

Aus dem Klinikum München Pasing, Medizinische Klinik I
Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität München

Chefarzt: Prof. Dr. med. Ralph Haberl

**Koronarkalknachweis mit der Mehrzeilen-Computertomographie
im Zusammenhang mit klinischer Koronarrisikokonstellation**

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

vorgelegt von
Claudia Winkler
aus
München

2008

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Ralph Haberl

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Ullrich Mueller-Lisse

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Peter Steinbigler

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 24.07.2008

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Pathophysiologie der koronaren Herzkrankheit	6
1.2	Diagnostische Methoden	8
1.2.1	Bestimmung des Risikos für Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems	8
1.2.2	Risikostratifizierung über einen Score	9
1.2.2.1	Beurteilung der Koronarien mittels CT	11
1.2.3	Diagnostik einer stenosierenden KHK	12
1.2.3.1	Nicht-invasive Verfahren	12
1.2.3.2	Invasive Verfahren	13
1.3	Computertomographie	15
1.3.1	Historischer Überblick	15
1.3.2	Technisches Konzept	16
1.3.2.1	Konventionelle Röntgendiagnostik	16
1.3.2.2	Prinzip der CT-Technik	16
1.3.2.3	Axial- und Spiraltechnik	24
1.3.2.4	EKG-Steuerung	25
1.3.3	Koronarkalkquantifizierung	28
1.3.3.1	Agatston-Score	29
1.3.3.2	Volumen-Score	30
1.3.3.3	Hydroxyapatit- (HA-)Masse	31
2	Zielsetzung	34
3	Methodik	35
3.1	Einschlusskriterien	35
3.2	Kardiovaskuläres Risikoprofil	35
3.3	Klinische Symptomatik	36
3.4	Pathologische Funktionsdiagnostik	38
3.5	Indikation der koronaren CT-Untersuchung	39
3.6	CT-Gerät	39
3.6.1	Topographie	39
3.6.2	Koronarkalkmessung	40
3.7	Datenauswertung	41
3.7.1	Beurteilung der koronaren Kalklast	41
3.8	Datenbank	42
3.9	Statistische Auswertung	43

4	Ergebnisse	44
4.1	Patientendemographie	44
4.1.1	Altersverteilung und Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren	44
4.1.2	Klinische Symptomatik	47
4.1.3	Pathologische Befunde in der nicht-invasiven Diagnostik	49
4.2	Korrelation der einzelnen Quantifizierungssysteme	50
4.3	Koronare Kalkbelastung	51
4.4	Korrelation der koronaren Kalkbelastung mit kardiovaskulären Risikofaktoren	59
4.5	Vorhersage eines zu erwartenden Kalkwertes beim Vorliegen bestimmter Risikofaktoren	64
5	Diskussion	65
5.1	Kalkbelastung in Bezug auf Risikofaktoren und Beschwerden	65
5.2	Koronare Kalkbelastung im Vergleich zu anderen Studien	67
5.3	Vergleich der Methodik	68
5.4	Klinischer Einsatz	69
6	Zusammenfassung	71
	Abkürzungsverzeichnis	73
	Tabellenverzeichnis	75
	Abbildungsverzeichnis	76
	Literaturverzeichnis	78
	Danksagung	87
	Lebenslauf	88
	Erklärung	89

1 Einleitung

Führende Todesursache weltweit ist die koronare Herzerkrankung (KHK) mit 13,7% aller Erkrankungen (134). Ein Viertel der deutschen Bevölkerung stirbt an ihren Folgen (1). Frauen sind bis zur Menopause seltener als Männer von einer KHK betroffen, wobei es mit steigendem Alter zu einer Angleichung der Erkrankungshäufigkeit kommt (57). Es sterben etwa siebenmal mehr Frauen an den Folgen der KHK als an Brustkrebs (1).

Die Bedrohlichkeit der Erkrankung zeigt sich an der Tatsache, dass nur bei zirka jedem zweiten Patienten eine Angina pectoris als Zeichen der koronaren Minderversorgung als Warnsignal für die Erstmanifestation einer KHK auftritt. Bei mehr als der Hälfte der Patienten sind der Myokardinfarkt oder der plötzliche Herztod die ersten Zeichen einer KHK (70;8). Zirka 30% der Herzinfarktpatienten sterben, noch bevor sie in eine Klinik eingeliefert werden können. Vier Wochen nach einem Myokardinfarkt leben noch etwa 50% (37). Die meisten Ereignisse geschehen also unerwartet und etliche enden tödlich oder ziehen schwerwiegende Folgen nach sich (122).

Des Weiteren ist die koronare Herzerkrankung für hohe Folgekosten verantwortlich: wird ein Ereignis überlebt, zieht die weiterführende Behandlung sowie die Sekundärprävention deutliche Kosten nach sich. Da die finanziellen Mittel für medizinische Ausgaben begrenzt sind, wird häufig bevorzugt eher in sekundäre als in primäre Prävention investiert. Tatsächlich sind die Ausgaben für Präventionsprogramme, die sich mit noch nicht vorhandenen Problemen asymptomatischer Individuen befassen, höher als für Programme, die sich auf Patienten mit voll entwickelter KHK konzentrieren (132). Die hohen Kosten der primären Prävention sind hauptsächlich durch drei Faktoren bedingt: die initiale Investition für Reihenuntersuchungen an einer großen, eventuell gefährdeten Population, die Langzeittherapien, die oft erforderlich sind, bevor ein Nutzen offenkundig wird und ein eingeschränktes Präventionsverhalten vor allem asymptomatischer Personen (120). Trotzdem weist die sehr große Anzahl von Ereignissen und die beachtliche finanzielle Last, die der Gesellschaft aufgebürdet wird durch direkte und indirekte durch die KHK verursachten Kosten (105) auf die Dringlichkeit hin, effektive Präventionsstrategien zu entwickeln (50).

1.1 Pathophysiologie der koronaren Herzkrankheit

Bei der koronaren Herzkrankheit wird die stenosierende von der nicht-stenosierenden Form abgegrenzt. Als ihr Hauptproblem ist die Abnahme der koronararteriellen Perfusion durch Arteriosklerose der Herzkranzgefäße anzusehen. Die Arteriosklerose ist die häufigste Systemerkrankung der Arterien, bedingt durch chronisch fortschreitende Degeneration (Atheromatose) mit produktiven Veränderungen der Gefäßwand (Atherosklerose).

Atherosklerose ist ein über Jahre fortschreitender Prozess und beginnt bereits im Jugendalter (117). Es kommt zu Wandverhärtungen und -deformierungen mit Elastizitätsverlust und Verengung der Gefäßlichtung. Zugrunde liegen diesem Prozess chronisch fortschreitende, herdförmige Veränderungen (Plaques) der multipotenten mesenchymalen Zellen der Intima und der inneren Mediaschichten der Arterienwand.

Man unterscheidet nach Stary verschiedene Arten von Plaques (115-119). Ausgehend von einer initialen Endothelschädigung erfolgt eine vermehrte Aufnahme und Einlagerung von LDL-Cholesterin in den subendothelialen Bereich des Gefäßes. Das LDL-Cholesterin wird bei Aufnahme in die Gefäßwand oxidiert und es kommt zur Entstehung freier Radikale. Vermittelt durch Zytokine wird daraufhin eine Entzündungsreaktion mit verstärkter Migration von Monozyten und Umwandlung dieser in Makrophagen induziert. Die Makrophagen phagozytieren das oxidierte LDL, wodurch die so genannten „Schaumzellen“ oder „foam cells“ entstehen. Lagern sich diese Schaumzellen längerstreckig aneinander, werden sie als „fatty streaks“ oder „Plaques vom Typ I“ bezeichnet. Im weiteren Verlauf der Atherosklerose differenzieren sich die Plaques: bei Typ II-Läsionen finden sich neben Schaumzellen zunehmend glatte Muskelzellen, extrazelluläre Lipide bilden den Hauptbestandteil der Plaques vom Typ III (118). Diese Läsionen vom Typ I-III führen zu keiner Gefäßstenosierung und finden sich meist schon bei Personen im Alter von 30 Jahren (57). Beim Typ IV-Plaque konfluieren das extrazelluläre Lipid und liegt in einer Höhle gespeichert. In der Regel um das 40. Lebensjahr herum kann es zu weiteren Umbauvorgängen an den Läsionen kommen (Typ V-Plaques). Wird der Lipidkern durch eine fibröse Kappe abgedeckt, spricht man von einer Va-Läsion. Sind die Typ V-Läsionen größtenteils kalzifiziert, werden sie als Typ Vb- (118) bzw. Typ VII-Läsionen bezeichnet (115;116). Typ Vc- (118) bzw. Typ VIII-Läsionen

(115;116) bestehen hauptsächlich aus fibrösem Gewebe und enthalten wenig oder kein akkumuliertes Lipid oder Kalzium. Enthält die Läsion zusätzlich zur fibrösen Kappe oder stattdessen noch Fissuren, Hämatome oder Thromben, wird sie als Typ VI-Läsion bezeichnet (108;119).

Fibröse, kalzifizierte Plaques und komplexere Plaquestrukturen verursachen häufiger signifikante Obstruktionen (24). Die Folge ist eine verminderte Koronarperfusion mit gestörter myokardialer Funktion, vor allem unter Belastung. Typische Symptome der beginnenden koronaren Minderperfusion sind thorakales Engegefühl oder Dyspnoe bei Belastung oder Kälteexposition mit Besserung in Ruhe. Die Beschwerden können jedoch auch atypisch sein und fehlinterpretiert werden als Interkostalneuralgie oder als durch muskuläre Verspannungen bedingt. In einigen Fällen fehlen Symptome völlig, vor allem bei älteren Patienten (70).

