

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I, Großhadern
(Kardiologie, Pneumologie, Nephrologie)
der
Ludwig-Maximilians-Universität
München

Direktor: Professor Dr. med. Gerhard Steinbeck

**Einsatz der Koronarkalkbestimmung und der nicht invasiven Angiographie mittels
Mehrzeilen-Computertomographie bei Patienten mit instabiler Angina pectoris**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Stephan Schiessl
aus
München
Jahr 2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Privatdozent Dr. med. Andreas Knez

Mitberichterstatter: Professor Dr. Georg Nollert, MA, FAHA

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Privatdozent Dr. med. Alexander Becker

Dekan: Professor Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 25. November 2010

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung	S. 5
2. Theoretische Grundlagen	S. 8
2.1	Arteriosklerose und koronare Herzkrankheit
2.1.1	Arteriosklerose
2.1.2	Koronare Herzkrankheit
2.2	Akutes Koronarsyndrom
2.3	Diagnostik der koronaren Herzkrankheit und des akuten Koronarsyndroms
2.4	Koronare Verkalkung als Zeichen der koronaren Herzkrankheit
2.5	Mehrzeilen-Computertomographie
2.5.1	Koronarkalkmessung
2.5.2	CT-Angiographie
3. Methoden	S. 22
3.1	Patientenkollektiv
3.1.1	Evaluation der Risikofaktoren
3.2	Studienprotokoll
3.3	Koronarkalkbestimmung
3.3.1	Bildakquisition
3.3.2	Quantifizierung des Koronarkalks
3.4	CT-Angiographie
3.5	Herzkatheteruntersuchung
3.6	Statistik

4. Ergebnisse	S. 34
4.1	Patientenkollektiv
4.1.1	Einschlusskriterien
4.1.2	Verteilung der Risikofaktoren
4.2	Calciumscore
4.3	CT-Angiographie
4.4	Calciumscore und CT-Angiographie
5. Diskussion	S. 48
6. Zusammenfassung	S. 54
7. Literatur	S. 56

1. Einleitung:

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist trotz Fortschritten in der Therapie in der Bundesrepublik Deutschland weiterhin die häufigste Todesursache [1]. Mit Sicherheit ist auf Grund der demographischen Entwicklung in Deutschland sowie der beängstigenden Zunahme der Inzidenz kardiovaskulärer Risikofaktoren in den kommenden Jahren noch mit einer Zunahme zu rechnen.

Angesichts der hohen Mortalität und der gravierenden gesundheitlichen Schäden durch die koronare Herzkrankheit sowie den damit verbundenen hohen Kosten für das Gesundheitssystem, ist es von entscheidender Bedeutung, wie mit dieser Volkskrankheit umgegangen wird.

Sicherlich sollte die Primärprävention an erster Stelle stehen, aber für den in der Akutmedizin tätigen Kliniker ist es von größerer Bedeutung durch schnelle und präzise Diagnostik einen betroffenen Patienten möglichst schnell einer wirkungsvollen Therapie zuzuführen, so dass im Rahmen der Sekundärprävention der Gesundheitsschaden möglichst gering gehalten werden kann.

Die akut bedrohlichste Ausprägung der koronaren Herzkrankheit ist das akute Koronarsyndrom (AKS), unter dem, nach heutiger Definition, Myokardinfarkt und instabile Angina pectoris zusammengefasst werden.

Im Jahr 2006 sind in Deutschland 59.938 Menschen am akuten Myokardinfarkt verstorben [1].

Das Leitsymptom des akuten Koronarsyndroms, der akut aufgetretene Brustschmerz, ist deshalb ein ernstzunehmendes Krankheitszeichen in der Notfallmedizin. Allerdings sind Brustschmerzen ein häufiges Symptom in der Nothilfe und es kommen eine erhebliche Anzahl von Differentialdiagnosen in Betracht (siehe unten). Einerseits könnte das Leben und die Gesundheit des Patienten potentiell bedroht sein. Andererseits aber, bei nicht primär vital bedrohlichen Ursachen, würden durch zu weitreichende Diagnostik sowohl der Patient als auch das Gesundheitssystem einer unnötigen Belastung ausgesetzt werden [2]. So kann nicht jeder Patient mit Brustschmerzen sofort einer invasiven Koronarangiographie unterzogen werden, sondern er bedarf einer verlässlichen, schnellen und effizienten Abklärung seines Gesundheitszustandes.

Labordiagnostik und Elektrokardiogramm (EKG) sind zwar bei einem akuten Infarkt sehr sensitiv und spezifisch, reichen aber nicht aus, um eine koronare Herzerkrankung bei Verdacht auf instabile Angina pectoris ohne Myokardschädigung auszuschließen. Gleichzeitig

stellt diese Gruppe den größten Anteil von Patienten in einem Kollektiv mit akutem Koronarsyndrom dar.

Belastungstests wie die Thallium-Szintigraphie, Stressechokardiographie oder das Belastungs-Elektrokardiogramm können hier nicht weiterhelfen, da sie auf Grund der Symptomatik des Patienten und der gebotenen Eile meist kontraindiziert sind [3]. Außerdem besitzen sie sowohl eine unzureichende Sensitivität, die dazu führen kann, dass das Leben des Patienten durch verspätete Intervention gefährdet wird, als auch eine geringe Spezifität [4, 5], die zur Folge hat, dass auf nur etwa 32 Prozent der Koronarangiographien, die auf Grund positiver nicht-invasiver Diagnostik durchgeführt werden, eine Intervention folgt [6, 7]. Die konventionelle Koronarangiographie ist zwar der Goldstandard in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung, ist aber als invasive Untersuchung mit einem gewissen Risiko verbunden [2].

Somit stehen dem Kliniker bisher in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung nur unzureichende Modalitäten zur Verfügung, was den oben dargestellten ineffizienten Einsatz der invasiven Koronarangiographie zur Folge hat.

Als alternative Modalität ist die kardiale Mehrzeilencomputertomographie (MSCT) zu diskutieren. Die native computertomographische Untersuchung des Herzens macht es möglich, die Menge an Koronarkalk im Herzen zu bestimmen und lässt damit indirekt Rückschlüsse auf das Ausmaß der koronaren Atherosklerose zu.

Die Koronarkalkmessung ist zwar eine sehr sensitive Methode für die Erkennung der koronaren Herzkrankheit und bietet auch einen hohen negativ prädiktiven Wert, wird aber in ihrer Anwendbarkeit durch ihre geringe negative Spezifität eingeschränkt.

Durch die Mehrzeilencomputertomographie mit Kontrastmittelgabe wurde es aber auch möglich, das Lumen der Koronargefäße direkt darzustellen. So können Stenosen der Gefäße mit hoher Sensitivität und Spezifität sichtbar gemacht werden. Einschränkung erfährt diese Methode allerdings dadurch, dass trotz der großen Fortschritte, die in den letzten Jahren bei der Bildqualität erzielt werden konnten, bis zu 30 Prozent der Untersuchungen auf Grund von ausgedehnten Verkalkungen und Bewegungsartefakten nicht evaluierbar sind.

Ziel dieser Arbeit war es nun, ein für den Kliniker schnell und präzise anwendbares Protokoll zur Diagnose der koronaren Herzkrankheit mittels Mehrzeilencomputertomographie zu entwickeln. Dabei sollen beide Untersuchungsgänge in den Algorithmus implementiert werden, wodurch der hohe negativ prädiktive Wert der Koronarkalkmessung und die hohe Spezifität der nicht-invasiven Koronarangiographie kombiniert werden sollen.

Die Ergebnisse dieses neuen Algorithmus werden dabei mit dem Goldstandard zur Diagnostik der koronaren Herzkrankheit, der konventionellen Koronarangiographie, verglichen.

2. Theoretische Grundlagen:

2.1 Arteriosklerose und koronare Herzkrankheit

Die koronare Herzkrankheit ist die Haupttodesursache in Deutschland und den westlichen Industrienationen [1]. Darüber hinaus ist sie eine häufige Ursache für chronische Krankheit, und somit ein erheblicher Kostenfaktor im Gesundheitssystem, besonders in einer alternden Gesellschaft. Männer sind dabei häufiger und in einem jüngeren Alter als Frauen betroffen. Die Mehrheit der Erkrankungen an den Koronargefäßen beruht auf Arteriosklerose. Als Ätiologie der Arteriosklerose wurden in den letzten Jahren zahlreiche Risikofaktoren erkannt und es werden immer noch neue Faktoren entdeckt und diskutiert.

2.1.1 Arteriosklerose

Arteriosklerose ist ein Oberbegriff, der drei verschiedene Erkrankungsformen umfasst: Atherosklerose, Mediasklerose Mönckeberg und Arteriolosklerose. Alle führen durch Wandverdickung zu Elastizitätsverlust und Einengung der Gefäße. Im Folgenden soll nur auf die Atherosklerose, als häufigste Form der Arteriosklerose eingegangen werden.

Es handelt sich dabei um eine variable Kombination von Veränderungen der Intima, mit einer Ansammlung von Fett, Kohlehydraten, Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen. Sie betrifft die großen und mittelgroßen muskulären Arterien.

Die Atherosklerose ist eine Erkrankung mit multifaktorieller Ätiologie. Sowohl exogene als auch genetische Faktoren sind an ihrer Entstehung beteiligt (siehe Tabelle 1).

Die Pathogenese der Atherosklerose beginnt mit der Schädigung des Endothels. Die gestörte Endothelfunktion ermöglicht den Einstrom von Lipoproteinen in die Intima. Die Zellen des Endothels reagieren hierauf mit biochemischen Veränderungen, die zur Einwanderung von Makrophagen und T-Lymphozyten führen. Diese schütten im Rahmen einer Entzündungsreaktion Interleukine und Wachstumsfaktoren aus, so dass es zu einer Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen und der Ausbildung einer fibrösen Plaque kommt. Zusätzlich ist noch eine Ablagerung von Kalziumphosphat möglich. Dieser Prozess ist vor allem bei dem Nachweis atherosklerotischer Veränderungen durch die Koronarkalkbestimmung wichtig, bedeutet er doch, dass bereits in frühen Stadien der Atherosklerose auch Mikroverkalkungen auftreten. Durch den Entzündungsprozess und die

Veränderungen in der Gefäßwand wird diese Plaque instabil und es kann zur Ruptur der Plaque kommen. Der dabei erfolgende Kontakt zwischen thrombogenen Strukturen und Blut führt zur Aktivierung von Gerinnungsfaktoren und einer nachfolgenden Thrombose. Wenn dabei das gesamte Gefäßlumen verlegt wird, kann das nachfolgende Gewebe nicht mehr mit Blut perfundiert werden und es kommt zur Ischämie, das heißt einer verminderten Organdurchblutung. Dauert dieser Zustand länger an, führt er zum Zelltod durch Sauerstoffmangel, dem Infarkt. Die Wahrscheinlichkeit der Plaqueruptur wird nicht nur von dessen Größe, sondern auch von dessen Zusammensetzung bestimmt [8].

Je nachdem welches Organsystem von einer Gefäßeinengung im Rahmen der Atherosklerose betroffen ist, spricht man von koronarer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Niereninsuffizienz und zerebrovaskulärer Insuffizienz.

Die Prävention besteht vor allem in einer strikten Reduktion der beeinflussbaren Risikofaktoren.

Faktoren, die mit der Atherosklerose und der koronaren Herzkrankheit assoziiert sind:
Genetisch bedingte Faktoren:
Erhöhte LDL/VLDL-Spiegel
Erniedrigte HDL-Spiegel
Erhöhte Lipoprotein-A-Spiegel
Hypertonie
Homozysteinämie
Auftreten in der Familie
Diabetes mellitus
Adipositas
Erhöhte Spiegel von Gerinnungsfaktoren
Depression und andere Verhaltensstörungen
Männliches Geschlecht
Systemische Entzündungen
Metabolisches Syndrom
Exogene Faktoren:
Fetteiche Ernährung
Nikotinabusus
Niedrige Antioxidantienpiegel
Bewegungsmangel
Infektionen (Chlamydien, Zytomegalievirus)

Tabelle 1 (nach [9] und [10])

2.1.2 Koronare Herzkrankheit

Der Oberbegriff koronare Herzkrankheit umfasst unterschiedliche Pathomechanismen und Ätiologien, die in einer gemeinsamen Endstrecke münden: die Verengung der Koronararterien und einer daraus resultierenden Unterversorgung des Myokards mit Blut. Durch das langsame Verengen der Gefäße kann die Erkrankung über Jahrzehnte klinisch asymptomatisch bleiben. Erst wenn dieser Prozess weit genug fortgeschritten ist, wird die Stenose hämodynamisch relevant und es kommt es zur Ischämie, das heißt zu einem Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf des Herzens. Dies geschieht in der Regel, wenn die Querschnittsfläche der Gefäßes um mehr als 75 Prozent eingeengt ist. Jetzt kann die Erkrankung entweder symptomatisch werden und sich in Form der Angina pectoris äußern, oder asymptomatisch bleiben und als stumme Myokardischämie weiter voran schreiten. Fällt das Sauerstoffangebot dabei unter eine kritische Schwelle kommt es zum Zelltod und damit zur Myokardnekrose, wie das beim akuten Koronarsyndrom der Fall ist.

Häufigste Ursache der koronaren Herzkrankheit ist die Atherosklerose, so dass die Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung denen der Atherosklerose (siehe oben) entsprechen. Sonderformen sind die vasospastische Angina pectoris (Prinzmetal-Angina) und die Mikrozirkulationsstörung.

2.2 Akutes Koronarsyndrom

Instabile Angina pectoris und Myokardinfarkt werden unter dem Oberbegriff akutes Koronarsyndrom zusammengefasst.

Angina pectoris ist ein durch Minderversorgung des Myokards mit Sauerstoff bedingtes thorakales Missempfinden, das sich vor allem durch Enge- und Druckgefühl oder Brennen in der Brust äußert.

Von instabiler Angina pectoris spricht man, wenn die typische Angina-pectoris-Symptomatik in folgenden Situationen auftritt:

- bei einem zuvor asymptomatischen Patienten
- innerhalb von sechs Wochen nach einem Myokardinfarkt
- mit zunehmender Frequenz und Dauer
- in Ruhe.

Ein Infarkt wird durch Verschluss der Gefäßversorgung eines Areals verursacht und führt zur Gewebsnekrose auf Grund von Sauerstoffmangel.

Dass beide Erkrankungen zu einem Syndrom zusammengefasst werden, ist darauf zurückzuführen, dass ihnen dieselbe Pathophysiologie zu Grunde liegt und sie unterschiedlich starke Ausprägungen desselben Problems sind: der Unterversorgung des Myokards mit Sauerstoff und der dadurch bedingten Zellschädigung.

