Journal für
Kardiologie
Austrian Journal of Cardiology
Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauferkrankungen

Geschlechtsspezifische Aspekte der weiblichen KHK

Humenberger M, Zielinski V
Lang IM

Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology 2008; 15 (9-10), 282-291

Homepage:
www.kup.at/kardiologie
Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

ÖKG Österreichische Kardiologische Gesellschaft
Offizielles Partnerjournal der ÖKG

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®
Member of the ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des Österreichischen Herzfonds

ACVC Association for Acute CardioVascular Care
In Kooperation mit der ACVC

Indexed in ESCI part of Web of Science
Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz
P.b.b. 02Z031105M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21 Preis: EUR 10,–

Medtronic

E2E 2027

WAVES OF INNOVATION

14.-16. Jänner 2027

Courtyard by Marriott Linz

EXPERT 2 EXPERT 2027

Geschlechtsspezifische Aspekte der weiblichen KHK

M. Humenberger, V. Zielinski, I. M. Lang

Kurzfassung: Die Koronare Herzkrankheit (KHK) rangiert in der Statistik für Morbidität und Mortalität in westlichen Ländern an erster Stelle. Wurde die KHK früher als typische „Männerkrankheit" angesehen, wird in letzter Zeit auch den geschlechtsspezifischen Aspekten der weiblichen KHK immer mehr Beachtung geschenkt. Die Evaluation der weiblichen KHK stellt eine große Herausforderung dar, da sich Frauen in der klinischen Präsentation von Männern deutlich unterscheiden. Faktoren wie der Abfall der weiblichen Geschlechtshormone in der Menopause, die höhere Rate an Komorbiditäten, metabolische Veränderungen, Entzündungsreaktionen und psychosoziale Faktoren, tragen entscheidend zu den geschlechtsspezifischen Unterschieden in Präsentation und Prognose der weiblichen KHK bei. Diese Unterschiede müssen bei der Diagnostik beachtet werden und spiegeln sich sowohl in der klinischen Präsentation als auch bei der Anwendung apparativer Diagnostik wider. Eine besondere Herausforderung stellen Frauen mit pektanginösen Beschwerden dar, die sich in der diagnostischen Koronarangiographie jedoch mit blanden Koronarien präsentieren. Durch das negative Ergebnis der Koronarangiographie und der folgenden diagnostischen Unsicherheit entsteht eine weitere Verunsicherung der Patientinnen, welche sich in vermehrten Krankenhausaufenthalten und höherer psychischer Belastung der Patientinnen widerspiegelt. Durch besondere Beachtung neuer Richtlinien, welche sich besonders mit der weiblichen KHK beschäftigen, und durch erhöhte Aufmerksamkeit und therapeutisches Verständnis der behandelnden Ärzte, können zukünftig sowohl Morbidität als auch Mortalität der weiblichen KHK gesenkt werden.

Abstract: Coronary Heart Disease in Women. Coronary artery disease (CAD) remains the leading cause of morbidity and mortality in western countries. There are important gender-specific issues in ischemic heart disease presentation, evaluation, and outcomes of patients with CAD, which need to be considered. The decline of estrogen levels after menopause, the higher rate of comorbidities, metabolic changes, inflammation, and psychosocial factors have to be accounted for. A difficult challenge is the treatment of patients with chest pain in the absence of obstructive coronary heart disease at coronary angiography. A majority of patients without obstructive CAD continue to have symptoms that contribute to a poor quality of life, leading to repeated evaluations and hospitalizations. Detection and management of myocardial ischemia in the absence of significant obstructive CAD remain a difficult challenge for health care professionals. To be aware of these important issues and to follow new guidelines for gender-specific treatment of female CAD will help to reduce cardiac morbidity and mortality in female patients. **J Kardiol 2008; 15: 282–90.**

Einleitung

Die Koronare Herzkrankheit (KHK) rangiert in der Statistik für Morbidität und Mortalität in westlichen Ländern an erster Stelle [1]. Früher wurde die KHK als typische „Männerkrankheit" angesehen, aber „Gender-Awareness" hat dazu geführt, dass in letzter Zeit auch den geschlechtsspezifischen Aspekten der weiblichen KHK mehr Beachtung geschenkt wird. Obwohl sich die Diagnose von ischämischen Herzkrankheiten und der Einsatz von Herzkathetern bei Frauen in den vergangenen Jahren verdoppelt haben [2], werden diese immer noch seltener und in einem späteren Stadium erkannt [3, 4] und weniger aggressiv behandelt [4, 5]. Die Evaluation der weiblichen KHK stellt eine große Herausforderung dar, da sich Frauen in der klinischen Präsentation von Männern deutlich unterscheiden. Trotz besser erhaltener linksventrikulärer Funktion haben Frauen mit KHK im Vergleich zu Männern eine schlechtere Prognose [6, 7, 8–10]. Obwohl das Verständnis der weiblichen KHK in Präsentation, Pathophysiologie und Prognose in letzter Zeit gestiegen ist, herrscht in vielen Aspekten weiterhin Unklarheit. Die KHK-Diagnose beruht zurzeit auf dem Nachweis einer wirksamen Stenose in einer Koronararterie. Dieser Ansatz dürfte bei der Diagnosestellung der weiblichen KHK nicht ausreichen. Durch die Etablierung eines multifaktoriellen Modells der weiblichen KHK mit Einbeziehung neu erkannter Risikofaktoren können Diagnostik und Therapie verbessert werden. Biologische und therapeutische Unterschiede und psychosoziale Faktoren spielen bei der weiblichen KHK eine entscheidende Rolle.

Eingelangt am 5. Mai 2008; angenommen am 20. Mai 2008.
Aus der Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien
Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Irene Lang, Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien; E-Mail: irene.lang@meduniwien.ac.at

WISE-Studie

Eine der größten und wichtigsten Studienprogramme, die die geschlechtsspezifischen Aspekte der KHK analysierte, war die WISE- (Women's Ischemia Syndrome Evaluation-) Studie [11]. Die Studie war in 3 Phasen geteilt. In der 1. Phase wurde ein Kollektiv von 256 Patientinnen erfasst, in der 2. Phase zusätzliche 680 Patientinnen eingeschlossen und in der 3. Phase der Verlauf der insgesamt 936 Patientinnen ausgewertet. Das Patientenkollektiv bestand aus Frauen über 18 Jahren, die aufgrund von pektanginösen Beschwerden oder des Verdachts auf myokardiale Ischämie einer Koronarangiographie unterzogen wurden.

Die WISE-Studie setzte sich 3 Ziele:
- Optimierung der Diagnostik
- Ursachenforschung für myokardiale Ischämie bei nichtobstruktiver KHK und
- Evaluierung von Hormoneinflüssen auf Diagnostik und Symptome der weiblichen KHK.

Epidemiologie

Die Koronare Herzkrankheit ist ein häufiges Leiden bei Männern und Frauen über 50 Jahren und bei jedem zweiten Todesfall der westlichen Welt ursächlich beteiligt. Sie stellt mit 38 % die Haupttodesursache bei Frauen aller Altersgruppen dar [8], Karzinome belegen im Vergleich dazu mit 22 % der Todesursachen den zweiten Platz [1]. 1980 war bereits ein Rückgang der kardiovaskulären Mortalität bei Männern zu sehen. Eine ähnliche positive Tendenz für Frauen ist erst seit dem Jahre 2000 präsent (Abb. 1) [8]. Dieser Rückgang ist auf ein verbessertes und intensiviertes Therapieregime der weiblichen KHK zurückzuführen und verdeutlicht durch die nur leicht sinkende Inzidenz die Notwendigkeit weiterer präventiver Strategien für Frauen [12].

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

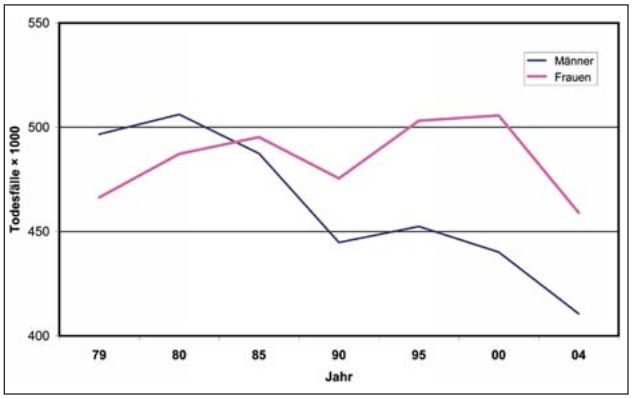

Abbildung 1: Kardiovaskuläre Mortalität von Männern und Frauen in den Vereinigten Staaten zwischen 1979 und 2004. Erstellt nach Daten aus [NCHS (National Center of Health Statistics) und NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute)].