Lipidreiche Plaques hingegen verursachen meist keine signifikante Stenosierung der Koronargefäße. Hier führen oxydativer Stress und Scherkräfte vermutlich zu einer plötzlichen Ruptur (98). Dies initialisiert die Gerinnungskaskade mit nachfolgender lokaler Thrombose, die einen kompletten Verschluss des Gefäßes und somit einen akuten Myokardinfarkt ohne vorausgehende Symptome verursachen kann. Wie bereits erwähnt stellt bei mehr als 50% aller Patienten der Herzinfarkt die Erstmanifestation einer KHK dar (8). Zahlreiche Studien konnten belegen, dass in 31-72% so genannte „nicht-signifikante“ Koronarstenosen einen Herzinfarkt verursachen (6;32;53;135).

1.2 Diagnostische Methoden

Bei entsprechender Risikokonstellation ist gemäß den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie auch bei geringer oder fehlender Symptomatik eine Diagnostik indiziert [siehe Tabelle 1 (34;47;106)]. Je nach Fragestellung stehen unterschiedliche diagnostische Methoden zur Verfügung, je nachdem, welches Ziel angestrebt werden soll: die Bestimmung des individuellen Risikos für Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems oder der Nachweis bzw. Ausschluss einer stenosierenden KHK. Als traditionelle Risikofaktoren gelten u.a. Hypertonie, Nikotinabusus, Hypercholesterinämie, zu den prädisponierenden zählen u.a. körperliche Inaktivität, hohe Triglyzeridwerte, niedriges HDL-Cholesterin oder Stress.

Tabelle 1 Risikostratifizierung und Methoden zur Prävention (47;106)

Niedriges Risiko ($<0,6$ %/Jahr)	- \leq 1 traditioneller RF - \leq 2 prädisponierende RF	→ Kontrolle der RF
Mittleres Risiko ($0,6\%-2\%$ /Jahr)	- 2 RF - 3-4 prädisponierende RF	→ Nicht-invasive Diagnostik: UKG; Belastungs-EKG; Bildgebung (CT, CTA); ABI; Intima-Media-Dicke
Hohes Risiko ($>2\%$ /Jahr)	- $>$ 2 traditionelle RF - $>$ 4 prädisponierende RF - Diabetes mellitus - Klinisch manifeste Atherosklerose	→ Intensive Diagnostik und Therapie

1.2.1 Bestimmung des Risikos für Erkrankungen des Herz- Kreislaufsystems

Neben genauer Anamneseerhebung und körperlicher Untersuchung mit Erfassung von Blutdruck und Gewicht schließen die Leitlinien auch technische Untersuchungen mit Röntgen-Thorax, Laboruntersuchungen und 12-Kanal-EKG ein. Eine weitere nicht-invasive Methode ist das Belastungs-EKG. Sensitivität und Spezifität dieser Untersuchung zur Erkennung einer stenosierenden KHK liegen bei 66% bzw. 81% mit jedoch deutlicher Streubreite von 40%, bzw. 17% bis 100% (31). Die diagnostische Aussagekraft dieser Untersuchung ist in hohem Maße von der Aus-

belastung des Patienten abhängig, welche jedoch gemäß alters- und geschlechts-spezifischen Tabellen nur in 36% aller Fälle erreicht wird, unter Betablockermedi-kation sogar nur in 15% der Fälle (41). Ein unauffälliges Ergebnis der Ergometrie schließt dementsprechend das Vorliegen einer KHK nicht mit völliger Sicherheit aus und eine weitere Diagnostik kann bei begründetem Verdacht indiziert sein (34;43).

Kardiovaskuläre Risikofaktoren beschleunigen nicht nur die Entwicklung einer Läsion, vermutlich wirken sie auch bei der Entstehung der Endothelverletzung mit (57). Als wesentliche Risikofaktoren für die Entwicklung einer KHK wurden die ar-terielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, Nikotinabusus und Diabetes melli-tus definiert. Als weitere prädisponierende Risikofaktoren gelten: fehlende ebenso wie exzessive körperliche Betätigung, Übergewicht, eine familiäre Disposition, so-zioökonomische und psychosoziale Faktoren, höheres Alter sowie das männliche Geschlecht (12;13). Als mögliche Risikofaktoren werden des Weiteren Se-rumtriglyzeride, Lipoprotein (a), Fibrinogen, Homocystein, Gerinnungsfaktor VIIC, CRP oder der Plasminogeninaktivator in hepato 1 (PAI-I) gesehen.

1.2.2 Risikostratifizierung über einen Score

Bezüglich der Bestimmung des individuellen Risikos für Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems steht neben der klassischen Risikofaktorenanalyse weiterhin die Einordnung in eine Risikogruppe anhand eines individuellen Risiko-Scores, wie z.B. dem PROCAM-(14) oder dem Framingham-Score (38) zur Verfügung, des Weiteren gilt die Detektion der koronaren Kalkbelastung mittels CT als möglicher zusätzlicher Prognosefaktor.

Die Identifizierung kardialer Risikofaktoren spielt eine wichtige Rolle zur Erken-nung gefährdeter Personen (49). Aus einem einzelnen Risikofaktor ist aber ledig-lich die Abschätzung des relativen, nicht jedoch eine exaktere Berechnung des individuellen Risikos für Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems möglich. Aus diesem Grund wurden verschiedene so genannte „Scoring-Systeme“ eingeführt, die über eine Integration mehrerer kardialer Risikofaktoren die Zuordnung der Patienten zu einer Risikogruppe erlauben. In Leitlinien wurden anhand dieser Sco-res kardiovaskuläre Grenzwerte definiert, anhand derer die Einleitung einer The-rapie entsprechend des Risikoprofils empfohlen wird (34;132).

Die meisten der entwickelten Score-Systeme, wie z.B. der Framingham-Score (38), beruhen auf Daten der ersten und zweiten Generation der Framingham Heart Study (FHS), bei der beginnend im Jahre 1948 eine aus 5251 Teilnehmern bestehende Kohorte aus Einwohnern der Stadt Framingham im US-Bundesstaat Massachusetts beobachtet wurde (33). Weitere auf diesen Daten beruhende Scoring-Systeme sind z.B. die „Sheffield Tables“ (56;127), die „Joint British Guideline Charts“ (94) oder die „Canadian Tables“ (89). Es werden kardiovaskuläre Risiken für die Zeiträume von 1, 5 oder 10 Jahren prognostiziert und die Variablen Alter, Geschlecht, Diabetes und Nikotinkonsum verwendet. Die Variablen arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie und linksventrikuläre Hypertrophie werden unterschiedlich eingesetzt. Diese Daten scheinen auf europäische Populationen, wenn überhaupt, nur bedingt übertragbar zu sein (20).

Framingham-basierte Score-Systeme überschätzen beispielsweise das kardiovaskuläre Risiko bei mitteleuropäischen Populationen um mindestens 30% (20).

Ein weiterer gebräuchlicher Algorithmus ist der sogenannte „PROCAM (PROspective Cardiovascular Münster)-Risk-Score“ (14), der aus den Daten von 5389 männlichen Teilnehmern im Alter von 35 bis 65 Jahren in einem zehnjährigen Beobachtungszeitraum erhoben wurde. Als zusätzliche kardiovaskuläre Risikofaktoren werden hier eine positive Familienanamnese bezüglich koronarer Ereignisse sowie erhöhte Triglyzeridwerte miteinbezogen. Eine Risikoprognose erfolgt für 10 Jahre.

Der PROCAM-Score wird unter anderem von der „Deutschen Gesellschaft für Kardiologie“ (34) sowie von der „International Taskforce for Prevention of Coronary Heart Disease“ und der „International Atherosclerosis Society“ (11) empfohlen. Er hat den Vorteil, dass die Daten von einer deutschen Population erhoben wurden. An Nachteilen ist unter anderem anzuführen, dass ausschließlich Männer in die Berechnungen miteinbezogen wurden. Für Frauen ist gemäß des PROCAM-Scores ein Viertel des koronaren Risikos anzunehmen (14). Des Weiteren sind die Daten aufgrund von Erhebungsmethoden und Definitionen nicht direkt vergleichbar mit anderen Studien (36).

Speziell für Europa wurde von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie im Jahre 2003 der sogenannte ESC-Score (HEART-Score/SCORE-Risk-Charts) publiziert (28). „SCORE“ ist das Akronym für „Systematic COronary Risk Evaluation“. Bereits 1994 (100) und 1998 (132) wurden Versionen dieses Scores publiziert, die

jeweils auf Framingham-, also in den USA erhobenen Daten, basierten. In der aktuellen Version wurden dagegen verschiedene Risikostudien aus insgesamt zwölf europäischen Ländern mit insgesamt 69 Kohorten und 205178 Teilnehmern zur Prognoseeinschätzung zusammengefasst. Aus Deutschland wurden die Daten der Augsburger MONICA-Studie eingeschlossen (28). An Risikofaktoren wurden Geschlecht, Alter, systolischer Blutdruck, Rauchen und Cholesterinwerte miteinbezogen. Als koronares Ereignis wurde die kardiovaskuläre Mortalität festgesetzt und aus diesem Grund ein hohes Risiko mit $>5\%/10$ Jahre definiert, während im Framingham- und im PROCAM-Score, die als Ereignis koronare Morbidität annehmen, ein hohes Risiko mit $>20\%/10$ Jahre festgelegt ist. Der ESC-Score verfügt über eine akzeptable Diskriminationsfähigkeit, also hohe Fallraten bei Individuen mit hohem prognostiziertem Risiko und niedrige Fallraten bei Individuen mit niedrigem prognostiziertem Risiko (36;66), jedoch scheint auch dieser Score nicht gut auf andere Populationen übertragbar zu sein (4).