Diese Unterversorgung wird in der Regel durch die Einengung des Gefäßlumens durch Erosion oder Ruptur einer atherosklerotischen Plaque und die Bildung eines Blutthrombus bedingt [11]. Mögliche Symptome sind, neben dem Auftreten der Angina-pectoris-Symptomatik (siehe oben), Schmerzen, die in den linken Arm, die Kieferwinkel oder das Epigastrium ausstrahlen können, vegetative Symptome und ausgeprägte Angst. Leider ist diese Symptomatik aber nicht sehr spezifisch, so dass eine Vielzahl von Differentialdiagnosen in Betracht kommt (siehe Tabelle 2). Außerdem kann sich das Syndrom bei einigen Patienten durchaus atypisch äußern.

Differentialdiagnosen des Brustschmerzes	
Kardial:	Relative Koronarinsuffizienz Mitralklappenprolaps Perikarditis Myokarditis
Vaskulär:	Aortendissektion
Pulmonal:	Pleuritis Pneumothorax Lungenembolie
Gastrointestinal:	Refluxösophagitis Ulkus ventrikuli o. duodeni Ösophagusspasmus Hiatushernie Roemheldsyndrom
Muskuloskelettal:	HWS-Syndrom Schulter-Arm-Syndrom Kostochondrose (Tietze-Syndrom) Zahn-/Kiefer-Schmerzen
Funktionell:	Da-Costa-Syndrom

Tabelle 2

2.3 Diagnostik der koronaren Herzkrankheit und des akuten Koronarsyndroms

Durch gründliche Anamnese der aktuellen Symptome und deren Verlauf können eventuell einige Differentialdiagnosen (siehe oben) schon zu Beginn ausgeschlossen werden.

Anamnestisch sollten die kardiovaskulären Risikofaktoren erfragt werden, um die Gefährdung des Patienten durch genetische Disposition und exogene Faktoren einschätzen zu können.

Auch einfache Untersuchungen können bereits Aufschluss über die mögliche Genese geben.

Die Messung des Blutdrucks gibt Hinweise darauf, ob die Beschwerden durch eine hypertensive Krise verursacht werden oder ob Bluthochdruck besteht.

Die Herzfrequenz sollte ebenfalls geprüft werden, da eine Tachykardie, zum Beispiel im Rahmen eines Vorhofflimmerns, das Herz nicht effektiv arbeiten lässt und es so zu einer Minderperfusion der Koronargefäße und damit zu pektanginösen Beschwerden kommen kann.

Die Auskultation der Gefäße und des Herzens gibt sowohl einen Überblick über den Gefäßzustand des Patienten als auch Hinweise auf eine Herzinsuffizienz (zusätzlicher Herzton). Auch sollte man auf andere Zeichen der Herzinsuffizienz, wie Halsvenenstauung, positiver hepatojugulärer Reflux und feuchte Rasselgeräusche über der Lunge, achten.

Die Labordiagnostik sollte neben den Basiswerten die Blutwerte beinhalten, die über die Risikofaktoren des Patienten Auskunft geben: Blutzucker, Blutfette, Lipoprotein a, Homocystein und Antiphospholipid-Antikörper. Ergeben sich anamnestisch Hinweise auf ein akutes ischämisches Geschehen, sollten zusätzlich die Marker Troponin (I oder T), Creatinkinase, Myoglobin und Lactat-Dehydrogenase bestimmt werden.

Das Elektrokardiogramm soll, besonders weil es schnell einsetzbar und nicht invasiv ist, beim akuten Koronarsyndrom zusammen mit der Labordiagnostik gemäß den Leitlinien an erster Stelle stehen [12]. Als Belastungstest ist es in der Akutsituation kontraindiziert [3].

Liegt kein akuter Myokardinfarkt vor, ist das Elektrokardiogramm bei der Diagnostik der koronaren Herzkrankheit auf Grund seiner niedrigen Sensitivität und Spezifität nur bedingt einsetzbar.

In der Praxis ist es daher leider oftmals nötig, Patienten mit einer für ein akutes Koronarsyndrom typischen Symptomatik, aber negativer Diagnostik durch Labor und Elektrokardiogramm, für einen längeren Zeitraum (zwölf Stunden) zu überwachen und wiederholt zu testen, was auch mit erheblichen Kosten verbunden ist und Kapazitäten bindet.

Die kardiale Bildgebung mit Magnetresonanztomographie befindet sich derzeit in der Erprobungsphase, findet im klinischen Alltag aber noch keine Verwendung, da die Geräte nur in wenigen, hoch spezialisierten Häusern verfügbar sind. Sie kann zur Darstellung der Wandbewegungen des Herzens genutzt werden, entspricht dabei aber der Echokardiographie (siehe oben) und unterliegt denselben Einschränkungen. Genauso verhält es sich mit der Darstellung der Perfusion des Herzens mittels der Magnetresonanztomographie: Es lassen sich Bilder erstellen, die denselben Aussagewert wie die Myokardperfusionsszintigraphie haben (siehe unten). Eine Belastung ist auch hier in der Akutsituation kontraindiziert. Die Darstellung der Koronargefäße durch Angiographie ist in ihrer Qualität noch nicht überzeugend, da die aktuellen Geräte in ihrer zeitlichen Auflösung noch zu langsam sind. Als nuklearmedizinische Verfahren zur Darstellung des Herzens werden Myokardperfusionsszintigraphie und Positronen-Emissionscomputertomographie angewendet.

Die Myokardperfusionsszintigraphie dient der Darstellung von minderperfundierte Myokard. Dazu wird dem Patienten unter Belastung eine venöse Injektion mit ^{99m}Tc-Technetium-Isonitrit gegeben. In den avitalen und den unter Belastung ischämischen Anteilen des Herzens lagert sich kein Marker ab. Die Bildgebung erfolgt mit Emissionscomputertomographie. Hierbei kreisen Detektoren um den Körper des Patienten und erfassen die vom Nuklid emittierte Strahlung. Einige Stunden später werden nochmals Bilder angefertigt, da sich jetzt die Marker auch in das Gewebe eingelagert haben, das zwar unter Belastung nicht perfundiert war, aber in Ruhe noch versorgt werden kann. So kann zusätzlich zwischen einer Narbe und vitalen, aber minderperfundierten Arealen unterschieden werden. Wie bereits dargestellt, ist wiederum die Untersuchung unter Belastung in der akuten Situation kontraindiziert [3].

Nuklearmedizinische Verfahren sind zeitaufwendig, teuer und der Computertomographie (CT) unterlegen und eignen sich deshalb nicht zur breiten Anwendung in der medizinischen Nothilfe [5]. Sie können nur als Zusatzdiagnostik für spezielle Fragestellungen Verwendung finden.

Der Goldstandard zur Darstellung der Koronargefäße ist die invasive Koronarangiographie mittels Katheter. Hierzu wird ein Katheter nach Punktion der Leiste in die Arteria femoralis (Judkins-Technik) oder nach Punktion des Armes in die Arteria brachialis (Sones-Technik) oder Arteria radialis eingeführt. Dieser wird nun unter Röntgenkontrolle bis in die Herzkranzgefäße vorgeschoben. Durch Injektion von Kontrastmittel durch den Katheter

können die Gefäße genau dargestellt werden. Gegebenenfalls kann eine vorhandene Stenose eröffnet werden.

Da das Risiko für den Patienten aber nicht unerheblich ist, sollte diese Methode möglichst nur dann Anwendung finden, wenn mit hoher Wahrscheinlichkeit die Indikation zur Intervention besteht. Dies war bisher auf Grund der unzureichenden Spezifität der oben genannten Untersuchungen noch nicht praktikierbar, so dass weiterhin bei einem großen Teil der Koronarangiographien lediglich der Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung diagnostiziert wird.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass zwar zahlreiche Möglichkeiten zur Diagnostik der koronaren Herzerkrankung und des akuten Koronarsyndroms zu Verfügung stehen, dass aber in Anbetracht der Bedrohlichkeit der Erkrankung und des gebotenen Zeitdrucks die Notwendigkeit besteht, nach neuen, schnellen und für den klinischen Alltag einfach anwendbaren Untersuchungsmöglichkeiten zu suchen, wenn man verhindern möchte, dass Patienten unnötig dem Risiko eines invasiven Eingriffes ausgesetzt werden.

2.4 Koronare Verkalkung als Zeichen der koronaren Herzkrankheit

Durch histopathologische Untersuchungen der Ablagerungen in der Wand der Koronargefäße ist schon seit dem 19. Jahrhundert bekannt, dass sich hier unter anderem auch Kalk abgelagert, der eine knochenähnliche Struktur hat. Dieser Kalk besteht zu über 70 Prozent aus Kalziumapatit [13].

Während man dies früher für einen unvermeidlichen degenerativen Prozess, bei dem passiv und undifferenziert Kalk eingelagert wird, gehalten hatte, wurde in den letzten Jahren klar, dass es sich um einen aktiven, regulierten Vorgang der Ossifikation handelt [14].

Die Häufigkeit verkalkter Koronargefäße steigt mit zunehmendem Alter [15, 16]. Männer sind im jüngeren Alter deutlich häufiger betroffen als Frauen [16], aber mit höherem Alter gleicht sich die Prävalenz zunehmend an [17, 18].

Die Kalkbildung findet in Regionen mit einer chronischen Entzündung statt. Diese ist in den Koronargefäßen, mit wenigen Ausnahmen, wie zum Beispiel der Urämie bei Niereninsuffizienz, ausschließlich durch Atherosklerose bedingt.

Klinisch relevant wurde dieses Wissen, als es möglich wurde, Kalkablagerungen in den Koronargefäßen mit Hilfe der Elektronenstrahl-Computertomographie und der Computertomographie darzustellen und zu messen. Die so gemessenen Kalkablagerungen korrelieren mit dem Ausmaß der bei histopathologischen Untersuchungen festgestellten Plaquebelastung [19-21] und können zur Diagnose der Atherosklerose und zur Prognose zukünftiger kardialer Ereignisse herangezogen werden [22-25]. Das Auftreten von Kalk stimmt mit den kardialen Risikofaktoren überein und zeigt sich sogar als überlegener Prognosefaktor im Vergleich zu den herkömmlichen Risikofaktoren [25-27]. Es gelingt allerdings nur unzureichend, von der Menge des Kalkes auf das Ausmaß der Lumeneinengung eines Gefäßes zu schließen [19, 28, 29].

Der Nachweis von Kalk zur Diagnostik der koronaren Herzerkrankung besitzt eine Sensitivität von 95 Prozent bei einer Spezifität im Bereich von 70 Prozent [25]. Damit dient die Koronarkalkmessung weniger der Diagnose einer koronaren Herzerkrankung sondern ermöglicht ihren Ausschluss auf Grund ihres hohen negativ prädiktiven Wertes von 96 bis 100 Prozent.

Über den Einfluss der Menge und der Verteilung des Kalkes innerhalb einer Plaque auf deren Stabilität und Rupturwahrscheinlichkeit wird zur Zeit diskutiert [30].

2.5 Mehrzeilen-Computertomographie

Wie bereits oben dargelegt, ist die koronare Verkalkung ein sensibler Marker zur Diagnostik der Atherosklerose. Zu Beginn erfolgte die radiologische Messung des Kalkes mit Hilfe der Elektronenstrahl-Computertomographie. Später stellte sich heraus, dass diese Messung mit entsprechender Genauigkeit auch durch die elektokardiogramm-getriggerte Computertomographie erfolgen kann [31-33]. Diese setzte sich unter anderem auch deshalb durch, weil in den meisten Kliniken ohnehin schon ein Computertomograph vorhanden war und so Kosten für Anschaffung und Wartung eines zusätzlichen Gerätes entfielen. Die Computertomographie wurde 1968 von Hounsfield und Cormack entwickelt, wofür sie 1979 mit dem Nobel-Preis ausgezeichnet wurden. Sie wurde seitdem kontinuierlich verbessert.

Der Hauptbestandteil des Computertomographen ist die Gantry. In ihr sind ein Hochspannungsgenerator, die Röntgenröhre mit Kühlung, ein Blendensystem (Kollimator) und das Detektorsystem untergebracht.

Das Grundprinzip besteht darin, dass mit Hilfe des Kollimators ein schmaler, fächerförmiger Strahl aus der von der Röntgenröhre erzeugten Strahlung ausgeblendet wird. Die Röhre wird, während sie Strahlung aussendet, in einer kreisförmigen Bewegung um 180° um den Patienten rotiert. Die Detektoren messen die Abschwächung der Strahlung und der Computer rekonstruiert ein Schnittbild des Patienten.

Während bei Geräten der 3. Generation sowohl die Röntgenröhre als auch die der Röhre gegenüberliegenden Detektoren um den Patienten rotiert wurden, besitzen Geräte der 4. Generation einen stationären Detektor Kranz. Anfänglich war die Röntgenröhre bei diesen Geräten noch mit einem Hochspannungskabel verbunden, so dass sie nach jeder 360° -Rotation in die Ausgangsposition zurückgefahren werden musste. Dies führte zu einer erheblichen zeitlichen Verzögerung. Will man aber Organe dreidimensional rekonstruieren, ist es nötig, Volumendatensätze in einer einzigen Atempause zu erheben, um unterschiedliche Atemlagen zu verhindern.

Die dafür notwendige Verkürzung der Untersuchungszeiten gelang erstmals Anfang der 1990er Jahre mit der Einführung der Spiral-Computertomographie-Technologie. Die Übertragung des Stroms erfolgt hierbei nicht mehr durch ein Kabel, sondern durch einen Schleifring. Dadurch muss die Röhre nicht mehr zurückgeführt werden, sondern kann dauerhaft um den Patienten rotieren. Wird gleichzeitig der Patientenlagerungstisch

kontinuierlich bewegt, entsteht eine spiralförmige Bahn, die eine kontinuierliche Datenerfassung ermöglicht.

Eine zusätzliche Beschleunigung der Aufzeichnung ist dadurch möglich, dass man gleichzeitig mehrere Schichten aufzeichnet. Dies hat außerdem den Vorteil, dass die Leistung der Röntgenröhre besser genutzt wird, da sonst ein Großteil der von ihr erzeugten Strahlung ausgeblendet wird. Das Aufzeichnen von mehr als einer Schicht gelang erstmals 1993 durch die Verwendung von Mehrzeilendetektoren. 1998 brachten mehrere Firmen Geräte mit vier Schichten und einer bis auf 0,5 Sekunden verkürzten Rotationszeit auf den Markt.

Die derzeit aktuellsten Geräte können gleichzeitig 128 Schichten aufzeichnen. Dieser hohe Wert konnte aber nicht durch eine Erhöhung der Zahl der Detektoren erreicht werden, wie es bis zu den 16-Zeilen-Computertomographen möglich war. Wenn man die Detektorschichten immer weiter nach außen verschiebt, steht der Röntgenstrahl nicht mehr senkrecht über den Detektoren. Die Abweichung von diesem rechten Winkel nennt man Cone-Winkel. Wird er in der Bildrekonstruktion nicht berücksichtigt, kommt es zu einer Verzerrung [34]. Die technische Neuerung besteht darin, dass der Röntgenstrahl elektromagnetisch in der Longitudinalebene ausgelenkt wird, so dass der Fokus der Strahlen an zwei verschiedenen Positionen steht. So kann die Zahl der gleichzeitig aufgenommenen Schichten verdoppelt werden.

