

Aus der medizinischen Fakultät zu Köln, durchgeführt in der
Abteilung III Bewegungs- und Gesundheitsförderung
am Institut für Bewegungs- und Neurowissenschaft
der Deutschen Sporthochschule Köln
Leitung: Prof. Dr. Dr. Christine Joisten

Einflussfaktoren auf die Validität des Belastungs- Elektrokardiogramms in der Diagnostik des chronischen Koronarsyndroms

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Julius Maximilian Ludwig Heimann
aus Münster

promoviert am 19. August 2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2024

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachterin: Professorin Dr. med. Dr. Sportwiss. C. Joisten
2. Gutachterin: Professorin Dr. med. A. Sultan

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden ergometrischen und koronarangiographischen Untersuchungen wurden ohne meine Mitarbeit von Herrn Dr. med. Thomas Schramm in seiner kardiologischen Praxis in Köln Rodenkirchen im Zeitraum zwischen August 2016 und Februar 2022 durchgeführt. Die Auswertung der digital gespeicherten EKGs und die Sichtung der koronarangiographischen Befunde habe ich eigständig durchgeführt. Bei der Erhebung der Patientencharakteristika aus dem Praxisinformationssystem und der Datenverarbeitung in Microsoft Excel habe ich keine fremde Unterstützung erhalten. Die Auswahl der statistischen Methoden wurde gemeinsam mit Martin Grauduszus überprüft. Bei der Durchführung der statistischen Berechnungen mittels SPSS und der Erstellung des Manuskripts habe ich ebenfalls keine fremde Unterstützung erhalten.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 24. April 2024

Unterschrift

Danksagung

Mein Dank gilt zunächst meiner Doktormutter Prof. Dr. Christine Joisten für die Überlassung des Themas und die engmaschige Betreuung.

Dr. Thomas Schramm danke ich für die Überlassung des klinischen Datensatzes sowie für das Einbringen zahlreicher klinisch-praktischer Aspekte.

Martin Grauduszus danke ich für seine wertvollen Anmerkungen zur Statistik.

Eva danke ich für die mehrfache gründliche Durchsicht dieser Arbeit.

Besonders danke ich meinen Eltern, die mir das Medizinstudium ermöglicht haben und mir stets den Rücken stärken.

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	8
2. EINLEITUNG	9
2.1. Definition	9
2.2. Epidemiologie	10
2.3. Ätiologie und Pathophysiologie	10
2.4. Diagnostik des Chronischen Koronarsyndroms	13
2.4.1. Anamnese und Basisdiagnostik	13
2.4.2. Auswahl nichtinvasiver Verfahren	15
2.4.3. Belastungs-Elektrokardiographie	17
2.4.4. Stress-Echokardiographie	24
2.4.5. Myokardszintigraphie	25
2.4.6. Kardio-MRT	26
2.4.7. Koronar-CT	27
2.4.8. Invasive Koronarangiographie	27
2.5. Fragestellungen und Ziele der Arbeit	29
3. MATERIAL UND METHODEN	30
3.1. Studiendesign	30
3.2. Studienkollektiv	30
3.2.1. Patientenauswahl	30
3.2.2. Einschlusskriterien	30
3.2.3. Ausschlusskriterien	31
3.2.4. Datenerhebung	32
3.2.5. Darstellung des Studienkollektivs	33
3.2.6. Gruppen und Szenarien	35
3.3. Ergometrie	35
3.3.1. Ablauf	35
3.3.2. Parameter	36
3.4. Invasive Koronarangiographie	38
3.4.1. Ablauf	38
3.4.2. Auswertung	38
3.5. Datenverarbeitung	39

4.	ERGEBNISSE	40
4.1.	Dauer der Belastung und Abbruchgründe	40
4.2.	Herzfrequenz und Leistung	41
4.3.	Blutdruckverhalten	43
4.4.	EKG-Befunde	44
4.5.	Einfluss der Ausbelastung	45
4.6.	Einfluss des Referenzstandards	52
4.7.	Einfluss des Geschlechts	54
5.	DISKUSSION	56
5.1.	Patientenkollektiv	56
5.2.	Ausbelastung	57
5.3.	Referenzstandard	59
5.4.	Limitationen	60
5.5.	Einordnung	61
5.6.	Ausblick	63
5.7.	Fazit	65
6.	LITERATURVERZEICHNIS	66
7.	ANHANG	73
7.1.	Abbildungsverzeichnis	73
7.2.	Tabellenverzeichnis	73
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	74

Abkürzungsverzeichnis

ACS	Acute coronary syndrome (Akutes Koronarsyndrom)
AP	Angina pectoris
ASE	American Society of Echocardiography (Amerikanische Gesellschaft für Echokardiographie)
BAL	Bundesausschuss Leistungssport
BMI	Body Mass Index
CCS	Chronic coronary syndrome (Chronisches Koronarsyndrom)
CHW	Community health worker (kommunaler Gesundheitshelfer)
CT	Computertomographie
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology (Europäische Gesellschaft für Kardiologie)
FFR	Fraktionelle Flussreserve
HF _{max}	Maximale Herzfrequenz
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Künstliche Intelligenz
KOF	Körperoberfläche
MET	Metabolic equivalent of task (Metabolisches Äquivalent)
ML	Machine Learning (maschinelles Lernen)
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
mSv	Millisievert
mV	Millivolt
NTW	Nachttestwahrscheinlichkeit
PCI	Percutaneous coronary intervention (perkutante Koronarintervention)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography (Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie)
SVT	Supraventrikuläre Tachykardie
VT	Ventrikuläre Tachykardie
VTW	Vortestwahrscheinlichkeit
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

1. Zusammenfassung

Das Belastungs-Elektrokardiogramm (Belastungs-EKG) stellt ein häufig eingesetztes Verfahren zur Diagnostik der Koronaren Herzkrankheit (KHK) dar. Seine Sensitivität und Spezifität scheinen anderen nichtinvasiven Verfahren jedoch unterlegen zu sein. Für eine valide Interpretation der Ergometrie ist eine ausreichende Ausbelastung von entscheidender Bedeutung. Diese wird traditionell über das Erreichen von 85 % der altersabhängigen maximalen Herzfrequenz definiert. Es gibt jedoch zunehmend Hinweise darauf, dass die Herzfrequenz ein unzureichendes Maß für eine adäquate Ausbelastung ist. Als zusätzliches Kriterium wurde daher die erreichte Leistung auf dem Ergometer vorgeschlagen. Ein Ziel dieser Arbeit war es daher, den Einfluss der Ergometer-Leistung auf die Sensitivität und Spezifität des Belastungs-EKGs zu untersuchen.

Des Weiteren wurden Sensitivität und Spezifität nichtinvasiver Testverfahren bislang über den Vergleich mit einem anatomischen Referenzstandard ermittelt. Funktionelle Referenzstandards führen jedoch teilweise zu veränderten Ergebnissen für Sensitivität und Spezifität. Für das Belastungs-EKG fehlt es bislang an solchen über funktionelle Referenzstandards ermittelten Werten. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es daher, die Auswirkung des gewählten Referenzstandards auf die Sensitivität und Spezifität des Belastungs-EKGs zu untersuchen.

Hierzu wurden 147 Patienten ohne bekannte koronare Herzkrankheit im Alter von 42-85 Jahren, die sich innerhalb von 90 Tagen einem Belastungs-EKG mit anschließender Koronarangiographie unterzogen, retrospektiv ausgewertet. Das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit wurde sowohl anatomisch (Gefäß zu ≥ 50 % stenosiert) als auch funktionell (Indikation zur Revaskularisation gegeben) definiert, um die diagnostische Aussagekraft des Belastungs-EKG zu bewerten. Es wurden zudem Untergruppen gebildet, um die Sensitivität und Spezifität bei verschiedenen Belastungsgraden zu vergleichen.

In dieser Arbeit zeigte sich eine statistisch nicht signifikante Zunahme der Sensitivität von 60,9 % auf 66,7 %, wenn für eine ausreichende Ausbelastung neben 85 % der altersentsprechenden maximalen Herzfrequenz auch das Erreichen von mindestens 75 % der ergometrischen Sollleistung notwendig war. Bei Anwendung noch strengerer Ausbelastungskriterien (85 % der maximalen Herzfrequenz und 100 % der Sollleistung) stieg die Sensitivität, wenngleich statistisch ebenfalls nicht signifikant, auf 75,0 %. Für das untersuchte Patientenkollektiv ergab sich eine Sensitivität von 66,7 % für die Erkennung von interventionsbedürftigen Stenosen. Demgegenüber stand eine Sensitivität in Höhe von 51,7 % bei Verwendung des anatomischen Referenzstandards (≥ 50 % Koronarstenose) ($p=0,302$).

2. Einleitung

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich gleichermaßen auf weibliche, männliche und diverse Personen. Zugunsten einer besseren Lesbarkeit wird auf eine Mehrfachnennung verzichtet.

2.1. Definition

Die Koronare Herzkrankheit (KHK) ist durch atherosklerotisch bedingte Stenosen einer oder mehrerer Herzkranzarterien charakterisiert. In der Folge kann es zu Durchblutungsstörungen mit unzureichender Sauerstoffversorgung des Myokards kommen. Diese Minderperfusion tritt häufig bei körperlicher oder psychischer Belastung auf. Sie äußert sich durch ein schmerzhaftes Druckgefühl in der linken Brust mit möglicher Ausstrahlung in den Arm und weitere angrenzende Körperregionen. Diese Symptomatik wird als Angina pectoris (AP) bezeichnet. Weiterhin kann sich die koronare Minderperfusion auch in Herzrhythmusstörungen oder einer Herzinsuffizienz äußern.^{1,2}

Unterschieden wird zwischen der typischen und atypischen AP. Die Einteilung erfolgt nach den in Tabelle 1 genannten Kriterien. Von der AP abzugrenzen ist der nicht-anginöse Brustschmerz. Zudem kann die Angina pectoris in eine stabile und eine instabile Form unterteilt werden. Als instabil gilt eine AP, wenn sie neu auftritt, in ihrer Intensität oder Frequenz zunimmt oder in Ruhe auftritt.³

Für die früher als „stabile KHK“ bekannte chronische Verlaufsform der Erkrankung soll gemäß einer Empfehlung der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology [ESC]) nun die Bezeichnung Chronisches Koronarsyndrom (Chronic coronary syndrom [CCS]) verwendet werden. Das CCS kann durch die Ruptur atherosklerotischer Plaques und den konsekutiven thrombotischen Gefäßverschluss in ein potenziell lebensbedrohliches Akutes Koronarsyndrom (Acute coronary syndrome [ACS]) übergehen.^{1,3,4}

Tabelle 1: Definition der Angina pectoris (modifiziert nach ³)

Typische Angina pectoris	<ol style="list-style-type: none">1. Unbehagliches Engegefühl in Brust, Nacken, Kiefer, Schulter oder Arm2. Ausgelöst durch körperliche Belastung3. Besserung durch Ruhe oder Nitrate binnen 5 Minuten
Atypische Angina pectoris	Zwei der drei Kriterien erfüllt
Nicht-anginöser Brustschmerz	Eins oder keins der drei Kriterien erfüllt

2.2. Epidemiologie

Die Koronare Herzkrankheit ist in Deutschland für 13,3 % der Todesfälle bei Frauen und für 15,6 % der Todesfälle bei Männern verantwortlich. Damit stellt sie für beide Geschlechter die mit Abstand häufigste Todesursache dar.² Seit den 90er Jahren ist ein stetiger Rückgang der altersstandardisierten Sterbeziffer zu verzeichnen. Dies liegt sowohl an Fortschritten in der Prävention als auch in der Diagnostik und Therapie.⁵

Zu den Erfolgen auf dem Gebiet der Prävention zählen die sinkende Zahl an Rauchern, sowie eine bessere Kontrolle der kardiovaskulären Risikofaktoren Arterielle Hypertonie und Dyslipidämie.²

Große Fortschritte wurden auch auf dem Gebiet der Myokardinfarkt-Diagnostik und -Therapie erreicht. Die Sterblichkeit des akuten Myokardinfarkts hat sich in Deutschland zwischen dem Jahr 2000 und dem Jahr 2016 in etwa halbiert.⁵ Dieser Rückgang ist unter anderem wesentlich auf die Verkürzung der Rettungskette zurückzuführen. Durch breit angelegte Schulungsmaßnahmen wurde die Bevölkerung verstärkt auf das Erkennen herzfarkttypischer Symptome trainiert. Abläufe und Transportzeiten wurden reduziert und in den Krankenhäusern Chest Pain Units (Brustschmerz-Einheiten) eingeführt, die eine standardisierte Versorgung von Myokardinfarkten gewährleisten.

Des Weiteren wurde die frühe Diagnostik von Myokardinfarkten ohne ST-Strecken-Hebung durch die Entwicklung der hochsensitiven Troponin-Assays optimiert. Während bei herkömmlichen Troponin-Tests ein Abstand von mindestens sechs Stunden zur zweiten Messung notwendig war, konnte diese Zeit durch die hochsensitiven Assays mittlerweile bis auf eine Stunde reduziert werden.^{6,7}

All dies hat dazu geführt, dass Patienten mit einem Myokardinfarkt schneller revaskularisiert werden können, was für das Überleben eines solchen Ereignisses von außerordentlich hoher Bedeutung ist.⁵

2.3. Ätiologie und Pathophysiologie

Der Krankheit zugrunde liegt die Formation atherosklerotischer Plaques in den Koronararterien. Diese sind kontinuierlich einer hohen mechanischen Belastung ausgesetzt, was zu Schäden am Gefäßendothel führen kann. In der Folge kommt es im Endothel zur Akkumulation von Lipoproteinen, die oxidiert werden und eine Zytokin-vermittelte Inflammation mit Aggregation von Leukozyten (insbesondere Monozyten) und Thrombozyten in Gang setzen.⁸

Durch Phagozytose der oxidierten Lipoproteine werden Makrophagen zu sogenannten Schaumzellen, die ihrerseits die proinflammatorische Kaskade verstärken.⁹ Das makroskopische Korrelat dieses Stadiums sind die 'Fatty Streak Lesions', die als gelbliche Streifen in der Gefäßwand imponieren.¹⁰ Autopsie-Studien zufolge sind derartige Läsionen teilweise schon im Säuglingsalter und spätestens ab der Adoleszenz bei einer Mehrzahl der Jugendlichen in den großen Arterien zu finden.¹¹ Beschleunigt wird der Prozess der Atherosklerose durch eine Reihe beeinflussbarer und nicht beeinflussbarer Risikofaktoren, die in Tabelle 2 zusammengefasst sind.¹²⁻¹⁸

Tabelle 2: Risikofaktoren für die Entwicklung einer KHK

Beeinflussbare Risikofaktoren	Nicht beeinflussbare Risikofaktoren
Arterielle Hypertonie	Alter
Nikotinabusus	Geschlecht (♂ > ♀)
Hypercholesterinämie	Familiäre Disposition
Diabetes Mellitus	

Über die Invasion von glatten Muskelzellen und einen nekrotischen Umbau wachsen und organisieren sich die atherosklerotischen Plaques weiter. In Abhängigkeit vom Organisationsgrad bzw. der Stabilität der Plaques kann es zur Ruptur mit anschließender Thrombozytenaggregation kommen. Je nach Ausmaß kann die Thrombozyten-Aktivierung zum vollständigen Gefäßverschluss führen, dessen klinisches Korrelat das Akute Koronarsyndrom darstellt.⁹

Auch jenseits des vollständigen Gefäßverschlusses können Koronarstenosen zu einer Beeinträchtigung der myokardialen Sauerstoffversorgung führen. Der Blutfluss kann dabei annäherungsweise mit dem Hagen-Poiseuille-Gesetz beschrieben werden:

$$i = \frac{\pi \cdot r^4 \cdot \Delta P}{8 \cdot \eta \cdot l}$$

Dabei gilt i = Volumenstrom, r = Radius, ΔP = Druckdifferenz entlang des Rohres, η = Viskosität der strömenden Flüssigkeit und l = Länge des Rohres.¹⁹

Aus der Gleichung folgt, dass der Volumenstrom proportional zur vierten Potenz des Rohr- bzw. Gefäßdurchmessers ist. Eine Halbierung des Gefäßdurchmessers führt somit zu einer

Reduktion des Volumenflusses um den Faktor 16. Dies entspricht einer Reduktion des Volumenstroms um 93,75 %.

Während der Blutstrom in Ruhe erst bei hochgradigen Stenosen (> 85 % des Gefäßdurchmessers) relevant beeinträchtigt wird, verringert sich die maximal mögliche Durchflussrate unter Belastung schon bei geringgradigen Stenosen im Bereich von 30 % des Lumens.²⁰ In Abbildung 1 ist die koronare Flussreserve in Abhängigkeit vom Stenosegrad dargestellt.

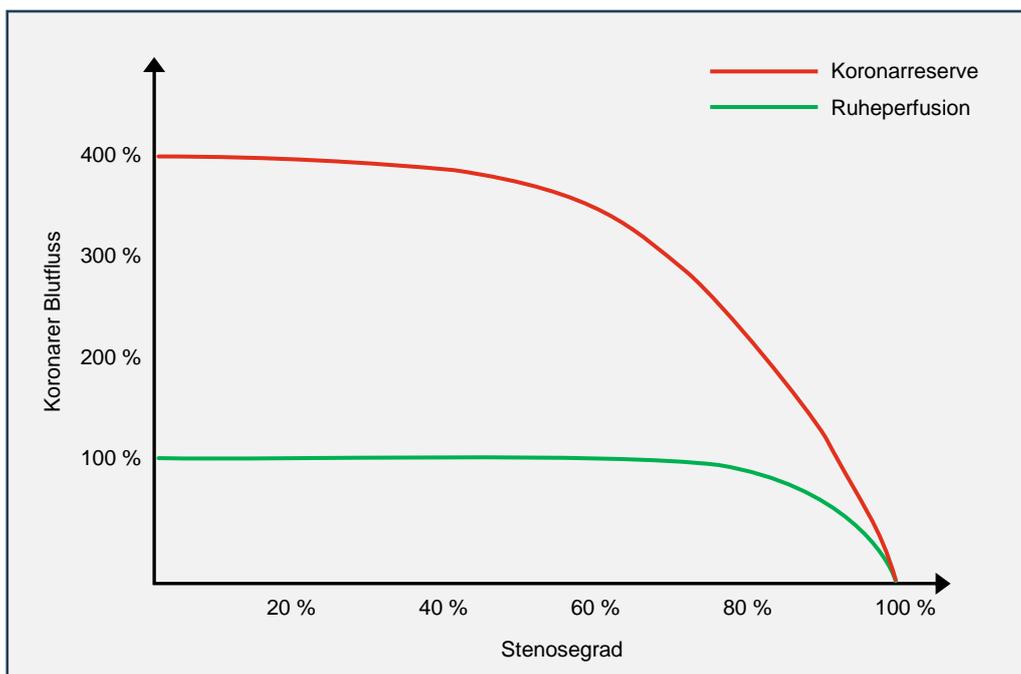


Abbildung 1: Einschränkung der Koronarperfusion (modifiziert nach⁹ und²⁰)

2.4. Diagnostik des Chronischen Koronarsyndroms

2.4.1. Anamnese und Basisdiagnostik

Das Leitsymptom der KHK ist die Angina pectoris. Bereits auf der hausärztlichen Versorgungsebene stellen Brustschmerzen mit 2-3 % aller Vorstellungen einen häufigen Konsultationsanlass dar.²¹ In etwa der Hälfte aller Fälle sind die Beschwerden muskuloskelettaler Natur. Ein weiteres Drittel verteilt sich auf psychogene, respiratorische und gastrointestinale Ursachen. Bei rund 10 % der Patienten mit dem Leitsymptom Brustschmerz wird ein chronisches Koronarsyndrom als Ursache der Beschwerden identifiziert.²²⁻²⁵

Um die weitaus häufigeren Differentialdiagnosen auszuschließen und jene Patienten zu identifizieren, die weiterer Diagnostik bedürfen, ist eine gründliche Anamnese von entscheidender Bedeutung. Zunächst gilt es, die Beschwerdesymptomatik, den zeitlichen Verlauf und auslösende Faktoren zu erfragen. Ebenso wichtig sind die Erhebung der Familienanamnese in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse sowie die Identifizierung kardiovaskulärer Risikofaktoren.³

Während die körperliche Untersuchung bei Patienten mit chronischem Koronarsyndrom oft wenige bis keine spezifischen Hinweise auf die Erkrankung liefert, ist sie dennoch geeignet, um häufige Differenzialdiagnosen, insbesondere muskuloskelettaler Herkunft, zu identifizieren. Bewegungsabhängige oder durch Palpation reproduzierbare Schmerzen weisen auf eine nichtkardiale Ursache der Beschwerden hin. In der Auskultation können Herzgeräusche als Ausdruck von Klappeninsuffizienzen oder -stenosen auffallen.^{1,22}

Klinische Scores können und sollten in uneindeutigen Fällen die Entscheidung über weiterführende Diagnostik unterstützen. Anhand von fünf Items lässt sich mithilfe des mehrfach validierten Marburger Herzscores die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK bei Patienten ermitteln, die sich mit Brustschmerzen in der Hausarztpraxis vorstellen. Die Items des Scores sind in Tabelle 3 aufgeführt. Die Fragen sind bereits auf Grundlage einer guten Anamnese vollständig zu beantworten. Neben dem Alter, atherosklerotischen Komorbiditäten und der Belastungsabhängigkeit wird zur Abgrenzung von muskuloskelettalen Schmerzen ein Punkt vergeben, wenn die Schmerzen nicht durch Palpation reproduzierbar sind. Zuletzt fließt noch das Krankheitskonzept des Patienten in die Gesamtbeurteilung ein.²⁶

Tabelle 3: Marburger Herzscore (modifiziert nach ²⁶)

Item	Punkte
Alter (Frauen \geq 65, Männer \geq 55)	1
(Atherosklerotische) vaskuläre Erkrankung bekannt	1
ausgelöst/ verstärkt durch körperliche Belastung	1
Schmerzen nicht durch Palpation reproduzierbar	1
Patient vermutet kardiale Ursache der Beschwerden	1
Gesamtpunktzahl	Wahrscheinlichkeit für KHK
0-1	< 1 % (sehr gering)
2	4 % (gering)
3	17 % (mittel)
4-5	50 % (hoch)

Zur Basisdiagnostik bei Verdacht auf eine KHK gehört stets ein 12-Kanal-EKG. Ischämietypische Veränderungen sind im symptomfreien Intervall selten, gelten im Falle ihres Auftretens aber als wichtiges Warnsignal. ST-Streckensenkungen im Ruhe-EKG sind mit einer erhöhten kardiovaskulären Ereignisrate korreliert. Bei ST-Streckenhebungen sollte unverzüglich ein akutes Koronarsyndrom ausgeschlossen werden. Zu den indirekten Hinweisen auf eine KHK zählen das pathologische Q (Pardee Q) nach abgelaufenem Myokardinfarkt, Blockbilder oder ein Vorhofflimmern.^{3,27,28}

Das Langzeit-EKG eignet sich nicht zur KHK-Diagnostik. Seine Domäne liegt eher in der Detektion von Herzrhythmusstörungen. Bei Verdacht auf eine vasospastische Angina kann der Einsatz eines Langzeit-EKGs erwogen werden.³

2.4.2. Auswahl nichtinvasiver Verfahren

Der Vortestwahrscheinlichkeit (VTW) kommt eine zentrale Rolle in der Auswahl des richtigen nichtinvasiven Verfahrens zur KHK-Diagnostik zu.^{3,4} Diese wird in der klinischen Praxis anhand von Alter, Geschlecht und Symptomatik bestimmt (siehe Tabelle 4).³

Tabelle 4: Bestimmung der Vortestwahrscheinlichkeit

Alter	Typische AP		Atypische AP		Nicht-anginöser Brustschmerz		Dyspnoe	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
30-39	3 %	5 %	4 %	3 %	1 %	1 %	0 %	3 %
40-49	22 %	10 %	10 %	6 %	3 %	2 %	12 %	3 %
50-59	32 %	13 %	17 %	6 %	11 %	3 %	20 %	9 %
60-69	44 %	16 %	26 %	11 %	22 %	6 %	27 %	14 %
> 70	52 %	27 %	34 %	19 %	24 %	10 %	32 %	12 %

AP = Angina pectoris

Durch eine Kombination der Vortestwahrscheinlichkeit mit dem aus Sensitivität und Spezifität berechneten prävalenzunabhängigen Wahrscheinlichkeitsverhältnisses (Likelihood-Ratio) ist es möglich, eine Aussage über die Nachtestwahrscheinlichkeit (NTW) zu treffen.²⁹ Übereinstimmend wird in den deutschen und europäischen Leitlinien eine Nachtestwahrscheinlichkeit von < 15 % zum Ausschluss und eine Nachtestwahrscheinlichkeit von > 85 % zur Bestätigung einer KHK als angemessen erachtet.^{3,22}

Ist ein Test in der Lage, bei einer gegebenen VTW durch ein positives Ergebnis eine NTW von > 85% herzustellen, ist er zur Diagnostik einer KHK geeignet. Im Umkehrschluss sind solche Tests zum Ausschluss einer KHK geeignet, die bei einer gegebenen VTW und einem negativen Testergebnis eine NTW von < 15 % ergeben.^{3,4,22}

In Fällen, in denen die VTW unter 5 % liegt, kann leitlinienkonform auf eine weiterführende kardiologische Diagnostik verzichtet werden. Der Bereich von 5-15 % VTW stellt eine Grauzone dar, in der gemäß ESC-Leitlinie ebenfalls keine Diagnostik erforderlich ist. In der klinischen Praxis wird in diesem Bereich aber dennoch häufig eine weiterführende Diagnostik veranlasst.³

Auf Basis der Sensitivität und Spezifität der verschiedenen diagnostischen Verfahren hat das ESC-Leitlinien-Konsortium Bereiche der VTW definiert, in denen eine KHK diagnostiziert oder ausgeschlossen werden kann. Die entsprechenden Bereiche sind in Abbildung 2 dargestellt.