Obwohl insgesamt mehr Männer als Frauen wegen Angina pectoris und akutem Koronarsyndrom (ACS) stationär aufgenommen werden, ist die Mortalität, bzw. die Re-Infarktrate bei Frauen höher [8, 13] (Tab. 1). 60 % aller Frauen mit KHK versterben an plötzlichem Herztod, ohne zuvor jemals richtungsweisende Symptome verspürt zu haben [8, 14–16]. Die klinische Präsentation korreliert bei Frauen geringer mit dem Vorhandensein einer KHK als bei Männern [17]. Seit 1984 sind mehr Frauen als Männer an den Folgen der KHK gestorben [8], was nicht alleine durch die höhere Lebenserwartung der Frauen zu erklären ist [8, 18]. Die Prävalenz der weiblichen KHK ist prämenopausal bis zu einem durchschnittlichen Alter von 51 Jahren relativ gering und gleicht sich erst mit dem Erreichen der 7. Lebensdekade der Prävalenz der Männer an [1, 19]. Davor bestehen vergleichbare Inzidenzraten mit etwa 10 Jahre älteren Männern [15]. Frauen haben bei akuter und chronisch obstruktiver KHK eine schlechtere Prognose als Männer [8–10, 13, 15, 16], die sich statistisch angleicht, wenn man gegenüber Komorbiditätsfaktoren korrigiert [20]. Die Prognose ist von dem Zustand der Patientinnen bei Präsentation, der Schwere der Komorbiditäten, der Größe des Infarktareals und der Art und Geschwindigkeit der Therapieeinleitung abhängig [9]. Jedoch kann nur etwa ein Drittel des schlechteren Outcomes bei Frauen durch diese Faktoren erklärt werden [9, 10, 21].

Pathogenese und Risikofaktoren

Stoffwechsel und Metabolisches Syndrom

Frauen scheinen sich im Vergleich zu Männern nach der Menopause weniger körperlich zu betätigen [22]. Dieser Bewegungsverlust trägt zu einer größeren Gewichtszunahme, Insulinresistenz und arteriellen Hypertonie bei [23–25]. In der WISE-Studie wurde berichtet, dass übergewichtige Frauen in größerem Ausmaß Risikofaktoren für KHK aufweisen. Nachdem auf andere Risikofaktoren adjustiert wurde, zeigte der Body-mass-Index alleine keinen signifikanten Zusammenhang mit KHK [26]. Jedoch scheinen die metabolischen Veränderungen, welche mit Adipositas einhergehen, das Risiko für KHK und andere Herzkrankheiten zu erhöhen [1]. Zellbiologische Forschung zeigt, dass über den Insulinrezeptor MAP-Kinase- („mitogen activated protein"-) abhängige und damit PPAR-γ- („peroxisome proliferator-activated receptor"-) sensitive Signaltransduktionsmechanismen angeregt werden, die über eine vermehrte Bildung von Endothelin und asymmetrischem Dimethylarginin eine Rolle im vaskulären Remodelling spielen [27]. Bei Frauen in der Menopause häufen sich oft mehrere Risikofaktoren, wie Adipositas, Hypertonie und Dyslipidämie, die möglicherweise durch Hormonveränderungen und geschlechtsspezifische metabolische Unterschiede zustande kommen [8, 28–30]. Das Metabolische Syndrom, welches als das Zusammentreffen mehrerer Risikofaktoren, wie Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen und Hypertonie definiert ist, dürfte die Verbindung zwischen Adipositas und KHK darstellen [31]. Im Vergleich zu Frauen mit normalem metabolischen Status ist das 4-Jahres-Risiko für die Entwicklung einer KHK, für Frauen mit Metabolischem Syndrom, um das Zweifache erhöht [32]. Dies könnte daran liegen, dass Frauen mit größerem Hüftumfang weniger Bewegung betreiben [33] und dadurch der positive Effekt auf den Blutdruck, den Lipid- und den Glukosestoffwechsel wegfällt. Es besteht eine starke Relation zwischen Depression und Metabolischem Syndrom. Da Frauen eine 70 % höhere Wahrscheinlichkeit haben, an Depressionen zu erkranken, könnte dies auch in Beziehung zur KHK stehen [34].

Menopause und Hormonstatus

Geschlechtshormone, insbesondere Östrogen, werden als protektive Faktoren für KHK bei prämenopausalen Frauen angesehen. Östrogen reduziert zelluläre Hypertrophie, erhöht

Tabelle 1: Statistik Austria 2005

Hauptdiagnose Kurze Liste ICD-10. Rev.	Geschlecht	Stationäre Aufenthalte			Alter (Jahre)			
		insgesamt	darunter 0-Tages-aufenthalte	darunter verstorben	0–14	15–44	45–64	≥ 65
Angina pectoris (I20)	Z	15.054	663	57	5	698	5282	9069
	M	8429	401	28	2	495	3414	4518
	W	6625	262	29	3	203	1868	4551
Akuter Myokardinfarkt (I21–I22)	Z	17.353	1393	1981	8	967	5303	11.075
	M	10.514	921	953	6	807	4063	5638
	W	6839	472	1028	2	160	1240	5437

Z: Frauen und Männer; M: Männer; W: Frauen; 2005 haben insgesamt mehr Männer als Frauen wegen Angina pectoris und akutem Myokardinfarkt ein Spital aufgesucht, verstorben sind jedoch mehr Frauen (7,85 % Frauen; 5,18 % Männer).

die vaskuläre Elastizität und hat antioxidative und antiinflammatorische Effekte [35]. Weiters induziert Östrogen positives Remodelling der Blutgefäße und verhindert die Lumeneinengung durch artherosklerotische Plaques [36]. Während der Menopause sinkt der Östrogenspiegel auf ein Zehntel des prämenopausalen Niveaus. Die durch Unterbrechungen des Ovulationszyklus hervorgerufenen verminderten prämenopausalen Östrogenspiegel wurden als stärkste Prädiktoren für angiographisch gesicherte obstruktive KHK identifiziert und stellen daher wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung einer KHK dar [37].

Vaskuläre Dysfunktion, teilweise durch Östrogenmangel mediiert, dürfte verstärkt zu myokardialer Ischämie, verändertem Metabolismus und atypischen Symptomen führen [38].

Inflammation

Durch die alleinige Orientierung an den traditionellen Risikofaktoren der KHK wird das Risiko für Frauen unterschätzt [39–41]. Diverse Laborparameter, wie hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP) und Interleukin-6, oder Ergebnisse innovativer bildgebender Untersuchungen stellen neue Risikomarker für die weibliche KHK dar, welche die prognostische Zielsicherheit erheblich verbessern könnten [41–47].

Weitere neu erkannte Risikofaktoren für die weibliche KHK sind entzündliche Autoimmunerkrankungen, wie Rheumatische Arthritis, Systemischer Lupus erythematodes oder Hashimoto-Thyroiditis, welche bei Frauen bis zu 50-mal häufiger vorkommen [48].

Endotheldysfunktion

Die mikrovaskuläre und endotheliale Dysfunktion dürfte an der weiblichen KHK einen größeren Anteil haben als bei Männern. Dies wurde aus Untersuchungen der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis („carotid artery intima-media thickness“ [C-IMT]), der retinalen Gefäße („retinal artery narrowing“) bzw. des Kalzifikationsgrades der Koronararterien geschlossen [49–53]. Intravaskuläre Ultraschalluntersuchungen zeigten anstatt der traditionellen lumeneinengenden Plaques intramurale atherosklerotische Veränderungen der Gefäßwand. Weitere Hinweise auf endotheliale Dysfunktion waren eingeschränkte Flussreserve und mittels Magnetresonanztomographie (MRT) nachgewiesene subendokardiale Myokardischämie [54]. Das Vorhandensein endothelialer Dysfunktion ist mit einem bis zu 10-fach erhöhten kardiovaskulären Risiko vergesellschaftet [55–59]. Faktoren wie chronische Hyperglykämie führen zu signifikant reduzierter Fähigkeit zur endothelabhängigen und -unabhängigen koronaren Vasodilatation [60]. Durch die Verbesserung der Endothelfunktion kann man auch eine Verbesserung des Überlebens der PatientInnen erwirken [61, 62].

Der tatsächliche pathophysiologische Hintergrund der weiblichen KHK ist immer noch unklar, jedoch wird vermutet, dass wichtige geschlechtsspezifische Faktoren für die Unterschiede in klinischer Präsentation und Verlauf der Erkrankung verantwortlich sind. Es wird vermutet, dass eine über Jahrzehnte auf das weibliche Gefäßbett einwirkende Entzündungsreaktion, zusammen mit diversen Risikofaktoren, dem Östrogenabfall während der Menopause, dem verstärkten Auftreten der endothelialen und mikrovaskulären Dysfunktion und dem Verlust der arteriellen Compliance bei Frauen, verstärkt zu myokardialen Flussunregelmäßigkeiten und dadurch zu Symptomen der Angina pectoris führt [38]. Durch die aufgrund des Endothelschadens und des kleineren Gefäßlumens herabgesetzte myokardiale Flussreserve kann der vermehrte Sauerstoffbedarf in Belastungssituationen nicht gedeckt werden und es kommt zur Ischämie. Dies wird durch das Vorhandensein von Komorbiditäten, wie dem Metabolischen Syndrom und Bluthochdruck mit diastolischer Dysfunktion, weiter verstärkt [38].