Zusätzlich konnte eine Verkürzung der Rotationszeit auf 330 ms erreicht werden [35].

Mit der Entwicklung dieser Geräte ist ein großer technischer Fortschritt erreicht worden, der die Bildgebung durch Verkürzung der räumlichen und zeitlichen Auflösung noch robuster in ihrer Anwendbarkeit macht und hilft, Bewegungsartefakte durch Atmung oder Herzschlag zu vermindern.

Da sich das Herz kontinuierlich in Bewegung befindet, ist es in der kardialen Bildgebung notwendig, Bilder zu erstellen, bei denen sich das Herz immer in der gleichen Phase des Herzzyklus befindet, um Bewegungsartefakte zu vermeiden. Dazu wird ein Elektrokardiogramm des Patienten abgeleitet und die Bildgebung erfolgt entweder nur in derselben Phase des Elektrokardiogramms (prospektive Elektrokardiogramm-Triggerung) oder es wird ein kontinuierlicher Datensatz erstellt und der Computer rekonstruiert Bilder für den gewünschten Zeitpunkt (retrospektives Elektrokardiogramm-Gating).

Die prospektive Elektrokardiogramm-Triggerung kann nicht auf Änderungen der Herzfrequenz oder Extrasystolen während der Untersuchung reagieren, besitzt dafür aber eine geringere Strahlenbelastung. Der Vorteil des retrospektiven Elektrokardiogramm-Gatings besteht darin, dass die Bilder im Nachhinein in jeder Phase des Herzzyklus rekonstruiert

werden können. So kann für jedes Gefäß der optimale Triggerzeitpunkt bestimmt werden [36].

Die Strahlenexposition des Patienten durch die Computertomographie ist nicht unerheblich, so dass die Indikation immer kritisch überlegt sein muss. Die effektive Dosis einer Thorax-Computertomographie liegt je nach verwendetem Protokoll zwischen 6,5 mSv und 12,9 mSv und damit 30 bis 60 mal höher als eine konventionelle Röntgenaufnahme des Thorax (0,2 mSv) [37-39].

2.5.1 Koronarkalkmessung

Als entdeckt wurde, dass mit der Computertomographie das Vorhandensein von Kalk sehr gut zu erkennen ist, wurde klar, dass man hiermit auf Grund der engen Korrelation von Kalk in den Koronargefäßen mit der Atherosklerose (siehe oben) eine sehr sensitive Methode zur Diagnostik der koronaren Herzkrankheit gefunden hatte.

Allerdings wurde in der Anfangszeit nur untersucht, ob Kalk vorhanden war oder nicht. Damit ließ sich aber noch keine Aussage über das Ausmaß der Kalkablagerungen oder deren Progredienz treffen. Erst Agatston entwickelte einen Score, der es ermöglichte die Menge des Kalkes zu quantifizieren [40]. Dieser Score wird Agatston-Score oder Traditioneller Calcium-Score (TCS) genannt. Um den Score zu errechnen, werden transversale Schichten des gesamten Herzens mit einer vorgegebenen Schichtdicke ohne Kontrastmittel aufgenommen. Zuerst wird jede Schicht für sich bewertet. Eine Kalkablagerung wird angenommen, wenn eine Dichte von 130 Hounsfield Units überschritten wird. Die Fläche dieser Stelle muss aber größer als 1 mm² sein um Artefakte durch Bildrauschen auszuschließen. Anschließend werden diese Stellen, soweit sie sich innerhalb einer Koronararterie befinden hinsichtlich ihrer Fläche in Quadratmillimetern vermessen und der höchste Dichtewert in Hounsfield Units bestimmt. Für diesen Dichtewert ist von Agatston ein Score (Lesion Score) festgelegt worden: 1 = 130 bis 199, 2 = 200 bis 299, 3 = 300 bis 399 und 4 = über 399 Hounsfield Units. Die Fläche einer jeden Stelle wird nun mit ihrem jeweiligen Score multipliziert und die Werte aller Schichten werden addiert. Das Ergebnis ist der traditionelle Calcium-Score.

Damit war es erstmals möglich, die Menge an Kalk zu quantifizieren, um so Patienten untereinander und über einen längeren Verlauf vergleichen zu können. Allerdings unterliegt dieser Score einigen Einschränkungen. Er bezieht sich nicht auf das Volumen einer Plaque sondern nur auf dessen Fläche. Die Reproduzierbarkeit ist sehr eingeschränkt, da kleine Abweichungen in der festgelegten Fläche und der Messung der maximalen Dichte zu großen

Änderungen des Wertes führen können. Außerdem ist der gesamte Score schichtdickenabhängig, das heißt eine Veränderung der festgesetzten Schichtdicke führt auf Grund der veränderten Anzahl von Schichten zu einem völlig anderem Ergebnis.

Um diese Einschränkungen aufzuheben entwickelte T. Callister den Volumen-Score (Calcium Volumetric Score) [41]. Um den Score unabhängig von der Schichtdicke der Aufnahmen zu machen, wird ein Schnittbild nicht zweidimensional (Pixel) sondern dreidimensional (Voxel) betrachtet. Nimmt man aber die Schichtdicke als Länge der dritten Dimension eines Voxels, würde man nur ein sehr großes und damit ungenaues Volumen berechnen, das darüber hinaus noch schichtdickenabhängig wäre. Mit Hilfe der Interpolation wird ein Quader (Voxel) errechnet, der in allen drei Dimensionen eine gleichlange Kantenlänge hat, die den Maßen eines Pixels entspricht. So kann das Volumen und nicht nur die Fläche eines verkalkten Areals bestimmt werden. Somit ist es auch unerheblich, mit welchem Abstand die Schnitte erstellt werden. Der Volumenscore ist außerdem gut reproduzierbar, da er nicht, wie der traditionelle Calcium-Score, mit einem Lesion Score multipliziert wird, der bei geringen Änderungen der maximalen Dichte zu sprunghaften Änderungen des Ergebnisses führen kann.

2.5.2 CT-Angiographie (CTA)

Durch die native Computertomographie ist es zwar möglich, Organe sehr exakt auf Grund von Dichteunterschieden darzustellen, es gelingt aber nicht, kleine Gefäße, wie die Koronargefäße, so genau darzustellen, dass erkennbar ist, ob diese durchgängig sind. Um dies zu ermöglichen durchströmt Kontrastmittel das Gefäßsystem und damit auch die Koronargefäße. Dieses wird in der Regel in die Antekubitalvene injiziert. Die Aufnahme wird gestartet, wenn das Kontrastmittel die Arteria ascendens erreicht hat und dort eine n festgelegten Sollwert überschreitet. Um eine optimale Rekonstruktion zu ermöglichen, ist es nötig, mit retrospektivem Elektrokardiogramm-Gating zu arbeiten und während des gesamten Herzzyklus aufzuzeichnen. Dies führt zu einer deutlichen Strahlenbelastung des Patienten, die man dadurch zu vermindern versucht, dass man nur in der Diastole mit voller Spannung aufzeichnet und in der verbleibenden Zeit die Spannung reduziert. Die Strahlenbelastung liegt so bei 5 bis 13 mSv [39].

Um eine möglichst gute Bildqualität zu erreichen, ist es nötig, dass die Herzfrequenz während der Untersuchung möglichst unter 65 Schlägen pro Minute liegt. Hierzu wird, falls eine zu

hohe Herzfrequenz vorliegt und keine Kontraindikationen vorhanden sind, ein kurz wirksamer β -Blocker vor der Untersuchung gespritzt.

Aus den gewonnenen Daten der bewegungsartefaktarmen Phase der Diastole werden dreidimensionale Bilder des Herzens rekonstruiert. Anhand dieser Bilder kann der Untersucher eine Gefäßsegmentierung nach den Richtlinien der American Heart Association (AHA) vornehmen und den Gefäßdurchmesser beurteilen. Der Gefäßdurchmesser wird, wie auch bei der konventionellen Angiographie, senkrecht zum Gefäßverlauf gemessen.

Die größte Einschränkung dieser Untersuchung ist die oftmals schlechte Evaluierbarkeit der Gefäße durch Bewegungsartefakte, Verkalkungen und angrenzende strahlendichte Strukturen (Metallclips et cetera). Dies hat sich zwar durch die bessere Bildqualität der CT-Geräte neuester Generation verbessert, aber es bestehen immer noch Grenzen.

3. Methoden:

Es handelt sich hierbei um eine prospektive, geblindete Studie, bei der die konventionelle Koronarangiographie als derzeitiger Goldstandard mit einem auf einem 64-Zeilen-Computertomographen basierenden Protokoll zur Diagnostik der koronaren Herzerkrankung verglichen wird. Durchgeführt wurde diese Studie im Universitätsklinikum München-Großhadern.

3.1 Patientenkollektiv

Die in diese Studie aufgenommenen Patienten stellten sich in Folge im Zeitraum von Juli 2004 bis Juli 2005 in der internistischen Nothilfe des Universitätsklinikums München-Großhadern mit dem Symptom Brustschmerz vor.

Es handelt sich hierbei um 289 Patienten.

Aufgenommen wurden die Patienten, wenn sie innerhalb der letzten zwölf Stunden vor Vorstellung für mindestens 30 Minuten einen akut aufgetretenen Brustschmerz verspürten, der anamnestisch mit einer Myokardischämie in Einklang zu bringen ist. Außerdem mussten sie mindestens 50 Jahre alt sein und einen Sinusrhythmus mit einer stabilen Herzfrequenz zwischen 50 und 100 Schlägen pro Minute haben, sowie in einem hämodynamisch und respiratorisch stabilen Zustand sein.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit einem schweren angeborenen Herzfehler, hochgradigen Klappenfehlern, einem AV-Block zweiten oder dritten Grades oder mit Kammerflimmern.

Patienten, die eine ST-Streckenhebung von mehr als einem Millimeter in zwei aufeinanderfolgenden Ableitungen oder eine abnormale, für eine Ischämie sprechende T-Welle oder erhöhte Troponin I-Werte hatten, wurden ausgeschlossen und sofort einer Behandlung gemäß den Leitlinien der American Heart Association für STEMI (ST-Strecken-Hebungsinfarkt) und NSTEMI (Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt) zugeführt.

Ein Patient wurde nur in die Studie aufgenommen, wenn er alle Einschlusskriterien und kein Ausschlusskriterium erfüllt (siehe Tabelle 3) und sein schriftliches Einverständnis, nach gründlicher Aufklärung durch einen Arzt, gegeben hatte.

Diese Patienten wurden bald möglichst der Herzkatheter- und Computertomographie-Untersuchung zugeführt. Die Untersuchungen waren täglich 24 Stunden und sieben Tage die Wochen verfügbar.

Einschlusskriterien
<p>Akut aufgetretener Brustschmerz für mind. 30 Minuten in den letzten 12 Stunden vor Vorstellung. Schmerz ist anamnestisch mit einer Myokardischämie in Einklang zu bringen.</p> <p>Mindestens 50 Jahre alt.</p> <p>Sinusrhythmus.</p> <p>Stabile Herzfrequenz zwischen 50 und 100 Schlägen pro Minute.</p> <p>Hämodynamisch stabil.</p> <p>Respiratorisch stabil.</p>
Ausschlusskriterien
<p>Schwerer angeborener Herzfehler.</p> <p>Hochgradiger Klappenfehler.</p> <p>AV-Block zweiten oder dritten Grades.</p> <p>Kammerflimmern.</p> <p>ST-Streckenhebung von mehr als zwei Millimetern in zwei aufeinanderfolgenden Ableitungen.</p> <p>T-Wellenveränderungen, die mit einer Ischämie in Einklang zu bringen sind.</p> <p>Troponin I erhöht.</p>

Tabelle 3

3.1.1 Evaluation der Risikofaktoren

Die für die koronare Herzkrankheit bedeutsamen Risikofaktoren (siehe oben) wurden bei jedem Patienten durch klinische und laborchemische Untersuchungen, sowie durch Rückschlüsse aus der Medikamenteneinnahme des Patienten erhoben. Hierbei wurde eine Beschränkung auf die Standartrisikofaktoren Hypercholesterinämie, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotin und positive Familienanamnese einer koronaren Herzerkrankung vorgenommen.

Eine Hypercholesterinämie wurde diagnostiziert, wenn die Patienten einen Gesamtcholesterinwert von über 240 mg/dl, ein LDL (Low Density Lipoprotein) über 160 mg/dl, eine Verminderung des HDL (High Density Lipoprotein) auf unter 35 mg/dl oder aber eine cholesterinsenkende Medikation hatten.

Arterielle Hypertonie lag bei einem mehrfach gemessenen systolischem Blutdruck von über 140 mm Hg oder einer antihypertensiven Therapie vor.

Um die Kriterien einer diabetogenen Stoffwechsellage zu erfüllen, musste ein Patient einen Blutzucker im nüchternen Zustand von 126 mg/dl oder zu einem sonstigen Zeitpunkt von über 200 mg/dl überschreiten. Die Diagnose erfolgte auch, wenn Insulin oder ein orales Antidiabetikum eingenommen wurde.

Ein relevanter Nikotinabusus wurde ab einer Tagesmenge von zehn gerauchten Zigaretten festgestellt.

Das Kriterium einer positiven Familienanamnese wurde erfüllt, wenn Verwandte ersten oder zweiten Grades an einer koronaren Herzerkrankung vor dem 60. Lebensjahr erkrankt waren.

3.2 Studienprotokoll

Die in die Studie aufgenommenen Patienten erhielten alle sowohl einen konventionellen Herzkatheter als auch eine Koronarkalkbestimmung mittels Computertomographie.

Ausgehend von der Höhe der Kalkscores wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt.

Bei Patienten mit einem Score von 0 wurde davon ausgegangen, dass hier keine koronare Herzerkrankung vorliegt und von einer ergänzenden computertomographischen Angiographie abgesehen.

Wenn ein Score zwischen 1 und 400 erhoben wurde erfolgte unmittelbar im Anschluss die computertomographische Angiographie um feststellen zu können, ob eine stenosierende koronare Herzerkrankung vorliegt.

Bei Werten über 400 wird die Diagnose „koronare Herzerkrankung“ als sehr wahrscheinlich angenommen. Da zudem von einer reduzierten Auswertbarkeit einer computertomographischen Angiographie auszugehen ist, wird auch bei dieser Gruppe von Patienten von einer ergänzenden CT-Angiographie abgesehen.

Abbildung 1 verdeutlicht den Studienablauf.

