Intensivmedizin
und Notfallmedizin

Intensivmed 23:52–63 (1986)

# Übersicht

## Die stumme Myokardischämie: Dimensionierung eines Problems

S. Silber und A. Vogler

Medizinische Klinik Innenstadt der Universität München (Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn)

*Zusammenfassung:* Die Angina pectoris, das Leitsymptom der Myokardischämie, stellt ein unzuverlässiges Warnsystem dar, da auch schwere Myokardischämien asymptomatisch bleiben können. Diese stummen Episoden – definiert als objektiv nachgewiesene schmerzlose Ischämien bei angiographisch dokumentierter koronarer Herzerkrankung – sind etwa 3×häufiger als symptomatische. Charakteristischerweise treten sie bevorzugt bei Tätigkeiten geringer körperlicher Aktivität auf, wie z.B. Sitzen, Essen, Rauchen oder auch bei geistiger Anspannung. Nächtliche stumme Ischämien sind eher selten. Die Häufigkeit der stummen Ischämie wird bei völlig asymptomatischen Männern mittleren Alters mit ca. 3%, nach Myokardinfarkt mit 20% und bei Angina pectoris-Patienten mit durchschnittlich 50% angegeben. Die Erfassung stummer ischämischer Episoden ist unter Alltagsbedingungen nur mit Hilfe eines Langzeit-EKG's mit ST-Strecken-Evaluierung möglich, wobei an die technischen Voraussetzungen hohe Anforderungen gestellt werden müssen. In der medikamentösen Therapie der stummen Ischämie haben Nitrate, Beta-Blocker und Calcium-Antagonisten ihre Wirksamkeit erwiesen. Die prognostische Bedeutung der stummen Myokardischämie ist aus den bislang vorliegenden Daten nicht ersichtlich.

*Summary:* As even severe myocardial ischemia may remain asymptomatic, anginal pain, the most common symptom of myocardial ischemia, must be regarded as a defective warning system. These silent episodes – defined as objectively proven painless ischemia in patients with angiographically documented coronary artery disease – occur approximately 3 times as frequently as symptomatic attacks. They are mainly associated with low level physical activities such as sitting, eating, smoking or with mental stress. Nocturnal silent episodes are rather unusual. Silent ischemia is reported to be present in 3% of totally asymptomatic middle-aged men, in 20% of patients after myocardial infarction and in approximately 50% of patients with angina. The detection of silent episodes in everyday life requires a 24-h Holter-monitoring device for ST-segment evaluation with a high technical standard. Regarding the medical treatment of silent myocardial ischemia, nitrates as well as beta-blockers and calcium antagonists have been proven to be effective. The prognostic implication of silent myocardial ischemia, however, cannot be derived from the data available so far.

*Schlüsselwörter:* Myokardischämie, stumme

Herrn Prof. Dr. H. Jahrmärker zum 65. Geburtstag gewidmet

### Einleitung

Es ist bekannt, daß bei rund der Hälfte der Patienten mit akutem Myokardinfarkt in der Zeit vor dem Ereignis keine Angina pectoris bestand und bei der Autopsie von zuvor asymptomatischen Patienten mit plötzlichem, unerwarteten Herztod in über 90% eine koronare Herzerkrankung nachweisbar war (35, 103, 157).

Obwohl die Angina pectoris unumstritten das Leitsymptom der Myokardischämie und des akuten Infarktes darstellt, kann ein akuter Myokardinfarkt auch klinisch stumm verlaufen (7, 17, 20, 23, 95). So wurde in der Framingham-Studie bei 708 der insgesamt 5127 beobachteten Personen im routinemäßig angefertigten EKG zufällig ein abgelaufener Myokardinfarkt entdeckt (83, 132). Bei intensivem Befragen gab rückblikkend doch die Hälfte dieser Patienten – wenn auch atypische – Symptome an, während bei den übrigen 15% auch retrospektiv keinerlei Symptomatik zu eruieren war. Da pathologisch-anatomisch stumme Infarkte den gleichen Koronarbefund aufweisen können wie symptomatische (23), ist es nicht verwunderlich, daß die Prognose stummer Infarkte genauso ernst zu nehmen ist (83).

Somit wird deutlich, daß die Angina pectoris ein unzuverlässiges Warnsystem darstellt (32, 94) (Abb. 1), eine Tatsache, die aber nur schwer von Ärzten und Patienten akzeptiert wird.

In letzter Zeit mehrten sich die Hinweise, daß eine stumm verlaufende Myokardischämie wesentlich häufiger ist als bislang angenommen (12, 25, 28, 30, 34, 36, 44, 86, 91, 124, 127, 131). Dies ist um so bedeutsamer, als wiederholte, wenn auch nur kurzdauernde ischämische Episoden einen kumulativen Effekt auf die Entstehung von Myokardnekrosen zur Folge haben können (68, 150) und eine elektrische Instabilität begünstigen (115).

Ziel dieser Arbeit ist es, anhand der in den vergangenen Jahren gewonnenen klinischen Erfahrungen das Ausmaß der Problematik der stummen Myokardischämie aufzuzeigen.

## 1. Definition der stummen Myokardischämie

Vom Vorliegen einer asymptomatischen (stummen) Myokardischämie kann ausgegangen werden, wenn bei Patienten mit angiographisch dokumentierter koronarer Herzerkrankung oder – in seltenen Fällen – angiographisch beobachtetem Koronarspasmus, anhand objektiver Methoden eine Myokardischämie ohne gleichzeitiges Auftreten von Angina pectoris oder eines Angina pectoris-Äquivalentes nachgewiesen wird (Abb. 1 und 2).

## 2. Beweise für die Existenz der stummen Myokardischämie

Grundsätzlich kommen zum Nachweis einer asymptomatischen Myokardischämie die gleichen Methoden in Betracht, wie sie auch bei symptomatischer Ischämie angewandt werden.

Die stärkste Beweiskraft zum Nachweis einer Myokardischämie weist derzeit die Szintigraphie mit Positronen-emittierenden Radioisotopen auf, da sie anhand ihres tomographischen Charakters eine regionale Quantifizierung des myokardialen Blutflusses und der Ischämie ermöglicht: So konnten Deanfield et al. bei 30 Patienten mit dokumentierter koronarer Herzerkrankung und Anhalt für das Vorliegen stummer ischämischer Episoden nach intravenöser Injektion von Rubidium-82 die Existenz asymptomatischer Myokardischämien beweisen (45).

Technisch weniger aufwendig, mit dem Vorteil der kontinuierlichen ambulanten Registriermöglichkeit, ist die gleichzeitige Messung von Pulmonalarteriendruck und ST-Strecke im Langzeit-EKG: Erst kürzlich gelang es Fox, während spontaner asymptomatischer Episoden mit ST-Streckensenkung einen intermittierenden Anstieg des diastolischen Pulmonalarteriendruckes als Ausdruck einer ischämisch bedingten Erhöhung des linksventrikulären Füllungsdruckes nachzuweisen (6, 63, 74).

## 3. Klinisch praktikable Methoden zum Nachweis einer stummen Myokardischämie:

*a) Ergometrische Untersuchungen*

*Belastungs-EKG*

Die Ergometrie stellt den Versuch dar, eine Belastungsischämie zu provozieren und diese anhand des Stromkurvenverlaufs zu dokumentieren, in zahlreichen Untersuchungen konnte mittels Belastungs-EKG das Vorliegen einer stummen Myokardischämie angenommen werden (11, 14, 92, 154, 159). Hier stellt sich die Frage, inwieweit bei gesund erscheinenden Personen ein pathologisches Belastungs-EKG von vornherein als „falsch positiv" klassifiziert werden darf oder ob nicht doch das Vorliegen einer stummen Myokardischämie angenommen werden muß: Immerhin schwanken die Angaben über eine tatsächliche, angiographisch gesicherte koronare Herzerkrankung bei asymptomatischen Personen mit pathologischem Belastungs-EKG zwischen 22% und 72% (18, 24, 57, 65, 156).

*Belastungs-Thallium-Szintigraphie*

Die Thallium-Szintigraphie erfaßt eine regionale Ischämie als relative Minderspeicherung, die unmittelbar nach ergometrischer Belastung, nach einigen Stunden aber nicht mehr nachweisbar ist (Abb. 3). In mehreren Untersuchungen konnte mit dieser Methode das Vorliegen einer stummen, belastungsinduzierten Myokardischämie nachgewiesen werden (8, 24, 89).

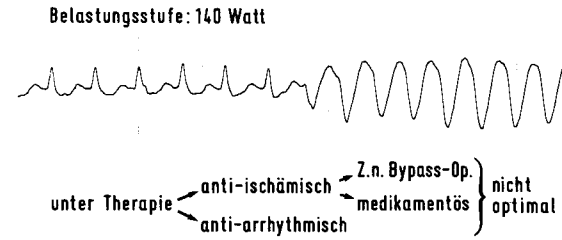


Abb. 1. Komplikation während der Ergometrie eines 47jährigen Patienten mit koronarer Herzerkrankung und zum Zeitpunkt der Untersuchung stummer Myokardischämie. Bei der Belastungsstufe von 140 Watt und pathologischer ST-Streckensenkung kam es – ohne Angina pectoris oder Angina pectoris-Äquivalent – zu dieser lebensbedrohlichen Rhythmusstörung, die durch Defibrillation sofort beendet werden konnte. Der Patient hat eine koronare 3-Gefäßerkrankung bei Z.n. Bypass-Operation: Der Bypass zum Ramus interventricularis anterior ist offen, jedoch der zur rechten Koronararterie verschlossen. Die zu 99%-stenosierte Art. circumflexa konnte nicht mit einem Implantat versehen werden. Der Patient ist begeisteter Langläufer

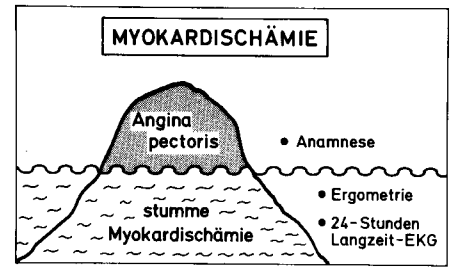


Abb. 2. Die Angina pectoris läßt – wie die Spitze eines Eisberges – nur einen Teil des gesamten Ausmaßes einer Myokardischämie erkennen. Während die Angina pectoris ausschließlich durch die Anamnese erfaßt wird, eignet sich zur Fahndung nach stummen Ischämien für den Großteil der Patienten die Beurteilung der ST-Strecke im Belastungs-EKG oder im 24-Stunden-Langzeit-EKG