Grundsätzlich kann mit einem guten Modell mit hoher statistischer Präzision die Prognose einer Gruppe vorhergesagt werden, die Möglichkeit einer individuellen Prognoseerhebung für eine einzelne Person wird aber nur als begrenzt bewertet (5). Es besteht jedoch eine erhebliche Varianz der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität zwischen den einzelnen Ländern und Regionen, ethnischer (35) und sozialschichtspezifischer Herkunft (114). Des Weiteren könnten Zeittrends und zeitliche Einflüsse auf Risikofaktoren, Morbidität und Mortalität zum Tragen kommen, da die zur Berechnung der Scores herangezogenen Populationen vor zirka 30 Jahren rekrutiert wurden (83). Ein unkritischer Einsatz kann deshalb zu Fehleinschätzungen und inadäquaten Therapieentscheidungen führen (36). Vor Einsatz eines Prognosemodells zur Risikoabschätzung wird deshalb eine Rekalibrierung auf regionale Gegebenheiten und Daten gefordert (83).

1.2.2.1 Beurteilung der Koronarien mittels CT

Seit einigen Jahren besteht die Möglichkeit zur nicht-invasiven Beurteilung der Koronarien durch computertomographische Untersuchungen.

Die ESC-Leitlinien empfehlen die Quantifizierung von Koronarkalk zur Bestimmung des individuellen koronaren Risikos (30). Besonders für Patienten mit einem mittleren koronaren Risiko (Framingham/PROCAM-Risiko 10-20%/10 Jahre) ist

eine koronare Kalkuntersuchung zur weiteren Präventivtherapie empfehlenswert (113). Bei einem hohen Risiko für ein koronares Ereignis [Framingham/PROCAM-Risiko >20%/10 Jahre, ESC-Score >5%/10 Jahre, Vorliegen mehrerer Karotisplaques (62;126), Vorliegen einer pAVK mit ABI von <0,9 (33;61)] ergibt der Koronarkalk keine relevante Zusatzinformation. Es wurde gezeigt, dass auch bei niedrigem oder intermediärem Risiko nach PROCAM oder Framingham das tatsächliche Risiko wesentlich höher sein kann (48).

Beim Fehlen von Koronarkalk ist aber das Vorliegen signifikanter Koronarstenosen äußerst unwahrscheinlich, insbesondere bei Patienten ohne typische Beschwerdesymptomatik (23;52;95;129). Ein negativer Koronarkalknachweis im CT erwies sich in mehreren Untersuchungen als zuverlässiger Parameter zum Ausschluss einer KHK und zur Selektion von Patienten mit guter Langzeitprognose (negativ prädiktiver Wert für das Auftreten koronare Ereignisse 97-100%), (42;79;90). Da auch eine ausgeprägte koronare Atherosklerose nicht zwingend mit signifikanten Stenosen assoziiert ist, bedeutet das Vorliegen selbst großer Mengen von Kalzifizierungen nicht unbedingt, dass relevante Koronarstenosen vorliegen müssen. Daher sollte der Nachweis von Koronarkalk beim asymptomatischen Patienten ohne Ischämienachweis keine Indikation zu invasiver Diagnostik darstellen (23;95).

1.2.3 Diagnostik einer stenosierenden KHK

1.2.3.1 Nicht-invasive Verfahren

Zur Diagnostik einer stenosierenden KHK bietet sich als nicht-invasives Verfahren die CT-Angiographie der Koronarien an, welche zunehmend Einzug in die klinische Routinediagnostik nimmt. In Studien konnte eine Sensitivität von 80-94% sowie eine Spezifität von 95-98% für den Nachweis einer mehr als 50%igen Koronarstenose gezeigt werden (81;84). Dieses Verfahren scheint aufgrund der erzielten hohen negativ prädiktiven Werte vor allem zum Ausschluss einer stenosierenden KHK geeignet zu sein und könnte in Zukunft helfen, die Anzahl der rein diagnostischen Herzkatheteruntersuchungen ohne Intervention zu reduzieren.

Als weiterführende Diagnostik zur Prognose von revaskularisationsbedürftigem Myokard werden in den Leitlinien Stressechokardiographie, Myokardszintigraphie (SPECT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) angeführt (34;113). Es handelt

sich hierbei um zeitlich aufwändige Verfahren, die im Falle von SPECT mit einer deutlichen Strahlenbelastung einhergehen, welche bis zu 17 mSv betragen kann (104). Die Myokardszintigraphie zeigte eine Sensitivität von 87% und eine Spezifität von 64% hinsichtlich der Detektion einer stenosierenden KHK (87). Die Sensitivität und Spezifität liegen bei der Stressechokardiographie bei 85% und 77% (39). Die kardiale MRT-Untersuchung ist ein relativ neues Verfahren und derzeit nur an speziellen Zentren verfügbar. Bisherige Ergebnisse zeigen eine hohe Sensitivität von 88% und eine Spezifität von 90% (93). Eine Integration in die klinische Routinediagnostik ist aber wegen des hohen Zeitaufwands sowie der begrenzten Verfügbarkeit zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht möglich.

1.2.3.2 Invasive Verfahren

Führen die nicht-invasiven Untersuchungen zu keinem eindeutigen Ergebnis bzw. besteht der klare Verdacht auf eine interventionspflichtige koronare Stenose, ist eine invasive Diagnostik indiziert, wofür die röntgen-kontrollierte Koronarangiographie (Herzkatheteruntersuchung) und der Intravaskuläre Ultraschall (IVUS) zur Verfügung stehen (34;92).

Mit der Herzkatheteruntersuchung kann in einem Untersuchungsvorgang eine signifikante Engstelle erkannt und anschließend durch perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA) erweitert werden. In der Mehrzahl der Fälle erfolgt die Implantation eines meist aus Metall gefertigten Stents zur Verhinderung einer erneuten Stenosierung. Intravaskulärer Ultraschall (IVUS) ist ein modernes Verfahren zur Ultraschalluntersuchung im Gefäß selbst, mit dem man Informationen über Wandaufbau bzw. Verkalkungen erhält.

Nicht zu vernachlässigen sind die Komplikationen, die bei den invasiven Verfahren auftreten können. Hierbei kann es sich um schwerwiegende Vorfälle wie lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen, einen Herzinfarkt oder Schlaganfall handeln, ebenso kann es zu Nachblutungen im Leistenbereich und zu arteriellen Dissektionen kommen (58). Die Häufigkeit von schwerwiegenden Komplikationen beträgt im Falle einer Koronarintervention 3% (123), das Mortalitätsrisiko 0,15% (71).

Im Jahr 2004 wurden in Deutschland 715598 Linksherzkatheteruntersuchungen durchgeführt. In nur 35% der Fälle (248760 Untersuchungen) erfolgte anschlie-

ßend eine koronare Intervention (22). Wie Abbildung 1 zu entnehmen, ist in den letzten Jahren bei ansteigender Anzahl an invasiven Untersuchungen der prozentuale Anteil an nachfolgenden Interventionen mit ca. 30% gleich geblieben. Die hohe Zahl der invasiven Untersuchungen ohne nachfolgende Intervention zeugt von der aktuell noch begrenzten diagnostischen Aussagekraft der nicht-invasiven Untersuchungsmethoden (13).

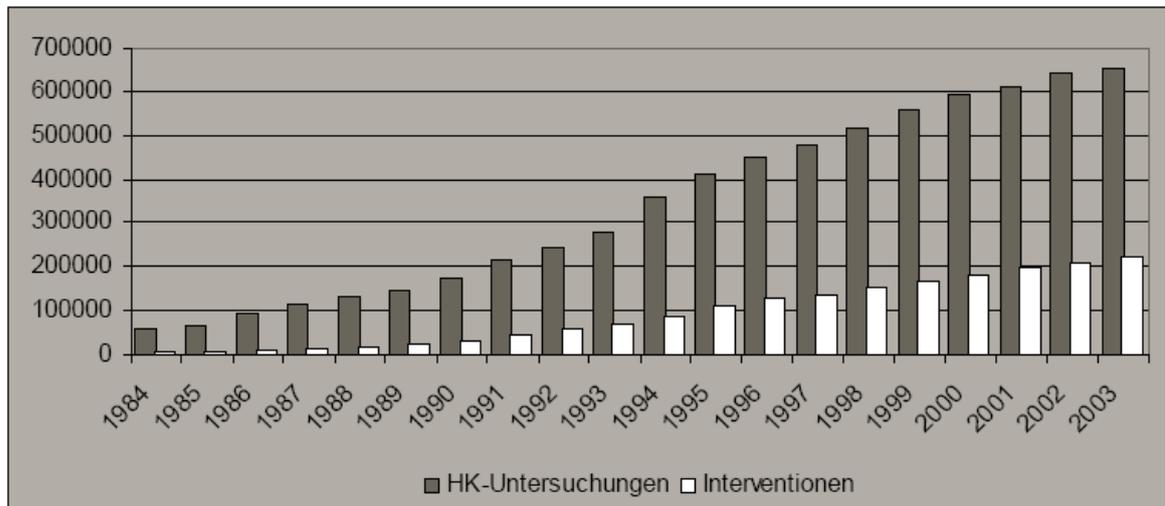


Abbildung 1 Anzahl der diagnostischen Koronarangiographien und Interventionen von 1984-2003 in Deutschland (86)

1.3 Computertomographie

1.3.1 Historischer Überblick

Die Computertomographie (CT) wurde erst mit der Entwicklung der modernen Computertechnik in den sechziger Jahren des 20. Jahrhunderts praktisch möglich. Einige Grundlagen, auf denen die CT aufbaut, gehen aber bis in die erste Hälfte des 20. Jahrhunderts zurück (siehe Tabelle 2).

