

Aus dem Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart
Zentrum für Innere Medizin
Abteilung für Kardiologie

**Langzeit Follow-Up von symptomatischen Patienten mit
nicht-stenosierten Koronararterien –
Bedeutung des Acetylcholin-Tests**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Gardezy, Jenia

2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. P. Ong
2. Berichterstatter: Professor Dr. P. Seizer

Tag der Disputation: 22.11.2019

Meinen lieben Eltern
Mastura und Sayed Hasan Gardezy

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1 Thoraxschmerz	5
1.1.1. Formen und Ätiologie.....	5
1.1.2. Diagnostik.....	6
1.1.3. Therapiekonzepte	7
1.1.4. Prognostische Bedeutung.....	8
1.2. Fragestellung der Arbeit	8
2. Material und Methoden	9
2.1. Das Patientenkollektiv	9
2.2. Der intrakoronare Acetylcholin-Test	11
2.2.1. Acetylcholin	11
2.2.2. Durchführung des ACh-Tests	11
2.2.3. Beurteilung des ACh-Tests	12
2.2.3.1. Pathologischer / positiver ACh-Test.....	12
2.2.3.2. Unauffälliger/ negativer ACh-Test.....	14
2.2.3.3. Ergebnisloser/ nicht beurteilbarer ACh-Test	14
2.3. Die Follow-Up-Studie	14
2.3.1. Auswahlkriterien der Patienten	14
2.3.2. Durchführung der Datenerhebung	14
2.3.3. Erhebungsinstrumente.....	16
2.3.3.1. Patientenfragebogen I: RBK.....	16
2.3.3.2. Fragebogen II: Seattle Angina Questionnaire (SAQ)	16
2.3.4. Ziel der Follow-Up-Studie	18
2.3.5. Angewandte statistische Verfahren.....	19
3. Ergebnisse	20
3.1 Ergebnisse der initialen Studie von 2007 bis 2010	20
3.2. Ergebnisse des Follow-Up	22

3.3.	Vergleich von Patienten aller vier Gruppen	24
3.3.1.	Primäre Endpunkte	24
3.3.1.1.	Tod.....	24
3.3.1.2.	Kardialer Tod.....	25
3.3.1.3.	Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	26
3.3.1.4.	Prädiktoren für den Outcome.....	26
3.3.2.	Sekundäre Endpunkte	27
3.3.2.1.	Dyspnoe	28
3.3.2.2.	Angina Pectoris	29
3.3.2.3.	Erneute Koronarangiographie.....	30
3.3.2.4.	Koronare Revaskularisationsmaßnahmen	31
3.3.2.5.	Apoplex	31
3.3.2.6.	M. Raynaud und Migräne	31
3.3.2.7.	Psychische Probleme	32
3.3.2.8.	Lebensqualität	33
3.3.2.9.	Arzneimittleinnahme	34
3.4.	Vergleich von Patienten mit positivem und negativem ACh-Test.....	35
3.4.1.	Primäre Endpunkte	35
3.4.1.1.	Tod.....	36
3.4.1.2.	Kardialer Tod.....	36
3.4.1.3.	Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	36
3.4.2.	Sekundäre Endpunkte	37
3.4.2.1.	Dyspnoe	37
3.4.2.2.	Angina Pectoris	38
3.4.2.3.	Erneute Koronarangiographie.....	39
3.4.2.4.	Koronare Revaskularisationsmaßnahmen	39
3.4.2.5.	Apoplex	40
3.4.2.6.	M. Raynaud und Migräne	40
3.4.2.7.	Psychische Probleme	40
3.4.2.8.	Lebensqualität	41
3.4.2.9.	Arzneimittleinnahme	42

3.5. Vergleich von Patienten mit epikardialem und mikrovaskulärem Spasmus	43
3.5.1. Primäre Endpunkte	43
3.5.1.1. Tod	43
3.5.1.2. Kardialer Tod	43
3.5.1.3. Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	44
3.5.1.4. Das Kaplan-Meier-Verfahren	44
3.5.2. Sekundäre Endpunkte	45
3.5.2.1. Dyspnoe	46
3.5.2.2. Angina Pectoris	47
3.5.2.3. Erneute Koronarangiographie	48
3.5.2.4. Koronare Revaskularisationsmaßnahmen	48
3.5.2.5. Apoplex	48
3.5.2.6. Das Kaplan-Meier-Verfahren	49
3.5.2.7. M. Raynaud und Migräne	49
3.5.2.8. Psychische Probleme	50
3.5.2.9. Lebensqualität	51
3.5.2.10. Arzneimitteleinnahme	51
4. Diskussion	53
4.1. Pathologischer/ positiver ACh-Test	53
4.2. Funktionsstörung der Koronargefäße	54
4.3. Prognose von Patienten mit pathologischem ACh-Test bezüglich primärer Endpunkte	55
4.4. Prognose von Patienten mit epikardialem und mikrovaskulärem Spasmus bezüglich primärer Endpunkte	57
4.5. Prognose von Patienten mit pathologischem ACh-Test bezüglich sekundärer Endpunkte	61
4.5.1. Persistierende AP, erneute Koronarangiographie Revaskularisationsmaßnahmen	61
4.5.2. Apoplex	63

4.5.3. Morbus Raynaud und Migräne.....	64
4.5.4. Psychische Probleme	66
4.5.5. Lebensqualität	67
4.6. Limitationen der Studie und Forschungsausblick	69
5. Zusammenfassung	70
6. Verzeichnisse.....	73
6.1. Abkürzungsverzeichnis	73
6.2. Abbildungsverzeichnis	74
6.3. Tabellenverzeichnis	75
6.4. Literaturverzeichnis	76
7. Erklärung zum Eigenanteil.....	88
8. Anhang.....	89
8.1. Patientenfragebogen I: RBK.....	89
8.2. Patientenfragebogen II: Seattle Angina Questionnaire	92
9. Danksagung.....	95

1. Einleitung

Leonardo Da Vinci hat im 16. Jahrhundert erstmals die Anatomie der Koronararterien beschrieben [1]. Mitte des 20. Jahrhunderts gelang es Mason Sones nach einer Vorperiode nichtselektiver Herzkatheteruntersuchungen die selektive Darstellung dieser Gefäße über die A. brachialis [2]. Wenige Jahre später führte Melvin P. Judkins die selektive Koronarangiographie über den transfemorale Zugang ein [3]. Inzwischen werden weltweit über 80% aller diagnostischen Herzkatheteruntersuchungen mittels dieser Methoden durchgeführt. Im Jahre 2014 dokumentierte die bundesweite Statistik des AQUA-Instituts 757.024 Koronarangiographien [4]. Als Hauptindikation für die Herzkatheteruntersuchung wurde der Verdacht auf eine stenosierende koronare Herzkrankheit (KHK) beschrieben.

1.1 Thoraxschmerz

1.1.1. Formen und Ätiologie

Das Leitsymptom der KHK ist der hauptsächlich retrosternal lokalisierte Schmerz, der in den linken Arm oder in die linke Schulter austrahlen kann [5]. Er wird bei Belastung jeglicher Art (physisch, psychisch) ausgelöst und klingt nach Nitroglycerin-Einnahme sowie durch Ruhe wieder ab [6]. In diesem Fall spricht man von stabiler und typischer Angina pectoris (AP) [6].

Die instabile AP ist eine zum ersten Mal aufgetretene AP [5]. Zudem wird bei zunehmender Dauer, Schwere und Häufigkeit der AP-Anfälle von instabiler AP gesprochen [5]. Der atypische Thoraxschmerz, der sich eher bei Frauen manifestiert, strahlt in den rechten Arm, zum Kiefer und Epigastrium aus [7]. Er kann Stunden dauern und ist nicht mit Belastung assoziiert [7]. Darüber hinaus existieren Sonderformen der AP, wie Walking through-Angina, Angina nocturna [5] sowie Prinzmetal-Angina [8]. Mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz von AP bei Frauen von 0,1-1% im Alter von 45-54 Jahren auf 10-15% im Alter von 65-74 Jahren und bei Männern von 2-5% im Alter von 45-54 Jahren auf 10-20% im Alter von 65-74 Jahren [9].

Die häufigste Ursache von Thoraxschmerz / AP ist die reversible Myokardischämie, die sowohl strukturell als auch funktionell bedingt sein kann [10]. Die Funktionsstörung liegt entweder auf der Ebene der epikardialen Gefäße (vasospastische AP) oder der koronaren Mikrozirkulation (mikrovaskuläre AP) [11]. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind nicht vollständig durchschaut. Als Ursachen werden kardiovaskuläre Risikofaktoren [12-13], chronische Inflammation [14], Östrogenmangel bei Frauen [15] sowie genetische Komponenten [16] in Betracht gezogen.

Die extrakardialen Ursachen des Thoraxschmerzens sind jedoch auch nicht außer Acht zu lassen. Einige Beispiele sollen hier erwähnt sein: Aortendissektion, Lungenembolie, Pneumothorax, muskuloskeletale Erkrankungen sowie die gastroösophageale Refluxkrankheit.

1.1.2. Diagnostik

Obwohl der Thoraxschmerz das Leitsymptom der KHK darstellt, zeigen etwa 50% der Patienten, die bei Verdacht auf eine stenosierende KHK koronarangiographiert werden keine relevanten Stenosen dieser Gefäße [11]. Trotz fehlender Koronarstenosen kann als Beschwerdeursache ein Missverhältnis zwischen myokardialem Sauerstoffbedarf und -angebot vorliegen. Dafür wird eine Funktionsstörung der Koronargefäße verantwortlich gemacht, die sowohl die epikardialen Arterien als auch die Mikrozirkulation betreffen kann [11]. Klinisch manifestiert sich ein epikardialer Spasmus als Ruhe-AP, die vor allem nachts und in den frühen Morgenstunden auftritt und gut auf Nitrate anspricht [17]. Patienten mit mikrovaskulärem Spasmus haben oft Belastungs-AP mit oder ohne Dyspnoe, Ruhe-AP kann ebenfalls auftreten [18]. Die Symptome sprechen oft weniger gut auf Nitrate an [18].

Die Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS) entwickelte die Diagnosekriterien für vasospastische [19] sowie mikrovaskuläre [20] Angina. Der mikrovaskuläre Spasmus kann aufgrund der Gefäßgröße (Durchmesser <500 µm) lediglich indirekt nachgewiesen werden [20]. Als nicht invasives Verfahren kommt zum Ausschuss einer stenosierenden KHK eine CT-Koronarangiographie in Frage [20]. Ein Standardkriterium für die

mikrovaskuläre Dysfunktion ist eine reduzierte myokardiale Flussreserve, die mittels PET oder transthorakaler Doppler-Echokardiographie bestimmt werden kann [21-22].

Invasive Techniken zur Darstellung einer mikrovaskulären Dysfunktion sind die Messung der koronaren Flussreserve mittels Doppler-Draht nach Adenosin-Gabe [23] sowie der intrakoronare Provokationstest mit Acetylcholin (ACh) oder Ergonovin [24].

Der epikardiale Spasmus wird ebenfalls mittels intrakoronarer Provokationstests mit ACh oder Ergonovin diagnostiziert [24-25]. Zu den nicht invasiven Methoden gehören Hyperventilationstests mit EKG-Monitoring sowie der intravenöse Ergonovintest mit EKG- und Echokardiographie-Monitoring [17].

1.1.3. Therapiekonzepte

Gemäß den aktuellen Therapieleitlinien der Japanese Circulation Society für Patienten mit epikardialen Spasmus steht an erster Stelle die Lifestyle-Änderung mit Reduktion der kardiovaskulären Risikofaktoren [26]. Als medikamentöse Therapie der ersten Wahl werden Kalziumkanalblocker genannt [26]. Sie wirken nicht nur symptomlindernd, sondern auch prognosebessernd [27]. Zudem werden zur besseren Symptomkontrolle Nitrate sowie Nicorandil mit nitratähnlichen Effekten empfohlen [26]. Weitere zur Verfügung stehende Pharmakotherapien stellen der Rho-Kinase-Inhibitor Fasudil [28], Statine, Cilostazol, Pioglitazone, Magnesium, Östrogenbehandlung bei postmenopausalen Frauen sowie Vitamin C dar [17].

Aufgrund der Heterogenität der zugrunde liegenden Mechanismen bei Patienten mit mikrovaskulärem Spasmus existieren keine einheitlichen Behandlungsempfehlungen [29]. Dennoch werden Maßnahmen zur Reduzierung der kardiovaskulären Risikofaktoren empfohlen, da eine Assoziation dieser mit mikrovaskulärer Dysfunktion bereits beschrieben wurde [13]. Pharmakotherapeutische Ansätze stellen die Behandlung mit ACE-Hemmern [30], Statinen, Kalziumkanalblockern [31], Ranolazin [32-33] sowie Nicorandil [34] dar.

1.1.4. Prognostische Bedeutung

Die ischämische Herzerkrankung stellt die Haupttodesursache weltweit dar [35]. Eine Funktionsstörung auf der Ebene der epikardialen Gefäße sowie der koronaren Mikrozirkulation kann ebenfalls zu einer myokardialen Ischämie bei Patienten ohne relevante KHK führen [36-37]. Die Prognose dieses Patientenkollektivs wird kontrovers diskutiert. Einige Studien der vergangenen Jahre zeigten eine schlechte Prognose bezüglich Mortalität bei dieser Kohorte [38]. Zudem wurden über höhere Raten von kardiovaskulären Ereignissen berichtet [39-42].

Andere Studien wiederum konnten eine günstige Prognose in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse bei diesen Patienten belegen [43-44].

Mehr als ein Viertel aller Patienten mit einer Funktionsstörung der Koronargefäße ohne relevante KHK klagen über persistierende oder rezidivierende pektanginöse Beschwerden [45]. Dies ist assoziiert mit psychischen Problemen, beeinträchtigter körperlicher Aktivität sowie reduzierter Lebensqualität [46]. Zudem stellt die Beschwerdepersistenz eine ökonomische Belastung aufgrund wiederholter Hospitalisationen, Koronarangiographien sowie der Kosten der medikamentösen Behandlung dar [47-48].

1.2. Fragestellung der Arbeit

Etwa 50% der Patienten, die bei Verdacht auf eine stenosierende KHK koronarangiographiert werden, zeigen keine relevanten Stenosen dieser Gefäße [11]. Als Beschwerdeursache kommen epikardiale und mikrovaskuläre Spasmen in Frage, die mittels intrakoronarer Provokationstests mit ACh nachgewiesen werden können [11].

In der vorliegenden Studie wird die Langzeitprognose von Patienten mit pathologischem ACh-Test im Vergleich zu negativ-getesteten Patienten untersucht. Hierbei wurden harte Endpunkte wie Tod, Myokardinfarkt, Apoplex, Stent-Implantation und Bypass-Operationen am Herzen erfasst. Als weiche Endpunkte sind erneute Koronarangiographien sowie persistierende pektanginöse Beschwerden als Indikatoren für die Lebensqualität definiert.

Weitere weiche Endpunkte stellen psychische Probleme sowie Morbus Raynaud und Migräne als Zeichen einer Durchblutungsstörung dar.

Auf diese Weise soll auch die prognostische Aussagekraft des ACh-Tests überprüft werden. Angenommen wird, dass Patienten mit einem pathologischen Test eine höhere Ereignisrate als negativ-getestete Patienten haben.

2. Material und Methoden

2.1. Das Patientenkollektiv

Das Kollektiv umfasste 921 konsekutive Patienten, die zwischen September 2007 und Juni 2010 bei Verdacht auf eine stenosierende KHK koronarangiographiert wurden [49]. Nach Ausschluss einer relevanten stenosierenden KHK (Stenose <50% in der visuellen Beurteilung) erfolgte ein intrakoronarer Provokationstest mit ACh zur Beurteilung einer möglichen Dysfunktion der koronaren Vasomotion. Auf den standardisierten Provokationstest wurde bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, Niereninsuffizienz (Kreatinin > 2,0 mg/dl) und spontan auftretendem Koronarspasmus während der Koronarangiographie verzichtet.

Bei jedem Patienten wurden die Beschwerden (AP in Ruhe, Belastungsangina oder eine Kombination von beiden), die Vorgeschichte bezüglich KHK, Stentimplantation oder Bypassoperation sowie kardiovaskuläre Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus und positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkt oder Apoplex bei den Eltern oder Geschwistern) registriert. Zudem wurde dokumentiert, ob die Patienten zum Zeitpunkt der Herzkatheteruntersuchung Kriterien für ein akutes Koronarsyndrom (STEMI oder NSTEMI) aufwiesen. Darüber hinaus wurden Ergebnisse nicht-invasiver Stresstests für Myokardischämie dokumentiert. Ein positiver Stresstest wurde definiert als transiente ischämische EKG-Veränderung $\geq 0,1$ mV in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Ableitungen 80ms nach dem J-Punkt und das Auftreten von AP während des Tests (Belastungs-EKG).

Bei 74 von 921 Patienten konnte aus logistischen Gründen bzw. bei fehlendem Einverständnis kein ACh-Test durchgeführt werden. Die verbliebenen 847 Teilnehmer erhielten im Anschluss der diagnostischen Koronarangiographie einen intrakoronaren Provokationstest mit ACh. 117 Patienten (13,8%) zeigten einen unauffälligen Test. Das bedeutet, dass sie weder Symptome, noch EKG-Veränderungen oder einen epikardialen Spasmus zeigten. Bei 242 Patienten (28,6%) konnte der Test nicht eindeutig beurteilt werden. 87 Patienten (10,3%) klagten nur über pektanginösen Beschwerden, 81 Patienten (9,6%) wiesen lediglich EKG-Veränderungen und 74 Patienten (8,7%) einen epikardialen Spasmus auf. Bei den letzteren kam es in 40 Fällen (4,7%) zwar zu EKG-Veränderungen jedoch zu keinen Beschwerden, ein Patient (0,1%) wurde symptomatisch ohne EKG-Veränderungen und 33 weitere (3,9%) zeigten weder Symptome noch EKG-Veränderungen.

Bei 488 Studienteilnehmern (57,6%) konnte ein pathologischer ACh-Test demonstriert werden. 283 (33,4%) von ihnen wiesen einen epikardialen Spasmus auf. In 205 (24,2%) Fällen wurde ein mikrovaskulärer Spasmus dokumentiert.

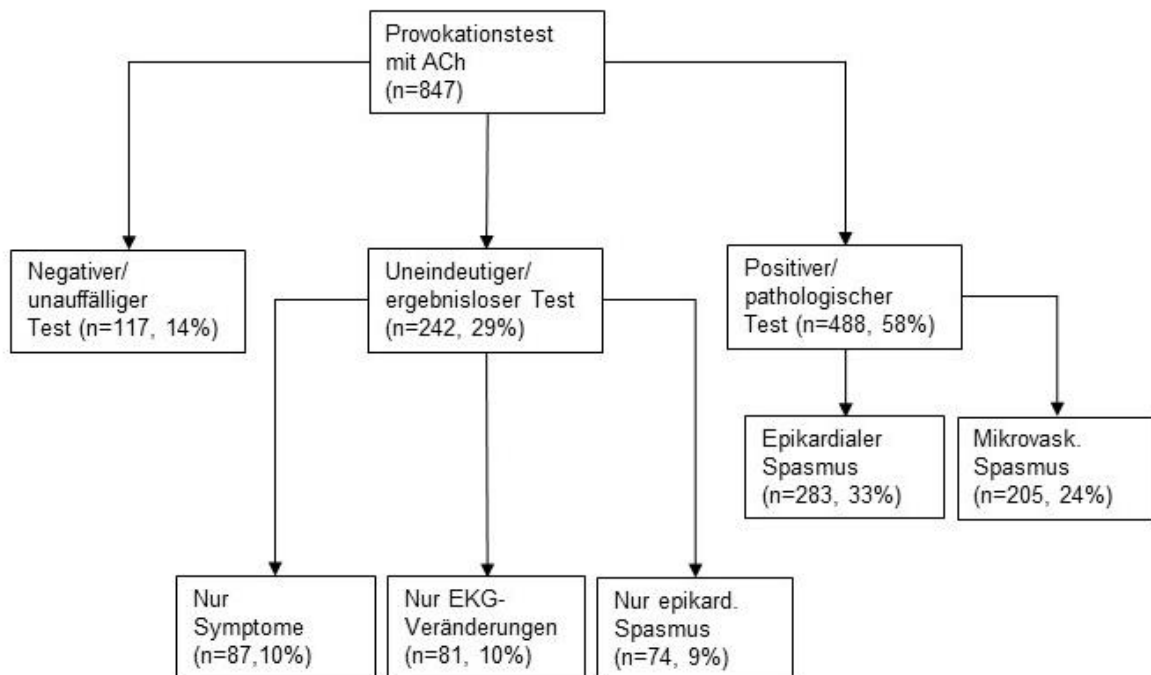


Abb. 1. Einteilung der Patienten nach intrakoronarem Provokationstest mit ACh

2.2. Der intrakoronare Acetylcholin-Test

2.2.1. Acetylcholin

Acetylcholin ist ein Aminosäurederivat und wird präsynaptisch in den terminalen Endigungen von Axonen durch das cytoplasmatische Enzym Cholinacetyltransferase aus Cholin und Acetyl-Coenzym A gebildet [50]. Als Transmitter des parasympathischen Nervensystems wirkt ACh über nikotinische und muskarinische Rezeptoren, benannt nach ihren spezifischen Agonisten [50-51].

Muskarinische ACh-Rezeptoren spielen eine wichtige Rolle bei der vaskulären Homöostase [52]. Die Aktivierung des muskarinischen ACh-Rezeptors am Gefäßendothel führt über Stickstoffmonoxid zur Vasodilatation [53-54]. Die Aktivierung des Rezeptors an glatter Muskulatur des Gefäßes jedoch verursacht eine Vasokonstriktion [55]. Das Ergebnis der intrakoronaren ACh-Applikation ist entweder eine Vasodilatation oder -konstriktion [56]. Dies hängt von der Endothelfunktion und der Reaktion der glatten Muskelzellen ab [56].

2.2.2. Durchführung des ACh-Tests

Bei Verdacht auf eine KHK erhielten die Patienten eine diagnostische Koronarangiographie hauptsächlich über die A. femoralis in Seldinger-Technik. Anschließend erfolgte bei einer Lumenverengung der Koronararterien <50% ein standardisierter intrakoronarer Provokationstest mit ACh (Miochol-E, Dr. G. Mann, chem. Pharm. Fabrik GmbH, Berlin, Deutschland). Zur Ermittlung der Lumenverengung während der ACh-Testung wurde das QCA-CMS-Programm (Version 6.0, Leiden, Niederland) eingesetzt. Die Software ermöglicht durch die quantitative Koronaranalyse eine objektive Beurteilung der Koronarstenosen.

48 Stunden vor der Koronarangiographie wurden antianginöse und vasodilatierende Medikamente wie Betablocker, Calciumkanalblocker und Nitrate abgesetzt. Die Nutzung von Nitroglycerinspray sublingual war jederzeit möglich. Sie wurde jedoch von keinem Patienten weniger als vier Stunden vor der Untersuchung benötigt [49].

Die ACh-Dosis wurde von der ENCORE I Study abgeleitet [57]. In aufsteigender Dosierung von 2, 20, 100 und 200 µg wurde ACh über den Angiographiekatheter

in einem Zeitraum von drei Minuten in die linke Koronararterie injiziert. Nach der Katheterspülung mit physiologischer Kochsalzlösung wurde erneut koronarangiographiert. Patienten, die asymptomatisch blieben, keine epikardiale Gefäßverengung oder ST-Streckenveränderungen im EKG zeigten, erhielten eine zusätzliche Injektion von 80 µg ACh über drei Minuten in die rechte Koronararterie [11]. Ischämische EKG-Veränderungen wurden definiert als transiente ST-Streckensenkung oder -hebung $\geq 0,1$ mV in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Ableitungen.

Am Ende der Koronarangiographie wurde 0,2mg Nitroglycerin (Perlinganit, Schwarz Pharma, Monheim, Deutschland) in die rechte und linke Koronararterie injiziert [11,36]. Dasselbe erfolgte bei Vasokonstriktion oder bei Auftreten von pektanginösen Beschwerden. Während der gesamten Untersuchung wurde die Herzfrequenz und der Blutdruck überwacht. Zudem wurde durchgehend ein 12-Kanal-EKG registriert.

2.2.3. Beurteilung des ACh-Tests

Das Ergebnis des ACh-Tests wurde als positiv (pathologisch), negativ (unauffällig) und nichtbeurteilbar (ergebnislos) bewertet.

2.2.3.1. Pathologischer / positiver ACh-Test

Epikardialer Spasmus:

Der epikardiale Spasmus wurde beschrieben als eine Lumenreduktion epikardialer Gefäße $\geq 75\%$ im Vergleich zum relaxierten Gefäßzustand nach intrakoronarer Nitroglycerin Injektion [36]. Der Test galt als positiv, wenn gleichzeitig pektanginöse Beschwerden geäußert und ischämische EKG-Veränderungen registriert wurden. Diese wurden definiert als ST-Streckenhebung oder -senkung von $\geq 0,1$ mV in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Ableitungen.

