

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I  
Großhadern  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. G. Steinbeck

---

**Nichtinvasive Diagnostik der koronaren Herzerkrankung mit Hilfe  
der Elektronenstrahltomographie:**

**Vergleich und Kombination von Kalkscoring und intravenöser  
Koronarangiographie**

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

Vorgelegt von

Rahul P. Mukherjee

aus München

2004

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter                      Prof. Dr. med. P. Boekstegers

Mitberichterstatter                  Priv. Doz. Dr. P. Angerer

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter          Dr. med. W.A. Leber

Dekan                                      Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung 19.02.2004

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>I.</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>5</b>
1.	<b>Die Koronare Herzkrankheit (KHK)</b>	<b>6</b>
1.1	Definition	6
1.2	Epidemiologie	6
1.3	Ätiologie	6
1.4	Morphologie und Pathogenese der Atherosklerose	7
1.5	Pathogenese der KHK	8
1.6	Symptomatik	8
2.	<b>Die Selektive Koronarangiographie</b>	<b>9</b>
2.1	Geschichte	9
2.2	Überblick/Beschreibung/Indikation	9
2.3	Vor- und Nachteile	10
3.	<b>Die Elektronenstrahltomographie</b>	<b>10</b>
3.1	Geschichte der Entwicklung und technischer Aufbau	10
3.2	EBCT-Kalkscoring	12
3.2.1	Zusammenhang zwischen Koronarkalk und Atherosklerose	12
3.2.2	Zusammenhang zwischen Koronarkalk und Koronarstenosen	13
3.2.3	Identifizierung von Koronarkalk mit der EBCT	13
3.3	EBCT-Angiographie	14
3.3.1	Technische Entwicklung und Geschichte	14
3.3.2	Prinzipien	14
3.3.3	Bildbearbeitung (SSD, MIP, VR)	15
<b>II.</b>	<b>FRAGESTELLUNG</b>	<b>17</b>
<b>III.</b>	<b>PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>18</b>
1.	<b>Patientenkollektiv</b>	<b>18</b>
2.	<b>Durchführung der EBCT</b>	<b>18</b>
2.1	Durchführung und Auswertung des Kalkscorings	19
2.2	Durchführung der EBCTA	20
2.3	Bearbeitung der EBCTA-Bilder	21
3.	<b>Durchführung der SCA</b>	<b>23</b>
4.	<b>Auswertung des CS</b>	<b>23</b>
5.	<b>Auswertung der EBCTA</b>	<b>24</b>

<b>6. Statistik</b>	<b>24</b>
<b>7. Auswertungsbeispiel CS</b>	<b>25</b>
<b>8. Auswertungsbeispiel EBCTA</b>	<b>25</b>
8.1 SSD	26
8.2 MIP	29
8.3 VR	30
<b>IV. ERGEBNISSE</b>	<b>31</b>
<b>1. Selektive Koronarangiographie</b>	<b>31</b>
<b>2. Kalkscoring</b>	<b>32</b>
<b>3. EBCT-Angiographie</b>	<b>33</b>
3.1 Darstellung und Beurteilbarkeit von Koronargefäßen	34
3.2 Identifizierung stenosierter und nichtstenosierter Segmente	35
3.3 Identifizierung von Patienten mit einer signifikanten KHK	36
<b>4. Vergleich zwischen CS und EBCTA</b>	<b>38</b>
<b>5. EBCTA und CS in Scorebereichen</b>	<b>40</b>
<b>V. DISKUSSION UND SCHLUSSFOLGERUNG</b>	<b>43</b>
<b>1. Patientenselektion</b>	<b>43</b>
<b>2. Kalkscoring</b>	<b>44</b>
<b>3. EBCT-Angiographie</b>	<b>44</b>
<b>4. EBCTA in Kombination mit Kalkscoring</b>	<b>46</b>
<b>VI. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>48</b>
<b>VII. ABKÜRZUNGEN UND AKRONYME</b>	<b>51</b>
<b>VIII. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>52</b>
<b>Danksagung</b>	<b>59</b>
<b>Lebenslauf</b>	<b>60</b>

## I. EINLEITUNG

Die Koronare Herzerkrankung (KHK) ist die häufigste Ursache für Mortalität und Morbidität in den Industrieländern [51].

Um eine signifikante KHK zu erfassen, werden in Deutschland jährlich über 560.000 [40] diagnostische Koronarangiographien durchgeführt. In Anbetracht des Risikos und der Kosten dieser Prozedur wäre eine alternative risikoärmere Methode von großem Nutzen [6,38].

Unter den nichtinvasiven bildgebenden Verfahren ist die Elektronenstrahltomographie (EBCT) durch ihre hohe zeitliche wie räumliche Auflösung insbesondere für die Darstellung der Koronararterien besonders geeignet. Hierbei haben sich in den letzten Jahren zwei wesentliche Anwendungen ergeben [24].

Zum einen gibt es die quantitative Erfassung von Koronarkalzifizierungen, das sogenannte Kalkscoring (CS).

Die zweite Methode, die EBCT-Angiographie (EBCTA), erlaubt, Herzkranzgefäße und vorhandene Stenosen durch Kontrastmittel darzustellen.

Die anhand eines Kalkscores quantitativ bestimmbaren Verkalkungen in den Koronararterien sind immer mit dem Vorhandensein atherosklerotischer Veränderungen assoziiert. Außerdem korreliert die atherosklerotische Plaquelast mit der Höhe des Kalkscores [7,10,16,17,18,36,46,58,60]. Inwiefern das Ausmaß der Verkalkung auch mit dem Vorhandensein von signifikanten Stenosen assoziiert ist, wird kontrovers diskutiert, erscheint insgesamt jedoch schwierig [23,26,34,35,50,61]. Im Vergleich dazu ermöglicht der Ausschluss von Koronarkalk den Ausschluss signifikanter Koronarstenosen mit hoher Wahrscheinlichkeit [27].

Mit Hilfe von intravenös appliziertem Kontrastmittel gelingt es, mit der EBCTA Koronargefäße und Koronarstenosen nichtinvasiv darzustellen [1,2,3,4,5,19,22,42,45,47,56]. Diese Methode ist derzeit noch mit vielen Limitationen behaftet. Es ist jedoch denkbar, dass sie das Kalkscoring unterstützen und dessen Aussagekraft verbessern kann.

Ziel dieser Studie war es, die Genauigkeit des Kalkscorings und der EBCTA zur Diagnose einer signifikanten KHK bei Patienten mit Thoraxschmerzen zu untersuchen. Darüber hinaus sollte die diagnostische Aussagefähigkeit der EBCTA in unterschiedlichen Kalkscore-Bereichen untersucht werden, um diejenigen Patienten zu identifizieren, bei denen eine zusätzlich durchgeführte EBCTA von Nutzen sein könnte.

## **1. Die Koronare Herzkrankheit (KHK)**

### 1.1 Definition

Der Begriff „Koronare Herzkrankheit“ umfasst alle stenosierenden Erkrankungen der Koronargefäße, die zu einer unzureichenden Blutversorgung des Myokards führen [12].

### 1.2 Epidemiologie

Die KHK ist die häufigste Todesursache in den Industriestaaten der westlichen Welt (6 Mio. Erkrankte in der BRD, 125.000 Todesfälle pro Jahr) [57].

### 1.3 Ätiologie

Die Ursache der Koronaren Herzkrankheit ist in den meisten Fällen eine Atherosklerose der großen extramuralen Koronararterien. Die Risikofaktoren der Koronarsklerose entsprechen denen der allgemeinen Atherosklerose [12]:

- Hyperlipidämie
- Hypertonie
- Nikotinabusus
- Diabetes mellitus
- familiäre Disposition
- u.a.

#### 1.4 Morphologie und Pathogenese der Atherosklerose

Es gibt verschiedene Hypothesen zur Entstehung der Atherosklerose. Eine der verbreitetsten ist die „reaction to injury“-Hypothese [11].

Im Zentrum dieser Hypothese steht eine endotheliale Läsion bzw. Dysfunktion. Diese kann durch Bluthochdruck, Nikotinabusus, Immunmechanismen, hämodynamische Faktoren und eine Hyperlipidämie verursacht werden. Hierdurch kommt es zu einem Lipoprotein-Einstrom in die Intima, vor allem von LDL. Dieses wird beim Endotheldurchtritt oxidiert.

Die Störung der Endothelfunktion und/oder die endotheliale Expression von Adhäsionsmolekülen begünstigen die Einwanderung von Monozyten in die Arterienintima. Sie inkorporieren nun über den sog. Scavenger-Rezeptor die LDL-gebundenen Cholesterinester.

Dadurch entstehen die fettgefüllten Schaumzellen. Sie vermehren sich ständig, so dass der atherosklerotische Plaque wächst. Dadurch kann es zu einer zusätzlichen mechanischen Schädigung von Endothel und/oder Intima kommen. Dies begünstigt die Adhäsion von Thrombozyten, welche einen besonderen Wachstumsfaktor, den PDGF (platelet derived growth factor) sezernieren. Zusammen mit von den Makrophagen gebildeten Wachstumsfaktoren (Interleukin 1, Tumor Nekrose Faktor) stimuliert PDGF die glatten Muskelzellen in der Arterienintima nun zu erhöhter Proliferation.

Die proliferierenden glatten Muskelzellen wandeln sich jetzt in aktive Grundsubstanz synthetisierende Zellen um. Insbesondere werden Kollagene, Proteoglykane und elastische Fasern gebildet, die zu einer Fibrosierung und Hyalinisierung der Plaques führen. Die Plaques wachsen so kontinuierlich weiter und es kommt histologisch zur Ausbildung von sog. **komplexen Läsionen**. Sie besitzen eine atheromatöse Nekrose aus Zelldetritus, Lipiden, Cholesterinkristallen und einer lumenseitigen kollagenreichen **fibrösen Kappe**. Zusätzlich können sich in den Läsionen **Kalksalze** ablagern [11].

So entsteht das Vollbild der Atherosklerose.

## 1.5 Pathogenese der KHK

Die Atherosklerose in den Herzkranzgefäßen führt zu einer Verengung des Lumens. Die Gefäßwand wird starr und ist nicht mehr reagibel. Daher kann die Durchblutung zur Erhöhung des myokardialen Sauerstoffbedarfs – besonders unter körperlicher Belastung – nicht mehr gesteigert werden. Die Koronarreserve wird dadurch eingeschränkt [57].

Im Gegensatz zu diesem Krankheitsbild, bei dem sich die Stenose langsam progredient entwickelt, unterscheidet man das klinisch dramatischere Krankheitsbild einer plötzlichen Lumeneinengung. Häufigste Ursache dieser akut einsetzenden Ischämie ist ein Verschluss eines Koronararterienastes durch eine akute Koronarthrombose. Sie entwickelt sich auf einem atherosklerotischen Plaque und kann bei größeren Herzinfarkten in über 80% der Fälle nachgewiesen werden.

Andere Ursachen des akuten Gefäßverschlusses sind Einblutungen in einen atheromatösen Plaque oder eine schnelle Progression der Koronarsklerose [11].

## 1.6 Symptomatik

Leitsymptom ist die Angina pectoris, ein retrosternales Druckgefühl - ausstrahlend z.B. in den linken Arm. Die sogenannte stabile Angina pectoris tritt regelmäßig bei einer bestimmten Belastung auf und bildet sich in Ruhe oder nach Gabe von Nitroglyzerin unmittelbar zurück.

Von einer instabilen Angina pectoris spricht man, wenn die Beschwerden unabhängig von Belastung, also auch in Ruhe auftreten oder bei immer geringer werdenden Anstrengungen (Crescendoangina).

Allerdings kann sich die KHK auch mit einer atypischen Symptomatik präsentieren, z.B. linksthorakale statt retrosternaler Lokalisation, stechende statt dumpfer Qualität.

Auch viele andere Erkrankungen können die Ursache eines Thoraxschmerzes sein - wie Aortenvitien, Aneurysmen der intrathorakalen Gefäße, Erkrankungen im Bereich der anderen intrathorakalen Organe oder der Thoraxwand und vegetativ-sympathikotone Störungen („funktionelle Stenokardien“) [57].

## **2. Die selektive Koronarangiographie**

### 2.1 Geschichte

Erstmals am Menschen wurde der Herzkatheter 1929 von Werner Forssmann angewandt. Er führte sich im Alter von 25 Jahren selbst einen Rechtsherzkatheter in eine Vene ein. Seine Absicht war jedoch eine therapeutische, nämlich Medikamente direkt im Herzen zu applizieren. Vor allem André Cournand und Dickinson Richards trugen dazu bei, die diagnostische Bedeutung des Herzkatheters zu erkennen. Sie erhielten zusammen mit Forssmann im Jahre 1956 den Medizin-Nobelpreis für die Entwicklung des Herzkatheters [28].

### 2.2 Überblick/Beschreibung/Indikation

Hierbei unterscheidet man grundsätzlich das Einführen eines Katheters in eine Arterie - zur Untersuchung des linken Herzens sowie der Koronararterien - vom Einführen in eine Vene für die Darstellung des rechten Herzens.

Der Linksherz-Katheter wird in das Herz und die großen Gefäße vorgeschoben und kann zur Injektion von röntgendichtem Kontrastmittel - zum Aufzeichnen des Blutflusses und der Anatomie des Herzens und der Gefäße - verwendet werden (Selektive Koronarangiographie SCA).

Außerdem wird der Herzkatheter (Links- und/oder Rechtsherz-Katheter) eingesetzt zum Messen von Drücken und zur Gewinnung von Blutproben für die Bestimmung der Sauerstoffsättigung.

Weiterhin ist es möglich, Angioplastie- und Valvuloplastie-Ballons mit dem Katheter einzuführen und Herzbiopsien durchzuführen. Außerdem kann der Herzkatheter auch für den intravaskulären Ultraschall (IVUS) zur genauen Beurteilung der Gefäßwand benutzt werden.

Nicht zuletzt gibt es noch die intrakardiale Elektrophysiologie, mit der Rhythmusstörungen genau erfasst und teilweise sogar therapiert werden können [30].

### 2.3 Vor- und Nachteile

Die Koronarangiographie bietet eine außergewöhnlich hohe räumliche Auflösung [55]. Sie ist unbestritten der Goldstandard in der Darstellung der gesamten Anatomie der Koronargefäße. In der Hand eines erfahrenen Spezialisten stellt sie ein sicheres und schnell durchführbares Verfahren dar, das in derselben Sitzung eine interventionelle Therapie koronarer Läsionen gestattet [37].

Als eine invasive Maßnahme, welche die Herzkatheteruntersuchung darstellt, kann es hierbei in seltenen Fällen zu den möglichen Komplikationen Tod, Myokard- und Hirninfarkt, Perforation des Herzens oder der großen Gefäße und lokalen Gefäßkomplifikationen kommen [28]. Nicht zu unterschätzen ist auch die Angst des Patienten vor diesem invasiven Eingriff [29].

Außerdem erfordert diese Untersuchung zumindest einen kurzen Aufenthalt im Krankenhaus mit einem mehrstündigen Beobachtungszeitraum [55]. Frühe Stadien der koronaren Atherosklerose können mit der Angiographie nicht erkannt werden [37].