Abb. 3. Nachweis einer belastungsinduzierten Myokardischämie anhand der 201-Thallium-Szintigraphie: In der unmittelbar nach der Belastung angefertigten „Frühaufnahme" erkennt man einen Speicherdefekt im anteroseptalen Bereich der hier dargestellten 45° linksschrägen Projektion. Nach 2 Stunden ist diese relative Minderspeicherung unter Ruhebedingungen („Spätaufnahme") nicht mehr nachweisbar, so daß die angiographisch dokumentierte „signifikante" Stenose unter ergometrischen Bedingungen als wirksam erachtet werden muß

*Ventrikulographie*

Die Ventrikulographie ermöglicht die Beurteilung der globalen und regionalen Pumpfunktion in Ruhe und während Belastung. Bei Patienten mit bekannter koronarer Herzerkrankung kann aus einer unter ergometrischer Belastung auftretenden Verschlechterung der globalen oder regionalen Ventrikelfunktion auf die Induktion einer Myokardischämie geschlossen werden: Ähnlich wie bei der im Rahmen einer Herzkatheteri-

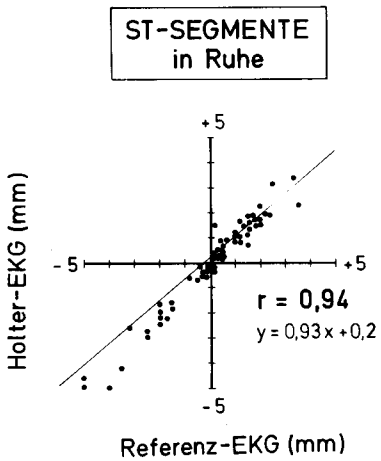


Abb. 4. Validierung der ST-Streckenmessung eines Echtzeit-Holter-Systems: Zwischen der vollautomatischen ST-Analyse des Langzeit-EKG's (Oxford, Medilog 4000) und der manuellen Auswertung des simultan registrierten Referenz-EKG's ergab sich in identischen Ableitungen sowohl für Patienten mit ST-Hebung als auch mit ST-Senkung eine gute Übereinstimmung (143, 144)

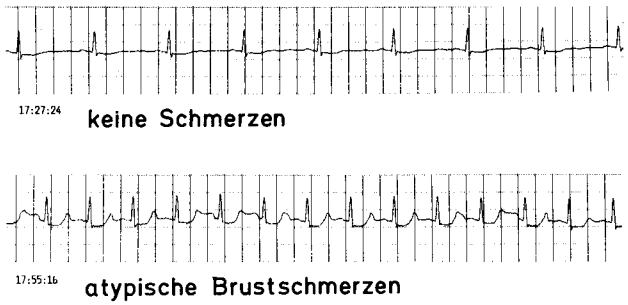


Abb. 5. Ausschnitt aus dem 24-Stunden-Langzeit-EKG eines 48jährigen Patienten mit bekannter hochgradiger Stenose im mittleren Drittel des Ramus interventricularis anterior. Während des Auftretens völlig atypischer Brustschmerzen erkennt man eine pathologische ST-Senkung. Bei der folgenden erneuten Koronararteriographie trat spontan ein Spasmus im Bereich der bekannten Stenose auf, der zum Verschluß des Gefäßes führte und sich nach intracoronarer Gabe von Nitroglycerin und Nifedipin wieder löste

sation durchgeführten Kontrastmittel-Ventrikulographie das Vorliegen stummer Ischämien gezeigt werden konnte (55, 76, 79, 118), gelang es auch mit der nicht-invasiven Radionuklid-Ventrikulographie eine stumme Ischämie zu provozieren (19, 37, 80, 89, 120).

Unter optimalen Voraussetzungen kann mitunter auch die 2-dimensionale Echokardiographie im Rahmen der Ischämiediagnostik eingesetzt werden (50).

*b) Untersuchungen unter Alltagsbedingungen – Langzeit-EKG*

Die einzige klinisch praktikable Methode zur Erfassung stummer ischämischer Episoden unter Alltagsbedingungen ist das Langzeit-EKG mit Evaluierung der ST-Strecke. Obwohl hierzu gelegentlich die gleichen Geräte wie bei der Arrhythmie-Diagnostik eingesetzt werden (131, 148, 149, 155), fordert man für das ST-Holter-Monitoring einen höheren technischen Standard (5, 15, 21, 33). Daher werden bei der Verwendung von Magnetbändern zur ST-Strecken-Langzeit-Analyse frequenzmodulierte Systeme empfohlen (5, 9, 33, 123). Allerdings ist die meist manuell durchgeführte Auswertung der ST-Strecke mühselig und zeitraubend (121–124). Zwar erleichtern computergestützte automatisierte Systeme die Auswertung der Magnetbänder (66), aufgrund ihres hohen Anschaffungspreises sind sie jedoch nicht weit verbreitet. Außerdem bleibt die Problematik der physikalischen Eigenschaften (Verzerrung durch Aufnahme auf Band und Auswertung vom Band) erhalten (15, 21, 151).

Einen erheblichen technischen Fortschritt stellen daher Echtzeit-Langzeit-EKG-Systeme dar, die das EKG-Signal bereits am Patienten – unter Umgehung einer Bandaufzeichnung – analysieren. Neben der besseren Frequenzcharakteristik kommt dieser neuen Technik der Vorteil einer wesentlich schnelleren und automatisierten Auswertung zu.

Um die Zuverlässigkeit eines neu entwickelten Echtzeit-Holter-Systems (Oxford, Medilog-4000) zu überprüfen, registrierten wir simultan zum Holter-EKG ein Standard-Referenz-EKG mit identischen Ableitungen. Hierbei ergab sich sowohl in Ruhe (144) als auch unter ergometrischer Belastung (143) eine sehr gute Übereinstimmung der ST-Strecken-Hebung bzw. -Senkung (Abb. 4). Daher betrachten wir das von uns geprüfte Gerät als klinisch zuverlässig und setzen es ohne großen zeitlichen Aufwand zur Fahndung nach ischämischen Episoden unter Alltagsbedingungen ein (Abb. 5).

Eine technisch einwandfreie Erfassung des Stromkurvenverlaufs vorausgesetzt, stellt sich die Frage nach der diagnostischen Wertigkeit der nachgewiesenen Endstreckenveränderungen. Hierbei muß streng zwischen T-Wellen-Veränderungen einerseits und ST-Strecken-Hebungen bzw. -Senkungen andererseits unterschieden werden. Die mitunter als „Ischämie" beschriebenen Änderungen des T-Wellen-Musters (16, 30, 149) werden im Langzeit-EKG auch häufig bei Herzgesunden gesehen (43) und sollten daher nicht als Beweis für eine ischämische Episode herangezogen werden. Auch intermittierende ST-Hebungen müssen gelegentlich als „unspezifisch" interpretiert werden (43, 123). Dagegen stellen episodisch auftretende ST-Strecken-Senkungen bei Herzgesunden eine Rarität dar (43, 123). Eventuelle Einflüsse der Körperlage und/oder einer Hyperventilation (125) können durch entsprechende individuelle Überprüfung beim Anlegen des Langzeit-EKG's dokumentiert werden. Als zusätzlicher Hinweis für eine lagebedingte Ursache ist das abrupte Einsetzen von Endstreckenveränderungen anzusehen, während sich ischämisch bedingte ST-Strecken-Senkungen allmählich entwickeln bzw. zurückbilden (66).

Wünschenswert wäre eine zusätzlich zum Langzeit-EKG simultan und ambulant durchzuführende Blutdruckmessung über 24 Stunden (52).

## 4. Auslösende Faktoren

Eine stumme Myokardischämie kann durch verschiedene Faktoren ausgelöst werden oder spontan auftreten: Eine intensive körperliche Belastung (z. B. Provokation mittels Ergometrie oder stärkere körperliche Aktivität im Alltag) kann asymptomatische Ischämien hervorrufen. Häufiger aber wurden stumme Ischämien gerade bei geringer körperlicher Anstrengung (z. B. Gehen, Essen) oder während des Zigarettenrauchens und in beträchtlichem Maße auch bei psychischer Belastung (z. B. Rechnen) festgestellt (25, 45, 47, 131, 140).

*a) Stumme Ischämie bei ergometrischer Belastung*

Eine Ergometrie führt u. a. über eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems zu einem Herzfrequenzanstieg mit erhöhtem Sauerstoffbedarf. Die regionale Myokarddurchblutung steigt hierbei im ischämischen Areal nur ungenügend an (42). Auffallend ist, daß die zur Auslösung einer stummen Ischämie erforderliche Herzfrequenz bei ergometrischer Belastung höher liegt als die Herzfrequenz stummer ischämischer Episoden

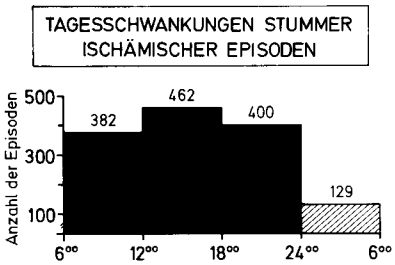


Abb. 6. Bedeutung der circadianen Variabilität stummer Ischämien: Von den insgesamt 1934 im Langzeit-EKG registrierten ischämischen Episoden waren 1373 Episoden asymptomatisch. Während der Nacht traten deutlich weniger stumme Ischämien auf (modifiziert nach 46)

unter Alltagsbedingungen: So lag die mittlere Herzfrequenz ergometrisch provozierter stummer Ischämien bei 115±5/min, während die stummen Episoden im Langzeit-EKG bei einer mittleren Herzfrequenz von 94±6/min auftraten (131).

