

Aus der Medizinischen Klinik I - Kardiologie  
des Klinikums Großhadern der LMU München  
Direktor: Prof. Dr. med. S. Massberg

Habilitationsschrift

**Diagnostik und Therapie der koronaren Herzerkrankung:  
Geschlechtsunterschiede,  
nicht-invasive Diagnostik mittels Cardio-MR  
und  
medikamentöse Therapie des akuten Koronarsyndroms**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Innere Medizin – Kardiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von  
Dr. med. Tobias Heer  
(2018)

Datum des Fakultätskolloquiums: 11.12.2017

Dekan: Herr Prof. Dr. Reinhard Hickel

Fachmentorat: Frau Prof. Dr. Julinda Mehilli (leitende Fachmentorin)  
Frau Prof. Sandra Eifert  
Frau PD Dr. Wilbert-Lampen

Zweitgutachter: Herr Prof. Dr. Michael Böhm  
Herr Prof. Dr. Uwe Zeymer

Meiner Frau Sabine und  
unseren Kindern  
Julia und Michael  
in Dankbarkeit  
für ihre großen und  
kleinen  
Entbehrungen

# 1. Inhaltsverzeichnis

1. Inhaltsverzeichnis	4
2. Einleitung	6
2.1. Geschlechtsunterschiede in Diagnostik und Therapie der koronaren Herzerkrankung	6
2.1.1. Historisches	6
2.1.2. Unterschiede bei den kardiovaskulären Risikofaktoren	12
2.1.3. Unterschiede bei den Symptomen der KHK	13
2.1.4. Unterschiede in der nicht-invasiven Diagnostik und in der Vorstellung zur Invasivdiagnostik	13
2.1.5. Die koronare Herzerkrankung ohne relevante Stenosen	14
2.2. Nicht-invasive Diagnostik mittels Cardio-MR	14
2.2.1. Grundlagen	14
2.2.2. Magnetresonanz-Koronarangiographie	15
2.3. Medikamentöse Therapie der koronaren Herzerkrankung	15
2.3.1. Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten	15
2.3.2. Enoxaparin und Clopidogrel	17
3. Zielstellung der vorgestellten Arbeiten	18
3.1. Geschlechtsunterschiede bei der KHK	18
3.2. Nicht-invasive Diagnostik der KHK mittels Cardio-MR	19
3.3. Medikamentöse Therapie der KHK	19
4. Ergebnisse (Originalarbeiten)	20
4.1. Geschlechtsunterschiede bei der KHK	20
4.1.1. Geschlechtsunterschiede beim akuten ST-Hebungsinfarkt	20
4.1.2. Geschlechtsunterschiede beim akuten Nicht-ST-Hebungsinfarkt	25
4.1.3. Geschlechtsunterschiede bei der therapeutischen Empfehlung nach diagnostischer Koronarangiographie	29
4.1.4. Geschlechtsunterschiede in der perkutanen koronaren Intervention	32
4.1.5. Geschlechtsunterschiede bei Patienten mit akutem ST-Hebungsinfarkt und kardiogenem Schock	35
4.1.6. Geschlechtsunterschiede in der Effektivität von Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten bei Patienten mit Nicht-ST-Hebungsinfarkt	37

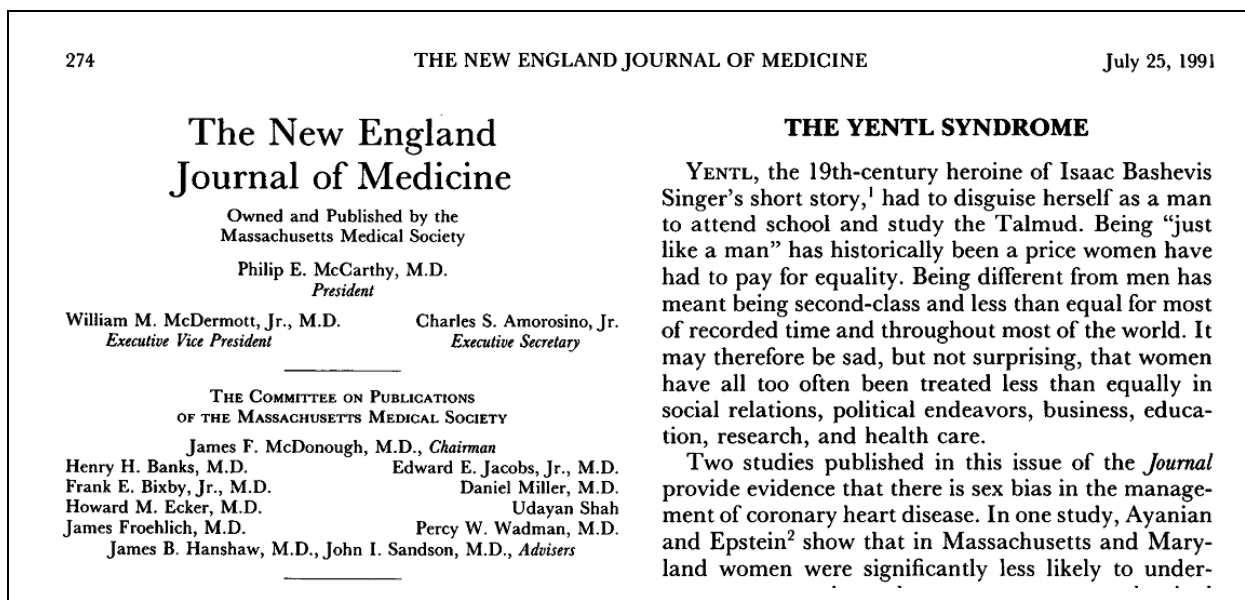
4.1.7. Intrahospitale Mortalität junger Frauen mit Myokardinfarkt	39
4.2. Nicht-invasive Diagnostik der KHK mittels Cardio-MR	42
4.2.1. Einfluss von sublingual appliziertem Nitroglycerin auf die Performance der MRCA	42
4.2.2. Erfolgreiche Kombination von MRCA und Adenosin-Stress-Perfusions-CMR zur Verbesserung der Gesamtperformance	45
4.2.3. Einfluss von kleinkalibrigen Koronararterien auf die diagnostische Genauigkeit der Adenosin-Stress-Perfusions-CMR	50
4.2.4. Günstiger Effekt einer verzögerten Reperfusion bei einem ST-Hebungsinfarkt trotz transmuraler Narbe im CMR	52
4.3. Medikamentöse Therapie der KHK	54
4.3.1. Günstige Effekte von Abciximab bei Patienten mit akutem ST-Hebungsinfarkt im klinischen Alltag	54
4.3.2. Effektivität und Sicherheit einer optimierten antithrombotischen Therapie mit ASS, Clopidogrel und Enoxaparin bei Patienten mit akutem Nicht-ST-Hebungsinfarkt bei Patienten im klinischen Alltag	56
5. Diskussion und Zusammenfassung	59
6. Abbildungsverzeichnis	65
7. Tabellenverzeichnis	73
8. Veröffentlichungen	73
9. Literaturverzeichnis	95
10. Publikationsliste	106
10.1. Originalarbeiten als Erstautor	106
10.2. Originalarbeiten als Koautor	107
10.3. Kasuistiken / Case reports	113
10.4. Übersichtsartikel / Reviews	113
10.5. Buchartikel	113
10.6. Sonstige Veröffentlichungen als Erst- oder Letztautor	114
10.7. Sonstige Veröffentlichungen als Koautor	119
11. Danksagung	129
12. Eidesstattliche Versicherung	130

## 2. Einleitung

### 2.1 Geschlechtsunterschiede in Diagnostik und Therapie der KHK

#### 2.1.1 Historisches

Vor 25 Jahren hatte Bernadine Healy, die erste weibliche Direktorin des „US National Institutes of Health (NIH)“ in einem aufsehenerregenden Editorial im *New England Journal of Medicine* zwei Studien zusammengefasst, die eine Ungleichbehandlung von Männern und Frauen („sex bias“) in Diagnostik und Therapie der koronaren Herzerkrankung (KHK) beschreiben (1), siehe Abbildung 1.



**Abbildung 1:** Auszug aus dem Editorial von Bernadine Healy aus dem Jahr 1991, in dem erstmals der Begriff „Yentl Syndrom“ verwendet wird (1).

In der ersten Studie zeigten Ayanian und Epstein, dass in Massachusetts und Maryland Frauen, die wegen eines akuten Myokardinfarktes, wegen instabiler oder stabiler Angina pectoris, wegen einer chronisch-ischämischen Herzerkrankung oder wegen akuter Brustschmerzen ins Krankenhaus aufgenommen wurden, weniger häufig eine diagnostische Herzkatheteruntersuchung, eine PCI oder eine aortokoronare Bypass-Operation erhielten als Männer. Diese Unterschiede persistierten auch nach Adjustierung für Alter, Rasse, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus und ökonomischem Status (2). In der zweiten Studie

wurden Frauen, die sich mit akuten Thoraxschmerzen vorgestellt hatten, nur halb so oft einer Koronarangiographie unterzogen wie Männer. Wurde allerdings bei Frauen die Diagnose einer relevanten KHK gestellt, war die Wahrscheinlichkeit, dass sie zur Bypass-Operation geschickt wurden, genauso hoch wie bei Männern. Auch in dieser Studie wurde für Alter und Ko-Morbidität adjustiert (3). Dieses Ergebnis veranlasste Bernadine Healy den Begriff „Yentl-Syndrom“ einzuführen. Sobald eine Frau zeigt, dass sie wie ein Mann ist, entweder durch eine schwere KHK oder einen akuten Myokardinfarkt, wird sie auch wie ein Mann behandelt. Der Ausdruck geht zurück auf eine Kurzgeschichte des Literaturnobelpreisträgers Isak B. Singer, die im 19. Jahrhundert spielt und in dem sich eine Frau als Mann verkleidet. Erst so kann sie die Schule besuchen und den Talmud studieren. Dies war der Preis, den eine Frau bezahlen musste, um wie ein Mann behandelt zu werden.

Was in den U.S.A. und in Europa auf das Editorial von Healy folgte, war eine nahezu unüberschaubare Vielzahl von Publikationen zum Thema KHK bei Frauen und Männern. Grundsätzlich sind Vergleiche zwischen Männern und Frauen zu diesem Thema dadurch erschwert, dass Frauen hormonell vor einer koronaren Herzerkrankung (KHK) lange geschützt sind und sich erst in der Postmenopause ein steiler Anstieg an koronaren Ereignissen zeigt (4). Ab einem Alter von etwa 70 Jahren scheinen Frauen und Männer die gleiche Prävalenz einer KHK zu haben. In diesem Alter ist die Häufigkeit von schweren Begleiterkrankungen bei Frauen jedoch höher als bei Männern, was ebenfalls direkte Geschlechtsvergleiche erschwert. Mitte der 90er-Jahre hatte das Geschlechter-Thema auch die Laienpresse erreicht. Der Spiegel berichtete über den Herzinfarkt als häufigste Todesursache bei Frauen und sprach von einer „stillen Epidemie“ sowie über „Sexismus auf der Herzstation“ (5). Die Stimmung war infolgedessen aufgeheizt. Eine Sache war jedoch ins

Bewusstsein gerückt, nämlich dass die KHK keine reine Männererkrankung ist, sondern Frauen ebenso betrifft, nur eben in höherem Alter.

*European Heart Journal* (2000) 21, 911–918  
doi:10.1053/euhj.1999.1941, available online at <http://www.idealibrary.com> on IDEAL®

## **Gender differences in diagnosis and treatment of coronary artery disease from 1981 to 1997**

### **No evidence for the Yentl syndrome**

**Abbildung 2:** Überschrift aus einem Artikel des *European Heart Journal* von 2000, „no evidence for the Yentl syndrome“ (6)

Nur 6 Jahre später veröffentlichten der Niederländer Roeters van Lennep und Mitarbeiter eine Populations-basierte Untersuchung von Patienten, die von 1981 bis 1997 in die Universitätsklinik von Leiden zur Koronarangiografie geschickt wurden (6), siehe Abbildung 2. Die Autoren konnten zeigen, dass Frauen in Leiden nicht benachteiligt wurden, weder in der Zeit vor dem Editorial von Healy von 1991 noch danach. Einschlusskriterium war eine koronare Stenose von mehr als 60%. War dieses Kriterium erfüllt, dann war bei beiden Geschlechtern die gleiche Häufigkeit von Ein-, Zwei- und Dreigefäßerkrankungen oder eine Hauptstamm-beteiligung zu sehen. Auch die Lokalisation der Stenosen war bei beiden Geschlechtern ähnlich. Revaskularisationen waren sogar etwas häufiger bei Frauen als bei Männern, so dass in dieser Studie widerlegt werden konnte, dass Frauen schlechter behandelt werden als Männer, zumindest in den Niederlanden, (6).



## New light on the Yentl syndrome

**Abbildung 3:** Editorial aus dem *European Heart Journal* 2000 (7).

In einem begleitenden Editorial machte Kristina Orth-Gomer vom Karolinska Institutet, Stockholm, Schweden (siehe Abbildung 3) darauf aufmerksam, dass 43% aller Frauen, aber nur 19% der Männer, die zur Koronarangiographie geschickt wurden, normale Koronararterien hatten. Sie spekulierte über mögliche Gründe für diese Entdeckung, die sich mit weiteren Populations-basierten Untersuchungen deckt. Einer der Gründe könnten Geschlechtsunterschiede in der Sensitivität und/oder Spezifität der diagnostischen Methoden sein. Weitere Gründe könnten Unterschiede in der klinischen Präsentation und im Symptomprofil sein (7). Orth-Gomer verwies in ihrem Editorial auf eine Studie von Hochman et al. (8), in der beschrieben wurde, dass Frauen häufiger notfallmäßig mit instabiler Angina pectoris und seltener mit akuten Myokardinfarkten aufgenommen werden. Es wurde darüber spekuliert, ob bei Frauen die Geschwindigkeit des Krankheitsverlaufs in der Akutphase geringer sei als bei Männern. Im gleichen Editorial wurde auf eine weitere US Studie verwiesen, in der Vaccarino et al. zeigen konnten, dass insbesondere junge Frauen eine Hochrisikogruppe darstellen (9). Vor allem ein niedriger sozioökonomischer Status junger Frauen soll ihr hohes Risiko erklären durch schlechte Lebensgewohnheiten („poor health habits“), Stress bei der Arbeit und durch familiäre Verpflichtungen. Orth-Gomer wies darauf hin, dass Depressionen bei Frauen häufiger seien und damit verbunden sei eine

fehlende emotionale und soziale Unterstützung. Dies könne zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko bei Frauen führen (7).

Mehr als ein Jahrzehnt später beschrieb C. Noel Bairey Merz, Direktorin des „Barbra Streisand Women's Heart Center“ und Direktorin des „Preventive and Rehabilitative Cardiac Center Women's Guild Chair in Women's Health“ am Cedars Sinai Medical Center in Los Angeles, U.S.A. in einem kämpferischen Editorial mit dem Titel „Sex, death, and the diagnosis gap“, dass kardiovaskuläre Erkrankungen, insbesondere die KHK, in den U.S.A. inzwischen mehr weibliche als männliche Opfer fordert und als „weibliche Todesseuche“ („female death epidemic“) vor 30 Jahren begann und bis in die Gegenwart aktiv ist (10). Bairey Merz berichtete, dass eine Erklärung für die plötzlich ansteigende Mortalität bei Frauen nicht in einer Veränderung der bekannten Risikofaktoren zwischen den Geschlechtern gefunden werden könne (11) und auch eine genetische Änderung aufgrund der kurzfristigen Veränderung unwahrscheinlich sei (10). Der Unterschied kann nicht einfach erklärt werden. Bairey Merz wies auf das Paradoxon hin, dass Frauen zwar weniger häufig mit akuten Myokardinfarkten aufgenommen werden und weniger häufig die Diagnose einer koronaren Herzerkrankung gestellt wird (Verhältnis Frauen zu Männer etwa 1:2), aber die kardiovaskuläre Gesamtmortalität bei Frauen sogar etwas höher liege. Der höhere Anteil an Schlaganfällen und Herzinsuffizienz bei Frauen kann diesen Unterschied allein nicht erklären (12). Bairey Merz stellt die provokante Frage: Wie können Frauen an einer ischämischen Herzerkrankung sterben, ohne dass bei Ihnen die Diagnose Herzinfarkt oder koronare Herzerkrankung gestellt wurde? (10). In einer Analyse von Emily M. Buchholz et al., die in derselben Ausgabe von Circulation erschienen ist, wurden 39 Studien mit 5- und 10-Jahres-Mortalitäten nach Myokardinfarkt verglichen (13). Die meisten Studien berichteten über

eine höhere Mortalität bei Frauen (14-28). Dieser Geschlechtsunterschied in der Langzeitmortalität wurde durch Altersadjustierung deutlich abgeschwächt (8) und nach Adjustierung für weitere Co-Faktoren in zahlreichen Studien vollständig aufgehoben (13, 29-43). In einigen Arbeiten zeigte sich sogar eine bessere Prognose für Frauen (44-46). Keine Geschlechtsunterschiede fanden sich bei der stabilen KHK (47). Junge Frauen <55 Jahren hatten jedoch in fast allen Arbeiten eine deutlich erhöhte Mortalität im Vergleich zu gleichaltrigen Männern (48-51). In ihrem Editorial postulierte Bairey Merz, dass diagnostische und therapeutische Strategien von Männern bei Männern für Männer entwickelt worden sind. Es werde zu wenig Gewicht auf die eher atypischen KHK-Symptome bei Frauen gelegt, die EKG-Kriterien seien nicht auf Frauen übertragbar und auch die Cut-offs der Biomarker seien bei Frauen und Männern nicht identisch. Insbesondere bei Frauen werden in der Akutphase Myokardinfarkte seltener diagnostiziert, was deren Mortalität erhöht (52). Frauen mit akutem Koronarsyndrom werden in manchen Untersuchungen weniger häufig einer akuten PCI unterzogen als Männer (53-55), in anderen konnte dies nicht bestätigt werden (56).

Interessanterweise fand sich in einer Analyse der Mortalität nach akutem Koronarsyndrom in der Europäischen Union eine erhöhte Mortalität bei Männern und nicht bei Frauen (57). Dies konnte im Deutschen Herzreport von 2013 bestätigt werden (58). Insgesamt war ein erheblicher Rückgang der Mortalität nach akutem Koronarsyndrom bei beiden Geschlechtern in den letzten Jahrzehnten zu beobachten (57-60)

Am Ende ihres Editorials wies Bairey Merz darauf hin, dass Frauen in der Koronarangiographie seltener relevante Stenosen haben als Männer. Diese KHK ohne relevante Koronarstenosen („non-obstructive coronary artery disease“) sei schwer zu diagnostizieren, werde daher häufig übersehen und sei mit einer erhöhten Mortalität

assoziiert. Ursache sei eine Mikroangiopathie, die damit einen neuen Ansatzpunkt bietet für Diagnostik und Therapie, um die ungünstige Prognose bei Frauen erkennen und verbessern zu können (61).

Um die Wahrnehmung der KHK bei Frauen weltweit zu verbessern wurden verschiedene Initiativen ins Leben gerufen: Women in Innovations (WIN) initiative (62), die NHLBI-gesponserte Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Studie (4), AHA Statement Highlights Gender Differences in PCI (63, 64), und andere (65, 66).

### ***2.1.2. Unterschiede bei den kardiovaskulären Risikofaktoren***

Da sich die koronare Herzerkrankung bei Frauen 7-10 Jahre später manifestiert, haben Frauen durchschnittlich eine höhere Co-Morbidität (67). Insbesondere die Prävalenz von Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie ist höher bei Frauen (68). Beide verursachen auch die bei Frauen häufigere diastolische Herzinsuffizienz bei erhaltener linksventrikulärer Funktion. Häufiger als bei Männern entsteht aber auch eine systolische Herzinsuffizienz mit Reduzierung der LV-Funktion. Nach der Menopause kommt es zu einem deutlichen Anstieg von Gesamt- und LDL-Cholesterin. Östrogene spielen eine Rolle bei der Plaque-Zusammensetzung und der vaskulären Funktion (65). In der Postmenopause und in der Schwangerschaft kommt es zu Änderungen der Plättchenaktivität, des Gerinnungsstatus und der fibrinolytischen Aktivität, was zu postinterventionellen Blutungskomplikationen oder Stentthrombosen führen kann (65).

Positive Determinanten für eine KHK bei Frauen mit Brustschmerzen sind laut Douglas et. al Diabetes mellitus, pAVK, ein postmenopausaler Status ohne Hormonersatztherapie sowie

eine typisch geschilderte Angina pectoris (Major-Kriterien). Als intermediäre Kriterien fanden sie arterielle Hypertonie, Rauchen und die Hypercholesterinämie, insbesondere mit niedrigen HDL-Werten (69, 70). Junge Frauen (<55 Jahre) hatten signifikant häufiger Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie im Vergleich zu jungen Männern (71).

### **2.1.3. Unterschiede bei den Symptomen der KHK**

Aus zahlreichen Studien ist bekannt, dass sich die Beschwerden von Frauen mit KHK gegenüber denen bei Männern unterscheiden (69, 72). Canto et al. fanden in einer großen Metaanalyse mit ca. 470 000 Patienten mit akutem Koronarsyndrom, dass 37,5% der Frauen, aber nur 27,4% der Männer keine typischen Brustschmerzen hatten (73).

In Studien, die sich auf Beschwerden bei dem ersten Myokardinfarkt fokussieren, fanden sich bei Frauen eher atypische Symptome wie Übelkeit, Schmerzen im Rachen oder im Unterkiefer (42, 74, 75). Es wurde spekuliert, ob die Ursachen rein anatomisch zu begründen sind mit Unterschieden auf Synapsen- oder Nervenenebene oder ob es auch kulturelle Gründe gibt, warum Schmerzen anders berichtet werden (72). Interessanterweise fanden Mackay et al. in einer prospektiv durchgeführten Studie bei Patienten, die eine elektive PCI erhielten, keine Geschlechtsunterschiede im Anteil an typischen Thoraxschmerzen. Frauen hatten jedoch häufiger Rachen- und Kieferschmerzen (76). Redberg et al. stellten fest, dass trotz typischer Angina die Prävalenz einer koronaren Herzerkrankung bei Frauen geringer ist (77)

### **2.1.4. Unterschiede in der nicht-invasiven Diagnostik und in der Vorstellung zur**

#### ***Invasivdiagnostik***

Patientinnen mit sehr niedriger Prätestwahrscheinlichkeit für eine KHK sollten keinem Ischämietest unterzogen werden, da diese zu häufig falsch-positiv ausfallen (78). Bei Frauen mit hoher Prätestwahrscheinlichkeit wird eine Ergometrie empfohlen, weiterführende Testmethoden nur in Ausnahmefällen, da mir der normalen Ergometrie falsch-negative

Ergebnisse kaum zu erwarten sind. Schwieriger ist die Entscheidung bei Frauen mit intermediärer Prätestwahrscheinlichkeit (69). Es wurde neben einer konventionellen Ergometrie die Ergänzung mit Stressecho oder Myokardszintigraphie empfohlen (69). Die Perfusionsmessung mittels Stress-CMR zeigte bei Frauen eine hervorragende Performance (79). Becker et. al. empfohlen bei Frauen sogar die Kombination aus zwei Ischämietests, um unnötige Koronarangiographien zu vermeiden, Myokardszintigraphie und Stress-CMR (80). Es fanden sich keine Geschlechtsunterschiede im CMR nach einem akuten Myokardinfarkt (81).

#### ***2.1.5. Die koronare Herzerkrankung ohne relevante Stenosen***

In der großen WISE-Studie wurde gezeigt, dass Brustschmerzen bei Frauen einen niedrigeren positiv-prädiktiven Wert für das Vorliegen einer KHK haben. In der Koronarangiographie dieser Frauen fand sich häufig eine nicht-obstruktive KHK (82, 83). Frauen mit nicht-obstruktiver KHK wurden im Rahmen der WISE-Studie nachverfolgt und hatten eine erhöhte Rate an unerwünschten kardialen Ereignissen (MACE), höhere Rehospitalisierungsraten und höhere Therapiekosten (10, 84-86). Aktuelle Arbeiten unterstreichen die Bedeutung der koronaren Mikrozirkulation (87, 88).

## **2.2 Nicht-invasive Diagnostik mittels Cardio-MR**

### ***2.2.1. Grundlagen***

Die Cardio-MR hat eine hohe diagnostische Genauigkeit in der Beurteilung einer KHK, sei es bei Verdacht auf KHK oder bei bekannter KHK zur Beurteilung der hämodynamischen Relevanz einer Koronarstenose (89-93) und wird zunehmend auch im klinischen Alltag eingesetzt (94, 95). Mit der Kombination verschiedener diagnostischer Module in einer einzigen Untersuchung bietet die Methode die Möglichkeit, ein für die jeweilige

Fragestellung und an den einzelnen Patienten individuell angepasstes Protokoll durchzuführen. Derzeit findet ein integrierter Ansatz Anwendung durch Kombination einer Beurteilung der kardialen Funktion, der Vitalität und der Ischämietoleranz. Dabei wird die Ischämietestung entweder durch eine Adenosin-Stress-Perfusions-CMR (Analyse von Perfusionsstörungen unter Adenosin-Belastung durch Ausnützen des „Steal-Effektes“ (96)) oder durch eine Dobutamin-Stress-Perfusions-CMR (Analyse pathologischer Wandbewegungsstörungen unter Dobutamin-Infusion) durchgeführt (97). Es konnte gezeigt werden, dass die Cardio-MR auch kosteneffektiv ist (98). Auch wurde bereits bestätigt, dass es in der Performance der Methode keine Geschlechtsunterschiede gibt (79, 99)

### **2.2.2. Die Magnetresonanz-Koronarangiographie**

Obwohl sich die Adenosin-Stress-Perfusions-CMR in den letzten Jahren zu einem Routineverfahren in der Diagnostik der KHK entwickelt hat, hat sie noch zwei entscheidende Limitationen: 1) Bei hoher Sensitivität über 95% ist die Spezifität deutlich niedriger. Diese liegt je nach Studie bei 75-85% (89-91). 2) Es fehlt eine direkte Darstellung der Koronarien. Zum einen könnte die direkte Darstellung der Koronarien helfen, falsch positive Ergebnisse in der Adenosin-Stress-CMR zu reduzieren, zum anderen ist die genaue Anatomie der koronaren Versorgung mit exakter Bestimmung der Lage einer Stenose eine für den Interventionalisten wichtige Zusatzinformation.

## **2.3 Medikamentöse Therapie der koronaren Herzerkrankung**

### **2.3.1. Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten**

Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten sind potente Suppressoren einer Plättchen-abhängigen Thrombusbildung. Es konnte gezeigt werden, dass sie kardiale Komplikationen bei Patienten

mit akuten Koronarsyndromen verringern können. Da ein akuter Myokardinfarkt durch eine Plättchen-abhängige Thrombusbildung entsteht, existiert ein guter theoretischer Hintergrund zur Therapie mit GP IIb/IIIa-Antagonisten bei dieser Patientengruppe. Die Rolle von GP IIb/IIIa-Antagonisten bei der Therapie des STEMI im Rahmen einer Primär-PCI mit Stentbehandlung wurde in fünf randomisierten Studien untersucht: RAPPORT (ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial) (100), ISAR-2 (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen-2) (101), ADMIRAL (Abciximab Before Direct Angioplasty and Stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long-term Follow-up) (102), CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications) (103, 104) und ACE (Abciximab and the Carbostent Evaluation) (105, 106). Eine Metaanalyse dieser fünf Studien zeigte, dass Abciximab einem Kontrollarm überlegen ist im Erreichen eines primären Endpunktes aus Tod, Reinfarkt und Zielgefäßrevaskularisation (target vessel revascularisation), als auch für den kombinierten Endpunkt aus Tod und Reinfarkt nach 30 Tagen (107). Unklar war, ob diese Ergebnisse auch auf den klinischen Alltag in Deutschland übertragbar waren. Durch die Einführung der potenten oralen Thienopyridine ist die Bedeutung der Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren zuletzt stark zurückgegangen. Sie werden aktuell nur noch bei hoher Thrombuslast in „Bail-out“-Situationen verwendet. Mehilli et al. konnten zeigen, dass der Benefit von Abciximab bei Frauen mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebung (NSTEMI-ACS) weniger ausgeprägt ist wie bei Männern.

### **2.3.2. Enoxaparin und Clopidogrel**

Niedermolekulare Heparine haben gegenüber unfraktioniertem Heparin einen besser vorhersehbaren und stabileren gerinnungshemmenden Effekt mit einem höheren Anteil an Faktor Xa und Faktor IIa. Die Vorteile der niedermolekularen Heparine liegen darin, dass keine Gerinnungskontrolle nötig ist, die Inzidenz der Heparin-induzierten Thrombozytopenie



erniedrigt ist und sie widerstandsfähiger gegenüber der Inhibierung von aktivierten Thrombozyten (108). In einer Metaanalyse über etwa 22.000 Patienten mit akutem Koronarsyndrom konnte gezeigt werden, dass Enoxaparin effektiver als unfraktioniertes Heparin den kombinierten Endpunkt aus Tod und Myokardinfarkt verhindert (109).

Das Thienopyridinderivat Clopidogrel ist ein Thrombozytenaggregationshemmer, der die durch Adenosin-Diphosphat induzierte Plättchenhemmung inhibiert und dadurch ischämische Ereignisse reduzieren kann. Die Kombination von Clopidogrel mit ASS, welches den Thromboxan-abhängigen Pfad blockiert, hat additive Effekte auf die Plättchenhemmung. Lansky et al. haben bereits vor über zehn Jahren darauf hingewiesen, dass eine individualisierte, geschlechtsspezifische medikamentöse Therapie unabdingbar ist, um die Ergebnisse der nicht-invasiven und invasiven Therapie der stabilen Angina pectoris und des akuten Koronarsyndroms weiter zu optimieren (110, 111).

### 3. Zielstellung der vorgestellten Originalarbeiten

Ziel der vorliegenden Arbeiten war es, die Diagnostik und Therapie der koronaren Herzerkrankung zu optimieren und zwar

- im Hinblick auf eine gezieltere Diagnostik und Therapie bei Männern und Frauen,
- im Hinblick auf eine verbesserte nicht-invasive Diagnostik mittels Cardio-MR und
- im Hinblick auf eine optimierte medikamentöse Begleittherapie und Geschlechtsunterschiede im Outcome.

#### 3.1. Geschlechtsunterschiede bei der KHK

Ziel der ersten Arbeit war die Analyse eines großen STEMI-Registers im Hinblick auf Geschlechtsunterschiede bei demographischen Daten, bei der Akuttherapie und bei der hospitalen Mortalität. In der zweiten Arbeit wurde ein deutschlandweites Register für akute Koronarsyndrome auf Geschlechtsunterschiede des Nicht-ST-Hebungsinfarktes (NSTEMI) im Hinblick auf demographische Daten, Akuttherapie und hospitalen Mortalität analysiert. Die dritte Arbeit untersuchte Geschlechtsunterschiede bei der therapeutischen Empfehlung nach diagnostischer Koronarangiographie bei mehr als 1 Million Patienten. Die vierte Arbeit untersuchte Geschlechtsunterschiede bei der PCI bei verschiedenen Indikationen in ganz Deutschland. In der fünften Arbeit wurden in einem großen Infarktregister Geschlechtsunterschiede bei Patienten mit akutem ST-Hebungsinfarkt und kardiogenem Schock analysiert.

Zwei weitere Arbeiten, die als Abstract publiziert wurden, befassten sich mit Geschlechtsunterschieden in der Effektivität von Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten bei

Patienten mit akutem Nicht-ST-Hebungsinfarkt und mit der intrahospitalen Mortalität von jungen Frauen mit akutem Myokardinfarkt.

### 3.2. Nicht-invasive Diagnostik der KHK mittels Cardio-MR

Ziel der sechsten Arbeit war die Verbesserung der diagnostischen Performance der Cardio-MR durch Entwicklung eines neuen Algorithmus zur Kombination von Magnetresonanztomographie (MRCA) und Stress-Adenosin-Perfusions-CMR. In der siebten Arbeit wurde untersucht, ob Gabe von sublingual appliziertem Nitroglycerin vor der MRCA die Performance der Methode verbessert. Die Dosis der Gabe von Nitroglycerin wurde standardisiert. In der achten Arbeit wurde die Problematik einer falsch-positiven Stress-Adenosin-Perfusions-CMR bei nicht ausgeglichenem koronarem Versorgungstyp erarbeitet. Die neunte Arbeit war eine Kasuistik, die mittels Cardio-MR einen positiven Nutzen einer wiedereröffneten Koronararterie trotz transmuraler Narbe zeigte.

### 3.3. Medikamentöse Therapie der KHK

Das Ziel der zehnten Arbeit war es, den Effekt von Abciximab bei Patienten mit STEMI im klinischen Alltag aufzuzeigen. In der elften Arbeit wurde die Effektivität und Sicherheit einer Therapie mit ASS, Clopidogrel und Enoxaparin bei Patienten mit NSTEMI-ACS im klinischen Alltag gegenüber einer Standardtherapie mit ASS und unfractioniertem Heparin analysiert.

## **4. Ergebnisse (11 Originalarbeiten)**

### 4.1. Geschlechtsunterschiede bei der koronaren Herzerkrankung

#### **4.1.1. Geschlechtsunterschiede beim akuten ST-Hebungsinfarkt (112)**

Das MITRA (**M**aximal Individual **T**heRapy of **A**cute myocardial infarction) -Register war ein prospektives deutsches multizentrisches Register, das in einer umschriebenen Region die aktuelle Therapie des akuten Myokardinfarkts erfasste. Es nahmen 54 Krankenhäuser aus dem Südwesten Deutschlands teil (vgl. Abbildung 4). Diese Region kann als repräsentativ für den Rest von Deutschland angesehen werden („little Framingham“). Da nahezu alle Krankenhäuser aus der Region teilnahmen, konnten konsekutiv fast alle Patienten in einem definierten Zeitraum erfasst werden. Teilnehmende Kliniken waren Universitätskliniken, kommunale Häuser und Krankenhäuser der dritten Versorgungsstufe. Alle Häuser waren mit Intensivstationen ausgestattet und alle hatten die Möglichkeit, eine medikamentöse Reperfusion durchzuführen, aber nur 11 Häuser waren in der Lage, eine Herzkatheteruntersuchung mit Primär-PCI durchzuführen.

Zwischen 15. Juni 1994 und 31 Januar 1997 wurden alle Patienten, die sich innerhalb von 96 Stunden nach Schmerzbeginn vorgestellt hatten, prospektiv eingeschlossen und über durchschnittlich 2,6 Jahre nachverfolgt. Nach einer medianen Follow-Up-Periode von 18 Monaten wurden Mortalität, unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (Reinfarkt, aortokoronare Bypass-Operation, PCI und Schlaganfall) sowie die medikamentöse Therapie erfasst. Das Follow-Up konnte bei 96,2% der Patienten erfasst werden.



**Abbildung 4:** Die MITRA-Kliniken in einer umschriebenen Region in Südwestdeutschland, erstellt mit Google Maps.

Im Dezember 1999 endete die Follow-Up-Periode. Die Daten wurden auf zwei verschiedenen Bögen (CRF=Case Report Form) erfasst, einer mit Daten für die ersten 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme (demographische Daten, Vorgeschichte, prozedurale Daten und Akutkomplikationen), der zweite für die klinischen Daten bis zur Entlassung (Echokardiographie, Belastungs-EKG, Langzeit-EKG, Tod, schwerwiegende Komplikationen). Das Follow-Up wurde telefonisch durchgeführt oder durch Briefkontakt. Konnte der Patient nicht erreicht werden, wurde der zuständige Hausarzt kontaktiert. In jedem teilnehmenden Krankenhaus war ein Arzt persönlich verantwortlich für die Vollständigkeit der Daten. Die Bögen wurden zentral in der damaligen Abteilung für klinische Biometrie, Herzzentrum Ludwigshafen (heute Stiftung Institut für Herzinfarktforschung) ausgewertet und auf formale Vollständigkeit und Plausibilität überprüft, ggf. dem Prüfarzt des jeweiligen Zentrums zurückgegeben. So konnte eine Vollständigkeit der Daten von 97.5% erreicht werden.

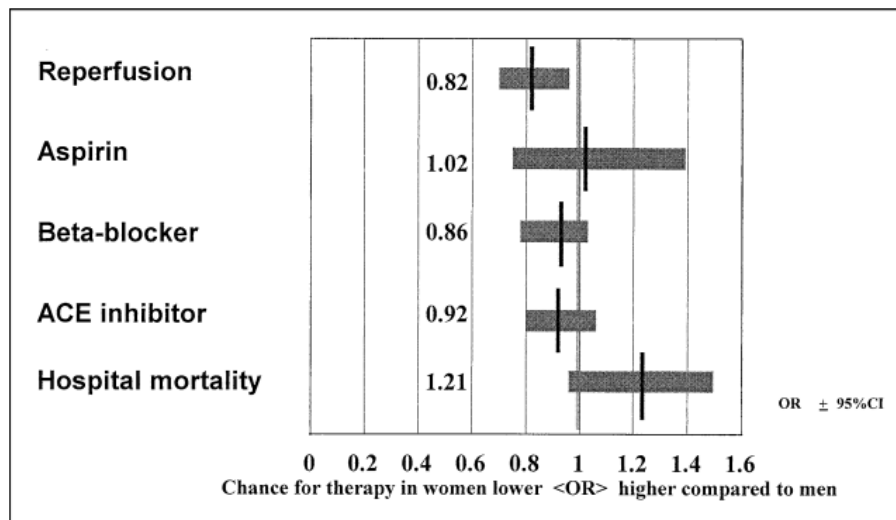
Im Untersuchungszeitraum wurden 6.066 konsekutive Patienten erfasst, von denen ein Drittel Frauen waren. Frauen waren durchschnittlich neun Jahre älter als Männer (71 vs. 62 Jahre), hatten weniger häufig eine positive Infarktanamnese, häufiger jedoch eine arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus. Die Prähospitalzeit war bei Frauen mit 195 Minuten um durchschnittlich 45 Minuten länger als bei Männern (150 Minuten). Vorderwandinfarkte waren bei Frauen häufiger als bei Männern. Tabelle 1 zeigt das Ergebnis einer Analyse der durchgeführten Reperfusionstherapien. Bei Frauen mit STEMI wurde signifikant seltener eine Thrombolysetherapie oder eine Primär-PCI durchgeführt. Nach Altersadjustierung wurde dieser Unterschied abgeschwächt, war aber noch nachweisbar. Die PCI-Raten beider Geschlechter sind im Vergleich zu heutigen Registerdaten niedrig, spiegeln aber die Versorgungsrealität in Deutschland Mitte der 90er Jahre des letzten Jahrtausends wider.

	Women	Men	Age-Adjusted OR (95% CI)	Age-Adjusted p Value*
Reperfusion therapy <sup>†</sup>	48.6%	62.5%	0.83 (0.74–0.94)	0.002
Thrombolysis	40.9%	50.8%	0.88 (0.78–0.99)	0.027
Primary PCI <sup>‡</sup>	6.4%	9.2%	0.82 (0.76–0.99)	0.046
Concomitant medical therapy				
Aspirin	91.9%	94.3%	0.93 (0.75–1.17)	0.55
β blocker	46.4%	55.8%	0.96 (0.86–1.08)	0.52
Angiotensin-converting enzyme inhibitor	49.5%	51.0%	0.95 (0.85–1.07)	0.39
*Comparing women with men.				
<sup>†</sup> During first 48 h after admission.				
<sup>‡</sup> Combined therapy of thrombolysis and PCI in 1.3% of men and 2.4% of women.				

**Tabelle 1:** Behandlung des akuten Herzinfarktes innerhalb der ersten 48 Stunden (112)

Auch nach Adjustierung für 13 Parameter (siehe Abbildung 5) war der Geschlechtsunterschied in der Häufigkeit einer Reperfusionstherapie noch nachweisbar. Die hospitalere Mortalität war bei Frauen mit 20,9% fast doppelt so hoch wie bei Männern (12,3%). Nach alleiniger Altersadjustierung war dieser Unterschied jedoch nicht mehr

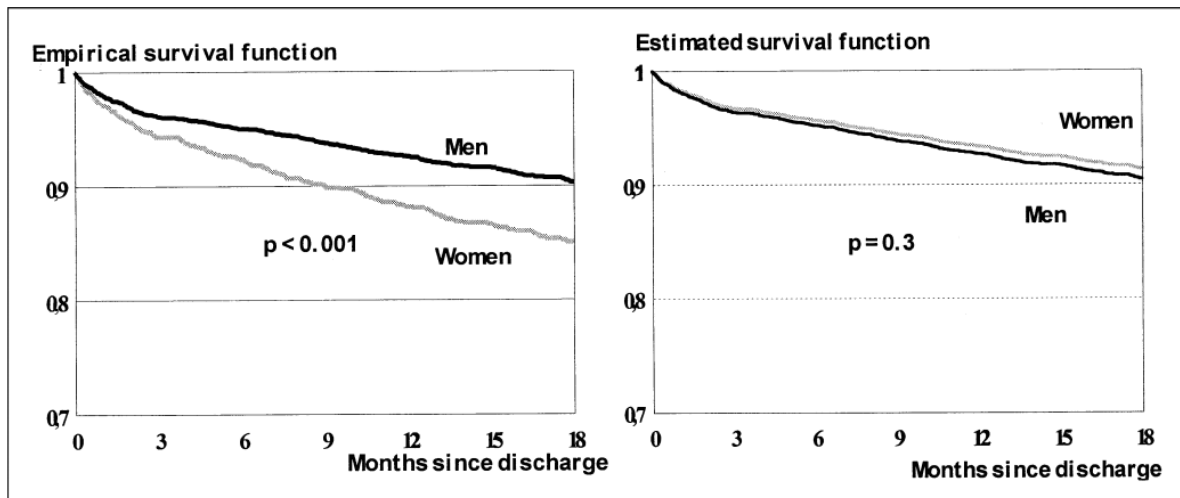
signifikant unterschiedlich (odds ratio 1,16 (95% Konfidenzintervall 0,99-1,35). Auch nach multivariater Analyse für 13 Parameter (siehe Abbildung 5) zeigte sich allenfalls ein Trend zu einer höheren hospitalen Mortalität bei Frauen.