Diastolische Dysfunktion

Die diastolische Dysfunktion ist für die ischämische Herzkrankheit von Frauen von großer Bedeutung. Die diastolische Funktion ist durch die Fähigkeit zur passiven Dehnung und aktiven Relaxation des linken Ventrikels bestimmt [63]. Einschränkungen dieser Faktoren führen zur diastolischen Dysfunktion, welche ihrerseits zum Herzversagen führen kann. Das Vorhandensein diastolischer Dysfunktion ist, unabhängig von Alter, Geschlecht und Auswurffraktion, mit einem signifikanten Mortalitätsanstieg assoziiert [64].

Psychosoziale Faktoren und mentaler Stress

Frauen berichten vermehrt über eingeschränktes psychosoziales Wohlbefinden. Dafür werden diverse Faktoren, wie Depression, Ängstlichkeit und geringere ökonomische Unabhängigkeit, verantwortlich gemacht, welche durch Veränderungen des Lebensstils und Gesundheitsverhaltens und stärkere kardiovaskuläre Antwort auf mentalen Stress mit Tachykardie und Hypertonie die weibliche KHK-Prognose mit beeinflussen [12].

Die Tako-Tsubo-Kardiomyopathie ist eine spezielle Form der regionalen aber nicht koronar-territorialen reversiblen linksventrikulären Dysfunktion, die vor allem bei Frauen mittleren Alters mit vorhergehendem extremen mentalen Stress auftritt (Abb. 2, 3). Sie ist klinisch von einem ACS kaum zu unterscheiden und die häufigsten Symptome sind Thoraxschmerzen und Atemnot. Im EKG können ST-Senkungen auftreten und es kann zu einem Troponin-T-Anstieg kommen. Der Anteil von Tako-Tsubo an Patienten mit ACS beträgt zwischen 1 und 2 %, betrachtet man jedoch ein rein weibliches Patientenkollektiv, steigt er auf 7,5 % und sollte daher bei Frauen mit ACS in die differentialdiagnostischen Überlegungen miteinbezogen werden [65, 66].

Diagnostik

Klinik

Es gibt entscheidende geschlechtsspezifische Unterschiede in Art, Frequenz und Qualität der Beschwerden bei der Präsentation von Patienten mit Brustschmerzen. Obwohl Brustschmerz das häufigste Symptom von ACS bei Männern und Frauen ist, präsentieren sich Frauen häufiger mit unspezifi-

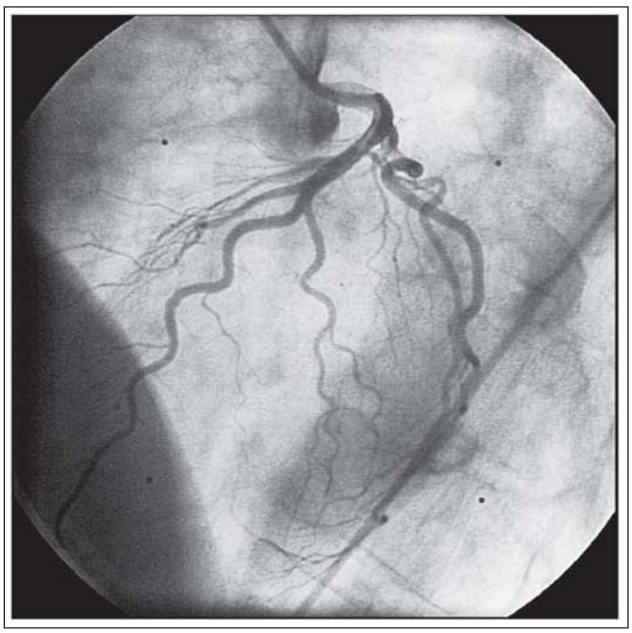

Abbildung 2: Tako-Tsubo-Koronarangiogramm des linken Koronarsystems. LAO-Projektion („left anterior oblique") mit Darstellung der LAD („left anterior descending artery"). Auch die rechte Koronararterie war ohne wirksame Stenosen bei einer 46-jährigen Patientin, die um 23:30 zur Akut-PCI mit typischen Brustschmerzen, ST-Hebungen in der gesamten Vorderwand und erhöhtem TNT von 0,99 kam. Die Patientin hatte einer spirituellen Sitzung beigewohnt und war in große Erregung geraten.

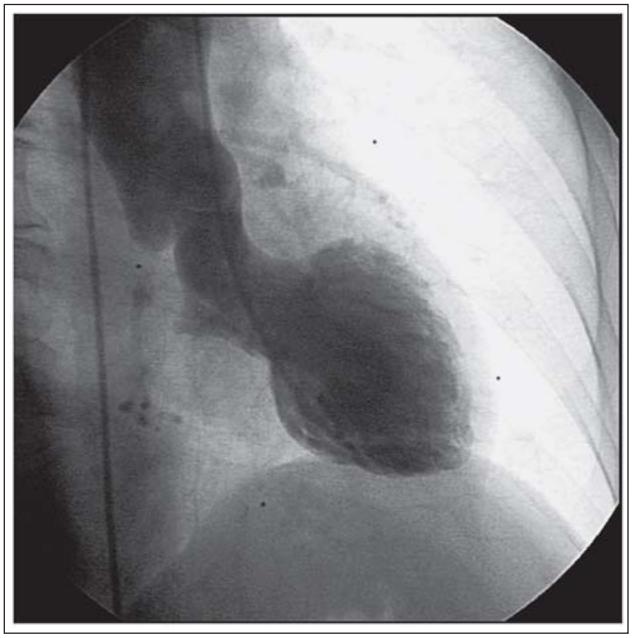

Abbildung 3: Tako-Tsubo-Wandbewegungsstörung des linken Ventrikels. RAO-Projektion („right anterior oblique") zur Darstellung des linken Ventrikels derselben Patientin wie in Abbildung 2.

schen Syndromen, wie Müdigkeit, Schlafstörungen und Kurzatmigkeit [67]. Frauen verspüren seltener Prodromalsymptome als Männer und bis zu 50 % der Frauen verspüren vor einem ACS nicht einmal Brustschmerzen [67].

Es besteht kein Geschlechtsunterschied für KHK bei älteren Patienten [68]. Der Anteil der NSTEMI („non-ST elevation myocardial infarction") ist bei jüngeren Frauen höher als bei Männern, was zu einer Verzögerung der Diagnose und in Folge zu einer Verzögerung der Therapie führt [1].

Zurzeit wird die Diagnose der KHK durch die Darstellung einer wirksamen Stenose mittels Koronarangiographie gestellt. Die Darstellung einer wirksamen Stenose gelingt bei Frauen, die zur diagnostischen Katheteruntersuchung bestellt werden, jedoch seltener als bei Männern [41, 69]. Die Wahrscheinlichkeit, eine wirksame Stenose bei einem 55-jährigen Mann mit typischer belastungsabhängiger Angina pectoris zu finden, liegt bei etwa 90 %. Bei einer Frau gleichen Alters mit derselben Symptomatik ist die Wahrscheinlichkeit zwischen 55 und 90 % einzustufen [69]. Dies führt zu dem Schluss, dass belastungsabhängiger Brustschmerz bei Frauen unspezifischer ist und daher eine geringere diagnostische Aussagekraft mit sich bringt [1, 70]. Ein Großteil der Patientinnen mit Brustschmerz, die in der Angiographie blande Koronarien aufweisen, bleibt jedoch weiterhin symptomatisch. Im klinischen Alltag wird durch das Ergebnis der Koronarangiographie zwischen kardial und nicht-kardial bedingten Symptomen differenziert [71]. Dies führt bei Frauen mit persistierendem Brustschmerz durch wiederholte Arztbesuche und stationäre Aufenthalte zu einer Einschränkung ihrer Lebensqualität und einer Ressourcenbelastung des Gesundheitssystems [72, 73]. Die WISE-Studie zeigte für Patientinnen mit blanden oder minimal stenosierten Koronarien ein 9,4%iges absolutes 4-Jahres-Risiko, zu versterben oder einen Herzinfarkt zu erleiden [74]. Diese Ergebnisse lassen eine Erkrankung der kleinen Gefäße als Ursache der Myokardischämie in diesen Fällen vermuten.