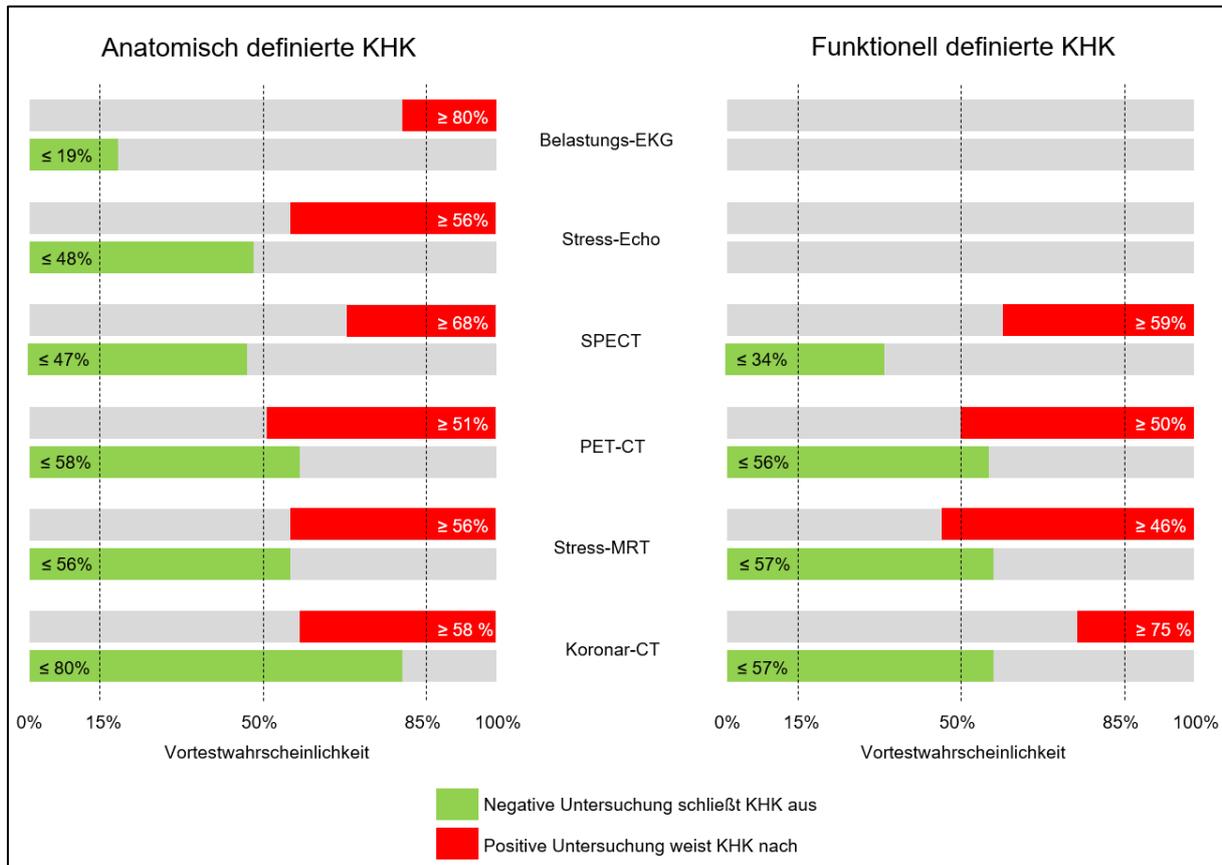


Abbildung 2: Ausschluss und Nachweis einer KHK (modifiziert nach ³⁾)

CT = Computertomographie, EKG = Elektrokardiogramm, KHK = Koronare Herzkrankheit, MRT = Magnetresonanztomographie, PET = Positronen-Emissions-Tomographie, SPECT = Single Photon Emission Computed Tomography (Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie)

Da die Werte für Sensitivität und Spezifität der Verfahren abhängig vom Referenzstandard sind, werden auch die geeigneten VTW-Bereiche für den anatomischen und den funktionellen Referenzstandard separat angegeben. Für die Stress-Echokardiographie und das Belastungs-EKG fehlt es dabei bislang an ausreichenden Daten, um eine Bewertung anhand funktioneller Referenzstandards vorzunehmen.^{3,30}

2.4.3. Belastungs-Elektrokardiographie

Ein weit verbreitetes nichtinvasives Untersuchungsverfahren zur Feststellung einer KHK ist das Belastungs-Elektrokardiogramm. Unter kontinuierlicher Aufzeichnung eines 12-Kanal-Elektrokardiogramms (EKG) werden Patienten mittels Fahrrad- oder Laufband-Ergometrie einer körperlichen Belastung unterzogen. In Deutschland stellt die Fahrradergometrie das Standardverfahren dar.³¹ Im angloamerikanischen Raum kommt eher die Laufband-Ergometrie zum Einsatz.³² Treten während oder nach der Belastung eine Angina pectoris, EKG-Veränderungen in Form von horizontalen oder deszendierenden ST-Strecken-Senkungen oder ventrikuläre Rhythmusstörungen auf, so gilt dies als Hinweis auf eine myokardiale Ischämie.^{1,31}

Voraussetzungen, Bedingungen

Vor der Durchführung einer Ergometrie sollen mögliche Kontraindikationen ausgeschlossen und Faktoren identifiziert werden, die die Interpretation des EKGs beeinflussen könnten. Hierzu zählen bereits in Ruhe vorhandene Repolarisationsstörungen, Betablocker, Digitalis oder ein Linksschenkelblock.³¹ In Tabelle 5 werden die relativen und absoluten Kontraindikationen der Belastungsuntersuchung dargestellt.

Obwohl das Belastungs-EKG ein sehr risikoarmes Verfahren darstellt, ist eine sofortige Notfallversorgung inklusive der Möglichkeit zur Defibrillation und Reanimation sicherzustellen. In der Regel wird die Untersuchung durch eine qualifizierte medizinische Fachkraft überwacht. Diese sollte in der Feststellung von belastungsinduzierten EKG-Veränderungen geschult sein. Ein Arzt muss sich in unmittelbarer Nähe befinden und jederzeit verfügbar sein. Bei Hochrisikopatienten sollte während der gesamten Untersuchung ein Arzt anwesend sein.³³

Tabelle 5: Kontraindikationen der Ergometrie (modifiziert nach ³⁴)

Absolute Kontraindikationen	Relative Kontraindikationen
Akutes Koronarsyndrom	Schwerer arterieller/ pulmonaler Hypertonus
Symptomatische, hochgradige Aortenklappenstenose	Medikamente oder Elektrolytstörungen die die EKG-Interpretation beeinträchtigen
Symptomatische Herzrhythmusstörungen	Hypertrophe Kardiomyopathie
Dekompensierte Herzinsuffizienz	Psychische Erkrankungen
Akute Lungenembolie	Hauptstammstenose
Hypertensive Krise	Tachy-/ Bradyarrhythmie
(Frische) tiefe Beinvenenthrombose	
Akute Inflammation	

Durchführung, Protokolle, Fahrrad versus Laufband

Wenngleich es viele verschiedene Protokolle für die Fahrradergometrie gibt, ist das gemeinsame Ziel all dieser Protokolle stets das Erreichen einer adäquaten Kreislaufbelastung. Diese wird in aller Regel als das Erreichen von mindestens 85 % der altersentsprechenden maximalen Herzfrequenz definiert.³⁵

Im deutschsprachigen Raum findet insbesondere das Stufenprotokoll nach dem WHO-Schema der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization [WHO]) breite Anwendung. Die Belastung startet hierbei standardmäßig bei 50 Watt und wird alle zwei Minuten um 25 Watt gesteigert. Für leistungsgeminderte Patienten kann ein Start bei 25 Watt sinnvoll sein. Für sportmedizinische Untersuchungen hat sich das vom Bundesausschuss Leistungssport (BAL) vorgeschlagene BAL-Schema etabliert. Dieses beginnt bei 50, 75 oder 100 Watt und wird alle drei Minuten um 50 Watt gesteigert.³¹ Laufbandbelastungen werden meist nach dem Bruce Protokoll durchgeführt, bei dem Geschwindigkeit und Steigung auf dem Laufband alle drei Minuten gesteigert werden.³²

Die Belastung wird bei fehlenden Abbruchkriterien idealerweise so lange fortgeführt, bis der Patient körperlich vollkommen erschöpft ist. Eine Beendigung aufgrund erreichter Herzfrequenzbereiche (z.B. 85 % der maximalen Herzfrequenz) oder einer bestimmten Leistungsstufe (z.B. 100 % der erwarteten Leistung) sollte nicht erfolgen, um der interindividuellen Streuung der maximalen Herzfrequenz bzw. Leistungsfähigkeit Rechnung zu tragen und für jeden Patienten eine tatsächliche Ausbelastung zu erreichen.³⁶

Absolute und relative Abbruchgründe der Ergometrie sind in Tabelle 6 zusammengestellt. Erfahrungsgemäß stellt die (muskuläre) Erschöpfung des Patienten einen häufigen Abbruchgrund dar. Ein gesundes Maß an Motivation durch das betreuende Personal kann oftmals das Erreichen einer weiteren Leistungsstufe und einer höheren Herzfrequenz bewirken.

Bei Zeichen der Minderperfusion, einem pathologischen Blutdruckabfall, akuten pektanginösen Beschwerden oder höhergradigen Rhythmusstörungen sollte die Belastung unverzüglich beendet werden. Während der Nachbeobachtungsphase wird die EKG-Ableitung für mindestens zwei Minuten fortgesetzt, da sich auch hier noch Minderperfusionsen im Oberflächen-EKG demaskieren können.³¹

Tabelle 6: Abbruchkriterien der Ergometrie (modifiziert nach ³⁴)

Absolute Abbruchkriterien	Relative Abbruchkriterien
Bitte des Patienten, die Untersuchung abubrechen	Dyspnoe
Zeichen der peripheren Minderperfusion	Muskelkrämpfe
ZNS-Symptome (z.B. Schwindel)	Neu aufgetretener Schenkelblock
Akuter und zunehmender Brustschmerz	Ausgeprägte ST- oder QRS-Veränderungen
Höhergradige Arrhythmien (z.B. VT)	Geringergradige Arrhythmien (z.B. SVT)
Blutdruckabfall unter Ausgangslevel	
Technische Schwierigkeiten des Monitorings	

SVT = Supraventrikuläre Tachykardie, VT = Ventrikuläre Tachykardie, ZNS = Zentrales Nervensystem

Interpretation

Die größte Bedeutung im Rahmen der Ergometrie kommt der Beurteilung der ST-Strecke zu. Sie hat die höchste diagnostische Wertigkeit und ist der stärkste Prädiktor der kardiovaskulären Mortalität.³⁷ Gemessen wird die ST-Strecke frequenzabhängig 60-80 Millisekunden (ms) nach dem J-Punkt, der als Übergang des QRS-Komplexes in die ST-Strecke definiert ist. Eine Senkung von mindestens 0,1 Millivolt (mV) in zwei benachbarten Ableitungen und mindestens drei aufeinanderfolgenden Schlägen gilt dabei als signifikant.³² Die Vermessung der ST-Strecke ist in Abbildung 3 dargestellt.

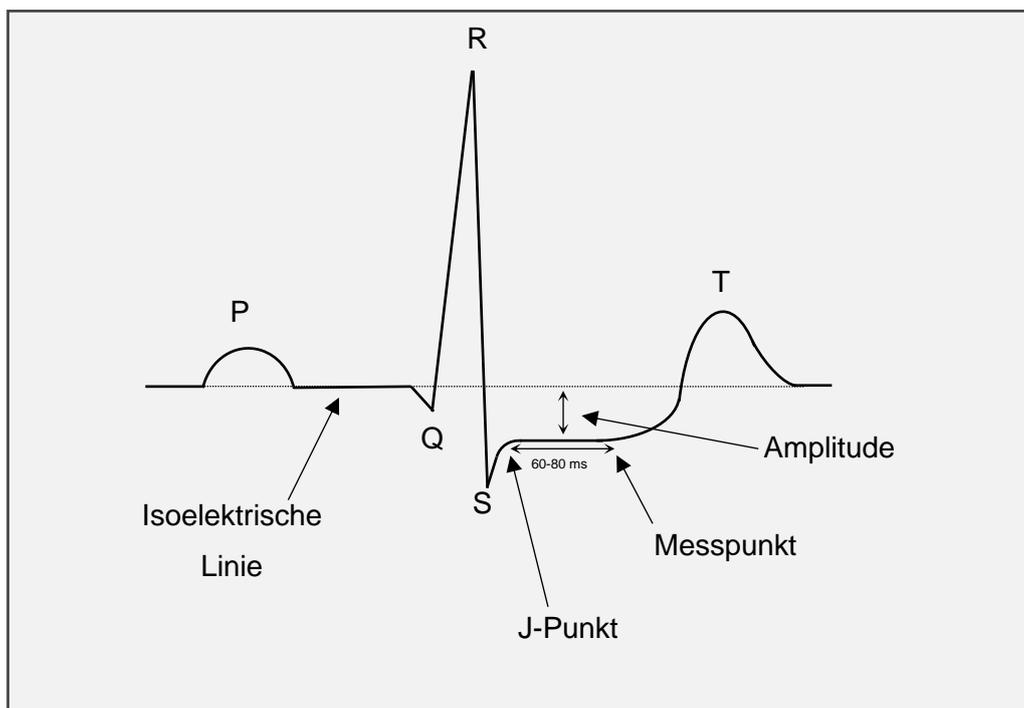


Abbildung 3: Vermessung der ST-Strecke (modifiziert nach ³⁸)

Aszendierende ST-Streckensenkungen, definiert als Anstieg von mehr als 1 mV/s, gelten unter Belastung als Normvariante.³⁹ In seltenen Fällen kann auch dieser Befund mit einer myokardialen Ischämie vergesellschaftet sein.⁴⁰ Da in den meisten Fällen aber keine Ischämie vorliegt, würde die Spezifität der ST-Streckensenkung durch den Einbezug aszendierender Verläufe unangemessen stark reduziert.⁴¹ In Abbildung 4 werden die drei Varianten des ST-Streckenverlaufs gezeigt: horizontal, aszendierend und deszendierend. Die Bestimmung der ST-Strecken-Steigung ist in Abbildung 5 dargestellt.

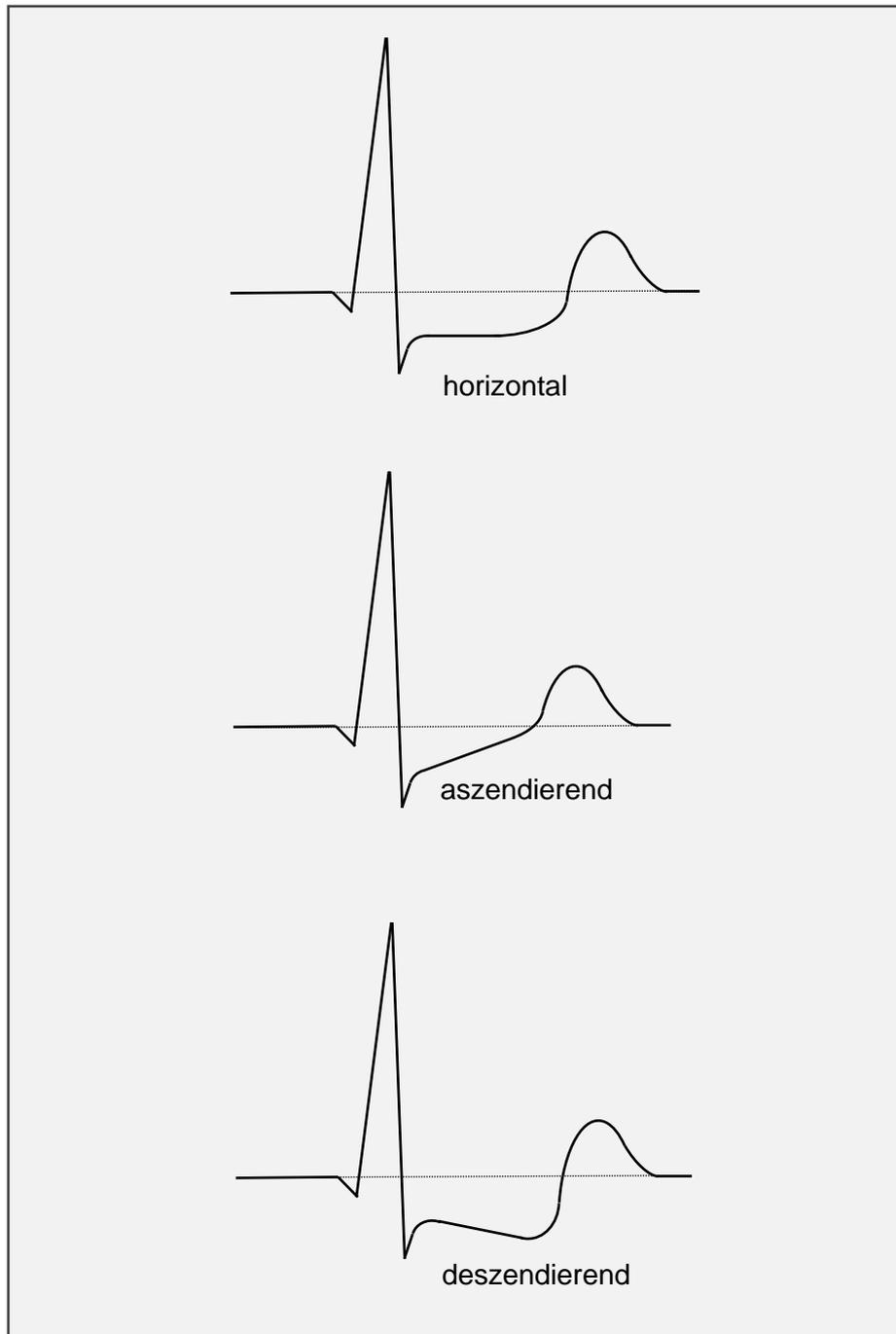


Abbildung 4: Einteilung der ST-Strecken-Senkung (modifiziert nach ³⁸)

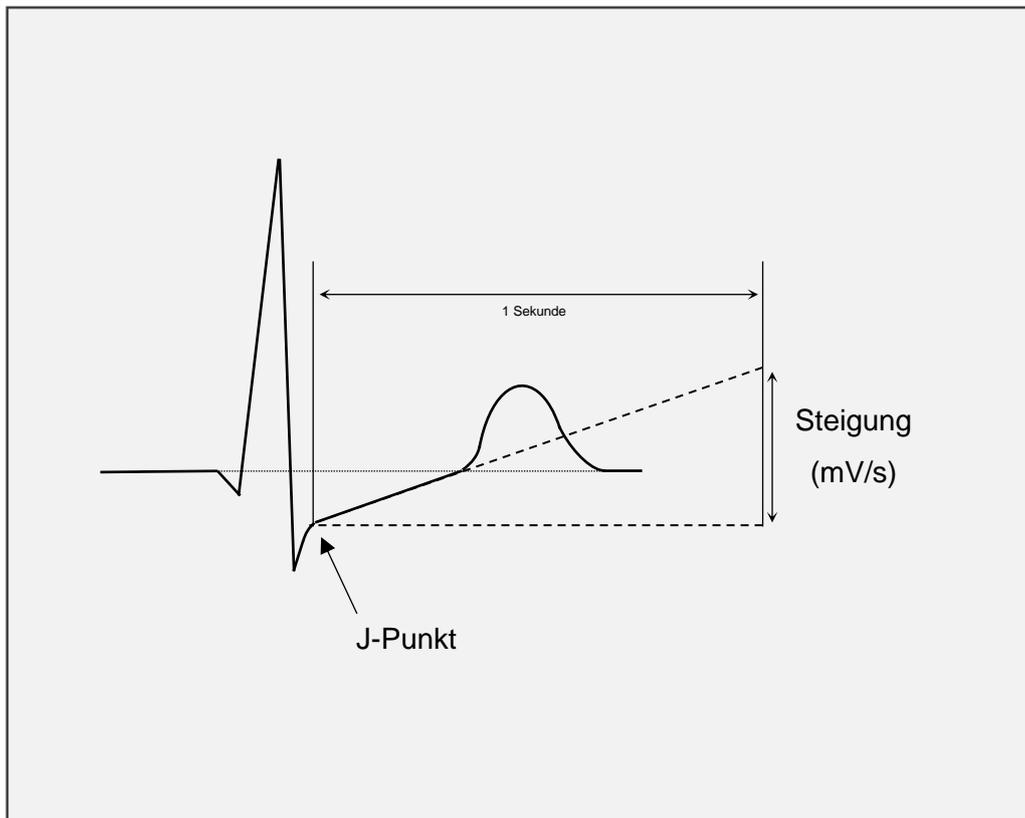


Abbildung 5: Steigung der ST-Strecke (modifiziert nach ³⁸)

Passagere Senkungen, die unter fortschreitender Belastung wieder verschwinden, werden als walk-through Angina (Durchgangsangina) bezeichnet und beruhen auf Koronarspasmen, die sich im Verlauf der Belastung wieder lösen.⁴²

Wird die ST-Streckensenkung von einer akut einsetzenden Angina pectoris begleitet, wird das Vorliegen einer KHK noch wahrscheinlicher. Auch prognostisch ist eine AP-Symptomatik unter Belastung von Bedeutung, da sie mit einem doppelt so hohen Risiko für koronare Ereignisse einhergeht.⁴³

Von prognostischer Bedeutung ist außerdem die Dauer der Belastungs-Untersuchung. Zusammen mit der ST-Streckensenkung ist sie der stärkste Prädiktor des Gesamtüberlebens.⁴⁴ Aufgrund der stufenweisen Steigerung der Laufgeschwindigkeit bzw. des Tretwiderstandes entspricht eine längere Belastungsdauer auch einer größeren erbrachten Leistung. Diese ist ebenfalls von diagnostischer und prognostischer Relevanz. Ein insbesondere im angloamerikanischen Raum häufig verwendetes Maß für die Leistung stellt das Metabolische Äquivalent (metabolic equivalent of task [MET]) dar. Es ist ein Maß, um den Energieverbrauch von verschiedenen Tätigkeiten miteinander zu vergleichen. Ein MET entspricht dem Sauerstoffbedarf in Ruhe. Das entsprechende Vielfache dieses Ruhebedarfs ergibt das MET unter Belastung.⁴⁵

Während zur exakten Bestimmung des MET die Sauerstoffaufnahme mittels Spiroergometrie ermittelt werden muss, wird es in der klinischen Praxis meist anhand der erreichten Belastungsstufe abgeschätzt.⁴⁶ Ein MET von ≥ 10 gilt als prognostisch günstig, während Werte von < 7 prognostisch ungünstig sind.⁴⁷⁻⁴⁹

Ventrikuläre Extrasystolen können sowohl einen Normalbefund darstellen als auch hinweisend für eine KHK sein. Ein Auftreten in der Nachbelastungsphase sowie polymorphe oder gruppiert auftretende Extrasystolen sind prognostisch ungünstige Zeichen.⁵⁰ Ein inadäquater Blutdruckabfall während der Belastung gilt als seltener aber hochspezifischer Hinweis auf eine Mehrgefäßerkrankung oder eine Stenose des linken Hauptstammes.⁵¹

Weitere Parameter, die in die Abschätzung der Prognose und in verschiedene Scores einfließen, sind die Dauer der ST-Streckensenkung, der Quotient aus der Amplitude der ST-Strecken-Senkung und der Herzfrequenz sowie die Geschwindigkeit, mit der sich die Herzfrequenz nach dem Ende der Belastung erholt.⁵²

Stellenwert des Belastungs-EKGs in der KHK-Diagnostik

Durchgesetzt hat sich das Belastungs-EKG vor allem im ambulanten Bereich aufgrund seiner breiten Verfügbarkeit und einfachen Durchführbarkeit.⁵³ In den aktuellsten Leitlinien der europäischen (2019) und amerikanischen (2023) Fachgesellschaft wurde das Belastungs-EKG im Vergleich zu anderen nichtinvasiven Untersuchungsverfahren jedoch deutlich abgewertet.^{3,54} Auch die im selben Jahr erschienene Nationale Versorgungsleitlinie der Bundesärztekammer, der kassenärztlichen Bundesvereinigung und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften misst dem Belastungs-EKG im Bereich der KHK-Diagnostik nur noch eine eingeschränkte Bedeutung zu.⁴

Zur Primärdiagnostik der KHK wird das Belastungs-EKG gemäß den aktuellen europäischen Leitlinien nur noch empfohlen, wenn andere nichtinvasive Verfahren nicht verfügbar sind.³ Nach wie vor wird das Belastungs-EKG aber zur Bestimmung der Leistungsfähigkeit und Trainingsplanung für alle Patienten mit KHK empfohlen.²² Darüber hinaus spielt es als prognostischer Marker eine wichtige Rolle in der Beurteilung von Patienten mit kardiovaskulärem Risikoprofil.^{34,55}

Der Grund für die Abwertung des Belastungs-EKGs liegt in der vergleichsweise geringen Sensitivität, die in großen Metaanalysen zwischen 60 und 70 % liegt.^{30,41} Hinzu kommen deutliche Unterschiede in der Qualität der EKG-Auswertung. Schätzungen zufolge kann die Sensitivität untersucherabhängig zwischen 40 % und 90 % betragen.⁵⁶

Die Spannweite der in der Literatur beschriebenen Sensitivitäten und Spezifitäten schwankt stärker als bei allen anderen nichtinvasiven Verfahren, sodass es eine Vielzahl bekannter und unbekannter Einflussfaktoren auf die Aussagekraft des Belastungs-EKGs zu geben scheint.³⁰

In einer multivariaten Analyse von 1.401 Patienten mit KHK und 868 Patienten ohne KHK erwies sich die maximal erreichte Herzfrequenz als wichtigster unabhängiger Einflussfaktor auf die Sensitivität und Spezifität des Belastungs-EKGs.⁵⁷ Cumming et al. demonstrierten bereits 1972, dass die Zahl ischämietypischer EKG-Veränderungen mit zunehmender maximaler Herzfrequenz stetig anstieg.⁵⁸ Der Einfluss der maximalen Herzfrequenz auf die Sensitivität ist auch von anderen nichtinvasiven Verfahren zur KHK-Diagnostik bekannt. So beschrieben Iskandrian et al. für die Myokardszintigraphie eine Sensitivität von 88 %, wenn die Schwelle von 85 % der maximalen Herzfrequenz überschritten wurde, gegenüber nur 73 %, wenn weniger als 85 % der maximalen Herzfrequenz erreicht wurden.⁵⁹

Das Erreichen von 85 % der maximalen Herzfrequenz stellt aber scheinbar nicht für alle Patienten eine ausreichende Ausbelastung dar. So zeigten Jain et al. in einer Studie mit mehr als 300 Patienten, dass jeder dritte Patient mit belastungsinduzierter ST-Senkung diese erst bei mehr als 85 % seiner altersentsprechenden maximalen Herzfrequenz entwickelte. Die in die Studie von Jain et al. eingeschlossenen Patienten, die die Schwelle von 85 % der maximalen Herzfrequenz überschritten, erreichten durchschnittlich 99 % ihrer errechneten maximalen Herzfrequenz.³⁶ Bei Patienten mit chronotroper Inkompetenz oder bei Einnahme von Betablockern stößt die Herzfrequenz als alleiniges Ausbelastungsmerkmal ohnehin an ihre Grenzen.