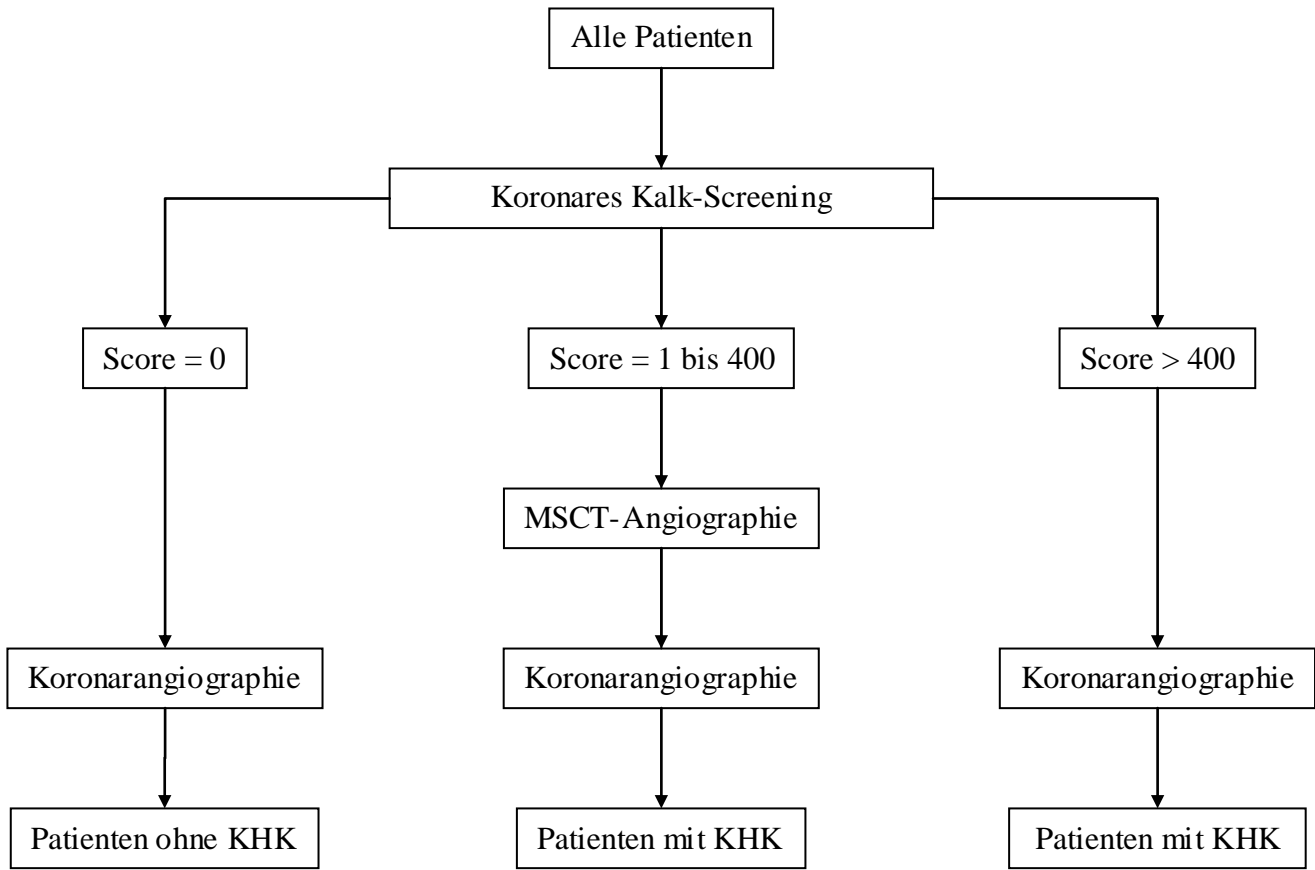


Abbildung 1: „Flussdiagramm Studienprotokoll“

3.3 Koronarkalkbestimmung

3.3.1 Bildaquisition

Die Mehrschicht-Computertomographie (MSCT) erfolgte mit einem Siemens Sensation 64-Zeilen-Scanner. Es wurden gleichzeitig vier axiale Schichten mit einer Kollimation von 4 x 2,5 mm und einer Rotationszeit von 0,5 s aufgenommen (120 kV, 133 mAs). Diese Voreinstellung ermöglichte es, das gesamte Herz in 18 ± 3 s aufzunehmen, so dass der Datensatz in einer einzigen Atempause erhoben werden konnte.

Die Bildrekonstruktion wurde mit der oben schon erwähnten Technik des retrospektiven Elektrokardiogramm-Gatings durchgeführt. Dadurch konnte für jede Arterie der Rekonstruktionszeitpunkt mit den geringsten Bewegungsartefakten bestimmt werden. Die Rekonstruktion erfolgte in der Diastole gemäß dem Adaptiv Cardio Volume-Algorithmus mit einer Schichtdicke von 3 mm (Increment = 1,5 mm) und einer zeitlichen Auflösung von bis zu 125 ms, abhängig von der Herzfrequenz.

Die Strahlenbelastung wurde, unter Benutzung der durch Elektrokardiogramm kontrollierten Tube Output Modulation, für Männer mit 1,5 mSv und für Frauen mit weniger als 2 mSv geschätzt.

3.3.2 Quantifizierung des Koronarkalks

Die Quantifizierung des Koronarkalks erfolgte mit Hilfe des Volumenscores durch zwei unabhängige Untersucher. Die Kalkulation erfolgte automatisiert durch den Volumenscore (siehe oben), da dieser am besten dazu geeignet war, das Ausmaß der Verkalkungen sicher und reproduzierbar zu bestimmen.

3.4 CT-Angiographie

Die Angiographie mittels Mehrschicht-Computertomographie erfolgte mit demselben Gerät wie die Koronarkalkmessung (siehe oben).

Durch einen venösen Zugang wurden dem Patienten 80 ml Kontrastmittel (Solutrast 300, 300 mg I/ml-1, Altana, Konstanz, Deutschland) zugeführt. Die Aufnahme des gesamten Herzens wurde automatisch durchgeführt, sobald das Kontrastmittel die Aorta ascendens erreicht und

einen Sollwert von 100 HU überschritten hatte. Dies erfolgte in $8,6 \pm 1,9$ Sekunden, innerhalb einer Atempause. Gleichzeitig wurde das EKG des Patienten aufgezeichnet.

Die Bildgebung erfolgte mit einer Kollimation von $32 \times 0,6$ mm. Die Rotationsgeschwindigkeit der Röhre betrug 330 ms pro Umdrehung. Um optimale Aufnahmen zu machen und den Patienten mit möglichst wenig Strahlung zu belasten, stellte man in der Diastole, die mit 55 Prozent des R-R-Intervalls angesetzt wurde, eine Spannung von 120 kV und eine Ladungsmenge zwischen 550 und 750 mAs ein und reduzierte die Ladungsmenge in der restlichen Zeit des R-R-Intervalls um 80 Prozent.

Durch die oben erläuterte Technik der longitudinalen Auslenkung des Strahlenfokus (z-sharp, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Deutschland) konnten pro Rotation 64 sich überschneidende Schichten erstellt werden. Diese überlappen um jeweils 0,3 mm und erlauben damit eine rekonstruierte Schichtdicke von ungefähr 0,4 mm.

Bei einer Herzfrequenz unter 65 Schlägen pro Minute fand der Half-Scan-Algorithmus, bei einer Frequenz über 65 Schlägen pro Minute der Two-Segment-Reconstruction-Algorithmus, der eine maximale zeitliche Auflösung von 83 ms erlaubt, Anwendung.

Die Bilder wurden unter zu Hilfenahme des retrospektiven EKG-Gatings zu dem Zeitpunkt rekonstruiert, der eine optimale Bildqualität gestattet.

Die Angiographien wurden durch zwei unabhängige Untersucher, die weder die klinischen Daten der Patienten noch den Befund des Herzkatheters kannten, an einem externen Arbeitsplatz ausgewertet (Abbildung 2 a,b,c). Hierzu wurde jedes Gefäß in einzelne Segmente, wie bei dem 15-Segment-Modell der American Heart Association vorgesehen, eingeteilt und befundet. Falls es zu Abweichungen zwischen den Ergebnissen der Untersucher kam, wurde im gegenseitigen Einvernehmen entschieden.

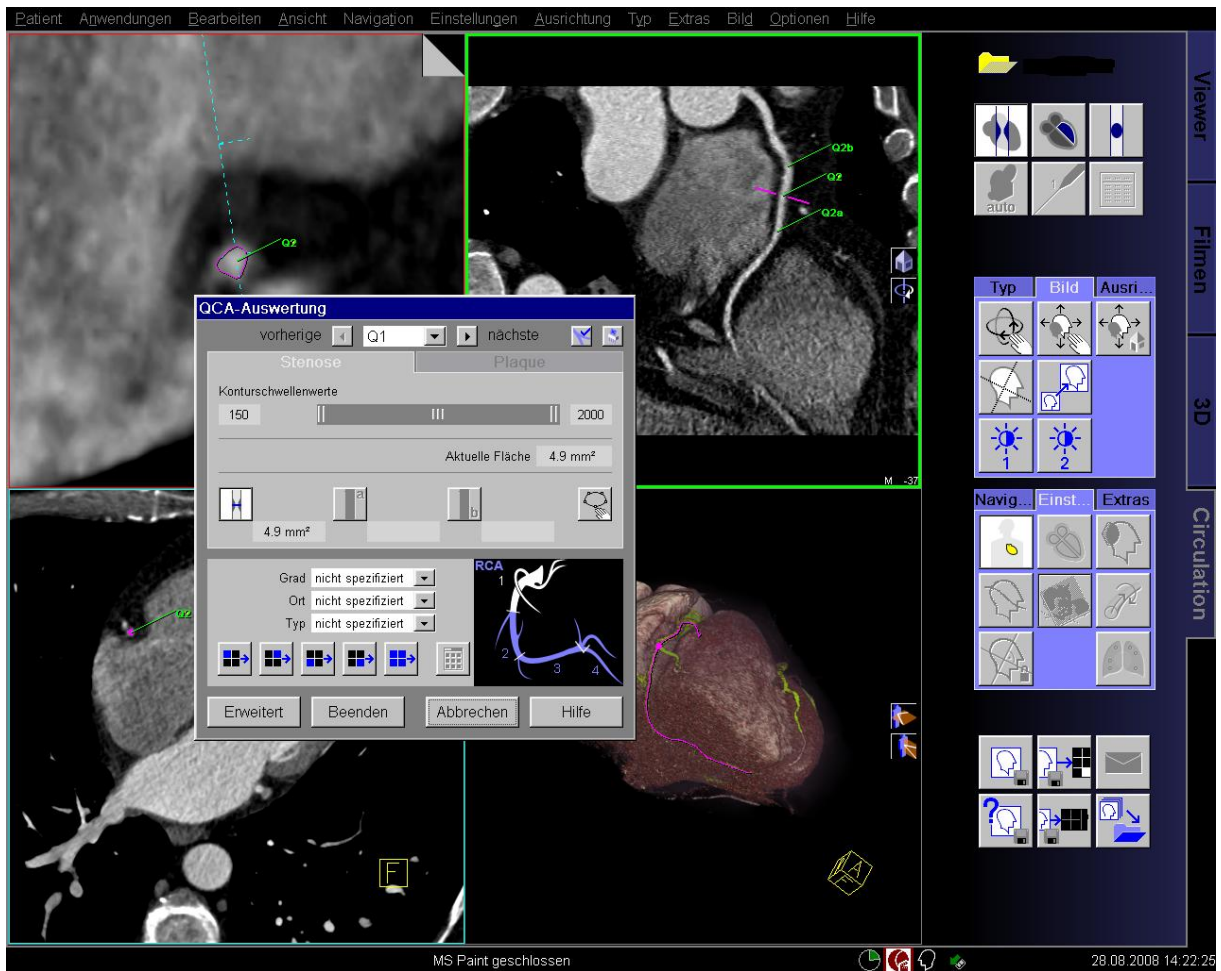


Abbildung 2 a: Beispiel CTA-Auswertung

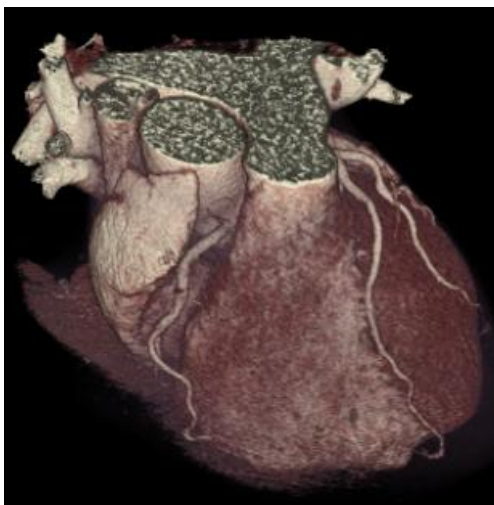


Abbildung 2 b: Dreidimensionale Rekonstruktion eines Herzens mit Koronargefäßen

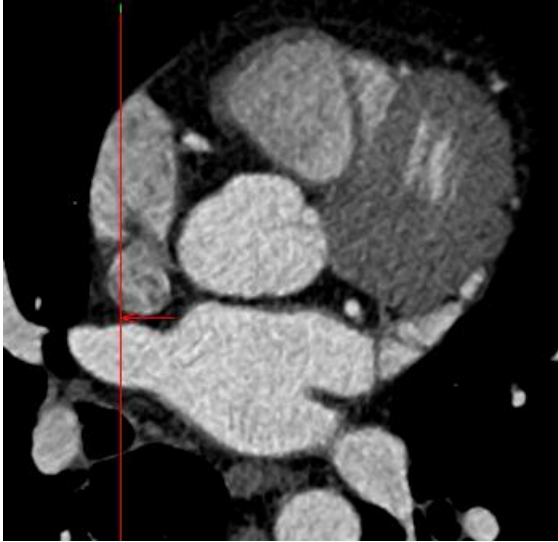


Abbildung 2 c: Verlauf der rechten Koronararterie in zweidimensionaler Ansicht

3.5 Herzkatheteruntersuchung

Die konventionelle Koronarangiographie wurde innerhalb von zwei Tagen bei allen Patienten in Standardtechnik durchgeführt. Die Punktion erfolgte in der Technik nach Judkins und es wurden mindestens vier Bilder des linken und mindestens zwei Bilder des rechten Koronargefäßsystems erstellt. Die Angiographie wurde von zwei unabhängigen, erfahrenen Untersuchern befundet. Diese kannten die Ergebnisse der Koronarkalkbestimmung und der CT-Angiographie nicht.

Um den Grad der Stenose zu bestimmen wurde eine quantitative Koronarangiographie durchgeführt (QuantCor. QCA, Simens Medical Solutions, Forchheim, Deutschland) (Abbildung 3 a,b). Eine Stenose galt als Signifikant, wenn sie mehr als 50 Prozent des Gefäßlumens einengte. Anschließend wurden die Gefäße gemäß den Leitlinien der American Heart Association in einzelne Segmente eingeteilt und erneut, bis zu einem Durchmesser von 1,5 mm befundet.

Bei abweichenden Ergebnissen wurde im gemeinsamen Einvernehmen entschieden.



