

Aus der Klinik für Kardiologie
(Direktor: Prof. Dr. N. Frey)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**RISIKOFAKTOREN EINER FRÜHEN KORONAREN
HERZERKRANKUNG UND VERLAUF NACH PERKUTANER
KORONARINTERVENTION BEI PATIENTEN IN EINEM ALTER VON
40 JAHREN ODER JÜNGER**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

DIEKE VOGET

aus Aurich

Kiel 2009

1. Berichtstatter: Prof. Dr. Simon-Herrmann

2. Berichtstatter: Priv.-Doz. Dr. Arlt

Tag der mündlichen Prüfung: 19.01.2010

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 10.12.2009

gez.: Prof. Dr. Dr. I. Cascorbi

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	III
1 Einleitung	1
1.1 Koronare Herzkrankheit	1
1.1.1 Risikofaktoren	1
1.1.2 Therapie der koronaren Herzkrankheit	2
1.2 Koronare Herzkrankheit bei jungen Menschen	2
1.2.1 Verlauf der Erkrankung	3
1.3 Fragestellung	3
2 Methoden.....	4
2.1 Patientenauswahl.....	4
2.2 Patientendaten.....	4
2.2.1 Basisdaten	4
2.2.2 Anamnestische und Klinische Daten	5
2.2.3 Angiographie- und Interventionsdaten	6
2.3 Patientenfragebogen und Telefonkontakt	6
2.4 Ambulante Nachuntersuchung.....	7
2.5 Datenauswertung.....	7
3 Ergebnisse	8
3.1 Grunddaten des Patientenkollektivs.....	8
3.2 Indikation zur Koronarintervention	9
3.3 Risikofaktoren	9
3.4 Interventionsergebnisse	10
3.4.1 1. Intervention	10
3.4.2 2. Intervention	11
3.4.3 3. Intervention	11
3.4.4 4., 5. und 6. Intervention	12
3.4.5 Behandelte GefäÙe.....	12
3.4.6 Behandlungsverfahren.....	13
3.4.7 Komplikationen	13
3.5 Angiographieergebnisse	14

3.6	Medikamentöse Therapie	15
3.7	„Follow-Up“ Untersuchungen	16
3.7.1	Patientenbefragung	17
3.7.2	Verstorbene Patienten	18
3.7.3	Ambulante Nachuntersuchung.....	18
3.8	MACE (Major Adverse Cardiac Events).....	21
3.8.1	Verlaufparameter	21
3.8.2	Homocystein	22
3.8.3	Lipoprotein(a).....	23
3.8.4	Homocystein und Lipoprotein(a)	23
3.8.5	Auswertung.....	24
4	Diskussion	27
4.1	Daten des Gesamtkollektivs	27
4.2	„Follow-Up“ Untersuchungen	31
4.3	MACE	35
4.4	Ausblick	37
5	Zusammenfassung	38
6	Literaturverzeichnis.....	40
7	Anlagen	47
8	Danksagung	60
9	Lebenslauf.....	61

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACVB	Aorto-Koronarer-Venen-Bypass
ADP	Adenosindiphosphat
ASS	Acetylsalicylsäure
BMS	Bare Metal Stent
BNP	Brain Natriuretic Peptide
BWG	Bland-White-Garland
CRP	C-reaktives Protein
DCA	Direktionale Koronaratherektomie
DES	Drug Eluting Stent
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ELCA	Eximer-Laser Koronarangioplastie
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HDL	High Density Lipoprotein
HOPS	Hirnorganisches Psychosyndrom
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
KHK	Koronare Herzkrankheit
LCX	Ramus Circumflexus
LDL	Low Densitiy Lipoprotein
LIMA	Left Internal Mammary Artery
MACE	Major Adverse Cardiac Events
MVD	Mehrgefäßerkrankung
PAC	Pull-Back Atherektomie
PCI	Perkutane Koronarintervention
PTCA	Perkutane Transluminale Koronarangioplastie
RCA	Rechte Koronararterie
RD	Ramus Diagonalis
RIM	Ramus Intermedius
RIVA	Ramus Interventrikularis Anterior
RIVP	Ramus Interventrikularis Posterior

1 Einleitung

1.1 Koronare Herzkrankheit

Die Koronare Herzkrankheit (KHK) ist die Manifestation der Arteriosklerose an den das Herz versorgenden Arterien und eine Erkrankung, die sich typischerweise im mittleren oder höheren Lebensalter als stabile Angina Pectoris oder als akutes Koronarsyndrom äußert. Dabei kommt es durch arteriosklerotische Ablagerungen zu Einengungen (Stenosen) oder Verschlüssen von Herzkranzgefäßen mit daraus resultierender Sauerstoffminderversorgung, bis hin zum Untergang von Herzmuskelgewebe (Myokardinfarkt). Die chronische ischämische Herzkrankheit und der akute Myokardinfarkt, als Folgekrankheiten der KHK, sind nach wie vor die häufigsten Todesursachen in Deutschland (Statistisches Bundesamt 2007).

1.1.1 Risikofaktoren

Der Zusammenhang zwischen der Entstehung einer KHK und dem Vorliegen bestimmter Risikofaktoren ist bereits seit vielen Jahren bekannt und durch multiple Studien belegt (Gorod 1950; Kannel, Dawber et al. 1961; Wong, Cupples et al. 1989; Kannel 1990). Insbesondere die Framingham-Studie aus den fünfziger Jahren konnte das Rauchen, den arteriellen Hypertonus, den Diabetes mellitus, die Hypercholesterinämie und eine positive Familienanamnese für die KHK als die Hauptrisikofaktoren identifizieren (Kannel, Dawber et al. 1961). Studien, die sich mit dem Risikoprofil unterschiedlicher Altersgruppen beschäftigten, konnten zeigen, dass es hierbei deutliche Unterschiede zwischen jungen und alten Patienten mit neu diagnostizierter KHK gibt. Generell zeigte sich bei jungen Patienten mit KHK eine höhere Inzidenz von Risikofaktoren, insbesondere von Rauchen, Hypercholesterinämie und dem Vorliegen einer positiven Familienanamnese für KHK (Shiraishi, Kohno et al. 2005; Tewari, Kumar et al. 2005; Yildirim, Arat et al. 2007). Auch neuere Risikofaktoren wie Lipoprotein(a) und Homocystein werden mit einer besonders frühen Manifestation der KHK in Verbindung gebracht (Foody, Milberg et al. 2000; Marcucci, Brunelli et al. 2005; Sadeghian, Fallahi et al. 2006).

1.1.2 Therapie der koronaren Herzkrankheit

Grundsätzlich gibt es drei verschiedene Therapieprinzipien um die Sauerstoffversorgung des Herzmuskels zu verbessern.

Zum einen gibt es die medikamentöse Behandlung. Diese ist nach einer gesunden Ernährung und Lebensweise die Basis in der Sekundärprävention der KHK. Sie erfolgt vornehmlich mit Substanzen aus der Gruppe der Nitate und Betarezeptorenblocker, um das Sauerstoffangebot zu erhöhen, bzw. den Sauerstoffbedarf des Herzmuskelgewebes zu senken, der Trombozytenaggregationshemmer, um das Risiko eines thrombotischen Koronarverschlusses zu reduzieren, sowie der ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten und Cholesterinsynthesehemmer, um die wichtigsten Risikofaktoren zu behandeln.

Zum anderen gibt es die Möglichkeit der operativen Myokardrevaskularisation. Dabei werden Verschlüsse oder Stenosen durch einen oder mehrere so genannte „Bypasse“, entweder als Vene oder als Arterie, umgangen, um so die Durchblutung der poststenotischen Myokardanteile zu gewährleisten.

Seit Beginn der achtziger Jahre hat sich zunehmend das 1977 von Grüntzig entwickelte Verfahren der Perkutanen Transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) etabliert. Dabei wird über einen dünnen Führungsdraht, meist nach Punktion der A. Femoralis, durch die Aorta ein Katheter bis zu den Herzkranzgefäßen vorgeschoben. Dort können dann mittels spezieller Ballonkatheter Stenosen dilatiert werden, um so eine ausreichende Durchblutung des Myokards wiederherzustellen (Grüntzig and Schneider 1977; Grüntzig, Maresta et al. 1980). Heutzutage werden dabei oft gleichzeitig so genannte „Stents“, eine Art rohrförmige Metallgitter, implantiert, um das Langzeitergebnis der durchgeführten Intervention zu verbessern (Sigwart, Puel et al. 1987; Macaya, Serruys et al. 1996; Girod, Eeckhout et al. 1998). Häufig werden in letzter Zeit auch medikamentenbeschichtete Stents verwendet, welche eine weitere Verbesserung des Langzeitergebnisses versprechen (Morice, Serruys et al. 2007; Pasceri, Patti et al. 2007).

1.2 Koronare Herzkrankheit bei jungen Menschen

In Autopsiestudien konnte gezeigt werden, dass der Prozess der Arteriosklerose bereits in der Kindheit seinen Ursprung nimmt (Strong, Malcom et al. 1992; McGill, McMahan et al. 2000; McMahan, Gidding et al. 2006) und somit bis zur Manifestation einer KHK im höheren Alter einen meist lange unerkannten Verlauf nimmt. In den

verschiedenen Publikationen über Patienten, die bereits in jungen Jahren einen Myokardinfarkt erlitten, wird der Anteil an Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose je nach Studie ein Alter von 40 Jahren oder jünger hatten, mit 2% bis 6% angegeben (Zimmerman, Cameron et al. 1995; Fournier, Sanchez et al. 1996). Dies führte zu der Annahme, dass es sich bei dem geringen Anteil an jungen Patienten mit KHK um eine besonders schnell fortschreitende Form der Arteriosklerose handelt, bei der aufgrund des unterschiedlichen Risikoprofils eine andere Pathogenese anzunehmen ist (Roskamm, Gohlke et al. 1983; Chen, Chester et al. 1995; Fournier, Sanchez et al. 1996).

1.2.1 Verlauf der Erkrankung

Studien über den Langzeitverlauf der KHK von Patienten, bei denen bereits in einem Alter von 40 Jahren oder jünger eine derartige Intervention durchgeführt wurde, gibt es wenig. Es ist nach wie vor unklar, ob die frühe Manifestation der Erkrankung auch zu einem schlechteren Verlauf führt, zumal eine adäquate Therapie früher eingeleitet werden kann und ältere Studien über den kurzfristigen bis mittelfristigen Verlauf dieser Patientengruppe einen gutartigen Verlauf attestieren (Araujo, Pimentel Filho et al. 1991; Zimmerman, Cameron et al. 1995), wohingegen neuere Untersuchungen mit längerem Beobachtungszeitraum eher ernüchternde Ergebnisse aufzeigen (Cole, Miller et al. 2003). Es gibt bisher wenige Informationen darüber, welche Faktoren einen guten oder schlechten Verlauf schon bei der Diagnose einer KHK bei jungen Patienten vorhersehen lassen, um einem entsprechend schlechten Verlauf vorbeugen zu können. Besonders über die Auswirkungen neuerkannter Stoffwechselerkrankungen wie erhöhte Lipoprotein(a)- und Homocysteinspiegel auf die Prognose und den Verlauf bei jungen KHK Patienten ist bisher wenig bekannt.

1.3 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es festzustellen, wie sich der Langzeitverlauf in Bezug auf kardiale Ereignisse und das Wohlbefinden von Patienten darstellt, bei denen bereits in einem Alter von 40 Jahren oder jünger eine Koronarintervention durchgeführt werden musste. Des Weiteren sollen Faktoren aufgedeckt werden, die den Verlauf der Erkrankung in besonderem Maße ungünstig beeinflusst haben. Um dieses Ziel zu erreichen, wurde ein Kollektiv mit jungen KHK Patienten ausgewählt und retrospektiv auf anamnestische, klinische sowie interventionsrelevante Daten hin untersucht.

Daten über das Befinden und den Verlauf der Erkrankung wurden per Fragebogen und per Telefonkontakt erhoben. Ein Teil dieses Kollektivs nahm an einer ambulanten Nachuntersuchung teil, in der neben klinischen Untersuchungen auch neuere, früher nicht verfügbare Laborparameter wie Lipoprotein(a)-, Homocystein- und proBNPspiegel bestimmt wurden.

2 Methoden

2.1 Patientenauswahl

Aus den Aufzeichnungen über die Herzkatheterinterventionen der Klinik für Kardiologie am UKSH, Campus Kiel, beginnend Mitte 1988, wurden diejenigen Patienten identifiziert, die zum Zeitpunkt ihrer ersten Koronarintervention ein Alter von 40 Jahren oder jünger hatten. Diese Patienten bilden das in dieser Arbeit beschriebene Grundkollektiv. Patienten, die an einer seltenen Erkrankung litten, welche die Entstehung der KHK wesentlich beeinflusste, wurden von der weiteren Untersuchung ausgeschlossen.

2.2 Patientendaten

Die Quelle der Daten über den Krankenhausaufenthalt ist in den meisten Fällen das Krankenblattarchiv der 1. Medizinischen Klinik des UKSH, Campus Kiel. Im Rahmen des zu der Zeit durchgeführten Digitalisierungsprozesses lagen bereits einige der Daten als digitale Bilddokumente vor. Die Daten über die durchgeführten Interventionen und Angiographien wurden einer Datenbank der Klinik für Kardiologie entnommen, welche die Inhalte der Herzkatheterprotokolle und Angiographiebefunde der jeweiligen Patienten beinhaltet.

2.2.1 Basisdaten

Bei den erfassten Basisdaten handelt es sich um Name, Vorname, Geschlecht, Geburtsdatum, Alter, Wohnort und Hausarzt des Patienten sowie das Datum der durchgeführten Herzkatheterintervention.

2.2.2 Anamnestische und Klinische Daten

2.2.2.1 Indikation zur Koronarintervention

Die Indikation zur Koronarintervention wurde nach jeweils derzeit gültigen klinischen Standards durch einen Facharzt für Kardiologie gestellt. Dabei wurde zwischen einer elektiven Intervention bei stabiler Angina Pectoris und einer dringenden Intervention bei akutem Koronarsyndrom (instabile Angina Pectoris und Myokardinfarkt) unterschieden.

2.2.2.2 Risikofaktoren

Aus der dem Erstaufenthalt zugehörigen Krankenakte wurden die im Anamnesegespräch gemachten Angaben zu den Risikofaktoren für eine koronare Herzerkrankung (Nikotinabusus, Arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, positive Familienanamnese und Hypercholesterinämie) entnommen. Ein Nikotinabusus wurde angenommen bei einem bis zur Intervention regelmäßigen Nikotinkonsum von mindestens 10 Zigaretten täglich. Ein arterieller Hypertonus und ein Diabetes mellitus wurden anhand der prästationären Medikation sowie der stationären Blutdruck- und Glukosewerte festgestellt. Eine positive Familienanamnese lag vor, wenn ein Verwandter ersten Grades bereits in einem Alter von unter 60 Jahren einen Herzinfarkt erlitten hatte. Eine behandlungsbedürftige Hypercholesterinämie wurde angenommen, wenn der Patient anhand der stationären Blutwerte eine Hypercholesterinämie zeigte und mit einer lipidsenkenden Therapie aus der Klinik entlassen wurde.

2.2.2.3 Laborwerte

Es wurden soweit möglich für alle Patienten die Laborwerte vom Aufnahmelabor des Krankenhausaufenthaltes für Triglyceride, Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin erfasst. Da eine regelmäßige Abnahme der Werte für LDL- und HDL-Cholesterin erst ab Ende der 90er Jahre stattfand, liegen diese Werte nur zu einem geringen Anteil vor.

2.2.2.4 Medikamente

Es wurde festgehalten, mit welcher Medikation die Patienten aus der Klinik entlassen wurden. Dabei wurden die einzelnen Medikamente den folgenden Medikamentengruppen zugeordnet: ASS, ADP-Rezeptor-Blocker, Betablocker, ACE-Hemmer, Ca-Antagonisten, Nitrate, Lipidsenker, sonstige Herzmedikamente und sonstige Medikamente. Zusätzlich wurde festgehalten, ob die Patienten bereits bei Aufnahme in die Klinik unter einer lipidsenkenden Therapie standen.

2.2.3 Angiographie- und Interventionsdaten

Bezüglich der Interventionen wurde festgehalten ob die Intervention primär als erfolgreich gewertet wurde. Dies war der Fall, wenn die Restlumeneinengung des behandelten Gefäßes weniger als 50 Prozent betrug. Es wurde angegeben, welches der herzversorgenden Gefäße von der Intervention betroffen war, ob es sich um einen Eingefäß- oder Mehrgefäßeingriff handelte und welches interventionelle Behandlungsverfahren angewandt wurde. Dabei wurden neben der alleinigen PTCA oder der Stentimplantation auch andere Verfahren wie die Direktionale Koronaratherektomie (DCA), Eximer-Laser Koronarangioplastie (ELCA), Brachytherapie und Pull-Back Atherektomie (PAC) angewandt. Bei implantierten Stents wurde zwischen Bare-Metal-Stents (BMS) und Drug-Eluting-Stents (DES) unterschieden. Welches Verfahren dabei zur Anwendung kam, wurde von dem behandelnden Kardiologen individuell anhand klinischer Gesichtspunkte, der Stenoselokalisierung und der Stenosemorphologie entschieden. Traten während der Intervention oder während des dazugehörigen Krankenhausaufenthaltes Komplikationen auf, wurden diese festgehalten.

In der Regel erfolgte 3 bis 6 Monate nach der Intervention eine weitere Herzkatheteruntersuchung zur Kontrolle des Behandlungserfolges. Dabei wurde der aktuelle Stenosegrad des behandelten Gefäßes erfasst und das weitere Behandlungsprozedere entschieden. Des Weiteren wurde eine Ventrikulographie durchgeführt, in der die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) ermittelt wurde.

2.3 Patientenfragebogen und Telefonkontakt

Allen Patienten des Beobachtungskollektivs wurde ein Fragebogen geschickt, in dem das aktuelle Befinden des Patienten und die seit der letzten Koronarintervention

stattgehabten kardialen Ereignisse erfragt wurden. Insbesondere wurde nach Atemnot, Brustschmerzen und Herzrhythmusstörungen gefragt.

Falls seit der letzten in Kiel durchgeführten Koronarintervention eine weitere Koronarintervention oder eine Bypass-Operation durchgeführt wurde, sollte der Patient den Ort und Zeitpunkt dieses Eingriffes angeben. Bei einem in der Zwischenzeit aufgetretenen Herzinfarkt sollte der Patient angeben, wie er daraufhin behandelt wurde und wo die Behandlung stattfand. Des Weiteren sollte der Patient angeben, ob er sich zurzeit in kardiologischer Behandlung befindet und ob er sich dazu bereit erklärt, an einer ambulanten Nachuntersuchung in der Klinik für Kardiologie in Kiel im Rahmen einer Studie teilzunehmen.

Bei allen Patienten, die nicht auf den Fragebogen antworteten oder jenen, die verstorben waren, wurde über ein Telefonat mit dem Hausarzt oder dem Patienten selbst der gesundheitliche Zustand des Patienten seit seiner letzten Koronarintervention bzw. die Todesursache und das Sterbedatum erfragt.