*b) Stumme Ischämie unter Alltagsbedingungen*

Zwischen der ergometrisch provozierten Myokardischämie und der Häufigkeit des Auftretens ischämischer Episoden unter Alltagsbedingungen besteht eine enge Beziehung: Je früher im Belastungs-EKG eine pathologische ST-Streckensenkung auftritt, um so eher sind im Langzeit-EKG deutliche ischämische Episoden zu erwarten (108). Zahlreiche Autoren haben darüber hinaus übereinstimmend festgestellt, daß stumme ischämische Episoden unter Alltagsbedingungen ca. 3–4× häufiger vorkommen als Angina pectoris-Anfälle (2, 25, 28, 30, 44, 86, 131, 135, 164). Bei der Beurteilung einzelner Untersuchungen müssen jedoch die erheblichen tageszeitlichen Schwankungen stummer Episoden berücksichtigt werden, insbesondere, da in einigen Untersuchungen Holter-Systeme mit nur 8 bzw. 10 Stunden Aufnahmezeit verwendet wurden (2, 131). Es zeigte sich deutlich, daß stumme ischämische Episoden tagsüber häufiger vorkommen als nachts. So wurde ein Maximum der Häufigkeit zwischen 6 Uhr und 14 Uhr (3, 121) bzw. zwischen 12 Uhr und 18 Uhr (46, Abb. 6) beobachtet. Jedenfalls sind die häufig befürchteten nächtlichen stummen Episoden eher selten, ihr relativer Anteil liegt um 10% (46, 63, 124, Abb. 6). Auch der Anstieg des diastolischen Pulmonalarteriendruckes ist während nächtlicher Ischämien geringer als tagsüber (63). Ein möglicher Zusammenhang zwischen der circadianen Variabilität stummer Ischämien und der tageszeitlichen Häufung von akuten Myokardinfarkten (106, 153) ist bislang noch hypothetisch.

Unabhängig hiervon scheinen asymptomatische im Vergleich zu symptomatischen Myokardischämien unter Alltagsbedingungen bei gleichen oder nur trendmäßig niedrigeren Herzfrequenzen aufzutreten (28, 30, 42, 131). Möglicherweise gehen Ischämien im Vorderwandbereich mit einem anderen Frequenzverhalten einher als Ischämien in inferioren Segmenten (4). Als umstritten muß derzeit noch die Frage gelten, ob schon Minuten vor dem Ischämie-Beginn die Herzfrequenz ansteigt (63, 122) oder ob es erst im Rahmen einer ischämischen Episode zur Tachykardie kommt (28, 44).

Der wesentliche Trigger stummer Ischämien scheint geistige Beanspruchung zu sein: Hierbei fällt auf, daß die regionale Myokarddurchblutung während des Lösens von Rechenaufgaben (z. B. von 100 jeweils 7 subtrahieren) im gleichen Maße wie bei der Ergometrie absolut abnehmen kann (42). Auch beim Zigarettenrauchen kommt es zu einer erheblichen, der Ergometrie vergleichbaren, Minderperfusion, bei allerdings nur geringen Änderungen von Blutdruck und Herzfrequenz (47).

## 5. Mögliche Ursachen der stummen Myokardischämie

*a) Ursachen der Ischämie*

Eine Myokardischämie entsteht infolge eines Mißverhältnisses zwischen Sauerstoffangebot (Myokarddurchblutung) und Sauerstoffbedarf (determiniert durch Vorlast, Nachlast, Kontraktilität und Herzfrequenz).

Die klassische Belastungsischämie beruht auf einem infolge einer „fixen" (konzentrischen, atherosklerotischen) Koronarstenose ungenügenden Anstieg der Myokarddurchblutung bei erhöhtem Sauerstoffbedarf („extrinsische" Ursache, sekundäre Myokardischämie). Dagegen wird der zweifellos nachgewiesenen, transienten Abnahme der Myokarddurchblutung auf dem Boden „variabler" Einengungen (exzentrische atherosklerotische Stenose, d.h. mit reagiblem Wandanteil – sogenannte „dynamische Stenose" oder „Koronarspasmus" mit im Intervall normalem Koronarlumen) eine unterschiedlich starke Bedeutung zugeschrieben („intrinsische" Ursache, primäre Myokardischämie) (64, 70, 77, 88, 96–102, 105, 110, 133, 134, 136, 139, 147, 158, 160, 165). Während der seltene Koronarspasmus, definiert als inadäquate, aktive (fokale oder diffuse), höhergradige Konstriktion mindestens einer größeren Koronararterie mit verzögerter Kontrastmittelfüllung überwiegend zu nächtlichen Ischämien führt (60, 119), resultiert die „dynamische Stenose" meist in tagsüber auftretenden Ischämien (84). Koronarspasmen können durch Hyperventilation provoziert werden, dynamische Stenosen bleiben dagegen hiervon meist unbeeinflußt (84). Der Ergonovin-Test allerdings kann in beiden Fällen zu einer positiven Antwort führen, scheint aber bei der Belastungs- Angina im Vergleich zur Variant-Angina eine eher untergeordnete Rolle zu spielen (40). Der Vasomotoren- Tonus wird u.a. von Faktoren kontrolliert, die ein intaktes Endothel voraussetzen: Neben dem Serotonin und Acetylcholin wird in letzter Zeit für die „endotheliale Dysfunktion" ein Fehlen von EDRF (endothelial derived relaxant factor) verantwortlich gemacht (67, 72).

*b) Ursachen der fehlenden Symptomatik*

Die Entstehung des myokardialen Schmerzes ist sehr komplex und in vielen Details noch unklar (61, 97, 142). Spezifische Nociceptoren sind im Myokard nicht nachweisbar (94). Da die Angina pectoris sowohl den

Schweregrad als auch die Häufigkeit einer Myokardischämie unterschätzt, wurde der Begriff des „defekten Angina Warn-Systems" (DAWS) geprägt (32). In diesem Zusammenhang wurde die mögliche Rolle der Endorphine (73, 146) zur körpereigenen Herabsetzung der Schmerzempfindung postuliert, da Patienten mit stummer Myokardischäme eine allgemein geringere Schmerzempfindlichkeit (z.B. gegenüber elektrischer Reizung am Oberschenkel, Toleranz von Eiswasser) aufwiesen (54). Obwohl Droste et al. nach Injektion des Endorphin-Antagonisten Naloxon die Angina pectoris-Schwelle signifikant erniedrigten (54), schreiben Ellestad et al. den Endorphinen in diesem Zusammenhang keine Rolle zu (56).

Als weitere mögliche Erklärung für die fehlende Schmerzwahrnehmung werden ferner denervierende Prozesse z.B. im Rahmen einer Herzoperation (128) oder bei diabetischer Neuropathie (1, 23, 24, 26, 59) diskutiert: Zwar konnte ein gehäuftes Auftreten stummer Ischämien bei Patienten mit Diabetes mellitus nicht nachgewiesen werden (92), das Ergebnis diesbezüglich laufender prospektiver Studien muß jedoch abgewartet werden (111).

Als weitere mögliche Erklärung für die fehlende Symptomatik einer Myokardischämie wurde mitunter ein geringeres Ausmaß bezüglich Schweregrad und Dauer herangezogen: So war bei 32 Patienten die mittlere ST- Senkung im Langzeit-EKG während 116 asymptomatischer Episoden mit 2,5 mm deutlich geringer als die mittlere ST-Senkung von 3,3 mm bei 54 schmerzhaften Episoden (25). Stumme Episoden waren im Mittel um 2 Minuten kürzer (30). Auch der mittlere linksventrikuläre Füllungsdruck war während Angina pectoris mit 16 mm Hg signifikant höher als bei stummen ischämischen Episoden (6 mm Hg, 27). Aus diesen Mittelwerten darf jedoch keinesfalls eine „Harmlosigkeit" stummer ischämischer Episoden abgeleitet werden, da Ischämien mit deutlich erhöhtem Füllungsdruck im Einzelfall auch asymptomatisch verliefen. Ähnliches gilt auch für die Dauer stummer Ereignisse, da länger als 3 Minuten anhaltende Episoden sowohl symptomatisch als auch asymptomatisch verlaufen können (27, 84). Diese Daten weisen darauf hin, daß die fehlende Wahrnehmung von Symptomen nicht einer „unbedeutenden" Ischämie gleichzusetzen ist. Die Bedrohlichkeit stummer Ischämien geht auch aus einer neueren Untersuchung (63) hervor, in der während asymptomatischer ST-Strecken- Senkungen ein erheblicher Anstieg des diastolischen Pulmonalarteriendruckes auf rund 30 mm Hg gemessen werden konnte. Die Einschränkung der linksventrikulären Funktion unter Belastung nimmt bei Patienten mit stummer Ischämie das gleiche Ausmaß an, wie bei Patienten mit Symptomatik (37).

## 6. Häufigkeit und Prognose der stummen Myokardischämie

Die Angaben über Häufigkeit und Prognose der stummen Myokardischämie unterscheiden sich beträchtlich. Hierfür kommen mehrere Erklärungen in Betracht:

In den meisten Untersuchungen fehlt der koronararteriographische Nachweis einer koronaren Herzerkrankung. Darüber hinaus wurde einerseits oft nicht unterschieden, ob die Patienten niemals Angina pectoris verspürten oder nur nicht zum Zeitpunkt der jeweiligen Untersuchung. Auch die Verwendung unterschiedlicher Nachweismethoden (Provokations-Tests bzw. Holter-Monitoring) führte zu erheblichen Diskrepanzen: So werden für das Belastungs-EKG Häufigkeiten der stummen Myokardischämie zwischen 17% und 47%, für die Perfusionsszintigraphie zwischen 19% und 57%, für die Ventrikulographie zwischen 29% und 75% und für die Lactatproduktion zwischen 7% und 36% angegeben (8, 11, 13, 14, 19, 32, 55, 76, 92, 116, 118, 120, 154, 159). Auch aus einigen Untersuchungen mit Holter-Monitoring, in denen stumme ST-Streckenänderungen bei 20%–60% der insgesamt 197 untersuchten Personen bzw. in 61% der insgesamt 109 „ischämischen" Episoden angegeben werden, sind keine exakten Angaben über die Brustschmerz-Anamnese und die Koronararteriographie zu entnehmen (26, 148, 164).