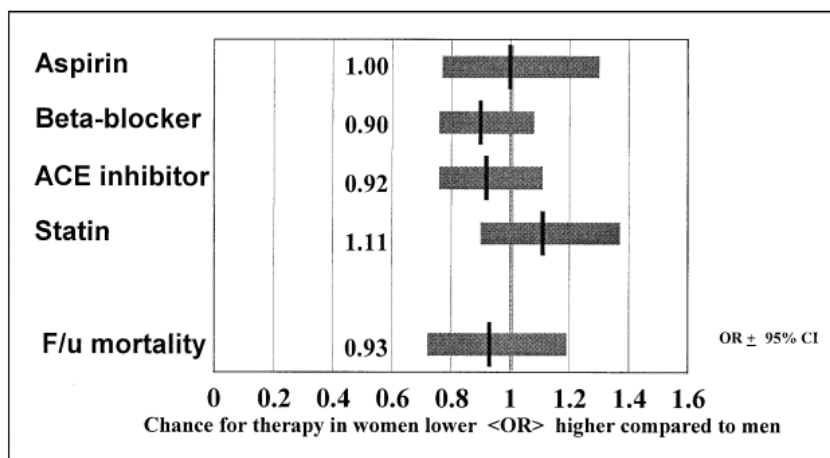
**Abbildung 5:** Der Einfluss des Geschlechtes auf die Akut-Therapie bei STEMI, adjustiert für 13 Parameter (Alter, Hypertension, Diabetes mellitus, Tachykardie bei Aufnahme  $\geq 100$ /min, Blutdruck bei Aufnahme  $\leq 100$  mmHg, kardiogener Schock, Herzinsuffizienz, Vorderwandinfarkt, Vorhofflimmern, Linksschenkelblock, Rechtsschenkelblock, Reanimation, Prähospitalzeit >4 Stunden). (112)

Im Langzeitverlauf (Median 18 Monate) war die Mortalität bei lebend entlassenen Frauen mit 15,5% um mehr als 50% höher als bei Männern (Abbildung 6, A). Nach Altersadjustierung war dieser Unterschied nicht mehr signifikant (Abbildung 6, B).

Nach Adjustierung für 15 Parameter (siehe Abbildung 7) zeigte sich ebenfalls kein Unterschied mehr in der Langzeitmortalität zwischen Männern und Frauen. Auch in der medikamentösen Langzeittherapie mit ASS, Beta-Blockern, ACE-Hemmern und Statinen fanden sich keine Unterschiede nach Adjustierung.



**Abbildung 6:** A, empirische Überlebenskurve bei Männern und Frauen, Median 18 Monate, Kaplan-Meier-Kurve), B, berechnete Überlebenskurve bei Männern und Frauen (65 Jahre alt), altersadjustiert, Median 18 Monate, Cox Regression, (112)



**Abbildung 7:** Der Einfluss des Geschlechtes auf die medikamentöse Therapie bei Entlassung und auf die Mortalität im Follow-Up (Median 18 Monate), adjustiert für 15 Parameter (Thrombolysetherapie, PCI, Alter, Hypertonie, Diabetes mellitus, Herzfrequenz >100/min, Blutdruck <100 mmHg, kardiogener Schock, Herzinsuffizienz, Vorderwandinfarkt, Vorhofflimmern, Linksschenkelblock, Rechtsschenkelblock, Reanimation, Prähospitalzeit <4 Stunden), (112)

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass Frauen sich hinsichtlich ihres Risikoprofils von Männern unterscheiden. Sie sind durchschnittlich 9 Jahre älter als Männer, wenn sie einen



akuten STEMI entwickeln und haben häufiger eine arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz. Die Prähospitalzeit bei Frauen ist 45 Minuten länger als bei Männern. Wir konnten zeigen, dass bei Frauen seltener eine Thrombolysetherapie und eine Primär-PCI durchgeführt werden als bei Männern. Dieser Unterschied bleibt auch nach Altersadjustierung und in der multivariaten Analyse bestehen. In Übereinstimmung mit zahlreichen weiteren Publikationen konnten wir zeigen, dass Frauen eine höhere hospitalere Mortalität und Langzeitmortalität haben. Nach Altersadjustierung und nach Adjustierung für weitere klinische Parameter waren die Unterschiede in hospitaler und Langzeit-Mortalität nicht mehr signifikant.

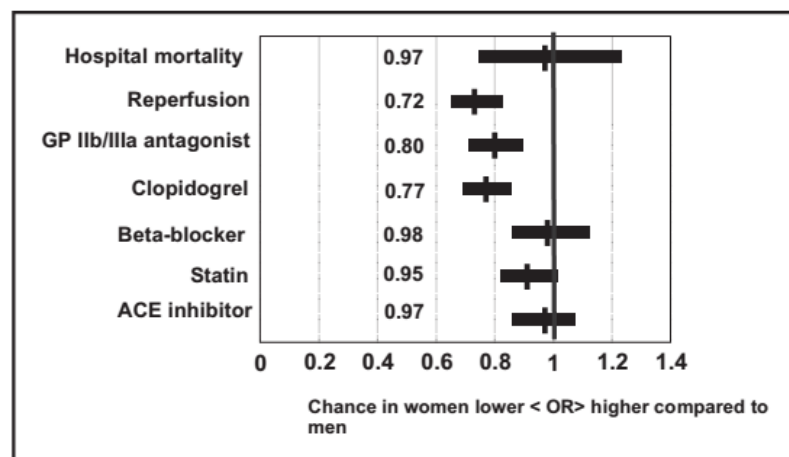
**Heer T, Schiele R, Schneider S, Gitt AK, Wienbergen H, Gottwik M, Gieseler U, Voigtlander T, Hauptmann KE, Wagner S, Senges J. Gender differences in acute myocardial infarction in the era of reperfusion (the MITRA registry). Am J Cardiol. 2002 Mar 1;89(5):511-7.**  
laut [scholar.google.de](https://scholar.google.de) am 31.01.2018 zitiert von 222 Autoren

#### **4.1.2. Geschlechtsunterschiede beim akuten Nicht-ST-Hebungsinfarkt (113)**

Im Gegensatz zum MITRA-Register (siehe 3.1.1.), das in einer umschriebenen Region in Südwestdeutschland durchgeführt wurde, war das ACOS (Acute COronary Syndromes) - Register ein prospektives multizentrisches Herzinfarktregister, das Patienten mit akutem Koronarsyndrom in ganz Deutschland erfasste. Von Juni 2000 bis Dezember 2002 wurden 6358 konsekutive Patienten mit NSTEMI in 154 teilnehmende Krankenhäuser in Deutschland aufgenommen. Die Datenerhebung erfolgte analog zum MITRA-Register auf Datenbögen, die

zentral im Institut für Herzinfarktforschung in Ludwigshafen ausgewertet wurden. Ein Jahr nach Entlassung erfolgte ein telefonisches Follow-Up, um Mortalität, unerwünschte Ereignisse und medikamentöse Langzeittherapie zu erfassen.

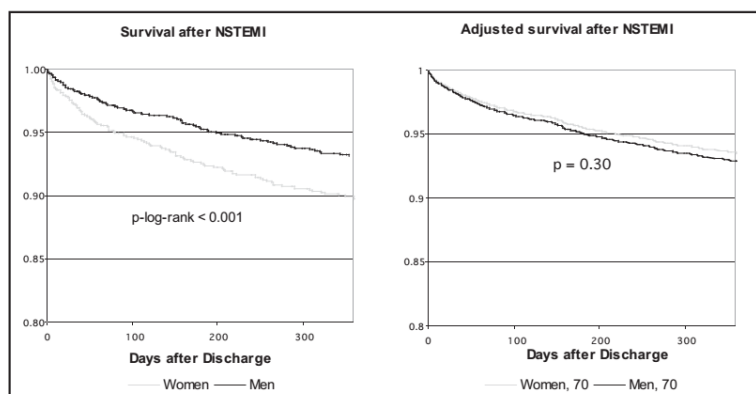
Ein Drittel der Patienten waren Frauen. Diese waren durchschnittlich 7,5 Jahre älter als Männer. Wie bei den STEMI-Patienten des MITRA-Registers hatten Frauen häufiger eine arterielle Hypertonie oder Diabetes mellitus. Frauen hatten seltener eine kardiale Vorgeschichte, d.h. seltener frühere Infarkte, PCIs oder Bypass-Operationen. Ähnlich wie beim STEMI war die Prähospitalzeit bei Frauen länger als bei Männern (68 Minuten), bei beiden Geschlechtern jedoch etwa doppelt so lang wie beim STEMI, der häufiger als dramatischeres Ereignis empfunden wird und die Patienten veranlasst, früher den Notarzt zu rufen. Patienten mit NSTEMI kommen nicht für eine Thrombolyse in Betracht. Nur bei 60,7% der Frauen mit NSTEMI, jedoch bei 76,9% der Männer wurde eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. Dabei zeigten sich keine Unterschiede in der Schwere der KHK zwischen Männern und Frauen. Eine Akut-PCI innerhalb der ersten 48



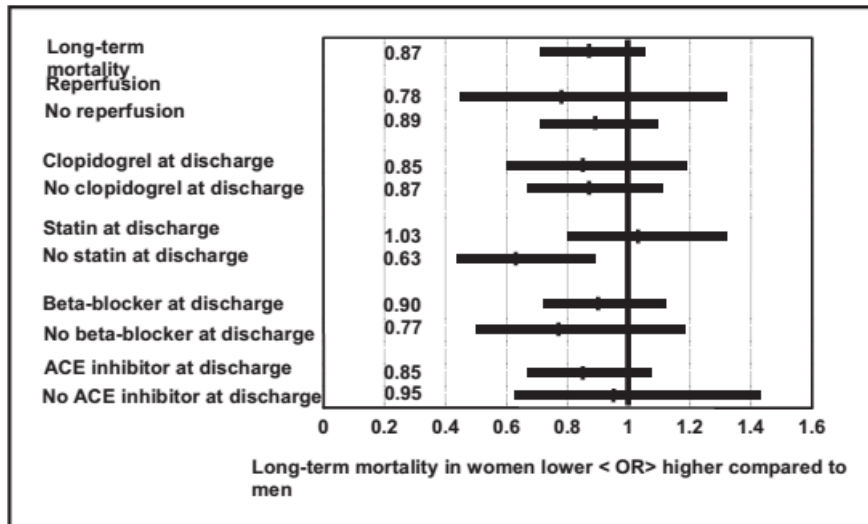
**Abbildung 8:** Der Einfluss des Geschlechtes auf Akuttherapie und hospitale Mortalität bei Patienten mit NSTEMI, adjustiert für 4 Parameter (Alter, Diabetes mellitus, Herzfrequenz  $\geq 100$ /min, systolischer Blutdruck  $\leq 100$  mmHg), (113).

Stunden nach Schmerzbeginn wurde bei 24,5% der Frauen und 37,6% der Männer durchgeführt. Nach Altersadjustierung allein und nach Adjustierung für 4 Basisparameter war dieser Unterschied in der Rate an Akut-PCI zwischen den Geschlechtern immer noch signifikant (siehe Abbildung 8).

Frauen erhielten seltener Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten und Clopidogrel in der Akutphase. Die hospitale Mortalität war bei Frauen 1,7-fach höher als bei Männern. Nach Altersadjustierung und in einer multivariaten Analyse (multiples logistisches Regressionsmodell) war dieser Unterschied jedoch nicht mehr signifikant. Nach Altersadjustierung fand sich kein relevanter Unterschied in hospitalen Ereignissen bei Männern und Frauen. Die Langzeitmortalität von lebend entlassenen Patienten war bei Frauen mit 13,6% deutlich höher als bei Männern mit 9,7%. Nach Altersadjustierung war dieser Unterschied nicht mehr signifikant (siehe Abbildung 9).



**Abbildung 9:** A, empirische Überlebenskurve bei Männern und Frauen mit NSTEMI, Median 13 Monate, Kaplan-Meier-Kurve), B, berechnete Überlebenskurve bei Männern und Frauen (65 Jahre alt), altersadjustiert, Median 13 Monate, Cox Regression.



**Abbildung 10:** Der Einfluss des Geschlechtes auf Mortalität und medikamentöse Begleittherapie im Follow-UP nach median 13 Monaten, adjustiert für Alter, Diabetes mellitus, Herzfrequenz  $\geq 100/\text{min}$ , Blutdruck  $\leq 100 \text{ mmHg}$ , akute Reperfusion, Statine, Betablocker, ACE-Hemmer bei Entlassung, EF  $< 40\%$  (logistisches Regressionsmodell).

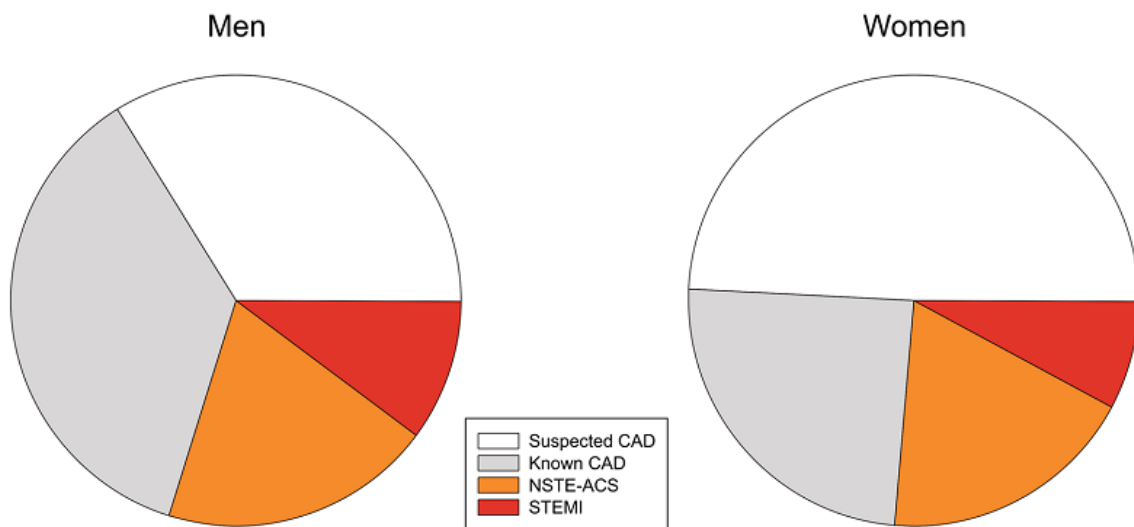
Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass Frauen mit NSTEMI durchschnittlich 7,5 Jahre älter sind als Männer und seltener eine invasive Diagnostik und Therapie erhalten. Clopidogrel und Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten werden seltener verabreicht. Frauen haben eine höhere hospital- und Langzeit-Mortalität als Männer. Nach Altersadjustierung ist dieser Unterschied nicht mehr signifikant.

**Heer T, Gitt AK, Juenger C, Schiele R, Wienbergen H, Towae F, Gottwick M, Zahn R, Zeymer U, Senges J; ACOS Investigators.** Gender differences in acute non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2006 Jul 15;98(2):160-6. Epub 2006 May 19.

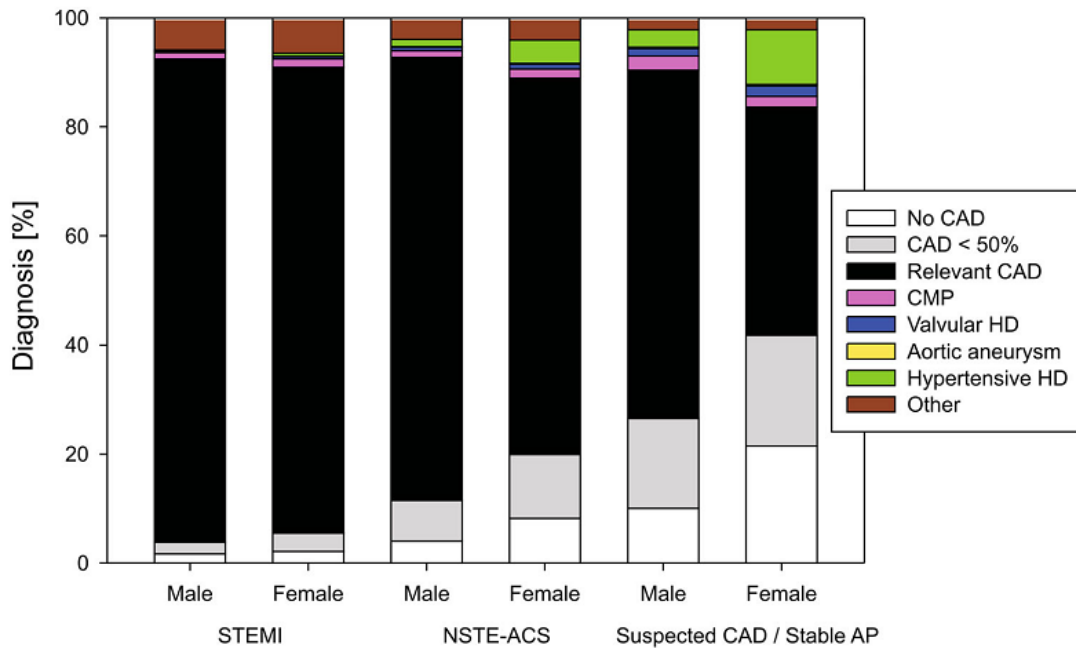
laut [scholar.google.de](http://scholar.google.de) am 31.01.18 zitiert von 113 Autoren

#### 4.1.3. Geschlechtsunterschiede bei der therapeutischen Empfehlung nach diagnostischer Koronarangiographie (114)

Um Geschlechtsunterschiede bei der therapeutischen Empfehlung nach diagnostischer Koronarangiographie analysieren zu können, bedienten wir uns eines großen Datensatzes aus 218 Krankenhäusern, die Daten zur BQS (Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH) übertrugen oder Patienten in das Register der ALKK (Arbeitsgemeinschaft Leitende Krankenhauskardiologen) einschlossen. Alle Daten wurden zentral im Karl Ludwig Neuhaus Datenzentrum, Stiftung Institut für Herzinfarktforschung, Ludwigshafen, erfasst und ausgewertet. Die Sammlung der Daten wurde von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie befürwortet und gebilligt. Von 2004 bis 2009 wurden Daten von 1.060.542 konsekutiven invasiven Prozeduren in 1.014.996 Patienten dokumentiert. 34,6% aller Patienten waren weiblich. Abbildung 11 zeigt die Indikationen zur ersten Koronarangiographie Abbildung 12 die Hauptdiagnosen nach der Invasivdiagnostik.



**Abbildung 11:** Indikationen zur ersten Koronarangiographie (nur KHK), Vergleich Männer und Frauen, (114)



**Abbildung 12** zeigt die Hauptdiagnosen nach erster diagnostischer Koronarangiographie bei Männern und Frauen (114)

Nur 34,3% aller diagnostischen Herzkatheteruntersuchungen wurden bei Frauen durchgeführt, obwohl die Mortalitätsraten für die KHK in einer aktuellen Publikation in Deutschland bei beiden Geschlechtern ähnlich waren (57). Frauen hatten seltener eine relevante stenosierende koronare Herzerkrankung als Männer. Bei Frauen waren mehr als 70% aller invasiven Prozeduren in Deutschland rein diagnostisch, bei Männern lag dieser Anteil unter 60%. Diese niedrigere Rate an Empfehlungen zur invasiven Therapie bei Frauen war unabhängig von der Indikation, jedoch war der Geschlechtsunterschied ausgeprägter bei stabiler Angina pectoris und NSTEMI-ACS, weniger betont beim STEMI. Aufgrund der höheren Prävalenz einer „nicht-stenosierenden“ (non-obstructive) koronaren Herzerkrankung teilen wir unsere Population in zwei Gruppen ein. Eine mit Koronarstenosen <50% und eine mit Stenosen  $\geq$ 50%. Wurden beide Gruppen isoliert betrachtet und analysiert, dann zeigt sich kein relevanter Unterschied mehr in der Häufigkeit einer Empfehlung zu einer invasiven Therapie. Auch gab es keinen Unterschied mehr bei der Empfehlung zu einer Bypass-

Operation. Die einzige Ausnahme bildete die Gruppe der Patienten mit stabiler Angina pectoris/NSTE-ACS und koronarer DreifäÙerkrankung, in der Frauen sogar häufiger zu einer Bypass-Operation geschickt wurden als Männer.

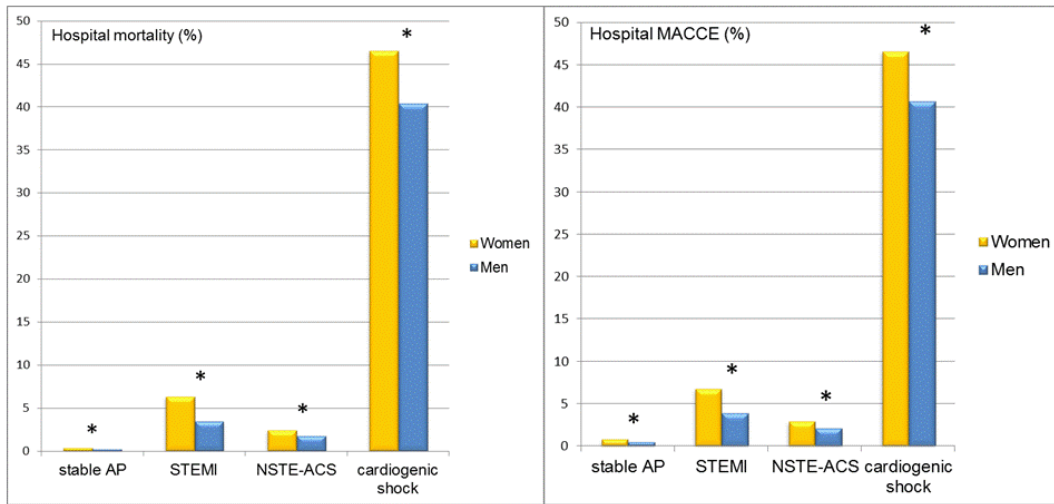
Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass in weniger als 50% aller Frauen, die einer Herzkatheteruntersuchung unterzogen werden eine relevante koronare Herzerkrankung diagnostiziert wird, wogegen bei Männern dieser Anteil um 2/3 liegt. Bei Frauen liegt häufiger eine nicht-stenosierende KHK vor. Ist die Diagnose einer relevanten KHK einmal gestellt, dann unterscheiden sich Männer und Frauen nicht hinsichtlich einer Empfehlung zur invasiven Therapie oder zur Bypass-Operation.

**Heer T**, Hochadel M, Schmidt K, Mehilli J, Zahn R, Kuck KH, Hamm C, Böhm M, Ertl G, Andresen D, Massberg S, Senges J, Zeymer U. Gender Differences in Therapeutic Recommendation after Diagnostic Coronary Angiography – Insights from the Coronary Angiography and PCI Registry of the German Society of Cardiology. Clin Res Cardiol 2015;104:507-517 (114)

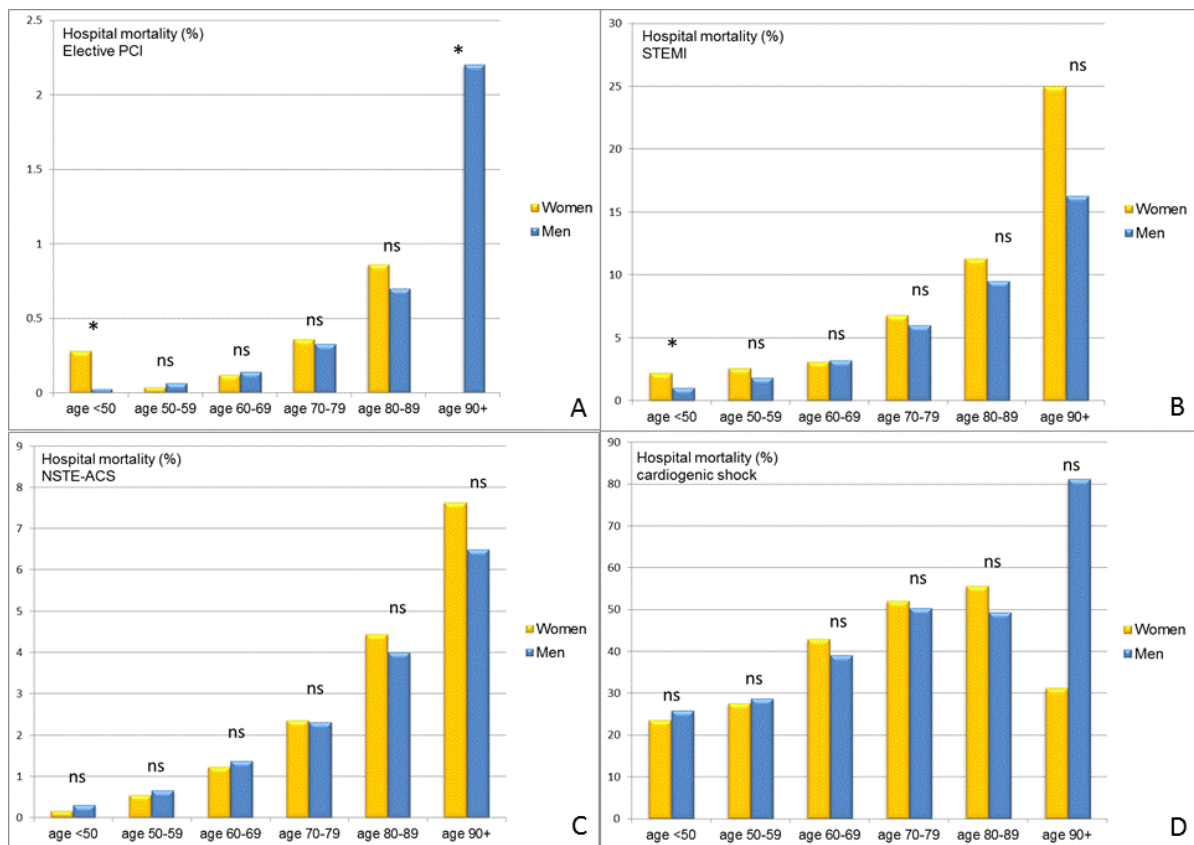
#### **4.1.4. Geschlechtsunterschiede bei der perkutanen koronaren Intervention (PCI) (115)**

Um Geschlechtsunterschiede bei der perkutanen koronaren Intervention (PCI) analysieren zu können, wurde der Datensatz des Koronarangiographie- und PCI-Registers der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie ausgewertet. Es handelt sich dabei um einen großen Datensatz von Patienten aus 218 Krankenhäusern, die Daten zur BQS (Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH) übertrugen oder Patienten in das Register der ALKK (Arbeitsgemeinschaft Leitende Krankenhauskardiologen) einschlossen (vgl. Publikation 3, (116)). Es wurden von 2007 bis zum Ende des Jahres 2009 Daten von 185312 PCIs prospektiv registriert. 27,9% der PCIs wurden bei Frauen durchgeführt. Wir fanden eine hohe Erfolgsrate der PCI bei beiden Geschlechtern (ca. 94%). Die Krankenhausmortalität war bei Frauen mit STEMI 20% höher als bei Männern (altersadjustierte Odds Ratio 1,19, 95% Konfidenzintervall 1,06-1,33). Bei PCI im Rahmen eines NSTEMI-ACS, beim kardiogenen Schock und bei elektiver PCI fand sich kein Unterschied in der hospitalen Mortalität (Abbildung 13). Nicht-tödliche post-interventionelle schwerwiegende unerwünschte kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse (Tod, Myokardinfarkt, TIA/Schlaganfall) waren bei Frauen mit STEMI um 20% häufiger als bei Männern (altersadjustierte Odds Ratio 1,22, 95% Konfidenzintervall 1,16-1,29), ebenfalls höher bei Frauen nach elektiver PCI (altersadjustierte Odds Ratio 1,31, 95% Konfidenzintervall 1,09-1,57), nicht jedoch nach PCI bei NSTEMI-ACS oder bei kardiogenem Schock. Junge Frauen <50 Jahre mit STEMI hatten eine deutlich erhöhte Mortalität im Vergleich zu gleichaltrigen Männern (Abbildung 14). Komplikationen, die mit dem Gefäßzugang assoziiert sind, waren bei Frauen doppelt so hoch wie bei Männern, unabhängig von der Indikation. Daneben fanden wir Prozedur-abhängige Unterschiede in der hospitalen Mortalität bei Männern und bei Frauen (siehe Abbildung 15).

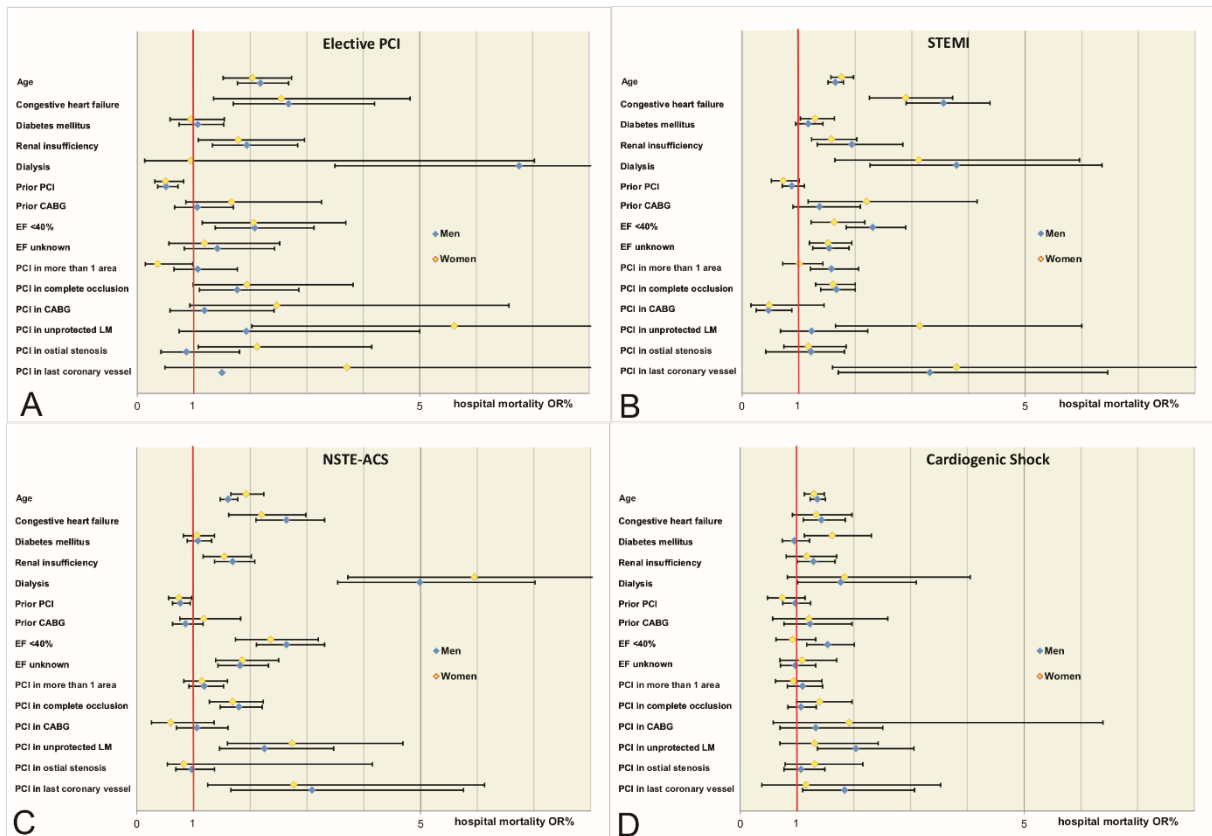




**Abbildung 13** zeigt die hospitale Mortalität nach PCI nach elektiver PCI, STEMI, NSTE-ACS und bei kardiogenen Schock (linke Seite) und die Rate an hospitalen schwerwiegenden Komplikationen (Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, und TIA/Schlaganfall = MACCE) bei Frauen (gelborange) und Männern (blau).



**Abbildung 14** zeigt die hospitale Mortalitätsrate nach PCI bei Männern und Frauen in verschiedenen Altersgruppen bei elektiver PCI, bei STEMI, bei NSTE-ACS und beim kardiogenen Schock.



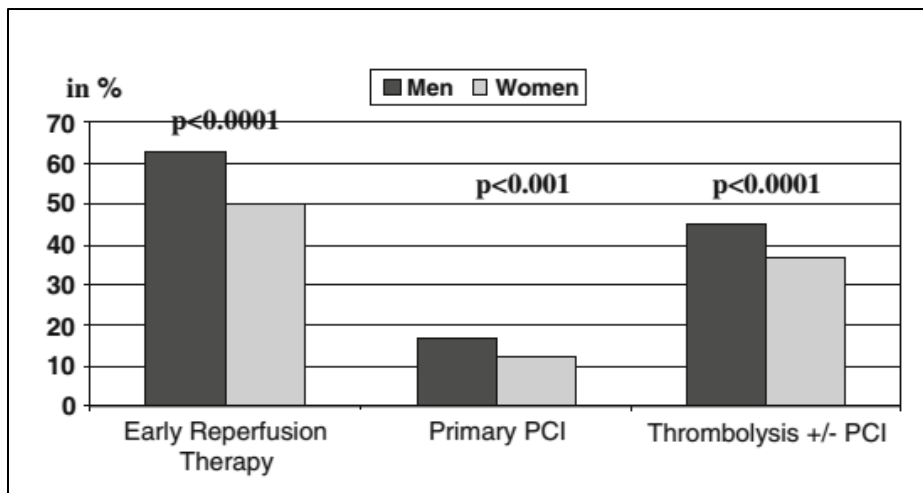
**Abbildung 15** zeigt die Prädiktoren für eine erhöhte hospitaläre Mortalität bei elektiver PCI, beim STEMI, bei NSTEMI-ACS und beim kardiogenen Schock.

Zusammenfassend fanden wir eine hohe primäre Erfolgsrate der PCI bei Männern und bei Frauen. Die hospitaläre Mortalitätsrate nach STEMI lag bei Frauen altersadjustiert 20% über der von Männern. Frauen mit STEMI hatten eine um 20% höhere Rate an schwerwiegenden Komplikationen (Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, TIA/Schlaganfall) als Männer. Nach elektiver PCI war diese altersadjustierte Rate bei Frauen sogar um 30% erhöht. Es fand sich eine doppelt so hohe Rate an Komplikationen, die mit dem Gefäßzugang assoziiert waren.

**Heer T, Hochadel M, Schmidt K, Mehilli J, Zahn R, Kuck KH, Hamm C, Böhm M, Ertl G, Andresen D, Massberg S, Senges J, Zeymer U.** Gender Differences in Percutaneous Coronary Intervention – Insights from the Coronary Angiography and PCI Registry of the German Society of Cardiology. *J Am Heart Assoc* 2017 DOI:10.1161/JAHA.116.004972 (115)

#### **4.1.5. Geschlechtsunterschiede bei Patienten mit akutem ST-Hebungsinfarkt und kardiogenem Schock (117)**

Das MITRA Plus Register ist ein deutsches, prospektives, multizentrisches Herzinfarktregister und besteht aus den gepoolten Daten der Register 60-Minuten-Herzinfarktprojekt (118), MITRA (Maximal Individual Therapy of Acute myocardial infarction registry) (119), MIR (Myocardial Infarction Registry) (120) und ACOS (Acute COronary Syndromes registry) (121). Für die aktuelle Auswertung analysierten wir Daten von 36.643 Patienten mit akutem STEMI, 33,2% davon waren Frauen. Bei Frauen kam es bei einem STEMI häufiger zu einem kardiogenen Schock (12,9%) als bei Männern (9,3%). Dieser Unterschied war auch nach Adjustierung für begleitende klinische Parameter noch signifikant (Odds Ratio 1,19, 95% Konfidenzintervall 1,09-1,30). Die Rate an Reperfusionstherapien war bei Frauen mit 49,9% niedriger als bei Männern (62,7%). Nach Adjustierung für klinische Parameter war dieser Unterschied nicht mehr signifikant (Odds Ratio 0,92, 95% Konfidenzintervall 0,77-1,09). Die Krankenhaussterblichkeit war bei Frauen mit 67,7% sehr hoch und lag über der bei Männern (57,5%). Nach multivariater Adjustierung (siehe Tabelle 2) war dieser Unterschied nicht mehr signifikant unterschiedlich. Eine frühe Reperfusionstherapie war mit einer signifikanten Reduktion der hospitalen Mortalität bei Frauen assoziiert, wobei die Primär-PCI effektiver war als die Thrombolysetherapie.



**Abbildung 16:** Reperusionsraten bei Männern und Frauen mit STEMI und kardiogenem Schock

Hospital mortality in women versus men	OR (95% CI)
Hospital mortality (non-adjusted)	1.55 (1.36–1.78)
Hospital mortality (adjusted for age, previous myocardial infarction, previous stroke, diabetes mellitus, arterial hypertension and impaired renal function and prehospital delay)	1.16 (0.98–1.38)
Hospital mortality (adjusted for primary percutaneous intervention)	1.49 (1.29–1.71)
Hospital mortality (adjusted for age, previous myocardial infarction, previous stroke, diabetes mellitus, arterial hypertension and impaired renal function, prehospital delay and primary percutaneous intervention)	1.17 (0.98–1.39)

**Tabelle 2:** Nicht-adjustierte und adjustierte hospitalere Mortalität bei Frauen versus Männern mit STEMI und kardiogenem Schock

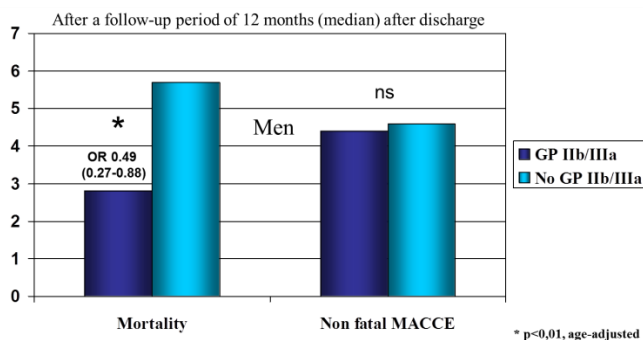
Zusammengefasst konnten wir zeigen, dass Frauen mit STEMI häufiger einen kardiogenen Schock erleiden als Männer. Nach Adjustierung zeigten sich keine Unterschiede in der Reperusionsrate und der hospitaleren Mortalität zwischen Männern und Frauen. Die Primär-PCI ist der Thrombolysetherapie bei STEMI mit kardiogenem Schock vorzuziehen.

Koeth O, Zahn R, Heer T, Bauer T, Juenger C, Klein B, Gitt AK, Senges J, Zeymer U. Gender differences in patients with acute ST-elevation myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. Clin Res Cardiol. 2009 Dec;98(12):781-6. Epub 2009 Oct 25.

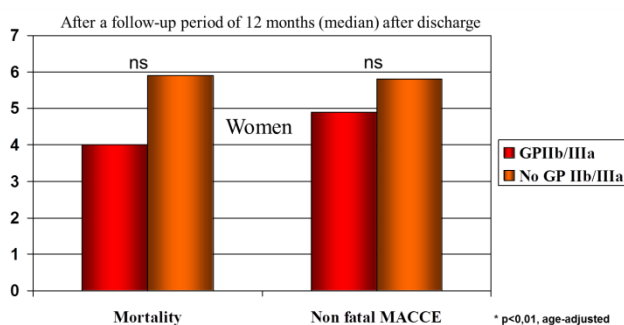
#### 4.1.6. Geschlechtsunterschiede in der Effektivität von Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten bei Patienten mit Nicht-ST-Hebungsinfarkt

In unserer Untersuchung sollte gezeigt werden, ob es Geschlechtsunterschiede in der Langzeit-Mortalität bei Patienten mit Nicht-ST-Hebungsinfarkt gibt, die mit PCI und Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren therapiert wurden. Von 6/2000 bis 12/2002 wurden im Rahmen des ACOS (Akutes COronar-Syndrom) -Registers in 154 Krankenhäusern in Deutschland 16,823 Patienten mit akutem Koronarsyndrom erfasst. Von diesen hatten 6,835 einen Nicht-ST-Hebungsinfarkt, der bei 2,320 Patienten mit einem Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten therapiert wurde. Eine PCI innerhalb von 48 Stunden wurde bei 1,241 Patienten durchgeführt, von denen 295 Frauen waren. Frauen waren durchschnittlich 6 Jahre älter als Männer und hatten häufiger Begleiterkrankungen als Männer. Frauen und Männer wurden gleich häufig mit ASS, Clopidogrel, Betablockern, Statinen und ACE-Hemmern therapiert.

Ergebnisse:

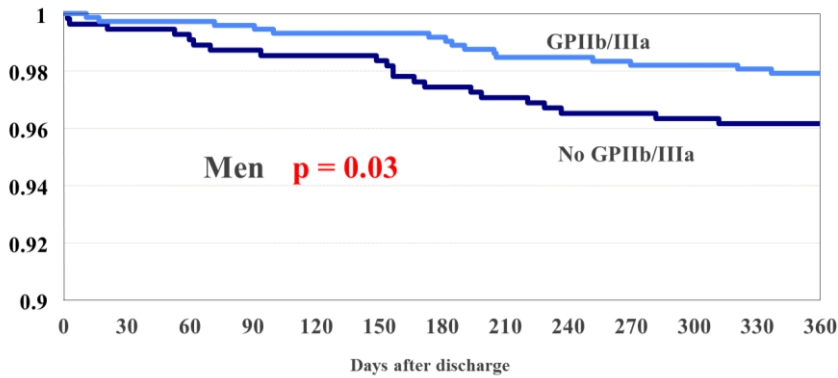


**Abbildung 17:** Mortalität und nicht-tödliche MACCE bei Männern mit PCI bei Nicht-ST-Hebungsinfarkt nach 12 Monaten, Vergleich GP IIb/IIIa versus kein GP IIb/IIIa



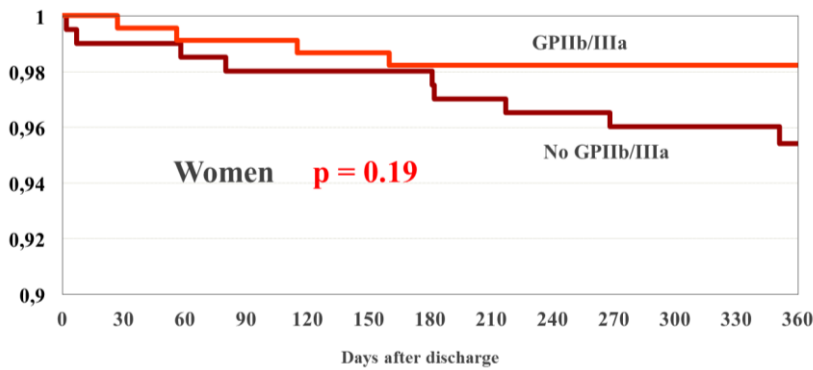
**Abbildung 18:** Mortalität und nicht-tödliche MACCE bei Frauen mit PCI<48 Stunden bei Nicht-ST-Hebungsinfarkt nach 12 Monaten, Vergleich GP IIb/IIIa versus kein GP IIb/IIIa

Survival function, NSTEMI, PCI <48h, Kaplan-Meier

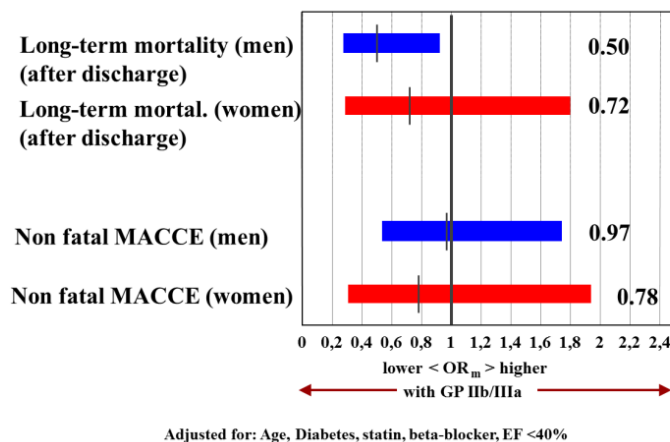


**Abbildung 19:** Kaplan-Meier-Überlebenskurve von Männern mit Nicht-ST-Hebungsinfarkt, die mit Akut-PCI therapiert wurden, Vergleich der Gruppe, die zusätzlich Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten erhielten, mit der Gruppe die keinen GP IIb/IIIa-Antagonisten erhielt

Survival function, NSTEMI, PCI <48h, Kaplan-Meier



**Abbildung 20:** Kaplan-Meier-Überlebenskurve von Frauen mit Nicht-ST-Hebungsinfarkt, die mit Akut-PCI therapiert wurden, Vergleich der Gruppe, die zusätzlich Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten erhielten, mit der Gruppe die keinen GP IIb/IIIa-Antagonisten erhielt



**Abbildung 21:** Multivariate Analyse von Patienten mit NSTEMI, die innerhalb von 48 Stunden eine PCI erhielten. Vergleich Männer versus Frauen und Therapie mit versus ohne Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten. Langzeit-Mortalität (oben) und nicht-tödliche MACCE (unten).