Der epikardiale Spasmus wurde je nach Typ in einen fokalen oder diffusen Spasmus unterteilt. Der fokale Spasmus wurde definiert als eine Gefäßverengung in einem isolierten Koronarsegment. Der diffuse Spasmus wurde festgelegt als eine Lumenverengung in zwei oder mehr benachbarten

Koronarsegmenten. Die Einteilung der Koronarsegmente erfolgte nach dem 15-Segment-Modell der American Heart Association, wobei die rechte Koronararterie die Segmente 1-4 und die linke Koronararterie die Segmente 5-15 darstellen [58].

Zudem wurde je nach Lokalisation zwischen einem proximalen, mittleren und distalen Spasmus unterschieden. Wobei als proximaler Spasmus eine Vasokonstriktion in Segmenten 1,5,6 oder 11, als mittlerer eine Verengung in Segmenten 2,3 oder 7 sowie als distaler Spasmus eine Verengung in Segmenten 4,8,9,10,12,13,14 oder 15 definiert wurde [58].

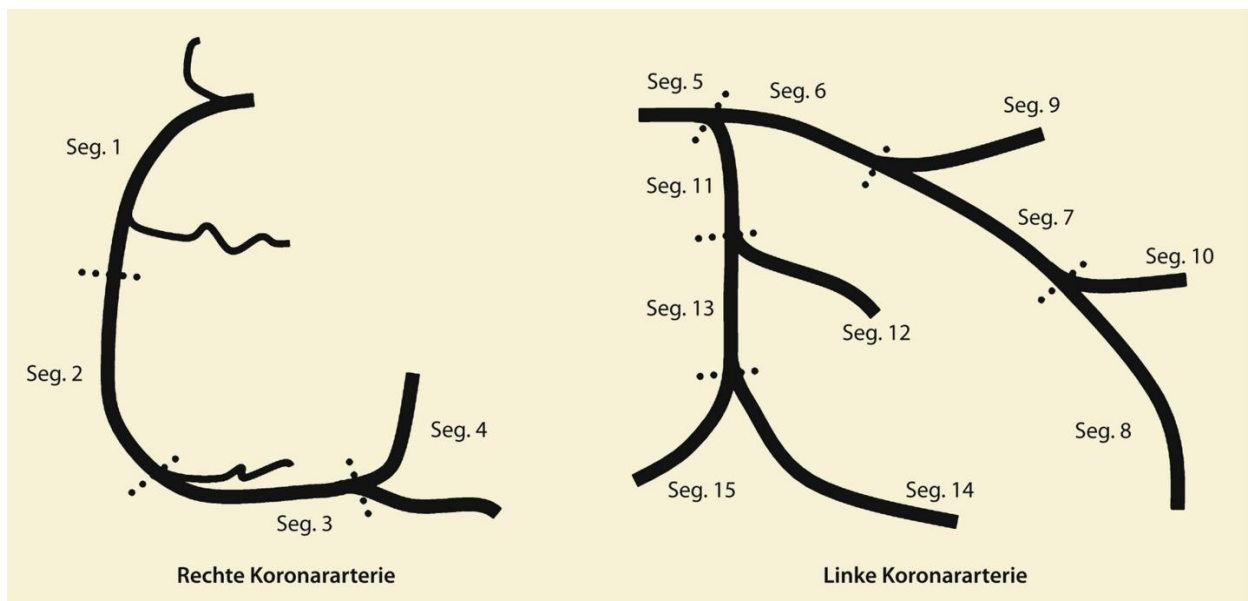


Abb. 2. Das 15-Segment-Modell der American Heart Association (Einteilung der Koronarsegmente, AHA 1975) [58]

Mikrovaskulärer Spasmus:

Der mikrovaskuläre Spasmus wurde diagnostiziert bei gleichzeitigem Auftreten von AP und ischämischen ST-Segmentveränderungen im EKG (ST-Streckenhebung oder -senkung von $\geq 0,1$ mV in mindestens zwei aufeinander folgenden Ableitungen) ohne Registrierung einer epikardialen Gefäßverengung $\geq 75\%$ im Vergleich zum relaxierten Gefäßzustand nach intrakoronarer Nitroglycerin Injektion [59].

2.2.3.2. Unauffälliger/ negativer ACh-Test

Der intrakoronare ACh-Test wurde als negativ definiert, wenn der Patient keine pektanginösen Beschwerden äußerte und keine ischämischen EKG-Veränderungen oder epikardialen Gefäßverengungen registriert wurden.

2.2.3.3. Ergebnisloser/ nicht beurteilbarer ACh-Test

Der ACh-Test wurde als nicht beurteilbar definiert bei Reproduktion von pektanginösen Beschwerden ohne EKG-Veränderungen oder Registrierung von EKG-Veränderungen ohne Reproduktion von AP. Nicht beurteilbar war der Test außerdem bei $\geq 75\%$ Vasokonstriktion der epikardialen Gefäße mit EKG-Veränderungen ohne AP.

2.3. Die Follow-Up-Studie:

2.3.1. Auswahlkriterien der Patienten

Patienten, die zwischen September 2007 und Juni 2010 bei Verdacht auf Myokardischämie koronarangiographiert wurden und nach Ausschluss einer stenosierenden KHK (Stenose $< 50\%$) einen intrakoronaren Provokationstest mit ACh erhielten, bildeten die Patientenpopulation für die vorliegende Follow-Up-Studie [49].

Das Patientenkollektiv wurde je nach Ergebnis des ACh-Tests in vier Gruppen unterteilt. Die ersten beiden Gruppen waren Patienten mit einem pathologischen ACh-Test (488 Patienten, 57,6%), Gruppe 1 mit epikardialem (283 Patienten, 33,4%), Gruppe 2 mit mikrovaskulärem Spasmus (205 Patienten, 24,2%). Die dritte Gruppe bildeten Patienten mit einem unauffälligen Provokationstest (117 Patienten, 13,8%). Während die letzte Gruppe einen nicht-beurteilbaren Befund aufwies (242 Patienten, 28,6%).

2.3.2. Durchführung der Datenerhebung

Die Patientendaten wurden zwischen Dezember 2015 und April 2017 erhoben. Als Erhebungsinstrument dienten zwei Fragebögen. Der standardisierte Patientenfragenbogen der kardiologischen Abteilung des Robert-Bosch-

Krankenhauses sowie die deutsche Version des Seattle Angina Questionnaire (SAQ).

Zu Beginn der Studie wurden alle potentiellen Teilnehmer angeschrieben und über den Ablauf und den Studienzielen informiert. Gleichzeitig erhielten sie eine Einverständniserklärung für die Teilnahme. Nach der schriftlichen Einverständniserklärung bekamen sie die Fragebögen zugeschickt. Bei fehlender Antwort wurden die Patienten telefonisch kontaktiert. Somit wurde ein Teil der Fragebögen durch Telefoninterviews ausgefüllt. Bei Patienten, die auch telefonisch nicht erreicht werden konnten, wurden die Haus- und Fachärzte kontaktiert. Auf diesem Wege konnten teilweise neue Kontaktdaten ermittelt und die Teilnehmer erneut angeschrieben bzw. angerufen werden. Fehlende Daten oder Unklarheiten in den zurückgesendeten Fragebögen wurden ebenfalls telefonisch ergänzt bzw. aufgeklärt.

Alle Ereignisse nach der diagnostischen Koronarangiographie, die in den Fragebögen von Patienten angegeben wurden, wurden durch Berichte in Form von Herzkatheter-Befunden, Bypass-OP-Befunden und Entlassungsbriefen belegt. Die Befunde und Briefe wurden entweder direkt in behandelnden Kliniken erfragt oder konnten über Haus- und Fachärzte organisiert werden. Ereignisse, die im Robert-Bosch-Krankenhaus stattfanden und behandelt wurden, konnten aus dem klinikinternen Patienteninformationssystem erfasst werden.

Ferner wurden im Patienteninformationssystem des Hauses bereits verstorbene Patienten ermittelt. Bei außerhalb des Hauses verstorbenen Teilnehmern wurde das Sterbedatum und die Todesursache ebenfalls durch Arztbriefe dokumentiert. Bei Zuhause oder im Pflegeheim verstorbenen Patienten wurde dies durch Gespräche mit Angehörigen oder Hausärzten bestätigt.

Für die Durchführung der Studie wurde bei der Landesärztekammer Baden-Württemberg die Zustimmung der Ethik-Kommission mit dem Aktenzeichen F-2016-046 eingeholt.

2.3.3. Erhebungsinstrumente

2.3.3.1. Patientenfragebogen I der kardiologischen Abteilung des Robert-Bosch-Krankenhauses

Der erste Fragebogen (Anhang 1) entstand im Jahre 2007 in der kardiologischen Abteilung des Robert-Bosch-Krankenhauses. Er wurde in drei Teile gegliedert. Der erste Teil erfragte Ereignisse nach der diagnostischen Herzkatheteruntersuchung. Die fünf Ereignisse Herzinfarkt, Bypass-Operation, Stent-Implantation, Schlaganfall und Herzkatheruntersuchung konnten mit ja oder nein beantwortet werden. Zudem wurden das Datum des Ereignisses und der Behandlungsort erfragt.

Der zweite Teil befasste sich mit aktuellen Beschwerden des Patienten. Die beiden ersten erfragten Symptome Luftnot und Brustschmerzen konnten bei starker, leichter, geringer körperlicher Belastung oder in Ruhe angegeben werden, entsprechend den NYHA-Stadien [60-61] bzw. der CCS-Klassifikation der AP [62].

Zudem wurden als Zeichen einer Durchblutungsstörung nach Morbus Raynaud und Migräne gefragt. Neben dem Erkrankungsbeginn wurde die Häufigkeit der Migräneanfälle in der Woche bzw. im Monat erfasst.

Als letztes wurden psychische Probleme erfragt mit Unterteilung in Depression und Angst- bzw. Panikstörung. Alle anderen psychischen Probleme wurden unter sonstige psychische Probleme zusammengefasst.

Der dritte Teil des Fragebogens registrierte den aktuellen Medikamentenplan der Teilnehmer mit Angabe der Dosierung und der Einnahmezeit. Ein besonderes Augenmerk lag hierbei auf Thrombozytenaggregationshemmer wie ASS und Clopidogrel, ACE-Hemmer sowie AT1-Rezeptorantagonisten, Statinen, Calciumkanalblockern, Diuretika, Betablockern, Nitraten und Antidiabetikern.

2.3.3.2 Fragebogen II: Seattle Angina Questionnaire (SAQ)

Das zweite Erhebungsinstrument (Anhang 2) war der im Jahre 1995 von John A. Spertus entwickelte Fragebogen SAQ, der zur Erfassung von physischen und emotionalen Effekten der KHK dient [63-64]. Es handelt sich um ein valides und

zuverlässiges Messinstrument der krankheitsspezifischen Lebensqualität [64-66]. Für die vorliegende Follow-Up-Studie wurde die deutsche Version des SAQ verwendet, die aus elf Fragen besteht. Jeder Antwort wird eine bestimmte Punktzahl zugeordnet, beginnend mit einem Punkt, der die schlechteste körperliche Verfassung, die meisten Beschwerden, die geringste Zufriedenheit sowie die niedrigste Lebensqualität definiert [64]. Dagegen bedeutet die maximal erreichte Punktzahl sechs die beste körperliche Verfassung mit größter Zufriedenheit [64].

Der SAQ wird in fünf Skalen unterteilt. Skala 1 erfasst die körperliche Einschränkung bei täglichen Aktivitäten aufgrund pektanginöser Beschwerden in den vergangenen vier Wochen. Es sind spezielle Tätigkeiten gewählt, um Unterschiede zwischen sozioökonomischen Klassen und Geschlechter gering zu halten. Es gibt sechs Antwortmöglichkeiten, beginnend mit „sehr eingeschränkt“ (ein Punkt) über „ziemlich, mäßig, ein wenig“ bis „überhaupt nicht eingeschränkt“ (fünf Punkte). Für die Antwort „aus anderen Gründen eingeschränkt oder nicht ausgeführt“ wird kein Punkt vergeben.

Skala 2 beschäftigt sich mit der Stabilität der AP Anfälle verglichen mit vor vier Wochen. Es wird erfragt, ob die pektanginösen Beschwerden bei den anstrengendsten Tätigkeiten „viel öfter“ (ein Punkt), „etwas öfter“ (zwei Punkte), „ungefähr gleich oft“ (drei Punkte), „etwas seltener“ (vier Punkte) oder „viel seltener“ (fünf Punkte) auftreten.

Skala 3, bestehend aus zwei Fragen ermittelt die Häufigkeit der AP-Anfälle in den letzten vier Wochen, indem auch die Notwendigkeit der Nitroglycerin Einnahme erfragt wird. Die sechs Antwortmöglichkeiten reichen von „viermal am Tag oder häufiger“ (ein Punkt) bis „nicht in den vergangenen vier Wochen“ (sechs Punkte).

Skala 4, zusammengesetzt aus vier Fragen ermittelt die Zufriedenheit des Patienten mit seiner Behandlung. Als erstes wird nach der Lästigkeit der Medikamenteneinnahme gefragt mit der Antwortmöglichkeit „sehr lästig“ (ein Punkt) bis „überhaupt nicht lästig“ (fünf Punkte). Auch die Antwort „mein Arzt hat mir keine Medikamente verschrieben“ erhält fünf Punkte.

Anschließend wird die Zufriedenheit des Patienten mit den Erläuterungen des Arztes sowie der aktuellen Behandlung erfragt. Die möglichen Antworten

erstrecken sich von „überhaupt nicht überzeugt/zufrieden“ (ein Punkt) bis „vollkommen überzeugt/zufrieden“ (fünf Punkte).

Skala 5 handelt um die Lebensqualität und die Wahrnehmung des Krankheitsbildes durch den Patienten. Die erste Frage bezieht sich auf die Lebensfreude in den letzten vier Wochen. Die Antwort „es hat meine Lebensfreude stark eingeschränkt“ erhält einen Punkt. Während die größte Punktzahl (fünf Punkte) für die Antwort „es hat meine Lebensfreude überhaupt nicht eingeschränkt“ vergeben wird. Dann wird die aktuelle Zufriedenheit mit dem Leben erfragt. Die Antworten reichen wieder von „überhaupt nicht zufrieden“ (ein Punkt) bis „vollkommen zufrieden“ (fünf Punkte). Zuletzt werden die Sorgen über einen Herzinfarkt oder das plötzliche Sterben ermittelt. Mit Mindestpunktzahl (ein Punkt) wird die Antwort „ich denke ununterbrochen daran oder mache mir ununterbrochen Sorgen“ bewertet. Maximale Punktzahl (fünf Punkte) erhält die Antwort „ich denke nie daran oder mache mir nie Sorgen“.

Da jede SAQ-Skala sich mit einer bestimmten Dimension der KHK befasst, wird für jede Skala ein separater Wert zwischen 0 und 100 berechnet. Höhere Skalenwerte bedeuten bessere Leistungsfähigkeit des Patienten [64]. Für die Berechnung wird aus dem arithmetischen Mittel die Zahl eins abgezogen und durch die Skalenspannweite dividiert. Die erhaltene Zahl wird nun mit 100 multipliziert.

2.3.4. Ziel der Follow-Up-Studie

Das Ziel der vorliegenden Studie war die Ermittlung der Langzeitprognose bezüglich primärer und sekundärer Endpunkte bei Patienten mit einer Funktionsstörung der Koronargefäße nach einem Zeitraum von etwa sieben Jahren. Zudem ging es um die Überprüfung der prognostischen Aussagekraft des ACh-Tests.

Für die Follow-Up-Studie wurden folgende primäre Endpunkte festgelegt: nicht-tödlicher Myokardinfarkt sowie Tod, kardialer oder nicht kardialer Genese. Zu den sekundären Endpunkten zählten neben den Symptomen Dyspnoe und AP, eine erneute Koronarangiographie, Revaskularisationsmaßnahmen wie Stentimplantation oder koronare Bypassoperation, Apoplex, psychische

Probleme sowie als Zeichen einer Durchblutungsstörung Morbus Raynaud und Migräne. Weitere sekundäre Endpunkte waren das Ausmaß der körperlichen Einschränkung, die Lebensqualität bezogen auf die Erkrankung und die Zufriedenheit mit der Therapie anhand des SAQs.

2.3.5. Angewandte statistische Verfahren

Alle erfassten Patientendaten wurden in einem Tabellenkalkulationsprogramm (MS Office 2016) eingegeben. Für jeden einzelnen Patienten wurde die Follow-Up-Zeit in Tagen von der initialen Koronarangiographie bis zum Zeitpunkt der Beantwortung der Fragebögen berechnet. Ebenso wurden die Tage von der Herzkatheteruntersuchung bis zum Auftreten eines Ereignisses z. B. Myokardinfarkt oder Tod festgehalten.

Die SAQ-Skalenwerte wurden wie oben beschrieben berechnet und ebenfalls in die Tabelle eingetragen.

Die statistische Analyse erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS Version 16.0, (SPSS Inc., Chicago IL, USA). Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert $< 0,05$ gewertet [67]. Der exakte Test nach Fischer wurde zur Untersuchung der statistischen Wahrscheinlichkeit für kategoriale Variablen angewendet. Der gepaarte zweizeitige Student t-Test wurde für die kontinuierlichen Variablen verwendet [68]. Mit der Kaplan-Meier-Kurve (Überlebenszeitkurve) verglichen wir das kumulative Überleben sowie die kumulative Ereignisfreiheit von Patienten [69]. Der Log-Rang-Test wurde zum Vergleich von Überlebensraten eingesetzt [70]. Mit Hilfe des Cox-Modells identifizierten wir die unabhängigen Prädiktoren für die Gesamtsterblichkeit sowie für den nicht-tödlichen Myokardinfarkt [71].

3. Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der initialen Studie von 2007 bis 2010

Die im Abschnitt 2.1. ausführlich beschriebenen Ergebnisse der initialen Studie werden hier in Kürze zusammengefasst.

Bei 847 in der Studie eingeschlossenen Patienten wurde nach koronarangiographischem Ausschluss einer stenosierenden KHK ein intrakoronarer Provokationstest mit ACh durchgeführt. Während 117 Patienten (13,8%) ein negatives Testergebnis zeigten, konnten bei 242 Patienten (28,6%) das Ergebnis nicht eindeutig beurteilt werden.

Bei 488 Personen (57,6%) dieses Patientenkollektivs wurde ein positiver ACh-Test demonstriert, wobei 283 (33,4%) von ihnen einen epikardialen Spasmus zeigten. Die restlichen 205 (24,2%) Individuen wiesen einen mikrovaskulären Spasmus auf.

Die klinischen Charakteristika aller 847 Patienten werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst [49].

Tab. 1. Klinische Charakteristika aller Teilnehmer der initialen Studie

	Epikard. Spasmus	Mikrovas. Spasmus	Negativer ACh-Test	Uneindeut. ACh-Test	p-Wert
n	283 (33,4%)	205 (24,2%)	117 (13,8%)	242 (28,6%)	
Geschlecht (männlich)	128 (45,2%)	36 (17,6%)	75 (64,1%)	123 (50,8%)	<0,0005
Alter in Jahren	63+/-11	62+/-11	60+/-12	61+/-12	0,025
Bekannte Obstruktive KHK	79 (27,9%)	26 (12,7%)	14 (12,0%)	45 (18,6%)	<0,0005
Patholog. Stresstest	118 (41,7%)	92 (44,9%)	34 (29,1%)	84 (34,7%)	0,103
Hauptsächl. Ruhe-AP	112 (39,6%)	56 (27,3%)	67 (57,3%)	111 (45,9%)	0,0005
Hauptsächl. Belast.-AP	72 (25,4%)	73 (35,6%)	22 (18,8%)	55 (22,7%)	0,003
Belastungs- u Ruhe-AP	82 (29,0%)	72 (35,1%)	22 (18,8%)	62 (25,6%)	0,012
LVEF %	71+/-11	74+/-10	72+/-11	71+/-11	0,010
Arterielle Hypertonie	192 (67,8%)	154 (75,1%)	88 (75,2%)	175 (72,3%)	0,271
Diabetes mellitus	50 (17,7%)	34 (16,6%)	17 (14,5%)	41 (16,9%)	0,912
Hypercho- lesterinämie	167 (59,0%)	108 (52,7%)	64 (54,7%)	121 (50,0%)	0,207
Nikotin- abusus	113 (39,9%)	48 (23,4%)	38 (32,5%)	108 (44,6%)	<0,0005
Pos. FA bzgl. CVRF	168 (59,4%)	108 (52,7%)	53 (45,3%)	117 (48,3%)	0,072

3.2. Ergebnisse des Follow-Up

Ausgehend von insgesamt 847 Patienten mit durchgeführtem ACh-Provokationstest konnten 607 Datensätze erhoben werden. Das entspricht einer Rücklaufquote von 71,7 %. Bei 200 Personen (32,9%) dieses Patientenkollektivs wurde ein epikardialer und bei 158 Individuen (26,0%) ein mikrovaskulärer Spasmus diagnostiziert. Die restlichen Teilnehmer zeigten in 73 Fällen (12,0%) einen negativen sowie in 176 Fällen (29,0%) einen uneindeutigen ACh-Test.

55 (9,1%) von 607 Patienten sind seit der initial durchgeführten Koronarangiographie im Robert-Bosch-Krankenhaus verstorben.

339 Teilnehmer (55,8%) des Gesamtkollektivs waren Frauen. Der Altersdurchschnitt befand sich bei 62+/-11 Jahren.

Bei 111 Patienten (13,1 %) konnten keine Follow-Up-Daten evaluiert werden. Diese Personen konnten weder telefonisch noch postalisch erreicht werden. Eine Kontaktaufnahme mit entsprechenden Haus- und Fachärzten brachte auch keinen Erfolg. 129 Patienten (15,2%) lehnten nach Kontaktaufnahme die Teilnahme an der Studie ab.

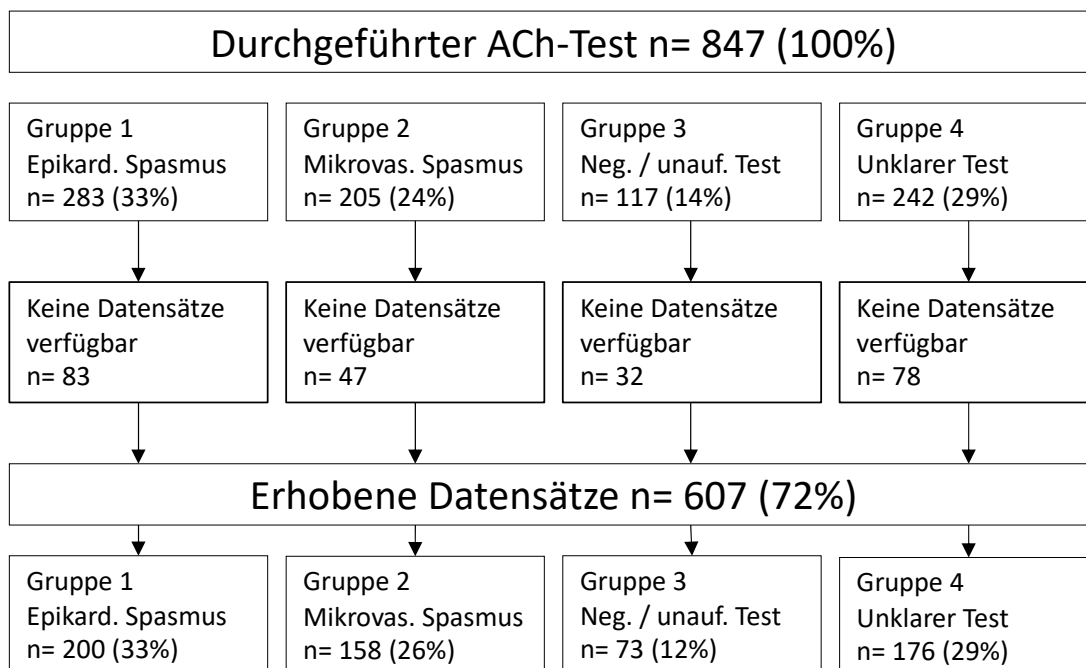


Abb. 3. In die Follow-Up-Studie eingeschlossenes Patientenkollektiv

Tab. 2. Klinische Charakteristika der Follow-Up-Studienteilnehmer

	Epikard. Spasmus	Mikrovas. Spasmus	Negativer ACh-Test	Uneindeut. ACh-Test	p-Wert
n	200 (32,9%)	158 (26,0%)	73 (12,0%)	176 (29,0%)	
Geschlecht (männl., %)	95 (47,5%)	28 (17,7%)	47 (64,4%)	98 (55,7%)	<0,0001
Alter in Jahren	62+/-11	62+/-11	61+/-11	61+/-14	0,697
Bek. Obstruktive KHK	47 (23,5%)	18 (11,4%)	9 (12,3%)	30 (17,0%)	0,016
Patholog. Stresstest	90 (45,0%)	71 (44,9%)	23 (31,5%)	64 (36,4%)	0,086
Hauptsächl. Ruhe-AP	72 (36,0%)	38 (24,1%)	43 (58,9%)	79 (44,9%)	0,0005
Hauptsächl. Belastungs- AP	54 (27,0%)	59 (37,3%)	10 (13,7%)	40 (22,7%)	0,001
Belastungs- u. Ruhe-AP	57 (28,5%)	51 (32,3%)	16 (21,9%)	45 (25,6%)	0,357
LVEF %	71+-10	74+-10	73+-12	70+-12	0,004
Arterielle Hypertonie	136 (68,0%)	117 (74,1%)	56 (76,7%)	124 (70,5%)	0,444
Diabetes mellitus	33 (16,5%)	31 (19,6%)	9 (12,3%)	31 (17,6%)	0,668
Hypercho- lesterinämie	119 (59,5%)	87 (55,1%)	38 (52,1%)	96 (54,5%)	0,715
Nikotin- abusus	75 (37,5%)	39 (24,7%)	20 (27,4%)	80 (45,5%)	<0,0001
Pos. FA bzgl. CVRF	113 (56,5%)	83 (52,5%)	32 (43,8%)	87 (49,4%)	0,258

3.3. Vergleich von Patienten aller vier Gruppen

3.3.1. Primäre Endpunkte

Die bereits erwähnten primären Endpunkte waren ein nicht-tödlicher Myokardinfarkt sowie Tod, kardialer oder nicht kardialer Genese.