## 3. Die Elektronenstrahltomographie

### 3.1 Geschichte der Entwicklung und technischer Aufbau

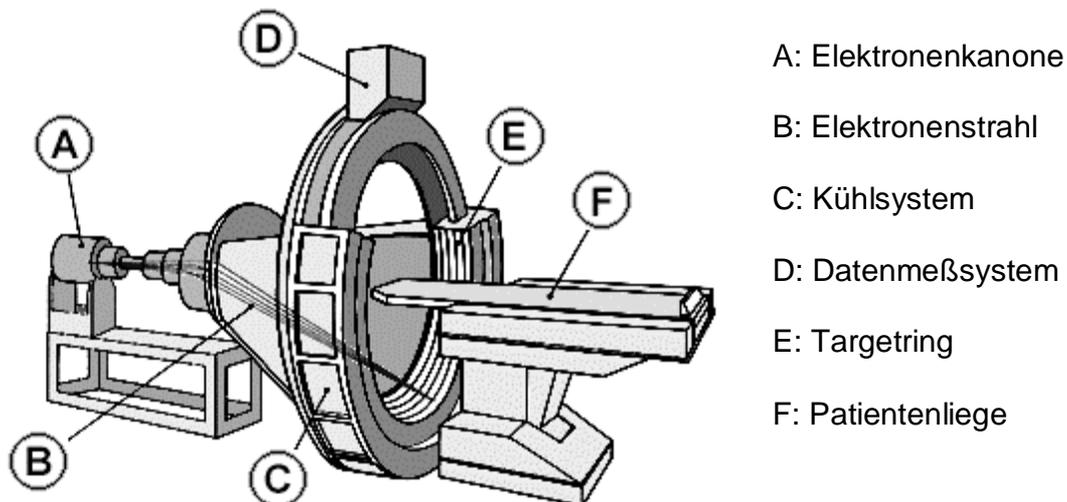
Die konventionelle Röntgen-Computer-Tomographie (CT) wurde 1972 entwickelt und in den klinischen Alltag eingebracht [31]. Die lange Akquisitionszeit der konventionellen CT-Technologie machte es äußerst schwer, das Herz und andere sich bewegende Organe ausreichend darzustellen. Der limitierende Faktor zur Verkürzung der Akquisitionszeit war die um den Patienten rotierende Röntgenröhre [39].

Nach dem Scheitern mehrerer Entwicklungsschritte konstruierten Boyd und seine Mitarbeiter schließlich einen Computertomographen, bei dem es im Gegensatz zur konventionellen Computertomographie, keine mechanisch bewegten Teile gibt – abgesehen vom Patiententisch.

Diese sog. ultraschnelle Computertomographie (Ultrafast Computed Tomography) oder Electron Beam Computed Tomography (EBCT) benutzt statt dessen einen Elektronenstrahl, der eine um den Patienten kreisende Röntgenstrahlung induziert.

Diese entsteht durch das Auftreffen der Elektronen auf einen aus vier Einheiten bestehenden Anodenhalbring, der den Patienten von unten her umschließt. Zwei über dem Patienten angebrachte Detektorringe erfassen die entstehende Röntgenstrahlung. Eine Detektorengruppe besteht aus 432 Elementen, die andere aus 864 (s. Abb. I-1).

**Abb. I-1: Funktionsprinzip der Elektronenstrahltomographie**



Daher gibt es bei diesem Scanner keine Röntgenröhre, die sich mechanisch um den Patienten bewegt. Damit konnte die Akquisitionszeit auf etwa 100 ms reduziert werden [14,15,48,49].

Der EBCT-Scanner birgt zwei Betriebsmodi in sich. Der eine wird als „high speed dynamic multi-slice-mode“ bezeichnet und ist in Situationen indiziert, in denen schnelle und qualitativ hochwertige Aufnahmen von dynamischen Prozessen erwünscht sind. Dieser Modus, bei welchem alle vier Anodeneinheiten und beide Detektorgruppen aktiviert sind, fertigt 34 Schnitte pro Sekunde an.

Der zweite Betriebsmodus wird als „high definition single slice operation“ bezeichnet. Diese Betriebsart ermöglicht eine Abbildung von bewegten Strukturen mit hoher räumlicher Auflösung in einer Akquisitionszeit von 100 ms. Bei dieser Untersuchung ist nur eine der vier Anodeneinheiten und der in 864 Elemente unterteilte Detektorenring aktiviert.

Die Aufnahmen erfolgen EKG-getriggert zwischen 40% und 80 % des R-R-Zacken-Intervalls, und die Schnitte immer zur gleichen Phase des Herzzyklus.

Unterschiedliche Aspekte der Koronarmorphologie können mit Hilfe der EBCT anhand zweier unterschiedlicher Protokolle erfasst werden:

- 1) Koronarkalkscoring zur quantitativen Erfassung von Koronarkalzifizierungen.
- 2) Die EBCT-Angiographie (EBCTA) zur kontrastmittelunterstützten intravenösen Darstellung der Koronarlumenkontur.

Diese werden in den nachfolgenden Kapiteln 3.2 und 3.3 beschrieben.

## 3.2 EBCT-Kalkscoring

### 3.2.1 Zusammenhang zwischen Koronarkalk und Atherosklerose

„Kalk“ oder „Kalzium“ in den Koronararterien ist chemisch Kalziumphosphat in der Form von Hydroxylapatit (größte anorganische Komponente des Knochens). Entgegen der bisherigen Meinung, dass Koronarkalk Bestandteil eines degenerativen Prozesses sei, konnte gezeigt werden, dass die Koronarkalzifizierung ein aktiver atherosklerotischer Prozess ist, der in ähnlicher Weise wie bei der Knochenmineralisierung reguliert wird [13,25,33,60].

Koronarkalk kann in allen Stadien der Atherosklerose, auch bereits im Frühstadium, beobachtet werden. Überwiegend ist er jedoch ein typischer Bestandteil von fortgeschrittenen Koronarläsionen und gilt als Merkmal der Plaquestabilisierung [41].

### 3.2.2 Zusammenhang zwischen Koronarkalk und Koronarstenosen

In mehreren Studien konnte ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Koronarkalkscores und dem angiographischen Schweregrad einer koronaren Herzerkrankung beobachtet werden.

In der bisher größten monozentrischen Studie zeigten Haberl et al. [27], dass bei hohen Koronarkalkscores ein Vorliegen von mindestens einer Koronarstenose > 50% sehr wahrscheinlich ist.

Die wichtigste Beobachtung in dieser Studie war jedoch die Tatsache, dass bei Ausschluss von Koronarkalk - selbst bei typisch symptomatischen Patienten - in über 95% der Fälle auch eine signifikante Koronarstenose ausgeschlossen werden konnte. Auch von anderen Autoren wird über ähnliche Ergebnisse berichtet [16,50,52,53,54,58].

Koronarkalzifizierungen nehmen mit dem Alter zu, so dass bei vielen Patienten ohne Koronarstenosen ein positiver Kalkscore gemessen werden kann und so der alleinige Nachweis von Koronarkalk nur höchst unspezifisch Koronarstenosen vorhersagen kann. Anhand von Kohortenuntersuchungen sowohl an asymptomatischen als auch an symptomatischen angiographisch korrelierten Patienten wurden Altersperzentilen erstellt.

Mit Hilfe dieser Normogramme gelingt es, die Höhe des Koronarkalkscores besser auf den individuellen Patienten abgestimmt einzuordnen. Dennoch wird bei vielen Patienten ein intermediärer Kalkscore gemessen, der weder den Ausschluss noch die Diagnose einer signifikanten KHK erlaubt.

### 3.2.3 Identifizierung von Koronarkalk mit der EBCT

Koronarkalk (Hydroxyl Calcium Appatit) weist eine wesentlich höhere Dichte auf als Weichteilgewebe. Mit Hilfe von CT-Verfahren gelingt es somit selbst mit nicht kontrastverstärkten Untersuchungen, diesen sensitiv nachzuweisen. Eine Struktur wird als Kalk definiert, wenn sie mindestens eine Fläche von 1 mm<sup>2</sup> bei einer Dichte von mindestens 130 Hounsfieldeinheiten hat [7,8].

In Abb. 1-2 sind Beispiele hochgradiger (Score > 400), moderater (Score 101 - 400) und nicht vorhandener Kalzifizierung (Score 0) in den Koronargefäßen zu sehen.

**Abb. 1-2: Beispiel hochgradiger (links), moderater (Mitte) und keiner Verkalkung (rechts)**



### 3.3 EBCT-Angiographie

#### 3.3.1 Technische Entwicklung und Geschichte

Viele Versuche, Koronararterienstenosen nichtinvasiv darzustellen, scheiterten in der Vergangenheit an mangelnder Bildqualität - im wesentlichen bedingt durch zu kleinen Koronar-Durchmesser, schnelle Eigenbewegung der Koronarien und durch atembedingte Thoraxbewegung.

1995 wurden die EBCT-Techniken, die für das Kalkscoring verwendet wurden, so modifiziert, dass sie die dreidimensionale Abbildung von Koronarien erlauben [21,42].

#### 3.3.2 Prinzipien

Kontrastmittel wird intravenös verabreicht. In den Koronararterien kommt es dadurch zu einer Erhöhung der Dichte, so dass man selektiv die Lumina dieser Gefäße abbilden kann.

Allerdings ist dies bei kleinkalibrigen Gefäßen und distalen Gefäßabschnitten nur bedingt möglich. Hier sind die Dichtewerte wesentlich geringer, wohl hauptsächlich aufgrund von Partialvolumeneffekten und es kann somit zum Auftreten von falsch positiven Stenosierungen kommen [43].

### 3.3.3 Bildbearbeitung (SSD, MIP, VR)

Es gestaltet sich schwierig, anhand der axialen Schnittbilder zu entscheiden, ob ein Gefäß stenosiert ist, oder nur die abgebildete Ebene verlässt. Obwohl die gesamte Information in den axialen Schnittbildern enthalten ist, sind 3-D-Rekonstruktionsverfahren geeigneter, die Koronaranatomie zu visualisieren [43].

**Shaded Surface Display (SSD)**, auch bekannt als „Surface Rendering“, war die erste 3-D-Darstellungstechnik, die für medizinische Daten angewendet wurde.

SSD ist eine 3-D-Rekonstruktionsmodalität, die einer Oberflächendarstellung von bestimmten Strukturen, in vorliegendem Fall der Koronararterien, entspricht. Dabei werden ein oberer und ein unterer Dichtegrenzwert bestimmt.

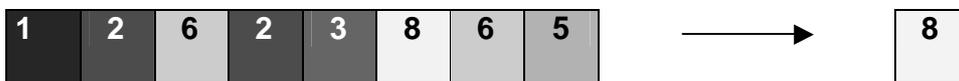
Im Falle der Koronardarstellung wurde der untere Grenzwert bei 80 HU und der obere Grenzwert bei 800 HU gesetzt. So gelingt es, selektiv das kontrastmittelgefüllte Lumen darzustellen. Umliegendes Weichteilgewebe (Gefäßwand, Plauegewebe, Myokard) liegt mit seiner Dichte deutlich unter dem Grenzwert von 80 HU, so dass es nicht zur Darstellung kommt.

Alle zwischen den Grenzwerten gelegenen Dichtebereiche werden mit gleicher Intensität wiedergegeben, so dass bei der Rekonstruktion keine Dichteunterschiede visualisiert werden [20].

SSD ist in CT-Bildbearbeitungsprogrammen weit verbreitet und wird auch klinisch eingesetzt. Allerdings müssen umgebende Strukturen, die die Sicht auf das Zielobjekt stören, durch das sog. „Editieren“ manuell eliminiert werden (Beispiel s. Kap. III.8).

**Maximum Intensity Projection (MIP)** ist eine zweidimensionale Darstellungstechnik, bei der aus einem Datenvolumen einzelne frei wählbare Schichtpakete selektiv visualisiert werden können. Dabei wird entlang einer frei wählbaren Betrachtungsebene jeweils nur das Voxel mit der höchsten Dichte wiedergegeben (s. Abb. I-3).

**Abb. I-3: Das Diagramm illustriert die MIP-Darstellungstechnik. Jedes Voxel entlang einer frei wählbaren Betrachtungsebene wird bewertet und der maximale Voxel-Wert auf Basis der maximalen Intensität ausgewählt. In diesem Beispiel beträgt der maximale und damit dargestellte Wert 8**



Somit sind Dichteunterschiede nur in den parallel zur Betrachtungsebene liegenden Voxels darstellbar [20], (Beispiel s. Kap. III.8).

**Volume Rendering (VR)** ist ein 3-D-Rekonstruktionsverfahren, bei dem verschiedene Dichte-Bereiche mit unterschiedlichen Farben oder Lichtintensitäten belegt werden können. Somit ist es möglich, auch Strukturen, die sich hinsichtlich ihrer Dichte nur leicht voneinander unterscheiden und deswegen auf dem konventionellen CT-Bild nur schwer differenzierbar sind, deutlich voneinander abzuheben. Aus diesem Grund ist auch ohne manuelle Editierung der komplette Verlauf der Koronararterien dreidimensional darstellbar [20], (Beispiel s. Kap. III.8).

## **II. FRAGESTELLUNG**

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Klärung folgender Fragen:

- 1) Wie hoch ist die diagnostische Genauigkeit des Kalkscorings in der Detektion von signifikanten Koronarstenosen?
- 2) Wie hoch ist die diagnostische Genauigkeit der EBCTA?
- 3) Erbringt eine zusätzlich zum Kalkscoring durchgeführte EBCTA einen diagnostischen Nutzen?
- 4) In welchen Scorebereichen kann die EBCTA besonders effektiv eingesetzt werden?

### **III. PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN**

#### **1. Patientenkollektiv**

93 Patienten (14 weibliche und 79 männliche) wurden wegen atypischer Thoraxschmerzen zur Koronarangiographie ins Klinikum Großhadern überwiesen. Sie wurden  $3 \pm 1$  Tage vor der Herzkatheteruntersuchung einer EBCT-Untersuchung unterzogen. Das Alter der Patienten betrug  $59 \pm 9$  Jahre. Die Indikation zur Koronarangiographie wurde von unabhängigen Ärzten gestellt. Bei keinem der Patienten war eine KHK bekannt. Patienten mit instabiler Angina pectoris, mit Vorhofflimmern, mit Niereninsuffizienz und Patienten mit Kontrastmittelallergie wurden nicht eingeschlossen.

Die Symptomatik der einzelnen Patienten unterschied sich von der einer klassischen Angina pectoris wie folgt:

Bei 44 Patienten durch das zeitliche Auftreten (z.B. nachts, aber nicht bei Belastung), bei 14 durch die Qualität des Schmerzes (z.B. stechend oder ziehend) und bei 35 durch die Lokalisation des Schmerzes (z.B. linksthorakal, epigastrisch, rechtsthorakal, nuchal).

Alle Patienten wurden über den Nutzen und die Risiken einer EBCT-Untersuchung ausreichend aufgeklärt und mussten ihr schriftliches Einverständnis geben. 1 Patient stimmte der EBCTA-Untersuchung nicht zu.

#### **2. Durchführung der EBCT**

Das EBCT-Kalkscoring und die intravenöse EBCT-Angiographie wurden mit dem IMATRON C-150 XP-Scanner (IMATRON, South San Francisco, California) im „High resolution single-slice-Modus“ durchgeführt. Für beide Untersuchungen wurde eine 512 x 512 Pixel-Matrix gewählt.

