestimmung der Nierenretentionsparameter und der Schilddrüsenwerte (TSH) angezeigt. Mittels Blutbild kann eine Anämie ausgeschlossen werden [21].

1.2.3 Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie (TTE) gehört zur initialen Diagnostik der KHK. Ein wichtiger prognostischer Parameter ist die systolische linksventrikuläre Pumpfunktion, die mittels dieser nicht-invasiven Untersuchung gemessen werden kann. Generell können Größe und Funktion von Vorhöfen, Ventrikeln und Herzklappen sowie Wandbewegungen beurteilt werden.

Wandbewegungsstörungen der Ventrikel können echokardiographisch unmittelbar nach einem Verschluss der Koronararterie sichtbar werden. Erst später kommt es zu EKG-Veränderungen und pektanginösen Beschwerden.

Differentialdiagnostisch relevante kardiale Erkrankungen werden erkannt, wie z.B. Kardiomyopathien, Klappenvitien oder Perikardergüsse [12,18].

1.3 Belastungsuntersuchungen in Klinik und Praxis

1.3.1 Belastungs-Elektrokardiogramm (Belastungs-EKG)

Das Belastungs-Elektrokardiogramm (Belastungs-EKG) ist seit Jahren fester Bestandteil der kardialen Diagnostik. Auf Grund der einfachen Durchführung und raschen Verfügbarkeit steht diese kostengünstige Methode weiterhin an vorderster Stelle in der nicht-invasiven Ischämiediagnostik. Ausschlaggebend für ein verwertbares Untersuchungsergebnis sind eine mittlere Vortestwahrscheinlichkeit, eine ausreichende Belastung des Patienten sowie ein unauffälliges Ruhe-EKG. Im Allgemeinen wird eine dynamische Belastung (Fahrrad- bzw. Laufbandergometrie, Spiroergometrie) bevorzugt, bei Patienten mit chronotroper Inkompetenz (z.B. bei Diabetes mellitus) sollte eine pharmakologische Belastung erfolgen (z.B. Dobutamin-Stressechokardiographie) [22-24].

In der klinischen Praxis wird ein Belastungs-EKG zur Diagnostik, Therapieüberwachung und Prognoseabschätzung (z.B. nach Myokardinfarkt, aortokoronarer Bypassoperation (ACB-Operation) oder perkutaner koronarer Intervention (PCI)) einer KHK durchgeführt. Bei einer Vielzahl an Risikofaktoren wird ein Belastungs-EKG auch bei asymptomatischen Patienten ab dem 40. Lebensjahr zur Erkennung stummer Ischämien empfohlen. Die Prognose von Hochrisikopatienten (tiefe ST-Senkungen und Angina pectoris unter Belastung) kann durch die Ermittlung von Scores abgeschätzt werden [9,23,25].

Der diagnostische Wert des Belastungs-EKGs ist umstritten. Häufig wird die maximale Ausbelastung (Herzfrequenz $220 - \text{Lebensalter}$ (in Jahren)) bzw. die submaximale Herzfrequenz (Herzfrequenz $200 - \text{Lebensalter}$ (in Jahren)) der Patienten nicht erreicht, nicht zuletzt sind dafür physische Einschränkungen ausschlaggebend. Des Weiteren sind methodische Ursachen, kardiale Vorerkrankungen, EKG-Veränderungen unter Belastung (z.B. Blockbilder) oder Medikamente (z.B. Beta-Adreno-Rezeptorenblocker (β -Blocker), Calcium-Kanal-Antagonisten, Digitalis) für ungenaue Messergebnisse verantwortlich [9,17,25].

Das Belastungs-EKG hat dann nur eine geringe diagnostische Aussagekraft. Sensitivität und Spezifität der Untersuchung liegen bei 50-70% bzw. 70-90%, der positive prädiktive Wert beträgt 70-75%. Aus diesem Grund ist das Belastungs-EKG zur Erkennung einer stenosierenden, also hämodynamisch wirksamen koronaren Herzkrankheit bei einem nicht selektierten Patientengut ungeeignet. Bei ausgewählten Patienten kann die Zahl unzuverlässiger Untersuchungsergebnisse reduziert werden. Je höher die Anzahl der betroffenen Gefäße, desto besser kann die KHK im Belastungs-EKG erkannt werden. So beträgt die Sensitivität bei Eingefäßerkrankungen 60%, bei Zweigefäßerkrankungen 70% und bei Dreigefäßerkrankungen 80% [9,17,23].

Beim stabilen, symptomatischen Patienten wird zunächst die Vortestwahrscheinlichkeit bestimmt. Diese ergibt sich aus dem Alter, Geschlecht und der klinischen Symptomatik. Nur bei Patienten mit einer intermediären Wahrscheinlichkeit von 10-90% ist ein Belastungs-EKG indiziert. Bei einer Wahrscheinlichkeit von $<10\%$ kann eine KHK mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden, liegt sie $>90\%$ sollte zur Diagnosesicherung eine Koronarangiographie erfolgen. Die Ergometrie kann jedoch nur bei einem Teil der Patienten mit mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit die Diagnose KHK sichern bzw. ausschließen. Um die Sensitivität bzw. Spezifität des Belastungs-EKGs zu erhöhen, wird die Nachtestwahrscheinlichkeit bestimmt. Diese wird anhand des Likelihood-Ratio-Nomogramms nach Fagan bei bekannter

Vortestwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von KHK-Prävalenz, Alter, Geschlecht, Symptomen und Untersuchungsergebnis ermittelt (Bayes Theorem) [23,25].

Besonders bei Frauen ist der diagnostische Wert der Ergometrie begrenzt. Gründe dafür sind einerseits Komorbiditäten, von denen weibliche Patienten auf Grund des höheren Alters bei Diagnosestellung häufiger betroffen sind. Die daraus resultierende mangelnde körperliche Belastbarkeit führt zu einer erhöhten Abbruchquote der Untersuchung. Andererseits kommt es bei Frauen unter Belastung zu einer gesteigerten Katecholaminausschüttung (v.a. während Menstruation und Präovulation), die eine Konstriktion der Koronargefäße verursacht. Auf diese Weise ergeben sich bei Frauen häufig falsch-positive Befunde, nach Bruce und Hornsten ist dies auch auf eine geringere Masse an zirkulierenden Erythrozyten zurückzuführen. Sensitivität und Spezifität des Belastungs-EKGs sind bei Frauen deutlich niedriger als bei Männern. Bei einem pathologischen Befund im Belastungs-EKG wird dem Patienten in der Regel eine diagnostische Koronarangiographie zur Diagnosesicherung empfohlen. Im Falle einer relevanten Stenosierung kann in einem Untersuchungsgang eine therapeutische Gefäßintervention durchgeführt werden. Ist der Herzkatheterbefund bei bestehender Angina pectoris und positivem Belastungstest unauffällig, spricht man auch vom kardialen Syndrom X [1,6,26].

Unter dynamischer Belastung kommt es auf dem Fahrradergometer zur Steigerung des Sauerstoffverbrauchs des gesamten Organismus, insbesondere der Skelettmuskulatur und des Herzens selber. Es resultiert eine Zunahme des Herzzeitvolumens (Anstieg von Schlagvolumen und Herzfrequenz) um das Sauerstoffangebot aufrechtzuerhalten, v.a. kommt es hierbei zum Herzfrequenzanstieg. Zwangsläufig verkürzt sich die Diastole, der koronare Blutfluss nimmt ab und das Sauerstoffangebot vermindert sich. Bei Herzgesunden führt dies nicht zu pathologischen EKG-Veränderungen. Liegt jedoch eine Verengung der Koronararterien vor, entwickelt sich eine Belastungskoronarinsuffizienz (Myokardischämie) [1].

Bei der chronischen KHK äußert sich die subendokardiale Myokardischämie im EKG typischerweise durch eine Veränderung der Erregungsrückbildung in Form charakteristischer ST-Streckensenkungen. Der Vektor ist vom ischämischen zum nichtischämischen Gebiet ausgerichtet und verursacht in den Ableitungen, auf die der Vektor gerichtet ist, eine QT-Hebung. In der Mitsystole ist der minderperfundierte Bereich elektronegativer als der gesunde Herzmuskel, der Strom fließt dann in das ischämische Areal. Dieser Vorgang bewirkt die ST-Streckensenkung. Bei der

Ischämieereaktion handelt es sich also um die Summe aus QT-Hebung und ST-Streckensenkung [25].

Insbesondere horizontale und deszendierende ST-Streckensenkungen von mindestens 0,1 mV in mindestens zwei korrespondierenden Extremitätenableitungen und mindestens 0,2 mV in zwei korrespondierenden Brustwandableitungen haben für die KHK eine hohe diagnostische Relevanz. Weniger spezifisch sind langsam aszendierende ST-Streckensenkungen, die 80ms nach dem J-Punkt noch um $\geq 0,15$ mV unterhalb der isoelektrischen Linie verlaufen. Zeichen einer koronaren Mehrgefäßerkrankung sind ST-Streckensenkungen $\geq 0,2$ mV, Persistenz und deszendierender Verlauf der ST-Streckensenkung sowie ST-Streckensenkungen in mindestens fünf Ableitungen. Bei Frauen ist eine ST-Streckensenkung von $\geq 0,2$ mV die Mindestvoraussetzung für ein pathologisches Ergebnis. ST-Streckensenkungen erscheinen häufig in den lateralen Ableitungen, wichtig ist hier besonders die Brustwandableitung V5 [1,9,25,27].

Die genaue Lokalisation der myokardialen Ischämie kann anhand der ST-Streckensenkungen nicht erfolgen, auch gelingt kein Rückschluss auf den Ort der Koronarläsion. Eine kombinierte Ischämieereaktion in bestimmten Ableitungsgruppen kann eine Zuordnung zum betroffenen Koronargefäß ermöglichen [25].

Das Belastungs-EKG liefert wertvolle Informationen über funktionelle Einschränkungen der Koronararterien (Dynamik der Stenosen, Ausmaß der Koronarreserve, Kollateralversorgung). ST-Streckensenkungen bei komplettem Linksschenkelblock unter Belastung stellen keinen Hinweis auf eine myokardiale Ischämie dar. Im Gegensatz dazu müssen Senkungen der ST-Strecke bei komplettem Rechtsschenkelblock unter Belastung als Ischämiezeichen gewertet werden. Tritt unter Belastung eine Angina pectoris auf, kann diese auch ohne ST-Streckensenkungen im EKG auf eine KHK hinweisen [1,28].

Das „Walk-Through-Phänomen“ ist durch eine Angina pectoris gekennzeichnet, die sich bei Fortsetzung der Belastung wieder zurückbildet. Hierfür ist die Relaxation von Koronarspasmen unter andauernder Belastung verantwortlich. Im Belastungs-EKG tritt dann, begleitend zur Symptomatik, eine vorübergehende ST-Streckensenkung auf. Die Beurteilung der ST-Streckensenkung ist von der Größe der R-Amplitude abhängig. Eine geringe ST-Streckensenkung bei kleiner R-Auslenkung ist beim Ischämienachweis von hoher Bedeutung und keineswegs zu vernachlässigen [25].

ST-Streckenhebungen treten unter Belastung vor allem in den rechtspräkordialen Ableitungen auf. Hebungen von mindestens 1 mV ohne Infarkt-Q sind Ausdruck einer

transmurale Ischämie, sofern die Hebung im Bereich des J-Punktes bzw. 60-80 ms danach auftritt. Koronarspasmen können auch ST-Streckenhebungen verursachen. Grundsätzlich sind die genannten ST-Streckenveränderungen von diagnostischer Bedeutung, wenn sie in drei aufeinanderfolgenden EKG-Komplexen auftreten [1].

Unter Belastung kann auch eine hochgradige Hauptstammstenose detektiert werden. Katircibasi et al. zeigten in ihrer Studie, dass belastungsinduzierte ST-Streckenhebungen in aVR und V1 ($aVR > V1$) auf eine Verengung des linken Hauptstammes hinweisen. Letztere kann sich auch durch einen schnellen Blutdruckabfall nach Belastungsbeginn bemerkbar machen [28,29].

Weitere Marker einer Innenschichtischämie sind präterminale und terminale T-Negativierungen. Der diagnostische Wert der negativen U-Welle als Ischämiezeichen ist dagegen noch nicht eindeutig gesichert [25].

Studienergebnisse der letzten Jahre konnten zeigen, dass die ausschließliche Beurteilung der ST-Streckensenkung unter Belastung (konventionelles Verfahren) nicht immer eindeutig mit einer manifesten Koronarinsuffizienz korreliert. In einer Studie von Lehtinen et al. ergab die herkömmliche Analyse der ST-Streckensenkung die geringste diagnostische Aussagekraft hinsichtlich des Vorliegens einer Ischämie. Vor dem Hintergrund der geringen Sensitivität und Spezifität korrelierten einige Untersucher die ST-Streckenveränderung in der Belastungs- und Erholungsphase mit dem Verhalten der Herzfrequenz, um den diagnostischen Wert des Belastungs-EKGs zu verbessern (frequenzbezogene ST-Streckenanalyse) [30,31].

Mit Parametern wie dem ST-Strecken- / Herzfrequenz – Index (ST-/HR-Index) oder der ST-Strecken- / Herzfrequenz – Slope (ST-/HR-Slope) konnte der klinische Stellenwert des Belastungs-EKGs stärker betont werden. Die genannten Variablen weisen allesamt eine höhere Sensitivität als die konventionelle ST-Streckenanalyse auf. Zwar konnte die diagnostische Wertigkeit der Ergometrie mit der Verwendung dieser Parameter verbessert werden, allerdings wurde hierbei die diagnostische Information der Erholungsphase nicht berücksichtigt. Mit der Entwicklung der ST-Strecken-Herzfrequenz – Hysterese (ST-/HR-Hysterese) gelang es einer finnischen Arbeitsgruppe an diesem Punkt anzusetzen. Bei der ST-/HR-Hysterese werden die Herzfrequenz- und ST-Streckenveränderungen aus beiden Phasen (Belastung und Erholung) beurteilt und miteinander verglichen [30,31].

1.3.2 Stressechokardiographie

In den letzten Jahren hat sich die Stressechokardiographie fest in der nicht-invasiven Ischämiediagnostik etabliert. Mittels Ultraschall kann unter dynamischer (Fahrrad, Laufband) bzw. pharmakologischer Belastung (z.B. Dobutamin oder Dipyridamol) das ischämische Areal durch eine typische Wandbewegungsstörung lokalisiert werden.

Die Stressechokardiographie wird heutzutage nicht nur in der KHK-Diagnostik, sondern auch bei Herzklappenfehlern, Kardiomyopathien und zum Nachweis einer pulmonalarteriellen Hypertonie eingesetzt [32].

1.3.3 Spiroergometrie in der Kardiologie

Die Analyse der Atemgase unter Belastung ist bei vielen kardiologischen Krankheitsbildern eine wichtige diagnostische Ergänzung. Sie wird einerseits bei Klappenvitien und kongenitalen Herzfehlern eingesetzt, andererseits dient sie der Prognoseabschätzung von chronischer Herzinsuffizienz und KHK [33,34].

In unterschiedlichen Studien der letzten Jahre konnte gezeigt werden, dass eine eingeschränkte körperliche Fitness in direktem Zusammenhang mit kardialer Mortalität und Gesamtmortalität steht. Besonders bei bekannter KHK und nach Myokardinfarkt weisen untrainierte Patienten erhöhte Mortalitätsraten auf. Einige Autoren schlussfolgerten aus den Ergebnissen, dass der direkten Messung des Gasaustausches unter Belastung eine hohe diagnostische Bedeutung zukommt [34].

Der wichtigste Parameter für die Einschätzung des körperlichen Trainings- bzw. Fitnesszustandes ist die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}). Ihr charakteristisches Merkmal ist die Plateaubildung (auch „Leveling-Off“-Phänomen): trotz ansteigender Belastung bleibt die Sauerstoffaufnahme ab einer erreichten Schwelle konstant. Im Gegensatz hierzu bezeichnet Peak- VO_2 die Sauerstoffaufnahme zum Zeitpunkt der maximalen Belastung. Weitere wichtige Parameter sind neben der CO_2 -Abgabe der respiratorische Quotient aus VCO_2 und VO_2 sowie die anaerobe Schwelle (VO_2-AT), die durch die V-Slope-Methode bestimmt werden kann (Auftragung von VCO_2 gegen VO_2 unter Belastung) [33].

Der Fokus der Untersuchung liegt also auf der Bestimmung der körperlichen Leistungsfähigkeit durch Angabe der maximalen Sauerstoffaufnahme. Diese wird unter Belastung gemessen und liefert wertvolle Zusatzinformationen über die kardiopulmonale Funktion. So kann die Spiroergometrie zur Differenzialdiagnose von belastungsinduzierter Dyspnoe kardialer oder pulmonaler Genese herangezogen werden [33,34].

1.4 Weitere bildgebende Untersuchungen

1.4.1 Kardiale Computertomographie (Kardio-CT)

Bildgebende Untersuchungen des Herzens können Belastungsuntersuchungen in der Diagnostik der chronischen KHK sinnvoll ergänzen. In den letzten Jahren hat besonders die Mehrzeilen-Detektor-Computertomographie (MDCT) eine rasante technische Entwicklung genommen. Der technische Fortschritt ermöglicht u.a. eine verbesserte morphologische Darstellung der Koronararterien [35].

Die nicht-invasive Koronarangiographie mittels Computertomographie hat sich bei asymptomatischen Patienten auf Grund ihres hohen negativen prädiktiven Wertes (>95%) als Ausschlussverfahren bei Verdacht auf eine stenosierende KHK etabliert. Einige Autoren bemängeln, dass die Untersuchung häufig als Screening-Verfahren missbraucht wird. Weiterhin ist die Kardio-CT bei symptomatischen Patienten mit intermediärer Vortestwahrscheinlichkeit indiziert. Sensitivität und Spezifität betragen 95-99 %, bzw. 64-83 %. Bei Patienten mit bekannter obstruktiver KHK und nach Stentimplantation ist eine CT-Koronarangiographie nicht angezeigt [35,36].

Ein großer Nachteil der Methode ist die Strahlenbelastung. Hinzu kommt, dass eine adäquate Patientenvorbereitung notwendig ist (Herzfrequenz <60/Minute, evtl. Vorbehandlung mit Beta-Adreno-Rezeptorenblockern). Geräteausstattung und Expertise des Untersuchers sind ebenfalls wichtige Voraussetzungen.

Auf Grund der begrenzten diagnostischen Aussagekraft mit niedrigem positiv prädiktivem Wert ist die Kardio-CT der invasiven Koronarangiographie unterlegen. Allerdings kommt es nur bei <50% der koronarangiographierten Patienten anschließend zur perkutanen koronaren Intervention oder Bypass-Operation. Weil die Computertomographie die morphologische Ausprägung einer KHK nicht-invasiv präzise quantifizieren kann, wird erwartet, dass dieses diagnostische Verfahren in den kommenden Jahren weiter an Bedeutung gewinnen wird [36,37].

1.4.2 Kardiale Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT)

Die kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) spielt heute eine wichtige Rolle in der Analyse von Morphologie und Funktion des Herzens. Das Verfahren hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen, ausschlaggebend dafür waren der technische Fortschritt sowie zahlreiche Studienergebnisse. In einem

Untersuchungsgang können Ischämie-, Vitalitäts- und Funktionsdiagnostik kombiniert werden [38].

Während die Darstellung der Koronararterien in Ruhe erfolgt, werden Myokardperfusion und linksventrikuläre Funktion in der Regel unter Belastung beurteilt. Einst war die Magnetresonanz-Koronarangiographie lediglich zur Erkennung von höhergradigen, proximalen Stenosen vorgesehen, heute können auch kleinere Äste der Koronararterien beurteilt werden. Die diagnostische Aussagekraft der Methode ist jedoch gering (positiv prädiktiver Wert 42%, negativ prädiktiver Wert 93%) und der invasiven Koronarangiographie noch deutlich unterlegen [38].

Der Vorteil der Magnetresonanz-Koronarangiographie ist die fehlende ionisierende Strahlung bei guter räumlicher und zeitlicher Auflösung. Der Ischämienachweis mittels MRT erfolgt wie bei der Dobutamin-Stressechokardiographie durch die medikamentöse Provokation von Wandbewegungsstörungen. Der Vorteil der Stress-Magnetresonanztomographie ist eine deutlich bessere Bildqualität gegenüber der Stressechokardiographie, Sensitivität und Spezifität liegen bei 86%. Allerdings können hydromagnetische Kräfte des MRT die ST-Strecke verändern und so den Ischämienachweis erschweren. In den letzten Jahren haben sich Dobutamin-Stress-Magnetresonanz- und Adenosin-Perfusions-Magnetresonanztomographie als nicht-invasive Belastungstests in der Ischämiediagnostik etabliert [38].

Geringe Verfügbarkeit, Logistik und zeitlicher Aufwand repräsentieren Schwächen der Methodik [38].

1.5 Nuklearmedizinische Diagnostik

1.5.1 Myokardszintigraphie

Ein weiteres Verfahren zur Darstellung bzw. Beurteilung von myokardialer Perfusion und Vitalität ist die Myokardszintigraphie (Myokard-SPECT; single photon emission computed tomography). Bei Patienten mit niedrig intermediärer bis mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit und mittlerer Gefäßstenose unklarer Signifikanz ist sie die Methode der Wahl. Des Weiteren wird die Myokardszintigraphie zur Abklärung der hämodynamischen Relevanz einer Koronarstenose eingesetzt. Ebenso dient sie der Verlaufskontrolle und Prognoseabschätzung nach Therapie [39,40].

Die Myokardszintigraphie besitzt einen hohen negativ prädiktiven Wert und eine höhere Sensitivität (85-90 %) als Ergometrie und Stressechokardiographie, da Perfusionsunterschiede in der ischämischen Kaskade vor signifikanten

Wandbewegungsstörungen auftreten. Sie ist weniger untersucherabhängig und zählt zu den am besten evaluierten Verfahren in der Diagnostik der KHK. Technischer Aufwand und Strahlenbelastung (8,5 bis 16,5 mSv) sind jedoch große Nachteile der Methode, falsch-positive Befunde sind nicht selten und verringern die Spezifität der Untersuchung erheblich [39,41].

1.5.2 Positronen-Emissionstomographie (PET)

Auf Grund der hohen räumlichen und zeitlichen Auflösung gehört die nicht-invasive Positronen-Emissionstomographie (PET) zu den sensitivsten Methoden in der Nuklearkardiologie. Myokardperfusion und –vitalität werden mittels Isotopennachweis (¹³N-Ammoniak) bzw. Analyse der Stoffwechselaktivität beurteilt [42].

Unter physiologischen Bedingungen gewinnt der Herzmuskel seine Energie durch die β -Oxidation freier Fettsäuren. Wenn das Sauerstoffangebot bei bestehender Ischämie verringert ist, nimmt das geschädigte Myokard vermehrt Glukose auf (metabolischer Shift). Mittels positronen-emittierender Isotope (z.B. 18-Fluor-Desoxyglukose, FDG) kann die erhöhte Zuckeraufnahme im ischämischen Myokard nachgewiesen werden, die in proportionalem Verhältnis mit dem tatsächlichen Glukosetransport steht. Fehlt die FDG-Aufnahme, ist das ischämische Gebiet irreversibel geschädigt. Das „hibernating Myokard“ ist gekennzeichnet durch eine vermehrte Aufnahme des Isotops und spricht für ein funktionell geschädigtes, aber noch vitales Myokard. Mit der PET gelingt weiterhin die Differenzierung von „stunned myocardium“ (regionale Dysfunktion, normaler Blutfluss) und nekrotischem Myokard (Reduktion von Blutfluss und Metabolismus) [9,42].