Tab. 3. Primäre Endpunkte aller vier Gruppen im Vergleich

	Epikard. Spasmus	Mikrovask. Spasmus	Negativer ACh-Test	Uneindeut. ACh-Test	p-Wert
n	200	158	73	176	
Tod	23 (11,5%)	10 (6,3%)	7 (9,6%)	15 (8,5%)	0,512
Kard. Tod	2 (1,0%)	3 (1,9%)	0	1 (0,6%)	0,521
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	7 (3,5%)	1 (0,6%)	0	0	0,010

3.3.1.1. Tod

Die Verteilung der Todesursachen wird aus Abbildung 4 ersichtlich. Seit der initialen Koronarangiographie sind 55 Patienten (9,1%) verstorben. 46 Individuen (7,6%) verstarben an einer nicht-kardialen Ursache. Für 21 Sterbefälle (3,5%) waren Karzinome verschiedener Organsysteme verantwortlich. Zehn Patienten (1,6%) erlagen ihren pulmonalen sowie drei (0,5%) ihren nephrologischen Erkrankungen. Für 5 Todesfälle (0,8%) waren cerebrale Ursachen verantwortlich, darunter zwei ischämische Insulte. Drei Individuen (0,5%) verstarben infolge eines Sturzereignisses. Zudem gab es je einen Todesfall nach einer Urosepsis sowie nach einem Infekt mit unklarem Fokus und einer dekompensierten Leberzirrhose. Eine Patientin beging Suizid.

Drei Todesursachen (0,5%) konnten nicht eruiert werden.

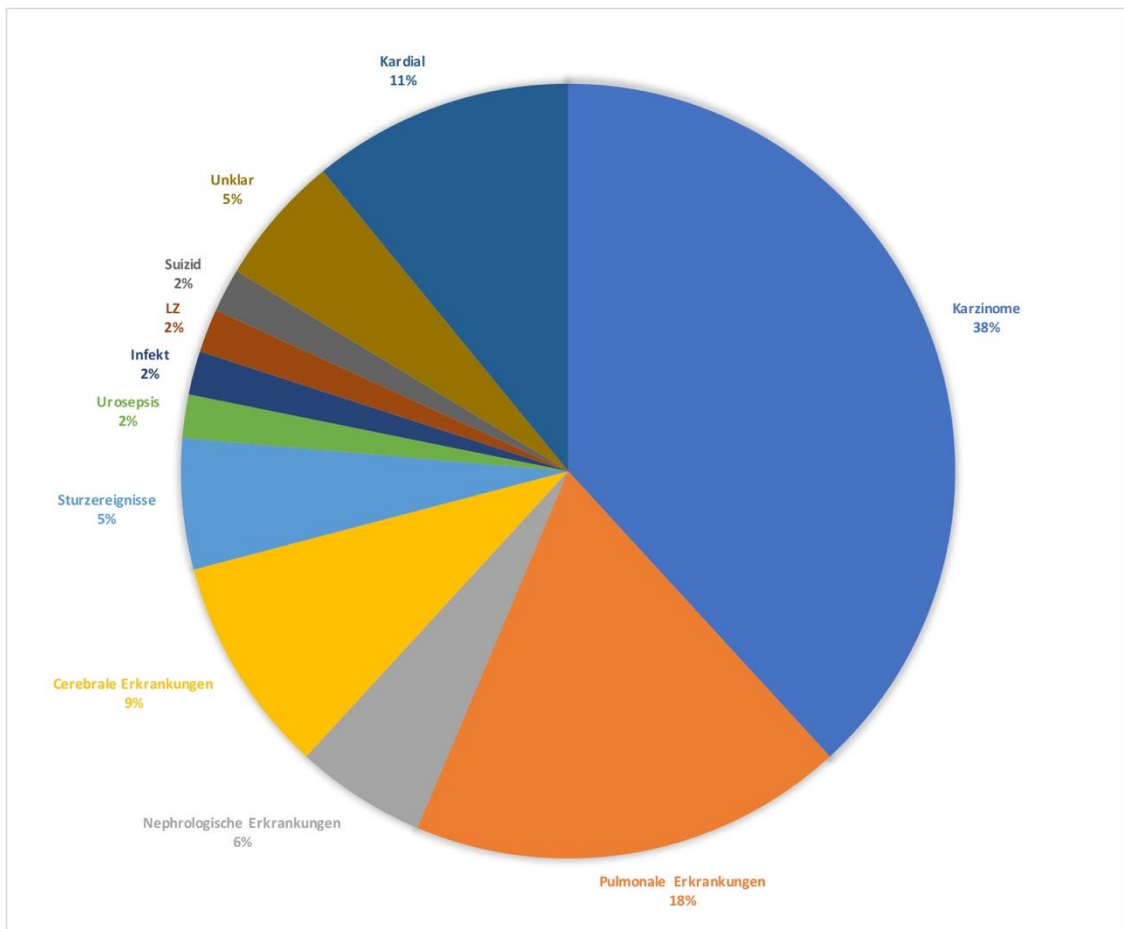


Abb. 4. Verteilung der Todesursachen

3.3.1.2. Kardialer Tod

Sechs Patienten (1%, n=607) verstarben an einer kardialen Ursache. Drei davon aufgrund eines Myokardinfarkts, zwei aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz und ein Patient wegen einer Herzrhythmusstörung. Demnach lag die kardiovaskuläre Mortalität bei 1%. Von diesen sechs Patienten gehörten zwei der Gruppe mit epikardialen und drei Personen der Gruppe mit mikrovaskulärem Spasmus an. Die letzte Person zeigte in der initialen Koronarangiographie einen uneindeutigen ACh-Test (p=0,521).

3.3.1.3. Nicht-tödlicher Myokardinfarkt

Acht Patienten (1,3%) des Gesamtkollektivs erlitten nach der initialen Koronarangiographie einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt.

Signifikant mehr Patienten (3,5%, n=200) gehörten der Gruppe mit epikardialen Spasmus an ($p=0,010$). Bei einer Person (0,6%, n=158) mit mikrovaskulärem Spasmus wurde ebenfalls ein nicht-tödlicher Myokardinfarkt dokumentiert. Unter den Personen mit einem negativen oder unklaren Testergebnis trat in der Nachbeobachtungszeit kein Myokardinfarkt auf.

3.3.1.4. Prädiktoren für das Outcome

Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Verfahren:

Die Überlebenszeitanalyse mit Kaplan-Meier-Verfahren zeigte keinen signifikanten Unterschied bezüglich Gesamtmortalität bei Patienten aller vier Gruppen ($p \text{ log rank}=0,408$). Dies wird durch Abbildung 5 ersichtlich.

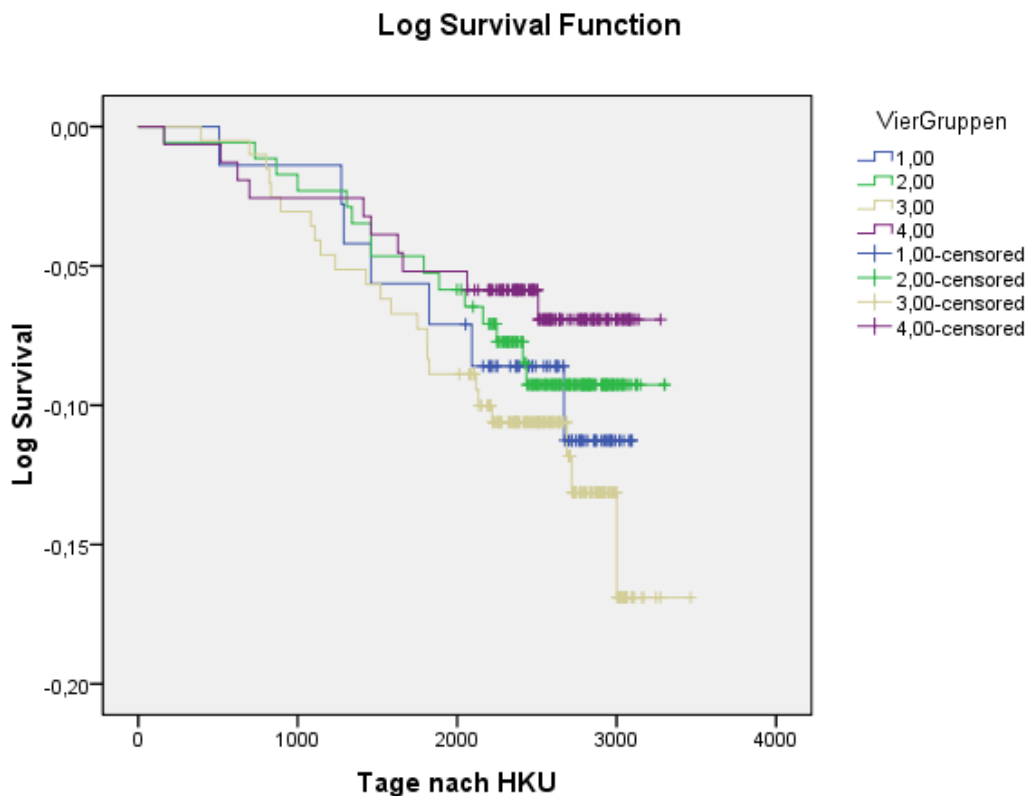


Abb. 5. Die Kaplan-Meier-Kurve (Überlebenszeitkurve) verglich das kumulative Überleben von Patienten aller vier Gruppen und zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,408$, Log-rank-

Test). Blaue Kurve= epikardialer Spasmus, grüne Kurve= mikrovaskulärer Spasmus, gelbe Kurve= uneindeutiges Testergebnis, lila Kurve= negativer ACh-Test

Überlebenszeitanalyse: Cox-Regression:

Nach der Cox-Regressionsanalyse zeigte sich lediglich das Alter als Prädiktor für die Gesamtsterblichkeit ($p=0,0005$). Für nicht-tödlichen Myokardinfarkt stellte sich der epikardiale Spasmus als Prädiktor dar ($p=0,010$).

Neben Alter und dem Ergebnis des ACh-Tests wurden folgende Variablen in der Cox-Regressionsanalyse einbezogen: Geschlecht, LVEF, AP, Dyspnoe, kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie positive Familienanamnese bezüglich kardiovaskulärer Risikofaktoren.

Tab. 4. Cox-Regressionsanalyse Tod und nicht-tödlich verlaufender Myokardinfarkt

	Hazard Ratio	Konfidenzintervall	p-Wert
Tod			
Alter	1,102	1,071-1,135	0,0005
Myokardinfarkt			
Epikard. Spasmus	1,936	1,476-1,992	0,010

3.3.2. Sekundäre Endpunkte

Im Abschnitt 2.3.4. wurden bereits die sekundären Endpunkte beschrieben. Die folgende Tabelle stellt nun diese Endpunkte der vier Gruppen im Vergleich dar.

Tab. 5. Sekundäre Endpunkte der vier Gruppen im Vergleich

	Epikard. Spasmus	Mikrovask. Spasmus	Negativer ACh-Test	Uneindeut. ACh-Test	p-Wert
n	177	148	66	161	
Dyspnoe	105 (59,3%)	93 (62,8%)	32 (48,5%)	83 (51,6%)	0,098
Angina Pectoris	94 (53,1%)	85 (57,4%)	27 (40,9%)	70 (43,5%)	0,031
Erneute HKU	32 (18,1%)	13 (8,8%)	8 (12,1%)	20 (12,4%)	0,103
Stent- Implantation	14 (7,9%)	5 (3,4%)	1 (1,5%)	6 (3,7%)	0,103
ACB-OP	1 (0,6%)	1 (0,7%)	2 (3,0%)	1 (0,6%)	0,334
Apoplex	1 (0,6%)	6 (4,1%)	1 (1,5%)	4 (2,5%)	0,164
M. Raynaud	31 (17,5%)	27 (18,2%)	5 (7,6%)	30 (18,6%)	0,167
Migräne	28 (15,8%)	20 (13,5%)	5 (7,6%)	18 (11,2%)	0,337
Psychische Probleme	33 (18,6%)	44 (29,7%)	17 (25,8%)	36 (22,4%)	0,121

3.3.2.1. Dyspnoe

Ca. 50-60% der Studienteilnehmer litten in der Nachbeobachtungszeit unter Dyspnoe. Am meisten betroffen waren Patienten mit mikrovaskulärem Spasmus (62,8%, n=148), am wenigsten die Personen mit negativen ACh-Test (48,5%, n=66). Es konnte jedoch keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden (p=0,098).

Etwa 10-15% der Patienten klagten über Luftnot bereits bei geringer körperlicher Belastung oder in Ruhe unabhängig vom Testergebnis. Am meisten stellten die

Patienten eine Dyspnoe bei leichter körperlicher Belastung fest. Auch hier führte die Gruppe mit mikrovaskulärem Spasmus mit 27,7% (n=148), allerdings ohne statistische Signifikanz (p=0,360).

Tab. 6. Dyspnoe je nach körperlicher Belastung oder in Ruhe bei Patienten aller vier Gruppen im Vergleich

	Epikard. Spasmus	Mikrovask. Spasmus	Negativer ACh-Test	Uneindeut. ACh-Test	p-Wert
n	177	148	66	161	
Dyspnoe	105 (59,3%)	93 (62,8%)	32 (48,5%)	83 (51,6%)	0,098
Bei starker Belastung	38 (21,5%)	37 (25,0%)	11 (16,7%)	28 (17,4%)	0,306
Bei leichter Belastung	40 (22,6%)	41 (27,7%)	11 (16,7%)	37 (23,0%)	0,360
Bei geringer Belastung/ in Ruhe	27 (15,3%)	15 (10,1%)	10 (15,2%)	18 (11,2%)	0,446

3.3.2.2. Angina Pectoris

Etwa 40-60% aller Studienteilnehmer machten Angaben über AP. Mit fast 60% betroffen waren am meisten Patienten mit mikrovaskulärem Spasmus. Signifikant seltener wurden pektanginöse Beschwerden bei Patienten mit negativem Testergebnis dokumentiert (p=0,031).

Der Großteil der Patienten hatte AP in Ruhe oder bei geringer körperlicher Belastung. Auch hier führte die Kohorte mit mikrovaskulärem Spasmus (33,1%, n=148).

Obwohl sich keine statistische Signifikanz zeigte, gaben mehr als doppelt so viele Patienten mit einem epikardialen Spasmus AP bei starker körperlicher Belastung an als Patienten mit einem unauffälligen Testergebnis (p=0,097).

Tab. 7. AP je nach körperlicher Belastung oder in Ruhe bei Patienten aller vier Gruppen im Vergleich

	Epikard. Spasmus	Mikrovask. Spasmus	Negativer ACh-Test	Uneindeutiger ACh-Test	p-Wert
n	177	148	66	161	
Angina Pectoris	94 (53,1%)	85 (57,4%)	27 (40,9%)	70 (43,5%)	0,031
Bei starker Belastung	26 (14,7%)	18 (12,2%)	4 (6,1%)	12 (7,5%)	0,097
Bei leichter Belastung	11 (6,2%)	18 (12,2%)	5 (7,6%)	15 (9,3%)	0,309
Bei geringer Belastung/ in Ruhe	57 (32,2%)	49 (33,1%)	18 (27,3%)	43 (26,7%)	0,553

3.3.2.3. Erneute Koronarangiographie

Seit der initialen Koronarangiographie im Robert-Bosch-Krankenhaus erfolgte bei 13% aller Patienten eine erneute Koronarangiographie. Von diesen 73 Herzkatheteruntersuchungen wurden 32 (18,1%, n=177) bei Patienten mit epikardialen Spasmus durchgeführt. Die Personen mit negativem oder uneindeutigem ACh-Test erhielten jeweils in 12% eine wiederholte Koronarangiographie. Am wenigsten wurden die Patienten mit mikrovaskulärem Spasmus untersucht (p=0,103).

Die Hälfte der untersuchten Patienten zeigten keine relevanten Stenosen der Koronararterien. Bei sechs Personen konnte eine nicht-interventionsbedürftige KHK dokumentiert werden. Ein Drittel aller Patienten, die in der Nachbeobachtungszeit einer wiederholten Herzkatheteruntersuchung unterzogen wurden, erhielten eine Stent-Implantation. Bei vier Teilnehmern wurde die Indikation zur aortokoronaren Bypassoperation gestellt.

3.3.2.4. Revaskularisationsmaßnahmen

Während der Follow-Up-Zeit bekamen etwa 5% aller Patienten eine Stent-Implantation. Obwohl statistisch nicht signifikant erhielten Personen mit epikardialen Spasmus deutlich häufiger eine Stentimplantation als die restlichen Kohorten (7,9%, n=177, p=0,103). Lediglich einem Teilnehmer mit einem unauffälligen Testergebnis (1,5%, n=66) wurde ein Stent implantiert. Die restlichen Studienteilnehmer mit mikrovaskulärem Spasmus und uneindeutigem ACh-Test erhielten in 5 bzw. 6 Fällen (3-4%) einen Stent.

Nach der initialen Koronarangiographie zwischen 2007 und 2010 wurden 1% aller Patienten Bypass operiert, jeweils ein Patient mit epikardialen und mikrovaskulärem Spasmus sowie uneindeutigem ACh-Test und zwei Patienten mit einem negativen Testergebnis (p=0,334).

3.3.2.5. Apoplex

In der Nachbeobachtungszeit erlitten 12 von 552 Patienten (2,2%) einen Apoplex. Die Hälfte gehörte der Gruppe mit mikrovaskulärem Spasmus an (4,1%, n=148, p=0,164). Jeweils ein Patient mit epikardialen Spasmus und negativem ACh-Test mussten ebenfalls einen Schlaganfall erleiden. Weiteren vier Personen mit Apoplex zeigten bei der initialen Koronarangiographie ein nicht eindeutiges Testergebnis (2,5%, n=161).

Ein Drittel aller Studienteilnehmer mit einem Schlaganfall litt gleichzeitig an einem Vorhofflimmern, drei Personen mit mikrovaskulärem und eine mit epikardialen Spasmus.

3.3.2.6. M. Raynaud und Migräne

Die beiden Kohorten mit mikrovaskulärem und epikardialen Spasmus sowie die Patienten mit uneindeutigem Testergebnis gaben jeweils in ca. 18% einen Morbus Raynaud an. Deutlich seltener waren die Teilnehmer mit negativem Testergebnis betroffen (7,6%, n=66). Die Ergebnisse zeigten jedoch keine statistische Signifikanz (p=0,167).

Ein Achtel aller Studienteilnehmer gab in der Nachbeobachtungszeit eine Migräne an (12,9%, n=552). Am häufigsten waren Personen mit epikardialen

Spasmus betroffen (15,8%, n=177). Die zweithäufigste Gruppe bildeten die Teilnehmer mit mikrovaskulärem Spasmus (13,5%, n=148). Während die Kohorte mit uneindeutigem Testergebnis in 11% von einer Migräne betroffen war, gaben die Teilnehmer mit einem negativen Testergebnis in ca. 8% halbseitige Kopfschmerzen an. Auch bei diesem sekundären Endpunkt konnte keine statistische Signifikanz dokumentiert werden ($p=0,337$).

3.3.2.7. Psychische Probleme

Bei einem Viertel aller Studienteilnehmer wurde während der Follow-Up-Zeit psychische Probleme dokumentiert. Es waren deutlich mehr Patienten mit mikrovaskulärem Spasmus (29,7%, n=148, $p=0,121$) betroffen als die Vergleichsgruppen. Diese litten vorwiegend an einer Depression (13,5%, n=148). Die Depression wurde von etwa die Hälfte aller Patienten als Ursache ihrer psychischen Störung angegeben. Somit stellte dieses Krankheitsbild die größte Gruppe unter den psychischen Erkrankungen dar.

35 Personen litten unter einer Angststörung. Auch hier waren am meisten Patienten mit mikrovaskulärem Spasmus betroffen (14 Patienten, 9,5%, n=148). Das Ergebnis war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,256$).

Neun Patienten litten sowohl an eine Depression als auch an der Angststörung. Weitere 29 Personen (22%, n=130), die psychischen Beschwerden angaben, wurden unter sonstige zusammengefasst. Sechzehn davon machten keine weiteren Angaben zu ihrem Krankheitsbild. Die Restlichen berichteten über Unruhezustände, Schlafstörungen sowie eine posttraumatische Belastungsstörung.

Tab. 8. Verteilung von psychischen Problemen in den vier Gruppen

	Epikard. Spasmus	Mikrovask. Spasmus	Negativer ACh-Test	Uneindeut. ACh-Test	p-Wert
n	177	148	66	161	
Psychische Probleme	33 (18,6%)	44 (29,7%)	17 (25,8%)	36 (22,4%)	0,121
Depression	13 (7,3%)	20 (13,5%)	5 (7,8%)	19 (11,8%)	0,243
Angststörung	8 (4,5%)	14 (9,5%)	5 (7,8%)	8 (5,0%)	0,256
Depression und Angst	4 (2,3%)	2 (1,4%)	0	3 (1,9%)	0,819
Sonstige	8 (4,5%)	8 (5,4%)	7 (10,6%)	6 (3,7%)	0,222

3.3.2.8. Lebensqualität

Drei weitere sekundäre Endpunkte wurden mit Hilfe des Fragebogen II, SAQ erhoben. Es handelte sich um die Lebensqualität bezogen auf die Erkrankung, das Ausmaß der körperlichen Einschränkung sowie die Zufriedenheit mit der Therapie.

387 Patienten, die in der Nachbeobachtungszeit pektanginöse Beschwerden und/oder Dyspnoe angaben, wurden gebeten den Fragebogen II zu beantworten. Von 55 Patienten, die während des Follow-Up verstarben, konnten keine SAQ-Daten erhoben werden. Somit wurden bei etwa 65% der Studienteilnehmer SAQ-Datensätze erhoben und analysiert.

Von statistischer Signifikanz ist die SAQ-Skala I ($p=0,041$), die die körperliche Einschränkung aufgrund pektanginöser Beschwerden bei täglichen Aktivitäten erfasst. Am wenigsten beeinträchtigt war die Gruppe mit negativem ACh-Test. Die beiden Kohorten mit positivem ACh-Test sowie das uneindeutige Testergebnis zeigen in etwa gleiche Skalenwerte, d.h. eine ähnliche körperliche Beeinträchtigung.

Obwohl die SAQ-Skalen II-V keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den vier Gruppe zeigten, wurden höhere Skalenwerte bezüglich der

Stabilität der AP (Skala II, $p=0,190$) sowie der Lebensqualität (Skala V, $p=0,093$) in der Kohorte mit unauffälligem Testergebnis dokumentiert.

Tab. 9. SAQ Ergebnisse: Vergleich bei allen vier Gruppen

	Epikard. Spasmus	Mikrovask. Spasmus	Negativer ACh-Test	Uneindeutiger ACh-Test	p-Wert
n	129	112	45	101	
SAQ- Scala I	53,5± 25,7	53,2± 24,3	63,5± 24,8	50,5± 25,5	0,041
SAQ- Scala II	60,2± 24,4	60,7± 24,8	63,6± 28,8	63,4± 25,7	0,190
SAQ- Scala III	79,2± 19,7	79,1± 17,8	85,9± 17,3	81,0± 19,5	0,750
SAQ- Scala IV	81,5± 19,8	78,0± 23,3	80,1± 26,1	77,4± 21,3	0,505
SAQ- Scala V	67,5± 28,8	66,1± 24,8	77,3± 28,0	67,1± 26,3	0,093

3.3.2.9. Arzneimitteleinnahme

Von 55 Patienten, die in der Nachbeobachtungszeit verstarben, konnten bezüglich der Medikamenteneinnahme keine Daten erhoben werden. Bei den übrigen 552 Studienteilnehmern gaben 59 (10,7%) Personen an, keine Medikamente einzunehmen.