Der englische Physiker Godfrey N. Hounsfield entwickelte 1967 für experimentelle Zwecke den ersten CT-Scanner bei der britischen Firma EMI Ltd.

Diese Erfindung brachte EMI, die zuvor nur Schallplatten und elektronische Bauelemente hergestellt hatte, für zwei Jahre praktisch eine Monopolstellung im Medizingerätemarkt. Der Begriff EMI-Scanner wurde synonym zu CT-Scanner benutzt. Erst 1974 konnte Siemens als erste traditionelle Röntgenfirma mit einem Schädelscanner nachziehen. In den späten siebziger Jahren boten insgesamt 18 Firmen CT-Geräte an. Die Mehrzahl von ihnen, darunter auch EMI, mussten sich allerdings zwischenzeitlich wieder aus dem Wettbewerb zurückziehen.

Die ersten klinischen CT-Untersuchungen wurden 1972 im Atkinsons Morley's Hospital in London durchgeführt (63). 1979 erhielt Hounsfield für seine Erfindung zusammen mit Allan M. Cormack den Nobelpreis für Medizin.

Tabelle 2 Wesentliche Daten in der Entwicklung der Computertomographie (67)

1895	W.C. Röntgen entdeckt eine neue Art von Strahlen, die später nach ihm als Röntgenstrahlen benannt werden
1917	J.H. Radon entwickelt die mathematischen Grundlagen zur Errechnung von Querschnittsbildern aus Transmissionsmessungen (101)
1963	A.M. Cormack beschreibt ein Verfahren zur Berechnung der Absorptionsverteilung im menschlichen Körper (29)
1972	G.N. Hounsfield und J. Ambrose führen erste klinische Untersuchungen mit Computertomographie durch (63)
1975	Erster Ganzkörpertomograph im klinischen Einsatz
1979	Verleihung des Nobelpreises an G.N. Hounsfield und A.M. Cormack
1989	W.A. Kalender und P.Vock führen erste klinische Untersuchungen mit Spiral-CT durch (68;69)
1998	Einführung von Mehrzeilendetektorsystemen
2000	Weiterentwicklung von CT-Geräten mit 4-, 16-, 40- sowie 64 Zeilen

1.3.2 Technisches Konzept

1.3.2.1 Konventionelle Röntgendiagnostik

Röntgenstrahlen sind ebenso wie Gammastrahlen kurzwellige elektromagnetische Wellen und somit energiereich. Sie sind in der Lage, Materie, wie den menschlichen Körper, zu durchdringen und bestimmte Stoffe zur Lichtemission anzuregen, was als Lumineszenzeffekt bezeichnet wird. Röntgenstrahlung wird erzeugt, wenn schnelle Elektronen auf Materie mit hoher Dichte prallen, d.h. wenn elektrisch geladene Teilchen beschleunigt bzw. wieder abgebremst werden.

Eine Röntgenröhre besteht aus einem Glaszylinder mit einem Vakuum. Hierin sind zwei Elektroden eingeschmolzen: die Kathode (negativ) und die Anode (positiv). Zwischen Kathode und Anode wird eine Spannung von 25 bis 150 kV angelegt. Elektronen lösen sich daraufhin aus der Kathode und prallen auf die Anode, wobei die Röntgenstrahlung entsteht. Den Ort der Strahlenentstehung auf der Anode bezeichnet man als Brennfleck. Weiterhin unterscheidet man den Fokus, der den Mittelpunkt des elektronischen Brennflecks darstellt, und den Zentralstrahl, der vom Fokus ausgehend durch die Mitte des Strahlenaustrittsfensters verläuft.

Die Röntgenstrahlung wird mit Hilfe eines Blendsystems auf ein Nutzstrahlbündel eingebündelt, breitet sich vom Brennfleck ausgehend geradlinig aus und divergiert hierbei. Dieses Phänomen nennt man Zentralprojektion. Beim Durchtritt durch das zu untersuchende Objekt werden die Strahlen geschwächt bzw. absorbiert, wobei der Grad der Absorption von der Dichte des durchstrahlten Gewebes abhängig ist. Die nicht absorbierte Strahlung kann in einem Detektor zur Bilderzeugung genutzt werden. Hierbei kann es sich um Röntgenfilme oder elektrooptische Verstärker zur digitalen Bilderzeugung handeln (92).

1.3.2.2 Prinzip der CT-Technik

Konventionelle Röntgengeräte erzeugen auf dem Röntgenfilm eine Summationsabbildung der nicht absorbierten Röntgenstrahlen. Hier wird also nur das Schwärzungsmuster zur Diagnosefindung genutzt. Eine Differenzierung der verschiedenen Gewebsstrukturen ist aus dem Bild nicht möglich.

Das Prinzip der Computertomographie besteht dagegen darin, die räumliche Verteilung einer physikalischen Eigenschaft des zu untersuchenden Objekts aus unterschiedlichen Richtungen zu messen und daraus überlagerungsfreie Bilder zu

errechnen. Ebenso wie in der konventionellen Röntgendiagnostik wird die Intensität der Röntgenstrahlung hinter dem Messobjekt erfasst.

Weil die Schwächung der Strahlung entlang jedes Strahls vom Fokus der Röntgenröhre zum Empfänger berechnet werden muss, muss hier aber zusätzlich neben der durch das Objekt geschwächten Intensität I auch die Primärintensität I_0 gemessen werden. Die heutigen Computertomographen arbeiten mit rotierenden Aufnahmesystemen. Hierbei bewegen sich Röntgenröhre und Detektoren gemeinsam auf einer Kreisbahn um den Patienten. Senkrecht zur Körperachse durchdringen gebündelte Röntgenstrahlen aus verschiedenen Richtungen eine Körperschicht. Die Schwächung der Strahlen wird auf der gegenüberliegenden Seite durch ein Detektorsystem registriert, das auftreffende ionisierende Strahlung quantitativ misst. Dazu wird die auftreffende Röntgenintensität in ein entsprechendes elektrisches Signal umgeformt, verstärkt und aus der analogen in die digitale Form umgewandelt. Die Verteilung der Absorption wird in einer Ebene registriert. Durch Änderung der Projektion entsteht eine weitere Verteilungskurve der Absorption dieser Ebene.

Den gemessenen Volumenelementen (Voxel) wird vom Computer ein spezieller Intensitätswert zugeordnet, der dann im Computertomogramm einem errechneten Bildpunkt (Pixel) als kleinster Bildeinheit entspricht. Die in den einzelnen Projektionen registrierten Schwächungswerte werden in ihrer örtlichen Verteilung rekonstruiert und auf einem Monitor in unterschiedlichen Graustufen angezeigt.

So entsteht eine aus Rastern zusammengesetzte Verteilung von Graustufen, mit der es möglich ist, unterschiedliche Gewebe darzustellen.

Als Messgröße dient die sogenannte CT-Zahl. Sie setzt den effektiven linearen Schwächungskoeffizienten μ des untersuchten Volumenelements relativ zu dem von Wasser. CT-Zahlen bzw. CT-Werte werden in Hounsfield-Einheiten (HE oder HU) angegeben.

Die gemessene Schwächung der Röntgenstrahlen wird zahlenmäßig auf der sogenannten Hounsfield-Skala mit einem Werte-Bereich von -1024 bis +3071 angegeben. Der Hounsfield-Wert entspricht also dem Schwächungswert und damit annähernd der Dichte des Messobjekts.