2.4 Ambulante Nachuntersuchung

Alle Patienten die sich zu einer ambulanten Nachuntersuchung bereiterklärten, wurden im Laufe des Jahres 2006 in der kardiologischen Ambulanz vorstellig. Hierbei erfolgte eine routinemäßige Blutentnahme, welche unter anderem die Bestimmung der folgenden Parameter beinhaltete: Homocystein, Lipoprotein(a), Triglyceride, Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, GFR, Kreatinin, CRP und proBNP. Zusätzlich wurden den Patienten weitere Blutproben zur Einschleusung in die PopGen-Studie entnommen, welche sich unter anderem mit den genetischen Hintergründen der Koronaren Herzerkrankung beschäftigt. Dafür mussten die Patienten einen weiteren Fragebogen ausfüllen. Des Weiteren erfolgte die Durchführung einer transthorakalen Echokardiographie, eines 12-Kanal Ruhe-EKGs und eines Belastungs-EKGs (Fahrradergometrie). Abschließend erfolgte eine körperliche Untersuchung und ein ärztliches Gespräch, in dem die Ergebnisse der Untersuchungen besprochen wurden.

2.5 Datenauswertung

Alle gewonnenen Daten wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Office Excel 2003 gesammelt. Die Statistische Auswertung erfolgte mit dem

Statistikprogramm SPSS 11.5. Werte zu den einzelnen Parametern wurden in Prozent oder als Mittelwert +/- Standardabweichung angegeben.

Für die Gruppe der ambulant nachuntersuchten Patienten wurden kardiale Ereignisse, die im Verlauf stattgefunden hatten, tabellarisch gesammelt. Diese Ereignisse waren entweder ein Myokardinfarkt im Verlauf, eine weitere interventionelle Behandlung oder eine operative Revaskularisierung. Aus diesen drei Ereignissen wurde ein Score gebildet (MACE = Major Adverse Cardiac Events), der positiv war, wenn mindestens eines dieser drei Ereignisse vorlag. Hinsichtlich des Vorliegens dieser Ereignisse und des MACE-Scores wurde eine binäre logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen einem erhöhten Blutwert für Homocystein bzw. Lipoprotein(a) und dem Auftreten von kardialen Ereignissen im Verlauf zu untersuchen. Risikofaktoren, die zum Zeitpunkt der ersten Intervention festgestellt wurden, flossen ebenfalls in das Modell mit ein.

3 Ergebnisse

3.1 Grunddaten des Patientenkollektivs

Im Zeitraum von Mitte Juni 1988 bis Ende Dezember 2005 wurden in der Klinik für Kardiologie an der Christian-Albrechts-Universität in Kiel 11742 Koronarinterventionen durchgeführt. 354 dieser Koronarinterventionen wurden an Patienten durchgeführt, die zum Zeitpunkt der ersten Intervention 40 Jahre oder jünger waren. Das entspricht einem Anteil von 3,0 Prozent. Diese 354 Interventionen wurden an 254 Patienten durchgeführt, was einem durchschnittlichen Anteil von 1,4 Interventionen pro Patient entspricht. 6 dieser Patienten wurden von einer Nachbeobachtung ausgeschlossen, da sie an einer seltenen Erkrankung litten, welche die Entstehung der KHK wesentlich beeinflusste (3 Patienten; davon 1x M. Kawasaki, 1x M. Takayasu, 1x BWG - Syndrom), oder sich bereits zu einem früheren Zeitpunkt einer Herztransplantation unterzogen (3 Patienten). Die verbleibenden 248 Patienten, an denen 345 Interventionen durchgeführt wurden, bilden das in dieser Arbeit beschriebene und untersuchte Kollektiv. Dabei handelt es sich um 205 männliche (82,7%) und 43 weibliche (17,3%) Patienten. Das durchschnittliche Alter bei der ersten Intervention lag bei 36,2 Jahren (m=36,2; w=36,2). Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Intervention 25, der älteste 40 Jahre alt.

3.2 Indikation zur Koronarintervention

Von den 248 Patienten stellten sich 184 Patienten (74,2%) mit einer stabilen Angina Pectoris Symptomatik zur elektiven Koronarintervention vor. 24 Patienten (9,7%) wurden aufgrund einer instabilen Angina Pectoris Symptomatik ins Krankenhaus eingeliefert und behandelt. 40 Patienten (16,1%) mussten aufgrund eines akuten Myokardinfarktes behandelt werden.

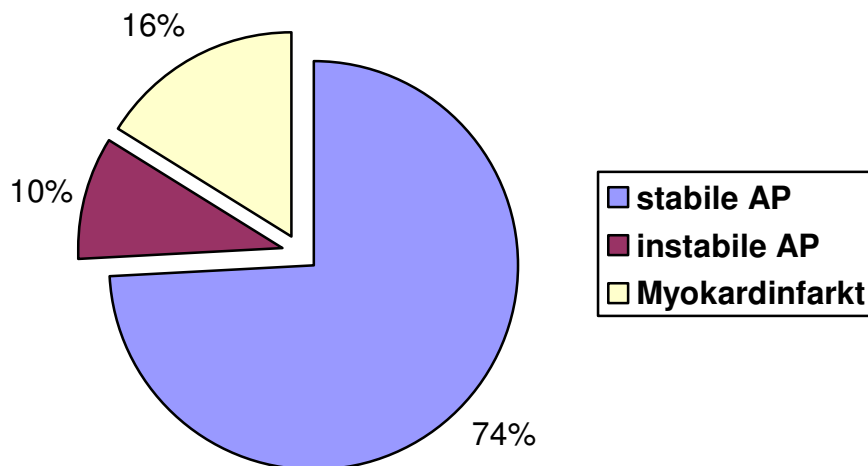


Abbildung 1: Indikation zur Koronarintervention in Prozent der Patienten

3.3 Risikofaktoren

Die Auswertung der Aufnahmebögen vom jeweils ersten Interventionsaufenthalt zeigte, dass 94% der Männer (n=193) und 90% der Frauen (n=38) einen Nikotinabusus betrieben. 27% der Männer (n=193) und 27% der Frauen (n=37) hatten einen arteriellen Hypertonus. Eine positive Familienanamnese für Herzinfarkte bei Verwandten ersten Grades lag bei den Männern (n=186) in 35% und bei den Frauen (n=38) in 37% der Fälle vor. 44% der Männer (n=186) und 38% der Frauen (n=37) zeigten bei Aufnahme einen Cholesterinspiegel von > oder = 230mg/dl. 41% der Männer (n=184), jedoch nur 14% der Frauen (n=36) hatten einen Triglyceridspiegel von > oder = 200mg/dl. Diabetes Mellitus Typ1 lag bei 3,6% der Männer (n=192), aber bei keiner der Frauen (n=38) vor. Diabetes Mellitus Typ2 lag bei 3,1% der Männer (n=192) und bei 2,6% der Frauen (n=38) vor.

Die unterschiedlichen Zahlenangaben erklären sich dadurch, dass nicht immer zu allen Patienten (n=248) die vollständigen Akten erhalten waren oder Angaben bezüglich der Risikofaktoren fehlten.

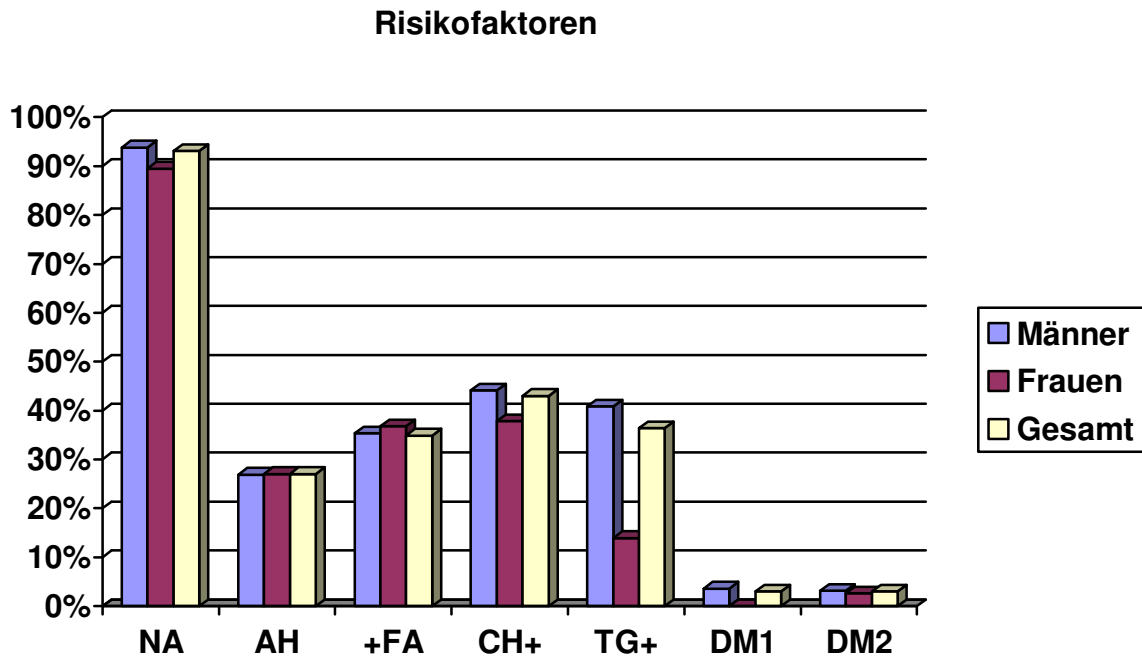


Abbildung 2: Vorliegen von Risikofaktoren in Prozent der Frauen und Männer.

NA = Nikotinabusus, AH = Arterielle Hypertonie, +FA = positive Familienanamnese, CH+ = Cholesterin erhöht, TG+ = Triglyceride erhöht, DM1 = Diabetes Mellitus Typ1, DM2 = Diabetes Mellitus Typ2

3.4 Interventionsergebnisse

3.4.1 1. Intervention

Von den 248 Erstinterventionen konnten 234 Interventionen (94,4%) als primär erfolgreich gewertet werden. Bei 14 Interventionen (5,6%) bestand postinterventionell eine Restlumeneinengung von mehr als 50%, wodurch die Intervention als nicht erfolgreich gewertet wurde. Von diesen 14 Patienten wurde bei 6 Patienten im Anschluss eine Bypass-Operation durchgeführt, 1 Patient musste sich einer Herztransplantation unterziehen, 2 Patienten wurden zeitnah erneut interventionell behandelt und 5 Patienten wurden zunächst konservativ weiterbehandelt.

Von den 234 primär erfolgreich behandelten Patienten erschienen 185 Patienten (79,1%) zu einer Kontrollangiographie, die in der Regel 3 bis 6 Monate nach der Intervention erfolgte. Dort zeigte sich bei 137 Patienten (74,1%) ein zufrieden

stellendes Behandlungsergebnis, sodass das weitere Procedere konservativ erfolgte. 45 Patienten (24,3%) zeigten in der Kontrollangiographie eine Restenosierung des behandelten Gefäßes, sodass zeitnah eine erneute Koronarintervention durchgeführt wurde. Bei 3 Patienten (1,6%) wurde aufgrund des Ergebnisses der Kontrollangiographie eine Bypass-Operation veranlasst. Bei 178 Patienten (71,8%) kam es auch im Verlauf zu keinen weiteren Interventionen.

3.4.2 2. Intervention

Bei insgesamt 70 Patienten (28,2%) wurde früher oder später im Verlauf eine zweite Intervention notwendig. Davon waren 63 Interventionen (90%) erfolgreich. Von den 7 nicht erfolgreichen Interventionen wurde 1 Patient im Anschluss einer Bypass-Operation unterzogen, 1 Patient wurde zeitnah erneut interventionell behandelt, 3 Patienten wurden zunächst konservativ weiterbehandelt und 2 Patienten erschienen nicht erneut in der Klinik.

Von den 63 erfolgreich behandelten Patienten erschienen 52 Patienten (82,5%) zu einer Kontrollangiographie. Dort zeigte sich bei 35 Patienten (67,3%) ein zufriedenstellendes Ergebnis, sodass das weitere Procedere konservativ erfolgte. 16 Patienten (30,8%) zeigten in der Kontrollangiographie eine Restenosierung des behandelten Gefäßes, sodass zeitnah eine erneute Koronarintervention erfolgte. 1 Patient musste sich aufgrund des Ergebnisses der Kontrollangiographie einer Bypass-Operation unterziehen. Bei 49 Patienten kam es im weiteren Verlauf zu keinen weiteren Interventionen.

3.4.3 3. Intervention

Bei insgesamt 21 Patienten (8,5%) wurde im Verlauf eine dritte Intervention notwendig. Davon waren 19 Interventionen (90,5%) erfolgreich. Von den 2 nicht erfolgreichen Interventionen wurde 1 Patient zeitnah erneut interventionell behandelt und 1 Patient einer Bypass-Operation unterzogen.

Von den 19 erfolgreich behandelten Patienten erschienen 12 Patienten (57%) zu einer Kontrollangiographie. Dort zeigte sich bei 7 Patienten (58,3%) ein zufriedenstellendes Ergebnis, sodass das weitere Procedere konservativ erfolgte. Bei 4 Patienten (33,3%) musste aufgrund einer Restenosierung des behandelten Gefäßes eine erneute Intervention erfolgen. 1 Patient musste sich aufgrund der Ergebnisse der Kontrollangiographie einer Bypass-Operation unterziehen.

3.4.4 4., 5. und 6. Intervention

Bei 4 Patienten (1,6%) wurde im Verlauf eine vierte Intervention notwendig. Diese 4 Interventionen waren alle erfolgreich und alle vier Patienten unterzogen sich einer Kontrollangiographie. Drei Patienten zeigten hierbei ein zufrieden stellendes Ergebnis und 1 Patient musste sich aufgrund der Ergebnisse der Kontrollangiographie einer Bypass-Operation unterziehen.

Bei einem Patienten wurden im Verlauf eine fünfte und eine sechste Koronarintervention durchgeführt, welche beide erfolgreich waren. Bei der Kontrollangiographie nach der sechsten Intervention wurde allerdings die Indikation zu einer Bypass-Operation gestellt.

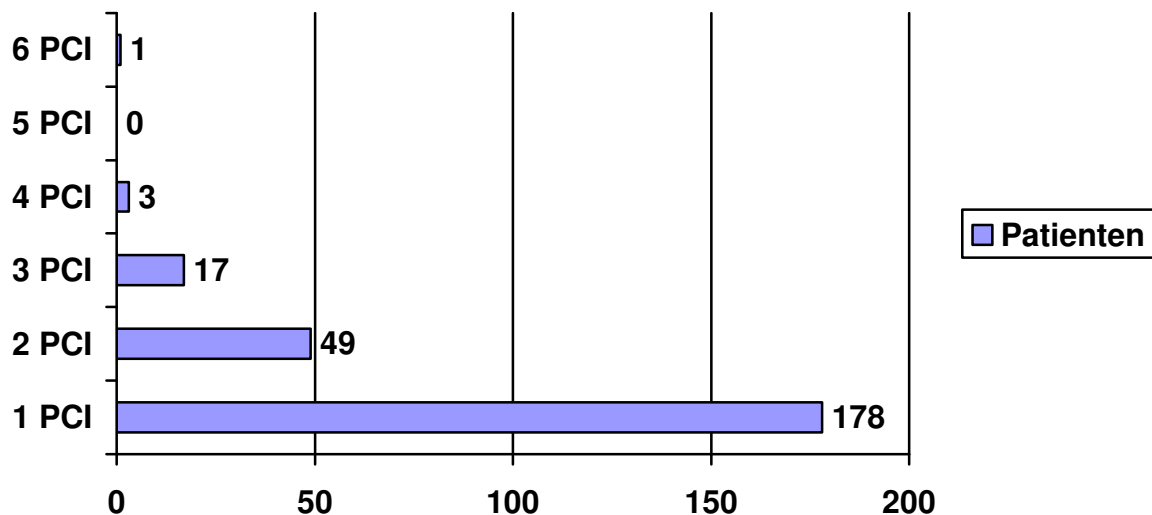


Abbildung 3: Anzahl Patienten bezogen auf die Anzahl an Interventionen pro Patient.

3.4.5 Behandelte Gefäße

Bei den an 248 Patienten durchgeführten 345 Koronarinterventionen handelte es sich um 307 Eingefäßeingriffe (89%) und 38 Zweigefäßeingriffe (11%). Bei den 248 Erstinterventionen wurden 29 (11,7%) aufgrund einer Mehrgefäßerkrankung durchgeführt. Insgesamt wurden also 383 Gefäße interventionell behandelt. Hierbei war in 159 Fällen (41,6%) der RIVA, in 135 Fällen (35,2%) die RCA, in 68 Fällen (17,8%) die LCX, in 11 Fällen (2,9%) der RD und in 5 Fällen (1,3%) der RIM betroffen. Jeweils einmal betroffen waren der RIVP und die MLCA. 2 Eingriffe wurden an einem Arteriellen Bypass (LIMA) und ein Eingriff an einem ACVB durchgeführt.

3.4.6 Behandlungsverfahren

Bei den 345 Koronarinterventionen wurden mehrere Verfahren zur Behandlung von Koronarstenosen angewandt. Das ausschließliche Verfahren der PTCA wurde bei 148 Interventionen (42,9%) angewandt. Eine Implantation von mindestens einem Koronarstent erfolgte bei 154 Interventionen (44,6%). Dabei wurden insgesamt 170 Koronarstents implantiert, wovon 141 BMS und 29 DES waren. Das Verfahren der DCA wurde bei 38 Interventionen (11%) angewandt. Eine ELCA wurde bei 20 Interventionen (5,8%), eine Brachytherapie bei 4 Interventionen (1,2%) und das Verfahren der PAC bei 3 Interventionen (0,9%) durchgeführt.

Die Summe der angewandten Verfahren beträgt mehr als 100%, da bei einigen Eingriffen die Verfahrensweisen kombiniert wurden oder es sich um Zweigefäßeingriffe mit unterschiedlicher Behandlung des zweiten Gefäßes handelte.

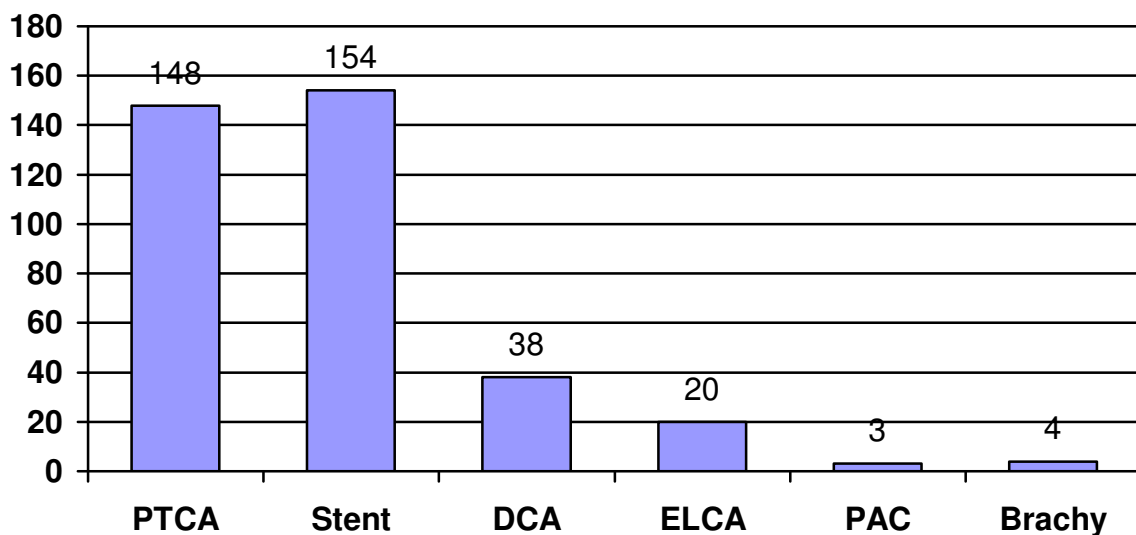


Abbildung 4: Anzahl der Interventionen bei denen die unterschiedlichen Behandlungsverfahren angewandt wurden.