In Bezug auf die Einnahme von ACE-Hemmern / AT1-Antagonisten, Diuretika und Antidiabetika zeigte sich kein Unterschied in den vier Gruppen.

Deutlich weniger Patienten mit einem negativen Testergebnis nahmen Acetylsalicylsäure ($p=0,080$), Clopidogrel ($p=0,098$), Statine ($p=0,125$) sowie Betablocker ($p=0,209$) ein. Statistische Signifikanz zeigte sich lediglich bei der Einnahme von Nitraten ($p=0,0001$).

Etwa der Hälfte aller Teilnehmer mit einem positiven Testergebnis wurden Calciumkanalblocker rezeptiert. Das Ergebnis war statistisch nicht signifikant ($p=0,281$).

Tab. 10. Arzneimittelliste aller vier Gruppen im Vergleich

	Epikard. Spasmus	Mikrovask. Spasmus	Negativer ACh-Test	Uneindeut. ACh-Test	p-Wert
n	177	148	66	161	
Acetylsalicyl- säure	85 (48,0%)	62 (41,9%)	20 (30,3%)	74 (46,0%)	0,080
Clopidogrel	13 (7,3%)	7 (4,7%)	0	7 (4,3%)	0,098
Statine	94 (53,1%)	68 (45,9%)	24 (36,4%)	79 (49,1%)	0,125
ACE-Hemmer/ AT1- Antagonisten	106 (59,9%)	87 (58,8%)	41 (62,1%)	90 (55,9%)	0,820
Diuretika	53 (29,9%)	56 (37,8%)	18 (27,3%)	54 (33,5%)	0,354
Calciumkanal- blocker	89 (50,3%)	72 (48,6%)	25 (37,9%)	70 (43,5%)	0,281
Betablocker	75 (42,4%)	73 (49,3%)	25 (37,9%)	81 (50,3%)	0,209
Nitrate	62 (35,0%)	37 (25,0%)	3 (4,5%)	28 (17,4%)	0,0001
Antidiabetika	28 (15,8%)	30 (20,3%)	11 (16,7%)	24 (14,9%)	0,622

3.4. Vergleich von Patienten mit positivem und negativem ACh-Test

3.4.1. Primäre Endpunkte

Die primären Endpunkte wurden definiert als nicht-tödlicher Myokardinfarkt sowie Tod, kardialer und nicht kardialer Genese.

Tab. 11. Primäre Endpunkte der Patienten mit positivem sowie negativem ACh-Test

	Positiver ACh-Test	Negativer ACh-Test	p-Wert
n	358	73	
Tod	33 (9,2%)	7 (9,6%)	0,999
Kard. Tod	5 (1,4%)	0	0,594
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	8 (2,2%)	0	0,361

3.4.1.1. Tod

Während der Nachbeobachtungszeit von etwa sieben Jahren sind insgesamt 55 Studienteilnehmer (9,1%, n=607) verstorben. 33 davon zeigten in der initialen Koronarangiographie einen pathologischen ACh-Test. Das entspricht 9,2% der Patienten mit einem positiven Testergebnis. Sieben Personen (9,6%, n=73) verstarben mit einem negativen ACh-Test. Diese Ergebnisse zeigten keine statistische Signifikanz (p=0,999).

3.4.1.2. Kardialer Tod

Keiner der Teilnehmer mit einem unauffälligen Testergebnis verstarb während des Follow-Up an einer kardialen Ursache. In der Kohorte mit dem positiven Testergebnis konnten fünf kardiale Todesursachen dokumentiert werden, zwei Myokardinfarkte (STEMI der Vorderwand), zwei Todesfälle in Folge einer dekompensierten Herzinsuffizienz sowie einen Todesfall aufgrund einer malignen Herzrhythmusstörung. Die obengenannten Ergebnisse erbrachten ebenfalls keine statistische Signifikanz (p=0,594).

Die kardiovaskuläre Mortalität lag bei positiv getesteten Patienten bei 1,4%.

3.4.1.3. Nicht-tödlicher Myokardinfarkt

Nach der initialen Koronarangiographie erlitten acht Patienten einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt. Alle wiesen einen pathologischen ACh-Test auf. Dies entspricht 2,2% aller Individuen mit einem positiven Testergebnis. Bei

keinem Patienten mit einem negativen Testergebnis wurde ein nicht-tödlicher Myokardinfarkt dokumentiert ($p=0,361$).

Drei Viertel der Infarktpatienten entwickelten eine KHK und bekamen einen Stent implantiert. Ein Viertel von ihnen zeigten koronarangiographisch keine interventionsbedürftigen Stenosen.

3.4.2. Sekundäre Endpunkte

Die im Abschnitt 2.3.4. beschriebenen sekundären Endpunkte werden nachfolgend für die Patienten mit positivem sowie negativem Testergebnis im Vergleich dargestellt und zusammengefasst.

Tab. 12. Sekundäre Endpunkte bei Patienten mit positivem sowie negativem ACh-Test

	Positiver ACh-Test	Negativer ACh-Test	p-Wert
n	325	66	
Dyspnoe	198 (60,9%)	32 (48,5%)	0,075
Angina Pectoris	179 (55,1%)	27 (40,9%)	0,043
Erneute HKU	45 (13,8%)	8 (12,1%)	0,845
Stent-Implantation	19 (5,8%)	1 (1,5%)	0,220
ACB-OP	2 (0,6%)	2 (3,0%)	0,135
Apoplex	7 (2,2%)	1 (1,5%)	0,999
M. Raynaud	58 (17,8%)	5 (7,6%)	0,043
Migräne	48 (14,8%)	5 (7,6%)	0,166
Psychische Probleme	77 (23,7%)	17 (25,8%)	0,751

3.4.2.1. Dyspnoe

60% der Patienten mit einem positiven Testergebnis litten in der Follow-Up-Zeit unter Dyspnoe. Jeder vierte Patient spürte Dyspnoe bei starker bzw. bei leichter körperlicher Belastung. Etwa ein Achtel von ihnen äußerte Luftnot bereits bei geringer körperlicher Belastung oder in Ruhe.

Im Vergleich dazu klagten weniger Patienten mit einem negativen Testergebnis über Luftnot ($p=0,075$). Die Dyspnoe wurde in gleicher Häufigkeit in Ruhe sowie bei geringer bis starke körperliche Belastung angegeben (15-17%).

Tab. 13. Dyspnoe bei Patienten mit positivem und negativem ACh-Test abhängig von körperlicher Belastung

	Positiver ACh-Test	Negativer ACh-Test	p-Wert
n	325	66	
Dyspnoe	198 (60,9%)	32 (48,5%)	0,075
Bei starker Belastung	75 (23,1%)	11 (16,7%)	0,407
Bei leichter Belastung	81 (24,9%)	11 (16,7%)	0,156
Bei geringer Belastung / in Ruhe	42 (12,9%)	10 (15,2%)	0,553

3.4.2.2. Angina Pectoris

In der Nachbeobachtungszeit von etwa sieben Jahren gaben mehr als die Hälfte aller Patienten mit einem positiven ACh-Test persistierende oder rezidivierende pektanginöse Beschwerden an. Signifikant weniger Beschwerden wurden bei Patienten mit einem unauffälligen Testergebnis dokumentiert ($p=0,043$). In dieser Kohorte wurde vor allem über AP bei geringer Belastung bzw. in Ruhe geklagt (27,3%). Ein Drittel der Studienteilnehmer mit einem pathologischen Testergebnis gab ebenfalls AP bei geringer Belastung und in Ruhe an.

Tab. 14. AP bei Patienten mit positivem und negativem ACh-Test in Abhängigkeit von Belastung

	Positiver ACh-Test	Negativer ACh-Test	p-Wert
n	325	66	
Angina Pectoris	179 (55,1%)	27 (40,9%)	0,045
Bei starker Belastung	44 (13,5%)	4 (6,1%)	0,102
Bei leichter Belastung	29 (8,9%)	5 (7,6%)	0,999
Bei geringer Belastung / in Ruhe	106 (32,6%)	18 (27,3%)	0,469

3.4.2.3. Erneute Koronarangiographie

Es gab keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Anzahl der erneut durchgeführten Koronarangiographien zwischen Patienten mit positivem und negativem ACh-Test ($p=0,845$).

Die Ergebnisse der Herzkatheteruntersuchungen während des Follow-Up werden in der Folge zusammengefasst. Etwa die Hälfte aller Nachuntersuchungen zeigte keine relevanten Stenosen der Koronararterien, unabhängig vom Testergebnis. Bei vier Patienten mit positivem Testergebnis wurde eine nicht-interventionsbedürftige KHK dokumentiert. Weitere 19 Patienten dieser Kohorte (42%, $n=45$) entwickelten in der Nachbeobachtungszeit eine KHK mit Indikation zur Stentimplantation. Jeweils eine Person aus der Gruppe mit negativem ACh-Test bekam eine perkutane transluminale koronare Angioplastie sowie eine Stentimplantation.

Bei jeweils zwei Teilnehmern mit positivem sowie negativem Testergebnis wurde die Indikation zur aortokoronaren Bypassoperation gestellt.

3.4.2.4. Koronare Revaskularisationsmaßnahmen

Etwa 6% aller Patienten mit positivem ACh-Test ($n=325$) erhielten in der Nachbeobachtungszeit einen intrakoronaren Stent. Lediglich einer Person (1,5%, $n=66$) mit einem unauffälligen Testergebnis wurde ebenfalls ein Stent implantiert ($p=0,220$).

Aus jeder Kohorte wurden jeweils zwei Personen einer aortokoronaren Bypassoperation zugeführt. Das entsprach 0,6% der Patienten mit positivem sowie 3,0% der Studienteilnehmer mit negativem ACh-Test. Die Ergebnisse waren nicht von statistischer Signifikanz ($p=0,135$).

3.4.2.5. Apoplex

Bei sieben Patienten mit positivem (2,2%, $n=325$) sowie bei einer Person (1,5%, $n=66$) mit negativem ACh-Test trat während der Follow-Up-Zeit ein Apoplex auf. Die Ergebnisse zeigten keine statistische Signifikanz ($p=0,999$).

Vier von sieben Patienten mit dem pathologischen Testergebnis wiesen zusätzlich Vorhofflimmern auf.

3.4.2.6. M. Raynaud und Migräne

Signifikant mehr Studienteilnehmer mit positivem Testergebnis (17,8%, $n=325$) gaben einen Morbus Raynaud an als Patienten mit negativem ACh-Test (7,6%, $n=66$; $p=0,043$).

Deutlich mehr Patienten mit positivem Testergebnis litten unter Migräne als Studienteilnehmer mit negativem Testergebnis. Es zeigte sich jedoch keine statistische Signifikanz ($p=0,166$).

3.4.2.7. Psychische Probleme

Etwa ein Viertel beider Patientenkollektive wies in der Nachbeobachtungszeit psychische Probleme auf ($p=0,753$).

In der Gruppe mit positivem ACh-Test dominierte die Depression mit 10,2%, folgend von der Angststörung mit 6,8%. Sechs Patienten dieser Kohorte gaben sowohl eine Depression als auch eine Angststörung an. Bei weiteren 16 Personen wurden die psychischen Probleme unter sonstige zusammengefasst. Darunter fielen die, die keine Angaben zu ihrer Erkrankung gemacht haben sowie die mit Unruhezuständen und Schlafstörungen.

In der Kohorte mit negativem Testergebnis wurden jeweils in fünf Fällen eine Angststörung sowie eine Depression dokumentiert. Weitere sieben Personen

wurden unter sonstige zusammengefasst. Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant.

Tab. 15. Psychische Probleme bei Patienten mit positivem und negativem ACh-Test

	Positiver ACh-Test	Negativer ACh-Test	p-Wert
n	325	66	
Psychische Probleme	77 (23,7%)	17 (25,8%)	0,753
Depression	33 (10,2%)	5 (7,6%)	0,651
Angststörung	22 (6,8%)	5 (7,6%)	0,791
Depression u. Angst	6 (1,9%)	0	0,595
Sonstige	16 (4,9%)	7 (10,6%)	0,085

3.4.2.8. Lebensqualität

Die Lebensqualität der Patienten mit positivem ACh-Test zeigte sich im Vergleich zu der Kohorte mit negativem Testergebnis reduziert. Statistisch signifikant waren die Ergebnisse der SAQ-Skala I ($p=0,015$), die die körperliche Einschränkung aufgrund pektanginöser Beschwerden bei täglichen Aktivitäten erfasst, der SAQ-Skala III ($p=0,029$), die die Häufigkeit der AP-Anfälle ermittelt, sowie der SAQ-Skala V ($p=0,013$), die die Wahrnehmung des Krankheitsbildes erfragt.

Tab. 16. Lebensqualität der Patienten mit positivem und negativem ACh-Test

	Positiver ACh-Test	Negativer ACh-Test	p-Wert
n	241	45	
SAQ- Scala I	53,5± 25,0	63,5± 24,8	0,015
SAQ- Scala II	60,7± 24,3	63,6± 28,8	0,470
SAQ- Scala III	79,2± 18,8	85,9± 17,3	0,029
SAQ- Scala IV	80,0± 21,5	80,1± 26,1	0,980
SAQ- Scala V	67,0± 24,8	77,3± 28,0	0,013

3.4.2.9. Arzneimitteleinnahme

Die Auswertung der erhobenen Daten ergab, dass jeweils 9% der Patienten in beiden Kohorten zum Zeitpunkt ihrer Befragung keinerlei Medikamente einnahmen.

Den Studienteilnehmern mit pathologischem Testergebnis wurden signifikant häufiger Acetylsalicylsäure ($p=0,029$), Clopidogrel ($p=0,032$) und Nitrate ($p=0,0005$) rezeptiert. Etwa die Hälfte dieser Gruppenmitglieder erhielten zusätzlich Statine ($p=0,058$) und Calciumkanalblocker ($p=0,104$).

Bei der Einnahme von ACE-Hemmern bzw. AT1-Antagonisten ($p=0,683$), Diuretika ($p=0,387$), Betablocker ($p=0,279$) sowie Antidiabetika ($p=1,000$) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Tab. 17. Arzneimittelliste der Patienten mit positivem sowie negativem ACh-Test

	Positiver ACh-Test	Negativer ACh-Test	p-Wert
n	325	66	
Acetylsalicylsäure	147 (45,2%)	20 (30,3%)	0,029
Clopidogrel	20 (6,2%)	0	0,032
Statine	162 (49,8%)	24 (36,4%)	0,058
ACE-Hemmer / AT1- Antagonisten	193 (59,4%)	41 (62,1%)	0,683
Diuretika	109 (33,5%)	18 (27,3%)	0,387
Calciumkanalblocker	161 (49,5%)	25 (37,9%)	0,104
Betablocker	148 (45,5%)	25 (37,9%)	0,279
Nitrate	99 (30,5%)	3 (4,5%)	0,0005
Antidiabetika	58 (17,8%)	11 (16,7%)	1,000

3.5. Vergleich von Patienten mit epikardialem und mikrovaskulärem Spasmus

3.5.1. Primäre Endpunkte

Wie bereits beschrieben, wurden als primäre Endpunkte Tod (kardialer / nicht-kardialer Tod) sowie nicht-tödlicher Myokardinfarkt definiert.

Tab. 18. Primäre Endpunkte der Patienten mit epikardialem und mikrovaskulärem Spasmus

	Epikard. Spasmus	Mirovask. Spasmus	p-Wert
n	200	158	
Tod	23 (11,5%)	10 (6,3%)	0,203
Kard. Tod	2 (1,0%)	3 (1,9%)	0,658
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	7 (3,5%)	1 (0,6%)	0,076

3.5.1.1. Tod

Während der Nachbeobachtungszeit von etwa sieben Jahren sind insgesamt 23 Patienten (11,5%, n=200) mit epikardialem sowie zehn Personen (6,3%, n=158) mit mikrovaskulärem Spasmus verstorben (p=0,203). Für 20 Todesfälle in der ersten Gruppe (10%, n=200) sowie für sechs Todesfälle (4%, n=158) in der zweiten Kohorte waren nicht-kardiale Ursachen verantwortlich. Diese wurden bereits unter Punkt 3.3.1.1. beschrieben.

Jeweils ein Todesfall in beiden Gruppen konnte nicht eruiert werden (0,5%, n=200 und 0,6%, n=158).

3.5.1.2. Kardialer Tod

Seit der initialen Koronarangiographie sind zwei Patienten mit epikardialem (1,0%, n=200) sowie drei Patienten mit mikrovaskulärem Spasmus (1,9%, n=158) aufgrund einer kardialen Ursache verstorben (p=0,658). Die beiden Patienten der erst genannten Gruppe verstarben an den Folgen ihrer Herzinsuffizienz. Bei zwei Zugehörigen der Kohorte mit mikrovaskulärem

Spasmus war jeweils ein ST-Hebungsinfarkt der Vorderwand die zum Tode führende Ursache. Die dritte Person erlag einer malignen Herzrhythmusstörung.

3.5.1.3. Nicht-tödlicher Myokardinfarkt

Während des Follow-Up erlitten acht Patienten des Gesamtkollektivs einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt. Sieben davon gehörten der Kohorte mit epikardialem (3,5%, n=200) Spasmus an. Lediglich eine Person zeigte in der initialen Koronarangiographie einen mikrovaskulären Spasmus (0,6%, n=158). Das Ergebnis war statistisch nicht signifikant ($p=0,076$).

75% der Studienteilnehmer, die einen Myokardinfarkt überlebt haben, entwickelten eine KHK mit Indikation zur Stentimplantation. 25% der oben genannten Kohorte zeigten nach dem überlebten Myokardinfarkt keine Gefäßstenosen.

3.5.1.4. Das Kaplan-Meier-Verfahren

Das Kaplan-Meier-Verfahren zeigte bezüglich des Auftretens von nicht-tödlichen Myokardinfarkten einen signifikanten Unterschied zwischen der Kohorte mit epikardialem Spasmus im Vergleich zu den restlichen Gruppen ($p=0,001$ Log-rank-Test). Dies wird durch Abbildung 6 ersichtlich.

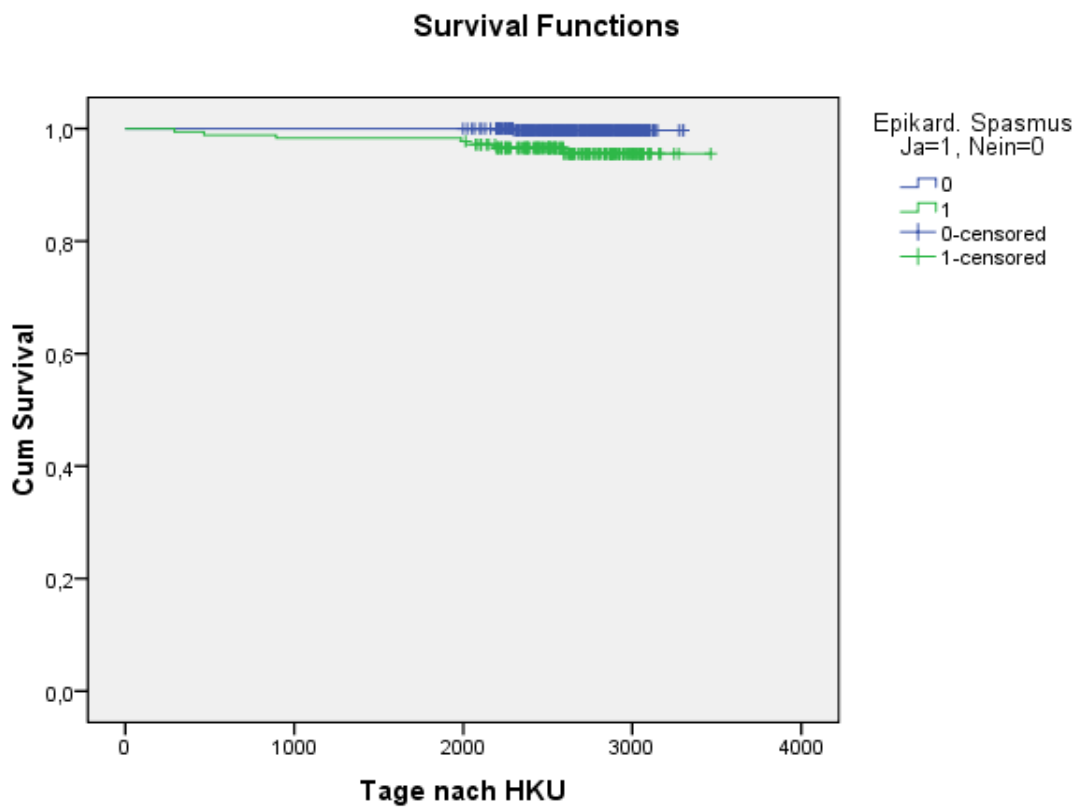


Abb. 6. Die Kaplan-Meier-Kurve (Überlebenszeitkurve) vergleicht das Auftreten von nicht-tödlichen Myokardinfarkten zwischen Patienten mit epikardialen Spasmus und den restlichen drei Gruppen. Das Ergebnis war signifikant (p log-rank=0,001).
Grüne Kurve=Kohorte mit epikardialen Spasmus, blaue Kurve=die restlichen drei Kohorten.

3.5.2. Sekundäre Endpunkte

Die sekundären Endpunkte wurden im Kapitel 2.3.4. ausführlich beschrieben. Die nachstehende Tabelle gibt einen vergleichenden Überblick über Patienten mit epikardialen sowie mikrovaskulären Spasmus.

Tab. 19. Sekundäre Endpunkte bei Patienten mit epikardialem und mikrovaskulärem Spasmus

	Epikard. Spasmus	Mikrovask. Spasmus	p-Wert
n	177	148	
Dyspnoe	105 (59,3%)	93 (62,8%)	0,569
Angina Pectoris	94 (53,1%)	85 (57,4%)	0,502
Erneute HKU	32 (18,1%)	13 (8,8%)	0,016
Stent- Implantation	14 (7,9%)	5 (3,4%)	0,051
ACB-OP	1 (0,6%)	1 (0,7%)	0,999
Apoplex	1 (0,6%)	6 (4,1%)	0,050
M. Raynaud	31 (17,5%)	27 (18,2%)	0,885
Migräne	28 (15,8%)	20 (13,5%)	0,693
Psychische Probleme	33 (18,6%)	44 (29,7%)	0,026

3.5.2.1. Dyspnoe

In der Nachbeobachtungszeit wurde in beiden Patientenkollektiven gleichermaßen über Dyspnoe geklagt. Sowohl das Kollektiv mit epikardialem als auch das mit mikrovaskulärem Spasmus gab in etwa 60% eine Dyspnoe an ($p=0,569$). Die meisten Patienten, unabhängig von der Art des Spasmus, litten unter Luftnot bei leichter Belastung (27,7% mit mikrovaskulärem, 22,6% mit epikardialem Spasmus). Darauf folgte das Gefühl der Dyspnoe bei starker körperlicher Belastung. 10-15% der Studienteilnehmer wurden luftnötig bei bereits geringer Belastung oder in Ruhe. Die oben genannten Ergebnisse zeigten keine statistische Signifikanz.

Tab. 20. Dyspnoe bei Patienten mit epikardialem und mikrovaskulärem Spasmus

	Epikard. Spasmus	Mikrovask. Spasmus	p-Wert
n	177	148	
Dyspnoe	105 (59,3%)	93 (62,8%)	0,569
Bei starker Belastung	38 (21,4%)	37 (25,0%)	0,357
Bei leichter Belastung	40 (22,6%)	41 (27,7%)	0,305
Bei geringer Belastung/ in Ruhe	27 (15,3%)	15 (10,1%)	0,187

3.5.2.2. Angina Pectoris

Etwas häufiger konnten pektanginöse Beschwerden bei Personen mit mikrovaskulärem Spasmus verzeichnet werden (57,4% versus 53,1%). In beiden Kohorten spürten ein Drittel der Patienten AP bereits bei geringer Belastung oder in Ruhe ($p=0,906$). Halb so viele Personen mit epikardialem Spasmus (6,2% versus 12,2%) gaben derartige Beschwerden bei leichter Belastung an als das Vergleichskollektiv ($p=0,078$). Die Angabe von pektanginösen Beschwerden bei starker Belastung war in beiden Kohorten in etwa vergleichbar und statistisch nicht signifikant ($p=0,521$).

Tab. 21. AP bei Patienten mit epikardialem und mikrovaskulärem Spasmus

	Epikard. Spasmus	Mikrovask. Spasmus	p-Wert
n	177	148	
Angina Pectoris	94 (53,1%)	85 (57,4%)	0,502
Bei starker Belastung	26 (14,7%)	18 (12,2%)	0,521
Bei leichter Belastung	11 (6,2%)	18 (12,2%)	0,078
Bei geringer Belastung/ in Ruhe	57 (32,2%)	49 (33,1%)	0,906

3.5.2.3. Erneute Koronarangiographie

In der Nachbeobachtungszeit wurden signifikant häufiger Patienten aus der Gruppe mit epikardialen Spasmus erneut koronarangiographiert ($p=0,016$). Es waren 18,1% aller Patienten mit epikardialen Spasmus. Im Vergleich dazu mussten halb so viele Personen mit mikrovaskulärem Spasmus (8,8%, $n=148$) eine derartige Untersuchung über sich ergehen lassen.