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass bei Männern mit Nicht-ST-Hebungsinfarkt in einem „Real world“-Szenario eine akute Koronarintervention (PCI) in Kombination mit einem Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten mit einer Reduktion der Langzeit-Mortalität nach 12 Monaten assoziiert ist. Bei Frauen konnte diese Assoziation nicht nachgewiesen werden.

**Heer T**, Gitt AK, Schiele R, Wienbergen H, Juenger C, Senges J on behalf of ACOS studygroup. In clinical practice GP IIb/IIIa antagonism in non-ST elevation myocardial infarction is less effective in women compared to men – results of the ACOS registry. Eur Heart J 2004;25:35 (suppl) (Vortrag ESC 2004 München)

#### **4.1.7. Intrahospitale Mortalität von jungen Frauen mit Myokardinfarkt**

In großen amerikanischen Herzinfarktregistern wurde gezeigt, dass junge Frauen mit akutem Myokardinfarkt eine erhöhte Mortalität haben. Ziel war es, dies in einem Deutschen Myokardinfarktregister zu verifizieren. Von 4/1994 bis 10/1998 wurden 22697 konsekutive Patienten mit akutem ST-Hebungsinfarkt in die Deutschen Myokardinfarkt-Register MITRA und MIR eingeschlossen. Wir untersuchten die hospitale Mortalität in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht in den gepoolten Daten der beiden Myokardinfarktregister.

Ergebnisse:

	<b>Frauen (35%) n=7874</b>	<b>Männer (65%) n=14841</b>
Alter (Median)	74 J.	64 J.
Alter < 55 J.	8,9 %	23,7 %*
Alter 56-70 J.	28,3 %	46,7 %*
Alter > 71 J.	62,8 %	29,5 %*

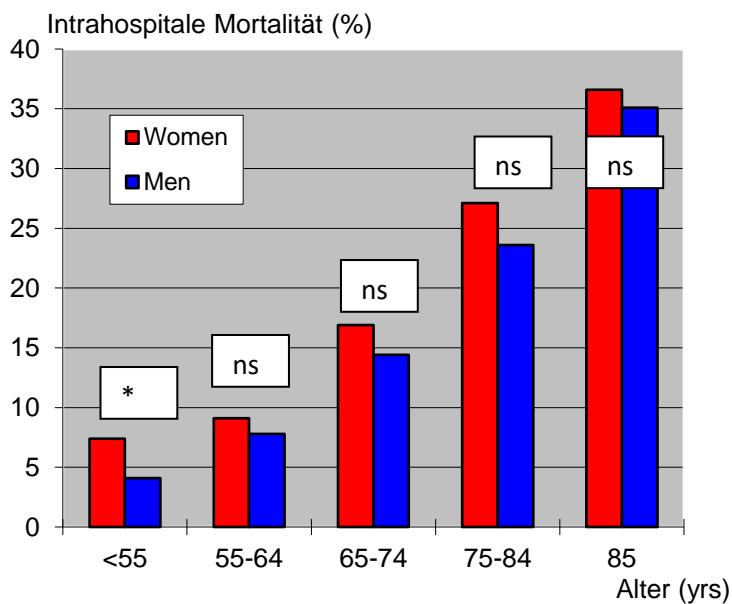
**Tabelle 3:** Altersverteilung der Patienten mit STEMI, Frauen versus Männer

	Junge Frauen <55 J. n=403	Junge Männer <55 J. n=2156	p
Früherer Infarkt (%)	4,2	7,1	0.04
Hypertension (%)	24,3	24,2	n.s.
Diabetes mellitus (%)	11,9	6,7	p<0.001
Prähospitalzeit (min)	142	141	n.s.
Vorderwandinfarkt (%)	57,5	43,7	p<0.001
Prehosp. Reanimation (%)	14,8	8,4	p<0.001
Kardiogener Schock (%)	7,5	2,9	p<0.001

**Tabelle 4:** Klinische Charakteristika von jungen Infarktpatienten (<55 Jahre), Frauen versus Männer

	Junge Frauen <55 J. n=403	Junge Männer <55 J. n=2156	p
Akute Reperfusion (%)	72,6	70,9	0,48
Thrombolyse (%)	55,7	55,9	0,96
PCI (%)	12,4	11,1	0,42
PCI+Thrombolyse (%)	4,5	3,9	0,56
ASS (%)	92,0	96,0	<0,001
Betablocker (%)	68,9	73,7	0,047
ACE-Hemmer (%)	43,1	50,5	0,01

**Tabelle 5:** Akute Reperfusionstherapie und akute medikamentöse Begleittherapie bei jungen Infarktpatienten, Vergleich Frauen versus Männer



**Abbildung 22:** Hospitale Mortalität bei Frauen und Männern in Abhängigkeit vom Alter





**Abbildung 23:** Hospitale Mortalität bei Männern und Frauen in Abhängigkeit vom Alter, multivariate Analyse

Junge Frauen (<55 Jahre) mit akutem ST-Hebungsinfarkt haben häufiger Vorderwandinfarkte als junge Männer, werden häufiger prähospital reanimiert und präsentieren sich häufiger mit kardiogenem Schock. Es besteht kein Unterschied in der Reperfusionrate zwischen den beiden Geschlechtern. Frauen erhalten in der Akutphase etwas seltener ASS, Betablocker und ACE-Hemmer als Männer.

Die hospitale Mortalität junger Frauen ist fast doppelt so hoch wie bei jungen Männern (1,9fach). Dies ist vergleichbar mit den Daten aus dem Amerikanischen NRMI-2-Register.

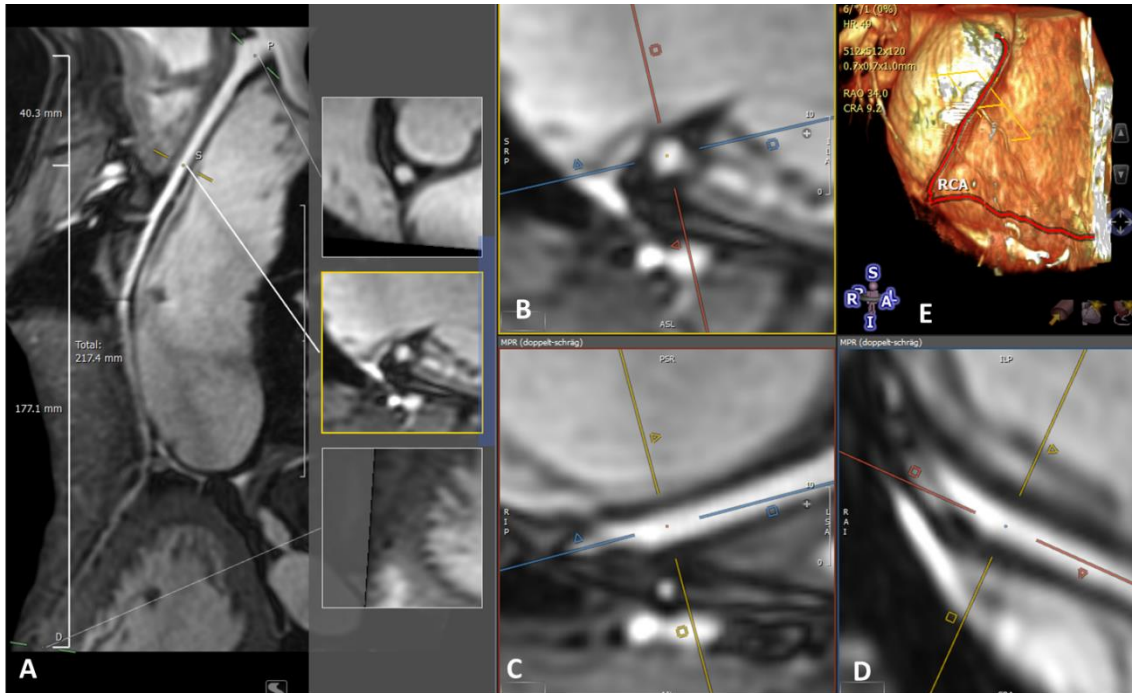
Ein akuter ST-Hebungsinfarktes bei jungen Frauen tritt bei jungen Frauen im Vergleich zu jungen Männern weniger als halb so häufig auf. Die Mortalität bei jungen Frauen und jungen Männern ist im Vergleich zu älteren Frauen und älteren Männern insgesamt wesentlich niedriger.

**Heer T, Schiele R, Gitt AK, Wagner S, Wienbergen H, Grube R, Becker G, Altmann E, Senges J.**  
 Do young women with acute myocardial infarction have an increased intrahospital mortality? *Circulation* 2000;102(18),II-793 (Poster AHA 2000)

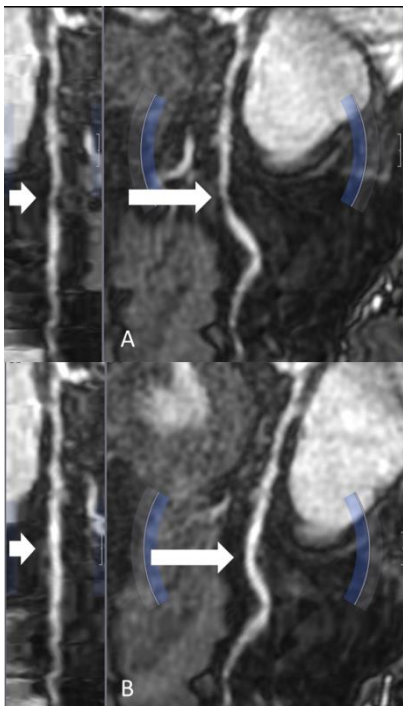
## 4.2. Nicht-invasive Diagnostik der KHK mittels Cardio-MR

### **4.2.1. Einfluss von sublingual appliziertem Nitroglycerin auf die Performance der MRCA, (122)**

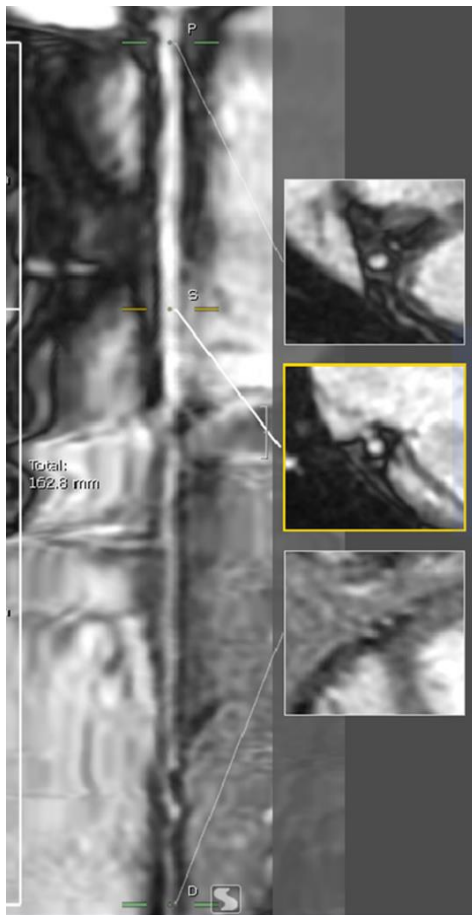
Trotz des enormen Fortschritts im Bereich der kardialen Magnetresonanztomographie (CMR) ist die direkte Darstellung der Koronarien mittels Magnetresonanz-Koronarangiographie (MRCA) noch immer eine Herausforderung wegen der eingeschränkten räumlichen Auflösung, Limitationen im Signal-Rausch-Verhältnis und der langen Dauer der Untersuchung. Die Vasodilatation der Koronarien mit sublingual appliziertem Nitroglycerin vor der MRCA könnte die diagnostische Genauigkeit der Untersuchung erhöhen. Der Effekt von Nitro auf die Performance der MRCA wurde bislang noch nicht evaluiert. Ziel der Untersuchung war deshalb die systematische Beurteilung des Effektes von sublingual appliziertem Nitroglycerin auf die diagnostische Genauigkeit der MRCA in der Beurteilung der Koronarien hinsichtlich relevanter Stenosen >50%. Zu diesem Zweck wurden 35 gesunde Probanden und 25 Patienten mit bekannter KHK zweimal einer MRCA unterzogen, einmal ohne und einmal mit Nitro. Die Untersuchung erfolgte in einem 1,5 T-Scanner unter Verwendung einer kommerziell verfügbaren, Kontrast-freien, 3D-Steady-state-free-precession (SSFP)-Sequenz, Navigator-basiert, mit einer Auflösung von  $1,0 \times 1,0 \times 0,7 \text{ mm}^3$  (Größe des Voxels). Zielparameter waren die Erkennung der Stenose, die Länge des sichtbaren Segmentes und der Gefäßdurchmesser. Als Referenz bei Patienten diente die invasive Koronarangiographie. Die MRCA war erfolgreich bei 82,9% der Probanden und 68% der Patienten. Es kam zu einem signifikanten Anstieg des mittleren Gefäßdurchmessers aller großen Koronargefäße. Der Durchmesser der rechten Koronararterie nahm von 3,2 auf 3,7 mm zu ( $p < 0,0001$ ), der R. interventrikularis anterior (RIVA) nahm von 2,9 auf 3,4 mm zu ( $p = 0,009$ ) und der R. circumflexus (RCx) nahm von 2,9 auf 3,3 mm zu ( $p = 0,03$ ). Aufgrund einer Analyse auf Basis der großen Koronargefäße verbesserte sich die Sensitivität der Entdeckung einer relevanten Koronarstenose von 88% (95%-Konfidenzintervall 69-97%) auf 96% (79-100), die Spezifität von 47% (33-61) auf 70% (55-81), die diagnostische Genauigkeit von 62% (50-73) auf 79% (70-89), der positiv-prädiktive Wert von 49% (34-64) auf 65% (50-80) und der negativ-prädiktive Wert von 87% (73-100) auf 97% (91-100). Die sichtbare Länge der Gefäße nach Nitrogabe im RIVA (bei Probanden und Patienten) und im RCx (bei Probanden) signifikant zu.



**Abbildung 24:** A, MRCA eines 29jährigen Mannes, sliding thin-slab maximum intensity projection, stretched curved planar reconstruction, B, RIVA im Querschnitt, C, D, RIVA im Längsschnitt, E, volume rendering



**Abbildung 25:** MRCA des RIVA, 71-jähriger Mann, Vergleich der Gefäßdurchmesser vor und nach Nitroglycerin. A, falsch-positive Stenose des RIVA, B, nach Nitro ist die Stenose nicht mehr sichtbar.



**Abbildung 26:** MRCA des RIVA mit einer Messung der maximal darstellbaren Länge des Gefäßes, straightened curved planar reformation, hier Gefäßlänge 163mm.

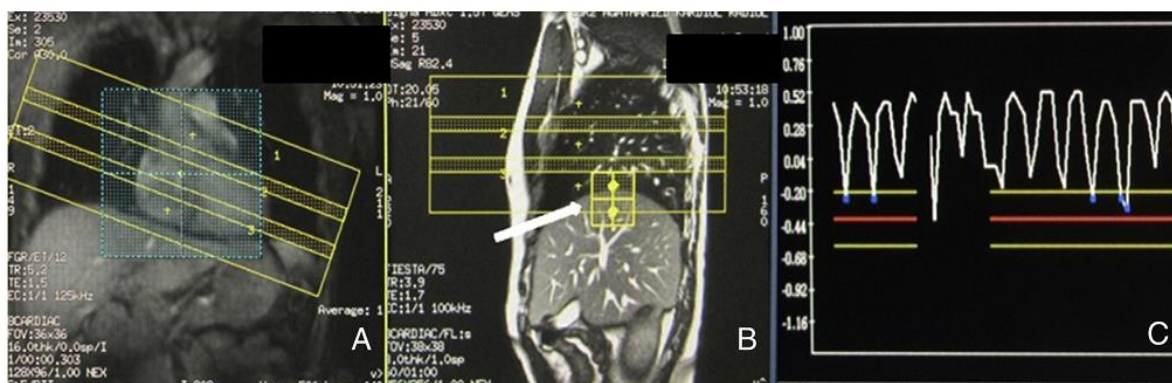
Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass durch die sublinguale Gabe von Nitroglycerin vor einer MRCA die Sichtbarkeit der Gefäße und damit die diagnostische Genauigkeit signifikant verbessert werden kann.

**Heer T, Reiter S, Höfling B, von Knobelsdorff-Brenkenhoff, Pilz G.** Effect of sublingual nitroglycerin on performance of non-contrast enhanced magnetic resonance coronary angiography. *J Magn Reson Imaging* 2016. *Published ahead of print.*

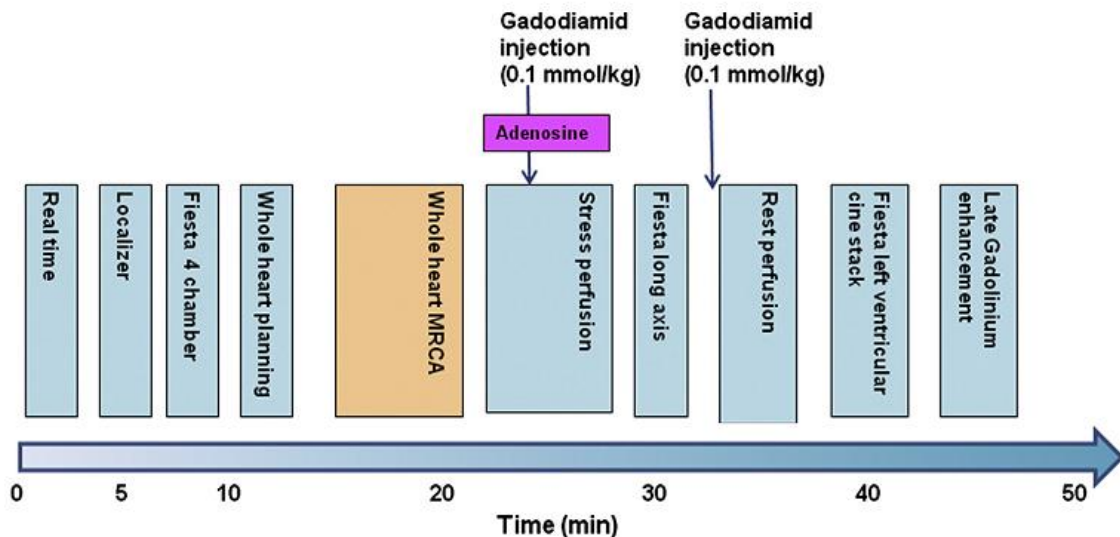
DOI: 10.1002/jmri.25483 (122).

#### 4.2.2. Erfolgreiche Kombination von MRCA und Adenosin-Stress-Perfusions-CMR zur Verbesserung der Gesamtperformance (123)

Von April 2010 bis April 2011 wurde bei 169 Patienten, die für eine Herzkatheteruntersuchung vorgesehen waren, zusätzlich eine Magnetresonanztomographie (MRCA) durchgeführt. Alle Patienten wurden mit einem 1,5-Tesla-Scanner der Firma GE (GE Medical Systems, Milwaukee, U.S.A.) untersucht. Für die Darstellung der Koronarien wurde eine kommerziell erhältliche Sequenz verwendet, die Navigator-gesteuert ist, d.h. sie erlaubt freies Atmen des Patienten. Dafür wird am rechten oberen Leberrand ein Navigator gesetzt, der die Zwerchfell-/Leberbewegung erkennt und die Bildakquisition nur in Atemruhephasen (endexpiratorisch) erfolgt (siehe Abbildung 27).

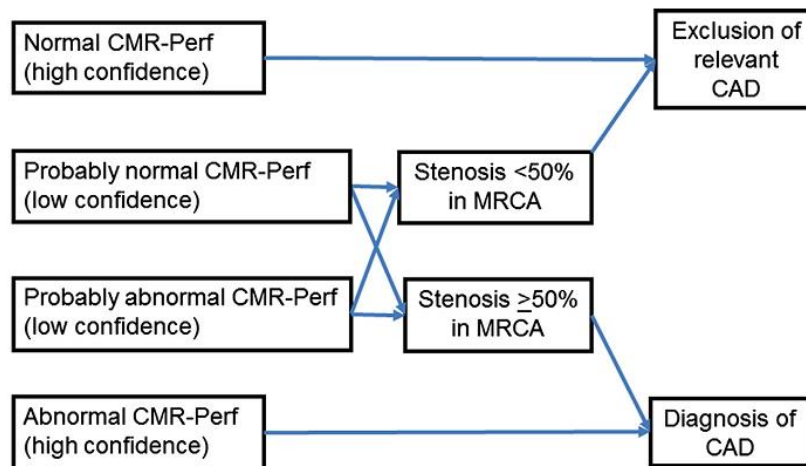


**Abbildung 27:** A, koronare Ebene, die gelben Kästen zeigen die Planung der drei überlappenden Schichten für die MRCA. B, sagittale Ebene, der Pfeil zeigt auf den Navigator, der auf dem rechten oberen Leberrand positioniert wird. C, Ergebnis des Navigators. Die Bildakquisition erfolgt nur endexpiratorisch (blaue Punkte) (123)



**Abbildung 28:** CMR Protokoll – Sequenz der Kombination aus MRCA und Adenosin-Stress-Perfusions-CMR in einer Sitzung. (123)

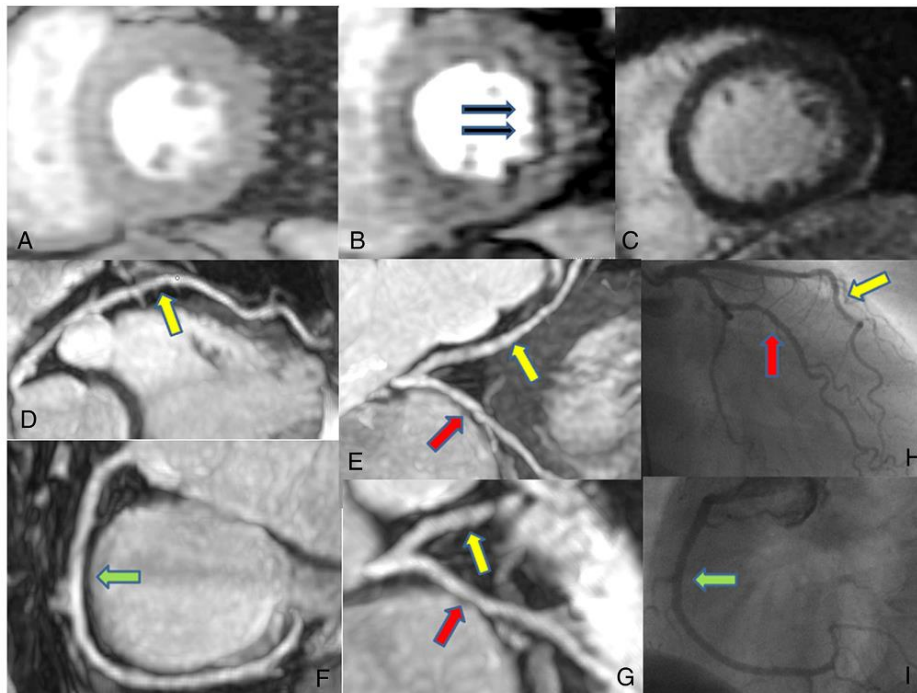
In Abbildung 28 wird der zeitliche Ablauf dargestellt, wie die MRCA in den Ablauf der Adenosin-Stress-Perfusions-CMR integriert wurde. Von den 169 Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, mussten 25 wegen Klaustrophobie oder Herzrhythmusstörungen ausgeschlossen werden. Bei 48 Patienten war die Bildqualität aufgrund eines stark irregulären Atemmusters, eines Artefakt-reichen EKG-Signals oder wegen der niedrigen Effektivität des Navigators so schlecht, dass die MRCA vorzeitig abgebrochen werden musste. Von den verbliebenen 96 Patienten, die erfolgreich gescannt wurden, konnte bei 59 ein kombiniertes Protokoll aus MRCA und Adenosin-Stress-Perfusions-CMR durchgeführt werden.



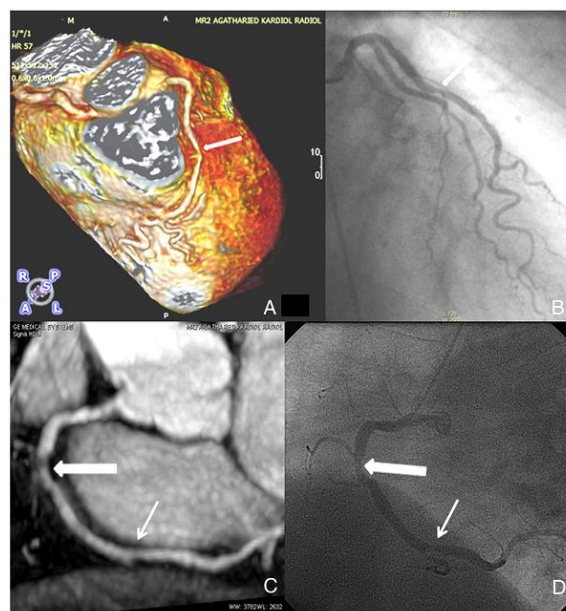
**Abbildung 29:** Neu entwickelter Algorithmus zur Kombination aus MRCA und Adenosin-Stress-Perfusions-CMR. (123)

Zur Kombination von MRCA und Stress-CMR wurde ein neuer Algorithmus entwickelt (siehe Abb. 29). Bei eindeutigen positiver oder negativer Stress-CMR wurde die MRCA nicht integriert. Nur in Grenzfällen von visuell geringem Perfusionsdefizit (30-40% der Wanddicke des Myokards) wurde das Ergebnis der MRCA hinzugezogen.

Die MRCA war in 67% aller Patienten diagnostisch, 77% aller Koronarsegmente, jedoch 92% aller Segmente, die für eine koronare Intervention üblicherweise in Frage kommen, waren beurteilbar. Die Performance des neuen Algorithmus war gut: Genauigkeit (accuracy), Sensitivität, Spezifität, negativ und positiv prädiktive Werte waren 91,5%, 95,7%, 88,9%, 84,6% und 97%.

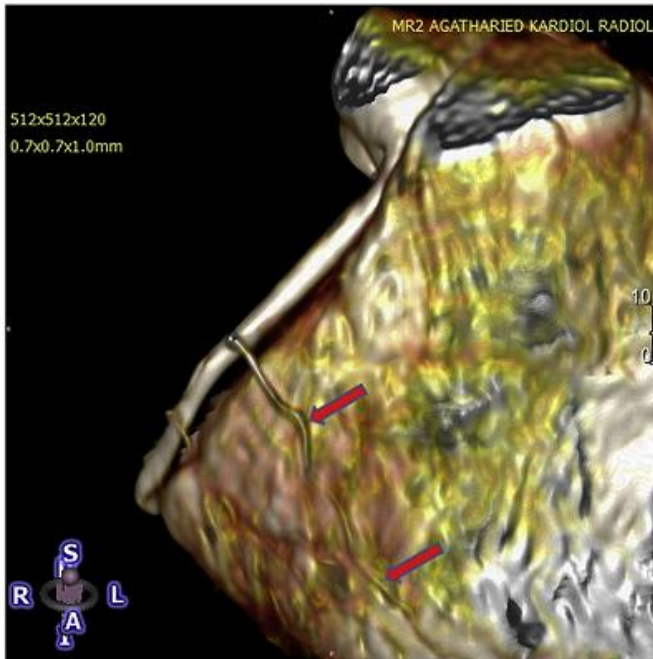


**Abbildung 30:** Klinisches Beispiel für eine falsch positive Adenosin-Stress-Perfusions-CMR, A, Ruhe-Perfusion, B, Stress-Perfusion mit vermeintlich positivem Befund, C, Late-Gadolinium-Enhancement ohne Narbennachweis, insbesondere lateral, D, MRCA des R. interventrikularis anterior (gelber Pfeil) ohne Stenosen, E und G, MRCA von R. circumflexus (roter Pfeil) ohne Stenosen, F, MRCA der rechten Kranzarterie (grüner Pfeil) ohne relevante Stenosen, H und I, korrespondierende Koronarangiographie von linker und rechter Koronararterie ohne Nachweis relevanter Stenosen.



**Abbildung 31:** Korrelation von MRCA und Koronarangiographie. A, 71-jährige Frau mit 60-70%iger Stenose des R. interventrikularis anterior (Pfeil), Volume Rendering. B, korrespondierende Koronarangiographie der linken Kranzarterie. C, 73-jähriger Mann mit 75-80%iger Stenose der proximalen rechten Kranzarterie (Pfeil), sliding thin-slab maximum intensity projection. D, korrespondierende Koronarangiographie der rechten Kranzarterie.





**Abbildung 32:** MRCA eines 24-jährigen Sportlers. Volume rendering der rechten Kranzarterie. Glatte Gefäße. Die roten Pfeile zeigen auf rechtsventrikuläre Seitenäste, die ebenfalls in exzellenter Bildqualität erkennbar sind.

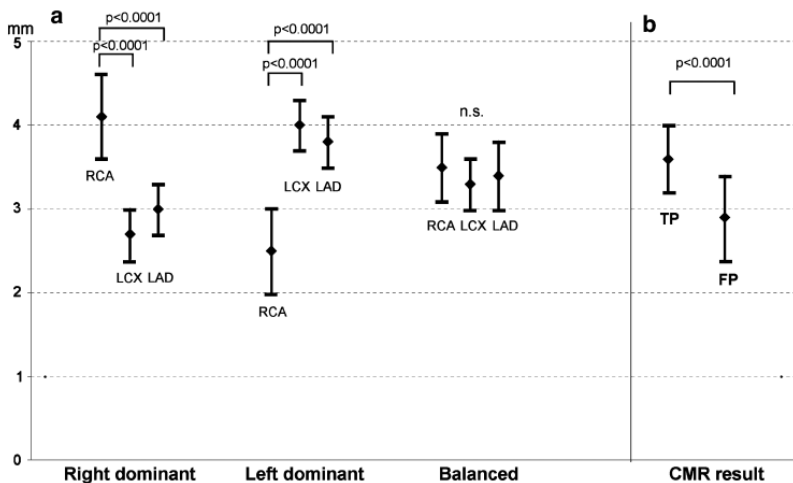
Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass eine direkte Darstellung der Koronarien im Cardio-MR (MRCA) bei Patienten mit regelmäßigem Atemmuster in zum Teil exzellenter Bildqualität möglich ist. Durch einen neu entwickelten Algorithmus konnten Adenosin-Stress-Perfusions-CMR und MRCA derart kombiniert werden, dass sich die Spezifität für die Diagnostik einer KHK signifikant verbesserte ohne die Sensitivität zu verschlechtern.

**Heer T, Reiter S, Höfling B, Pilz G.** Diagnostic performance of non-contrast-enhanced whole-heart magnetic resonance coronary angiography in combination with adenosine stress perfusion cardiac magnetic resonance imaging. *Am Heart Journal* 2013;166:999-1009.

### 4.2.3. Einfluss von kleinkalibrigen Koronararterien auf die diagnostische Genauigkeit der Adenosin-Stress-Perfusions-CMR (124)

Im Gegensatz zur Dobutamin-Stress-CMR hat die Adenosin-Stress-Perfusions-CMR zwar eine höhere Sensitivität, aber eine niedrigere Spezifität. Einer der Gründe sind Artefakte (sog. „Dark Rim-Artefakt“), die zu falsch positiven Ergebnissen bei der Adenosin-Stress-Perfusion führen. Ziel unserer Untersuchung war die Klärung der Frage, ob ein stark einseitiger koronarer Versorgungstyp (Linksversorgungstyp mit hypoplastischer rechter Kranzarterie, bzw. vice versa) zu einer relativen Ischämie führen kann, die ebenfalls zu falsch positiven Ergebnissen in der Adenosin-Stress-Perfusions-CMR führen kann.

Von Mai 2007 bis Januar 2008 wurden 206 Patienten eingeschlossen mit pathologischer Adenosin-Stress-Perfusions-CMR, die anschließend einer invasiven Diagnostik unterzogen wurden. Die proximalen Diameter der Koronarien wurden mittels quantitativer Koronaranalyse (QCA) gemessen. Der koronare Versorgungstyp wurde in Abhängigkeit der Herkunft des Posterolateralastes in Links- oder Rechtstyp eingeteilt, bzw. in einen ausgeglichenen Versorgungstyp.



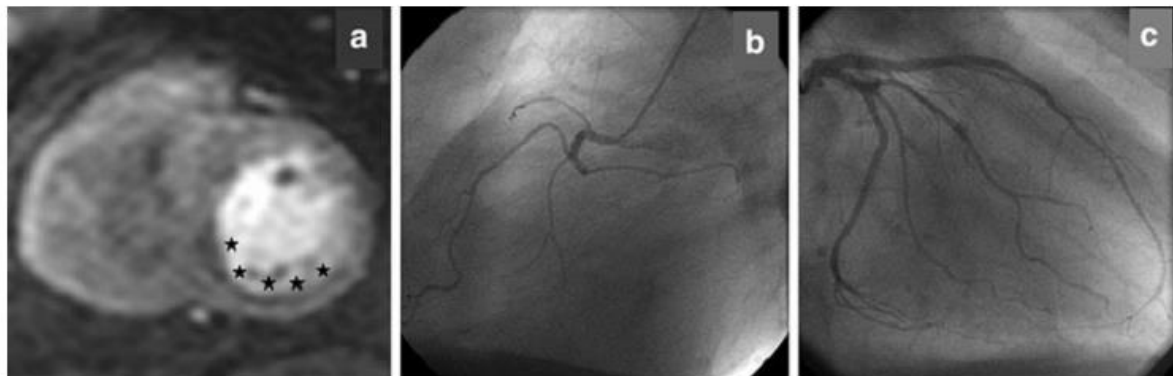
**Abbildung 33:** a, Verhältnis von proximalem Koronardiameter und koronarem Versorgungstyp

Als erste Ergebnis konnten wir zeigen, dass der proximale Gefäßdiameter gut mit dem Versorgungstyp korreliert, d. h. bei Rechtsdominanz findet sich eine kräftig ausgebildete

rechte Kranzarterie (3,5-4,5mm), bei Linksdominanz ist diese eher klein (2,0-3,0mm).

Entsprechendes gilt für die linke Herzkranzarterie (siehe Abbildung).

Als Hauptergebnis konnten wir zeigen, dass eine einseitig kleine Koronararterie ipsilateral zu der Ischämiezone in der Adenosin-Stress-CMR ein prädiktiver Parameter zur Diskriminierung zwischen falsch-positivem und richtig-positivem Ergebnis ist.



**Abbildung 34:** a, falsch-positives Perfusionsergebnis (inferior, Sterne) bei einem Patienten ohne relevante Koronarstenosen, aber b, kleinkalibriger rechter Kranzarterie und c, dominanter linker Herzkranzarterie.

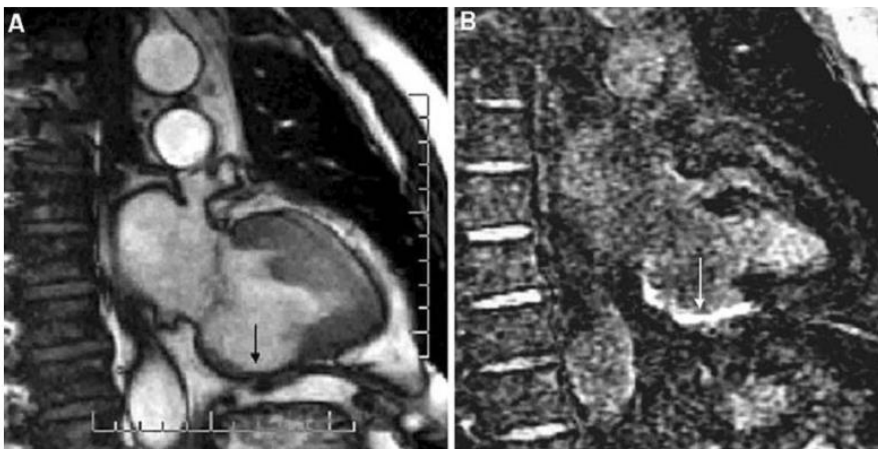
Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass es im Versorgungsgebiet klein ausgeprägter (hypoplastischer) Koronarien bei ausgeprägtem einseitigem koronaren Versorgungstyp zu einem Perfusionsdefizit in der Adenosin-Stress-Perfusions-CMR kommen kann, was falsch positive Ergebnissen möglich macht.

Ausblick: Wenn durch nicht-invasive Bestimmung der proximalen Koronardiameter (z. B. durch MRCA) der koronare Versorgungstyp festgestellt wird, dann kann im Versorgungsgebiet kleinkalibriger Koronarien die Rate falsch-positiver Perfusionsergebnisse reduziert werden. Dies führt zu einer Verbesserung der Genauigkeit (accuracy) der Methode durch Verbesserung der Spezifität.

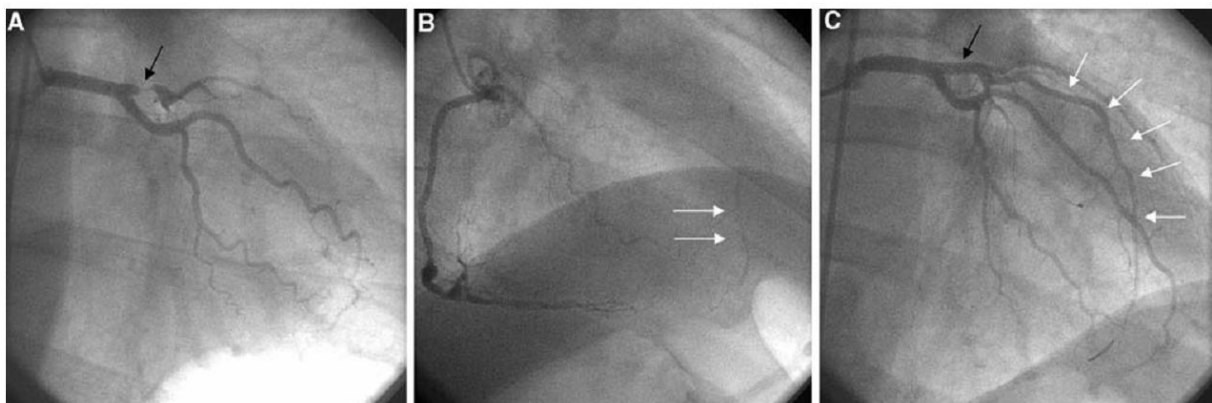
Pilz G, Heer T, Graw M, Ali E, Klos M, Scheck R, Zeymer U, Höfling B. Influence of small caliber coronary arteries on the diagnostic accuracy of adenosine stress cardiac magnetic resonance imaging. Clin Res Cardiol. 2011 Mar;100(3):201-8. Epub 2010 Sep 24.

#### 4.2.4. Günstiger Effekt einer verzögerten Reperfusion bei einem ST-Hebungsinfarkt trotz transmuraler Narbe im CMR (125)

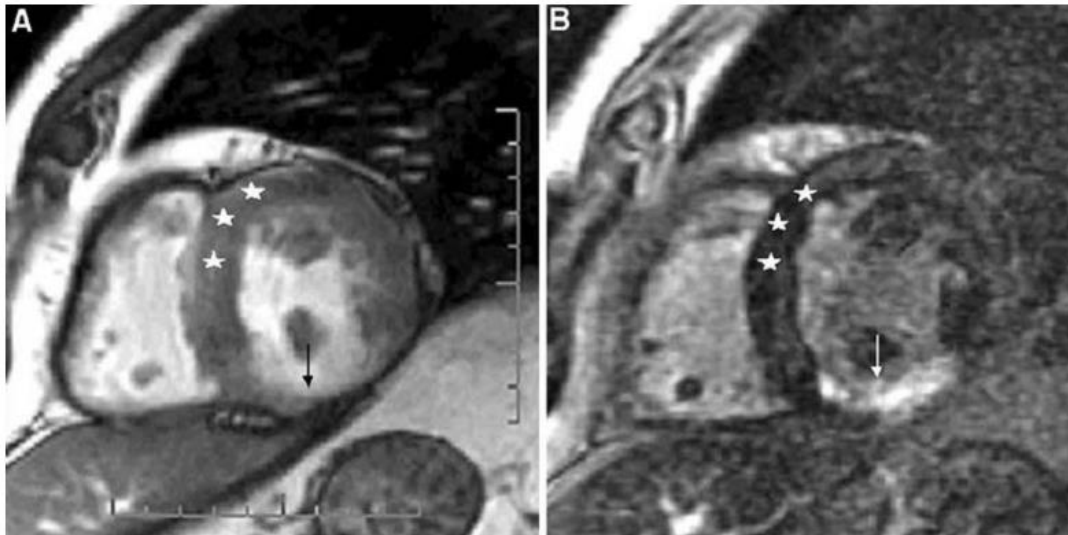
Im Rahmen einer kasuistischen Fallvorstellung wird der günstige Effekt der Wiedereröffnung der rechten Herzkranzarterie bei subakutem Hinterwandinfarkt trotz transmuraler Narbe im CMR gezeigt. Denn durch die Wiedereröffnung der rechten Kranzarterie konnten sich Kollateralen zur linken Kranzarterie ausbilden, die wiederum die Vitalität der Vorderwand bei einem Vorderwandinfarkt drei Jahre später retteten



**Abbildung 35:** CMR nach inferiorem Myokardinfarkt. A, SSFP-Sequenz, Zweikammerblick. Der Pfeil zeigt auf die Ausdünnung der inferioren Wand als Zeichen des Remodeling. Im bewegten Bild (nicht darstellbar) findet sich eine Akinesie der basalen Hälfte der inferioren Hinterwand. B, in den korrespondierenden Schichten zeigt sich in der Late-Gadolinium-Enhancement-Sequenz eine helle Anreicherung (Pfeil, Hyperenhancement) als Zeichen einer bis zu transmuralen Narbe der basalen Hälfte der inferioren Hinterwand.



**Abbildung 36:** A, Koronarangiographie der linken Koronararterie bei akutem Vorderwandinfarkt mit Verschluss des R. interventrikularis anterior. B, die hier dargestellte, vor drei Jahren wieder eröffnete rechte Kranzarterie gibt Kollateralen an den distalen ab, der proximal verschlossen ist (A) und nach Wiedereröffnung (B).



**Abbildung 37:** CMR desselben Patienten wie in Abbildung 36. Alter inferiorer Myokardinfarkt und frischer Vorderwandinfarkt vor einigen Tagen mit Kollateralenschutz über die wiedereröffnete rechte Koronararterie. A, SSFP-Sequenz, kurze Achse. Die weißen Sterne zeigen auf die morphologisch und funktionell nach schneller Wiedereröffnung des R. interventrikularis anterior intakte Vorderwand bei unverändert verschmälerteter Hinterwand (schwarzer Pfeil). B, in der Late-Gadolinium-Enhancement-Sequenz findet sich unverändert die bis zu transmurale Narbe inferior (weißer Pfeil) bei voll erhaltener Myokardvitalität im Bereich der Vorderwand.