Die Hounsfield-Einheiten wurden so festgelegt, dass der Dichtewert von 0 HU Wasser und der Dichtewert von -1000 HU Luft entspricht. Für ein beliebiges Gewebe mit Schwächungskoeffizient μ_G gilt:

$$\text{CT-Zahl} = \frac{(\mu_G - \mu_{\text{Wasser}})}{\mu_{\text{Wasser}}} \times 1000 \text{ HU}$$

Hounsfield-Skala

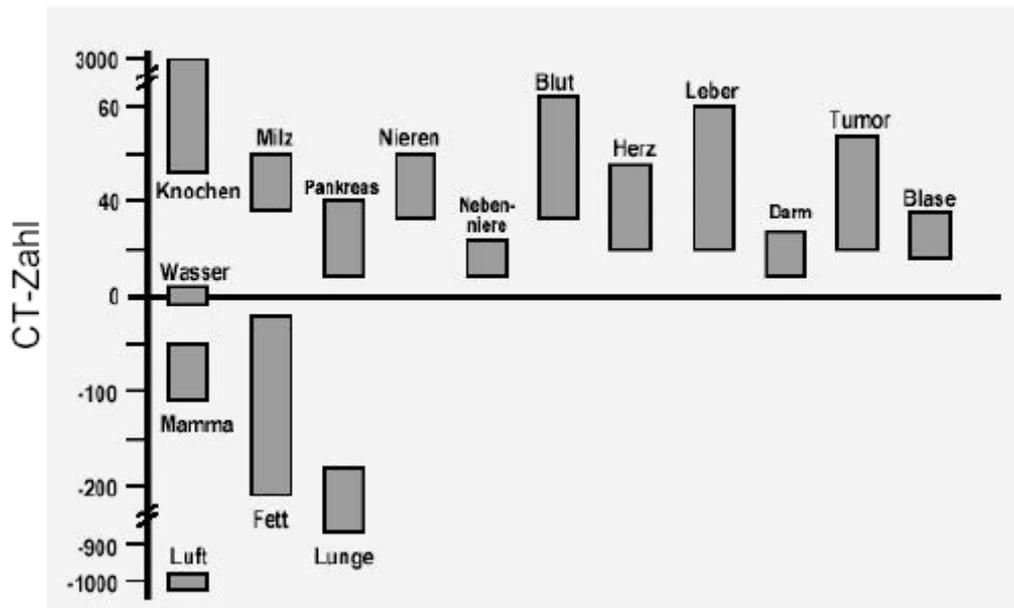


Abbildung 2 Darstellung der unterschiedlichen Organe anhand ihrer CT-Zahlen auf der Hounsfield-Skala (64)

Man unterscheidet aus historischer Sicht in der Computertomographie vier Gerätegenerationen (siehe Abbildung 3). Die Geräte der ersten Generation, die erstmals 1969 von Hounsfield für experimentelle Zwecke genutzt wurden (63), sowie die Geräte der zweiten Generation, arbeiteten nach dem Translations-Rotations-Prinzip. Hierbei tasteten Strahlenquelle und Detektor das zu untersuchende Objekt in einer linearen Translationsbewegung unter Durchleuchtung mittels eines Nadelstrahls (pencil beam) ab. Anschließend erfolgte die Rotation der Einheit um ein Grad und eine erneute Translation. Durch mehrere Translationen entstand so eine Schichtaufnahme.

1972 setzte Hounsfield einen Teil-Fächerstrahl (partial fan beam) mit einem Öffnungswinkel von 10° ein. Die Strahlung traf jetzt nicht mehr auf einen einzelnen Detektor, sondern auf eine Detektoreinheit (Array) mit mehr als 30 Detektorelementen, wodurch ein größeres Volumen durchleuchtet wurde. Betrug die Gesamt-

dauer einer Untersuchung mit einem Scanner der 1. Generation noch neun Tage, so lag die Untersuchungsdauer mit einem CT-Gerät der 2. Generation bereits bei nur noch 35 Minuten.

Dies ermöglichte erstmals den klinischen Einsatz (63). Zur weiteren Reduktion von Atem- sowie Bewegungsartefakten wurde 1976 das sogenannte Fächerstrahlverfahren (full fan beam) mit einem Öffnungswinkel von 40 bis 60° entwickelt. Bei diesem Verfahren wird ein größerer Detektorbogen ausgeleuchtet und so eine komplette Projektion simultan erfasst. Die Translation entfällt, das System führt nur eine Rotationsbewegung aus.

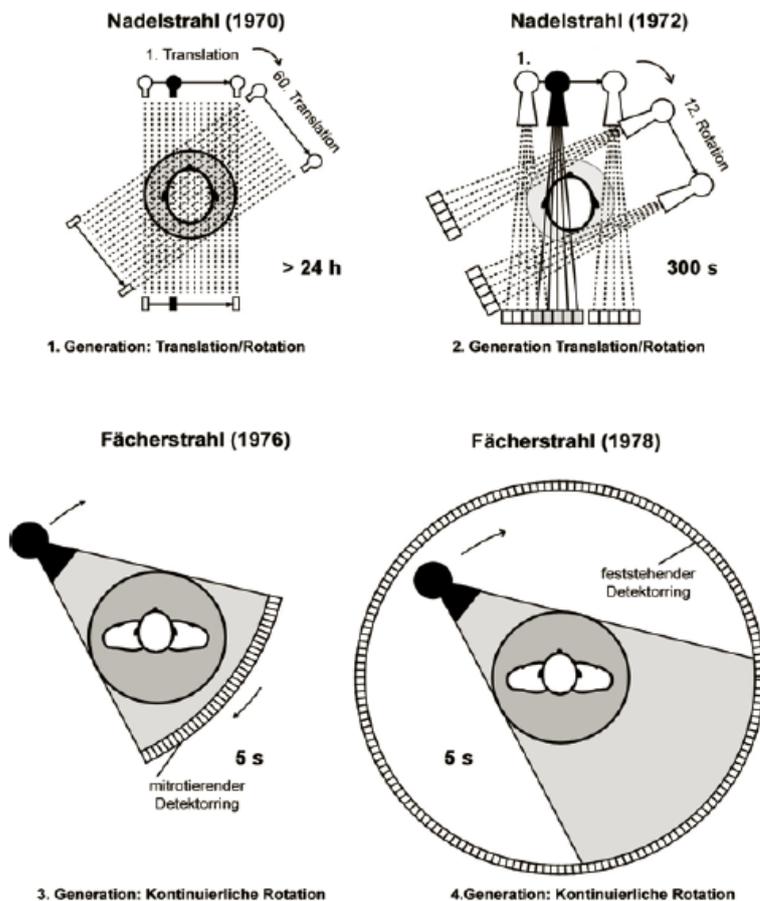


Abbildung 3 Vergleich der verschiedenen Generationen von CT-Geräten: Scanner mit Nadel- (1), Teilfächer- (2) und Vollfächerstrahl (3 und 4)

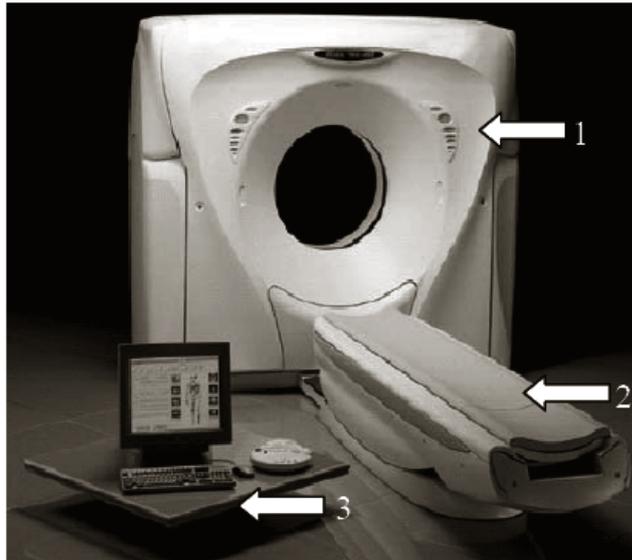


Abbildung 4 Moderner CT-Scanner mit Gantry (1), Patiententisch (2), Steuerkonsole (3)

Durch dieses Verfahren verkürzte sich die Untersuchungszeit einer Schicht auf fünf Sekunden. Bei diesen Geräten der dritten Generation rotierten sowohl die Röhre als auch der Detektor um den Patienten. Wenig später folgten Geräte, die einen ringförmigen, feststehenden Detektor benutzten, der den Patienten vollständig umschloss, so dass nur die Röhre bewegt werden musste. Ein Beispiel für Geräte der vierten Generation sind die Electronic Beam Computed Tomography Geräte, die ausschließlich auf den kardialen Einsatz beschränkt sind. Die Technik der Scanner der dritten Generation mit rotierender Strahlenquelle und Detektoreinheit hat sich jedoch durchgesetzt und wird in den heute üblichen CT-Geräten (siehe Abbildung 4) eingesetzt.

Als Gantry bezeichnet man die Abtasteinheit, die aus Röntgenröhre, Detektoreinheit und Messerfassung besteht. Diese technischen Neuerungen ermöglichen derzeit die Untersuchung eines ganzen Organs oder von Körperhöhlen, wie z. B. des Thorax, in einer Atemanhaltephase von ca. 30 Sekunden. Der untersuchbare Bereich hängt wesentlich von der Rotationsgeschwindigkeit der Röhre und der Schichtdicke ab. Bei einer Röhrenrotation von einer Umdrehung pro Sekunde ist die Darstellung des Abdomens mit einer Schichtdicke von drei Millimeter gut möglich. Die Darstellung von Gefäßen erfordert allerdings kleinere Schichtdicken von beispielsweise einem Millimeter. Derzeit existieren zwei Detektorsysteme zur Auswahl der Schichtdicken. Das eine System besteht aus mehreren gleich großen

Detektorelementen (Fixed Array Detector) (40). Unterschiedliche große Detektorelemente zeichnen den Adaptive Array Detector aus (16), siehe Abbildung 5.

Bei beiden Anordnungen können die Schichtdicken durch Kombination mehrerer Elemente verändert werden. Die unterschiedlichen Anordnungen der Detektorelemente für einen Vier-Zeilen-Scanner mit einer Kollimation von 4x5mm sind in den oberen beiden Abbildungen dargestellt. Die kleinste Schichtdicke wird im Falle eines Vier-Zeilengerätes mit Adaptive Array Detector durch Kombination der inneren vier Detektoren erreicht, siehe Abbildung 5b.