Dreizehn Personen mit epikardialen (7,3%, $n=177$) sowie acht Patienten mit mikrovaskulärem Spasmus (5,4%, $n=148$) wiesen koronarangiographisch keine relevanten Gefäßstenosen auf. Insgesamt wurden bei wenigen Studienteilnehmern eine nicht interventionsbedürftige KHK diagnostiziert, drei Patienten gehörten der Gruppe mit epikardialen (1,7%, $n=177$) und eine Person der Kohorte mit mikrovaskulärem Spasmus an (0,7%, $n=148$).

3.5.2.4. Koronare Revaskularisationsmaßnahmen

Von 177 Patienten mit epikardialen Spasmus in der initialen Koronarangiographie bekamen 14 (7,9%) im Follow-Up-Zeitraum einen Stent implantiert. Deutlich seltener erhielten Personen mit mikrovaskulärem Spasmus (3,4%, $n=148$) einen intrakoronaren Stent. Das Ergebnis war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,051$).

In beiden Patientenkollektiven erhielt jeweils eine Person im Nachbeobachtungszeitraum eine aortokoronare Bypassoperation. Dies entsprach 0,6% aller Studienteilnehmer mit epikardialen sowie 0,7% der Personen mit mikrovaskulärem Spasmus ($p=0,999$).

3.5.2.5. Apoplex

Von insgesamt zwölf aufgetretenen Schlaganfällen (2,2%, $n=552$) in der Nachbeobachtungszeit traten die Hälfte in der Gruppe mit mikrovaskulärem Spasmus auf (4,1%, $n=148$; $p=0,050$). Bei drei von ihnen wurde gleichzeitig ein Vorhofflimmern dokumentiert. Lediglich eine Person aus dem Patientenkollektiv epikardialer Spasmus erlitt ebenfalls einen Apoplex (0,6%, $n=177$). Auch diese wies ein Vorhofflimmern auf.

3.5.2.6. Das Kaplan-Meier-Verfahren

Das Kaplan-Meier-Verfahren zeigte bezüglich des Auftretens von Apoplexen keinen signifikanten Unterschied zwischen der Kohorte mit mikrovaskulärem Spasmus und den restlichen Gruppen ($p=0,064$ Log-rank-Test). Dies wird durch Abbildung 7 ersichtlich.

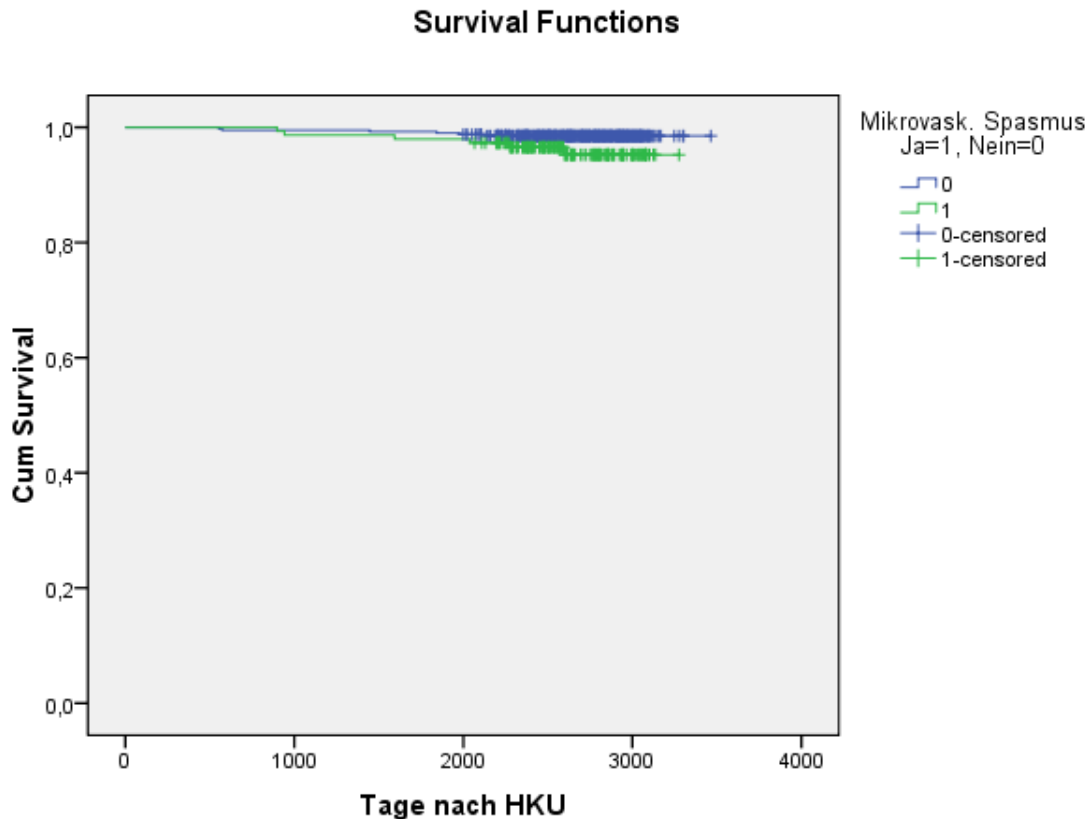


Abb. 7. Die Kaplan-Meier-Kurve (Überlebenszeitkurve) verglich das Auftreten von Schlaganfällen zwischen Patienten mit mikrovaskulärem Spasmus und den restlichen drei Gruppen. Das Ergebnis war nicht signifikant ($p \text{ log-rank}=0,064$). Grüne Kurve=Kohorte mit mikrovaskulärem Spasmus, blauen Kurve=die restlichen drei Kohorten.

3.5.2.7. M. Raynaud und Migräne

Das Auftreten von Morbus Raynaud machte keinen statistisch signifikanten Unterschied in den beiden Kohorten epikardialer und mikrovaskulärer Spasmus ($p=0,885$).

Bezüglich Migräne konnten ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede in den beiden Patientenkollektiven dokumentiert werden ($p=0,693$).

3.5.2.8. Psychische Probleme

Der Vergleich von Patienten innerhalb der Gruppe mit einem pathologischen ACh-Test zeigte ein signifikant häufiges Auftreten von psychischen Problemen in der Gruppe mit mikrovaskulärem Spasmus ($p=0,026$). Während diese in 30% ($n=148$) über psychische Störung klagten, waren Patienten mit epikardialem Spasmus in rund 20% ($n=177$) mit psychischen Erkrankungen konfrontiert. Das am meisten angegebene Krankheitsbild stellte in beiden Gruppen die Depression dar. Darüber klagten 13,5% der Patienten mit mikrovaskulärem sowie 7,3% der Personen mit epikardialem Spasmus ($p=0,096$). Als zweitgrößte psychische Störung gaben die Studienteilnehmer eine Angststörung an. Auch bei diesem Krankheitsbild führte die Kohorte mit mikrovaskulärem Spasmus (9,5%, $n=148$). Jeweils vier Personen mit epikardialem sowie zwei mit mikrovaskulärem Spasmus gaben sowohl eine Depression als auch eine Angststörung an. Acht Patienten in jeder Kohorte wurden unter sonstige zusammengefasst. Wie oben bereits beschrieben, fielen darunter sowohl diejenigen, die keine weiteren Angaben zu ihrer Erkrankung machten, als auch die mit Schlafstörungen oder Unruhezuständen ($p=0,799$).

Tab. 22. Psychische Probleme bei Patienten mit epikardialem und mikrovaskulärem Spasmus

	Epikard. Spasmus	Mikrovask. Spasmus	p-Wert
n	177	148	
Psychische Probleme	33 (18,6%)	44 (29,7%)	0,026
Depression	13 (7,3%)	20 (13,5%)	0,096
Angststörung	8 (4,5%)	14 (9,5%)	0,119
Depression u Angst	4 (2,3%)	2 (1,4%)	0,692
Sonstige	8 (4,5%)	8 (5,4%)	0,799

3.5.2.9. Lebensqualität

Bezüglich Lebensqualität gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten mit mikrovaskulärem sowie epikardialen Spasmus.

Tab. 23. Lebensqualität der Patienten mit epikardialen und mikrovaskulärem Spasmus

	Epikard. Spasmus	Mikrovask. Spasmus	p-Wert
n	129	112	
SAQ- Scala I	53,5± 25,7	53,2± 24,3	0,919
SAQ- Scala II	60,2± 24,4	60,7± 24,8	0,949
SAQ- Scala III	79,2± 19,7	79,1± 17,8	0,861
SAQ- Scala IV	81,5± 19,8	78,0± 23,3	0,212
SAQ- Scala V	67,5± 28,8	66,1± 24,8	0,653

3.5.2.10. Arzneimitteleinnahme

Insgesamt 21 Personen mit epikardialen (11,9%, n=177) sowie acht Patienten mit mikrovaskulärem Spasmus (5,4%, n=148) gaben an keine Medikamente einzunehmen.

Bei der Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmer wie ASS und Clopidogrel, Statine, ACE-Hemmer / AT1-Antagonisten, Calciumkanalblocker sowie Nitrate fiel keine statistisch signifikanten Unterschiede auf, obwohl den Patienten mit epikardialen Spasmus tendenziell häufiger die oben genannten Medikamente rezeptiert wurden. Im Gegensatz dazu nahmen Patienten mit mikrovaskulärem Spasmus mehr Diuretika, Betablocker sowie Antidiabetika ein. Auch diese Ergebnisse zeigten keine statistische Relevanz.

Tab. 24. Arzneimittelliste der Patienten mit epikardialem und mikrovaskulärem Spasmus

	Epikard. Spasmus	Mikrovask. Spasmus	p-Wert
n	177	148	
Acetylsalicylsäure	85 (48,0%)	62 (41,9%)	0,314
Clopidogrel	13 (7,3%)	7 (4,7%)	0,363
Statine	94 (53,1%)	68 (45,9%)	0,221
ACE-Hemmer / AT1-Antagonisten	106 (59,9%)	87 (58,8%)	0,910
Diuretika	53 (29,9%)	56 (37,8%)	0,157
Calciumkanalblocker	89 (50,3%)	72 (48,6%)	0,824
Betablocker	75 (42,4%)	73 (49,3%)	0,220
Nitrate	62 (35,0%)	37 (25,0%)	0,054
Antidiabetika	28 (15,8%)	30 (20,3%)	0,312

4. Diskussion

4.1. Pathologischer / positiver ACh-Test

Patienten mit AP, die bei Verdacht auf eine stenosierende KHK koronarangiographiert werden, zeigen häufig keine relevanten Verengungen dieser Gefäße [72-74]. Jespersen et al. fanden heraus, dass zwei Drittel aller Frauen sowie ein Drittel der Männer mit pektanginösen Beschwerden keine obstruktive KHK aufweisen [72].

Eine bedeutende Beschwerdeursache dieses Patientenkollektivs ist eine Funktionsstörung der Koronararterien [11,75-76]. Diese Funktionsstörung wird unter anderem mittels eines intrakoronaren ACh-Tests nachgewiesen [19-20]. Der Test kann im Rahmen der ohnehin indizierten Koronarangiographie durchgeführt werden. Etliche Studien bestätigten die Sicherheit sowie die geringe Komplikationsrate dieses Tests, die in etwa der Komplikationsrate einer diagnostischen Herzkatheteruntersuchung entspricht [77-78]. Über die Hälfte aller Patienten mit AP und ausgeschlossener KHK zeigen eine pathologische Vasoreaktion auf intrakoronarer ACh-Injektion [11,79-80]. Wir konnten dieses Ergebnis bestätigen. Unser Patientenkollektiv mit AP und / oder Dyspnoe ohne relevanter Koronarstenosen zeigte in 60% eine pathologische Vasoreaktion auf ACh. Einige andere Studien fanden weniger positive Provokationstests bei Patienten mit nicht obstruktiver KHK. Montone et al. zum Beispiel dokumentierten lediglich in 46,2% ein positives Testergebnis [81]. Dies könnte damit zusammenhängen, dass bei oben genannter Studie der epikardiale Spasmus als eine Lumenreduktion epikardialer Gefäße $\geq 90\%$ im Vergleich zum relaxierten Gefäßzustand nach intrakoronarer Nitroglycerin Injektion definiert wurde.

Aziz et al. führten zwischen 2007 und 2014 bei 1379 Patienten mit stabiler AP und fehlender KHK einen ACh-Test durch und konnten ein pathologisches Ergebnis bei 70% der Frauen versus 43% der Männer dokumentieren [82]. Unsere Studie bestätigt, dass Frauen mit AP ohne relevante KHK häufiger eine pathologische Vasoreaktion auf ACh aufweisen als Männer.

Bis vor kurzen wurde davon ausgegangen, dass eine Dysfunktion der Koronargefäße nur in der asiatischen Bevölkerung eine bedeutende Rolle spielt [24,83]. Doch mittlerweile konnten einige Studien belegen, dass auch etwa 50% von europäischen Patienten mit AP ohne stenosierende KHK einen pathologischen ACh-Test aufweisen [11,36,49,82]. Wir konnten ebenfalls dieses Ergebnis untermauern.

4.2. Funktionsstörung der Koronargefäße: Epikardialer und mikrovaskulärer Spasmus

Eine ischämische Herzkrankheit ist die Haupttodesursache weltweit [35]. Sowohl eine strukturelle als auch eine funktionelle Störung der Koronararterien kann für Myokardischämie verantwortlich sein [84-86]. Diese Funktionsstörung wird durch nicht-invasive oder invasive Verfahren diagnostiziert. Zu den invasiven Methoden gehört der intrakoronare Provokationstest mit ACh oder Ergonovin [25,78]. Je nach Testergebnis wird zwischen einer funktionellen Störung der epikardialen Gefäße und der koronaren Mikrozirkulation unterschieden [17,37].

1959 beschrieben Prinzmetal und seine Kollegen 32 AP Fälle, die in Ruhe oder bei normaler körperlicher Belastung auftraten und mit einer transienten ST-Streckenhebung einhergingen [8]. Ein Spasmus der epikardialen Gefäße wird für dieses Syndrom verantwortlich gemacht [8]. Pathophysiologisch geht man von einer Dysfunktion des Gefäßendothels sowie von einer verstärkten Kontraktilität der glatten Muskelzellen der Gefäße aus [85]. Die Prävalenz von Koronararterienspasmus bei Patienten mit stabiler AP ohne relevanter Koronarstenosen liegt bei 14-58%, wobei das weibliche Geschlecht mit 44-77% vertreten ist [11,45,80,87]. Ein Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse sind die nicht einheitlichen Diagnosekriterien sowie Testverfahren. In unserer Studie lag die Prävalenz des epikardialen Spasmus bei 33%. 52% dieser Patienten waren weiblich.

Bei einem Viertel unserer Patienten lag ein mikrovaskulärer Spasmus vor. Das entsprach in etwa den Ergebnissen der vorherigen Studien, die bei 30-40% der Patienten mit dem Symptomkomplex eine mikrovaskuläre Dysfunktion der Koronargefäße demonstrierten [11,45,87-88]. Dieses Krankheitsbild wurde

signifikant häufiger bei Frauen angegeben (60-83%) [11,23,45,82,87,89]. Wir konnten mit einem Anteil von 82% des weiblichen Geschlechts unter Patienten mit mikrovaskulärem Spasmus dieses Ergebnis bestätigen.

Als begünstigende Faktoren der mikrovaskulären Dysfunktion werden neben dem Östrogenmangel bei Frauen [15] alle kardiovaskulären Risikofaktoren in Betracht gezogen [13-14]. Studien konnten belegen, dass letztere über inflammatorische Kaskaden dieses Krankheitsbild fördern [13-14]. Es werden weitere Studien benötigt, die ermitteln ob eine Reduktion der kardiovaskulären Risikofaktoren oder eine Östrogensubstitution zu einer Besserung der Prognose dieses Patientenkollektivs führen kann.

4.3. Prognose von Patienten mit positivem / pathologischem ACh-Test bezüglich primärer Endpunkte: Myokardinfarkt und kardialer Tod

Bisherige Studien fanden heraus, dass 4-18% der Patienten, die aufgrund eines akuten Koronarsyndroms ärztlich vorstellig wurden koronarangiographisch normale (Stenose 0%) oder nicht stenosierende (Stenose <50%) Koronararterien aufwiesen [90-95]. Diese Konstellation fand sich doppelt so häufig bei Frauen als bei Männern [94,96].

Der Vergleich des Patientenkollektiv mit ACS und nicht obstruktiver KHK (Stenose 0-49%) sowie ACS und 1- bis 2-Gefäß-KHK (Stenose \geq 50%) zeigte in den Follow-Up-Studien eine ähnliche Prognose bezüglich Mortalität und das Auftreten von MACE [90,92]. Jespersen et al. berichteten von einem signifikant höheren MACE-Risiko bei Patienten mit stabiler AP und nicht obstruktiver KHK im Vergleich zur beschwerdefreien Referenzpopulation [72].

Eine Funktionsstörung der Koronararterien kommt ursächlich für das Auftreten von ACS, AP, Myokardinfarkt, ventrikulärer Arrhythmien sowie Herzstillstand bei Patienten mit nicht obstruktiver KHK in Frage [59,79,97-101]. Bei diesem Patientenkollektiv konnten wir in der vorliegenden Studie eine günstige Prognose bezüglich Mortalität demonstrieren. Die kardiovaskuläre Mortalität bei unseren Studienteilnehmern mit einem pathologischen ACh-Test lag bei 1,4%. Bei der

Kohorte mit einem unauffälligen Testergebnis verstarb kein Patient aufgrund einer kardialen Erkrankung.

Als mögliche Ursache der geringen Sterblichkeit bei unseren Patienten mit einer Funktionsstörung der Koronargefäße kommt die konsequente medikamentöse Therapie in Frage. Etwa die Hälfte von unseren Patienten wurden mit Calciumkanalblockern, Statinen und ACE-Hemmern sowie ein Drittel von ihnen mit Nitraten behandelt. Die Bedeutung der adäquaten medikamentösen Behandlung bei diesem Patientenkollektiv wird durch die folgenden Studien ersichtlich:

Die multizentrische ENCORE I Studie von 2003 demonstrierte eine Besserung der endothelialen Funktion der Koronararterien nach einer sechsmonatigen Behandlung mit einem Calciumkanalblocker (Nifedipin) sowie einem Statin (Cerivastatin) [57]. Sechs Jahre später bestätigte die ENCORE II Studie dasselbe Resultat [102]. Pauly et al. kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass eine sechzehn wöchige Therapie mit ACE-Hemmer zur Besserung der mikrovaskulären Funktion bei Frauen mit AP ohne KHK führt [30]. 1997 untersuchten Chen et al. in einer placebokontrollierten Crossover-Studie den Effekt einer Kurzzeitbehandlung mit Nicorandil, einem Kaliumkanalöffner mit nitratähnlicher Wirkweise und stellten eine Besserung der belastungsinduzierten Myokardischämie fest [34].

In der vorliegenden Studie konnten wir bei acht Personen mit einem pathologischem ACh-Test einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt dokumentieren. Das entsprach 2,2% aller Patienten mit einem pathologischen Testergebnis. Unter den negativ-getesteten Patienten trat kein Myokardinfarkt auf.

Vorherige Studien dokumentierten höhere Myokardinfarktsraten (3,9%-5,5%) bei Patienten mit AP ohne relevante KHK [99,103]. Die hohe Rate an Myokardinfarkten kann mit den Einschlusskriterien der Studienteilnehmer zusammenhängen, denn 12,8% der Patienten von Da Costa et al. litten an einer angeborenen Gerinnungsstörung [99]. Zudem waren 60% ihres Kollektivs Zigarettenraucher, während etwa 30% unserer Patienten geraucht haben. Es ist bereits bekannt, dass Nikotinabusus zu kardiovaskulären Risikofaktoren gehört,

was über oxidativen Stress eine chronische Inflammation induzieren und das Gefäßendothel schädigen kann [13]. Seit den 1990-er Jahren betrachtet man oxidativen Stress und chronische Inflammation durch Nikotin als ausschlaggebende Risikofaktoren für Koronararterienspasmen [12,16,43,104]. Shin et al. konnten demonstrieren, dass Rauchen einen unabhängigen Prädiktor für schlechtes Outcome bei Patienten mit vasospastischer Angina darstellt [105]. Neben den oben genannten Studien existieren weitere Arbeiten, die eine exzellente Prognose bei Patienten mit AP ohne relevante KHK postulieren. In der im Jahre 1995 veröffentlichten Studie von Lichten et al. zeigte sich bei diesem Patientenkollektiv eine ähnliche Langzeitprognose wie bei der beschwerdefreien Bevölkerung im selben Alter [6]. Der Grund könnte darin liegen, dass die Studienteilnehmer bei bereits minimaler Gefäßwandunregelmäßigkeiten aus der Studie ausgeschlossen wurden, während unsere Patienten teilweise Stenosen bis 49% aufwiesen.

Auch die CASPAR-Studie beschrieb eine exzellente Prognose bei Patienten mit ACS aufgrund eines Koronararterienspasms [44]. Innerhalb des Beobachtungszeitraums von drei Jahren wurde weder ein Myokardinfarkt noch ein kardialer Tod bei diesem Patientenkollektiv dokumentiert. Hier muss die im Vergleich zu unserer Arbeit kurze Follow-Up-Zeit sowie das kleinere Patientenkollektiv berücksichtigt werden.

4.4. Prognose von Patienten mit epikardialem und mikrovaskulärem Spasmus bezüglich primärer Endpunkte:

Myokardinfarkt und kardialer Tod

Nach einer Follow-Up-Zeit von sieben Jahren erlitten insgesamt acht Patienten einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt. 3,5% aller Studienteilnehmer mit epikardialem sowie 0,6% mit mikrovaskulärem Spasmus waren von einem Myokardinfarkt betroffen. Signifikant mehr Patienten gehörten der Gruppe mit epikardialem Spasmus an. Bezüglich Mortalität kamen wir zu einem günstigen Ergebnis bei beiden Kohorten. Die kardiovaskuläre Mortalität betrug 1,0% bei epikardialem sowie 1,9% bei mikrovaskulärem Spasmus.

Schoenenberger et al. kamen zu ähnlichen Ergebnissen [45]. Jeweils 1,8% und 2,1% ihrer Patienten mit mikrovaskulärem sowie epikardialen Spasmus erlitten in der Follow-Up-Zeit einen Myokardinfarkt, der nicht-tödlich verlief. In dieser Studie wurde eine kardiovaskuläre Mortalität von 2% bei Patienten mit mikrovaskulärer Dysfunktion sowie von 3% bei diejenigen mit epikardialen Spasmus ermittelt. Als mögliche Ursache der etwas besseren Überlebensrate bei unseren Patienten kommt die konsequentere medikamentöse Therapie in Frage. Etwa die Hälfte von unseren Patienten wurden mit Calciumkanalblockern, Statinen und ACE-Hemmern behandelt, während das Patientenkollektiv von Schoenenberger et al. jeweils in 29-39% diese Medikamente erhielten.

Bessere prognostische Ergebnisse konnten von drei asiatischen Studien demonstriert werden. Die 5-Jahres-Follow-Up-Studie von Lee et al. mit einer vergleichbaren Patientenaufteilung in vier Gruppen fand keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich MACE zwischen den Subgruppen [87]. Jeweils 0,3% und 0,7% ihrer Patienten mit mikrovaskulärem sowie epikardialen Spasmus erlitten in der Nachbeobachtungszeit einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt. 0,1% ihrer Studienteilnehmer mit einer Funktionsstörung der Koronararterien verstarben aufgrund einer kardialen Erkrankung. Die Untersuchung von Choi et al. bestätigte die gute Prognose bei Patienten mit epikardialen Spasmus unter optimaler medikamentöser Therapie [106]. Sie behandelten ihre Patienten mindestens sechs Monate mit Nitraten, Diltiazem und/oder Nicorandil. Auch Kim et al. fanden in ihrer 5-Jahres-Follow-Up-Studie keinen Unterschied bezüglich MACE bei symptomatischen Patienten mit und ohne Koronararterienspasmus [43]. Genauso wie die Studienteilnehmer von Choi et al. wurde auch dieses Patientenkollektiv mit obengenannten Medikamenten behandelt. Der positive Effekt dieser Arzneimittel wurde bereits durch mehrere Studien belegt [24,30,34,57,102]. Auch dem Rho-Kinase Inhibitor Fasudil wird ein präventiver Effekt zugesprochen bei ACh-induziertem Koronararterienspasmus und daraus resultierender Myokardischämie [28]. Zudem konnten Reriani et al. demonstrieren, dass eine sechs monatige Behandlung mit dem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten Atrasentan die

mikrovaskuläre endotheliale Funktion verbessert [107]. Die drei asiatischen Studien von Lee, Choi und Kim et al. unterschieden sich von unserer Arbeit durch die Ein- und Ausschlusskriterien, die Durchführung des ACh-Tests und des jüngeren Alters des Patientenkollektivs, was die abweichenden Ergebnisse erklären könnten. Auch die Herkunft ist bei diesen Arbeiten nicht außer Acht zu lassen, denn 1999 fanden Beltrame et al., dass die kaukasischen Patienten mit Variant Angina eine höhere Inzidenz von Myokardinfarkten sowie ein schlechteres Gesamtüberleben im Vergleich zu Japanern aufweisen [83].