## 2.1 Durchführung und Auswertung des Kalkscorings

Während der Aufnahmen lagen die Patienten im Scanner flach auf dem Rücken und mussten für eine Aufnahmesequenz etwa 30 bis 35 Sekunden lang die Atmung anhalten.

Es wurden 40 Bilder, beginnend an der Pulmonalisbifurkation, mit einer Schichtdicke von 3 mm im Single-Slice-Modus aufgenommen.

Die Akquisitionszeit lag bei 100 ms pro Schicht. Der Tischvorschub betrug 3 mm, so dass es keine Lücken zwischen den einzelnen Aufnahmeschichten gab. Die Matrixgröße betrug 512 x 512 Pixel mit einem Betrachtungsfeld von 26 cm<sup>2</sup>. Die Aufnahmen erfolgten EKG-getriggert bei 80% des R-R Intervalls.

Agatston und Kollegen entwickelten einen Algorithmus, nach dem ein Kalkscore, der sog. Agatston-Score, berechnet wird und der eine einheitliche Quantifizierung von Koronarkalk erlaubt [8].

Mit Hilfe einer speziellen automatisierten Auswertesoftware (INSIGHT) werden Kalzifizierungen in Projektion auf das Koronargefäßsystem erfasst und die Parameter Plaquefläche in mm<sup>2</sup> und die Dichte in HU ermittelt. Diese Parameter werden für alle Läsionen bestimmt und dokumentiert. Jedem Plaque wird eine CT-Zahl, die sich nach der Dichte richtet, zugeordnet:

130 - 200 HU = CT- Zahl 1

201 - 300 HU = CT- Zahl 2

301 - 400 HU = CT- Zahl 3

über 400 HU = CT- Zahl 4

Das Produkt aus CT-Zahl und Läsionsgröße in mm<sup>2</sup> ergeben den Agatston-Score. Dieser Score kann für ein bestimmtes Koronarsegment (z.B. proximales Drittel der LAD), ein Gefäß oder für das gesamte Koronarsystem errechnet werden. Die meisten Studien gehen von einem zusammengesetzten Score für das gesamte epikardiale Koronarsystem (LM, LAD, RCX und RCA) aus [8,51]. Die Berechnung des Kalkscores wird in Kapitel III.7 anhand eines Beispiels genauer beschrieben.

## 2.2 Durchführung der EBCTA

Die Durchführung der EBCTA erfolgte in Anlehnung an ein von Achenbach und Moshage entwickeltes Protokoll [43] zur direkten, kontrastmittelverstärkten nichtinvasiven Darstellung von Koronararterien. Dieses Protokoll enthielt drei Schritte. In jedem Schritt musste der Patient - nach vorherigem Einatmen - die Luft anhalten. Die Aufnahmen erfolgten EKG-getriggert.

### *Lokalisation der Herzposition*

Dieser Schritt wird normalerweise vor jeder EBCTA-Untersuchung durchgeführt. Bei allen Patienten konnte er übersprungen werden, da durch das unmittelbar vorher durchgeführte Kalkscoring die Lokalisation der Herzposition bereits bekannt war.

### *Bestimmung der Anflutungszeit des Kontrastmittels*

Dieser Schritt diente zur Bestimmung der exakten Dauer, die das Kontrastmittel nach der Injektion in eine periphere Vene bis zu seiner Ankunft in den Koronararterien benötigte.

Die daraus gewonnene Information war die Voraussetzung, um die Daten zu genau jenem Zeitpunkt erheben zu können, in dem die Dichte des Kontrastmittels in den Koronarien besonders hoch war.

Die Anflutungszeit wurde individuell für jeden Patienten bestimmt, indem ein Bolus von 20 ml Kontrastmittel (Flussgeschwindigkeit 4 ml/s, Imagopaque 370 mg I/dl, Nycomed, Schering, Deutschland) durch einen 18 Gauge Katheter in die Cubitalvene gespritzt wurde.

Nach jedem Herzschlag wurde eine Schichtaufnahme gefertigt. Insgesamt wurden 20 Schichten im Single slice-Modus erfasst. In einer Zeit-Dichte-Kurve für die Aortenwurzel wurde die Dauer zwischen der Injektion des Kontrastmittels und dem Zeitpunkt mit der höchsten Dichte als „Transit Time“ bzw. Anflutungszeit definiert.

### *Ermittlung des 3-D-Datensatzes*

Der letzte Bildgebungsschritt bestand in der Akquisition von 50 axialen Schichten im Single-Slice-Modus, um einen 3-D-Datensatz des vollständigen Herzens zu erhalten.

Bei einer Schichtdicke von 3 mm und einem Tischvorschub von 2 mm resultierten überlappende Schichten. Für eine hohe räumliche Auflösung wurde eine Matrix von 512 x 512 mit einem Betrachtungsfeld von 15 cm<sup>2</sup> gewählt (Pixelgröße 0,3 mm x 0,3 mm). Die Akquisitionszeit betrug 100 ms. Mit einer Flussrate von 4 ml/s wurden 120 bis 160 ml Kontrastmittel durch die Cubitalvene verabreicht.

Zwischen dem Beginn der Kontrastmittelgabe und der ersten Aufnahme war eine Verzögerung von 4 s plus die individuell bestimmte Anflutungszeit notwendig. Für einen vollständigen 3-D-Datensatz wurden 50 Herzschläge benötigt. Dies entsprach einer Dauer von etwa 40 bis 50 Sekunden.

Um Bewegungsartefakte, insbesondere der RCA, zu minimieren, wurde das optimale individuelle EKG-Trigger-Intervall bestimmt.

Zuerst wurde die Aufnahmeposition gewählt, die die meisten Bewegungsartefakte im Kalkscoring bei einer EKG-Triggerung von 80% aufwies. An dieser Position wurde jeweils ein Scan bei 50%, 60% und 70% des EKG-Intervalls angefertigt. Anhand dieser drei Aufnahmen wurde der für die kontrastmittelverstärkte Untersuchung optimale, also der mit den wenigsten Bewegungsartefakten assoziierte, Triggerpunkt gewählt.

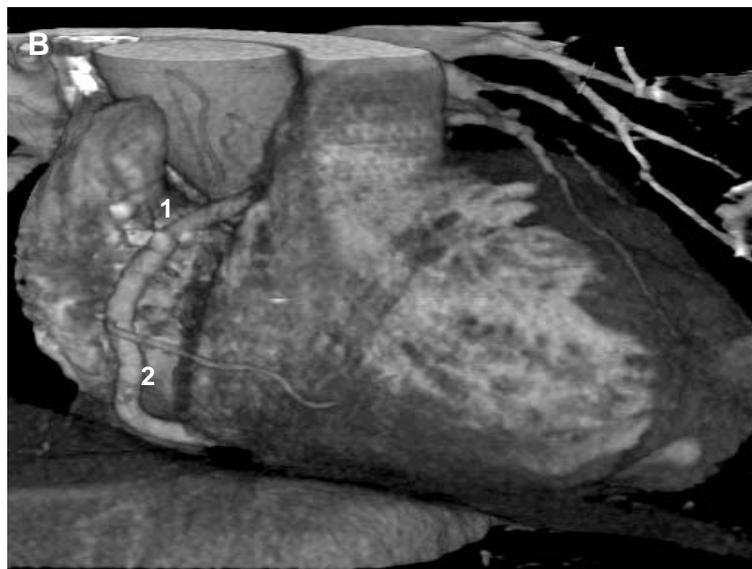
### 2.3 Bearbeitung der EBCTA-Bilder

Die EBCTA-Bilder wurden an der INSIGHT-Workstation (Neo Imaging Technologies, Kalifornien) bearbeitet. Zur 3-D-Rekonstruktion wurden die Bilder durch Entfernung von Brustwand, Wirbelsäule, Pulmonalgefäße und anderen nichtkardialen Strukturen editiert. Damit konnte das Herz selektiv dargestellt werden.

Für die selektive Darstellung des kontrastmittelgefüllten Lumens der Koronararterien wurden bei Volume Rendering (VR) ein unterer Grenzwert von 40 Hounsfield-Einheiten (HU) und für SSD ein Grenzwert von 80 HU verwendet. Das bedeutet, dass Strukturen mit Dichtewerten unterhalb dieser Grenzwerte nicht zur Darstellung kamen.

Zur topographischen Lokalisierung wurde der Koronarbaum, nach Klassifikation der American Heart Association (AHA), in Segmente unterteilt (s. Abbildung III-1), [9].

**Abb. III-1: Aufteilung des Koronarbaumes in Segmente (S) nach Klassifikation der AHA:  
A: S 5 (LM), S 6, 7, 8 (LAD), S 11 (RCX); B: S 1, 2 (RCA)**



Zwei bezüglich der SCA geblindete Untersucher analysierten unabhängig voneinander die rekonstruierten Bilder. Im Falle von divergenten Befunden wurden die Daten gemeinsam reevaluiert und ein Konsensus-Befund erstellt.

### 3. Durchführung der SCA

Die Koronarangiographie wurde in Judkins-Technik [34] durchgeführt. Mindestens 2 orthogonale Ansichten wurden für jedes Koronarangiogramm eingeholt. Die Aufnahmen wurden von 2 Kardiologen unabhängig voneinander analysiert. Für jede Stenose wurde die maximale prozentuale Lumeneinengung abgeschätzt. Koronarstenosen mit einer Einengung des Lumendiameters von mehr als 50% wurden als signifikant eingestuft.

### 4. Auswertung des CS

Zur Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne signifikante KHK anhand des Kalkscores wurde mit Hilfe einer ROC-Analyse (Receiver operating characteristic curve analysis) derjenige Grenzwert (Schwellenwert) retrospektiv bestimmt, der sowohl eine hohe Sensitivität als auch eine hohe Spezifität für die Vorhersage einer Stenose > 50% lieferte.

In der ROC-Analyse erfolgte die Berechnung der Sensitivität und der Spezifität für jeden Kalkscore > 0. Aus diesen Werten wurde eine ROC-Kurve erstellt (s. Abb. IV-2).

Lag der tatsächliche Kalkscore über dem Grenzwert, wurde der Patient als signifikant KHK-krank klassifiziert, lag er darunter wurde er als nicht signifikant KHK-krank klassifiziert.

In der Praxis ist die Interpretation von Kalkscores, welche weder besonders hoch noch besonders niedrig sind, schwierig [23,26,34,35,50,61]. Daher wurde im Rahmen dieser Arbeit ein sog. **Borderline-Score-Bereich** bestimmt. Dazu wurden anhand der ROC-Analyse der Score-Wert, der eine Sensitivität von 85% für die Detektion von Stenosen aufwies und der Wert, der mit einer Spezifität von 80% einherging, bestimmt. Der Bereich zwischen diesen beiden Werten wurde als Borderline-Score-Bereich definiert.

## **5. Auswertung der EBCTA**

Um die Befunde der EBCTA-Analyse denen der SCA genau zuzuordnen, wurden alle identifizierbaren Stenosen den der AHA-Klassifikation entsprechenden Segmenten zugeordnet (s. Abb. III-1).

In der Analyse wurden die Segmente 1-3 der RCA, der linke Hauptstamm (Segment 5), Segment 6-8 der LAD und Segment 11 des RCX (welches in einen proximalen und einen distalen Teil unterteilt wurde) berücksichtigt.

Die Diagramme beider Untersuchungen wurden miteinander verglichen. Stenosen, die auf den EBCTA-Bildern größer 50% erschienen, wurden als signifikant eingestuft.

Lediglich die Stenosen, die auf den EBCTA-Bildern genau den angiographischen Resultaten entsprachen, wurden als richtig positiv klassifiziert.

Die Untersuchung der diagnostischen Genauigkeit der EBCTA erfolgte bezogen auf Segmente und auf Patienten.

## **6. Statistik**

Die Daten wurden angegeben als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung oder als Median  $\pm$  Spannweite. Die Untersuchung eines signifikanten Unterschiedes der mittleren Kalkscores zwischen den Patienten mit und ohne signifikante KHK erfolgte anhand des Wilcoxon-Tests.

Parameter wie Sensitivität, Spezifität, negativ prädiktiver und positiv prädiktiver Wert wurden - mit der SCA als Goldstandard - bestimmt und als 2 x 2 Kontingenztafeln dargestellt. Ergebnisse konnten durch den Chi-Quadrat-Test auf Signifikanz getestet werden.

Alle Kalkulationen, inklusive der ROC-Analyse erfolgten an einem Desktop-Computer mit dem Software-Paket SPSS 9,0. Analyse-Ergebnisse wurden als signifikant betrachtet bei einem  $p < 0,05$ .

## 7. Auswertungsbeispiel CS

Hierzu wurden die Originalbilder auf die INSIGHT Workstation überspielt.

In Abb. III-2 ist der Bearbeitungsbildschirm bei der Quantifizierung von Koronarkalk (Kalkscoring) zu sehen. Die INSIGHT Software markiert in jeder Originalschicht automatisch Strukturen (helle Bezirke) mit einer Dichte von über 130 HU. Durch den Untersucher werden diese auf die Koronarien projizierten Strukturen selektiert und der Kalkscore wird automatisiert errechnet.

**Abb. III-2: Bildschirm bei der Bestimmung des Kalkscores. Erläuterung siehe unten.**

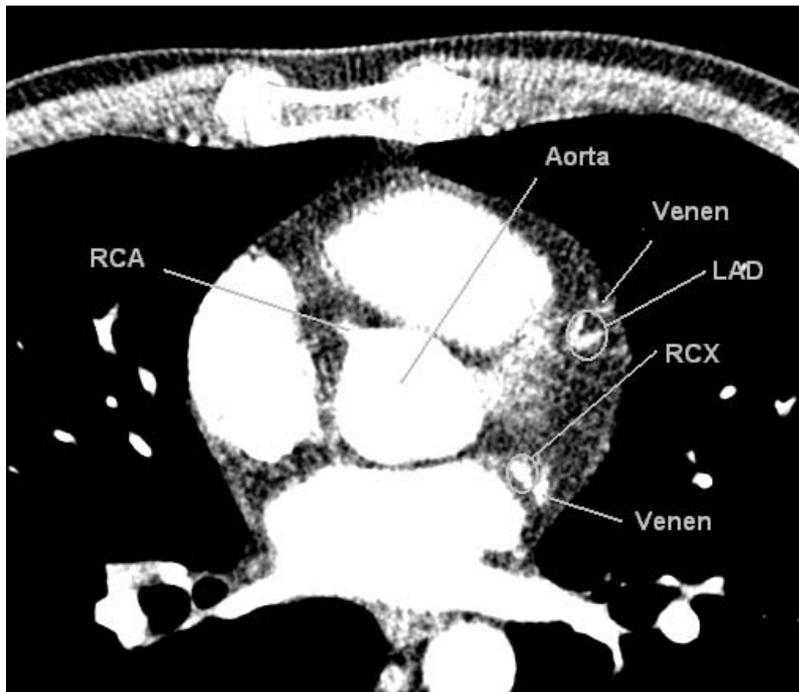


## 8. Auswertungsbeispiel EBCTA

Im folgenden Kapitel wird die schrittweise Bearbeitung eines Originaldatensatzes, die mit unterschiedlichen 3-D-Verfahren erfolgt, für den selben Patienten beschrieben.

In Abbildung III-3 sind die Koronargefäße auf einem Schichtbild markiert. Es wird ersichtlich, wie schwer die Identifikation der Gefäße LAD, RCX und RCA – vor allem durch die unmittelbare topographische Nähe zu Venen - ist.