3.4.7 Komplikationen

Bei den insgesamt 345 durchgeführten Koronarinterventionen musste in drei Fällen eine notfallmäßige Bypass-OP angeschlossen werden. Dafür war in zwei Fällen eine Intima-Dissektion mit darauf folgender Okklusion des Gefäßes die Ursache, in einem Fall ein verloren gegangener Stent. Die folgenden Operationen konnten erfolgreich durchgeführt werden. Zwei Patienten erlitten während der Intervention einen Hinterwandinfarkt, ein Patient erlitt einen Vorderwandinfarkt. Bei drei Patienten wurde

aufgrund eines kardiogenen Schocks vorübergehend eine intraaortale Ballonpumpe (IABP) angewendet. Von diesen Patienten verstarb ein Patient noch auf der Intensivstation, ein anderer Patient entwickelte ein hirnorganisches Psychosyndrom (HOPS). Drei weitere Patienten entwickelten nach einer erfolgreichen Reanimation ein HOPS, wovon ein Patient noch im Rahmen des Klinikaufenthaltes verstarb. Bei einem Patienten blieb die Reanimation nach einem kardiogenen Schock erfolglos. Ein Patient erlitt während der Intervention eine cerebrale Embolie, ein weiterer Patient erlitt eine cerebrale Blutung. Bei einem Patienten entwickelte sich nach der Intervention eine akute Stentthrombose. Diese insgesamt 16 schwerwiegenden Komplikationen ergeben bezogen auf alle 345 Interventionen eine Komplikationsrate von 4,6%. Dabei waren 9 Ereignisse (2,6%) direkt auf die durchgeführte Intervention und 7 Ereignisse (2,0%) auf einen zugrunde liegenden Herzinfarkt zurückzuführen.

3.5 Angiographieergebnisse

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, welche durch eine Ventrikulographie unmittelbar nach der 1. Intervention oder im Rahmen der Kontrolluntersuchung 3 bis 6 Monate danach gemessen wurde, konnte von 207 Patienten (83,5%) erfasst werden. Die mittlere Ejektionsfraktion betrug dabei 62% +/- 12%. Bei 28 Patienten (13,5%) lag eine Ejektionsfraktion von < 50% vor. 76 Patienten (36,7%) zeigten eine Ejektionsfraktion > oder = 50%, aber < 65%. Bei 103 Patienten (49,8%) lag eine Ejektionsfraktion von > oder = 65% vor.

linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF)

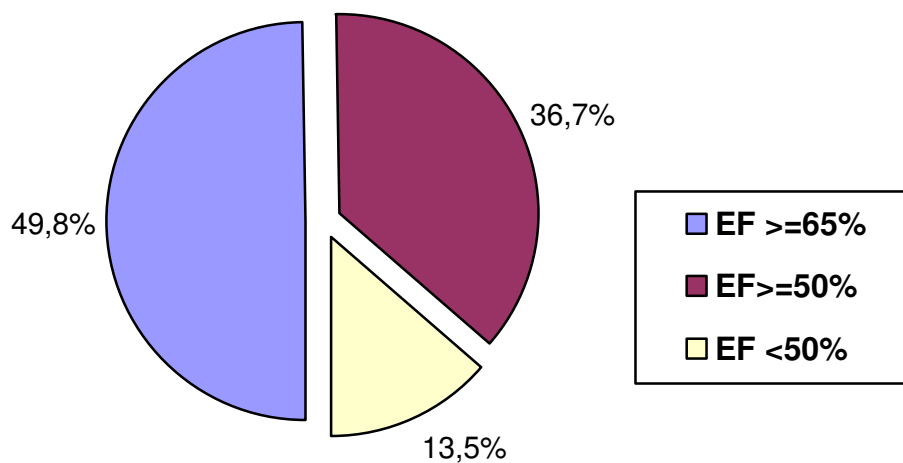


Abbildung 5: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) in Prozent der Patienten

3.6 Medikamentöse Therapie

Bei Auswertung der Akten vom Klinikaufenthalt der ersten Intervention wurden die Medikamente erfasst, mit denen die Patienten entlassen wurden. Die Entlassungsmedikation ließ sich für 232 Patienten (93,5%) angeben.

Bei Entlassung wurden 227 Patienten (97,8%) mit Acetylsalicylsäure behandelt. 107 Patienten (46,1%) wurden mit einem ADP-Rezeptor-Blocker (z.B. Clopidogrel) behandelt. 92 Patienten (39,7%) erhielten eine Therapie mit einem Beta-Blocker. 96 Patienten (41,4%) wurden mit einer ACE-Hemmer-Therapie entlassen. 83 Patienten (35,8%) erhielten einen Calcium-Antagonisten. 147 Patienten (63,4%) erhielten nach ihrer Entlassung Nitrate. 144 Patienten (62,1%) wurden mit einer lipidsenkenden Therapie aus der Klinik entlassen. Zusätzlich ging aus den Unterlagen hervor, dass von 229 Patienten bereits 70 Patienten (30,6%) vor ihrem Klinikaufenthalt eine lipidsenkende Therapie erhalten hatten.

Weitere herzwirksame Medikamente bei Entlassung waren: Alpha-Blocker (3 Patienten), Diuretika (2 Patienten), Marcumar (2 Patienten), Clonidin (1 Patient).

Sonstige Medikamente bei Entlassung waren: Antacida (40), Insulin (8), Antidiabetika (4), Antibiotika (4), Benzodiazepine (4), Allopurinol (4), Laxantien (3), Thyroxin, Immunsuppressiva , Zytostatika , Novalgin , Kontrazeptiva , Glucocorticoide (1), Neuroleptika (1), Thymoleptika (1), Antiepileptika (1), Parkinsonmedikamente (1), Acetylcystein (1).

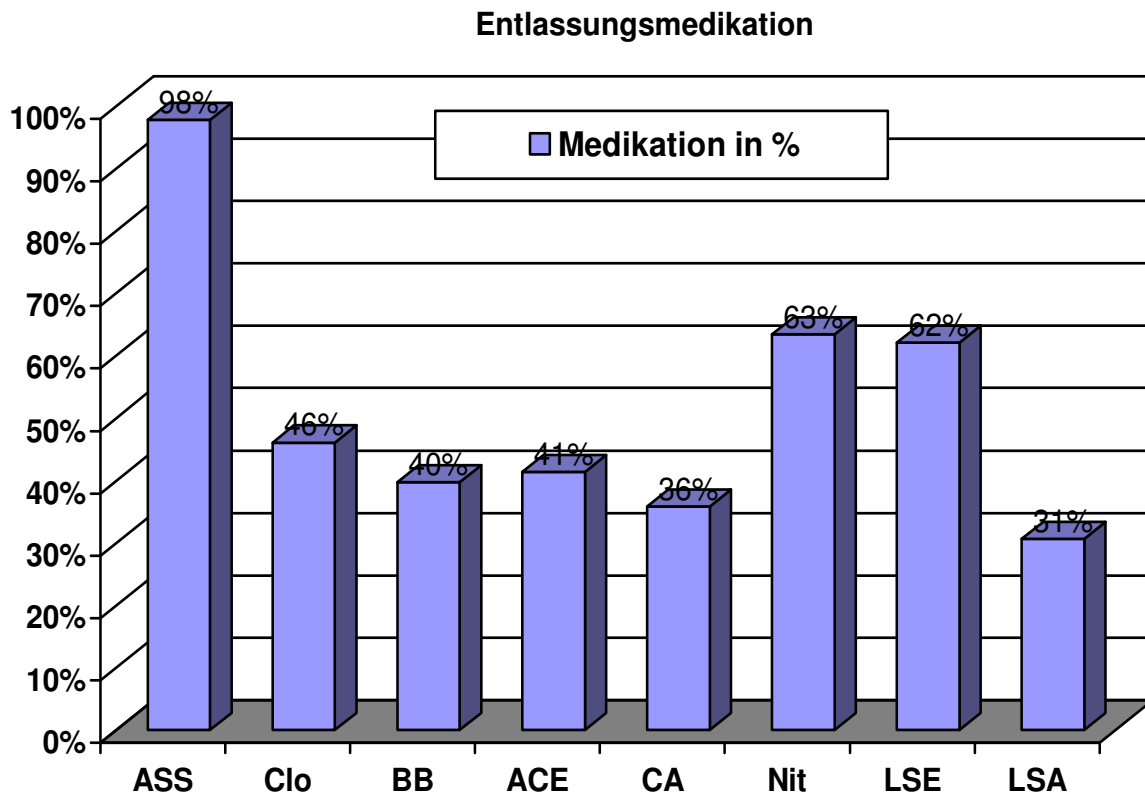


Abbildung 6: Medikation bei Entlassung in Prozent der Patienten.

ASS = Acetylsalicylsäure, Clo = Clopidogrel, BB = Betablocker, ACE = ACE-Hemmer, CA = Calciumantagonisten, Nit = Nitrate, LSE = Lipidsenker bei Entlassung, LSA = Lipidsenker bei Aufnahme.

3.7 „Follow-Up“ Untersuchungen

Die Nachbeobachtung des Patientenkollektivs bestehend aus 248 Patienten erfolgte im Jahre 2006. Der durchschnittliche Nachbeobachtungszeitraum von der ersten Intervention bis zum Jahre 2006 betrug im Mittel 9 Jahre (1 bis 18 Jahre). Von 37 Patienten (14,9%) konnte auch nach intensiver Recherche keine Information erlangt werden, da sie ohne Hinterlassen einer Folgeadresse und ohne Telefonbucheintrag unauffindbar verzogen waren. Allerdings waren 9 von 10 Patienten, die zum Zeitpunkt der ersten Intervention in Kiel wohnhaft waren und nicht erreicht werden konnten, nach wie vor beim Einwohnermeldeamt in Kiel gemeldet. Von den verbleibenden 211 Patienten konnten 188 Patienten (89,1%) als nicht verstorben erfolgreich kontaktiert werden. Dabei antworteten 128 Patienten auf einen Fragebogen und von 60 Patienten konnte über ein Telefonat eine Information erlangt werden. Zusätzlich zu den 128 beantworteten Fragebögen konnten so weitere 19

Fragebögen vervollständigt werden, sodass insgesamt 147 auswertbare Fragebögen vorlagen. Die weiteren 41 Patienten wurden als nicht verstorben gewertet. 23 Patienten (10,9%) waren in dem genannten Zeitraum verstorben.

3.7.1 Patientenbefragung

3.7.1.1 Symptome

Aus der Auswertung der Patientenbefragung ging hervor, dass 55,8% der Befragten zur Zeit der Befragung beschwerdefrei waren. 32,0% der Befragten gaben an, an Brustschmerzen zu leiden. 25,9% der Befragten litten zur Zeit der Befragung gelegentlich an Luftnot. 11,6% gaben an, unter Herzrhythmusstörungen zu leiden.

3.7.1.2 Kardiale Ereignisse

Aus der Patientenbefragung ging hervor, dass 6,1% der Befragten einen Myokardinfarkt erlitten hatten. 25,9% der Befragten gaben an, eine erneute Herzkatheteruntersuchung bzw. eine erneute Intervention (Re-PCI) benötigt zu haben. Zu einer Bypass-Operation war es zwischenzeitlich bei 8,4% der Befragten gekommen.

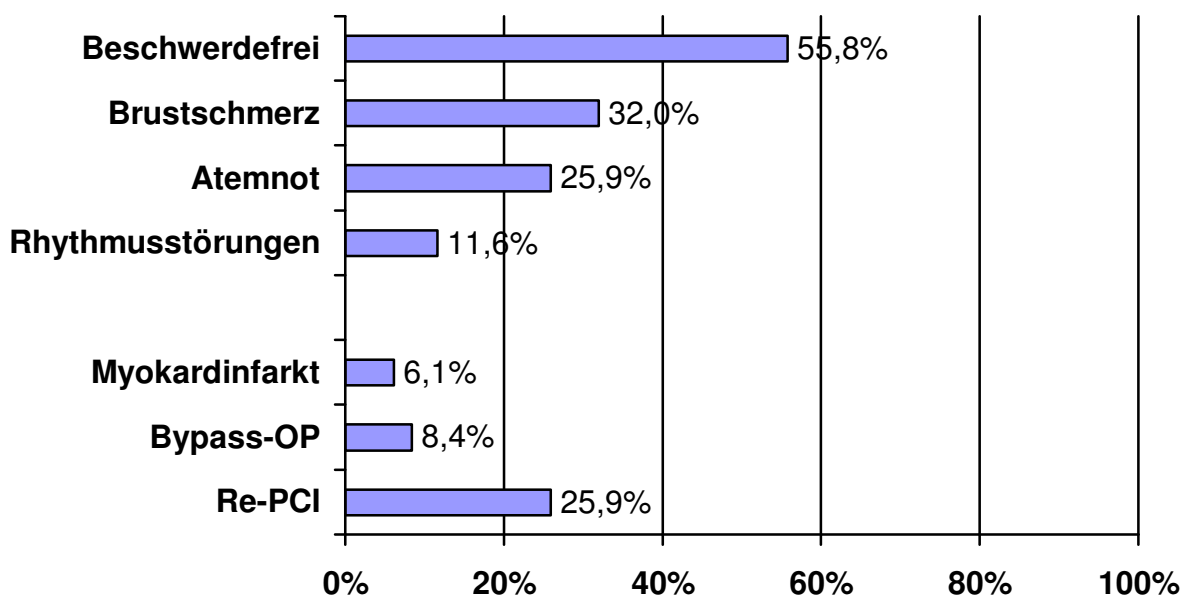


Abbildung 7: aktuelle Symptome und kardiale Ereignisse in Prozent der Patienten.

3.7.2 Verstorbene Patienten

Von den 211 Patienten, über die bei der Patientenbefragung Informationen erlangt werden konnten, wurden im Jahre 2006 23 Patienten (10,9%) als verstorben identifiziert. Davon waren 5 Frauen (21,7%) und 18 Männer (78,3%) betroffen. Bei 18 Verstorbenen (78,3%) war das Jahr des Todes und die Ursache bekannt. 3 dieser 18 Patienten (1,4%) waren bereits während des Krankenhausaufenthaltes am ersten Tag, bzw. 4 Tage und 2 Wochen nach der Intervention an kardialer Insuffizienz verstorben. Die Zeit zwischen der ersten Intervention und dem Zeitpunkt des Todes betrug bei den restlichen 15 Patienten im Mittel 5,9 Jahre (0,5 bis 12 Jahre). Die Todesursache war dabei in 9 Fällen eine kardiale Ursache. In 4 Fällen starben die Patienten an einem Tumorleiden und in 2 Fällen an einer anderen Erkrankung. Von 5 der 23 verstorbenen Patienten konnten keine Informationen über die Art und den Zeitpunkt des Todes ermittelt werden.

3.7.3 Ambulante Nachuntersuchung

Innerhalb des Jahres 2006 ließen sich 78 Patienten (14 Frauen (17,9%) und 64 Männer (82,1%)) ambulant nachuntersuchen.

3.7.3.1 Laborparameter

Bei 11 Patienten (14,1%) zeigte sich ein stark erhöhter Homocysteinwert mit Werten $>$ oder $=$ 15mmol/l. 31 Patienten (39,7%) hatten mäßig erhöhte Homocysteinwerte mit Werten $>$ oder $=$ 10mmol/l. 36 Patienten (46,2%) zeigten normwertige Homocysteinwerte $<$ 10mmol/l. 27 Patienten (34,6%) zeigten übernormwertig erhöhte Werte für Lipoprotein(a) mit Werten $>$ oder $=$ 300mg/l. 34 Patienten (43,6%) zeigten eine Hypertriglyceridämie mit Werten $>$ oder $=$ 200mg/dl. 10 Patienten (12,8%) zeigten eine Hypercholesterinämie mit Werten $>$ oder $=$ 230mg/dl. 12 Patienten (15,4%) zeigten HDL-Cholesterin Werte $<$ 40mg/dl. 29 Patienten (37,2%) wiesen die für KHK Patienten angestrebten LDL-Cholesterin Werte $<$ 100mg/dl auf. Weitere 29 Patienten (37,2%) zeigten Werte $>$ oder gleich 100mg/dl, jedoch $<$ 130mg/dl. 20 Patienten (25,6%) zeigten LDL-Cholesterin Werte $>$ oder $=$ 130mg/dl. 2 Patienten hatten eine GFR $<$ 60ml/min. 6 Patienten zeigten einen geringfügig erhöhten Kreatininwert mit Werten $>$ 1,1mg/dl (nur Männer). 2 Patienten zeigten leicht erhöhte

Werte für CRP, mit Werten >8 mg/dl. 17 Patienten (21,8%) zeigten erhöhte Werte für proBNP mit Werten > oder =155 pg/dl.

	<i>Normal</i>	<i>Pathologisch</i>	<i>M (n=64)</i>	<i>W (n=14)</i>
Homocystein	36 (46,2%)	42 (53,8%)	35 (54,7%)	7 (50,0%)
Lipoprotein(a)	51 (65,4%)	27 (34,6%)	25 (39,1%)	2 (14,3%)
Triglyceride	44 (56,4%)	34 (43,6%)	31 (48,4%)	3 (21,4%)
Gesamtcholesterin	68 (87,2%)	10 (12,8%)	8 (12,5%)	2 (14,3%)
LDL - Cholesterin	29 (37,2%)	49 (62,8%)	40 (62,5%)	9 (64,3%)
HDL - Cholesterin	66 (84,6%)	12 (13,4%)	11 (17,2%)	1 (7,1%)
GFR	76 (97,4%)	2 (2,6%)	2 (3,1%)	0
Kreatinin	72 (92,3%)	6 (7,7%)	6 (9,4%)	0
CRP	76 (97,4%)	2 (2,6%)	1 (1,6%)	1 (7,1%)
proBNP	61 (78,2%)	17 (21,2%)	9 (14,1%)	8 (57,1%)

Tabelle 1: Laborparameter in Anzahl und Prozent der Patienten. Pathologische Werte getrennt nach Männern und Frauen. M = Männer, F = Frauen.