Andere Studie wiederum beschrieben eine schlechte Prognose bei Patienten mit epikardialen Spasmus. Sie gaben in Nachbeobachtungszeiten von 32 Monaten bis 4,6 Jahren MACE-Raten zwischen 5,5-6,8% an [39,77]. Montone et al. beobachteten über drei Jahre Patienten mit akutem Myokardinfarkt ohne obstruktive KHK und stellten fest, dass das Patientenkollektiv mit epikardialen Spasmus ein signifikant schlechteres Outcome zeigte als Patienten mit mikrovaskulärem Spasmus [24]. Eine koreanische Studie fand heraus, dass Spasmuspatienten, die sich initial mit einem akuten Myokardinfarkt präsentierten, eine höhere Inzidenz von MACE (Tod, Myokardinfarkt, PCI) im Vergleich zu denen aufwiesen, deren Erstmanifestation kein akuter Myokardinfarkt war [104]. Choi et al. verglichen Patienten mit epikardialen Spasmus bei normalen Koronararterien (Stenose 0%) und bei insignifikanter Koronarstenose (Stenose 30-69%) [80]. Sie kamen nach drei Jahren Follow-Up-Zeit zu vergleichbaren Ergebnissen bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse in beiden Gruppen. Diese Studie zeigte, dass die Prognose von Patienten mit vasospastischer Angina unabhängig vom Grad der Koronarstenose ist. Andere Studien wiederum berichteten von einer erhöhten Rate kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit Koronarspasmen und nicht-signifikanten Stenose der Koronararterien [108]. Die zwei aufgeführten Arbeiten mit abweichenden Ergebnissen unterschieden sich bezüglich der Diagnosekriterien für Koronararterienspasmus, dem Provokationstest (ACh-Test und Ergonovin-Test), der Follow-Up-Zeit und der Teilnehmerzahl. Diese Differenzen könnten die abweichenden Ergebnisse erklären. Weitere Studien werden benötigt, um den Einfluß des Stenosegrades

der Koronararterien auf die Prognose der Patienten mit einer Funktionsstörung der Koronargefäße zu analysieren.

Auch das Ausmaß des Spasmus während des Provokationstests mit ACh scheint für die Prognose dieser Patienten keine Rolle zu spielen. Zu diesem Ergebnis kamen im Jahre 2017 Kim et al. Sie teilten Patienten mit AP und insignifikanter Koronararterienstenose (Stenose < 70%) je nach Schweregrad des epikardialen Spasmus während des ACh-Tests in drei Gruppen. Nach fünf Jahren Follow-Up sah die Arbeitsgruppe keinen Unterschied bezüglich MACE (Tod, Myokardinfarkt, Revaskularisation) in diesen Gruppen im Vergleich mit Patienten mit einem unauffälligem ACh-Test [43]. Der Typ des epikardialen Spasmus ist jedoch bedeutend für die Prognose. Sato et al. verglichen 2013 Patienten mit fokalem und diffusem Spasmus der Koronararterien [109]. Der diffuse Typ war mit einer besseren Prognose assoziiert. Den Grund sahen die Wissenschaftler darin, dass der fokale Spasmus eine höhere Assoziation mit kardiovaskulären Risikofaktoren zeigte als der diffuse Typ.

Die epikardiale und mikrovaskuläre endotheliale Dysfunktion ist laut vorherigen Studien ein unabhängiger Prädiktor für akute kardiovaskuläre Events wie plötzlicher Herztod, Myokardinfarkt und Apoplex bei Patienten mit und ohne KHK [40,110-112]. Zudem kann die endotheliale Dysfunktion bei beiden Geschlechtern die Entwicklung einer Atherosklerose begünstigen [113]. Vor allem eine Funktionsstörung auf der Ebene der koronaren Mikrozirkulation ist mit einem erhöhten Risiko für Koronarereignisse und Tod verbunden [38,41-42,114-116].

In bereits veröffentlichten Studien wurden MACE-Raten von 8-9% bei Patienten mit mikrovaskulärer Dysfunktion in Nachbeobachtungszeiten von ein bis über fünf Jahren angegeben [40,78]. Marks et al. fanden heraus, dass Patienten mit einer reduzierten koronaren Flussreserve sechs mal wahrscheinlicher sterben als Patienten mit normaler CFR [38]. Diese Arbeiten unterscheiden sich von der vorliegenden hauptsächlich in der Diagnostik der mikrovaskulären Dysfunktion durch die Dokumentation einer reduzierten koronaren Flussreserve. Zudem waren in den amerikanischen Studien, im Gegensatz zu unserer Arbeit auch

andere Ethnien eingeschlossen. Inzwischen weiß man, dass bei der Funktionsstörung der Koronargefäße die genetische Komponente mit verschiedenen Polymorphismen zum Beispiel unter der japanischen Bevölkerung nicht außer Acht zu lassen ist [16]. Diese Abweichungen könnten die unterschiedlichen Studienresultate begründen. Mittlerweile gibt es viele Studien, die sich mit der Funktionsstörung der Koronargefäße bei den ostasiatischen sowie europäischen Völkern befassen. Es existieren jedoch gegenwertig kaum derartige Arbeiten bei der dunkelhäutigen Bevölkerung und dies sollte Gegenstand der weiteren Forschung sein.

4.5. Prognose von Patienten mit positivem / pathologischem ACh-Test bezüglich sekundärer Endpunkte

4.5.1. Persistierende AP, erneute Koronarangiographie, Revaskularisationsmaßnahmen

Persistierende oder rezidivierende AP bei Patienten ohne relevante Koronarstenose stellt eine ökonomische Belastung dar [47-48]. Dieses Patientenkollektiv hat eine 1,8 fach höhere Rate an Hospitalisationen aufgrund der Beschwerdesymptomatik sowie aufgrund erneuter Koronarangiographien im Vergleich zu Patienten mit 1-Gefäß-KHK nach einem Jahr Follow-Up [47]. Auch die Kosten der antiischämischen Behandlung sind in dieser Kohorte höher als in der Vergleichskohorte mit obstruktiver KHK [47].

14% unserer Patienten mit einem pathologischen Testergebnis wurden während der Nachbeobachtungszeit erneut koronarangiographiert, wobei das Patientenkollektiv mit epikardialen Spasmus signifikant häufiger untersucht wurde. Um die Belastung für das Gesundheitssystem zu reduzieren, ist es von enormer Bedeutung diese Erkrankung zu diagnostizieren. Patienten mit pektanginösen Beschwerden ohne relevante KHK sollten standardmäßig einen intrakoronaren Provokationstest erhalten und nach Bestätigung der koronaren Funktionsstörung adäquat behandelt werden. Beim epikardialen Spasmus wird als Therapie der ersten Wahl ein Calciumkanalblocker empfohlen [84]. Diltiazem wird bei einer Herzfrequenz in Ruhe >70/min, Amlodipin bei <70/min eingesetzt

[84]. Zudem wird mit Nitraten sowie Nicorandil (wo verfügbar) behandelt [17]. Bei der mikrovaskulären Dysfunktion gibt es aufgrund ihrer heterogenen pathogenetischen Hauptmechanismen unterschiedliche Therapieempfehlungen [29]. Neben den obengenannten Medikamenten, kann auch Ranolazin die pektanginösen Beschwerden bei diesem Patientenkollektiv verbessern [32-33].

Patienten mit einer Funktionsstörung der epikardialen Gefäße klagen in 9-46% über AP im Laufe der Nachbeobachtungszeit von drei bis elf Jahren [44-45,104,106]. Dagegen wird diese Beschwerdesymptomatik von Patienten mit mikrovaskulärem Spasmus in 23-36% für die vergleichbare Nachbeobachtungszeit angegeben [45,48]. Wir konnten diese Ergebnisse untermauern. In der vorliegenden Studie gaben mehr Patienten mit einem pathologischen ACh-Test AP (55% vs. 40%) und Dyspnoe (60% vs. 50%) während des Follow-Up an, als die Vergleichsgruppe mit einem unauffälligen Testergebnis. Dementsprechend zeigten die AP-betreffenden Skalenergebnisse im SAQ bei den Kohorten mit funktioneller Störung der Koronargefäße niedrigere (also schlechtere) Werte. Unter den Studienteilnehmern mit positivem Testergebnis wurden derartige Symptome etwas häufiger bei denen mit mikrovaskulärem Spasmus dokumentiert. Dieses Ergebnis steht in Widerspruch mit der Arbeit von Montone et al., die schlechtere Angina-Skalenergebnisse im SAQ bei der Kohorte mit epikardialem im Vergleich zu der mit mikrovaskulärem Spasmus angaben [81]. Ursächlich könnten die kleinere Studienteilnehmerzahl sowie die abweichenden Diagnosekriterien in Frage kommen.

Es ist bereits bekannt, dass ein Teil der Patienten mit Funktionsstörung der Koronargefäße nicht auf die etablierte antianginöse Therapie anspricht [18,88]. Schoenenberger et al. fanden heraus, dass persistierende Beschwerden bei Patienten ohne relevante KHK mit einer schlechten Prognose assoziiert sind und deshalb ernst genommen werden müssen [45]. Eine zusätzliche strukturelle Veränderung der Koronargefäße neben der funktionellen Störung könnte auch für persistierende AP verantwortlich sein [10]. Daher wäre besonders in dieser Kohorte eine Behandlung mit ACE-Hemmern sowie Statinen sinnvoll [30-31].

Dennoch sind weitere Forschungsarbeiten in Bezug auf die adäquate Therapie dieses Patientenkollektivs von enormer Bedeutung.

Einige Studien fanden heraus, dass etwa 2-3% der Patienten mit mikrovaskulärem Spasmus in einem Zeitraum von ein bis drei Jahren eine relevante, interventionsbedürftige KHK entwickeln [42,114]. In der vorliegenden Arbeit entwickelten 4% der Patienten mit mikrovaskulärem und doppelt so viele mit epikardialen Spasmus eine interventionsbedürftige KHK. Die abweichenden Ergebnisse könnten nicht nur durch die kürzere Follow-Up-Zeit zustande gekommen sein, sondern auch durch die unterschiedlichen Einschlusskriterien (Studienausschluss von Patienten mit KHK sowie nur weibliche Teilnehmerinnen in einer der Studien).

Es wurde bereits beschrieben, dass 20-30% der Patienten mit KHK nach erfolgreicher Revaskularisation über persistierende pektanginöse Beschwerden klagen [117]. Als Beschwerdeursache kommt hierbei ebenfalls eine Funktionsstörung der Koronargefäße in Frage. Ong et al. fanden nämlich bei 66% des Patientenkollektivs mit stabiler AP nach erfolgreicher PCI ohne signifikante In-Stent-Restenose eine Dysfunktion der Koronararterien [118]. Aus diesem Grund sollte künftig auch bei KHK-Patienten nach erfolgreicher Revaskularisation, jedoch persistierenden Beschwerden ein intrakoronarer Provokationstest durchgeführt werden [119].

4.5.2. Apoplex

Hinsichtlich der Apoplexrate konnten wir bei positiv- und negativ-getesteten Patienten keine statistisch signifikanten Unterschiede verifizieren. 2,2% unserer Patienten mit einem pathologischen ACh-Test erlitten während des Follow-Up einen Schlaganfall.

Dieses Ergebnis unterstützt die jüngste Untersuchung von Wei et al. die bei 2,7% ihrer symptomatischen Patientinnen ohne relevante KHK einen Apoplex in einem Zeitraum von fünf Jahren dokumentierten [78]. Gulati et al. bekamen vergleichbare Resultate bei ebenfalls symptomatischen Patientinnen mit normalen Koronararterien (Stenose 0%) sowie doppelt so viele Schlaganfälle bei

Studienteilnehmerinnen mit diffuser KHK (Stenose 1-49%) [103]. Die Schlaganfallrate bei diffuser KHK entsprach denjenigen Patienten, die aufgrund eines Myokardinfarkts vorstellig wurden und koronarangiographisch keine relevante KHK aufwiesen. Es wurden Apoplexraten von 4,1-5,7% in 3-5 Jahren angegeben [90,99]. Eine endotheliale Dysfunktion, die sowohl die epikardialen Gefäße als auch die Mikrozirkulation betrifft, könnte als Beschwerdeursache bei Patienten ohne relevante KHK in Frage kommen und wurde kürzlich als unabhängigen Prädiktor für akute kardiovaskuläre Events wie Apoplex bei Patienten mit und ohne KHK beschrieben [110,112].

In der vorliegenden Arbeit konnten wir zeigen, dass die Hälfte aller Patienten mit einem Apoplex einen mikrovaskulären Spasmus aufwies. Ein Zusammenhang von mikrovaskulärer Dysfunktion und dem Auftreten von Schlaganfällen ist bereits bekannt [40]. Die Untersuchung mehrerer Arbeitsgruppen bestätigte eine signifikante Assoziation zwischen niedriger koronarer Flussreserve und ein schlechtes Langzeit-Outcome (Auftreten von Schlaganfällen, Myokardinfarkten, Herzinsuffizienz, Tod, instabiler AP sowie Revaskularisationsmaßnahmen) bei Patienten mit und ohne KHK [41,115].

Ein Drittel unserer Patienten wiesen einen Schlaganfall kardioembolischer Genese bei Vorhofflimmern auf. Unserer Ansicht nach sind weitere Studien notwendig, um den genauen Zusammenhang zwischen Apoplex, Geschlecht und mikrovaskulärem Spasmus zu analysieren.

4.5.3. Morbus Raynaud und Migräne

Diese Studie zeigte, dass Patienten mit einem pathologischen ACh-Test signifikant häufiger einen Morbus Raynaud und doppelt so häufig eine Migräne angaben als Patienten mit einem unauffälligen Testergebnis. Eine japanische Studie kam zu einem vergleichbaren Ergebnis bezüglich Migräne, die Patienten mit vasospastischer Angina mit zwei Kontrollgruppen (Kohorte mit AP unter Belastung sowie beschwerdefreie Kontrollgruppe) verglich [120]. Die Prävalenz von Morbus Raynaud zeigte jedoch keinen Unterschied zwischen den drei Gruppen. Eine ähnliche Studie wurde auch von einer koreanischen

Arbeitsgruppe durchgeführt, die keinen signifikanten Unterschied in der Prävalenz von Morbus Raynaud und Migräne in den drei Gruppen bestätigen konnte [121]. Genauso wie die Autoren sehen wir die unterschiedliche Herkunft der Populationen als eine mögliche Erklärung für die abweichenden Ergebnisse.

Verschiedene Studien haben eine Assoziation von Migräne mit Thoraxschmerz und kardiovaskulären Erkrankungen untersucht [122-123]. In einer durchschnittlichen Follow-Up-Zeit von 26 Jahren analysierten Gudmundsson et al. Migränepatienten mit und ohne Aura sowie Patienten mit anderen Kopfschmerzen als Migräne [124]. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass Migräne mit Aura einen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskulären Tod sowie für die Gesamtsterblichkeit bei beiden Geschlechtern darstellt.

Kurth et al. verglichen in einer ähnlichen Studie Frauen ohne kardiovaskuläre Erkrankungen mit und ohne Migräne [125]. In einem Zeitraum von 20 Jahren sahen sie eine signifikante Assoziation von Migräne mit kardiovaskulärer Mortalität. Die Migränepatientinnen litten mehr unter einem Myokardinfarkt, einem Schlaganfall sowie AP mit darauffolgender koronarer Revaskularisationsmaßnahmen.

Diese Resultate können wir nicht untermauern, denn keiner unserer Migränepatienten erlitt während der deutlich kürzeren Nachbeobachtungszeit als die oben erwähnten Studien einen Myokardinfarkt. Lediglich eine Person aus der Migränekohorte entwickelte eine KHK mit darauffolgender Stentimplantation. Zudem wurde bei einem Studienteilnehmer ein Apoplex dokumentiert. Zwei Patienten mit M. Raynaud erlitten einen Myokardinfarkt, drei einen Apoplex und vier bekamen einen Stent implantiert.

Kürzlich beschrieben Aslan et al. eine unabhängige Assoziation zwischen Migräne und mikrovaskuläre Dysfunktion, definiert als reduzierte koronare Flussreserve ($CFR < 2$) [126]. Wir konnten in unserer Studie keinen Unterschied bezüglich Prävalenz der Migräne in den beiden Subgruppen mit epikardialem und mikrovaskulärem Spasmus belegen.

Als mögliche Ursachen von Migräne werden eine endotheliale Dysfunktion sowie der Vasospasmus in Betracht gezogen [127-128]. Perko et al. verglichen die cerebrale und systemische endotheliale Funktion bei Migränepatienten und fanden unterschiedliche endotheliale Funktionen in cerebraler und systemischer Circulation [129]. Aufgrund der hohen Prävalenz von Migräne und Morbus Raynaud bei Patienten mit Funktionsstörung der Koronargefäße sollten dennoch gemeinsame pathogenetische Mechanismen in Erwägung gezogen werden. Diesbezüglich werden weitere Studien benötigt. Zudem ist es von enormer Bedeutung Migränepatienten auf kardiovaskuläre Risikofaktoren zu untersuchen und adäquat zu behandeln, um die kardiovaskuläre Mortalität zu minimieren.

4.5.4. Psychische Probleme

Etwa ein Viertel unserer Patienten mit pathologischem sowie unauffälligem ACh-Test gaben während des Follow-Up psychische Probleme an. Interessanterweise waren doppelt so viele Studienteilnehmer mit einem positiven ACh-Test von einer Depression betroffen als die mit einem negativen Testergebnis. Unter den beiden Gruppen mit einem positiven ACh-Test gaben die Patienten mit mikrovaskulärem Spasmus etwas häufiger psychische Probleme an als die mit epikardialen Spasmus.

Obwohl eine Assoziation von Depression mit Panikepisoden und Koronararterienspasmus bereits diskutiert wurde [130], gibt es aktuell nur wenige Studien, die psychische Erkrankungen bei Patienten mit Funktionsstörung der Koronararterien analysiert haben. In einer im Jahre 1988 durchgeführten Studie wurden Patienten mit Thoraxschmerz mit und ohne KHK verglichen [131]. Die Kohorte mit angiographisch normalen Koronararterien war signifikant häufiger von einer psychischen Erkrankung wie Depression und Angststörung betroffen als die Vergleichsgruppe mit KHK. Weitere Studien bestätigten die hohe Prävalenz einer Panikstörung (15-34%) bei Patienten mit Thoraxschmerz und angiographisch normalen Koronararterien [132-133].

Dabei ist es unklar, ob die psychischen Probleme eine Folge von unklaren Thoraxschmerzen darstellen oder ob es sich um einen Risikofaktor für die

Beschwerdesymptomatik handelt. In den 1980-er Jahren wurde über die Rolle des autonomen Nervensystems in der Pathophysiologie des Koronararterienspasms diskutiert [134]. Nun stellt sich die Frage, ob die neuroendokrinen oder neurobiologischen Veränderungen wie Transmitterimbalance eine Funktionsstörung der Koronargefäße begünstigen können. Dieses Thema ist jedoch Gegenstand der weiteren Forschung.

Kürzlich wurde gezeigt, dass Patienten mit Thoraxschmerz und einer Panikstörung nur in 6% effektiv anxiolytisch behandelt wurden [135], obwohl eine Angststörung mit einer erhöhten 10-Jahres-Mortalität bei KHK-Patienten assoziiert ist [136]. Die Assoziation von psychischen Problemen mit Funktionsstörung der Koronargefäße muss noch genauer evaluiert werden. Zudem ist es von enormer Bedeutung zu erforschen, ob eine antidepressive und anxiolytische Behandlung zur Besserung der Mortalität und Morbidität bei Patienten mit Funktionsstörung der Koronararterien führen kann.

4.5.5. Lebensqualität

1997 hat die Weltgesundheitsorganisation WHO die Lebensqualität folgendermaßen definiert: „Lebensqualität ist die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertesystemen, in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Maßstäbe und Anliegen. Es handelt sich um ein breites Konzept, das in komplexer Weise beeinflusst wird durch die körperliche Gesundheit einer Person, den psychischen Zustand, die sozialen Beziehungen, die persönlichen Überzeugungen und ihre Stellung zu den hervorstechenden Eigenschaften der Umwelt“ [137].

Es handelt sich um eine sehr weitreichende Darstellung des Wohlergehens, das nicht in allen Bereichen von der Medizin beeinflusst werden kann. Die Erfassung der Lebensqualität ist nicht einfach, weil es keine objektiv messbare Größe darstellt. Dennoch existieren mittlerweile, neben dem von uns verwendete Instrument SAQ (Seattle Angina Questionnaire) zahlreiche weitere standardisierte Messinstrumente zur Ermittlung der Lebensqualität bei KHK-

Patienten [66], wobei sich SAQ in mehreren Studien als ein zuverlässiges und aussagekräftiges Erhebungsinstrument erweisen konnte [63-65].

In der vorliegenden Studie wurden bei 65% der Teilnehmer SAQ-Datensätze erhoben. Von statistischer Signifikanz zeigte sich die SAQ-Skala I, die die körperliche Einschränkung aufgrund pektanginöser Beschwerden bei täglichen Aktivitäten erfasst. Die Kohorte mit unauffälligem ACh-Test war weniger beeinträchtigt als die mit einem pathologischen Testergebnis. Die beiden Gruppen mit epikardialem und mikrovaskulärem Spasmus ergaben ähnliche Skalenwerte, d.h. vergleichbare körperliche Beeinträchtigung aufgrund von AP. Obwohl die SAQ-Skalen II-V keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den positiv- und negativ-getesteten Kohorten zeigte, wurden höhere Skalenwerte bezüglich der Stabilität der AP (Skala II) sowie der Lebensqualität (Skala V) in der Kohorte mit negativem Testergebnis dokumentiert.

Das heißt, dass das Patientenkollektiv mit unauffälligem Testergebnis weniger häufig an AP litt und somit eine bessere Lebensqualität aufwies. Unter den Patienten mit epikardialem sowie mikrovaskulärem Spasmus zeigte sich eine etwas größere Behandlungszufriedenheit sowie eine leicht höhere Lebensqualität in der erst genannten Kohorte. Ein möglicher Erklärungsansatz wäre, dass bei mikrovaskulärer Dysfunktion aufgrund ihrer zugrunde liegenden heterogenen pathogenetischen Hauptmechanismen unterschiedliche Therapieempfehlungen existieren [29] und deswegen eventuell nicht immer eine adäquate Behandlung gewährleistet werden konnte.

Jespersen et al. verglichen AP-Patienten mit normalen Koronararterien (Stenose 0%), diffuser nichtstenosierender KHK (Stenose 1-49%) sowie stenosierender KHK (Stenose $\geq 50\%$) [46]. Die SAQ-Skalen I-III (körperliche Beeinträchtigung, Stabilität der AP sowie Häufigkeit der AP-Anfälle) waren niedriger bei Patienten mit diffuser nichtobstruktiver KHK als die beiden Vergleichsgruppen. Zudem zeigte die Arbeitsgruppe eine höhere Prävalenz von persistierender AP bei Patienten ohne KHK im Vergleich mit KHK-Patienten. Die Beschwerdepersistenz

war assoziiert mit psychischen Problemen wie Angst und Depression, mit beeinträchtigter körperlicher Aktivität sowie niedriger Lebensqualität.

Eine Assoziation von psychischen Problemen und niedriger Lebensqualität bei Patienten mit AP wurde bereits durch vorherige Untersuchungen beschrieben [138-139].

Beispielsweise demonstrierten Marks et al. bei symptomatischen Patienten mit reduzierter koronarer Flussreserve ohne relevante KHK eine deutliche mentale sowie physische Beeinträchtigung [38]. AlBadri et al. untersuchten ebenfalls Patienten mit mikrovaskulärer Dysfunktion ohne obstruktive KHK und kamen zu dem Ergebnis, dass diejenigen mit typischer AP eine schlechtere Lebensqualität aufwiesen als die mit atypischer AP [140]. Genau so wie die Autoren sehen wir dieses Ergebnis als eine wichtige Indikation für weitere Forschung und Entwicklung von neuen Behandlungsstrategien.

4.6. Limitationen der Studie und Forschungsausblick

Ausgehend von 847 Patienten konnten bei 72% Follow-Up-Daten erhoben werden. Die fehlenden Daten bei den restlichen Studienteilnehmern könnten die Bewertung der Ergebnisse einschränken. Bei den Verstorbenen sind die erhaltenen Follow-Up-Daten ebenfalls begrenzt, was zu einer zusätzlichen Einschränkung der Beurteilbarkeit unserer Arbeit führen kann.