Abbildung 3 a: Hochgradige Stenose des Ramus interventricularis anterior.

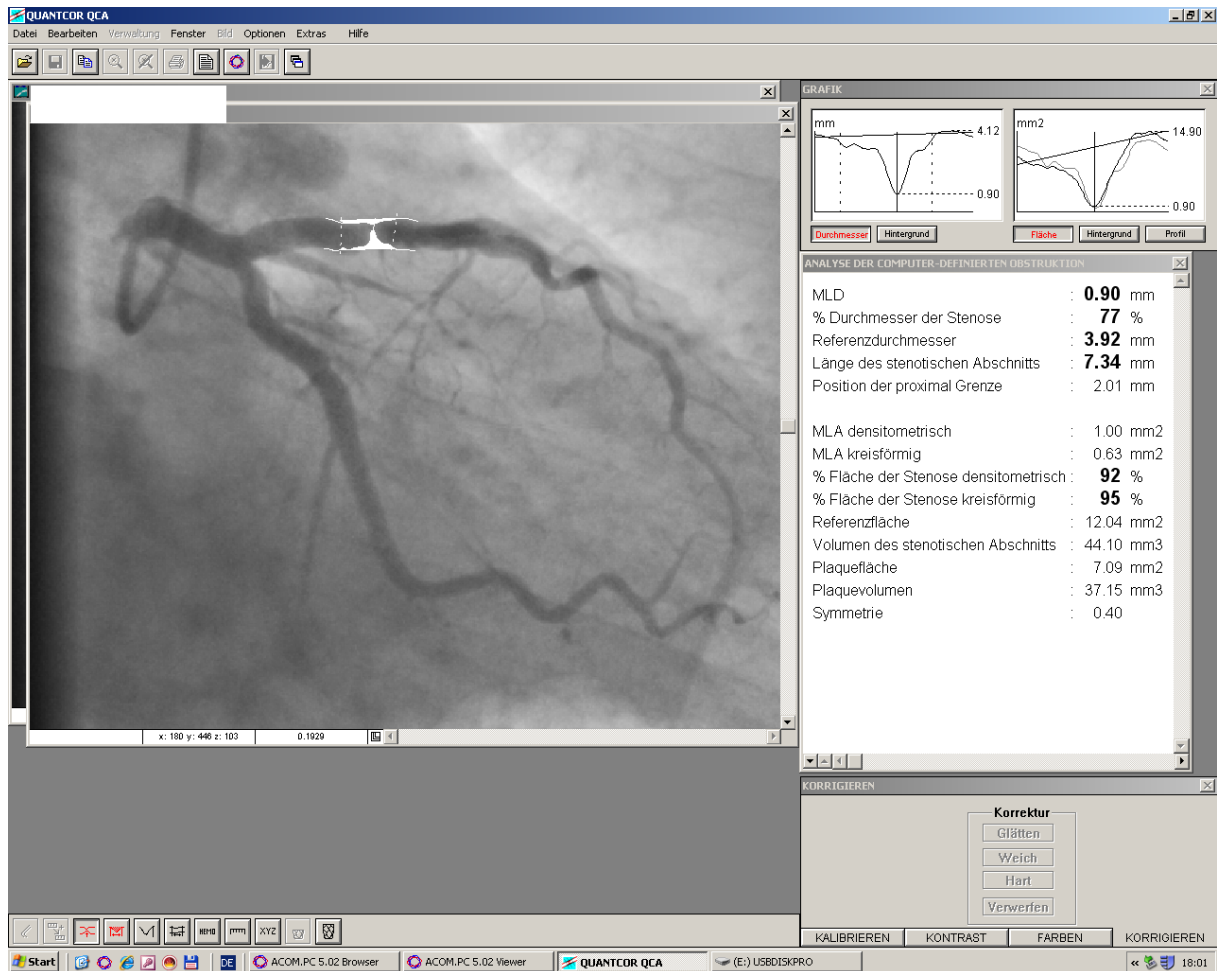


Abbildung 3 b: Auswertung der Stenose mit der Quantcor-Software.

3.6 Statistik

Um die gewonnenen Daten beschreiben und vergleichen zu können werden die Ergebnisse als Mittelwert (arithmetisches Mittel) \pm Standardabweichung angegeben.

Unterschiede bei den mittleren Calciumwerten zwischen Patienten mit und ohne KHK wurde auf Signifikanz mittels des Wilcoxontests getestet.

Um die Konsistenz zwischen den Untersuchern (Reliabilität) zu prüfen, wird deren Übereinstimmung wahrscheinlichkeitsskorrigiert durch die Maßzahl Cohen's Kappa angegeben und gemäß den Leitlinien von Landis und Koch interpretiert.

Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert wurden in einer 2x2-Kontingenztafel mit der Koronarangiographie als Standard errechnet.

Deren Verhältnis wurde mit dem Chi²-Test auf Signifikanz geprüft.

Alle Berechnungen wurden mit der SPSS 11.0-Software durchgeführt.

4. Ergebnisse:

4.1 Patientenkollektiv

Insgesamt stellten sich 289 Patienten im Zeitraum vom Juli 2004 bis Juli 2005 in der Nothilfe vor, die die Kriterien für die Aufnahme in die Studie erfüllten.

122 (42,2 Prozent) waren Frauen, 167 (57,8 Prozent) waren Männer.

Das Durchschnittsalter betrug $71,3 \pm 6,4$ Jahre.

Sowohl die konventionelle Koronarangiographie, als auch die Computertomographie konnten bei allen Patienten gemäß dem Studienprotokoll durchgeführt werden, wobei es bei zwei Patienten zu Komplikationen auf Grund von allergischen Reaktionen, ausgelöst durch das Kontrastmittel, kam, was eine Zusatzmedikation notwendig machte. Dennoch konnte bei diesen Patienten eine vollständige Datenakquisition durchgeführt werden.

Um eine optimale Bildqualität der Computertomographie zu gewährleisten, wurde eine Reduktion der Herzfrequenz durch β -Blocker bei 91 Patienten (31,5 Prozent) notwendig.

Bei 162 der untersuchten Personen (56,1 Prozent) konnte in der Koronarangiographie eine koronare Herzerkrankung nachgewiesen werden. Davon waren 98 (60,5 Prozent) Männer und 64 (39,5 Prozent) Frauen.

108 Patienten erhielten eine Stentimplantation und bei 29 Patienten erfolgte eine aortokoronare Bypass-Operation.

4.1.1 Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien (siehe oben) wurden von allen in die Studie aufgenommenen Patienten erfüllt und keiner der Patienten hatte ein Ausschlusskriterium.

4.1.2 Verteilung der Risikofaktoren

In dieser Studie wurden die koronaren Standardrisikofaktoren Hypercholesteriämie, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotin und positive Familienanamnese erhoben.

Insgesamt ergaben sich 2 ± 1 Risikofaktoren pro Patient. In der Gruppe mit einem Calcium-Score von 0 fanden sich $1,6 \pm 0,9$ Risikofaktoren pro Patient. Die Patienten der mittleren Gruppe hatten $2,0 \pm 1,0$ Risikofaktoren pro Patient und die Patienten mit einem Score größer 400 hatten $2,0 \pm 0,9$ Risikofaktoren (siehe Tabelle 4).

	Score = 0	Score = 1 bis 400	Score > 400	Gesamt
Anzahl untersuchte Patienten	60	134	95	289
Arterielle Hypertonie	16	79	56	151
Hyperlipoproteinämie	16	48	42	106
Nikotinabusus	12	50	30	92
Diabetes mellitus	11	47	34	92
Familiäre Disposition	14	43	30	87

Tabelle 4: Verteilung der Risikofaktoren

4.2 Calciumscore

Durch die Computertomographie ließ sich bei 229 der 289 Patienten und damit bei 79,24 Prozent Kalk in den Koronargefäßen nachweisen (Abbildung 4).

Der Score lag zwischen 0 und 2045 mit einem Durchschnittswert von $373,65 \pm 416,34$.

In den Gruppen mit einem Score von 0, 1-400 und mehr als 400 befanden sich 60, 134 und 95 Patienten (siehe Tabelle 5 und Abbildung 5).

Bei einem Score von 0 konnte mit der Koronarangiographie keine einzige KHK nachgewiesen werden. Damit ergibt sich für diesen Score eine Spezifität, ein negativ prädiktiver Wert und eine diagnostische Genauigkeit von jeweils 100 Prozent, während sich die Sensitivität und der positiv prädiktive Wert nicht bestimmen lassen.

In der Gruppe mit Werten zwischen 1 und 400 wurde bei 134 Patienten in 84 Fällen (62,7 Prozent) eine KHK gefunden. So kann eine Sensitivität von 92,9 Prozent, eine Spezifität von 20 Prozent, ein positiv prädiktiver Wert von 66,1 Prozent, ein negativ prädiktiver Wert von 62,5 Prozent und eine diagnostische Genauigkeit von 65,7 Prozent errechnet werden.

Von den 95 Patienten, die einen Wert von über 400 erreichten, hatten 78 eine KHK (82,1 Prozent). Hieraus ergibt sich für diese Gruppe eine Sensitivität von 100 Prozent, ein positiv prädiktiver Wert von 82,1 Prozent und eine diagnostische Genauigkeit von 82,1 Prozent, während sich die Spezifität und der negativ prädiktive Wert bei fehlendem Nachweis einer KHK mathematisch nicht bestimmen lassen.

Berechnet man die Werte für alle Gruppen gemeinsam, ergibt sich eine Sensitivität von 96,3 Prozent, eine Spezifität von 55,1 Prozent, ein positiv prädiktiver Wert von 73,2 Prozent, ein negativ prädiktiver Wert von 92,1 Prozent und eine diagnostische Genauigkeit von 78,2 Prozent.

Der Durchschnittsscore für die Patienten, bei denen angiographisch keine KHK nachgewiesen werden konnte ist $208,8 \pm 338,2$, der mittlere Score für die Patienten mit KHK ist $504,7 \pm$

423,8. Damit ergibt sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zwischen diesen beiden Gruppen.

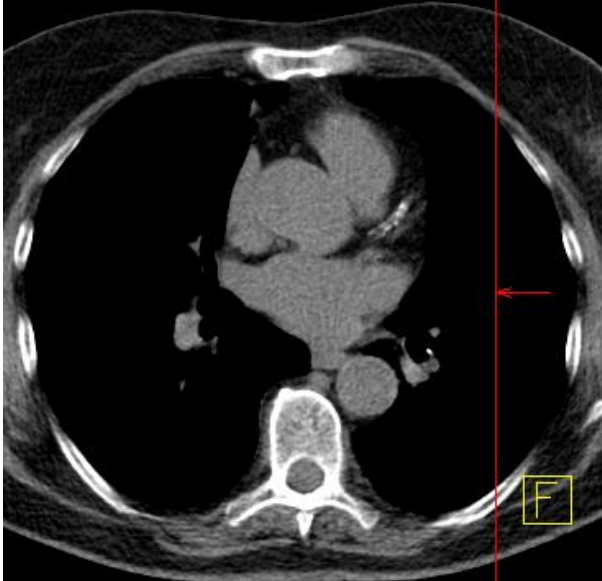


Abbildung4: Beispiel für Kalk im Bereich des linken Hauptstamms.

Score	n	KHK (n)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Score 0	60	0	-	100
Score 1-400	134	84	92.8	20.0
Score > 400	95	78	100	-
Alle Patienten	289	162	96.3	55.1

Score	n	Negativ prädiktiver Wert (%)	Positiv prädiktiver Wert (%)	Diagnostische Genauigkeit (%)
Score 0	60	100	-	100
Score 1-400	134	62.5	66.1	65.7
Score > 400	95	-	82.1	82.1
Alle Patienten	289	92.1	73.2	78.2

Tabelle 5: Calciumscore

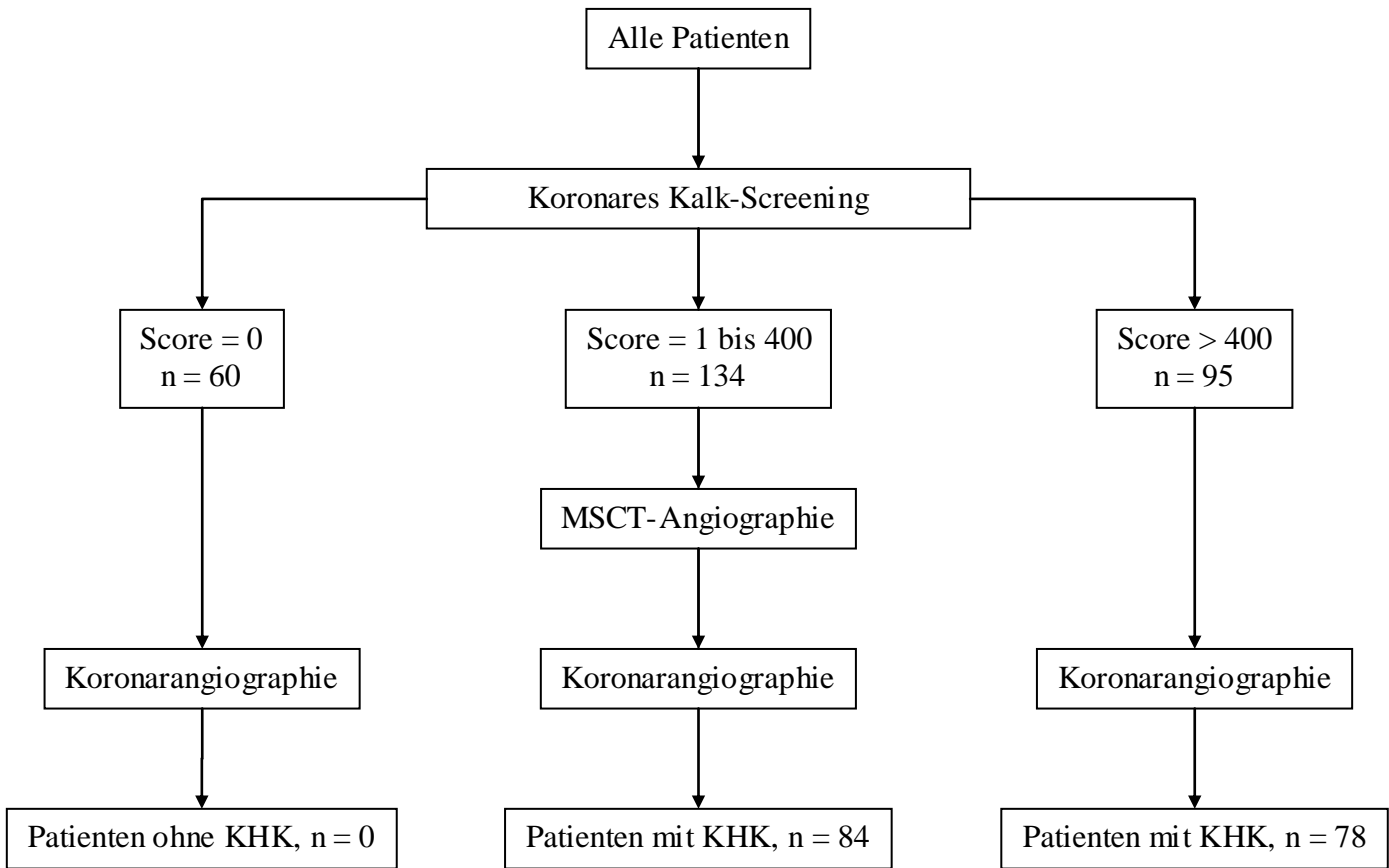


Abbildung 5: Calciumscore

4.3 CT-Angiographie

Die Angiographie der Koronargefäße mittels Computertomographie konnte bei allen der 134 Patienten mit einem Calciumscore zwischen 1 und 400 durchgeführt werden.