**Abb. III-3: EBCTA-Schichtbild vor der Bildbearbeitung**



## 8.1 SSD

### *Cropping*

Da der Rechenaufwand mit zunehmender Größe des zu bearbeitenden Bildes steigt, ist es notwendig, den Teil des Thorax grob zu markieren, in dem die Koronargefäße verlaufen („cropping“). Hierzu umfährt man die Zielregion mit einem virtuellen Rahmen. Das Resultat ist in Abb. III-4 zu sehen.

**Abb. III-4: Resultat nach Cropping: Thoraxwand und Wirbelsäule werden dabei entfernt**



### *Slice Editing*

Jetzt werden Schicht für Schicht selektiv die Koronargefäße mit einem virtuellen Stift umfahren, so dass alle anderen nicht gewünschten Strukturen (z.B. Vorhofmyokard, Pulmonalgefäße) eliminiert werden. Lediglich die Aorta und die Koronargefäße sind anschließend zu sehen (s. Abb. III-5).

Abb. III-5:  
Resultat nach Slice Editing



### *Smoothing*

Die editierten Schichten werden jetzt vom Computer „geglättet“, was die Evaluierung der anschließenden 3-D-Ergebnisse erleichtert.

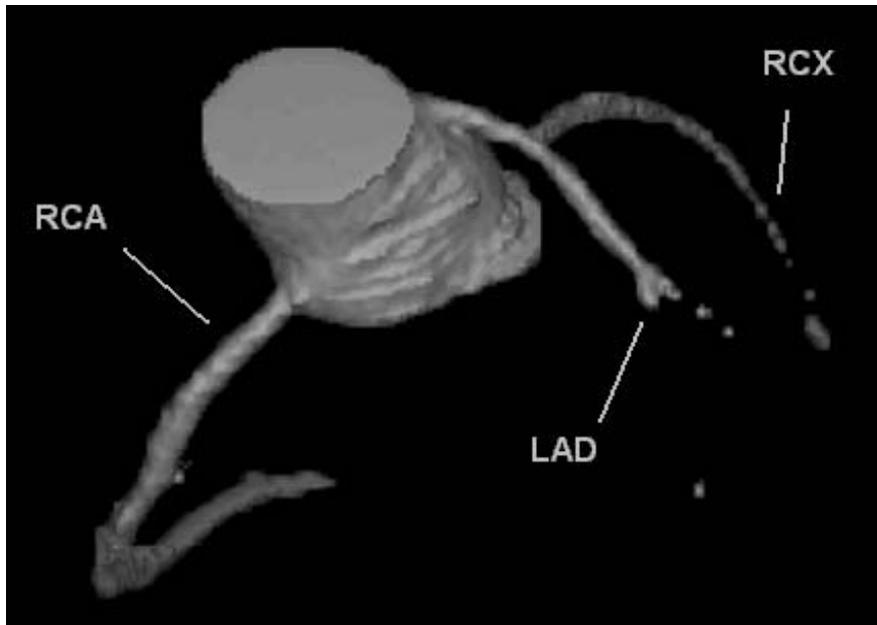
### *Thresholding*

Hierbei wird der untere Schwellenwert auf 80 Hounsfield-Einheiten eingestellt. Dies hat zur Folge, dass signalärmere Strukturen wie Rauschen und sehr niedrige Kontrastmittelkonzentrationen ausgespart werden.

### *3-D-Rekonstruktion*

Nach all diesen Vorbereitungen erstellt nun der Computer die fertige 3-D-Rekonstruktion. Diese ist in allen Ebenen frei drehbar. In Abb. III-6 ist das Endresultat bei einem Threshold von 80 HU zu sehen. Zum Vergleich ist in Abb III-7 das qualitativ schlechtere Resultat bei einem Threshold von 50 HU abgebildet.

**Abb. III-6:** Resultierender 3-D-rekonstruierter Koronarbaum bei einem Threshold von 80 HU. Gefäßabbrüche der LAD und RCX sind jeweils am Ende der Striche zu erkennen.



**Abb. III-7:** Resultierender 3-D-Koronarbaum bei einem Threshold von 50 HU: Das kontrastmittelgefüllte Lumen der RCA hebt sich nicht deutlich von der Umgebung ab. Allerdings ist nach der Stenose in der LAD noch Kontrastmittel zu erkennen.



## 8.2 MIP

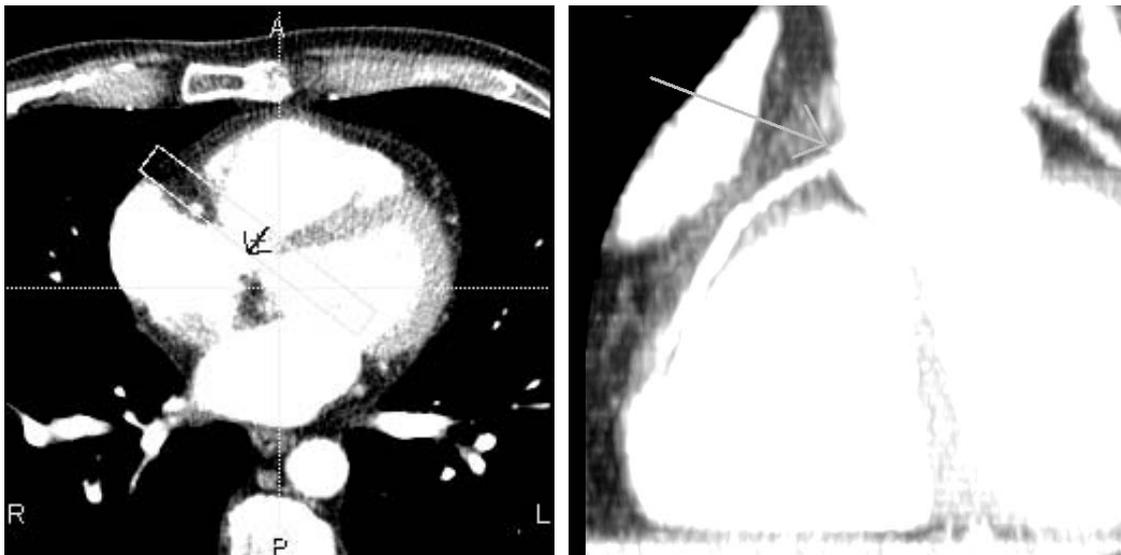
In Abb. III-8 ist der Originalbildschirm, der bei der Anwendung von MIP erscheint, zu sehen. Links ist ein Querschnitt des Herzens abgebildet. Durch unterschiedliche Einstellung des Rechtecks (zu sehen mit gestrichelten Linien) kann man das Resultat beeinflussen.

Die Breite des Rechtecks bestimmt die Anzahl der Schichten, die übereinander addiert werden. Die Richtung des Pfeils in dem Rechteck bestimmt, welche Schichten addiert werden. Rechts ist das Resultat zu sehen.

Dargestellt ist hier der abgangsnahen Teil der RCA (s. Pfeil). Es sind keine Stenosen in diesem Teil zu erkennen.

### Abb. III-8:

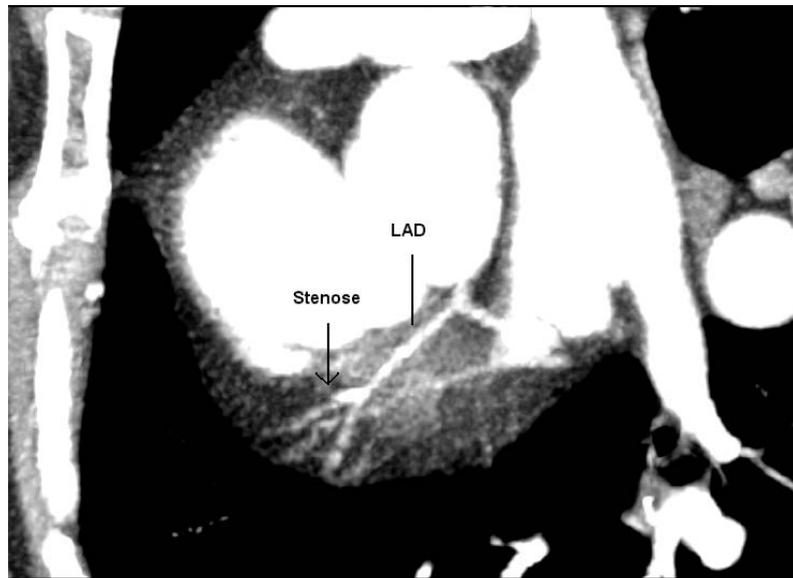
Links: Originalbildschirm bei MIP; Rechts: Resultierende MIP-Ansicht der RCA.  
Erläuterung s. Text oben.



Für die vollständige Evaluation eines Gefäßes muss dieses allerdings aus unterschiedlichen Perspektiven dargestellt werden. Eine scheinbare Stenose in nur einer Perspektive hat keine Aussagekraft.

In Abb. III-9 ist dieselbe LAD samt Stenose in einer MIP-Aufnahme zu sehen, die im Kapitel 8.1 mit der SSD-Technik bereits abgebildet wurde.

**Abb. III-9: MIP-Darstellung der LAD samt Stenose**



### 8.3 VR

Analog dem ersten Schritt in der MIP, wählt man die Perspektive aus, von der man das Herz betrachten möchte. Es resultiert die in Abb. III-10 dargestellte Ansicht. Auf dem Bild sind die proximale RCA, der Linke Hauptstamm, der Abgang der RCX und sowohl die proximale als auch die mittlere LAD (samt ihrer Stenose) zu erkennen.

**Abb. III-10: Im VR dargestellte LAD samt Stenose.**



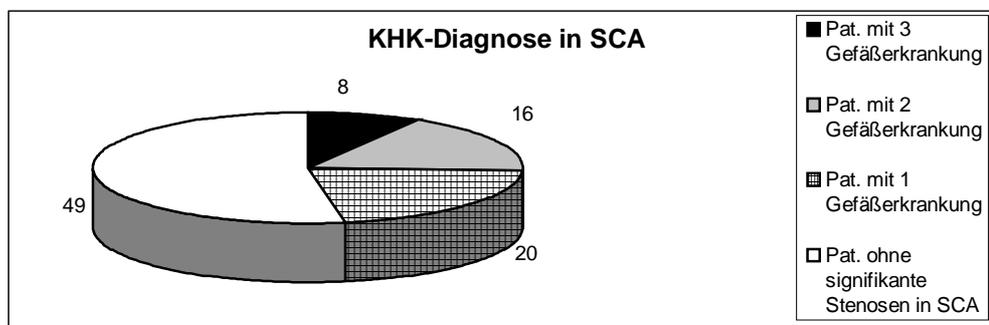
## IV. ERGEBNISSE

### 1. Selektive Koronarangiographie

44 der 93 Patienten wiesen in der selektiven Angiographie eine signifikante KHK mit mindestens einer Stenose > 50% auf.

Eine koronare 3-Gefäßerkrankung lag davon bei 8 Patienten, eine koronare 2-Gefäßerkrankung bei 16 Patienten und eine 1-Gefäßerkrankung bei 20 Patienten vor (s. Abb. IV-1) .

Abb. IV-1



Bei den 93 Patienten wurden insgesamt 97 Koronarstenosen > 50% diagnostiziert. Davon lagen 83 in proximalen und mittleren Koronarsegmenten und 14 in distalen Segmenten und Seitenästen.

3 Segmente konnten nicht visualisiert werden.

## 2. Kalkscoring

Der mittlere Kalkscore betrug ( $p < 0,001$ , Wilcoxon-Test):

- Beim gesamten Patientenkollektiv

318  $\pm$  464 (Median 152; Bereich: 0-2229)

- Bei Patienten mit signifikanter KHK in der SCA

592  $\pm$  587, (Median 345, Bereich: 0-2229)

- Bei Patienten ohne signifikante KHK in der SCA

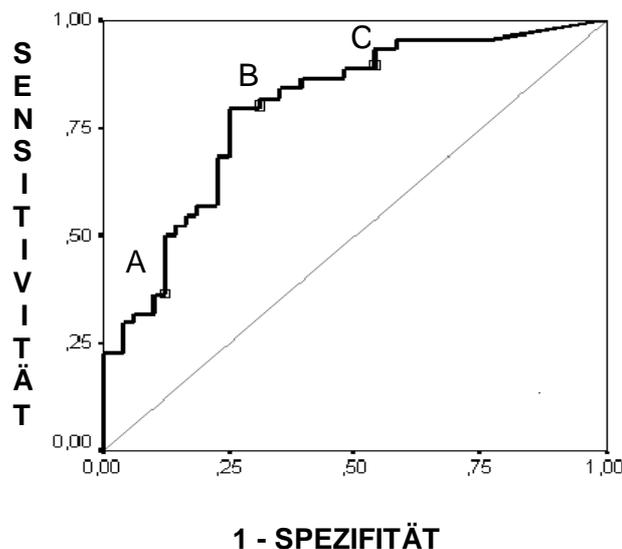
137  $\pm$  210 (Median 46, Bereich 0-775)

Die Fläche unter der ROC-Kurve betrug 0,78.

Der optimale Score für die richtige Vorhersage mindestens einer Stenose  $> 50\%$  mit einer Sensitivität von 80% und Spezifität von 70% - laut ROC-Analyse - betrug 130. Somit konnten 35 der 44 Patienten mit einer signifikanten KHK und 35 der 49 Patienten ohne KHK korrekt klassifiziert werden.

Der für die Festlegung des Borderline-Score-Bereichs notwendige untere Grenzwert (Sensitivität 85%) betrug 45 und der obere Grenzwert (Spezifität 80%) 310 (s. Abb. IV-2).

**Abb. IV-2: ROC-Kurve: Jeder Punkt dieser ROC-Kurve entspricht einem bestimmten Kalkscore-Wert mit dessen Sensitivität und 1-Spezifität. Punkt A entspricht dem Score-Wert 310 mit einer Spezifität von 80%; Punkt B stellt den optimalen Score (130) dar mit einer Sensitivität von 80% und einer Spezifität von 70%; Punkt C repräsentiert den Score (45) mit einer Sensitivität von 85%.**



Insgesamt fielen jeweils 31 Patienten in den Low-, Borderline- und den High-Score-Bereich.

4 der Patienten im Low-Score-Bereich zeigten eine Stenose in der SCA (falsch negativ).

6 der Patienten im High-Score-Bereich wiesen keine signifikante Stenose in der SCA auf (falsch positiv).

Im Borderline-Score-Bereich wurden 10 der 15 Patienten mit signifikanter KHK richtig erkannt. Von 16 gesunden Patienten konnten 8 richtig klassifiziert werden (s. Tabelle IV-1).

**Tabelle IV-1: Diagnostische Genauigkeit des Kalkscores**

<b>Scorebereich</b>	<b>Low 0-45</b>	<b>Borderline 46-310</b>	<b>High &gt; 310</b>	<b>Total</b>
<b>Patientenzahl</b>	31	31	31	93
<b>Richtige Aussage</b>	87% (27/31)	58% (18/31)	81% (25/31)	75% (70/93)
<b>Sensitivität</b>	0% (0/4)	66% (10/15)	100%(25/25)	79% (35/44)
<b>Spezifität</b>	100% (27/27)	50% (8/16)	0% (0/6)	71% (35/49)

### **3. EBCT-Angiographie**

Die EBCTA konnte bei 87 der 93 Patienten durchgeführt werden.