Bezüglich der Prognose von Patienten mit stummer Myokardischämie variieren die Angaben ebenfalls erheblich: So wird die Häufigkeit des Auftretens „kardialer Ereignisse" (Angina pectoris, Bypass-Operation, nicht-tödlicher Infarkte) zwischen 7% pro Jahr (38, 78, 87) und 65% pro Jahr (148) angegeben. Bei fehlenden Angaben über die Koronaranatomie fand sich eine 1-Jahresmortalität von Null (37 Patienten; 148), während bei 44 Patienten mit gesicherter koronarer Herzerkrankung die 1-Jahresmortalität 2,7% betrug, bei Vorliegen einer 3-Gefäßerkrankung sogar 5% (36, 38). In einigen Arbeiten wurden völlig asymptomatische Patienten von Patienten mit milder Angina pectoris leider nicht getrennt dargestellt (75, 87, 112).

Aus diesem Grunde ist es von elementarer Bedeutung, die Problematik der stummen Myokardischämie nach differenzierten Kriterien anzugehen. Cohn hat daher folgende Einteilung von Patienten mit stummer Myokardischämie in 3 Typen vorgeschlagen (35):

### Typ 1: Total asymptomatisch

Bei diesen Patienten ist das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung nicht bekannt, sie hatten noch nie einen Angina pectoris-Anfall oder ein entsprechendes Äquivalent bzw. sind nie reanimiert worden. [Immerhin fanden sich bei 15 von 19 reanimierten Patienten dann Zeichen einer stummen Myokardischämie (138)]. Der Verdacht auf eine stumme Myokardischämie ergibt sich meist anläßlich eines zufällig durchgeführten Belastungs-EKG's. Angaben über Häufigkeit und Prognose des Typs 1 sind daher am schwersten zu beurteilen und nur schlüssig, wenn alle asymptomatischen Personen mit pathologischer ST-Streckensenkung koronararteriographisch geklärt wurden, um einen falsch positiven Befund auszuschließen:

*Häufigkeit*

Angaben über die Häufigkeit der stummen Myokardischämie vom Typ 1 beziehen sich ausschließlich auf die Ergebnisse des Belastungs-EKG's:

In der Studie mit der größten untersuchten Population (MRFIT; 107) war in der Ergometrie bei 13% der 12 866 Personen eine pathologische ST-Streckensenkung festzustellen. Diese Angabe liegt weit über der Häufigkeit pathologischer Belastungs-EKG's in einer ähnlich großen Untersuchung an 11 362 Personen von 1% (69) und auch über dem Mittelwert anderer Autoren von ca. 2% bei insgesamt 5338 Personen (12, 22, 41, 51, 53, 85, 104, 130). Diesen Ergebnissen ist jedoch nicht eindeutig zu entnehmen, ob das pathologische Belastungs-EKG „falsch positiv" war oder Ausdruck einer stummen Ischämie bei dokumentierter koronarer Herzerkrankung. In einer anderen Serie fand sich bei 3946 asymptomatischen Personen in 22 Fällen ein pathologisches Belastungs-EKG (24). Obschon sich nur ein Teil dieser 22 Patienten einer Koronararteriographie unterzog, kann eine Häufigkeit der stummen Myokardischämie von maximal nur 0,6% angenommen werden. Die schlüssigen Untersuchungen, in denen die asymptomatischen Personen mit pathologischem Belastungs-EKG koronararteriographisch geklärt wurden, sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Während die Häufigkeitsangaben von Erikssen (57) und Froehlicher (65) mit 2,5% exakt übereinstimmen, ist die deutlich höhere Angabe von 9,3% (90) wohl mit dem gleichzeitig geforderten Auswahlkriterium vorhandenen Koronarkalks zu erklären.

Tab. 1. Häufigkeit der stummen Myokardischämie im Belastungs-EKG und im Langzeit-EKG. In dieser Tabelle wurden nur Studien berücksichtigt, in denen das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung bei jeweils allen oder den meisten Patienten mit vermutlich stummer Ischämie gesichert war. Die Beschreibung der Typeneinteilung nach Cohn (35) erfolgte im Text

**Häufigkeit der stummen Ischämie (SMI):**

*SMI – im Belastungs-EKG:*

| Autoren | Anzahl untersuchter Patienten | Patienten mit SMI |
|---|---|---|
| **Typ 1:** | | |
| Erikssen 57 | 2014 | 2,5% |
| Froelicher 65 | 1390 | 2,5% |
| Langou 90 | 129 | 9,3% |
| **Typ 2:** | | |
| Theroux 152 | 210 | 18% |

*SMI – im Langzeit-EKG:*

| Autoren | Anzahl untersuchter Patienten | Patienten mit SMI | Anzahl der ischämischen Episoden | Episoden mit SMI |
|---|---|---|---|---|
| **Typ 3:** | | | | |
| Checchi 25 | 39 | 62% | 170 | 68% |
| Chierchia 28 | 11 | – | 278 | 81% |
| Cocco 30 | 40 | 55% | 516 | 63% |
| Deanfield 44 | 30 | – | 1934 | 73% |
| Kennedy 86 | 166 | 12% | 161 | 90% |
| Schang 131 | 20 | – | 411 | 75% |

*Prognose*

Die aus der MRFIT-Studie (107) bei 185 asymptomatischen Personen mit pathologischem Belastungs-EKG im Verlauf von 6 Jahren beobachtete Mortalität betrug 0,9% pro Jahr. Die Anzahl „kardialer Ereignisse" ist dieser Arbeit leider nicht zu entnehmen. Die Beobachtung von 135 asymptomatischen Personen mit pathologischem Belastungs-EKG über 6 Jahre ließ eine kardiale 1-Jahres-Mortalität von 0,4% sowie eine 1-Jahres-Häufigkeit kardialer Ereignisse von 2% erkennen (69). Cole et al. (39), die bei 927 Personen mit vermutlich stummer Myokardischämie im Laufe von 7 Jahren eine „Komplikationsrate" von rund 7% angaben, haben leider nicht zwischen Mortalität und „kardialen Ereignissen" ohne letalen Ausgang unterschieden.

Die Prognose von Patienten mit stummer Ischämie vom Typ 1 und koronararteriographisch gesicherter koronarer Herzerkrankung läßt sich vor allem aus 2 Studien ableiten: Die 1-Jahresmortalität der insgesamt 62 beobachteten Patienten betrug Null (90) bzw. 0,8% (58), die Häufigkeit kardialer Ereignisse pro Jahr 7% (58) bzw. 17% (90). Der CASS-Studie ist eine Häufigkeit asymptomatischer Patienten mit Hauptstammstenose von 3,5% zu entnehmen (48). Dieser Prozentsatz erscheint gering, es waren aber immerhin 53 Patienten. Die Prognose von asymptomatischen Patienten mit signifikanter Hauptstammstenose ist genauso ernst wie die symptomatischer Personen mit vergleichbarem Koronarbefund, da die 1-Jahresmortalität Nichtoperierter in beiden Gruppen rund 10% beträgt (48). Somit ist die Prognose, zumindest in dieser Gruppe, unabhängig vom Vorhandensein einer Angina pectoris.

## Typ 2: Zustand nach Myokardinfarkt

Bei diesen Patienten ist das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung aufgrund des abgelaufenen Infarktes so gut wie sicher. Da in dieser Gruppe sowohl Patienten mit noch bestehender, aber stummer Ischämie als auch Patienten ohne jegliche Ischämie enthalten sein können, ist diese Einteilung nicht unproblematisch.

*Häufigkeit*

Theroux et al. fanden bei 210 asymptomatischen Patienten nach Herzinfarkt in 18% ein pathologisches Belastungs-EKG (152) (Tabelle 1). Diese Zahl liegt deutlich unter der anderer Untersuchungen an insgesamt 1857 Patienten mit einer mittleren Häufigkeitsangabe stummer Ischämien nach Infarkt von 61%, allerdings läßt diese Arbeit eine systematische Einteilung unter den oben genannten Aspekten nicht erkennen (114).

*Prognose*

Die Beobachtung der 37 Patienten von Theruox et al. ergab eine 1-Jahres-Mortalität von 27%.

**Typ 3: Angina pectoris mit zusätzlich stummen ischämischen Episoden**

Aufgrund des Vorliegens einer typischen Angina pectoris besteht mit hoher Wahrscheinlichkeit eine koronare Herzerkrankung. Im Idealfall ist die koronare Herzerkrankung angiographisch gesichert.

*Häufigkeit*

Die Häufigkeit des Auftretens einer stummen Ischämie bei Patienten mit Angina pectoris kann entweder als prozentualer Anteil im Vergleich zur Gesamtzahl der untersuchten Patienten oder als Prozentsatz asymptomatischer Episoden im Vergleich zur Gesamtzahl der registrierten Ereignisse angegeben werden:

Bei insgesamt 109 Patienten mit instabiler Angina pectoris verliefen 70%–90% der insgesamt 538 registrierten Episoden stumm (5, 16, 71). Unter maximaler medikamentöser Therapie zeigten immerhin noch 50% der Patienten mit instabiler Angina pectoris stumme ischämische Phasen (71).

Der Prozentsatz stummer ischämischer Episoden bei Patienten mit stabiler Angina pectoris wird zwischen 63% und 90% angegeben (Tabelle 1). Der auf die Anzahl der Angina pectoris-Patienten bezogene Anteil von Patienten mit stummer Ischämie variiert erheblich (Tabelle 1).

*Prognose*

Die prognostischen Daten von Patienten mit stummer Ischämie des Typs 3 sind bislang noch völlig unzureichend. Nach instabiler Angina pectoris scheint der stummen Myokardischämie eine große prognostische Bedeutung zuzukommen (71, 109).