1.6 Invasive Verfahren

1.6.1 Linksherzkatheteruntersuchung

Die invasive Koronarangiographie ist seit Jahren der Goldstandard in der Diagnostik der KHK, nicht zuletzt ist dafür ihre hohe Sensitivität und Spezifität ausschlaggebend [37].

Die invasive Untersuchung der Koronararterien liefert durch Kontrastmittelinjektion den definitiven Nachweis von Gefäßstenosen und bestimmt exakt deren Lokalisation. Des Weiteren kann mittels Linksherzkatheter eine funktionelle Untersuchung des linken Ventrikels erfolgen (Ventrikulographie), bei der Größe, Form, Kontraktion, linksventrikuläre Volumina und die Auswurfraction berechnet und beurteilt werden

können. Die Darstellung des Aortenbogens (Bulbusangiographie) und eine invasive Bestimmung des Druckgradienten erfolgen ebenfalls im Rahmen einer Linksherzkatheteruntersuchung. Die genannte invasive Diagnostik wird des Weiteren bei Kardiomyopathien, Vitien und Rhythmusstörungen eingesetzt. Ebenso dient sie der Akutdiagnostik bei instabiler Angina pectoris oder nach Myokardinfarkt (akutes Koronarsyndrom) und wird zur Klärung der Koronaranatomie vor einer Bypass- oder Klappenoperation durchgeführt [12].

Komplikationen der Untersuchung betreffen mit einer Wahrscheinlichkeit von 1-5 % am ehesten den vaskulären Zugang (Hämatom, Aneurysma spurium, arteriovenöse Fistel). Schwerwiegende Folgen wie z.B. Schlaganfall sind selten (<1%). Bei individuellen Begleiterkrankungen (z.B. periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Stenose des linken Hauptstammes) ist das Risiko für Komplikationen erhöht [12].

Ergänzend zur Koronarangiographie können zur Beurteilung der Gefäßmorphologie zusätzlich eine Koronarangioskopie und eine intravaskuläre Ultraschalluntersuchung (IVUS) durchgeführt werden. Zur Ermittlung einer hämodynamisch relevanten Koronarstenose ist eine intrakoronare Dopplerflussmessung angezeigt. Letztere dient der Bestimmung der fraktionellen Flussreserve (FFR), welche im Falle einer wirksamen Gefäßverengung unter 0,75 liegt [9].

Die invasive Koronarangiographie ist derzeit die Methode der Wahl zur Diagnose einer stenosierenden KHK. Nur im Rahmen der invasiven Diagnostik kann in einem Untersuchungsgang eine interventionelle Therapie durchgeführt oder die Indikation zur gefäßchirurgischen Versorgung gestellt werden [43].

1.7 Therapie der stabilen koronaren Herzkrankheit (KHK)

Bei der Behandlung der KHK wird grundsätzlich zwischen der Therapie eines akuten Angina pectoris-Anfalles, der medikamentösen Langzeittherapie sowie der interventionellen Behandlung eines akuten Gefäßverschlusses unterschieden.

Ziele sind die Steigerung der Lebensqualität und die Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität [20].

1.7.1 Konservative, nicht-medikamentöse Therapie

Das Ausschalten von Risikofaktoren im Sinne der Sekundärprävention ist bei der Therapie der chronischen KHK von essenzieller Bedeutung, um die Progression der

Atherosklerose zu verhindern. Nikotinkarenz reduziert das 10-Jahresrisiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, um 50%. Basierend auf den Ergebnissen der Lyon-Herz-Studie kann das kardiovaskuläre Risiko bei mediterraner Kost (Gemüse, Hülsenfrüchte, Olivenöl, Fisch, Obst) ebenfalls um 50% vermindert werden. Darüber hinaus wird eine fettarme, ballaststoffreiche Kost mit mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren (Fisch) zur Risikoreduktion empfohlen. Verschiedene Studien beweisen, dass Ausdauersportarten wie Radfahren oder Laufen die Durchblutung des Herzmuskels und dadurch die körperliche Leistungsfähigkeit verbessern. Dies hat einen günstigen Effekt auf die Lebenserwartung, die kardiovaskuläre Mortalität wird reduziert. Zusätzlich sollten bei arterieller Hypertonie, Diabetes Mellitus oder Dyslipidämie der Blutdruck, Blutzucker und LDL-Cholesterin optimal eingestellt sein [44].

1.7.2 Konservative, medikamentöse Therapie

Zur Basistherapie der stabilen Angina pectoris sind Thrombozytenaggregationshemmer, Beta-Adrenozeptoren-Blocker und Statine angezeigt. Thrombozytenaggregationshemmer (z.B. Acetylsalicylsäure (ASS)) können das Auftreten eines Myokardinfarktes verhindern und senken die Letalität [9].

β 1-selektive Rezeptorenblocker vermindern den myokardialen Sauerstoffbedarf durch Senkung der Herzfrequenz und des Blutdruckes unter Belastung. Sie wirken antianginös und verbessern die Prognose der Patienten nach Myokardinfarkt [45]. Cholesterinsynthesehemmer (Statine) wirken antiinflammatorisch und reduzieren das LDL-Cholesterin, einen der wichtigsten Risikofaktoren der KHK.

Nitrate sind auch zur Langzeittherapie der KHK vorgesehen, allerdings haben sie keinen prognostischen Effekt. Isosorbidmononitrat (ISMN) und Isosorbiddinitrat (ISDN) werden im Intervall eingesetzt, um eine Toleranzentwicklung zu vermeiden. Oft wird auch Molsidomin verwendet, um die Nitratpausen zu überbrücken. Zur Anfallskupierung einer akuten Angina pectoris sind Nitrate ebenfalls angezeigt. Sublingual oder intravenös appliziertes Glyceroltrinitrat ist das Medikament der ersten Wahl. Es senkt die Vorlast und bewirkt durch Vasodilatation eine Abnahme des venösen Rückflusses und erweitert die Koronararterien, der Sauerstoffverbrauch des Herzens vermindert sich [12].

Calcium-Kanal-Blocker wirken ebenfalls antianginös. Sie bewirken eine Nachlastsenkung und gelten als Reservemittel, falls die Wirkung von Betarezeptorenblockern nicht ausreicht oder diese kontraindiziert sind. Für langwirksames Nifedipin ist beschrieben, dass es die Anzahl an Gefäßinterventionen

(PCI, ACB-Operation) reduziert [46]. Inhibitoren des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer) führen zur Abnahme der Letalität, ebenfalls durch Nachlastsenkung, jedoch wirken diese nicht antianginös. Neuere Arzneimittel wie Ranolazin oder Ivabradin werden als Reservemittel bzw. bei β -Blocker-Unverträglichkeit eingesetzt [12].

1.8 Therapie des akuten Koronarsyndroms (ACS)

Die Wiedereröffnung eines verschlossenen Koronargefäßes erfolgt entweder chirurgisch oder durch eine PCI. Das gemeinsame Ziel ist eine Prognoseverbesserung, die Reduktion von pektanginösen Beschwerden sowie die Steigerung von Belastbarkeit und myokardialer Perfusion.

Klinische Studien belegen, dass nur Hochrisikopatienten von einer Revaskularisation profitieren. Ein prognostisch günstiger Effekt ist bislang einzig für die Bypass-Operation nachgewiesen, die PCI bewirkt nur einen vorübergehenden, symptomatischen Benefit [45].

Die Standardmethode der PCI ist heutzutage die Ballonkatheterdilatation des Gefäßes mit nachfolgender Stentimplantation. Man unterscheidet Drug Eluting Stents (DES), die mit antiproliferativen Substanzen beschichtet sind von unbeschichteten Bare Metal Stents (BMS) und resorbierbaren koronaren Gefäßgerüsten (Scaffold). Um die Wahrscheinlichkeit von Stentthrombosen auch direkt nach der Implantation unter 1% zu reduzieren, wird die duale Thrombozytenaggregationshemmung (ASS und P2Y₁₂-Inhibitoren wie Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor) angestrebt [9].

Ultima Ratio bei der KHK ist die aortokoronare Bypassoperation. Sie ist bei kritischer Hauptstammstenose, Mehrgefäßerkrankung und nach erfolgloser PCI angezeigt. Über 80% der Patienten sind nach dem Eingriff beschwerdefrei, bei 20-30% kommt es zu einer Restenosierung innerhalb der ersten fünf Jahre. Im Gegensatz zur PCI ist die Senkung der Letalität durch eine Bypassoperation in allen Patientengruppen gesichert [12].

2. Zielstellungen

Der diagnostische Wert des Belastungs-EKGs in der Diagnostik der koronaren Herzkrankheit ist auf Grund der geringen Sensitivität und Spezifität insbesondere bei Patientinnen begrenzt.

In verschiedenen Untersuchungen der letzten Jahre wurde die Vermutung aufgestellt, dass eine im Rahmen des standardisierten Belastungs-EKGs zu ermittelnde Variable, die ST-/HR-Hysterese, die Vorhersagekraft des Belastungs-EKGs hinsichtlich des Nachweises einer relevanten koronaren Herzerkrankung erhöhen kann.

Die ST-/HR-Hysterese beinhaltet den durchschnittlichen Unterschied der ST-Streckensenkung zwischen Belastung und Erholung, integriert über den Wert der Herzfrequenz (HR) in Belastung und Erholung.

Das Ziel der vorliegenden Promotionsarbeit war es, die Hypothese zu überprüfen, dass die Aussagekraft der Ergometrie durch eine frequenzbezogene ST-Streckenanalyse (ST-/HR-Hysterese) zu verbessern ist.

Hierbei wurden folgende zu evaluierende Hypothesen aufgestellt:

1. Die ST-/HR-Hysterese -Auswertung identifiziert Patienten mit einer relevanten, belastungsabhängigen Koronarinsuffizienz.
2. Die ST-/HR-Hysterese -Auswertung zeigt bezüglich der Identifikation von Patienten mit einer relevanten belastungsabhängigen Koronarinsuffizienz eine höhere Sensitivität im Vergleich zur konventionellen Methode der alleinigen Beurteilung der ST-Strecken.
3. Die zusätzliche Auswertung der ST-/HR-Hysterese zur konventionellen ST-Streckenanalyse identifiziert einen höheren Anteil an Patienten mit einer relevanten belastungsabhängigen Koronarinsuffizienz.
4. Die ST-/HR-Hysterese -Auswertung lässt sich mit einem der ST-Strecken-Analyse vergleichbarem, technischem und personellem Aufwand durchführen.

3. Material & Methodik

3.1 Studiendesign & allgemeine Methoden

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine klinisch prospektive, nicht-randomisierte Beobachtungsstudie. Es wurden die Daten von 503 Patienten des Universitätsklinikums Halle (Saale) in der Zeit von Juli 2011 bis August 2012 analysiert, die bei Verdacht auf koronare Herzerkrankung oder anderer Indikation einer nicht-invasiven Ischämiediagnostik (Fahrradergometrie, Spiroergometrie, Stressechokardiographie) zugeführt wurden.

Das Kollektiv beinhaltet überwiegend stationär aufgenommene Patienten der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III (Kardiologie, Angiologie, internistische Intensivmedizin) mit bzw. ohne kardiale Vorgeschichte. Wesentliches Einschlusskriterium war ein Lebensalter ≥ 18 Jahre. Bei fehlender Einwilligung oder Kontraindikation für eine Belastungsuntersuchung wurden die Patienten nicht in die Studie aufgenommen bzw. ausgeschlossen.

3.2 Durchführung und Auswertung der Ergometrie

3.2.1 Indikationen

In der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Halle (Saale) werden Belastungsuntersuchungen zur Diagnostik einer KHK nach den Richtlinien der deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) durchgeführt (siehe Indikationen Tabelle 3). Im Sinne der evidenzbasierten Medizin wird nach den Leitlinien der AHA die Wertigkeit der Indikationen für ein Belastungs-EKG in drei Klassen unterteilt:

Tabelle 2: Wertigkeit der Indikationen für eine Ergometrie gemäß AHA (aus 47)

I	Der Belastungstest ist sinnvoll und aussagekräftig.
IIa	Klinische Studien bestätigen einen positiven Nutzen des Belastungstest in der kardialen Diagnostik.
IIb	Der klinische Nutzen des Belastungstests ist unsicher und nicht ausreichend belegt.
III	Die Durchführung des Belastungstest ist nicht durch klinische Studien abgesichert.

Tabelle 3: Indikationen für ein Belastungs-EKG zur Diagnose einer KHK (aus 47)

I	<ul style="list-style-type: none">- erwachsene Patienten bei Erstuntersuchung mit mittlerem Risiko für eine KHK nach Alter, Symptomen und Geschlecht (auch Patienten mit komplettem Rechtsschenkelblock und ST-Streckensenkung <1mm im Ruhe-EKG)- Patienten mit Verdacht auf oder gesicherter KHK mit signifikanten Veränderungen des klinischen Bildes- Patienten mit instabiler Angina pectoris und niedrigem Risiko nach Aufnahme ohne aktive Ischämie oder Herzinsuffizienz (Evidenzgrad B)- Patienten mit instabiler Angina pectoris und mittlerem Risiko 243 Tage nach Erstuntersuchung ohne aktive Ischämie (Evidenzgrad B)
Ila	<ul style="list-style-type: none">- vasospastische Angina pectoris
Ilb	<ul style="list-style-type: none">- Patienten mit abnormen Befunden im Ruhe-EKG:<ul style="list-style-type: none">- Präexzitationssyndrom (Wolff-Parkinson-White-Syndrom)- ST-Streckensenkung <1mm im Ruhe-EKG unter Digitalismedikation- Zeichen einer Linksherzhypertrophie im Ruhe-EKG mit ST-Senkungen <1mm- permanente Schrittmacherstimulation- ST-Streckensenkung >1mm im Ruhe-EKG- kompletter Linksschenkelblock (QRS-Komplex > 120ms)
III	<ul style="list-style-type: none">- Patienten nach akutem Myokardinfarkt oder KHK- schwere Begleiterkrankungen mit eingeschränkter Lebenserwartung- Patienten mit geplanter Revaskularisation- Patienten mit instabiler Angina pectoris und hohem Risiko (Evidenzgrad C)

Weiterhin existieren Indikationsschemata für Belastungsuntersuchungen bei asymptomatischen Patienten, nach kardiovaskulären Ereignissen (z.B. Myokardinfarkt) sowie vor bzw. nach einer geplanten Revaskularisation.

3.2.2 Kontraindikationen und Abbruchkriterien

Es werden absolute von relativen Kontraindikationen zur Ergometrie unterschieden. Sie richten sich ebenso wie die Abbruchkriterien (s.u.) nach der Erfahrung des untersuchenden Arztes sowie nach der Möglichkeit, im Notfall eine Soforttherapie einleiten zu können. In der klinischen Praxis gelten strengere Kriterien für Kontraindikationen, da z.B. häufig in Spezialabteilungen eine Ergometrie bei schweren Erkrankungen zur Therapieplanung angezeigt ist [47].

Tabelle 4: Absolute und relative Kontraindikationen des Belastungs-EKGs (aus 47)

Absolute Kontraindikationen	Relative Kontraindikationen
akuter Myokardinfarkt	Hauptstammstenose
instabile Angina pectoris	Klappenerkrankungen mäßigen Schweregrades
Herzrhythmusstörungen mit Symptomatik und/oder eingeschränkter Hämodynamik	bekannte Elektrolytstörungen
dekompensierte Herzinsuffizienz	arterielle Hypertonie (systolisch >220 mmHg, diastolisch >110 mmHg)
akute Lungenembolie	Tachyarrhythmie oder Bradyarrhythmie
akute Myokarditis	Hypertrophisch-obstruktive Kardiomyopathie und andere Formen der Ausflussbahnobstruktion
akute Perimyokarditis	höhergradige atrioventrikuläre Blockierungen
akute Aortendissektion	physische und/oder psychische Beeinträchtigungen
	Arrhythmien

Im Falle eines pathologischen Befundes in der Belastungssituation entscheidet die Progredienz der Symptomatik (z.B. ST-Streckensenkungen, Herzrhythmusstörungen) über einen Abbruch der Untersuchung. Hier spielt auch die Erfahrung des Untersuchers eine Rolle. In kardiologischen Abteilungen wird bei einem pathologischen Ereignis die Belastung fortgesetzt, um die Indikation einer Gefäßintervention (perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) mit und ohne Stentimplantation, ACB-Operation) zu prüfen.

Ähnlich wie bei den Kontraindikationen unterscheiden die Fachgesellschaften zwischen absoluten und relativen Abbruchkriterien.

Tabelle 5: Absolute und relative Abbruchkriterien des Belastungs-EKGs (aus 47)

Absolute Abbruchkriterien	Relative Abbruchkriterien
ST-Streckensenkung \geq 3mm	hypertensive Fehlregulation
ST-Streckenhebung \geq 1mm	Blutdruckabfall > 10 mm Hg (Vergleich zum Ausgangsblutdruck) ohne Zeichen einer myokardialen Ischämie (keine Angina pectoris, keine ST-Senkung)
Blutdruckabfall > 10 mm Hg (Vergleich zum Ausgangsblutdruck) mit Zeichen einer myokardialen Ischämie (Angina pectoris, ST-Senkung)	polymorphe Extrasystolie, Paare (2 konsekutive VES), Salven (\geq 3 konsekutive VES)
mäßig schwere Angina-pectoris-Symptomatik	supraventrikuläre Tachykardien
schwere Dyspnoe	Bradyarrhythmien

klinische Zeichen einer Minderperfusion (Zyanose)	Leitungsstörungen
anhaltende (Dauer > 30s) ventrikuläre Tachykardie	Auftreten von Leitungsstörungen (höhergradiger atrioventrikulärer Block, Schenkelblock)
Erschöpfung des Patienten	verstärkte Angina-pectoris-Symptomatik
technische Probleme (defekte EKG-Registrierung, Monitorausfall)	

Zusätzliche Abbruchkriterien im Rahmen der Belastungsechokardiographie sind signifikante Wandbewegungsstörungen und Vergrößerungen des linksventrikulären Volumens.

3.2.3 Untersuchungsablauf der Fahrrad-Ergometrie

Fahrrad-Ergometrie



Abbildung 3 : Ergometrieinheit der Inneren Medizin III des Universitätsklinikums Halle (Saale)

Die Durchführung einer Belastungsuntersuchung auf dem Fahrradergometer erfolgt in der Funktionsabteilung der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Halle (Saale) leitliniengerecht nach nationalen und internationalen Standards. Vor der Untersuchung dokumentiert der Patient mittels Unterschrift sein Einverständnis nachdem er über evtl. Risiken (z.B. Dyspnoe, Angina pectoris) und

Komplikationen (z.B. Myokardinfarkt) durch den Untersucher aufgeklärt worden ist. Des Weiteren sind Anamnese, körperliche Untersuchung, das Vorliegen eines 12-Kanal-Ruhe-EKGs und ein Ruhe-Blutdruck im Normalbereich Voraussetzungen für die Durchführung der Ergometrie.

Während der gesamten Untersuchung muss ein Defibrillator in räumlicher Nähe sein, um im Notfall eine kardiopulmonale Reanimation durchführen zu können [48].

Umgebungsbedingungen wie Raumtemperatur (18-24°C) und Luftfeuchtigkeit (30%-60%) werden kontrolliert, da Abweichungen die Untersuchung beeinflussen können. Der Patient sollte idealerweise mindestens zwei Stunden vor der Untersuchung

nüchtern sein sowie keine schwere Arbeit oder andere körperliche Anstrengung verrichtet haben. Auf Alkohol- oder Nikotinkonsum ist bereits zwölf Stunden vor der Untersuchung zu verzichten [48].

Die Körperposition spielt sowohl für das Untersuchungsergebnis als auch für das Auftreten von Komplikationen eine wichtige Rolle. Dabei hat sich die halbliegende Position als sinnvoller Kompromiss zwischen sitzender und liegender Belastungsform herausgestellt.

Das Vorgehen bei einer Routineergometrie in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III ist in drei aufeinanderfolgende Phasen unterteilt:

Tabelle 6: Untersuchungsphasen der Ergometrie (aus 48)

Vorphase	Dauer: Sechs Minuten Ruhe-EKG, Blutdruckmessung (dreimal)
Arbeitsphase	Dauer <15 Minuten Messungen: - <i>Herzfrequenz</i> : minütlich in den letzten 15 Sekunden einer jeden Belastungsminute - <i>Systolischer und diastolischer Blutdruck</i> : alle zwei Minuten in den letzten 15-30 Sekunden jeder Belastungsstufe - <i>EKG</i> : kontinuierliche, minütliche Ableitung aller zwölf Ableitungen mit 50 mm/Sekunde
Nachphase	Dauer: Sechs Minuten nach Belastungsende ein bis zwei Minuten im Leerlauf treten lassen, auspendeln

Die Durchführung der Untersuchung erfolgt nach allgemeinen Richtlinien:

- Dauer der Belastung: i.d.R. zehn bis zwölf Minuten (abhängig vom Patienten)
- Steigerung der Belastung alle zwei Minuten (stufenweise ansteigend)
- keine zu hohen Belastungsstufen auswählen
- Beginn mit 50 Watt bei Gesunden bzw. 25 Watt bei Patienten

Bei Patienten mit geringem Leistungsvermögen (z.B. eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion bei Herzinsuffizienz) wird eine rampenförmige Belastung empfohlen. Hier richtet sich die Belastungssteigerung nach der Sauerstoffaufnahme des Patienten beim Treten ohne Bremskraft bzw. sehr geringer Belastung (5 Watt). Geschwindigkeit und rampenförmige Steigung der Belastung werden so ausgewählt, dass eine zehn bis

zwölf minütige Belastungsdauer erreicht wird (schnelle maximale Ausbelastung). Diese Form der Belastungsuntersuchung wird zur Durchführung einer Spiroergometrie empfohlen [48].

Ergospirometrie

Bei der Ergospirometrie wird unter körperlicher Belastung das Zusammenspiel zwischen kardialem und respiratorischem System untersucht. Neben EKG-Ableitung und Blutdruckmessung werden das Atemminutenvolumen (l/Minute) und der alveolare Gasaustausch (VO_2 , VCO_2) mit Analysatoren für Sauerstoff bzw. sowie mit Hilfe eines Pneumotachographen analysiert.

Tabelle 7: Phasen der Ergospirometrie (aus 33)

Ruhephase	Zwei bis drei Minuten
„Leertreten“	Drei Minuten Treten ohne Bremskraft
Belastungsphase	Acht bis zehn Minuten bis zur individuellen Ausbelastung
Erholungsphase	Drei bis fünf Minuten

Ähnlich wie bei der Routineergometrie kann der Ablauf der Spiroergometrie in verschiedene Phasen unterteilt werden (siehe Tabelle 7).

Dem Patienten wird ein Mundstück bzw. Atemmaske angelegt, die Messung der Parameter wird dann nach jedem Atemzug durchgeführt. Vor der Untersuchung ist die Durchführung einer Spirometrie obligat, um die Lungenfunktionsgrößen zu überprüfen. Des Weiteren sollten die technischen Geräte mittels Eichgas und Volumenpumpe kalibriert werden. Vor und während der Belastung sind Blutgasanalysen fakultativ durchzuführen (in Ruhe und unter maximaler Belastung) [33].