Folgende Gründe für die nicht durchgeführte EBCTA lagen vor:

Serumkreatininwert > 1,5 mg/dl: n=1,

bekannte Iodunverträglichkeit: n=3,

fehlendes Einverständnis des Patienten: n=2.

Die Anzahl der Patienten mit (ohne) KHK betrug 42 (45).

### 3.1. Darstellung und Beurteilbarkeit von Koronargefäßen

Eine EKG-Triggerung von 70% des RR-Intervalls erwies sich bei 41 Patienten, eine Triggerung von 80% bei 46 Patienten, als optimal.

Es ergab sich kein Unterschied hinsichtlich Bildqualität und Genauigkeit zwischen diesen Triggerintervallen.

Durch Bewertung von 9 Segmenten (s. Kap. III.5) für jeden der 87 Patienten und abzüglich der 3 in der SCA nicht bewertbaren Segmente, gingen 780 Segmente in die Wertung ein.

Davon konnten 594 von 780 (76%) proximalen und mittleren Koronarsegmenten mit der EBCTA adäquat dargestellt werden.

Gründe für den Ausschluss der restlichen 186 Segmente (24%) waren:

- bei 52        Bewegungsartefakte,
- bei 32        Atemartefakte und
- bei 102      zu kleiner Gefäßdurchmesser, schlechtes Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis oder überlagernde Strukturen.

71 Segmente der RCA, 46 Segmente des RCX, 56 Segmente der LAD und 13 Hauptstammarterien (LM) wiesen eine zu geringe Bildqualität auf (Summe:186).

Aufgrund einer Lokalisation in Seitenästen oder distalen Segmenten (13) bzw. wegen schlechter Bildqualität (14) konnten nur 70 der 97 in der SCA diagnostizierten Stenosen (> 50%) in der EBCTA dargestellt werden.

Insgesamt konnten so bei 66 Patienten alle proximalen und mittleren Segmente der drei Koronargefäße beurteilt werden. Bei 6 Patienten konnten jeweils zwei Gefäße dargestellt werden, bei 2 Patienten jeweils nur ein Gefäß. Bei 13 Patienten war keines der Koronarsegmente beurteilbar.

### 3.2. Identifizierung stenosierter und nichtstenosierter Segmente

Tabelle IV-2 zeigt die Ergebnisse der EBCTA auf Segmentbasis. Hierbei wurden die 186 in der EBCTA nicht darstellbaren Segmente ausgeschlossen.

Von 70 in der EBCTA darstellbaren Stenosen wurden 55 (78%) identifiziert. 489 (93%) von 524 nicht stenosierte Segmente konnten mit der EBCTA richtig identifiziert werden.

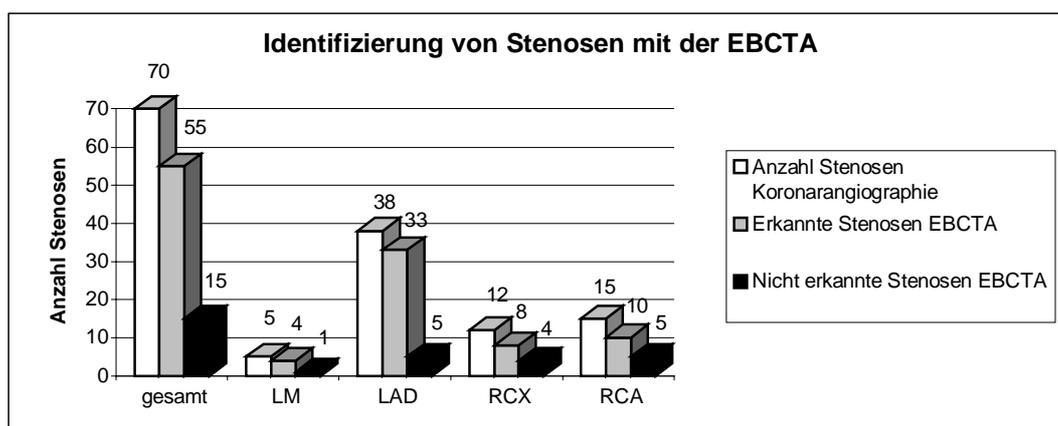
Die höchste Sensitivität wurde mit 87% (33/38) in der LAD erzielt. Die niedrigsten Sensitivitäten wurden mit 67% in RCX (8/12) und RCA (10/15) erreicht.

**Tabelle IV-2: Diagnostische Aussagekraft der EBCT-Angiographie für die Identifikation einer Stenose > 50% in den mit EBCTA bewertbaren Segmenten**

	<b>Positiv prädiktiver Wert</b>	<b>Negativ prädiktiver Wert</b>	<b>Sensitivität</b>	<b>Spezifität</b>	<b>Nicht bewertbar</b>
<b>Total</b>	61%	97%	78% (55/70)	93% (489/524)	24%
<b>LM</b>	80%	99%	80% (4/5)	99% (68/69)	15%
<b>LAD</b>	69%	97%	87% (33/38)	91% (151/166)	22%
<b>RCX</b>	53%	96%	67% (8/12)	94% (109/116)	25%
<b>RCA</b>	45%	97%	67% (10/15)	93% (160/172)	27%

Abbildung IV-3 veranschaulicht die Ergebnisse noch einmal:

**Abb. IV-3**

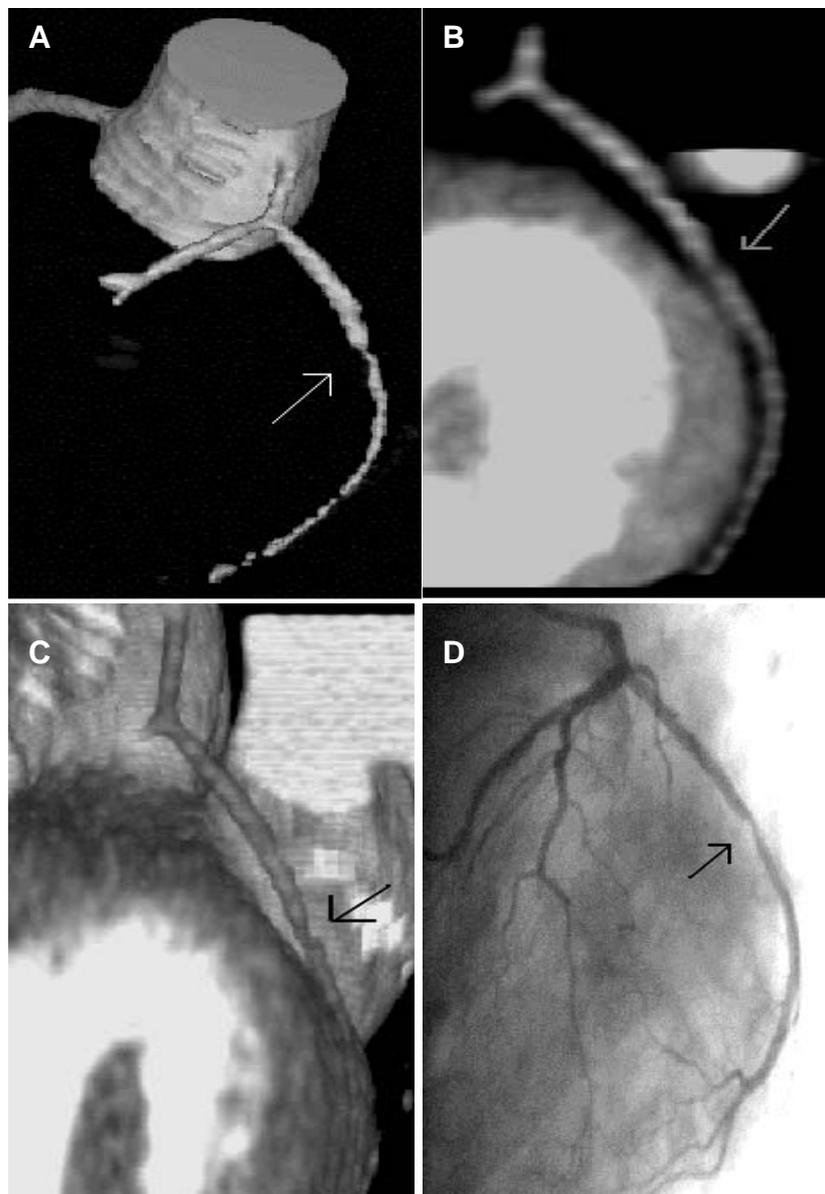


### 3.3 Identifizierung von Patienten mit einer signifikanten KHK

Die patientenbasierte Analyse ergab folgende Ergebnisse:

32 von 42 Patienten mit signifikanter KHK wurden mit der EBCTA richtig erkannt, da jeweils mindestens eine Stenose richtig identifiziert wurde (s. Abb. IV-4).

**Abb. IV-4: EBCTA-Bilder und dazugehöriger Befund in der SCA (D). Die RCX-Stenose ist im SSD-rekonstruierten Bild (A) besser als im VR (C) zu erkennen. Im MIP-Bild (B) ist eine Beurteilung kaum möglich. Die Stenose ist jeweils mit einem Pfeil gekennzeichnet. Erst nach Beurteilung der Bilder aller 3 Verfahren (SSD, MIP, VR) kann eine Entscheidung über das Vorhandensein einer Stenose gefällt werden)**



Bei 6 der 32 Patienten konnten trotz fehlender Beurteilbarkeit einiger Segmente eine signifikante Stenose > 50% in den verbleibenden Segmenten entdeckt und damit eine signifikante KHK identifiziert werden.

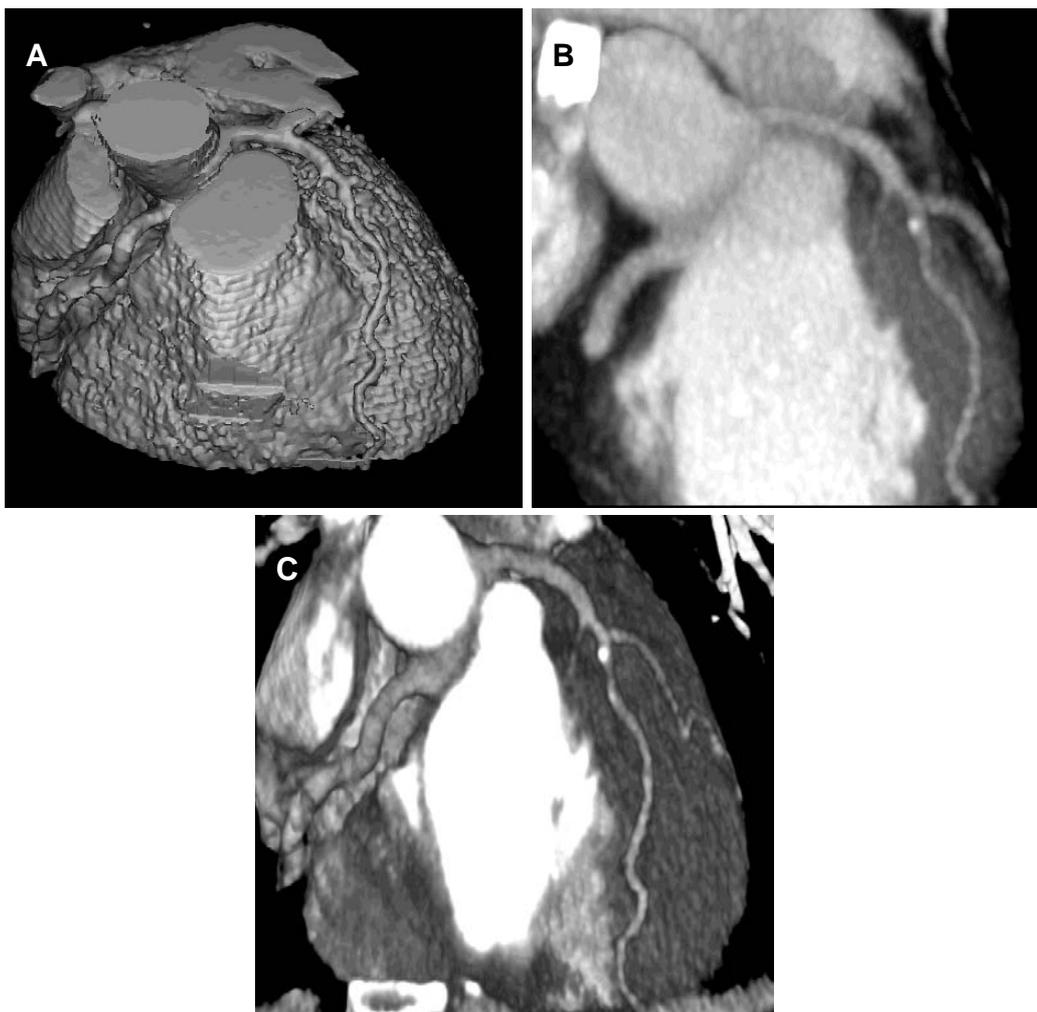
Die Diagnose anhand der EBCTA versagte bei 10 Patienten:

In 6 Fällen wegen Nicht-Darstellbarkeit der stenosierten Koronararterie und in 4 wegen Übersehens der Koronarstenosen trotz ausreichender Bildqualität.

Bei 24 der 45 (53%) Patienten ohne signifikante Koronarerkrankung konnte die EBCTA diese richtig ausschließen (s. Abb. IV-5).

In 10 Fällen scheiterte dies an fehlender Bewertbarkeit aller Gefäße und in 11 Fällen an dem Auffinden einer falsch positiven Stenosierung.

**Abb. IV-5: Ausschluss einer Stenosierung in den proximalen und mittleren Segmenten der LAD in SSD (A), MIP (B) und VR (C)**



Der Vergleich zwischen EBCTA und Koronarangiographie für jeden Patienten bezüglich der Anzahl der erkrankten Arterien (Koronare 1-, 2-, oder 3-Gefäßerkrankung) ist in Tabelle IV-3 aufgetragen.

**Tabelle IV-3: Richtige Einschätzung des Schweregrades einer KHK**

<b>EBCTA</b> <b>SCA</b>	<b>keine KHK</b>	<b>1-GE</b>	<b>2-GE</b>	<b>3-GE</b>	<b>Nicht darstellbar</b>
<b>keine KHK</b>	<b>24</b>	9	0	2	10
<b>1-GE</b>	2	<b>9</b>	3	1	<b>5</b>
<b>2-GE</b>	1	1	<b>7</b>	1	<b>5</b>
<b>3-GE</b>	1	0	3	<b>2</b>	<b>1</b>

1-GE: 1-Gefäß-Erkrankung, 2-GE: 2-Gefäßerkrankung,  
3-GE: 3-Gefäßerkrankung

Ein Konsens wurde bei 64% (42/66) der Patienten, bei denen alle Gefäße in der EBCTA darstellbar waren, erreicht. Die Schwere der Erkrankung wurde bei 24% (16/66) der Patienten überschätzt (oberhalb der Fett gedruckten Zahlendiagonale) und bei 12% (8/66) unterschätzt (unterhalb der Fett gedruckten Zahlendiagonale).

#### **4. Vergleich zwischen CS und EBCTA**

Für die Patienten, bei denen beide Untersuchungen adäquat durchgeführt werden konnten (71), wurde der Unterschied in der Sensitivität und der Spezifität zwischen der EBCTA und des CS berechnet.