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass durch die Wiedereröffnung eines Infarktgefäßes, auch wenn sie verzögert ist und es im Infarktareal zu einer transmuralen Narbe kommt, zu einem Kollateralenschutz für die kontralaterale Seite kommen kann, die im Falle eines Infarktes im Bereich der kontralateralen Seite zu einer Verkleinerung des ischämischen Arealen kommen kann. In unserem Fall konnte durch den Kollateralenschutz eine vollständig erhaltene Myokardvitalität im Bereich des neuen Infarktareals gezeigt werden. Die Rolle der CMR war in diesem Fall im Bereich Nachweis von linksventrikulärer Funktion mit regionalen Wandbewegungsstörungen sowie Bestimmung der Vitalität nach beiden Infarktereignissen.

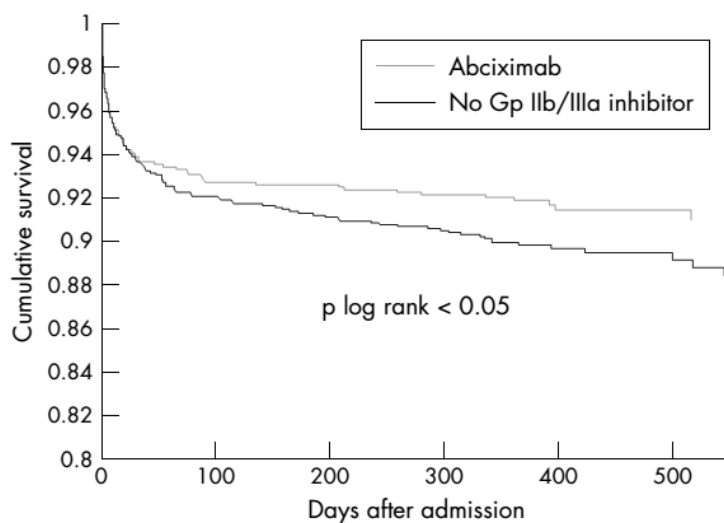
Pilz G, Heer T, Harrer E, Klos M, Höfling B. Beneficial effect of delayed reperfusion in ST elevation myocardial infarction despite transmural necrosis documented in cardiac magnetic resonance imaging. Clin Res Cardiol. 2010 Apr;99(4):251-5. Epub 2010 Feb 10.

### 4.3. Medikamentöse Therapie der KHK

#### 4.3.1. Günstige Effekte von Abciximab bei Patienten mit akutem ST-Hebungsinfarkt im klinischen Alltag (126)

Um die Effekte von Abciximab bei Patienten mit Primär-PCI bei akutem STEMI zu untersuchen, führten wir eine Subgruppenanalyse des bei 3.1.2. vorgestellten ACOS-Registers durch. Für die aktuelle Analyse wurden 2184 konsekutive Patienten untersucht, die innerhalb der ersten 48 Stunden bei akutem STEMI eine Primär-PCI erhalten haben. Ausschlusskriterien waren eine Vorbehandlung mit Thrombolysetherapie und die Therapie mit einem anderen GP IIb/IIIa-Antagonisten als Abciximab.

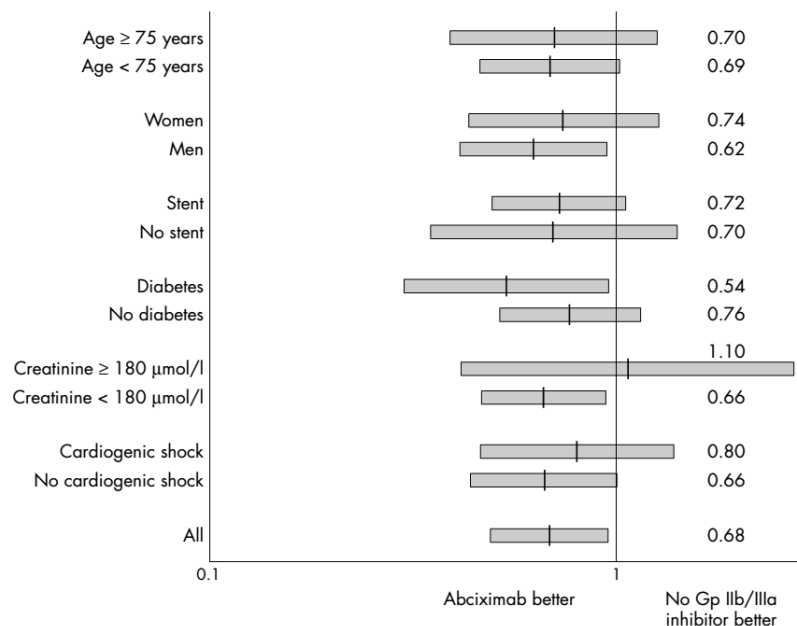
Die kumulierte Überlebensrate für Patienten mit Primär-PCI bei STEMI war signifikant höher bei Patienten, die zusätzlich Abciximab erhalten haben (siehe Abbildung 38).



**Abbildung 38:** Kaplan-Meier-Kurve für die ersten 1,5 Jahre (550 Tage) nach Entlassung von Patienten mit STEMI und Therapie mit Primär-PCI, die entweder zusätzlich Abciximab oder keinen Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten erhalten haben.

Nach Adjustierung für Basisparameter war die Mortalität nach einem Jahr in der Abciximab-Gruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (Hazard Ratio 0,68, 95%-Konfidenzintervall 0,49-0,95). Während es in der Gesamtgruppe keine Unterschiede in Blutungskomplikationen zwischen den beiden Gruppen gab, zeigte die Gruppe der über 75-

jährigen deutlich mehr schwere Blutungen als in der Kontrollgruppe (12,5% versus 3,4%, p=0,03).



**Abbildung 39:** Einflussparameter auf die 1-Jahres-Mortalität. Subgruppenanalyse von Patienten mit Primär-PCI bei STEMI, die entweder Abciximab oder keinen Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten erhalten haben. Adjustierung der Daten für: Alter, früherer Myokardinfarkt, Diabetes mellitus, früherer Schlaganfall oder frühere transitorische ischämische Attacke, 3-Gefäßerkrankung, kardiogener Schock, Niereninsuffizienz, Clopidogrel, Betablocker, ASS, ACE-Hemmer, Prähospitalzeit und Stenting.

In der Subgruppenanalyse war die Behandlung mit Abciximab mit einer niedrigeren 1-Jahres-Mortalität assoziiert bei: Männern, Diabetikern und Patienten mit normaler Nierenfunktion. In fast allen anderen Subgruppen gab es zumindest einen Trend hinsichtlich einer geringeren Mortalität in der Abciximab-Gruppe. Die einzige Ausnahme bildeten Patienten mit Niereninsuffizienz. Hier fand sich kein Unterschied in beiden Gruppen. Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass Abciximab auch bei Patienten im klinischen Alltag in Verbindung mit einer Primär-PCI bei STEMI mit einer Reduktion der 1-Jahres-Mortalität assoziiert ist. Die Subgruppe der über 75-jährigen Patienten, die mit Abciximab therapiert wurde, hatte mehr schwere Blutungen.

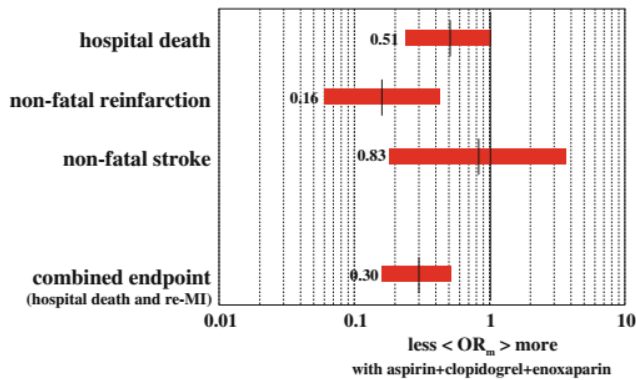
**Heer T, Zeymer U, Juenger C, Gitt AK, Wienbergen H, Zahn R, Gottwik M, Senges J.** Beneficial effects of abciximab in patients with primary percutaneous intervention for acute ST segment elevation myocardial infarction in clinical practice. *Heart*. 2006 Oct;92(10):1484-9. Epub 2006 Apr 10.

#### ***4.3.2. Effektivität und Sicherheit einer optimierten antithrombotischen Therapie mit ASS, Clopidogrel und Enoxaparin bei Patienten mit akutem Nicht-ST-Hebungsinfarkt bei Patienten im klinischen Alltag (127)***

Um die Effektivität und Sicherheit einer optimierten antithrombotischen Therapie mit ASS, Clopidogrel und Enoxaparin bei Patienten mit akutem Nicht-ST-Hebungsinfarkt im klinischen Alltag untersuchen zu können, führten wir eine weitere Subgruppenanalyse des bei 3.1.2. vorgestellten ACOS-Registers durch. Für diese Subgruppenanalyse wurden Patienten mit NSTEMI-ACS eingeschlossen, die entweder mit ASS, Clopidogrel und Enoxaparin (473 Patienten, 16%) oder alternativ mit ASS und unfraktioniertem Heparin (2483 Patienten, 84%) therapiert wurden.

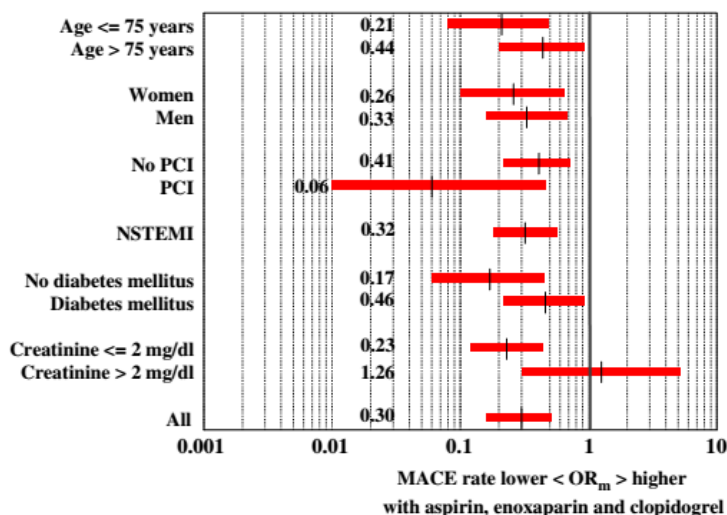
Die hospitalisierte Mortalität war mit 1,9% niedriger in der Gruppe mit optimierter antithrombotischer Therapie (Clopidogrel/Enoxaparin-Gruppe) als in der Gruppe mit Standardtherapie (5,2%),  $p < 0.001$ . Nach Adjustierung für 10 Parameter war der Unterschied in den beiden Gruppen nicht mehr signifikant unterschiedlich (Odds Ratio 0,51; 95%-Konfidenzintervall 0,24-1,05) (siehe Abbildung 40). Allerdings fanden sich deutlich weniger nicht-tödliche Reinfarkte in der Clopidogrel/Enoxaparin-Gruppe und auch der kombinierte Endpunkt aus hospitalisiertem Tod und nicht-tödlichem Reinfarkt wurde signifikant seltener in der Clopidogrel/Enoxaparin-Gruppe erreicht (siehe Abbildung 41).





**Abbildung 40:** Multivariate Analyse für hospitale Ereignisse (hospitaler Tod, nicht-tödlicher Reinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall) bei Patienten mit einer Therapie mit ASS, Clopidogrel und Enoxaparin im Vergleich zu einer Therapie mit ASS und unfraktioniertem Heparin. Adjustiert für: Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, früherer Myokardinfarkt, frühere PCI oder Bypass-Operation, kardiogener Schock, NSTEMI, Niereninsuffizienz und akute PCI.

In nahezu allen untersuchten Subgruppen war die Therapie mit Clopidogrel, Enoxaparin und ASS bei NSTEMI-ACS mit einer verringerten MACE-Rate assoziiert. Die einzige Ausnahme bildeten Patienten mit Niereninsuffizienz. Als mögliche Erklärung kann diskutiert werden, ob die Akkumulation der Substanzen bei Niereninsuffizienz zu mehr Blutungskomplikationen führt. Aus den vorliegenden Daten konnte diese Theorie jedoch nicht belegt werden.



**Abbildung 41:** Subgruppenanalyse für den kombinierten Endpunkt aus hospitaler Tod und nicht-tödlichem Reinfarkt bei Patienten mit einer Therapie mit ASS, Clopidogrel und Enoxaparin im Vergleich zu einer Therapie mit ASS und unfraktioniertem Heparin mit Adjustierung für Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, früherer Myokardinfarkt, frühere PCI oder Bypass-Operation, kardiogener Schock, NSTEMI, Niereninsuffizienz, akute PCI.

Zusammengefasst konnten wir zeigen, dass die optimierte antithrombotische Therapie mit ASS, Clopidogrel und Enoxaparin bei Patienten mit NSTEMI-ACS mit einer Reduktion des kombinierten Endpunktes hospitaler Tod und nicht-tödlicher hospitaler Myokardinfarkt assoziiert ist gegenüber einer Standardtherapie mit ASS und unfraktioniertem Heparin. Durch die optimierte antithrombotische Therapie kam es zu keiner Zunahme schwerer Blutungskomplikationen. In fast allen Subgruppen fand sich durch die optimierte antithrombotische Therapie eine Reduktion der hospitalen MACE-Rate. Einzige Ausnahme bildeten Patienten mit Niereninsuffizienz, in der kein Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen gesehen werden konnte.

**Heer T, Juenger C, Gitt AK, Wienbergen H, Gottwik M, Zahn R, Senges J, Zeymer U** for the Acute Coronary Syndromes Registry (ACOS) investigators. Efficacy and Safety of Optimized Antithrombotic Therapy with Aspirin, Clopidogrel and Enoxaparin in Patients with Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndromes in Clinical Practice. *J Thromb Thrombolysis*. 2009 Oct;28(3):325-32. Epub 2008 Dec 20.

## 5. Diskussion und Zusammenfassung

Unsere Arbeiten zu Geschlechtsunterschieden der koronaren Herzerkrankung überblicken einen Zeitraum über 15 Jahre von 1994 bis 2009. In dieser Zeit konnten wir einen dramatischen Rückgang der Mortalität nach akutem ST-Hebungsinfarkt (STEMI) bei beiden Geschlechtern beobachten. Im MITRA (**M**aximale **I**ndividuelle **T**herapie des **A**kuten Myokardinfarktes) - Register, in dem konsekutiv Patienten in einer umschriebenen Region in Südwestdeutschland erfasst wurden, fand sich in den Jahren 1994 bis 1997 eine intrahospitale Mortalität nach STEMI von 20,9% bei Frauen und von 12,3% bei Männern, wobei Frauen durchschnittlich 9 Jahre älter waren als Männer. Frauen wurden dabei weniger häufig einer Reperfusionstherapie (PCI oder Thrombolysetherapie) zugeführt als Männer (48,6% versus 62,5%). Auch nach Adjustierung für das Alter und 12 weitere Risikofaktoren war dieser Unterschied statistisch signifikant. Das heißt, dass nur jede zweite Frau mit ST-Hebungsinfarkt eine Reperfusionstherapie erhalten hat. Im Langzeitverlauf (Median 18 Monate) war die Mortalität der lebend entlassenen Frauen mit 15,5% um mehr als 50% höher als bei Männern. Nach Altersadjustierung war dieser Unterschied nicht mehr signifikant (112).

Vergleicht man diese historischen Daten mit aktuellen Registerdaten des KHK- und PCI-Registers der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie von 2004 bis 2009, dann erkennt man die deutlich verbesserte Therapie bei beiden Geschlechtern. So wurden in diesem Zeitraum 88,7% aller Frauen und 92,5% aller Männer mit STEMI einer akuten Reperfusionstherapie unterzogen. Die hospitale Mortalität im aktuellen Register (2007-2009) lag für Frauen mit STEMI ohne kardiogenen Schock bei 6,3%, bei Männern bei 3,6%. Auch nach Altersadjustierung war dieser Unterschied noch signifikant. Eine kausale Erklärung für diesen Geschlechtsunterschied konnte in den Registerdaten nicht gefunden werden. Interessanterweise gibt es diesen Unterschied in der hospitalen Mortalität nicht bei PCI bei stabiler Angina Pectoris, nicht beim akuten Koronarsyndrom ohne ST-Hebung (NSTEMI-ACS) und nicht beim kardiogenen Schock. Komplikationen im Bereich der Punktionsstelle waren bei Frauen etwa doppelt so häufig wie bei Männern (115).

In einer weiteren Arbeit untersuchten wir Geschlechtsunterschiede beim akuten Non-ST-Hebungsinfarkt. Analysiert wurden Daten des ACOS (**A**cute **C**oronary **S**yndromes) - Registers,

welches konsekutive Daten von 154 Krankenhäusern zwischen 2000 bis 2002 erfasste. Bei 60,7% der Frauen mit NSTEMI und bei 76,9% der Männer wurde eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. Auch nach Adjustierung für Alter und weitere Risikofaktoren war dieser Unterschied noch signifikant. Es fand sich kein Unterschied in der Schwere der KHK zwischen Männern und Frauen. Die hospitale Mortalität war bei Frauen 1,7-fach höher als bei Männern. Nach Altersadjustierung und in einer multivariaten Analyse war dieser Unterschied nicht mehr signifikant. Die Langzeitmortalität war bei Frauen 1,4-fach höher als bei Männern (13,6% versus 9,7%). Auch dieser Unterschied war nach Adjustierung nicht mehr signifikant (113).

Eine weitere Analyse des ACOS-Registers sollte Geschlechts-Unterschiede in der Effektivität von Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten aufzeigen. Bei Männern mit Non-ST-Hebungsinfarkt fand sich eine deutliche Reduktion der Langzeitmortalität in Assoziation mit der Gabe von GP IIb/IIIa-Inhibitoren (OR 0,49, 95% Konfidenzintervall 0,27-0,88), während sich bei Frauen kein Unterschied zeigte.

Um die intrahospitale Mortalität von jungen Frauen (<55 Jahre) zu analysieren, wurden die gepoolten Daten der beiden Herzinfarktregister MITRA und MIR (**Myokard**Infarkt-Register) untersucht. Von 1994 bis 1998 wurden 22697 konsekutive STEMI-Patienten erfasst. Ein Drittel davon waren Frauen. 403 Frauen (8,9% aller Frauen) waren jünger als 55 Jahre und 2156 Männer (23,7% aller Männer). Frauen hatten häufiger Vorderwandinfarkte, waren häufiger im kardiogenen Schock und mussten häufiger prähospital reanimiert werden. Es gab keinen Unterschied in der akuten Reperfusionrate. Insgesamt trat der akute Myokardinfarkt bei jungen Frauen weniger als halb so häufig auf wie bei jungen Männern. Die hospitale Mortalität junger Frauen war jedoch fast doppelt so hoch wie diejenige junger Männer (1,9-fach).

Zur Analyse von Geschlechtsunterschieden bei Patienten mit kardiogenem Schock bei akutem STEMI wurden die gepoolten Daten der Register 60-Minutenherzinfarktprojekt, MITRA, MIR und ACOS analysiert. Es wurden dabei Daten von 36.643 Patienten ausgewertet. Dabei fanden wir, dass der kardiogene Schock bei Frauen häufiger auftrat als bei Männern. Dieser Unterschied war auch nach Adjustierung noch signifikant. Nach Adjustierung für Alter und Risikofaktoren zeigten sich keine Unterschiede in der Reperfusionrate und der hospitalen Mortalität zwischen Männern und Frauen. Die Primär-PCI bei STEMI mit kardiogenem Schock war im Vergleich zur Thrombolysetherapie mit einer niedrigeren Mortalität assoziiert (117).

In einer weiteren Arbeit wurden Geschlechtsunterschieden bei der therapeutischen Empfehlung nach einer diagnostischen Koronarangiographie untersucht. Analysiert wurden gepoolte Daten der BQS (Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH) und der ALKK (Arbeitsgemeinschaft Leitende Krankenhauscardiologen) von 2004 bis 2009 mit insgesamt 1.060.542 Patienten aus 218 Krankenhäusern. Wir konnten zeigen, dass in weniger als 50% aller Frauen, die eine Herzkatheteruntersuchung erhielten, eine relevante koronare Herzerkrankung diagnostiziert wurde, während bei Männern dieser Anteil bei etwa zwei Dritteln lag. Bei Frauen lag häufiger eine nicht-stenosierende koronare Herzerkrankung vor. Wenn die Diagnose einer relevanten koronaren Herzerkrankung einmal gestellt wurde, dann unterschieden sich Männer und Frauen nicht hinsichtlich einer Empfehlung zur Reperfusionstherapie (PCI oder Bypass-Operation)(116).

Was Geschlechtsunterschiede bei einer akuten PCI angeht, so konnten wir in einer weiteren Arbeit zeigen, dass die primäre Erfolgsrate bei Frauen und Männern gleich hoch ist. Jedoch lag die intrahospitale Mortalitätsrate nach einem STEMI bei Frauen altersadjustiert etwa 20% über der von Männern. Auch die Rate an schwerwiegenden hospitalen Komplikationen (Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, TIA/Schlaganfall) lag bei Frauen um 20% höher als bei Männern. Diese Unterschiede konnten bei NSTEMI-ACS und beim kardiogenen Schock nicht festgestellt werden. Bei Frauen fand sich eine doppelt so hohe Rate an Komplikationen, die mit dem Gefäßzugang assoziiert waren (115).

Neben Geschlechtsunterschieden bei der koronaren Herzerkrankung befassten wir uns mit der Verbesserung der kardialen Magnetresonanztomographie (CMR) als nicht-invasive Methode in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung. Wir untersuchten den Einfluss von sublingual appliziertem Nitroglycerin auf die Performance der Magnetresonanz-Koronarangiographie (MRCA). Es konnte gezeigt werden, dass durch die sublinguale Gabe von Nitroglycerin vor einer MRCA die Sichtbarkeit der Gefäße und damit die diagnostische Genauigkeit deutlich verbessert werden kann (122).

In einer weiteren Arbeit zur MRCA versuchten wir die diagnostische Genauigkeit der Methode zu verbessern. Dazu kombinierten wir die etablierte Methode der Adenosin-Stress-Perfusion-CMR mit einer direkten Darstellung der Koronararterien mittels MRCA. Mittels eines neu entwickelten Algorithmus konnten Stress-Perfusions-CMR und MRCA derart kombiniert werden, dass sich die Spezifität für die Diagnostik einer koronaren Herzerkrankung signifikant verbesserte ohne die Sensitivität zu verschlechtern (123).

In zwei weiteren Arbeiten untersuchten wir die begleitende medikamentöse Therapie bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und akutem Koronarsyndrom. Wir führten jeweils Subgruppenanalysen durch, um Geschlechtsunterschiede in der Effektivität der Medikamente festzustellen.

Zunächst untersuchten wir den Effekt von Abciximab bei Patienten mit akutem ST-Hebungsinfarkt im klinischen Alltag. Es fand sich, dass nach Adjustierung für Basisparameter die Mortalität nach einem Jahr in der Abciximab-Gruppe signifikant niedriger war als in der Gruppe, die nicht mit Abciximab therapiert wurde. In der Subgruppenanalyse zeigte sich, dass Frauen weniger von der Therapie mit Abciximab profitieren. Es gab zwar einen Trend hinsichtlich einer geringeren 1-Jahres-Mortalität, aber der Unterschied war bei Frauen im Gegensatz zu den Männern nicht signifikant (126).

Die nächste Arbeit untersuchte die Effektivität und Sicherheit einer optimierten antithrombotischen Therapie mit ASS, Clopidogrel und Enoxaparin bei Patienten mit akutem Nicht-ST-Hebungsinfarkt im klinischen Alltag. Wir konnten zeigen, dass die optimierte antithrombotische Therapie mit ASS, Clopidogrel und Enoxaparin bei Patienten mit NSTEMI-

ACS mit einer deutlichen Reduktion des kombinierten Endpunktes hospitaler Tod und nicht-tödlicher hospitaler Reinfarkt assoziiert ist gegenüber einer Standardtherapie mit ASS und unfraktioniertem Heparin. Durch die optimierte antithrombotische Therapie kam es zu keiner Zunahme schwerer Blutungskomplikationen. In der Subgruppenanalyse fand sich kein Unterschied in der Effektivität der optimierten antithrombotischen Therapie zwischen Männern und Frauen (127).

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass die Mortalität des akuten Koronarsyndroms, insbesondere des STEMI, in den letzten beiden Jahrzehnten bei Frauen und bei Männern dramatisch gesunken ist. Die hospitalere Mortalität des STEMI ist bei Frauen jedoch um 20% höher als bei Männern trotz des technisch gleichen Erfolges bei beiden Geschlechtern. Wenn in der diagnostischen Koronarangiographie die Diagnose einer KHK gestellt wird, gibt es keinen Unterschied in der Häufigkeit einer Empfehlung für eine akute Reperfusionstherapie. Frauen haben häufiger eine nicht-stenosierende KHK. Möglicherweise hängt dies mit den bei Frauen häufiger vorkommenden Risikofaktoren Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie zusammen. Nach Adjustierung für Alter und weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren fanden sich keine Unterschiede in der Langzeitmortalität nach STEMI und NSTEMI bei Männern und Frauen.

Es gibt verschiedene Gründe für die sinkende Mortalität der KHK. Ein möglicher Grund ist die verbesserte und früher einsetzende nicht-invasive Diagnostik. Wir konnten dazu einen kleinen Beitrag leisten und zeigten, dass die Gabe von sublingual appliziertem Nitroglycerin die Performance der Magnetresonanz-Koronarangiographie (MRCA) verbessern kann. Weiterhin entwickelten wir einen Algorithmus, der die funktionelle Adenosin-Stress-CMR und die morphologische MRCA verbindet und somit die Spezifität bei der Diagnostik einer KHK verbessern kann.

Ein weiterer Grund für die sinkende KHK-Mortalität ist die verbesserte medikamentöse Therapie. Zum einen in der Primär- und Sekundärprophylaxe, zum anderen in der Akutbehandlung des akuten Koronarsyndroms. Wir konnten zeigen, dass Abciximab im klinischen Alltag bei der Therapie des STEMI mit einer niedrigeren Einjahresmortalität assoziiert ist. Bei Frauen scheint dieser Effekt weniger ausgeprägt zu sein. Daneben konnten wir zeigen, dass eine kombinierte adjuvante Therapie mit ASS, Clopidogrel und Enoxaparin

bei der Therapie des akuten Koronarsyndroms im klinischen Alltag effektiver ist als jene mit ASS und unfraktioniertem Heparin.



## 6. Abbildungsverzeichnis

### Abbildung 1:

Auszug aus dem Editorial von Bernadine Healy aus dem Jahr 1991, in dem erstmals der Begriff „Yentl Syndrom“ verwendet wird (1).

### Abbildung 2:

Überschrift aus einem Artikel des European Heart Journal von 2000, „no evidence for the Yentl syndrome“ (6).

### Abbildung 3:

Editorial aus dem European Heart Journal 2000 (7).

### Abbildung 4:

Die MITRA-Kliniken in einer umschriebenen Region in Südwestdeutschland, erstellt mit Google Maps.

### Abbildung 5:

Der Einfluss des Geschlechtes auf die Akut-Therapie bei STEMI, adjustiert für 13 Parameter (Alter, Hypertension, Diabetes mellitus, Tachykardie bei Aufnahme  $\geq 100$ /min, Blutdruck bei Aufnahme  $\leq 100$  mmHg, kardiogener Schock, Herzinsuffizienz, Vorderwandinfarkt, Vorhofflimmern, Linksschenkelblock, Rechtsschenkelblock, Reanimation, Prähospitalzeit  $>4$  Stunden). (112).

### Abbildung 6:

A, empirische Überlebenskurve bei Männern und Frauen, Median 18 Monate, Kaplan-Meier-Kurve), B, berechnete Überlebenskurve bei Männern und Frauen (65 Jahre alt), altersadjustiert, Median 18 Monate, Cox Regression, (112).

**Abbildung 7:**

Der Einfluss des Geschlechtes auf die medikamentöse Therapie bei Entlassung und auf die Mortalität im Follow-Up (Median 18 Monate), adjustiert für 15 Parameter (Thrombolysetherapie, PCI, Alter, Hypertonie, Diabetes mellitus, Herzfrequenz  $>100/\text{min}$ , Blutdruck  $<100\text{ mmHg}$ , kardiogener Schock, Herzinsuffizienz, Vorderwandinfarkt, Vorhofflimmern, Linksschenkelblock, Rechtsschenkelblock, Reanimation, Prähospitalzeit  $<4$  Stunden), (112).

**Abbildung 8:**

Der Einfluss des Geschlechtes auf Akuttherapie und hospitale Mortalität bei Patienten mit NSTEMI, adjustiert für 4 Parameter (Alter, Diabetes mellitus, Herzfrequenz  $\geq 100/\text{min}$ , systolischer Blutdruck  $\leq 100\text{ mmHg}$ ), (113).

**Abbildung 9:**

A, empirische Überlebenskurve bei Männern und Frauen mit NSTEMI, Median 13 Monate, Kaplan-Meier-Kurve), B, berechnete Überlebenskurve bei Männern und Frauen (65 Jahre alt), altersadjustiert, Median 13 Monate, Cox Regression.

**Abbildung 10:**

Der Einfluss des Geschlechtes auf Mortalität und medikamentöse Begleittherapie im Follow-Up nach median 13 Monaten, adjustiert für Alter, Diabetes mellitus, Herzfrequenz  $\geq 100/\text{min}$ , Blutdruck  $\leq 100\text{ mmHg}$ , akute Reperfusion, Statine, Betablocker, ACE-Hemmer bei Entlassung, EF  $<40\%$  (logistisches Regressionsmodell).

**Abbildung 11:**

Indikationen zur ersten Koronarangiographie (nur KHK), Vergleich Männer und Frauen, (114).

**Abbildung 12:**

Hauptdiagnosen nach erster diagnostischer Koronarangiographie bei Männern und Frauen (114).

**Abbildung 13:**

Hospitale Mortalität nach PCI nach elektiver PCI, STEMI, NSTEMI-ACS und bei kardiogenen Schock (linke Seite) und die Rate an hospitalen schwerwiegenden Komplikationen (Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, und TIA/Schlaganfall = MACCE) bei Frauen (gelborange) und Männern (blau).

**Abbildung 14:**

Hospitale Mortalitätsrate nach PCI bei Männern und Frauen in verschiedenen Altersgruppen bei elektiver PCI, bei STEMI, bei NSTEMI-ACS und beim kardiogenen Schock.

**Abbildung 15:**

Prädiktoren für eine erhöhte hospitale Mortalität bei elektiver PCI, beim STEMI, bei NSTEMI-ACS und beim kardiogenen Schock.

**Abbildung 16:**

Reperfusionraten bei Männern und Frauen mit STEMI und kardiogenem Schock.

**Abbildung 17:**

Mortalität und nicht-tödliche MACCE bei Männern mit PCI bei Nicht-ST-Hebungsinfarkt nach 12 Monaten, Vergleich GP IIb/IIIa versus kein GP IIb/IIIa.

**Abbildung 18:**

Mortalität und nicht-tödliche MACCE bei Frauen mit PCI < 48 Stunden bei Nicht-ST-Hebungsinfarkt nach 12 Monaten, Vergleich GP IIb/IIIa versus kein GP IIb/IIIa.

**Abbildung 19:**

Kaplan-Meier-Überlebenskurve von Männern mit Nicht-ST-Hebungsinfarkt, die mit Akut-PCI therapiert wurden, Vergleich der Gruppe, die zusätzlich Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten erhielten, mit der Gruppe die keinen GP IIb/IIIa-Antagonisten erhielt.

**Abbildung 20:**

Kaplan-Meier-Überlebenskurve von Frauen mit Nicht-ST-Hebungsinfarkt, die mit Akut-PCI therapiert wurden, Vergleich der Gruppe, die zusätzlich Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten erhielten, mit der Gruppe die keinen GP IIb/IIIa-Antagonisten erhielt.

**Abbildung 21:**

Multivariate Analyse von Patienten mit NSTEMI, die innerhalb von 48 Stunden eine PCI erhielten. Vergleich Männer versus Frauen und Therapie mit versus ohne Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten. Langzeit-Mortalität (oben) und nicht-tödliche MACCE (unten).

**Abbildung 22:**

Hospitale Mortalität bei Frauen und Männern in Abhängigkeit vom Alter.

**Abbildung 23:**

Hospitale Mortalität bei Männern und Frauen in Abhängigkeit vom Alter, multivariate Analyse.

**Abbildung 24:**

A, MRCA eines 29jährigen Mannes, sliding thin-slab maximum intensity projection, stretched curved planar reconstruction, B, RIVA im Querschnitt, C, D, RIVA im Längsschnitt, E, volume rendering.

**Abbildung 25:**

RCA des RIVA, 71-jähriger Mann, Vergleich der Gefäßdurchmesser vor und nach

Nitroglycerin. A, falsch-positive Stenose des RIVA, B, nach Nitro ist die Stenose nicht mehr sichtbar.

**Abbildung 26:**

MRCA des RIVA mit einer Messung der maximal darstellbaren Länge des Gefäßes, straightened curved planar reformation, hier Gefäßlänge 163mm.

**Abbildung 27:**

A, koronare Ebene, die gelben Kästen zeigen die Planung der drei überlappenden Schichten für die MRCA. B, sagittale Ebene, der Pfeil zeigt auf den Navigator, der auf dem rechten oberen Leberrand positioniert wird. C, Ergebnis des Navigators. Die Bildakquise erfolgt nur endexpiratorisch (blaue Punkte) (123).

**Abbildung 28:**

CMR Protokoll – Sequenz der Kombination aus MRCA und Adenosin-Stress-Perfusions-CMR in einer Sitzung. (123).

**Abbildung 29:**

Neu entwickelter Algorithmus zur Kombination aus MRCA und Adenosin-Stress-Perfusions-CMR. (123).

**Abbildung 30:**

Klinisches Beispiel für eine falsch positive Adenosin-Stress-Perfusions-CMR, A, Ruhe-Perfusion, B, Stress-Perfusion mit vermeintlich positivem Befund, C, Late-Gadolinium-Enhancement ohne Narbennachweis, insbesondere lateral, D, MRCA des R. interventrikularis anterior (gelber Pfeil) ohne Stenosen, E und G, MRCA von R. circumflexus (roter Pfeil) ohne Stenosen, F, MRCA der rechten Kranzarterie (grüner Pfeil) ohne relevante Stenosen, H und I, korrespondierende Koronarangiographie von linker und rechter Koronararterie ohne Nachweis relevanter Stenosen.

**Abbildung 31:**

Korrelation von MRCA und Koronarangiographie. A, 71-jährige Frau mit 60-70%iger Stenose des R. interventrikularis anterior (Pfeil), Volume Rendering. B, korrespondierende Koronarangiographie der linken Kranzarterie. C, 73-jähriger Mann mit 75-80%iger Stenose der proximalen rechten Kranzarterie (Pfeil), sliding thin-slab maximum intensity projection. D, korrespondierende Koronarangiographie der rechten Kranzarterie.

**Abbildung 32:**

MRCA eines 34-jährigen Sportlers. Volume rendering der rechten Kranzarterie. Glatte Gefäße. Die roten Pfeile zeigen auf rechtsventrikuläre Seitenäste, die ebenfalls in exzellenter Bildqualität erkennbar sind.

**Abbildung 33:**

Verhältnis von proximalem Koronardiameter und koronarem Versorgungstyp.

**Abbildung 34:**

a, falsch-positives Perfusionsergebnis (inferior, Sterne) bei einem Patienten ohne relevante Koronarstenosen, aber b, kleinkalibriger rechter Kranzarterie und c, dominanter linker Herzkranzarterie.

**Abbildung 35:**

CMR nach inferiorem Myokardinfarkt. A, SSFP-Sequenz, Zweikammerblick. Der Pfeil zeigt auf die Ausdünnung der inferioren Wand als Zeichen des Remodeling. Im bewegten Bild (nicht darstellbar) findet sich eine Akinesie der basalen Hälfte der inferioren Hinterwand. B, in den korrespondierenden Schichten zeigt sich in der Late-Gadolinium-Enhancement-Sequenz eine

helle Anreicherung (Pfeil, Hyperenhancement) als Zeichen einer bis zu transmuralen Narbe der basalen Hälfte der inferioren Hinterwand.

**Abbildung 36:**

A, Koronarangiographie der linken Koronararterie bei akutem Vorderwandinfarkt mit Verschluss des R. interventrikularis anterior. B, die hier dargestellte, vor drei Jahren wieder eröffnete rechte Kranzarterie gibt Kollateralen an den distalen ab, der proximal verschlossen ist (A) und nach Wiedereröffnung (B).

**Abbildung 37:**

CMR desselben Patienten wie in Abbildung 36. Alter inferiorer Myokardinfarkt und frischer Vorderwandinfarkt vor einigen Tagen mit Kollateralenschutz über die wiedereröffnete rechte Koronararterie. A, SSFP-Sequenz, kurze Achse. Die weißen Sterne zeigen auf die morphologisch und funktionell nach schneller Wiedereröffnung des R. interventrikularis anterior intakte Vorderwand bei unverändert verschmälertes Hinterwand (schwarzer Pfeil). B, in der Late-Gadolinium-Enhancement-Sequenz findet sich unverändert die bis zu transmurale Narbe inferior (weißer Pfeil) bei voll erhaltener Myokardvitalität im Bereich der Vorderwand.

**Abbildung 38:**

Kaplan-Meier-Kurve für die ersten 1,5 Jahre (550 Tage) nach Entlassung von Patienten mit STEMI und Therapie mit Primär-PCI, die entweder zusätzlich Abciximab oder keinen Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten erhalten haben.

**Abbildung 39:**

Einflussparameter auf die 1-Jahres-Mortalität. Subgruppenanalyse von Patienten mit Primär-PCI bei STEMI, die entweder Abciximab oder keinen Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten erhalten haben. Adjustierung der Daten für: Alter, früherer Myokardinfarkt, Diabetes

mellitus, früherer Schlaganfall oder frühere transitorische ischämische Attacke, 3-Gefäßerkrankung, kardiogener Schock, Niereninsuffizienz, Clopidogrel, Betablocker, ASS, ACE-Hemmer, Prähospitalzeit und Stenting.

**Abbildung 40:**

Multivariate Analyse für hospitalere Ereignisse (hospitaler Tod, nicht-tödlicher Reinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall) bei Patienten mit einer Therapie mit ASS, Clopidogrel und Enoxaparin im Vergleich zu einer Therapie mit ASS und unfraktioniertem Heparin. Adjustiert für: Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, früherer Myokardinfarkt, frühere PCI oder Bypass-Operation, kardiogener Schock, NSTEMI, Niereninsuffizienz und akute PCI.

**Abbildung 41:**

Subgruppenanalyse für den kombinierten Endpunkt aus hospitalerem Tod und nicht-tödlichem Reinfarkt bei Patienten mit einer Therapie mit ASS, Clopidogrel und Enoxaparin im Vergleich zu einer Therapie mit ASS und unfraktioniertem Heparin mit Adjustierung für Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, früherer Myokardinfarkt, frühere PCI oder Bypass-Operation, kardiogener Schock, NSTEMI, Niereninsuffizienz, akute PCI.



## 7. Tabellenverzeichnis

### **Tabelle 1:**

Behandlung des akuten Herzinfarktes innerhalb der ersten 48 Stunden (112)

### **Tabelle 2:**

Nicht-adjustierte und adjustierte hospitalere Mortalität bei Frauen versus Männern mit STEMI und kardiogenem Schock

### **Tabelle 3:**

Altersverteilung der Patienten mit STEMI, Frauen versus Männer

### **Tabelle 4:**

Klinische Charakteristika von jungen Infarktpatienten (<55 Jahre), Frauen versus Männer

### **Tabelle 5:**

Akute Reperfusionstherapie und akute medikamentöse Begleittherapie bei jungen Infarktpatienten, Vergleich Frauen versus Männer

## 8. Veröffentlichungen

Aus lizenzrechtlichen Gründen können hier nur die folgenden zwei Publikationen gezeigt werden. Diese stehen auch online zum freien Download zur Verfügung:

<http://jaha.ahajournals.org/content/6/3/e004972/tab-article-info> (open access)(123)

[http://www.ahjonline.com/article/S0002-8703\(13\)00589-9/fulltext](http://www.ahjonline.com/article/S0002-8703(13)00589-9/fulltext) (open access)(115)

Die übrigen Originalarbeiten sind nur online abrufbar.

Imaging and Diagnostic Testing

## Diagnostic performance of non-contrast-enhanced whole-heart magnetic resonance coronary angiography in combination with adenosine stress perfusion cardiac magnetic resonance imaging

Tobias Heer, MD, Stephanie Reiter, MD, Berthold Höfling, MD, and Günter Pilz, MD *Hausham, Germany*

**Background** We sought to evaluate the diagnostic performance of 1.5-T non-contrast enhanced whole-heart magnetic resonance coronary angiography (MRCA) alone and in combination with adenosine stress cardiac magnetic resonance imaging (CMR-Perf). MRCA has been proposed to allow for detection of coronary artery disease (CAD). Yet, recent studies failed to show an incremental value of MRCA when added to CMR-Perf.

**Methods** Non-Gadolinium 1.5-T contrast-enhanced, electrocardiogram-triggered, navigator-gated free-breathing MRCA was performed in 144 patients (pts) with suspected or known CAD. Accuracy of MRCA in detecting CAD was evaluated using X-ray coronary angiography as the reference. A novel algorithm was used to combine the results of MRCA and CMR-Perf.

**Results** MRCA was diagnostic in 96/144 pts (67%) with regular breathing (mean age  $62.5 \pm 13$ ); 77% of all coronary segments (939/1226) and 92% of segments suitable for percutaneous coronary intervention (792/866) were assessable. In 59 pts a novel algorithm to combine MRCA and CMR-Perf was performed with high diagnostic performance: accuracy, sensitivity, specificity, negative and positive predictive values were 91.5% (54/59; 95% CI, 84%-99%), 95.7% (22/23; 77-100), 88.9% (32/36; 74-96), 84.6% (22/26; 71-99), and 97.0% (32/33; 91-100). Compared to the combined use of CMR-Perf and late gadolinium enhancement, specificity with the novel algorithm significantly increased ( $P = .008$ ).

**Conclusion** MRCA has a high assessability in segments suitable for percutaneous coronary intervention in pts with regular breathing. The combined use of MRCA and CMR-Perf improved specificity for the detection of significant CAD. (*Am Heart J* 2013;166:999-1009.)