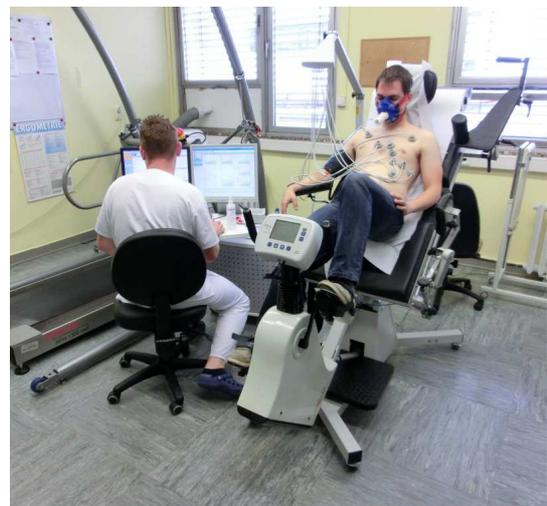


Abbildung 4: Durchführung einer Ergospirometrie am Universitätsklinikum Halle (Saale)

In Europa kommt vorwiegend die Fahrrad-Ergometrie zum Einsatz. Als Belastungsform hat sich das Rampenprogramm mit kontinuierlicher Belastungszunahme pro Zeiteinheit etabliert, da die Analyse und Interpretation des Gasaustausches in dieser Form am

besten möglich ist. Bei einer zu kurzen Belastungsdauer ist die Messung und Auswertung deutlich erschwert, während es bei einer Belastung über zehn Minuten zu einem vorzeitigen Abbruch der Belastung kommen kann (z.B. durch mangelnde Compliance des Patienten).

Die Belastungssteigerung kann mit folgenden Formeln berechnet werden:

$$\text{Belastungssteigerung (Watt/Minute)} = (\text{VO}_{2\text{max}} - \text{„Leertreten“-VO}_2) / 100$$

$$\text{VO}_{2\text{max}} = \text{Größe (cm)} - \text{Alter (Jahre)} \times 20 \text{ (männliches Geschlecht)}$$

$$\text{VO}_{2\text{max}} = \text{Größe (cm)} - \text{Alter (Jahre)} \times 14 \text{ (weibliches Geschlecht)}$$

$$\text{„Leertreten“-VO}_2 = 150 + (6 \times \text{Kilogramm Körpergewicht})$$

3.2.4 Konventionelle Auswertung der Ergometrie (ST-Streckenanalyse)

Bei der konventionellen Analyse der Ergometrie wurde während der Belastungs- und Erholungsphase das Vorliegen von relevanten ST-Streckensenkungen in mindestens zwei korrespondierenden Ableitungen untersucht. Dabei wurde die ST-Streckenveränderung 80 ms nach dem J-Punkt gemessen.

Der Verlauf der ST-Strecke (aszendierend, deszendierend, horizontal) wurde nicht näher beschrieben. Folgende Konstellationen wurden als pathologisches Resultat gewertet:

- ST-Streckensenkung um mindestens -1,0 mm (-0,1mV) in mindestens zwei bzw. drei korrespondierenden Extremitätenableitungen
 - II, III, aVF
 - I, aVL
- ST-Streckensenkung um -2,0 mm (-0,2mV) in mindestens zwei benachbarten Brustwandableitungen
 - V1 + V2
 - V2 + V3
 - V3 + V4
 - V4 + V5
 - V5 + V6

3.2.5 Bestimmung der ST-Strecken-/Herzfrequenz – Hysterese (ST-/HR-Hysterese)

Erfassung der Rohdaten

In der Funktionsabteilung der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Halle (Saale) werden EKG-Aufzeichnungen und –auswertungen mit dem Programm Amedtec ECG Pro® durchgeführt. Nach der Untersuchung werden die Resultate der Patienten digital gespeichert und können jederzeit abgerufen werden. Nachdem die Patienten per Unterschrift eingewilligt haben, dass ihre Untersuchungsergebnisse für Studienzwecke verwendet werden (siehe 3.3.5), wurden die EKG-Daten aus dem Programm übernommen und in eine Microsoft-Excel Datenbank eingegeben.

Für die Bestimmung der ST-/HR-Hysterese sind Veränderungen von Herzfrequenz und ST-Strecke in Belastung und Erholung von entscheidender Bedeutung. Aus diesem Grund wurden die Belastungs-EKG folgendermaßen ausgewertet:

Am Ende einer jeden Minute der Untersuchung wurden die Herzfrequenz- und ST-Streckenwerte (80 ms nach dem J-Punkt, Einheit: mm) aus den zwölf EKG-Ableitungen (I-III, aVR, aVL, aVF, V1-V6) notiert. Die Datenerhebung erfolgte in allen drei Phasen der Untersuchung, in Ruhe (Ruhe 0-3), Belastung (Last 0-Ende) und Erholung (Erholung 0-3).

Die Dokumentation der Daten erfolgte mit Hilfe eines hierfür angefertigten Bogens:

Bestimmung der ST-HR-Hysterese

Patienten-ID: 336

Patienteninitialen:

Untersuchung: Fahrradergometrie

Spiroergometrie

Fahrrad-Stressecho

Dobutamin-Stressecho

Zeitpunkt [min]	Hf [1/min]	ST-Streckenveränderung (mm; - = Senkung, = Hebung)											
		I	II	III	aVR	aVL	aVF	V1	V2	V3	V4	V5	V6
Beginn-Ruhe 0	72	0,4	0,5	0,2	-0,4	0,1	0,3	0,0	0,2	0,2	0,2	0,3	0,4
Ruhe 1	74	0,4	0,6	0,2	-0,5	0,1	0,4	-0,1	0,2	0,2	0,3	0,5	0,5
Ruhe 2	72	0,4	0,7	0,3	-0,5	0,1	0,5	-0,1	0,2	0,2	0,3	0,4	0,5
Ruhe 3	74	0,4	0,5	0,1	-0,4	0,2	0,3	-0,1	0,2	0,1	0,2	0,2	0,3
Last 0	77	0,4	0,5	0,1	-0,4	0,2	0,3	-0,1	0,2	-0,1	0,1	0,3	0,3
Last 1	88	0,4	0,7	0,3	-0,5	0,1	0,5	-0,1	0,2	-0,1	0,2	0,2	0,3
Last 2	87	0,6	0,6	0,1	-0,6	0,3	0,3	-0,2	0,2	0,1	0,4	0,4	0,4
Last 3	96	0,7	0,7	-0,1	-0,7	0,4	0,3	-0,1	0,2	0,1	0,1	0,3	0,4
Last 4	99	0,5	0,7	0,2	-0,6	0,2	0,4	-0,2	0,3	0,1	0,4	0,5	0,3
Last 5	108	0,4	0,6	0,2	-0,5	0,1	0,4	-0,2	0,2	0,1	0,5	0,5	0,3
Last 6	112	0,5	0,7	0,3	-0,6	0,1	0,5	0,0	0,5	0,4	0,1	0,5	0,5
Last 7	116	0,2	0,7	0,5	-0,5	-0,2	0,6	-0,2	0,3	-0,2	-0,6	0,4	0,5
Last 8	122	0,6	0,7	0,2	-0,7	0,2	0,5	-0,2	0,4	0,2	-0,2	0,6	0,5
Last 9													
Last 10													
Last 11													
Last 12													
Last 13													
Last 14													
Last 15													
Ende-Erholung 0	127	0,8	1,2	0,3	-1,0	0,3	0,7	-0,3	0,5	0,4	1,2	0,8	0,7
Erholung 1	107	0,5	0,9	0,4	-0,7	0,1	0,7	-0,1	0,6	0,2	0,4	0,7	0,5
Erholung 2	95	0,4	0,7	0,3	-0,5	0,1	0,5	-0,1	0,0	0,2	0,2	0,1	0,1
Erholung 3	91	0,4	0,5	0,1	-0,4	0,2	0,3	0,1	0,2	0,3	0,3	0,2	0,1

Abbildung 5: Beispiel eines Bogens zur Dokumentation der Ergometriedaten

In seltenen Fällen erfolgte die Auswertung des Belastungs-EKGs auch manuell, wenn dieses nicht in digitaler Form vorlag. Die Werte für Herzfrequenz und ST-Strecke (Einheit: mV) wurden dann vom EKG-Streifen abgelesen und notiert.

Berechnung der ST-/HR-Hysterese

Ausschlaggebend für die Kalkulation der ST-/HR-Hysterese ist das Formulieren einer linearen Funktion, die aus den jeweiligen Datenpaaren (ST-Streckensenkung und Herzfrequenzveränderung) ermittelt wird. Durch das Verbinden der einzelnen Punkte ergibt sich sowohl für die Belastungs- als auch für die Erholungsphase eine kontinuierliche, lineare Funktion (F_{exe} , F_{rec}). Als Startpunkt für die Funktion der Erholungsphase gilt das letzte Datenpaar der Belastungsphase.

Anschließend werden beide Funktionen integriert und die entstandenen Flächen voneinander subtrahiert. Für die exakte Berechnung der Flächen wird der Startwert der Belastungsphase durch Interpolation ermittelt, sofern dieser nicht genau definiert ist.

Für die Berechnung der ST-/HR-Hysterese wird schließlich die Flächendifferenz durch Delta-HR (maximale Herzfrequenz unter Belastung – minimale Herzfrequenz der Erholungsphase) dividiert [31]. Die ST-/HR-Hysteresewerte (in mm/Minute) wurden im Anschluss umgerechnet und in mV/Minute angegeben. Bei der Analyse des EKGs wurde das Vorliegen eines positiven ST-/HR-Hysteresewertes in den Standardableitungen untersucht (außer aVR).

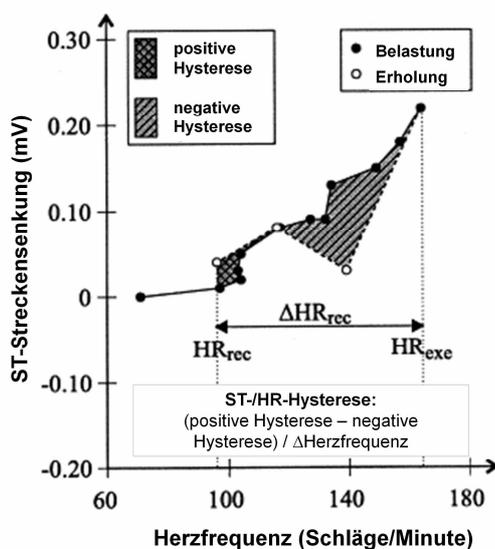


Abbildung 6: Darstellung der ST-/HR-Hysterese (modifiziert nach 29). Werte >0 mV bedeuten eine ST-Streckensenkung.

Ein positives Resultat der ST-/HR-Hysterese bedeutet, dass das Vorliegen einer Ischämie wahrscheinlich ist.

Lehtinen et al. konnten zeigen, dass die ST-/HR-Hysterese der konventionellen ST-Streckenanalyse und dem ST-Strecken-/ Herzfrequenz-Index überlegen ist.

Die frequenzadjustierte Analyse der ST-Streckensenkung (ST-Strecken-/Herzfrequenz-Index, ST-Strecken-/Herzfrequenz-Slope) weist im Gegensatz zu diagnostischen Methoden, die die Informationen der Erholungsphase mit

einbeziehen, eine niedrigere Sensitivität und Spezifität auf. Trotz geringer, nicht signifikanter Unterschiede zwischen Männern und Frauen liefert die ST-/HR-Hysterese im Vergleich zu anderen genannten Variablen den signifikant besten diagnostischen Wert hinsichtlich des Vorliegens einer koronaren Herzerkrankung [30].

3.3 Erfassung der Baseline-Variablen

Die Erhebung der Baseline-Variablen erfolgte anhand eines hierfür entworfenen Erfassungsbogens (siehe Seite 33). Neben allgemeinen, biometrischen Daten sowie dem kardiovaskulären Risikoprofil wurden auch Informationen zu Diagnostik (Labor, Echokardiographie, Herzkatheteruntersuchung) und Medikation der Patienten bei Aufnahme und Entlassung erfasst.

3.3.1 Anamnese

Beim Erheben der Krankengeschichte war insbesondere das individuelle koronare Risiko der Patienten von Bedeutung. Hierbei wurden vordergründig Informationen über mögliche kardiovaskuläre Ereignisse erfasst: KHK, Myokardinfarkt, arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, Carotisstenose, Peri-/Myokarditis, Schlaganfall, pAVK und Herzinsuffizienz.

Darüber hinaus wurde neben Geschlecht, Größe, Gewicht und Body-Mass-Index (BMI) auch das Vorliegen weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren (Fettstoffwechselstörungen, Diabetes mellitus, Zigarettenkonsum, genetische Prädisposition) dokumentiert.

Von einer manifesten koronaren Herzkrankheit wurde ausgegangen, wenn diese in der Krankengeschichte bekannt war oder während des stationären Aufenthaltes mittels Herzkatheter im Universitätsklinikum Halle (Saale) neu diagnostiziert wurde. Eine nicht-stenosierende Koronarsklerose wurde nicht als KHK gewertet.

Ähnlich erfolgte die Wertung bei arterieller Hypertonie, Dyslipidämie, Vorhofflimmern, Peri-/Myokarditis, pAVK und Myokardinfarkt. Stumme Myokardischämien wurden nicht gesondert betrachtet.

Die Identifizierung eines Diabetes mellitus erfolgte ebenfalls nach oben beschriebenem Schema. Weiterhin wurde dieser auch bei einer entsprechenden Medikation (orales Antidiabetikum oder Insulintherapie) und/oder bei einem erhöhten Blutzuckerspiegel angenommen.

Als Nichtraucher wurden Patienten klassifiziert, die zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme nicht geraucht haben.

Von einer positiven Familienanamnese wurde ausgegangen, sofern kardiovaskuläre Ereignisse (KHK, Myokardinfarkt, Schlaganfall, arterielle Hypertonie) bei Verwandten ersten Grades mitsamt Großeltern vor dem 65. Lebensjahr aufgetreten sind. Eine Carotisstenose wurde bei akuter und nach chirurgisch oder interventionell behandelter Gefäßverengung als solche gewertet.

Die Dokumentation eines Schlaganfalles erfolgte ähnlich wie bei den genannten kardiovaskulären Ereignissen. Transitorisch ischämische Attacken (TIA) und prolongiertes ischämisch neurologisches Defizit (PRIND) wurden unter der Variable „Stroke“ subsummiert.

Bei der Wertung einer systolischen Herzinsuffizienz war neben der bisherigen Krankengeschichte die aktuelle linksventrikuläre Funktion (echokardiographisch ermittelt) ausschlaggebend. Das entsprechende NYHA-Stadium wurde nur bei manifester Herzinsuffizienz in die Datenbank aufgenommen. Eine diastolische Herzinsuffizienz wurde bei einer diastolischen Dysfunktion ab Stadium II angenommen. Bei der Erfassung von Aufnahme- und Entlassungsmedikation wurden die Angaben aus dem Anamnesebogen und Entlassungsbrief übernommen.

Weiterhin wurden vier sogenannte „In Hospital Adverse Events“ erfasst: kardialer Tod, nichtkardialer Tod, eine erneute diagnostische Koronarangiographie sowie das Auftreten eines Schlaganfalls.

Hysterese Register				Patienten ID 480	
Name		Initialen		Geschlecht M F	
Vorname		Gewicht		Größe	
Geburtsdatum		Adresse			
Tel.Nr.		Aufnahme 25.07.2012		siehe Brief	
		Entlassung 20.08.2012			
Anamnese					
KHK	<input type="radio"/> Nein	<input checked="" type="radio"/> Verdacht	<input checked="" type="radio"/> manifest		
Myokardinfarkt	<input type="radio"/> Nein	<input checked="" type="radio"/> Ja '97	<input type="radio"/> Anzahl 26.		
Bluthochdruck	<input type="radio"/> Nein	<input checked="" type="radio"/> Ja			
Dyslipidemia	<input checked="" type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja			
Diabetes mellitus	<input checked="" type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Diät	<input type="radio"/> Tbl	<input type="radio"/> Insulin	
Raucher	<input checked="" type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja			
Familienanamnese	<input type="radio"/> Nein	<input checked="" type="radio"/> Ja			
VHF	<input checked="" type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja			
Carotisstenose	<input checked="" type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja			
Peri-/Myokarditis	<input checked="" type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja			
Stroke	<input type="radio"/> Nein	<input checked="" type="radio"/> Ja '94	<input type="radio"/> PRIND	<input type="radio"/> TIA	
PAVK	<input checked="" type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja			
Herzinsuffizienz	<input checked="" type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja			
NYHA Stadium	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	
Aortenaneurysma	<input checked="" type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja			
Aortenklappenersatz	<input checked="" type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> biologisch	<input type="radio"/> mechanisch		
Aortenklappeninsuffizienz	<input checked="" type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja			
Aortenklappenstenose	<input checked="" type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja			
Trikuspidalklappeninsuffizienz	<input checked="" type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja			
Mitralklappeninsuffizienz	<input checked="" type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja			
Mitralklappenersatz	<input checked="" type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja			
Herzkatheter					
	<input type="radio"/> Nein	<input checked="" type="radio"/> Ja	aktuell WKH		
aktuell betroffene Gefäße	<input type="radio"/> LAD	<input checked="" type="radio"/> RCX	<input checked="" type="radio"/> RCA	Hauptstamm	
bisher behandelte Gefäße	<input checked="" type="radio"/> LAD	<input type="radio"/> RCX	<input type="radio"/> RCA	Hauptstamm	
Form der Intervention	<input checked="" type="radio"/> Stent	<input type="radio"/> Bypass	<input checked="" type="radio"/> Ballondilatation		
Ausdrucke					
<input checked="" type="checkbox"/> Echo	Datum		30.07.2012		
<input checked="" type="checkbox"/> Labor	Datum		25.07.2012		
<input checked="" type="checkbox"/> Spiroergometrie	Datum		31.07.2012		
<input type="checkbox"/> Fahrrad-Ergometrie/Laufband					
<input type="checkbox"/> Fahrrad Stressecho					
<input type="checkbox"/> Dobutamin Stressecho					
Medikation bei Aufnahme					
<input type="radio"/> ASS 100mg				<input checked="" type="radio"/> ASS 100mg	
<input type="radio"/> Clopidogrel	<input type="radio"/> Prasugrel	<input type="radio"/> Ticagrelor			
<input type="radio"/> Diät	<input type="radio"/> Medikam	<input type="radio"/> Insulin			
<input type="radio"/> orale Antikoagulation	<input type="radio"/> Statin		<input type="radio"/> orale Antikoagulation		
<input type="radio"/> ACE-Inhibitor	<input checked="" type="radio"/> Diuretikum		<input checked="" type="radio"/> ACE-Inhibitor		
<input checked="" type="radio"/> Betablocker	<input type="radio"/> Digitalis		<input checked="" type="radio"/> Betablocker		
<input type="radio"/> Aldosteronantagonist					
<input type="radio"/> Ca-Kanal-Antagonist					
<input checked="" type="radio"/> AT-1-Antagonist	<input type="radio"/> AT-1-Antagonist				
Medikation bei Entlassung					
<input checked="" type="radio"/> ASS 100mg				<input checked="" type="radio"/> ASS 100mg	
<input type="radio"/> Clopidogrel	<input type="radio"/> Prasugrel	<input type="radio"/> Ticagrelor			
<input type="radio"/> Diät	<input type="radio"/> Medikam	<input type="radio"/> Insulin			
<input type="radio"/> orale Antikoagulation	<input checked="" type="radio"/> Statin		<input type="radio"/> orale Antikoagulation		
<input type="radio"/> ACE-Inhibitor	<input checked="" type="radio"/> Diuretikum		<input checked="" type="radio"/> ACE-Inhibitor		
<input checked="" type="radio"/> Betablocker	<input type="radio"/> Digitalis		<input checked="" type="radio"/> Betablocker		
<input type="radio"/> Aldosteronantagonist					
<input type="radio"/> Ca-Kanal-Antagonist					
<input type="radio"/> AT-1-Antagonist	<input type="radio"/> AT-1-Antagonist				
In-Hospital Adverse Events					
Kardialer Tod	<input checked="" type="checkbox"/>	Diagnose	Datum		
nichtkardialer Tod	<input checked="" type="checkbox"/>	Diagnose	Datum		
Re-PCI	<input checked="" type="checkbox"/>		Datum 03.08.2012		
erneute diagn. Koronarangio	<input checked="" type="checkbox"/>		Datum 03.08.2012		
Stroke	<input checked="" type="checkbox"/>		Datum		

Abbildung 7: Erhebungsbogen

3.3.2 Echokardiographie

Die Bestimmung der globalen und regionalen linksventrikulären Funktion mittels transthorakaler Echokardiographie (TTE) ist z.B. bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder ischämischer Herzerkrankung ein wesentlicher Bestandteil der kardiovaskulären Diagnostik.

Neben der Messung endsystolischer bzw. enddiastolischer Diameter ist insbesondere die quantitative Beurteilung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV-EF) von prognostischer Bedeutung. Zunächst wird die globale Wandbewegung visuell eingeschätzt, hier wird gemäß den Empfehlungen der American Society of Echocardiography (ASE) und der European Association of Echocardiography (EAE) zwischen hyperkinetischer (>70%), normaler ($\geq 55-70\%$), leichtgradig (45-54%), mittelgradig (30-44%) und hochgradig eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion (<30%) unterschieden.

Die quantitative Messung erfolgt durch Konturierung des linken Ventrikels. Abhängig von der linksventrikulären Symmetrie wird die Ejektionsfraktion (EF) entweder mono- oder biplan im apikalen 4- bzw. 2-Kammerblick nach der Scheibchensummationsmethode (Simpson-Test) bestimmt. Auf Grund der ungenauen Messung der linksventrikulären Volumina ist die eindimensionale EF-Bestimmung nach Teichholtz obsolet. Die LV-EF wird in Prozent angegeben und ergibt sich aus der Differenz von enddiastolischem und endsystolischem Volumen, dividiert durch das enddiastolische Volumen. Für die Einschätzung der linksventrikulären Kontraktilität ist die EF alleine nicht ausreichend. Mittels longitudinaler Funktionsparameter (z.B. Messung der Mitralannulusbewegung) kann eine systolische Funktionseinschränkung besser erkannt werden [49,50].

Wurde der Patient im Laufe des stationären Aufenthaltes einer transthorakalen Echokardiographie zugeführt, sind dem Befund folgende Parameter entnommen worden:

- Ejection Fraction (in % nach Simpson)
- Kinetikstörung als dichotome (ja/nein) Variable
- Klappenvitium
 - o Aortenaneurysma
 - o Aortenklappenstenose / -insuffizienz
 - o Mitralklappeninsuffizienz
 - o Trikuspidalklappeninsuffizienz

Informationen zu Klappenersatz oder anderen Vitien wurden ebenfalls dem Echokardiographiebefund bzw. der bisherigen Krankengeschichte entnommen. Klappenstenosen bzw. -insuffizienzen wurden ab mittlerem Schweregrad als pathologisch, ein Aortenaneurysma bei akutem Vorliegen als solches gewertet.

3.3.3 Herzkatheteruntersuchung und Intervention

Ähnlich erfolgte die Dokumentation der Herzkatheteruntersuchung, sofern diese beim Patienten durchgeführt wurde. Im Falle eines positiven Befundes wurde entweder eine bereits bekannte KHK bestätigt oder neu diagnostiziert. Relevante Informationen über die Anzahl der betroffenen Gefäße sowie über die aktuelle und bisherige Intervention (PTCA + Stent, ACB-Operation) wurden ebenfalls dokumentiert und analysiert. Bei einer Bypass-Operation wurde nicht näher zwischen arteriellem oder venösem Bypass unterschieden.