Bezüglich der EBCTA bedeutete dies, dass bei jedem Patienten entweder alle 9 Segmente oder mindestens ein stenosiertes Segment darstellbar waren (s. Tab. IV-4).

Durch die EBCTA konnten 32 der 36 erkrankten Patienten korrekt identifiziert werden (Sensitivität 89%) und mit Hilfe des Kalkscorings 27 der 36 Patienten (Sensitivität 75%).

Unter den restlichen 35 nicht an einer signifikanten KHK erkrankten Patienten wurden mit der EBCTA 24 erkannt (Spezifität 69%), mit dem Kalkscoring 22 (Spezifität 63%)

**Tab. IV-4: Vergleich zwischen Kalkscoring und EBCTA für die 71 Patienten, bei denen beide Untersuchungen adäquat durchgeführt werden konnten**

	<b>Kalkscore</b>	<b>EBCTA</b>
<b>Richtige Aussage</b>	69% (49/71)	79% (56/71)
<b>Sensitivität</b>	75% (27/36)	89% (32/36)
<b>Spezifität</b>	63% (22/35)	69% (24/35)

In Tabelle IV-5 werden die Ergebnisse der EBCTA und des CS für alle Patientenkollektive dargestellt.

Die Gesamtsensitivität der EBCTA betrug 73%, d.h. 32 der 44 erkrankten Patienten wurden richtig erkannt, während sie beim Kalkscoring bei 80% lag (35/44).

Die Gesamtspezifität der EBCTA lag bei 49% (24/49) und beim Kalkscoring bei 71% (35/49).

**Tabelle IV-5 : Vergleich sämtlicher Patientenkollektive: EBCTA vs. CS**

	<b>N</b>	<b>PPV</b>	<b>NPV</b>	<b>Sensitivität</b>	<b>Spezifität</b>
<b>EBCTA</b>					
A	71	74%	86%	89% (32/36)	69% (24/35)
B	87	60%	71%	76% (32/42)	53% (24/45)
C	93	56%	67%	73% (32/44)	49% (24/49)
<b>CS</b>	93	59%	79%	80 % (35/44)	71% (35/49)

N: Patientenanzahl, PPV: Positiv prädiktiver Wert, NPV: Negativ prädiktiver Wert,

EBCTA: EBCT-Angiographie, CS: Kalkscoring,

A: Alle Segmente darstellbar oder mindestens ein stenosiertes Gefäß

B: Alle Patienten EBCTA

C: Auch Patienten ohne EBCTA eingeschlossen

## 5. EBCTA und CS in Scorebereichen

In Tabelle IV-6 sieht man den Vergleich zwischen EBCTA und CS in den einzelnen Kalkscore-Bereichen für alle 93 Patienten.

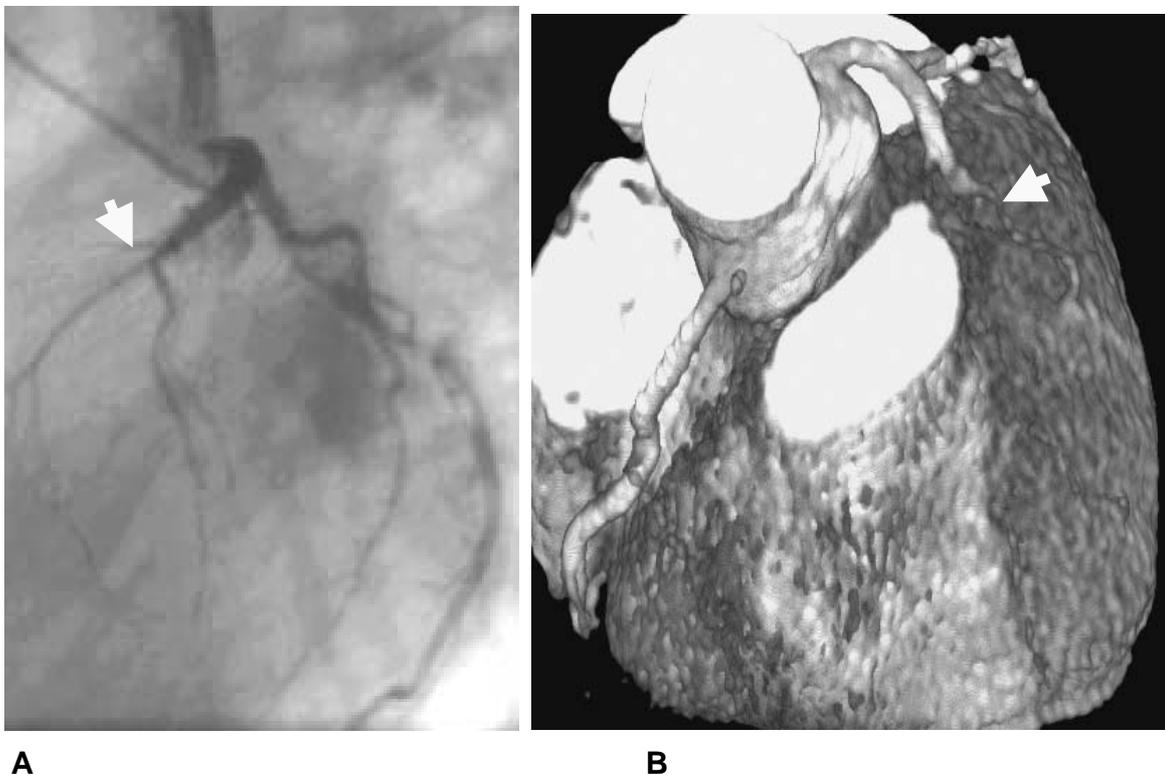
Im Low-Scorebereich wurden mit der EBCTA 3 von 3 Patienten mit KHK richtig erkannt, mit Hilfe des CS 0 von 4.

Im Borderline-Score-Bereich wurden mit der EBCTA 10 von 12 Patienten mit KHK richtig identifiziert (Sensitivität 83%), mit Hilfe des CS 10 von 15 (Sensitivität 66%).

Im High-Scorebereich wurden mit der EBCTA 19 von 22 (Sensitivität 86%) Patienten mit einer KHK richtig identifiziert (s. Abb. IV-6), mit Hilfe des CS alle 25.

Ein signifikanter Unterschied in der diagnostischen Genauigkeit zwischen CS und EBCTA ( $p < 0,03$ ) war nur im Borderline-Score-Bereich zu sehen.

**Abb. IV-6: Proximale höchstgradige LAD-Stenose mit EBCT in VR-Technik dargestellt, die Stenose wird mit EBCT überschätzt (B). und zugehöriges SCA-Ergebnis (A). Stenosen siehe Pfeil**



Tab. IV-6: Vergleich der Ergebnisse des Kalkscorings mit der EBCTA für alle 93 Patienten, bei denen ein Kalkscoring durchgeführt werden konnte

	<b>Low-Score-Bereich</b>	<b>Borderline-Score-Bereich</b>	<b>High-Score-Bereich</b>	<b>Total</b>
<b><u>Kalkscoring</u></b>				
<b>Patientenzahl (n)</b>	31	31	31	93
<b>richtige Aussage</b>	87% (27/31)	58% (18/31)	81% (25/31)	75% (70/93)
<b>Sensitivität</b>	0% (0/4)	66% (10/15)	100% (25/25)	79% (35/44)
<b>Spezifität</b>	100%(27/27)	50% (8/16)	0% (0/6)	71% (35/49)
<b><u>EBCTA</u></b>				
<b>Patientenzahl</b>	19	25	27	71
<b>richtige Aussage</b>	84% (16/19)	80% (20/25)	70% (19/27)	77% (55/71)
<b>Sensitivität</b>	100% (3/3)	83% (10/12)	86% (19/22)	86% (32/37)
<b>Spezifität</b>	81%(13/16)	77% (10/13)	0%(0/5)	68% (23/34)
<b>EBCTA nicht bewertbar (n)</b>	11	4	1	16
<b>EBCTA nicht durchgeführt (n)</b>	1	2	3	6
<b>Vergleich der diagnostischen Genauigkeit CS vs. EBCTA</b>	87% vs. 84% p < 0,9	58% vs. 80% p < 0,03	81% vs. 70% p < 0,1	75% vs. 77% p < 0,7

3 der 4 Patienten mit signifikanter KHK, die in der EBCTA falsch interpretiert wurden, hatten einen pathologischen Kalkscore (Kalkscore > Schwellenwert).

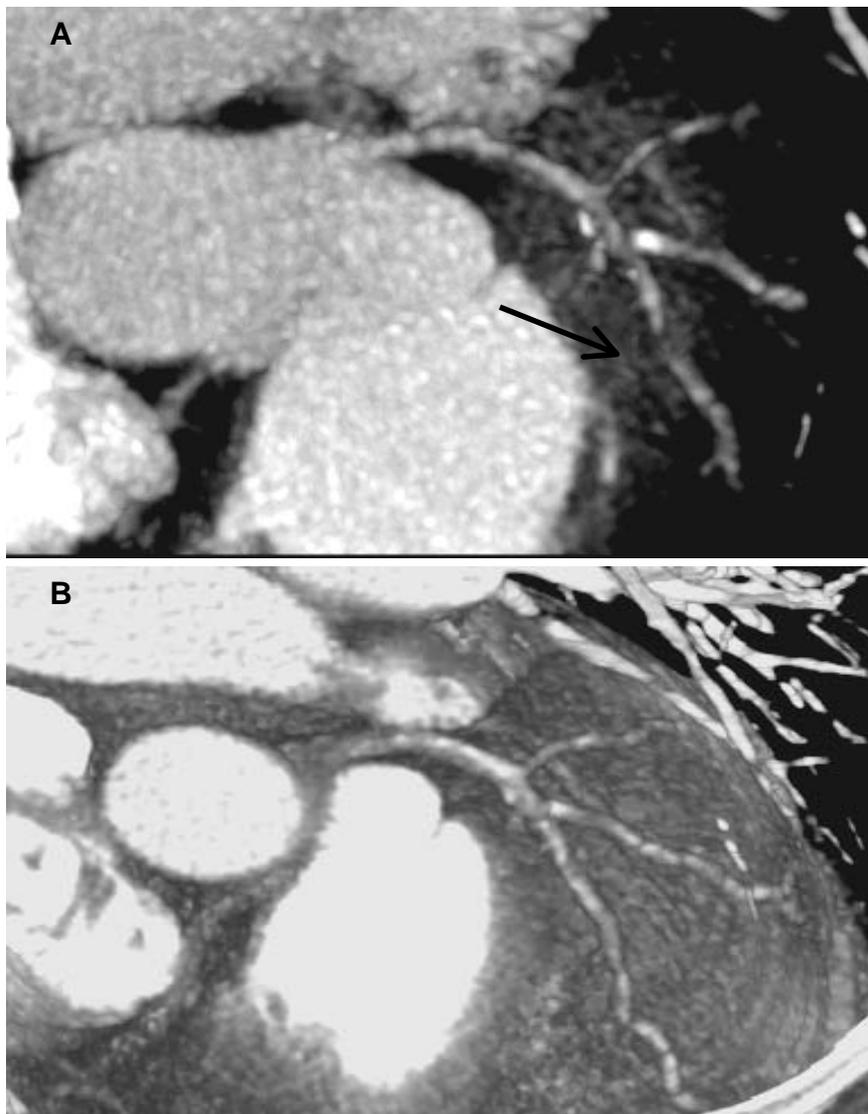
9 Patienten mit einer signifikanten KHK wiesen keine pathologischen Kalkscores (Kalkscore < Schwellenwert) auf, 4 von ihnen hatten mindestens eine Stenose in der EBCTA.

Bei 4 dieser Patienten konnte eine EBCTA nicht durchgeführt werden, oder eine Evaluation war aufgrund inadäquater Bildqualität unmöglich. Bei einem Patient wurden die Stenosen übersehen.

3 von 11 Patienten mit falsch positiven Befunden in der EBCTA hatten richtig negative Kalkscores ( $<$  Schwellenwert) (s. Abb. IV-6).

7 von 14 Patienten mit pathologischem Kalkscore in der Abwesenheit einer signifikanten KHK zeigten keine signifikante Stenosierung in der EBCT-Angiographie.

**Abb. IV-6: Falsch positive LAD-Stenosierung in der MIP-Darstellung (A), während die VR-Darstellung an dieser Stelle keine Stenose visualisiert.**



## **V. DISKUSSION UND SCHLUSSFOLGERUNG**

Die Elektronenstrahltomographie wird derzeit vorrangig als Screening-Methode für Koronarkalkifizierungen bei asymptomatischen Patienten verwendet. Anhand des Koronarkalkscores kann das individuelle Ausmaß der koronaren Atherosklerose eines Patienten abgeschätzt werden und somit eine Risikostratifizierung hinsichtlich zukünftiger kardialer Ereignisse durchgeführt werden.

Diese Studie sollte den Nutzen der EBCT bei der Evaluierung von Patienten mit atypischen Thoraxschmerzen mit Verdacht auf Koronarstenosen untersuchen. Hierzu kamen das Koronarkalkscoring und die nichtinvasive Koronarangiographie kombiniert zum Einsatz.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass bereits mit der alleinigen Anwendung des Koronarkalkscorings Koronarstenosen bei hohen Scores mit hoher Spezifität vorhergesagt werden können und bei niedrigen Scores bzw. Score = 0 relativ sicher ausgeschlossen werden können. Eine zusätzlich durchgeführte intravenöse Angiographie erbrachte vor allem bei Patienten mit Borderline-Scores und bei Patienten mit niedrigen Scores einen diagnostischen Zugewinn.

### **1. Patientenselektion**

Das für diese Studie ausgewählte Einschlusskriterium atypischer Thoraxschmerz birgt in der klinischen Routine einige diagnostische Probleme. Bei vielen Patienten, die sich mit eher untypischen thorakalen Beschwerden in der Klinik vorstellen, lässt sich mit den herkömmlichen nichtinvasiven Verfahren eine KHK nicht sicher ausschließen.

Die Ergometrie, die Myokardszintigraphie und das Streß-Echo erbringen in einigen Fällen grenzwertige oder falsch positive Befunde, so dass ein großer Teil dieser Patienten zur Koronarangiographie überwiesen wird. [32,59].

Dieser Hintergrund erklärt die Tatsache, dass in Deutschland nur bei 50%-70% der invasiven Untersuchungen pathologische Koronarbefunde erhoben werden. Eine nichtinvasive Untersuchung mit hoher Sensitivität und Spezifität, die als

Filter vor der Koronarangiographie fungieren könnte, könnte die Zahl invasiver Untersuchungen möglicherweise reduzieren.

## **2. Kalkscoring**

In verschiedenen Studien konnte aufgezeigt werden, dass der Grad der luminalen Koronarobstruktion mit dem Ausmaß der Koronarverkalkung korreliert. Anhand von ROC-Analysen wurden in diesen Studien retrospektiv Schwellenwerte mit hohen Sensitivitäten und Spezifitäten bestimmt. Basierend auf diesen Ergebnissen attestierte man der Kalkscoring-Methode eine hohe diagnostische Genauigkeit in der Vorhersage von Koronarstenosen.