Insgesamt waren 93,2 Prozent der Gefäßabschnitte auswertbar (Abbildung 6 a, b, c). Ursache für nicht auswertbare Gefäße waren Bewegungsartefakte (18,3 Prozent), Verkalkungen (62,7 Prozent) und inadäquate Kontrastierung (19 Prozent) (Abbildung 7 a, b).

Bei den auswertbaren Segmenten zeigten sich die meisten Stenosen im Ramus interventricularis anterior (35,8 Prozent), gefolgt von rechter Koronararterie (32,6 Prozent), Ramus circumflexus (29 Prozent) und linkem Hauptstamm (2,6 Prozent), wobei sich die meisten Stenosen in den proximalen und mittleren Segmenten fanden (Abbildung 8 a, b, c). Die Sensitivität lag bei 93,2 Prozent und die Spezifität bei 98,5 Prozent. Der positiv prädiktive Wert konnte mit 87,2 Prozent, der negativ prädiktive Wert mit 99,2 Prozent und die diagnostische Genauigkeit mit 98 Prozent errechnet werden.

Die besten Werte konnten im Bereich des linken Hauptstamms mit 100 Prozent in allen Bereichen erzielt werden, die schlechtesten bei der rechten Koronararterie mit einer Sensitivität von 90,3 Prozent, einer Spezifität von 98,1 Prozent, einem positiv prädiktiven Wert von 84,8 Prozent, einem negativ prädiktiven Wert von 98,9 und einer diagnostischen Genauigkeit von 97,3 Prozent (Tabelle 6-8).

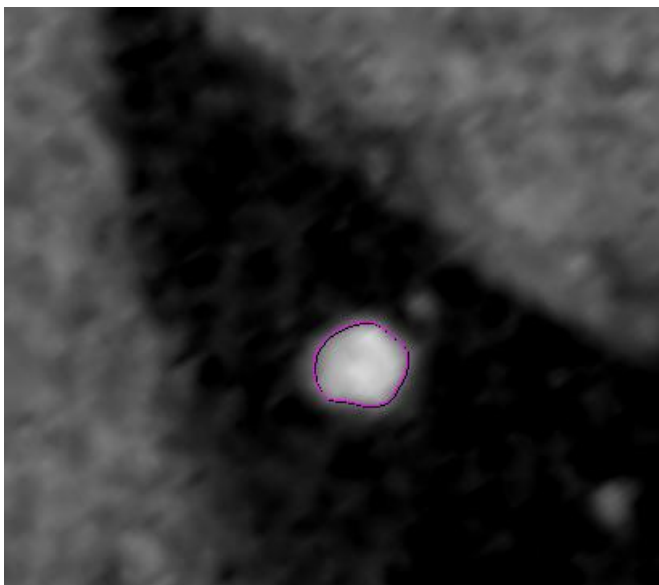


Abbildung 6 a: Querschnitt ohne Stenose

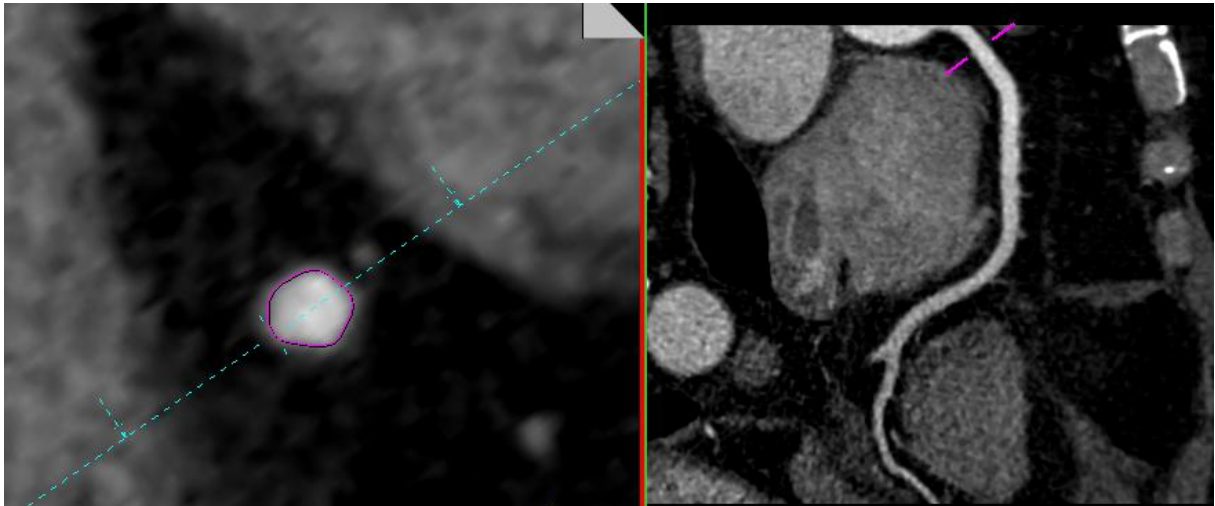


Abbildung 6 b und c: Gut auswertbare rechte Koronararterie ohne Kalk oder Stenose

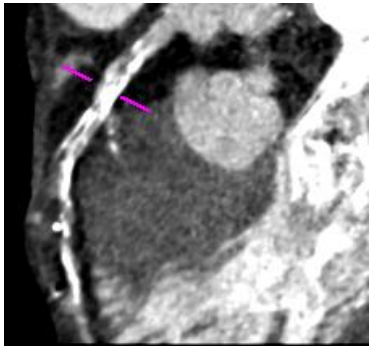


Abbildung 7 a: Stark verkalkter Ramus interventricularis anterior



Abbildung 7 b: Stufenbildung durch Bewegung

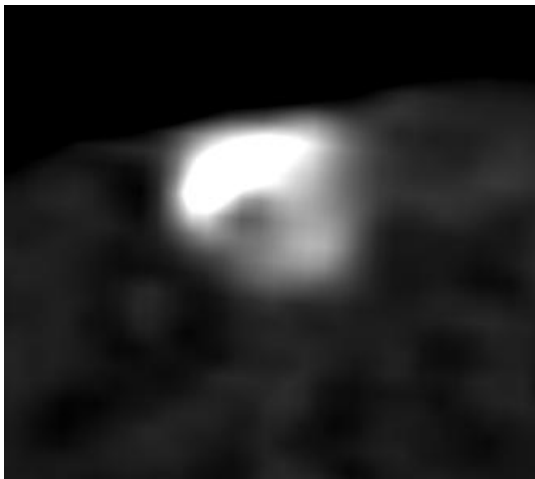


Abbildung 8 a: Filiforme Stenose des Ramus interventricularis anterior im Querschnitt

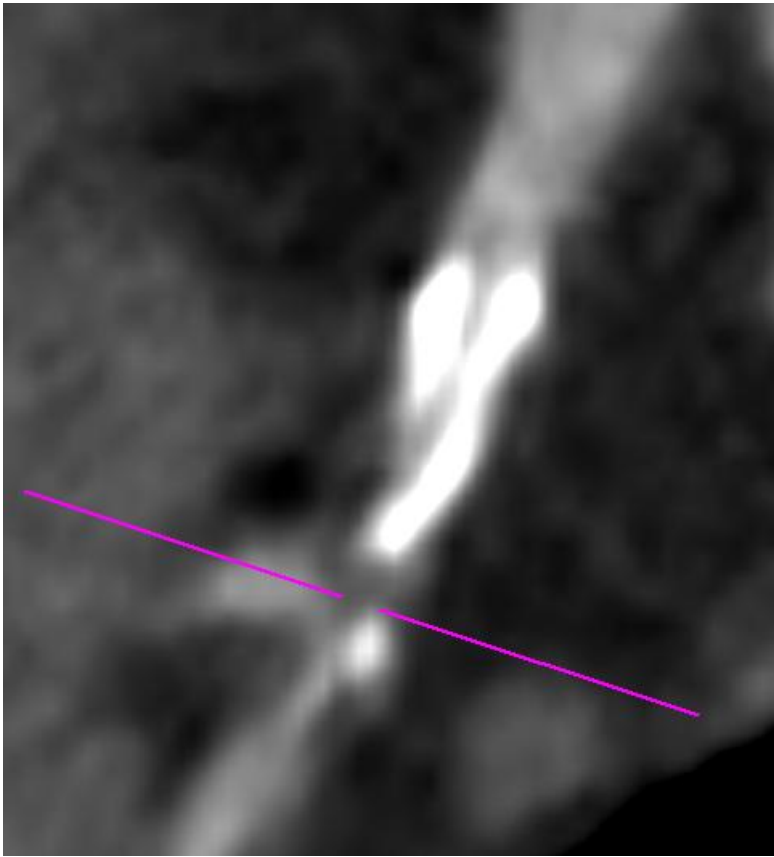


Abbildung 8 b: Filiforme Stenose des Ramus interventricularis anterior im Längsschnitt

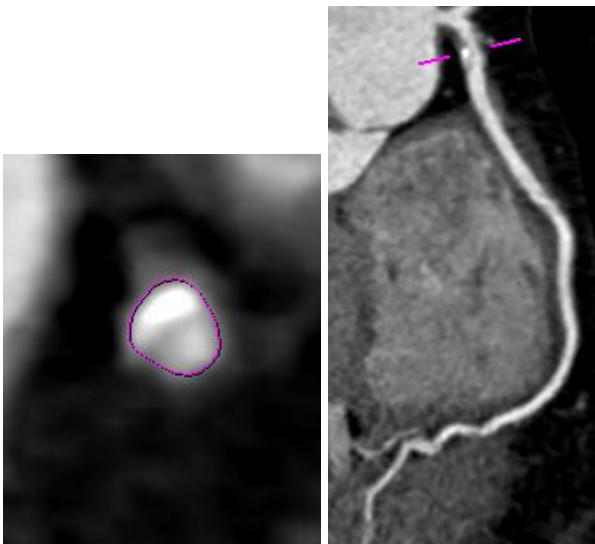


Abbildung 8 c: Fünfzigprozentige Stenose der rechten Koronararterie im Quer- und Längsschnitt

Gefäßabschnitte:	n:	Auswertbare Abschnitte:	Nicht auswertbare Abschnitte auf Grund von:			Signifikante Stenosen:
			Bewegungsartefakten:	Verkalkungen:	Verminderte Kontrastierung:	
Linker Hauptstamm	134	132	0	2	0	5
Ramus interventricularis anterior	655	612	6	27	10	68
Proximaler	134	125	2	6	1	18
Mittlerer	134	125	0	7	2	18
Distaler	131	123	1	4	3	12
1. Diagonalast	131	123	1	5	2	9
2. Diagonalast	125	116	2	5	2	11
Ramus circumflexus	642	591	6	37	8	55
Proximaler	134	126	2	5	1	13
Mittlerer	134	126	1	6	1	14
Distaler	127	114	2	9	2	9
1. Marginalast	127	114	1	10	2	12
2. Marginalast	120	111	0	7	2	7
Rechte Koronararterie	643	597	14	23	9	62
Proximale	134	132	1	1	0	16
Mittlere	134	127	2	4	1	18
Distale	130	122	3	3	2	12
R. posterolateralis dexter	122	106	4	9	3	9
R. interventricularis dexter	123	110	4	6	3	7
Alle Segmente	2074	1932	26	89	27	190

Tabelle 6: Daten CTA 1

Gefäßabschnitte:	Richtig positive:	Richtig negative:	Falsch positive:	Falsch negative:
Linker Hauptstamm	5	127	0	0
Ramus interventricularis anterior	65	536	8	3
proximaler	18	107	0	0
Mittlerer	16	105	2	2
Distaler	12	111	0	0
1. Diagonalast	9	110	4	0
2. Diagonalast	10	103	2	1
Ramus circumflexus	51	528	8	4
proximaler	11	113	0	2
Mittlerer	14	110	2	0
Distaler	9	103	2	0
1. Marginalast	12	98	4	0
2. Marginalast	5	104	0	2
Rechte Koronararterie	56	525	10	6
Proximale	14	114	2	2
Mittlere	16	109	0	2
Distale	12	106	4	0
R. posterolateralis dexter	7	95	2	2
R. interventricularis posterior	7	101	2	0
Alle Segmente	177	1716	26	13

Tabelle 7: Daten CTA 2

Gefäßabschnitte:	Sensitivität:	Spezifität:	Positiv prädiktiver Wert:	Negativ prädiktiver Wert:	Diagnostische Genauigkeit:
Linker Hauptstamm	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Ramus interventricularis anterior	95,6%	98,5%	89,0%	99,4%	98,2%
proximaler	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Mittlerer	88,9%	98,1%	88,9%	98,1%	96,8%
Distaler	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
1. Diagonalast	100,0%	96,5%	69,2%	100,0%	96,7%
2. Diagonalast	90,9%	98,1%	83,3%	99,0%	97,4%
Ramus circumflexus	92,7%	98,5%	86,4%	99,2%	98,0%
proximaler	84,6%	100,0%	100,0%	98,3%	98,4%
Mittlerer	100,0%	98,2%	87,5%	100,0%	98,4%
Distaler	100,0%	98,1%	81,8%	100,0%	98,2%
1. Marginalast	100,0%	96,1%	75,0%	100,0%	96,5%
2. Marginalast	71,4%	100,0%	100,0%	98,1%	98,2%
Rechte Koronararterie	90,3%	98,1%	84,8%	98,9%	97,3%
Proximale	87,5%	98,3%	87,5%	98,3%	97,0%
Mittlere	88,9%	100,0%	100,0%	98,2%	98,4%
Distale	100,0%	96,4%	75,0%	100,0%	96,7%
R. posterolateralis dexter	77,8%	97,9%	77,8%	97,9%	96,2%
R. interventricularis posterior	100,0%	98,1%	77,8%	100,0%	98,2%
Alle Segmente	93,2%	98,5%	87,2%	99,2%	98,0%

Tabelle 8: Daten CTA 3

4.4 Calciumscore und CT-Angiographie

Kombiniert man die beiden Methoden Koronarkalkscreening und CT-Angiographie, erhält man eine Sensitivität von 98,1 Prozent, eine Spezifität von 82,6 Prozent, einen positiv prädiktiven Wert von 87,8 Prozent, einen negativ prädiktiven Wert von 97,2 Prozent und eine diagnostische Genauigkeit von 91,3 Prozent.