3.3.4 Laborparameter

Bei der Erfassung der Labordaten wurden die Ergebnisse einer im Laufe des stationären Aufenthaltes durchgeführten Blutentnahme berücksichtigt, bei der zusätzlich eine Untersuchung bestimmter kardiovaskulärer Risikomarker durchgeführt wurde (CK, CK-MB, Troponin I, BNP, Cholesterin, HDL-/LDL-Cholesterin, Lipoprotein (a)). Sofern die ermittelten Werte der Parameter ASAT, ALAT, Troponin I, CRP, Triglyzeride, Lipoprotein (a), TSH, PTT, D-Dimer außerhalb des Messbereichs des verwendeten Tests lagen, wurde als konservative Schätzung entweder der obere oder untere Grenzwert des Messbereichs angenommen (z.B. Troponin I $<0,03 = 0,03$).

3.3.5 Patienteninformation, Einverständnis

Bevor die Daten aus Anamnese, Diagnostik, Medikation und Ergometrie in die Datenbank eingegeben wurden, war der Patient umfangreich über das Prozedere der Studie aufgeklärt worden. Hierzu wurden die Informationsblätter „Patienteninformation“ und „Einwilligungserklärung“ (siehe Anhang) ausgehändigt. Die Einwilligung wurde mittels Unterschrift dokumentiert.

3.4 Statistische Auswertung

Die Dateneingabe erfolgte mit Microsoft® Office Excel® 2007, die Datenverarbeitung und statistische Auswertung wurden mit IBM SPSS® Statistics 19 umgesetzt.

Zunächst führten wir eine deskriptive Analyse der erhobenen Daten mittels Häufigkeitsanalysen, Kreuztabellen und Histogramm-Darstellungen durch.

Die Darstellung der kontinuierlichen, normalverteilten Variablen erfolgte als Mittelwerte \pm Standardabweichung. Bei relevanter Schiefe der kontinuierlichen Variable wurden der Median und das untere bzw. obere Quartil angegeben (z.B. Gewicht in kg: 78 (73/83)). Kategoriale Variablen wurden als prozentuale Anteile der jeweiligen Gesamtpopulation aufgeführt.

Die Korrelation zwischen nominalen Variablen wurde mittels Chi-Quadrat-Test erfasst. In den ROC-Analysen ermittelten wir die area under the curve (AUC) als Ausdruck der Prognosegüte der ST-/HR-Hysterese für das Vorliegen einer manifesten koronaren Herzkrankheit.

Das Signifikanzniveau wurde in allen Tests mit $p < 0,05$ festgelegt.

4. Ergebnisse

4.1 Übersicht über das Patientenkollektiv

Zwischen Juli 2011 und September 2012 wurden 503 Patienten des Universitätsklinikums Halle (Saale) in die vorliegende Studie aufgenommen, die in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III einer nicht-invasiven Ischämiediagnostik zugeführt wurden (Fahrradergometrie, Spiroergometrie, Fahrrad-Stressechokardiographie, Dobutamin-Stressechokardiographie).

Die Grundlage dieser Promotionsarbeit bildet eine Subgruppe des Gesamtkollektivs mit 420 Patienten, bei welchen ausschließlich eine Fahrrad- und/oder Spiroergometrie durchgeführt worden ist.

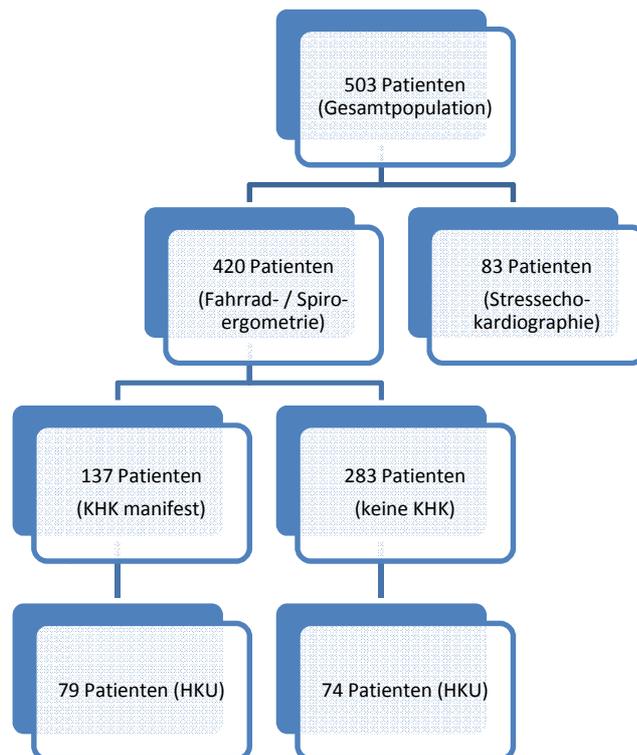


Abbildung 8: Übersicht über das Patientenkollektiv (KHK: koronare Herzerkrankung, HKU: Herzkatheteruntersuchung)

339 von diesen 420 Patienten (80,7 %) waren stationär in die Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Halle (Saale) aufgenommen worden, bei 13 (3,1 %) wurde das Belastungs-EKG ambulant durchgeführt. In 68 Fällen (16,2 %) handelte es sich um stationär aufgenommene Patienten einer anderen Klinik innerhalb des Universitätsklinikums Halle (Saale).

4.2 Auswertung der Baseline-Variablen

4.2.1 Biometrische Daten

Das Medianalter der 420 Patienten betrug 64,6 Jahre (53,4/73,4). Größe und Gewicht lagen im Median bei 1,70 m (1,64/1,78) bzw. 81 kg (70/92), der Body-Mass-Index (BMI, kg/m²) bei 27,6 (24,8/31,1).

Tabelle 8: Übersicht über das Patientenkollektiv

Variable	Gesamt (n=420)
Alter (in Jahren)	64,6 (53,4/73,4)
Größe (in m)	1,70 (1,64/1,78)
Gewicht (in kg)	81 (70/92)
Body-Mass-Index (BMI, kg/m ²)	27,6 (24,8/31,1)

Alle Variablen sind als Median und 25%-/75%-Quartile dargestellt.

4.2.2 Allgemeine Daten, Vorerkrankungen und Risikofaktoren

Das Patientenkollektiv umfasste 420 Patienten (100 %), davon waren 232 (55,2 %) männlich und 188 (44,8 %) weiblich.

62 Patienten (14,8 %) waren aktive Raucher. Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme war bei 80 Patienten (19,1 %) ein Diabetes Mellitus bekannt, 172 (41,8 %) zeigten eine Dyslipoproteinämie. Bei 330 Patienten (78,6 %) konnte eine Arterielle Hypertonie nachgewiesen werden, eine positive Familienanamnese für Herz-Kreislaufkrankungen lag bei 164 Patienten (39,2 %) vor.

137 Patienten (32,6 %) zeigten eine vorbekannte bzw. im Verlauf des stationären Aufenthaltes neu diagnostizierte KHK. 72 Patienten (17,1 %) gaben an, bereits einmal einen Myokardinfarkt erlitten zu haben. Bei 38 (9,0 %) war in der Vergangenheit ein zerebraler Insult diagnostiziert worden (inklusive TIA, PRIND), eine pAVK lag bei elf Patienten (2,6 %) vor.

13 Patienten (3,1 %) wiesen bei Aufnahme eine akute Stenose bzw. einen stattgehabten Eingriff an der Arteria carotis vor. Acht Patienten (1,9 %) waren zuvor an einer Myokarditis bzw. Perimyokarditis erkrankt.

Vorhofflimmern (paroxysmal, persistierend, permanent) lag bei 77 (18,5 %) der Patienten vor, 76 Patienten (19,1 %) litten unter einer systolischen bzw. diastolischen Herzinsuffizienz.

Tabelle 9: Übersicht über das Patientenkollektiv – Vorerkrankungen / Risikofaktoren

Variable	absolute Häufigkeiten	relative Häufigkeiten (in %)
	Gesamt (n=420)	Gesamt (n=420)
männliches Geschlecht	232	55,2
weibliches Geschlecht	188	44,8
Vorerkrankungen / Risikofaktoren		
Aktives Rauchen	62	14,8
Diabetes mellitus	80	19,1
Arterielle Hypertonie	330	78,6
Dyslipoproteinämie	172	41,8
positive Familienanamnese	164	39,2
Myokardinfarkt	72	17,1
zerebraler Insult, TIA, PRIND	38	9,0
pAVK	11	2,6
Herzinsuffizienz (systolisch / diastolisch)	76	19,1
Vorhofflimmern	77	18,5
Peri-/Myokarditis	8	1,9
Carotisstenose	13	3,1
Koronare Herzerkrankung	137	32,6

Alle Variablen sind in absoluten Zahlen bzw. in % dargestellt. TIA = transitorisch ischämische Attacke, PRIND = prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit.

4.2.3 Funktionsdiagnostik

387 Patienten (92,1 %) erhielten im Verlauf des stationären Aufenthaltes ein TTE, bei drei Patienten (0,7 %) wurde ein TEE durchgeführt. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion nach Simpson (in %) konnte bei 274 Patienten (65,2 %) bestimmt werden, sie betrug im Mittel 62,0 % (57,0/65,3). 46 Patienten (12,8 %) zeigten eine relevante Kinetikstörung des Myokards.

Bei zwei Patienten (0,5 %) wurde ein Aortenaneurysma festgestellt, vier Patienten (1,0 %) wiesen eine Aortenklappenstenose auf.

Die Echokardiographie erbrachte bei elf Patienten (2,8 %) eine Aortenklappeninsuffizienz, in 16 Fällen (4,1 %) konnte eine Trikuspidalklappeninsuffizienz diagnostiziert werden. 14 Patienten (3,6 %) zeigten eine Mitralklappeninsuffizienz.

Ein Aortenklappenersatz wurde bis zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme bei zwölf Patienten (3,0 %) durchgeführt, bei sieben (1,7 %) dieser zwölf Patienten wurde eine

biologische Klappe implantiert. Fünf Patienten (1,2 %) erhielten zuvor einen mechanischen Aortenklappenersatz. Die Mitralklappe wurde zuvor bereits bei fünf Patienten (1,2 %) ersetzt, davon war ein Klappenersatz (0,2 %) biologisch, vier Patienten (1,0 %) erhielten eine mechanische Klappe.

Während des Klinikaufenthaltes wurde bei 369 Patienten (88,1 %) eine Fahrradergometrie durchgeführt, 54 (12,9 %) erhielten eine Spiroergometrie. Drei Patienten (0,7 %) wurden sowohl einer Fahrrad- als auch einer Spiroergometrie zugeführt.

4.2.4 Herzkatheteruntersuchung und Gefäßintervention

Bei 22 (16,1 %) der 137 KHK-Patienten wurde diese während des stationären Aufenthaltes mittels Koronarangiographie neu diagnostiziert. Elf dieser 22 Patienten (8,0 %) zeigten eine koronare Eingefäßerkrankung, acht Patienten (5,8 %) eine koronare Zweigefäßerkrankung und drei Patienten (2,2 %) eine koronare Dreigefäßerkrankung.

Bei 115 Patienten (83,9 %) war eine KHK vorbekannt. 33 (25,8 %) wiesen zum Aufnahmezeitpunkt eine koronare Ein-Gefäß-, 26 (20,3 %) eine Zwei-Gefäß- und 47 Patienten (36,7 %) eine Drei-Gefäßerkrankung auf. Bei neun Patienten mit vorbekannter KHK war die Anzahl der betroffenen Gefäße nicht gesichert.

Tabelle 10: Häufigkeiten KHK & Intervention

Variable	absolute Häufigkeiten KHK	relative Häufigkeiten KHK
	manifest (n=137)	manifest (in %) (n=137)
<u>Neudiagnose einer KHK</u>	22	16,1
Koronare Eingefäßerkrankung	11	8,0
Koronare Zweigefäßerkrankung	8	5,8
Koronare Dreigefäßerkrankung	3	2,2
<u>Vorbekannte KHK</u>	115	83,9
Koronare Eingefäßerkrankung	33	25,8
Koronare Zweigefäßerkrankung	26	20,3
Koronare Dreigefäßerkrankung	47	36,7
PTCA/Stent während des stationären Aufenthaltes	29	21,2
Vormals PTCA/Stent	69	50,4
ACB-Operation während des stationären Aufenthaltes	3	2,2
Vormals ACB-Operation	47	34,3

Alle Variablen sind in absoluten Zahlen bzw. % angegeben.

153 Patienten (36,5 %) erhielten im Verlauf des stationären Aufenthaltes eine Herzkatheteruntersuchung, dabei wurde in 22 Fällen (14,4 %) eine KHK neu diagnostiziert. Bei 57 Patienten (37,3 %) konnte mittels Koronarangiographie eine vorbekannte KHK bestätigt und deren Pro- bzw. Regress beschrieben werden. Insgesamt zeigte die Herzkatheteruntersuchung bei 79 Patienten (51,7 %) eine manifeste KHK.

Während des Klinikaufenthaltes wurde bei 29 KHK-Patienten (21,2 %) eine PTCA mit Stentimplantation durchgeführt, eine Patientin (0,7 %) erhielt eine Ballonkatheterdilatation. Bei drei Patienten (2,2 %) wurde eine sofortige ACB-Operation notwendig.

In der bisherigen Krankengeschichte war bei 69 KHK-Patienten (50,4 %) eine PTCA mit Stentimplantation bekannt, fünf Patienten (3,6 %) wurden bis zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme einer alleinigen PTCA zugeführt. 47 KHK-Patienten (34,3 %) gaben an, dass bei ihnen bereits eine ACB-Operation durchgeführt wurde.

4.2.5 Laborparameter

Im Verlauf des stationären Aufenthaltes wurden in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Halle (Saale) diagnostische Blutentnahmen bei den Patienten durchgeführt. Tabelle 11 gibt einen Überblick über die geschlechtsunabhängigen Laborwerte, die bei Studieneinschluss erhoben wurden.

Insbesondere die Parameter des Fett- und Glukosestoffwechsels sind für das individuelle kardiovaskuläre Risiko von hoher Bedeutung.

Das Gesamtcholesterin betrug im Mittel 5,1 ($\pm 1,25$) mmol/l und lag damit ebenso im Normbereich wie LDL-Cholesterin (3,0 (2,3/3,9) mmol/l) und Triglyzeride (1,4 (1,1/2,0) mmol/l). Das mediane HDL-Cholesterin betrug 1,2 (1,0/1,5) mmol/l. Lipoprotein (a) lag mit 0,1 (0,05/0,27) g/l ebenso im Referenzbereich wie die Medianwerte von Glucose (5,30 (4,70/6,33) mmol/l) und HbA1c (5,8 (5,6/6,3) %).

Entzündungsparameter wie z.B. C-reaktives Protein (CRP) und Leukozyten sind als Risikofaktoren der KHK beschrieben. Mit 3,0 (1,2/8,0) mg/l bzw. 6,55 (5,57/8,14) Gpt/l lagen die Medianwerte im physiologischen Bereich. Die mittels MDRD-Formel geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) als Marker der Nierenfunktion war mit 81,57 ($\pm 25,56$) im Mittel normwertig.

Tabelle 11: geschlechtsunabhängige Laborparameter

Variable	Einheit	Referenzbereich	Gesamt
Natrium	mmol/l	134 – 148	139 (138/141)
Kalium	mmol/l	3,6 – 5,5	4,2 (3,9/4,5)
Calcium	mmol/l	2,25 – 2,75	2,33 (2,27/2,4)
Glucose	mmol/l	4,5 – 6	5,3 (4,7/6,3)
HbA1c	%	4,5 – 6,2	5,8 (5,6/6,3)
Bilirubin	µmol/l	< 17	15 (12/18,5)
CK-MB	µmol/l*s	< 0,4	0,27 (0,21/0,35)
Troponin I	ng/ml	< 0,06	0,03 (0,03/0,03)
BNP	pg/ml	< 100	51,5 (23/121,5)
CRP	mg/l	< 5	3 (1,2/8)
Triglyzeride	mmol/l	< 2,3	1,4 (1,1/2)
Gesamtcholesterin	mmol/l	< 6,2	5,1 (±1,25)
HDL-Cholesterin	mmol/l	> 1,5	1,2 (1/1,5)
LDL-Cholesterin	mmol/l	< 3,9	3 (2,3/3,9)
Lipoprotein (a)	g/l	< 0,3	0,1 (0,05/0,27)
TSH	mU/l	0,35 – 3,5	1,10 (0,67/1,82)
Quick	%	82 – 121	93 (82/100)
INR		0,9 – 1,25	1,05 (1/1,12)
PTT	sec	26 – 36	30 (28/34)
D-Dimer	mg/IFEU	< 0,5	0,42 (0,27/0,73)
Leukozyten	Gpt/l	3,8 – 9,8	6,55 (5,57/8,14)
MCV	fl	85 – 95	88 (86/91)
MCH	fmol	1,6 – 2,0	1,88 (1,82/1,94)
MCHC	mmol/l	19,9 – 22,3	21,3 (20,8/21,7)
Thrombozyten	Gpt/l	140 – 440	213 (170/256)
eGFR	ml/min	> 60	81,57 (±25,56)

Kontinuierliche normalverteilte Variablen sind als Mittelwert ± Standardabweichung, kontinuierliche schief verteilte Variablen als Median und 25%-/75%-Quartile dargestellt. CK-MB = Muscle-brain type Creatinkinase, BNP = Brain natriuretic peptide, CRP = C-reaktives Protein, HDL-Cholesterin = High density Lipoprotein, LDL-Cholesterin = Low density Lipoprotein, TSH = Thyreoidea stimulierendes Hormon, INR = International normalized Ratio, PTT = partielle Thromboplastinzeit, MCV = mean corpuscular volume, MCH = mean corpuscular hemoglobin, MCHC = mean corpuscular hemoglobin concentration, eGFR = estimated Glomerular Filtration Rate.

Tabelle 12 zeigt die geschlechtsspezifische Auswertung der Laborwerte u.a. mit den Nierenretentionsparametern als prognostische Marker der chronischen KHK.

Das mediane Kreatinin lag bei beiden Geschlechtern im Normbereich (89 (77/109) $\mu\text{mol/l}$ bei Männern; 68 (60/78) $\mu\text{mol/l}$ bei Frauen), während Harnstoff mit einem Median von 5,2 (4,3/6,4) mmol/l bei den männlichen Patienten leicht erniedrigt war.

Die Bestimmung der leberspezifischen Enzyme (ASAT, ALAT, GGTP) ergab bei Frauen und Männern keinen pathologischen Befund, die Median- bzw. Mittelwerte von Erythrozyten, Hämoglobin und Hämatokrit lagen ebenfalls bei beiden Geschlechtern im physiologischen Bereich.

Tabelle 12: geschlechtsspezifische Laborparameter

Variable	Einheit	Referenz-bereich		männlich	weiblich
		männlich	Referenz-bereich weiblich		
Kreatinin	$\mu\text{mol/l}$	< 102	< 88	89 (77/109)	68 (60/78)
Harnstoff	mmol/l	5,3 – 8,9	3,6 – 8	5,2 (4,3/6,4)	4,4 (3,4/5,4)
ASAT	$\mu\text{mol/l*s}$	< 0,58	< 0,52	0,36 (0,27/0,5)	0,29 (0,21/0,41)
ALAT	$\mu\text{mol/l*s}$	< 0,74	< 0,56	0,42 (0,31/0,61)	0,32 (0,24/0,44)
GGTP	$\mu\text{mol/l*s}$	< 0,92	< 0,63	0,65 (0,45/1,09)	0,45 (0,29/0,66)
CK	$\mu\text{mol/l*s}$	< 2,85	< 2,41	1,82 (1,27/2,5)	1,51 (1,11/2,02)
Erythrozyten	Tpt/l	4,6 – 6,2	4,2 – 5,4	4,81 (4,49/5,1)	4,52 ($\pm 0,44$)
Hämoglobin	mmol/l	8,7 – 11,2	7,3 – 9,9	9,1 (8,48/9,7)	8,32 ($\pm 0,77$)
Hämatokrit	l/l	0,42 – 0,52	0,37 – 0,47	0,43 (0,40/0,45)	0,4 (0,37/0,42)

Alle Variablen sind als Median und 25%-/75%-Quartile dargestellt. ASAT = Aspartat-Aminotransferase, ALAT= Alanin-Aminotransferase, GGTP = Gamma-Glutamyl Transpeptidase, CK = Creatinkinase.

4.2.6 Medikation

Anhand der vorliegenden Resultate zeigt sich, dass Thrombozytenaggregationshemmer, die insbesondere bei KHK-Patienten indiziert sind, generell bei Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen eine bedeutsame Rolle spielen.

Die Analyse der Monotherapie mit ASS zeigt eine ausgeglichene Verteilung. Vor der stationären Aufnahme wurden 131 Patienten (31,8 %) mit dem irreversiblen COX2-Hemmer behandelt, zum Zeitpunkt der Entlassung waren es 132 (32,0 %). 71 (17,2 %) der mit ASS behandelten Patienten zeigten bei stationärer Aufnahme eine manifeste KHK. Dies war zum Zeitpunkt der Entlassung bei 64 (15,5 %) der Fall. Neun Patienten (2,2 %) waren monotherapeutisch mit Clopidogrel vorbehandelt, bei Entlassung wurde dieser P2Y₁₂-Hemmer zehn Patienten (2,4 %) verabreicht. Eine KHK bestand bei jeweils vier dieser neun bzw. zehn Patienten. Prasugrel wurde in einem Fall bei Entlassung als Monotherapie verordnet (0,2 %), Ticagrelor wurde sowohl bei Aufnahme als auch bei Entlassung als Monotherapie nicht angewendet. Während bei stationärer Aufnahme 18 Patienten (4,4 %) eine Kombinationstherapie mit ASS und Clopidogrel erhielten, war diese Variante der dualen Thrombozytenaggregationshemmung bei Entlassung in 41 Fällen (9,9%) durchgeführt worden. Deutlich seltener wurde die Kombination mit ASS und Prasugrel eingesetzt (4 (1,0 %) bei Aufnahme gegenüber 5 (1,2 %) bei Entlassung). Bei diesen 59 Patienten (14,3 %) mit dualer Thrombozytenaggregationshemmung handelt es sich ausschließlich um KHK-Patienten.