Für die Diagnose Morbus Raynaud und Migräne gab es in der vorliegenden Studie keinen standardisierten Fragekatalog. Auch dies kann eine eingegrenzte Auswertung der Ergebnisse zur Folge haben.

Zudem sollten die hier dargestellten prognostischen Ergebnisse an größeren Kohorten verifiziert werden. Gegenstand der zukünftigen Forschung ist außerdem die Fortentwicklung der medikamentösen Therapie zur Besserung der Symptomkontrolle, der Prognose sowie der Lebensqualität von Patienten mit Funktionsstörung der Koronargefäße ohne relevante KHK.

5. Zusammenfassung

Patienten, die bei Verdacht auf eine stenosierende KHK koronarangiographiert werden, zeigen in ca. 50% keine relevanten Koronarstenosen. Eine wichtige Beschwerdeursache dieses Patientenkollektivs ist eine koronare Vasomotionsstörung auf Ebene der epikardialen und der mikrovaskulären Zirkulation. Die funktionelle Störung dieser Gefäße kann unter anderem durch einen intrakoronaren ACh-Test nachgewiesen werden.

Ziel dieser Studie war die Beurteilung der Langzeitprognose von Patienten mit einer koronaren Vasomotionsstörung ohne relevante KHK. Auf diese Weise sollte auch die prognostische Aussagekraft des ACh-Tests überprüft werden.

Methoden:

Bei 847 symptomatischen Patienten erfolgte nach Ausschluss einer relevanten KHK (Stenose <50%) ein intrakoronarer Provokationstest mit ACh. Je nach Testergebnis wurden die Patienten in vier Gruppen unterteilt: (1) epikardialer Spasmus, (2) mikrovaskulärer Spasmus, (3) unauffälliger und (4) uneindeutiger ACh-Test.

Wir führten eine Follow-Up-Studie über sieben Jahre bei diesem Patientenkollektiv durch. Es konnten bei 72% der Patienten Datensätze erhoben werden. Als Erhebungsinstrument dienten hierfür zwei Fragebögen: Fragenbogen der kardiologischen Abteilung des Robert-Bosch-Krankenhauses und die deutsche Version des SAQ. Die folgenden primären Endpunkte wurden untersucht: nicht-tödlicher Myokardinfarkt sowie Tod, kardialer oder nicht-kardialer Genese. Zu den sekundären Endpunkten zählten: AP, Dyspnoe, erneute Koronarangiographie, koronare Revaskularisation, Apoplex, Migräne, Morbus Raynaud, psychische Probleme sowie die Lebensqualität gemessen mit dem SAQ.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden 55 Todesfälle registriert (9,1%, 6 kardiale, 46 nicht-kardiale, 3 ungeklärte Todesfälle) ohne signifikanten Unterschied zwischen den vier

Gruppen. Für das Kollektiv mit koronarer Vasomotionsstörung konnten wir eine günstige Prognose in Bezug auf die Mortalität demonstrieren. Die kardiovaskuläre Mortalität lag demnach bei 1% (epikardialer Spasmus) und 2% (mikrovaskulärer Spasmus). In der Kohorte mit unauffälligem Testergebnis verstarb kein Patient aufgrund einer kardialen Erkrankung.

Signifikant mehr Patienten mit epikardialem Spasmus erlitten einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt (3,5%, n=200, p=0,010). Bei einer Person (0,6%, n=158) mit mikrovaskulärem Spasmus wurde ebenfalls ein nicht-tödlicher Myokardinfarkt dokumentiert. Unter den Personen mit unauffälligem oder unklarem Testergebnis trat kein Myokardinfarkt auf.

Die Kohorte mit epikardialem Spasmus erhielt signifikant häufiger eine erneute Koronarangiographie im Vergleich zu Patienten mit mikrovaskulärem Spasmus (p=0,016). 4% der Patienten mit mikrovaskulärem und doppelt so viele mit epikardialem Spasmus entwickelten eine interventionsbedürftige KHK (p=0,051).

Patienten mit koronarer Vasomotionsstörung litten signifikant häufiger unter AP als die Vergleichsgruppe mit unauffälligem Testergebnis (p=0,043). Demensprechend zeigte das SAQ eine signifikant schlechtere Lebensqualität der Patienten mit koronarer Vasomotionsstörung im Vergleich zu denjenigen mit unauffälligem ACh-Test. Unter den Patienten mit pathologischem Testergebnis (epikardial vs. mikrovaskulär) konnten wir keine statistisch signifikanten Unterschiede dokumentieren.

Patienten mit mikrovaskulärem Spasmus erlitten häufiger einen Apoplex als die Vergleichskohorte mit epikardialem Spasmus (p=0,050).

Patienten mit pathologischem ACh-Test waren signifikant häufiger vom Morbus Raynaud betroffen als diejenigen mit unauffälligem Testergebnis (p=0,043). Hinsichtlich Migräne konnten wir bei allen vier Kohorten keine statistisch signifikanten Unterschiede verifizieren.

Unter den beiden Kollektiven mit pathologischem ACh-Test gaben die mit mikrovaskulärem Spasmus signifikant häufiger psychische Probleme an als diejenigen mit epikardialem Spasmus ($p=0,026$). Doppelt so viele Studienteilnehmer aus der erstgenannten Gruppe litten unter einer Depression als die zweigeanannte ($p=0,096$).

Die positiv-getesteten Patienten wurden signifikant häufiger mit Thrombozytenaggregationshemmern sowie Nitraten behandelt als die negativ-getesteten Personen. Unter den Studienteilnehmern mit epikardialem und mikrovaskulärem Spasmus konnten wir diesbezüglich keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen.

Zusammenfassung:

Nach einem Follow-Up von sieben Jahren zeigten die Patienten mit einer koronaren Vasomotionsstörung eine günstige Prognose bezüglich Mortalität. Es wurde jedoch eine hohe Morbidität dieses Patientenkollektivs nachgewiesen.

Patienten mit epikardialem Spasmus hatten eine signifikant höhere Rate an nicht-tödlichen Myokardinfarkten sowie wiederholten Koronarangiographien wohingegen Patienten mit mikrovaskulärem Spasmus häufiger unter Schlaganfällen und psychischen Problemen litten.

6. Verzeichnisse

6.1. Abkürzungsverzeichnis

ACB-OP	Aortokoronare Bypassoperation
ACE	Angiotensinkonversionsenzym
ACh	Acetylcholin
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AHA	American Heart Association
AP	Angina Pectoris
AT	Angiotensin
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CT	Computertomographie
CVRF	Kardiovaskuläre Risikofaktoren
EKG	Elektrokardiogramm
FA	Familienanamnese
HKU	Herzkatheteruntersuchung
KHK	Koronare Herzkrankheit
LCA	Linke Koronararterie
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACE	Major Cardiovascular Event
NO	Stickstoffmonoxid
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt
NYHA	New York Heart Association Klassifikation der Herzinsuffizienz
PCI	Perkutane koronare Intervention
PET	Positronenemissionstomographie
RBK	Robert-Bosch-Krankenhaus
RCA	Rechte Koronararterie
SAQ	Seattle Angina Questionnaire
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
WISE	Women´s Ischemia Syndrome Evaluation Programme

6.2. Abbildungsverzeichnis

Abb.1: Einteilung der Patienten nach intrakoronarem Provokativtest.....	S. 10
Abb.2: Einteilung der Koronarsegmente, AHA 1975.....	S. 13
Abb.3: In die Follow-Up-Studie eingeschlossenes Patientenkollektiv.....	S. 22
Abb.4: Verteilung der Todesursachen.....	S. 25
Abb.5: Kaplan-Meier-Kurve (Gesamtmortalität).....	S. 26
Abb.6: Kaplan-Meier-Kurve (Myokardinfarkt).....	S. 44
Abb.7: Kaplan-Meier-Kurve (Apoplex).....	S. 48

6.3. Tabellenverzeichnis

Tab.1: Klinische Charakteristika aller Studienteilnehmer (initiale Studie).....	S. 21
Tab.2: Klinische Charakteristika der Follow-Up-Studienteilnehmer.....	S. 23
Tab.3: Primäre Endpunkte aller 4 Gruppen.....	S. 24
Tab.4: Cox-Regressionsanalyse Tod und Myokardinfarkt.....	S. 27
Tab.5: Sekundäre Endpunkte aller 4 Gruppen.....	S. 28
Tab.6: Dyspnoe je nach Belastung bei allen 4 Gruppen.....	S. 29
Tab.7: AP je nach Belastung bei allen 4 Gruppen.....	S. 30
Tab.8: Psychische Probleme bei allen 4 Gruppen	S. 33
Tab.9: Lebensqualität bei allen 4 Gruppen.....	S. 34
Tab.10: Arzneimittelliste aller 4 Gruppen.....	S. 35
Tab.11: Primäre Endpunkte (positiver/ negativer Test).....	S. 36
Tab.12: Sekundäre Endpunkte (positiver/ negativer Test).....	S. 37
Tab.13: Dyspnoe je nach Belastung (positiver/ negativer Test).....	S. 38
Tab.14: AP je nach Belastung (positiver/ negativer Test).....	S. 39
Tab.15: Psychische Probleme (positiver/ negativer Test).....	S. 41
Tab.16: Lebensqualität (positiver/ negativer Test).....	S. 41
Tab.17: Arzneimittelliste (positiver/ negativer Test).....	S. 42
Tab.18: Primäre Endpunkte (epikardial/ mikrovaskulär).....	S. 43
Tab.19: Sekundäre Endpunkte (epikardial/ mikrovaskulär).....	S. 45
Tab.20: Dyspnoe je nach Belastung (epikardial/ mikrovaskulär).....	S. 46
Tab.21: AP je nach Belastung (epikardial/ mikrovaskulär).....	S. 46
Tab.22: Psychische Probleme (epikardial/ mikrovaskulär).....	S. 50
Tab.23: Lebensqualität (epikardial/ mikrovaskulär).....	S. 50
Tab.24: Arzneimittelliste (epikardial/ mikrovaskulär).....	S. 51

6.4. Literaturverzeichnis

1. Beltrame JF. The emergence of the coronary vasomotor dysfunction era. *International Journal of Cardiology* 2018;254: 43-44.
2. Brusckhe AVG, Sheldon WC, Shirey EK, Proudfit WL. A Half Century of Selective Coronary Arteriography. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;54: 2139-44.
3. Judkind MP. Selective Coronary Arteriography Part I: A Percutaneous Transfemoral Technic. *Radiology* 1967;89: 815-24.
4. AQUA- Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2014. 21/3- Koronarangiographie und perkutane Koronarintervention (PCI) 2015. Erstellt am 26.05.2015- 24/2015020001.
5. Herold G und Mitarbeiter. *Innere Medizin*. 2011 by G. Herold, Köln:231-34.
6. Lichtlen PR, Bargheer K und Wenzlaff P. Long-term Prognosis of Patients with Anginalike Chest Pain and Normal Coronary Angiographic Findings. *American College of Cardiology* 1995;25: 1013-18.
7. Nugent L, Metha PK und Merz CNB. Gender and Microvascular Angina. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2011;31: 37-46.
8. Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, Wada T und Bor N. Angina Pectoris I. A Variant Form of Angina Pectoris; preliminary report. *American Journal of Medicine* 1959;27: 375-88.
9. Task Force Members. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2006;27: 1341-81.
10. Lindemann H, Petrovic I, Hill S, Athanasiadis A, Mahrholdt H, Schäufele T, Klingel K, Sechtem U und Ong P. Biopsie-confirmed endothelial cell activation in patients with coronary microvascular dysfunction. *Coronary Artery Disease* 2018;29: 216-22.
11. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Mahrholdt H, Kaski J K und Sechtem U. High Prevalence of a Pathological Response to Acetylcholine Testing in Patients with Stable Angina Pectoris and Unobstructed Coronary Arteries. The ACOVA Study (Abnormal COronary VAsomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries). *Journal of the American College of Cardiology*, Elsevier Inc. 2012;59: 655-62
12. Sugiishi M und Takatsu F. Cigarette smoking is a major risk factor for coronary spasm. *American Heart Association* 1993;87: 76-79.
13. Granger DN, Rodrigues SF, Yildirim A und Senchenkova EY. Microvascular responses to cardiovascular risk factors. *Microcirculation* 2010;17: 192-205.
14. Ong P, Sivanathan R, Borgulya G, Bizrah M, Iqbal Y, Andoh J, Gaze D und Kaski JC. Obesity, Inflammation and Brachial Artery Flow-Mediated Dilatation: Therapeutic Targets in Patients with Microvascular Angina (Cardiac syndrome X). *Cardiovascular Drugs Therapy* 2012;26: 239-44.
15. Kaski JC. Cardiac syndrome X in women: the role of oestrogen deficiency. *Heart* 2006;92: 5-9.

16. Murase Y, Yamada Y, Hirashiki A, Ichihara S, Kanda H, Watarai M, Takatsu F, Murohara T und Yokota M. Genetic risk and gene- environment interaction in coronary artery spasm in Japanese men and women. *European Heart Journal* 2004;25: 970-77.
17. Beltrame JF, Crea F, Kaski JK, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, Shimokawa H und Merz CNB. The Who, What, Why, When, How and Where of Vasospastic Angina. *Journal of the Japanese Circulation Society* 2016;80: 289-98.
18. Kaski JC, Rosano GMC, Collins P, Nihoyannopoulos P, Maseri A und Wilson PAP. Cardiac Syndrome X: Clinical Characteristics and Left Ventricular Function. Long-Term Follow-Up Study. *Journal of American College of Cardiology* 1995;25: 807-14.
19. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, Shimokawa H und Merz CNB. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *European Heart Journal* 2017;38: 2565-68.
20. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, Crea F, Shimokawa H, Sechtem U, Kaski JC und Merz CNB. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *International Journal of Cardiology* 2018;250: 16-20.
21. Kajander S, Joutsiniemi E, Sarate M, Pietila M, Ukkonen H, Saraste A, Sipila HT, Teras M, Maki M, Airaksinen J, Hartiala J und Knuuti J. Cardiac positron emission tomography/ computed tomography imaging accurately detects anatomically and functionally significant CAD. *Circulation* 2010;122: 603-13.
22. Galiuto L, Sestito A, Barchetta S, Sgueglia GA, Infusino F, Rosa SL, Lanza G, Crea F. Noninvasive Evaluation of Flow Reserve in the Left Anterior Descending Coronary Artery in Patients with Cardiac Syndrome X. *American Journal of Cardiology* 2007;99: 1378-83.
23. Reis SE, Holubkov R, Smith AJC, Kelsey SF, Sharaf BL, Reichek N, Rogers WJ, Merz CNB, Sopko G und Pepine CJ. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: Results from the NHLBI WISE study. *American Heart Journal* 2001;141: 735-41.
24. Park T, Park JY, Rha SW, Seo HS, Choi BG, Choi SY, Byun JK, Park SH, Park EJ, Choi JY, Park SH, Lee JJ, Lee S, Na JO, Choi CU, Lim HE, Kim JW, Park CG und Oh DJ. Impact of Diltiazem Alone versus Diltiazem with Nitrate on Five- Year Clinical Outcomes in Patients with Significant Coronary Artery Spasm. *Yonsei Medical Journal* 2017;58: 90-98.
25. Hackett D, Larkin S, Chierchia S, Davies G, Kaski JK und Maseri A. Induction of coronary artery spasm by direct local action of ergonovine. *American Heart Association. Circulation* 1987;75: 577-82.
26. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (coronary spastic angina) (JCS 2013). *Circulation Journal* 2014;78: 2779-801.
27. Nishigaki K, Inoue Y, Yamanouchi Y, Fukumoto Y, Yasuda S, Sueda S, Urata H, Shimokawa H und Minatoguchi S. Prognostic Effects of Calcium Channel Blockers in Patients with Vasospastic Angina. *Circulation Journal* 2010;74: 1943-50.

28. Masumoto A, Mohri M, Shimokawa H, Urakami L, Usui M und Takeshita A. Suppression of Coronary Artery Spasm by the Rho- Kinase Inhibitor Fasudil in Patients with Vasospastic Angina. *Circulation* 2002;105: 1545-47.
29. Crea F, Camici PG und Merz CNB. Coronary microvascular dysfunction: an update. *European Heart Journal* 2014;35: 1101-11.
30. Pauly DF, Johnsen BD, Anderson RD, Handberg EM, Smith KM, Cooper-DeHoff RM, Sopko G, Sharaf BM, Kelsey SF, Merz CNB und Pepine CJ. In Women with symptoms of Cardiac Ischemia, Non- Obstructive Coronary Arteries, and Microvascular Dysfunction, ACE Inhibition is Associated with Improved Microvascular Function: A Double- blind Randomized Study from the NHLBI Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE): ACE-I Improves Microvascular Function in Women. *American Heart Journal* 2011;162: 678- 84.
31. Zhang X, Li Q, Zhao J, Li X, Sun X, Yang H, Wu Z und Yang J. Effects of combination of statin and calcium channel blocker in patients with cardiac syndrome X. *Coronary Artery Disease* 2014;25: 40-44.
32. Mehta PK, Goykhman P, Thomson LEJ, Shufelt C, Wie J, Yang YC, Gill E, Minissian M, Shaw LJ, Slomka PJ, Slivka M, Berman DS und Merz CNB. Ranolazine Improves Angina in Women with Evidence of Myocardial Ischemia but No Obstructive Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovascular Imaging* 2011;5: 514-22.
33. Saha S, Ete T, Kapoor M, Jha PK, Megeji RD, Kavi G, Warjri SB und Mishra A. Effect of Ranolazine in Patients with Chest Pain and Normal Coronaries- A Hospital Based Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2017;11: 14-16.
34. Chen JW, Lee WL, Hsu NW, Lin SJ, Ting CT, Wang SP und Chang MS. Effect of Short- Term Treatment of Nicorandil on Exercise- Induced Myocardial Ischemia and Abnormal Cardiac Autonomic Activity in Microvascular Angina. *American Journal of Cardiology* 1997;80: 32-38.
35. Finegold JA, Asaria P und Francis DP. Mortality from ischemic heart disease by country, region, and age: Statistics from World Health Organisation and United Nations. *International Journal of Cardiology* 2013;168: 934-45.
36. Ong P, Athanasiadis A, Hill S, Vogelsberg H, Voehringer M und Sechtem U. Coronary Artery Spasm as a Frequent Cause of Acute Coronary Syndrome. The CASPAR Study (Coronary Artery Spasm in Patients with Acute Coronary Syndrome). *Journal of the American College of Cardiology*, Elsevier Inc. 2008;52: 523-27.
37. Ong P, Athanasiadis A, Hill S, Schäufele T, Marholdt H und Sechtem U. Coronary Microvascular Dysfunction Assessed by Intracoronary Acetylcholine Provocation Testing Is a Frequent Cause of Ischemia and Angina in Patients with Exercise- Induced Electrographic Changes and Unobstructed Coronary Arteries. Wiley Online Library 2014.
38. Marks DS, Gudapati S, Prisant LM, Weir B, Gonzales CD, Waller JL und Houghton JL. Mortality in Patients with Microvascular Disease. *Journal of Clinical Hypertension* 2004;6: 304-09.

39. Hoshino M, Yonetsu T, Mizukami A, Matsuda Y, Yoshioka K, Sudo Y, Ninomiya R, Soeda M, Kuroda S, Ono M, Iwatsuka R, Suzuki M, Matsumura A und Hashimoto Y. Moderate Vasomotor response to Acetylcholine provocation test as an indicator of long-term prognosis. *Heart Vessels* 2016;31: 1943-49.
40. Brainin P, Frestad D und Prescott E. The prognostic value of coronary endothelial and microvascular dysfunction in subjects with normal or non-obstructive coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology* 2018;254: 1-9.
41. Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, Reis SE, Smith KM, Handberg EM, Johnson BD, Sopko G und Merz CNB. Coronary Microvascular Reactivity to Adenosine Predicts Adverse Outcome in Women Evaluated for Suspected Ischemia: Results from the NHLBI Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Journal of American College of Cardiology* 2010; 55: 2825-32.
42. Taqueti VR, Everett BM, Murthy VL, Gaber M, Foster CR, Hainer J, Blankstein R, Dorbala S und Di Carli MF. Interaction of Impaired Coronary Flow Reserve and Cardiomyocyte Injury on Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients Without Overt Coronary Artery Disease. *Circulation* 2015;131: 528-35.
43. Kim YH, Her HY, Rha SW, Choi BG, Shim M, Choi SY, Byun JK, Li H, Kim W, Kang JH, Choi HY, Park EJ, Park SH, Lee S, Na JO, Choi CU, Lim HE, Kim EJ, Park CG, Seo HS und Oh DJ. Five- Year major outcomes according to severity of coronary artery spasm as assessed by intracoronary acetylcholine provocation test. *Archives of Cardiovascular Disease- Journal- Elsevier* 2017;3: 144-54.
44. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Voehringer M und Sechtem U. 3- Year Follow- Up of Patients with Coronary Artery Spasm as Cause of Acute Coronary Syndrome. The CASPAR (Coronary Artery Spasm in Patients with Acute Coronary Syndrome) Study Follow- Up. *Journal of the American College of Cardiology* 2011;57: 147-52.
45. Schoenenberger AW, Adler E, Gujer S, Jamshidi P, Kobza R, Stuck AE, Resink TJ und Erne P. Prognostic value of an abnormal response to acetylcholine in patients with angina and non- obstructive coronary artery disease: Long- term follow- up of the Heart Quest cohort. *International Journal of Cardiology* 2016;221: 539-45.
46. Jespersen L, Abildstrom SZ, Hvelplund A und Prescott E. Persistent angina: highly prevalent and associated with long- term anxiety, depression, low physical functioning, and quality of life in stable angina pectoris. *Clinical Research in Cardiology* 2013;102: 571-81.
47. Shaw LJ, Merz CNB, Pepine CJ, Reis SE, Bittner V, Kip KE, Kelsey SF, Olson M, Johnson BD, Mankad S, Sharaff BL, Rogers WJ, Pohost GM und Sopko G. The Economic Burden of Angina in Women with Suspected Ischemic Heart Disease. Results from the National Heart, Lung and Blood Institute- Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *American Heart Association* 2006;114: 894-904.
48. Johnson BD, Shaw LJ, Buchthal SD, Merz CNB, Kim HW, Scott KN, Doyle M, Olson MB, Pepine CJ, Hollander J, Sharaf B, Rogers WJ, Mankad S,

- Forder JR, Kelsey SF und Pohost GM. Prognosis in Women with Myocardial Ischemia in the Absence of Obstructive Coronary Disease. Results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* 2004;109: 2993-99.
49. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Vokshi I, Bastiaenen R, Kubik S, Hill S, Schäufele T, Mahrholdt H, Kaski J K und Sechtem U. Clinical Usefulness, Angiographic Characteristics, and Safety Evaluation of Intracoronary Acetylcholine Provocation Testing among 921 Consecutive White Patients with Unobstructed Coronary Arteries. *AHA: Circulation* 2014;129: 1723-30.
 50. Müller-Esterl W. *Biochemie. Eine Einführung für Mediziner und Naturwissenschaftler*. 1. Auflage 2004. Elsevier GmbH. Spektrum akademischer Verlag.
 51. Schmidt RF, Lang F und Thews G. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*, 29. Auflage 2005. Springer Medizin Verlag Heidelberg.
 52. Egashira K, Suzuki S, Hirooka Y, Kai H, Sugimachi M, Imaizumi T, Takeshita A. Impaired Endothelium- Dependent Vasodilatation of Large Epicardial and Resistance Coronary Arteries in Patients with Essential Hypertension. Different Responses to Acetylcholine and Substance P. *AHA Journals* 1995;25: 201-6.
 53. Kelm M und Schrader J. Control of coronary vascular tone by nitric oxide. *Circulation Research* 1990;66: 1561-75.
 54. Yoo SY und Kim JY. Recent Insights into the Mechanism of Vasospastic Angina. *Korean Circulation Journal* 2009;39: 505-11.
 55. Ong P, Athanasiadis A, Mahrholdt H, Borgulya G, Sechtem U und Kaski JC. Increased coronary vasoconstrictor response to acetylcholine in women with chest pain and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome x). *Clinical Research in Cardiology* 2012;101: 673-81.
 56. Ong P, Athanasiadis A und Sechtem U. Patterns of coronary vasomotor responses to intracoronary acetylcholine provocation. *Heart Journal* 2012: 302042.
 57. ENCORE Investigators. Effect of nifedipine and cerivastatin on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease: The ENCORE I Study (Evaluation of nifedipine and cerivastatin on recovery of coronary endothelial function). *Circulation* 2003;107: 422-28.
 58. Austen WG, Edwards JE, Frey RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LSC, McGoon DC, Murphy ML und Roe BB. AHA Committee Report. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the ad hoc committee for grading of coronary artery disease, council on cardiovascular surgery, AHA. *Circulation* 1975;51: 5-40.
 59. Mohri M, Koyanagi M, Egashira K, Tagawa H, Ichiki T, Shimokawa H und Takeshita A. Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm. *Lancet* 1998;351: 1165-69.
 60. AHA Medical/ Scientific Statement. Revision to Classification of Functional Capacity and Objective Assessment of Patients with Diseases of the Heart. *Circulation* 1994: 253-56.

61. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the ESC developed with the special contribution of the HFA of the ESC. *European Heart Journal* 2016;27: 2129-200.
62. Cox JL, Naylor CD, Johnstone DE. Limitations of Canadian Cardiovascular Society Classification of Angina Pectoris. *The American Journal of Cardiology* 1994;74: 276-77.
63. Kimble LP, Dunbar SB, Weintraub WS, McGuire DB, Fazio S, Strickland O. The Seattle angina questionnaire: reliability and validity in women with chronic stable angina. *Heart Disease* 2002;4: 206-11.
64. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, Deyo RA, Prodzinski J, McDonell M, Fihn SD. Development and Evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: A New Functional Status Measure for Coronary Artery Disease. *JACC* 1995;25: 333-41.
65. Spertus JA, Jones P, McDonell M, Fan V, Fihn SD: Health Status Predicts Long-Term Outcome in Outpatients with Coronary Disease. *Circulation* 2002;106: 43-49.
66. Dougherty CM, Dewhurst T, Nichol WP, Spertus J. Comparison of Three Quality of Life Instruments in Stable Angina Pectoris: Seattle Angina Questionnaire, Short Form Health Survey (SF-36), and Quality of Life Index-Cardiac Version III. 1998 Elsevier Science Inc. 1998;51: 569-75.
67. Bender R und Lange S. Was ist der p- Wert? *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2007;132: e15-e16.
68. Lange S und Bender R. Was ist ein Signifikanztest? *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2007;132: e19-e21.
69. Ziegler A, Lange S und Bender R. Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan- Meier Methode. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2007;132: e36-e38.
70. Ziegler A, Lange S und Bender R. Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rang-Test. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2007;132: e39-e41.
71. Ziegler A, Lange S und Bender R. Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2007;132: e42-e44.
72. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, Jorgensen E, Kelbaek H und Prescott E. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *European Heart Journal* 2012;33: 734-44.
73. Mering GO, Arant CB, Wessel TR, McGorray SP, Merz CNB, Sharaf BL, Smith KM, Olson MB, Johnson BD, Sopko G, Handberg E, Pepine CJ und Kerensky RA. Abnormal Coronary Vasomotion as a Prognostic Indicator of Cardiovascular Events in Women. Results from the National Heart, Lung and Blood Institute- Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *AHA* 2004;109: 722-25.
74. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan M, Redberg RF, Anderson HV, Brindis RG und Douglas PS. Low Diagnostic Yield of Elective Coronary Angiography. *New England Journal of Medicine* 2010;362: 886-95.
75. Mygind ND, Michelsen MM, Pena A, Frestad D, Dose N, Aziz A, Faber R, Host N, Gustafsson I, Hansen PR, Hansen HS; Merz CNB, Kastrup J und

- Prescott E. Coronary Microvascular Function and Cardiovascular Risk Factors in Women with Angina Pectoris and No Obstructive Coronary Artery Disease: The iPower Study. *Journal of the American Heart Association* 2016;18: 76.
76. Pepine CJ, Ferdinand KC, Shaw LJ, McGroary KAL, Shah RU, Gulati M, Duvernoy C, Walsh MN und Merz CNB. Emergence of Nonobstructive Coronary Artery Disease: A Women's Problem and Need for Change in Definition on Angiography. *Journal of American College of Cardiology* 2015;66: 1918-33.
77. Tagaki Y, Yasuda S, Takahashi J, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Sato T, Ogawa S, Kubo N, Momomura S, Ogawa H und Shimokawa H. Clinical implications of provocation tests for coronary artery spasm: safety, arrhythmic complications and prognostic impact: Multicentre Registry Study of the Japanese Coronary Spasm Association. *European Heart Journal* 2013;34: 258-67.
78. Wei J, Mehta PK, Johnson BD, Samuels B, Kar S, Anderson RD, Azarbal B, Petersen J, Sharaf B, Handberg E, Shufelt C, Kothawade K, Sopko G, Lerman A, Shaw L, Kelsey SF, Pepine CJ und Merz CNB. Safety of Coronary Reactivity Testing in Women with No Obstructive Coronary Artery Disease: results from the NHLBI- sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. *Journal of American College of Cardiology* 2012;5: 646-53.
79. Vlastra W, Piek M, van Lavieren MA, Hassell MEJC, Claessen BE, Wijntjens GW, van de Hoef TP, Sjaauw KD, Beijk MA, Delewi R und Piek JJ. Long- term outcomes of a Caucasian cohort presenting with acute coronary syndrome and / or out-of-hospital cardiac arrest caused by coronary spasm. *Netherlands Heart Journal* 2018;26: 26-33.
80. Choi BG, Park SH, Rha SW, Ahn J, Chio SY, Byun JK, Li H, Mashaly A, Shim MS, Kang JH, Kim W, Chio JY, Park EJ, Lee S, Na JO, Choi CU, Lim HE, Kim EJ, Park CG, Seo HS und Oh DJ. Three- year follow- up of patients with acetylcholine- induced coronary artery spasm combined with insignificant coronary stenosis. *International Journal of Cardiology* 2017;238: 66-71.
81. Montone RA, Niccoli G, Fracassi F, Russo M, Gurgoglione F, Camma G, Lanza GA und Crea F. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests. *European Heart Journal* 2018;39: 91-98.
82. Aziz A, Hansen HS, Sechtem U, Prescott E und Ong P. Sex- Related Differences in Vasomotor Function in Patients with Angina and Unobstructed Coronary Arteries. *Journal of the American College of Cardiology* 2017;19: 2359-62.
83. Beltrame JF, Sasayama S und Maseri A. Racial Heterogeneity in Coronary Artery Vasomotor Reactivity: Differences Between Japanese and Caucasian Patients. *Journal of American College of Cardiology* 1999;34: 1442-52.

84. Ong P, Athanasiadis A und Sechtem U. Gender aspects in patients with angina and unobstructed coronary arteries. Springer- Verlag Berlin Heidelberg 2013.
85. Yoo SY und Kim JY. Recent Insights in to the Mechanisms of Vasospastic Angina. Korean Circulation Journal 2009;39: 505-11.
86. Herrmann J, Kaski JC und Lerman A. Coronary microvascular dysfunction in the clinical setting: from mystery to reality. European Heart Journal 2012;33: 2771-81.
87. Lee EM, Choi MH, Seo HS, Kim HK, Kim NH, Choi CU, Kim JW, Kim EJ, Rha SW, Park CG, Oh DJ. Impact of vasomotion type on prognosis of coronary artery spasm induced by acetylcholine provocation test of left coronary artery. Elsevier Irland. Atherosclerosis 2017;257: 195-200.
88. Park JJ, Park SJ und Choi DJ. Microvascular angina: angina that predominantly affects women. Korean Journal of International Medicine 2015;30: 140-47.
89. Marroquin OC, Kip KE, Mulukutla SR, Ridker PM, Pepine CJ, Tjandrawan T, Kelsey SF, Mankad S, Rogers WJ, Merz CNB, Sopko G, Sharaf BL und Reis SE. Inflammation, endothelial cell activation, and coronary microvascular dysfunction in women with chest pain and no obstructive coronary artery disease. American Heart Journal 2005;150: 109-15.
90. Alzuhairi KS, Soogard P, Ravkilde J, Azimi A, Maeng M, Jensen LO und Torp- Pedersen C. Long- term prognosis of patients with non- ST- segment elevation myocardial infarction according to coronary arteries atherosclerosis extent on coronary angiography: a historical cohort study. BMC Cardiovascular Disorders 2017;17: 279.
91. Rallidis LS, Gialeraki A, Triantafyllis AS, Tsirebolos G, Liakos G, Moutsatsou P und Iliodromitis E. Characteristics and Long- Term Prognosis of Patients \leq 35 Years of Age with ST Segment Elevation Myocardial Infarction and "Normal or Near Normal" Coronary Arteries. American Journal of Cardiology 2017;120: 740-46.
92. Kang WY, Joeng MH, Ahn YK, Kim JH, Chae SC, Kim YJ, Hur SH, Seong IW, Hong TJ, Choi DH, Cho MC, Kim CJ, Seung KB, Chung WS, Jang YS, Rha SW, Bae JH, Cho JG, Park SJ et al. Are patients with angiographically near- normal coronary arteries who present as acute myocardial infarction actually safe? International Journal of Cardiology 2011;146: 207-12.
93. Rossini R, Capodanno D, Lettieri C, Musumeci G, Limbruno U, Molfese M, Spataro V, Calabria P, Romano M, Tarantini G, Gavazzi A und Angiolillo DJ. Long- Term Outcomes of Patients with Acute Coronary Syndrome and Nonobstructive Coronary Artery Disease. American Journal of Cardiology 2013;112: 150-55.
94. Gehrie ER, Reynolds HR, Chen AY, Neelon BH, Roe MT, Gibler WB, Ohman EM, Newby LK, Peterson ED und Hochman JS. Characterization and outcomes of women and men with non- ST- segment elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: Results from the Can Rapid Risk Stratification of unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/ AHA Guidelines (CRUSADE) Quality Improvement Initiative. American Heart Journal 2009;158: 688-94.

95. Johnston N, Jönelid B, Christersson C, Kero T, Renlund H, Gustafsson KS und Lagerqvist B. Effect of Gender on Patients With ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction Without Obstructive Coronary Artery Disease. *American Journal of Cardiology* 2015;115: 1661-66.
96. Bugiardini R und Merz CNB. Angina With „Normal“ Coronary Arteries. A Changing Philosophy. *Journal of American Medical Association* 2005;293: 477-84.
97. Sara JD, Widmer RJ, Matasuzawa Y, Lennon RJ, Lerman LO und Lerman A. Prevalence of Coronary Microvascular Dysfunction Among Patients with Chest Pain and Nonobstructive Coronary Artery Disease. *American College of Cardiology Foundation* 2015;8: 1445-53.
98. Manero MR, Oloriz T, Waroux JBP, Burri H, Kreidieh B, Asmusdis C, Arias MA, Arbelo E, Fernandez BD, Armenta JF, Basterra N, Izquierdo MT, Infante ED, Ballesteros G, Lopez AC, Bolao IG, Mazuecos JB, Garcia VE, Gaztanaga L, Sande JLM, Seara JG, Juanatey JRG und Peinado R. Long-term prognosis of patients with life-threatening ventricular arrhythmias induced by coronary artery spasm. *European Society of Cardiology* 2017;0: 1-8.
99. Da Costa A, Isaaz K, Faure E, Mourot S, Cerisier A und Lamaud M. Clinical characteristics, aetiological factors and long-term prognosis of myocardial infarction with an absolutely normal coronary angiogram. *European Heart Journal* 2001;22: 1459-65.
100. Igarashi Y, Tamura Y, Suzuki K, Tanabe Y, Yamaguchi T, Fujita T, Yamazoe M, Aizawa Y und Shibata A. Coronary artery spasm is a major cause of sudden cardiac arrest in survivors without underlying heart disease. *Coronary Artery Disease* 1993;4: 177-85.
101. Ong P, Athanasiadis A, Mahrholdt H, Shah B, Sechtem U und Senior R. Transient myocardial ischemia during acetylcholine induced coronary microvascular dysfunction documented by myocardial contrast echocardiography. *Circulation Cardiovascular Imaging* 2013;6: 153-55.
102. Lüscher TF, Pieper M, Tendera M, Vrolix M, Rutsch W, Branden F, Gil R, Bischoff KO, Haude M, Fischer D, Meinertz T und Münzel T. A randomized placebo-controlled study on the effect of nifedipine on coronary endothelial function and plaque formation in patients with coronary artery disease: the ENCORE II study. *European Heart Journal* 2009;30: 1590-97.
103. Gulati M, DeHoff RMC, McClure C, Johnson BD, Shaw LJ, Handberg EM, Zineh I, Kelsey SF, Arnsdorf MF, Black HR, Pepine CJ und Merz CNB. Adverse Cardiovascular Outcomes in Women With Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Archives of International Medicine* 2009;169: 843-50.
104. Kim JB, Choi BG, Rha SW, Seo HS, Choi SY, Byun JK, Na JO, Choi CU, Kim EJ, Park CG und Oh DJ. Clinical characteristics and outcomes of patients with coronary artery spasm who initially presented with acute myocardial infarction. *Coronary Artery Disease* 2018;29: 60-67.
105. Shin DI, Baek SH, Her SH, Han SH, Ahn Y, Park KH, Kim DS, Yang TH, Choi DJ, Suh JW, Kwon HM, Lee BK, Gwon HC, Rha SW und Jo SH. The 24-Month Prognosis of Patients with Positive or Intermediate Results

- in the Intracoronary Ergonovine Provocation Test. *American College of Cardiology* 2015;8: 914-23.
106. Choi BG, Park SH, Rha SW, Park JY, Choi SY, Park Y, Xu S, Ngow HA, Ali J, Li H, Kim JB, Lee S, Na JO, Choi CU, Lim HE, Kim JW, Kim EJ, Park CG, Seo HS and Oh DJ. Five-year clinical outcomes in patients with significant coronary artery spasm: A propensity score- matched analysis. *International Journal of Cardiology* 2015;184: 533-39.
 107. Reriani M, Raichlin E, Prasad A, Mathew V, Pumper GM, Nelson RE, Lennon R, Rihal C, Lerman LO und Lerman A. Long Term Administration of Endothelin Receptor Antagonist Improves Coronary Endothelial Function in Patients with Early Atherosclerosis. *Circulation* 2010;122: 958-66.
 108. Nishizawa S, Shiraishi J, Torii S, Miyagawa K, Arihara M, Hadase M, Hyogo M, Yagi T, Shima T, Kohno Y und Matsubara H. Intermediate Fixed Coronary Artery Stenosis at the Site of Ergonovine- Provoked Spasm as a Predictor for Long- Term MACE of Patients With Coronary Spastic Angina. *Circulation Journal* 2009;73: 699-704.
 109. Sato K, Kaikita K, Nakayama N, Horio E, Yoshimura H, Ono T, Ohba K, Tsujita K, Kojima S, Tayama S, Hokimoto S, Matsui K, Sugiyama S, Yamabe H und Ogawa H. Coronary Vasomotor Response to Intracoronary Acetylcholine Injection, Clinical Features, and Long-term Prognosis in 873 Consecutive Patients With Coronary Spasm: Analysis of a Single- Center Study Over 20 Years. *Journal of American Heart Association* 2013;2: e000227.
 110. Halcox JPJ, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, Nour KRA und Quyyumi AA. Prognostic Value of Coronary Vascular Endothelial Dysfunction. *Circulation* 2002;106: 653-58.
 111. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR und Lerman A. Long-term Follow-Up of Patients with Mild Coronary Artery Disease and Endothelial Dysfunction. *Circulation* 2000;101: 948-54.
 112. Fichtlscherer S, Breuer S und Zeiher AM. Prognostic Value of Systemic Endothelial Dysfunction in Patients With Acute Coronary Syndromes. Further Evidence for the Existence of the "Vulnerable" Patient. *Circulation* 2004;110: 1926-32.
 113. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, Fontana F und Morgagni G. Endothelial Function Predicts Future Development of Coronary Artery Disease. A Study of Women with Chest Pain and Normal Coronary Angiograms. *Circulation* 2004;109: 2518-23.
 114. Murthy VL, Naya M, Taqueti VR, Foster CR, Gaber M, Hainer J, Dorbala S, Blankstein R, Rimoldi O, Camici PG und Di Carli MF. Effects of Gender on Coronary Microvascular Dysfunction and Cardiac Outcomes. *Circulation* 2014;129: 2518-27.
 115. Britten MB, Zeiher AM und Schächinger V. Microvascular dysfunction in angiographically normal or mildly diseased coronary arteries predicts adverse cardiovascular long-term outcome. *Coronary Artery Disease* 2004;15: 259-64.

116. Kothawade K und Merz CNB. Microvascular Coronary Dysfunction in Women- Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Current Problems in Cardiology* 2011;36: 291-318.
117. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bonnier H, Schönberger J, Buller N, Bonser R, Brand M, Herwerden L, Morel M und Hout B. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *New England Journal of Medicine* 2001;344: 1117-24.
118. Ong P, Athanasiadis A, Perne A, Mahrholdt H, Schäufele T, Hill S und Sechtem U. Coronary vasomotor abnormalities in patients with stable angina after successful stent implantation but without in-stent-restenosis. *Clinical Research in Cardiology* 2014;1: 11-9.
119. Crea F, Merz CNB, Beltrame JF, Berry C, Camici PG, Kaski JC, Ong P, Pepine CJ, Sechtem U, Shimokawa H. Mechanisms and diagnostic evaluation of persistent or recurrent angina following percutaneous coronary revascularization. *European Heart Journal* 2019 Jan 4. doi: 10.1093/eurheartj/ehy857.
120. Nakamura Y, Shinozaki N, Hirasawa M, Kato R, Shiraishi K, Kida H, Usuda K und Ishikawa T. Prevalence og Migraine and Raynaud's Phenomenon in Japanese Patients with Vasospastic Angina. *Japanese Circulation Journal* 2000;64: 239-42.
121. Koh KK, Kim SH, Lee KH, Kwon KS, Kim EJ, Baik SH, Cho SK, Kim SS, Park CO, Chung JK und Lee JH. Does prevalence of migraine and Raynaud's phenomenon also increase in Korean patients with proven variant Angina? *International Journal of Cardiology* 1995;51: 37-46.
122. Sternfeld B, Stang P und Sidney S. Relationship of migraine headaches to experience of chest pain and subsequent risk for myocardial infarction. *Neurology* 1995;45: 2135-42.
123. Adelborg K, Szepliget SK, Bill LH, Ehrenstein V, Puho EH, Henderson VW und Sorensen HT. Migraine and risk of cardiovascular disease: Danish population based matched cohort study. *British Medical Journal* 2018;360: k96.
124. Gudmundsson LS, Scher AI, Aspelund T, Eliasson JH, Johansson M, Thorgeirsson G, Launer L und Gudnason V. Migraine with aura and risk of cardiovascular and all cause mortality in men and women: prospective cohort study. *British Medical Journal* 2010;341: c3966.
125. Kurth T, Winter AC, Eliassen AH, Dushkes R, Mukamal KJ, Rimm EB, Willett WC, Manson JA und Rexrode KM. Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study. *British Medical Journal* 2016;353: i2610.
126. Aslan G, Sade LE, Yetis B, Bozbas H, Eroglu S, Pirat B, Can U und Muderrisoglu H. Flow in the Left Anterior Descending Coronary Artery in Patients with Migraine Headache. *American Journal of Cardiology* 2013;112: 1540-44.
127. Choi HA, Lee MJ und Chung CS. Cerebral endothelial dysfunction in reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a case- control study. *The Journal of Headache and Pain* 2017;18: 29.

128. Masuzawa T, Shimada S, Furuse M, Nakahara N, Abe F und Sato F. Cerebral angiographic changes on serial examination of a patient with Migraine. *Neuroradiology* 1983;24: 277-81.
129. Perko D, Oblak JP, Sabovic M, Zaletel M und Zvan B. Associations between cerebral and systemic endothelial function in migraine patients: a post-hoc study. *BioMed Central Neurology* 2011;11: 146.
130. Vidovic MI, Ahluwalia A und Manev R. Case Report. Depression with Panic Episodes and Coronary Vasospasm. *Cardiovascular Psychiatry and Neurology* 2009: DOI: 10.1155/2009/453786.
131. Katon W, Hall ML, Russo J, Comier L, Hollifield M, Vitaliano PP und Beitman BD. Chest Pain: Relationship of psychiatric illness to coronary arteriographic results. *The American journal of Medicine* 1988;84: 1-9.
132. Beitman BD, Mukerji V, Lamberti JW, Schmid L, DeRosear L, Kushner M, Flaker G und Basha I. Panic disorder in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *American Journal of Cardiology* 1989;63: 1399-403.
133. Potts SG und Bass CM. Psychological morbidity in patients with chest pain and normal or near- normal coronary arteries: a long- term follow- up study. *Psychological Medicine* 1995;25: 339-47.
134. Yasue H, Horio Y, Nakamura N, Fujii H, Imoto N, Sonoda R, Kugiyama K, Obata K, Morikami Y und Kimura T. Induction of coronary artery spasm by acetylcholine in patients with variant angina: possible role of the parasympathetic nervous system in the pathogenesis of coronary artery spasm. *American Heart Association. Circulation* 1986;74: 955-63.
135. Dammen T, Bringager CB, Arnesen H, Ekeberg O und Friis S. A 1- year follow- up study of chest- pain patients with and without panic disorder. *General Hospital Psychiatry* 2006;28: 516-24.
136. De Jager TAJ, Dulfer K, Radhoe S, Bergmann MJ, Daemen J, van Domburg RT, Lenzen MJ und Utens EMWJ. Predictive value of depression and anxiety for long- term mortality: differences in outcome between acute coronary syndrome and stable angina pectoris. *International Journal of Cardiology* 2018;250: 43-48.
137. WHO- Definition Quality of life 1997 Division of Mental Health and Prevention of Substance Abuse World Health Organization.
138. Bringager B, Arnesen H, Friits S, Husebye T und Dammen T. A long- term follow- up study of chest pain patients: effect of panic disorder on mortality, morbidity, and quality of life. *Cardiology* 2008;110: 8-14.
139. Parikh KS, Coles A, Schulte PJ, Kraus WE, Fleg JL, Keteyian SJ, Pina IL, Fiuzat M, Whellan DJ, O'Connor CM und Mentz RJ. Relation of Angina Pectoris to Outcomes, Quality of Life and Response to Exercise Training in Patients with Chronic Heart Failure (from HF- ACTION). *American Journal of Cardiology* 2016;118: 1211-16.
140. AlBadri A, Leong D, Merz CNB, Wei J, Handberg EM, Shufelt CL, Mehta PK, Nelson MD, Thomson LE, Berman DS, Shaw LJ, Cook- Wiens G und Pepine CJ. Typical Angina is associated with greater coronary endothelial dysfunction but not abnormal vasodilatory reserve. *Clinical Cardiology* 2017;40: 886-91.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Ich, Jenia Gardezy, erkläre, die vorgelegte Arbeit mit dem Thema „Langzeit Follow-Up von symptomatischen Patienten mit nicht-stenosierte Koronararterien – Bedeutung des Acetylcholin-Tests“ in der kardiologischen Abteilung des Robert-Bosch-Krankenhauses in Stuttgart unter Betreuung von Herrn PD Dr. med. P. Ong durchgeführt zu haben.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit PD Dr. med. P. Ong, Oberarzt der Abteilung für Kardiologie. Die Durchführung der Studie erfolgte durch mich eigenständig nach Anleitung von PD Dr. med. P. Ong. Die statistische Auswertung erfolgte durch mich mit Unterstützung von PD Dr. med. P. Ong.

Ich versichere die Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen benutzt zu haben.

Stuttgart, 01.04.2019

Jenia Gardezy

Anhang

8.1. Patientenfragebogen I der kardiologischen Abteilung des
Robert-Bosch-Krankenhauses

Patientenfragebogen I – Kardiologie – Robert-Bosch-Krankenhaus

Name des Patienten:

Geburtsdatum:

Name des Hausarztes:

Anschrift des Hausarztes:

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

1) Herzinfarkt ja wenn ja:
Datum: _____
Behandlungsort/Krankenhaus: _____

 nein

2) Bypass- ja wenn ja:
Operation Datum: _____
Behandlungsort/Krankenhaus: _____

 nein

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

4) Schlaganfall ja wenn ja:
Datum: _____
Behandlungsort/Krankenhaus: _____

 nein

5) Herzkatheter- ja wenn ja:
untersuchung Datum: _____
Behandlungsort/Krankenhaus: _____

 nein

B) Aktuelle Beschwerden (bitte entsprechend ankreuzen):

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

 nein
-

8.2. Patientenfragebogen II: Seattle Angina Questionnaire

Seattle Angina pectoris Fragebogen

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

Kreuzen Sie bitte in jeder Zeile nur ein Kästchen an

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

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

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

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

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

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

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

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

Ich mußte Nitroglycerin ... nehmen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Sechtem und Herrn PD Dr. med. Ong herzlich für die Überlassung des Dissertationsthemas.

Mein ganz besonderer Dank geht an Herrn PD Dr. med. Ong für seine hervorragende Betreuung sowie konstante Unterstützung. Mit seinem unermüdlichen Engagement und höchster fachlicher Kompetenz wurde ich über die Jahre von ihm begleitet.

Danken möchte ich auch Frau Sabine Nägele für ihren großartigen Einsatz und kontinuierliche Mitwirkung. Zudem danke ich dem gesamten Team der kardiologischen Abteilung des Robert-Bosch-Krankenhauses für die tolle Zusammenarbeit.

Ebenso danke ich meinen lieben Eltern, ohne die mein Studium und diese Arbeit nie möglich gewesen wäre.

Zu guter Letzt danke ich meinem besten Freund und Ehemann Ramin, der mir in jeder Lebenslage motivierend und unterstützend zur Seite stand.