## 7. Therapie der stummen Myokardischämie

Die Therapie der asymptomatischen Myokardischämie entspricht grundsätzlich den Prinzipien der Angina pectoris-Behandlung. Abgesehen von der auch hier zu empfehlenden Elimination von Risikofaktoren (107) haben sich Nitrate, Beta-Blocker und Calcium-Antagonisten als wirksam erwiesen:

Sowohl die intravenöse Applikation von *Isosorbid-Dinitrat* (49) als auch die orale Gave von *Nitroglycerin* reduzierte signifikant die Anzahl ischämischer Episoden, z.T. um 87% (131), verbunden mit einem Rückgang der Ischämiedauer (163). In einer erst kürzlich vorgestellten Studie konnte auch transdermal appliziertes Nitroglycerin (10 mg/24 Stunden) das Ausmaß stummer ischämischer Episoden signifikant vermindern (141).

Das aufgrund der Toleranzentwicklung erforderliche „nitratarme" Intervall bei z.B. 1×täglicher oraler Einnahme von retardiertem Isosorbid-Dinitrat (145) erscheint angesichts des ohnehin relativ seltenen Vorkommens nächtlicher stummer Ischämien (Abb. 6) kein entscheidendes Problem darzustellen.

Die Zurückhaltung beim Einsatz von *Beta-Blockern* in der Therapie der stummen Myokardischämie erscheint nicht begründbar: Zwar führten 6×40 mg Propranolol bei Patienten mit „vasospastischer Angina" wohl aufgrund einer direkten Erhöhung des arterioläre Widerstandes und eines überwiegenden Alpha-1-Tonus zu einer Zunahme der Ischämiedauer (129), die häufige Gleichsetzung von Koronarspasmus und stummer Myokardischämie ist jedoch nicht gerechtfertigt (siehe oben). Daher überrascht die hohe Anzahl von Studien nicht, in denen eine deutliche Reduktion stummer ischämischer Ereignisse unter Beta-Blocker-Therapie nachgewiesen wurde: Neben Pindolol (31) erwies sich vor allem Propranolol, selbst in hohen Dosen (bis zu 4×120 mg/d), z.T. auch in placebokontrollierten Studien als eindeutig günstig (10, 35, 81, 93, 113).

Unter den *Calcium-Antagonisten* reduzierten sowohl Nifedipin [Dosierungen zwischen 30 und 160 mg/d, (31, 82, 93, 113)], als auch Verapamil [Dosierung: 3–4 ×120 mg/d, (10, 81, 82, 117)], Häufigkeit und Dauer ischämischer Episoden.

Die Kombination von 120 mg Isosorbid-Dinitrat pro Tag mit Verapamil war im Vergleich zu Isosorbid-Dinitrat plus Nifedipin gleich wirksam (161) und die gleichzeitige Gabe von Propranolol und Nifedipin bzw. Verapamil jeweils besser als die entsprechende Monotherapie (10, 93, 113).

Aspirin ist bei stummer Myokardischämie wirkungslos (29).

Die Bypass-Chirurgie wird in Analogie zu Patienten mit Angina pectoris auch bei stummer Ischämie als wirksam erachtet: In 2 diesbezüglich häufig zitierten Arbeiten wurde leider nicht zwischen asymptomatisch und „gering" symptomatisch unterschieden (74, 112). Eine retrospektive Analyse von 118 Patienten ohne Angina pectoris ergab nach Bypass-Operation ähnliche Resultate wie bei der symptomatischen Vergleichsgruppe, die postoperative 1-Jahresmortalität betrug rund 1% (62). Die postoperative Prognose von asymptomatischen Patienten mit Hauptstammstenose ist unabhängig vom Vorhandensein von Brustschmerzen (48). Insgesamt müssen die vorliegenden Daten bezüglich Bypass-Operation bei stummer Ischämie noch als unzureichend bezeichnet werden (137).

## 8. Schlußfolgerungen

1. Die Angina pectoris ist ein unzuverlässiges Warnsystem. Auch bedeutsame Ischämien können klinisch stumm verlaufen.

2. Die stumme Myokardischämie kommt bei ca. 3% der asymptomatischen Männer mittleren Alters vor, bei ca. 20% der Patienten nach Myokardinfarkt und bei ca. der Hälfte der Patienten mit Angina pectoris. Stumme ischämische Episoden sind ca. 3× häufiger als symptomatische Ischämien.

3. Stumme ischämische Episoden zeigen eine deutliche Häufung während des Tages, sie werden meist nicht durch intensive körperliche Aktivität ausgelöst, sondern

ereignen sich bei „Alltagstätigkeiten", wie langsames Gehen, Sitzen, Essen und Rauchen.

4. Die einzige klinisch-praktikable Methode zur Erfassung stummer Episoden unter Alltagsbedingungen ist das Langzeit-EKG mit Evaluierung der ST-Strecke. Wir bevorzugen hierfür ein Echtzeit-Analyse-System mit gleichzeitiger Magnetbandaufzeichnung, die allerdings nur zur Plausibilitätskontrolle herangezogen wird.

5. Die medikamentöse Therapie der stummen Myokardischämie ist mit der einer Angina pectoris-Behandlung identisch: Nitrate, Beta-Blocker und Calcium-Antagonisten haben ihre Wirksamkeit auch bei stummer Ischämie bewiesen. Insbesondere scheint die Furcht vor dem Einsatz von Beta-Blockern bei stummer Ischämie ungerechtfertigt. Da nächtliche stumme Ischämien eher selten vorkommen, stellt das zur Vermeidung einer Toleranzentwicklung erforderliche „nitratarme" Intervall kein großes Problem dar. Bezüglich revaskularisierender Maßnahmen bei stummer Ischämie liegen noch keine ausreichenden Untersuchungen vor.

6. Zwar gibt es bislang noch keine Daten, aus denen sich die Notwendigkeit einer Therapie auch stummer Ischämien ergibt, die Tatsache der Kumulation ischämischer Episoden bis zur Myokardnekrose macht allerdings eine möglichst weitgehende Optimierung der anti-ischämischen Therapie begründbar.

Wir danken Fr. M. Vogel für die freundliche Hilfe bei der Erstellung des Manuskripts.

*Literatur*


1. Abenavoli T, Rubler S, Fisher VJ, Axelrod HI, Zuckermann KP (1981) Exercise testing with myocardial scintigraphy in asymptomatic diabetic males. Circulation 63:54–64
2. Allen RD, Gettes LS, Phalan C, Avington MD (1976) Painless ST-segment depression in patients with Angina pectoris. Chest 69:467–473 (zitiert nach 53)
3. Araki H, Koiwaya Y, Nakagaki O, Nakamura M (1983) Diurnal Distribution of ST-segment. Elevation and Related Arrhythmias in Patients with Variant Angina: A Study by Ambulatory ECG Monitoring. Circulation 67:995–1000
4. Araki H, Anan T, Koiwaya Y, Nakagaki O, Takeshita A, Nakamura M (1984) Reflex heart rate and blood pressure changes during ST-segment elevation in patients with variant angina. Amer Heart J 108:1273–1278
5. Arnim Th von (1985) ST-Segment-Analyse im Langzeit-EKG, Dtsch Med Wochenschr 110:1047–1051
6. Aroesty JM, McKay RG, Heller GV, Royal HD, Als AV, Grossman W (1985) Simultaneous assessment of left ventricular systolic and diastolic dysfunction during pacing-induced ischemia. Circulation 71:889–900
7. Babey AM (1939) Painless acute infarction of the heart. N Engl J Med 220:410–412
8. Bailey IK, Griffith LSC, Rouleau J, Strauss HW, Pitt B (1977) Thallium-201 myocardial perfusion imaging at rest and during exercise. Comparative sensitivity to electrocardiography in coronary artery disease. Circulation 55:79–87
9. Balasubramanian V, Lahiri A, Green HL, Stott FD, Raftery EB (1980) Ambulatory ST-segment monitoring. Problems, pitfalls, solutions, and clinical application. Br Heart J 44:419–425
10. Balasubramanian V, Bowles MJ, Davies AB, Raftery EB (1982) Combined Therapy With Verapamil and Propranolol in Chronic Stable Angina. Am J Cardiol 49:125–132
11. Bartel AG, Behar VS, Peter RH, Orgain ES, Kong Y (1974) Grades exercise stress tests in angiographically documented coronary artery disease. Circulation 49:348–356
12. Bellet S, Roman L, Muller O (1967) Detection of coronary- prone subjects in a normal population by radioelectrocardiographic exercise test-follow-up studies. Am J Cardiol 19:783–787 (zitiert nach 53)
13. Berman DS, Salel AF, DeNardo GL (1975) Noninvasive detection of regional myocardial ischemia using rubidium-81 and the scintillation camera. Comparison with stress electrocardiography in patients with arteriographically documented coronary stenosis. Circulation 52:619–626
14. Berman JL, Wynne J, Cohn PF (1978) A multivariate approach for interpreting treadmill exercise tests in coronary artery disease. Circulation 58:505–512
15. Bethge K-P, Gonska BD (1985) ST-Segment-Analyse im Langzeit-Elektrokardiogramm: Ist die Methode ausgereift? Dtsch Med Wochenschr 26:1023–1024
16. Biagini A, Mazzei MG, Carpeggiani C, Testa R, Antonelli R, Michelassi C, L'Abbate A, Maseri A (1982) Vasospastic ischemic mechanism of frequent asymptomatic transient ST-T changes during continuous electrocardiographic monitoring in selected angina patients. Am Heart J 103:13–20
17. Blumgart HL, Schlesinger MJ, Davis D (1940) Studies on the relation of the clinical manifestations of angina pectoris, coronary thrombosis and myocardial infarction to the pathologic findings. Am Heart J 19:1–91
18. Borer JS, Brensike JF Redwood DR, Itscoitz SB, Passamani ER, Stone NJ, Richardson JM, Levy RI, Epstein SE (1975) Limitations of the electrocardiographic response to exercise in predicting coronary-artery disease. N Engl J Med., 293:367–371
19. Borer JS, Kent KM, Bacharach SL, Green MV, Rosing DR, Seides SF (1979) Sensitivity, specificity and predictive accuracy of radionuclide cineangiography during exercise in patients with coronary artery disease: comparison with exercise electrocardiography. Circulation 69:572–580
20. Bradley RF, Schonfeld A (1962) Diminished pain in diabetic patients with acute myocardial infarction. Geriatrics 5:322–326
21. Bragg-Remschel DA, Anderson CM, Winkle RA (1982) Frequency response characteristics of ambulatory ECG monitoring systems and their implications for ST-segment analysis. Am Heart J 103:20–31
22. Brody AJ (1959) Master two-step exercise in clinically unselected patients. JAMA 171:1195–1198 (zitiert nach 53)
23. Cabin HS, Roberts WC (1982) Quantitative comparison of extent of coronary narrowing and size of healed mycardial infarct in 33 necropsy patients with clinically recognized and in 28 with clinically unrecognized (silent) previous acute myocardial infarction. Amer J Cardiol 50:677–681
24. Caralis DG, Bailey I, Kennedy HL, Pitt B (1979) Thallium-201 myocardial imaging in evaluation of asymptomatic individuals with ischaemic ST-segment depression on exercise electrocardiogram. Br Heart J 42:562–567
25. Cecchi AC, Dovellini EV, Marchi F, Pucci P, Santoro GM, Fazzini PF (1983) Silent Myocardial Ischemia During Ambulatory Electrocardiographic Monitoring in Patients with Effort Angina. J Am Coll Cardiol 1:934–939
26. Chiariello M, Indolfi C, Cotecchia MR, Sifola C, Romano M, Condorelli M (1985) Asymptomatic transient ST changes during ambulatory ECG monitoring in diabetic patients. Am Heart J 110:529–534
27. Chierchia S. Lazzari M, Freedman B, Brunelli C, Maseri A (1983) Impairment of Myocardial Perfusion and Func-