Insbesondere bei der antihypertensiven Therapie zeigt sich jedoch ein Unterschied zwischen stationärer Aufnahme und Entlassung. ACE-Inhibitoren bzw. Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB), Beta-Adrenorezeptoren-Blocker sowie Diuretika und Calciumkanal-Antagonisten wurden bei Entlassung häufiger verordnet als zuvor. Auch orale Antikoagulanzen wurden im Vergleich zur stationären Aufnahme bei Entlassung häufiger verordnet (72 (17,5 %) gegenüber 55 (13,3 %)). Ebenfalls zeigte sie sich dies bei der Medikation mit Statinen, Digitalis und Aldosteronantagonisten (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Häufigkeiten Medikation Gesamt

Variablen	Aufnahme	Entlassung
	Häufigkeiten Gesamt (n=413)	Häufigkeiten Gesamt (n=413)
Thrombozytenaggregationshemmer		
ASS	131 (31,8)	132 (32,0)
Clopidogrel	9 (2,2)	10 (2,4)
Prasugrel	0 (0,0)	1 (0,2)
ASS + Clopidogrel	18 (4,4)	41 (10,0)
ASS + Prasugrel	4 (1,0)	5 (1,2)
Ticagrelor	0 (0,0)	0 (0,0)
Therapie Diabetes Mellitus Typ 2		
Diätetisch	8 (1,9)	8 (1,9)
orale Antidiabetika	45 (10,9)	45 (10,9)
Insulin + orale Antidiabetika	15 (3,6)	13 (3,2)
Insulin	15 (3,6)	15 (3,6)
Antihypertensive Therapie		
ACE-Inhibitor	151 (36,7)	197 (47,8)
Angiotensin-Rezeptor-Blocker	87 (21,1)	103 (24,9)
Beta-Adrenorezeptorenblocker	242 (58,7)	280 (68,0)
Diuretikum	148 (35,9)	178 (43,2)
Calciumkanal-Antagonist	84 (20,4)	120 (29,1)
orale Antikoagulation	55 (13,3)	72 (17,5)
Statin	163 (39,6)	213 (51,7)
Digitalis	21 (5,1)	23 (5,6)
Aldosteronantagonist	14 (3,4)	21 (5,1)

Kategoriale Variablen sind als absolute Werte dargestellt bzw. in Klammern die Angaben in %. Bei ambulanten Patienten wurde die Aufnahmemedikation auch als Entlassungsmedikation gewertet. Sechs extern stationäre Patienten wurden aufgrund fehlender Entlassungsmedikation nicht berücksichtigt, ein stationär aufgenommenen Patient ist verstorben. ASS = Acetylsalicylsäure, ACE-Inhibitor = Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor.

4.2.7 In-Hospital-Adverse Events

Ein Patient (0,2 %) mit koronarer Dreifäß-Erkrankung verstarb während des stationären Aufenthaltes nach einer zweiten Herzkatheteruntersuchung und einer ACB-Operation infolge einer heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II (HIT).

Bei vier Patienten (1,0 %), die allesamt an einer KHK erkrankt waren, wurde zusätzlich im Verlauf eine erneute Koronarangiographie notwendig. Darüber hinaus wurden zwei weitere Patienten (0,5 %) einer ACB-Operation in der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Halle (Saale) zugeführt.

4.3 Auswertung des Belastungs-EKGs

4.3.1 Konventionelle ST-Streckenanalyse

Von 420 verwertbaren Belastungsuntersuchungen (Fahrrad-, Spiroergometrie) zeigten 107 Patienten (25,5 %) bei der konventionellen ST-Streckenanalyse ein pathologisches Resultat. 51 (47,7 %) dieser Patienten waren weiblich, 56 (52,3 %) männlich.

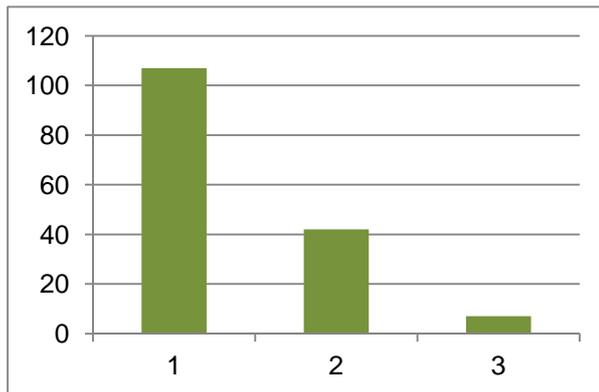


Abbildung 9: absolute Häufigkeiten pathologischer ST-Streckenanalysen (1: pathologische ST-Streckenanalyse Gesamt, 2: pathologische ST-Streckenanalyse + bekannte koronare Herzerkrankung, 3: pathologische ST-Streckenanalyse + KHK neu)

(8,4 %) sowohl ein pathologisches Ergebnis in den Extremitäten- als auch in den Brustwandableitungen.

In 84 Fällen (78,5 %), darunter 43 Frauen (40,2 %), zeigte sich ein pathologisches Ergebnis in zwei bzw. drei korrespondierenden Extremitätenableitungen. Bei einer weiblichen Patientin (0,9 %) sowie sechs männlichen Patienten (5,6 %) konnte ein positives Resultat in zwei korrespondierenden Brustwandableitungen nachgewiesen werden. Die konventionelle ST-Streckenanalyse ergab bei sieben Frauen (6,5 %) und neun Männern

Vier Patienten (3,7 %) mit manifester KHK zeigten ein pathologisches Resultat über zwei korrespondierenden Brustwandableitungen, bei 38 (35,5 %) KHK-Patienten konnte ein positives Testergebnis über zwei bzw. drei korrespondierenden Extremitätenableitungen nachgewiesen werden. 49 (45,8 %) dieser 107 Patienten mit pathologischem Resultat zeigten eine manifeste KHK, darunter 16 Frauen (15,0 %) und 33 Männer (30,8 %). Bei 42 (39,3 %) war die KHK bereits vorbekannt, während sie bei sieben Patienten (6,5 %) mit pathologischer ST-Streckenauswertung im Verlauf des stationären Aufenthaltes neu diagnostiziert wurde.

Bei 13 Patienten (12,7 %) mit vorbekannter KHK und pathologischem Test lag eine koronare Eingefäßerkrankung vor, neun Patienten (8,8 %) zeigten eine koronare Zweigefäßerkrankung. 15 Patienten (14,7 %) mit positivem Ergebnis wiesen eine

koronare DreifäÙerkrankung auf. Fünf Patienten mit pathologischer ST-Streckenanalyse und vorbekannter KHK wiesen einen unklaren GefäÙstatus auf. Vier (3,7 %) der sieben Patienten mit neu diagnostizierter KHK zeigten eine koronare EingefäÙerkrankung, bei drei Patienten (2,8 %) lag eine koronare ZweifäÙerkrankung vor. Insgesamt ergab sich in der konventionellen Auswertung des Belastungs-EKGs in 58 FäÙen (54,2 %) ein falsch-positiver Befund, überwiegend bei Frauen (35 von 58 = 60,3%).

55 (51,4 %) der 107 Patienten mit pathologischer ST-Streckenanalyse wurden wäÙend des stationären Aufenthaltes einer Herzkatheteruntersuchung zugeföhrt. 22 (20,6 %) zeigten eine bereits vorbekannte KHK, in sieben FäÙen (6,5 %) wurde diese neu diagnostiziert. Bei vier Patienten (3,7 %) mit bekannter KHK wurde eine Stentimplantation durchgeföhrt, ein Patient (0,9 %) erhielt im Verlauf zusätzlich zu einem Stenteinsatz eine PTCA. Drei der 22 Patienten (2,8 %) mit neu diagnostizierter KHK wurden ebenfalls mit einem Stent versorgt.

Tabelle 14: Häufigkeiten pathologische ST-Streckenanalyse konventionell

Variable	Gesamt (n=107)	männlich (n=56)	weiblich (n=51)
Vorbekannte KHK	42 (39,3)	32 (57,1)	10 (19,6)
Neu diagnostizierte KHK	7 (6,5)	1 (1,8)	6 (11,8)
Herzkatheteruntersuchung	55 (51,4)	26 (46,4)	29 (56,9)
+ vorbekannte KHK	22 (20,6)	16 (28,6)	6 (11,8)
+ neu diagnostizierte KHK	7 (6,5)	1 (1,8)	6 (11,8)
Ausschluss KHK	26 (24,3)	9 (16,1)	17 (33,3)

Alle Variablen sind in absoluten Zahlen bzw. in % dargestellt. KHK = koronare Herzkrankheit.

Sensitivität und Spezifität der konventionellen ST-Streckenanalyse betragen 35,8 % bzw. 79,5 %. Der positiv prädiktive Wert (PPV) lag bei 45,8 %.

Tabelle 15: Kreuztabelle zur Kalkulation diagnostischer Parameter der konventionellen ST-Streckenanalyse (Gesamtpopulation)

		KHK manifest		Gesamt
		nein	ja	
pathologische ST-Streckenanalyse	nein	225	88	313
	ja	58	49	107
Gesamt		283	137	420

Angabe der Häufigkeiten in absoluten Zahlen. KHK = koronare Herzkrankheit.

Bei der geschlechtsspezifischen Analyse zeigte sich bei Frauen eine Sensitivität von 41,0 %, bei männlichen Patienten betrug diese 33,7 %. Ein umgekehrtes Ergebnis ergab sich bei der Spezifität, diese war bei Männern mit 82,2 % höher als bei Frauen (76,5 %). Der positiv prädiktive Wert lag bei Männern mit 58,9 % über dem weiblichen Vorhersagewert (31,4 %).

Tabelle 16: Kreuztabellen zur Kalkulation diagnostischer Parameter der konventionellen ST-Streckenanalyse (Aufteilung nach Geschlecht)

		KHK manifest		
		nein	ja	Gesamt
männlich				
pathologische ST-Streckenanalyse	nein	111	65	176
	ja	23	33	56
Gesamt		134	98	232
weiblich				
pathologische ST-Streckenanalyse	nein	114	23	137
	ja	35	16	51
Gesamt		149	39	188

Angabe der Häufigkeiten in absoluten Zahlen. KHK = koronare Herzkrankheit.

Tabelle 17: Übersicht über Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiven Wert (konventionelle ST-Streckenanalyse)

Variablen	Sensitivität	Spezifität	Positiv prädiktiver Wert	Negativ prädiktiver Wert
konventionelle ST-Streckenanalyse	35,8	79,5	45,8	71,9
Gesamt				
- männlich	33,7	82,8	58,9	63,1
- weiblich	41,0	76,5	31,4	83,2

Alle Variablen sind in % angegeben.

4.3.2 ST-/HR-Hystereseauswertung

Auswertung der Extremitätenableitungen

176 Patienten (42,0 %) zeigten bei der Auswertung nach ST-/HR-Hysterese in Ableitung I ein positives Ergebnis, davon hatten 66 (15,8 %) eine vorbekannte KHK. Bei 13 Patienten (3,1 %) mit pathologischem ST-/HR-Hysteresewert in I wurde mittels Koronarangiographie eine KHK neu diagnostiziert. Bei sechs (1,4 %) dieser 13 Patienten wurde in gleicher Sitzung eine Stentimplantation durchgeführt.

32 Patienten (7,7 %) mit bekannter KHK und positiver ST-/HR-Hysterese in I erhielten eine Herzkatheteruntersuchung, dabei wurde in zwölf Fällen (2,9 %) eine Stentangioplastie durchgeführt. Ein Patient (0,2 %) wurde zusätzlich im Verlauf einer Ballonangioplastie zugeführt.

In Ableitung II war das Ergebnis in 181 Fällen pathologisch (43,2 %). Von diesen 181 wiesen 64 Patienten (15,3 %) eine bekannte KHK auf, bei 13 Patienten (3,1 %) wurde eine KHK durch eine Herzkatheteruntersuchung neu entdeckt. Acht Patienten (1,9 %) mit neu diagnostizierter KHK und positivem Test in II wurde im Verlauf ein Stent implantiert. 35 Patienten (8,4 %) mit positivem Test und bekannter KHK wurden einer Koronarangiographie zugeführt, in zehn Fällen (2,4 %) wurde dabei eine Stentangioplastie durchgeführt.

In Ableitung III konnte bei 197 Patienten (47,0 %) eine pathologische ST-/HR-Hysterese nachgewiesen werden. 58 (13,8 %) mit positivem Test zeigten eine bereits bestehende, 17 (4,1 %) eine während des stationären Aufenthaltes mittels Herzkatheter neu diagnostizierte KHK. 10 (2,4 %) von diesen 17 Patienten wurden mit einem Stent versorgt. Bei 31 Patienten (7,4 %) mit bekannter KHK wurde eine Koronarangiographie durchgeführt, achtmal (1,9 %) in Kombination mit einer Stentimplantation.

Abbildung 10 gibt einen Überblick über die absoluten Häufigkeiten der pathologischen ST-/HR-Hystereseresultate der Extremitätenableitungen.

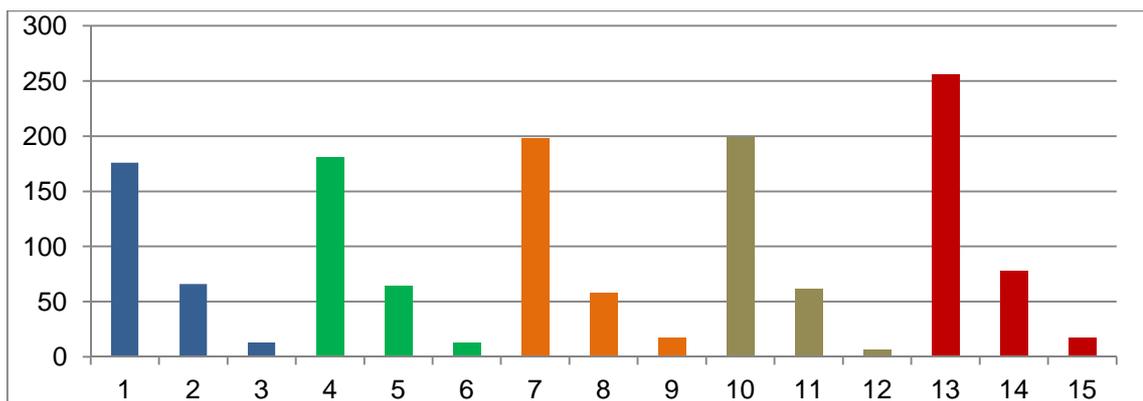


Abbildung 10: absolute Häufigkeiten Extremitätenableitungen pathologische ST-/HR-Hysterese (1: I gesamt, 2: I + bekannte koronare Herzerkrankung, 3: I + KHK neu, 4: II gesamt, 5: II + bekannte KHK, 6: II + KHK neu, 7: III gesamt, 8: III + bekannte KHK, 9: III + KHK neu, 10: aVL gesamt, 11: aVL + bekannte KHK, 12: aVL + KHK neu, 13: aVF gesamt, 14: aVF + bekannte KHK, 15: aVF + KHK neu)

Die ST-/HR-Hystereseanalyse in aVL ergab 199 positive Testergebnisse (47,5 %). Dabei war in 62 Fällen (14,8 %) mit pathologischem Resultat eine KHK vorbekannt, bei sechs Patienten (1,4 %) wurde letztere neu diagnostiziert. 28 Patienten (6,7 %) mit bekannter KHK und positivem Test wurden im Verlauf einer Koronarangiographie zugeführt, dabei wurde in zehn Fällen (2,4 %) ein Stenteinsatz durchgeführt. Ein Patient (0,2 %) mit vorbekannter KHK und positivem Resultat wurde im Verlauf zusätzlich einer erneuten PTCA zugeführt. Bei drei Patienten (0,7 %) mit neu diagnostizierter KHK wurde eine Stentimplantation notwendig.

256 Patienten zeigten bei der Auswertung nach ST-/HR-Hysterese in aVF ein pathologisches Resultat (61,1 %). In 78 Fällen (18,6 %) bestand dabei eine vorbekannte KHK, bei 17 Patienten (4,1 %) mit positivem Test wurde letztere neu diagnostiziert. 10 Patienten (2,4 %) mit neu entdeckter KHK wurden im Verlauf einer Stentangioplastie zugeführt, in zwei Fällen (0,5 %) wurde eine ACB-Operation notwendig. Eine Herzkatheteruntersuchung wurde bei 37 Patienten (8,9 %) mit bekannter KHK durchgeführt, diese war in 13 Fällen (3,1 %) mit einer Stentimplantation kombiniert. Bei einem Patienten (0,2 %) mit bekannter KHK und positivem Test in aVF kam es infolge eines Stenteinsatzes zu einer ACB-Operation.

Auswertung der Brustwandableitungen

In V1 konnte bei 124 Patienten (29,6 %) ein positives Resultat nachgewiesen werden, davon war bei 31 (7,4 %) eine KHK vorbekannt. Bei sechs Patienten (1,4 %) wurde eine KHK mittels Herzkatheter neu festgestellt, hierbei wurde in vier Fällen (1,0 %) eine Stentangioplastie durchgeführt. 15 Patienten (3,6 %) mit vorbekannter KHK und pathologischem Test wurden einer Koronarangiographie zugeführt, dabei kam es dreimal (0,7 %) zu einer PTCA mit Stentimplantation.

Die Analyse der Ableitung V2 erbrachte in 68 Fällen (16,2 %) ein pathologisches Ergebnis. Bei fünf Patienten (1,2 %) wurde eine KHK neu festgestellt, während 30 (7,2 %) mit positivem Test eine bekannte KHK aufwiesen. 17 Patienten (4,1 %) mit bekannter KHK und pathologischem Test nach ST-/HR-Hysterese wurden einer invasiven Diagnostik (Herzkatheteruntersuchung) zugeführt, hierbei wurde in drei Fällen (0,7 %) eine koronare Gefäßstütze eingesetzt. Drei Patienten (0,7 %) mit neu diagnostizierter KHK wurden ebenfalls einer Stentangioplastie zugeführt, während bei einem Patienten (0,2 %) mit positivem ST-/HR-Hyeresetest in V2 im weiteren Verlauf eine ACB-Operation indiziert war.

Abbildung 11 zeigt die pathologischen ST-/HR-Hystereseergebnisse der Brustwandableitungen.

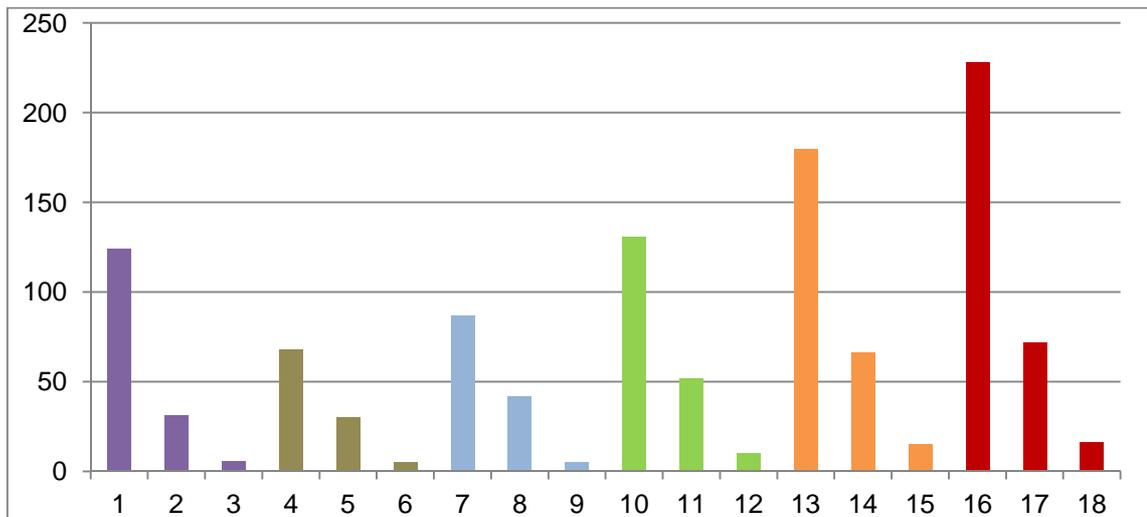


Abbildung 11: absolute Häufigkeiten Brustwandableitungen pathologische ST-/HR-Hysterese (1: V1 gesamt, 2: V1 + bekannte koronare Herzerkrankung, 3: V1 + KHK neu, 4: V2 gesamt, 5: V2 + bekannte KHK, 6: V2 + KHK neu, 7: V3 gesamt, 8: V3 + bekannte KHK, 9: V3 + KHK neu, 10: V4 gesamt, 11: V4 + bekannte KHK, 12: V4 + KHK neu, 13: V5 gesamt, 14: V5 + bekannte KHK, 15: V5 + KHK neu, 16: V6 gesamt, 17: V6 + bekannte KHK, 18: V6 + KHK neu)

Die Auswertung in V3 ergab insgesamt 87 pathologische Resultate (20,8 %), davon hatten 42 (10,0 %) eine bekannte KHK. 26 Patienten (6,2 %) mit bekannter KHK erhielten eine Koronarangiographie, dabei wurde in acht Fällen (1,9 %) ein Stent implantiert. Bei fünf Patienten (1,2 %) mit pathologischem Ergebnis wurde eine KHK durch eine Herzkatheteruntersuchung neu diagnostiziert, zwei (0,5 %) davon wurden mit einem Stent versorgt.

In V4 war der Test nach ST-/HR-Hysterese bei 131 Patienten (31,3 %) positiv. Bei 52 (12,4 %) mit pathologischem Resultat zeigte sich eine vorbekannte KHK, zehn Patienten mit pathologischem Test (2,4 %) zeigten eine neu diagnostizierte KHK. Bei fünf (1,2 %) dieser zehn Patienten wurde eine Stentangioplastie durchgeführt. 29 Patienten (6,9 %) mit bekannter KHK wurden ebenfalls einer invasiven Diagnostik zugeführt, dabei wurde achtmal (1,9 %) eine PCI mit Stenteinsatz durchgeführt.

Bei 180 Patienten (43,0 %) konnte in V5 ein pathologischer ST-/HR-Hysteresewert nachgewiesen werden. 66 Patienten (15,8 %) zeigten eine bereits bekannte KHK, während bei 15 Patienten (3,6 %) mit positivem Testergebnis in V5 im Verlauf eine KHK durch eine Koronarangiographie neu festgestellt wurde. Davon erhielten neun

Patienten (2,1 %) einen koronaren Stent, ein Patient (0,2 %) wurde einer ACB-Operation zugeführt. Darüber hinaus wurde bei 34 Patienten (8,1 %) mit bekannter KHK und positivem Test in V5 eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt, in zehn Fällen (2,4 %) war diese mit einer Stentimplantation kombiniert. Ein Patient (0,2 %) mit bekannter KHK und pathologischer ST-/HR-Hysterese in V5 erhielt zusätzlich zu einer Stentimplantation im Verlauf eine weitere Ballonkatheterdilatation.

Die Auswertung der Brustwandableitung V6 erbrachte 228 pathologische Ergebnisse (54,4 %). In 16 Fällen (3,8 %) wurde hierbei in der Folge eine KHK neu diagnostiziert, bei 72 Patienten (17,2 %) mit pathologischem Resultat zeigte sich eine vorbekannte KHK. Bei 38 Patienten (9,1 %) mit bekannter KHK und positivem Test erfolgte im weiteren Verlauf eine Herzkatheteruntersuchung, dabei wurde bei 13 Patienten (3,1 %) ein Stent eingesetzt. Ein Patient (0,2 %) erhielt im weiteren stationären Verlauf zusätzlich zu einer Stentimplantation eine weitere Ballonangioplastie. Neun Patienten (2,1 %) mit pathologischem Test und neu diagnostizierter KHK wurden einer PCI mit Stentimplantation zugeführt, bei einem Patienten (0,2 %) kam es zu einer ACB-Operation.

ROC – Analysen

Bei der ROC-Analyse wurden die ST-/HR-Hysteresewerte mit dem Vorliegen einer manifesten KHK korreliert.

Abbildung 12 zeigt die entsprechenden Kurvenverläufe der analysierten Extremitätenableitungen. In I, II, III und aVF lässt sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der ST-/HR-Hystereseauswertung und dem Vorliegen einer manifesten KHK nachweisen (p -Wert $< 0,05$), während der p -Wert in aVL mit 0,242 den Grenzwert des Signifikanzniveaus überschreitet.