In einer aktuellen Stellungnahme zur Ergometrie schlugen Berent et al. daher die zusätzliche Berücksichtigung der auf dem Ergometer erbrachten Leistung vor. Als Schwellenwert für eine suffiziente Ausbelastung wurden 75 % der auf Alter, Geschlecht und Körperoberfläche bezogenen Soll-Leistung empfohlen.⁶⁰

Ein weiterer wichtiger Einflussfaktor auf die Sensitivität ist die Definition der ST-Streckensenkungen. Detrano et al. untersuchten 1986 die Sensitivität und Spezifität des Belastungs-EKGs in Abhängigkeit des Grenzwertes für eine signifikante ST-Streckensenkung. Wurde ein Grenzwert von 0,5 mm (\cong 0,05 mV) zu Grunde gelegt, so lag die Sensitivität bei 76 % und die Spezifität bei 59 %. Bei 1,0 mm (\cong 0,1 mV) lag die Sensitivität bei 65 % und die Spezifität bei 73 %. Wurden 2 mm (\cong 0,2 mV) als Schwellenwert genutzt, so lag die Sensitivität nur noch bei 36 %, während die Spezifität auf 94 % gestiegen war.⁶¹

Auch die Wahl der Belastungsmethode kann einen Einfluss auf die Sensitivität des Belastungs-EKGs haben. Während im angloamerikanischen Raum hauptsächlich die Laufband-Ergometrie zur Anwendung kommt, ist das gängige Untersuchungsverfahren in den meisten europäischen Ländern die Fahrrad-Ergometrie.^{62,63} Bei Vorliegen einer 1-Gefäß-Erkrankung lag die Konkordanz der beiden Verfahren im selben Patientenkollektiv in einer von Klein et al. durchgeführten Studie bei nur 8 %. Bei Vorliegen einer 3-Gefäß-Erkrankung erhöhte sich die Konkordanz auf 70 %.⁶⁴

Hämodynamisch führt die Belastung auf dem Fahrrad-Ergometer zu höheren systolischen Blutdrücken.⁶⁵ Demgegenüber steht eine höhere maximale Sauerstoffaufnahme und eine geringfügig höhere maximale Herzfrequenz bei der Laufband-Ergometrie.⁶⁵ Die Rate kardiovaskulärer Ereignisse ist beim Laufband mit 4,1 % gegenüber 2,5 % beim Fahrradergometer signifikant erhöht ($p < 0,001$).⁶⁶ Zudem treten bei der Laufband-Ergometrie häufiger Bewegungsartefakte auf, die die Interpretation des Belastungs-EKGs erschweren können.⁶⁷

2.4.4. Stress-Echokardiographie

Ähnlich wie das Belastungs-EKG zielt auch die Stress-Echokardiographie auf einen belastungsinduzierten Ischämienachweis ab. Die Ischämie demaskiert sich dabei als neu aufgetretene regionale oder globale Wandbewegungsstörung in der Echokardiographie am Ende der Belastung.⁴²

Zunächst erfolgt eine Echokardiographie in Ruhe, die im weiteren Verlauf als Ausgangslevel dient. Bereits in Ruhe bestehende Wandbewegungsstörungen werden erfasst, um später zwischen ischämischem und nekrotischem Myokard unterscheiden zu können.⁶⁸ Die anschließende Belastung kann sowohl körperlich mittels (Fahrrad-)Ergometer oder Laufband, als auch pharmakologisch erfolgen.¹ Zur pharmakologischen Belastung stehen verschiedene Medikamente zur Verfügung. Am häufigsten genutzt wird Dobutamin, das am Herzen eine positiv inotrope und chronotrope Wirkung entfaltet und hierdurch den myokardialen Sauerstoffbedarf erhöht.⁶⁹ Ein weiterer Ansatz ist die Erhöhung des koronaren Blutflusses durch vasodilatatorische Substanzen wie Adenosin und Dipyrimadol.⁷⁰ Aufgrund des besseren Sicherheitsprofils und der oftmals höheren Ausbelastung sollte die körperliche Belastung der pharmakologischen in der Regel vorgezogen werden.⁷¹

Die Endpunkte der Belastung ähneln denen des Belastungs-EKGs. Insbesondere ventrikuläre Herzrhythmusstörungen, AP-Beschwerden und Blutdruckabfälle stellen wichtige Abbruchkriterien dar.⁷²

Am Höhepunkt der Ausbelastung erfolgt eine erneute Echokardiographie. Neu aufgetretene Wandbewegungsstörungen weisen dabei auf eine Ischämie hin.⁶⁸ Zur Lokalisation und Quantifizierung der Veränderung hat sich die Einteilung des linksventrikulären Myokards in 16 bis 17 Segmente gemäß den Empfehlungen der amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie (American Society of Echocardiography [ASE]) etabliert.⁷³ Jedes Segment wird dabei anhand einer vierstufigen Skala als normal (1), hypokinetisch (2), akinetisch (3) oder dyskinetisch (4) eingeteilt.⁷⁴ Die Punktwerte der einzelnen Segmente werden addiert und durch die Zahl der beurteilten Segmente geteilt, wobei jeder Score > 1 als pathologisch gilt.⁷⁰

Die Stressechokardiographie weist eine hohe Sensitivität (78-85 %) und Spezifität (77-91 %) in der Diagnostik der koronaren Herzkrankheit auf, die jedoch bei unzureichender Bildqualität oder Expertise des Untersuchers maßgeblich reduziert sein kann.⁷⁵

2.4.5. Myokardszintigraphie

Die Myokardszintigraphie ist ein nuklearmedizinisches Verfahren zur Darstellung der myokardialen Perfusion. Technisch kann zwischen der Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (Single Photon Emission Computed Tomography [SPECT]) und der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) unterschieden werden. Die SPECT basiert auf der direkten Emission von Gammastrahlen durch das injizierte Radionuklid und der anschließenden Detektion ebenjener Strahlen mittels einer Gammakamera.⁷⁶ Bei der PET emittiert der Tracer Positronen, die bei Kontakt mit einem Elektron zu zwei Photonen zerfallen, die in fast exakt entgegengesetzte Richtungen strahlen. Über das Auftreffen dieser beiden Photonen an sich gegenüberliegenden Koinzidenzdetektoren kann auf den Entstehungsort der sogenannten Vernichtungsstrahlung geschlossen werden.⁷⁷

Es gibt eine Vielzahl unterschiedlicher Tracer mit jeweils individuellen Vor- und Nachteilen. Bei der Positronen-Emissions-Tomographie kommt zumeist Rubidium-82-Chlorid (⁸²Rb) zum Einsatz, während bei der SPECT oft Komplexe des metastabilen Technetium Isotops ^{99m}Tc (^{99m}TcSestamibi oder ^{99m}Tc-Tetrofosmin) genutzt werden.⁷⁸

Praktisch erfolgt für die Untersuchung zunächst eine Belastung. Diese kann wie beim Belastungs-EKG und der Stress-Echokardiographie entweder ergometrisch oder pharmakologisch erfolgen, sodass hier die gleichen Kontraindikationen gelten. Kurz vor Erreichen der maximalen Belastung wird ein Radionuklid injiziert und dessen Verteilung anschließend in der Szintigraphie farblich kodiert dargestellt. Nach einer mehrstündigen Ruhepause folgt die vergleichende Ruheaufnahme.¹

Die registrierten Bilder können im Anschluss als Schnittbilder oder dreidimensional statisch und dynamisch betrachtet werden, sodass neben der verminderten Tracer-Aufnahme auch Wandbewegungsstörungen detektiert werden können.⁷⁹ Die Zuordnung ischämischer Areale zu einem Segment erfolgt analog zur Echokardiographie nach dem 17-Segment-Modell.⁸⁰

Sensitivität und Spezifität der Myokardszintigraphie liegen mit 87 % bzw. 64 % etwa im Bereich der Stressechokardiographie.⁸¹ Das Verfahren ist jedoch im Gegensatz zur Stressechokardiographie mit einer gewissen Strahlenbelastung verbunden.⁴² International betrachtet stellt die Myokardszintigraphie das am häufigsten eingesetzte nichtinvasive Verfahren in der KHK-Diagnostik dar.⁸²

2.4.6. Kardio-MRT

Zunehmend an Bedeutung gewinnt auch die Magnetresonanztomographie (MRT). Das Prinzip ähnelt dem der Myokardszintigraphie. Der Vorteil des Kardio-MRTs liegt dabei aber in einer höheren Ortsauflösung und fehlenden Strahlenbelastung.⁸³ Das Kardio-MRT ist zudem in der Lage, neben Perfusion und Ischämie auch Ödeme, Fibrosen oder Klappenvitien darzustellen.⁸⁴ Damit ist es die einzige Untersuchung, die auch Aussagen zu Gewebsveränderungen des Myokards erlaubt.⁸⁵

Die Belastung erfolgt analog zu den anderen nichtinvasiven Untersuchungen wahlweise ergometrisch oder pharmakologisch.⁸³ Für die Ergometrie stehen spezielle MRT-fähige Fahrradergometer zur Verfügung, die eine Belastung unter laufender Bildgebung ermöglichen. Die pharmakologische Belastung erfolgt in den meisten Fällen mittels kontinuierlicher Adenosin-Infusion.⁸⁶ Zur Darstellung der Perfusion wird am Ende der Belastung ein Gadolinium-haltiges Kontrastmittel injiziert.⁸⁶ Die Auswertung der Bilder erfolgt dann über einen Vergleich der Ruhe- und Belastungsaufnahmen in Schnittbildern und Bildschleifen.⁸⁷

Das Kardio-MRT weist im Vergleich zur Echokardiographie eine höhere Reproduzierbarkeit auf.⁸⁸ Die Sensitivität zur Detektion funktionell signifikanter Koronarstenosen liegt laut einer Metaanalyse bei 89 %, die Spezifität bei 87 %.³⁰

2.4.7. Koronar-CT

Durch den rasanten technischen Fortschritt ist die Computertomographie (CT) als Untersuchung zum KHK-Ausschluss im letzten Jahrzehnt immer stärker in den Fokus des Interesses gerückt.⁸⁹ Während es zunächst vor allem für Kalkscore-Messungen herangezogen wurde, entwickelte es sich in den letzten Jahren in Form der CT-Koronarangiographie zu einem festen Bestandteil der nichtinvasiven KHK-Diagnostik. Anfang 2024 wurde die Untersuchung in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen aufgenommen.⁹⁰

Beim Koronar-CT werden ähnlich einer invasiven Koronarangiographie die Koronargefäße mittels Kontrastmittel dargestellt.⁹¹ Zur Vermeidung von Bewegungsartefakten wird eine Herzfrequenz von < 65 Schlägen pro Minute angestrebt, die bei Bedarf mit Betablockern herbeigeführt werden kann.⁹² Die notwendige Strahlendosis kann durch den Einsatz von prospektiv EKG-getriggerten CT-Geräten beträchtlich reduziert werden.⁹³

Die Sensitivität zur Erkennung bzw. zum Ausschluss funktionell signifikanter Stenosen liegt bei 93 %, die Spezifität bei 53 %. Der hieraus resultierende hohe negativ prädiktive Wert führt dazu, dass das Koronar-CT insbesondere zum Ausschluss einer KHK bei negativem CT-Befund geeignet ist.³⁰

2.4.8. Invasive Koronarangiographie

Die invasive Koronarangiographie dient der Darstellung von Koronargefäßen durch direkte Injektion ein Röntgen-Kontrastmittels. Sie ermöglicht es, Koronarstenosen darzustellen, ihre funktionelle Bedeutung zu beurteilen und Interventionsmöglichkeiten zu evaluieren. Bei Vorliegen einer funktionell signifikanten Koronarstenose kann eine perkutane Koronarintervention (percutaneous coronary intervention [PCI]) angeschlossen werden.⁹⁴

Vor der Untersuchung sind im Rahmen der Anamnese die aktuelle Medikation und relevante Vorerkrankungen zu erfragen. Während es bei Koronarangiographien im Rahmen des ACS keine nennenswerten Kontraindikationen gibt, gelten für die diagnostische Koronarangiographie eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz, Schilddrüsenüberfunktion, Gerinnungsstörungen und Kontrastmittel-Allergien als wichtigste Kontraindikationen.⁹⁵ Ein aktuelles Ruhe-EKG und eine Echokardiographie sollten vor der Untersuchung vorliegen und die Indikation durch den durchführenden Arzt nochmals überprüft werden.⁹⁵

Die Beurteilung von Koronarstenosen erfolgt in aller Regel visuell. Computergestützte quantitative Messmethoden haben sich in der klinischen Praxis nicht durchgesetzt. Für eine

sinnvolle automatisierte Messung wären höhere Bildwiederholungsraten und eine höhere Ortsauflösung nötig. Beides ginge mit einer erhöhten Strahlenbelastung einher.⁹⁶

Zur näheren Beschreibung einer Stenose existieren mehrere Scoring-Systeme und Einteilungen. Zu den wichtigsten zählen der SYNTAX-Score für die Komplexität von Koronarstenosen und der Medina-Score für die Beschreibung von Bifurkationsstenosen.^{97,98}

Mittels intravaskulären Ultraschalls (IVUS) oder optischer Kohärenztomographie (OCT) kann die Morphologie atherosklerotischer Plaques während der Koronarangiographie detailliert beurteilt werden und die Entscheidung zur Koronarintervention unterstützt werden.⁹⁹

Viele Jahrzehnte galt der im Rahmen der invasiven Koronarangiographie visuell abgeschätzte Stenosegrad als Goldstandard zur Evaluation nichtinvasiver Verfahren.³⁵ Dabei gilt das Vorliegen einer KHK als bewiesen, wenn ein größeres Koronargefäß zu einem bestimmten Prozentsatz stenosiert ist. Ein häufig gewählter Grenzwert ist dabei eine Lumenreduktion um 50 %. Aber auch 60 %, 70 % oder 75 % werden in Studien als Grenzwert genutzt.³⁵ Untersucherabhängig kann diese Methode zu deutlichen Schwankungen führen.¹⁰⁰ In einer Studie mit vier in der Befundung von Koronarangiographien erfahrenen Ärzten bestand je nach Lage der Stenose in 15-55 % aller Fälle Uneinigkeit über die Signifikanz der Stenose.¹⁰¹

Die Beurteilung einer Stenose allein auf der Basis ihres Durchmessers ignoriert zudem wichtige Faktoren wie die Länge der Stenose oder den Widerstand in der nachgeschalteten Mikrozirkulation, die den Druckabfall über einer Stenose ebenfalls beeinflussen.⁹⁶ Bei grenzwertigen Befunden sollte daher die Messung der Fraktionellen Flussreserve (FFR) zum Einsatz kommen.¹⁰² Nach Induktion einer Hyperämie mit Adenosin oder anderen Vasodilatoren erfolgt hierbei eine Druckmessung vor und hinter der Stenose.¹⁰³ Der Druckabfall wird anschließend als Quotient aus post- und prästenotischem Druck angegeben. Stenosen mit einer Fraktionellen Flussreserve von $\leq 0,80$ werden gemeinhin als funktionell signifikant betrachtet und gelten als Cut-off Wert in der Entscheidung zur Revaskularisation.¹⁰⁴

In einer umfangreichen Metaanalyse von Knuuti et al. aus dem Jahr 2018 lagen Sensitivität und Spezifität der Invasiven Koronarangiographie mit anatomischer Definition der Stenosen bei gerade einmal 68 % bzw. 73 %. Als Referenzstandard galt in diesem Fall die funktionelle Stenose-Beurteilung mittels FFR.³⁰

Nichtinvasive funktionelle Verfahren scheinen außerdem besser abzuschneiden, wenn sie an einem ebenfalls funktionellen Referenzstandard wie der fraktionellen Flussreserve gemessen werden. In der genannten Metaanalyse von Knuuti lag die Spezifität für SPECT und Stress-MRT um 13 % bzw. 7 % höher, wenn funktionell bedeutsame Stenosen als Referenzstandard dienten.³⁰ Aufgrund der mangelhaften Datenlage konnten die Autoren einen solchen Vergleich

für die Stress-Echokardiographie und das Belastungs-EKG in ihrer Metaanalyse nicht aufstellen. Denn die in die Metaanalysen eingeschlossenen Studien nutzten bislang ausnahmslos den in der Koronarangiographie ermittelten Stenosegrad als (anatomischen) Referenzstandard.³⁵

2.5. Fragestellungen und Ziele der Arbeit

In Kapitel 2.4.2 wurde dargelegt, dass Sensitivität und Spezifität essenzielle Bestandteile der Auswahl geeigneter Verfahren zur KHK-Diagnostik sind. Aus diesen beiden Werten ergeben sich die Bereiche der Vortestwahrscheinlichkeit, in denen ein Verfahren zur Bestätigung oder zum Ausschluss einer KHK eingesetzt werden kann.

Bisherige Studien zur Sensitivität und Spezifität des Belastungs-EKGs orientierten sich allein an anatomischen Referenzstandards.³⁵ Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, die Sensitivität und Spezifität des Belastungs-EKGs anhand eines funktionellen Referenzstandards zu ermitteln. Es wurde dabei angenommen, dass ein funktioneller Referenzstandard durch die Konzentration auf klinisch relevante Stenosen zu einer höheren Übereinstimmung mit den Ergebnissen des Belastungs-EKGs führt.

Ein zweiter Faktor, der die Sensitivität und Spezifität des Belastungs-EKGs bekanntermaßen beeinflusst, ist das Ausmaß der körperlichen Ausbelastung am Ende der Ergometrie.⁵⁷ Bislang gelten 85 % der maximalen altersentsprechenden Herzfrequenz als Zeichen für eine suffiziente Ausbelastung. An der Nutzung der Herzfrequenz als alleiniges Ausbelastungskriterium gibt es jedoch Zweifel.³⁶

Die erbrachte Leistung wurde bereits als zusätzliches Kriterium vorgeschlagen.⁶⁰ Bisher fehlt es diesem Vorschlag jedoch an zugrundeliegender Evidenz. Daher sollte in dieser Arbeit untersucht werden, ob die erbrachte Leistung einen Einfluss auf die Sensitivität und Spezifität des Belastungs-EKGs hat. Es wurde angenommen, dass es durch Hinzunahme der Leistung als weiteres Ausbelastungskriterium insgesamt zu einer höheren Ausbelastung kommt, was sich positiv auf die Sensitivität und Spezifität des Belastungs-EKGs auswirken könnte.

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie. Die Erhebung der Daten erfolgte im Einklang mit den Vorgaben zu retrospektiven Forschungsprojekten (Forschung am Menschen) im Rahmen von human- oder zahnmedizinischen Doktorarbeiten der Medizinischen Fakultät an der Universität zu Köln. Alle Daten wurden vor der Erhebung pseudonymisiert. Ein Votum der Ethikkommission war daher nicht erforderlich.

3.2. Studienkollektiv

3.2.1. Patientenauswahl

Für diese Arbeit wurden 147 Patienten retrospektiv aus dem Praxisverwaltungssystem einer kardiologischen Gemeinschaftspraxis ausgewählt. Da das Vorliegen eines Koronarangiographie-Befundes eine zwingende Voraussetzung zur Ermittlung von Sensitivität und Spezifität war, wurden zunächst retrograd ab dem Zeitpunkt der Datenerhebung im Februar 2022 alle Patienten, bei denen eine invasive Koronarangiographie durchgeführt wurde, auf den Einschluss in die Studie überprüft. Um fehlende Fälle im digitalen Register auszuschließen, erfolgte ein Abgleich mit der analogen Dokumentation im genannten Zeitraum. Im nächsten Schritt wurden alle eingeschlossenen Patienten auf mögliche Ausschlusskriterien überprüft. Als Zielgröße für die finale Studienpopulation wurden in Anlehnung an die mediane Studiengröße der Metaanalyse von Knuuti et al. 150 Patienten formuliert.³⁰ Zum Erreichen dieser Studiengröße wurde das Register bis einschließlich August 2016 analysiert. Dieser Zeitraum umfasste insgesamt 594 invasive Koronarangiographien. Ausgeschlossen wurden aus denen in Kapitel 3.2.2 und 3.2.3 genannten Gründen zunächst 444 Patienten. Nach abgeschlossener Datenerhebung wurden zusätzlich noch alle Patienten mit Digitalis-Medikation (n=3) ausgeschlossen, sodass die finale Studienpopulation aus 147 Patienten bestand, die in eine Gruppe mit bzw. ohne Interventionsbedarf eingeteilt wurden. Bei 48 Patienten (32,7 %) erfolgte eine Koronarintervention in Form von Stents oder Bypass-Chirurgie. Bei den restlichen 99 Patienten (67,3 %) lagen keine interventionsbedürftigen Stenosen vor.

3.2.2. Einschlusskriterien

- Durchführung einer invasiven Koronarangiographie zwischen August 2016 und Februar 2022
- Vorliegen eines Belastungs-EKGs im Abstand von ≤ 90 Tagen zur invasiven Koronarangiographie
- Vorliegen eines vollständig ausgefüllten Anamnesebogens

3.2.3. Ausschlusskriterien

- Zum Zeitpunkt der Koronarangiographie bereits bekannte KHK
- Zustand nach perkutaner Koronarintervention oder Bypass-Operation
- Zustand nach stattgehabtem Myokardinfarkt
- Vollständiger oder inkompletter Linksschenkelblock im Ruhe-EKG
- ST-Streckensenkung im Ruhe-EKG
- Einnahme von Digitalis zum Zeitpunkt der Untersuchung

Der vollständige Prozess der Patientenauswahl und die Verteilung der einzelnen Ausschlusskriterien ist in Abbildung 6 dargestellt.