tion During Painless Myocardial Ischemia. J Am Coll Cardiol 1:924–930
28. Chierchia S, Smith G, Morgan M, Gallino A, Deanfield J, Croom M, Maseri A (1984) Role of heart rate in pathophysiology of chronic stable angina. Lancet II: 1353–1357
29. Chierchia S, Decaterina R, Crea F, Patrono C, Maseri A (1982) Failure of thromboxane A2 blockade to prevent attacks of vasospastic angina. Circulation 66:702–705
30. Cocco G, Braun S, Strozzi C, Leishman B, Chu D, Rochat N (1982) Asymptomatic Myocardial Ischemia in Patients with Stable and Typical Angina Pectoris. Clin Cardiol 5:403–408
31. Cocco G, Strozzi C, Chu D, Amrein R, Castagnoli E (1979) Therapeutic effects of pindolol and nifedipine in patients with stable angina pectoris and asymptomatic resting ischemia. Eur J Cardiol 10:59–69
32. Cohn PF (1980) Silent Myocardial Ischemia in Patients With a Defective Anginal Warning System. Amer J Cardiol 45:697–702
33. Cohn PF (1983) Prognosis and Treatment of Asymptomatic Coronary Artery Disease. JACC 1:959–964
34. Cohn PF (1984) Time for a New Approach to Management of Patients with Both Symptomatic and Asymptomatic Episodes of Myocardial Ischemia. Am J Cardiol 54:1358–1359
35. Cohn PF (1985) Silent Myocardial Ischemia: Classification, Prevalence, and Prognosis. Am J Med 79: suppl 3A, 2–6
36. Cohn PF (1985) Silent Myocardial Ischemia as a Manifestation of Asymptomatic Coronary Aretery Disease: What is Appropriate Therapy? Am J Cardiol 56:28D–34D
37. Cohn PF, Brown EJ, Wynne J, Holman BL, Atkins HL (1983) Global and Regional Left Ventricular Ejection Fraction Abnormalities During Exercise in Patients With Silent Myocardial Ischemia. JACC 1:931–933
38. Cohn PF, Harris P, Barry WH, Rosati RA, Rosenbaum P, Waternaux C (1981) Prognostic importance of anginal symptoms in angiographically defined coronary artery disease. Am J Cardiol 47:233–237
39. Cole JP, Ellestad WH (1978) Significance of chest pain during treadmill exercise: Correlation with coronary events. Am J Cardiol 41:227–232
40. Crea F, Davies G, Romeo F, Chierchia S, Bugiardini R, Kaski JC, Freedman B, Maseri A (1984) Myocardial ischemia during ergonovine testing: different susceptibility to coronary vasoconstriction in patients with exertional and variant angina. Circulation 69:690–695
41. Cumming GR, Samm J, Borysyk L, Kich L (1975) Electrocardiographic changes during exercise in asymptomatic men: 3-year follow-up. CMAJ 122:578–581 (zitiert nach 53)
42. Deanfield JE, Kensett M, Wilson RA, Shea M, Horlock P, Landsheere CM de, Selwyn AP (1984) Silent myocardial ischaemia due to mental stress. Lancet II: 1001–1004
43. Deanfield JE, Ribeiro P, Oakley K, Krikler S, Selwyn AP (1984) Analysis of ST-Segment Changes in Normal Subjects: Implications for Ambulatory Monitoring in Angina Pectoris. Am J Cardiol 54: 1321–1325
44. Deanfield JE, Selwyn AP, Chierchia S, Maseri M, Ribeiro P, Krikler S (1983) Myocardial ischaemia during daily life in patients with stable angina: its relation to symptoms and heart rate changes. Lancet II:753–758
45. Deanfield JE, Shea M, Ribeiro P, Landsheere CM de, Wilson RA, Horlock P, Selwyn AP (1984) Transient ST-Segment Depression as a Marker of Myocardial Ischemia During Daily Life. Am J Cardiol 54: 1195–1200
46. Deanfield JE, Shea MJ, Selwyn AP (1985) Clinical Evaluation of Transient Myocardial Ischemia During Daily Life. Am J Med 79: suppl 3A, 18–24
47. Deanfield JE, Shea MT, Wilson R, Landsheere C de, Jonathan A, Selwyn AP (1985) Direct effect of smoking causes silent ischemia in patients with angina pectoris. J Am Coll Cardiol 5:506
48. Deumite NJ, Chaitman BR, Davis KB, Killip T, Frommer PL, Rogers WJ (1985) Asymptomatic left main coronary artery diseases (CASS). J Am Coll Cardiol 5:518
49. Distante A, Maseri A, Severi S (1979) Management of vasospastic angina at rest with continuous infusion of isosorbide dinitrate: A double-crossover study and a coronary care unit. Am J Cardiol 44:533–539
50. Distante A, Rovai D, Picano E, Moscarelli E, Morales MA, Palombo C, L'Abbate A (1984) Transient changes in left ventricular mechanics during attacks of Prinzmetal angina: A two-dimensional echocardiographic study. Am Heart J 108:440–446
51. Doyle T, Kinch SH (1970) The prognosis of an abnormal electrocardiographic stress test. Circulation 16:545–553 (zitiert nach 53)
52. Drayer JI, Weber MA, Nakamura DK (1985) Automated ambulatory blood pressure monitoring: A study in age-matched normotensive and hypertensive men. Am Heart J 109:1334–1338
53. Droste C (1984) Asymptomatische Myokardischämie. In: Roskamm H (Hrsg) Handbuch der inneren Medizin. Bd IX/3: Koronarerkrankungen. pp 613–642
54. Droste C, Roskamm H (1983) Experimental Pain Measurement in Patients With Asymptomatic Myocardial ischemia. JACC 1:940–945
55. Dwyer EM jr (1970) Left ventricular pressure-volume alterations and regional disorders of contraction during myocardial ischemia induced by atrial pacing. Circulation 42:1111–1122
56. Ellestad MH, Kuan P (1984) Naloxone and asymptomatic ischemia: Failure to induce angina during exercise testing. Am J Cardiol 54:982–984
57. Erikssen J, Enge J, Forfang K, Storstein O (1976) False-positive diagnostic tests and coronary angiographic findings in 105 presumably healthy males. Circulation 54:371–376
58. Erikssen J, Thaulow E (1984) Follow-up of patients with asymptomatic myocardial ischemia. In: Rutishauser W, Roskamm H (Hrsg) Silent Myocardial Ischemia. Springer, Berlin, pp 156–164
59. Faerman I, Faccio E, Milei J (1977) Autonomic neuropathy and painless myocardial infarction in diabetic patients: Histologic evidence of their relationship. Diabetes 26:1147–1158
60. Figueras J, Singh BN, Ganz W, Charuzi Y, Swan HJC (1979) Mechanism of Rest and Nocturnal Angina: Observations During Continuous Hemodynamic and Electrocardiographic Monitoring. Circulation 59:955–968
61. Fisch S (1980) On the origin of cardiac pain. Arch Intern Med 140:754–755
62. FitzGibbon GM, Burton JR, Keon WJ (1984) Aortocoronary Bypass Surgery in Asymptomatic Patients with Coronary Artery Disease. In: Rutishauser W, Roskamm H (Hrsg) Silent Myocardial Ischemia. Springer, Berlin, pp 180–193
63. Fox K (1986) The choice of therapy in chronic ischaemic heart diesease. Symposium: Cardioprotection in Ischaemic heart Disease: Fact or Fantasy? Basel, 18. Januar
64. Freeman LJ, Nixon PGF (1985) Dynamic causes of angina pectoris. Am Heart J 110:1087–1092
65. Froelicher VF, Thompson AJ, Longo MR jr, Triebwasser JH, Lancaster MC (1976) Value of exercise testing for screening asymptomatic men for latent coronary artery disease. Prog Cardiovasc Dis 18:265–276
66. Gallino A, Chierchia S, Smith G, Groom M, Morgan M, Marchesi C, Maseri A (1984) Computer System for Analysis of ST-Segment Changes on 24 Hour Holter Monitor Tapes: Comparison With Other Available Systems JACC 4:245–252
67. Ganz P, Alexander RW (1985) New Insights into the Cellular Mechanisms of Vasospasm. Am J Cardiol 56:11E–15E
68. Geft IL, Fishbein MC, Ninomiyal K, Hashida J, Chaux E, Yano J, Y-Rit J, Genov T, Shell W, Ganz W (1982) In-