By 2030, almost 23.6 million people will die from cardiovascular diseases, more than 50% of them due to coronary artery disease (CAD).<sup>1</sup> In addition to prevention, unchanging efforts have been undertaken to screen for obstructive CAD. Recently, in a large US registry only one third of patients who underwent elective invasive cardiac angiography (XA) had obstructive lesions.<sup>2</sup> In the

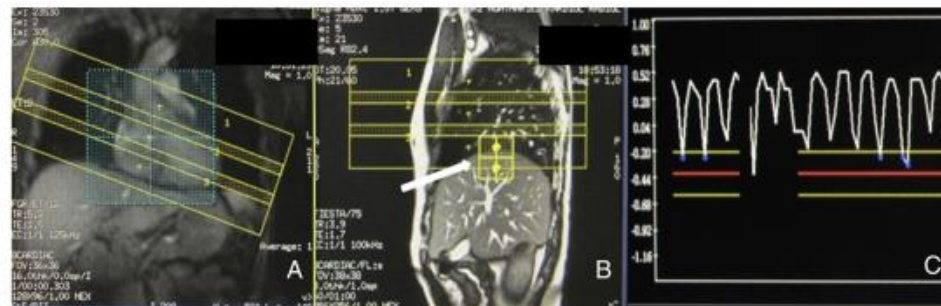
last decades there have been many improvements in non-invasive tests to decrease superfluous XA.

Cardiac magnetic resonance imaging (CMR) has a high diagnostic power to comprehensively assess cardiac function, myocardial viability and perfusion imaging in one examination.<sup>3-6</sup> This diagnostic approach is increasingly used in clinical routine<sup>7</sup> and has been shown to be cost-effective.<sup>8</sup> The direct visualization of the coronary arteries with magnetic resonance coronary angiography (MRCA) has been improved in the last decade,<sup>9-12</sup> but at present coronary computed tomographic angiography (CCTA) is considered the preferred non-invasive diagnostic tool to visualize coronary arteries.<sup>13,14</sup> Yet, CCTA has the disadvantages of radiation exposure and the use of iodinated contrast.

The aim of the present prospective single center study was to evaluate the diagnostic performance of a commercially available whole heart 3D navigator gated multislab steady-state free precession sequence for MRCA and to test the incremental diagnostic value of a new

From the Agatharied Academic Teaching Hospital, University of Munich, Hausham, Germany.  
Submitted February 28, 2013; accepted August 6, 2013.  
Reprint requests: Tobias Heer, MD, Agatharied Academic Teaching Hospital of the University of Munich, Department of Cardiology, Norbert-Kerkel-Platz, D-83734 Hausham, Germany.  
E-mail: tobias.heer@kagatharied.de  
0002-8703 © 2013, The Authors. Published by Mosby, Inc.  
Open access under [CC BY-NC-SA license](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2013.08.018>

Figure 1



Planning of MRCA—planning the 3D volume and the navigator at the dome of the right hemidiaphragm (white arrow). The images show a coronal (A), a sagittal view (B) and the result of the navigator (C).

algorithm to combine MRCA and adenosine stress perfusion CMR (CMR-Perf).

## Methods

### Study population

From April 2010 until the end of April 2011, a total of 169 consecutive patients scheduled for XA were prospectively recruited. Exclusion criteria were described before.<sup>5</sup> Patients with coronary stents were included, but segments containing stents were excluded from analysis (22 stents in 13 pts). The study protocol was approved by the local ethics committee. All patients gave written informed consent for the examinations and for anonymized statistical data analysis.

### Patient preparation

A  $\beta$ -blocker (metoprolol tartrate 50 mg) was given in cases of a heart rate  $>75$  beat/min before MRCA. Mild sedation with 1 and 2 mg IV midazolam (Dormicum, Hoffmann-La Roche, Germany) was offered in case of anxiety or claustrophobia.

### CMR acquisition techniques

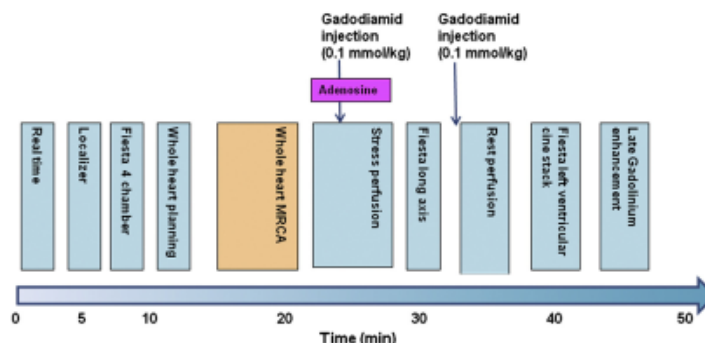
All patients were examined in supine position in a whole-body 1.5-T scanner (Signa HDxt, GE Medical Systems, Milwaukee, WI), equipped with EchoSpeed gradients, and a dedicated 8-element phased-array cardiac coil. All examinations were carried out by experienced technicians and supervised by a trained and experienced physician.

For coronary artery imaging, a whole heart 3D navigator gated multislab SSFP sequence (3D HEART, based on 3D FatSat FIESTA; GE Healthcare, Milwaukee, WI) was employed. It is designed for free-breathing MRCA, using a navigator echo pulse that detects motion of the diaphragm. Its multi-slab acquisition minimizes the effect of respiratory drift and heart rate variability on image quality. The navigator has been optimized to improve robustness, and

includes a slice-tracking feature (the slab position and in-plane positions are shifted according to the detected diaphragm position) to improve motion suppression and increase scan efficiency (Figure 1). The R-wave acquired from a 3-lead vector electrocardiogram was used to trigger the data acquisition. For optimization of image quality a T2 preparation stage to reduce the myocardium signal, as well as Kaiser-ramp steady state preparation and gradient spoiling have been added. To ensure visualization of the most cranial and caudal dimension of the coronary system, the built-in multi-slab localizer was used, providing a sagittal overview. A sufficient number of axial slices (20-30 per slab, 3-4 slabs, resulting in a total of 80 to 120 slices, 2 mm thickness with 1 mm overlap) were then obtained to cover the whole heart. Effective spatial resolution was  $1.0 \times 1.0 \times 1.0$  mm, echo time, repetition time and flip angle were set to 2.3 milliseconds, 4.6 milliseconds and  $90^\circ$ , respectively. Temporal window to obtain the data was 245 milliseconds; 57 lines of data were collected during one heartbeat (mean count). Data acquisition was stopped after 20 minutes if navigator efficiency was too low or image quality in the first slabs was non-diagnostic.

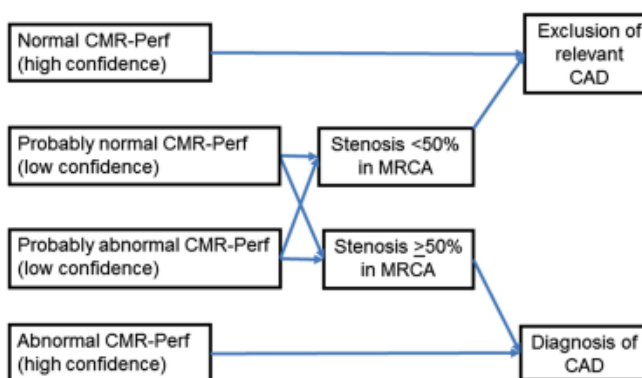
A combined protocol<sup>15</sup> with MRCA and CMR-Perf was performed in 59 of 96 patients (Figure 2). For CMR-Perf, adenosine was infused intravenously at  $140 \mu\text{g}/\text{kg}$  per minute for 3 minutes. During the infusion, the setup of 3 short-axis slices was planned, and the RR trigger was adjusted to the heart rate after 2 min of infusion. During breath hold, gadodiamid (Omniscan; GE Healthcare) was injected ( $0.1 \text{ mmol}/\text{kg}$  body weight at a flow rate of 5 mL/s), and first-pass perfusion images were acquired every heart beat using a hybrid gradient echo/echo-planar pulse sequence (echo time 1.3 milliseconds, flip angle  $25^\circ$ , preparation pulse  $90^\circ$ , slice thickness 10 mm, field of view  $36 \times 37 \text{ cm}$ , matrix  $128 \times 96$ ). Ten minutes after stress test, rest perfusion in same orientations was performed using a second bolus of  $0.1 \text{ mmol}/\text{kg}$  body weight contrast agent. Ten minutes after the second bolus, late gadolinium enhancement images (LGE)

**Figure 2**



CMR protocol—sequence of combined CMR protocol for performing MRCA and CMR-Perf in one session.

**Figure 3**



New algorithm for combination of CMR-Perf and MRCA.

were acquired by using an inversion recovery-prepared gated fast-gradient echo-pulse sequence.<sup>16</sup>

**Image analysis and definitions**

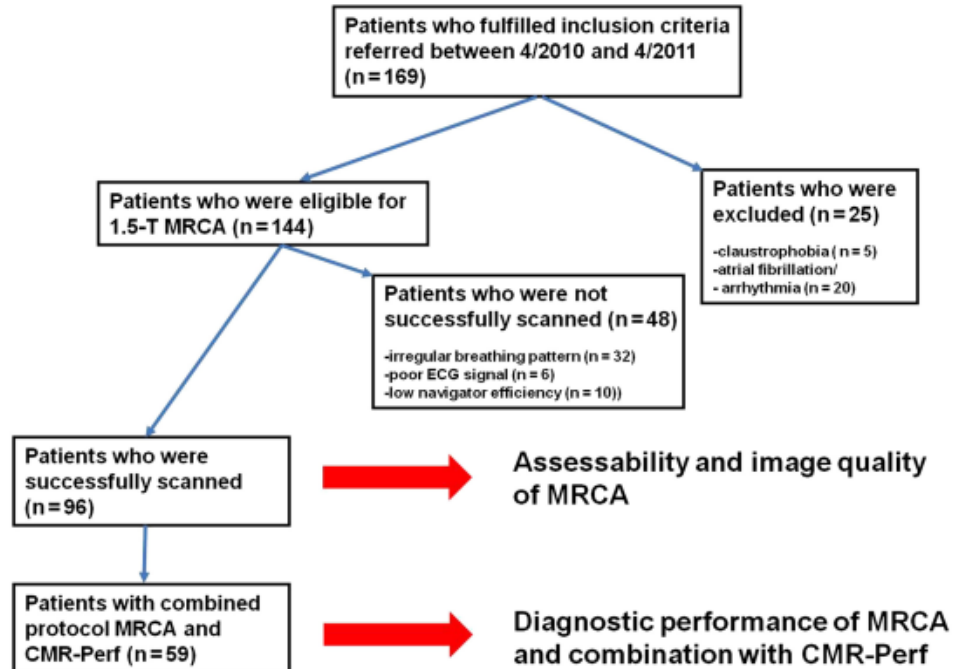
MRCA images were transferred to an external workstation (GE Healthcare), patient information was removed, and all images were assessed by 2 experienced readers who were blinded to the patient information. If consensus could not be achieved, a third opinion was included. Axial source images, curved reformations, and thin-slab maximum intensity projection images were assessed on a per-segment basis. The MR image quality was graded on a 4-point scale: 1 = non-assessable with severe image artifacts, poor

vessel contrast; 2 = assessable with moderate image artifacts, fair vessel contrast; 3 = assessable with minor artifacts, good vessel contrast; and 4 = assessable with no apparent artifacts, excellent vessel contrast. American Heart Association (AHA) segments 1, 2, 3, 5, 6, 8, 11, and 13 were defined as suitable for percutaneous coronary intervention (PCI).<sup>17</sup> The volume rendering reconstructions of the coronary arteries were done with cvi<sup>12</sup> (Circle Cardiovascular Imaging Inc, Calgary, Canada).

**Interpretation algorithms**

First pass perfusion was assessed by visual comparison of stress and rest with integration of LGE images.<sup>3</sup> CMR-Perf was

Figure 4



Trial profile—patient inclusion, exclusion, and patients who were not successfully scanned.

graded with scores 0 (normal), 1 (probably normal), 2 (probably abnormal), or 3 (abnormal).<sup>6</sup> A perfusion deficit was regarded relevant if affecting at least two neighboring myocardial segments and persisting for more than 5 heartbeats after maximal signal intensity in the left ventricular cavity. LGE images were analyzed visually and bright segments from subendocardial to epicardial were classified as relevant fibrotic tissue due to myocardial infarction. CMR-Perf was classified positive when any post-ischemic scar was detected and/or if perfusion deficit was probably abnormal or abnormal according to the algorithm proposed by Klem et al.<sup>5</sup>

For the “CE-MARC” algorithm we used information of CMR-Perf (assessed by visual comparison of stress and rest CMR perfusion scans, 16 segments of the 17 segment AHA/ACC model, excluding the apical cap segment with scores of 0 (normal), 1 (equivocal), 2 (subendocardial ischemia/moderately reduced) or 3 (transmural ischemia/severely reduced), LGE, wall motion abnormality and MRCA. If any component was positive, the overall CMR result was judged positive; if all components were negative, the CMR overall result was judged negative.<sup>15,18</sup>

A novel algorithm was used to combine the results of MRCA and CMR-Perf. If there was no perfusion deficit in CMR-Perf, it

was classified negative, and if there was severe perfusion deficit, it was classified positive. In cases of probably normal or probably abnormal perfusion deficits the results of MRCA were added. If MRCA revealed a stenosis  $\geq 50\%$  in any coronary segment in these cases, the CMR was classified positive. Otherwise (MRCA  $< 50\%$  stenosis and probably normal/abnormal perfusion deficit), it was classified negative CMR (Figure 3).

#### Invasive coronary angiography

All patients underwent XA within 72 hours after or before CMR examination. XA was carried out in accordance with the guidelines of the ACC as previously described.<sup>5</sup> Stenoses were quantitatively evaluated for segments with a reference diameter of 1.5 mm or more. Significant CAD was defined as luminal narrowing of  $\geq 50\%$  in XA. Segments distal to complete occlusions were excluded for analysis. The CMR physician was blinded to the result of XA.

#### Statistical analysis

Categorical variables are presented as percentage of incidence. Association between groups was assessed by means of

**Table I.** Characteristics of the study population

Characteristics	All patients with successful MRCA (n = 96)	Combined protocol MRCA and CMR-Perf (n = 59)	MRCA without CMR-Perf (n = 37)	P*
Age, yrs	59.7 ± 13	63.3 ± 9.9	53.9 ± 15.4	.005
Sex, male/female	59 (61%)/37 (39%)	36 (61%)/23 (39.2%)	23 (62%)/14 (38%)	
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> ),	25.9 ± 3.8	25.7 ± 3.4	26.2 ± 4.7	.9
Hypertension	47 (49%)	37 (63%)	10 (27%)	.001
Diabetes mellitus	9 (9%)	6 (10.2%)	3 (8%)	.8
Hypercholesterolemia	29 (30%)	21 (35.6%)	8 (22%)	.2
Current of prior cigarette smoking	25 (26%)	13 (22.0%)	12 (32%)	.2
Prior myocardial infarction	12 (12.5%)	10 (17.0%)	2 (5%)	.2
Family history of CAD	25 (25%)	13 (22.0%)	11 (30%)	.3
Creatinine, mg/dL	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.2	.8
Cholesterol, mg/dL	194 ± 40	196 ± 39	190 ± 43	.4
Relevant CAD in CA (stenosis >50%)	31 (32.3%)	23 (39.0%)	8 (21.6%)	.01

Data are expressed as mean ± SD or n (%).  
\*Comparing pts with and without CMR-Perf.

**Table II.** CMR parameters

Characteristics	Patients with successful MRCA (n = 96)	Combined protocol MRCA and CMR-Perf (n = 59)	MRCA without CMR-Perf (n = 37)	P*
Duration of MRCA sequence (min),	14.3 ± 6.2	14.3 ± 4.5	14.4 ± 8.4	.4
Duration of complete exam (min),	44.7 ± 8.7	43.6 ± 9.1	46.5 ± 7.7	.06
Type of exam				
MRCA only (n)	9 (9%)	0	9	
MRCA and CMR-Perf (n)	59 (61%)	59	0	
MRCA and viability (n)	8 (8%)	0	8	
MRCA and myocarditis (n)	23 (24%)	0	23	
Other (n)	1 (1%)	0	1	
Breathing regularly (n)	80 (83%)	49 (71%)	31 (84%)	.9
Pulse regularly (n)	91 (95%)	56 (95%)	35 (95%)	.9
β-Blocker given (n)	20 (21%)	11 (19%)	9 (24%)	.5
Heart rate (beat/min)	61.6 ± 7.5	61.9 ± 7.7	61.1 ± 7.2	.8
Ejection fraction (%)	63.4 ± 10.6	62.6 ± 11.5	64.7 ± 9.0	.7
Navigator efficiency (%)	36.8 ± 9.8	38.2 ± 10.1	34.5 ± 9.0	.06

Data are expressed as mean ± SD or n (%).  
\*Comparing pts with and without CMR-Perf.

chi-square analysis. Continuous variables are given as mean ± SD. Shapiro-Wilk test was used to test for normal distribution. Continuous variables were compared by t-test for unpaired observations or Mann-Whitney *U* test, where appropriate. In all cases, *P* < .05 was considered statistically significant.

The diagnostic performance of MRCA for the detection of significant coronary artery stenosis (sensitivity, specificity, positive predictive value [PPV], negative predictive value [NPV], and accuracy with 95% confidence intervals) was calculated on a per-segment, per-vessel, and per-patient basis using XA as the reference standard. Non-assessable segments were excluded from further analysis. McNemar test was used to compare the diagnostic accuracy, sensitivity, and specificity of techniques. PPV and NPV were compared with testing for equality of binomial parameters. Analyses were performed with commercially available statistic software (XLSTAT Version 2013.1.01, Addinsoft, Paris, France).

No extramural funding was used to support this work.

The authors are solely responsible for the design and conduct of this study, all study analyses, the drafting and editing of the manuscript, and its final contents.

## Results

### Baseline characteristics

169 patients fulfilled the inclusion criteria. 25 of them were excluded and in 48 of the remaining 144 patients image quality was not sufficient for further MRCA analysis (Figure 4). Overall, MRCA was successfully completed in 96 of 144 patients (67%). The characteristics of the study population are summarized in Table I. Of 96 pts, 18 (18.8%) had 1-vessel CAD, 15 (15.6%) had 2-vessel CAD, and 5 (5.2%) had 3-vessel CAD. As for pts with combined

**Table III.** Assessability and image quality of 96 patients with successful MRCA

Coronary segment (AHA)	Assessable segments	Image quality	Reasons for low assessability <sup>a</sup>		
			Poor visualization	Small caliber (<2 mm)	Motion artifacts
Total <sup>b</sup>	<b>939/1226 (77%)</b>	<b>2.8</b>	<b>116</b>	<b>161</b>	<b>53</b>
Segments suitable for PCI <sup>c</sup>	<b>792/866 (92%)</b>	<b>3.0</b>	<b>16</b>	<b>7</b>	<b>14</b>
RCA proximal (1)	94/94 (100%)	3.7	0	0	0
RCA middle (2)	92/94 (98%)	3.5	1	1	2
RCA distal (3)	79/94 (84%)	2.8	7	2	8
RCA PDA/PL (4)	32/94 (34%)	1.6	25	50	7
LM (5)	96/96 (100%)	3.7	0	0	0
LAD proximal (6)	90/90 (100%)	3.7	0	0	0
LAD middle (7)	91/92 (99%)	3.3	0	0	0
LAD distal (8)	78/96 (81%)	2.6	15	5	7
LAD diagonal (9,10)	42/96 (44%)	1.8	21	4	4
LCX proximal (11)	93/94 (99%)	3.3	0	1	1
LCX marginal (12)	35/96 (36%)	1.5	27	48	10
LCX middle (13)	83/94 (88%)	3.0	6	3	7
LCX distal (14,15)	45/96 (47%)	1.9	26	21	8

LM, Left main coronary artery.

<sup>a</sup>More than one answer was possible, poor visualization and motion artifacts, n = 9, small caliber and motion artifact, n = 7, poor visualization and small caliber, n = 33.<sup>b</sup>Poor visualization and motion artifacts, n = 7, small caliber and motion artifact, n = 2, poor visualization and small caliber, n = 5.

protocol MRCA and CMR-Perf, the distribution was: 9/59 pts (15.3%) had CAD-1, 7/59 pts (11.9%) had CAD-2, and 7/59 pts (11.9%) had CAD-3. In 19/59 (32.2%) LGE was present. Details to acquisition time and other CMR parameters are given in Table II.

#### Image quality and assessability of whole heart MRCA

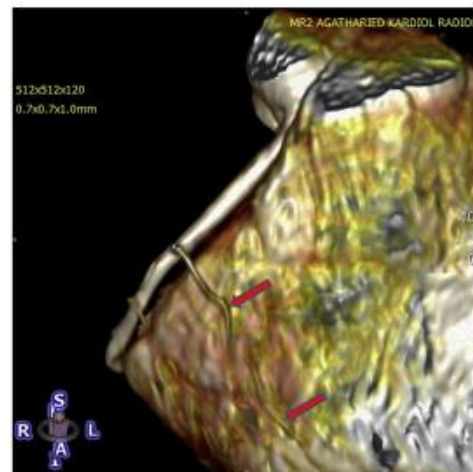
MRCA assessability and image quality are summarized in Table III. There was a high assessability of left main coronary artery, of proximal and medial left anterior descending coronary artery (LAD) and RCA, and of the proximal left circumflex coronary artery (LCX). Assessability was intermediate in distal RCA, distal LAD, and medial LCX. There was low assessability of diagonal branches of LAD, marginal branches and posterolateral branches of LCX, and distal branches of RCA. In most of these cases vessels were not visible due to their small caliber (<2 mm). A typical MRCA example is depicted in Figure 5.

#### Diagnostic performance of MRCA compared with XA

Sensitivity, specificity, and accuracy of 1.5-T whole-heart MRCA are given in Table IV for all segments, for segments which are suitable for PCI,<sup>17</sup> on a per-vessel and on a per-patient analysis. Examples for correlation of MRCA and XA are given in Figure 6.

#### Combination of MRCA with CMR-Perf

The diagnostic performance for the combination of MRCA and CMR-Perf compared to MRCA and CMR-Perf was assessed in 59 patients. Results are given in Table V (per patient analysis). Compared to the CMR-Perf algorithm proposed by Klem et al,<sup>3</sup> the novel algorithm

**Figure 5**

MRCA of a 34-year-old man—MRCA of RCA—volume rendering. Red arrows show that even right ventricular branches of RCA can be depicted with excellent image quality. No relevant CAD.

further enhances specificity without worsening sensitivity (clinical example is given in Figure 7). Overall accuracy is improving from 78.0% to 91.5%. Receiver operating curve (ROC) analysis shows a trend for better performance of the new algorithm: area under the curve

**Table IV.** Diagnostic performance of MRCA\*

	All assessable segments n = 576	Segments suitable for PCI <sup>19</sup> n = 437	Per vessel analysis n = 232	Per patient analysis n = 59
Accuracy	91.7% (528/576) [89-94]	90.6% (396/437) [88-93]	86.2% (200/232) [82-91]	83.1% (49/59) [74-93]
Sensitivity	88.9% (56/63) [78-95]	89.8% (44/49) [78-96]	88.1% (37/42) [74-95]	86.7% (26/30) [70-95]
Specificity	92.0% (41/513) [89-94]	90.7% (352/388) [87-93]	85.8% (163/190) [80-90]	79.3% (23/29) [61-90]
PPV	57.7% (56/97) [48-68]	55.0% (44/80) [44-66]	57.8% (37/64) [46-70]	81.3% (26/32) [68-95]
NPV	98.5% (472/479) [98-100]	98.6% (352/357) [97-100]	97.0% (163/168) [95-100]	85.2% (23/27) [68-96]

Values are shown as percentages. Data are % (raw data) [95% CI].  
CI, Confidence interval; NPV, negative predictive value.  
\*Fifty-nine pts with combined protocol MRCA and CMR-Perf.

(AUC) 0.92 (95% CI, 0.79-1.0), compared to the Klem algorithm, AUC 0.80 (95% CI, 0.47-1.0),  $P = .06$  (Figure 8). The results of comparison of the different algorithms are given in Table V.

### Discussion

Main finding of the present study is that non-contrast enhanced whole-heart MRCA at 1.5-T allows for accurate detection of relevant CAD with high sensitivity and specificity in patients with regular breathing pattern. Although performance of MRCA alone is inferior to that reported for CMR-Perf,<sup>5,6,16,19</sup> we could prove that adding the result of MRCA to "low confidence" or doubtful CMR-Perf results is feasible with an increase in specificity without worsening CMR-Perf's proven high sensitivity. Overall, we could show that the combination of MRCA and CMR-Perf has a high diagnostic accuracy.

In patients with successful MRCA, assessability of coronary arteries was excellent in LM artery, in proximal and middle segments of LAD, LCX and RCA, and good in distal RCA and LAD. This is comparable to recent studies<sup>20</sup> and outperforms older reports.<sup>21</sup> Our results were unsatisfactory only in minor side branches.<sup>22</sup> However, CAD of distal side branches with sparing the proximal and middle parts is rare, so that missing very distal branches of coronary arteries by MRCA might be of minor clinical relevance. This is supported by a large study of Kelle et al where in a total of 92,333 coronary stenoses less than 5% of PCI were performed in distal coronary segments.<sup>17</sup>

MRCA alone was able to reliably rule out significant CAD with high negative predictive values. Similar to previous studies<sup>21</sup> PPVs were low. This may be due to an overestimation of stenosis in cases of limited image quality, especially in minor side branches with diameters between 2 and 2.5 mm, causing false-positive results.

Although there have been ongoing efforts to enhance performance of MRCA over the last decade,<sup>9-11,20,23-27</sup>

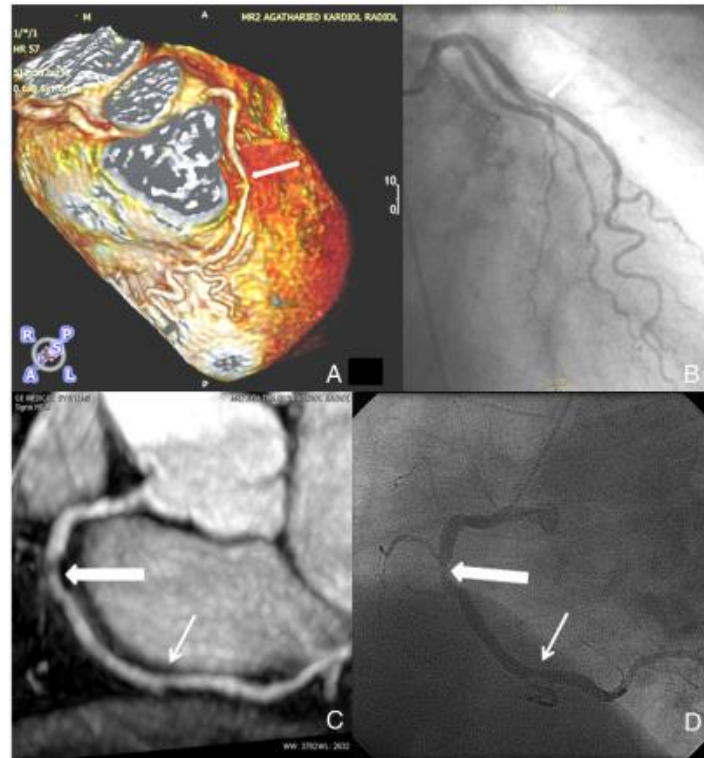
MRCA is still limited by lower assessability of coronary segments compared to CCTA of the latest generation. Previous studies have shown superiority of CCTA.<sup>28</sup> However, despite a trend toward higher diagnostic performance of CCTA, a recent direct comparison of MRCA at 3.0-T (32-element coils) and 64-slice CCTA similarly identified CAD.<sup>14</sup>

Our results at 1.5 T are comparable with the results of a recent MRCA study at 3.0 T which was done in a single center study in 69 patients. Apart from a slightly prolonged examination time (+5 min) MRCA at 1.5-T was not inferior to MRCA at 3.0 T.<sup>12</sup> The main advantage of MRCA at 1.5 T is the much broader availability in clinical practice. In the most recently published Euro-CMR registry 93.6% of all examinations (n = 25,899/27,781) were done at 1.5 T.<sup>7</sup> In addition, MRCA at 1.5-T does not require Gadolinium-contrast which is required for MRCA at 3.0 T.

Main reasons for impaired image quality are irregular breathing patterns and severe arrhythmia. In one approach, Ishida et al found that an abdominal belt increased scan efficiency.<sup>29</sup> Our study supports the urgent need for further improvements in breathing correction algorithms to enable a widespread use of MRCA in clinical practice.

Main focus of our study was the assessment of a combined MRCA and CMR-Perf protocol. In the past years, several attempts were not successful to enhance CMR-Perf results by adding the results of MRCA.<sup>18</sup> Recently, the large CE-MARC trial showed CMR's high diagnostic accuracy in CAD and CMR's superiority over single photon emission computed tomography but failed to show an incremental value of MRCA.<sup>15</sup> In this study the overall CMR result was judged positive if any CMR component was positive. To obviate the above-mentioned trend of MRCA to overestimate the grade of stenoses, we applied a more differentiated algorithm. We restricted MRCA integration to moderate perfusion deficits which in our experience carry most of the



**Figure 6**

Correlation of MRCA and XA. **A**, A 71-year-old woman—volume rendering, LAD with 60% to 70% stenosis (white arrow). **B**, Corresponding XA of LCA. **C**, A 73-year-old man—sliding thin-slab maximum intensity projection, 75% to 80% stenosis of RCA (broad arrow). The 50% to 60% stenosis can also be seen (fine arrow). **D**, Corresponding XA of RCA.

difficulties of correctly interpreting CMR-Perf (“low confidence results”). These can be real CAD-caused ischemia, subendocardial ischemia in microvascular disease (eg, small vessel disease<sup>19</sup> in hypertensive heart disease), small caliber coronary arteries,<sup>22</sup> or these can be artifacts (dark rim artifact, susceptibility artifacts, chemical shift artifacts, partial volume artifacts, motion artifacts).<sup>23</sup> In these cases, we hypothesized that a more elaborate algorithm which includes the direct visualization of coronaries might reduce the false-positive interpretation. MRCA at 1.5 T is independent of gadolinium-induced artifacts and, thus, has the potential to correct for these limitations of CMR-Perf. Our results suggest an enhancement of diagnostic performance with the combination of MRCA with CMR-Perf according to

the proposed algorithm, particularly by an increase in specificity without worsening sensitivity. In conclusion, we propose a more widespread use of CMR/MRCA in clinical practice. MRCA has the fundamental advantage that neither potentially nephrotoxic contrast agents nor ionizing radiation are necessary.

The present study has several limitations. We present a single-center study in a high volume (>1200 CMR examinations/year) CMR center. Extrapolation to low volume centers should be made with caution. All patients were white northern Europeans who had not had previous coronary artery bypass graft. Results might differ in other populations. In our study we combined a morphological test (MRCA) with a functional test (CMR-Perf) and compared the result with XA as the currently

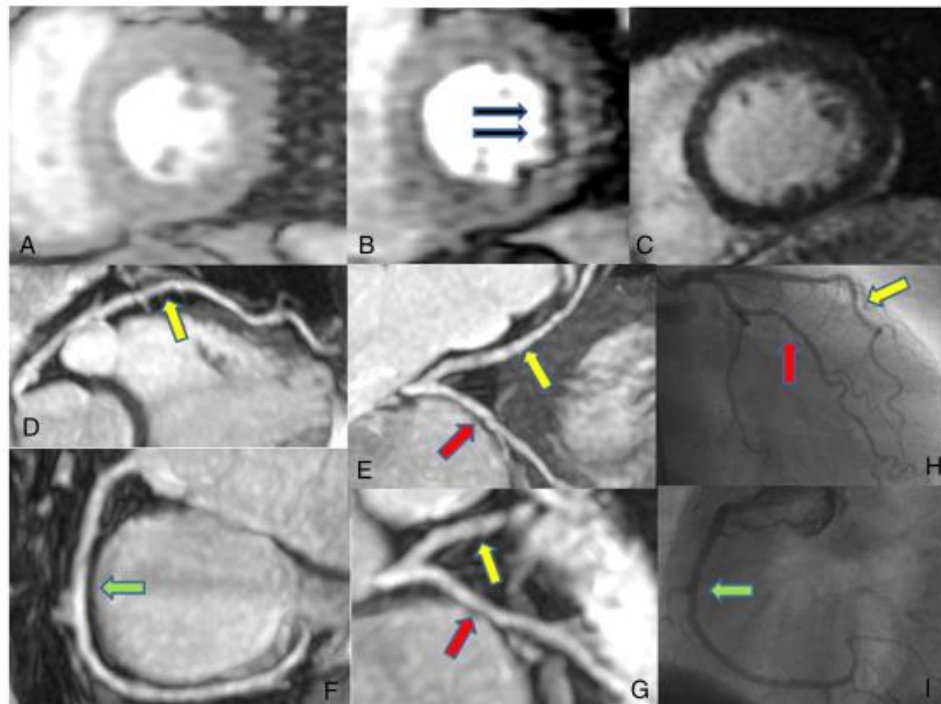
**Table V.** Performance of different algorithms to combine CMR-Perf, LGE and MRCA

	CMR-Perf and LGE, no MRCA (Klem) n = 59 pts	CMR-Perf, LGE with MRCA (CE-MARC) n = 59 pts	CMR-Perf, LGE with MRCA (novel algorithm) n = 59 pts
Accuracy	78.0% (46/59) [67-89]	71.2% (42/59) [60-83]	91.5% (54/59)* [84-99]
Sensitivity	91.3% (21/23) [72-99]	95.7% (22/23) [77-100]	95.7% (22/23)† [77-100]
Specificity	69.4% (25/36) [67-93]	55.6% (20/36) [40-70]	88.9% (32/36)‡ [74-96]
PPV	65.6% (21/32) [49-82]	57.9% (22/38) [42-74]	84.6% (22/26)§ [71-99]
NPV	92.6% (25/27) [83-100]	95.2% (20/21) [86-100]	97.0% (32/33)¶ [91-100]

Values are shown as percentages. Data are % [raw data] [95% confidence interval].

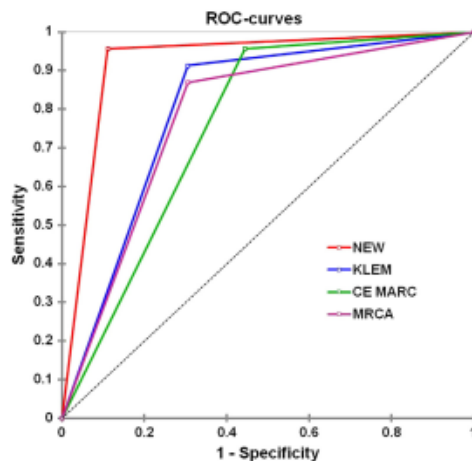
\*Novel algorithm versus Klem,  $P = .07$ ; versus CE-MARC,  $P < .01$ .  
 †Novel algorithm versus Klem,  $P = .32$ ; versus CE-MARC,  $P = 1.0$ .  
 ‡Novel algorithm versus Klem,  $P = .008$ ; versus CE-MARC,  $P = .001$ .  
 §Novel algorithm versus Klem,  $P = .08$ ; versus CE-MARC,  $P = .01$ .  
 ¶Novel algorithm versus Klem,  $P = .56$ ; versus CE-MARC,  $P = .74$ .

**Figure 7**



**A and B,** Clinical example for improved specificity by the new MRCA algorithm—Stress and rest perfusion CMR of a 72-year old woman with moderate inducible ischemia (black arrows). **C,** Corresponding LGE shows preserved vitality. **D-G,** MRCA images of LAD (yellow arrow), RCA (green arrow) and LCX (red arrow), showing no CAD >50%. **H and I,** Corresponding XA of LM, LCA and RCA without CAD. In summary perfusion CMR is false positive; new algorithm including MRCA is true negative.

Figure 8



ROC-Curves of 1.5-T whole-heart MRCA for detecting significant CAD—comparison of the different algorithms for combination of MRCA and CMR-Perf with MRCA alone. ROC analysis shows trend for better performance of the new algorithm, AUC, 0.94 (95% CI, 0.82-0.99), compared to the former algorithm, AUC, 0.85 (95% CI, 0.71-0.94),  $P = .05$ .

accepted gold standard. This may cause false-negative test results if lesions were judged relevant in angiography, but stenoses were not hemodynamic relevant if assessed by CMR-Perf. Fractional flow reserve was not used in this study. Segments containing stents which could potentially be clinical relevant were excluded from further analysis. The study was underpowered to prove superiority of the new CMR algorithm in ROC analysis. Therefore, our promising results are hypothesis generating and have to be confirmed in a larger trial.

### Conclusion

In patients with a regular breathing pattern, non-contrast-enhanced, whole-heart MRCA at 1.5 T allows for detection of relevant coronary stenoses in coronary segments suitable for PCI in clinical practice with high sensitivity and specificity. We could show that it is possible to combine CMR-Perf and MRCA in one comprehensive examination with an increase in specificity without worsening sensitivity. The major challenge for the future will be to overcome the current limitation caused by respiration-induced motion artifacts.

### Acknowledgements

We would like to thank Barbara Gürster, Eman Ali, and Barbara Rutz for image acquisition and patient management, Paul Jamous (GE Healthcare, Singapore) for valuable advice and parameter optimization of MRCA sequences, Piero Ghedin (GE Global Research Center, Garching, Germany) for help in technical questions, and Steffen Schneider, PhD, (Stiftung Institut für Herzinfarktforschung, Ludwigshafen, Germany) for statistical analysis and advice.

### Disclosures

Conflict of interests: The present study was carried out without external funding.

G. Pilz discloses consultancy fees and research grants received from GE Healthcare for other clinical studies. The other authors have no competing interests to disclose.

### References

1. WHO. Cardiovascular disease, [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/). (accessed February 16, 2013).
2. Patel MR, Peterson ED, Dai D, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010;362:886-95.
3. Klem I, Heitner JF, Shah DJ, et al. Improved detection of coronary artery disease by stress perfusion cardiovascular magnetic resonance with the use of delayed enhancement infarction imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1630-8.
4. Nandalar KR, Dwamena BA, Choudhri AF, et al. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease—a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1343-53.
5. Pilz G, Eierle S, Heer T, et al. Negative predictive value of normal adenosine-stress cardiac MRI in the assessment of coronary artery disease and correlation with semiquantitative perfusion analysis. *J Magn Reson Imaging* 2010;32:615-21.
6. Schwitzer J, Wacker CM, van Rossum AC, et al. MR-IMPACT: comparison of perfusion-cardiac magnetic resonance with single photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease in a multicentre, multivendor, randomized trial. *Eur Heart J* 2008;29:480-9.
7. Bruder O, Wagner A, Lambardi M, et al. European cardiovascular magnetic resonance (Euro-CMR) registry—multinational results from 57 centers in 15 countries. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:9.
8. Pilz G, Patel PA, Fell U, et al. Adenosine-stress cardiac magnetic resonance imaging in suspected coronary artery disease: a net cost analysis and reimbursement implications. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011;27:113-21.
9. Darius PG, Roussakis A, Ioannidis JPA. Diagnostic performance of coronary magnetic resonance angiography as compared against conventional x-ray angiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1867-76.
10. Jahnke C, Poetsch I, Nehrke K, et al. Rapid and complete coronary arterial tree visualization with magnetic resonance imaging: feasibility and diagnostic performance. *Eur Heart J* 2005;26:2313-9.

11. Sakuma H, Ichikawa Y, Chino S, et al. Detection of coronary artery stenosis with whole-heart coronary magnetic resonance angiography. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1946-50.
12. Yang Q, Li K, Liu X, et al. Contrast-enhanced whole-heart coronary magnetic resonance angiography at 3.0-T: a comparative study with X-ray angiography in a single center. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:69-76.
13. Budoff MJ, Achenbach S, Duerinckx A. Clinical utility of computed tomography and magnetic resonance techniques for noninvasive coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1867-78.
14. Hamdan A, Asbach P, Wellnhofer E, et al. A prospective study for comparison of MR and CT imaging for detection of coronary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol Img* 2011;4:50-61.
15. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, et al. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lancet* 2012;379:453-60.
16. Pilz G, Bernhardt P, Klos M, et al. Clinical implication of adenosine-stress cardiac magnetic resonance imaging as potential gatekeeper prior to invasive examination in patients with AHA/ACC class II indication for coronary angiography. *Clin Res Cardiol* 2006;95:531-8.
17. Kelle S, Hug J, Köhler U, et al. Potential intrinsic error of noninvasive coronary angiography. *J Cardiovasc Magn Res* 2005;7:401-7.
18. Klein C, Gebker R, Kokocinski T, et al. Combined magnetic resonance coronary artery imaging, myocardial perfusion and late gadolinium enhancement in patients with suspected coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Res* 2008;10:45.
19. Pilz G, Klos M, Ali E, et al. Angiographic correlations of patients with small vessel disease diagnosed by adenosine-stress cardiac magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008;10:8.
20. Kato S, Kitagawa K, Ishida N, et al. Assessment of coronary artery disease using magnetic resonance coronary angiography. A national multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:983-91.
21. Kim WY, Danias PG, Stuber M, et al. Coronary magnetic resonance angiography for the detection of coronary stenoses. *N Engl J Med* 2001;345:1863-9.
22. Pilz G, Heer T, Graw M, et al. Influence of small caliber coronary arteries on the diagnostic accuracy of adenosine stress cardiac magnetic resonance imaging. *Clin Res Cardiol* 2011;100:201-8.
23. Stadler A, Schima W, Ba-Ssalamah A, et al. Artifacts in body MR imaging: their appearance and how to eliminate them. *Eur Radiol* 2007;17:1242-55.
24. Stuber M, Botnar RM, Danias PG, et al. Double-oblique free-breathing high resolution three-dimensional coronary magnetic resonance angiography. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:524-31.
25. Weber OM, Martin AJ, Higgins CB. Whole-heart steady-state free precession coronary artery magnetic resonance angiography. *Magn Reson Med* 2003;50:1223-8.
26. Liu X, Zhao X, Huang J, et al. Comparison of 3D free-breathing coronary MR angiography and 64-MDCT angiography for detection of coronary stenosis in patients with high calcium scores. *Am J Roentgenol* 2007;189:1326-32.
27. Sakuma H, Ichikawa Y, Suzawa N, et al. Assessment of coronary arteries with total study time of less than 30 minutes by using whole-heart coronary MR angiography. *Radiology* 2005;237:316-21.
28. Schuetz GM, Zacharopoulou NM, Schlattmann P, et al. Meta-analysis: noninvasive coronary angiography using computed tomography versus magnetic resonance imaging. *Ann Intern Med* 2010;152:167-77.
29. Ishida M, Schuster A, Takase S, et al. Impact of an abdominal belt on breathing patterns and scan efficiency in whole-heart coronary magnetic resonance angiography: comparison between the UK and Japan. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011;13:71.

## Sex Differences in Percutaneous Coronary Intervention—Insights From the Coronary Angiography and PCI Registry of the German Society of Cardiology

Tobias Heer, MD; Matthias Hochadel, PhD; Karin Schmidt, MD; Julinda Mehilli, MD; Ralf Zahn, MD; Karl-Heinz Kuck, MD; Christian Hamm, MD; Michael Böhm, MD; Georg Ertl, MD; Hans Martin Hoffmeister, MD; Stefan Sack, MD; Jochen Senges, MD; Steffen Massberg, MD; Anselm K. Gitt, MD; Uwe Zeymer, MD

**Background**—Several studies have suggested sex-related differences in diagnostic and invasive therapeutic coronary procedures.