Ergometrie

Das Belastungs-EKG ist die einfachste Untersuchung bei Verdacht auf Koronarischämie. Sensitivität und Spezifität der Ergometrie beträgt für Frauen 60–70 % und ist dadurch im Vergleich zu Männern (80 %) deutlich erniedrigt [75–77]. Für Frauen ist die Anwendung auf Patientinnen ohne pathologische ST-Streckenveränderungen im Ruhe-EKG und der Fähigkeit zur ergometrischen Ausbelastung limitiert. Diese Voraussetzung erfüllt jedoch nur ein geringer Anteil der Patientinnen [71]. Bei Frauen bestehen häufiger Komorbiditäten und weitere funktionelle Einschränkungen, welche sie daran hindern, maximale Leistungen bis zur Ausbelastung zu erzielen [78]. Frauen sind bei der Ergometrie häufig nicht in der Lage, mehr als 5 metabolische Äquivalente (MET) zu leisten, was aufgrund von unzureichender Belastung zu eingeschränkter Beurteilbarkeit führt [78]. Submaximale Belastung führt in vielen Fällen nicht zu belastungsinduzierter Koronarischämie und dadurch auch nicht zur Diagnose der KHK. Dadurch kommt es in weiterer Folge zu verzögerter Diagnosestellung und verstärkter Unsicherheit und Angst aufseite der Patientin [72]. Bestehen bereits in Ruhe pathologische ST-Streckenveränderungen, ist die Aussagekraft von belastungsinduzierten ST-Veränderungen bei Männern und Frauen herabgesetzt. Diese PatientInnen sollten einer Myokardszintigraphie unterzogen werden [79]. Weitere beeinflussende Faktoren bei Frauen sind eine niedrigere QRS-Voltage und der Einfluss von Geschlechtshormonen, welche bei prämenopausalen Frauen zu einem Digoxin-ähnlichen Effekt und dadurch, je nach Status des Ovulationszyklus, zu falsch positiven Ergebnissen führen kann [80–83]. Hormonersatztherapie führt durch ihre vasodilatatorischen Eigenschaften zu vermehrt falsch negativen Ergebnissen [82]. Frauen verfügen – im Ver-

gleich zu gleichaltrigen Männern – über eine geringere funktionelle Leistungsfähigkeit, führen seltener körperliche Betätigungen aus und verspüren während der Menopause einen stärkeren Abfall ihrer Leistungsfähigkeit [22]. Frauen, die weniger als 5 METs erreichen, bzw. einen verzögerten Abfall der Herzfrequenz in der Nachbelastung aufweisen, sind mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko behaftet [78, 79, 84].

Stressechokardiographie

Der Nachweis von systolischen Wandbewegungsstörungen, als Folge einer belastungsinduzierten Myokardischämie mittels Echokardiographie bei ergometrischer oder pharmakologischer Belastung, zeigt eine hohe diagnostische Spezifität, da diese erst spät im Verlauf der KHK eintreten [41, 79]. Vorteile der Echokardiographie sind geringe Kosten, fehlende Strahlenbelastung für die PatientInnen und die Möglichkeit, sowohl Herzstrukturen als auch Ventrikelfunktion darzustellen. Übergewicht und Lungenfunktionsstörungen können das Schallfenster einschränken und die Leistungsfähigkeit herabsetzen. Durch die Verwendung von intravenösem Kontrastmittel kann die Qualität verbessert werden [1]. Die Belastungsechokardiographie hat eine hohe diagnostische Genauigkeit für die Erkennung der KHK bei Frauen (Sensitivität: 84 %; Spezifität: 76 %) [1] und es können gute prognostische Einschätzungen getroffen werden [85, 86]. Bestehen Wandbewegungsstörungen bereits in Ruhe, so ist die Beurteilbarkeit der Stressechokardiographie eingeschränkt.

Nuklearmedizinische Diagnostik-Myokardperfusionsszintigraphie und Single-Photonen-Emissionscomputertomographie

Myokardiale Perfusionsverminderungen treten in der Ischämiekaskade der KHK vor EKG-Veränderungen und Wandbewegungsstörungen des Herzens auf [87]. Daher ist die Sensitivität der nuklearmedizinischen Diagnostik hoch (Sensitivität: 87 %; Spezifität: 64 %) [88]. Durch pharmakologische Belastungsinduktion mittels Adenosin oder Dipyridamol kann auch bei Frauen mit niedriger Leistungsfähigkeit die Genauigkeit verbessert werden. Die mit hoch energetischen Tc-99m-Radioisotopen markierten Perfusionsmarker Sestamibi oder Tetrofosmin werden empfohlen, da dadurch Weichteilartefakte reduziert und die Spezifität erhöht werden kann [87, 89]. Die Myokardszintigraphie (MPS) und Single-Photonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) bietet durch diese neuen technischen Errungenschaften für die Diagnose der KHK bei Frauen dieselbe Sicherheit wie für Männer [89]. Patientinnen, welche mittels nuklearmedizinischer Diagnostik oder Belastungsechokardiographie als Hochrisikopatientinnen eingestuft werden, haben ein 9-fach erhöhtes Risiko, ein ACS zu erleiden [90]. Eine globale myokardiale Durchblutungsstörung durch mikrovaskuläre oder endotheliale Dysfunktion wird durch SPECT nicht erkannt, da diese nur regionale Perfusionsdefekte detektieren kann.

Magnetresonanztomographie

Die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (MRT) bietet entscheidende Vorteile beim Nachweis subendokardialer Ischämie und ermöglicht die genauere Beurteilung des linken Ventrikels [91–96]. Die MRT-Spektroskopie ermöglicht die Analyse des Myokardstoffwechsels ohne die Verwendung radioaktiver Stoffe [96]. Speziell bei Frauen liegen die Vorteile der MRT-Spektroskopie in der guten Beurteilbarkeit von Weichteilgeweben, der Dreidimensionalität und der Fähigkeit zur absoluten Quantifizierung des Blutflusses [91–95]. Durch die bessere räumliche Auflösung grenzt das MR subendokardiale von epikardialen Durchblutungsstörungen ab und ist daher besonders bei Patientinnen mit fehlender obstruktiver Koronarstenose von Bedeutung [92]. Dieser Effekt kann durch Adenosingabe weiter verstärkt werden.

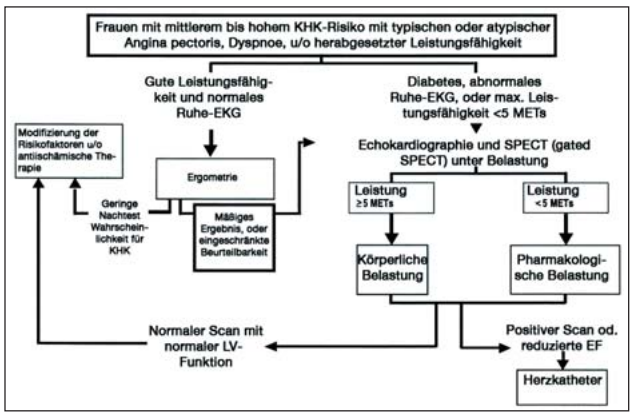

Abbildung 4: Work-up-Algorithmus für nicht-invasive KHK-Diagnostik bei Frauen. Nachdruck mit Genehmigung aus [87]. KHK – Koronare Herzkrankheit; EKG – Elektrokardiogramm; MET – Metabolisches Äquivalent; LV – linker Ventrikel; EF – Auswurffraktion.

Mittels ^{31}P-MR-Spektroskopie kann die myokardiale Stoffwechsellage bei Ischämie durch die Darstellung von Veränderungen im Haushalt der hochenergetischen Phosphate (z. B. ATP) direkt beurteilt werden [96].

Ein Drittel der Patientinnen ohne wirksame Stenose bei der Angiographie weist bei der Ergometrie, bei der Szintigraphie, der Radionuklid-Angiokardiographie, der Echokardiographie oder beim PET-Scan Zeichen einer myokardialen Ischämie auf [4, 97, 98]. In diesen Fällen könnte eine mikrovaskuläre Dysfunktion der pathophysiologische Hintergrund sein.

Abbildung 4 zeigt einen aktuellen Work-up-Algorithmus der „American Society of Nuclear Cardiology“ (ASNC) zur nicht-invasiven KHK-Diagnostik bei Frauen.

Risikostratifizierung

Bei Frauen werden wirksame Koronarstenosen seltener nachgewiesen als bei Männern, wodurch sie häufiger als „mit geringerem Risiko behaftet“ gehandhabt werden. Der adäquaten Beurteilung des Risikos und der Prognose bei Frauen mit KHK kommt daher im Vergleich zur Suche nach der für die Koronarischämie verantwortlichen Läsion vermehrt Bedeutung zu [38]. Um dies zu bewerkstelligen, müssen zu den konventionellen Untersuchungen weitere, wie etwa die Beurteilung der Ventrikel, der regionalen Wandbewegungsstörungen und Perfusion sowie der metabolischen und energetischen Verhältnisse, der Gefäßwandschäden und Entzündungsmarker [49–51, 99], hinzugefügt werden. Bei asymptomatischen Patientinnen gelingt eine adäquate Risikoeinschätzung

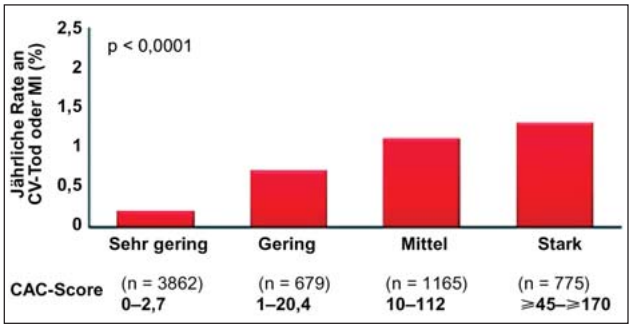

Abbildung 5: Prognostischer Wert der koronaren Kalzifizierungsrate. Mod. nach [12, 100]. CAC – Koronararterielle Kalzifizierung; CV – Kardiovaskulär; MI – Myokardinfarkt

auch mithilfe der Messung der koronaren Kalzifizierung mittels CT (Abb. 5) [12, 100].