3.7.3.2 Echokardiographie

Von den 78 in der Ambulanz nachuntersuchten Patienten wurde bei 69 Patienten (13 Frauen und 56 Männer) eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt. Bei diesen Patienten zeigte sich in 42 Fällen eine normale linksventrikuläre (LV) Funktion. Davon hatten 16 Patienten leichte regionale Wandbewegungsstörungen. 5 Patienten hatten eine Mitralinsuffizienz 1. Grades, davon 2 Patienten mit Mitralklappenprolaps. 1 Patient hatte eine Mitralinsuffizienz 2. Grades, 5 Patienten hatten einen Reflux über die Trikuspidalklappe, 1 Patient einen Reflux über die Aortenklappe, 8 Patienten eine linksventrikuläre Hypertrophie 1. Grades und 9 Patienten eine linksventrikuläre Hypertrophie 2. Grades. Bei 7 Patienten stellte sich der linke Vorhof erweitert dar.

Bei 17 Patienten war die LV Funktion leichtgradig eingeschränkt. Davon zeigten alle Patienten regionale Wandbewegungsstörungen. Jeweils 2 Patienten hatten einen Reflux über die Mitralklappe bzw. über die Trikuspidalklappe, bei Mitralinsuffizienz bzw. Trikuspidalinsuffizienz 1. Grades. 2 Patienten zeigten eine leichte Sklerosierung der Aortenklappe mit ausreichender Separation, 3 Patienten hatten eine leichte linksventrikuläre Hypertrophie. Bei einem Patienten war der linke Vorhof erweitert.

6 Patienten zeigten eine mäßiggradig eingeschränkte LV Funktion. Davon hatten alle 6 Patienten regionale Wandbewegungsstörungen. 2 Patienten zeigten eine leichte Sklerosierung der Aortenklappe mit ausreichender Separation, 2 Patienten hatten einen Reflux über die Trikuspidalklappe, 1 Patient eine Mitralinsuffizienz 1. Grades, 2 Patienten einen leicht erweiterten linken Vorhof und Ventrikel und 2 Patienten eine leichte linksventrikuläre Hypertrophie.

Bei 4 Patienten war die LV Funktion mittelschwer eingeschränkt. Diese 4 Patienten zeigten alle das Bild eines kardiomyopathischen linken Ventrikels mit multiplen regionalen oder ubiquitären Wandbewegungsstörungen, 1 Patient hatte eine Mitralinsuffizienz 2. Grades mit erweitertem linken Ventrikel, 1 Patient eine Mitralinsuffizienz 1. Grades, Reflux über die Trikuspidalklappe bei leichter pulmonaler Hypertonie und einen erweiterten linken Ventrikel.

Keiner der untersuchten Patienten hatte eine schwer eingeschränkte LV Funktion. Allerdings wiesen Frauen eine deutlich schlechtere LV Funktion auf als Männer. So hatten nur 3 von 13 Frauen eine normale LV Funktion, 4 Frauen hatten eine leicht eingeschränkte LV Funktion, 3 eine mäßiggradig eingeschränkte LV Funktion und 3 Frauen eine mittelschwer eingeschränkte LV Funktion.

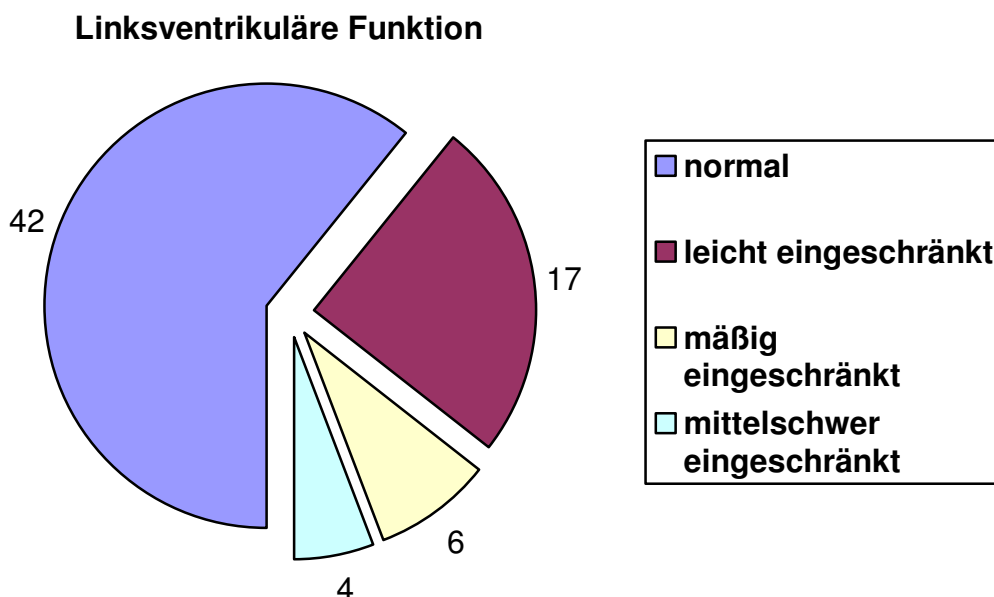


Abbildung 8: Echokardiographisch ermittelte linksventrikuläre Funktion.

3.7.3.3 Fahrradergometrie

Von den 78 in der Ambulanz nachuntersuchten Patienten wurde bei 69 Patienten eine Fahrradergometrie durchgeführt. Diese erbrachte bei 6 Patienten ein positives Belastungsergebnis. Davon dreimal aufgrund von deszendierenden ST-Streckensenkungen, zweimal aufgrund von horizontalen ST-Strecken Senkungen und einmal aufgrund beginnender ST-Strecken Hebungen. Bei 33 Patienten erbrachte die Belastung ein negatives Ergebnis. Bei 29 Patienten musste die Untersuchung vor Erreichen des Sollwertes der Herzfrequenz abgebrochen werden, weshalb der Belastungsversuch nicht abschließend beurteilt werden konnte. Der Abbruch der Untersuchung erfolgte in 21 Fällen aufgrund von peripherer Erschöpfung bzw. muskulärer Schwäche oder weil der Sollwert der Herzfrequenz aufgrund einer Betablocker-Einnahme nicht erreicht werden konnte. In 4 Fällen erfolgte der Abbruch aufgrund eines Anstieges des systolischen Blutdruckes auf Werte > 220 mmHG und je einmal aufgrund von Schwindel, Knieschmerzen, eines Muskelkrampfes und einer Panikattacke. Bis zum Abbruch wurden bei keinem dieser Belastungsversuche Anzeichen für eine Myokardischämie festgestellt. Bei einem Patienten konnte der Belastungsversuch aufgrund eines vorbestehenden Linkschenkelblockes nicht ausgewertet werden.

3.8 MACE (Major Adverse Cardiac Events)

In der Zusammenschau der vorliegenden Verlaufsparemeter soll in diesem Teil der Arbeit dargestellt werden, inwiefern sich die bestimmten Werte für Homocystein und Lipoprotein(a) auf den Verlauf der 78 ambulant nachuntersuchten Patienten ausgewirkt haben. Bei keinem der 78 Patienten war bereits früher einmal einer dieser beiden Parameter gemessen worden. Eine Therapie wurde dementsprechend bisher nicht durchgeführt.

3.8.1 Verlaufsparemeter

Von den 78 Patienten hatten insgesamt 27 Patienten eine Mehrgefäßerkrankung (MVD), sodass mehr als ein Gefäß behandelt werden musste. Davon zeigten 9 Patienten (11,7%) diese bereits bei Manifestation, 18 entwickelten sie erst im Verlauf. Bei 51 Patienten blieb die Erkrankung auf ein Gefäß beschränkt. 7 Patienten erlitten im Verlauf ihrer Erkrankung einen Myokardinfarkt. Von den 78 Patienten wurde bei

32 Patienten mindestens eine weitere interventionelle Behandlung im Verlauf durchgeführt (Re-PCI). 46 Patienten wurden nicht erneut interventionell behandelt. Von den 78 Patienten musste im Verlauf bei 10 Patienten eine Bypass-Operation durchgeführt werden. Davon wurden 9 Patienten einmal operiert, 1 Patient musste im Verlauf zweimal operiert werden. 68 Patienten wurden nicht operiert.

Betrachtet man den Verlaufswert MACE (Major Adverse Cardiac Events), der sich aus den Myokardinfarkten, der erneuten Interventionen und der Bypass-Operationen im Verlauf zusammensetzt, zeigt sich, dass 35 Patienten mindestens eines dieser kardialen Ereignisse im Verlauf erlitten. 43 Patienten blieben im Verlauf ohne MACE.

	<i>ambulante Patienten (n=78)</i>
MVD	27 (34,6%)
Myokardinfarkt	7 (9,0%)
Re-PCI	32 (41,0%)
Bypass-OP	10 (12,8%)
MACE	35 (44,9%)

Tabelle 2: Verlaufsparemeter aller nachuntersuchten Patienten.

3.8.2 Homocystein

Bei 42 Patienten (53,8%) der 78 Patienten lag ein über die Norm erhöhter Wert für Homocystein vor. Vergleicht man die Ergebnisse der Verlaufsparemeter mit denen der 36 Patienten, die einen normalen Wert für Homocystein zeigten, ergeben sich folgende Zahlen:

	<i>Homocystein <10 (n=36)</i>	<i>Homocystein >oder=10 (n=42)</i>
MVD	11 (30,6%)	16 (38,1%)
Myokardinfarkt	3 (8,3%)	4 (9,5%)
Re-PCI	14 (38,9%)	18 (42,9%)
Bypass-OP	2 (5,6%)	8 (19,0%)
MACE	15 (41,7%)	20 (47,6%)

Tabelle 3: Verlaufsparemeter bezogen auf den Wert für Homocystein.

3.8.3 Lipoprotein(a)

Bei 27 Patienten (34,6%) der 78 Patienten lag ein über die Norm erhöhter Wert für Lipoprotein(a) vor. Vergleicht man die Ergebnisse der Verlaufsparemeter mit denen der 51 Patienten, die einen normalen Wert für Lipoprotein(a) zeigten, ergeben sich folgende Zahlen:

	<i>LP(a) <300 (n=51)</i>	<i>LP(a) >oder=300 (n=27)</i>
MVD	15 (29,4%)	12 (44,4%)
Myokardinfarkt	3 (5,9%)	4 (14,8%)
Re-PCI	18 (35,3%)	14 (51,9%)
Bypass-OP	3 (5,9%)	7 (25,9%)
MACE	19 (37,3%)	16 (59,3%)

Tabelle 4: Verlaufsparemeter bezogen auf den Wert für Lipoprotein(a). LP(a) = Lipoprotein(a).

3.8.4 Homocystein und Lipoprotein(a)

Bei 13 Patienten (16,7%) der 78 Patienten lag gleichzeitig ein über die Norm erhöhter Wert für Homocystein und für Lipoprotein(a) vor. Vergleicht man die Ergebnisse der Verlaufsparemeter mit denen der 22 Patienten, die einen normalen Wert für Homocystein und Lipoprotein(a) zeigten, ergeben sich folgende Zahlen:

	<i>HcY und LP(a) normal (n=22)</i>	<i>HcY und LP(a) erhöht (n=13)</i>
MVD	6 (27,3%)	7 (53,8%)
Myokardinfarkt	1 (4,5%)	2 (15,4%)
Re-PCI	7 (31,8%)	7 (53,8%)
Bypass-OP	0	5 (38,5%)
MACE	7 (31,8%)	8 (61,5%)

Tabelle 5: Verlaufsparemeter bei Patienten mit erhöhtem Wert für Homocystein und Lipoprotein(a). LP(a) = Lipoprotein(a), HcY = Homocystein.

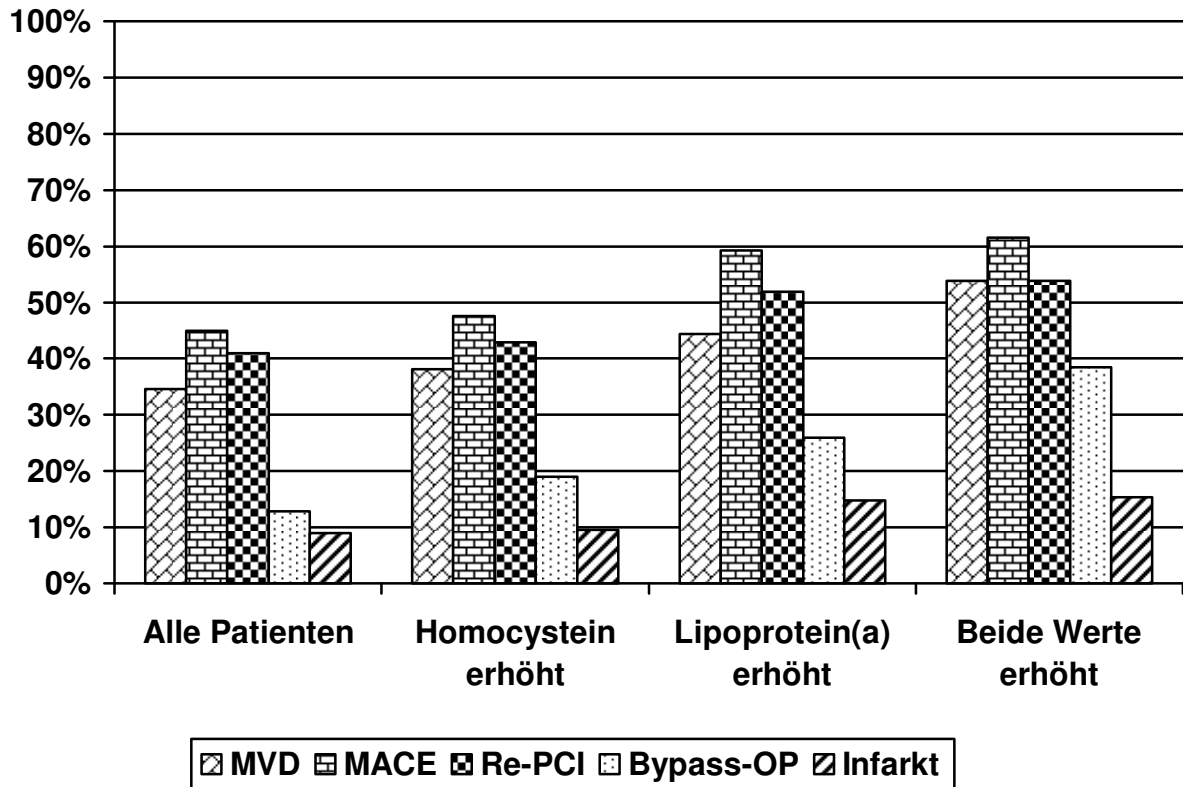


Abbildung 9: Patienten mit kardialen Ereignissen im Verlauf in Prozent bezogen auf Gruppen von Patienten mit erhöhten Risikofaktoren.

3.8.5 Auswertung

Um eine Aussage über das Risiko des Eintretens kardialer Ereignisse im Verlauf insgesamt (MACE) und der einzelnen Ereignisse (Re-PCI, Bypass-OP, Myokardinfarkt) anhand vorliegender Risikofaktoren machen zu können, werden im Folgenden die Ergebnisse einer binären logistischen Regressionsanalyse dargestellt. Neben den hier beschriebenen Faktoren Homocystein und Lipoprotein(a) wurden auch die zum Zeitpunkt der ersten Intervention festgestellten Risikofaktoren Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, Nikotinabusus, positive Familienanamnese sowie eine lipidsenkende Therapie bei Aufnahme bzw. bei Entlassung mit in das Modell aufgenommen.

Binäre logistische Regression für die Wahrscheinlichkeit ein MACE zu erleiden

	Regressions- koeffizient	P-Wert	Odds- Ratio	95%Konfidenzintervall	
				Unterer Wert	Oberer Wert
HcYHoch	0,45	0,34	1,57	0,57	4,32
LPaHoch	0,80	0,13	2,22	0,79	6,27
Diabetes	1,25	0,23	3,47	0,45	26,76
Hypertonus	-0,23	0,73	0,79	0,21	2,96
Rauchen	1,01	0,32	2,74	0,38	19,63
Fam.Anam.	0,08	0,87	1,09	0,40	2,96
LipidsA	1,02	0,11	2,77	0,81	9,53
LipidsE	-0,46	0,44	0,63	0,20	2,04

Tabelle 6: Binäre logistische Regression für die Wahrscheinlichkeit eines MACE. HcYHoch = Homocystein erhöht, LPaHoch = Lipoprotein(a) erhöht, Fam.Anam. = positive Familienanamnese, LipidsA = Lipidsenker bei Aufnahme, LipidsE = Lipidsenker bei Entlassung.

Binäre logistische Regression für die Wahrscheinlichkeit einer Re-PCI

	Regressions- koeffizient	P-Wert	Odds- Ratio	95%Konfidenzintervall	
				Unterer Wert	Oberer Wert
HcYHoch	0,32	0,54	1,37	0,50	3,73
LPaHoch	0,57	0,27	1,78	0,64	4,90
Diabetes	1,25	0,22	3,49	0,48	25,60
Hypertonus	-0,01	1	0,99	0,27	3,64
Rauchen	0,72	0,47	2,06	0,30	14,25
Fam.Anam.	-0,13	0,80	0,88	0,32	2,39
LipidsA	0,98	0,12	2,66	0,78	9,01
LipidsE	-0,40	0,51	0,67	0,21	2,17

Tabelle 7: Binäre logistische Regression für die Wahrscheinlichkeit einer Re-PCI. HcYHoch = Homocystein erhöht, LPaHoch = Lipoprotein(a) erhöht, Fam.Anam. = positive Familienanamnese, LipidsA = Lipidsenker bei Aufnahme, LipidsE = Lipidsenker bei Entlassung.

Binäre logistische Regression für die Wahrscheinlichkeit einer Bypass-OP

	Regressions- koeffizient	P-Wert	Odds- Ratio	95%Konfidenzintervall	
				Unterer Wert	Oberer Wert
HcYHoch	2,02	0,04	7,53	1,09	52,03
LPaHoch	2,02	0,02	7,51	1,31	43,12
Diabetes	1,75	0,28	5,75	0,24	138,38
Hypertonus	-19,68	1	-	0	-
Rauchen	0,69	0,65	1,99	0,10	38,39
Fam.Anam.	0,83	0,37	2,29	0,42	12,46
LipidsA	1,65	0,13	5,22	0,63	43,50
LipidsE	-0,59	0,59	0,55	0,06	4,90

Tabelle 8: Binäre logistische Regression für die Wahrscheinlichkeit einer Bypass-OP. HcYHoch = Homocystein erhöht, LPaHoch = Lipoprotein(a) erhöht, Fam.Anam. = positive Familienanamnese, LipidsA = Lipidsenker bei Aufnahme, LipidsE = Lipidsenker bei Entlassung.

Binäre logistische Regression für die Wahrscheinlichkeit eines Infarktes

	Regressions- koeffizient	P-Wert	Odds- Ratio	95%Konfidenzintervall	
				Unterer Wert	Oberer Wert
HcYHoch	0,28	0,75	1,32	0,23	7,45
LPaHoch	0,90	0,31	2,45	0,43	13,98
Diabetes	1,50	0,30	4,50	0,26	78,76
Hypertonus	-0,50	0,67	0,61	0,06	6,12
Rauchen	18,24	1	-	0	-
Fam.Anam.	-0,16	0,87	0,85	0,14	5,27
LipidsA	0,29	0,75	1,34	0,23	8,01
LipidsE	18,99	1	-	0	-

Tabelle 9: Binäre logistische Regression für die Wahrscheinlichkeit eines Infarktes. HcYHoch = Homocystein erhöht, LPaHoch = Lipoprotein(a) erhöht, Fam.Anam. = positive Familienanamnese, LipidsA = Lipidsenker bei Aufnahme, LipidsE = Lipidsenker bei Entlassung.