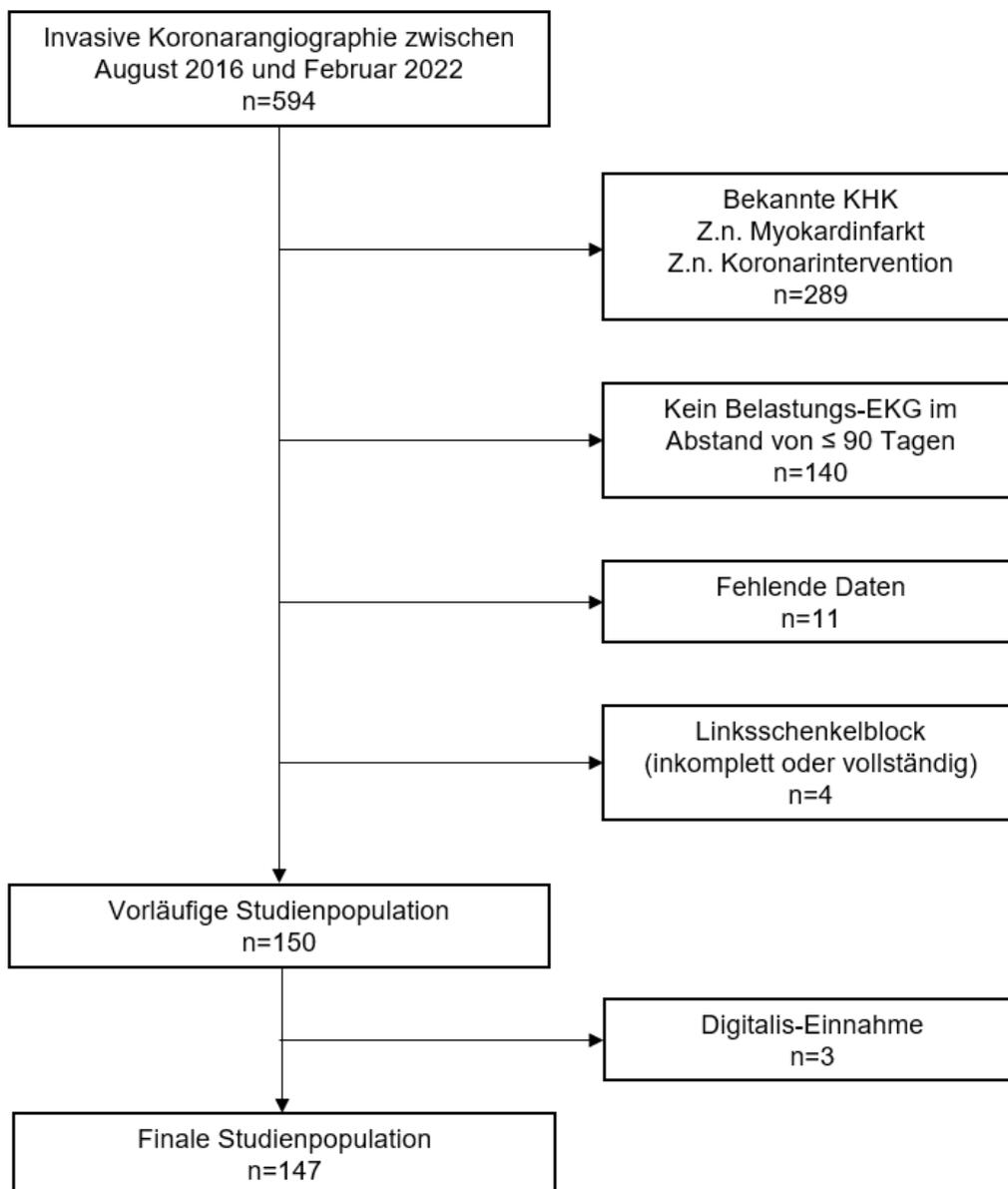


Abbildung 6: Flussdiagramm der Studienpopulation
EKG = Elektrokardiogramm, KHK = Koronare Herzkrankheit

3.2.4. Datenerhebung

Folgende Daten wurden aus dem digitalen Praxisverwaltungssystem und den Anamnesebögen extrahiert:

- Alter
- Geschlecht
- Größe
- Gewicht

Aus Größe und Gewicht wurde der Body Mass Index (BMI) wie folgt berechnet¹⁰⁵:

$$\mathbf{BMI \text{ (kg/m}^2\text{)} = \text{Gewicht (kg)} / [\text{Größe (m)} \times \text{Größe (m)}]}$$

Zur Berechnung ergometrischer Zielwerte wurde aus Größe und Gewicht der Patienten die Körperoberfläche (KOF) der Patienten nach der Formel von Du Bois berechnet¹⁰⁶ :

$$\mathbf{Körperoberfläche \text{ (m}^2\text{)} = 0,007184 \times \text{Größe (cm)}^{0,725} \times \text{Gewicht (kg)}^{0,425}}$$

Des Weiteren wurde folgende Parameter erhoben:

- Aktuelle Medikation
- Nikotinabusus (aktuell oder in der Anamnese)
- Familienanamnese für kardiovaskuläre Ereignisse
- Vorliegen von typischer oder atypischer Angina pectoris in der aktuellen Anamnese
- Vorliegen von Dyspnoe in der aktuellen Anamnese

- Vorerkrankungen
 - Hypercholesterinämie
 - Diabetes mellitus
 - Arterielle Hypertonie

- Zeitpunkt der Ergometrie
- Zeitpunkt der invasiven Koronarangiographie

3.2.5. Darstellung des Studienkollektivs

Von den 147 eingeschlossenen Patienten waren 61 weiblich (41,5 %). Das Durchschnittsalter lag bei $67,2 \pm 10,0$ Jahren. Der jüngste Patient war 42 Jahre alt und der älteste Patient 85 Jahre alt. Der BMI betrug im Mittel $28,6 \pm 5,1$ kg/m². Der niedrigste BMI lag bei 19,1 kg/m², der höchste bei 53,4 kg/m². Der BMI war mit 28,7 zu 28,4 % ($p=0,738$) in beiden Gruppen vergleichbar.

Der Altersdurchschnitt unterschied sich zwischen den beiden Gruppen mit 67,2 zu 67,3 Jahren ($p=0,946$) nicht signifikant. Unter den Patienten mit Interventionsbedarf befanden sich signifikant weniger Frauen als unter den Patienten ohne Interventionsbedarf. Sie machten 47,5 % der Patienten ohne Interventionsbedarf, aber nur 29,2 % der Patienten mit Interventionsbedarf aus ($p=0,035$).

Die Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Koronaren Herzkrankheit gemäß der ESC-Leitlinien betrug im Mittel $22,9 \pm 12,9$ %. Die niedrigste VTW lag bei 2 %, die höchste VTW bei 52 %. 45 Patienten (30,6%) hatten eine Vortestwahrscheinlichkeit von weniger als 15 %. Die Vortestwahrscheinlichkeit lag mit 28,4 % in der Gruppe mit Interventionsbedarf um 7,8 % höher als in der Gruppe ohne Interventionsbedarf mit 20,6 % ($p=0,003$).

Ein aktueller Nikotinabusus fand sich bei 50 Patienten (34,0 %). Mit 33,3 % zu 35,4 % bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,897$).

Bei einem Fünftel ($n=28$; 19,0 %) der Patienten bestand ein Diabetes mellitus. Bei 27 Patienten handelte es sich um einen Typ 2 Diabetes und bei einem Patienten um einen Typ 1. Bei Patienten ohne Interventionsbedarf lag die Diabetes-Prävalenz bei 15,2 %. Bei Patienten mit Interventionsbedarf lag sie bei 27,1 % ($p=0,084$).

Eine Hyperlipidämie lag bei 68,0 % der Patienten vor. Die zwei Gruppen unterschieden sich diesbezüglich signifikant. Während 79,2 % der Patienten mit interventionsbedürftigen Stenosen eine Hyperlipidämie aufwiesen, traf dies nur auf 62,6 % der Patienten in der Vergleichsgruppe zu ($p=0,044$).

Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie lag im Gesamtkollektiv bei 76,2 %. Patienten ohne (74,7 %) und mit Interventionsbedarf (79,2 %) wiesen eine vergleichbare Prävalenz auf ($p=0,555$).

Eine positive Familienanamnese fand sich bei 28,5 % der Patienten. Auch hier unterschied sich die Gruppe mit Interventionsbedarf (33,3 %) nicht von der Gruppe ohne Interventionsbedarf (26,3 %, $p=0,374$).

Im Gesamtkollektiv bestand bei 27,2 % der Patienten anamnestisch eine typische Angina pectoris. Patienten ohne Interventionsbedarf waren mit 22,2 % seltener betroffen als Patienten mit Interventionsbedarf (37,5 %, $p=0,051$).

Eine Betablocker-Therapie bestand bei 62 Patienten (42,2 %). Am zweithäufigsten wurden Calcium-Antagonisten eingenommen. Dies traf auf 24 Patienten (16,3 %) zu. Mit ähnlicher Häufigkeit (12,2 %) fand sich bei insgesamt 18 Patienten ein kaliuretisches Diuretikum im Medikamentenplan. Nur 7 Patienten (4,8 %) erhielten ein kaliumsparendes Diuretikum. Signifikante Unterschiede fanden sich für keines der Medikamente: β -Blocker (44,4 % vs. 37,5 %, $p=0,424$), Calciumantagonisten (15,2 % vs. 18,8 %, $p=0,580$), kaliumsparende Diuretika (5,1 % vs. 4,2 %, $p=0,813$), kaliuretische Diuretika (12,1 % vs. 12,5 %, $p=0,948$).

Im Mittel betrug der Abstand vom Belastungs-EKG zur invasiven Koronarangiographie $23,8 \pm 19,4$ Tage. Der kürzeste Abstand lag bei einem Tag, der längste Abstand betrug 84 Tage. In der Gruppe ohne Interventionsbedarf betrug der mittlere Abstand $25,8 \pm 20,6$ Tage und in der Gruppe mit Interventionsbedarf $19,5 \pm 15,9$ Tage ($p=0,065$).

Tabelle 7: Patientencharakteristika

	Alle Patienten	Kein Interventionsbedarf	Interventionsbedarf	p-Wert
	n=147	n=99 (67,3%)	n=48 (32,7%)	
Alter (Jahre)	67,2 \pm 10,0	67,2 \pm 10,4	67,3 \pm 9,2	0,946 ^a
Frauen (%)	61 (41,5)	47 (47,5)	14 (29,2)	0,035^b
Body mass index (kg/m ²)	28,6 \pm 5,1	28,7 \pm 4,6	28,4 \pm 6,0	0,738 ^a
Vortestwahrscheinlichkeit (VTW)	22,9 \pm 12,9	20,6 \pm 11,6	28,4 \pm 14,0	0,003^a
VTW <15%	45 (30,6)	36 (36,4)	9 (18,8)	0,002^b
VTW >85%	0	0	0	-
Aktueller Nikotinabusus	50 (34,0)	33 (33,3)	17 (35,4)	0,897 ^b
Diabetes mellitus	28 (19,0)	15 (15,2)	13 (27,1)	0,084 ^b
Hyperlipidämie	100 (68,0)	62 (62,6)	38 (79,2)	0,044^b
Arterielle Hypertonie	112 (76,2)	74 (74,7)	38 (79,2)	0,555 ^b
Positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Ereignisse	42 (28,6)	26 (26,3)	16 (33,3)	0,374 ^b
Typische AP in der Anamnese	40 (27,2)	22 (22,2)	18 (37,5)	0,051 ^b
Einnahme folgender Medikamente				
β -Blocker	62 (42,2)	44 (44,4)	18 (37,5)	0,424 ^b
Calciumantagonisten	24 (16,3)	15 (15,2)	9 (18,8)	0,580 ^b
Kaliumsparende Diuretika	7 (4,8)	5 (5,1)	2 (4,2)	0,813 ^b
Kaliuretische Diuretika	18 (12,2)	12 (12,1)	6 (12,5)	0,948 ^b
Abstand Ergometrie/ICA (Tage)	23,8 \pm 19,4	25,8 \pm 20,6	19,5 \pm 15,9	0,065 ^a

^a Ungepaarter t-Test, ^b Pearson Chi-Quadrat (zweiseitig); AP = Angina pectoris, ICA = Invasive Koronarangiographie

3.2.6. Gruppen und Szenarien

Zur Auswertung wurden die Patienten in vier verschiedenen Szenarien jeweils in eine adäquat ausbelastete und eine unzureichend ausbelastete Gruppe unterteilt.

Im ersten Szenario wurden alle Patienten als ausbelastet gewertet, die 85 % ihrer altersentsprechenden maximalen Herzfrequenz, 75 % ihrer Soll-Leistung oder beides erreichten. Im zweiten Szenario wurden nur solche Patienten als ausbelastet gewertet, die 85 % ihrer altersentsprechenden maximalen Herzfrequenz erreichten. Im dritten Szenario galten die Patienten als ausbelastet, wenn sie 85 % ihrer altersentsprechenden maximalen Herzfrequenz und 75 % ihrer Soll-Leistung erreichten. Im vierten Szenario wurde als ausbelastet gewertet, wer 85 % seiner altersentsprechenden maximalen Herzfrequenz und 100 % seiner Soll-Leistung erreichte.

Um den Einfluss des gewählten Referenzstandards auf die Sensitivität und Spezifität der ST-Streckensenkung zu untersuchen, wurden zudem zwei verschiedene Referenzstandards miteinander verglichen. Als positiver anatomischer Referenzstandard wurde das Vorliegen einer mindestens 50-prozentigen Stenose, gemessen über die Lumenreduktion im zweidimensionalen Koronarangiographie-Bild gewertet. Als positiver funktioneller Referenzstandard galt das Vorliegen mindestens einer interventionsbedürftigen Stenose. In den Vergleich der Referenzstandards wurden nur solche Patienten einbezogen, die gemäß der klassischen Ausbelastungsschwelle von mindestens 85 % der altersentsprechenden maximalen Herzfrequenz als ausbelastet galten.

3.3. Ergometrie

3.3.1. Ablauf

Vor Beginn der Ergometrie wurden alle Patienten einer körperlichen Untersuchung zum Ausschluss von Kontraindikationen unterzogen sowie deren Anamnese erfasst. Zudem wurde im Vorfeld bei allen Patienten eine 12-Kanal Ruhe-EKG zum Ausschluss von Repolarisations- oder Rhythmusstörungen durchgeführt. Am Tag der Untersuchung nahmen die Patienten alle Medikamente regulär ein. Eine Pausierung, insbesondere von Betablockern, fand nicht statt. Die Belastungs-Untersuchungen wurden alle auf demselben drehzahlunabhängigen Fahrradergometer (ergoselect 200 Typ K, ergoline GmbH, Bitz, Deutschland) in aufrechter Sitzposition durchgeführt. Es erfolgte eine kontinuierliche 12-Kanal EKG-Ableitung, die zur ständigen Überwachung telemetrisch an den benachbarten Arztarbeitsplatz übertragen wurde. Die unmittelbare Durchführung und Betreuung erfolgte durch in der Ergometrie geschulte und erfahrene medizinische Fachangestellte.

Nach einer zweiminütigen Ruhepause und der Messung des Ausgangs-Blutdruckes wurde die Belastung typischerweise bei 50 Watt begonnen und alle zwei Minuten um 25 Watt gesteigert.

Patienten mit erwartungsgemäß niedriger maximaler Leistung begannen die Belastung bei 25 Watt.⁶²

Die Leistungsstufen des Ergometers, die Herzfrequenz und die EKG-Ableitung wurden über eine Schnittstelle automatisch in der custo diagnostic® Software (Version 5.6.8; custo med GmbH, Ottbrunn, Deutschland) erfasst. Der Blutdruck wurde zu Beginn und Ende der Untersuchung, sowie nach jeder zweiminütigen Leistungsstufe auskultatorisch mit der Methode nach Riva-Rocci am Oberarm gemessenen.

Alle Patienten wurden dazu ermuntert, sich bis zur vollständigen Erschöpfung zu belasten. Die Abbruchkriterien entsprachen den in Kapitel 2.4.3. aufgelisteten Szenarien. Zum Abschluss jeder Ergometrie wurden der Grund für den Abbruch der Untersuchung und eventuell aufgetretene Symptome (AP-Symptomatik, Dyspnoe) dokumentiert.

3.3.2. Parameter

Um eine einheitliche Beurteilung aller Belastungs-EKGs zu gewährleisten, erfolgte eine neue, manuelle Auswertung aller EKGs zum Zeitpunkt der retrospektiven Datenerhebung. Diese erfolgte in Unkenntnis des ursprünglichen Befundes durch die behandelnden Ärzte und in Unkenntnis des Befundes der invasiven Koronarangiographie. Alle Messungen wurden am Original-Datensatz in der custo diagnostic® Software durchgeführt. Hierzu wurden alle 12 Ableitungen über die gesamte Belastungs- und Nachbelastungsphase beurteilt und alle sichtbaren Senkungen mit dem digitalen Lineal der Software vermessen.

Gemessen wurde die ST-Strecke 60-80 ms nach dem J-Punkt, der als Übergang des QRS-Komplexes in die ST-Strecke definiert wurde. Bei Herzfrequenzen von > 130 Schlägen pro Minute wurde 60 ms nach dem J-Punkt gemessen und bei Herzfrequenzen von ≤ 130 Schlägen pro Minute jeweils 80 ms nach dem J-Punkt. Als signifikante ST-Streckensenkungen wurden solche, mit einem horizontalen oder deszendierenden Verlauf und mit einer Amplitude von mindestens 0,1 mV, in mindestens drei aufeinanderfolgenden Schlägen und in mindestens zwei benachbarten Ableitungen gewertet.

Insgesamt wurden die folgenden Daten aus dem Untersuchungsprotokoll der Ergometrie ermittelt bzw. erhoben:

- Vorliegen einer signifikanten ST-Streckensenkung
 - falls ja: Amplitude der ST-Streckensenkung

- Maximal erreichte Herzfrequenz

- Maximal erreichte Leistungsstufe in Watt
- Blutdruck in Ruhe
- Maximaler Blutdruck unter Belastung
- Belastungsdauer

- Auftreten einer der folgenden Rhythmusstörungen:
 - Ventrikuläre Extrasystolen
 - monomorphe ventrikuläre Extrasystolen
 - polymorphe ventrikuläre Extrasystolen
 - Couplets
 - falls ja: Anzahl der Couplets
 - Triplets
 - falls ja: Anzahl der Triplets
 - Ventrikuläre Tachykardie (VT)
 - Sonstige

- Angina pectoris unter Belastung
- Dyspnoe unter Belastung
- Abbruchgrund (AP, Dyspnoe, muskuläre Erschöpfung, Sonstiges)

Die zu erreichende Soll-Leistung auf dem Fahrradergometer wurde nach der folgenden Formel berechnet ³⁸ :

Männer:

Soll-Leistung (Watt) = 6,773 + 136,141 × KOF – 0,916 × KOF × Alter (Jahren)

Frauen:

Soll-Leistung (Watt) = 3,933 + 86,641 × KOF – 0,346 × KOF × Alter (Jahren)

Die altersbezogene maximale Herzfrequenz (HF_{max}) wurde nach der Formel von Tanaka et al. berechnet ¹⁰⁷ :

(Altersbezogene) Maximale Herzfrequenz = 208 – (0,7 × Alter [Jahren])

3.4. Invasive Koronarangiographie

3.4.1. Ablauf

Alle invasiven Koronarangiographien wurden vom selben interventionell tätigen Kardiologen durchgeführt und bewertet. Der Zugangsweg erfolgte bevorzugt über die Arteria radialis oder alternativ über die Arteria femoralis. Nach gründlicher Desinfektion und Applikation eines Lokalanästhetikums erfolgte die Punktion der Arterie unter sterilen Bedingungen in Seldinger-Technik. Über den Führungsdraht wurde die Schleuse eingebracht. Zur Vermeidung eines Gefäßverschlusses erfolgte zu Beginn der Untersuchung eine Antikoagulation mittels unfraktioniertem Heparin.

Der eingebrachte Katheter wurde unter Röntgenkontrolle retrograd über die Aorta vorgeschoben und in die Ostien der Koronargefäße eingeführt. Mittels Kontrastmittelgaben wurden die rechte und linke Koronararterie selektiv in mehreren Projektionsebenen dargestellt.

3.4.2. Auswertung

Die Auswertung der koronarangiographischen Befunde erfolgte dynamisch und in Echtzeit durch den Kardiologen während der Untersuchung. Aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Arbeit war eine Verblindung des Untersuchers in Bezug auf das Ergebnis der nichtinvasiven Diagnostik nicht möglich. In Anbetracht der Notwendigkeit zur Entscheidung über einen möglichen Interventionsbedarf wäre dies auch nicht vertretbar gewesen. Zudem müssen Untersucher vor jeder Koronarangiographie die rechtfertigende Indikation überprüfen, die oftmals durch den Ischämienachweis in der Belastungsuntersuchung zustande kommt.

Die Angabe des Stenosegrades erfolgte semiquantitativ nach dem in Tabelle 8 dargestellten Schema.⁹⁵

Tabelle 8: Beschreibung des Stenosegrades

Stenose	Beschreibung
<25 %	Wandunregelmäßigkeiten
25-49 %	geringgradige Stenose
50-74 %	mittelgradige Stenose
75-89%	hochgradige Stenose
>90 %	höchstgradige Stenose
99 %	subtotaler (funktioneller) Verschluss
100 %	kompletter Verschluss

Lag mindestens eine Stenose vor, so bewertete der Untersucher diese in Bezug auf Ihre Interventionsbedürftigkeit. Stenosen mit weniger als 50 % Lumenreduktion wurden als nicht interventionsbedürftig betrachtet. Im Falle intermediärer Befunde wurden Druckdrahtmessungen zur Bestimmung der FFR durchgeführt, um die hämodynamische Relevanz der Stenose zu bestimmen. Lag bereits ein Ischämienachweis aus der nichtinvasiven Diagnostik vor, so wurde auf die Messung der fraktionellen Flussreserve verzichtet. Stenosen von über 75 % wurden generell als interventionsbedürftig betrachtet.

3.5. Datenverarbeitung

Alle Daten wurden zunächst in einer Microsoft Excel[®] Tabelle gesammelt. Hierzu zählen die in Kapitel 3.2.4. beschriebenen Patientencharakteristika, die ergometrischen Parameter und Vitalparameter (Herzfrequenz, Blutdruck) während der Belastung, die Befundung des Belastungs-EKGs (signifikante ST-Streckensenkung), Rhythmusstörungen während der Belastung, die Abbruchgründe der Ergometrie sowie das Ergebnis der invasiven Koronarangiographie.

Im nächsten Schritt wurden alle Variablen für die statistische Auswertung mit der IBM[®] SPSS[®] Statistics (IBM Corp, Armonk, NY, USA) (Version 28.0.0.0 (190)) Software aufbereitet.

Zunächst wurden deskriptiv die Mittelwerte und Standardabweichungen der Basischarakteristika des Patientenkollektivs dargestellt. Zur Bestimmung von Sensitivität und Spezifität wurden Kreuztabellen genutzt. Die Sensitivität wurde als Anteil der Patienten mit signifikanter ST-Streckensenkung an allen Patienten mit positivem Referenzstandard errechnet. Die Spezifität wurde als Anteil der Patienten ohne signifikante ST-Streckensenkung an allen Patienten mit negativem Referenzstandard errechnet.

Kontinuierliche Variablen wurden mit Mittelwerten und einfacher Standardabweichung ermittelt. Zum Vergleich der Mittelwerte kam der ungepaarte t-Test zum Einsatz.

Kategoriale Variablen wurden in absoluten Zahlen und als prozentualer Anteil an der jeweiligen Gruppe bestimmt. Zum Gruppenvergleich wurde in diesen Fällen der Pearson Chi-Quadrat Test mit zweiseitiger Signifikanz genutzt. Als Signifikanzniveau galt ein p-Wert von $<0,05$.

4. Ergebnisse

4.1. Dauer der Belastung und Abbruchgründe

Die mittlere Belastungsdauer des Gesamtkollektivs lag bei $6,9 \pm 3,3$ Minuten und unterschied sich nicht zwischen Patienten mit und ohne Interventionsbedarf ($6,9 \pm 3,0$ vs. $6,9 \pm 3,7$ ($p=0,992$)).

Der häufigste Abbruchgrund war über alle Patienten betrachtet und in den Subgruppen die muskuläre Erschöpfung (76,2 %). Patienten ohne interventionsbedürftige Stenosen gaben signifikant häufiger eine muskuläre Erschöpfung an als Patienten mit interventionsbedürftigen Stenosen (83,8 % vs. 60,4 %, $p=0,002$).

Eine Angina Pectoris entwickelten insgesamt 18,4 % der Patienten. Unter den Patienten ohne Interventionsbedarf lag dieser Anteil bei 15,2 %. Bei Patienten mit Interventionsbedarf betrug der Anteil 25,0 % ($p=0,148$).

Dyspnoe gaben im Gesamtkollektiv 29,9 % der Patienten an. Bei Patienten ohne Interventionsbedarf lag dieser Anteil bei 33,3 % und bei Patienten mit Interventionsbedarf bei 22,9 % ($p=0,196$).

Tabelle 9: Dauer der Belastung und Abbruchgründe

	Alle Patienten (n=147)	Kein Interventions- bedarf (n=99)	Interventions- bedarf (n=48)	p-Wert
Belastungsdauer (min)	$6,9 \pm 3,3$	$6,9 \pm 3,0$	$6,9 \pm 3,7$	0,992 ^a
Abbruch wegen*...				
...Angina Pectoris	27 (18,4 %)	15 (15,2 %)	12 (25,0 %)	0,148 ^b
...muskulärer Erschöpfung	112 (76,2 %)	83 (83,8 %)	29 (60,4 %)	0,002 ^b
...Dyspnoe	44 (29,9 %)	33 (33,3 %)	11 (22,9 %)	0,196 ^b

* Mehrfachnennungen möglich

4.2. Herzfrequenz und Leistung

Die maximale Herzfrequenz unter Belastung betrug für das Gesamtkollektiv im Mittel 131,9 Schläge pro Minute. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten ohne ($130,6 \pm 25,1$) und mit Interventionsbedarf ($134,6 \pm 26,0$, $p=0,373$).