Dies bedeutet eine Verbesserung der Spezifität und des positiv prädiktiven Wertes gegenüber dem Kalkscore alleine um 27,5 bzw. 14,6 Prozent (Tabelle 9).

	n:	KHK (n):	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Positiv prädiktiver Wert (%)	Negativ prädiktiver Wert (%)	Diagnostische Genauigkeit (%)
Volumenscore:	289	162	96,3	55,1	73,2	92,1	78,2
CTA:	134	84	96,4	90,0	94,2	93,8	94,0
Volumenscore + CTA:	289	162	98,1	82,6	87,8	97,2	91,3

Tabelle 9: Calciumscore und CTA

5. Diskussion:

Wie bereits in der Einleitung dargestellt ist die koronare Herzkrankheit die führende Volkskrankheit mit hoher sozioökonomischer Bedeutung und gravierenden Einschränkungen für die Betroffenen. Dies macht es notwendig, den Schaden durch die koronare Herzkrankheit möglichst gering zu halten.

Da bei einer akut aufgetretenen Ischämie die Zeit bis zur Reperfusion des betroffenen Gewebes von entscheidender Bedeutung für die Prognose des Patienten ist, sollte dieser möglichst schnell einer Therapie unterzogen werden. Wie oben aber bereits dargelegt, stand dem Kliniker bisher keine wirkungsvolle Untersuchung zur Verfügung, die ihm eine schnelle und sichere Diagnose der koronaren Herzkrankheit, insbesondere aber auch den Ausschluss einer KHK ermöglichte, so dass eine Vielzahl von rein diagnostischen Herzkatheteruntersuchungen durchgeführt werden musste.

Mit dem Fortschritt im Bereich der Computertomographie war es erstmals möglich, koronare Verkalkungen nicht-invasiv nachzuweisen und zu quantifizieren. Mit Einführung der Mehrzeilencomputertomographie waren dann auch erstmals nicht-invasive koronare Angiographien möglich.

Der Einsatz beider Verfahren wurde in zahlreichen Studien untersucht und in mehreren Publikationen veröffentlicht. Allerdings wurden beide Untersuchungen bisher unabhängig von einander angewendet, wobei sich deutlich die Limitationen der jeweiligen Untersuchungsgänge zeigten: Im Wesentlichen waren dies einerseits die geringe Spezifität und der geringe positiv prädiktive Wert der Koronarkalkmessung und andererseits die oftmals schlechte Auswertbarkeit der Koronarangiographie mittels Computertomographie bei ausgeprägten koronaren Verkalkungen.

Ziel dieser Arbeit war es nun, einen neuen Algorithmus zu entwickeln, der diese technischen Neuerungen miteinander kombiniert und in der Ambulanz praktisch anwendbar macht. Es sollte die hohe Sensitivität und der hohe negativ prädiktiven Wert der Koronarkalkmessung mit den sehr guten Werten hinsichtlich der Spezifität der computertomographischen Koronarangiographie verbunden werden, um eine sehr schnelle und sichere Untersuchung zur Diagnose oder dem Ausschluss der koronaren Herzkrankheit zu ermöglichen. Gleichzeitig sollte allerdings auch die Anzahl nicht auswertbarer CT-Angiographien reduziert werden. Insbesondere ausgeprägte koronare Verkalkungen waren in vorangegangenen Studien als Limitation der nicht-invasiven Koronarangiographie identifiziert worden.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden Patienten ausgewählt, die sich in der Nothilfe mit Brustschmerzen, die mit einer KHK in Einklang zu bringen sind, vorgestellt hatten. Soweit sie nicht durch die üblichen Untersuchungen, wie Labor oder Elektrokardiogramm einem akutem Koronarsyndrom zugeordnet werden konnten, wurden sie, sollten sie der Teilnahme an der Studie zugestimmt und alle Kriterien erfüllt haben, in diese Studie aufgenommen. Insgesamt konnten wir 289 Patienten in einem Zeitraum von 3 Monaten für diese Studie gewinnen. Einschränkend ist zu sagen, dass die Fragen und Antworten zur Anamnese des Brustschmerzes nicht genau definiert waren und es von der persönlichen klinischen Einschätzung der aufnehmenden Ärzte abhängig war, welche Patienten dieser Studie zugeordnet wurden. Für zukünftige Studien wäre es sinnvoll, dieses durch einen standardisierten Fragebogen genauer festzulegen.

Die untersuchten Patienten entsprachen einem typischen Kollektiv von Patienten mit instabiler Angina pectoris. Insbesondere handelte es sich um ein Kollektiv, welches nicht automatisch eine Indikation zur Koronarangiographie aufwies, da, wie oben genannt, Patienten mit positivem Troponintest oder spezifischen EKG Veränderungen ausgeschlossen worden waren. Die Zusammensetzung bezüglich Alter, Geschlecht, Verteilung der Risikofaktoren und Prävalenz der KHK innerhalb der Studie ist vergleichbar mit den epidemiologischen Daten vorangegangener Studien zum Einsatz der Computertomographie in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung.

Da alle Patienten in einem zusammenhängenden, kurzen Zeitraum aufgenommen wurden, konnte eine möglichst homogene, der Praxis entsprechende Patientengruppe geschaffen werden.

56 Prozent der Patienten hatten eine durch Koronarangiographie nachweisbare Stenose, bei 108 Patienten erfolgte eine Intervention während der Angiographie. Diese Zahlen zeigen jedoch auch deutlich, wie groß der Anteil an vermeidbaren Angiographien bei dem bisherigen Algorithmus für Patienten mit Brustschmerzen ist.

Die Entwicklung unseres Protokolls erfolgte auf Grund der Daten, die in zahlreichen Studien über die Koronarkalkmessung und die CTA erhoben wurden. Zur Quantifizierung wurde der Volumenscore verwendet, da er in der aktuellen Literatur als Standard gilt.

In allen vorhergehenden Studien hat sich gezeigt, dass es bei einem Kalkscore von 0 nahezu ausgeschlossen ist, dass ein Patient an einer KHK leidet. In einer Studie mit über 1500 Patienten konnten Haberl et al. bei symptomatischen Patienten mit einer Indikation zur Koronarangiographie bei Patienten mit einem Score von 0 einen negativ prädiktiven Wert von

über 97 Prozent erheben [42]. Ergänzend konnten bei asymptomatischen Patienten mit Ausschluss koronarer Verkalkungen auch zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse mit einem hohen negativ prädiktiven Wert ausgeschlossen werden, wodurch generell die Wahrscheinlichkeit atherosklerotisch bedingter Ereignisse bei der Subgruppe von Patienten mit einem Score von 0 als extrem gering anzusehen ist [25, 43]. Auch in der vorliegenden Studie konnte bei allen Patienten mit einem Score von 0 in der Koronarangiographie, dem Goldstandard bei der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung, eine koronare Herzerkrankung ausgeschlossen werden. Dies bestätigt einerseits den hohen negativ prädiktiven Wert des Koronarkalks, zeigt aber auch andererseits, dass in diesem Kollektiv durch die CT-Angiographie der Koronarien kein diagnostischer Zugewinn zu erzielen gewesen wäre, auch wenn natürlich gerade in diesem Kollektiv eine hervorragende Bildqualität bei fehlenden störenden Kalzifikationen anzunehmen gewesen wäre. In der Gruppe mit einem Score über 400 lag die Prävalenz mit 82,1 Prozent signifikant über der Prävalenz in der Gruppe mit einem Score von 1 – 400 (62,7 Prozent) oder gar in der Gruppe mit einem Score von 0 (0 Prozent). Dadurch ergab sich innerhalb der Gruppe mit einem Score von 400 auch eine höhere Spezifität als in der Gruppe mit einem Score von 1 – 400. Somit wäre einerseits auch der diagnostische Zugewinn durch die CT-Angiographie in der Gruppe mit einem Score 1-400 am höchsten, andererseits wäre nicht nur der diagnostische Zugewinn in der Gruppe mit einem Score über 400 geringer, es wäre aufgrund der ausgeprägten koronaren Kalkzifikationen auch eine eingeschränkte Bildqualität der CT-Angiographie zu erwarten.

Wie auch in den vorangegangenen Studien wiesen die Patienten mit koronarer Herzerkrankung signifikant höhere Volumenscores im Vergleich zu Patienten ohne koronare Herzerkrankung auf. Ebenso bestand die vorbeschriebene alters- und geschlechtstypische Verteilung des Score. Dies zeigt wiederum, dass die Population dieser Arbeit mit den Kollektiven vorangegangener Studien zu vergleichen ist.

Wie oben dargestellt, wurde der Einsatz der CT-Angiographie aufgrund der Prävalenz der koronaren Herzerkrankung und der zu erwartenden Einschränkung der Bildqualität auf die Gruppe mit einem Score von 1 bis 400 beschränkt. Auch in vorangegangenen Studien war die entscheidende Limitation im Einsatz der CT-Angiographie die ausgeprägte Kalzifizierung. Andere Limitationen wie Bewegungsartefakte oder unzureichende Kontrastierungen konnten durch den technischen Fortschritt der CT-Technologie mit einer schnelleren Akquisitionszeit

reduziert werden. Auch konnte in der letzten Dekade die räumliche Auflösung signifikant erhöht werden.

Da die Grenzwerte zur Anwendung der CT-Angiographie willkürlich festgelegt wurden, wäre es sicherlich sinnvoll, eine Studie mit mehr Patienten durchzuführen, um diese Grenzwerte zu optimieren. Hierdurch könnten die Ergebnisse sicherlich weiter verbessert werden.

Da die Untersuchungen im Rahmen einer Studie erfolgten, ließ es sich, um eine optimale Qualität zu erreichen, vertreten, das retrospektive EKG-Gating anzuwenden. Im klinischen Alltag sollte aber hierauf verzichtet werden und statt dessen das prospektive EKG-Gating und andere dosisparende Techniken verwendet werden, um den Patienten einer möglichst geringen Strahlenbelastung auszusetzen. Dies wird auch von der American Heart Association befürwortet und durch die Ergebnisse der PROTECTION Studie bestätigt [39].

Insgesamt waren 93,2 Prozent der 2074 Abschnitte auswertbar. Der häufigste Grund (89 Segmente; 62,7 Prozent), dass Segmente nicht bewertet werden konnten, war, dass Verkalkungen vorlagen. Deutlich seltener waren Bewegungsartefakte oder inadäquate Kontrastierung der Grund für die Nicht-Beurteilbarkeit. Insgesamt war der Anteil auszuschließender Segmente deutlich niedriger als in vorangegangenen Studien, was bei gleicher Gerätegeneration auf die Vorselektion der Patienten zurückzuführen ist. Durch Küttner et al. sind ähnliche Daten bezüglich der diagnostischen Genauigkeit der CT-Angiographie in verschiedenen Patientengruppen vorbeschrieben worden: Die diagnostische Genauigkeit, insbesondere die Spezifität, nahm bei steigender Prävalenz der KHK ab. Das Kollektiv mit einer steigenden Prävalenz war dabei durch einen ansteigenden Kalkscore gekennzeichnet. So war die diagnostische Genauigkeit in der Gruppe mit einem Score über 400 signifikant niedriger als in der Gruppe mit einem Score unter 400 [46].

Dies zeigt, wie auch in der vorliegenden Arbeit, dass die CT-Angiographie den höchsten diagnostischen Zugewinn in einer Gruppe mit intermediärem Risiko einer koronaren Herzerkrankung erbringt, bei höherer Prävalenz reduziert sich hingegen der Zugewinn. In diesen Kollektiven sollte, wie auch in dem Algorithmus unserer Studie vorgeschlagen, eine andere Modalität eingesetzt werden, als die konventionelle Koronarangiographie. Alternativ wären auch funktionelle Untersuchungen wie die Single-Photon-Emissionscomputertomographie, die Stress Echokardiographie oder die Magnetresonanztomographie mit Adenosinbelastung denkbar.

Die mit der Computertomographie erstellten Angiographien der 134 Patienten, die einen Score zwischen 1 und 400 hatten, wurden von zwei unabhängigen Untersuchern gemäß dem 15-Segment-Modell der AHA, welches momentan als Standard gilt, ausgewertet. Die

Übereinstimmung zwischen diesen Untersuchern war sehr gut. Es errechnet sich eine Interobserver-Variabilität von unter 5 %.

So konnte auch eine sehr gute diagnostische Genauigkeit von 98 Prozent erreicht werden.

Es ist aber zu erwähnen, dass die nicht bewertbaren Abschnitte bei der Berechnung dieser Zahlen als neutral gewertet wurden. In der Praxis würde das bedeuten, dass man nicht weiß, ob sich in diesen Segmenten ein Stenose befindet oder nicht. Angesichts des Risikos für den Patienten müsste man dann eine potentielle Stenose annehmen und ihn einer weiteren Diagnostik unterziehen.

Betrachtet man nun das Koronarkalkscreening und die CT-Angiographie als gemeinsames Untersuchungsinstrument, wurde, wie es das Ziel dieser Studie war, ein Protokoll geschaffen, dass eine höhere Spezifität und einen höheren positiv prädiktiven Wert als die alleinige Koronarkalkmessung hat. Dies ermöglicht eine effektivere Diagnostik durch eine hohe diagnostische Genauigkeit.

Gleichzeitig konnte die Auswertbarkeit der CT-Angiographie, die bisher diese Untersuchung einschränkte, gegenüber anderen Studien verbessert werden. Durch die verringerte Zahl an Angiographien die zwar durchgeführt wurden, aber nicht auswertbar waren, steigt die Effizienz der CT-Angiographie.

Die konventionelle Koronarangiographie wurde zeitnah durchgeführt um für die Computertomographie und die invasive Angiographie dieselben Bedingungen zu schaffen. Keine Untersuchung eines Patienten lag weiter als zwei Tage mit der anderen auseinander. Die Untersucher der Bilder waren von einander unabhängig und kannten nicht die Resultate aus der Untersuchung mittels Computertomographie. Um die Ergebnisse zusätzlich zu objektivieren, wurde der Grad der Stenose quantitativ mit einem hierfür vorgesehenem Computerprogramm gemessen.

Die Ergebnisse aus der Computertomographie mit der konventionellen Angiographie als Goldstandard zu vergleichen entspricht der gängigen Praxis, da diese als zuverlässiges und reproduzierbares Untersuchungsinstrument zur Diagnostik der koronaren Herzerkrankung anerkannt ist.

Zur Einschränkung der diagnostischen Genauigkeit, die unter anderem zum Vergleich der Ergebnisse dieser Studie mit anderen Studien herangezogen wird, ist zu sagen, dass diese von der Prävalenz der Kranken in der untersuchten Stichprobe abhängig und damit nicht verallgemeinerbar ist. Deshalb sollte diese Variable vor allem nicht mit Ergebnissen aus Studien verglichen werden, die an der Allgemeinbevölkerung durchgeführt wurden.