Bei einem Signifikanzniveau von 0,05 ergibt sich somit für das Vorliegen eines erhöhten Wertes für Homocystein und für Lipoprotein(a) ein signifikant erhöhtes Risiko im Verlauf der Erkrankung einer Bypass-Operation unterzogen werden zu müssen. Das geschätzte Risiko ist in diesem Fall für beide Risikofaktoren jeweils um das 7,5 fache erhöht. Kardiale Ereignisse insgesamt (MACE) und dessen andere Faktoren (Re-PCI, Myokardinfarkt) zeigen keinen signifikanten Zusammenhang zu den untersuchten Risikofaktoren. Wird nun die Bonferroni-Korrektur für multiples Testen auf das Signifikanzniveau für die drei unterschiedlichen kardialen Ereignisse angewandt, ergibt sich bei einem Signifikanzniveau von $0,05 / 3 = 0,017$ ein nicht mehr signifikanter Zusammenhang für die vorher genannten Faktoren.

Bei der binären logistischen Regression für die Wahrscheinlichkeit einer Bypass-OP und der binären logistischen Regression für die Wahrscheinlichkeit eines Infarktes erscheinen aufgrund zu geringer Fallzahlen außergewöhnlich hohe Regressionskoeffizienten für bestimmte Risikofaktoren (P-Wert = 1). So hatte keiner der Patienten, bei denen im Verlauf eine Bypass-Operation durchgeführt werden musste, initial einen arteriellen Hypertonus, wohingegen alle Patienten, die im Verlauf einen Infarkt erlitten, Raucher waren und mit einer lipidsenkenden Therapie aus der Klinik entlassen wurden.

4 Diskussion

Die Koronare Herzerkrankung ist eine der bedeutendsten Erkrankungen überhaupt, da sie in den Todesursachenstatistiken der meisten westlichen Länder an erster Stelle rangiert und eine immense Belastung für das Gesundheitssystem darstellt. In einer Studie über die volkswirtschaftlichen Kosten kardiovaskulärer Erkrankungen in der Europäischen Union werden allein die Kosten der Koronaren Herzerkrankung für die BRD im Jahre 2003 auf 13.145.000.000 € geschätzt (Leal, Luengo-Fernandez et al. 2006). Der größte Anteil der Kosten fällt dabei auf die stationäre Behandlung, wie z.B. im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes oder im Rahmen von operativen und interventionellen Revaskularisierungsmaßnahmen. Ausgehend von der Annahme, dass bestimmte Risikofaktoren die Entstehung der Koronaren Herzerkrankung in besonderem Maße beschleunigen und zu einer besonders frühen Manifestation der Erkrankung führen, ist die Beobachtung eines Kollektives von Patienten, bei denen bereits in einem Alter von 40 Jahren oder jünger eine Koronarintervention durchgeführt werden musste, besonders gut geeignet, den Verlauf und die Auswirkungen eben dieser Risikofaktoren zu untersuchen. Neben den klassischen Risikofaktoren Rauchen, arterieller Hypertonus, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus und einer positiven Familienanamnese (Kannel 1990) werden in jüngster Zeit auch die Hyperhomocysteinämie und erhöhte Blutwerte für Lipoprotein(a) mit einer frühen Manifestation der Erkrankung in Verbindung gebracht (Marcucci, Brunelli et al. 2005; Sadeghian, Fallahi et al. 2006). Studien über den Verlauf nach einer Koronarintervention bei jungen Patienten in Abhängigkeit vom Vorliegen der Risikofaktoren Homocystein und Lipoprotein(a) wurden bisher nicht durchgeführt.

4.1 Daten des Gesamtkollektivs

Der Anteil der Interventionen, die an besonders jungen Patienten durchgeführt wurden, entspricht den Zahlen aus anderen Publikationen zu diesem Thema. So führten Kofflard et al. von 1981 bis 1991 in den Niederlanden 57 Intervention an Patienten in einem Alter von 35 Jahren oder jünger durch (Kofflard, de Jaegere et al. 1995), Stone et al. führten von 1980 bis 1988 in den USA 89 Interventionen an Patienten der gleichen Altersgruppe durch (Stone, Ligon et al. 1989). Dies entsprach bei beiden Studien 1% aller an der jeweiligen Institution in dem Zeitraum durchgeführten Interventionen. Buffet et al. behandelten zwischen 1980 und 1991 in

Frankreich 140 Patienten in einem Alter von 40 Jahren oder jünger. Die Anzahl der Interventionen entsprach dabei etwa 4% aller durchgeführten Interventionen (Buffet, Colasante et al. 1994). Hara et al. behandelten zwischen 1983 und 1994 in Japan 45 Patienten der gleichen Altersgruppe. Hier lag die Anzahl bei 2% aller in dem Zeitraum durchgeführten Interventionen (Hara, Ikari et al. 1995). Die Anzahl der Intervention an Patienten in einem Alter von 40 Jahren oder jünger, die in der vorliegenden Studie von 1988 bis 2005 durchgeführt wurden, liegt mit 3% von allen Interventionen in einem vergleichbaren Umfang. Es lässt sich also sagen, dass die Altersverteilung der Erkrankten auch in anderen Ländern vergleichbar ist.

Die Zahlen zur Indikation der Koronarintervention spiegeln wieder, dass sich die meisten Patienten zu einer elektiven Behandlung in die Klinik begaben. Nur etwa ein Viertel der Patienten musste in einer notfallmäßigen Untersuchung behandelt werden. Der Anteil an Patienten, die aufgrund eines akuten Myokardinfarktes behandelt werden mussten, ist in diesem Kollektiv gering und bewegt sich damit auch hier im Bereich vergleichbarer Studien (Stone, Ligon et al. 1989; Hara, Ikari et al. 1995; Kofflard, de Jaegere et al. 1995). Eine Ursache hierfür liegt in einer erst ab der Jahrtausendwende verfügbaren effektiven Thrombozytenaggregationshemmung durch ADP-Rezeptor-Antagonisten, welche eine weitgehend sichere Notfallintervention bei akutem Myokardinfarkt erst ermöglichte.

Alle Studien zum Thema Koronare Herzerkrankung bestätigen, dass bei Männern eine frühere Manifestation der Erkrankung stattfindet. So enthalten Studien über junge KHK Patienten, wie auch die vorliegende, ausnahmslos einen wesentlich höheren Anteil an Männern als an Frauen, wohingegen Patientenkollektive mit älteren Patienten ein ausgeglicheneres Verhältnis aufweisen. Die Gründe dafür sind nicht abschließend geklärt, jedoch wird angenommen, dass bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter ein gewisser protektiver Effekt ovarieller Hormone auf den Fettstoffwechsel und somit auf die Entstehung der Arteriosklerose vorliegt. Dieser Effekt scheint allerdings nach Einsetzen der Menopause verloren zu gehen, so dass das Arterioskloserisiko bei Frauen in der Menopause zunimmt (Welty 2001). Versuche das Risiko durch eine Hormonersatztherapie zu senken waren bislang wenig erfolgreich, wenn nicht sogar kontraproduktiv (Welty 2003).

Das Risikoprofil der Patienten in der vorliegenden Arbeit unterscheidet sich nicht wesentlich von dem junger KHK-Patienten in anderen Studien (Stone, Ligon et al. 1989; Glazier, Piessens et al. 1991; Hara, Ikari et al. 1995; Kofflard, de Jaegere et al.

1995), jedoch wird wie selten zuvor deutlich, dass der Nikotinabusus in dieser Patientengruppe mit 93,1% Rauchern besonders ausgeprägt ist. Auch eine starke familiäre Belastung zeichnet dieses Kollektiv aus, was vermutlich zu einem gewissen Anteil durch vererbte Fettstoffwechselstörungen bedingt ist, da auch das Vorliegen von therapiebedürftigen Hypercholesterinämien und Hypertriglyceridämien in diesem Kollektiv ausgeprägt ist. Andererseits lässt sich der Effekt eines familiär erlernten Risikoverhaltens bezüglich Ernährungsgewohnheiten, Bewegung und Nikotinkonsum schwer objektivieren. Der arterielle Hypertonus spielt als Risikofaktor in diesem Kollektiv eher eine untergeordnete Rolle, was in Einklang mit vergleichenden Studien zwischen jungen und alten KHK-Patienten steht. Diese sehen den arteriellen Hypertonus sowie den Diabetes mellitus Typ2 eher als Risikofaktor älterer Patienten, wohingegen einhellig das Rauchen, die Hypercholesterinämie und die positive Familienanamnese mit einer frühen Manifestation der KHK in Verbindung gebracht werden (Uddin, Begum et al. 2003; Tewari, Kumar et al. 2005; Yildirim, Arat et al. 2007). Der Anteil an Patienten mit Diabetes mellitus ist verglichen mit anderen Studien eher gering.

Die durchgeführten Interventionen waren mit 94,4% zu einem sehr hohen Anteil erfolgreich. Die Anzahl an Restenosen nach 6 Monaten war mit 24,3% im Bereich der Angaben in der Literatur (Stone, Ligon et al. 1989; Buffet, Colasante et al. 1994; Kofflard, de Jaegere et al. 1995). Allerdings war bei denjenigen Patienten, die einer erneuten Intervention aufgrund einer Restenose bedurften, auch wieder ein kleiner Teil dabei, der eine Restenose entwickelte und somit erneut behandelt werden musste. Insgesamt lässt sich sagen, dass die meisten Patienten nach einer ersten Intervention von weiteren Interventionen verschont blieben, nur ein geringer Teil bedurfte mehrerer Interventionen. Auch diese Interventionen wurden zu einem hohen Anteil erfolgreich durchgeführt und das Ergebnis war auch bei diesen Interventionen auf lange Sicht befriedigend. Der Anteil an Patienten, bei denen eine interventionelle Behandlung nicht Erfolg versprechend war und die deshalb einer Bypass-Operation unterzogen wurden, ist in dieser Arbeit, wie auch in der Literatur (Stone, Ligon et al. 1989; Kofflard, de Jaegere et al. 1995), verglichen mit älteren Kollektiven gering. Dies ist sehr wahrscheinlich auf den wesentlich geringeren Anteil an Patienten mit einer Mehrgefäßerkrankung zurückzuführen.

Die Verteilung der verschiedenen betroffenen Gefäße stellte sich in diesem beobachteten Kollektiv ähnlich wie in vergleichbaren Kollektiven dar (Hara, Ikari et al.

1995; Kofflard, de Jaegere et al. 1995). So wurde bei allen Interventionsstudien mit dem Einschlusskriterium einer PCI unter 40 oder 35 Jahren am häufigsten der RIVA behandelt, gefolgt von der RCA und der LCX. Eine Beobachtung, welche sich nicht wesentlich von Interventionsstudien anderer Altersgruppen unterscheidet (Yildirim, Arat et al. 2007). Dies spricht dafür, dass die Progression der KHK unabhängig von ihrer Geschwindigkeit und des Alters der Patienten meist als erstes zu einer symptomatischen Stenose im Bereich des RIVA führt und sich danach auf die weiteren Gefäße ausbreitet, bzw. dort erst später zu signifikanten Stenosen führt.

Die am häufigsten in dieser Studie angewandten Verfahren sind die PTCA und die Stentimplantation. Da die koronare Stentimplantation erst Mitte der 80er Jahre entwickelt wurde (Sigwart, Puel et al. 1987; Schatz 1988), sind die meisten anderen Studien zu einem Großteil reine PTCA Studien, da hier der Beobachtungszeitraum in den 80er Jahren lag (Stone, Ligon et al. 1989; Buffet, Colasante et al. 1994; Kofflard, de Jaegere et al. 1995). Andere seltener angewendete Verfahren, wie die DCA und ELCA die nur für jeweils spezielle Indikationen eingesetzt wurden, sind auch in diesen Studien weniger eingesetzt worden als in der vorliegenden. Die DCA ist jedoch in der Hinsicht ein interessantes Verfahren, da sie die Möglichkeit der pathologischen Untersuchung der entfernten atheromatösen Läsionen bietet. So wurde festgestellt, dass sich in den meisten Läsionen Spuren bakterieller DNA nachweisen lassen (Ott, El Mokhtari et al. 2006). Inwieweit eine chronische Infektion mit bestimmten Bakterien allerdings pathogenetisch mit der Entstehung einer Arteriosklerose in Verbindung steht bleibt abzuwarten. Da in der vorliegenden Studie über den langen Beobachtungszeitraum alle derzeit erprobten Behandlungsverfahren zur Anwendung kamen, lässt sich spekulieren, dass die leicht erhöhte Rate an Komplikationen im Vergleich mit anderen Studien dadurch zustande kommt, dass eine gewisse Erfahrung im Umgang mit der jeweiligen Technik erst erworben werden musste, während andere Studien fast bei allen Patienten das gleiche Verfahren anwendeten. So berichteten beispielsweise Colombo et al. über eine sehr hohe Rate an Komplikationen zu Beginn der Verwendung von koronaren Stents. Dabei zeigte sich eine Komplikationsrate von 26% bei den ersten 50 Interventionen und eine Komplikationsrate von 6% bei den nächsten 50 Interventionen (Colombo, Maiello et al. 1992). Es liegt hier also ein deutlicher Lerneffekt vor.

Ein weiteres Problem bei der Bewertung der Interventionsergebnisse liegt darin, dass die interventionellen Behandlungsverfahren im Laufe der 18 Jahre des

Beobachtungszeitraumes einem stetigen Wandel unterlagen. So konnte die Sicherheit der Verfahren sowie die Offenheitsrate behandelter Gefäße im Laufe der Zeit erheblich verbessert werden. Auch neu entwickelte Medikamente, vor allem wirksamere Trombozytenaggregationshemmer, stellten einen deutlichen Fortschritt dar. Durch die letzte Weiterentwicklung, die Implantation medikamentenbeschichteter Stents, konnte das Problem der Restenosierung behandelter Gefäße und damit die Anzahl der notwendigen wiederholten Interventionen noch einmal wesentlich gesenkt werden (Morice, Serruys et al. 2007; Pasceri, Patti et al. 2007). So lässt sich vermuten, dass die Anzahl der wiederholten Interventionen und die Anzahl der aufgetretenen Komplikationen, die einen Querschnitt des langen Beobachtungszeitraum darstellen, mit der Durchführung neuer prospektiver Studien wesentlich geringer ausfallen würden.

Laut Cole et al. hat eine eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion von $< 30\%$ einen deutlichen Einfluss auf die Mortalität im Verlauf junger KHK Patienten (Cole, Miller et al. 2003). So ist es umso erfreulicher, dass es in diesem Kollektiv keine Patienten mit einer schwer eingeschränkten kardialen Auswurfleistung gab. Die durchschnittliche EF von 62% liegt oberhalb der durchschnittlichen Pumpfunktion in anderen Studien (Cole, Miller et al. 2003). Dies lässt den Schluss zu, dass die Grundvoraussetzungen bezüglich der Mortalität in diesem Kollektiv eher als günstig anzusehen sind.

Bezüglich der medikamentösen Therapie bei Entlassung aus der Klinik nach der Intervention fanden sich in der Literatur keine Vergleiche. Es ließ sich jedoch feststellen, dass die jungen KHK Patienten zu einem hohen Anteil mit einer Kombination der wichtigsten Medikamente in der Sekundärprophylaxe der KHK behandelt wurden. Der Anteil der Patienten, die bereits vor der Intervention einen Lipidsenker eingenommen hatten, stieg nach dem Klinikaufenthalt auf das Doppelte an, was dafür spricht, dass bei vielen Patienten erst in der Klinik die Diagnose einer Fettstoffwechselstörung gestellt wurde, oder bei einer bereits bekannten Fettstoffwechselstörung, vorher aufgrund der hohen Kosten einer medikamentösen Therapie, diese nicht durchgeführt wurde.

4.2 „Follow-Up“ Untersuchungen

Die Auswertung der Patientenbefragung erbrachte, dass über die Hälfte der Patienten im Jahr 2006 beschwerdefrei waren. Die Angaben zu den vorliegenden

Beschwerden lassen jedoch den Schluss zu, dass ein nicht unerheblicher Teil dieses Patientenkollektives im Verlauf nach einer Intervention erneut Beschwerden im Sinne einer Progression der KHK oder als Manifestation von Folgeerkrankungen der KHK wie Herzinsuffizienz oder Herzrhythmusstörungen entwickelt. Da anzunehmen ist, dass es sich aufgrund des jungen Alters der Patientengruppe um ein sehr mobiles Kollektiv handelte, ist es nicht verwunderlich, dass sich einige Patienten auch nach intensiver Recherche nicht ermitteln ließen. Es ist zu vermuten, dass einige dieser Patienten verzogen, dabei den Hausarzt wechselten oder aufgrund einer Heirat den Namen änderten. So ist es auch zu erklären, dass viele Patienten, die ein kardiales Ereignis bei der Patientenbefragung angaben, in einem anderen Krankenhaus als der Uniklinik behandelt wurden. Die Häufigkeiten und das Verhältnis der kardialen Ereignisse zueinander stimmen hierbei jedoch in etwa mit den Angaben von Studien zum Langzeitverlauf von jungen KHK Patienten nach PCI überein (Stone, Ligon et al. 1989; Kofflard, de Jaegere et al. 1995).

Der Anteil von 9,5% im Verlauf verstorbener Patienten ist höher als in älteren Studien mit kürzerem Beobachtungszeitraum. So waren bei Hara et al. 3,6 Jahre nach PCI keine Patienten verstorben (Hara, Ikari et al. 1995). Bei Stone et al. verstarben 1,4% der Patienten nach 2,7 Jahren (Stone, Ligon et al. 1989). Buffet et al. stellten nach 6 Jahren eine Mortalität von 3,6% fest (Buffet, Colasante et al. 1994), wohingegen bei Kofflard et al. nach 4,7 Jahren bereits 11% der Patienten verstorben waren (Kofflard, de Jaegere et al. 1995). Fournier et al. untersuchten die Mortalität im Verlauf nach Myokardinfarkt bei jungen Patienten und kamen nach 3,4 Jahren auf eine Mortalität von 3,8% (Fournier, Sanchez et al. 1996). In einer jüngeren Publikation über dieses Patientenkollektiv waren allerdings nach 13,5 Jahren bereits 26% aller Patienten verstorben (Fournier, Cabezon et al. 2004). Auch Cole et al. stellten bei einem jungen Patientenkollektiv mit 31% verstorbener Patienten nach 15 Jahren eine wesentlich höhere Mortalität fest (Cole, Miller et al. 2003). In den beiden zuletzt genannten Studien wurde jedoch nicht bei allen Patienten eine Revaskularisierungsmaßnahme durchgeführt. Es zeigte sich dabei, dass Patienten die einer PCI oder einer Bypass-Operation unterzogen wurden, ein besseres Langzeitüberleben aufwiesen als jene, bei denen allein eine medikamentöse Behandlung erfolgte. Somit lässt sich feststellen, dass bei einem längeren Beobachtungszeitraum nach einer Koronarintervention bei jungen Patienten die

Mortalität weiter relativ konstant ansteigt. Im Vergleich zu anderen Studien mit sehr langem Beobachtungszeitraum bleibt die Mortalität jedoch, vermutlich auch aufgrund besserer Grundvoraussetzungen, auf einem niedrigen Niveau.