Das Gesamtkollektiv erreichte durchschnittlich $81,9 \pm 15,3$ % der altersentsprechenden maximalen Herzfrequenz. Hier zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten ohne ($81,2 \pm 15,3$) und mit Interventionsbedarf ($83,5 \pm 15,2$, $p=0,373$).

Die maximal erreichte Leistung des Gesamtkollektivs lag im Mittel bei $115,2 \pm 49,6$ Watt. Sie betrug bei Patienten ohne Interventionsbedarf $113,3 \pm 45,9$ Watt und bei Patienten mit Interventionsbedarf $119,1 \pm 56,9$ Watt ($p=0,514$). Bezogen auf das Körpergewicht wurden im Gesamtkollektiv im Mittel maximal $1,4 \pm 0,6$ Watt pro Kilogramm Körpergewicht erreicht. Patienten ohne ($1,4 \pm 0,6$) und mit Interventionsbedarf ($1,4 \pm 0,7$) unterschieden sich in dieser Hinsicht nicht voneinander ($p=0,685$).

Im Mittel erreichte das Gesamtkollektiv $79,3 \pm 26,7$ % der auf Alter, Größe, Gewicht und Geschlecht bezogenen Sollleistung. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten ohne ($79,8 \pm 25,8$) und mit Interventionsbedarf ($78,1 \pm 28,9$, $p=0,734$).

42,2 % des Gesamtkollektivs erreichen mindestens 85 % der altersentsprechenden maximalen Herzfrequenz. Bei Patienten ohne Interventionsbedarf betrug dieser Anteil 39,4 %. Bei Patienten mit Interventionsbedarf betrug der Anteil 47,9 % ($p=0,326$).

Bezogen auf das Gesamtkollektiv erreichten 57,8 % der Patienten auf dem Ergometer mindestens 75 % ihrer Sollleistung. Auch dieser Anteil unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant (59,6 % vs. 54,2 %, $p=0,532$).

Die Schwelle von 100 % ihrer Sollleistung erreichten 20,4 % aller Patienten. Der Anteil lag bei Patienten ohne Interventionsbedarf bei 20,2 % und bei Patienten mit Interventionsbedarf bei 20,8 % ($p=0,929$).

Mindestens eine der Ausbelastungsschwellen (≥ 85 % der altersentsprechenden HF_{max} oder ≥ 75 % der Sollleistung) erreichten 66,7 % des Gesamtkollektivs. Patienten ohne (67,7 %) und mit (64,6 %) unterschieden sich auch hier nicht signifikant ($p=0,709$).

Die kombinierte Ausbelastungsschwelle aus (≥ 85 % der altersentsprechenden HF_{max} und ≥ 75 % der Sollleistung) erreichten noch 33,3 % aller Patienten. Bei Patienten ohne Interventionsbedarf lag dieser Anteil bei 31,3 % und bei Patienten mit Interventionsbedarf bei 37,5 %. Auch hier bestand kein signifikanter Unterschied ($p=0,456$).

Die kombinierte Ausbelastungsschwelle mit erhöhter Solleistung (≥ 85 % der altersentsprechenden HF_{max} und ≥ 100 % der Solleistung) erreichten nur noch 15,0 % des Gesamtkollektivs. Patienten ohne (14,1 %) und mit Interventionsbedarf (16,7 %) unterschieden sich auch hier nicht signifikant ($p=0,687$).

Tabelle 10: Herzfrequenz und Leistung

	Alle Patienten (n=147)	Kein Interventionsbedarf (n=99)	Interventionsbedarf (n=48)	p-Wert
Belastungsdauer (min)	6,9 ± 3,3	6,9 ± 3,0	6,9 ± 3,7	0,992 ^a
Maximal erreichte HF (Schläge/min)	131,9 ± 25,4	130,6 ± 25,1	134,6 ± 26,0	0,373 ^a
... in % der altersentsprechenden HF_{max}	81,9 ± 15,3	81,2 ± 15,3	83,5 ± 15,2	0,393 ^a
Maximal erreichte Leistung (Watt)	115,2 ± 49,6	113,3 ± 45,9	119,1 ± 56,9	0,514 ^a
... in % des Solleistung	79,3 ± 26,7	79,8 ± 25,8	78,1 ± 28,9	0,734 ^a
... in Watt / kg Körpergewicht	1,4 ± 0,6	1,4 ± 0,6	1,4 ± 0,7	0,685 ^a
≥ 85 % der altersentsprechenden HF_{max}	62 (42,2 %)	39 (39,4 %)	23 (47,9 %)	0,326 ^b
≥ 75 % der Solleistung	85 (57,8 %)	59 (59,6 %)	26 (54,2 %)	0,532 ^b
≥ 100 % der Solleistung	30 (20,4 %)	20 (20,2 %)	10 (20,8 %)	0,929 ^b
≥ 85 % der altersentsprechenden HF_{max} oder ≥ 75 % der Solleistung	98 (66,7 %)	67 (67,7 %)	31 (64,6 %)	0,709 ^b
≥ 85 % der altersentsprechenden HF_{max} und ≥ 75 % der Solleistung	49 (33,3 %)	31 (31,3 %)	18 (37,5 %)	0,456 ^b
≥ 85 % der altersentsprechenden HF_{max} und ≥ 100 % der Solleistung	22 (15,0 %)	14 (14,1 %)	8 (16,7 %)	0,687 ^b

^at-Test für unabhängige Stichproben ^bPearson Chi-Quadrat (zweiseitig); HF = Herzfrequenz, HF_{max} = maximale Herzfrequenz

4.3. Blutdruckverhalten

Der systolische Ausgangs-Blutdruck lag im Mittel des Gesamtkollektivs bei $143,4 \pm 15,7$ mmHg. Bei Patienten ohne Interventionsbedarf betrug er im Mittel $141,5 \pm 14,5$ mmHg. Bei Patienten mit Interventionsbedarf war der systolische Ausgangs-Blutdruck mit $147,3 \pm 17,4$ mmHg gegenüber Patienten ohne Interventionsbedarf signifikant erhöht ($p=0,037$).

Der mittlere diastolische Ausgangs-Blutdruck des Gesamtkollektivs betrug $85,5 \pm 9,5$ mmHg. Die Patienten ohne und mit Interventionsbedarf unterschieden sich diesbezüglich nicht signifikant ($84,8 \pm 9,5$ vs. $86,9 \pm 9,3$, $p=0,215$).

Unter Belastung kam es zu einem Anstieg des systolischen Blutdrucks auf durchschnittlich $197,8 \pm 30,8$ mmHg. Patienten ohne Interventionsbedarf stiegen im Mittel auf $195,3 \pm 29,7$ mmHg und Patienten mit Interventionsbedarf im Mittel auf $202,7 \pm 32,5$ mmHg an. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,173$).

Der diastolische Blutdruck stieg unter Belastung auf durchschnittlich $97,3 \pm 13,9$ mmHg. Bei Patienten ohne Interventionsbedarf stieg er im Mittel auf $95,6 \pm 13,3$ mmHg, während er bei Patienten mit Interventionsbedarf auf durchschnittlich $100,1 \pm 14,8$ mmHg stieg ($p=0,093$).

Tabelle 11: Blutdruckverhalten unter Belastung

	Alle Patienten (n=143)*	Kein Interventionsbedarf (n=95)*	Interventionsbedarf (n=48)	p-Wert
Ausgangs-Blutdruck (mmHg)				
Systolisch	$143,4 \pm 15,7$	$141,5 \pm 14,5$	$147,3 \pm 17,4$	0,037^a
Diastolisch	$85,5 \pm 9,5$	$84,8 \pm 9,5$	$86,9 \pm 9,3$	0,215 ^a
Max. Blutdruck unter Belastung (mmHg)				
Systolisch	$197,8 \pm 30,8$	$195,3 \pm 29,7$	$202,7 \pm 32,5$	0,173 ^a
Diastolisch	$97,3 \pm 13,9$	$95,6 \pm 13,3$	$100,1 \pm 14,8$	0,093 ^a

*fehlende Daten zum Blutdruck für 4 von 99 Patienten ohne Interventionsbedarf

4.4. EKG-Befunde

Signifikante ST-Strecken-Senkungen traten unter der Belastung bei 22,4 % aller Patienten auf. Bei Patienten mit Interventionsbedarf traten mit 45,8 % viermal so häufig ST-Streckensenkungen auf wie bei Patienten ohne Interventionsbedarf (11,1 %, $p < 0,001$).

Mindestens ein Couplet zeigte sich im Belastungs-EKG von 9,5 % aller Patienten des Gesamtkollektivs. Patienten ohne (10,1 %) und mit (8,3 %) Interventionsbedarf waren gleichermaßen hiervon betroffen ($p = 0,732$).

Ein Triplet fand sich bei 2,0 % aller Patienten ($n = 3$). In der Gruppe ohne Interventionsbedarf betrug der Anteil 3,0 %. Unter den Patienten mit Interventionsbedarf betrug der Anteil 0,0 %. Der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,223$).

Einen Bigeminus entwickelten 8,2 % aller Patienten. Dieser Anteil unterschied nicht zwischen Patienten ohne (9,3 %) und mit (6,3 %) nicht signifikant ($p = 0,609$).

Ventrikuläre Tachykardien traten bei insgesamt 1,4 % der Patienten auf. Betroffen waren ein Patient ohne Interventionsbedarf (1,0 %) und ein Patient mit Interventionsbedarf (2,1 %). Die beiden Gruppen unterschieden sich diesbezüglich nicht signifikant ($n = 0,609$).

Tabelle 12: EKG-Befunde

	Alle Patienten ($n = 147$)	Kein Interventions- bedarf ($n = 99$)	Interventions- bedarf ($n = 48$)	p-Wert
Signifikante ST-Streckensenkung	33 (22,4 %)	11 (11,1 %)	22 (45,8 %)	$< 0,001^b$
≥ 1 Couplet	14 (9,5 %)	10 (10,1 %)	4 (8,3 %)	0,732 ^b
≥ 1 Triplet	3 (2,0 %)	3 (3,0 %)	0 (0,0 %)	0,223 ^b
Bigeminus	12 (8,2 %)	9 (9,3 %)	3 (6,3 %)	0,533 ^b
Ventrikuläre Tachykardie	2 (1,4 %)	1 (1,0 %)	1 (2,1 %)	0,609 ^b

4.5. Einfluss der Ausbelastung

Für das Gesamtkollektiv ergab sich aus der Zahl der Patienten mit Interventionsbedarf und ST-Streckensenkung (n=22) und allen Patienten mit Interventionsbedarf (n=48) eine Sensitivität in Höhe von 45,8 %. Aus den Patienten ohne Interventionsbedarf und ohne ST-Streckensenkung (n=88) und allen Patienten ohne Interventionsbedarf (n=99) ergab sich eine Spezifität in Höhe von 88,9 %.

Von Szenario 1 (geringste Ausbelastungsschwelle) zu Szenario 4 (höchste Ausbelastungsschwelle) war ein kontinuierlicher Rückgang der als ausbelastet geltenden Patienten zu verzeichnen. In Szenario 1 (85 % der HF_{max} und/ oder 75 % der Solleistung) galten 98 der 147 Patienten als ausreichend ausbelastet. Dies entsprach mit 66,7 % zwei Dritteln aller Patienten. In Szenario 2 (85 % der HF_{max}) erfüllten noch 62 Patienten das Ausbelastungskriterium. Dies entsprach 42,2 % aller Patienten. In Szenario 3 (85 % der HF_{max} und 75 % der Solleistung) erreichten 49 Patienten die Ausbelastungsschwelle. Dies entsprach mit 33,3 % einem Drittel der Patienten. Unter Anwendung der strengsten Ausbelastungskriterien in Szenario 4 (85 % der HF_{max} und 100 % der Solleistung) galten nur noch 22 Patienten als ausbelastet, was einem Anteil von 15,0 % am Gesamtkollektiv entsprach. Im Umkehrschluss stieg der Anteil nicht ausreichend ausbelasteter Patienten von Szenario 1 (33,3 %) hin zu Szenario 4 (85,0 %) stetig an. In Szenario 2 und 3 galten 57,8 % bzw. 66,6% der Patienten als unzureichend ausbelastet.

Von den 98 ausbelasteten Patienten in Szenario 1 bestand bei 31 Patienten ein Interventionsbedarf. Von diesen 31 Patienten wiesen 18 eine signifikante ST-Streckensenkung im Belastung-EKG auf. Dies entsprach einer Sensitivität zur Detektion interventionsbedürftiger Stenosen von 58,1 %. Von den im selben Szenario nicht ausbelasteten 49 Patienten wiesen 17 einen Interventionsbedarf auf. Hiervon entwickelten während der Ergometrie 4 Patienten eine ST-Streckensenkung, was einer Sensitivität von 23,5 % entsprach. Der Unterschied zwischen den ausbelasteten und nicht ausbelasteten Patienten war mit $p=0,022$ statistisch signifikant.

Von den 62 ausbelasteten Patienten in Szenario 2 bestand bei 23 Patienten ein Interventionsbedarf. Von diesen 23 Patienten wiesen 14 eine signifikante ST-Streckensenkung im Belastung-EKG auf. Dies entsprach einer Sensitivität von 58,1 %. Von den im selben Szenario nicht ausbelasteten 85 Patienten wiesen 25 einen Interventionsbedarf auf. Hiervon entwickelten 8 Patienten eine ST-Streckensenkung, was einer Sensitivität von 32,0 % entsprach. Der Unterschied zwischen den ausbelasteten und nicht ausbelasteten Patienten war mit $p=0,045$ statistisch signifikant.

Von den 49 ausbelasteten Patienten in Szenario 3 bestand bei 18 Patienten ein Interventionsbedarf. Von diesen 18 Patienten wiesen 12 eine signifikante ST-Streckensenkung im Belastung-EKG auf. Dies entsprach einer Sensitivität von 66,7 %. Von den im selben Szenario nicht ausbelasteten 98 Patienten wiesen 30 einen Interventionsbedarf auf. Hiervon entwickelten 10 Patienten eine ST-Streckensenkung, was einer Sensitivität von 33,3 % entsprach. Der Unterschied zwischen den ausbelasteten und nicht ausbelasteten Patienten war mit $p=0,025$ statistisch signifikant.

Von den 22 ausbelasteten Patienten in Szenario 4 bestand bei 8 Patienten ein Interventionsbedarf. Von diesen 8 Patienten wiesen 6 eine signifikante ST-Streckensenkung im Belastung-EKG auf. Dies entsprach einer Sensitivität von 75,0 %. Von den im selben Szenario nicht ausbelasteten 125 Patienten wiesen 40 einen Interventionsbedarf auf. Hiervon entwickelten 16 Patienten eine ST-Streckensenkung, was einer Sensitivität von 40,0 % entsprach. Der Unterschied zwischen den ausbelasteten und nicht ausbelasteten Patienten war mit $p=0,119$ statistisch nicht signifikant.

Beim Blick auf die Spezifität, ergab sich folgendes Bild: In Szenario 1 bestand bei 67 der 98 ausbelasteten Patienten kein Interventionsbedarf. Bei 56 dieser 67 Patienten war das Belastungs-EKG korrekterweise negativ, das heißt, es traten keine signifikanten ST-Streckensenkungen auf. Hieraus ergab sich eine Spezifität von 83,6 %. Im Falle der im selben Szenario nicht ausbelasteten 49 Patienten bestand bei 32 kein Interventionsbedarf. Bei keinem der 32 Patienten traten ST-Streckensenkungen auf, sodass sich eine Spezifität von 100 % ergab. Der Unterschied zwischen den ausbelasteten und nicht ausbelasteten Patienten war mit $p=0,015$ statistisch signifikant.

In Szenario 2 bestand bei 39 der 62 ausbelasteten Patienten kein Interventionsbedarf. Bei 29 dieser 39 Patienten war das Belastungs-EKG korrekterweise negativ. Hieraus ergab sich eine Spezifität von 74,4 %. Von den im selben Szenario nicht ausbelasteten, 85 Patienten bestand bei 60 kein Interventionsbedarf. Nur bei einem der 60 Patienten traten ST-Streckensenkungen auf, sodass sich eine Spezifität von 98,3 % ergab. Der Unterschied zwischen den ausbelasteten und nicht ausbelasteten Patienten war mit $p<0,001$ statistisch hoch signifikant.

In Szenario 3 bestand bei 31 der 49 ausbelasteten Patienten kein Interventionsbedarf. Bei 24 dieser 31 Patienten war das Belastungs-EKG korrekterweise negativ. Hieraus ergab sich eine Spezifität von 77,4 %. Von den im selben Szenario nicht ausbelasteten, 98 Patienten bestand bei 68 kein Interventionsbedarf. Bei 4 der 68 Patienten traten ST-Streckensenkungen auf, sodass sich eine Spezifität von 94,1 % ergab. Der Unterschied zwischen den ausbelasteten und nicht ausbelasteten Patienten war mit $p=0,014$ statistisch signifikant.

In Szenario 4 bestand bei 14 der 22 ausbelasteten Patienten kein Interventionsbedarf. Bei 11 dieser 14 Patienten war das Belastungs-EKG korrekterweise negativ. Hieraus ergab sich eine Spezifität von 78,6 %. Von den im selben Szenario nicht ausbelasteten, 125 Patienten bestand bei 85 kein Interventionsbedarf. Bei 8 der 85 Patienten traten ST-Streckensenkungen auf, sodass sich eine Spezifität von 90,6 % ergab. Der Unterschied zwischen den ausbelasteten und nicht ausbelasteten Patienten war mit $p=0,185$ statistisch nicht signifikant.

Tabelle 13: Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit vom Ausbelastungskriterium

	Alle Patienten	Ausbelastet	Nicht ausbelastet	p-Wert
Szenario 1: 85 % der HF_{max} und/oder 75 % der Solleistung				
Alle Patienten	147	98	49	-
Patienten mit Interventionsbedarf	48	31	17	-
davon mit ST-Strecken-Senkung ($\hat{=}$ Sensitivität)	22 (45,8 %)	18 (58,1 %)	4 (23,5 %)	0,022 ^a
Patienten ohne Interventionsbedarf	99	67	32	-
davon ohne ST-Strecken-Senkung ($\hat{=}$ Spezifität)	88 (88,9 %)	56 (83,6 %)	32 (100 %)	0,015 ^a
Szenario 2: 85 % der HF_{max}				
Alle Patienten	147	62	85	-
Patienten mit Interventionsbedarf	48	23	25	-
davon mit ST-Strecken-Senkung ($\hat{=}$ Sensitivität)	22 (45,8 %)	14 (60,9 %)	8 (32,0 %)	0,045 ^a
Patienten ohne Interventionsbedarf	99	39	60	-
davon ohne ST-Strecken-Senkung ($\hat{=}$ Spezifität)	88 (88,9 %)	29 (74,4 %)	59 (98,3 %)	<0,001 ^a
Szenario 3: 85 % der HF_{max} und 75 % der Solleistung				
Alle Patienten	147	49	98	-
Patienten mit Interventionsbedarf	48	18	30	-
davon mit ST-Strecken-Senkung ($\hat{=}$ Sensitivität)	22 (45,8 %)	12 (66,7 %)	10 (33,3 %)	0,025 ^a
Patienten ohne Interventionsbedarf	99	31	68	-
davon ohne ST-Strecken-Senkung ($\hat{=}$ Spezifität)	88 (88,9 %)	24 (77,4 %)	64 (94,1 %)	0,014 ^a
Szenario 4: 85 % der HF_{max} und 100 % der Solleistung				
Alle Patienten	147	22	125	-
Patienten mit Interventionsbedarf	48	8	40	-
davon mit ST-Strecken-Senkung ($\hat{=}$ Sensitivität)	22 (45,8 %)	6 (75,0 %)	16 (40,0 %)	0,119 ^b
Patienten ohne Interventionsbedarf	99	14	85	-
davon ohne ST-Strecken-Senkung ($\hat{=}$ Spezifität)	88 (88,9 %)	11 (78,6 %)	77 (90,6 %)	0,185 ^b

^a Pearson Chi-Quadrat (zweiseitig) ^b Exakter Test nach Fisher (zweiseitig); HF_{max} = maximale Herzfrequenz

Da Szenario 2 (85 % der maximalen Herzfrequenz) das etablierte Ausbelastungskriterium darstellt, diente es im Folgenden als Vergleichsstandard.

In Szenario 1 (85 % der maximalen Herzfrequenz und/ oder 75 % der Sollleistung) betrug die Sensitivität 58,1 %. Verglichen mit den 60,9 % in Szenario 2 war dies eine Reduktion um 2,8%. Der Unterschied war jedoch mit $p=0,836$ statistisch nicht signifikant.

Szenario 3 (85 % der maximalen Herzfrequenz und 75 % der Sollleistung) wies eine Sensitivität von 66,7 % auf. Im Vergleich zu Szenario 2 war dies eine Steigerung um 5,8 %. Auch dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,702$).

Für Szenario 4 (85 % der maximalen Herzfrequenz und 100 % der Sollleistung) ergab sich eine Sensitivität von 75,0 %. Gemessen am bisherigen Standard-Ausbelastungskriterium (Szenario 2) stellte dies eine Steigerung der Sensitivität um 14,1 % dar. Der Unterschied war bei kleiner Fallzahl (nur acht ausbelastete Patienten mit Interventionsbedarf) jedoch ebenfalls statistisch nicht signifikant ($p=0,676$).

Die Sensitivität stieg somit von Szenario 1 bis hin zu Szenario 4 kontinuierlich um insgesamt 16,9 % von 58,1 % auf 75,0 % an. Der Unterschied zwischen Szenario 1 und Szenario 4 war dabei mit $p=0,450$ statistisch nicht signifikant.

Die Entwicklung der Spezifität für die ausbelasteten Patienten je nach Ausbelastungsszenario ist in Tabelle 14 und Abbildung 7 dargestellt. In Szenario 1 lag die Spezifität bei 83,6 %. Damit war die Spezifität 9,2 % höher als in Szenario 2, wo sie bei 74,4 % lag. Der Unterschied war mit $p=0,132$ statistisch nicht signifikant.

In Szenario 3 betrug die Spezifität 77,4 %. Damit war sie nur 3,0 % höher als in Szenario 2. Dieser Unterschied war statistisch ebenfalls nicht signifikant ($p=0,767$).

In Szenario 4 betrug die Spezifität 78,6 %. Dies entsprach einer Steigerung im Vergleich zu Szenario 2 in Höhe von 4,2 %. Auch dieser Unterschied war mit $p=1,000$ statistisch nicht signifikant.