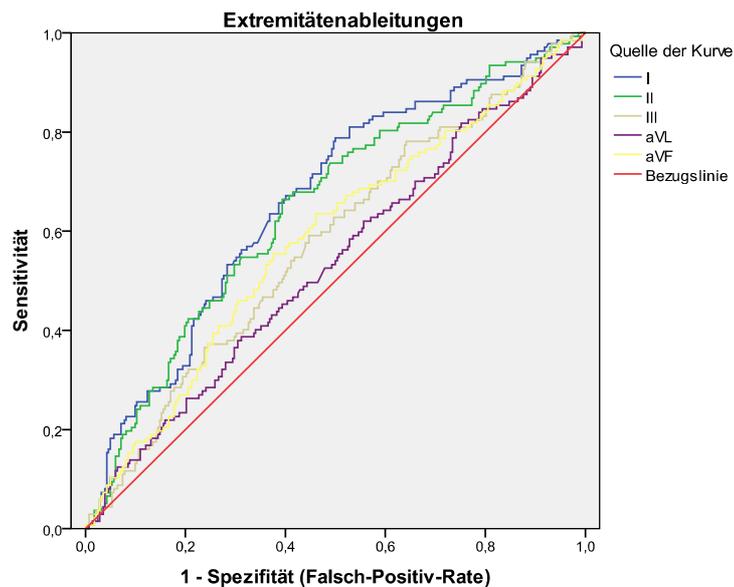


Abbildung 12: Korrelation der ST-/HR-Hysterese mit dem Vorliegen einer koronarangiographisch gesicherten KHK (ROC-Analyse Extremitätenableitungen)

Die größte Fläche unter der Kurve liegt mit 0,662 in I. Damit weist Ableitung I unter den Extremitätenableitungen die größte Wahrscheinlichkeit auf, eine KHK korrekt vorauszusagen (66,2 %). Die Sensitivität ist mit 57,7 % zwar etwas schwächer als in aVF (69,3 %), jedoch zeigt I unter den Extremitätenableitungen die größte Spezifität (65,6 %). Positiv und negativ prädiktiver Wert sind in Ableitung I ebenfalls am höchsten und liegen bei 44,9 % bzw. 76,1 % (Tabelle 20).

Tabelle 19: Statistische Signifikanz und Vorhersagbarkeit einer manifesten KHK (Extremitätenableitungen)

Variablen	Fläche unter der Kurve	p-Wert ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
I	0,662	< 0,001	0,607	0,717
II	0,647	< 0,001	0,591	0,703
III	0,576	0,011	0,518	0,634
aVL	0,535	0,242	0,476	0,595
aVF	0,584	0,006	0,525	0,642
b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0,5				

Tabelle 20: Übersicht über Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiven Wert (Extremitätenableitungen)

Variablen	Sensitivität	Spezifität	Positiv prädiktiver Wert	Negativ prädiktiver Wert
I	57,7	65,6	44,9	76,1
II	56,2	63,1	42,5	74,8
III	54,7	56,7	38,1	72,1
aVL	49,6	53,5	34,2	68,6
aVF	69,3	42,9	37,1	74,2

Alle Variablen sind in % angegeben.

Abbildung 13 zeigt die ROC-Analyse der untersuchten Brustwandableitungen V1 bis V6. Der p-Wert liegt in V2, V3, V4, V5 und V6 jeweils unter 0,05, während in V1 kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Resultaten der ST-/HR-Hystereseauswertung und dem Vorliegen einer manifesten KHK besteht (p-Wert 0,741).

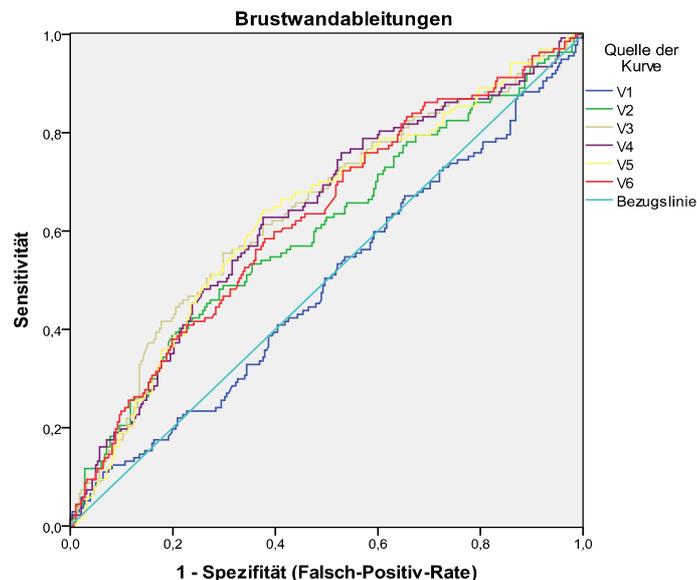


Abbildung 13: Korrelation der ST-/HR-Hysterese mit dem Vorliegen einer koronarangiographisch gesicherten KHK (ROC-Analyse Brustwandableitungen)

Die Fläche unter der Kurve von V3 ist mit 0,642 am größten. Ausgehend von der ROC-Analyse der dargestellten Brustwandableitungen sagt die Ableitung V3 mit einer Wahrscheinlichkeit von 64,2 % am ehesten das Vorliegen einer manifesten KHK korrekt voraus.

Tabelle 21: Statistische Signifikanz und Vorhersagbarkeit einer manifesten KHK (Brustwandableitungen)

Variablen	Fläche unter der Kurve	p-Wert ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
V1	0,490	0,741	0,430	0,550
V2	0,600	0,001	0,540	0,659
V3	0,642	< 0,001	0,584	0,699
V4	0,633	< 0,001	0,576	0,690
V5	0,634	< 0,001	0,577	0,691
V6	0,624	< 0,001	0,567	0,681
b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0,5				

V3 zeigt mit 54,0 % den größten positiv prädiktiven Wert. Sensitivität und Spezifität betragen 34,3 % bzw. 85,8 %. Die größte Sensitivität unter den analysierten Brustwandableitungen weist V6 mit 64,2 % auf, die größte Spezifität zeigt V2 (88,3 %).

Es fällt auf, dass sich Sensitivität und Spezifität gegenläufig verhalten. Während die Sensitivität von V2 bis V6 kontinuierlich zunimmt, nimmt die Spezifität in Gegenrichtung sukzessive ab.

Tabelle 22: Übersicht über Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiven Wert (Brustwandableitungen)

Variablen	Sensitivität	Spezifität	Positiv prädiktiver Wert	Negativ prädiktiver Wert
V1	27,0	69,2	29,8	66,1
V2	25,5	88,3	51,5	70,9
V3	34,3	85,8	54,0	72,9
V4	45,3	75,5	47,3	74,0
V5	59,1	64,9	45,0	76,6
V6	64,2	50,4	38,6	74,3

Alle Variablen sind in % angegeben.

5. Diskussion

5.1. Validität des Belastungs-EKGs in der Diagnostik der koronaren Herzkrankheit

Nicht-invasive Untersuchungsmethoden (Ergometrie, Stress-Echokardiographie, Stress-MRT, Myokardszintigraphie) sind seit Jahren fest in der Stufendiagnostik der koronaren Herzkrankheit integriert. Sowohl beim Verdacht auf eine KHK als auch bei bereits bestehender ischämischer Herzkrankheit gelten diese als Wegweiser für das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen.

Insbesondere kommt dem Belastungs-EKG eine wichtige Rolle in der funktionellen Diagnostik myokardialer Durchblutungsstörungen zu. Bei Patienten mit pektanginösen Beschwerden gehört es zur Basisdiagnostik um das Vorliegen bzw. die funktionelle Bedeutsamkeit einer KHK zu untersuchen [23].

Mit der Koronarangiographie, die unumstritten den Goldstandard in der KHK-Diagnostik darstellt, kann der morphologische Nachweis hochgradiger ($\geq 70\%$ iger Lumeneinengung) und somit aller Wahrscheinlichkeit nach hämodynamisch relevanter Koronarstenosen gelingen. Bei mittelgradigen Stenosen kann die Relevanz für eine myokardiale Ischämie mittels Herzkatheteruntersuchung nicht angegeben werden. Die hämodynamische Relevanz der koronaren Gefäßeinengung kann dann durch eine zusätzliche FFR-Bestimmung oder durch den nicht-invasiven Ischämienachweis beurteilt werden. Um dieses Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf, welches insbesondere unter Belastung nachgewiesen werden kann, zu ermitteln, ist das Belastungs-EKG die Untersuchung der ersten Wahl. Die Ergometrie zählt u.a. aufgrund des geringen Zeitaufwandes und der geringen Geräte- und Untersuchungskosten zur Standarddiagnostik der KHK. Die diagnostische Genauigkeit der Untersuchung ist allerdings seit Jahren strittig [51].

Im Falle eines pathologischen Befundes bei neu aufgetretenen, unklaren Brustschmerzen kann selbst bei einer intermediären Vortestwahrscheinlichkeit (10% - 90%) eine KHK nicht sicher diagnostiziert werden.

Zwar ist das Vorliegen einer KHK bei einer Vortestwahrscheinlichkeit unter 10 % nahezu ausgeschlossen, ein sicherer Ausschluss der Diagnose gelingt dadurch jedoch nicht. Häufig zeigt sich bei diesen Patienten in der Folge ein unauffälliges Koronarangiogramm. Umgekehrt verhält es sich bei einer Vortestwahrscheinlichkeit von über 90 %: ein pathologisches Belastungs-EKG bedeutet keine

Diagnosesicherung. Die Belastungsuntersuchung kann also unabhängig vom individuellen Risiko des Patienten nicht zur eindeutigen Abklärung eines KHK-Verdachts herangezogen werden. Des Weiteren schlussfolgerten einige Autoren aus unterschiedlichen Studienergebnissen der letzten Jahre, dass die Ergometrie für ein KHK-Screening insbesondere bei jungen, asymptomatischen Patienten ungeeignet sei [22,52].

Eine Metaanalyse mit 24.047 Patienten aus dem Jahr 2000 von O'Rourke et al. ergab für eine pathologische Ergometrie eine Sensitivität von 68 %, eine Spezifität von 77 % sowie einen positiv prädiktiven Wert von 73 % für das Vorliegen einer KHK [53].

Hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit zeigen sich bei der Ergometrie geschlechtsspezifische Unterschiede zu Gunsten des männlichen Geschlechts. Ergebnisse einer Studie von Detry und Mitarbeitern ergaben bei Frauen insbesondere eine geringere Spezifität des Belastungs-EKGs. Der invasive Nachweis einer KHK bei typischen pektanginösen Beschwerden und pathologischer Ergometrie gelang hier nur bei 75 % der Frauen, aber 98 % der männlichen Patienten [54].

Resultate einer prospektiven Studie von Schannwell et al. an 5.000 Patienten ergaben ähnliche Resultate, bei Frauen einen positiv prädiktiven Wert von 24 %, während er bei männlichen Patienten 68 % betrug. In Kombination mit klinischer Symptomatik und positivem Belastungs-EKG zeigte sich bei Frauen ein nur wenig erhöhter prädiktiver Wert von 33 %, im Gegensatz dazu lag er bei Männern bei 85 %. Dass Frauen deutlich seltener klassische pektanginöse Beschwerden aufweisen, kann als Grund für den geringen Vorhersagewert angeführt werden [4].

Hoberg et al. kamen in ihrer Studie zu der Erkenntnis, dass bei Frauen mit stabiler Angina pectoris die ST-Streckensenkung im Langzeit-EKG hinsichtlich des Vorliegens einer KHK aussagekräftiger ist als die gewöhnliche ST-Streckensenkung im Belastungs-EKG [55].

In seiner Übersichtsarbeit über den Stellenwert des Belastungs-EKGs aus dem Jahr 1984 analysierte Silber eine große Anzahl zuvor erschienener Publikationen. Er kam zu der Erkenntnis, dass Sensitivität und Spezifität erheblichen Schwankungen unterliegen. Diese Variationsbreite ist letztlich ausschlaggebend für die problematische diagnostische Wertigkeit des Belastungs-EKGs [52].

Einen Hauptgrund für den Schwankungsbereich der Sensitivität stellt die Zusammensetzung des Patientengutes dar, welches oftmals deutliche Unterschiede hinsichtlich der Ausprägung der KHK aufweist.

Ob unter Belastung eine Ischämie des Herzens tatsächlich auftritt, ist in erster Linie von der Ausprägung der Kollateraldurchblutung abhängig. Ebenso wichtig sind Länge, Anzahl und Lokalisation der entsprechenden Stenosen.

Auch die Anzahl der betroffenen Gefäße beeinflusst die Beurteilung der Ergometrie hinsichtlich des Vorliegens einer KHK und somit den Wert der Sensitivität. Diesbezüglich spielt das Verhältnis von Ein- zu Mehrgefäßerkrankungen im untersuchten Patientenkollektiv also eine wichtige Rolle. Es ist bekannt, dass die Sensitivität der Ergometrie bei koronarer Dreigefäßerkrankung höher ist als bei koronarer Eingefäßerkrankung (80 % gegenüber 60 %). Die Tiefe der ST-Streckensenkung erlaubt jedoch keine Aussage über die Anzahl der betroffenen Gefäße.

Das Provozieren einer Myokardischämie unter Belastung hängt auch vom individuell unterschiedlichen Stenosegrad der Koronargefäße ab. Bei kritischen Stenosen (ab 75 %) wird eine Sauerstoffunterversorgung eher erreicht als bei 50-%igen Gefäßeinengungen [9,52].

Die Variationsbreite der Spezifität ist weiterhin mit unterschiedlichen Patientenkollektiven zu erklären. Ursache einer geringen Spezifität sind oftmals falsch-positive Befunde, die häufiger bei asymptomatischen, weiblichen Patientinnen auftreten (50 %). Bei Männern sind diese nur in 25 % zu finden. Laut Hoberg et al. kann das Erreichen hoher Herzfrequenzen unter Belastung auch der Grund für einen falsch-positiven Befund sein, ebenso wie das kardiale Syndrom X [9,52,55].

Anhand der Studienergebnisse von Michaelides und Kollegen konnte gezeigt werden, dass sich die diagnostische Genauigkeit des Belastungs-EKGs durch die zusätzliche Analyse von rechtspräkordialen Ableitungen deutlich verbessert (Sensitivität 89 %, Spezifität 88 %) [56].

Die insgesamt jedoch fraglichen Werte von Sensitivität und Spezifität haben dazu geführt, dass sich in der klinischen Praxis der Begriff der Vorhersagbarkeit etabliert hat, die der sogenannten Nachttestwahrscheinlichkeit entspricht. Im Falle einer pathologischen Ergometrie gibt sie die Wahrscheinlichkeit an, mit der eine KHK anzunehmen ist [52].

Vor dem Hintergrund der umstrittenen diagnostischen Aussagekraft sollte die Ergometrie also immer in der Gesamtschau der erhobenen Befunde (Anamnese, kardiovaskuläre Risikofaktoren, körperliche Untersuchung, apparative Diagnostik) interpretiert werden. Insbesondere die Anamnese gehört nach wie vor zu den bedeutendsten diagnostischen Maßnahmen der KHK. Informationen über Art, Dauer, Lokalisation und Intensität thorakaler Beschwerden sind für das weitere Vorgehen von hoher Bedeutung [57].

Um die Diagnose einer KHK mithilfe des Belastungs-EKGs sichern zu können, müssten Sensitivität und Spezifität idealerweise 100 % betragen. Dennoch stellt das Belastungs-EKG nicht zuletzt aufgrund der einfachen und sicheren Durchführung den Goldstandard der nicht-invasiven Ischämiediagnostik dar.

5.1.1 Ergebnisse der konventionellen ST-Streckenanalyse am Patientenkollektiv des Universitätsklinikums Halle (Saale)

Die vorliegenden Resultate im untersuchten Kollektiv (Sensitivität 36 %, Spezifität 80 %) weisen auf das Problem der Zuverlässigkeit des Belastungs-EKGs in der klinischen Praxis hin. Nur in 36 % der Fälle konnte bei Patienten mit manifester KHK eine relevante ST-Streckensenkung im Belastungs-EKG nachgewiesen werden, bei 80 % der Herzgesunden war die Ergometrie diesbezüglich unauffällig.

Durch zahlreiche Studien konnte in der Vergangenheit gezeigt werden, dass die Spezifität des Belastungs-EKGs der Sensitivität überlegen ist. Diese Erkenntnis lässt sich anhand unserer Ergebnisse bestätigen. Silber konstatierte bei seiner Zusammenfassung von Forschungsergebnissen, dass die Spannweite der Sensitivität nahezu 60 % betragen kann (38 % - 95 %). Die Tatsache, dass die individuell unterschiedliche Ausprägung der KHK die diagnostische Genauigkeit der Ergometrie beeinflusst, kann die geringe Sensitivität der vorliegenden Untersuchung begründen [52].

Unsere Ergebnisse zeigen bzgl. der Anzahl erkrankter Koronargefäße eine relativ ausgeglichene Zusammensetzung des Patientenkollektivs. 44 KHK-Patienten (34,4 %) zeigten eine koronare Eingefäßerkrankung, 34 (26,6 %) eine Zweigefäßerkrankung. Bei 50 Patienten (39,1 %) konnte eine koronare Dreigefäßerkrankung nachgewiesen werden.

Nur 51 % der Patienten mit pathologischer Ergometrie wurden im Anschluss einer Herzkatheteruntersuchung zugeführt. Die geringe Prozentzahl kann möglicherweise damit erklärt werden, dass bei der Analyse ausschließlich die ST-Streckenveränderung als Kriterium für das Testergebnis herangezogen wurde. Vor dem Hintergrund der geringen diagnostischen Genauigkeit der Ergometrie hat evtl. eine niedrige Vortestwahrscheinlichkeit der Patienten (z.B. fehlende Angina pectoris) die Entscheidung, ob eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt wird, mit beeinflusst.

Die Wahrscheinlichkeit, dass im Falle eines pathologischen Belastungs-EKGs eine KHK tatsächlich vorliegt, beträgt anhand der vorliegenden Analyse insgesamt 46 %, in 54 % der Fälle war der Befund also falsch-positiv. Auch diese Zahlen weisen auf eine diagnostische Ungenauigkeit der Untersuchung hin.

Basierend auf den Ergebnissen zahlreicher Studien beträgt der positiv prädiktive Wert der Ergometrie als Standardtest 73 %. O'Rourke et al. konnten in ihrer Metaanalyse anhand einer Population von 24.074 Patienten diesen Wert bestätigen. Vor dem Hintergrund dieser Resultate hätte man im Fall der vorliegenden Analysen einen höheren Vorhersagewert erwarten können, auch weil sich die EKG-Diagnostik in den letzten Jahren erheblich verbessert hat [25,53].

Auf der anderen Seite muss man beim Vergleich der vorliegenden Daten mit den Ergebnissen anderer Autoren erwähnen, dass die Angaben auf länger zurückliegenden Metaanalysen basieren. Ergebnisse dieser Studienform stimmen nicht immer mit Resultaten von prospektiven Studien überein und weisen zum Teil Unzulänglichkeiten auf [25].

Im Zusammenhang mit dem niedrigen Vorhersagewert sollte auch die ohnehin niedrige KHK-Prävalenz (137 Patienten, 32,6 %) im untersuchten Patientenkollektiv nicht unerwähnt bleiben.

Die geschlechtsspezifische Analyse an unserer Population ergab beim weiblichen Geschlecht eine Sensitivität von 41 %, die Spezifität betrug 77 %. Zwar zeigten Ergebnisse der prospektiven Studie von Schannwell und Mitarbeitern bei 2.500 Frauen eine geringere diagnostische Genauigkeit (Sensitivität 28 %, Spezifität 54 %), dennoch ergab sich anhand unserer Resultate eine vergleichbare Relation der Wahrscheinlichkeiten. Die Wahrscheinlichkeit eine KHK bei positivem Test korrekt vorauszusagen, beträgt bei Frauen unseres Kollektivs 31 %. Im Vergleich liegt dieses Ergebnis zwischen den von Schannwell et al. postulierten Werten (24 % nur Belastungs-EKG, 33 % Belastungs-EKG und Angina pectoris) [4].

69 % der Frauen, die am Universitätsklinikum Halle (Saale) einer Belastungsuntersuchung (Fahrrad-, Spiroergometrie) zugeführt wurden, zeigten einen falsch-positiven Befund. Ein Grund für diese hohe Zahl können laut Cerqueira vorbestehende Repolarisationsstörungen im Ruhe-EKG sein, die die Detektion einer myokardialen Ischämie unter Belastung erschweren und bei weiblichen Patienten häufiger auftreten. Darüber hinaus kann ein durch Östrogene vermittelter, Digitalis-ähnlicher Effekt die ST-Strecke beeinflussen und ein falsch-positives Ergebnis verursachen [58].

Bei 34 % der männlichen KHK-Patienten war das Belastungs-EKG pathologisch, 83 % der herzgesunden Männer zeigten eine unauffällige Ergometrie. Die durch Studienresultate belegte Überlegenheit der Spezifität konnten wir somit auch bei den männlichen Patienten nachweisen. Mit 59 % lag der positiv prädiktive Wert erwartungsgemäß deutlich höher als bei Frauen und kann mit dem Resultat der Düsseldorfer Studie an 2.500 Männern in Einklang gebracht werden (positiv prädiktiver Wert 68 %) [4].

5.2 Entstehung und diagnostische Wertigkeit der ST-/HR-Hysterese

In den vergangenen Jahrzehnten konnte anhand zahlreicher Studienergebnisse gezeigt werden, dass die Beurteilung der Herzfrequenz-adjustierten ST-Streckensenkung im Belastungs-EKG die Diagnostik der ischämischen Herzkrankheit verbessern kann. Dieser diagnostische Parameter ist weiterhin Gegenstand der elektrophysiologischen Forschung.

Bereits vor über 40 Jahren erkannten Bruce und McDonough, dass die gemeinsame Betrachtung von ST-Strecken- und Herzfrequenzveränderung sowohl in der Belastungs- als auch in der Erholungsphase wertvolle Informationen hinsichtlich des Vorliegens einer myokardialen Ischämie enthält. Die Untersucher entwickelten das ST-/HR-Diagramm, in welchem sie die ST-Streckenveränderung mit dem Verhalten der Herzfrequenz korrelierten und dabei einen signifikanten Unterschied zwischen Herzgesunden und Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit beobachteten [59].

In den 1980'er Jahren fokussierten sich einige Untersucher auf die diagnostische Information der Belastungsphase und entwickelten Parameter wie die ST-/HR-Slope oder den ST-/HR-Index.

Die ST-/HR-Slope wird durch lineare Regression von ST-Streckensenkung und Herzfrequenzanstieg pro Ableitung am Ende der einzelnen Belastungsstufen ermittelt.

Der ST-/HR-Index beschreibt den Gradienten der Datenpaare von ST-Strecken- bzw. Herzfrequenzveränderung zwischen Belastungsanfang und -ende. Die Entwicklung der Variablen geht auf die Arbeiten von Elamin und Detrano zurück [60,61].

In einer retrospektiven Studie von Kligfield und Mitarbeitern wurde anhand von Laufband-Ergometrien der diagnostische Wert der genannten Parameter im Vergleich zur Aussagekraft der konventionellen ST-Streckensenkung untersucht. Hinsichtlich des Vorliegens einer KHK zeigten ST-/HR-Slope und ST-/HR-Index eine Sensitivität von 100 % bzw. 93 %. Nur bei 68 % der KHK-Patienten ergab die konventionelle ST-Streckenanalyse auch ein pathologisches Resultat [62].