**Methods and Results**—Data from consecutive patients who were enrolled in the Coronary Angiography and PCI Registry of the German Society of Cardiology were analyzed. We aimed to compare sex-related differences in in-hospital outcomes of patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) for stable coronary artery disease, non-ST elevation acute coronary syndromes, ST elevation myocardial infarction, and cardiogenic shock. From 2007 until the end of 2009 data from 185 312 PCIs were prospectively registered: 27.9% of the PCIs were performed in women. Primary PCI success rate was identical between the sexes (94%). There were no sex-related differences in hospital mortality among patients undergoing PCI for stable coronary artery disease, non-ST elevation acute coronary syndromes, or cardiogenic shock except among ST elevation myocardial infarction patients. Compared to men, women undergoing primary PCI for ST elevation myocardial infarction have a higher risk of in-hospital death, age-adjusted odds ratio (1.19, 95% CI 1.06-1.33), and risk of ischemic cardiac and cerebrovascular events (death, myocardial infarction, transient ischemic attack/stroke), (age-adjusted odds ratio 1.19, 95% CI 1.16-1.29). Furthermore, access-related complications were twice as high in women, irrespective of the indication.

**Conclusions**—Despite identical technical success rates of PCI between the 2 sexes, women with PCI for ST elevation myocardial infarction have a 20% higher age-adjusted risk of death and of ischemic cardiac and cerebrovascular events. Further research is needed to determine the reasons for these differences. (*J Am Heart Assoc.* 2017;6:e004972. DOI: 10.1161/JAHA.116.004972.)

**Key Words:** acute coronary syndrome • angioplasty and stenting • coronary artery disease • outcome • women

Recently, the German Heart Report 2013 described a decrease in total mortality rate of acute myocardial infarction in men since 1980 and in women since 1995. In men, there was a decrease of about 50%, and in women of about 35%.<sup>1</sup> This is in line with data from the World Health Organization global mortality database, which describe a decrease in age-standardized coronary heart disease mortality in the last 25 years of 49% in men and 39% in women.<sup>2</sup> There

has been speculation about possible explanations for these sex differences, such as delay in seeking medical care for acute coronary syndromes with longer time from symptom onset to balloon in women, sex bias in use of evidence-based and guideline-recommended lifesaving medical therapy, differences in use of drug-eluting stents, thrombolysis, emergency percutaneous coronary intervention (PCI), or timely coronary artery bypass graft (CABG) procedures.<sup>1,2</sup> In

From the Klinikum München Schwabing, Academic Teaching Hospital, University of Munich, Germany (T.H., S.S.); Stiftung Institut für Herzinfarktforschung Ludwigshafen, Ludwigshafen, Germany (M.H., J.S., A.K.G., U.Z.); Medizinische Klinik B, Klinikum der Stadt Ludwigshafen, Ludwigshafen, Germany (K.S., R.Z., A.K.G., U.Z.); Medizinische Klinik I, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, Munich, Germany (J.M., S.M.); Asklepios Klinik St. Georg Hamburg, Hamburg, Germany (K.-H.K.); Kerckhoff Klinik Bad Nauheim, Bad Nauheim, Germany (C.H.); Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar, Germany (M.B.); Medizinische Klinik und Poliklinik I/Comprehensive Heart Failure Center, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Germany (G.E.); Städtisches Klinikum Solingen, Solingen, Germany (H.M.H.).

Accompanying Tables S1 through S8 are available at <http://jaha.ahajournals.org/content/6/3/e004972/DC1/embed/inline-supplementary-material-1.pdf>

**Correspondence to:** Tobias Heer, MD, Department of Cardiology, Klinikum München Schwabing, Academic Teaching Hospital, University of Munich, Kölner Platz 1, Munich D-80804, Germany. E-mail: tobias.heer@klinikum-muenchen.de

Received October 31, 2016; accepted January 20, 2017.

© 2017 The Authors. Published on behalf of the American Heart Association, Inc., by Wiley Blackwell. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

addition, it has been reported that only an estimated 33% of annual PCIs were performed in women despite the established benefits of PCI in reducing fatal and nonfatal ischemic complications in patients with acute coronary syndromes.<sup>3</sup> It has been found that women were less likely to be revascularized than men, either in the management of stable angina<sup>4</sup> or in acute coronary syndromes.<sup>5,6</sup> Recently, we have been able to show that in patients with significant coronary artery disease there was no difference in recommendation for PCI between women and men.<sup>7</sup> Nearly all of the studies found a higher crude hospital mortality in women with PCI for acute coronary syndromes. In some of the studies the difference in hospital mortality between the sexes disappeared after adjustment for age and comorbidity,<sup>5,6,8-11</sup> whereas in others it persisted.<sup>12-17</sup> Interestingly, despite the pronounced decrease in mortality for men, the long-term prognosis after an acute myocardial infarction was still less favorable in men than in women in Germany and in all other European countries.<sup>1,2</sup>

The purpose of this study was to examine sex differences in procedural features, safety, and efficacy of PCI in a very large coronary angiography and PCI registry in Germany.

## Methods

The data presented in this analysis were taken from 218 hospitals that transferred data to the Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH (BQS) or enrolled patients in the German Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK) registry. The comprehensive collection and analysis of these data was endorsed by the German Cardiac Society. Details of the BQS quality program and the ALKK registry have been described before.<sup>7,18-20</sup> Since 2002 all hospitals that perform invasive coronary procedures in Germany were legally obligated to record details about these procedures to monitor quality control. Therefore, consent of patients for the processing of their anonymized data was generally obtained. The data contain all consecutive PCIs of the participating hospitals on an intention-to-treat basis. Baseline characteristics, course of PCI, and hospital complications were registered prospectively and analyzed centrally at the Karl Ludwig Neuhaus Datenzentrum, Stiftung Institut für Herzinfarktforschung, Ludwigshafen, Germany. All information about success of PCI is based on the evaluation of the treating physician. PCI was rated successful if there was a residual stenosis of <50% after balloon angioplasty without stenting and <20% after PCI with stent application. The present analysis comprises all patients who were treated with PCI for stable coronary artery disease, non-ST elevation acute coronary syndromes (NSTEMI), and ST elevation myocardial infarction (STEMI). The first PCI performed in each patient during hospital stay was considered for the analysis.

## Data Collection

Data on patient characteristics on admission comprised age, sex, concomitant diseases, cardiovascular risk factors, prior PCI or CABG, prior myocardial infarction, or stroke. Following completion of the procedure, lesion characteristics, details of the intervention, and intraprocedural and in-hospital adverse cardiovascular outcomes were recorded on a standardized form by the treating physician and transmitted to the central data registry center in Ludwigshafen via the Internet by the treating physician.

## Definitions

STEMI was defined as ST-segment elevation of  $\geq 2$  mm in  $\geq 2$  precordial leads or  $> 1$  mm in  $\geq 2$  extremity leads; non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI) was defined as any significant increase in troponin level without ST elevation in the defining ECG. Adverse outcomes (major adverse cardiac or cerebrovascular events), defined as in-hospital death, myocardial infarction, stroke, or reinfarction, were evaluated. Myocardial infarction was defined as a 2-fold rise in creatine kinase level above normal. A cerebrovascular event was defined as a stroke or a transitory or reversible cerebral ischemic attack that was confirmed clinically as a permanent neurological deficit or by CT scan. In addition, pulmonary embolism, resuscitation, complications at the puncture site, acute renal failure, requirement for dialysis, septicemia, and urgent CABG procedure were reported as in-hospital events.

Primary success of PCI was defined as the achievement of <20% final diameter stenosis after stent implantation and <50% after coronary angioplasty without stent implantation in visual assessment associated with Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) flow grade  $\geq 2$ .

## Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using the SAS software package version 9.3 (SAS Inc, Cary, NC). Binary data are expressed as percentages (numerator/denominator numbers); for continuous variables such as age and hospital stay, median values with 25th and 75th percentiles (interquartile range) are shown. The descriptive statistics are based on the available cases, which are used as denominator of rates. The Pearson  $\chi^2$  test was used to examine differences between patient groups in categorical variables, and the Mann-Whitney-Wilcoxon test for metrically scaled variables. Statistical significance was defined as 2-sided  $P \leq 0.05$ . Odds ratios (OR) with 95% CIs were calculated for the comparison of binary variables. OR with 95% CIs adjusted for age as a linear term were calculated by logistic regression for sex comparisons.

**Table 1.** Baseline and Procedural Characteristics

	Women	Men	Age-Adjusted OR (95% CI)
<b>PCI in elective patients</b>			
	n=24 262 (26.9%)	n=65 972 (73.1%)	
Age, y	72 (65; 78)	68 (60; 74)	
History of PCI	42.9% (10 316/24 066)	51.6% (33 711/65 308)	0.72 (0.69-0.74)
History of CABG surgery	10.1% (2443/24 178)	16.5% (10 811/65 684)	0.50 (0.47-0.52)
LV ejection fraction ≤40%	8.9% (1946/21 805)	13.4% (7921/59 019)	0.59 (0.56-0.62)
Diabetes mellitus	29.8% (7124/23 879)	25.0% (16 222/64 800)	1.20 (1.16-1.24)
Renal insufficiency	16.5% (3931/23 862)	16.7% (10 863/64 874)	0.79 (0.76-0.82)
Diagnostic XA and PCI in 1 session	84.8% (20 565/24 262)	83.9% (55 371/65 972)	1.08 (1.04-1.13)
PCI successful*	95.2% (23 093/24 262)	94.1% (62 051/65 972)	1.25 (1.16-1.33)
Stent implanted	90.0% (21 829/24 262)	88.9% (58 651/65 972)	1.11 (1.06-1.17)
PCI in more than 1 vessel	8.9% (2169/24 261)	11.0% (7224/65 972)	0.78 (0.74-0.82)
PCI in complete vessel occlusion	7.5% (1808/24 181)	9.2% (6028/65 733)	0.87 (0.82-0.92)
PCI in CABG	2.1% (512/24 181)	4.6% (3024/65 733)	0.38 (0.35-0.42)
PCI in unprotected left main	1.2% (288/24 181)	1.4% (935/65 733)	0.76 (0.67-0.87)
PCI in last coronary vessel	0.3% (67/24 181)	0.4% (233/65 733)	0.72 (0.55-0.95)
<b>PCI in NSTEMI-ACS patients without cardiogenic shock</b>			
	n=14 336 (29.7%)	n=33 879 (70.3%)	
Age, y	74 (66; 80)	68 (58; 75)	
History of PCI	30.0% (4227/14 101)	35.6% (11 872/33 326)	0.72 (0.69-0.75)
History of CABG surgery	8.9% (1263/14 234)	15.0% (5043/33 623)	0.44 (0.41-0.47)
LV ejection fraction ≤40%	13.6% (1561/11 437)	16.8% (4525/26 886)	0.66 (0.62-0.70)
Diabetes mellitus	31.6% (4367/13 808)	25.1% (8205/32 649)	1.22 (1.17-1.28)
Renal insufficiency	21.5% (2989/13 888)	20.7% (6807/32 806)	0.73 (0.70-0.77)
On hemodialysis	1.9% (257/13 888)	2.0% (643/32 806)	0.83 (0.72-0.97)
Diagnostic XA and PCI in 1 session	95.3% (13 662/14 336)	95.1% (32 230/33 879)	1.14 (1.04-1.25)
PCI successful*	94.6% (13 556/14 336)	94.1% (31 893/33 878)	1.17 (1.07-1.28)
Stent implanted	90.2% (12 935/14 336)	89.8% (30 436/33 879)	1.10 (1.02-1.17)
PCI in more than 1 vessel	11.9% (1703/14 336)	11.8% (3987/33 879)	0.93 (0.88-0.99)
PCI in complete vessel occlusion	17.4% (2486/14 288)	20.3% (6836/33 753)	0.92 (0.88-0.97)
PCI in CABG	3.0% (429/14 288)	6.8% (2301/33 753)	0.33 (0.30-0.37)
PCI in ostial stenosis	7.0% (1007/14 288)	5.7% (1910/33 753)	1.13 (1.04-1.22)
Resuscitation in cath lab	0.6% (88/14 335)	0.3% (101/33 877)	1.78 (1.32-2.39)
<b>PCI in STEMI-ACS patients without cardiogenic shock</b>			
	n=9156 (27.8%)	n=23 830 (72.2%)	
Age, y	72 (61; 79)	62 (53; 71)	
History of PCI	12.4% (1103/8875)	17.6% (4057/23 112)	0.59 (0.55-0.64)
History of CABG surgery	2.8% (251/9028)	4.5% (1065/23 562)	0.42 (0.37-0.49)
LV ejection fraction ≤40%	19.7% (1161/5894)	18.6% (2849/15 304)	0.92 (0.85-0.99)
Diabetes mellitus	25.5% (2115/8282)	17.7% (3811/21 547)	1.31 (1.23-1.40)
Renal insufficiency	16.4% (1305/7934)	12.3% (2550/20 690)	0.87 (0.81-0.94)
On hemodialysis	1.0% (81/7934)	0.8% (164/20 690)	0.99 (0.75-1.31)

Continued

Table 1. Continued

	Women	Men	Age-Adjusted OR (95% CI)
Diagnostic XA and PCI in 1 session	98.1% (8978/9156)	98.1% (23 372/23 830)	1.08 (0.90-1.30)
PCI successful*	93.5% (8557/9156)	94.7% (22 568/23 830)	0.96 (0.87-1.07)
Stent implanted	91.1% (8341/9156)	92.4% (22 028/23 830)	0.96 (0.87-1.05)
PCI in more than 1 vessel	8.2% (753/9155)	7.7% (1825/23 829)	0.98 (0.89-1.07)
PCI in complete vessel occlusion	52.5% (4804/9146)	54.2% (12 915/23 818)	0.98 (0.94-1.03)
PCI in CABG	1.1% (103/9146)	2.2% (517/23 818)	0.33 (0.27-0.42)
PCI in ostial stenosis	3.9% (361/9146)	3.3% (779/23 818)	1.09 (0.96-1.25)
Resuscitation in cath lab	1.4% (127/9156)	1.0% (231/23 830)	1.32 (1.06-1.66)
PCI in cardiogenic shock			
	n=963 (30.3%)	n=2219 (69.7%)	
Age, y	74 (66; 81)	67 (57; 75)	
History of PCI	17.8% (154/864)	25.6% (498/1943)	0.59 (0.48-0.72)
History of CABG surgery	7.0% (64/919)	10.2% (218/2145)	0.55 (0.41-0.75)
LV ejection fraction ≤40%	62.4% (406/651)	66.9% (984/1471)	0.77 (0.63-0.94)
Diabetes mellitus	35.4% (274/775)	31.4% (544/1735)	1.00 (0.83-1.20)
Renal insufficiency	37.5% (291/776)	36.6% (654/1788)	0.76 (0.63-0.92)
STEMI	77.6% (747/963)	73.7% (16 536/2219)	1.45 (1.21-1.75)
Diagnostic XA and PCI in 1 session	97.9% (943/963)	98.0% (2175/2219)	0.99 (0.57-1.72)
PCI successful*	86.1% (829/963)	85.7% (1901/2219)	1.19 (0.95-1.49)
Stent implanted	86.1% (829/963)	85.9% (1907/2219)	1.13 (0.90-1.41)
PCI in complete vessel occlusion	65.3% (628/962)	62.0% (1376/2218)	1.29 (1.09-1.51)
PCI in CABG	2.5% (24/962)	4.7% (105/2218)	0.41 (0.26-0.64)
PCI in last coronary vessel	2.8% (27/962)	4.3% (96/2218)	0.62 (0.39-0.96)

Values are expressed as percentages (number of occurrences/available cases) except for age (median; interquartile range). Only relevant data are shown. The complete tables can be found in Tables S1 through S4. CABG indicates coronary artery bypass graft; LV, left ventricle; NSTEMI-ACS, non-ST elevation acute coronary syndrome; OR, odds ratio; PCI, percutaneous coronary intervention; STEMI, ST elevation myocardial infarction; XA, coronary angiography.

\*Defined as <20% final diameter stenosis after stent implantation and <50% after coronary angioplasty without stent implantation in visual assessment associated with TIMI flow grade ≥2.

## Results

From 2007 until the end of 2009, data of 185 312 PCIs from a total of 218 German hospitals were prospectively registered. Sex differences in therapeutic recommendation after diagnostic coronary angiography were described before.<sup>7</sup>

### Sex Differences in Baseline and Procedural Characteristics, All Procedures

Of patients undergoing PCI, 27.9% were female. Women were 5 years older than men (72 years vs 67 years,  $P<0.001$ ). Compared to men, they less often had a history of former coronary angiography (44.6% vs 52.9%, OR 0.72, 95% CI 0.70-0.73), of PCI (33.2% vs 40.7%, OR 0.72, 95% CI 0.71-0.74), and of CABG (8.4% vs 13.7%, OR 0.58, 95% CI 0.56-0.60). Women more often had diabetes mellitus (29.5% vs 23.7%, OR 1.34, 95% CI 1.31-1.38), and they

more often presented with congestive heart failure (8.5% vs 7.8%, OR 1.09, 95% CI 1.05-1.13). Procedural success was slightly higher in women than in men (94.5% vs 94%, OR 1.09, 95% CI 1.04-1.14), but procedural complications were higher in women, including death in the catheterization laboratory (0.3% vs 0.2%, OR 1.47, 95% CI 1.21-1.80) and resuscitation (0.8% vs 0.5%, OR 1.43, 95% CI 1.27-1.62). The absolute number of TIAs/strokes was 23/51 771 in women and 33/133 530 in men (OR 1.80, 95% CI 1.06-3.06).

### Sex Differences in Baseline and Procedural Characteristics According to the Indication for First PCI

Results are shown in Tables 1 and S1. In elective PCI the primary success rate was higher in women compared to



**Table 2.** In-Hospital Outcomes

	Women	Men	Age-Adjusted OR (95% CI)
<b>PCI in elective patients</b>			
	n=24 262 (26.9%)	n=65 972 (73.1%)	
Hospital death	0.3% (82/24 262)	0.2% (154/65 972)	1.07 (0.82-1.41)
Hospital MACE	0.7% (162/24 262)	0.4% (272/65 972)	1.37 (1.12-1.67)
Hospital MACCE	0.8% (184/24 262)	0.5% (323/65 972)	1.31 (1.09-1.57)
Nonfatal resuscitation	0.2% (44/24 262)	0.1% (90/65 972)	1.33 (0.92-1.91)
Access-related complications	1.8% (447/24 245)	0.8% (553/65 932)	2.07 (1.83-2.36)
<b>PCI in NSTEMI-ACS patients without cardiogenic shock</b>			
	n=14 336 (29.7%)	n=33 879 (70.3%)	
Hospital death	2.4% (350/14 336)	1.8% (597/33 879)	1.02 (0.89-1.16)
Hospital MACE	2.7% (388/14 336)	2.0% (670/33 879)	1.04 (0.91-1.18)
Hospital MACCE	2.9% (415/14 336)	2.1% (704/33 879)	1.06 (0.94-1.21)
Nonfatal resuscitation	0.3% (47/14 336)	0.2% (67/33 879)	1.61 (1.10-2.37)
Access-related complications	2.3% (324/14 299)	1.0% (352/33 844)	1.99 (1.70-2.33)
<b>PCI in STEMI-ACS patients without cardiogenic shock</b>			
	n=9156 (27.8%)	n=23 830 (72.2%)	
Hospital death	6.3% (581/9156)	3.6% (854/23 830)	1.19 (1.06-1.33)
Hospital MACE	6.6% (608/9156)	3.8% (906/23 830)	1.19 (1.07-1.34)
Hospital MACCE	6.8% (621/9156)	3.9% (924/23 830)	1.20 (1.08-1.34)
Nonfatal resuscitation	0.7% (65/9156)	0.6% (154/23 830)	1.18 (0.87-1.59)
Access-related complications	2.2% (201/9142)	0.8% (201/23 808)	2.32 (1.89-2.85)
<b>PCI in cardiogenic shock</b>			
	n=963 (30.3%)	n=2219 (69.7%)	
Hospital death	46.5% (448/963)	40.4% (896/2219)	1.05 (0.89-1.23)
Hospital MACE	46.6% (449/963)	40.6% (902/2219)	1.04 (0.89-1.22)
Hospital MACCE	46.6% (449/963)	40.7% (903/2219)	1.04 (0.89-1.22)
Nonfatal resuscitation	2.7% (26/963)	3.2% (70/2219)	0.93 (0.59-1.49)
Access-related complications	1.1% (11/961)	0.4% (9/2206)	2.66 (1.07-6.63)

Values are expressed as percentages (number of occurrences/available cases). Only relevant data are shown. The complete tables can be found in Tables S5 through S8. MACCE, major adverse cardiac or cerebrovascular event (death, nonfatal myocardial infarction, hospital transient ischemic attack, and hospital stroke); MACE, major adverse cardiac event (death, nonfatal myocardial infarction); NSTEMI-ACS, non-ST elevation acute coronary syndrome; OR, odds ratio; PCI, percutaneous coronary intervention; STEMI, ST elevation myocardial infarction.

men, the stent rate was higher, as was the number of PCI in ostial stenoses. In contrast, men more often had PCI in more than 1 vessel, more often with complete vessel occlusion, more often in bypass grafts, more often in an unprotected left main stenosis, and more often in the last coronary vessel. There was no difference in acute mortality in the catheterization laboratory between the 2 sexes (see Tables 1 and S1).

Sex differences in NSTEMI-ACS were comparable to that of elective PCI. Primary success rate and stent rate were higher in women. PCI in more than 1 area, PCI in complete vessel occlusion, PCI in CABG, PCI in an unprotected left main, and PCI in last coronary vessel had higher incidence in men than

in women, but PCI in ostial stenosis was more frequent in women (see Tables 1 and S2).

In STEMI, sex differences in procedural characteristics were less pronounced. There was no difference in success rate between men and women. Resuscitation in the catheterization laboratory was more often necessary in women, and PCI in bypass grafts was performed more frequently in men than in women (see Tables 1 and S3).

In cardiogenic shock, there was no sex difference in primary success rate between the sexes. PCI in CABG was less often performed in women. Resuscitation in the catheterization laboratory was more often necessary in women than in men (see Tables 1 and S4).

### Sex Differences in In-Hospital Course and Procedure-Related Complications According to the Indication for First PCI

Results are shown in Table 2, Tables S5 through S8, and Figure 1A and 1B. After adjustment for age, hospital mortality after PCI was higher in women with PCI in STEMI but not in elective PCI, PCI in NSTEMI-ACS, or PCI in cardiogenic shock. Hospital major adverse cardiac or cerebrovascular events were higher in women with elective PCI and in PCI for STEMI. Unadjusted access-related complications were twice as high in women in PCI for all indications.

### Sex Differences in Hospital Mortality in Different Age Groups

Hospital mortality in women <50 years of age with elective PCI or with PCI for STEMI was significantly higher compared to men in the same age group. Differences in the other age groups were not significant (Figure 2A through 2D).

### Sex Differences in Predictors for Hospital Mortality in STEMI, NSTEMI-ACS, and Elective PCI, Multivariate Analysis

In a multivariate analysis for predictors of hospital mortality, we found different predictors that were associated with

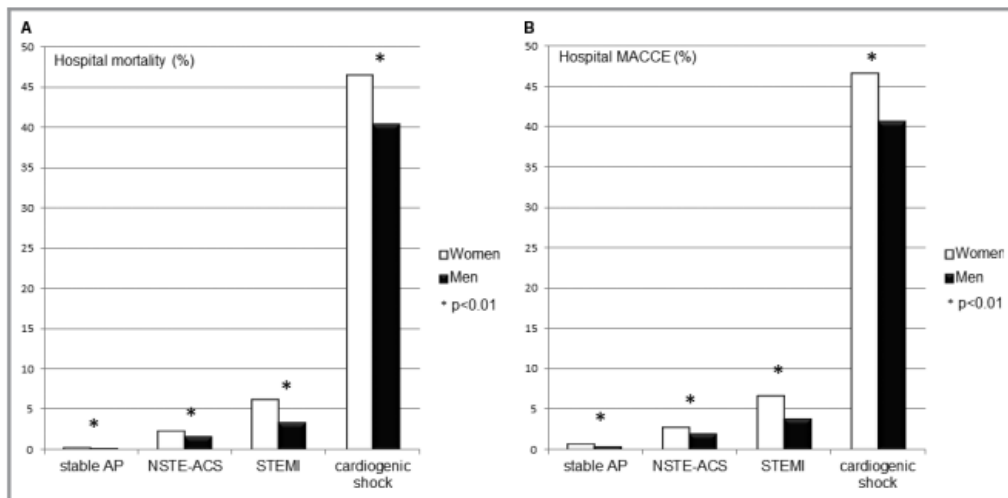
increased hospital mortality in stable CAD, NSTEMI-ACS, STEMI, and cardiogenic shock (see Figure 3).

### Discussion

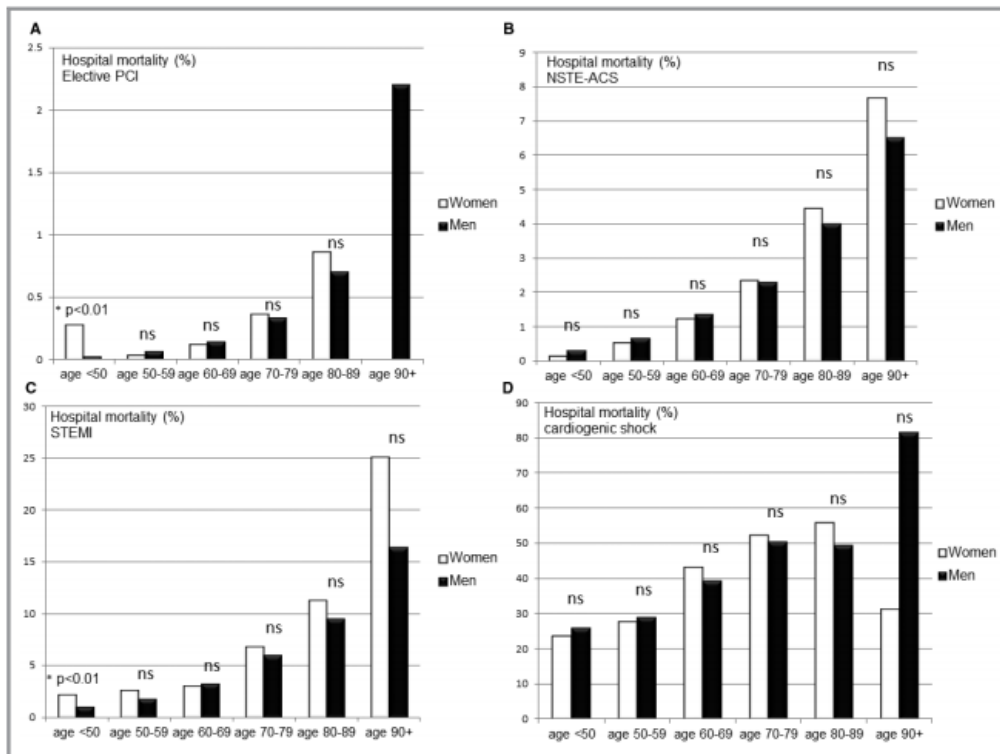
The present analysis gives a representative overview of sex-associated differences in PCI in Germany from 2007 until 2009. We found that 27.8% of all PCIs were performed in women despite the fact that mortality rates due to coronary heart disease in Germany are almost the same in women and men.<sup>1,2</sup> This rate of PCI is comparable to that in the United States.<sup>3</sup> It is not yet completely understood why this difference in use of invasive coronary procedures between men and women exists in spite of the established benefits of PCI in reducing fatal and nonfatal ischemic complications.<sup>21</sup>

Women with PCI were older than men, and they had more comorbidity. The largest difference of about 10 years was found in STEMI patients, which has been described before.<sup>5</sup> We did not find any evidence that primary success rate of PCI was lower in women than in men. In elective PCI and NSTEMI-ACS, it was even higher in women than in men, as was the percentage of implanted stents. This finding is in line with former reports in which it was found that the technical success of PCI is similar in women and in men.<sup>11</sup>

Procedural and postinterventional hospital complications were significantly higher in women compared to men, even after adjustment for age. This has been described



**Figure 1.** Hospital mortality (A) and hospital MACCE (B) for women and men after elective percutaneous coronary intervention for stable angina pectoris (AP), non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS), ST elevation myocardial infarction (STEMI), and cardiogenic shock in the univariate analysis (MACCE [major adverse cardiac or cerebrovascular event]=death, nonfatal myocardial infarction, hospital transient ischemic attack, and hospital stroke).



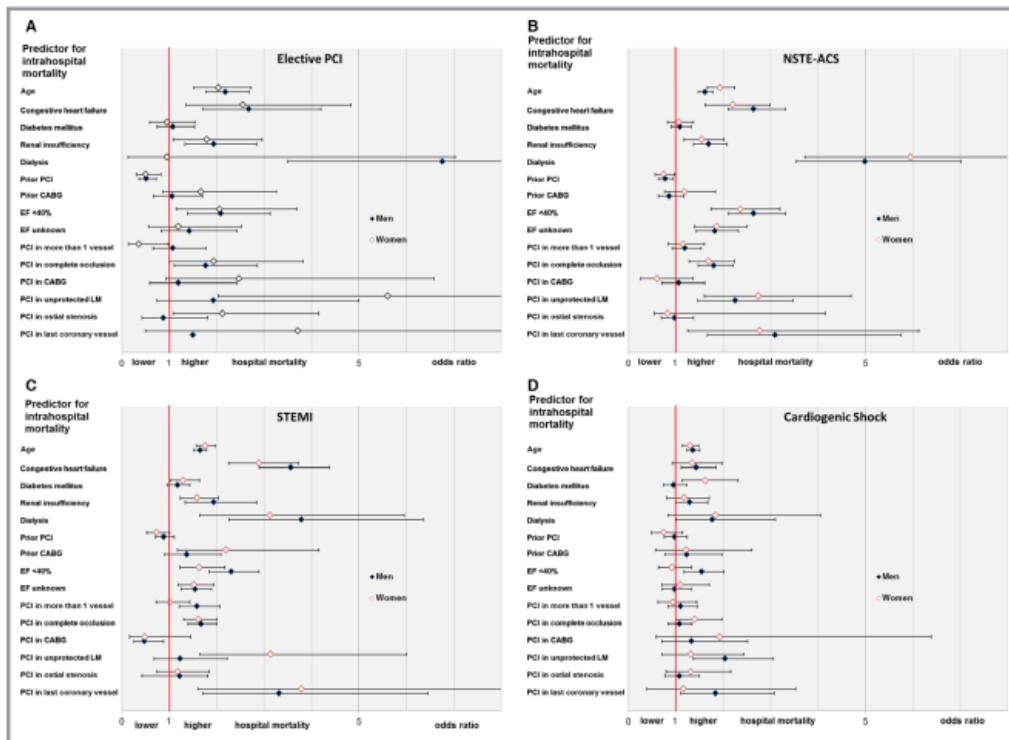
**Figure 2.** Sex differences in hospital mortality after elective percutaneous coronary intervention (PCI) (A), non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS) (B), ST elevation myocardial infarction (STEMI) (C), and cardiogenic shock (D) in different age groups in a univariate analysis.

before,<sup>5,6,11,22,23</sup> but the reasons for this finding are speculative (smaller vessel size in women, higher comorbidity, differences in endothelial function, variability in correct dosage of adjunctive medical therapy). Although the overall superiority of primary PCI in acute myocardial infarction over fibrinolytic therapy has been clearly demonstrated for women,<sup>3,10</sup> in FRISC II and RITA-3 an early invasive strategy in NSTE-ACS did not reduce the risk of future events among women with unstable angina or NSTEMI.<sup>24,25</sup> In other studies women with PCI for acute coronary syndromes showed a lower or at least identical long-term mortality compared to men.<sup>5,6,11,23</sup> Hospital mortality after PCI for STEMI in our population was higher in women compared to men—even after adjustment for age and other covariables. Yet, it has considerably decreased in the last decade in men and women, both in STEMI and NSTE-ACS.<sup>2,3,5,6,21,26-30</sup> In line with former studies we found that younger women with STEMI have higher hospital

mortality.<sup>2,5,31</sup> In comparison to historical data from the MITRA registry (data from 1994 to 1997, hospital mortality in women 20.9%, in men 12.3%), hospital mortality after STEMI has dramatically decreased in both sexes, but there is still a sex difference with a 20% higher mortality in women after adjustment for age. Not unexpectedly, hospital mortality was lowest in elective PCI and highest in cardiogenic shock without differences between the sexes after age-adjustment.

Interestingly, sex differences in vascular complications after PCI were comparable to that after lone diagnostic coronary angiography, and they were lower compared to former reports, which may reflect the decreasing use of aggressive anticoagulation regimes, the use of weight-adjusted heparin dosing, and the introduction of smaller sheath sizes and early sheath removal.<sup>3</sup>

As for subgroup analysis, we did not find any relevant sex differences in specific risk groups. Regarding procedure



**Figure 3.** Sex differences in predictors for intrahospital mortality, elective percutaneous coronary intervention (A), non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS) (B), ST elevation myocardial infarction (STEMI) (C), and cardiogenic shock (D). The figure shows odds ratios with 95% confidence intervals. CABG indicates coronary artery bypass graft; EF, ejection fraction; LM, left main coronary artery; PCI, percutaneous coronary intervention.

related differences, we found that PCI in more than 1 coronary vessel (non-culprit PCI) in STEMI was associated with a higher mortality in men, but not in women, and not in NSTEMI-ACS. In patients without acute coronary syndromes, PCI in more than 1 vessel, PCI in CABG, and PCI in unprotected left main coronary artery were associated with higher mortality in women, but not in men. The reasons for these procedure-associated differences in hospital mortality cannot be explained by the data of this registry and should be further investigated.

### Limitations

Our data are taken from a German population and describe the treatment reality in German hospitals. So our data may be not generalizable to other populations in other countries. As we report about an invasive coronary angiography/PCI

registry we have no data about patients who were primarily treated noninvasively. The diagnosis of CAD is subjective and not based on objective measurement (such as quantitative coronary angiography). We have no information about the vascular access, but we guess that the rate of radial access in the years 2007-2009 was less than 10% in Germany. The completeness of revascularization in both sexes cannot be evaluated with our data. The present analysis is not a randomized, controlled study, and all treatment decisions were left to the discretion of the physician. There was no documentation of concomitant medical treatment. The analysis was designed after the data had been collected. Therefore, the results have to be interpreted as descriptive. On the other hand, this investigation is one of the largest analyses on a contemporary population and, therefore, is likely to reliably reflect the current clinical practice.

## Conclusion

The present analysis gives a representative overview of sex-associated differences in PCI for different indications in Germany. Hospital mortality after PCI for STEMI was 20% higher in women than in men, but there was no difference in hospital mortality after PCI for NSTEMI-ACS, for cardiogenic shock, and after elective PCI. Nonfatal postinterventional major adverse cardiac and cerebrovascular events were higher in women with PCI for STEMI and after elective PCI. Access-related complications were twice as high in women as in men, irrespective of the indication. The reasons for these differences need to be addressed in future research.

## Acknowledgments

We thank all 218 hospitals that transferred data to the BQS or consecutively enrolled patients in the German ALKK registry from 2004 until 2009. These data were taken to perform the present analysis.

## Sources of Funding

This work was supported by the German Society of Cardiology and The Stiftung Institut für Herzinfarktforschung Ludwigshafen. The sponsor of the study had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report.

## Disclosures

None.

## References

- Meinertz T, Diegeler A, Stiller B, Fleck E, Heinemann MK, Schmaltz AA, Vestweber M, Bestehorn K, Beckmann A, Hamm C, Cremer J. German heart report 2013. *Clin Res Cardiol*. 2015;104:112–123.
- Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Trends in age-specific coronary heart disease mortality in the European Union over three decades: 1980–2009. *Eur Heart J*. 2013;34:3017–3027.
- Lansky AJ, Hochman JS, Ward PA, Mintz GS, Fabunmi R, Berger PB, New G, Grines CL, Pietras CG, Kern MJ, Ferrell M, Leon MB, Mehran R, White C, Mieres JH, Moses JW, Stone GW, Jacobs AK; American College of Cardiology Foundation, American Heart Association. Percutaneous coronary intervention and adjunctive pharmacotherapy in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2005;111:940–953.
- Daly C, Clemens F, Lopez Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Danchin N, Delahaye F, Gitt A, Julian D, Mulcahy D, Ruzyllo W, Thygesen K, Verheugt F, Fox KM; Euro Heart Survey Investigators. Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. *Circulation*. 2006;113:490–498.
- Heer T, Schiele R, Schneider S, Gitt AK, Wienbergen H, Gottwik M, Gieseler U, Voigtlander T, Hauptmann KE, Wagner S, Senges J. Gender differences in acute myocardial infarction in the era of reperfusion (the MITRA Registry). *Am J Cardiol*. 2002;89:511–517.
- Heer T, Gitt AK, Juenger C, Schiele R, Wienbergen H, Towae F, Gottwitz M, Zahn R, Zeymer U, Senges J; Investigators A. Gender differences in acute non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2006;98:160–166.
- Heer T, Hochadel M, Schmidt K, Mehilli J, Zahn R, Kuck KH, Hamm C, Bohm M, Ertl G, Andresen D, Massberg S, Senges J, Pilz G, Gitt AK, Zeymer U. Gender differences in therapeutic recommendation after diagnostic coronary angiography: insights from the Coronary Angiography and PCI Registry of the German Society of Cardiology. *Clin Res Cardiol*. 2015;104:507–517.
- Alfredsson J, Stenestrand U, Wallentin L, Swahn E. Gender differences in management and outcome in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Heart*. 2007;93:1357–1362.
- Hasdal D, Porter A, Rosengren A, Behar S, Boyko V, Battler A. Effect of gender on outcomes of acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2003;91:1466–1469.
- Stone GW, Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, O'Keefe J, Hartzler GO, Overlie P, Donohue B, Chelliah N, Vlietstra R, Puchrowicz-Ochocki S, O'Neill WW. Comparison of in-hospital outcome in men versus women treated by either thrombolytic therapy or primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1995;75:987–992.
- Mehilli J, Kastrati A, Dirschinger J, Bollwein H, Neumann FJ, Schomig A. Differences in prognostic factors and outcomes between women and men undergoing coronary artery stenting. *JAMA*. 2000;284:1799–1805.
- Theres H, Maier B, Matteucci Gothe R, Schnippa S, Kallschnigg G, Schuren KP, Timme W; Berliner Herzinfarktregister e V. Influence of gender on treatment and short-term mortality of patients with acute myocardial infarction in Berlin. *Z Kardiol*. 2004;93:954–963.
- de Boer SP, Roos-Hesselink JW, van Leeuwen MA, Lenzen MJ, van Geuns RJ, Regar E, van Mieghem NM, van Domburg R, Zijlstra F, Serruys PW, Boersma E. Excess mortality in women compared to men after PCI in STEMI: an analysis of 11,931 patients during 2000–2009. *Int J Cardiol*. 2014;176:456–463.
- Fengler K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Neumann FJ, Olbrich HG, de Waha A, de Waha S, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Hambrecht R, Fuhrmann J, Bohm M, Poess J, Strasser R, Schneider S, Schuler G, Werdan K, Zeymer U, Thiele H. Gender differences in patients with cardiogenic shock complicating myocardial infarction: a substudy of the IABP-SHOCK II-trial. *Clin Res Cardiol*. 2014;104:71–78.
- Gevaert SA, De Bacquer D, Evrard P, Convens C, Dubois P, Boland J, Renard M, Beauloye C, Coussement P, De Raedt H, de Meester A, Vandecasteele E, Vranckx P, Sinnaeve PR, Claeys MJ. Gender, TIMI risk score and in-hospital mortality in STEMI patients undergoing primary PCI: results from the Belgian STEMI registry. *EuroIntervention*. 2014;9:1095–1101.
- Glaser R, Selzer F, Jacobs AK, Laskey WK, Kelsey SF, Holper EM, Cohen HA, Abbott JD, Wilensky RL. Effect of gender on prognosis following percutaneous coronary intervention for stable angina pectoris and acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2006;98:1446–1450.
- Kim C, Redberg RF, Pavlic T, Eagle KA. A systematic review of gender differences in mortality after coronary artery bypass graft surgery and percutaneous coronary interventions. *Clin Cardiol*. 2007;30:491–495.
- Mohr V, Bauer J, Döbler K, Fischer B, Woldenga C, Höfle F. *Qualität sichtbar machen. BQS-Qualitätsreport*. Düsseldorf: BQS Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH; 2002.
- Zeymer U, Zahn R, Hochadel M, Bonzel T, Weber M, Gottwik M, Tebbe U, Senges J. Indications and complications of invasive diagnostic procedures and percutaneous coronary interventions in the year 2003. Results of the quality control registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK). *Z Kardiol*. 2005;94:392–398.
- Zeymer U, Hochadel M, Zahn R, Kuck KH, Brachmann J, Senges J, Ertl G, Hamm C, Böhm M. Indikationen zur Koronarangiographie und perkutanen koronaren Intervention (PCI) in Deutschland von 2004 bis 2009. *Der Kardiologe*. 2012;6:390–398.
- Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, Olson M, Johnson BD, Mankad S, Sharaf BL, Rogers WJ, Wessel TR, Arant CB, Pohost GM, Lerman A, Quyyumi AA, Sopko G; WISE Investigators. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: part I: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:S4–S20.
- Sharaf BL, Pepine CJ, Kerensky RA, Reis SE, Reichek N, Rogers WJ, Sopko G, Kelsey SF, Holubkov R, Olson M, Miele NJ, Williams DO, Merz CNB. Detailed angiographic analysis of women with suspected ischemic chest pain (pilot phase data from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation [WISE] study angiographic core laboratory). *Am J Cardiol*. 2001;87:937–941.
- Kouraki K, Muth K, Zahn R, Bauer T, Koeth O, Junger C, Gitt A, Senges J, Zeymer U; Acute Coronary Syndromes Registry Investigators. Effect of an invasive strategy on in-hospital outcome and one-year mortality in women with non-ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2011;153:291–295.
- Lagerqvist B, Säfström K, Ståhle E, Wallentin L, Swahn E. Is early invasive treatment of unstable coronary artery disease equally effective for both women and men? *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:41–48.

25. Clayton TC, Pocock SJ, Henderson RA, Poole-Wilson PA, Shaw TR, Knight R, Fox KA. Do men benefit more than women from an interventional strategy in patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction? The impact of gender in the RITA 3 trial. *Eur Heart J*. 2004;25:1641–1650.
26. Hanssen M, Cottin Y, Khalife K, Hammer L, Goldstein P, Puymirat E, Mulak G, Drouet E, Pace B, Schultz E, Bataille V, Ferrieres J, Simon T, Danchin N; Fast-MI 2010 Investigators. French registry on acute ST-elevation and non ST-elevation myocardial infarction 2010. FAST-MI 2010. *Heart*. 2012;98:699–705.
27. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur Heart J*. 2013;34:3028–3034.
28. Puymirat E, Simon T, Steg PG, Schiele F, Gueret P, Blanchard D, Khalife K, Goldstein P, Cattan S, Vaur L, Cambou JP, Ferrieres J, Danchin N. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2012;308:998–1006.
29. Radovanovic D, Erne P, Urban P, Bertel O, Rickli H, Gaspoz JM; AMIS Plus Investigators. Gender differences in management and outcomes in patients with acute coronary syndromes: results on 20,290 patients from the AMIS Plus Registry. *Heart*. 2007;93:1369–1375.
30. Shaw LJ, Shaw RE, Merz CN, Brindis RG, Klein LW, Nallamothu B, Douglas PS, Krone RJ, McKay CR, Block PC, Hewitt K, Weintraub WS, Peterson ED; American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry Investigators. Impact of ethnicity and sex differences on angiographic coronary artery disease prevalence and in-hospital mortality in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry. *Circulation*. 2008;117:1787–1801.
31. Simon T, Mary-Krause M, Cambou JP, Hanania G, Gueret P, Lablanche JM, Blanchard D, Genes N, Danchin N; USIC Investigators. Impact of age and gender on in-hospital and late mortality after acute myocardial infarction: increased early risk in younger women: results from the French nation-wide USIC registries. *Eur Heart J*. 2006;27:1282–1288.