termittent Brief Periods of Ischemia Have a Cumulative Effect and May Cause Myocardial Necrosis. Circulation 66:1150–1153
69. Giagnoni E, Secchi MB, Wu SC, Morabito A, Oltrona L, Mancarella S, Volpin N, Fossa L, Bettazzi L, Arangio G, Sachero A, Folli G (1983) Prognostic value of exercise EKG testing in asymptomatic normotensive subjects: A prospective matched study. N Engl J Med 309:1085–1089
70. Gorlin R (1983) Dynamic Vascular Factors in the Genesis of Myocardial Ischemia. JACC 1:897–906
71. Gottlieb SO, Ouyang P, Mellits ED, Gerstenblith G (1985) Silent ischemia during medical therapy predicts unfavorable outcomes in unstable angina. Circulation 72:111–163
72. Griffith TM (1985) Studies of endothelium-derived relaxant factor (EDRF), its nature and mode of action. Eur Heart J 6:37–49
73. Grossman A (1984) Endorphins and Exercise. Clin Cardiol 7:255–260
74. Grossman W (1985) Why is Left Ventricular Diastolic Pressure Increased During Angina Pectoris? JACC 5:607–608
75. Hammermeister KE, DeRouen TA, Dodge HT (1980) Effect of coronary surgery on survival in asymptomatic and minimally symptomatic patients. Circulation 62: suppl 1, 98–102
76. Helfant RH, Forrester JS, Hampton JR, Haft JI, Kemp HC, Gorlin R (1970) Coronary heart disease: differential hemodynamic metabolic, and electrocardiographic effects in subjects with and without angina pectoris during atrial pacing. Circulation 42:601–610
77. Heusch G, Thämer V (1984) Die Bedeutung des sympathischen Nervensystems für die Koronardurchblutung. Z Kardiol 73:543–551
78. Hickman JR, Uhl GS, Cook RL, Engel PJ, Hopkirk A (1980) A natural history study of asymptomatic coronary disease. Am J Cardiol 45:422
79. Hirzel HO, Leutwyler R, Krayenbuehl HP (1985) Silent Myocardial Ischemia: Hemodynamic Changes During Dynamic Exercise in Patients With Proven Coronary Artery Disease Despite Absence of Angina Pectoris. J Am Coll Cardiol 6:275–284
80. Iskandrian AS, Hakki A-H (1984) Left Ventricular Function in Patients with Coronary Heart Disease in the Presence or Absence of Angina Pectoris During Exercise Radionuclide Ventriculography. Am J Cardiol 53:1239–1243
81. Johnson SM, Mauritson DR, Corbett JR, Woodward W, Willerson JT, Hillis LD (1981) Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Comparison of Propranolol and Verapamil in the Treatment of Patients with Stable Angina Pectoris. Am J Med 71:443451
82. Johnson SM, Mauritson DR, Willerson JT, Hillis LD (1981) Comparison of Verapamil and Nifedipine in the Treatment of Variant Angina Pectoris: Preliminary Observations in 10 Patients. Am J Cardiol 47:1295–1300
83. Kannel WB, Abbott RD (1984) Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction: An update on the Framingham Study. N Engl J Med 311:1144–1147
84. Kaski JC (1985) Pharmacological tests for the detection of dynamic stenoses. Symposium: Advances and Controversies in Ischaemic Heart Disease. Hammersmith Hospital, London, 17.–21. Juni
85. Kattus AA, Jorgensen CR, Worden RE, Alvano AB (1971) ST-segment depression with near-maximal exercise in detection of preclinical coronary heart disease. Circulation 44:585–595
86. Kennedy HL, Underhill SJ, Caralis DG, Khan MA, Poblete PF (1976) Detection of non-anginal or silent ischemic ST-segment depression in patients with ischemic heart disease. Am J Cardiol 37:147
87. Kent KM, Rosing DR, Ewels CJ, Lipson L, Bonow R, Epstein SE (1982) Prognosis of asymptomatic or mildly symptomatic patients with coronary artery disease. Am J Cardiol 49:1823–1831
88. Khurmi NS, Bowles MJ, O'Hara MJ, Robinson CW, Raftery EB (1984) Reproducibility of multistage graded exercise testing in patients with chronic stable angina. Int J Cardiol 6:137–146
89. Künzli M, Pfisterer M, Emmenegger H, Solèr M, Burkart F (1983) Asymptomatische Ischämie nach Myokardinfarkt. Schweiz Med Wochenschr 113:1664–1666
90. Langou RA, Huang EK, Kelley MJ, Cohen LS (1980) Predictive accuracy of coronary artery calcification and abnormal exercise test for coronary artery disease in asymptomatic men. Circulation 62:1196–1203
91. Leighton F, Fraker T (1984) Silent Myocardial Ischemia: Concern is Justified for the Patient with Known Coronary Artery Disease. Ann Int Med 100:599–601
92. Lindsey HE, Cohn PF (1978) Silent myocardial ischemia during and after exercise testing in patients with coronary artery disease. Am Heart J 95:441–447
93. Lynch P, Dargie H, Krikler S, Krikler D (1980) Objective assessment of antianginal treatment: a double-blind comparison of propranolol, nifedipine, and their combination. Brit Med J II:184–187
94. Malliani A, Lonbardi F, Pagani M (1984) Presence or Absence of Angina Pectoris During Myocardial Ischemia. In: Rutishauser W, Roskamm H (Hrsg) Silent Myocardial Ischemia. Springer, Berlin, pp 7–13
95. Margolis JR, Kannel WB, Feinleib M, Dawber T, McNamara PM (1973) Clinical Features of Unrecognized Myocardial Infarction-Silent and Symptomatic. Am J Cardiol 32:1–7
96. Maseri A (1983) The changing face of angina pectoris: Practical implications. Lancet I:746–749
97. Maseri A, Chierchia S, Davies G, Glazier J (1985) Mechanisms of Ischemic Cardiac Pain and Silent Myocardial Ischemia. Am J Med 79: suppl 3A, 7–11
98. Maseri A, Chierchia S, Davies GJ, Fox KM (1983) Variable susceptibility to dynamic coronary obstruction: An elusive link between coronary atherosclerosis and angina pectoris. Am J Cardiol 52:46A–51A
99. Maseri A, Chierchia S, L'Abbate A (1980) Pathogenetic mechanisms underlying the clinical events associated with atherosclerotic heart disease. Circulation 62: suppl 5, V3–V13
100. Maseri A, Severi S, Nes M de, L'Abbate A, Chierchia S, Marzilli M, Ballestra AM, Parodi O, Biagini A, Distante A (1978) Variant angina: One aspect of a continuous spectrum of vasospastic myocardial ischemia pathogenetic mechanisms, estimated incidence, clinical and coronary arteriographic findings in 138 patients. Am J Cardiol 42:1019–1035
101. Maseri A, Parodi O, Fox K (1983) Rational Approach to the Medical Therapy of Angina Pectoris: The Role of Calcium Antagonists. Prog Cardiovasc Dis 25:269–277
102. Maseri A, Chierchia S, Kaski JC (1985) Mixed Angina Pectoris. Am J Cardiol 56:30E–33E
103. Matsuda M, Matsuda Y, Ogawa H, Moritani K, Kusukawa R (1985) Angina pectoris Before and During Acute Myocardial Infarction: Relation to Degree of Physical Activity. Am J Cardiol 55:1255–1258
104. Mattingly TW (1962) The postexercise electrocardiogram. Its value in the diagnosis and prognosis of coronary arterial disease. Am J Cardiol 9:395–409 (zitiert nach 53)
105. Miller AB (1985) Mixed Ischemic Subsets. Comparison of the Mechanisms of Silent Ischmia and Mixed Angina. Am J Med 79: suppl 3A, 25–29
106. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, Poole K, Passamani E, Roberts R, Robertson R, Sobel BE, Willerson JT, Braunwald E, Milis Study Group (1985) Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. N Engl J Med 21:1315–1322
107. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group (1985) Exercise Electrocardiogram and Coronary Heart