Homocystein wird in der Literatur als unabhängiger Risikofaktor für Arteriosklerose beschrieben. Bis zur Hälfte aller Patienten mit einer KHK in jungen Jahren, vor allem Männer, zeigen demnach erhöhte Blutwerte für Homocystein (Sadeghian, Fallahi et al. 2006). Die in dieser Gruppe gemessenen Werte bestätigen diese Aussage, jedoch zeigt sich hierbei für Männer und Frauen ein ähnliches Bild. Eine Möglichkeit den Homocysteinspiegel zu senken liegt in der kombinierten Gabe von Vitamin B6, Vitamin B12 und Folsäure (Fowler 2005). Allerdings ist in der Literatur umstritten, ob eine Reduktion des Homocysteinspiegels auch wirklich zu einer Reduktion des Risikos weiterer kardialer Ereignisse führt. Den betroffenen Patienten wurde jedoch die Einnahme empfohlen. Auch die gemessenen Werte für Lipoprotein(a) bestätigen die Aussage, dass dieser unabhängige Risikofaktor für Arteriosklerose besonders häufig bei jungen KHK Patienten vorliegt. So konnten erhöhte Blutwerte für Lipoprotein(a) mit besonders stark ausgeprägten Formen der KHK in Verbindung gebracht werden (Zorio, Falco et al. 2006). Auch eine genetische Komponente lässt sich für Lipoprotein(a) annehmen, da bei Verwandten ersten Grades von Patienten, die in jungen Jahren einen Myokardinfarkt erlitten, ebenfalls signifikant erhöhte Werte für Lipoprotein(a) festgestellt wurden (Isser, Puri et al. 2001). Bezüglich einer Reduktion dieser Werte lässt sich feststellen, dass der Blutwert für Lipoprotein(a) im Gegensatz zu anderen Lipidwerten von der körperlichen Fitness und sportlicher Betätigung unabhängig ist (Halle, Berg et al. 1996). Die einzig wirklich effektive Methode, um den Blutwert für Lipoprotein(a) zu senken, besteht derzeit in der Lipidapherese, um bestimmte Lipidfraktionen aus dem Plasma herauszufiltern (Keller 2007). Denjenigen Patienten mit besonders stark ausgeprägten Werten für Lipoprotein(a) und besonders stark ausgeprägter KHK, wurde nach der Untersuchung die Vorstellung bei einem Spezialisten für Lipidapheresen empfohlen. Die weiteren gemessenen Lipidwerte (Gesamtcholesterin, Triglyceride, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin) lagen erfreulicherweise wesentlich unterhalb der noch bei der ersten Intervention festgestellten Werte. Ein therapeutisches Problem scheint jedoch insbesondere die Senkung der LDL-Cholesterin Werte auf den für KHK-Patienten gewünschten Wert von $< 100\text{mg/dl}$ zu sein. Auch bei den Werten für

Triglyceride besteht weiter Handlungsbedarf. Dabei muss berücksichtigt werden, dass der Referenzwert für LDL-Cholesterin für Hochrisikopatienten, insbesondere in den letzten Jahren, streng nach unten korrigiert wurde und eine Anpassung der Therapie bei vielen Patienten noch nicht erfolgte. Diese wurde soweit notwendig im Rahmen des abschließenden ärztlichen Beratungsgespräches nachgeholt. Die gemessenen Kreatinin- und CRP-Werte lassen den Schluss zu, dass keiner der untersuchten Patienten niereninsuffizient war oder an einer Entzündung litt. Die wenigen oberhalb der Norm liegenden Werte waren hier nur geringfügig erhöht. Die festgestellten Werte für proBNP, einem relativ spezifischen Marker für eine Herzinsuffizienz, spiegeln die im Vergleich zu Männern deutlich schlechtere linksventrikuläre Funktion bei Frauen wieder. So wiesen mehr als die Hälfte der Frauen Anzeichen einer Herzinsuffizienz auf, während dies bei Männern nur zu einem geringen Anteil der Fall war.

Auch die Ergebnisse der Echokardiographie spiegeln die für diese Gruppe, insbesondere bei Männern, relativ gute linksventrikuläre Funktion wieder und stimmten bei fast allen Patienten im Wesentlichen mit der ventrikulographisch festgestellten Funktion überein. So lässt sich daraus schließen, dass schon die nach der ersten Intervention ventrikulographisch gemessene linksventrikuläre Ejektionsfraktion die weitere globale Herzfunktion der Patienten bestimmt. Cole et al. konnten in einer Studie mit 843 jungen KHK Patienten feststellen, dass ein durchgemachter Myokardinfarkt, ein vorliegender Diabetes mellitus, aktiver Nikotinabusus und eine eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion den stärksten Einfluss auf das Überleben von jungen KHK Patienten haben. So zeigten Patienten mit einer EF <30% nach 10 Jahren eine Mortalität von 65% und 83% nach 15 Jahren. Patienten mit Diabetes mellitus waren nach 10 Jahren zu 42% und nach 15 Jahren zu 65% verstorben. Die Gesamtmortalität lag in dieser Studie bei 20% nach 10 Jahren und 31% nach 15 Jahren. Das Einschlusskriterium war in dieser Studie eine angiographisch dokumentierte KHK (Cole, Miller et al. 2003). Da in der vorliegenden Arbeit der Anteil an Patienten mit Diabetes mellitus nur etwa halb so groß war und keiner der Patienten eine stark verminderte kardiale Auswurfleistung aufwies, ist die niedrigere Mortalität von 10,9% nach 9 Jahren sicherlich auch auf eine bessere Ausgangslage in diesem Kollektiv zurückzuführen. Allerdings zeigte hier der kleine Anteil an Frauen in Bezug auf die linksventrikuläre Funktion deutlich schlechtere Werte als Männer.

Die Ergebnisse der Ergometrie machen deutlich, dass auch bei einer routinemäßigen Untersuchung einige Patienten mit einem positiven Belastungsergebnis zu finden sind. In diesen 6 Fällen zeigte der Belastungstest eine wahrscheinliche Myokardischämie aufgrund einer Gefäßenge an. Die auf diese Untersuchung hin durchgeführten Herzkatheteruntersuchungen sollen hier nicht weiter besprochen werden. Es lässt sich jedoch weiterhin feststellen, dass ein großer Anteil der Ergometrieuntersuchungen nicht abschließend beurteilt werden konnte, häufig aufgrund von muskulärer Schwäche und peripherer Erschöpfung. Dies spricht für einen schlechten Trainingszustand der in diesem eigentlich jungen Alter eher ungewöhnlich ist. Die körperliche Leistungsfähigkeit scheint also bei diesem Kollektiv insgesamt herabgesetzt zu sein. Ob noch weitere Untersuchungen ein positives Ergebnis erbracht hätten, wenn eine Ausbelastung stattgefunden hätte, darüber lässt sich an dieser Stelle nur spekulieren.

4.3 MACE

Betrachtet man zunächst die kardialen Ereignisse von allen nachuntersuchten Patienten, so zeigt sich, dass der Anteil der Patienten, die eine Mehrgefäßerkrankung aufwiesen, über den Zeitraum der Nachbeobachtung deutlich angestiegen ist. Dies steht im Kontrast zu Publikationen über den Verlauf der KHK bei älteren Patientenkollektiven an denen wiederholte Interventionen durchgeführt wurden. Hier blieb der Anteil der Patienten mit einer Mehrgefäßerkrankung relativ konstant und die wiederholten Eingriffe betrafen meist bereits vorher behandelte Gefäße. So wurden 94% der älteren Patienten immer wieder an den primär betroffenen Gefäßen behandelt (Apitz and Herrmann 2006). Andere Studien bestätigen, dass wiederholte Interventionen bei jungen Patienten im Verlauf zu einem großen Anteil aufgrund einer Progression und nicht nur aufgrund von wieder auftretenden Stenosen durchgeführt werden (Simpfendorfer, Tuzcu et al. 1989; Stone, Ligon et al. 1989; Webb, Myler et al. 1990). Es lässt sich also feststellen, dass auch nach einer ersten Intervention die Ausbreitung der KHK bei jungen Patienten weiter progredient verläuft. Die Anzahl der Patienten die im Verlauf einen Myokardinfarkt erlitten, war in dieser Gruppe gering und blieb dabei in der Größenordnung von anderen vergleichbaren Studien mit kürzerem Beobachtungszeitraum (Stone, Ligon et al. 1989; Kofflard, de Jaegere et al. 1995).

Die Anzahl der erneuten Interventionen war in dieser Gruppe von Patienten deutlich höher als in den meisten Studien, welche jedoch auch einen wesentlich kürzeren Beobachtungszeitraum hatten. Hinzu kommt, dass in der vorliegenden Studie, mehr als in jeder anderen Studie, nahezu 80% der Patienten einer Kontrollangiographie unterzogen wurden. Dadurch wurden vermehrt neue Stenosen und Re-Stenosen detektiert, was erneute Interventionen nach sich zog.

Die Anzahl der Patienten, die einer Bypass-Operation unterzogen werden mussten, entspricht der in anderen Studien. Diese Ergebnisse spiegeln wieder, dass sich die Indikation für eine interventionelle Behandlung im Gegensatz zur Bypass-Operation im Laufe des Beobachtungszeitraumes eher in Richtung der interventionellen Behandlung verschob. So stieg die Anzahl der interventionell behandelten Patienten bei einem längeren Beobachtungszeitraum weiter an, während der Anteil der Bypass-Operationen konstant niedrig blieb. Insgesamt zeigt sich in dieser Gruppe, dass die Notwendigkeit von erneuten Interventionen aufgrund eines weiteren Fortschreitens der KHK hoch ist. So sind auch die Zahlen der MACE hauptsächlich durch die hohe Rate an erneuten Interventionen zu erklären. Dies steht in Einklang mit anderen Untersuchungen zum Verlauf nach PCI bei jungen KHK Patienten (Simpfendorfer, Tuzcu et al. 1989; Webb, Myler et al. 1990; Buffet, Colasante et al. 1994; Kofflard, de Jaegere et al. 1995).

Vergleicht man nun das Vorliegen dieser Verlaufsp Parameter bei den Patienten die einen erhöhten Wert für Homocystein oder Lipoprotein(a) hatten mit denen, die diese Risikofaktoren nicht aufwiesen, zeigt sich, dass für beide Risikofaktoren ein deutlicher Trend hin zu einem höheren Vorliegen kardialer Ereignisse im Verlauf erkennbar war. Dieser Trend wurde noch deutlicher wenn beide Risikofaktoren zusammen vorlagen. So vermuteten bereits Foody et al., dass Homocystein und Lipoprotein(a) miteinander interagieren, also nicht nur additiv die Entstehung einer KHK beschleunigen können (Foody, Milberg et al. 2000).

Betrachtet man die Ergebnisse der binären logistischen Regressionsanalysen im Einzelnen, zeigte sich ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Bypass-Operation im Verlauf bei Patienten mit einem erhöhten Blutwert für Homocystein und noch deutlicher für Lipoprotein(a). Das Ergebnis stellte sich nach der Bonferroni-Korrektur für multiples Testen zwar nicht mehr als signifikant dar, jedoch ließ sich weiterhin der deutliche Zusammenhang erkennen. Bezüglich des Risikos eines Myokardinfarktes, des Risikos einer Re-PCI und bezüglich des Auftretens eines MACE konnte kein

signifikanter Zusammenhang zu einem der untersuchten Risikofaktoren festgestellt werden. Es zeigte sich allerdings bei den Patienten, die bereits vor Ihrer ersten Intervention mit einem Lipidsenker behandelt wurden, ein Trend zu häufigerem Auftreten eines MACE, einer Bypass-Operation und einer Re-PCI. Dies sollte nicht zu dem Schluss verleiten, dass eine lipidsenkende Therapie, welche bereits vor einer notwendigen Intervention eingeleitet wurde, zu mehr kardialen Ereignissen im Verlauf führt. Es spiegelt viel mehr wieder, dass bei diesen Patienten meist eine so ausgeprägte Fettstoffwechselstörung vorliegt, dass sie bereits zu einem früheren Zeitpunkt in Erscheinung tritt, bzw. erkannt wird und somit auch früher medikamentös therapiert wird.

4.4 Ausblick

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sprechen dafür, dass die meisten Patienten, bei denen bereits in jungen Jahren eine Koronarintervention durchgeführt werden musste, langfristig und komplikationslos von dieser Intervention profitieren. Bei einem beträchtlichen Anteil an Patienten entwickelt sich jedoch im Verlauf eine weit fortgeschrittene Koronarsklerose, aufgrund derer es zu wiederholten Koronarinterventionen oder einer Bypass-Operation kommt. Am häufigsten sind hierbei diejenigen Patienten betroffen, bei denen eine ausgeprägte Stoffwechselstörung mit erhöhten Blutwerten für Homocystein und Lipoprotein(a) vorliegt. Ziel weiterer Forschung sollte deshalb sein, diese Gruppe von Hochrisikopatienten noch genauer unter die Lupe zu nehmen, um weitere Faktoren für eine derart aggressive Form der Arteriosklerose zu identifizieren.

So wäre es wünschenswert gewesen, mehr Informationen zu den einzelnen Risikofaktoren im Verlauf zu bekommen. Beispielsweise wäre bei dieser Fragestellung interessant, inwiefern sich das Rauchverhalten der Patienten nach der Intervention auf den Verlauf auswirkte. So ist in der Literatur ein deutlich positiver Effekt auf den Verlauf nach PCI bei Rauchern beschrieben, die vor oder auch nach der Intervention mit dem Rauchen aufhörten (Hasdai, Garratt et al. 1997). Auch der Effekt der Ernährung und des Bewegungsverhaltens ließe sich eingehender studieren. Es ist bekannt, dass eine regelmäßige sportliche Betätigung und eine mediterrane Diät, welche reich an mehrfach ungesättigten Fettsäuren ist, einen deutlich positiven Einfluss auf den Blutdruck, die Lipidwerte und den Blutzuckerspiegel haben (Carnethon, Gidding et al. 2003). Der protektive Einfluss

geringer Mengen alkoholischer Getränke wie Wein und Bier, sogar von alkoholfreiem Bier, konnte in mehreren epidemiologischen Studien nachgewiesen werden. (Bassus, Mahnel et al. 2004). Ein weiteres sehr interessantes Forschungsgebiet ist ein vermuteter genetischer Hintergrund der KHK. So bieten sich bei dieser Patientengruppe aufgrund des hohen Anteils von Patienten mit positiver Familienanamnese eingehendere Untersuchungen an. Erste Studien zur Genetik bei jungen KHK Patienten konnten bereits bestimmte Regionen im menschlichen Genom feststellen, die mit der Erkrankung in Verbindung zu stehen scheinen (Hauser, Crossman et al. 2004) und auch die Patienten der vorliegenden Arbeit nehmen im Rahmen der PopGen-Studie (Krawczak, Nikolaus et al. 2006) an einer genetischen Untersuchung Teil.

Da es allerdings bisher nicht möglich ist die Entwicklung einer KHK rückgängig zu machen, sollte das Bestreben darin liegen, durch geeignete Präventionsmaßnahmen einer KHK vorzubeugen. Diese sollten vornehmlich bereits in der Kindheit ansetzen, da hier der Grundstein für späteres kardiales Risikoverhalten gelegt wird und erste Anzeichen der Arteriosklerose bereits in frühester Jugend an den Gefäßen sichtbar sein können (McGill, McMahan et al. 2000; McMahan, Gidding et al. 2006). Sollte es dennoch zu einer KHK gekommen sein, ist eine aggressive und konsequente Behandlung von Risikofaktoren notwendig. Hierbei muss insbesondere bei jungen Patienten an das Vorliegen von Fettstoffwechselstörungen und erhöhten Blutwerten für Homocystein und Lipoprotein(a) gedacht werden.

5 Zusammenfassung

Die Koronare Herzerkrankung entsteht durch das Zusammenspiel mehrerer kardialer Risikofaktoren. Etablierte Risikofaktoren sind das Rauchen, der arterielle Hypertonus, der Diabetes mellitus, die Hypercholesterinämie und die positive Familienanamnese. Studien haben gezeigt, dass der wichtigste Risikofaktor bei jungen KHK Patienten das Rauchen ist, gefolgt von der Hypercholesterinämie und der positiven Familienanamnese. Auch das Homocystein und das Lipoprotein(a) kommen bei jungen KHK Patienten besonders häufig erhöht vor.

Studien die den Verlauf nach einer PCI untersuchten stellten fest, dass junge KHK Patienten zu einem besonders hohen Anteil primär erfolgreich behandelt werden, im mittelfristigen Verlauf allerdings häufig wiederholt behandelt werden müssen. Die Notwendigkeit einer Bypass-Operation ist dabei gering. Dies kann durch die

vorliegende Arbeit bestätigt werden. Die Mortalität im Verlauf nach PCI bei jungen Patienten nimmt mit längerem Beobachtungszeitraum konstant zu, bleibt aber unter der hohen Langzeitmortalität von Patienten nach akutem Myokardinfarkt.

In einer Nachuntersuchung sollte in dieser Arbeit untersucht werden, wie der aktuelle Gesundheitszustand von Patienten aussieht, die bereits in einem Alter von 40 Jahren oder jünger behandelt wurden, und welche Risikofaktoren sich besonders negativ auf den Verlauf nach PCI auswirkten. Der beobachtete Zeitraum betrug dabei im Mittel 9 Jahre. So konnte für das Vorliegen eines erhöhten Blutwertes für Homocystein und besonders für Lipoprotein(a) ein deutlich erhöhtes Risiko festgestellt werden, im Verlauf der Erkrankung eine Bypass-Operation zu benötigen. Patienten bei denen bereits vor der ersten Intervention die Diagnose einer Fettstoffwechselstörung gestellt wurde, hatten im Verlauf ein erhöhtes Risiko für wiederholte Interventionen, eine Bypass-Operation und kardiale Ereignisse insgesamt (MACE).

Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass neben dem Vorliegen einer Fettstoffwechselstörung insbesondere die bisher wenig untersuchten Risikofaktoren Lipoprotein(a) und Homocystein, Prädiktoren für eine rapide Progression der KHK auch nach einer durchgeführten PCI sind. Ob sich eine Reduktion dieser Faktoren günstig auf den Krankheitsverlauf auswirkt, bleibt in zukünftigen Studien zu klären.

Die wichtigste Maßnahme zur Verhinderung der Erkrankung sollte weiterhin aus einer früh ansetzenden Primärprävention bestehen. Durch intensive Forschung auf dem Gebiet der Genetik werden sich so in Zukunft einzelne Subgruppen identifizieren lassen, die für gezielte Präventionsmaßnahmen zugänglich sind.