Tabelle 14: Sensitivität nach Ausbelastungsszenario

Szenario	Sensitivität	Unterschied zu Szenario 2	p-Wert
1	58,1 %	-2,8 %	0,836 ^a
2	60,9 %		
3	66,7 %	+5,8 %	0,702 ^a
4	75,0 %	+14,1 %	0,676 ^b

^a Pearson Chi-Quadrat (zweiseitig) ^b Exakter Test nach Fisher (zweiseitig)

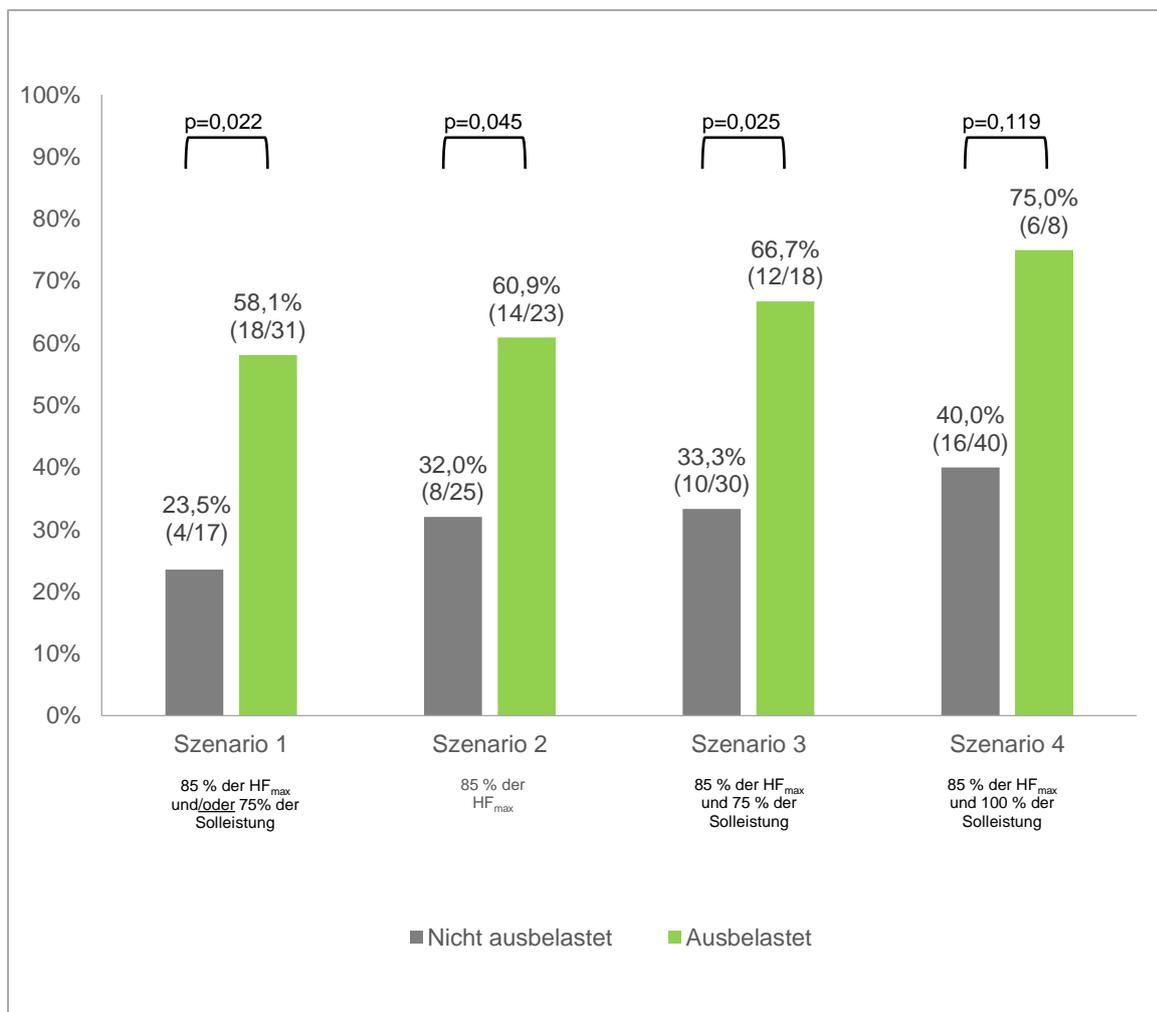


Abbildung 7: Sensitivität nach Ausbelastungsszenario

HFmax = maximale Herzfrequenz

Tabelle 15: Spezifität nach Ausbelastungsszenario

Szenario	Spezifität	Unterschied zu Szenario 2	p-Wert
1	83,6 %	9,2 %	0,132 ^a
2	74,4 %		
3	77,4 %	3,0 %	0,767 ^a
4	78,6 %	4,2 %	1,000 ^b

^a Pearson Chi-Quadrat (zweiseitig) ^b Exakter Test nach Fisher (zweiseitig)

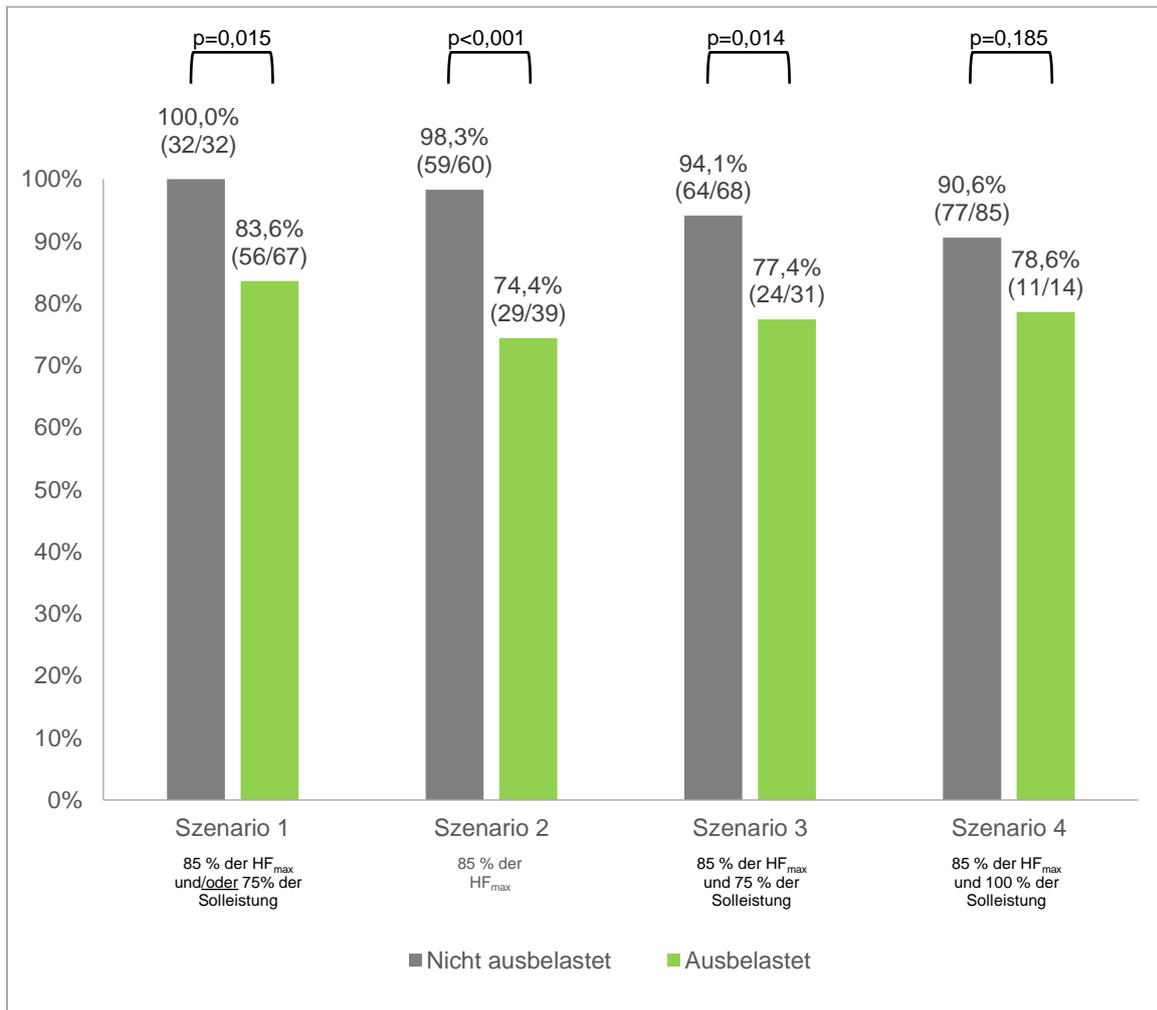


Abbildung 8: Spezifität nach Ausbelastungsszenario

HF_{max} = maximale Herzfrequenz

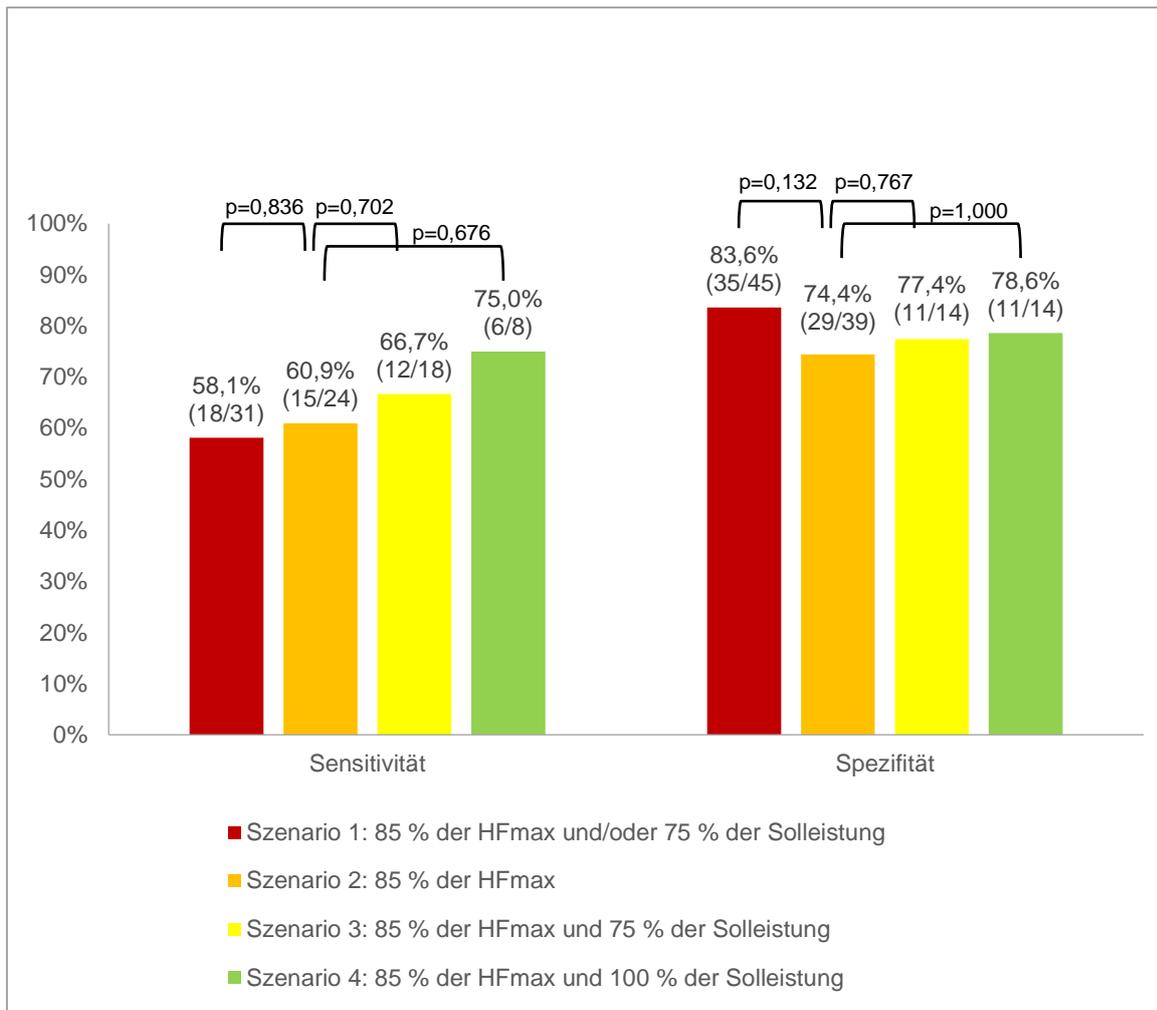


Abbildung 9: Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit von den Ausbelastungskriterien
HFmax = maximale Herzfrequenz

4.6. Einfluss des Referenzstandards

Zum Vergleich der Referenzstandards wurden nur Patienten eingeschlossen, die das klassische Ausbelastungskriterium von 85 % der maximalen Herzfrequenz erreicht hatten.

Von den 23 Patienten mit interventionsbedürftiger Stenose entwickelten 14 Patienten während oder nach der Belastung eine signifikante ST-Streckensenkung im EKG. Dies entsprach einer Sensitivität von 60,9 % zur Detektion einer interventionsbedürftigen Stenose.

Von den 39 Patienten ohne den Bedarf einer Koronarintervention entwickelten 29 keine signifikante Senkung der ST-Streckung. Die Spezifität zur korrekten Klassifizierung von Patienten ohne interventionsbedürftige Stenosen lag somit bei 74,4 %.

Eine oder mehrere mindestens 50-prozentige Koronarstenose wiesen 38 der, als ausbelastet gewerteten Patienten auf. Genau die Hälfte davon, also 19 Patienten, zeigten während oder unmittelbar nach der Ergometrie eine signifikante ST-Streckensenkung. Die Sensitivität zur Detektion mindestens 50-prozentiger Koronarstenosen lag somit im untersuchten Kollektiv bei 50,0 %.

24 Patienten wiesen keine mindestens 50-prozentige Koronarstenose auf. Hiervon wurden bei fehlender ST-Streckensenkung 19 Patienten korrekterweise als gesund klassifiziert, was einer Spezifität von 79,2 % entsprach.

Bei Zuhilfenahme des Interventionsbedarfs als Referenzstandard war somit eine 10,9 % höhere Sensitivität gegenüber dem klassischen Referenzstandard (\geq 50-prozentige Koronarstenose) zu verzeichnen. Dieser Unterschied war mit einem p-Wert in Höhe von 0,409 jedoch statistisch nicht signifikant.

Die Spezifität war bei Anwendung des klassischen Referenzstandards 4,8 % höher als bei Verwendung des Referenzstandards „Interventionsbedarf“. Auch dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,664$).

Tabelle 16: Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit vom Referenzstandard

(nur Patienten, die mind. 85 % der maximalen Herzfrequenz erreichten)

	Anzahl (%)
Patienten mit Interventionsbedarf	23
davon mit ST-Strecken-Senkung ($\hat{=}$ Sensitivität)	14 (60,9 %)
Patienten ohne Interventionsbedarf	39
davon ohne ST-Strecken-Senkung ($\hat{=}$ Spezifität)	29 (74,4 %)
Patienten mit mind. einer \geq 50-prozentigen Koronarstenose	38
davon mit ST-Strecken-Senkung ($\hat{=}$ Sensitivität)	19 (50,0 %)
Patienten ohne \geq 50-prozentige Koronarstenose	24
davon ohne ST-Strecken-Senkung ($\hat{=}$ Spezifität)	19 (79,2 %)

^a Pearson Chi-Quadrat Test (zweiseitig)

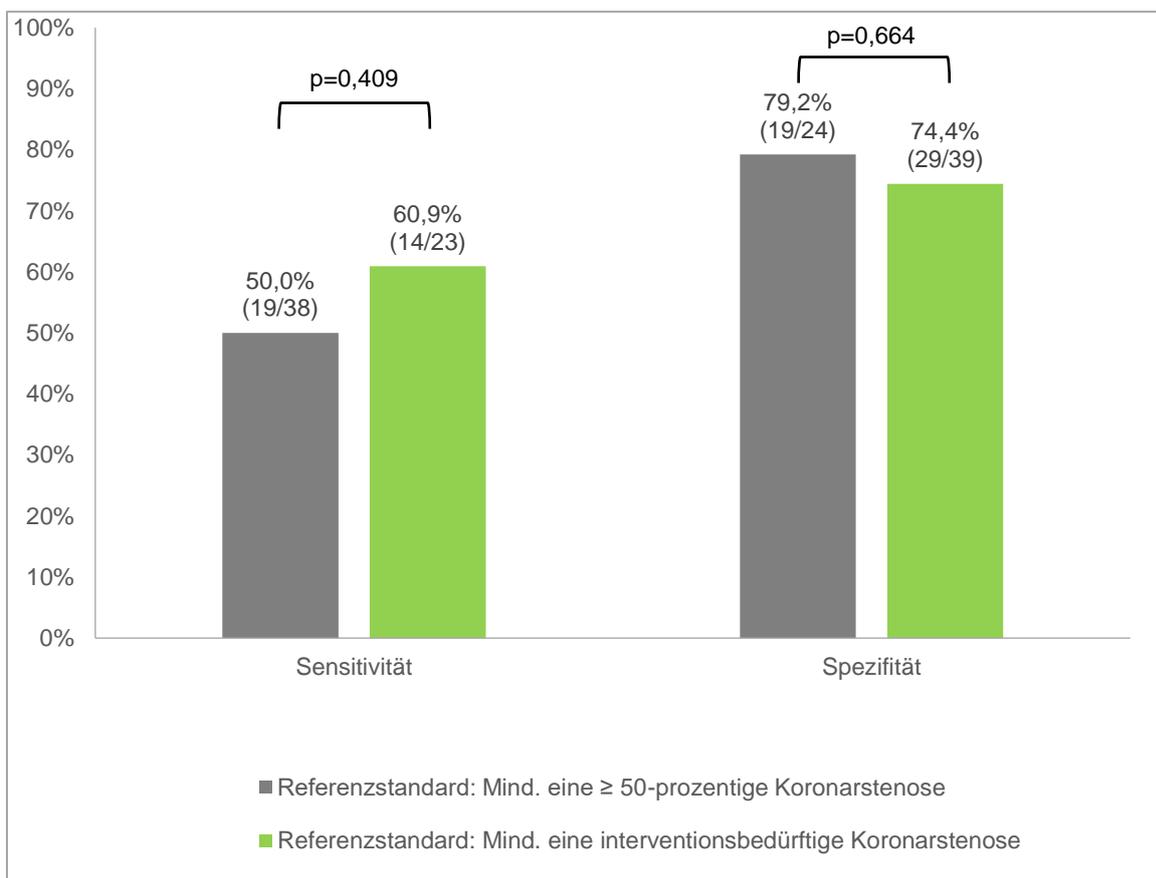


Abbildung 10: Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit vom Referenzstandard

(nur Patienten, die mind. 85 % der maximalen Herzfrequenz erreichten)

4.7. Einfluss des Geschlechts

Auch der Vergleich der Geschlechter beschränkte sich auf Patienten, die mindestens 85 % ihrer maximalen Herzfrequenz erreicht hatten.

Bei 4 der insgesamt 5 Frauen mit interventionsbedürftigen Stenosen traten signifikante ST-Streckensenkungen im EKG auf. Es ergab sich somit eine Sensitivität von 80,0 % zur Detektion interventionsbedürftiger Stenosen.

Von den 16 Frauen ohne Interventionsbedarf entwickelten 11 Frauen keine signifikante ST-Streckensenkung. Hieraus ergab sich eine Spezifität von 68,8 %.

Bei den Männern entwickelten 10 der 18 Patienten mit Interventionsbedarf eine ST-Streckensenkung. Dies entsprach einer Sensitivität in Höhe von 55,6 %.

Unter den 23 Männern ohne Interventionsbedarf gab es 18 bei denen es korrekterweise nicht zu einer ST-Streckensenkung kam. Dies ergab eine Spezifität in Höhe von 78,3 %.

Die Sensitivität der ST-Streckensenkung im Belastungs-EKG zur Detektion interventionsbedürftiger Stenosen lag bei den Frauen um 24,4 % höher als in der männlichen Vergleichsgruppe. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,253$).

Die Spezifität war bei den Frauen um 9,5 % geringer als bei den Männern. Auch dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,510$).

Tabelle 17: Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit vom Geschlecht

(nur Patienten, die mind. 85 % der maximalen Herzfrequenz erreichten)

	Anzahl (%)
Frauen mit Interventionsbedarf	5
davon mit ST-Strecken-Senkung ($\hat{=}$ Sensitivität)	4 (80,0%)
Frauen ohne Interventionsbedarf	16
davon ohne ST-Strecken-Senkung ($\hat{=}$ Spezifität)	11 (68,8%)
Männer mit Interventionsbedarf	18
davon mit ST-Strecken-Senkung ($\hat{=}$ Sensitivität)	10 (55,6%)
Männer ohne Interventionsbedarf	23
davon ohne ST-Strecken-Senkung ($\hat{=}$ Spezifität)	18 (78,3%)

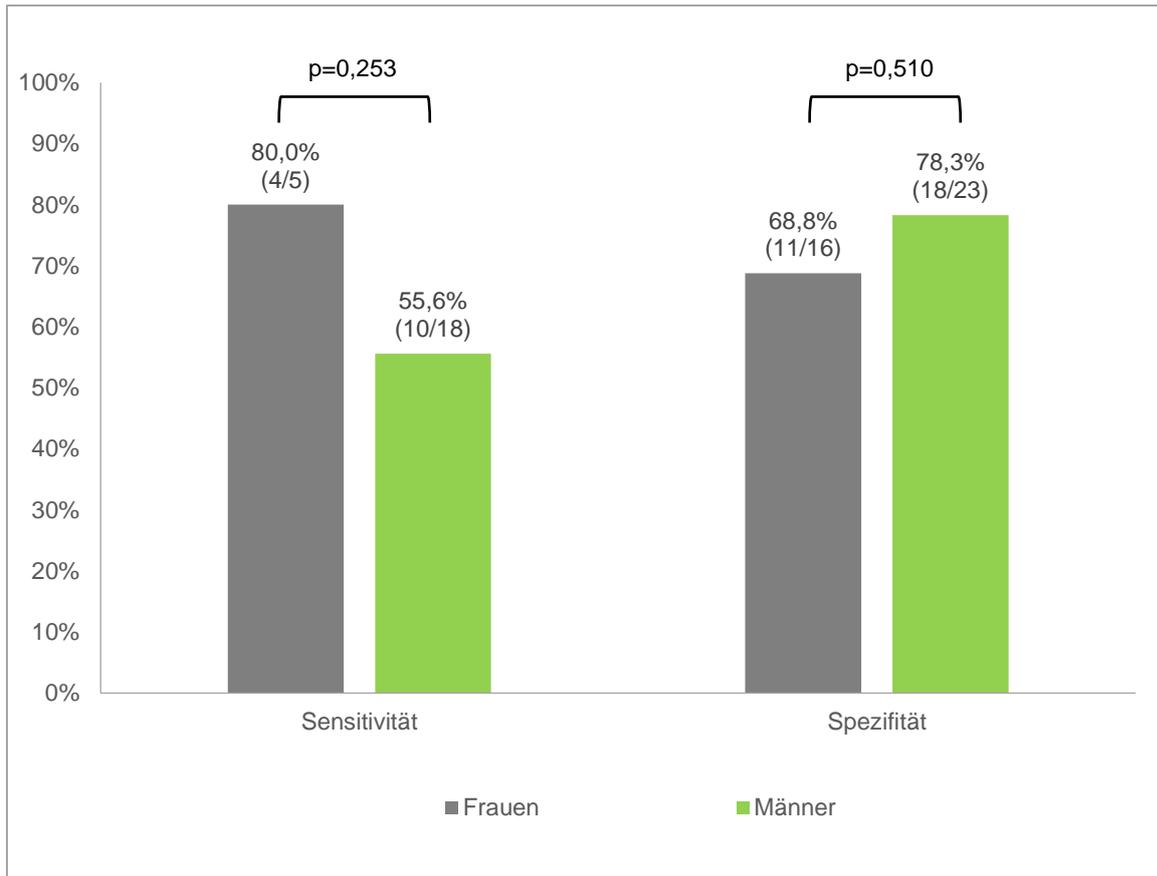


Abbildung 11: Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit vom Geschlecht
(nur Patienten, die mind. 85 % der maximalen Herzfrequenz erreichten)

5. Diskussion

In dieser Arbeit wurde der Einfluss verschiedener Ausbelastungskriterien auf die Sensitivität und Spezifität des Belastungs-EKGs untersucht. Es zeigte sich eine statistisch nicht signifikante Zunahme der Sensitivität von 60,9 % auf 66,7 % ($p=0,702$), wenn neben 85 % der altersentsprechenden maximalen Herzfrequenz auch mindestens 75 % der ergometrischen Solleistung erreicht wurden.

Zusätzlich wurden anatomische und ein funktioneller Referenzstandard zur Evaluation des Belastungs-EKGs analysiert. Im untersuchten Patientenkollektiv lag die Sensitivität des Belastungs-EKGs bei Anwendung eines anatomischen Referenzstandards (≥ 50 % Koronarstenose) bei 51,7 %. Demgegenüber stand eine Sensitivität in Höhe von 66,7 %, wenn das Belastungs-EKG an einem funktionellen Referenzstandard gemessen wurde ($p=0,302$).

5.1. Patientenkollektiv

Unser Patientenkollektiv bestand aus insgesamt 147 Patienten. Damit lag unsere Arbeit in der Größenordnung zahlreicher weiterer Studien zur Sensitivität und Spezifität des Belastungs-EKGs. Die insgesamt 13 der Metaanalyse von Knuuti et al. zugrunde gelegten Studien wiesen im Median eine Zahl von 163 Patienten auf (Range: 100-338 Patienten).³⁰

Mit einem Frauenanteil von 41,5 % lag unser Kollektiv über dem Median der genannten Arbeiten, der lediglich bei 26,4 % lag (Range: 8,3-100 %).³⁰ Interessant war in diesem Zusammenhang die höhere Sensitivität bei den insgesamt fünf ausbelasteten Frauen mit Interventionsbedarf (80,0 %), gegenüber den 18 Männern mit Interventionsbedarf, bei denen das Belastungs-EKG auf eine Sensitivität in Höhe von 55,6 % kam. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,253$). Die Spezifität war unter den ausbelasteten Frauen mit 68,8 % gegenüber 78,3 % geringer als bei den ausbelasteten Männern. Auch dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,510$). Aus der Literatur ist bekannt, dass sowohl die Sensitivität, als auch die Spezifität des Belastungs-EKGs bei Frauen im Allgemeinen geringer ausfallen als bei Männern.^{108,109} Dass die Sensitivität bei Frauen in dieser Arbeit über der Sensitivität bei Männern lag, mag durch die geringe Zahl an ausbelasteten Frauen mit Interventionsbedarf ($n=5$) bedingt sein, die die Sensitivität anfällig für starke Verzerrungen in Höhe von 20 % mit jeder einzelnen Patientin machte.