Hier sind nur die innersten Detektorzeilen sehr fein geteilt, nach außen hin steigt ihre Breite in z-Richtung. Ein wichtiger Vorteil dieses Aufbaus besteht darin, dass die äußeren fünf Millimeter Schichten, die keine Septen enthalten, keine Verluste an geometrischer Effizienz aufweisen.

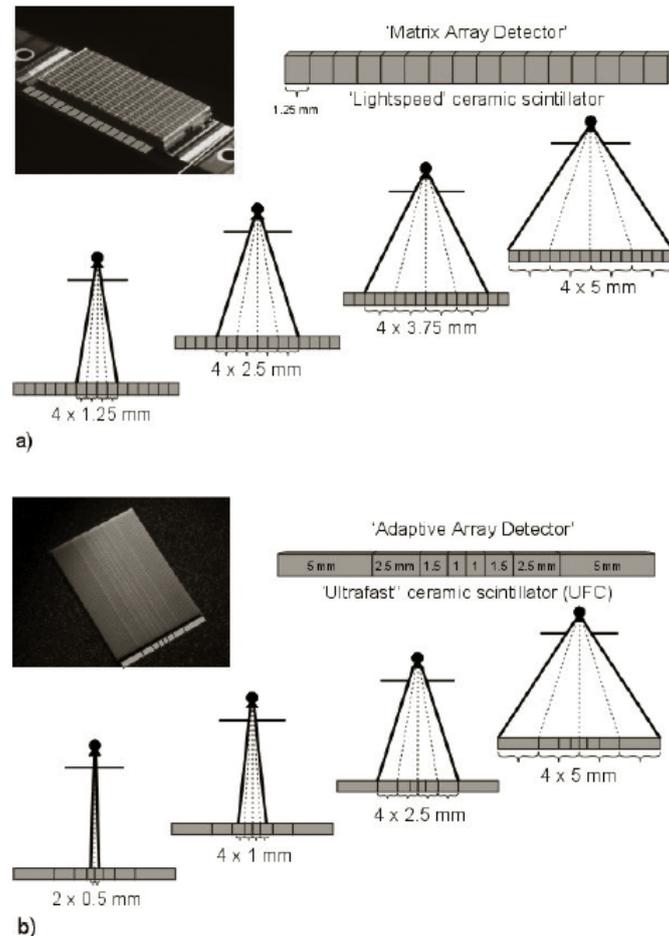


Abbildung 5 Mehrzeilen-Detektorsysteme:
Unterschiedliche Anordnungen der Detektorelemente in einem Vier-Zeilenscanner mit der Kollimation von 5mm.
 a) **Matrix Array Detector mit gleichförmig strukturiertem Detektorarray (Bsp.: GE LightSpeed)**
 b) **Adaptive Array Detector mit anisotrop aufgebautes Detektorarray (Bsp.: Siemens Somatom Volume Zoom)**

Eine Untersuchung des Herzens war aufgrund der Bewegung des Organs, der Atemtätigkeit sowie der kleinen Abmessungen der Koronarien lange Zeit nicht möglich, da eine ausreichende zeitliche und örtliche Auflösung nicht zu erreichen war. Zwar wurde bereits 1981 der Einsatz von CT-Geräten für die kardiale Diagnostik beschrieben, allerdings lediglich zur Bestimmung der Geometrie des Herzens (78). Erst 1990 konnte zum ersten Mal die CT-Technik in der kardialen Gefäßdiagnostik eingesetzt werden. Mittels eines Zwei-Zeilengerätes wurde erstmals die koronare Kalklast bestimmt (21).

Weitere Bemühungen konzentrierten sich auf ein spezielles CT-Gerät, das Electron-Beam-CT (EBCT). Dieses Gerät, dessen Anwendung rein auf die kardiale

Bildgebung beschränkt ist, weist eine ausreichende zeitliche und räumliche Auflösung zur Darstellung der Koronararterien auf. EBCT-, auch als Cine-CT- oder Ultrafast-CT- (UFCT) bezeichnete Geräte wurden bereits zu Beginn der achtziger Jahre als Cardiovascular-CT (CVCT) Scanner propagiert (18) und boten durch die extrem kurze Scanzeiten von 50 bis 100 ms gute Bedingungen für die kardiale Diagnostik. 1994 wurde die Bestimmung der koronaren Kalklast mittels EBCT eingeführt (78;88). Hohe Kosten und Beschränkungen in der Bildqualität limitierten jedoch den breiten Einsatz und die konsequente Weiterentwicklung dieser Geräte. Die Einführung von Multi-Slice-CT-Geräten (MSCT) mit vier Zeilen im Jahre 1999 ermöglichte die ausreichende zeitliche und örtliche Auflösung zur Beurteilung der Koronarien (15;17;21;44;74;77;96;97;111;133).

Diese Geräte sind wesentlich breiter verfügbar als EBCT-Geräte und weisen in der Regel ein höheres Signal-zu-Rausch-Verhältnis auf, haben also Vorteile in der Bildqualität. Technische Mindestvoraussetzung für die kardiale Diagnostik ist die Verwendung von MSCT-Geräten mit einer Umlaufzeit von höchstens 500 ms sowie eine EKG-Triggerung (112). In den folgenden Jahren vollzog sich eine rasante Entwicklung. 2001 wurden 16-Zeilengeräte eingeführt und seit dem Jahr 2004 stehen Geräte mit 64 Zeilen zur Verfügung.

1.3.2.3 Axial- und Spiraltechnik

Die Untersuchung von Körperabschnitten war bis in die achtziger Jahre nur in axialer Technik möglich, d.h. nach einer Rotation wurde der Patiententisch zur Gantry in z-Achse verschoben und zwar um die Breite des Detektors multipliziert mit der Anzahl der Detektoren (Kollimation). Ursprünglich wurde der Röntgenröhre die elektrische Energie über Kabel zugeführt, was eine schnelle und kontinuierliche Rotation verhinderte. Daher wurden im Weiteren Geräte entwickelt, bei der die Energie statt über Kabel über Schleifringe übertragen wird, was eine kontinuierliche Rotation ermöglicht. So konnte eine weitere Verringerung der Untersuchungszeit erreicht werden. Kalender führte 1990 die Bildakquisition in Spiraltechnik ein (68).

Die eigentliche Bildrekonstruktion erfolgt bei Spiral-CT im Prinzip genauso wie in der konventionellen CT. Es werden dieselben Algorithmen, Faltungskerne sowie dieselbe Hardware verwendet. Allerdings muss noch ein Verarbeitungsschritt, die so genannte z-Interpolation, vorgeschaltet werden. Hierbei werden in einem Rechenschritt aus den Aufnahmedaten des Spiral-Computertomogramms Daten erzeugt, die eine einzelne planare Schicht repräsentieren und die durch die Aufnahmetechnik entstehenden Artefakte herausgerechnet.

Der entscheidende Unterschied und wesentliche Vorteil zur konventionellen CT besteht darin, dass die Bildpositionen und Rekonstruktionsinkremente (RI), also der frei wählbare Abstand der Bildmitten zwischen den einzelnen Bildern, frei und auch im Nachhinein gewählt werden können. Die Überlappung der Schichten ermöglicht eine wesentliche Verbesserung der räumlichen Auflösung. Die direkte Kopplung von Scanposition und Bildposition wie in der konventionellen CT, ist bei Spiral-CT nicht mehr gegeben. Bei der Bildgebung am Herzen müssen die Aufnahmen entweder in ausreichend kurzer Zeit erfolgen, wie z.B. mit 100 ms bei EBCT oder unter simultaner EKG-Aufzeichnung des EKG entweder mit prospektiver EKG-Triggerung oder mittels Bildrekonstruktion retrospektiv berechnet werden.

1.3.2.4 EKG-Steuerung

Während eines Herzschlages weisen einige Abschnitte des Herzens eine deutliche Bewegung mit zum Teil beträchtlicher Geschwindigkeit auf, wie in Abbildung 6 verdeutlicht.