6 Literaturverzeichnis

- Apitz, S. and G. Herrmann (2006). "Früh- und Spätergebnisse nach mehrfacher perkutaner Koronarintervention." Med. Diss., Kiel.
- Araujo, E. C., W. A. Pimentel Filho, J. R. Buchler, S. F. Assis, M. F. Neves Filho, L. F. Pinheiro, J. A. Souza, V. B. Carvalho, R. Macruz and E. Armelin (1991). "[Coronary angioplasty in young patients]." Arq Bras Cardiol **57**(4): 287-92.
- Bassus, S., R. Mahnel, T. Scholz, W. Wegert, D. Westrup and C. M. Kirchmaier (2004). "Effect of dealcoholized beer (Bitburger Drive) consumption on hemostasis in humans." Alcohol Clin Exp Res **28**(5): 786-91.
- Buffet, P., B. Colasante, L. Feldmann, N. Danchin, Y. Juilliere, J. Anconina, M. Cuilliere and F. Cherrier (1994). "Long-term follow-up after coronary angioplasty in patients younger than 40 years of age." Am Heart J **127**(3): 509-13.
- Carnethon, M. R., S. S. Gidding, R. Nehgme, S. Sidney, D. R. Jacobs, Jr. and K. Liu (2003). "Cardiorespiratory fitness in young adulthood and the development of cardiovascular disease risk factors." Jama **290**(23): 3092-100.
- Chen, L., M. Chester and J. C. Kaski (1995). "Clinical factors and angiographic features associated with premature coronary artery disease." Chest **108**(2): 364-9.
- Cole, J. H., J. I. Miller, 3rd, L. S. Sperling and W. S. Weintraub (2003). "Long-term follow-up of coronary artery disease presenting in young adults." J Am Coll Cardiol **41**(4): 521-8.
- Colombo, A., L. Maiello, Y. Almagor, J. Thomas, S. Zerboni, M. Di Summa and L. Finci (1992). "Coronary stenting: single institution experience with the initial 100 cases using the Palmaz-Schatz stent." Cathet Cardiovasc Diagn **26**(3): 171-6.

- Foody, J. M., J. A. Milberg, K. Robinson, G. L. Pearce, D. W. Jacobsen and D. L. Sprecher (2000). "Homocysteine and lipoprotein(a) interact to increase CAD risk in young men and women." Arterioscler Thromb Vasc Biol **20**(2): 493-9.
- Fournier, J. A., S. Cabezon, A. Cayuela, S. M. Ballesteros, J. A. Cortacero and L. S. Diaz De La Llera (2004). "Long-term prognosis of patients having acute myocardial infarction when ≤ 40 years of age." Am J Cardiol **94**(8): 989-92.
- Fournier, J. A., A. Sanchez, J. Quero, J. A. Fernandez-Cortacero and A. Gonzalez-Barrero (1996). "Myocardial infarction in men aged 40 years or less: a prospective clinical-angiographic study." Clin Cardiol **19**(8): 631-6.
- Fowler, B. (2005). "[Homocystein--an independent risk factor for cardiovascular and thrombotic diseases]." Ther Umsch **62**(9): 641-6.
- Girod, G., E. Eeckhout, P. Vogt, J. C. Stauffer and J. J. Goy (1998). "[Long-term follow-up after implantation of a coronary endoprosthesis]." Ann Cardiol Angeiol (Paris) **47**(8): 569-75.
- Glazier, J. J., J. Piessens, B. Vergauwen, F. Stammen, M. C. Vrolix, H. De Geest and J. L. Willems (1991). "Outcome following coronary balloon angioplasty in young adults aged 35 years or less." J Interv Cardiol **4**(1): 13-9.
- Gorod, A. C. (1950). "Coronary artery disease in young adults; etiology and pathogenesis." J Lancet **70**(7): 241-6.
- Grüntzig, A., A. Maresta, W. Gossler, M. Schlumpf and M. Turina (1980). "[Percutaneous transluminal dilation by catheter of coronary - artery stenosis (author's transl)]." G Ital Cardiol **10**(3): 261-7.
- Grüntzig, A. and H. J. Schneider (1977). "[The percutaneous dilatation of chronic coronary stenoses--experiments and morphology]." Schweiz Med Wochenschr **107**(44): 1588.

- Halle, M., A. Berg, T. von Stein, M. W. Baumstark, D. Konig and J. Keul (1996). "Lipoprotein(a) in endurance athletes, power athletes, and sedentary controls." Med Sci Sports Exerc **28**(8): 962-6.
- Hara, K., Y. Ikari, M. Yamasaki, F. Saeki, T. Tamura and T. Yamaguchi (1995). "Short-term outcome and long-term follow-up of percutaneous coronary intervention in patients aged 40 years or younger." Jpn Circ J **59**(6): 323-8.
- Hasdai, D., K. N. Garratt, D. E. Grill, A. Lerman and D. R. Holmes, Jr. (1997). "Effect of smoking status on the long-term outcome after successful percutaneous coronary revascularization." N Engl J Med **336**(11): 755-61.
- Hauser, E. R., D. C. Crossman, C. B. Granger, J. L. Haines, C. J. Jones, V. Mooser, B. McAdam, B. R. Winkelmann, A. H. Wiseman, J. B. Muhlestein, A. G. Bartel, C. A. Dennis, E. Dowdy, S. Estabrooks, K. Eggleston, S. Francis, K. Roche, P. W. Clevenger, L. Huang, B. Pedersen, S. Shah, S. Schmidt, C. Haynes, S. West, D. Asper, M. Booze, S. Sharma, S. Sundseth, L. Middleton, A. D. Roses, M. A. Hauser, J. M. Vance, M. A. Pericak-Vance and W. E. Kraus (2004). "A genomewide scan for early-onset coronary artery disease in 438 families: the GENECARD Study." Am J Hum Genet **75**(3): 436-47.
- Isser, H. S., V. K. Puri, V. S. Narain, R. K. Saran, S. K. Dwivedi and S. Singh (2001). "Lipoprotein (a) and lipid levels in young patients with myocardial infarction and their first-degree relatives." Indian Heart J **53**(4): 463-6.
- Kannel, W. B. (1990). "CHD risk factors: a Framingham study update." Hosp Pract (Off Ed) **25**(7): 119-27, 130.
- Kannel, W. B., T. R. Dawber, A. Kagan, N. Revotskie and J. Stokes, 3rd (1961). "Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study." Ann Intern Med **55**: 33-50.
- Keller, C. (2007). "Apheresis in coronary heart disease with elevated Lp (a): a review of Lp (a) as a risk factor and its management." Ther Apher Dial **11**(1): 2-8.

- Kofflard, M. J., P. P. de Jaegere, R. van Domburg, P. Ruygrok, M. van den Brand, P. W. Serruys and P. J. de Feyter (1995). "Immediate and long-term clinical outcome of coronary angioplasty in patients aged 35 years or less." Br Heart J **73**(1): 82-6.
- Krawczak, M., S. Nikolaus, H. von Eberstein, P. J. Croucher, N. E. El Mokhtari and S. Schreiber (2006). "PopGen: population-based recruitment of patients and controls for the analysis of complex genotype-phenotype relationships." Community Genet **9**(1): 55-61.
- Leal, J., R. Luengo-Fernandez, A. Gray, S. Petersen and M. Rayner (2006). "Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union." Eur Heart J **27**(13): 1610-9.
- Macaya, C., P. W. Serruys, P. Ruygrok, H. Suryapranata, G. Mast, S. Klugmann, P. Urban, P. den Heijer, K. Koch, R. Simon, M. C. Morice, P. Crean, H. Bonnier, W. Wijns, N. Danchin, C. Bourdonnec and M. A. Morel (1996). "Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: one-year clinical follow-up of Benestent trial. Benestent Study Group." J Am Coll Cardiol **27**(2): 255-61.
- Marcucci, R., T. Brunelli, S. Fedi, G. Pepe, B. Giusti, A. M. Gori, D. Prisco, M. Falai, M. Margheri, R. Abbate and G. F. Gensini (2005). "Relevance of post-methionine homocysteine and lipoprotein (a) in evaluating the cardiovascular risk in young CAD patients." Eur J Clin Invest **35**(1): 1-7.
- McGill, H. C., Jr., C. A. McMahan, A. W. Zieske, R. E. Tracy, G. T. Malcom, E. E. Herderick and J. P. Strong (2000). "Association of Coronary Heart Disease Risk Factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth." Circulation **102**(4): 374-9.
- McMahan, C. A., S. S. Gidding, G. T. Malcom, R. E. Tracy, J. P. Strong and H. C. McGill, Jr. (2006). "Pathobiological determinants of atherosclerosis in youth risk scores are associated with early and advanced atherosclerosis." Pediatrics **118**(4): 1447-55.

- Morice, M. C., P. W. Serruys, P. Barragan, C. Bode, G. A. Van Es, H. P. Stoll, D. Snead, L. Mauri, D. E. Cutlip and E. Sousa (2007). "Long-term clinical outcomes with sirolimus-eluting coronary stents: five-year results of the RAVEL trial." J Am Coll Cardiol **50**(14): 1299-304.
- Ott, S. J., N. E. El Mokhtari, M. Musfeldt, S. Hellmig, S. Freitag, A. Rehman, T. Kuhbacher, S. Nikolaus, P. Namsolleck, M. Blaut, J. Hampe, H. Sahly, A. Reinecke, N. Haake, R. Gunther, D. Kruger, M. Lins, G. Herrmann, U. R. Folsch, R. Simon and S. Schreiber (2006). "Detection of diverse bacterial signatures in atherosclerotic lesions of patients with coronary heart disease." Circulation **113**(7): 929-37.
- Pasceri, V., G. Patti, G. Speciale, C. Pristipino, G. Richichi and G. Di Sciascio (2007). "Meta-analysis of clinical trials on use of drug-eluting stents for treatment of acute myocardial infarction." Am Heart J **153**(5): 749-54.
- Roskamm, H., H. Gohlke, P. Sturzenhofecker, C. Droste, H. Thomas, L. Samek, K. Schnellbacher and P. Betz (1983). "[Myocardial infarction in the young (under 40 years): coronary morphology, risk factors, long-term prognosis, and progression of coronary sclerosis]." Z Kardiol **72**(1): 1-11.
- Sadeghian, S., F. Fallahi, M. Salarifar, G. Davoodi, M. Mahmoodian, N. Fallah, S. Darvish and A. Karimi (2006). "Homocysteine, vitamin B12 and folate levels in premature coronary artery disease." BMC Cardiovasc Disord **6**: 38.
- Schatz, R. A. (1988). "Introduction to intravascular stents." Cardiol Clin **6**(3): 357-72.
- Shiraishi, J., Y. Kohno, S. Yamaguchi, M. Arihara, M. Hadase, M. Hyogo, T. Yagi, T. Shima, T. Sawada, T. Tatsumi, A. Azuma and H. Matsubara (2005). "Acute myocardial infarction in young Japanese adults." Circ J **69**(12): 1454-8.
- Sigwart, U., J. Puel, V. Mirkovitch, F. Joffre and L. Kappenberger (1987). "Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty." N Engl J Med **316**(12): 701-6.

- Simpfendorfer, C., E. M. Tuzcu, K. Badhwar, K. Dorosti, I. Franco, J. Hollman and P. Whitlow (1989). "Percutaneous transluminal coronary angioplasty in the young adult." Cleve Clin J Med **56**(6): 569-72.
- Statistisches Bundesamt (2007). Todesursachen in Deutschland. Fachserie 12 Reihe 4. Wiesbaden.
- Stone, G. W., R. W. Ligon, B. D. Rutherford, D. R. McConahay and G. O. Hartzler (1989). "Short-term outcome and long-term follow-up following coronary angioplasty in the young patient: an 8-year experience." Am Heart J **118**(5 Pt 1): 873-7.
- Strong, J. P., G. T. Malcom, W. P. Newman, 3rd and M. C. Oalman (1992). "Early lesions of atherosclerosis in childhood and youth: natural history and risk factors." J Am Coll Nutr **11 Suppl**: 51S-54S.
- Tewari, S., S. Kumar, A. Kapoor, U. Singh, A. Agarwal, B. B. Bharti, N. Garg, P. K. Goel and N. Sinha (2005). "Premature coronary artery disease in North India: an angiography study of 1971 patients." Indian Heart J **57**(4): 311-8.
- Uddin, S. N., F. Begum, F. Malik and S. Rahman (2003). "Coronary artery disease in young patients: clinical review and risk factor analysis." Mymensingh Med J **12**(1): 3-7.
- Webb, J. G., R. K. Myler, R. E. Shaw, A. Anwar and S. H. Stertzler (1990). "Coronary angioplasty in young adults: initial results and late outcome." J Am Coll Cardiol **16**(7): 1569-74.
- Welty, F. K. (2001). "Women and cardiovascular risk." Am J Cardiol **88**(7B): 48J-52J.
- Welty, F. K. (2003). "Alternative hormone replacement regimens: is there a need for further clinical trials?" Curr Opin Lipidol **14**(6): 585-91.
- Wong, N. D., L. A. Cupples, A. M. Ostfeld, D. Levy and W. B. Kannel (1989). "Risk factors for long-term coronary prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham Study." Am J Epidemiol **130**(3): 469-80.

Yildirim, N., N. Arat, M. S. Dogan, Y. Sokmen and F. Ozcan (2007). "Comparison of traditional risk factors, natural history and angiographic findings between coronary heart disease patients with age <40 and >or=40 years old." Anadolu Kardiyol Derg **7**(2): 124-7.

Zimmerman, F. H., A. Cameron, L. D. Fisher and G. Ng (1995). "Myocardial infarction in young adults: angiographic characterization, risk factors and prognosis (Coronary Artery Surgery Study Registry)." J Am Coll Cardiol **26**(3): 654-61.

Zorio, E., C. Falco, M. A. Arnau, F. Espana, A. Osa, L. A. Ramon, R. Castello, L. Almenar, M. A. Palencia and A. Estelles (2006). "Lipoprotein (a) in young individuals as a marker of the presence of ischemic heart disease and the severity of coronary lesions." Haematologica **91**(4): 562-5.

7 Anlagen

Anschreiben:

UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein
Campus Kiel

Klinik für Kardiologie

– I. MEDIZINISCHE KLINIK –

Direktor: Prof. Dr. med. R. Simon

Kiel, den 06. Februar 2006

Klinik für Kardiologie · I. Medizinische Klinik · Schittenhelmstr. 12 · 24105 Kiel

Sehr geehrte Frau _____,

bei Ihnen wurde im Verlauf der vergangenen Jahre im Alter von unter 40 Jahren eine oder mehrere Ballondilatationen bzw. Stentimplantationen an den Herzkranzgefäßen in unserer Klinik vorgenommen. Da Sie bereits in jungem Lebensalter eine Herzkranzgefäßerkrankung erlitten haben, kann es sein, dass Sie ein besonders hohes Risiko für eine Herzkranzgefäßerkrankung haben.

In den vergangenen Jahren sind einige dieser neuen Risikofaktoren entdeckt worden. Es handelt sich dabei um Substanzen, wie z.B. Homocystein, die man heutzutage mit einer einfachen Blutuntersuchung feststellen kann.

In Zusammenarbeit mit der Abt. für Klinische Molekularbiologie möchten wir Ihnen eine solche Untersuchung kostenlos anbieten.

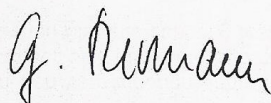
Außerdem würden wir uns natürlich sehr für Ihr derzeitiges Befinden interessieren, und Sie deshalb bitten, den beiliegenden Fragebogen auszufüllen und an uns im frankierten Umschlag zurückzusenden.

Für weitere Fragen und Anliegen stehen wir Ihnen unter den folgenden Telefon-Nummern zur Verfügung:

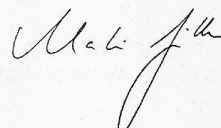
Klinik für Kardiologie, Sekretariat:	0431 / 597-1440
Kardiologische Ambulanz:	0431 / 597-1456
Kardiologische Station:	0431 / 597-1328 oder – 1330

Mit freundlichen Grüßen und Dank für Ihre Mitarbeit

Ihre



Prof. Dr. med. Gunhild Herrmann



Dr. med. Martin Grüters

I. Medizinische Klinik
Schittenhelmstraße 12
24105 Kiel
Pforte:
Telefon 04 31 - 5 97-1393/94

Direktionssekretariat:
Telefon 04 31 - 5 97-14 40/1441
Telefax 04 31 - 5 97-14 70
Herzkathetersekretariat:
Telefon 04 31 - 5 97-13 23

Kardiologische Ambulanz:
Telefon 04 31 - 5 97-14 57
Rhythmusambulanz:
Telefon 04 31 - 5 97-13 21
Intensivstation:
Telefon 04 31 - 5 97-12 86/8

Station 5:
Telefon 04 31 - 5 97-13 01
Station 7 A:
Telefon 04 31 - 5 97-13 29
Station 7 B:
Telefon 04 31 - 5 97-13 31

Patientenfragebogen:

PATIENTENFRAGEBOGEN Kardiologie, UK-SH, Uniklinik Kiel


Bitte ausfüllen

HAUSARZT:

ADRESSE:

TEL.NR.:

- Haben Sie in den letzten Jahren Brustschmerzen gehabt? Ja Nein
- Wenn ja, wurden Sie wegen dieser Schmerzen vom Hausarzt oder in einem Krankenhaus behandelt? Hausarzt Krankenhaus
- Haben Sie nach Ihrer letzten Behandlung bei uns (Uni Kiel) einen Herzinfarkt erlitten? Ja Nein
- Wenn ja, wo wurden Sie wegen des Infarktes behandelt?
- Wurden Sie nach Ihrer letzten Behandlung bei uns (Uni Kiel) einer Bypassoperation unterzogen? Ja Nein
- Wenn ja, wo wurde die Bypassoperation durchgeführt?
- Haben Sie in den letzten Jahren unter Herzrhythmusstörungen gelitten? Ja Nein
- Leiden Sie in den letzten Jahren unter Luftnot? Ja Nein
- Waren Sie in den letzten Jahren in kardiologischer Behandlung? Ja Nein
- Wenn ja, bei welchem Kardiologen?
- Wurde nach Ihrer letzten Behandlung bei uns (Uni Kiel) eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt? Ja Nein
- Wenn ja, wo wurde diese Untersuchung gemacht?
- Wären Sie mit einer ambulanten Nachuntersuchung in unserer kardiologischen Ambulanz einverstanden? Ja Nein
- Wenn Sie einverstanden sind, welchen Termin würden Sie wünschen? Monat: Tag: Uhrzeit:

Wir danken Ihnen herzlich für Ihre Mitarbeit und wünschen Ihnen gesundheitlich alles Gute!!

Prof. Dr. med. G. Herrmann

Dr. med. Martin Grütters

✓

Einwilligungserklärung:

**Einwilligungserklärung in die
Forschung mit Patientendaten**

Sehr geehrte Frau

das Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel ist bestrebt, seine Patientinnen und Patienten nach den neuesten wissenschaftlichen und medizinischen Kenntnissen und Methoden zu behandeln. Diese Kenntnisse und Methoden können nur durch wissenschaftliche Forschung und Lehre verbessert und weiterentwickelt werden. Hierzu ist die Forschung mit Patientendaten unerlässlich.

Eine Weitergabe der Daten an Personen oder Stellen, die nicht mit dem konkreten Forschungsobjekt befasst sind, ist ausgeschlossen. Die Daten werden anonymisiert bzw. gelöscht, sobald der Forschungszweck dieses gestattet. Eine wissenschaftliche Veröffentlichung erfolgt stets in anonymisierter Form.