Die Vortestwahrscheinlichkeit unserer Patienten lag im Mittel bei 22,9 %. Nur 3,4 % der Patienten wiesen eine sehr niedrige Vortestwahrscheinlichkeit von < 5 % auf, während kein Patient eine VTW von mehr als 85 % aufwies. Somit lagen 96,6 % der Patienten bezogen auf die Vortestwahrscheinlichkeit in dem Bereich, in dem nichtinvasive Verfahren zur Abklärung

einer KHK grundsätzlich empfohlen werden.³ Etwa ein Viertel der Patienten (25,2 %) wies eine VTW von > 30 % auf. Dieser Schwellenwert ist insofern interessant, als dass ein Belastungs-EKG laut deutscher Leitlinie bei darüber liegender Vortestwahrscheinlichkeit nicht zur Anwendung kommen sollte, da ein zu hoher Anteil falsch negativer Befunde erwartet wird.²²

Bezogen auf die kardiovaskulären Risikofaktoren BMI, Nikotinabusus, Diabetes, Dyslipidämie und Hypertonie scheint die in unserem Kollektiv gefundene Prävalenz gut mit den vom Robert Koch Institut beschriebenen deutschen Gesundheitsdaten zu harmonisieren.² Die im Vergleich zur Literatur relativ hohen Prävalenzen für Dyslipidämie und Hypertonie lassen sich teilweise durch den direkten Zugriff auf Vital- und Laborwerte der Patienten erklären. Auf diese Weise wurden auch (noch) nicht schriftlich festgehaltene Diagnosen erfasst.¹¹⁰

5.2. Ausbelastung

Die Bedeutung der Herzfrequenz als Indikator für eine ausreichende Ausbelastung ist gut etabliert. Alle gängigen Leitlinien zur Durchführung der Ergometrie empfehlen das Erreichen von 85 % der altersentsprechenden maximalen Herzfrequenz als Kriterium für eine suffiziente Ausbelastung zu nutzen.^{31,32} An der alleinigen Nutzung der Herzfrequenz als Ausbelastungsmarker gibt es jedoch Zweifel.

Wir untersuchten daher den Einfluss der Leistung als zusätzliches Ausbelastungskriterium. Die Hinzunahme von 75 % der Solleistung als weiteres Ausbelastungskriterium steigerte die Sensitivität des Belastungs-EKGs nicht signifikant von 60,9 % auf 66,7 %. Bei Hinzunahme von 100 % der Solleistung stieg die Sensitivität sogar (ebenfalls nicht signifikant) auf 75,0 %. Die Ergebnisse können auf mögliche positive Effekte durch die Berücksichtigung der Ausbelastung hindeuten, die es in prospektiven Folgeuntersuchungen und größeren Stichproben weiter zu untersuchen gilt.

Physiologisch liegt es allerdings nahe, dass eine höhere Ergometer-Leistung die Rate demaskierter Koronarstenosen erhöht, da der myokardiale Sauerstoffbedarf mit zunehmender Herzarbeit deutlich ansteigt. Im Vergleich zum Ruhezustand kann dieser unter Belastung bis zu fünffach erhöht sein.¹¹¹ Etwa 60 % des zusätzlichen Sauerstoffbedarfs unter Belastung lassen sich allein über den Anstieg der Herzfrequenz erklären.¹¹² Die restlichen 40 % des Sauerstoffbedarfs beruhen auf der β -adrenerg vermittelten Zunahme der kardialen Kontraktilität und der Zunahme der linksventrikulären Vor- und Nachlast durch ein erhöhtes enddiastolisches Volumen und einen erhöhten systolischen Blutdruck.¹¹²

Bourque et al. untersuchten in einer Studie mit 1.056 Patienten den Zusammenhang zwischen der erbrachten Leistung und dem Vorliegen, bzw. dem Ausmaß einer myokardialen Ischämie

in der Myokardszintigraphie. Wurden während der Ergometrie mindestens 10 METs erreicht, so lag die Prävalenz kleinerer Ischämien in der Szintigraphie (5-9 % des linken Ventrikels) bei 4,7 %, wenn im Belastungs-EKG zuvor bereits eine ST-Streckensenkung aufgetreten war. Bei Patienten ohne ST-Streckensenkung während der Ergometrie fanden sich nur in 0,7 % der Fälle kleinere linksventrikuläre Ischämien in der Szintigraphie. Größere, d.h. ≥ 10 -prozentige, Ischämien des linken Ventrikels fanden sich ebenfalls bei 4,7 % der Patienten mit ST-Streckensenkung während der Ergometrie, aber bei keinem einzigen Patienten ohne ST-Streckensenkung. Von den Patienten, die weniger als 10 METs erreichten, hatten trotz fehlender ST-Streckensenkung 3,5 % ein ≥ 10 -prozentiges Ischämieareal.⁴⁷

Durch Hinzunahme von 75 % der Sollleistung als weiteres Ausbelastungskriterium reduzierte sich in dieser Arbeit jedoch auch der Anteil der ausbelasteten Patienten von 42,2 % auf 33,3 %. Bei Anwendung noch strengere Ausbelastungskriterien (85 % der maximalen Herzfrequenz und 100 % der Sollleistung) galten nur noch 15,0 % der Patienten als ausbelastet. Dabei müssen die jeweiligen Gründe für das Verfehlen der Ausbelastungskriterien berücksichtigt werden. Liegt es an muskulärer Erschöpfung, mangelnder Motivation, Zeitdauer oder anderer Ursachen, die sich durch spezifische Schulungen des durchführenden Personals reduzieren lassen? Denn Patienten, die die Ausbelastungskriterien nicht erreichen, müssen einer alternativen Diagnostik unterzogen werden. Das mag zu erheblichen Folgekosten führen und ist für Patienten und Behandler oftmals unbefriedigend. Eine Subanalyse der PROMISE Studie in Bezug auf nicht aussagekräftigen Ergebnissen von nichtinvasiver Diagnostik ermittelte eine über alle Verfahren gemittelte Häufigkeit von 8 %. Für das Belastungs-EKG lag die Häufigkeit bei 24 %, wobei in der Studie nur ein Drittel dieser Fälle durch eine unzureichende maximale Herzfrequenz begründet lag.¹¹³

Um die Anzahl nicht aussagekräftiger Belastungs-EKGs zu reduzieren, wäre es vermutlich sinnvoll, nur solche Patienten für die Ergometrie auszuwählen, die auch tatsächlich ausbelastet werden können. Durch eine Vorauswahl, in der gebrechliche Patienten und Patienten mit niedriger Belastbarkeit im Alltag von vornherein anderen Verfahren zugeführt würden, könnte der Anteil aussagekräftiger Belastungs-EKGs vermutlich deutlich erhöht werden.

5.3. Referenzstandard

Der zweite Schwerpunkt unserer Analyse war der Vergleich des am häufigsten verwendeten anatomischen Referenzstandards (≥ 50 -prozentige Koronarstenose) mit einem funktionellen Referenzstandard (interventionsbedürftige Stenose). Hier konnten wir eine Sensitivität in Höhe von 66,7 % zur Detektion interventionsbedürftiger Stenosen dokumentieren. Demgegenüber stand eine Sensitivität von 51,7 % zur Detektion ≥ 50 -prozentiger Koronarstenosen. Wenngleich dieser Unterschied nicht statistisch signifikant war ($p=0,302$), kann spekuliert werden, dass die Sensitivität des Belastungs-EKGs unterschätzt wird, wenn, wie bislang üblich, lediglich der visuell geschätzte Stenosegrad als Referenzstandard dient. Der Unterschied in der Spezifität fiel geringer aus. Bei Anwendung des anatomischen Referenzstandards ermittelten wir in unserem Patientenkollektiv eine Spezifität in Höhe von 79,2 %. Die Anwendung des funktionellen Referenzstandards ergab eine Spezifität in Höhe von 74,4 %. Dieser Unterschied blieb ebenfalls ohne statistische Signifikanz ($p=0,664$).

Auch Knuuti et. al kamen in einer Metaanalyse aus dem Jahr 2018 zu dem Schluss, dass funktionelle Untersuchungsverfahren teilweise eine höhere diagnostische Aussagekraft aufweisen, wenn die fraktionelle Flussreserve, anstelle der konventionellen Koronarangiographie als Referenzstandard dient. Für die SPECT ermittelten die Autoren eine durchschnittliche Sensitivität und Spezifität in Höhe von 87 % bzw. 70 % bei Anwendung des anatomischen Referenzstandards und eine Sensitivität und Spezifität in Höhe von 73 % bzw. 83 % bei Anwendung des funktionellen Referenzstandards. Das PET-CT erreichte eine Sensitivität und Spezifität in Höhe von 90 % bzw. 85 % zur Detektion anatomisch signifikanter Stenosen und eine Sensitivität und Spezifität in Höhe von 89 % bzw. 85 % zur Detektion funktionell signifikanter Stenosen. Das Stress-MRT kam in der Metaanalyse unter Anwendung des anatomischen Referenzstandards auf eine Sensitivität und Spezifität von 90 % bzw. 80 % und unter Anwendung des funktionellen Referenzstandards auf eine Sensitivität und Spezifität von 89 % bzw. 87 %. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass sich in der Metaanalyse von Knuuti et al. eher die Spezifität verbesserte, wenn funktionell signifikante Stenosen als Referenzstandard genutzt wurden.³⁰ Dieser Effekt ließ sich in unserer Stichprobe nicht bestätigen.

Eine mögliche Erklärung für eine bessere Sensitivität des Belastungs-EKGs zur Detektion flusslimitierender Stenosen liegt in der Genese der ST-Streckensenkung. Diese ist schlussendlich das elektrophysiologische Korrelat einer lokalen Minderperfusion des Myokards und ist somit Ausdruck der funktionellen Bedeutung einer Stenose. Ob eine Stenose funktionell relevant ist, bestimmt jedoch nicht allein ihr Durchmesser. Faktoren wie die Länge, die Lage und vorhandene Kollateralkreisläufe haben einen Einfluss darauf, ob die Stenose zu

einer relevanten Minderdurchblutung führt.¹¹⁴ Nur Stenosen, die den Fluss so weit limitieren, dass sie die Koronarreserve in relevantem Ausmaß reduzieren, können im Belastungs-EKG detektiert werden. Wird die Stenose nur in Bezug auf die Reduktion des Gefäßdurchmessers betrachtet, so ist fraglich, inwieweit die sichtbare Lumenreduktion mit der Flusslimitation korreliert. In einer Studie mit über 600 Patienten aus dem Jahr 2012 wiesen nur 43 % der visuell als hochgradig eingeschätzten Stenosen einen Interventionsbedarf auf. Dieser wurde hierbei als $FFR < 0,80$ definiert.¹¹⁵ Knuti et al. stellten fest, dass die Koronarangiographie selbst nur eine Sensitivität von 68 % und eine Spezifität von 73 % zur Detektion funktionell signifikanter Stenosen hat.³⁰ Bei so ausgeprägten Diskrepanzen zwischen anatomischen Befunden und ihrer funktionellen Relevanz, liegt es nahe, dass auch die die hiervon abgeleitete Sensitivität und Spezifität des Belastungs-EKGs Schwankungen unterliegen, je nachdem welcher Referenzstandard zur Anwendung kommt. Auch wenn in dieser Arbeit kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem gewählten Referenzstandard und der Sensitivität und Spezifität des Belastungs-EKGs gemessen werden konnte, sollte der von anderen nichtinvasiven Verfahren bekannte Effekt auf für das Belastungs-EKG dringend weiter untersucht werden.

5.4. Limitationen

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Arbeit, die zwangsläufig mit bestimmten Limitationen einhergeht. So wurden etwa Betablocker, die die Interpretation des Belastungs-EKGs beeinflussen können, vor der Untersuchung nicht pausiert. 42,2 % der Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Untersuchung eine Betablocker-Therapie. Hierdurch hat sich der Anteil an Patienten, die den Zielwert von 85 % der maximalen Herzfrequenz nicht erreichten, vermutlich erhöht. Betablocker können die Sensitivität des Belastungs-EKGs in erheblichem Ausmaß reduzieren. Gauri et al. demonstrierten in einer Kohorte mit insgesamt 1282 männlichen Patienten eine Reduktion der Sensitivität von 58 % auf 44 % wenn aufgrund von β -Blockern weniger als 85 % der maximalen Herzfrequenz erreicht wurden.¹¹⁶ Da sich der Kern dieser Arbeit aber auf Patienten bezieht, die mindestens 85 % der maximalen Herzfrequenz erreicht haben, dürfte der Effekt nicht so ausgeprägt sein, wie in der angeführten Studie.

Das auffällige Belastungs-EKG wurde in dieser Arbeit allein über das Auftreten signifikanter ST-Streckensenkungen definiert, um eine Vergleichbarkeit mit existierenden Studien zu gewährleisten. In der klinischen Praxis ist die Interpretation des Belastungs-EKGs aber nicht allein auf die ST-Strecke begrenzt. AP-Beschwerden, höhergradige Rhythmusstörungen oder ein inadäquater Blutdruckabfall würden hier ebenfalls den Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit erhärten. Der Einbezug weiterer Kriterien würde vermutlich auf Kosten der Spezifität zu einer höheren Sensitivität beitragen.

Die Nutzung des Interventionsbedarfs als funktionellen Referenzstandard stellt ebenfalls eine Limitation dieser Arbeit dar. Da die fraktionelle Flussreserve nur bei grenzwertigen koronarangiographischen Befunden zum Einsatz kam, konnte sie in dieser Arbeit nur bei einigen Patienten als Referenzstandard genutzt werden. Beim überwiegenden Teil der Patienten beruhte die Einteilung der Stenosen in funktionell relevante bzw. irrelevante Stenosen auf der weniger objektivierbaren Kombination aus dem visuell beurteilten Stenosegrad und dem positiven Ischämienachweis in der nichtinvasiven Diagnostik. Zukünftige, prospektive Arbeiten sollten diese wichtige Lücke schließen, um visuelle Fehleinschätzungen des Untersuchers zu überkommen und um eine objektive Beurteilung der funktionellen Relevanz für alle Stenosen zu gewährleisten.

5.5. Einordnung

Welchen Stellenwert hat die Ergometrie also heute noch in der Primärdiagnostik der KHK? Bildgebende Verfahren, insbesondere die CT-Koronarangiographie und das Stress-MRT des Herzens gewinnen immer stärker an Bedeutung. Die CT-Koronarangiographie wurde im Januar 2024 in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen aufgenommen.⁹⁰ Das Stress-MRT ist in Deutschland zwar noch kein Teil der gesetzlichen Regelversorgung, kommt als Privat- oder Selbstzahler-Leistung aber ebenfalls immer häufiger zur Anwendung.¹¹⁷

Beide Verfahren gehen mit nicht unwesentlichen Kosten einher. Eine CT-Koronarangiographie wird nach der Gebührenordnung für Ärzte mit 482,13 € berechnet, eine Stress-MRT mit 760,51 €. ^{118,119} Die entspricht dem 8- bzw. 13-fachen eines Belastungs-EKGs, welches mit 59,66 € berechnet wird.¹¹⁸

Analysen zur Kosteneffizienz beziehen selbstverständlich nicht nur die Kosten der einzelnen Untersuchung, sondern auch Folgekosten für weiterführende Diagnostik ein. Aufgrund seiner geringeren Spezifität produziert das Belastungs-EKG typischerweise mehr Folgekosten für weitergehende Diagnostik als andere Verfahren. Dennoch bleiben diagnostische Pfade, bei denen das Belastungs-EKG an erster Stelle steht, oftmals die Günstigsten. Eduardo et al. (2017) verglichen in einem Simulationsmodell drei verschiedene Strategien zur KHK-Diagnostik. In der ersten Strategie absolvierten alle Patienten zunächst ein Belastungs-EKG, das bei auffälligem oder uneindeutigem Befund durch eine CT-Koronarangiographie und bei weiterhin auffälligem oder uneindeutigem Befund durch eine invasive Koronarangiographie ergänzt wurde. Die zweite Strategie bestand nur aus der CT-Koronarangiographie, gegebenenfalls gefolgt von der invasiven Koronarangiographie. In der dritten Strategie folgte auf ein Stress-MRT wiederum die invasive Koronarangiographie. Die erste Strategie, die initial auf das Belastungs-EKG setzte, war sowohl in Bezug auf die Kosten pro Patient, als auch in

Bezug auf die Kosten pro korrekter Diagnose die günstigste Strategie. Bei niedriger Vortestwahrscheinlichkeit lagen die Kosten bei 135 \$ pro richtige Diagnose. Für Strategie 2 und 3 lagen die Kosten bei 202 \$, bzw. 322 \$. Die Genauigkeit der Belastungs-EKG-basierten Strategie war den anderen Strategien mit 93 % (Strategie 1) zu 98 % (Strategie 2 & 3) leicht unterlegen. Dafür war die Zahl der negativen (und somit tendenziell überflüssigen) Koronarangiographien in Strategie 1 um 58,3 % geringer als in Strategie 2 und um 73,7 % geringer als in Strategie 3.¹²⁰

Ein weiterer großer Vorteil des Belastungs-EKGs ist die Tatsache, dass es über die KHK-Diagnostik hinaus wertvolle Zusatzinformationen liefert. Die körperliche Belastbarkeit ist bereits für sich genommen ein wichtiger prognostischer Marker für die kardiale Morbidität und Mortalität. Thompson et al. untersuchten in einer prospektiven Studie mit einer mittleren Beobachtungszeit von 41 Monaten den Zusammenhang zwischen der erreichten Belastungsdauer und der Rate kardialer Ereignisse (Myokardinfarkt oder Tod). Die Ereignisrate lag bei Patienten mit bekannter KHK, die das Bruce Protokoll nach weniger als sechs Minuten abbrachen, bei 20,0 %. Bei Patienten, die zwischen sechs und neun Minuten erreichten, lag die Ereignisrate bei 6,0 %. Konnten sich die Patienten länger als neun Minuten auf dem Laufband belasten, lag die Ereignisrate nur noch bei 3,8 %. Unabhängig von etwaigen Symptomen oder EKG-Veränderungen erlaubt also bereits die Belastungsdauer eine relevante Risikostratifikation des Patientenkollektivs.¹²¹ Eine weitere prospektive Studie von LaMonte et al. beschrieb den Einfluss der Ausbelastung anhand der erreichten Metabolischen Äquivalente. Anders als Thompson et al. bezog sich die Studie von LaMonte dabei nicht auf Patienten mit bekannter KHK, sondern auf Patienten mit subklinischer Atherosklerose in der Koronarkalk-Messung. In der Gruppe, die weniger als 10 MET erreichte, lag die Ereignisrate nach einer mittleren Beobachtungszeit von 3,5 Jahren bei 4,1 % pro Jahr. Die Ereignisrate bei Patienten, die mindestens 10 MET erreichten, fiel mit 1,3 % pro Jahr um mehr als zwei Drittel geringer aus.¹²²

Kraen et al. entdeckten in einer 2023 veröffentlichten Studie, dass sich die Vorhersage kardialer Ereignisse durch eine Kombination aus Myokardszintigraphie und Belastungs-EKG verbessern lassen könnte. Bei negativer Myokardszintigraphie und negativem Belastungs-EKG lag die jährliche Ereignisrate bei 1,3 %. Bei negativer Myokardszintigraphie und positivem Belastungs-EKG lag die jährliche Ereignisrate bei 3,0 % ($p=0,02$). Bei positiver Myokardszintigraphie unterschieden sich Patienten mit negativem (Ereignisrate 5,1 %) und positivem Belastungs-EKG (Ereignisrate 8,0 %) nicht signifikant voneinander ($p=0,15$).¹²³

5.6. Ausblick

Großes Potential für eine verbesserte KHK-Diagnostik mittels Ergometrie liegt in der automatisierten Auswertung des EKGs. Die bislang kommerziell verfügbaren Programme erlauben nur eine sehr eingeschränkte Interpretation von Belastungs-EKGs. Fehlinterpretationen aufgrund von Artefakten führen regelmäßig zu unlogischen und falschen Befundvorschlägen der Programme.

Erste Versuche, eine automatisierte EKG-Auswertung durchzuführen, gab es bereits Ende der 1950er Jahre. Doch erst mit der Entwicklung des Mikroprozessors Anfang der 1970er Jahre gelang es, die entwickelten Programme einer großen Zahl von klinischen Anwendern zugänglich zu machen.^{124,125} Eine automatisierte Vermessung der Zeiten und Amplituden im Ruhe- und Belastungs-EKG ist inzwischen ein nicht wegzudenkender Standard. Ein neuerer Aspekt in der digitalen Auswertung des EKGs ist hingegen die Nutzung von maschinellem Lernen (Machine Learning [ML]). Experten für Künstliche Intelligenz (KI) zufolge ist es erst mit dieser Technologie möglich, das Potential des EKGs vollständig auszuschöpfen.¹²⁶

KI-Algorithmen sind in der Lage, Muster in großen Datenmengen zu finden und das Gelernte anschließend auf neue, unbekannte Datensätze anzuwenden.¹²⁷ Während ein klassischer Computeralgorithmus die Regeln, nach denen er urteilt, zuvor von einem Programmierer beigebracht bekommt, findet die KI eigene, dem Menschen zuvor oftmals unbekannte Muster und Regeln. Dies führt zu verblüffenden Fähigkeiten der Algorithmen. So ist es möglich, aus einem Ruhe EKG sowohl das Geschlecht als auch nichtkardiale Erkrankungen wie eine Leberzirrhose mit hoher Präzision abzuleiten.¹²⁶

Die Entwicklung von Machine Learning Algorithmen zur Interpretation von Belastungs-EKGs steckt noch in den Kinderschuhen. Eine Studie aus dem Jahr 2023, die als eine der ersten diesen Versuch unternommen hat, gibt einen Einblick in die Schwierigkeiten, die dieser Prozess mit sich bringt. Von 2.194 verfügbaren Datensätzen konnten aufgrund von unzureichender Ableitungsqualität und Artefakten des EKGs gerade einmal 294 Datensätze in die Studie einfließen.¹²⁸ In der Studie wurden verschiedene ML-Algorithmen mit der Auswertung durch 17 erfahrene Kardiologen verglichen. Bei nur geringfügig und statistisch nicht signifikant geringerer Sensitivität (67,2 % vs. 73,3 %) wies die KI eine signifikant höhere Spezifität als die Referenzkardiologen auf (84,6 % vs. 32,4 %). Mit 15,4 % vs. 67,6 % produzierte der Algorithmus signifikant weniger falsch positive Ergebnisse. In Bezug auf die Kosteneffizienz von Teststrategien mit dem Belastungs-EKG als ersten Test könnte dies eine Kostenersparnis durch weniger Folgetests bei Patienten mit falsch positivem Belastungs-EKG

bedeuten. Notwendig wäre aber eigentlich vor allem eine substanzielle Verbesserung der Sensitivität, um die Zahl falsch negativer Befunde wirksam zu reduzieren.

Ein weiteres Einsatzgebiet der KI liegt in der Entwicklung Machine Learning basierter Entscheidungshilfen für die klinische Praxis. Ebenfalls aus dem Jahr 2023 stammt eine australische Arbeit, die auf Basis eines knapp 30.000 Patienten umfassenden Datensatzes ein Vorhersagemodell für das Ergebnis von Belastungs-EKGs entwickelt hat. Der Fokus lag dabei auf der Vorhersage negativer und nicht aussagekräftiger Belastungsuntersuchungen. Während selbst die Autoren den generellen Verzicht auf kardiale Diagnostik bei hoher Wahrscheinlichkeit für ein negatives Testergebnis eher zurückhaltend bewerten, stellt die Vorhersage nicht aussagekräftiger Untersuchungen einen interessanten Ansatz für die klinische Praxis dar. Bei hoher Vortestwahrscheinlichkeit für ein nicht aussagekräftiges Testergebnis könnten Behandler von vorneherein eine andere Untersuchungsmodalität wählen und damit Zeit und Kosten einsparen.¹²⁹

Ein besonders wertvoller Aspekt der KI-Anwendungen ergibt sich zudem aus der großen Skalierbarkeit und dem geringeren Personalbedarf. Die Algorithmen ermöglichen die Analyse einer Vielzahl von EKGs in kürzester Zeit ohne die Beteiligung von ärztlichem Personal. Die Aufzeichnung der kurzen 12-Kanal-EKG Sequenzen kann daher insbesondere in sozial benachteiligten Vierteln, Regionen oder Ländern durch kommunale Gesundheitshelfer (community health workers [CHW]) erfolgen. Community health workers sollen die Gesundheitsbildung, die Prävention und den Zugang zum Gesundheitssystem verbessern. Sie spielen insbesondere in Entwicklungsländern, aber auch in unterprivilegierten Wohngebieten in den USA bereits eine große Rolle.¹³⁰ Auf dem europäischen Kontinent ist das Konzept mit Ausnahme von Großbritannien bislang wenig verbreitet.¹³¹ Das Interesse am Einsatz von CHWs wird jedoch auch im Rest Europas größer. So beschloss Belgien im Jahr 2020 den Einsatz von fünfzig CHWs als Pilotprojekt in zehn ausgewählten Städten.¹³² Harmon et al. demonstrierten in einer 2022 veröffentlichten Arbeit die Machbarkeit eines Screenings auf Linksherzinsuffizienz mittels KI-analyzierter EKGs in einer afroamerikanischen Gemeinde.¹³³

Ob und inwieweit solche Ansätze auch auf das Belastungs-EKG anzuwenden sind, ist derzeit noch offen. Stetige und rasante Weiterentwicklungen auf dem Feld der Algorithmen geben jedenfalls Hoffnung, dass eine sichere Interpretation von Belastungs-EKGs durch KI in der Zukunft Wirklichkeit werden kann.