Basierend auf dem Ergebnis von Bruce und McDonough entwickelten Okin et al. 1989 den Heart Rate-Recovery-Loop (HR-Recovery-Loop). Hierbei wird die ST-Streckensenkung in der ersten Minute der Erholung mit der stärksten ST-Streckensenkung am Ende der Belastungsphase korreliert. In Übereinstimmung mit den Erkenntnissen von Bruce und McDonough weist ein rechtsdrehender HR-Recovery-Loop - abhängig von der graphischen Darstellung - auf einen nicht-ischämischen Prozess hin. Umgekehrt zeigt ein Patient mit ischämischer Herzkrankheit einen linksdrehenden HR-Recovery-Loop. Mit der Bestimmung dieser Variablen, die ebenfalls mittels Laufband-Ergometrie evaluiert wurde, ist die Idee des ST-/HR-Diagramms erweitert und deren Evidenz anhand einer größeren Population untersucht worden. Insbesondere wurde hierbei die diagnostische Information der Erholungsphase berücksichtigt, die auf einer nicht-linearen Beziehung zwischen ST-Streckensenkung und Herzfrequenzveränderung beruht. Es konnte gezeigt werden, dass der HR-Recovery-Loop bei der Identifizierung einer KHK eine höhere Sensitivität aufweist als die konventionelle ST-Streckensenkung [63].

Weitere Studienergebnisse von Okin et al. wiesen darauf hin, dass auch der Messpunkt der ST-Strecke ausschlaggebend für die diagnostische Genauigkeit von ST-/HR-Slope und ST-/HR-Index ist. So konnte gezeigt werden, dass die Messung 60 ms nach dem J-Punkt die Aussagekraft der beiden Parameter hinsichtlich des Vorliegens einer KHK signifikant steigert [64].

Lehtinen et al. entwickelten 1996 mit der ST-/HR-Hysterese eine neue, stabilere diagnostische Variable zur Erkennung einer KHK im Belastungs-EKG. Darüber hinaus konnten die Ergebnisse bisherige Resultate zur Wertigkeit des ST-/HR-Diagramms

bestätigen. Grundlage der Analyse waren 347 Patienten, die einer Fahrradergometrie zugeführt wurden [31].

Die finnische Arbeitsgruppe hatte das Ziel, mit diesem Parameter die frequenzabhängige ST-Streckenveränderung sowohl in der Belastungsphase als auch in den ersten drei Minuten der Erholungsphase zu beurteilen und miteinander zu vergleichen. Für die Analyse wurden jeweils die maximalen ST-/HR-Hysteresewerte aller zwölf Ableitungen (außer aVR, aVL, V1) berücksichtigt. In der ROC – Analyse zeigte die ST-/HR-Hysteresese eine AUC von 89 %, während die AUC der konventionellen ST-Analyse 76 % betrug. Die ST-/HR-Hysteresese beinhaltet den durchschnittlichen Unterschied der ST-Streckensenkung zwischen Belastung und Erholung, integriert über die Veränderung der Herzfrequenz [31].

Viik und Kollegen kamen später allerdings zu dem Erkenntnis, dass die ausschließliche Berücksichtigung der maximalen ST-/HR-Hysteresewerte durch Reduktion der diagnostischen Information die Detektion einer myokardialen Ischämie einschränkt. Des Weiteren seien hinsichtlich der ST-/HR-Hystereseseauswertung insbesondere die Ableitungen V5, V6, I und –aVR für die Erkennung einer ischämischen Herzkrankheit von Bedeutung [65].

Ebenso postulierten Viik et al. 1999 anhand ihrer Studienergebnisse, dass die Auswertung der maximalen Werte die diagnostische Aussagekraft der ST-/HR-Hysteresese abhängig von der Anzahl der EKG-Ableitungen positiv beeinflussen kann. Demnach verbessert sich die Stärke des Tests, sofern die maximalen ST-/HR-Hysteresewerte von vier bis acht EKG-Ableitungen berücksichtigt werden. Idealerweise sollten die entsprechenden Werte von drei bis fünf EKG-Ableitungen analysiert werden. Das Ziel der ausschließlichen Beurteilung der maximalen Werte ist das Erreichen einer höheren Sensitivität. Allerdings sinkt die Spezifität, je mehr Ableitungen berücksichtigt werden. Daher ist die Auswahl der EKG-Ableitungen für die diagnostische Wertigkeit der ST-/HR-Hysteresese von hoher Bedeutung. Viik und Mitarbeiter erkannten, dass die Lösung des Problems in der Festlegung von entsprechenden Grenzwerten pro Ableitung liegt [66].

Darüber hinaus konnten die Untersucher feststellen, dass die ST-/HR-Hysteresewerte der Brustwandableitung V5 am stärksten mit dem Vorliegen einer KHK korrelieren und damit die verlässlichste diagnostische Kapazität aufweisen. Im Gegensatz dazu wurde die Wertigkeit der Ableitungen aVL und V1 aufgrund geringer AUC-Werte (< 70 %) kritisch hinterfragt und für die Analyse ausgeschlossen [66].

Lehtinen stellte in einer weiteren Arbeit 1999 heraus, dass bei der Beurteilung der ST-/HR-Hysteresewerte die Selektion einer bestimmten Ableitung keine fundamentale Bedeutung hat. In den ROC – Analysen der Extremitäten- und Brustwandableitungen ergaben sich für die zwölf Ableitungen jeweils einheitliche Flächen unter den Kurven. Somit ist die ST-/HR-Hysterese gemäß der finnischen Arbeitsgruppe unabhängig von der Auswahl einzelner EKG-Ableitungen [67].

Viik und Mitarbeiter stellten diese Unempfindlichkeit der ST-/HR-Hysterese zuvor ebenfalls in ihrer Arbeit fest. Einen weiteren Vorteil der Methode stellt nach Lehtinen die Unabhängigkeit vom genauen Messpunkt der ST-Strecke dar. Herpin et al. konnten den Stellenwert der ST-/HR-Hysterese als aussagekräftigen Parameter in der KHK-Diagnostik mit der Entwicklung des HR-Recovery-Loop-Index, dessen Analyse vergleichbare Ergebnisse erbrachte, untermauern [66-68].

Um die Aussagekraft des Belastungs-EKGs weiter zu verbessern, untersuchten Kronander et al. 2005 den diagnostischen Effekt der ST-Streckenamplitudenmessung in Belastung und Erholung. Die Untersucher kamen zu dem Erkenntnis, dass die Amplitudenmessung in der frühen Erholungsphase (bis zur zweiten Minute) in sechs von zwölf Ableitungen die bestmögliche Identifizierung einer KHK erlaubt und eine vergleichbare Sensitivität zur ST-Streckenamplituden-/ Herzfrequenz – Hysterese aufweist. Für die Kalkulation der letztgenannten Methode wird im Gegensatz zur ST-/HR-Hysterese nicht die absolute ST-Streckensenkung (mV), sondern die ST-Streckenamplituden-Veränderung (μV) zwischen Belastung und Erholung herangezogen [69].

Drei Jahre später konnte in einer weiteren Studie von Kronander und Mitarbeitern ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl an ST-/HR-Messpunkten in der frühen Erholungsphase und der diagnostischen Genauigkeit des Belastungs-EKGs nachgewiesen werden. Es stellte sich heraus, dass mindestens zwei Messungen pro Minute für die Analyse herangezogen werden sollten um eine KHK mit der höchsten diagnostischen Genauigkeit zu erkennen. Die Auswertung von einem bzw. zwei Messpunkten ergab signifikante, wenn auch nur geringe Unterschiede hinsichtlich der Sensitivität (81 % bzw. 82 %). Durch eine höhere Anzahl an Messpunkten wird die diagnostische Aussagekraft jedoch nicht verbessert, auch bei fünf Messpunkten zeigte sich eine Sensitivität von 82 % [70].

Die schwedische Arbeitsgruppe untersuchte später auch die prognostische Bedeutung der ST-/HR-Hysterese. In einer Studie mit 8.317 Patienten, die neuneinhalb Jahre nachbeobachtet wurden, konnte die ST-/HR-Hysterese als Prädiktor von akutem Myokardinfarkt und Mortalität beschrieben werden (71).

Noch bis vor wenigen Jahren wurde bei der Analyse der ST-/HR-Hysterese lediglich das Vorliegen eines positiven Wertes (≥ 0 mV) mit einem pathologischen Ergebnis in Verbindung gebracht. In ihren bisherigen Arbeiten zur diagnostischen Wertigkeit herzfrequenz-adjustierter Parameter untersuchten Kronander et al. auch den Einfluss bestimmter Grenzwerte. Mit Festlegung von Schwellenwerten wurde beabsichtigt, die diagnostische Genauigkeit zu verbessern und ein ideales Verhältnis zwischen falsch-positiven und falsch-negativen Resultaten zu erreichen. 2010 kam die Arbeitsgruppe zu der Erkenntnis, dass die ST-/HR-Hysterese ab einem Grenzwert von $-15 \mu\text{V}$ bei Männern bzw. $-16 \mu\text{V}$ bei Frauen zu einer bestmöglichen Identifizierung einer ischämischen Herzkrankheit führt [30,31].

Des Weiteren konnte anhand der Studienergebnisse von Zimarino et al. 2013 nachgewiesen werden, dass die ST-/HR-Hysterese hinsichtlich der Erkennung einer myokardialen Ischämie auch kardiopulmonalen Parametern überlegen ist [72].

Zusammenfassend wurde postuliert, dass die ST-/HR-Hysterese die genaueste, geschlechtsunabhängige Identifizierung einer KHK ermöglicht. Sensitivität und Spezifität betragen bei Frauen 79 % bzw. 81 %, bei Männern zeigten beide Wahrscheinlichkeiten jeweils 83 % [30].

5.2.1 Ergebnisse der ST-/HR-Hystereseauswertung am Patientenkollektiv des Universitätsklinikums Halle (Saale)

Einige Untersucher kamen in bisherigen Studien zu der Erkenntnis, dass die ST-/HR-Hysterese die genaueste Identifizierung einer KHK ermöglicht. Anhand der vorliegenden Studienergebnisse konnten wir diese Vermutung jedoch nicht nachvollziehen und die Hypothese einer verbesserten Ischämie-Diagnostik somit nicht bestätigen.

Die geringe diagnostische Aussagekraft der ST-/HR-Hysterese spiegelt sich in der ROC-Analyse wider. Aufgrund der geringen AUC-Werte der einzelnen EKG-Ableitungen ist die diagnostische Wertigkeit der Methode kritisch zu beurteilen. Die

Kurven der einzelnen EKG-Ableitungen zeigen jeweils einen ähnlichen Verlauf über der diagonalen Bezugslinie. Die Richtig-Positiv-Rate (Sensitivität) nähert sich der Falsch-Positiv-Rate (Spezifität), somit ist die diagnostische Stärke des Tests eingeschränkt. Die Kurvenverläufe von Ableitung I und V5 können zwar in Einklang mit bisherigen Studienergebnissen gebracht werden, in denen für diese Ableitungen eine höhere diagnostische Wertigkeit ermittelt wurde [65]. Dieses Ergebnis muss jedoch vor dem Hintergrund der insgesamt geringen Teststärke relativiert werden.

Basierend auf Studienergebnissen der vergangenen Jahre wurde in der vorliegenden Arbeit angenommen, dass die ST-/HR-Hysteresewerte der Brustwandableitung V5 die stärkste diagnostische Aussagekraft hinsichtlich des Vorliegens einer KHK besitzen [65,66]. Im Vergleich mit der konventionellen ST-Streckenanalyse (Sensitivität 36 %, Spezifität 80 %) zeigt sich bei der ST-/HR-Hystereseanalyse von V5 zwar eine bessere Sensitivität mit 59 %. Jedoch wiesen nur 65 % der Herzgesunden einen unauffälligen Test in V5 auf. Die Überlegenheit der ST-/HR-Hysteresese gegenüber der konventionellen ST-Streckenanalyse hinsichtlich der Sensitivität ist also vor dem Hintergrund einer entsprechend niedrigen Spezifität (65 %) sowie aufgrund einer geringen Fläche unter der Kurve (63,4 %) eingeschränkt zu beurteilen.

Die vorliegende Analyse der Ableitungen aVL und V1 ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den ST-/HR-Hysteresewerten und der Vorhersage einer manifesten KHK. Die Erkenntnisse von Viik und Kollegen konnten damit bestätigt werden [66].

Anhand der vorliegenden Ergebnisse ist zu erkennen, dass die Sensitivität in Richtung V6 kontinuierlich ansteigt, während die Spezifität jedoch abnimmt. Dieses gegenläufige Verhalten von Sensitivität und Spezifität vermindert die Zuverlässigkeit der einzelnen Werte. In V5 kann ein ausgeglichenes Verhältnis von Sensitivität und Spezifität festgestellt werden. Trotz eines Vorhersagewertes von nur 45 % liefert die Ableitung V5 die zuverlässigsten diagnostischen Informationen (siehe Ergebnisse, Tabelle 22).

Die ROC-Analyse der übrigen Brustwandableitungen zeigte einheitliche AUC-Werte mit einer zum Teil ausgeprägten Diskrepanz zwischen Sensitivität und Spezifität. Zwar lässt sich die Uniformität der AUC-Werte mit den Resultaten von Lehtinen vereinbaren, dass eine Selektion der EKG-Ableitung keine bedeutende Rolle spielt [67]. Dennoch konnten unsere Ergebnisse die in zuvor zahlreichen Studien publizierte höhere diagnostische Validität der linkspräkordialen Brustwandableitungen bestätigen.

Bei der Analyse der Extremitäten-Ableitungen zeigte sich in aVF die höchste Sensitivität (69 %) bei vergleichsweise geringer Spezifität (43 %). In der ROC-Analyse betrug die entsprechende AUC nur 58 %. Die größte Fläche unter der Kurve ergab die ROC-Analyse von I mit 66 %, Sensitivität und Spezifität betragen hier 58 % bzw. 66 %. Auch wenn die diagnostische Aussagekraft anhand dieser Werte begrenzt ist, stimmt das Ergebnis hinsichtlich der Berücksichtigung unterschiedlicher Extremitäten-Ableitungen mit den Erkenntnissen von Viik und Kollegen überein [65].

Bei den vorliegenden Ergebnissen der ST-/HR-Hystereseauswertung ist ebenso wie bei den Resultaten der konventionellen ST-Streckenanalyse zu berücksichtigen, dass die Prävalenz der KHK im untersuchten Patientenkollektiv 36 % beträgt.

Die Wertigkeit eines diagnostischen Tests ist bekanntermaßen von der Häufigkeit des Vorkommens einer Erkrankung abhängig. Dementsprechend wird das vorliegende Testergebnis durch eine niedrige KHK-Prävalenz beeinflusst.

5.3 Limitationen der Studie

Belastungs-EKG

Hinsichtlich des Vorliegens eines pathologischen Befundes wurde bei der Auswertung der Ergometrien die maximale Ausbelastung bzw. das Erreichen der submaximalen Herzfrequenz (200 – Lebensalter) der Patienten nicht berücksichtigt. Ebenso war das Vorliegen pektanginöser Beschwerden in der Anamnese für die Bewertung des Belastungs-EKGs nicht relevant. Eine medikamentöse Vorbehandlung mit Digitalis, anti-anginösen sowie bradykardisierenden Arzneimitteln (z.B. Beta-Adrenorezeptoren-Blocker, Calcium-Kanal-Antagonisten) wurde nicht gesondert betrachtet.

Konventionelle ST-Streckenanalyse

Bei der konventionellen ST-Streckenanalyse war für einen positiven Test das Vorliegen einer relevanten ST-Streckensenkung in den entsprechenden EKG-Ableitungen das einzige pathologische Kriterium (siehe Material & Methodik).

Bei der Auswertung wurden jeweils fünf Extremitäten- (I, II, III, aVL, aVF) bzw. sechs Brustwandableitungen (V1 – V6) eines 12-Kanal-EKGs analysiert, aVR wurde nicht berücksichtigt. Die Messung der ST-Streckenveränderung wurde 80 ms nach dem J-Punkt vorgenommen.

ST-/HR-Hystereseanalyse

Die Bewertung der ST-/HR-Hysterese-Methode ist trotz einer Vielzahl publizierter Studien noch nicht eindeutig geklärt, dies erschwert die Beurteilung der vorliegenden Resultate. Die Kalkulation des Parameters basiert auf einer komplizierten, computergestützten Methode, die in den kommerziell verfügbaren Ergometrie-Softwares bisher nicht verbreitet ist. Das Ziel dieser Arbeit war es, die Methode der ST-/HR-Hysterese mitsamt ihrer Berechnung anhand durchgeführter Studien nachzuvollziehen und anzuwenden.

Die Extremitätenableitung aVR wurde aufgrund mangelnder diagnostischer Aussagekraft nicht für die ST-/HR-Hystereseauswertung berücksichtigt [65,66]. Unter Verwendung von elf übrigen EKG-Ableitungen wurden alle ST-/HR-Hysteresewerte ≥ 0 als pathologisches Ergebnis gewertet und auf eine Auswertung nach maximalen Werten verzichtet. Im Gegensatz zu den Erkenntnissen von Kronander et al., dass zwei Messpunkte in der frühen Erholungsphase die diagnostische Genauigkeit erhöhen, wurde in der vorliegenden Studie bei der Registrierung der ST-/HR-Datenpaare ein Messpunkt pro Minute gewählt [70].

Kronander et al. zeigten anhand ihrer Studienergebnisse, dass die Verwendung von Grenzwerten („Cut-Off-Values“) von diagnostischer Bedeutung sein kann. Weil die schwedische Arbeitsgruppe die ST-/HR-Hysterese jedoch auf Grundlage der ST-Streckenamplitudenveränderung (Einheit $\mu\text{V}/\text{Minute}$) berechnet hat, wurde in der vorliegenden Studie auf den Einsatz von Grenzwerten verzichtet. Bei der in der vorgelegten Analyse durchgeführten Kalkulation war die absolute ST-Streckensenkung ausschlaggebend, dementsprechend wird die ST-/HR-Hysterese in dieser Arbeit in mV/Minute angegeben [30].

5.4 Schlussfolgerungen / Ausblick

Die vorliegenden Resultate weisen auf die diagnostische Unsicherheit des Belastungs-EKGs in der Diagnostik der koronaren Herzkrankheit hin. Sowohl die konventionelle ST-Streckenanalyse als auch die Auswertung nach ST-/HR-Hysterese zeigen eine eingeschränkte diagnostische Wertigkeit. In den vergangenen Jahren stand in klinischen Studien immer wieder die diagnostische Information der Erholungsphase im Fokus. Die Quantifizierung von ST-/HR-Messpunkten in der Erholungsphase wäre ein Ansatz für weitere Analysen, auch wenn Kronander et al. nur eine geringe Besserung der Sensitivität ermitteln konnten [70].

6. Zusammenfassung

Basierend auf einer speziellen, computergestützten Analyse wurde in unterschiedlichen Studien die Vermutung aufgestellt, dass die ST-Strecken-/Herzfrequenz-Hysterese die Sensitivität und Spezifität des Belastungs-EKGs verbessern kann.

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, die Methode der ST-/HR-Hysterese nachzuvollziehen und am Kollektiv des Universitätsklinikums Halle (Saale) anzuwenden. Darüber hinaus wurde die diagnostische Genauigkeit der konventionellen ST-Streckenanalyse untersucht und mit der ST-/HR-Hystereseauswertung verglichen.

Die Resultate der konventionellen ST-Streckenanalyse deuten auf die Unzuverlässigkeit des Belastungs-EKGs in der Diagnostik der KHK hin. Auch die Problematik der falsch-positiven Befunde lässt sich anhand der vorliegenden Ergebnissen bestätigen.

Bei den ROC-Analysen der ST-/HR-Hysterese zeigten Ableitung I und V3 jeweils die größte Fläche unter der Kurve. Die Resultate für aVL und V1 ergaben keine statistische Signifikanz hinsichtlich der Vorhersage einer KHK. Aufgrund der niedrigen Sensitivität und Spezifität der aussagekräftigsten Ableitung V5 kann die ST-/HR-Hysterese unseren Ergebnissen zufolge nicht als verlässlicher Marker einer myokardialen Ischämie gewertet werden.

Aus den Resultaten der konventionellen ST-Streckenanalyse ergibt sich, dass das Belastungs-EKG nur eine Entscheidungshilfe für das weitere Vorgehen in der Diagnostik der KHK darstellt. Diese diagnostische Unsicherheit beruht auf der niedrigen Sensitivität und Spezifität sowie auf der hohen Zahl falsch positiver Befunde, insbesondere bei Frauen. Die Entscheidung über das weitere diagnostische Vorgehen im Falle einer pathologischen Ergometrie hängt also auch maßgeblich vom klinischen Zustand des Patienten und den zusätzlich erhobenen Befunden ab.

Die ST-/HR-Hystereseanalyse zeigt für ein pathologisches Resultat im Vergleich eine höhere Sensitivität als die konventionelle ST-Streckenanalyse, dennoch ist erstgenannte Methode aufgrund einer geringen Spezifität nicht sicherer zu bewerten. Darüber hinaus ist die Anwendung der ST-/HR-Hysterese im klinischen Alltag mit einem zusätzlichen technischen Aufwand verbunden und hat sich in den verfügbaren Ergometrie-Softwares bisher nicht etablieren können.

7. Literaturverzeichnis

1. Trappe HJ, Löllgen H (2000) Leitlinien zur Ergometrie. Z Kardiol 8:821-837.
2. Die zehn häufigsten Todesursachen. Statistisches Bundesamt, 2015. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/HaeufigsteTodesursachen.html>. zugegriffen am: 22.04.2015.
3. Robert Koch-Institut (Hrsg) (2012) Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell 2010“ Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI, Berlin
4. Schannwell CM, Schoebel FC, Lazica D, Marx R, Plehn G, Leschke M, Strauer BE (2000) Besonderheiten der koronaren Herzkrankheit in der klinischen Symptomatik und Erstdiagnostik bei Frauen. Dtsch Med Wochenschr 125: 1417-1423.
5. Podczeck-Schweighofer A (2005) Koronare Herzerkrankung bei Frauen. J Kardiol 12:52-56.
6. Humenberger M, Zielinski V, Lang M (2008) Geschlechtsspezifische Aspekte der weiblichen KHK. J Kardiol 15:282-290.
7. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, Olson M, Johnson BD, Mankad S, Sharaf BL, Rogers WJ, Wessel TR, Arant CB, Pohost GM, Lerman A, Quyyumi AA, Sopko G; WISE Investigators. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part I: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. J Am Coll Cardiol 47:4–20.
8. Schannwell C (2004) Koronare Herzkrankheit und Frauen - Geschlechtsspezifische Unterschiede werden häufig unterschätzt. Klinikarzt 33:303-307.
9. Herold G: Innere Medizin. 1. Auflage Herold, Köln, 2014, S. 236-248.
10. Castelli WP (1984) Epidemiology of Coronary Heart Disease: The Framingham Study. Am J Med 76:4-12.
11. Poulter NR, Chang CL, Farley TMM, Kelaghan J, Meirik O, Marmot MG (1997) Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. Lancet 349:1202–1209.
12. Renz-Polster H, Krautzig S: Basislehrbuch Innere Medizin. 4. Auflage Elsevier Urban & Fischer, München, 2008, S. 63-87.
13. Theilmeier G, Frenzel T (2006) Der kardiale Risikopatient. Pathophysiologie von

koronarer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 5:315-321.