Die „American Heart Association" empfiehlt in ihren neuen Richtlinien eine neue Risikostratifizierung, in der Frauen als Hochrisiko-, Risiko- und Patientinnen ohne Risiko eingestuft werden [14] (Tab. 2). Diese Einteilung trägt dem hohen Lebenszeitrisiko für Frauen, an KHK zu erkranken (fast 50 %), Rechnung. Der weit verbreitete 10-Jahres-Framingham-Risk-Score sollte nicht mehr alleine zur Risikostratifizierung herbeigezogen werden, da er aufgrund der relativ kurzen Prognosezeit von 10 Jahren und dem Nicht-Miteinbeziehen der Familienanamnese zu einer Unterschätzung des Risikos bei Frauen und jungen Männern führt [12].

Richtlinien der American Heart Association [14]

Lebensstiländerung

- Einstellen des Nikotinabusus und Vermeidung von Passivrauchen (Klasse I, Level B)
- Tägliche moderate körperliche Betätigung von etwa 30 Minuten (Klasse I, Level C)
- Ernährungsumstellung (Klasse I, Level B)
- Gewichtsreduktion: BMI: 18,5–24,9 kg/m^2 (Klasse I, Level B)
- Depression: Therapieeinleitung wenn indiziert (Klasse IIa, Level B)
- Omega-3-Fettsäuren eventuell als Nahrungsergänzung (850–1000 mg Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure) bei Frauen mit bekannter KHK und höhere Dosen (2–4 g) bei Hypertriglyzerinämie (Klasse IIb, Level B)

Risikoreduktion

- Blutdruckeinstellung auf einen Wert < 120/80 mmHg durch Lebensstiländerung (Klasse I, Level B)
- Antihypertensive Pharmakotherapie bei Blutdruckwerten > 140/90 mmHg bzw. > 130/80 mmHg bei chronischem Nierenleiden oder Diabetes (Klasse I, Level A)
- Lipidsenkung: bei gesunden Frauen mittels Lebensstiländerung, bei bekannter KHK oder anderen Risikofaktoren durch Pharmakotherapie auf optimale Werte: LDL-C < 100 mg/dl, HDL-C > 50 mg/dl, Triglyzeride < 150 mg/dl (Klasse I, Level B)
- Diabetes mellitus: HbA_{1C}-Einstellung auf Werte < 7 %

Tabelle 2: Risikostratifizierung [12]

Risiko	Kriterien
Hohes Risiko	• Bekannte KHK • PAVK, cAVK • AAA • Nierenversagen • DM • 10-Jahres-Framingham Risk Score > 20 % • Hochrisikoeinstufung in anderer Risikostratifizierung
Risiko	• Mehr als 1 Hauptrisikofaktor für KHK – Nikotinabusus – Schlechte Ernährung – Bewegungsarmut – Adipositas – Positive Familienanamnese – Hypertension – Dyslipidämie • Evidenz für subklinische Gefäßerkrankungen (z. B. koronare Kalzifikation) • Metabolisches Syndrom • Ergometrie: – Eingeschränkte Leistungsfähigkeit – Träger Herzfrequenzabfall in der Nachbelastungsphase
Kein Risiko	• Framingham Risk Score < 10 % • Healthy Lifestyle • Keine Risikofaktoren

KHK: Koronare Herzkrankheit; PAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; cAVK: zerebrale arterielle Verschlusskrankheit; AAA: abdominelles Aortenaneurysma; DM: Diabetes mellitus.

Präventive Pharmakotherapie

- Acetylsalicylsäure bei Hochrisikopatientinnen, bei Unverträglichkeit Clopidogrel (Klasse I, Level A)
- Acetylsalicylsäure bei Frauen unter 65 Jahren, insofern die Vorteile der Blutdruckreduktion, ischämischen Schlaganfall- und Herzinfarktprävention das Risiko der GI-Blutung und des hämorrhagischen Schlaganfalls überwiegen (Klasse IIb, Level B)
- Betablocker sollte bei allen Frauen bei Status Post-Myokardinfakt (MI), ACS und linksventrikulärer Dysfunktion eingesetzt werden, soweit keine Kontraindikationen bestehen (Klasse I, Level A).
- ACE-Inhibitoren bei Frauen nach MI, bei Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus oder einer LVEF unter 40 % (Klasse I, Level A). Bei ACE-Hemmer-Intoleranz sollten Angiotensin-Rezeptorblocker zum Einsatz kommen (Level I, Klasse B).
- Aldosteronblocker bei Frauen mit Status Post-MI, ohne Niereninsuffizienz oder Hyperkaliämie zusätzlich zu ACE-Inhibitoren und Betablockern, wenn diese an symptomatischer Herzinsuffizienz mit einer LVEF unter 40 % leiden (Klasse I, Level B).

Abstand sollte von Hormontherapie bzw. Hormonrezeptormodulatoren zur KHK-Prävention während der Menopause genommen werden, da diese als unwirksam bzw. sogar eventuell gesundheitsschädlich angesehen werden [101, 102]. Auch Antioxidantien, wie Vitamin E, Vitamin C und Betakarotin, oder Folsäure mit und ohne Vitamin-B6- und -B12-Ergänzung, sollten nicht zur Primär- oder Sekundärpräven-

tion kardiovaskulärer Erkrankungen eingesetzt werden [102–105].

Durch konsequente Prävention und vor allem engagiertes Anhalten der PatientInnen zur Lebensstiländerung kann die KHK-assoziierte Morbidität und Mortalität drastisch gesenkt werden, wodurch sie besondere Beachtung verdient.

Geschlechtsspezifische Unterschiede in Prognose, Therapie und Outcome

Die Entwicklung der weiblichen KHK ist, im Vergleich zur KHK bei Männern, zeitlich verzögert, wodurch sich die höhere Lebenserwartung bei Frauen erklären lässt [12]. Obwohl ein Herzinfarkt bei Frauen generell auf ein kleineres Areal beschränkt ist und eine geringere koronare Stenosierungsrate aufweist, ist er mit mehr Komorbiditäten und einer höheren Sterblichkeit assoziiert. Adjustiert man statistisch auf Alter und Komorbiditäten, so entfällt das Geschlecht als negativer Prädiktor für das Outcome von PatientInnen mit ACS, welche mittels perkutaner Koronarintervention (PCI) behandelt werden [106]. Ältere Frauen mit ACS haben ein besseres Langzeitüberleben als Männer, wodurch sich auch die besseren Überlebensraten in der Gesamtbevölkerung erklären [107]. Die kleineren Koronargefäße bei Frauen tragen zu schlechteren Ergebnissen durch Revaskularisationstechniken bei, welche insgesamt jedoch zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose, der Symptome und der Lebensqualität führen [108]. Etablierte Therapieformen für KHK und MI, wie Aspirin, Betablocker, Fibrinolytika, ACE-Hemmer und PCI, erzielen für Frauen ähnliche Ergebnisse wie für Männer und sollten daher auch im selben Maße eingesetzt werden [107]. Frauen weisen nach PCI eine höhere Rate an vaskulären Komplikationen auf, diese sind jedoch seit der Etablierung moderner Schleusen-Verschlusssysteme deutlich zurückgegangen [109].

Rehabilitationsprogrammen kommt bei Frauen nach einem koronaren Ereignis ein besonderer Stellenwert zu, da sie zu einer signifikanten Risikoreduktion, verbesserter Leistungsfähigkeit und besserer Lebensqualität führen [107].

Im Vergleich zu Männern präsentieren sich Frauen mit instabiler Angina pectoris häufiger ohne wirksame Koronarstenose und ohne eindeutige EKG-Veränderungen, was zu einem weniger aggressiven Therapieregime bezüglich Revaskularisation führt. Wird ein aggressives Therapieregime mit Revaskularisation eingeleitet, haben Frauen trotz weniger ausgeprägter obstruktiver KHK, besser erhaltener linksventrikulärer Funktion und insgesamt weniger atherosklerotisch veränderter Koronargefäße vergleichbare Langzeitüberlebensraten wie Männer [110]. Die Mortalität nach einer Bypassoperation ist bei Frauen höher, was nur zum Teil durch die höhere Prävalenz von Komorbiditäten erklärt werden kann [12, 111]. Langzeitüberlebensraten nach geschlechtsneutraler aggressiver PTCA (Perkutane Transluminale Koronarangioplastie) oder Bypassoperation sind für beide Geschlechter vergleichbar [111–114]. Frauen verspüren durch Revaskularisationsstrategien jedoch eine geringere Verbesserung ihrer Symptome und eine geringere Steigerung ihrer Leistungsfähigkeit [115, 116].