5.7. Fazit

Unabhängig von zukünftigen Algorithmen zur EKG-Analyse wird der Aspekt der Ausbelastung stets von besonderer Bedeutung für die Interpretation des Belastungs-EKGs bleiben. Da die in dieser Arbeit ermittelte Zunahme der Sensitivität bei Hinzunahme der Leistung als zweites Ausbelastungskriterium keine statistische Signifikanz erreichte, physiologisch aber gut begründbar ist, sollte dieser Effekt in größeren Kohorten überprüft werden. Dasselbe gilt für die Wahl des geeigneten Referenzstandards. Auch hier konnte bei begrenzter Größe des untersuchten Kollektivs kein statistisch signifikanter Einfluss des Referenzstandards auf die ermittelte Sensitivität und Spezifität des Belastungs-EKGs gefunden werden. Da dieser Effekt für andere nichtinvasive Verfahren bereits beschrieben wurde, sollte dieser Frage unter Verwendung einer größeren Stichprobe weiter nachgegangen werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Erdmann E. Klinische Kardiologie. 2009.
2. Robert-Koch-Institut. Gesundheit in Deutschland. 2015. p. 516.
3. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41(3): 407-77.
4. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung, 5. Auflage. Version 1. 2019.
5. Deutsche Herzstiftung e.V. Deutscher Herzbericht 2018. 2018.
6. Achenbach S, Szardien S, Zeymer U, Gielen S, Hamm CW. Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Therapie des akuten Koronarsyndroms ohne persistierende ST-Streckenhebung. *Der Kardiologe* 2012; 6(4): 283-301.
7. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2023; 44(38): 3720-826.
8. Fischer-Rasokat U, Dill T, Hamm C. Koronare Herzkrankheit. In: Arastéh K, Baenkler H-W, Bieber C, et al., eds. Duale Reihe Innere Medizin. 4., überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2018.
9. Siegenthaler Wea. Pathophysiologie der Koronaren Herzkrankheit. Klinische Pathophysiologie. 9., völlig neu bearbeitete Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2006.
10. Sary HC, Chandler AB, Glagov S, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994; 89(5): 2462-78.
11. Sary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis* 1989; 9(1 Suppl): 119-32.
12. Malakar AK, Choudhury D, Halder B, Paul P, Uddin A, Chakraborty S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *Journal of Cellular Physiology* 2019; 234(10): 16812-23.
13. Rodgers JL, Jones J, Bolleddu SI, et al. Cardiovascular Risks Associated with Gender and Aging. *J Cardiovasc Dev Dis* 2019; 6(2).
14. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: A 26-year follow-up of the Framingham population. *American Heart Journal* 1986; 111(2): 383-90.
15. Rose G. Familial Patterns in Ischaemic Heart Disease. *Br J Prev Soc Med* 1964; 18(2): 75-80.
16. Friedlander Y, Kark JD, Stein Y. Family history of myocardial infarction as an independent risk factor for coronary heart disease. *British Heart Journal* 1985; 53(4): 382-7.
17. Bachmann JM, Willis BL, Ayers CR, Khera A, Berry JD. Association between family history and coronary heart disease death across long-term follow-up in men: the Cooper Center Longitudinal Study. *Circulation* 2012; 125(25): 3092-8.
18. Otaki Y, Gransar H, Berman DS, et al. Impact of Family History of Coronary Artery Disease in Young Individuals (from the CONFIRM Registry). *The American Journal of Cardiology* 2013; 111(8): 1081-6.
19. Stiegler Hea. Hämodynamische Grundlagen. Farbkodierte Duplexsonografie. 2., vollständig überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2015.
20. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol* 1974; 33(1): 87-94.
21. Frese T, Mahlmeister J, Heitzer M, Sandholzer H. Chest pain in general practice: Frequency, management, and results of encounter. *J Family Med Prim Care* 2016; 5(1): 61-6.

22. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK, Version 6.0. 2022.
23. Bösner S, Becker A, Haasenritter J, et al. Chest pain in primary care: Epidemiology and pre-work-up probabilities. *European Journal of General Practice* 2009; 15(3): 141-6.
24. Verdon F, Herzig L, Burnand B, et al. Chest pain in daily practice: occurrence, causes and management. *Swiss Med Wkly* 2008; 138(23-24): 340-7.
25. Haasenritter J, Bösner S, Vaucher P, et al. Ruling out coronary heart disease in primary care: external validation of a clinical prediction rule. *Br J Gen Pract* 2012; 62(599): e415-21.
26. Bösner S, Haasenritter J, Becker A, et al. Ruling out coronary artery disease in primary care: development and validation of a simple prediction rule. *Cmaj* 2010; 182(12): 1295-300.
27. Breuer HWM. Nachweis myokardialer Ischämien - Noch hat das Belastungs-EKG nicht ausgedient! *Der Klinikarzt* 2005; 34(08/09): 231-9.
28. Grautoff S, Fessele K, Fandler M, Knappen N, Gotthardt P. STEMI mimics : ST elevations on ECG: alternative diagnoses to acute coronary occlusion. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2023; 118(1): 35-44.
29. Hilgers R-D, Bauer P, Scheiber V. Einführung in die Medizinische Statistik: Springer; 2003.
30. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J* 2018; 39(35): 3322-30.
31. Klingenheben T, Löllgen H, Bosch R, Trappe HJ. Manual zum Stellenwert der Ergometrie. *Der Kardiologe* 2018; 12(5): 342-55.
32. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, et al. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 128(8): 873-934.
33. Myers J, Arena R, Franklin B, et al. Recommendations for clinical exercise laboratories: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009; 119(24): 3144-61.
34. Fletcher GF, Froelicher VF, Hartley LH, Haskell WL, Pollock ML. Exercise standards. A statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1990; 82(6): 2286-322.
35. Banerjee A, Newman DR, Van den Bruel A, Heneghan C. Diagnostic accuracy of exercise stress testing for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Int J Clin Pract* 2012; 66(5): 477-92.
36. Jain M, Nkonde C, Lin BA, Walker A, Wackers FJ. 85% of maximal age-predicted heart rate is not a valid endpoint for exercise treadmill testing. *J Nucl Cardiol* 2011; 18(6): 1026-35.
37. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE, Lee KL, Califf RM, Pryor DB. Exercise Treadmill Score for Predicting Prognosis in Coronary Artery Disease. *Annals of Internal Medicine* 1987; 106(6): 793-800.
38. Wonisch M, Berent R, Klicpera M, et al. Praxisleitlinien Ergometrie. *Atemwegs- und Lungenkrankheiten* 2014; 40.
39. Desai MY, Crugnale S, Mondeau J, Helin K, Mannting F. Slow upsloping ST-segment depression during exercise: Does it really signify a positive stress test? *American Heart Journal* 2002; 143(3): 482-7.
40. Khalid U, Birnbaum Y. Clinical Significance of Upsloping ST Depression on Resting Electrocardiogram. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2016; 21(2): 202-5.
41. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation* 1989; 80(1): 87-98.
42. Löllgen H, Erdmann E, Gitt A. Ergometrie - Belastungsuntersuchungen in Klinik und Praxis: Springer Berlin, Heidelberg; 2010.
43. Cole JP, Ellestad MH. Significance of chest pain during treadmill exercise: Correlation with coronary events. *The American Journal of Cardiology* 1978; 41(2): 227-32.
44. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, et al. Prognostic importance of a clinical profile and exercise test in medically treated patients with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology* 1984; 3(3): 772-9.

45. Jetté M, Sidney K, Blümchen G. Metabolic equivalents (METs) in exercise testing, exercise prescription, and evaluation of functional capacity. *Clinical Cardiology* 1990; 13(8): 555-65.
46. Kokkinos P, Kaminsky L, Arena R, Zhang J, Myers J. New Generalized Equation for Predicting Maximal Oxygen Uptake (From the Fitness Registry and the Importance of Exercise National Database). *The American Journal of Cardiology* 2017; 120.
47. Bourque JM, Holland BH, Watson DD, Beller GA. Achieving an Exercise Workload of ≥ 10 Metabolic Equivalents Predicts a Very Low Risk of Inducible Ischemia: Does Myocardial Perfusion Imaging Have a Role? *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 54(6): 538-45.
48. Bourque JM, Charlton GT, Holland BH, Belyea CM, Watson DD, Beller GA. Prognosis in patients achieving ≥ 10 METs on exercise stress testing: Was SPECT imaging useful? *Journal of Nuclear Cardiology* 2011; 18(2): 230-7.
49. Fine NM, Pellikka PA, Scott CG, Gharacholou SM, McCully RB. Characteristics and Outcomes of Patients Who Achieve High Workload (≥ 10 Metabolic Equivalents) During Treadmill Exercise Echocardiography. *Mayo Clinic Proceedings* 2013; 88(12): 1408-19.
50. Refaat Marwan M, Gharios C, Moorthy MV, et al. Exercise-Induced Ventricular Ectopy and Cardiovascular Mortality in Asymptomatic Individuals. *Journal of the American College of Cardiology* 2021; 78(23): 2267-77.
51. Morris SN, Phillips JF, Jordan JW, McHenry PL. Incidence and significance of decreases in systolic blood pressure during graded treadmill exercise testing. *The American Journal of Cardiology* 1978; 41(2): 221-6.
52. Kligfield P, Lauer MS. Exercise Electrocardiogram Testing. *Circulation* 2006; 114(19): 2070-82.
53. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2013; 34(38): 2949-3003.
54. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *Circulation* 2012; 126(25): e354-e471.
55. Singh T, Bing R, Dweck MR, et al. Exercise Electrocardiography and Computed Tomography Coronary Angiography for Patients With Suspected Stable Angina Pectoris: A Post Hoc Analysis of the Randomized SCOT-HEART Trial. *JAMA Cardiology* 2020; 5(8): 920-8.
56. Detrano R, Gianrossi R, Froelicher V. The diagnostic accuracy of the exercise electrocardiogram: A meta-analysis of 22 years of research. *Progress in Cardiovascular Diseases* 1989; 32(3): 173-206.
57. Hlatky MA, Pryor DB, Harrell FE, Califf RM, Mark DB, Rosati RA. Factors affecting sensitivity and specificity of exercise electrocardiography: Multivariable analysis. *The American Journal of Medicine* 1984; 77(1): 64-71.
58. Cumming GR. Yield of ischaemic exercise electrocardiograms in relation to exercise intensity in a normal population. *Br Heart J* 1972; 34(9): 919-23.
59. Iskandrian AS, Heo J, Kong B, Lyons E. Effect of exercise level on the ability of thallium-201 tomographic imaging in detecting coronary artery disease: Analysis of 461 patients. *Journal of the American College of Cardiology* 1989; 14(6): 1477-86.
60. Berent R, Auer J, Berent T, Niederseer D. Ergometrie 2022 – Stellenwert in der kardiovaskulären Medizin aktueller denn je. *JATROS Kardiologie & Gefäßmedizin* 2022; 2/2022.
61. Detrano R, Salcedo E, Passalacqua M, Friis R. Exercise electrocardiographic variables: A critical appraisal. *Journal of the American College of Cardiology* 1986; 8(4): 836-47.
62. Löllgen H, Leyk D. Ergometrische Belastungsuntersuchungen in der Sportmedizin. *Dtsch Arztebl International* 2018; 115(24): 409-16.
63. Kelemen MD. Angina pectoris: evaluation in the office. *Med Clin North Am* 2006; 90(3): 391-416.

64. Klein J, Cheo S, Berman DS, Rozanski A. Pathophysiologic factors governing the variability of ischemic responses to treadmill and bicycle exercise. *Am Heart J* 1994; 128(5): 948-55.
65. Bruce RA. Methods of exercise testing: Step test, bicycle, treadmill, isometrics. *The American Journal of Cardiology* 1974; 33(6): 715-20.
66. Ren C, Zhu J, Shen T, et al. Comparison Between Treadmill and Bicycle Ergometer Exercises in Terms of Safety of Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients With Coronary Heart Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2022; 9.
67. Mewis C, Riessen R, Spyridopoulos I. Kardiologie compact. In: Mewis C, Riessen R, Spyridopoulos I, editors. 2., unveränderte Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2006.
68. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, et al. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *European Journal of Echocardiography* 2008; 9(4): 415-37.
69. Larsen R. Kardiovaskuläre Medikamente. Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016: 618-26.
70. Pellikka PA, Arruda-Olson A, Chaudhry FA, et al. Guidelines for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography in Ischemic Heart Disease: From the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2020; 33(1): 1-41.e8.
71. Kadoglou NPE, Papadopoulos CH, Papadopoulos KG, et al. Updated knowledge and practical implementations of stress echocardiography in ischemic and non-ischemic cardiac diseases: An expert consensus of the Working Group of Echocardiography of the Hellenic Society of Cardiology. *Hellenic Journal of Cardiology* 2022; 64: 30-57.
72. Hagendorff A, Helfen A, Flachskampf FA, et al. Manual zur Indikation und Durchführung spezieller echokardiographischer Anwendungen. *Der Kardiologe* 2021; 15(6): 595-641.
73. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2005; 18(12): 1440-63.
74. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2015; 28(1): 1-39.e14.
75. Senior R, Monaghan M, Becher H, Mayet J, Nihoyannopoulos P. Stress echocardiography for the diagnosis and risk stratification of patients with suspected or known coronary artery disease: a critical appraisal. Supported by the British Society of Echocardiography. *Heart* 2005; 91(4): 427-36.
76. Elser H. Leitfaden Nuklearmedizin. 2 ed: Steinkopff Heidelberg; 2003.
77. Notghi A, Low CS. Myocardial perfusion scintigraphy: past, present and future. *Br J Radiol* 2011; 84 Spec No 3(Spec Iss 3): S229-36.
78. Klein R, Celiker-Guler E, Rotstein BH, deKemp RA. PET and SPECT Tracers for Myocardial Perfusion Imaging. *Seminars in Nuclear Medicine* 2020; 50(3): 208-18.
79. Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie) Myokard-Perfusions-SPECT(-CT). 2023 (accessed 03.10.2023 2023).
80. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart. *Circulation* 2002; 105(4): 539-42.
81. Beller GA, Zaret BL. Contributions of Nuclear Cardiology to Diagnosis and Prognosis of Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation* 2000; 101(12): 1465-78.
82. Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner e.V. Unklare Scherzen in der Brust. 2019.
83. Ge Y, Deva DP, Connelly KA, Yan AT. Stress cardiac MRI in stable coronary artery disease. *Current opinion in cardiology* 2020; 35(5): 566-73.
84. Hombach V, Kelle S, Gebker R, et al. Durchführung und Befundung der kardialen Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT). *Der Kardiologe* 2015; 9(5): 337-47.
85. Vietheer JM, Hamm CW, Rolf A. Aktueller Stellenwert der Kardio-MRT in Diagnostik und Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 2021; 146(07): 461-5.

86. Kramer CM, Barkhausen J, Bucciarelli-Ducci C, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2020; 22(1): 17.
87. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, et al. Standardized image interpretation and post-processing in cardiovascular magnetic resonance - 2020 update. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2020; 22(1): 19.
88. Grothues F, Smith GC, Moon JC, et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 2002; 90(1): 29-34.
89. Gohmann RF, Sieren MM, Gutberlet M. Computer- und Magnetresonanztomographie in der Herzdiagnostik – welche Modalität ist die richtige? *Die Radiologie* 2022; 62(11): 902-11.
90. Gemeinsamer Bundesausschuss. Neue ambulante Leistung: Bildgebendes Verfahren zum Abklären von koronarer Herzkrankheit. 2024. <https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen-meldungen/1158/> (accessed 18.03.2024).
91. Neurauter E, Leschka S, Wildermuth S, et al. Use of coronary computed tomography angiography in clinical practice - single centre experience in Switzerland in light of current recommendations based on pretest probability considerations. *Swiss Med Wkly* 2019; 149: w20010.
92. Rolf A, Schmermund A, Hell M, et al. Qualitätskriterien für die Erbringung kardialer CT-Leistungen Quality criteria for the performance of cardiac computed tomography: Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie Position paper of the German Cardiac Society. *Die Kardiologie* 2023.
93. Deseive S, Pugliese F, Meave A, et al. Image quality and radiation dose of a prospectively electrocardiography-triggered high-pitch data acquisition strategy for coronary CT angiography: The multicenter, randomized PROTECTION IV study. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2015; 9(4): 278-85.
94. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet A-M, et al. ACC/AHA Guidelines for Coronary Angiography: Executive Summary and Recommendations. *Circulation* 1999; 99(17): 2345-57.
95. Nef H, Achenbach S, Birkemeyer R, et al. Manual der Arbeitsgruppe Interventionelle Kardiologie (AGIK) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK): Teil 1: „Durchführung der diagnostischen Herzkatheteruntersuchung. *Der Kardiologe* 2021; 15.
96. Anderson RD, Pepine CJ. Coronary Angiography. *Circulation* 2013; 127(17): 1760-2.
97. Medina A, Suárez de Lezo J, Pan M. A New Classification of Coronary Bifurcation Lesions. *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 2006; 59(2): 183.
98. Sianos G, Morel M-A, Kappetein AP, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention* 2005; 1(2): 219-27.
99. Nagaraja V, Kalra A, Puri R. When to use intravascular ultrasound or optical coherence tomography during percutaneous coronary intervention? *Cardiovasc Diagn Ther* 2020; 10(5): 1429-44.
100. Borren N, Maas A, Ottervanger J. Stop invasive coronary angiography as the gold standard for the diagnosis of stable angina! *Interventional Cardiology* 2015; 7: 415-8.
101. Zir LM, Miller SW, Dinsmore RE, Gilbert JP, Harthorne JW. Interobserver variability in coronary angiography. *Circulation* 1976; 53(4): 627-32.
102. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2014; 46(4): 517-92.
103. Toth GG, Johnson NP, Jeremias A, et al. Standardization of Fractional Flow Reserve Measurements. *Journal of the American College of Cardiology* 2016; 68(7): 742-53.
104. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal* 2019; 40(2): 87-165.

105. Neuhauser H, Schienkiewitz A, Rosario AS, Dortschy R, Kurth B. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). 2013; 2013.
106. Du Bois D. A Formula to Estimate the Approximate Surface Area if Height and Weight Be Known. *Clinical Calorimetry* 1916.
107. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *Journal of the American College of Cardiology* 2001; 37(1): 153-6.
108. Greulich S, Bruder O, Parker M, et al. Comparison of exercise electrocardiography and stress perfusion CMR for the detection of coronary artery disease in women. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012; 14: 36.
109. Kwok Y, Kim C, Grady D, Segal M, Redberg R. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. *Am J Cardiol* 1999; 83(5): 660-6.
110. Erbel R, Möhlenkamp S, Lehmann N, et al. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Zeichen subklinischer Atherosklerose. *Dtsch Arztebl International* 2008; 105(1-2): 1-8.
111. Tune JD, Gorman MW, Feigl EO. Matching coronary blood flow to myocardial oxygen consumption. *Journal of Applied Physiology* 2004; 97(1): 404-15.
112. Duncker DJ, Bache RJ. Regulation of Coronary Blood Flow During Exercise. *Physiological Reviews* 2008; 88(3): 1009-86.
113. Goyal A, Pagidipati N, Hill CL, et al. Clinical and Economic Implications of Inconclusive Noninvasive Test Results in Stable Patients With Suspected Coronary Artery Disease. *Circulation: Cardiovascular Imaging* 2020; 13(4): e009986.
114. Sun LJ, Wang GS, Cui M, et al. Factors influencing the functional significance in intermediate coronary stenosis. *J Geriatr Cardiol* 2015; 12(2): 107-12.
115. Park S-J, Kang S-J, Ahn J-M, et al. Visual-Functional Mismatch Between Coronary Angiography and Fractional Flow Reserve. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2012; 5(10): 1029-36.
116. Gauri AJ, Raxwal VK, Roux L, Fearon WF, Froelicher VF. Effects of chronotropic incompetence and β -blocker use on the exercise treadmill test in men. *American Heart Journal* 2001; 142(1): 136-41.
117. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Beratungsverfahrens: Computertomographie-Koronarangiographie zur Diagnosestellung bei Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf eine chronische koronare Herzkrankheit. 2022. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5303/2022-02-17_Einleitung%20Beratungsverfahren_CTA_KHK.pdf (accessed 28.10.2023).
118. abrechnungsstelle.com GOÄ-Ziffern 2023. <https://abrechnungsstelle.com/goae/ziffern/> (abgerufen am 28.10.2023).
119. Bund deutscher Radiologen. Abrechnung Herzdiagnostik mit MRT und CT nach GOÄ. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren* 2018; 190(3): 294-5.
120. Eduardo GB, Steffen FS, Luis Eduardo PR, Carisi AP. Cost-effectiveness of anatomical and functional test strategies for stable chest pain: public health perspective from a middle-income country. *BMJ Open* 2017; 7(4): e012652.
121. Thompson CA, Jabbour S, Goldberg RJ, et al. Exercise performance-based outcomes of medically treated patients with coronary artery disease and profound ST segment depression. *Journal of the American College of Cardiology* 2000; 36(7): 2140-5.
122. LaMonte MJ, FitzGerald SJ, Levine BD, et al. Coronary artery calcium, exercise tolerance, and CHD events in asymptomatic men. *Atherosclerosis* 2006; 189(1): 157-62.
123. Kraen M, Akil S, Hedén B, et al. Incremental Value of Exercise ECG to Myocardial Perfusion Single-Photon Emission Computed Tomography for Prediction of Cardiac Events. *Journal of the American Heart Association* 2023; 12(9): e028313.
124. Kors JA, van Herpen G. Computer Analysis of the Electrocardiogram. In: Macfarlane PW, van Oosterom A, Pahlm O, Kligfield P, Janse M, Camm J, eds. *Comprehensive Electrocardiology*. London: Springer London; 2010: 1721-65.
125. Betker MR, Fernando JS, Whalen SP. The history of the microprocessor. *Bell Labs Technical Journal* 1997; 2(4): 29-56.

126. Attia ZI, Harmon DM, Behr ER, Friedman PA. Application of artificial intelligence to the electrocardiogram. *Eur Heart J* 2021; 42(46): 4717-30.
127. Alzubaidi L, Zhang J, Humaidi AJ, et al. Review of deep learning: concepts, CNN architectures, challenges, applications, future directions. *Journal of Big Data* 2021; 8(1): 53.
128. Yilmaz A, Hayiroğlu Mİ, Salturk S, et al. Machine Learning Approach on High Risk Treadmill Exercise Test to Predict Obstructive Coronary Artery Disease by using P, QRS, and T waves' Features. *Current Problems in Cardiology* 2023; 48(2): 101482.
129. Lu J, Stewart J, Bennamoun M, et al. Deep learning model to predict exercise stress test results: Optimizing the diagnostic test selection strategy and reduce wastage in suspected coronary artery disease patients. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 2023; 240: 107717.
130. Richter RW, Bengen B, Alsup PA, Bruun B, Kilcoyne MM, Challenor BD. The community health worker. A resource for improved health care delivery. *Am J Public Health* 1974; 64(11): 1056-61.
131. Van Iseghem T, Jacobs I, Vanden Bossche D, et al. The role of community health workers in primary healthcare in the WHO-EU region: a scoping review. *International Journal for Equity in Health* 2023; 22(1): 134.
132. Masquillier C, Cosaert T. Facilitating access to primary care for people living in socio-economically vulnerable circumstances in Belgium through community health workers: towards a conceptual model. *BMC Prim Care* 2023; 24(1): 281.
133. Harmon DM, Adedinsewo D, Van't Hof JR, et al. Community-based participatory research application of an artificial intelligence-enhanced electrocardiogram for cardiovascular disease screening: A FAITH! Trial ancillary study. *American Journal of Preventive Cardiology* 2022; 12: 100431.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einschränkung der Koronarperfusion (<i>modifiziert nach</i> ⁹ <i>und</i> ²⁰)	12
Abbildung 2: Ausschluss und Nachweis einer KHK	16
Abbildung 3: Vermessung der ST-Strecke (<i>modifiziert nach</i> ³⁸)	19
Abbildung 4: Einteilung der ST-Strecken-Senkung (<i>modifiziert nach</i> ³⁸).....	20
Abbildung 5: Steigung der ST-Strecke (<i>modifiziert nach</i> ³⁸)	21
Abbildung 6: Flussdiagramm der Studienpopulation	31
Abbildung 7: Sensitivität nach Ausbelastungsszenario	49
Abbildung 8: Spezifität nach Ausbelastungsszenario.....	50
Abbildung 9: Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit von den Ausbelastungskriterien.....	51
Abbildung 10: Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit vom Referenzstandard	53
Abbildung 11: Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	55

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition der Angina pectoris (<i>modifiziert nach</i> ³)	9
Tabelle 2: Risikofaktoren für die Entwicklung einer KHK	11
Tabelle 3: Marburger Herzscore (<i>modifiziert nach</i> ²⁶).....	14
Tabelle 4: Bestimmung der Vortestwahrscheinlichkeit	15
Tabelle 5: Kontraindikationen der Ergometrie (<i>modifiziert nach</i> ³⁴)	17
Tabelle 6: Abbruchkriterien der Ergometrie (<i>modifiziert nach</i> ³⁴).....	19
Tabelle 7: Patientencharakteristika.....	34
Tabelle 8: Beschreibung des Stenosegrades	38
Tabelle 9: Dauer der Belastung und Abbruchgründe	40
Tabelle 10: Herzfrequenz und Leistung	42
Tabelle 11: Blutdruckverhalten unter Belastung.....	43
Tabelle 12: EKG-Befunde.....	44
Tabelle 13: Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit vom Ausbelastungskriterium.....	47
Tabelle 14: Sensitivität nach Ausbelastungsszenario	49
Tabelle 15: Spezifität nach Ausbelastungsszenario	50
Tabelle 16: Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit vom Referenzstandard	53
Tabelle 17: Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	54

8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Dissertationsschrift war keines der Ergebnisse bereits anderweitig publiziert worden.