Mit diesem Schreiben möchten wir sie um die Einwilligung für die Forschung mit den medizinischen Daten aus Ihren Behandlungsunterlagen bitten.

Ich willige ein,

dass das Universitätsklinikum Kiel - wie oben beschrieben - meine medizinischen Daten für Forschungszwecke nutzen darf.

Ich willige nicht ein.

(Ort, Datum

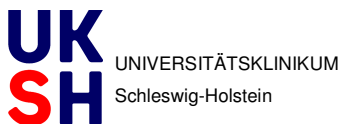
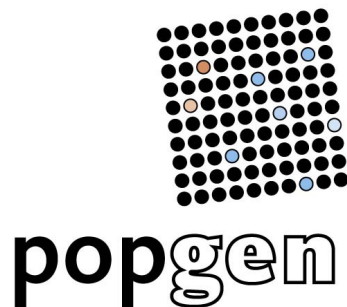
Unterschrift der Patientin/des Patienten)

✓

Popgen-Fragebogen:

**Fragebogen zur
Schleswig- Holsteinischen Studie
„Gesundheit für Generationen“**

Genetische Ursachen der koronaren Herzkrankheit



BARCODE
KHK

Herzlich willkommen! Wir freuen uns darüber, dass Sie an unserer Studie teilnehmen. Zu Beginn haben wir einige allgemeine Fragen zu Ihrer Person und Ihrer Herkunft, bzw. der Herkunft Ihrer Eltern.

1)	Heutiges Datum	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
		Tag	Monat	Jahr			
2)	Geschlecht	<input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich					
3)	Geburtsdatum	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
		Tag	Monat	Jahr			
4)	Körpergröße (cm):	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>			
	Gewicht (kg):	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>			
5)	Sind Sie in Deutschland geboren?	<input type="checkbox"/>	ja	<input type="checkbox"/>	nein		
	Sind Sie in Schleswig-Holstein nördlich des Nord-Ostsee-Kanals geboren?	<input type="checkbox"/>	ja	<input type="checkbox"/>	nein		
	Sind Sie in Kiel geboren?	<input type="checkbox"/>	ja	<input type="checkbox"/>	nein		
	Wenn nicht in Deutschland, in welchem Land sind Sie dann geboren?	Land: _____					
6)	Wo sind Sie aufgewachsen?	<input type="checkbox"/>	ländliche Gegend (Dorf)	<input type="checkbox"/>	Stadt		
	Wo leben Sie heute?	<input type="checkbox"/>	ländliche Gegend (Dorf)	<input type="checkbox"/>	Stadt		
7)	Ist Ihr Vater in Deutschland geboren?	<input type="checkbox"/>	ja	<input type="checkbox"/>	nein		
	Ist Ihr Vater in Schleswig-Holstein nördlich des Nord-Ostsee-Kanals geboren?	<input type="checkbox"/>	ja	<input type="checkbox"/>	nein		
	Ist Ihr Vater in Kiel geboren?	<input type="checkbox"/>	ja	<input type="checkbox"/>	nein		
	Wenn nicht in Deutschland, in welchem Land ist Ihr Vater dann geboren?	Land: _____					
8)	Ist Ihre Mutter in Deutschland geboren?	<input type="checkbox"/>	ja	<input type="checkbox"/>	nein		
	Ist Ihre Mutter in Schleswig-Holstein nördlich des Nord-Ostsee-Kanals geboren?	<input type="checkbox"/>	ja	<input type="checkbox"/>	nein		
	Ist Ihre Mutter in Kiel geboren?	<input type="checkbox"/>	ja	<input type="checkbox"/>	nein		
	Wenn nicht in Deutschland, in welchem Land ist Ihre Mutter dann geboren?	Land: _____					

<p>9) Wie schätzen Sie Ihre gegenwärtige körperliche Verfassung ein?</p> <p><input type="checkbox"/> sehr gut</p> <p><input type="checkbox"/> gut</p> <p><input type="checkbox"/> weniger gut</p> <p><input type="checkbox"/> schlecht</p>
<p>10) Falls Sie gesundheitliche Beschwerden haben, welche sind das?</p>

Im Folgenden werden Sie zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen und der koronaren Herzerkrankung befragt:

<p>11) Hatten Sie einen von einem Arzt festgestellten Herzinfarkt?</p> <p><input type="checkbox"/> ja</p> <p><input type="checkbox"/> ich weiß nicht</p> <p><input type="checkbox"/> nein</p> <p>Wenn ja, wann trat der erste Herzinfarkt auf?</p> <p>Jahr: <input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/> oder damaliges Alter: <input type="text"/><input type="text"/></p> <p>Und wie viele Herzinfarkte hatten Sie?</p> <p>Anzahl: <input type="text"/><input type="text"/></p>
<p>12) Hatten Sie einen von einem Arzt festgestellten Schlaganfall (Gehirnschlag)?</p> <p><input type="checkbox"/> ja</p> <p><input type="checkbox"/> nein</p>
<p>13) Hatten Sie jemals eine tiefe Beinvenen-Thrombose (Blutgerinnsel)?</p> <p><input type="checkbox"/> ja</p> <p><input type="checkbox"/> nein</p> <p><input type="checkbox"/> ich weiß nicht</p>
<p>K1) Wurde bei Ihnen eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt?</p> <p><input type="checkbox"/> ja</p> <p><input type="checkbox"/> nein</p> <p>Wenn ja, wann zum ersten Mal?</p> <p>Jahr: <input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/></p> <p>Wenn mehr als einmal, wann zum letzten Mal?</p> <p>Jahr: <input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/></p> <p>Wie häufig insgesamt?</p> <p>Anzahl: <input type="text"/><input type="text"/></p>

K2) Wurde bei Ihnen eine Ballonerweiterung der Herzkranzgefäße durchgeführt?

- ja
- nein

Wenn ja, wann zum ersten Mal?

Jahr:

Wenn mehr als einmal, wann zum letzten Mal?

Jahr:

Wie häufig insgesamt?

Anzahl:

K3) Wurde bei Ihnen eine Stenteinlage in die Herzkranzgefäße eingesetzt?

- ja
- nein

Wenn ja, wann zum ersten Mal?

Jahr:

Wenn mehr als einmal, wann zum letzten Mal?

Jahr:

Wie häufig insgesamt?

Anzahl:

K4) Wurde bei Ihnen eine Herz-Bypass-Operation durchgeführt?

- ja
- nein

Wenn ja, wann zum ersten Mal?

Jahr:

Wenn mehr als einmal, wann zum letzten Mal?

Jahr:

Wie häufig insgesamt?

Anzahl:

K5) Wie häufig waren Sie in den letzten 12 Monaten wegen einer Herzkranzgefäß-Erkrankung im Krankenhaus in stationärer Behandlung (gemeint sind Aufenthalte wegen Brustenge oder Angina pectoris, Herzinfarkt, Herzkatheteruntersuchungen, Ballonkatheterbehandlungen, Stenteinlagen, Herzby-pass-Operationen)?

Stationäre Behandlung(en) insgesamt:

Anzahl:

<p>K6) Haben Sie Blutsverwandte mit einer von einem Arzt gesicherten Herzkranzgefäß-Erkrankung (Herzinfarkt, Ballonkatheterbehandlungen, Stenteinlagen, Herzbybypass-Operationen)?</p> <p><input type="checkbox"/> ja</p> <p><input type="checkbox"/> nein</p>															
<p>K7) Haben Ihre Eltern, Ihre Geschwister oder Ihre Kinder vor dem 50. Lebensjahr einen Herzinfarkt erlitten?</p> <p><input type="checkbox"/> ja</p> <p><input type="checkbox"/> nein</p> <p>Wenn ja, wer?</p> <table> <tr> <td><input type="checkbox"/> Mutter</td> <td><input type="checkbox"/> Vater</td> <td></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Schwester 1</td> <td><input type="checkbox"/> Schwester 2</td> <td><input type="checkbox"/> Schwester 3</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Bruder 1</td> <td><input type="checkbox"/> Bruder 2</td> <td><input type="checkbox"/> Bruder 3</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Tochter 1</td> <td><input type="checkbox"/> Tochter 2</td> <td><input type="checkbox"/> Tochter 3</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Sohn 1</td> <td><input type="checkbox"/> Sohn 2</td> <td><input type="checkbox"/> Sohn 3</td> </tr> </table> <p>andere:</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	<input type="checkbox"/> Mutter	<input type="checkbox"/> Vater		<input type="checkbox"/> Schwester 1	<input type="checkbox"/> Schwester 2	<input type="checkbox"/> Schwester 3	<input type="checkbox"/> Bruder 1	<input type="checkbox"/> Bruder 2	<input type="checkbox"/> Bruder 3	<input type="checkbox"/> Tochter 1	<input type="checkbox"/> Tochter 2	<input type="checkbox"/> Tochter 3	<input type="checkbox"/> Sohn 1	<input type="checkbox"/> Sohn 2	<input type="checkbox"/> Sohn 3
<input type="checkbox"/> Mutter	<input type="checkbox"/> Vater														
<input type="checkbox"/> Schwester 1	<input type="checkbox"/> Schwester 2	<input type="checkbox"/> Schwester 3													
<input type="checkbox"/> Bruder 1	<input type="checkbox"/> Bruder 2	<input type="checkbox"/> Bruder 3													
<input type="checkbox"/> Tochter 1	<input type="checkbox"/> Tochter 2	<input type="checkbox"/> Tochter 3													
<input type="checkbox"/> Sohn 1	<input type="checkbox"/> Sohn 2	<input type="checkbox"/> Sohn 3													

Die folgenden Fragen beschäftigen sich mit Blutdruck und Blutfettwerten:

<p>14) Ist bei Ihnen jemals erhöhter Blutdruck oder zu hoher Blutdruck festgestellt worden?</p> <p><input type="checkbox"/> ja</p> <p><input type="checkbox"/> nein</p>
<p>15) Haben Sie in den letzten 7 Tagen Medikamente gegen zu hohen Blutdruck eingenommen?</p> <p><input type="checkbox"/> ja</p> <p><input type="checkbox"/> nein</p>
<p>16) Hatten Sie jemals erhöhte Blutfettwerte (Cholesterin oder Triglyzeride)?</p> <p><input type="checkbox"/> ja</p> <p><input type="checkbox"/> nein</p> <p><input type="checkbox"/> ich weiß nicht</p>
<p>17) Nehmen Sie Medikamente wegen erhöhter Blutfettwerte (Cholesterin oder Triglyzeride) ein?</p> <p><input type="checkbox"/> ja</p> <p><input type="checkbox"/> nein</p> <p><input type="checkbox"/> ich weiß nicht</p>

Nun kommen wir zu anderen weit verbreiteten Krankheiten:

18) Ist Ihr Blutzuckerspiegel erhöht?
<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> ich weiß nicht <input type="checkbox"/> nein <i>Wenn nein, bitte weiter mit Frage 23.</i>
19) Ist bei Ihnen eine Zuckerkrankheit (Diabetes) von einem Arzt diagnostiziert worden?
<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
20) Welcher Diabetes-Typ liegt nach Ihrem Wissen vor?
<input type="checkbox"/> „Jugendlicher Diabetes“ (Typ 1) <input type="checkbox"/> „Altersdiabetes“ (Typ 2) <input type="checkbox"/> sonstiger Diabetes (z.B. Diabetes nach Bauchspeicheldrüsenentzündung, Schwangerschaftsdiabetes) <input type="checkbox"/> ich weiß nicht
21) Geben Sie bitte an, wann Ihre Diabetes- Erkrankung festgestellt wurde.
Jahr: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> oder damaliges Alter: <input type="text"/> <input type="text"/>
22) Wie wird Ihre Blutzuckerkrankheit behandelt?
<input type="checkbox"/> nur mit Tabletten <input type="checkbox"/> nur mit Insulin (Spritzen) <input type="checkbox"/> mit Insulin und Tabletten <input type="checkbox"/> nur über eine angemessene Ernährung <input type="checkbox"/> keine Behandlung
23) Leiden Sie an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (M. Crohn, Colitis ulcerosa, Colitis intermedia)?
<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ich weiß nicht
24) Hatten Sie von einem Arzt festgestellte Gallensteine?
<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
25) Wurde bei Ihnen ein Nierenleiden festgestellt?
<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Wenn ja, nehmen Sie regelmäßig an einem Dialyse-Programm (Blutwäsche) teil? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein

26) Ist bei Ihnen eine Krebserkrankung festgestellt worden?

- ja
- nein

Wenn ja, um welche handelt es sich:

- | | |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Brustkrebs | <input type="checkbox"/> Magenkrebs |
| <input type="checkbox"/> Lungenkrebs | <input type="checkbox"/> Hautkrebs |
| <input type="checkbox"/> Prostatakrebs | <input type="checkbox"/> Blutkrebs |
| <input type="checkbox"/> Darmkrebs | <input type="checkbox"/> Sonstige, welche: _____ |

27) Sind Sie an einem Krampfleiden (Epilepsie) erkrankt?

- ja
- nein

28) Besteht bei Ihnen eine von einem Arzt festgestellte Atemwegserkrankung?

- ja
- nein

Wenn ja, um welche handelt es sich?

- chronische Bronchitis
- Asthma
- Sarkoidose (Morbus Boeck)
- sonstige, welche: _____

29) Hat ein Arzt bei Ihnen eine der folgenden Hautkrankheiten festgestellt?

- Neurodermitis (atopisches Ekzem, Milchschorf)
- Schuppenflechte (Psoriasis)
- sonstige, welche: _____
- keine

30) Ist bei Ihnen eine Erkrankung des Zahnfleisches festgestellt worden?

- ja
- nein

Falls ja, bitte geben Sie Name und Adresse Ihres behandelnden Zahnarztes auf der letzten Seite (S. 10) an, damit wir einen Fragebogen an Ihren Zahnarzt senden können.

Die nächsten Fragen beschäftigen sich mit Ihrer körperlichen Betätigung und Genussmitteln:

31) Wie stufen Sie Ihre Arbeit bzw. Ihre Hauptbeschäftigung ein?

- als schwere bis mittel schwere körperliche Arbeit
- als leichte körperliche Arbeit
- keine nennenswerte körperliche Arbeit

Wir haben noch einige abschließende Fragen an Sie:

Wir können Ihnen leider keine persönlichen Untersuchungsergebnisse mitteilen.

*Aufgrund vieler Rückfragen von Patienten führen wir jedoch eine separate Adressendatei für die Zusendung **allgemeiner** Informationen zum Fortgang des Projektes. Wünschen Sie die Zusendung per E-Mail, geben Sie bitte Ihre E-Mail Adresse an.*

Möchten Sie weiter über die allgemeinen Ergebnisse der Studie auf dem Laufenden gehalten werden? Wenn ja, werden wir Ihren Namen und Ihre Adresse aufbewahren, um Sie über die neuesten Fortschritte zu informieren. Diese Daten werden natürlich getrennt von Ihren persönlichen Untersuchungsdaten gespeichert.

- ja, ich möchte weiter informiert werden
- nein, ich möchte nicht weiter informiert werden

E-Mail- Adresse: _____

In Zukunft werden Folgestudien zu dieser Untersuchung durchgeführt. Wir würden uns freuen, wenn auch Sie wieder daran teilnehmen. In diesem Fall werden wir Ihren Namen und Ihre Adresse getrennt von Ihren Studiendaten für eine erneute Kontaktaufnahme zu Beginn der Folgestudie speichern.

Sind Sie bereit, an einer Folgestudie teilzunehmen?

- ja
- nein

Tragen Sie hier bitte den Namen und die Anschrift Ihres Zahnarztes ein, wenn Sie an einer Erkrankung des Zahnfleisches leiden.

Name: _____
 Straße: _____
 PLZ, Ort: _____

*Haben Sie Fragen, wenden Sie sich bitte an das **popgen** -Team (Tel.: 0431/597-3710). Sie können uns auch eine E-mail schicken: info@popgen.de*

Nochmals vielen Dank! Und alles Gute für Sie!

Ihr  popgen Forschungsteam

Popgen-Einwilligungserklärung:

UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein

Campus Kiel
1. Medizinische Klinik
Forschungsprojekt **popgen**
Schittenhelmstr. 12
24105 Kiel

POPGEN- STUDIE: GENETISCHE URSACHEN DER KORONAREN HERZKRANKHEIT

EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG

Ich willige in die Entnahme von 30 ml Blut und die Speicherung der in diesem Zusammenhang gewonnenen Daten ein. Das Eigentum an diesem Material geht damit an das Universitätsklinikum Schleswig-Holstein über.

Ich hatte ausreichend Zeit und Gelegenheit zur Entscheidung. Mir ist bekannt, dass durch eine Nicht-Teilnahme keinerlei Nachteile für mich entstehen können.

Ich erteile die Genehmigung zur Einsicht in vorhandene Patientenunterlagen bei «clinic» durch den/die verantwortliche/n Studienarzt/-ärztin.

Ich weiß, dass ich meine Zustimmung jederzeit widerrufen kann, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Mir ist bekannt, dass ich zusätzliche Fragen in einem persönlichen Gespräch mit dem/der verantwortlichen Studienarzt/-ärztin klären kann.

....., den2006

Unterschrift:

.....

8 Danksagung

An erster Stelle danke ich Frau Prof. G. Simon-Herrmann für die Überlassung des Themas und die ständige herzliche Betreuung während der Erstellung dieser Arbeit.

Schwester Doris aus der kardiologischen Ambulanz und dem Team der kardiologischen Funktionsbereiche danke ich für die Durchführung der Untersuchungen und den damit verbundenen Aufwand.

Herrn Arne Jochens möchte ich für die freundliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten danken.

Herrn Prof. R. Simon und Herrn Prof. N. Frey danke ich für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes und die Möglichkeit mit den Daten der Klinik für Kardiologie arbeiten zu dürfen.

Mein besonderer Dank gilt meiner Freundin Lisa, meinen Eltern und meinen Brüdern, die mich immer mit aufmunternden Worten unterstützt haben und jederzeit ein offenes Ohr für mich hatten.

Danke!

9 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Dieke Voget
Geburtsdatum	12.05.1981
Geburtsort	Aurich
Familienstand	ledig

Schulbildung

1987 – 1991	Grundschule Upstalsboom, Aurich
1991 – 2001	Integrierte Gesamtschule Aurich-West
1997 – 1998	High School, Vineland, New Jersey, USA
2001	Abitur

Hochschulausbildung

2001 – 2008	Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität Kiel
2003	Physikum
2004 – 2005	Studium an der Universidad de Cádiz, Spanien, im Rahmen des ERASMUS Programmes der EU
05.06.2008	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (nach neuer ÄAppO)

Promotion

2006 – 2008	Promotionsarbeit an der Klinik für Kardiologie des UKSH, Campus Kiel
-------------	----------------------------------------------------------------------

Praktisches Jahr

02.07 – 06.07	Prof. Deuschl, Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel
06.07 – 08.07	Prof. Dohrmann, Chirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel
08.07 – 10.07	Chirurgie, Sligo General Hospital, Lehrkrankenhaus der Universität Galway, Irland
10.07 – 01.08	Prof. Schuchert, Innere Medizin, Friedrich-Ebert-Krankenhaus, Neumünster