Zusammenfassung

Frauen mit KHK haben ein größeres Spektrum an Symptomen, wodurch eine erweiterte Diagnostik zur genaueren Risikoeinschätzung vonnöten ist. Es wird vermutet, dass Frauen auf das gleiche Risikoprofil pathophysiologisch anders als Männer reagieren. Persistierende Symptome bei unauffälligem Ergebnis der Koronarangiographie stellen bei Frauen ein entscheidendes gesundheitliches Problem dar. Es wird vermutet, dass die Symptome auf subendokardiale Ischämie aufgrund von mikrovaskulärer endothelialer Dysfunktion zurückzuführen sind. Postmenopausaler Östrogenmangel und Störungen des Ovulationszyklus prämenopausal könnten ursächlich an der Entstehung der weiblichen KHK beteiligt sein. Wichtige Fragen auf diesem Gebiet betreffen die genaue Rolle der Geschlechtshormone, der Entzündungsmarker, des oxidativen Stresses und der Interaktion verschiedener Risikofaktoren. Unter der Vielzahl an nicht-invasiven Untersuchungen für Patientinnen mit vermuteter KHK sollte bei Frauen mit geringer Vortestwahrscheinlichkeit mit einem Belastungs-EKG oder einer Echokardiographie begonnen werden. Risikopatientinnen sollten einer Stress-Perfusionsuntersuchung (SPECT oder PET) unterzogen werden. Unser Verständnis der weiblichen KHK basiert immer noch stark auf Vermutungen. Weitere Grundlagen- und klinische Forschung in diesem Bereich wird zukünftig mehr Licht in das Verständnis dieser komplexen Erkrankung bringen und dadurch zu einer verbesserten Prävention und Behandlung von Patientinnen mit KHK beitragen.

Literatur:

1. 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 (3 Suppl): S4–S20.

2. DeStefano F, Merritt RK, Anda RF, Casper ML, Eaker ED. Trends in nonfatal coronary heart disease in the United States, 1980 through 1989. Arch Intern Med 1993; 153: 2489–94.

3. Tobin JN, Wassertheil-Smoller S, Wexler JP, Steingart RM, Budner N, Lense L, Wachspress J. Sex bias in considering coronary bypass surgery. Ann Intern Med 1987; 107: 19–25.

4. Shaw LJ, Miller DD, Romeis JC, Kargl D, Younis LT, Chaitman BR. Gender differences in the noninvasive evaluation and management of patients with suspected coronary artery disease. Ann Intern Med 1994; 120: 559–66.

5. Krumholz HM, Douglas PS, Lauer MS, Pasternak RC. Selection of patients for coronary angiography and coronary revascularization early after myocardial infarction: is there evidence for a gender bias? Ann Intern Med 1992; 116: 785–90.

6. Tofler GH, Stone PH, Muller JE, Willich SN, Davis VG, Poole WK, Strauss HW, Willerson JT, Jaffe AS, Robertson T, et al. Effects of gender and race on prognosis after myocardial infarction: adverse prognosis for women, particularly black women. J Am Coll Cardiol 1987; 9: 473–82.

7. Greenland P, Reicher-Reiss H, Goldbourt U, Behar S. In-hospital and 1-year mortality in 1,524 women after myocardial infarction. Comparison with 4,315 men. Circulation 1991; 83: 484–91.

8. Association AH. Heart disease and stroke statistics: 2004 Update. 2004.

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. N Engl J Med 1999; 341: 217–25.

10. Nabel EG, Selker HP, Califf RM, Canto JG, Cao JJ, Desvigne-Nikkens P, Goldberg RJ, Finnegan JR Jr, Vaccarino V, Virmani R; National Heart, Lung and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation. Women's Ischemic Syndrome Evaluation: current status and future research directions: report of the National Heart, Lung and Blood Institute workshop: October 2–4, 2002: Section 3: diagnosis and treatment of acute cardiac ischemia: gender issues. Circulation 2004; 109: e50–e52.

11. Merz CN, Kelsey SF, Pepine CJ, Reichek N, Reis SE, Rogers WJ, Sharaf BL, Sopko G. The Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study: protocol design, methodology and feasibility report. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 1453–61.

12. Wenger NK, Shaw LJ, Vaccarino V. Coronary heart disease in women: update 2008. Clin Pharmacol Ther 2008; 83: 37–51.

13. Statistik Austria. Spitalsentlassungen 2005 in Akutkrankenanstalten nach Hauptdiagnosen, Alter, Geschlecht und Aufenthaltsdauer – Österreich. 2005.

14. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, Ganiats TG, Gomes AS, Gornik HL, Gracia C, Gulati M, Haan CK, Judelson DR, Keenan N, Kelepouris E, Michos

ED, Newby LK, Oparil S, Ouyang P, Oz MC, Petitti D, Pinn VW, Redberg RF, Scott R, Sherif K, Smith SC Jr, Sopko G, Steinhorn RH, Stone NJ, Taubert KA, Todd BA, Urbina E, Wenger NK; Expert Panel/Writing Group; American Heart Association; American Academy of Family Physicians; American College of Obstetricians and Gynecologists; American College of Cardiology Foundation; Society of Thoracic Surgeons; American Medical Women's Association; Centers for Disease Control and Prevention; Office of Research on Women's Health; Association of Black Cardiologists; American College of Physicians; World Heart Federation; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Nurse Practitioners. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. Circulation 2007; 115: 1481–501.

15. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. Am Heart J 1986; 111: 383–90.

16. Smith SC Jr, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Cerqueira MD, Dracup K, Fuster V, Gotto A, Grundy SM, Miller NH, Jacobs A, Jones D, Krauss RM, Mosca L, Ockene I, Pasternak RC, Pearson T, Pfeffer MA, Starke RD, Taubert KA. AHA/ACC Guidelines for Preventing Heart Attack and Death in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: 2001 update. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 1581–3.

17. Douglas PS, Ginsburg GS. The evaluation of chest pain in women. N Engl J Med 1996; 334: 1311–5.

18. Bell DM, Nappi J. Myocardial infarction in women: a critical appraisal of gender differences in outcomes. Pharmacotherapy 2000; 20: 1034-44.

19. Swahn E. The care of patients with ischaemic heart disease from a gender perspective. Eur Heart J 1998; 19: 1758–65.

20. Mak KH, Ma S, Heng D, Tan CE, Tai ES, Topol EJ, Chew SK. Impact of sex, metabolic syndrome, and diabetes mellitus on cardiovascular events. Am J Cardiol 2007; 100: 227–33.

21. Vaccarino V, Krumholz HM, Yarzebski J, Gore JM, Goldberg RJ. Sex differences in 2-year mortality after hospital discharge for myocardial infarction. Ann Intern Med 2001; 134: 173–81.

22. Poehlman ET. Menopause, energy expenditure, and body composition. Acta Obstet Gynecol Scand 2005; 84: 1131.

23. Lamon-Fava S, Wilson PW, Schaefer EJ. Impact of body mass index on coronary heart disease risk factors in men and women. The Framingham Offspring Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996; 16: 1509–15.

24. Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, Rosner BA, Speizer FE, Manson JE. Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. The Nurses' Health Study. Am J Epidemiol 1997; 145: 614–9.

25. Folsom AR, Prineas RJ, Kaye SA, Munger RG. Incidence of hypertension and stroke in relation to body fat distribution and other risk factors in older women. Stroke 1990; 21: 701–6.

26. Wessel TR, Arant CB, Olson MB, Johnson BD, Reis SE, Sharaf BL, Shaw LJ, Handberg E, Sopko G, Kelsey SF, Pepine CJ, Merz NB. Relationship of physical fitness vs body mass index with coronary artery disease and cardiovascular events in women. JAMA 2004; 292: 1179–7.

27. Yogi A, Callera GE, Montezano AC, Aranha AB, Tostes RC, Schiffrin EL, Touyz RM. Endothelin-1, but not Ang II, activates MAP kinases through c-Src independent Ras-Raf dependent pathways in vascular smooth muscle cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007; 27: 1960–7.

28. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2000. JAMA 2002; 288: 1723–7.

29. Ledru F, Ducimetiere P, Battaglia S, Courbon D, Beverelli F, Guize L, Guermonprez JL, Diébold B. New diagnostic criteria for diabetes and coronary artery disease: insights from an angiographic study. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1543–50.

30. Legato MJ. Dyslipidemia, gender, and the role of high-density lipoprotein cholesterol: implications for therapy. Am J Cardiol 2000; 86 (12A): 15L–18L.

31. Kip KE, Marroquin OC, Kelley DE, Johnson BD, Kelsey SF, Shaw LJ, Rogers WJ, Reis SE. Clinical importance of obesity versus the metabolic syndrome in cardiovascular risk in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. Circulation 2004; 109: 706–13.

32. Marroquin OC, Kip KE, Kelley DE, Johnson BD, Shaw LJ, Bairey Merz CN, Sharaf BL, Pepine CJ, Sopko G, Reis SE; Women's Ischemia Syndrome Evaluation Investigators. Metabolic syndrome modifies the cardiovascular risk associated with angiographic coronary artery disease in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation. Circulation 2004; 109: 714–21.