Disease Mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am J Cardiol 55:16–24
108. Nademanee K, Intarachot V, Piontek M, Vaghaiwalla M, Mody D, Josephson M, Singh BN (1984) Relationship of myocardial ischemia detected by compact Holter analog technique to that induced by ETT. Circulation 70:II–451
109. Nademanee K, Intarachot V, Piontek M, Vaghaiwalla M, Mody D, Raider M, Josephson M, Singh BN (1984) Silent myocardial ischemia on Holter: Has it clinical or prognostic significance? Circulation 70:II–451
110. Neill WA, Ritzmann LW, Selden R (1977) The pathophysiologic basis of acute coronary insufficiency: Observations favoring the hypothesis of intermittent reversible coronary obstruction. Am Heart J 94:439–444
111. Nesto RW (1985) Asymptomatic myocardial ischemia in the diabetic. Symposium: Exploring Myocardial Ischemia. Washington D.C., 9. November
112. Norris RM, Agnew TM, Brandt PWT, Graham KJ, Hill DG, Kerr AR, Lowe JB, Roche AH, Whitlock RML, Barratt-Boys BG (1981) Coronary surgery after recurrent myocardial infarction: progress of a trial comparing surgical with nonsurgical management for asymptomatic patients with advanced coronary disease. Circulation 63:785–792
113. Oakley GDG, Fox KM, Dargie HJ, Selwyn AP (1979) Objective assessment of treatment in severe angina. Brit Med J 1:1540
114. Opasich C, Cobelli F, Assandri J, Calsamiglia G, Febo O, Larovere MT, Pozzoli M, Tramarin R, Traversi E, Ardissino D, Specchia G (1984) Incidence and Prognostic Significance of Symptomatic and Asymptomatic Exercise –Induced Ischemia in Patients with Recent Myocardial Infarction. Cardiology 71:284–291
115. Opie LH (1985) Products of Myocardial Ischemia and Electrical Instability of the Heart. JACC 5:162 B–165 B
116. Parker JO, Chiong MA, West RC, Case RB (1969) Sequential alterations in myocardial lactate metabolism, ST-segments, and left ventricular function during angina induced by atrial pacing. Circulation 40:113–131
117. Parodi O, Simonetti I, L'Abbate A, Maseri A (1982) Verapamil Versus Propranolol for Angina at Rest. Am J Cardiol 50:923–928
118. Pasternac A, Gorlin R, Sonnenblick EH, Haft JI, Kemp HO (1972) Abnormalities of ventricular motion induced by atrial pacing in coronary artery disease. Circulation 45:1195–1205
119. Prinzmetal M, Ekmekei A, Kennamer R, Kwoczynski JK, Shubin H, Toyoshima H (1960) Variant Form of Angina Pectoris. Previously Undelineated Syndrome. JAMA 174:1794–1800
120. Pulido JI, Doss J, Twieg D, Blomqvist G, Faulkner D, Horn V, DeBates D, Tobey M, Parkey RW, Willerson JT (1978) Submaximal exercise testing after acute myocardial infarction: myocardial scintigraphic and electrocardiographic observations. Am J Cardiol 42:19–28
121. Quyyumi AA, Mockus L, Wright C, Fox K (1985) Morphology of ambulatory ST-segment changes in patients with varying severity of coronary artery disease. Investigation of the frequency of nocturnal ischaemia and coronary spasm. Brit Heart J 53:186–193
122. Quyyumi AA, Right CA, Mockus LJ, Fox KM (1984) Mechanisms of nocturnal angina pectoris: Importance of increased myocardial oxygen demand in patients with severe coronary artery disease. Lancet 1:1207–1209
123. Quyyumi AA, Wright C, Fox K (1983) Ambulatory electrocardiographic ST-segment changes in healthy volunteers. Brit Heart J 50:460–464
124, Quyyumi AA, Wright CM, Mockus LJ, Fox KM (1985) How important is a history of chest pain in determining the degree of ischaemia in patients with angina pectoris? Brit Heart J 54:22–26
125. Rasmussen K, Bagger JP (1985) Vasospastic Ischaemia Induced by the Hyperventilation Test in Patients with a Negative Response to Ergometrine. Acta Med Scand 218:241–244
126. Reeves TJ (1985) Relation and independence of angina pectoris and sudden death in persons with coronary atherosclerotic heart disease. J Am Coll Cardiol 5:167 B–174 B
127. Resnekov L (1985) Silent Myocardial ischemia: Therapeutic Implications. Am J Med 79: suppl 3 A, 30–34
128. Ribeiro P, Shea M, Deanfield JE, Oakley CM, Sapsford R, Jones T, Walesby R, Selwyn AP (1984) Different mechanisms for the relief of angina after coronary bypass surgery. Brit Heart J 52:502–509
129. Robertson RM, Wood AJJ, Vaughn WK, Robertson D (1982) Exacerbation of Vasospastic Angina Pectoris by Propranolol. Circulation 65:281–285
130. Rumball A, Acheson ED (1965) Latent coronary heart disease detected by electrocardiogram before and after exercise. Brit Med J 1:423–428 (zitiert nach 53)
131. Schang SJ, Pepine CJ (1977) Transient Asymptomatic ST-Segment Depression During Daily Activity. Am J Cardiol 39:396–402
132. Schatzkin A, Cupples LA, Heeren T, Morelock S, Mucatel M, Kannel WB (1984) The epidemiology of sudden unexpected death: Risk factors for men and women in the Framingham Heart Study. Am Heart J 107:1300–1306
133. Selwyn A, Fox K, Clay T (1979) The effect of acute regional myocardial ischemia on angiographic anatomy of coronary arteries. Circulation 60:1335–1432
134. Selwyn AP, Forse G, Fox K, Jonathan A, Steiner R (1981) Patterns of Disturbed Myocardial Perfusion in Patients with Coronary Artery Disease. Regional Myocardial Perfusion in Angina Pectoris. Circulation 64:83–90
135. Selwyn AP, Fox K, Eves M, Oakley D, Dargie H, Shillingford J (1978) Myocardial ischaemia in patients with frequent angina pectoris. Brit Med J 2:1594
136. Selwyn AP, Shea MJ, Deanfield JE, Wilson RA, Landsheere C de, Jones T (1985) Clinical Problems in Coronary Disease Are Caused by Wide Variety of Ischemic Episodes that Affect Patients Out of Hospital. Am J Med 79: suppl 3 A, 12–17
137. Selzer A, Cohn K (1977) Asymptomatic coronary artery disease and coronary bypass surgery. Am J Cardiol 39:614–616
138. Sharma B, Francis G, Hodges M, Asinger R (1981) Demonstration of exercise-induced ischaemia without angina on patients who recover from out-of-hospital ventricular fibrillation. Am J Cardiol 47:445
139. Shea MJ, Deanfield JE, Landsheere CM de, Wilson RA, Kensett M, Selwyn AP (1985) Cold and exercise produce different ischemic disturbance of coronary blood flow. J Am Coll Cardiol 5:430
140. Shea MJ, Deanfield JE, Wilson R, Landsheere C de, Jones T, Selwyn AP (1985) Transient Ischemia in Angina Pectoris: Frequent Silent Events with Everyday Activities. Am J Cardiol 56:34 E–38 E
141. Shell W (1985) Medical Treatment of Silent Ischemia – Transdermal Nitroglycerin. Symposium: Recognition and Treatment of Silent Ischemia. Washington D. C., 10. November
142. Shepherd JT (1985) The Heart as a Sensory Organ. J Am Coll Cardiol 6:83 B–87 B
143. Silber S, Vogler A, Spiegelsberger F, Theisen K (1986) Zuverlässige Erkennung von ST-Streckenänderungen im Langzeit-EKG in Ruhe und während Belastung. 92. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Wiesbaden, 6.–10.4. (im Druck)
144. Silber S, Spiegelsberger F, Theisen K (1985) A fully automatic Holter-ECG for ST-segment monitoring. Circulation 72:III–163
145. Silber S, Krause KH, Garner Ch, Theisen K, Jahrmarker H (1983) Anti-ischemic effects of an 80 mg tablet of isosorbide-dinitrate in sustained-release form before and after 2 weeks treatment with 80 mg once or twice daily. Z Kardiol 72: Suppl 3, 211–217

146. Staessen J, Fiocchi R, Bouillon R, Fagard R, Lijnen P, Moerman E, Schaepdryver A de, Amery A (1985) The nature of opioid involvement in the hemodynamic respiratory and humoral responses to exercise. Circulation 72:982–990
147. Starling MR, Moody M, Crawford MH, Levi B, O'Rourke RA (1984) Repeat treadmill exercise testing: Variability of results in patients with angina pectoris. Am Heart J 197:298–303
148. Stern S, Tzivoni D (1974) Early detection of silent ischemic heart disease by 24-hour electrocardiographic monitoring of active subjects. Br Heart J 36:481–486
149. Stern S, Tzivoni D, Stern Z (1975) Diagnostic Accuracy of Ambulatory ECG Monitoring in Ischemic Heart Disease. Circulation 52:1045–1049
150. Swain JL, Sabina RL, Hines JJ, Greefield JC jr, Holmes EW (1984) Repetitive episodes of brief ischaemia (12 min) do not produce a cumulative depletion of high energy phosphate compounds. Cardiovasc Res 18:264–269
151. Tayler DI, Vincent R (1985) Artefactual ST-segment abnormalities due to electrocardiograph design. Br Heart J 54:121–128
152. Theroux P, Waters DD, Halphen C, Debaisieux J-C, Mizgala HF (1979) Prognostic value of exercise testing soon after myocardial infarction. N Engl J Med 301:341–345
153. Thompson DR, Blandford RL, Sutton TW, Marchant PR (1985) Time of onset of chest pain in acute myocardial infarction. Int J Cardiol 7:139–146
154. Tonkon MI, Miller RR, DeMaria AN, Vismara LA, Amsterdam EA, Mason DT (1977) Multifactor evaluation of the determinans of ischemic electrocardiographic response to maximal treadmill testing in coronary disease. Am J Med 62:339–346
155. Tzivoni D, Benhorin J, Gavish A, Stern S (1985) Holter Recording During Treadmill Testing in Assessing Myocardial Ischemic Changes. Am J Cardiol 55:1200–1203
156. Uhl GS, Froehlicher V (1983) Screening for asymptomatic coronary artery disease. JACC 1:946–955
157. Warnes CA, Roberts WC (1984) Sudden coronary death: Relation of amount and distribution of coronary narrowing at necropsy to previous symptoms of myocardial ischemia, left ventricular scarring and heart weight. Am J Cardiol 54:65–73
158. Waters DD, McCans JL, Crean PA (1985) Serial Exercise Testing in Patients With Effort Angina: Variable Tolerance, Fixed Threshold. JACC 6:1011–1015
159. Weiner DA, McCabe C, Hueter DC, Ryan TJ, Hood WB jr (1978) The predictive value of angina chest pain as an indicator of coronary disease during exercise testing. Am Heart J 96:458–462
160. Willerson JT, Cambell WB, Winniford MD, Schmitz J, Apprill P, Firth BG, Ashton J, Smitherman T, Bush L, Buja LM (1984) Conversion from Chronic to Acute Coronary Artery Disease: Speculation Regarding Mechanisms. Am J Cardiol 54:1349–1354
161. Winniford MD, Gabliani G, Johnson SM, Mauritson DR, Fulton KL, Hillis LD (1984) Concomitant calcium antagonist plus isosorbide dinitrate therapy for markedly active variant angina. Am Heart J 108:1269–1273
162. Winniford MD, Willerson JT, Hillis LD (1985) Calcium Antagonists for Acute Ischemic Heart Disease. Am J Cardiol 55:116B–124B
163. Winsor T, Berger HJ (1975) Oral nitroglycerin as a prophylactic antianginal drug: clinical, physiologic, and statistical evidence of efficacy based on a three-phase experimental design. Am Heart J 90:611–626
164. Wolf E, Tzivoni D, Stern S (1974) Comparison of exercise tests and 24-hour ambulatory electrocardiographic monitoring in detection of ST-T-changes. Br Heart J 36:90–95
165. Yasue H, Shingo O, Takizawa A, Nago M, Miwa K, Tanaka S (1979) Circadian Variation of Exercise Capacity in Patients with Prinzmetal's Variant Angina: Role of Exercise-induced Coronary Arterial Spasm. Circulation 59:938–948

Eingegangen 7. Januar 1986

Für die Verfasser:
Dr. med. Sigmund Silber
Medizinische Klinik Innenstadt
der Universität München
Ziemssenstr. 1, 8000 München 2