Werden diese Studien jedoch kritisch analysiert, ist zu erkennen, dass die errechneten Schwellenwerte in den verschiedenen Studien deutlich variieren. Der in der von Rumberger et al. [50,52] errechnete ideale Schwellenwert von 80 würde, auf das Patientenkollektiv dieser Arbeit übertragen, zwar eine intermediäre Sensitivität erbringen, jedoch mit einer enorm hohen Anzahl an falsch positiven Befunden einhergehen.

Ein weiterer Aspekt macht die klinische Anwendung von Schwellenwerten äußerst schwierig. Der Großteil der in den publizierten eingeschlossenen Patienten, weist Scores auf, die nur knapp über oder unter den jeweiligen Grenzwerten lagen, so dass eine eindeutige Klassifizierung in der Praxis schwer fallen würde. Daher wurden in der vorliegenden Studie Score-Bereiche definiert, die entweder eine hohe Sensitivität oder eine hohe Spezifität aufweisen. Diejenigen Scores, die in den Zwischenbereich fielen, wurden als klinisch wenig hilfreiche Borderline-Scores definiert. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass immerhin 33% aller eingeschlossenen Patienten einen sogenannten Borderline-Score aufweisen.

## **3. EBCT-Angiographie**

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die EBCT-Angiographie die Darstellung der proximalen und der mittleren Segmente der Koronararterien erlaubt und dort lokalisierte Stenosen mit hoher Spezifität und intermediärer Sensitivität detektiert werden können.

Hauptlimitation dieser Modalität ist die inkonsistente Bildqualität, so dass bei nur 75% der Patienten eine zur Diagnostik ausreichende Bildqualität erreicht wurde. Diese Ergebnisse decken sich mit anderen publizierten Studien. Die von Achenbach et al. angegebene Sensitivität von 92% bei einer Spezifität von 94% liegt höher als in dieser Studie, da zum einen nur Stenosen > 75% in die Beurteilung mit einfließen und zum anderen deutlich mehr Koronarsegmente wegen mangelnder Bildqualität ausgeschlossen wurden [5]. In den Studien von Budoff et al. [19], Schmermund et al. [56] und Rensing et al. [47] wurden ähnliche Ergebnisse wie in der vorliegenden Arbeit ermittelt.

Sowohl die Bildqualität als auch die diagnostische Genauigkeit sind nicht in allen Koronargefäßen konstant. Die beste Bildqualität und diagnostische Genauigkeit wird im linken Hauptstamm und der LAD erreicht, während beide Parameter vor allem in der RCA und der RCX kompromittiert sind.

Dies liegt darin begründet, dass aufgrund der anatomischen Lage des RCX dieser oft von der großen Herzvene überlagert wird. Des Weiteren ist der RCX zumeist wesentlich kaliberärmer als die übrigen Koronarien, so dass die räumliche Auflösung der EBCT dort oftmals nicht ausreicht, mehr als einen Pixel abzubilden und so Dichteunterschiede nicht verlässlich abgebildet werden können.

Die schlechte Bildqualität der RCA ist zumeist durch Artefakte verursacht, die auf die schnelle Eigenbewegung der RCA zurückzuführen sind und die selbst mit der sehr hohen zeitlichen Auflösung der EBCT nicht verhindert werden können. Sowohl RCX als auch RCA verlaufen über weite Strecken senkrecht zur Bildebene, so dass auch die relativ hohe Schichtdicke mit der begrenzten räumlichen z-Achsen-Auflösung ins Gewicht fällt.

Die LAD ist von ihren anatomischen Voraussetzungen vergleichsweise begünstigt, da sie keine große Eigenbewegung hat und nahezu parallel zur Bildebene verläuft. Aufgrund der sehr schnellen Akquisitionszeit von 100 ms und des technischen Aufbaus der EBCT kann nur limitiert Röntgendosis appliziert werden, was vor allem bei adipösen Patienten mit hohem Körpervolumen zu einem sehr hohen Bildrauschen führt [5,19,44,45,47,56].

Als Folge dieser aufgezählten Limitationen wurde bei nur 66 von 87 (75%) Patienten ausreichende Bildqualität erreicht und letztendlich bei 56 von 87 (64%) Patienten die richtige Diagnose gestellt.

Ein Großteil der derzeitigen Limitationen zur Verbesserung der klinischen Aussagefähigkeit könnten durch folgende Maßnahmen behoben werden:

Möglichkeit einer Erhöhung des Röhrenstroms und –Spannung des Scanners, Verkürzung der Akquisitionszeit und Steigerung der räumlichen Auflösung.

#### **4. EBCTA in Kombination mit Kalkscoring**

Wie oben beschrieben, sind sowohl das Kalkscoring als auch die kontrastmittelunterstützte EBCTA mit deutlichen Limitationen behaftet. Mit Hilfe dieser Studie sollte geklärt werden, inwiefern die dadurch bedingten Schwächen durch eine Kombination beider Modalitäten verbessert werden können.

Dabei ist grundsätzlich zu bedenken: das Koronarkalkscoring ist eine sehr einfache und schnell durchzuführende Untersuchung ohne die Gabe von Kontrastmittel und mit geringer Strahlenexposition verbunden. Im Vergleich ist die EBCTA aufwendiger und durch die Gabe von Kontrastmittel „minimalinvasiv“. Das sollte in einem klinisch sinnvollen Algorithmus bedacht werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass der Ausschluss von Koronarkalk sowie ein niedriger Kalkscore koronare Stenosen mit hoher Genauigkeit ausschließen können. In wenigen Fällen (in dieser Studie 4 von 31 Patienten) liegen trotz niedrigem Score Koronarstenosen vor. Dies wurde jedoch fast ausschließlich bei jungen Patienten unter 45 Jahren beobachtet. Mit Hilfe einer zusätzlich durchgeführten EBCTA konnte bei drei dieser Patienten eine koronare Stenosierung identifiziert werden.

Bei Patienten mit sehr hohen Scores ist das Vorliegen von zumindest einer höhergradigen Stenose sehr wahrscheinlich. Eine zusätzliche EBCTA erbrachte hier keinen diagnostischen Zugewinn. Dies liegt vor allem darin begründet, dass ausgeprägte Kalzifizierung eine akkurate Koronaranalyse nicht zulässt. Die Dichte von Koronarkalk liegt im Bereich der Dichte von Kontrastmittel und teilweise sogar darüber.

Zusätzlich verursacht Kalk Partialvolumeneffekte, das sogenannte Blooming, welches in der unmittelbaren Nachbarschaft zu Überstrahlungen führt. In entsprechenden Gefäßabschnitten erhält man so überproportional viele falsch positive und falsch negative Ergebnisse.

Koronarkalkscores im Borderline-Bereich sind diagnostisch nicht aussagefähig (Diagnostische Genauigkeit 58%). Mit Hilfe der EBCTA gelang es 84% der Patienten mit Borderline-Scores richtig zu klassifizieren.

## **VI. ZUSAMMENFASSUNG**

### ***Hintergrund und Zielsetzung***

Die Diagnose von Patienten mit atypischem Thoraxschmerz gestaltet sich schwierig. Die Elektronenstrahltomographie (EBCT) ist in der Lage, Koronararterien zu visualisieren.

Im Kalkscoring können Kalzifizierungen in Koronargefäßen quantitativ bestimmt werden. Diese Kalzifizierung korreliert mit dem Ausmaß der Schwere der KHK.

In der EBCT-Angiographie (EBCTA) können mittels Anwendung intravenösen Kontrastmittels Koronargefäße und vorhandene Stenosen dargestellt werden.

Das Ziel dieser Studie war es, die Zuverlässigkeit der beiden nichtinvasiven Verfahren für die Diagnose der KHK bei Patienten mit atypischen Thoraxschmerzen zu untersuchen und auf der Basis von koronarangiographischen Resultaten miteinander zu vergleichen.

### ***Patienten, Material, Methoden***

93 Patienten (Alter:  $59 \pm 9$  Jahre) mit atypischem Thoraxschmerz sollten einer selektiven Koronarangiographie (SCA), einem Kalkscoring (CS) und einer EBCTA (IMATRON C-150 XP-Scanner) unterzogen werden. Anhand einer ROC-Analyse wurde retrospektiv ein Schwellenwert mit einer ausreichend hohen Sensitivität (80%) und einer akzeptablen Spezifität (70%) bestimmt.

Für klinische Fragestellungen ist die Anwendung von Kalkscore-Schwellenwerten oft schwierig. Daher wurden in dieser Studie Scorebereiche definiert, die entweder eine hohe Sensitivität ( $\geq 85\%$ ) oder eine hohe Spezifität ( $\geq 80\%$ ) aufweisen. Der Bereich dazwischen wurde als Borderline-Score-Bereich definiert. Die EBCT-Angiographie wurde mit Hilfe von intravenösem Kontrastmittel durchgeführt. Für die Auswertung wurden die Originalbilder an der INSIGHT Workstation bearbeitet und der koronare Gefäßbaum dreidimensional rekonstruiert.

Bei der Auswertung auf Segmentbasis wurden alle in der EBCTA bewertbaren proximalen und mittleren Segmente der Koronargefäße auf das Vorhandensein

signifikanter Stenosen (> 50%) überprüft und mit den Resultaten der SCA verglichen. Bei der Auswertung auf Patientenbasis erfolgte die Ermittlung der signifikant erkrankten Patienten.

### **Ergebnisse**

Bei 44 der 93 Patienten war in der **SCA** mindestens eine signifikante Stenose (> 50%) zu entdecken, insgesamt 97 Koronarstenosen.

83 dieser Stenosen waren in proximalen und mittleren Segmenten lokalisiert.

Mit der Anwendung der optimalen Schwellenwerte (130) konnten 35 der 44 Patienten mit signifikanter KHK (Sensitivität 80%) und 35 der 49 Patienten ohne KHK (Spezifität 70%) richtig klassifiziert werden.

Die diagnostische Genauigkeit im Borderline-Score-Bereich (Score 46-310; 31 Patienten) lag mit 58% deutlich unter der des Low-Score-Bereichs von 87% (Score 0-45) und des High-Score-Bereichs von 81% (Score > 310).

Die **EBCTA** konnte bei 87 der 93 Patienten durchgeführt werden (42 mit KHK, 45 ohne KHK). 76% aller proximalen und mittleren Koronarsegmente konnten adäquat dargestellt werden.

Von 70 in der EBCTA darstellbaren Stenosen > 50% wurden 55 (78%) richtig identifiziert. 93% aller nicht signifikant stenosierten Segmente wurden richtig erkannt. In der LAD wurden mit 87% die höchsten und mit 67% in RCX und RCA die niedrigsten Sensitivitäten erreicht.

Bei 66 Patienten (76%) waren alle proximalen und mittleren Koronarsegmente bewertbar. Bei 13 Patienten war keines der Koronarsegmente beurteilbar. 32 der 42 (76%) Patienten mit signifikanter KHK und 24 der 45 (53%) Patienten ohne KHK konnten mit der EBCTA richtig identifiziert werden.

Beim **Vergleich von CS und EBCTA in unterschiedlichen Kalkscore-Bereichen** lag die diagnostische Genauigkeit im Borderline-Score-Bereich beim CS mit 58% deutlich unter der der EBCTA von 80%. Im Low-Score-Bereich (CS 87%, EBCTA 84%) und im High-Score-Bereich (CS 81%, EBCTA 70%) gab es hingegen keinen signifikanten Unterschied.

### ***Schlussfolgerung***

Bei niedrigen Kalkscores und Scores von 0 konnte eine KHK mit hoher Spezifität ausgeschlossen werden. Bei 4 Patienten konnte trotz niedrigem Kalkscore eine Stenosierung dokumentiert werden. Mit Hilfe einer zusätzlich durchgeführten EBCTA konnte bei 3 dieser Patienten eine koronare Stenosierung identifiziert werden.

Bei Patienten mit hohen Kalkscores unterschied sich die diagnostische Aussagefähigkeit von EBCTA nicht signifikant von der Anwendung des CS, während die EBCTA bei Patienten mit Borderline-Scores signifikant bessere Ergebnisse ergab.

## VII. ABKÜRZUNGEN UND AKRONYME

3-D:	Dreidimensional (three dimensional)
CS:	Kalkscoring (Calcium scoring)
CT:	Computer-Tomographie
EBCT:	Elektronenstrahltomographie (Electron beam computed tomography)
EBCTA:	EBCT–Angiographie
EKG:	Elektrokardiogramm
HU:	Hounsfield-Unit
KHK:	Koronare Herzkrankheit
LAD:	Ramus interventricularis anterior (Left anterior descending artery)
LDL:	Low density lipoprotein
LM:	Linke Hauptstammarterie (Left main stem)
MIP:	Maximum Intensity Projection
RCA:	Rechte Koronararterie (Right coronary artery)
RCX:	Ramus circumflexus
SCA:	Selektive bzw. konventionelle Koronarangiographie (Selective coronary angiography)
SSD:	Shaded Surface Display
VR:	Volume Rendering

## VIII. LITERATURVERZEICHNIS

- 1. Achenbach S, Moshage W, Bachmann K**  
Coronary Angiography by Electron Beam Tomography.  
Herz 1996; 21:106-117
- 2. Achenbach S, Moshage W, Bachmann K**  
Non-Invasive Coronary Angiography by Contrast-Enhanced Electron Beam Computed Tomography.  
Clin Cardiol 1998; 21:323-330
- 3. Achenbach S, Moshage W, Ropers D, Bachmann K**  
Comparison of Vessel Diameters in Electron Beam Tomography and Quantitative Coronary Angiography.  
Int J Card Im 1998; 14:1-7
- 4. Achenbach S, Moshage W, Ropers D, Bachmann K**  
Curved Multiplanar Reconstructions for the Evaluation of Contrast-Enhanced Electron Beam Tomograms of the Coronary Arteries.  
AJR 1998; 170(4):895-899
- 5. Achenbach S, Moshage W, Ropers D, Nossen J, Daniel WG**  
Value of electron beam computed tomography for the noninvasive detection of high-grade coronary-artery stenoses and occlusions.  
N Engl J Med 1998; 339:1964-1971
- 6. Adams DF, Fraser DB, Abrams HL**  
The complications of coronary arteriography.  
Circulation 1973; 48: 609-618
- 7. Agatston AS, Janowitz WR**  
Coronary Calcification: Detection by Ultrafast Computed Tomography.  
In Stanford WS: Ultrafast CT in Cardiac Imaging 1991; 6:77-95
- 8. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R**  
Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography.  
J Am Coll Cardiol 1990; 15: 827-832
- 9. American Heart Association committee report**  
A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease.  
Circulation 1975; 51:7-34

10. **Baumgart D, Schmermund A, Goerge G, Haude M, Ge J, Adamzik M, Sehnert C, Altmaier K, Groenemeyer D, Seibel R, Erbel R**  
Comparison of Electron Beam Computed Tomography with Intracoronary Ultrasound and Coronary Angiography for Detection of Coronary Atherosclerosis.  
J Am Coll Cardiol 1997; 30:57-64
  
11. **Böcker W, Denk H, Heitz U**  
Atherosklerose  
Lehrbuch der Pathologie, Urban&Schwarzenberg 1997; 437-442
  
12. **Böcker W, Denk H, Heitz U**  
Koronare Herzkrankheit  
Lehrbuch der Pathologie, Urban&Schwarzenberg 1997; 424-429
  
13. **Bostrom K, Watson KE, Horn S, Wortham HC, Herman IM, Demer LL**  
Bone morphogenic protein expression in human atherosclerotic lesions.  
J Clin Invest 1993; 91: 1800-1809
  