33. Lofgren I, Herron K, Zern T, West K, Patalay M, Shachter NS, Koo SI, Fernandez ML. Waist circumference is a better predictor than body mass index of coronary heart disease risk in overweight premenopausal women. J Nutr 2004; 134: 1071–6.

34. Kinder LS, Carnethon MR, Palaniappan LP, King AC, Fortmann SP. Depression and the metabolic syndrome in young adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Psychosom Med 2004; 66: 316–22.

35. Kaplan JR, Manuck SB, Anthony MS, Clarkson TB. Premenopausal social status and hormone exposure predict postmenopausal atherosclerosis in female monkeys. Obstet Gynecol 2002; 99: 381–8.

36. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Virmani R. Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis. Circulation 2002; 105: 297–303.

37. Bairey Merz CN, Johnson BD, Sharaf BL, Bittner V, Berga SL, Braunstein GD, Hodgson TK, Matthews KA, Pepine CJ, Reis SE, Reichek N, Rogers WJ, Pohost GM, Kelsey SF, Sopko G; WISE Study Group. Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women: a report from the NHLBI-sponsored WISE study. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 413–9.

38. 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; WISE Investigators. 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. J Am Coll Cardiol 2006; 47 (3 Suppl): S21–S29.

39. Lloyd-Jones DM, Wilson PW, Larson MG, Beiser A, Leip EP, D'Agostino RB, Levy D. Framingham risk score and prediction of lifetime risk for coronary heart disease. Am J Cardiol 2004; 94: 20–4.

40. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. The distribution of 10-year risk for coronary heart disease among US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1791–6.

41. Shaw LJ, Lewis JF, Hlatky MA, Hsueh WA, Kelsey SF, Klein R, Manolio TA, Sharrett AR, Tracy RP; National Heart, Lung and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation. Women's Ischemic Syndrome Evaluation: current status and future research directions: report of the National Heart, Lung and Blood Institute workshop: October 2–4, 2002: Section 5: gender-related risk factors for ischemic heart disease. Circulation 2004; 109: e56–e58.

42. Bellasi A, Raggi P. Diagnostic and prognostic value of coronary artery calcium screening. Curr Opin Cardiol 2005; 20: 375–80.

43. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. N Engl J Med 2002; 347: 1557–65.

44. Wong TY, Hubbard LD, Klein R, Marino EK, Kronmal R, Sharrett AR, Siscovick DS, Burke G, Tielsch JM. Retinal microvascular abnormalities and blood pressure in older people: the Cardiovascular Health Study. Br J Ophthalmol 2002; 86: 1007–13.

45. Bressler NM. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease. Arch Ophthalmol 2003; 121: 113–4.

46. Hecht HS, Superko HR. Electron beam tomography and National Cholesterol Education Program guidelines in asymptomatic women. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1506–11.

47. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation 2003; 107: 499–511.

48. Assosication AARD. Autoimmune Disease in Women: The Facts. 2005.

49. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. Gender-based differences in the prognostic value of coronary calcification. J Womens Health (Larchmt) 2004; 13: 273–83.

50. Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, Clegg LX, Klein R, Cooper LS, Sharrett AR, Davis MD, Cai J. Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Ophthalmology 1999; 106: 2269–80.

51. 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, Lung, and Blood Institute. Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). Circulation 2004; 109: 2993–9.

52. Newman AB, Naydeck BL, Sutton-Tyrrell K, Feldman A, Edmundowicz D, Kuller LH. Coronary artery calcification in older adults to age 99: prevalence and risk factors. Circulation 2001; 104: 2679–84.

53. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, Sharrett AR, Shahar E, Nieto FJ, Rosamond WD, Evans G. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Am J Epidemiol 2000; 151: 478–87.

54. Pepine CJ, Kerensky RA, Lambert CR, Smith KM, von Mering GO, Sopko G, Bairey Merz CN. Some thoughts on the vasculopathy of women with ischemic heart disease. J Am Coll Cardiol 2006; 47 (3 Suppl): S30–S35.

55. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, Nour KR, Quyyumi AA. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. Circulation 2002; 106: 653–8.

56. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. Circulation 2000; 101: 1899–906.

57. Fichtlscherer S, Breuer S, Zeiher AM. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the "vulnerable" patient. Circulation 2004; 110: 1926–32.

58. Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM, Watkins MT, Menzoian JO, Vita JA. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. Circulation 2002; 105: 1567–72.

59. Neunteufl T, Heher S, Katzenschlager R, Wölfl G, Kostner K, Maurer G, Weidinger F. Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. Am J Cardiol 2000; 86: 207–10.

60. Di Carli MF, Janisse J, Grunberger G, Ager J. Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1387–93.

61. Modena MG, Bonetti L, Coppi F, Bursi F, Rossi R. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 505–10.

62. Bonetti PO, Barsness GW, Keelan PC, Schnell TI, Pumper GM, Kuvin JT, Schnall RP, Holmes DR, Higano ST, Lerman A. Enhanced external counterpulsation improves endothelial function in patients with symptomatic coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1761–8.

63. Aurigemma GP, Gaasch WH. Clinical practice. Diastolic heart failure. N Engl J Med 2004; 351: 1097–105.

64. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. JAMA 2003; 289: 194–202.

65. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. Am Heart J 2008; 155: 408–17.

66. Wedekind H, Moller K, Scholz KH. [Takotsubo cardiomyopathy. Incidence in patients with acute coronary syndrome]. Herz 2006; 31: 339–46.

67. McSweeney JC, Cody M, O'Sullivan P, Elberson K, Moser DK, Garvin BJ. Women's early warning symptoms of acute myocardial infarction. Circulation 2003; 108: 2619–23.

68. Rosengren A, Wallentin L, A KG, K Gitt A, Behar S, Battler A, Hasdai D. Sex, age, and clinical presentation of acute coronary syndromes. Eur Heart J 2004; 25: 663–70.

69. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. N Engl J Med 1979; 300: 1350–8.

70. 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 CN; WISE Study Group. 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; A933.

71. Miller TD, Roger VL, Hodge DO, Hopfenspirger MR, Bailey KR, Gibbons RJ. Gender

differences and temporal trends in clinical characteristics, stress test results and use of invasive procedures in patients undergoing evaluation for coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 690–7.

72. Olson MB, Kelsey SF, Matthews K, Shaw LJ, Sharaf BL, Pohost GM, Cornell CE, McGorray SP, Vido D, Bairey Merz CN. Symptoms, myocardial ischaemia and quality of life in women: results from the NHLBI-sponsored WISE Study. Eur Heart J 2003; 24: 1506–14.

73. Merz NB, Johnson BD, Kelsey PSF, Reis SE, Lewis JF, Reichek N, Rogers WJ, Pepine CF, Shaw LJ; Wise Study Group. Women's Ischemia Syndrome Evaluation. Diagnostic, prognostic, and cost assessment of coronary artery disease in women. Am J Manag Care 2001;7: 959–65.

74. Lerman A. Women and Cardiovascular Heart Disease: Clinical Implications From the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. Are we smarter? J Am Coll Cardiol 2006; 47: 59–62.

75. Hlatky MA, Pryor DB, Harrell FE Jr, Califf RM, Mark DB, Rosati RA. Factors affecting sensitivity and specificity of exercise electrocardiography. Multivariable analysis. Am J Med 1984; 77: 64–71.

76. Kwok Y, Kim C, Grady D, Segal M, Redberg R. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. Am J Cardiol 1999; 83: 660–6.

77. Alexander KP, Shaw LJ, Shaw LK, Delong ER, Mark DB, Peterson ED. Value of exercise treadmill testing in women. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 1657–64.

78. Shaw LJ, Olson MB, Kip K, Kelsey SF, Johnson BD, Mark DB, Reis SE, Mankad S, Rogers WJ, Pohost GM, Arant CB, Wessel TR, Chaitman BR, Sopko G, Handberg E, Pepine CJ, Bairey Merz CN. The value of estimated functional capacity in estimating outcome: results from the NHBLI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. J Am Coll Cardiol 2006; 47 (3 Suppl): S36–S43.

79. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, Mark DB, McCallister BD, Mooss AN, O'Reilly MG, Winters WL Jr, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC Jr; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). Circulation 2002; 106: 1883–92.

80. Webb CM, Rosano GM, Collins P. Oestrogen improves exercise-induced myocardial ischaemia in women. Lancet 1998; 351: 1556–7.

81. Lloyd GW, Patel NR, McGing E, Cooper AF, Brennand-Roper D, Jackson G. Does angina vary with the menstrual cycle in women with premenopausal coronary artery disease? Heart 2000; 84: 189–92.

82. Waters DD, Gordon D, Rossouw JE, Cannon RO 3rd, Collins P, Herrington DM, Hsia J, Langer R, Mosca L, Ouyang P, Sopko G, Stefanick ML; National Heart, Lung and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation. Women's Ischemic Syndrome Evaluation: current status and future research directions: report of the National Heart, Lung and Blood Institute workshop: October 2–4, 2002: Section 4: lessons from hormone replacement trials. Circulation 2004; 109: e53–e55.