Das Ziel dieser Studie, einen neuen, praktisch anwendbaren Algorithmus zur Diagnostik der koronaren Herzerkrankung bei Patienten aus der Nothilfe zu schaffen ist sicherlich erreicht worden, wenn man sich diese Zahlen noch mal vor Augen führt:

Sensitivität:	98,1 Prozent
Spezifität:	82,6 Prozent
Positiv prädiktiver Wert:	87,8 Prozent
Negativ prädiktiver Wert:	97,2 Prozent
Diagnostische Genauigkeit:	91,3 Prozent

Damit ist die kardiale Computertomographie als sichere und schnell anzuwendende Modalität in der Beurteilung von Patienten mit Angina pectoris anzusehen. Sicherlich können diese Zahlen noch verbessert werden, wenn man die Grenzwerte für die drei Patientengruppen (KHK, vielleicht KHK, sicherlich KHK) optimiert. Gleichzeitig schreitet die technische Entwicklung der Computertomographen voran, so dass bereits Geräte mit 128 Zeilen auf dem Markt sind. Damit wird sich zwar, wie sich hier schon gezeigt hat, die Darstellung der Gefäße noch verbessern, allerdings wird auch bei zukünftigen Scannergenerationen die koronare Kalzifizierung eine wesentliche Limitation darstellen, so dass der hier vorgestellte Algorithmus auch weiterhin seinen Stellenwert behalten dürfte.

Es gilt auch weiterhin die Strahlenbelastung durch die Computertomographie zu berücksichtigen. Während die konventionelle Angiographie mit einer Strahlenexposition im Bereich von 3 mSv einhergeht, ist auf Grund verschiedener Untersuchungsprotokolle bei der Computertomographie eine Strahlenexposition von bis zu 15 mSv möglich. Auch muss berücksichtigt werden, dass mit der CT-Angiographie eine Kontrastmittelgabe von 80 ml erforderlich ist. Gleichzeitig zeigen diese Daten erneut, wie wichtig die Patientenselektion zur CT-Angiographie ist, um bei der oben genannten Strahlen- und Kontrastmittelexposition auch auswertbare Bilder zu erhalten. Gerade dies soll ja durch Vorschalten der Koronarkalkbestimmung wie in der vorliegenden Arbeit erzielt werden.

6. Zusammenfassung:

In der internistischen Nothilfe ist die instabile Angina pectoris die führende Symptomatik. Während die diagnostische Genauigkeit von Elektrokardiogramm und laborchemischen Untersuchungen bei einem Myokardinfarkt mit akuter Myokardnekrose sehr hoch ist, sind die bisher zur Verfügung stehenden Untersuchungsmodalitäten bei Patienten mit zugrundeliegender koronarer Herzerkrankung jedoch ohne akuter Myokardnekrose in ihrer diagnostischen Genauigkeit deutlich eingeschränkt. Dies hat oft die stationäre Aufnahme mit Kontrolluntersuchungen (Elektrokardiogramm und laborchemische Untersuchungen) sowie Belastungstests im Verlauf zur Folge.

Die weiterentwickelte CT-Technologie ermöglicht erstmals die artefaktfreie Abbildung der Koronarien. Dabei sind grundsätzlich zwei Untersuchungsgänge möglich: In einer nativen Untersuchung könne Verkalkungen der Koronarien nachgewiesen und quantifiziert werden. Nach Kontrastmittelgabe kann zusätzlich eine nicht-invasive Angiographie der Koronarien durchgeführt werden. Es war das Ziel dieser Arbeit, die diagnostische Genauigkeit der kardialen Computertomographie bei der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung in der Notaufnahme zu untersuchen. Zur Verwendung sollte dabei ein Algorithmus kommen, durch welchen beide oben genannten Untersuchungsgänge kombiniert werden, um eine möglichst hohe Effizienz der eingesetzten Modalität zur erzielen. Verglichen wurden die Untersuchungsergebnisse mit dem Goldstandard in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung: der konventionellen, invasiven Koronarangiographie.

Eingeschlossen wurden 289 Patienten mit instabiler Angina pectoris, jedoch ohne Zeichen einer akuten Myokardnekrose im Elektrokardiogramm oder in laborchemischen Untersuchungen. Zunächst wurde bei allen Patienten das Ausmaß der koronaren Verkalkung bestimmt und der Volumenscore berechnet. Dabei konnten bei 60 Patienten koronare Verkalkungen ausgeschlossen werden, 134 Patienten besaßen einen Score zwischen 1 und 400 und 95 Patienten eine Score über 400. Bei der Patientengruppe mit einem Score von 0 wurde der Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung angenommen. Von einer ergänzenden CT-Angiographie wurde abgesehen. Dies bestätigte sich in der anschließenden konventionellen Angiographie. Bei allen Patienten dieser Gruppe konnte eine koronare Herzerkrankung ausgeschlossen werden. Insgesamt errechnete sich ein hoher negativ prädiktiver Wert von 100 Prozent. Der Ausschluss koronarer Verkalkungen scheint somit zum Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung geeignet. In der Gruppe mit einem Score von 1 bis 400 besaß der Kalziumscore allein eine inadäquate diagnostische Genauigkeit. Durch

Nachsichten der CT-Angiographie konnte mit einem negativ prädiktiven Wert von 99,2 Prozent und einem positiv prädiktiven Wert von 87,2 Prozent eine hohe diagnostische Genauigkeit erzielt werden.

Die Annahme einer KHK und Indikationsstellung zur Herzkatheteruntersuchung hatte sich in der Gruppe mit einem Score über 400 bewährt. Innerhalb dieser Scoregruppe wären einerseits Limitationen in der Auswertbarkeit durch ausgeprägte koronare Kalzifikationen zu erwarten, andererseits wäre der diagnostische Zugewinn aufgrund der hohen Prävalenz der koronaren Herzerkrankung limitiert.

Durch Verwendung der Koronarkalkbestimmung als Filter vor der CT-Angiographie lässt sich eine hohe diagnostische Genauigkeit in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung bei Patienten mit instabiler Angina pectoris erzielen. Gleichzeitig wird ein effizienter Einsatz der CT-Angiographie durch die Reduktion nicht auswertbarer Untersuchungen gewährleistet. Zusätzliche Studien könnten diese Werte nochmals verbessern, in dem sie die Grenzwerte der drei Patientengruppen optimieren. Die Weiterentwicklung der Computertomographen, die sich schon heute abzeichnet, wird ebenfalls zu einer Verbesserung beitragen. Dabei sollte jedoch auch die Strahlenbelastung durch die Computertomographie berücksichtigt werden und neben der Optimierung der Bildqualität die Reduktion der Strahlenbelastung ein Ziel weiterer Forschung sein.

7. Literatur:

1. Bundesamt, S., *Todesursachen in Deutschland*. 2007.
2. Scanlon, P.J., et al., *ACC/AHA guidelines for coronary angiography: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography) developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions*. Journal of the American College of Cardiology, 1999. **33**(6): p. 1756-1824.
3. Gibbons, R.J., et al., *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)*. Journal of the American College of Cardiology, 2002. **40**(8): p. 1531-1540.
4. Lee, T.H. and C.A. Boucher, *Noninvasive Tests in Patients with Stable Coronary Artery Disease*. 2001. **344**(24): p. 1840-1845.
5. Budoff, M.J., et al., *Cardiac CT Angiography (CTA) and Nuclear Myocardial Perfusion Imaging (MPI)--A Comparison in Detecting Significant Coronary Artery Disease*. Academic Radiology, 2007. **14**(3): p. 252-257.
6. van Buuren, F., H. Mannebach, and D. Horstkotte, *20. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland*. Zeitschrift für Kardiologie, 2005. **94**(3): p. 212-215.
7. van Buuren, F. and D. Horstkotte, *24. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland*. Kardiologie, Der, 2009. **3**: p. 512-518.
8. Richardson, P.D., M.J. Davies, and G.V.R. Born, *INFLUENCE OF PLAQUE CONFIGURATION AND STRESS DISTRIBUTION ON FISSURING OF CORONARY ATHEROSCLEROTIC PLAQUES*. The Lancet, 1989. **334**(8669): p. 941-944.
9. Lusis, A.J., *Atherosclerosis*. Nature, 2000. **407**(6801): p. 233-41.
10. Böcker, W., H. Denk, and P. Heitz, *Pathologie*. 3.Auflage ed. 2004: Urban & Fischer.
11. Davies, M.J., *CORONARY DISEASE: The pathophysiology of acute coronary syndromes*. 2000. **83**(3): p. 361-366.
12. Erhardt, L., et al., *Task force on the management of chest pain*. Eur Heart J, 2002. **23**(15): p. 1153-1176.
13. Schmid, K., et al., *Chemical and physicochemical studies on the mineral deposits of the human atherosclerotic aorta*. Atherosclerosis, 1980. **37**(2): p. 199-210.
14. Bostrom, K., et al., *Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions*. J Clin Invest, 1993. **91**(4): p. 1800-9.
15. Schmermund, A., et al., *[Electron beam tomography in coronary disease. Prevalence and distribution of coronary calcifications and their relationship with coronary risk factors in 650 patients]*. Dtsch Med Wochenschr, 1995. **120**(37): p. 1229-35.
16. Hoff, J.A., et al., *Age and gender distributions of coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 35,246 adults*. Am J Cardiol, 2001. **87**(12): p. 1335-9.
17. Janowitz, W.R., et al., *Differences in prevalence and extent of coronary artery calcium detected by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women*. Am J Cardiol, 1993. **72**(3): p. 247-54.
18. Shisen, J., D.Y. Leung, and C.P. Juergens, *Gender and age differences in the prevalence of coronary artery calcification in 953 Chinese subjects*. Heart Lung Circ, 2005. **14**(2): p. 69-73.

19. Simons, D.B., et al., *Noninvasive definition of anatomic coronary artery disease by ultrafast computed tomographic scanning: a quantitative pathologic comparison study*. J Am Coll Cardiol, 1992. **20**(5): p. 1118-26.
20. Rumberger, J.A., et al., *Relation of coronary calcium determined by electron beam computed tomography and lumen narrowing determined by autopsy*. Am J Cardiol, 1994. **73**(16): p. 1169-73.
21. Mautner, G.C., et al., *Coronary artery calcification: assessment with electron beam CT and histomorphometric correlation*. Radiology, 1994. **192**(3): p. 619-23.
22. Budoff, M.J., et al., *Ultrafast computed tomography as a diagnostic modality in the detection of coronary artery disease: a multicenter study*. Circulation, 1996. **93**(5): p. 898-904.
23. Mohlenkamp, S., et al., *Prognostic value of extensive coronary calcium quantities in symptomatic males--a 5-year follow-up study*. Eur Heart J, 2003. **24**(9): p. 845-54.
24. Wayhs, R., A. Zelinger, and P. Raggi, *High coronary artery calcium scores pose an extremely elevated risk for hard events*. J Am Coll Cardiol, 2002. **39**(2): p. 225-30.
25. Detrano, R., et al., *Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups*. N Engl J Med, 2008. **358**(13): p. 1336-45.
26. Hoff, J.A., et al., *Conventional coronary artery disease risk factors and coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 30,908 healthy individuals*. Ann Epidemiol, 2003. **13**(3): p. 163-9.
27. Kondos, G.T., et al., *Electron-beam tomography coronary artery calcium and cardiac events: a 37-month follow-up of 5635 initially asymptomatic low- to intermediate-risk adults*. Circulation, 2003. **107**(20): p. 2571-6.
28. Rumberger, J.A., et al., *Electron beam computed tomographic coronary calcium score cutpoints and severity of associated angiographic lumen stenosis*. J Am Coll Cardiol, 1997. **29**(7): p. 1542-8.
29. Yamamoto, H., et al., *Predicting angiographic narrowing \geq 50% in diameter in each of the three major arteries by amounts of calcium detected by electron beam computed tomographic scanning in patients with chest pain*. Am J Cardiol, 1998. **81**(6): p. 778-80.
30. Abedin, M., Y. Tintut, and L.L. Demer, *Vascular calcification: mechanisms and clinical ramifications*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004. **24**(7): p. 1161-70.
31. Haberl, R., et al., *Stellenwert der Kalkbestimmung mit Elektronenstrahl tomographie bei koronarer Herzkrankheit*. Der Radiologe, 1998. **38**(12): p. 999-1005.
32. Becker, C.R., et al., *Detection and quantification of coronary artery calcification with electron-beam and conventional CT*. European Radiology, 1999. **9**(4): p. 620-624.
33. Becker, C.R., et al., *Methoden zur Quantifizierung von Koronarkalzifikationen mit der Elektronenstrahl- und der konventionellen Computertomographie*. Radiologe, 1998. **38**(12): p. 1006-11.
34. Ohnesorge, B., et al., *Technische Grundlagen und Anwendungen der Mehrschicht-CT*. Der Radiologe, 1999. **39**(11): p. 923-931.
35. Nikolaou, K., et al., *Advances in cardiac CT imaging: 64-slice scanner*. Int J Cardiovasc Imaging, 2004. **20**(6): p. 535-40.
36. Wintersperger, B.J. and K. Nikolaou, *Basics of cardiac MDCT: techniques and contrast application*. Eur Radiol, 2005. **15 Suppl 2**: p. B2-9.
37. Kortessniemi, M., T. Kiljunen, and A. Kangasmaki, *Radiation exposure in body computed tomography examinations of trauma patients*. Phys Med Biol, 2006. **51**(12): p. 3269-82.
38. Cohnen, M., et al., *Effective doses in standard protocols for multi-slice CT scanning*. Eur Radiol, 2003. **13**(5): p. 1148-53.

39. Hausleiter, J., et al., *Estimated radiation dose associated with cardiac CT angiography*. *Jama*, 2009. **301**(5): p. 500-7.
40. Agatston, A.S., et al., *Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography*. *J Am Coll Cardiol*, 1990. **15**(4): p. 827-32.
41. Callister, T.Q., et al., *Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method*. *Radiology*, 1998. **208**(3): p. 807-14.
42. Haberl, R., et al., *Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1,764 patients*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2001. **37**(2): p. 451-457.
43. Becker, A., et al., *Predictive value of coronary calcifications for future cardiac events in asymptomatic individuals*. *Am Heart J*, 2008. **155**(1): p. 154-60.
44. Arnoldi, E., et al., *Adequate image quality with reduced radiation dose in prospectively triggered coronary CTA compared with retrospective techniques*. *Eur Radiol*, 2009. **19**(9): p. 2147-55.
45. Bischoff, B., et al., *Impact of a Reduced Tube Voltage on CT Angiography and Radiation Dose: Results of the PROTECTION I Study*. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2009. **2**(8): p. 940-946.
46. Kuettner, A., et al., *Noninvasive detection of coronary lesions using 16-detector multislice spiral computed tomography technology: initial clinical results*. *J Am Coll Cardiol*, 2004. **44**(6): p. 1230-7.