14. **Boyd D**  
Future technologies, transmission CT. In: Newton T, Potts D: Radiology of the skull and Brain. Technical aspects of CT.  
Band 5, Mosby Publishing Co., St. Louis 1981; Kapitel 30: 312-340
  
15. **Boyd D, Gould R, Quinn J, Sparks R, Stanley R, Herrmannsfeldt W**  
A proposed dynamic cardiac 3-D densitometer for early detection and evaluation of heart disease.  
IEEE Trans Nucl Sci 1979; 26:2724-2727
  
16. **Breen JF, Sheedy PF, Schwartz RS, Stanson AW, Kaufmann RB, Moll PP, Rumberger JA**  
Coronary Artery Calcification Detected with Ultrafast CT as an Indication of Coronary Artery Disease.  
Radiology 1992; 185(2):435-439
  
17. **Brundage BH, Detrano RC, Wong N**  
Ultrafast Computed Tomography: Imaging of Coronary Calcium in Atherosclerosis.  
Am J Card Im 1992; 6(4):340-345
  
18. **Budoff MJ, Georgiou D, Brody A, Agatston AS, Kennedy J, Wolfkiel C, Stanford W, Shields P, Detrano RC, Lewis RJ, Janowitz WR, Rich S, Brundage BH**  
Ultrafast Computed Tomography as a Diagnostic Modality in the Detection of Coronary Artery Disease: A Multicenter Study.  
Circulation 1996; 93:898-904

- 19. Budoff MJ, Oudiz RJ, Zalace CP, Bakhsheshi H, et al**  
Intravenous three-dimensional coronary angiography using contrast enhanced electron beam computed tomography.  
Am J Cardiol 1999 Mar 15;83(6):840-845
- 20. Calhoun P, Kuszyk BS, Heath DG, et al**  
Three-dimensional Volume rendering of Spiral CT Data: Theory and Method.  
RadioGraphics 1999;19; 745-764
- 21. Chernoff DM, et al**  
Evaluation of electron beam CT coronary angiography in healthy subjects.  
AJR 1997;169; 93-99
- 22. Chernoff DM, Ritchie CJ, Higgins CB**  
Evaluation of Electron Beam CT Coronary Angiography in Healthy Subjects.  
AR 1997; 169:93-99
- 23. Detrano R, Hsiai T, Wang S, Puentes G, Fallavollita J, Shields P, Stanford W, Wolfkiel C, Georgiou D, Budoff M, Reed J**  
Prognostic Value of Coronary Calcification and Angiographic Stenoses in Patients Undergoing Coronary Angiography.  
J Am Coll Cardiol 1996; 27:285-290
- 24. Duerinckx A, et al**  
Noninvasive Coronary Artery Imaging Using CT and MR Imaging.  
AJR 1998;170:900-902
- 25. Fitzpatrick LA, Severson A, Edwards WD, Ingram RT**  
Diffuse calcification in human coronary arteries: association of osteopontin with atherosclerosis.  
J Clin Invest 1994; 94: 1597-1604
- 26. Guerci AD, Spadaro LA, Popma JJ, Goodman KJ, Brundage BH, Budoff M, Lerner G, Vizza RF**  
Relationship of Coronary Calcium Score by EBCT to Arteriographic Findings in Asymptomatic and Symptomatic Adults.  
Am J Cardiol 1997; 79:128-133
- 27. Haberl R, Becker A, Leber A, Knez A, Becker C, Lang C, Bruning R, Reiser M, Steinbeck G**  
Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1.764 patients.  
J Am Coll Cardiol 2001 Feb; 37(2):451-7

- 28. Harrison T, Fauci A, Braunwald E, et al**  
Diagnostische Herzkatheterisierung und Angiographie.  
Harrisons Innere Medizin 1995, McGraw-Hill; 1162-1168
- 29. Heikkila J, et al**  
Fear of patients related to coronary angiography.  
Journal of Advanced Nursing 1998; 28(1):54-62
- 30. Hope R, Longmore J, McManus S, Wood-Allum C**  
Cardiac catheterization.  
Oxford Handbook of Clinical Medicine Oxford University Press 1998; 272-273
- 31. Houndsfield G**  
Computerized transverse axial scanning tomography. Part I: Description of the System.  
Brit J Radiol 1973; 46: 1016-1022
- 32. Hung J, Chaitman BR, Lam J, et al.**  
Noninvasive diagnostic test choices for the evaluation of coronary artery disease in women: a multivariate comparison of cardiac fluoroscopy, exercise electrocardiography and exercise thallium myocardial perfusion scintigraphy.  
J Am Coll Cardiol 1984; 4: 8-16
- 33. Ikeda T, Shirasawa T, Esaki Y, Yoshiki S, Hirokawa K**  
Osteopontin mRNA is expressed by smooth muscle-derived foam cells in human atherosclerotic lesions of the aorta.  
J Clin Invest 1993; 92: 2814-2820
- 34. Janowitz WR, Agatston AS, Viamonte M**  
Comparison of Serial Quantitative Evaluation of Calcified Coronary Artery Plaque by Ultrafast Computed Tomography in Persons With and Without Obstructive Coronary Artery Disease.  
Am J Cardiol 1991; 68:1-6
- 35. Kaufmann RB, Peyser PA, Sheedy PF, Rumberger JA, Schwartz RS**  
Quantification of Coronary Artery Calcium by Electron Beam Computed Tomography for Determination of Angiographic Coronary Artery Disease Severity in Younger Patients.  
J Am Coll Cardiol 1995; 25:626-632
- 36. Kennedy J, Shavelle R, Wang S, Budoff M, Detrano RC**  
Standard Risk Factors in Symptomatic Patients Referred for Coronary Angiography.  
Am Heart J 1998; 135: 696-702

- 37. Knez A, Becker C, Leber A, Haberl R, Reiser M, Steinbeck G**  
Bildgebende Verfahren in der Diagnostik des Herzens.  
Radiologe 2000; 40:103-110
- 38. Levin DC, et al**  
Invasive evaluation (coronary arteriography) of the coronary artery disease patient: clinical, economic and social issues.  
Circulation 1982; 66 (suppl. III): 71-79
- 39. Lipton M, Higgins C, Boyd D**  
Computerized tomography of the heart: Evaluation of anatomy and function.  
J Am Coll Card 1985; 5: 558-698
- 40. Mannebach H, Ham C, Horstkotte D**  
16. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland.  
Z Kardiol 2000; 89:976-84
- 41. Mautner GC, Mautner SL, Froelich J, Feuerstein IM, Proschan MA, Roberts WC, Doppman JL**  
Coronary artery calcification: assessment with electron beam CT and histomorphometric correlation.  
Radiology 1994;192:619-623
- 42. Moshage WE, Achenbach S, Seese B, Bachmann K, Kirchgeorg M**  
Coronary Artery Stenoses: Three-dimensional Imaging with Electrocardiographically Triggered, Contrast Agent-enhanced, Electron-Beam CT.  
Radiology 1995; 196:707-714
- 43. Moshage W, Achenbach S, Bachmann K**  
Möglichkeiten und Grenzen der Elektronenstrahltomographie.  
Z Kardiol 1998; 87: 522-527
- 44. Nakanishi T, Ito K, Imazu M, Yamakido M**  
Evaluation of coronary artery stenoses using electron-beam CT and multiplanar reformation.  
J Comput Assist Tomogr 1997;21:121-127
- 45. Reddy GP, Chernoff DM, Adams JR, Higgins CB**  
Coronary Artery Stenoses: Assessment with Contrast-enhanced Electron-Beam CT and Axial Reconstructions.  
Radiology 1998; 208:167-172
- 46. Rees SR, et al**  
Ultrafast CT for Coronary Calcification.  
The Lancet 1991; 337:1449-1450

- 47. Rensing BJ, Bongaerts A, van Geuns RJ, van Ooijen P et al**  
Intravenous Coronary Angiography by Electron Beam Computed Tomography: A Clinical Evaluation.  
Circulation 1998; 98: 2509-2512
- 48. Ritmann E**  
Physics and technical considerations in the Design of the DSR: A high temporal resolution volume scanner.  
Am J of Radiology 1980; 134: 369-374
- 49. Robb R**  
High-Speed 3-D X-Ray computed Tomography: The dynamic spatial reconstructor.  
Proc IEEE 1983; 71: 309-319
- 50. Rumberger JA, Sheedy PF, Breen JF, Schwartz RS**  
Electron Beam CT Coronary Calcium Score Cutpoints and Severity of Associated Angiographic Luminal Stenosis.  
J Am Coll Cardiol 1997; 29:1542-1548
- 51. Rumberger J, et al**  
Electron Beam Computed Tomographic Coronary Calcium Scanning: A Review and Guidelines for Use in Asymptomatic Persons.  
Mayo Clin Proc 1999; 74:243-252
- 52. Rumberger JA, Sheedy PF, Breen JF, Fitzpatrick LA, Schwartz RS**  
Electron beam computed tomography and coronary artery disease: scanning for coronary artery calcification.  
Mayo Clin Proc 1996; 71: 369-377
- 53. Rumberger JA, Sheedy PF, Breen JF, Schwartz RS**  
Coronary calcium, as determined by electron beam computed tomography, and coronary disease on arteriogram: effect of patient's sex on diagnosis.  
Circulation 1995; 91: 1363-1367
- 54. Schmermund A, Baumgart D, Gorge G, Seibel R, Grönemeyer D, et al.**  
Coronary artery calcium in acute coronary syndromes: a comparative study of electron-beam computed tomography, coronary angiography, and intracoronary ultrasound in survivors of acute myocardial infarction and unstable angina.  
Circulation 1997; 96: 1461-1469
- 55. Schmermund A, Rensing B, et al**  
Intravenous Electron-Beam Computed Tomographic Coronary Angiography for Segmental Analysis of Coronary Artery Stenoses.  
J Am Coll Cardio 1998; 31: 1547-1554

- 56. Schmermund A, Rensing BJ, Sheedy PF, Bell MR, Rumberger JA**  
Intravenous Electron-Beam CT Coronary Angiography for Segmental Analysis of Coronary Artery Stenoses.  
J Am Coll Cardiol 1998; 31(7):1547-1554
- 57. Siewert J, et al**  
Koronare Herzkrankheit  
Lehrbuch der Chirurgie, Springer 1998; 389-393
- 58. Simons DB, Schwartz RS, Edwards WD, Sheedy PF, Breen JF, Rumberger JA**  
Noninvasive Definition of Anatomic Coronary Artery Disease by Ultrafast Computed Tomographic Scanning: A Quantitative Pathologic Comparison Study.  
J Am Coll Cardiol 1992; 20:1118-1126
- 59. Sox HC, Littenberg B, Garber AM**  
The role of exercise testing in screening for coronary artery disease.  
Ann Intern Med 1989;110: 456-69
- 60. Wexler L, Brundage BH, Crouse J, Detrano R, Fuster V, Maddahi J, Rumberger JA, Stanford W, White R**  
Coronary Artery Calcification: Pathophysiology, Epidemiology, Imaging Methods and Clinical Implications. A Statement for Health Professionals from the American Heart Association.  
Circulation 1996; 94:1175-1192
- 61. Yamamoto H, Imazu M, Hattori Y, Tadehara F, Yamkido M, Nakanishi T, Ito K**  
Predicting Angiographic Narrowing > 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; 81:778-780

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich herzlichst bei Herrn Prof. Dr. med. Boekstegers, Oberarzt der Medizinischen Klinik I des Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München, für die Überlassung des Themas und seine zahlreichen Verbesserungsvorschläge bedanken.

Herrn Dr. med. W. A. Leber bin ich zu besonderem Dank verpflichtet. Ohne seine Unterstützung, seine Geduld und seine vielen hilfreichen Ratschläge wäre die Arbeit in dieser Form nicht zustande gekommen.

## Lebenslauf

# RAHUL P. MUKHERJEE

TELEFON 0044 781 75 366 21 • FAX 089 86 33 870 • E-MAIL 017584@WEB.DE  
MARIABRUNNERSTRASSE 27 • 81245 MÜNCHEN • DEUTSCHLAND

## PERSÖNLICHE ANGABEN:

---

- Familienstand: ledig
- Staatsangehörigkeit: Deutsch
- Geburtsdatum: 25.04.1975
- Geburtsort: München
- Eltern: - Vater: Dipl.Ing. Shambhu Mukherjee  
- Mutter: Bharati Mukherjee

## SCHULE

---

1981 – 1985	Volksschule Planegg
1985 – 1986	Feodor-Lynen-Gymnasium Planegg (Math.-Naturwissenschaftl.)
1986 – 1994	Max-Planck-Gymnasium Pasing (Math.-Naturwissenschaftl.)
1994	Abitur

## ZIVILDIENTST

---

1994 – 1995	Kreis Krankenhaus München Pasing: Pflegerische Tätigkeit in der Unfallchirurgie
-------------	--

## STUDIUM

---

WS 1995 / 1996	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
09.09.1997	Ärztliche Vorprüfung
27.08.1998	1. Staatsexamen
27.03.2001	2. Staatsexamen
16.05.2002	3. Staatsexamen

## **FAMULATUREN**

---

### **Innere Medizin**

- 01.03. – 02.04.1998 Schwerpunkt Nephrologie und Bluthochdruckerkrankungen:  
Städt. Krankenhaus München-Schwabing
- 13.03. – 14.04.2000 Aufnahmestation für akute internistische Notfälle:  
Ninewells Hospital Dundee/Schottland
- 15.04. – 21.04.2000 Infektions- und Tropenkrankheiten:  
Kings Cross Hospital Dundee/Schottland
- 16.08. – 11.10.2000 Kardiologie: Newham General Hospital London/England

### **Chirurgie**

- 01.10. – 31.10.1997 Unfall- und Abdominalchirurgie:  
Kreiskrankenhaus München-Pasing
- 01.08. – 31.08.1999 Kinderchirurgie: Gemeinschaftspraxis Trammer/Greber Planegg

## **PRAKTISCHES JAHR**

---

- 23.04.01 – 12.08.01 Tertian Chirurgie am Helen-Joseph Hospital der University of  
Witwatersrand Johannesburg/Südafrika:  
Rotation Gastroenterologie, Endokrinologie, Leber- und  
Gallenerkrankungen; Notaufnahme
- 13.08.01 – 02.12.01 Tertian Innere Medizin am Kreiskrankenhaus Traunstein:  
Rotation Endokrinologie/Nephrologie/Bluthochdruck, Ambulanz,  
Hämatologie und Onkologie
- 03.12.01- 24.03.02 Tertian Dermatologie an der Universitätsklinik München  
Frauenlobstrasse:  
Rotation Privatstation, Onkologie, Ambulanz

## **ANSTELLUNGEN**

---

- 07.08.02 – 04.02.03 Arzt im Praktikum (Pre-Registration House Officer) in England:  
Crawley Hospital, Surrey and Sussex Healthcare NHS Trust,  
Kardiologie und Allgemeine Innere Medizin
- 05.02.03 – 05.08.03 Pre-Registration House Officer Royal Devon Exeter Teaching  
Hospital, Gastroenterologie und Allgemeine Innere Medizin
- 06.08.03 – 03.02.04 Pre-Registration House Officer, The Queen Elizabeth Hospital,  
King´s Lynn and Wisbech Hospital NHS Trust, Allgemein Chirurgie  
und Orthopädie