14. Pepine CJ (1998) The Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition on Endothelial Dysfunction: Potential Role in Myocardial Ischemia. *The American Journal of Cardiology* 82:23-27.
15. Bauer T, Zahn R (2012) Moderne Therapie des akuten Koronarsyndroms. Modern treatment in acute coronary syndrome. *Dtsch Med Wochenschr* 137:722-725.
16. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D (2011) ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 32:2999-3054.
17. Rybak K (2012) Brustschmerz – Wie viel Diagnostik brauchen wir? *Aktuel Kardiol* 1:22-29.
18. Bahrmann P, Bertsch T, Christ M, Sieber CC (2012) Diagnose des akuten Koronarsyndroms beim älteren Patienten in der Notaufnahme. *Dtsch Med Wochenschr* 137:177-180.
19. Mickley F, Heuer M, Thiele J, Hartmann A (2010) Akuter Thoraxschmerz. *Der Notarzt* 26:197-203.
20. Laufs U (2006) Stabile koronare Herzerkrankung – Diagnostik und Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 131:556-562.
21. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung, 3. Auflage. Version 1. 2014. Available from: www.khk.versorgungsleitlinien.de; [cited: 22.04.2015]; DOI: 10.6101/AZQ/000217
22. de Haan F (2003) Ischämiediagnostik – reichen Klinik und Belastungs-EKG für die Indikationsstellung zum Herzkatheter? - Pro. *Dtsch Med Wochenschr* 128:2153.
23. Baer F (2007) Zum Ischämienachweis reicht das Belastungs-EKG: Wann sollten andere Verfahren eingesetzt werden? *Dtsch Med Wochenschr* 132:2026-2030.
24. Marx N, Blessing E (2007) Diabetes Mellitus und koronare Herzerkrankung. Aktueller Stand der Diagnostik und medikamentösen Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 132:1034-1038.
25. Löllgen H, Steinberg T, Fahrenkrog U: Belastungs-EKG: Ischämiediagnostik. In:

- Löllgen H, Erdmann E, Gitt A (Hrsg): Ergometrie Belastungsuntersuchungen in Klinik und Praxis. Springer, Heidelberg, 2010, S. 85-102.
26. Bruce RA, Hornsten TR (1969) Exercise Stress Testing in Evaluation of Patients with Ischemic Heart Disease. *Progr Cardiovasc Dis* 11:371-390.
 27. Demming T, Bonnemeier H (2011) Die Interpretation des Belastungs-EKG. *Dtsch Med Wochenschr* 136:265-270.
 28. von Ohlshausen K: EKG-Information. 8. Auflage Steinkopff, Darmstadt, 2005, S. 161-193.
 29. Katircibasi MT, Kocum HT, Tekin A, Erol T, Tekin G, Baltali M, Müderrisoglu H (2008) Exercise-induced ST-segment elevation in lead aVR and V1 for the prediction of left main disease. *Int J Cardiol* 128:240-243.
 30. Kronander H, Fischer-Colbrie W, Nowak J, Brodin LA, Elmqvist H (2010) Diagnostic performance and partition values of exercise electrocardiographic variables in the detection of coronary artery disease – improved accuracy by using ST/HR hysteresis. *Clin Physiol Funct Imaging* 30:98-106.
 31. Lehtinen R, Sievänen H, Viik J, Turjanmaa V, Niemelä K, Malmivuo J (1996) Accurate detection of coronary heart disease by integrated analysis of the ST-segment depression/heart rate patterns during the exercise and recovery phases of the exercise electrocardiography test. *Am J Cardiol* 78:1002-1006.
 32. Gerke R: Stressechokardiographie. In: Löllgen H, Erdmann E, Gitt A (Hrsg): Ergometrie Belastungsuntersuchungen in Klinik und Praxis. Springer, Heidelberg, 2010, S. 121-140.
 33. Gitt AK: Ergospirometrie. In: Löllgen H, Erdmann E, Gitt A (Hrsg): Ergometrie Belastungsuntersuchungen in Klinik und Praxis. Springer, Heidelberg, 2010, S. 147-166.
 34. Wonisch M, Kraxner W, Hödl R, Watzinger N, Maier R, Hofmann P, Pokan R, Scherr D, Klein W, Fruhwald FM (2003) Spiroergometrie in der Kardiologie – Klinische Anwendungsmöglichkeiten. *J Kardiol* 10:440-446.
 35. Achenbach S (2010) Die Rolle der Kardio-CT im klinischen Alltag – Update 2010. *Dtsch Med Wochenschr* 135:1918-1922.
 36. Achenbach S (2008) Computertomographie in der Diagnostik der koronaren Herzkrankheit – pro. *Dtsch Med Wochenschr* 133:642.
 37. Möhlenkamp S, Schmermund A (2012) Die Kardio-CT ist der invasiven Diagnostik der KHK überlegen – Pro. *Dtsch Med Wochenschr* 137:1914.

38. Bauer WR (2008) Magnetresonanztomographie (MRT): Stellenwert in der kardialen Diagnostik. Dtsch Med Wochenschr 133:654-657.
39. Gratz S, Kaiser W, Höffken H (2011) Diagnostische Bildgebung bei koronarer Herzkrankheit – die Sicht des Nuklearmediziners. Dtsch Med Wochenschr 136:2094-2099.
40. Drzezga A, Stahl A, Wieder H, Meisetschläger G, Souvatzoglou M, Scheidhauer K, Schwaiger M (2005) Szintigraphische Verfahren in der Inneren Medizin – Indikationen, Grenzen, Möglichkeiten. Dtsch Med Wochenschr 130:2833-2842.
41. Yilmaz A, Sechtem U (2008) Kardiale Bildgebung bei Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit. Dtsch Med Wochenschr 133:644-649.
42. Laßnig E, Brandl J, Gallowitsch HJ, Kumnig G, Unterweger O, Mikosch P, Kresnik E, Gomez I, Grimm G, Lind P (2000) Nuklearmedizinische Vitalitätsdiagnostik in der Kardiologie: Myokardszintigraphie und Cardio-PET. J Kardiol 7:120-123.
43. Albrecht A (2012) Die Kardio-CT ist der invasiven Diagnostik der KHK überlegen – Contra. Dtsch Med Wochenschr 137:1915.
44. Gohlke H: Länger leben durch Mittelmeerküche – Traum oder Wirklichkeit? In: Deutsche Herzstiftung: Medikamente, Stents, Bypass. Therapie der koronaren Herzkrankheit. Deutsche Herzstiftung, Frankfurt am Main, 2007, S. 58-63.
45. Vöhringer M, Sechtem U (2012) Stabile Angina Pectoris: wann Revaskularisation und wann Medikament? Aktuel Kardiol 1:30-37.
46. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, Just H, Fox KA, Pocock SJ, Clayton TC, Motro M, Parker JD, Bourassa MG, Dart AM, Hildebrandt P, Hjalmarsen A, Kragten JA, Molhoek GP, Otterstad JE, Seabra-Gomes R, Soler-Soler J, Weber S (2004) Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. Lancet 364:849-57.
47. Steinberg T, Löllgen H: Durchführung der Ergometrie: Indikationen, Kontraindikationen, Abbruchkriterien. In: Löllgen H, Erdmann E, Gitt A (Hrsg): Ergometrie Belastungsuntersuchungen in Klinik und Praxis. Springer, Heidelberg, 2010, S. 51-58.
48. Löllgen H: Allgemeine Aspekte der Ergometrie. In: Löllgen H, Erdmann E, Gitt A (Hrsg): Ergometrie Belastungsuntersuchungen in Klinik und Praxis. Springer, Heidelberg, 2010, S. 21-27.
49. Buck T, Breithardt OA, Faber L, Fehske W, Flachskampf FA, Franke A, Hagendorff A, Hoffmann R, Kruck I, Kücherer H, Menzel T, Pethig K, Tiemann

- K, Voigt JU, Weidemann F, Nixdorff U (2009) Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie. Clin Res Cardiol 4:3-51.
50. Breithardt OA, Flachskampf FA (2008) Die Echokardiographie: Beurteilung der globalen systolischen linksventrikulären Funktion. Dtsch Med Wochenschr 133:650-653.
 51. Flachskampf FA, Hagendorff A (2010) Der Ischämienachweis ist der Angelpunkt der Diagnostik. Dtsch Arztebl 107(34-35):C1423-1425.
 52. Silber S (1984) Stellenwert des Belastungs-EKGs. Diagnostik 17:16-23.
 53. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, Greenland P, Grundy SM, Hachamovitch R, Pohost GM, Shaw LJ, Winters Jr WL, Forrester JS, Douglas PS, Faxon DP, Fisher JD, Gregoratus G, Hochman JS, Hutter AM, Kaul S, O'Rourke RA, Weintraub WS, Winters WL, Wolk MJ (2000) American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus Document on Electron-Beam Computed Tomography for the Diagnosis and Prognosis of Coronary Artery Disease. Circulation 102:126–140.
 54. Detry JM, Kapita BM, Cosyns J, Sottiaux B, Brasseur LA, Rousseau MF (1977) Diagnostic Value of History and Maximal Exercise Electrocardiography in Men and Women Suspected of Coronary Heart Disease. Circulation 56:756-761.
 55. Hoberg E, Kunze B, König J, Kabel Y, Kübler W (1991) Nicht-invasive Diagnostik der koronaren Herzkrankheit bei Frauen. Belastungs-EKG oder ST-Strecken-Analyse im Langzeit-EKG? Dtsch Med Wochenschr 116:441-446.
 56. Michaelides AP, Psomadaki ZD, Dilaveris PE, Richter DJ, Andrikopoulos GK, Aggeli KD, Stefanadis CI, Toutouzas PK (1999) Improved Detection of Coronary Artery Disease by Exercise Electrocardiography with the use of right precordial leads. N Engl J Med 340:340-345.
 57. Osterspey A, Hilger HH (1989) Stellenwert der nicht-invasiven Diagnostik der koronaren Herzkrankheit. Dtsch Med Wochenschr 114:633-636.
 58. Cerqueira MD (1995) Diagnostic Testing Strategies for Coronary Artery Disease: Special Issues Related to Gender. Am J Cardiol 75:52-60.
 59. Bruce RA, McDonough JR (1969) Stress testing in screening for cardiovascular disease. Bull N Y Acad Med 45:1288-1305.
 60. Elamin MS, Mary DASG, Smith DR, Linden RJ (1980) Prediction of severity of coronary artery disease using slope of submaximal ST segment/heart rate relationship. Cardiovasc Res 14:681-691.
 61. Detrano R, Salcedo E, Passalacqua M, Friis R (1986) Exercise electrocardiographic variables: a critical appraisal. J Am Coll Cardiol 8:836-47.

62. Kligfield P, Ameisen O, Okin PM (1989) Heart rate adjustment of ST segment depression for improved detection of coronary artery disease. *Circulation* 79:245-255.
63. Okin PM, Ameisen O, Kligfield P (1989) Recovery-phase patterns of ST-segment depression in the heart rate domain. Identification of coronary artery disease by the Rate-recovery loop. *Circulation* 80:553-541.
64. Okin PM, Bergman G, Kligfield P (1991) Effect of ST Segment Measurement Point on Performance of Standard and Heart Rate-Adjusted ST Segment Criteria for the Identification of Coronary Artery Disease. *Circulation* 84:57-66.
65. Viik J, Lehtinen R, Turjanmaa V, Niemelä K, Malmivuo J (1997) The effect of lead selection on traditional and heart rate-adjusted ST segment analysis in the detection of coronary artery disease during exercise testing. *Am Heart J* 134:488-494.
66. Viik J, Lehtinen R, Malmivuo J (1999) Detection of Coronary Artery Disease Using Maximum Value of ST/HR Hysteresis Over Different Number of Leads. *J Electrocardiol* 32:70-75.
67. Lehtinen R (1999) ST/HR Hysteresis Exercise and Recovery Phase ST Depression/Heart Rate Analysis of the Exercise ECG. *J Electrocardiol* 32:198-204.
68. Herpin D, Ferrandis J, Couderq C, Gaudeau B, Ragot S, Gigon S, Demange J (1996) Usefulness of a quantitative analysis of the recovery phase patterns of the ST-segment depression in the diagnosis of coronary artery disease. *Am J Med* 101:592-598.
69. Kronander H, Fischer-Colbrie W, Nowak J, Brodin LA, Elmquist H (2005) Improved capacity of exercise electrocardiography in the detection of coronary artery disease by focusing on diagnostic variables during the early recovery phase. *J Electrocardiol* 38:130-138.
70. Kronander H, Fischer-Colbrie W, Nowak J, Brodin LA, Elmquist H (2008) Exercise electrocardiography for diagnosis of coronary artery disease: impact of sampling rate on the diagnostic performance of ST/HR-loop based on data from early recovery phase. *Clin Physiol Funct Imaging* 28:96-100.
71. Kronander H, Hammar N, Fischer-Colbrie W, Nowak J, Brodin LA, Elmquist H (2011) Analysis of ST/HR hysteresis improves long-term prognostic value of exercise ECG test. *Int J Cardiol* 148:64-69.
72. Zimarino M, Barnabei L, Madonna R, Palmieri G, Radico F, Tataschiere A, Bellisarii FI, Perrucci GM, Corazzini A, De Caterina R (2013) A comparison of the diagnostic performance of the ST/HR hysteresis with cardiopulmonary stress testing parameters in detecting exercise-induced myocardial ischemia. *Int J Cardiol* 168:1274-1279.

8. Thesen

1. Die Ergebnisse der konventionellen ST-Streckenanalyse weisen auf den umstrittenen diagnostischen Wert des Belastungs-EKGs hin.
2. Die vorliegenden Resultate der konventionellen ST-Streckenanalyse bestätigen die insbesondere bei Frauen bekannte Problematik falsch positiver Befunde.
3. Die ST-/HR-Hystereseauswertung zeigte in vorhergehenden Arbeiten bezüglich der Identifikation von Patienten mit einer relevanten belastungsabhängigen Koronarinsuffizienz eine höhere Sensitivität im Vergleich zur konventionellen ST-Streckenanalyse.
4. Die zusätzliche Auswertung der ST-/HR-Hysterese zur konventionellen ST-Streckenanalyse identifizierte hierbei einen höheren Anteil an Patienten mit einer relevanten belastungsabhängigen Koronarinsuffizienz.
5. Die Resultate der ST-/HR-Hystereseanalyse bestätigen den in der Literatur beschriebenen höchsten diagnostischen Wert der linkspräkordialen Ableitungen.
6. Die vorrangige Bedeutung der ST-/HR-Hysterese konnte anhand der vorliegenden Resultate nicht nachvollzogen werden.
7. Die in bisherigen Studien publizierte diagnostische Unsicherheit der Ableitungen aVL und V1 spiegelt sich in den vorliegenden Ergebnissen der ST-/HR-Hystereseauswertung wider.
8. Basierend auf den vorliegenden Resultaten ist die Wertigkeit der ST-/HR-Hysterese hinsichtlich des Vorliegens einer KHK im Vergleich zur konventionellen ST-Streckenanalyse nicht höher einzuschätzen.
9. Die ST-/HR-Hystereseanalyse lässt sich nur mit erhöhtem technischen und personellen Aufwand durchführen.

9. Anhang

Patienteninformation

Prospektive Studie zur Diagnostik einer relevanten Durchblutungsstörung des Herzens mittels Belastungs-Untersuchungen

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Ihr behandelnder Arzt hat Ihnen empfohlen, eine Belastungs-Untersuchung (Belastungs-EKG/Spiroergometrie/Stressechokardiographie) durchführen zu lassen, da bei Ihnen ein Risiko für eine relevante Durchblutungsstörung des Herzmuskels besteht. Häufig kann eine Durchblutungsstörung des Herzens nur unter körperlicher Belastung nachgewiesen werden. Seit Jahren werden die EKG-Veränderungen während dieser Untersuchung mittels einer standardisierten Methode ausgewertet. Dieses Verfahren zeigt zwar im Regelfall eine schlechte Durchblutung des Herzens unter Belastung an, aber kann insbesondere bei Frauen falsch positive Befunde ergeben.

Um dieses Verfahren zu verbessern, wollen wir in dieser Studie nachweisen, ob durch eine einfache Veränderung der Auswertung der EKG-Veränderungen der Nachweis einer Durchblutungsstörung mit höherer Wahrscheinlichkeit möglich ist.

Für Sie als Patient bzw. Studienteilnehmer wird sich bei der Durchführung der Belastungs-Untersuchung nichts ändern. Der Ablauf der Untersuchung unterscheidet sich nicht von einem Belastungs-EKG außerhalb dieser Studie, entspricht also den Standards unserer Klinik.

Studienablauf

Wir möchten die Daten aller Patienten analysieren, bei denen in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III im Zeitraum von 12 Monaten eine Belastungsuntersuchung (Fahrradergometrie, Fahrradspiroergometrie und Stressechokardiographie) durchgeführt wird. Die Ergebnisse der genannten Methoden werden mit den Resultaten der Herzkatheteruntersuchung korreliert, sofern diese notwendig sein sollte.

Nach Erhalt Ihres Einverständnisses werden Ihre Daten in einem Prüfbogen festgehalten. Dieser ist nicht mit Ihrem Namen, sondern lediglich mit einer Kennziffer (Pseudonymisierung) gekennzeichnet. Diese Daten werden also pseudonymisiert in eine Datenbank eingegeben, ausgewertet und für einen Zeitraum von 15 Jahren gespeichert.

Abbildung 14: Patienteninformation (Blatt 1)

Risiken

Durch die Teilnahme an dieser Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Risiken. Die Durchführung der bei Ihnen unabhängig von der Studie notwendigen Belastungs-Untersuchung ist selten mit schwerwiegenden Komplikationen verbunden (Herzrhythmusstörung, hoher Blutdruck, Bewusstlosigkeit, etc.).

Rechte

Die bei dieser Studie erhobenen Daten werden in einem Prüfbogen festgehalten, der nicht mit Ihrem Namen, sondern lediglich mit einer Kennziffer versehen ist. Der Prüfarzt kontrolliert die Daten. Vertreter der zuständigen Überwachungsbehörden erhalten auf Wunsch Einsicht in die Unterlagen. Wir garantieren Ihnen, dass Ihr Name und Ihre Teilnahme sowie alle anderen Informationen streng vertraulich behandelt werden.

Diese Studie wurde von einer Ethikkommission zustimmend bewertet. Die international geltenden Richtlinien für die Durchführung von Studien werden streng eingehalten.

Wenn Sie teilnehmen möchten, geben Sie dazu bitte Ihr schriftliches Einverständnis. Dieses können Sie während der Studie zu jedem Zeitpunkt zurückziehen und Ihre Studienteilnahme beenden. Wann immer Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Prüfarzt.

Namen der Prüfarzte:	Henning Lemm, PD Dr. med. habil. Axel Schlitt
Krankenhausadresse:	Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Halle (Saale), Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg, Ernst Grube-Str. 40, 06120 Halle/Saale
Telefon:	0345 557 0 (Zentrale des Universitätsklinikums: Bei Notfällen jederzeit oder zum Erreichen der Prüfarzte), 0345 557 2178 (Henning Lemm)

Wir wären Ihnen sehr dankbar, wenn Sie an dieser Studie teilnehmen.

Abbildung 15: Patienteninformation (Blatt 2)

Einwilligungserklärung

"Prospektive Studie zur Diagnostik einer relevanten Durchblutungsstörung des Herzens mittels Belastungs-Untersuchungen"

Ich, (Name), wurde umfassend von Herrn/Frau über die "Prospektive Studie zur Diagnostik einer relevanten Durchblutungsstörung des Herzens mittels Belastungs-Untersuchungen" informiert und alle meine Fragen zur Studie wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet. Die Formulare „Probandeninformation“ und „Einwilligungserklärung“ habe ich erhalten.

Ich verstehe meine Rechte und Verantwortlichkeiten als Teilnehmer an dieser Studie und weiß, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen die Teilnahme widerrufen kann, ohne dass mir daraus irgendwelche Nachteile erwachsen. Weiterhin bin ich mit der Erhebung, Speicherung und Auswertung meiner personenbezogenen, pseudonymisierten Daten einverstanden.

Ich erkläre, aus eigenem und freiem Willen teilzunehmen und gewissenhaft mit dem Prüfarzt/ der Prüfarztin und seinen Mitarbeitern zusammenzuarbeiten.

Ort..... Datum.....

Unterschrift der Probandin/ des Probanden

Ort..... Datum.....

Unterschrift des Prüfarztes/ der Prüfarztin, der/die hiermit erklärt, die Studie gemäß dem vorgelegten Protokoll durchzuführen.

.....

Abbildung 16: Einwilligungserklärung

10. Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN:

Name: Tobias Göke
Geburtsdatum: 18.01.1988
Geburtsort: Bonn
Nationalität: deutsch
E-Mail: tobias.goeke@gmail.com

SCHULISCHE BILDUNG UND STUDIUM:

05/2014: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Durchschnittsnote 3,0
2009-2014: Medizinstudium an der Martin-Luther-Universität, Halle (Saale)
06/2009: Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2007-2009: Medizinstudium an der Universität Pécs, Ungarn
1998-2007: Heinrich-Böll-Gymnasium Troisdorf, Abiturdurchschnittsnote 2,0
1994-1998: Gemeinschaftsgrundschule Troisdorf-Eschmar

BERUFLICHE ERFAHRUNGEN:

seit 05/2015: Assistenzarzt Klinik für Innere Medizin (Krankenhaus der Augustinerinnen, Köln)
09/2013 – 01/2014: Praktisches Jahr in der Klinik für Innere Medizin IV des Universitätsklinikums Halle (Saale) (Zentrale Notaufnahme, Hämatologie / Onkologie)
06/2013 – 09/2014: Praktisches Jahr in den chirurgischen Kliniken der Universität zu Köln (Unfallchirurgie, Allgemein- und Viszeralchirurgie, Herz-Thoraxchirurgie)
02/2013 – 06/2013: Praktisches Jahr (Praxis für Allgemeinmedizin, Wettin)
02/2010 – 03/2012: 120 Tage Famulatur
Fachbereich Innere Medizin (Troisdorf, Halle (Saale)), Neurologie (Bonn), Praxis für Augenheilkunde (Troisdorf)

Köln, 06.12.2016

11. Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Es ist mir bekannt, dass ich den Dokortitel nicht führen kann, bevor mir die Promotionsurkunde bzw. eine vorläufige Bescheinigung gemäß § 15 der Promotionsordnung ausgehändigt wurde.

Ort, Datum

Unterschrift

12. Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich erkläre hiermit, dass es keine früheren Promotionsversuche gegeben hat. Die vorliegende Arbeit ist der erste Promotionsversuch, der von mir unternommen wird.

Ort, Datum

Unterschrift

13. Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. habil. Axel Schlitt für die sehr engagierte und zuverlässige Betreuung ganz besonders bedanken.

Ebenso bedanke ich mich ausdrücklich bei Dr. med. Henning Lemm für seinen enormen Zeitaufwand, die Geduld und ständige Bereitschaft. Juliane Lorenz danke ich für die gute Zusammenarbeit und ihre Mühe bei der Patientenrekrutierung.

Weiterhin möchte ich dem gesamten Team der Stationen 2, 7 und 8 des Departments für Innere Medizin sowie der Funktionsabteilung der Klinik für Innere Medizin III herzlich für die angenehme Kooperation danken.

Ein besonderer Dank geht an meinen Bruder Stefan mit Anna und an meine Eltern für die moralische Unterstützung und die aufmunternden Worte.