## 9. Literaturverzeichnis

1. Healy B. The Yentl syndrome. *The New England journal of medicine*. 1991;325(4):274-6.
2. Ayanian JZ, Epstein AM. Differences in the use of procedures between women and men hospitalized for coronary heart disease. *The New England journal of medicine*. 1991;325(4):221-5.
3. Steingart RM, Packer M, Hamm P, Coglianese ME, Gersh B, Geltman EM, Sollano J, Katz S, Moye L, Basta LL, et al. Sex differences in the management of coronary artery disease. Survival and Ventricular Enlargement Investigators. *The New England journal of medicine*. 1991;325(4):226-30.
4. Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, Olson M, Johnson BD, Pepine CJ, Mankad S, Sharaf BL, Rogers WJ, Pohost GM, Lerman A, Quyyumi AA, Sopko G, Investigators W. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(3 Suppl):S21-9.
5. Spiegel. *Die stille Epidemie*. 1994 26 September.
6. Roeters van Lennep JE, Zwinderman AH, Roeters van Lennep HW, Westerveld HE, Plokker HW, Voors AA, Brusckhe AV, van der Wall EE. Gender differences in diagnosis and treatment of coronary artery disease from 1981 to 1997. No evidence for the Yentl syndrome. *European heart journal*. 2000;21(11):911-8.
7. Orth-Gomer K. New light on the Yentl syndrome. *European heart journal*. 2000;21(11):874-5.
8. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, Weaver WD, White HD, Van de Werf F, Aylward P, Topol EJ, Califf RM. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators. *The New England journal of medicine*. 1999;341(4):226-32.
9. Vaccarino V, Parsons L, Every NR, Barron HV, Krumholz HM. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. *The New England journal of medicine*. 1999;341(4):217-25.
10. Bairey Merz CN. Sex, death, and the diagnosis gap. *Circulation*. 2014;130(9):740-2.
11. Ford ES, Capewell S. Coronary heart disease mortality among young adults in the U.S. from 1980 through 2002: concealed leveling of mortality rates. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(22):2128-32.
12. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Mackey RH, Magid DJ, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER, 3rd, Moy CS, Mussolino ME, Neumar RW, Nichol G, Pandey DK, Paynter NP, Reeves MJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB, American Heart Association Statistics C, Stroke Statistics S. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3):399-410.

13. Bucholz EM, Butala NM, Rathore SS, Dreyer RP, Lansky AJ, Krumholz HM. Sex differences in long-term mortality after myocardial infarction: a systematic review. *Circulation*. 2014;130(9):757-67.
14. Bucholz EM, Normand SL, Wang Y, Ma S, Lin H, Krumholz HM. Life Expectancy and Years of Potential Life Lost After Acute Myocardial Infarction by Sex and Race: A Cohort-Based Study of Medicare Beneficiaries. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(6):645-55.
15. de Boer SP, Roos-Hesselink JW, van Leeuwen MA, Lenzen MJ, van Geuns RJ, Regar E, van Mieghem NM, van Domburg R, Zijlstra F, Serruys PW, Boersma E. Excess mortality in women compared to men after PCI in STEMI: an analysis of 11,931 patients during 2000-2009. *International journal of cardiology*. 2014;176:456-63.
16. Gevaert SA, De Bacquer D, Evrard P, Convens C, Dubois P, Boland J, Renard M, Beauloye C, Coussement P, De Raedt H, de Meester A, Vandecasteele E, Vranckx P, Sinnaeve PR, Claeys MJ. Gender, TIMI risk score and in-hospital mortality in STEMI patients undergoing primary PCI: results from the Belgian STEMI registry. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2014;9(9):1095-101.
17. Glaser R, Selzer F, Jacobs AK, Laskey WK, Kelsey SF, Holper EM, Cohen HA, Abbott JD, Wilensky RL. Effect of gender on prognosis following percutaneous coronary intervention for stable angina pectoris and acute coronary syndromes. *The American journal of cardiology*. 2006;98(11):1446-50.
18. Izadnegahdar M, Mackay M, Lee MK, Sedlak TL, Gao M, Bairey Merz CN, Humphries KH. Sex and Ethnic Differences in Outcomes of Acute Coronary Syndrome and Stable Angina Patients With Obstructive Coronary Artery Disease. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2016;9(2 Suppl 1):S26-35.
19. Kim C, Redberg RF, Pavlic T, Eagle KA. A systematic review of gender differences in mortality after coronary artery bypass graft surgery and percutaneous coronary interventions. *Clinical cardiology*. 2007;30(10):491-5.
20. Lee KH, Jeong MH, Ahn YK, Kim JH, Chae SC, Kim YJ, Hur SH, Seong IW, Hong TJ, Choi D, Cho MC, Kim CJ, Seung KB, Chung WS, Jang YS, Cho JG, Park SJ. Gender differences of success rate of percutaneous coronary intervention and short term cardiac events in Korea Acute Myocardial Infarction Registry. *International journal of cardiology*. 2008;130(2):227-34.
21. Lempereur M, Magne J, Cornelis K, Hanet C, Taeymans Y, Vrolix M, Legrand V. Impact of gender difference in hospital outcomes following percutaneous coronary intervention. Results of the Belgian Working Group on Interventional Cardiology (BWGIC) registry. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2014.
22. Poon S, Goodman SG, Yan RT, Bugiardini R, Bierman AS, Eagle KA, Johnston N, Huynh T, Grondin FR, Schenck-Gustafsson K, Yan AT. Bridging the gender gap: Insights from a contemporary analysis of sex-related differences in the treatment and outcomes of patients with acute coronary syndromes. *American heart journal*. 2012;163(1):66-73.
23. Radovanovic D, Erne P, Urban P, Bertel O, Rickli H, Gaspoz JM, Investigators AP. Gender differences in management and outcomes in patients with acute coronary syndromes: results on 20,290 patients from the AMIS Plus Registry. *Heart*. 2007;93(11):1369-75.
24. Shaw LJ, Shaw RE, Merz CN, Brindis RG, Klein LW, Nallamothu B, Douglas PS, Krone RJ, McKay CR, Block PC, Hewitt K, Weintraub WS, Peterson ED, American College of



Cardiology-National Cardiovascular Data Registry I. Impact of ethnicity and gender differences on angiographic coronary artery disease prevalence and in-hospital mortality in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry. *Circulation*. 2008;117(14):1787-801.

25. Theres H, Maier B, Matteucci Gothe R, Schnippa S, Kallischnigg G, Schuren KP, Thimme W, Berliner Herzinfarktregister e V. Influence of gender on treatment and short-term mortality of patients with acute myocardial infarction in Berlin. *Zeitschrift fur Kardiologie*. 2004;93(12):954-63.

26. Valente S, Lazzeri C, Chiostrri M, Giglioli C, Zucchini M, Grossi F, Gensini GF. Gender-related difference in ST-elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a single-centre 6-year registry. *European journal of preventive cardiology*. 2012;19(2):233-40.

27. van der Meer MG, Nathoe HM, van der Graaf Y, Doevendans PA, Appelman Y. Worse outcome in women with STEMI: a systematic review of prognostic studies. *European journal of clinical investigation*. 2015.

28. Wijnbergen I, Tijssen J, van 't Veer M, Michels R, Pijls NH. Gender differences in long-term outcome after primary percutaneous intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2013;82(3):379-84.

29. Bufe A, Wolfertz J, Dinh W, Bansemir L, Koehler T, Haltern G, Guelker H, Futh R, Scheffold T, Lankisch M. Gender-based differences in long-term outcome after ST-elevation myocardial infarction in patients treated with percutaneous coronary intervention. *Journal of women's health (2002)*. 2010;19(3):471-5.

30. Hasdai D, Porter A, Rosengren A, Behar S, Boyko V, Battler A. Effect of gender on outcomes of acute coronary syndromes. *The American journal of cardiology*. 2003;91(12):1466-9.

31. Herman B, Greiser E, Pohlabein H. A sex difference in short-term survival after initial acute myocardial infarction. The MONICA-Bremen Acute Myocardial Infarction Register, 1985-1990. *European heart journal*. 1997;18(6):963-70.

32. Hirakawa Y, Masuda Y, Uemura K, Kuzuya M, Kimata T, Iguchi A. Differences in in-hospital mortality between men and women with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention in Japan: Tokai Acute Myocardial Infarction Study (TAMIS). *American heart journal*. 2006;151(6):1271-5.

33. Mehilli J, Kastrati A, Dirschinger J, Bollwein H, Neumann FJ, Schomig A. Differences in prognostic factors and outcomes between women and men undergoing coronary artery stenting. *Jama*. 2000;284(14):1799-805.

34. Mehilli J, Kastrati A, Dirschinger J, Pache J, Seyfarth M, Blasini R, Hall D, Neumann FJ, Schomig A. Sex-based analysis of outcome in patients with acute myocardial infarction treated predominantly with percutaneous coronary intervention. *Jama*. 2002;287(2):210-5.

35. Presbitero P, Belli G, Zavalloni D, Rossi ML, Lisignoli V, Barberis G, Gasparini GL, Scatturin M, Morengi E, Pagnotta P. "Gender paradox" in outcome after percutaneous coronary intervention with paclitaxel eluting stents. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2008;4(3):345-50.

36. Singh M, Rihal CS, Gersh BJ, Roger VL, Bell MR, Lennon RJ, Lerman A, Holmes DR, Jr. Mortality differences between men and women after percutaneous coronary interventions. A 25-year, single-center experience. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(24):2313-20.

37. Sjaauw KD, Stegenga NK, Engstrom AE, van der Schaaf RJ, Vis MM, Macleod A, Baan J, Jr., Koch KT, de Winter RJ, Tijssen JG, Piek JJ, Henriques JP. The influence of gender on short- and long-term outcome after primary PCI and delivered medical care for ST-segment elevation myocardial infarction. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2010;5(7):780-7.
38. Skelding KA, Boga G, Sartorius J, Wood GC, Berger PB, Mascarenhas VH, Good CW, Scott TD, Blankenship JC. Frequency of coronary angiography and revascularization among men and women with myocardial infarction and their relationship to mortality at one year: an analysis of the Geisinger myocardial infarction cohort. *Journal of interventional cardiology*. 2013;26(1):14-21.
39. Suessenbacher A, Doerler J, Alber H, Aichinger J, Altenberger J, Benzer W, Christ G, Globits S, Huber K, Karnik R, Norman G, Siostrzonek P, Zenker G, Pachinger O, Weidinger F. Gender-related outcome following percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: data from the Austrian acute PCI registry. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2008;4(2):271-6.
40. Thompson CA, Kaplan AV, Friedman BJ, Jayne JE, Gerling BR, Niles NW, Hettleman BD, Robb JF. Gender-based differences of percutaneous coronary intervention in the drug-eluting stent era. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2006;67(1):25-31.
41. Vaina S, Voudris V, Morice MC, De Bruyne B, Colombo A, Macaya C, Richardt G, Fajadet J, Hamm C, Schuijjer M, Macours N, Stoll HP, Cokkinos DV, Stefanadis C, Serruys PW. Effect of gender differences on early and mid-term clinical outcome after percutaneous or surgical coronary revascularisation in patients with multivessel coronary artery disease: insights from ARTS I and ARTS II. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2009;4(4):492-501.
42. Vaina S, Milkas A, Crysohoou C, Stefanadis C. Coronary artery disease in women: From the yentl syndrome to contemporary treatment. *World J Cardiol*. 2015;7(1):10-8.
43. Zimmermann S, Ruthrof S, Nowak K, Alff A, Klinghammer L, Schneider R, Ludwig J, Pfahlberg AB, Daniel WG, Flachskampf FA. Short-term prognosis of contemporary interventional therapy of ST-elevation myocardial infarction: does gender matter? *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2009;98(11):709-15.
44. Berger JS, Sanborn TA, Sherman W, Brown DL. Influence of sex on in-hospital outcomes and long-term survival after contemporary percutaneous coronary intervention. *American heart journal*. 2006;151(5):1026-31.
45. Birkemeyer R, Schneider H, Rillig A, Ebeling J, Akin I, Kische S, Paranskaya L, Jung W, Ince H, Nienaber CA. Do gender differences in primary PCI mortality represent a different adherence to guideline recommended therapy? a multicenter observation. *BMC cardiovascular disorders*. 2014;14:71.
46. Mehilli J, Ndrepepa G, Kastrati A, Nekolla SG, Markwardt C, Bollwein H, Pache J, Martinoff S, Dirschinger J, Schwaiger M, Schomig A. Gender and myocardial salvage after reperfusion treatment in acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(6):828-31.
47. Steg PG, Greenlaw N, Tardif JC, Tendera M, Ford I, Kaab S, Abergel H, Fox KM, Ferrari R, Investigators CR. Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical

outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry. *European heart journal*. 2012;33(22):2831-40.

48. Kumbhani DJ, Shishehbor MH, Willis JM, Karim S, Singh D, Bavry AA, Zishiri E, Ellis SG, Menon V. Influence of gender on long-term mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention. *The American journal of cardiology*. 2012;109(8):1087-91.

49. Rosengren A, Wallentin L, A KG, Behar S, Battler A, Hasdai D. Sex, age, and clinical presentation of acute coronary syndromes. *European heart journal*. 2004;25(8):663-70.

50. Simon T, Mary-Krause M, Cambou JP, Hanania G, Gueret P, Lablanche JM, Blanchard D, Genes N, Danchin N, Investigators U. Impact of age and gender on in-hospital and late mortality after acute myocardial infarction: increased early risk in younger women: results from the French nation-wide USIC registries. *European heart journal*. 2006;27(11):1282-8.

51. Stollberger C. Gender and mortality in myocardial infarction--more similarities than differences. *European heart journal*. 2001;22(4):279-80.

52. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, Woolard RH, Feldman JA, Beshansky JR, Griffith JL, Selker HP. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *The New England journal of medicine*. 2000;342(16):1163-70.

53. Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS, Peterson ED, Trynosky K, Diercks DB, Brogan GX, Jr., Boden WE, Roe MT, Ohman EM, Gibler WB, Newby LK, Investigators C. Gender disparities in the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: large-scale observations from the CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines) National Quality Improvement Initiative. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(6):832-7.

54. Harrold LR, Esteban J, Lessard D, Yarzebski J, Gurwitz JH, Gore JM, Goldberg RJ. Narrowing gender differences in procedure use for acute myocardial infarction: insights from the Worcester heart attack study. *Journal of general internal medicine*. 2003;18(6):423-31.

55. Hvelplund A, Galatius S, Madsen M, Rasmussen JN, Rasmussen S, Madsen JK, Sand NP, Tilsted HH, Thayssen P, Sindby E, Hojbjerg S, Abildstrom SZ. Women with acute coronary syndrome are less invasively examined and subsequently less treated than men. *European heart journal*. 2010;31(6):684-90.

56. Ghali WA, Faris PD, Galbraith PD, Norris CM, Curtis MJ, Saunders LD, Dzavik V, Mitchell LB, Knudtson ML. Sex differences in access to coronary revascularization after cardiac catheterization: importance of detailed clinical data. *Annals of internal medicine*. 2002;136(10):723-32.

57. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Trends in age-specific coronary heart disease mortality in the European Union over three decades: 1980-2009. *European heart journal*. 2013;34(39):3017-27.

58. Meinertz T, Diegeler A, Stiller B, Fleck E, Heinemann MK, Schmaltz AA, Vestweber M, Bestehorn K, Beckmann A, Hamm C, Cremer J. German heart report 2013. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2015;104(2):112-23.

59. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *European heart journal*. 2013;34(39):3028-34.

60. Puymirat E, Simon T, Steg PG, Schiele F, Gueret P, Blanchard D, Khalife K, Goldstein P, Cattan S, Vaur L, Cambou JP, Ferrieres J, Danchin N. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *Jama*. 2012;308(10):998-1006.

61. Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, Reis SE, Smith KM, Handberg EM, Johnson BD, Sopko G, Bairey Merz CN. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(25):2825-32.
62. Chieffo A, Hoye A, Mauri F, Mikhail GW, Ammerer M, Grines C, Grinfeld L, Madan M, Presbitero P, Skelding KA, Weiner BH, Mehran R. Gender-based issues in interventional cardiology: a consensus statement from the Women in Innovations (WIN) initiative. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2010;5(7):773-9.
63. White J. AHA statement highlights gender differences in PCI: part II. *Journal of interventional cardiology*. 2005;18(5):355-6.
64. White J. AHA statement highlights gender differences in PCI: part I. *Journal of interventional cardiology*. 2005;18(4):303-4.
65. Maas AH, van der Schouw YT, Regitz-Zagrosek V, Swahn E, Appelman YE, Pasterkamp G, Ten Cate H, Nilsson PM, Huisman MV, Stam HC, Eizema K, Stramba-Badiale M. Red alert for women's heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women: proceedings of the workshop held in Brussels on gender differences in cardiovascular disease, 29 September 2010. *European heart journal*. 2011;32(11):1362-8.
66. Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, Collins P, Daly C, Graham I, Jonsson B, Schenck-Gustafsson K, Tendera M. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2006;27(8):994-1005.
67. ME K. Coronary disease - Are there gender differences. 1994.
68. Stangl V, Witzel V, Baumann G, Stangl K. Current diagnostic concepts to detect coronary artery disease in women. *European heart journal*. 2008;29(6):707-17.
69. Douglas PS, Ginsburg GS. The evaluation of chest pain in women. *The New England journal of medicine*. 1996;334(20):1311-5.
70. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, Olson M, Johnson BD, Mankad S, Sharaf BL, Rogers WJ, Wessel TR, Arant CB, Pohost GM, Lerman A, Quyyumi AA, Sopko G, Investigators W. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part I: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(3 Suppl):S4-S20.
71. Davis M, Diamond J, Montgomery D, Krishnan S, Eagle K, Jackson E. Acute coronary syndrome in young women under 55 years of age: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2015.
72. Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in symptoms of myocardial ischaemia. *European heart journal*. 2011;32(24):3064-6.
73. Canto JG, Goldberg RJ, Hand MM, Bonow RO, Sopko G, Pepine CJ, Long T. Symptom presentation of women with acute coronary syndromes: myth vs reality. *Archives of internal medicine*. 2007;167(22):2405-13.
74. Kirchberger I, Heier M, Kuch B, Wende R, Meisinger C. Sex differences in patient-reported symptoms associated with myocardial infarction (from the population-based MONICA/KORA Myocardial Infarction Registry). *The American journal of cardiology*. 2011;107(11):1585-9.

75. Stahli BE, Gebhard C, Yonekawa K, Gebhard CE, Altwegg LA, von Eckardstein A, Hersberger M, Novopashenny I, Wolters R, Wischnewsky MB, Luscher TF, Maier W. Gender-Related Differences in Patients Presenting with Suspected Acute Coronary Syndromes: Clinical Presentation, Biomarkers and Diagnosis. *Cardiology*. 2015;132(3):189-98.
76. Mackay MH, Ratner PA, Johnson JL, Humphries KH, Buller CE. Gender differences in symptoms of myocardial ischaemia. *European heart journal*. 2011;32(24):3107-14.
77. Redberg RF, Shaw LJ. Diagnosis of coronary artery disease in women. *Progress in cardiovascular diseases*. 2003;46(3):239-58.
78. Baldassarre LA, Raman SV, Min JK, Mieres JH, Gulati M, Wenger NK, Marwick TH, Bucciarelli-Ducci C, Bairey Merz CN, Itchhaporia D, Ferdinand KC, Pepine CJ, Walsh MN, Narula J, Shaw LJ. Noninvasive Imaging to Evaluate Women With Stable Ischemic Heart Disease. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2016;9(4):421-35.
79. Klem I, Greulich S, Heitner JF, Kim H, Vogelsberg H, Kispert EM, Ambati SR, Bruch C, Parker M, Judd RM, Kim RJ, Sechtem U. Value of cardiovascular magnetic resonance stress perfusion testing for the detection of coronary artery disease in women. *JACC Cardiovascular imaging*. 2008;1(4):436-45.
80. Becker M, Hundemer A, Zwicker C, Altiok E, Krohn T, Mottaghy FM, Lente C, Kelm M, Marx N, Hoffmann R. Detection of coronary artery disease in postmenopausal women: the significance of integrated stress imaging tests in a 4-year prognostic study. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2014.
81. Langhans B, Ibrahim T, Hausleiter J, Sonne C, Martinoff S, Schomig A, Hadamitzky M. Gender differences in contrast-enhanced magnetic resonance imaging after acute myocardial infarction. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2013;29(3):643-50.
82. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. *Jama*. 2005;293(4):477-84.
83. Leaf DA, Sanmarco ME, Bahl RA. Gender Differences in Coronary Angiographic Findings from 1972 Through 1981 in Los Angeles, California. *Angiology*. 1990;41(8):609-15.
84. Johnson BD, Shaw LJ, Buchthal SD, Bairey Merz CN, Kim HW, Scott KN, Doyle M, Olson MB, Pepine CJ, den Hollander J, Sharaf B, Rogers WJ, Mankad S, Forder JR, Kelsey SF, Pohost GM, National Institutes of Health-National Heart L, Blood I. Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation*. 2004;109(24):2993-9.
85. Seeland U, Eifert S, Regitz-Zagrosek V. Genderaspekte bei koronarer Herzerkrankung. *Der Kardiologe*. 2012;6(6):495-505.
86. Sharma K, Gulati M. Coronary Artery Disease in Women. *Global Heart*. 2013;8(2):105-12.
87. Pries AR, Reglin B. Coronary microcirculatory pathophysiology: can we afford it to remain a black box? *European heart journal*. 2016.
88. Crea F, Bairey Merz CN, Beltrame JF, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, Shimokawa H, Camici PG, Coronary Vasomotion Disorders International Study G. The parallel tales of microvascular angina and heart failure with preserved ejection fraction: a paradigm shift. *European heart journal*. 2016.
89. Klem I, Heitner JF, Shah DJ, Sketch MH, Jr., Behar V, Weinsaft J, Cawley P, Parker M, Elliott M, Judd RM, Kim RJ. Improved detection of coronary artery disease by stress perfusion cardiovascular magnetic resonance with the use of delayed enhancement infarction imaging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(8):1630-8.

90. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, Nandalur MR, Carlos RC. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(14):1343-53.
91. Pilz G, Eierle S, Heer T, Klos M, Ali E, Scheck R, Wild M, Bernhardt P, Hoefling B. Negative predictive value of normal adenosine-stress cardiac MRI in the assessment of coronary artery disease and correlation with semiquantitative perfusion analysis. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2010;32(3):615-21.
92. Schwitter J, Wacker CM, van Rossum AC, Lombardi M, Al-Saadi N, Ahlstrom H, Dill T, Larsson HB, Flamm SD, Marquardt M, Johansson L. MR-IMPACT: comparison of perfusion-cardiac magnetic resonance with single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease in a multicentre, multivendor, randomized trial. *European heart journal*. 2008;29(4):480-9.
93. Schwitter J, Wacker CM, Wilke N, Al-Saadi N, Sauer E, Huettle K, Schonberg SO, Luchner A, Strohm O, Ahlstrom H, Dill T, Hoebel N, Simor T, Investigators M-I. MR-IMPACT II: Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary artery disease Trial: perfusion-cardiac magnetic resonance vs. single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease: a comparative multicentre, multivendor trial. *European heart journal*. 2013;34(10):775-81.
94. Bruder O, Schneider S, Nothnagel D, Dill T, Hombach V, Schulz-Menger J, Nagel E, Lombardi M, van Rossum AC, Wagner A, Schwitter J, Senges J, Sabin GV, Sechtem U, Mahrholdt H. EuroCMR (European Cardiovascular Magnetic Resonance) registry: results of the German pilot phase. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(15):1457-66.
95. Bruder O, Wagner A, Lombardi M, Schwitter J, van Rossum A, Pilz G, Nothnagel D, Steen H, Petersen S, Nagel E, Prasad S, Schumm J, Greulich S, Cagnolo A, Monney P, Deluigi CC, Dill T, Frank H, Sabin G, Schneider S, Mahrholdt H. European Cardiovascular Magnetic Resonance (EuroCMR) registry--multi national results from 57 centers in 15 countries. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2013;15:9.
96. Gerber BL, Raman SV, Nayak K, Epstein FH, Ferreira P, Axel L, Kraitchman DL. Myocardial first-pass perfusion cardiovascular magnetic resonance: history, theory, and current state of the art. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2008;10:18.
97. Paetsch I, Jahnke C, Wahl A, Gebker R, Neuss M, Fleck E, Nagel E. Comparison of dobutamine stress magnetic resonance, adenosine stress magnetic resonance, and adenosine stress magnetic resonance perfusion. *Circulation*. 2004;110(7):835-42.
98. Pilz G, Patel PA, Fell U, Ladapo JA, Rizzo JA, Fang H, Gunnarsson C, Heer T, Hoefling B. Adenosine-stress cardiac magnetic resonance imaging in suspected coronary artery disease: a net cost analysis and reimbursement implications. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2011;27(1):113-21.
99. Jahnke C, Furundzija V, Gebker R, Manka R, Frick M, Schnackenburg B, Marx N, Paetsch I. Gender-based prognostic value of pharmacological cardiac magnetic resonance stress testing: head-to-head comparison of adenosine perfusion and dobutamine wall motion imaging. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2012;28(5):1087-98.
100. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE, Katz S, George BS, Jones AA, Cohen ED, Gainey PC, White HJ, Cheek HB, Moses JW, Moliterno DJ, Effron MB, Topol EJ. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute

myocardial infarction. ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. *Circulation*. 1998;98(8):734-41.

101. Neumann FJ, Kastrati A, Schmitt C, Blasini R, Hadamitzky M, Mehilli J, Gawaz M, Schleef M, Seyfarth M, Dirschinger J, Schomig A. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abciximab on clinical and angiographic restenosis rate after the placement of coronary stents following acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35(4):915-21.

102. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, Boulenc JM, Morice MC, Maillard L, Pansieri M, Choussat R, Pinton P. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2001;344(25):1895-903.

103. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Griffin JJ, Guagliumi G, Stuckey T, Turco M, Carroll JD, Rutherford BD, Lansky AJ. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2002;346(13):957-66.

104. Tcheng JE, Kandzari DE, Grines CL, Cox DA, Efron MB, Garcia E, Griffin JJ, Guagliumi G, Stuckey T, Turco M, Fahy M, Lansky AJ, Mehran R, Stone GW. Benefits and risks of abciximab use in primary angioplasty for acute myocardial infarction: the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *Circulation*. 2003;108(11):1316-23.

105. Antoniucci D, Migliorini A, Parodi G, Valenti R, Rodriguez A, Hempel A, Memisha G, Santoro GM. Abciximab-supported infarct artery stent implantation for acute myocardial infarction and long-term survival: a prospective, multicenter, randomized trial comparing infarct artery stenting plus abciximab with stenting alone. *Circulation*. 2004;109(14):1704-6.

106. Antoniucci D, Rodriguez A, Hempel A, Valenti R, Migliorini A, Vigo F, Parodi G, Fernandez-Pereira C, Moschi G, Bartorelli A, Santoro GM, Bolognese L, Colombo A. A randomized trial comparing primary infarct artery stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(11):1879-85.

107. Topol EJ, Neumann FJ, Montalescot G. A preferred reperfusion strategy for acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(11):1886-9.

108. Popma JJ, Berger P, Ohman EM, Harrington RA, Grines C, Weitz JI. Antithrombotic therapy during percutaneous coronary intervention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3 Suppl):576S-99S.

109. Califf RM, Petersen JL, Hasselblad V, Mahaffey KW, Ferguson JJ. A perspective on trials comparing enoxaparin and unfractionated heparin in the treatment of non-ST-elevation acute coronary syndromes. *American heart journal*. 2005;149(4 Suppl):S91-9.

110. Lansky AJ, Hochman JS, Ward PA, Mintz GS, Fabunmi R, Berger PB, New G, Grines CL, Pietras CG, Kern MJ, Ferrell M, Leon MB, Mehran R, White C, Mieres JH, Moses JW, Stone GW, Jacobs AK, American College of Cardiology F, American Heart A. Percutaneous coronary intervention and adjunctive pharmacotherapy in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2005;111(7):940-53.

111. Lansky AJ, Mehran R, Cristea E, Parise H, Feit F, Ohman EM, White HD, Alexander KP, Bertrand ME, Desmet W, Hamon M, Stone GW. Impact of gender and antithrombin strategy on early and late clinical outcomes in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes (from the ACUITY trial). *The American journal of cardiology*. 2009;103(9):1196-203.

112. Heer T, Schiele R, Schneider S, Gitt AK, Wienbergen H, Gottwik M, Gieseler U, Voigtlander T, Hauptmann KE, Wagner S, Senges J. Gender differences in acute myocardial infarction in the era of reperfusion (the MITRA registry). *The American journal of cardiology*. 2002;89(5):511-7.
113. Heer T, Gitt AK, Juenger C, Schiele R, Wienbergen H, Towae F, Gottwitz M, Zahn R, Zeymer U, Senges J, Investigators A. Gender differences in acute non-ST-segment elevation myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 2006;98(2):160-6.
114. Heer T, Hochadel M, Schmidt K, Mehilli J, Zahn R, Kuck K-H, Hamm C, Böhm M, Ertl G, Andresen D, Massberg S, Senges J, Pilz G, Gitt AK, Zeymer U. Gender differences in therapeutic recommendation after diagnostic coronary angiography: insights from the Coronary Angiography and PCI Registry of the German Society of Cardiology. *Clinical Research in Cardiology*. 2015.
115. Heer T, Hochadel M, Schmidt K, Mehilli J, Zahn R, Kuck KH, Hamm C, Böhm M, Ertl G, Hoffmeister HM, Sack S, Senges J, Massberg S, Gitt A, Zeymer U. Sex differences in percutaneous coronary intervention - insights from the coronary angiography and PCI registry of the German Society of Cardiology. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(e004972).
116. Heer T, Hochadel M, Schmidt K, Mehilli J, Zahn R, Kuck KH, Hamm C, Bohm M, Ertl G, Andresen D, Massberg S, Senges J, Pilz G, Gitt AK, Zeymer U. Gender differences in therapeutic recommendation after diagnostic coronary angiography: insights from the Coronary Angiography and PCI Registry of the German Society of Cardiology. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2015;104:507-17.
117. Koeth O, Zahn R, Heer T, Bauer T, Juenger C, Klein B, Gitt AK, Senges J, Zeymer U. Gender differences in patients with acute ST-elevation myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2009;98(12):781-6.
118. Rustige J, Schiele R, Burczyk U, Koch A, Gottwik M, Neuhaus KL, Tebbe U, Uebis R, Senges J. The 60 minutes myocardial infarction project. Treatment and clinical outcome of patients with acute myocardial infarction in Germany. *European heart journal*. 1997;18(9):1438-46.
119. Schuster S, Koch A, Burczyk U, Schiele R, Glunz HG, Voigtlander T, Limbourg P, Stuby K, Berg G, Gieseler U, Jakob M, Hauptmann P, Senges J. [Use of coronary angiography after acute myocardial infarction in Germany: a comparison of daily clinical practice with international guidelines. MITRA Study]. *Zeitschrift fur Kardiologie*. 1999;88(10):795-801.
120. Wagner S, Schneider S, Schiele R, Fischer F, Dehn H, Grube R, Becker G, Baumgartel B, Altmann E, Senges J. [Acute myocardial infarction in Germany between 1996 and 1998: therapy and intrahospital course. Results of the Myocardial Infarction Registry (MIR) in Germany]. *Zeitschrift fur Kardiologie*. 1999;88(10):857-67.
121. Zeymer U, Gitt AK, Junger C, Heer T, Wienbergen H, Koeth O, Bauer T, Mark B, Zahn R, Gottwik M, Senges J, Acute CSri. Effect of clopidogrel on 1-year mortality in hospital survivors of acute ST-segment elevation myocardial infarction in clinical practice. *European heart journal*. 2006;27(22):2661-6.
122. Heer T, Reiter S, Trissler M, Hofling B, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Pilz G. Effect of Nitroglycerin on the Performance of MR Coronary Angiography. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2016;45:10.
123. Heer T, Reiter S, Hofling B, Pilz G. Diagnostic performance of non-contrast-enhanced whole-heart magnetic resonance coronary angiography in combination with adenosine stress perfusion cardiac magnetic resonance imaging. *American heart journal*. 2013;166(6):999-1009.



124. Pilz G, Heer T, Graw M, Ali E, Klos M, Scheck R, Zeymer U, Hofling B. Influence of small caliber coronary arteries on the diagnostic accuracy of adenosine stress cardiac magnetic resonance imaging. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2011;100(3):201-8.
125. Pilz G, Heer T, Harrer E, Klos M, Hofling B. Beneficial effect of delayed reperfusion in ST elevation myocardial infarction despite transmural necrosis documented in cardiac magnetic resonance imaging. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2010;99(4):251-5.
126. Heer T, Zeymer U, Juenger C, Gitt AK, Wienbergen H, Zahn R, Gottwik M, Senges J, Acute Coronary Syndromes Registry I. Beneficial effects of abciximab in patients with primary percutaneous intervention for acute ST segment elevation myocardial infarction in clinical practice. *Heart*. 2006;92(10):1484-9.
127. Heer T, Juenger C, Gitt AK, Bauer T, Towae F, Zahn R, Senges J, Zeymer U, Acute Coronary Syndromes Registry I. Efficacy and safety of optimized antithrombotic therapy with aspirin, clopidogrel and enoxaparin in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes in clinical practice. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2009;28(3):325-32.

## 10. Publikationsliste

### 10.1 Originalarbeiten als Erstautor

1. **Heer T**, Hochadel M, Schmidt K, Mehilli J, Zahn R, Kuck KH, Hamm C, Böhm M, Ertl G, Andresen D, Massberg S, Senges J, Zeymer U. Gender Differences in Percutaneous Coronary Intervention – Insights from the Coronary Angiography and PCI Registry of the German Society of Cardiology. *J Am Heart Assoc.* 2017. doi 10.1161/JAHA.116.004972 [Epub ahead of print]. (Impact factor 5,117)
2. **Heer T**, Reiter S, Höfling B, Pilz G. The effect of sublingual nitroglycerin on the performance of non-contrast enhanced magnetic resonance coronary angiography. *J Magn Reson Imaging.* 2016 Oct 12. doi: 10.1002/jmri.25483. [Epub ahead of print]. (Impact factor 3,25)
3. **Heer T**, Hochadel M, Schmidt K, Mehilli J, Zahn R, Kuck KH, Hamm C, Böhm M, Ertl G, Andresen D, Massberg S, Senges J, Zeymer U. Gender differences in therapeutic recommendation after diagnostic coronary angiography: insights from the Coronary Angiography and PCI Registry of the German Society of Cardiology. *Clinical Research in Cardiology.* 2015. doi:10.1007/s00392-015-0815-6. (Impact factor: 4,167)
4. **Heer T**, Reiter S, Höfling B, Pilz G. Diagnostic performance of non-contrast-enhanced whole-heart magnetic resonance coronary angiography in combination with adenosine stress perfusion cardiac magnetic resonance imaging. *Am Heart Journal* 2013;166:999-1009 (Impact factor: 4,497)
5. **Heer T**, Juenger C, Gitt AK, Wienbergen H, Gottwik M, Zahn R, Senges J, Zeymer U for the Acute Coronary Syndromes Registry (ACOS) investigators. Efficacy and Safety of Optimized Antithrombotic Therapy with Aspirin, Clopidogrel and Enoxaparin in Patients with Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndromes in Clinical Practice. *J Thromb Thrombolysis.* 2009 Oct;28(3):325-32. Epub 2008 Dec 20. (Impact factor 2011: 1,476)

6. **Heer T**, Gitt AK, Juenger C, Schiele R, Wienbergen H, Towae F, Gottwik M, Zahn R, Zeymer U, Senges J; ACOS Investigators. Gender differences in acute non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2006 Jul 15;98(2):160-6. Epub 2006 May 19. (Impact factor: 3,496)
  
7. **Heer T**, Zeymer U, Juenger C, Gitt AK, Wienbergen H, Zahn R, Gottwik M, Senges J. Beneficial effects of abciximab in patients with primary percutaneous intervention for acute ST segment elevation myocardial infarction in clinical practice. *Heart*. 2006 Oct;92(10):1484-9. Epub 2006 Apr 10. (Impact factor: 4,223)
  
8. **Heer T**, Schiele R, Schneider S, Gitt AK, Wienbergen H, Gottwik M, Gieseler U, Voigtlander T, Hauptmann KE, Wagner S, Senges J. Gender differences in acute myocardial infarction in the era of reperfusion (the MITRA registry). *Am J Cardiol*. 2002 Mar 1;89(5):511-7. (Impact factor: 3,496)

## 10.2 Originalarbeiten als Koautor

1. Speiser U, Hirschberger M, Pilz G, **Heer T**, Sievers B, Strasser RH, Schön S. Tricuspid annular plane systolic excursion assessed using MRI for semi-quantification of right ventricular ejection fraction. *Br J Radiol*. 2012 Sep;85(1017): e716-21. doi: 10.1259/bjr/50238360. (Impact factor 1,94)
  
2. Pilz G, **Heer T**, Graw M, Ali E, Klos M, Scheck R, Zeymer U, Höfling B. imaging. *Clin Res Cardiol*. 2011 Mar;100(3):201-8. Epub 2010 Sep 24. (Impact factor: 3,667)
  
3. Pilz G, Eierle S, **Heer T**, Klos M, Ali E, Scheck R, Wild M, Bernhardt P, Hoefling B. Negative predictive value of normal adenosine-stress cardiac MRI in the assessment of coronary artery disease and correlation with semiquantitative perfusion analysis. *J Magn Reson Imaging*. 2010 Sep;32(3):615-21.(Impact factor 2,37)

4. Pilz G, Patel PA, Fell U, Ladapo JA, Rizzo JA, Fang H, Gunnarsson C, **Heer T**, Hoefling B. Adenosine-stress cardiac magnetic resonance imaging in suspected coronary artery disease: a net cost analysis and reimbursement implications. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011 Jan;27(1):113-21. Epub 2010 Jun 4. (Impact factor: 2,54)
5. Koeth O, Zahn R, **Heer T**, Bauer T, Juenger C, Klein B, Gitt AK, Senges J, Zeymer U. Gender differences in patients with acute ST-elevation myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Clin Res Cardiol*. 2009 Dec;98(12):781-6. Epub 2009 Oct 25. (Impact factor: 4,167)
6. Zahn R, Schweppe F, Zeymer U, Schiele R, Gitt AK, Mark B, Frilling B, Seidl K, Winkler R, **Heer T**, Schneider S, Senges J. Reperfusion therapy for acute ST-elevation and non ST-elevation myocardial infarction: what can be achieved in daily clinical practice in unselected patients at an interventional center? *Acute Card Care*. 2009;11(2):92-8.
7. Zeymer U, Gitt A, Zahn R, Jünger C, Bauer T, **Heer T**, Koeth O, Senges J. Efficacy and safety of enoxaparin in combination with and without GP IIb/IIIa inhibitors in unselected patients with ST segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Euro Intervention*. 2009 Jan;4(4):524-8. (Impact factor 3,29)
8. Klein B, Zahn R, **Heer T**, Hochadel M, Tebbe U, Darius H, Kerber S, Schumacher B, Grube E, Hauptmann KE, Glunz HG, Senges J, Zeymer U. Temporal trends in the use of drug-eluting stents in German clinical practice. *Herz*. 2008 Sep;33(6):450-4. Epub 2009 Jan 21. German. (Impact factor 0,78)
9. Bauer T, Hoffmann R, Jünger C, Koeth O, Zahn R, Gitt A, **Heer T**, Bestehorn K, Senges J, Zeymer U. practice. *Clin Res Cardiol*. 2009 Mar;98(3):171-8. Epub 2008 Nov 22 (Impact factor: 4,167)

10. Zeymer U, Gitt A, Jünger C, Bauer T, **Heer T**, Koeth O, Wienbergen H, Zahn R, Senges J. infarction. *Thromb Haemost.* 2008 Jan;99(1):150-4. (Impact factor: 6,081)
11. Bauer T, Koeth O, Jünger C, **Heer T**, Wienbergen H, Gitt A, Zahn R, Senges J, Zeymer U. Effect of an invasive strategy on in-hospital outcome in elderly patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Acute Coronary Syndromes Registry (ACOS) Investigators.* *Eur Heart J.* 2007 Dec;28(23):2873-8. Epub 2007 Nov 2. (Impact factor: 14,097)
12. Wienbergen H, Gitt AK, Juenger C, Schiele R, **Heer T**, Towae F, Gohlke H, Senges J. Impact of the body mass index on occurrence and outcome of acute ST-elevation myocardial infarction. *MITRA PLUS study group.* *Clin Res Cardiol.* 2008 Feb;97(2):83-8. Epub 2007 Oct 19. (Impact factor: 4,267)
13. Zeymer U, Gitt AK, Zahn R, Junger C, Bauer T, Koeth O, **Heer T**, Wienbergen H, Gottwik M, Senges J. Clopidogrel in addition to aspirin reduces one-year major adverse cardiac and cerebrovascular events in unselected patients with non-ST segment elevation myocardial infarction. *Acute Card Care.* 2007 Oct 8:1-6
14. Bauer T, Koeth O, Junger C, **Heer T**, Wienbergen H, Gitt A, Senges J, Zeymer U; Acute Coronary Syndromes Registry (ACOS) Investigators. Early percutaneous coronary intervention after fibrinolysis for acute ST elevation myocardial infarction: results of two German multi-centre registries (ACOS and GOAL). *Acute Card Care.* 2007;9(2):97-103.
15. Szabo S, Zeymer U, Gitt A, Wienbergen H, Marx R, **Heer T**, Hoffmeister HM, Senges J; MITRA PLUS Registry. Benefit of onsite reperfusion therapy or transfer to primary PCI in STEMI patients admitted to hospitals without catheterization laboratory. Results of the MITRA PLUS Registry. *Acute Card Care.* 2007;9(2):87-92.
16. Wienbergen H, Zeymer U, Gitt AK, Juenger C, Schiele R, **Heer T**, Towae F, Senges J; MITRA PLUS Study Group. Prognostic impact of acute beta-blocker therapy on top of

aspirin and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in consecutive patients with ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2007 May 1;99(9):1208-11. Epub 2007 Mar 16. (Impact factor: 3,368)

17. Rauch B, Schiele R, Schneider S, Gohlke H, Diller F, Gottwik M, Steinbeck G, **Heer T**, Katus H, Zimmer R, Erdogan A, Pfaffert C, Senges J; The Omega-Study Group. Highly purified omega-3 fatty acids for secondary prevention of sudden cardiac death after myocardial infarction-aims and methods of the OMEGA-study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2006 Oct;20(5):365-75.
18. Zeymer U, Gitt AK, Junger C, **Heer T**, Wienbergen H, Koeth O, Bauer T, Mark B, Zahn R, Gottwik M, Senges J; Acute COronary Syndromes (ACOS) registry investigators. Effect of clopidogrel on 1-year mortality in hospital survivors of acute ST-segment elevation myocardial infarction in clinical practice. *Eur Heart J.* 2006 Nov;27(22):2661-6. Epub 2006 Oct 16.
19. Wienbergen H, Gitt AK, Schiele R, Juenger C, **Heer T**, Gottwik M, Manthey J, Hempel A, Bestehorn K, Senges J, Rauch B; ACOS Study Group. Actual clinical practice of exercise testing in consecutive patients after non-ST-elevation myocardial infarction: results of the acute coronary syndromes registry. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006 Jun;13(3):457-63.
20. Wienbergen H, Gitt AK, Schiele R, Juenger C, **Heer T**, Vogel C, Gottwik M, Senges J; ACOS Study Group. Different treatments and outcomes of consecutive patients with non-ST-elevation myocardial infarction depending on initial electrocardiographic changes (results of the Acute Coronary Syndromes [ACOS] Registry). *Am J Cardiol.* 2004 Jun 15;93(12):1543-6. Erratum in: *Am J Cardiol.* 2004 Oct 1;94(7):982. (Impact factor: 3,496)
21. Wienbergen H, Gitt AK, Schiele R, Juenger C, **Heer T**, Meisenzahl C, Limbourg P, Bossaller C, Senges J; MITRA PLUS Study Group. Comparison of clinical benefits of clopidogrel therapy in patients with acute coronary syndromes taking atorvastatin

versus other statin therapies. *Am J Cardiol.* 2003 Aug 1;92(3):285-8. (Impact factor: 3,496)

22. Wienbergen H, Schiele R, Gitt AK, Juenger C, **Heer T**, Meisenzahl C, Landgraf H, Bossaller C, Senges J; MITRA PLUS Study Group. Impact of ramipril versus other angiotensin-converting enzyme inhibitors on outcome of unselected patients with ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2002 Nov 15;90(10):1045-9. (Impact factor: 3,496)

23. Frilling B, Schiele R, Zahn R, Fischer F, Schneider S, Gitt AK, **Heer T**, Gottwik M, Glunz HG, Gieseler U, Baumgartel B, Asbeck F, Senges J; Maximale Individuelle Therapie des Akuten Myokardinfarktes (MITRA) und das Myokardinfarkt Register (MIR). Use of heparin in acute myocardial infarction in routine clinical practice in Germany. Results of the MITRA and MIR registries. *Z Kardiol.* 2002 Feb;91(2):131-8. (Impact factor: 4,167).