83. Morise AP, Haddad WJ. Validation of estrogen status as an independent predictor of coronary artery disease presence and extent in women. J Cardiovasc Risk 1996; 3: 507–11.

84. Shetler K, Marcus R, Froelicher VF, Vora S, Kalisetti D, Prakash M, Do D, Myers J. Heart rate recovery: validation and methodologic issues. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 1980–7.

85. Arruda-Olson AM, Juracan EM, Mahoney DW, McCully RB, Roger VL, Pellikka PA. Prognostic value of exercise echocardiography in 5,798 patients: is there a gender difference? J Am Coll Cardiol 2002; 39: 625–31.

86. Shaw LJ, Vasey C, Sawada S, Rimmerman C, Marwick TH. Impact of gender on risk stratification by exercise and dobutamine stress echocardiography: long-term mortality in 4234 women and 6898 men. Eur Heart J 2005; 26: 447–56.

87. Mieres JH, Shaw LJ, Hendel RC, Miller DD, Bonow RO, Berman DS, Heller GV, Mieres JH, Bairey-Merz CN, Berman DS, Bonow RO, Cacciabaudo JM, Heller GV, Hendel RC, Kiess MC, Miller DD, Polk DM, Shaw LJ, Smanio PE, Walsh MN; Writing Group on Perfusion Imaging in Women. American Society of Nuclear Cardiology consensus statement: Task Force on Women and Coronary Artery Disease – the role of myocardial perfusion imaging in the clinical evaluation of coronary artery disease in women [correction]. J Nucl Cardiol 2003; 10: 95–101.

88. Grady D, Chaput L, Kristof M. Diagnosis and Treatment of Coronary Heart Disease in Women: Systematic Reviews of Evidence on Selected Topics. AHRQ Publication No. 03-E037. 2003.

89. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, O'Gara PT, Carabello BA, Russell RO Jr, Cerqueira MD, St John Sutton MG, DeMaria AN, Udelson JE, Kennedy JW, Verani MS, Williams KA, Antman EM, Smith SC Jr, Alpert JS, Gregoratos G, Anderson JL, Hiratzka LF, Faxon DP, Hunt SA, Fuster V, Jacobs AK, Gibbons RJ, Russell RO; American College of Cardiology; American Heart Association; American Society for Nuclear Cardiology. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging – executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). J Am Coll Cardiol 2003; 42: 1318–33.

90. Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. J Nucl Cardiol 2004; 11: 171–85.

91. Pohost GM, Biederman RW, Doyle M. Cardiovascular magnetic resonance imaging and spectroscopy in the new millennium. Curr Probl Cardiol 2000; 25: 525–620.

92. Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ, Grothues F, Firmin DN, Collins P, Pennell DJ. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. N Engl J Med 2002; 346: 1948–53.

93. Keijer JT, van Rossum AC, van Eenige MJ, Bax JJ, Visser FC, Teule JJ, Visser CA. Magnetic resonance imaging of regional myocardial perfusion in patients with single-vessel coronary artery disease: quantitative comparison with (201)Thallium-SPECT and coronary angiography. J Magn Reson Imaging 2000; 11: 607–15.

94. Nagel E, Lehmkuhl HB, Bocksch W, Klein C, Vogel U, Frantz E, Ellmer A, Dreysse S, Fleck E. Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography. Circulation 1999; 99: 763–70.

95. Kim WY, Danias PG, Stuber M, Flamm SD, Plein S, Nagel E, Langerak SE, Weber OM, Pedersen EM, Schmidt M, Botnar RM, Manning WJ. Coronary magnetic resonance angiography for the detection of coronary stenoses. N Engl J Med 2001; 345: 1863–9.

96. Johnson BD, Merz CN, Braunstein GD, Berga SL, Bittner V, Hodgson TK, Gierach GL, Reis SE, Vido DA, Sharaf BL, Smith KM, Sopko G, Kelsey SF. Determination of menopausal status in women: the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. J Womens Health (Larchmt) 2004; 13: 872–87.

97. Berger BC, Abramowitz R, Park CH, Desai AG, Madsen MT, Chung EK, Brest AN. Abnormal thallium-201 scans in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries. Am J Cardiol 1983; 52: 365–70.

98. Shaw LJ, Heller GV, Travin MI, Lauer M, Marwick T, Hachamovitch R, Berman DS, Miller DD. Cost analysis of diagnostic testing for coronary artery disease in women with stable chest pain. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Study Group. J Nucl Cardiol 1999; 6: 559–69.

99. Zebrack JS, Anderson JL, Beddhu S, Horne BD, Bair TL, Cheung A, Muhlestein JB; Intermountain Heart Collaborative Study Group. Do associations with C-reactive protein and extent of coronary artery disease account for the increased cardiovascular risk of renal insufficiency? J Am Coll Cardiol 2003; 42: 57–63.

100. Bellasi A, Lacey C, Taylor AJ, Raggi P, Wilson PW, Budoff MJ, Vaccarino V, Shaw LJ. Comparison of prognostic usefulness of coronary artery calcium in men versus women (results from a meta- and pooled analysis estimating all-cause mortality and coronary heart disease death or myocardial infarction). Am J Cardiol 2007; 100: 409–14.

101. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E, Wenger N; HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). JAMA 2002; 288: 49–57.

102. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 321–33.

103. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, Pogue J, Micks M, McQueen MJ, Probstfield J, Fodor G, Held C, Genest J Jr; Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. N Engl J Med 2006; 354: 1567–77.

104. Lee IM, Cook NR, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. JAMA 2005; 94: 56–65.

105. Bonaa KH, Njolstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, Wang H, Nordrehaug JE, Arnesen E, Rasmussen K; NORVIT Trial Investigators. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. N Engl J Med 2006; 354: 1578–88.

106. Chacko M, Lincoff AM, Wolski KE, Cohen DJ, Bittl JA, Lansky AJ, Tsuchiya Y, Betriu A, Yen MH, Chew DP, Cho L, Topol EJ. Ischemic and bleeding outcomes in women treated with bivalirudin during percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis of the Randomized Evaluation in PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events (REPLACE)-2 trial. Am Heart J 2006; 51: e1031–e1037.

107. Chang WC, Kaul P, Westerhout CM, Graham MM, Fu Y, Chowdhury T, Armstrong PW. Impact of sex on long-term mortality from acute myocardial infarction vs unstable angina. Arch Intern Med 2003; 163: 2476–84.

108. Schampaert E, Cohen EA, Schlüter M, Reeves F, Traboulsi M, Title LM, Kuntz RE, Popma JJ; C-SIRIUS Investigators. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1110–5.

109. Applegate RJ, Sacrinty MT, Kutcher MA, Baki TT, Gandhi SK, Kahl FR, Santos RM, Little WC. Vascular complications in women after catheterization and percutaneous coronary intervention 1998–2005. J Invasive Cardiol 2007; 19: 369–74.

110. Lagerqvist B, Safstrom K, Stahle E, Wallentin L, Swahn E; FRISC II Study Group Investigators. Is early invasive treatment of unstable coronary artery disease equally effective for both women and men? FRISC II Study Group Investigators. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 41–8.

111. Hartz RS, Rao AV, Plomondon ME, Grover FL, Shroyer AL. Effects of race, with or without gender, on operative mortality after coronary artery bypass grafting: a study using The Society of Thoracic Surgeons National Database. Ann Thorac Surg 2001; 71: 512–20.

112. Jacobs AK, Kelsey SF, Brooks MM, Faxon DP, Chaitman BR, Bittner V, Mock MB, Weiner BH, Dean L, Winston C, Drew L, Sopko G. Better outcome for women compared with men undergoing coronary revascularization: a report from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). Circulation 1998; 98: 1279–85.

113. Jacobs AK, Johnston JM, Haviland A, Brooks MM, Kelsey SF, Holmes DR Jr, Faxon DP, Williams DO, Detre KM. Improved outcomes for women undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic registry. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 1608–14.

114. Ferguson TB, Jr., Hammill BG, Peterson ED, DeLong ER, Grover FL; STS National Database Committee. A decade of change – risk profiles and outcomes for isolated coronary artery bypass grafting procedures, 1990–1999: a report from the STS National Database Committee and the Duke Clinical Research Institute. Society of Thoracic Surgeons. Ann Thorac Surg 2002; 73: 480–89.

115. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, King K, Limacher M, Oparil S, Pasternak R, Pearson TA, Redberg RF, Smith SC Jr, Winston M, Zinberg S. AHA/ACC scientific statement: consensus panel statement. Guide to preventive cardiology for women. American Heart Association/American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 1751–5.

116. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobos N, Fabunmi RP, Grady D, Haan CK, Hayes SN, Judelson DR, Keenan NL, McBride P, Oparil S, Ouyang P, Oz MC, Mendelsohn ME, Pasternak RC, Pinn VW, Robertson RM, Schenck-Gustafsson K, Sila CA, Smith SC Jr, Sopko G, Taylor AL, Walsh BW, Wenger NK, Williams CL; American Heart Association. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. Circulation 2004; 109: 672–93.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☑ Medizintechnik-Produkte

Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik

Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH

Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH

InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**