24. Zahn R, Schiele R, Schneider S, Gitt AK, **Heer T**, Wienbergen H, Seidl K, Glunz HG, Hauptmann KE, Voigtländer T, Gottwik M, Senges J, für die Maximale Individuelle Therapie beim Akuten Myokardinfarkt (MITRA) Studiengruppe. Langzeitverlauf bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die mittels Primär-Dilatation oder Thrombolyse behandelt wurden. Ergebnisse der MITRA-Studie. *Z Kardiol* 2002;91:49-57 (Impact factor: 4,167)

25. Wienbergen H, Schiele R, Gitt AK, Schneider S, **Heer T**, Gohlke H, Gottwik M, Thiele R, Keysser M, Horsch A, Weizel A, Senges J, für die MIR-1- und MITRA-1-Studiengruppe. Aktuelle Verordnungspraxis von CSE-Hemmern bei Entlassung aus der Klinik nach akutem Myokardinfarkt. *Z Kardiol* 2001;90:394-400 (Impact factor: 4,167)

26. Schiele R, Gitt AK, Wienbergen H, **Heer T**, Schneider S, Senges J. Quality assurance in acute myocardial infarction. *Med Klin (Munich).* 2001 Apr 15;96(4):228-33.

27. Wienbergen H, Schiele R, Gitt AK, Schneider S, **Heer T**, Gottwik M, Gieseler, U, Weber MA, Muller CH, Neubaur J, Senges J; MIR and MITRA Study Groups. Myocardial Infarction Registry. Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction. Incidence, risk factors, and clinical outcome of stroke after acute myocardial infarction in clinical practice. MIR and MITRA Study Groups. Myocardial Infarction Registry. Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2001 Mar 15;87(6):782-5, A8. (Impact factor: 3,496)
28. Wienbergen H, Gitt AK, Schiele R, **Heer T**, Senges J. Akute Koronarsyndrome – Pathophysiologie, Häufigkeit und klinische Implikationen. *Kliniker* 2001;30(6):162-165
29. Zahn R, Schiele R, Schneider S, Gitt AK, **Heer T**, Wienbergen H, Gottwik M, Altmann E, Grube R, Becker G, Baumgartel B, Senges J; Maximale Individuelle Therapie beim Akuten Myokardinfarkt (MITRA) und das Myokardinfarkt Register-(MIR). Transfer of patients with acute myocardial infarction for primary or acute angioplasty from hospitals without the facilities to perform angioplasty. Results from the pooled data of the Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA) Registry and the Myocardial Infarction Registry (MIR). *Herz.* 2000 Nov;25(7):667-75.
30. Schiele R, Wienbergen H, Gitt AK, Schneider S, **Heer T**, Fischer F, Senges J. Das Ludwigshafener Herzinfarktprojekt. In Arntz, Schuster (Hrsg): Die Notfalltherapie bei akutem Myokardinfarkt 2000: 23-27
31. Schiele R, Wienbergen H, Gitt AK, Schneider S, **Heer T**, Fischer F, Senges J. Das Ludwigshafener Herzinfarktprojekt. *Intensivmed* 1999;36:722-726

### 10.3 Kasuistiken / Case Reports

1. Pilz G, **Heer T**, Harrer E, Klos M, Höfling B. Beneficial effect of delayed reperfusion in ST elevation myocardial infarction despite transmural necrosis documented in



cardiac magnetic resonance imaging. Clin Res Cardiol. 2010 Apr;99(4):251-5. Epub 2010 Feb 10. (Impact factor: 4,167)

2. Krüth P, **Heer T**, Senges J, Zeymer U. Acute myocardial infarction after discontinuing aspirin two years after implantation of a drug-eluting coronary stent. Dtsch Med Wochenschr. 2007 Feb 2;132(5):201-4.

#### 10.4 Übersichtsartikel / Reviews

1. Pilz G, **Heer T**, Harrer E, Ali E, Hoefling B. Clinical applications of cardiac magnetic resonance imaging. Review. Minerva Cardioangiol. 2009 Jun;57(3):299-313.

#### 10.5 Buchartikel

1. **Heer T**, Gitt AK, Senges J. Akutes Koronarsyndrom. In „Pschyrembel Wörterbuch Diabetologie“ herausgegeben von W. A. Scherbaum, Verlag de Gruyter;2006; Neuauflage 2006 mit vollständig überarbeitetem Artikel.
2. **Heer T**, Gitt AK, Senges J. Akutes Koronarsyndrom. In „Pschyrembel Wörterbuch Diabetologie“ herausgegeben von W. A. Scherbaum, Verlag de Gruyter;2003;145.

#### 10.6 Sonstige Veröffentlichungen (Erst- oder Letztautor)

1. **Heer T**, Hochadel M, Schmidt K, Mehilli J, Zahn R, Kuck KH, Hamm C, Böhm M, Ertl G, Hoffmeister HM, Sack S, Senges J, Massberg S, Gitt AK, Zeymer U. Erhöhte intrahospitale Mortalität bei Frauen mit STEMI im Vergleich zu Männern trotz des

gleichen technischen Erfolges bei der PCI – Ergebnisse des Koronarangiographie- und PCI-Registers der DGK. Clin Res Cardiol 106, Suppl 1, March 2017, P1180. Vortrag Frühjahrstagung 2017 DGK Mannheim

2. Sack S, Nakata J, Dreher MS, **Heer T**. Nichtkoronare Notfallinterventionen. Kardio up 2016; 12(02): 135-151. DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-107169>
3. **Heer T**, Reiter S, Trißler M, Höfling B, Pilz G. Verbesserte Performance der Magnetresonanz-Koronarangiographie durch die Gabe von sublingual appliziertem Nitroglycerin. Clin Res Cardiol 105, Suppl 1, March 2016, P1083. DOI 10.1007/s00392-016-0967-z. Poster Frühjahrstagung 2016 DGK Mannheim
4. **Heer T**, Reiter S, Hauck K, Höfling B, Pilz G. Positive effect of sublingual nitroglycerin on performance of non-contrast enhanced magnetic resonance coronary angiography. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. 2015;17(Suppl 1):P155. Poster 18<sup>th</sup> Annual SCMR Scientific Sessions 2015 Nice, France
5. **Heer T**, Reiter S, Höfling B, Pilz G. Erfolgreiche Kombination von visueller Stenosebeurteilung mit MR-Koronarangiographie und Perfusionsmessung mit Adenosin-Stress-Cardio-MR zur Verbesserung der diagnostischen Performance. Clin Res Cardiol 102, Suppl 1, April 2013, 10.1007/s00392-013-1100-1 Vortrag Frühjahrstagung 2013 DGK Mannheim
6. **Heer T**, Reiter S, Höfling B, Pilz G. Accurate detection of coronary artery stenoses with whole-heart magnetic resonance coronary angiography in clinical practice. European Heart Journal ( 2012) 33 (Abstract Supplement ), 1017 Poster ESC Kongress 2012 München
7. **Heer T**, Reiter S, Höfling B, Pilz G. Akkurate nicht-invasive Stenosebeurteilung mittels Magnetresonanz-Coronarangiographie - Beurteilung einer neuen Navigator-gesteuerten 3D-Sequenz. Clin Res Cardiol 101, Suppl 1, April 2012 Vortrag

8. **Heer T**, Reiter S, Penner E, Hoefling B, Pilz G. First experience with a new navigator gated pulse sequence to evaluate coronary artery stenoses with whole-heart magnetic resonance coronary artery imaging. European Heart Journal (2011) 32 (Abstract Supplement ), 370-371. Poster ESC Kongress 2011 Paris
9. **Heer T**, Reiter S, Penner E, Höfling B, Pilz G. Koronardarstellung und Stenosebeurteilung mittels kardialer Magnetresonanztomographie: Erste Erfahrungen mit einer neuen Navigator-gesteuerten 3D-Sequenz. Clin Res Cardiol 100, Suppl 1, April 2011;1376 Poster Frühjahrstagung 2011 DGK Mannheim
10. **Heer T**, Pilz G, Höfling B. Akuter Thoraxschmerz. Der Bayerische Internist 2008;28(6):300. 0176-4993.  
Zweitabdruck in: Herzmedizin 2009;25(4):188.0171-9238.
11. **Heer T**, Hochadel M, Bonzel T, Glunz HG, Tebbe U, Uebis R, Zahn R, Senges J, Zeymer U. Einsatz von Medikamenten-beschichteten Stents und GPIIb/IIIa-Inhibitoren bei verschiedenen Indikationen im klinischen Alltag in Deutschland im Jahr 2005 – Ergebnisse des ALKK PCI Registers. Clin Res Cardiol, Suppl 1, April 2007;V34 Vortrag Frühjahrstagung 2007 DGK Mannheim
12. **Heer T**, Zeymer U, Juenger C, Gitt AK, Wienbergen H, Gottwik M, Zahn R, Senges J on behalf of ACOS studygroup. Beneficial effects of optimized antithrombotic therapy with aspirin, clopidogrel and enoxaparin versus standard therapy in non-ST-elevation acute coronary syndromes in clinical practice. JACC 2006;47,4A (suppl) Vortrag ACC 2007 New Orleans
13. **Heer T**, Zeymer U, Juenger C, Gitt AK, Wienbergen H, Zahn R, Gottwik MG, Senges J für die Studiengruppe ACOS. Abciximab bei Patienten mit primärer PCI bei akutem ST-Hebungsinfarkt ist im klinischen Alltag sicher und effektiv. Poster Frühjahrstagung 2006 DGK Mannheim

14. **Heer T**, Gitt AK, Schiele R, Wienbergen H, Juenger C, Senges J on behalf of ACOS studygroup. In clinical practice GP IIb/IIIa antagonism in non-ST elevation myocardial infarction is less effective in women compared to men – results of the ACOS registry. *Eur Heart J* 2004;25:35 (suppl) Vortrag ESC 2004 München
15. **Heer T**, Schiele R, Gitt AK, Wienbergen H, Juenger C, Senges J on behalf of ACOS study group. Doubled long-term mortality in men with non-ST elevation myocardial infarction compared to women – results of the ACOS registry. *Eur Heart J* 2004;25:251 (suppl) Vortrag ESC 2004 München
16. **Heer T**, Schiele R, Jünger C, Wienbergen H, Meisenzahl C, Gottwik M, Senges J. für die ACOS Studiengruppe. Deutlich erhöhte Langzeitmortalität für Männer mit Nicht-ST-Hebungsinfarkt: Ergebnisse des ACOS-Registers. *Z Kardiol* 2003;92:14 (suppl) Vortrag Frühjahrstagung DGK 2003 Mannheim
17. **Heer T**, Gitt AK, Wienbergen H, Meisenzahl C, Gottwik M, Gieseler U, Weber M, Schiele R. The influence of preinfarction angina on intrahospital mortality in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002;23:112 (suppl) Poster ESC 2002 Berlin
18. **Heer T**, Gitt AK, Wienbergen H, Meisenzahl C, Gottwik M, Gieseler U, Weber M, Schiele R. Der Einfluss der Präinfarktangina auf die intrahospitale Mortalität bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt – Ergebnisse der gepoolten Daten der Myokardinfarktregister MIR 1/2 und MITRA 2. *Z Kardiol* 2002,91(1) Suppl 1,1/67 Vortrag DGK 2002 Mannheim
19. **Heer T**, Schiele R, Gitt AK, Schneider S, Wienbergen H, Wagner S, Gottwik M, Altmann E, Senges J. A very high initial systolic blood pressure in patients with acute myocardial infarction is not associated with a higher hospital mortality. *Eur Heart J* 2001;22:74 (suppl) Vortrag ESC 2001 Stockholm

20. **Heer T**, Schiele R, Gitt AK, Schneider S, Wienbergen H, Wagner S, Grube R, Gottwik M, Altmann E, Senges J. Ein sehr hoher initialer Blutdruck bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt ist nicht mit einer erhöhten hospitalen Mortalität assoziiert. *Z Kardiol* 2001;90:77 Poster 2001 DGK Mannheim
21. **Heer T**, Schiele R, Gitt AK, Wagner S, Wienbergen H, Grube R, Becker G, Altmann E, Senges J. Do young women with acute myocardial infarction have an increased intrahospital mortality? *Eur Heart J* 2000;21(Suppl):212 Poster ESC 2000 Amsterdam
22. **Heer T**, Gitt AK, Wienbergen H, Wagner S, Grube R, Becker G, Altmann E, Schiele R. Do young women with acute myocardial infarction have an increased intrahospital mortality? *Circulation* 2000;102(18),II-793 Poster Congress AHA 2000
23. **Heer T**, Gitt AK, Schiele R, Schneider S, Fischer F, Wienbergen H, Dommke C, Glunz HG, Berg G, Limbourg P, Senges J. Gender based differences in treatment and mortality of acute myocardial infarction. *J Am CollCardiol* 2000;35(Suppl):347A(1038) Poster Congress 2000 ACC
24. **Heer T**, Gitt AK, Wagner S, Wienbergen H, Fischer F, Grube R, Becker G, Altmann E, Schiele F. Haben junge Frauen mit akutem Myokardinfarkt eine erhöhte intrahospitale Mortalität? *Z Kardiol* 2000;89(Suppl 5):161 Poster DGK 2000 Mannheim
25. **Heer T**, Schiele R, Gitt AK, Fischer F, Wienbergen H, Dommke C, Glunz HG, Berg G, Limbourg P, Senges J. Women with acute myocardial infarction are treated less aggressively than men. *Eur Heart J* 20, 1999:356 (Suppl.) Vortrag ESC 1999 Barcelona
26. **Heer T**, Gitt AK, Fischer F, Wienbergen H, Dommke C, Glunz HG, Gottwik M, Limbourg P, Schiele R. Werden Frauen mit akutem Myokardinfarkt weniger aggressiv therapiert als Männer? *Z Kardiol* 1999, 88:274 (Suppl 1) Vortrag 1999 DGK Mannheim

27. **Heer T**, Alt E, Fotuhi P, Coenen M, Mestre E, Schlegl M, Matula M. Erste Erfahrungen mit einem neuen aktivitätsgesteuerten Herzschrittmacher (Sensorithm). *Z Kardiol* 1994;83:245. Poster DGK 1994 Mannheim
28. **Heer T**, Alt E, Fotuhi P, Coenen M, Mestre E, Schlegl M, Matula M. Erste Erfahrungen mit einem neuen aktivitätsgesteuerten Herzschrittmacher (Sensorithm) als Vortrag bei der 6. Schrittmacher Jahrestagung der Arbeitsgruppe Herzschrittmacher der Deutschen Gesellschaft für Herz- und Kreislaufforschung, 24.-26.2.1994, Stadthalle Rostock
29. **Heer T**, Alt E, Fotuhi P, Mestre E, Schlegl M, Matula M. First experience with a new activity controlled rate adaptive pacing system (Sensorithm). *PACE* 1993, 16,9:1912 (suppl) Vortrag 3<sup>rd</sup> international congress on rate adaptive pacing and implantable defibrillators, October 6-9, 1993, München

## 10.7 Sonstige Veröffentlichungen als Koautor

1. Gitt A, Schiele R, Fischer F, Wienbergen H, **Heer T**, Limbourg P, Senges J. Determinants of withholding recanalisation therapy in acute myocardial infarction and influence on hospital and long-term mortality: results of the MITRA and MIR studies. European heart journal; 2000: WB SAUNDERS CO LTD 24-28 OVAL RD, LONDON NW1 7DX, ENGLAND.
2. Gitt A, Schleiffer T, Wienbergen H, **Heer T**, Limbourg P, Schiele R. Less treatment and impaired prognosis after acute myocardial infarction-the impact of diabetes mellitus on acute treatment, hospital and longterm mortality. Results of the MITRA-and MIR-Registries. Circulation; 2000: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS 530 WALNUT ST, PHILADELPHIA, PA 19106-3621 USA.
3. Gitt A, von Bubnoff A, Schiele R, Wienbergen H, **Heer T**, Fischer F, Limbourg P, Riemann J, Senges J. Thrombolysis of acute myocardial infarction in patients with history of gastroduodenal ulcers: reduction of mortality exceeds the risk of bleeding complications: results of the MITRA and MIR studies. European heart journal; 2000: WB SAUNDERS CO LTD 24-28 OVAL RD, LONDON NW1 7DX, ENGLAND.
4. Schiele R, Gitt A, **Heer T**, Wienbergen H, Gieseler U, Glunz H, Senges J. Early statin use in acute myocardial infarction is associated with a reduced hospital mortality: Results of MLTRA-2. Circulation; 2000: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS 530 WALNUT ST, PHILADELPHIA, PA 19106-3621 USA.
5. Schiele R, Gitt A, **Heer T**, Wienbergen H, Gieseler U, Glunz H, Senges J. Early statin use in acute myocardial infarction is associated with a reduced hospital mortality: Results of MLTRA-2. Circulation; 2000: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS 530 WALNUT ST, PHILADELPHIA, PA 19106-3621 USA.
6. Schiele R, Gitt A, Schneider S, **Heer T**, Wienbergen H, Voigtlander T, Berg G, Gieseler U, Gottwik M, Senges J. Early statin use in acute myocardial infarction is associated with a reduced hospital mortality: results of MITRA-2. European heart journal; 2000: WB SAUNDERS CO LTD 24-28 OVAL RD, LONDON NW1 7DX, ENGLAND.

7. Schiele R, Gitt A, Schneider S, **Heer T**, Wienbergen H, Voigtlander T, Berg G, Gieseler U, Gottwik M, Senges J. Early statin use in acute myocardial infarction is associated with a reduced hospital mortality: results of MITRA-2. *European heart journal*; 2000: WB SAUNDERS CO LTD 24-28 OVAL RD, LONDON NW1 7DX, ENGLAND.
8. Schiele R, Gitt A, Schneider S, **Heer T**, Wienbergen H, Voigtlander T, Berg G, Gieseler U, Gottwik M, Senges J. Early statin use in acute myocardial infarction is associated with a reduced hospital mortality: results of MITRA-2. *European heart journal*; 2000: WB SAUNDERS CO LTD 24-28 OVAL RD, LONDON NW1 7DX, ENGLAND.
9. Wienbergen H, Schiele R, Schneider S, Gitt A, **Heer T**, Gohlke H, Gieseler U, Senges J. Use of statins at hospital discharge after acute myocardial infarction. *European heart journal*; 2000: WB SAUNDERS CO LTD 24-28 OVAL RD, LONDON NW1 7DX, ENGLAND.
10. Gitt A, Schiele R, Meiser F, Wienbergen H, **Heer T**, Gottwik M, Senges J, Schneider S, Myocardial infarction redefined: implication of the new definition of non-ST-segment elevation myocardial infarction on clinical practice: results of the ACOS-registry. *European heart journal*; 2001: WB SAUNDERS CO LTD 24-28 OVAL RD, LONDON NW1 7DX, ENGLAND.
11. Gitt A, Schiele R, Meiser F, Wienbergen H, **Heer T**, Gottwik M, Senges J, Schneider S. Myocardial infarction redefined: implication of the new definition of non-ST-segment elevation myocardial infarction on clinical practice: results of the ACOS-registry. *European heart journal*; 2001: WB SAUNDERS CO LTD 24-28 OVAL RD, LONDON NW1 7DX, ENGLAND.
12. Gitt A, Schiele R, Meiser F, Wienbergen H, **Heer T**, Gottwik M, Senges J, Schneider S. Myocardial infarction redefined: implication of the new definition of non-ST-segment elevation myocardial infarction on clinical practice: results of the ACOS-registry. *European heart journal*; 2001: WB SAUNDERS CO LTD 24-28 OVAL RD, LONDON NW1 7DX, ENGLAND.
13. Gitt A, Schiele R, Meiser F, Wienbergen H, **Heer T**, Gottwik M. Myocardial infarction redefined: implication of the new definition of non-ST-elevation myocardial infarction on clinical practice: results of the ACOS-registry. *Circulation*;



2001: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS 530 WALNUT ST, PHILADELPHIA, PA 19106-3621 USA.

14. Gitt A, Schneider S, Bucher K, Wienbergen H, **Heer T**, Gottwik M, Senges J, Schiele R. More acute myocardial infarctions during spring and a higher mortality dependent on climate in Germany: Results of the MITRA-registry. Journal of the American College of Cardiology; 2001: ELSEVIER SCIENCE INC 655 AVENUE OF THE AMERICAS, NEW YORK, NY 10010 USA.
15. Gitt A, Zahn R, Wienbergen H, **Heer T**, Schneider S, Gottwik M, Gottwik M, Senges J, Schiele R. Thrombolysis for acute myocardial infarction in patients older than 75 years: Lack of benefit for hospital mortality but improvement of longterm mortality: Results of the MITRA-and MIR-Registries. Journal of the American College of Cardiology; 2001: ELSEVIER SCIENCE INC 655 AVENUE OF THE AMERICAS, NEW YORK, NY 10010 USA.
16. Gitt A, Zahn R, Wienbergen H, Schiele R, Schneider S, **Heer T**, Gieseler U, Gottwik M, Senges J. Unchanged hospital mortality but improved long-term mortality after thrombolysis for acute myocardial infarction in patients older than 75 years: results of the MITRA and MIR registries. European heart journal; 2001: WB SAUNDERS CO LTD 24-28 OVAL RD, LONDON NW1 7DX, ENGLAND.
17. Schiele R, Gitt A, **Heer T**, Wienbergen H, Schneider S, Glunz H, Gieseler U, Gottwik M, Senges J. Reduced longterm mortality after maximal individual therapy for acute myocardial infarction (MITRA-1). European heart journal; 2001: WB SAUNDERS CO LTD 24-28 OVAL RD, LONDON NW1 7DX, ENGLAND.
18. Wienbergen H, Gitt A, **Heer T**, Schiele R. Detrimental impact of atrial fibrillation on treatment and outcome of acute myocardial infarction: Results of the MITRA-1-registry. Circulation; 2001: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS 530 WALNUT ST, PHILADELPHIA, PA 19106-3621 USA.
19. Wienbergen H, Schiele R, Gitt A, Schneider S, **Heer T**, Gottwik M, Senges J. Detrimental impact of atrial fibrillation on treatment and outcome of acute myocardial infarction in the reperfusion era: results of the MITRA-1-registry. European heart journal; 2001: WB SAUNDERS CO LTD 24-28 OVAL RD, LONDON NW1 7DX, ENGLAND.

20. Gitt A, Gottwik M, Wienbergen H, **Heer T**, Meisenzahl C, Schiele R. Beneficial effect of first day PTCA for acute non-ST-elevation myocardial infarction in clinical practice: Results of the ACOS-Registry. *Circulation*; 2002: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS 530 WALNUT ST, PHILADELPHIA, PA 19106-3621 USA.
21. Gitt A, Gottwik M, Wienbergen H, Schiele R, **Heer T**, Meisenzahl C, Senges J. Beneficial effect of first day PTCA for acute non-ST-segment elevation myocardial infarction in clinical practice: results of the ACOS registry. *European heart journal*; 2002: WB SAUNDERS CO LTD 24-28 OVAL RD, LONDON NW1 7DX, ENGLAND.
22. Gitt A, Klein B, Wienbergen H, **Heer T**, Meisenzahl C, Schiele R, Gottwik M, Senges J. Influence of known arterial hypertension on hospital mortality of acute ST-segment elevation myocardial infarction: results of MITRA and MIR. *European heart journal*; 2002: WB SAUNDERS CO LTD 24-28 OVAL RD, LONDON NW1 7DX, ENGLAND.
23. Gitt A, Schiele R, Wienbergen H, **Heer T**, Meisenzahl C, Gottwik M, Bestehorn K, Senges J. Reduction of hospital mortality in patients with ST segment elevation myocardial infarction receiving IIb/IIIa antagonists: results of the ACOS-registry. *European heart journal*; 2002: WB SAUNDERS CO LTD 24-28 OVAL RD, LONDON NW1 7DX, ENGLAND.
24. Gitt A, Wienbergen H, Schiele R, **Heer T**, Meisenzahl C, Bestehorn K, Gottwik M, Senges J. Improvement in acute treatment of myocardial infarction in clinical practice 1994-2001 resulted in a 28% reduction of hospital mortality. *European heart journal*; 2002: WB SAUNDERS CO LTD 24-28 OVAL RD, LONDON NW1 7DX, ENGLAND.
25. Gitt A, Wienbergen H, Schiele R, **Heer T**, Meisenzahl C, Gottwik M, Senges J. Less acute treatment and excessive hospital mortality of STEMI in female diabetics: results of the MITRA-and MIR-registries. *European heart journal*; 2002: WB SAUNDERS CO LTD 24-28 OVAL RD, LONDON NW1 7DX, ENGLAND.
26. Wienbergen H, Schiele R, Gitt A, **Heer T**, Meisenzahl C, Senges J. The impact of ramipril versus other ACE inhibitors on clinical outcome in unselected patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*; 2002: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS 530 WALNUT ST, PHILADELPHIA, PA 19106-3621 USA.

27. Gitt A, Meisenzahl C, Schiele R, Siegler K, Wienbergen H, **Heer T**, Gottwik M, Senges J. Treatment of patients with stable angina and first angiographic diagnosis of coronary artery disease in Germany: results of the STAR registry. *European heart journal*. 2003;5(24):414.
28. Gitt A, Schiele R, Wienbergen H, **Heer T**, Zahn R, Gottwik M, Senges J. Similar cumulative 1-year mortality of ST-and non-ST-elevation myocardial infarction in clinical practice: results of the ACOS registry. *European heart journal*. 2003;5(24):297.
29. Gitt A, Schiele R, Wienbergen H, Schneider S, **Heer T**, Meisenzahl C, Senges J. Increased hospital and long-term mortality for non-ST-elevation myocardial infarction in patients with diabetes: results of the ACOS registry. *European heart journal*. 2003;5(24):674.
30. Gitt AK, Schiele R, Schneider S, Wienbergen H, **Heer T**, Gottwik MG, Senges J. Reduction of hospital mortality in patients with ST elevation myocardial infarction receiving glycoprotein IIb/IIIa antagonists: Results of the ACOS Registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(6):333.
31. Gitt AK, Schiele R, Wienbergen H, Schneider S, **Heer T**, Zeymer U, Gottwik MG, Senges J. Reduction in hospital mortality by first day percutaneous coronary intervention for non-ST elevation myocardial infarction in diabetics: Result of the ACOS-registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(6):398.
32. Meisenzahl C, Gitt AK, Schiele R, Wienbergen H, **Heer T**, Gottwik MG. Influence of smoking on manifestation and clinical outcome of acute ST elevation myocardial infarction in clinical practice: Results of the ACOS registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(6):399-400.
33. Wienbergen H, Gift A, Schiele R, **Heer T**, Meisenzahl C, Senges J. Acute treatment with clopidogrel in non-ST-elevation acute coronary syndromes reduces cardiovascular events in consecutive patients with and without percutaneous coronary interventions in clinical practice. *Circulation*; 2003: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS 530 WALNUT ST, PHILADELPHIA, PA 19106-3621 USA.
34. Gitt A, Schiele R, Wienbergen H, **Heer T**, Winkler R, Gottwik M, Senges J. Adherence to guidelines in the treatment of STEMI in diabetics-association with a relative 36% reduction in hospital mortality between 1994 and 2002: results of

- MITRA PLUS. European heart journal; 2004: WB SAUNDERS CO LTD 32 JAMESTOWN RD, LONDON NW1 7BY, ENGLAND.
35. Gitt A, Wienbergen H, Winkler R, **Heer T**, Gottwik M, Senges J. Determinants of 1-year mortality in patients with stable angina and first angiographic diagnosis of CAD: Results of the STAR Registry. Circulation; 2004: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS 530 WALNUT ST, PHILADELPHIA, PA 19106-3621 USA.
  36. Gitt AK, Schiele R, Wienbergen H, Vogel C, **Heer T**, Gottwik MG, Senges J. Invasive versus conservative treatment of patients with stable angina and first angiographic diagnosis of coronary artery disease in Germany: Results of the STAR registry. Journal of the American College of Cardiology. 2004;43(5):A280.
  37. Gitt AK, Wienbergen H, Vogel C, **Heer T**, Siegler K, Gottwik MG, Senges J. Treatment and outcome of diabetic patients with stable angina and first angiographic diagnosis of coronary artery disease in Germany: Results of the STAR registry. Journal of the American College of Cardiology. 2004;43(5):A282.
  38. Winkler R, Gitt A, Zahn R, Zeymer U, Schiele R, **Heer T**, Senges J. Early recanalisation therapy for non-ST-elevation myocardial Infarction improves early and long-term outcome in octogenarians in clinical practice results of the ACOS registry. European heart journal; 2004: WB SAUNDERS CO LTD 32 JAMESTOWN RD, LONDON NW1 7BY, ENGLAND.
  39. Gitt A, Wienbergen H, Schiele R, **Heer T**, Towae F, Gottwik M, Schneider S, Senges J. Threefold increased 1-year mortality in the elderly with stable angina and first angiographic diagnosis of coronary artery disease in clinical practice-results of the STAR registry. European heart journal; 2005: OXFORD UNIV PRESS GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND.
  40. Gitt A, Wienbergen H, Schiele R, Towae F, **Heer T**, Zeymer U, Gottwik M, Senges J. Reduction of hospital mortality in the elderly by adherence to guidelines for treatment of STEMI in clinical practice-results of MITRAplus. European heart journal; 2005: OXFORD UNIV PRESS GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND.
  41. Gitt A, Wienbergen H, Winkler R, **Heer T**, Schiele R, Zahn R, Gottwik M. Relative 36% reduction of hospital mortality in diabetics with ST-elevation myocardial infarction between 1994 and 2002 due to adherence to guidelines in clinical

- practice: Results of MITRA PLUS. Journal of the American College of Cardiology; 2005: ELSEVIER SCIENCE INC 360 PARK AVE SOUTH, NEW YORK, NY 10010-1710 USA.
42. Towae F, Wienbergen H, **Heer T**, Schiele R, Gottwik M, Senges J, Gitt A. Impact of HDL cholesterol on hospital and 1-year-mortality of patients with acute myocardial infarction: results of the ACOS registry. European heart journal; 2005: OXFORD UNIV PRESS GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND.
  43. Bauer T, Koeth O, Towae F, Juenger C, **Heer T**, Gitt A, Senges J, Zeymer U. Effect of clopidogrel on 1-year mortality in survivors of ST-elevation myocardial infarction (STEMI) treated with primary percutaneous coronary intervention (PCI). European heart journal; 2006: OXFORD UNIV PRESS GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND.
  44. Gitt A, Meiser F, Schiele R, Wienbergen H, Towae F, **Heer T**, Gottwik M, Senges J. Impact of secondary prevention treatment with atorvastatin, simvastatin and pravastatin after acute myocardial infarction on one-year outcome in current clinical practice: Results of mitraplus. Journal of the American College of Cardiology; 2006: ELSEVIER SCIENCE INC 360 PARK AVE SOUTH, NEW YORK, NY 10010-1710 USA.
  45. Gitt A, Wienbergen H, **Heer T**, Juenger C, Towae F, Gottwik M, Senges J. Impact of heart failure complicating ST-elevation myocardial infarction on hospital outcome in clinical practice: results of MITRAplus. European heart journal; 2006: OXFORD UNIV PRESS GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND.
  46. Gitt A, Wienbergen H, **Heer T**, Schiele R, Towae F, Gottwik M, Senges J. Similar hospital mortality for diabetics with NSTEMI as for non-diabetics with STEMI: Results of the ACOS registry. Journal of the American College of Cardiology; 2006: ELSEVIER SCIENCE INC 360 PARK AVE SOUTH, NEW YORK, NY 10010-1710 USA.
  47. Gitt A, Wienbergen H, **Heer T**, Zeymer U, Gottwik M, Senges J. Reduction of one year complications by secondary prevention with atorvastatin, simvastatin or pravastatin after acute myocardial infarction in current clinical practice: results of MITRAplus. European heart journal; 2006: OXFORD UNIV PRESS GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND.

48. Gitt A, Wienbergen H, Zeymer U, **Heer T**, Towae F, Gottwik M, Senges J. Relative 50%-reduction of hospital mortality by primary PCI as compared to thrombolysis for STEMI in the high risk population of diabetics in clinical practice-results of the ACOS registry. *European heart journal*; 2006: OXFORD UNIV PRESS GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND.
49. Gitt AK, Zeymer U, Wienbergen H, **Heer T**, Towae F, Gottwik MG, Senges J. Impact of primary PCI as compared to thrombolysis on hospital mortality of STEMI in the high risk population of diabetics in clinical practice. Results of the ACOS Registry. American Heart Association, Inc.; 2006.
50. Meiser F, **Heer T**, Wienbergen H, Zeymer U, Gottwik M, Senges J, Gitt A. CK-elevation in consecutive patients with NSTEMI-change from a diagnostic to a prognostic marker: results of the ACOS-registry. *European heart journal*; 2006: OXFORD UNIV PRESS GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND.
51. Towae F, Juenger C, Wienbergen H, **Heer T**, Schiele R, Gottwik M, Senges J, Gitt A. Impact of high HDL cholesterol on hospital and 1-year-mortality of patients with acute myocardial infarction: Results of the ACOS registry. *Journal of the American College of Cardiology*; 2006: ELSEVIER SCIENCE INC 360 PARK AVE SOUTH, NEW YORK, NY 10010-1710 USA.
52. Towae F, Wienbergen H, Koeth O, **Heer T**, Schiele R, Gottwik M, Senges J, Gitt A. Threefold 1-year-mortality in survivors of NSTEMI with chronic heart failure: results of the ACOS registry. *European heart journal*; 2006: OXFORD UNIV PRESS GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND.
53. Wienbergen H, Gitt A, Schiele R, Juenger C, **Heer T**, Towae F, Senges J. Impact of body mass index on hospital and long-term outcome in consecutive patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *European heart journal*; 2006: OXFORD UNIV PRESS GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND.
54. Zeymer U, Gitt A, Juenger C, **Heer T**, Wienbergen H, Senges J. Decreasing rate of reperfusion therapy with increasing clinical risk in patients with acute ST elevation myocardial infarction. *European heart journal*; 2006: OXFORD UNIV PRESS GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND.
55. Zeymer U, Gitt A, Jünger C, **Heer T**, Wienbergen H, Senges J. The Treatment Paradox in Patients with Acute ST Elevation Myocardial Infarction: Decreasing

- Rate of Reperfusion Therapy with Increasing Clinical Risk. American Heart Association, Inc.; 2006.
56. Gitt A, Wienbergen H, Schiele R, Zeymer U, Towae F, Bock D, **Heer T**, Gottwik M, Bestehorn K, Senges J. Increasing mortality of Non-ST-elevation myocardial infarction with decreasing glomerular filtration rate in clinical practice: results of the ACOS Registry. *European heart journal*; 2007: OXFORD UNIV PRESS GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND.
  57. Gitt AK, Wienbergen H, **Heer T**, Towae F, Goftwik MG, Senges J. Renal failure independently predicts hospital mortality in consecutive patients with NSTEMI in clinical practice: Results of the ACOS-registry. *Journal of the American College of Cardiology*; 2007: ELSEVIER SCIENCE INC 360 PARK AVE SOUTH, NEW YORK, NY 10010-1710 USA.
  58. Klein B, Wienbergen H, **Heer T**, Gitt A-K, Juenger C, Senges J, Zeymer U. Impact of bleeding complications with the need for blood transfusion in patients with acute coronary syndromes-results of the German ACOS registry. *European heart journal*; 2007: OXFORD UNIV PRESS GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND.
  59. Koeth O, Bauer T, Mark B, **Heer T**, Wienbergen H, Zahn R, Gitt A, Senges J, Zeymer U. Clinical benefit of guideline adherent therapy in patients with ST-elevation myocardial infarction usually excluded from randomised clinical trials. *European heart journal*; 2007: OXFORD UNIV PRESS GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND.
  60. Bauer T, Koeth O, Juenger C, **Heer T**, Gift A, Zahn R, Senges J, Boehm M, Zeymer U. Effect of chronic statin therapy on hospital course in patients with acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*; 2008: ELSEVIER SCIENCE INC 360 PARK AVE SOUTH, NEW YORK, NY 10010-1710 USA.
  61. Koeth O, **Heer T**, Bauer T, Gitt A, Juenger C, Senges J, Zahn R, Zeymer U. Gender differences in patients with acute ST-elevation infarction complicated by cardiogenic shock. *European heart journal*; 2008: OXFORD UNIV PRESS GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND.
  62. Muth K, Gitt A, Zahn R, Bauer T, Koeth O, Juenger C, **Heer T**, Bestehorn K, Senges J, Zeymer U. Effect on invasive strategy on in-hospital outcome and 1-year

- mortality in women with non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI).  
European heart journal; 2008: OXFORD UNIV PRESS GREAT CLARENDON ST,  
OXFORD OX2 6DP, ENGLAND.
63. Zeymer U, Gitt A, Zahn R, Juenger C, Bauer T, **Heer T**, Senges J. Efficacy and safety of enoxaparin in patients with primary PCI for acute ST elevation myocardial infarction. European heart journal; 2008: OXFORD UNIV PRESS GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND.
  64. Pilz G, **Heer T**, Eierle S, Klos M, Ali E, Scheck R, Wild M, Bernhardt P, Hoefling B. Negative predictive value of normal adenosine-stress cardiac magnetic resonance imaging in the assessment of coronary artery disease. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. 2010;12(S1):O36.
  65. Pilz G, **Heer T**, Hoefling B. Standardizing predictive values in diagnostic imaging research. Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2011;33(2):506-7.
  66. Pilz G, **Heer T**, Reiter S, Penner E, Hoefling B. Whole-heart magnetic resonance coronary artery imaging: First experience with a new navigator gated pulse sequence to evaluate coronary artery stenoses. Journal of the American College of Cardiology. 2011;57(14):E677.
  67. Zeymer U, **Heer T**, Gitt A, Senges J, Hochadel M, Zahn R. Is there a gender difference in the treatment decision after coronary angiography for acute coronary syndromes? Journal of the American College of Cardiology. 2015;65(10):A84.



## 11. Danksagung

Zuallererst möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mich zu einem weltoffenen und wissbegierigen Menschen gemacht haben. Leider ist meine Mutter viel zu früh gestorben.

Mein weiterer großer Dank gilt meiner Frau Sabine und unseren Kindern Julia und Michael, die mich immer unterstützt haben. Es war nicht immer leicht für sie. Herzlichen Dank für Eure Geduld mit mir. Ich wollte einfach diese Arbeit vollenden.

Wissenschaftlich gilt mein ganz besonderer Dank Herrn Prof. J. Senges, von dem ich das Thema „Frauen und Herzinfarkt“ zugeteilt bekommen habe, welches mich bis zuletzt erfolgreich begleitet hat. So mühsam und kräftezehrend die ersten Publikationen in Ludwigshafen auch waren, so sehr hat mich diese Zeit geprägt und mein wissenschaftliches Interesse geweckt. Ohne Prof. Senges und seine Registerdaten wäre die vorliegende Arbeit undenkbar.

Weiterhin möchte ich mich ganz herzlich bei Prof. U. Zeymer bedanken, der mich in meiner Zeit in Ludwigshafen, aber auch in den Jahren danach immer sehr wohlwollend unterstützt hat. Auch ohne ihn wäre diese Arbeit nicht denkbar gewesen. Vielen Dank dafür.

Ebenso möchte ich Prof. R. Zahn, Dr. R. Schiele, Dr. A. Gitt, Dr. A. Schwarz und Prof. K. Seidl für ihre umfassende Ausbildung in Ludwigshafen danken. Davon zehre ich noch heute.

Danken möchte ich auch dem gesamten Team des Instituts für Herzinfarktforschung. Insbesondere erwähnenswert sind hier Dr. Steffen Schneider, Dr. Matthias Hochadel und Dr. Claus Jünger, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite standen und mir jegliche denkbaren Auswertungen mehr oder weniger schnell lieferten und alle statistischen Fragen beantworteten.

Meinen ehemaligen Kollegen in Ludwigshafen danke ich für die immer sehr freundliche und nette Zusammenarbeit.

Herrn PD Dr. F. Knobelsdorff-Brenkenhoff danke ich für die Korrekturvorschläge des Nitro-Papers. Herrn Prof. G. Pilz danke ich für die Möglichkeit, in seinem Labor arbeiten zu dürfen.

Meinem aktuellen Chef, Herrn Prof. S. Sack im Klinikum München-Schwabing, danke ich für die Unterstützung und die Freiheiten, die er mir gelassen hat, um die vorliegende Arbeit fertigzustellen. Vielen Dank.

## 12. Eidesstattliche Versicherung

gemäß der Habilitationsordnung der LMU München

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftler/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.
- mir kein akademischer Grad entzogen wurde.
- kein Verfahren gegen mich anhängig ist, das die Entziehung eines akademischen Grades zur Folge haben könnte

München, den 31.01.2018

Dr. med. Tobias Heer