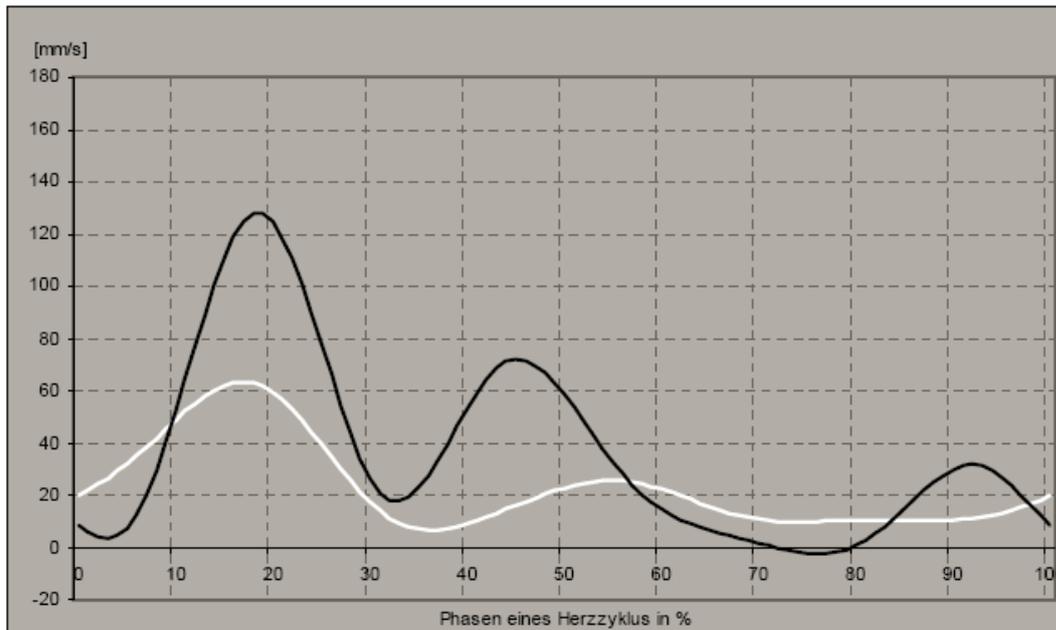


Abbildung 6 Bewegung der RCA während eines Herzschlages im Bereich des Ostiums (schwarz) und im Abgang des rechten Marginalastes (weiß)

Aufgrund der ständigen Bewegung des Herzens während einer Aufnahme liefert die Standardbildrekonstruktion oft artefaktreiche und diagnostisch unbrauchbare Bilder. Es resultiert in der Regel ein Mischbild über alle Herzphasen, das artefaktbehaftet ist. Deshalb wurden Algorithmen entwickelt, die aus kurzen Spiralsegmenten oder mit EKG-korrelierter z-Interpolation Bilder erzeugen, die das Herz in nur einer Bewegungsphase erfassen und damit einen geringen Bewegungseinfluss aufweisen. Dazu wird während der Messung der CT-Daten das EKG-Signal des Patienten synchron zum Scan aufgezeichnet und damit die Herzbewegung mit den gemessenen CT-Daten korreliert. Relativ zum EKG werden Datenbereiche definiert, die zur Rekonstruktion verwendet werden dürfen. Die Wahl dieser Bereiche erfolgt i.d.R. relativ zu den R-Zacken des EKG-Signals. Das vorrangige Ziel

zum Erreichen höchstmöglicher Bildqualität ist es, Bereiche schwacher Herzbe-
wegung, also primär die diastolische Phase, zur Darstellung heranzuziehen.

Ein Herzzyklus, definiert als Zeitspanne zwischen zwei R-Zacken im EKG, wird als
Phase bezeichnet. Diese kann in weitere Abschnitte unterteilt werden, häufig er-
folgt die Einteilung in %-Bereiche, wie in Abbildung 7 dargestellt.

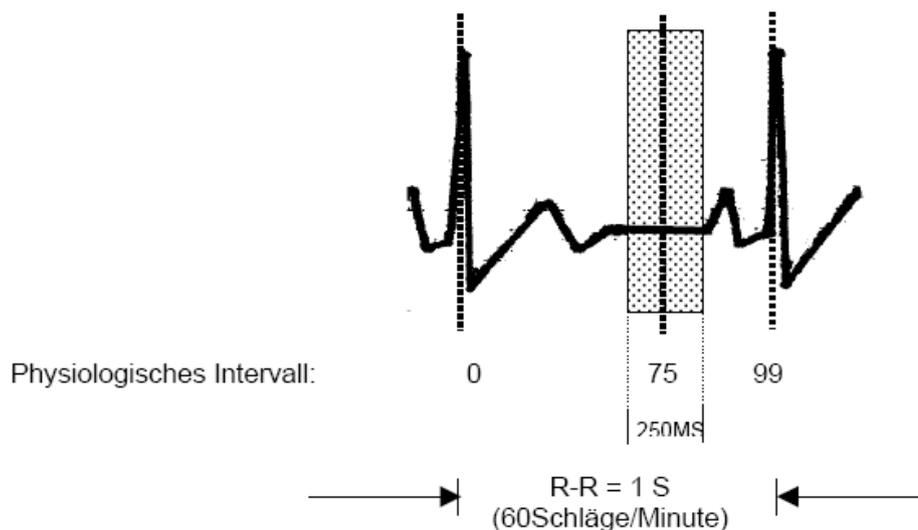


Abbildung 7 Physiologischer Herzzyklus mit Darstellung des Abbildungsintervalls (=Phase) zu 75%. 250ms ergeben sich entsprechend der halben Rotationszeit der Röhre

Zur diagnostischen Beurteilung der Koronarien muss die Bildbetrachtung zu iden-
tischen Bewegungsabschnitten des Herzens erfolgen, d.h. jede Schicht des Her-
zens muss in der identischen Phase abgebildet werden. Während der Bildakquisi-
tion erfolgt parallel die kontinuierliche Aufzeichnung des EKG-Signals, um eine
zeitliche Zuordnung der einzelnen Bilddaten zu ermöglichen. Eine Datengewin-
nung kann auf zwei prinzipiell unterschiedliche Arten erfolgen. Ist nur die Akquisi-
tion während eines bestimmten Zeitpunktes (Phase) des Herzzyklus gewünscht,
kann dies prospektiv erfolgen. In diesem Fall wird vor der Untersuchung das ge-
wünschte Zeitintervall eingegeben, z.B. 85% eines Herzzyklus. In Abhängigkeit
vom EKG-Signal wird die Strahlenquelle ein- und ausgeschaltet, eine Datenakqui-
sition erfolgt nur während dieser Zeitspanne, während der übrigen Phasen werden
weder Daten gewonnen, noch entsteht Strahlung. Die Aufnahmen erfolgen in axia-
ler Technik, um das Objekt komplett abzubilden. Es handelt sich hierbei um ein

prospektives Triggering, dieses Verfahren eignet sich vor allem für die Koronarkalkmessung.

Bei der kontrastmittelverstärkten Angiographie mittels Spiral-CT werden in einem kontinuierlichen Aufnahmevorgang die Bilddaten erhoben. Anschließend erfolgt retrospektiv anhand der unterschiedlichen EKG-Phasen die Bildrekonstruktion und die Daten können in der gewünschten Phase dargestellt werden.

1.3.3 Koronarkalkquantifizierung

Die koronare Kalkbelastung kann mittels verschiedener Methoden quantifiziert werden. Zum einen mittels des häufig verwendeten so genannten „Agatston-Scores“ (2). Die Fläche jeder Kalzifikation $\geq 0.5 \text{ mm}^2$ wird hier in Abhängigkeit der maximalen HU der Kalzifikation mit einem Faktor von 1 bis 4 multipliziert (siehe Abbildung 8).

Des Weiteren kann der Volumen-Score für die Berechnung der koronaren Kalkbelastung herangezogen werden. Durch Interpolation kann der Einfluss von Partial-Volumeneffekten, also der Informationsverlust durch die Mittlung verschiedener Röntgendichtewerte innerhalb eines Voxels, vermindert werden. Die Information zweier benachbarter Pixel wird somit zur Berechnung der Plaque verwendet. Hierzu wird die Fläche der Plaque mit einem Interpolationsfaktor W_i multipliziert (25). Zusätzlich geht in den Volumen-Score die Schichtdicke (Inc) ein, wie Abbildung 8 zu entnehmen. Eine weitere gebräuchliche Quantifizierungsmethode ist die koronare Kalkmasse in mg (siehe 1.3.3.3).

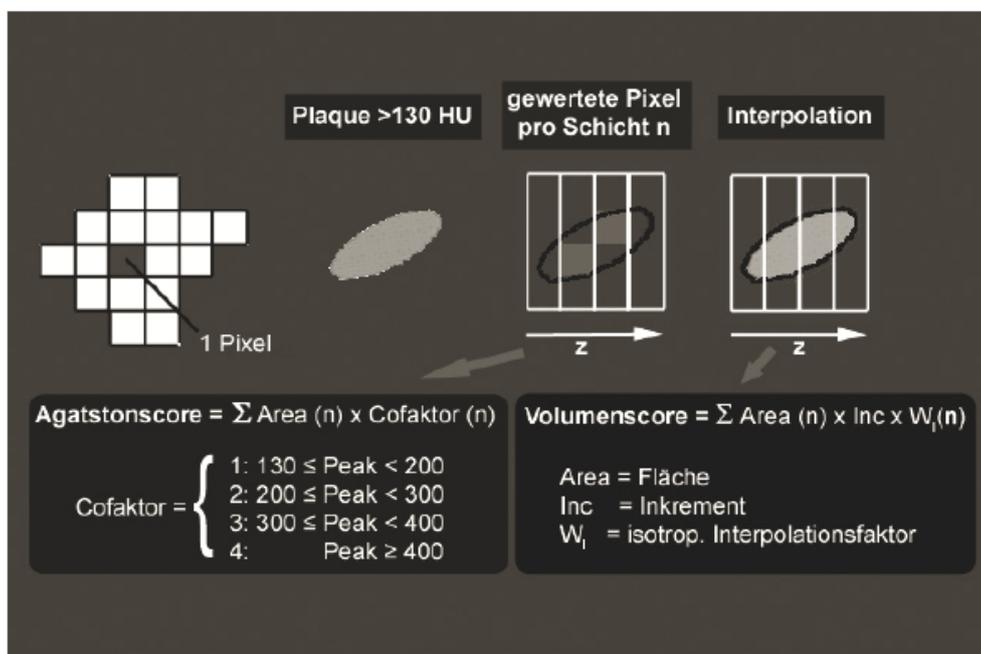


Abbildung 8 Vergleich Agatston- und Volumen-Score

1.3.3.1 Agatston-Score

Der Agatston-Score in seiner ursprünglichen Form wird durch 20 kontinuierliche EBT-Schichten des Herzens mit jeweils 3 mm Schichtdicke bei lückenloser Darstellung sowie 100 ms Datenerhebungszeit pro Schicht während des Atemanhaltens determiniert (2). In jedem dieser 20 Bilder werden Kalzifizierungen ab einer Schwelle von 130 HU als solche definiert. Um eine möglichst rauschfreie Beurteilung zu erzielen, werden Strukturen mit einer Fläche $< 1\text{mm}^2$ ausgeschlossen. Um die Läsion j der Koronararterie i wird eine Region Of Interest (ROI) in jedem der 20 Bilder platziert und die Fläche A_{ij} in mm^2 sowie die maximalen CT-Zahlen $CT\#_{ij}^{\max}$ in HU dieser ROI werden bestimmt. Der Score S_{ij} der Läsion j in der Koronararterie i wird berechnet durch Multiplikation der Fläche der Läsion A_{ij} mit einem Wichtungsfaktor w_{ij} , der abhängig ist von der maximalen CT-Zahl in den Läsionen eines jedes Bildes:

$$S_{ij} = A_{ij} \times w_{ij} \quad \text{Formel 1}$$

mit

$$w_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{wenn } 130 \text{ HU} \leq CT\#_{ij}^{\max} < 200 \text{ HU} \\ 2 & \text{wenn } 200 \text{ HU} \leq CT\#_{ij}^{\max} < 300 \text{ HU} \\ 3 & \text{wenn } 300 \text{ HU} \leq CT\#_{ij}^{\max} < 400 \text{ HU} \\ 4 & \text{wenn } 400 \text{ HU} \leq CT\#_{ij}^{\max} \end{cases} \quad \text{Formel 2}$$

Der Gesamt-Score („Total Calcium Score“, S_{tot} oder TCS) berechnet sich durch Summation der Scores der vorliegenden Läsionen in allen Arterien in allen Bildern:

$$S_{tot} = \sum_{ij} S_{ij} = \sum_{ij} w_{ij} \times A_{ij} \quad \text{Formel 3}$$

Der Agatston-Score wurde für ein spezielles Protokoll und spezielle Modalitäten kreiert. Daher ist dieser Score nicht invariant, d.h. er bleibt bei veränderten Bedingungen wie den Bilderhebungsparametern Schichtdicke, Schichtabstand, den absoluten CT-Zahlen sowie den Kernpunkten der Rekonstruktion nicht unverändert. Die mit neueren Scannern und Scanprotokollen erhobenen Bilder haben beispielsweise nicht unbedingt eine Schichtdicke von $S_0=3\text{mm}$ und einen Bildabstand

von $RI_0=3\text{mm}$ wie in dem von Agatston ursprünglich verwendeten Protokoll. Bei Verwendung von willkürlichen Bildabständen mit z.B. Rekonstruktionszunahme RI oder Tisch-Vorschüben geringer als die Schichtdicke, wie z.B. $RI < S$ und Berechnung des Scores in jedem Bild wie zuvor, werden RI_0/RI mehr Schichten pro Volumen beurteilt. Dann muss der Agatston-Score mit dem Faktor RI/RI_0 multipliziert werden, damit er in Bezug auf diese Parameter invariant bleibt und um einen Vergleich der erhobenen Scores mit durch EBT erhobene Scores zu ermöglichen. Bei einer Schichtdicke von 2,5 mm, wie bei dem in der vorliegenden Studie verwendeten CT-Gerät, muss der erhobene Agatston-Score mit $2,5 \div 3 = 0,8\bar{3}$ multipliziert werden, um einen vergleichbaren Agatston-Score zu erhalten. Ein weiterer Kritikpunkt am Agatston-Score ist, dass minimale Abweichungen der CT-Zahlen wie z.B. 301 statt 299 HU durch den Wichtungsfaktor den Kalk-Score deutlich verändern.

1.3.3.2 Volumen-Score

Die Berechnung des Volumen-Scores erfolgt durch Multiplikation der Anzahl der Voxel N_{Voxel} des zur Kalzifikation gehörenden Volumendatensatzes mit dem Volumen eines Voxels V_{Voxel} .

$$V = V_{\text{Voxel}} \times N_{\text{Voxel}}$$

Formel 4

V repräsentiert dabei nicht notwendigerweise das tatsächliche Volumen der Kalzifikation, da es stark von dem verwendeten Schwellenwert abhängt. Dies ist als ein Nachteil des Volumen-Scores anzusehen, da dieser wie auch der Agatston-Score nicht mit einer realen physikalischen Messgröße korrespondiert. Die beobachtete Größe einer segmentierten homogenen Struktur ist stark abhängig von dem verwendeten Schwellenwert verglichen mit dem maximalen CT-Wert der Struktur (125).

Im Allgemeinen nähert sich V dem realen Volumen der Kalzifikation an, wenn die Schwelle auf $CT\#_{\text{max}}/2$ gesetzt wird. Ab der fixen Stelle von 130 HU überschätzt V das Volumen sehr dichter und unterschätzt das Volumen von weniger dichten Kalzifikationen. Lediglich das Volumen der Kalzifikationen mit mittleren CT-Zahlen von zirka 260 HU entspricht annäherungsweise dem tatsächlichen Volumen.

Aus diesem Grund wird dieser Score „Volumen-Score“ und nicht einfach „Volumen der Kalzifikation“ genannt. Zudem kann diese Quantifizierungsmethode bei der Verwendung von im Vergleich zur Größe der Kalzifikation großen Schichtdicken zu beträchtlichen Abweichungen von den tatsächlichen Werten führen. Der Grund hierfür liegt darin, dass Objekte, die viel kleiner als ein Voxel sind, aber eine hohe Dichte haben, trotzdem in den Score mit einem vollständigen Voxel Volumen einfließen (linearer Partialvolumeneffekt).

1.3.3.3 Hydroxyapatit- (HA-)Masse

Eine weitere Quantifizierungsmethode ist die Angabe der Kalkmasse in mg. Die Dichte einer homogenen Kalzifikation ist definiert als $\rho_{HA} = m/V$. Das bedeutet, dass die Masse definiert ist als $m = \rho_{HA} \times V$ bzw. generell für Kalzifizierungen mit heterogener Dichte:

$$m = \int_V \rho_{HA} dV . \quad \text{Formel 5}$$

Ist die Dichte der Kalkmasse direkt proportional zu den CT-Zahlen

$$\rho_{HA} = c_{HA} \times CT\# \quad \text{Formel 6}$$

mit c_{HA} als Kalibrierungskonstante und man den Fall von diskreten Voxeln berücksichtigt, erhält man

$$m = c_{HA} \times \sum_{i=1}^{N_{Voxel}} CT\#_i \times V_{Voxel} = c_{HA} \times \frac{\sum_{i=1}^{N_{Voxel}} CT\#_i}{N_{Voxel}} \times V \quad \text{Formel 7}$$

Da $\frac{\sum_{i=1}^{N_{Voxel}} CT\#_i}{N_{Voxel}} = \overline{CT\#}$ ergibt, erhält man **Formel 8**

$$m = c_{HA} \times \overline{CT\#} \times V .$$
Formel 9

So ist z.B. die mittlere CT-Zahl $\overline{CT\#}$ jeder Kalzifikation multipliziert mit dem Volumen-Score V direkt proportional zu der Kalkmasse m .

Um absolute Werte für die Kalkmasse zu erhalten, muss eine Kalibrierungsmessung einer suffizient großen Kalzifikation mit bekannter HA-Dichte ρ_{HA} durchgeführt werden und ein Kalibrierungsfaktor c_{HA} festgelegt werden. Der Kalibrierungsfaktor c_{HA} wird berechnet durch:

$$c_{HA} = \frac{\rho_{HA}}{CT\#} .$$
Formel 10

Formel 10 geht davon aus, dass die CT-Zahl von Wasser $\overline{CT\#}_{Wasser}$ definitionsgemäß 0 ist. Sollte ein exakter CT-Wert für Wasser aus der gleichen Kalibrierungsmessung bekannt sein und dieser nicht gleich 0 sein, kann dies in die Berechnung miteinbezogen werden, indem man den CT-Wert für Wasser von der CT-Zahl der Kalzifikation subtrahiert:

$$c_{HA} = \frac{\rho_{HA}}{CT\# - \overline{CT\#}_{Wasser}}$$
Formel 11

Die CT-Zahl von Wasser muss immer bestimmt werden und in die Berechnung miteinbezogen werden. Da die CT-Werte aller Materialien außer Wasser immer von dem verwendeten Röntgenspektrum abhängen, muss der Kalibrierungsfaktor c_{HA} für alle Scanner und Scanprotokolle festgelegt werden. Zur Quantifizierung der Kalkmasse ist die Festlegung einer Schwelle entscheidend. Je niedriger diese Schwelle gewählt werden kann, desto exakter kann die Kalkmasse bestimmt werden. Trotzdem muss die Kalzifikation sicher von ihrer Umgebung anhand der gewählten Schwelle unterscheidbar sein. Daher wird, falls keine anderen Störfakto-

ren miteinbezogen werden, die tatsächliche Kalkmasse immer zu einem gewissen Prozentsatz unterschätzt. Abgesehen von Effekten, die daher rühren, dass Kalzifizierungen nicht kalzifizierte Komponenten enthalten können, werden bei der Bestimmung der Kalkmasse trotzdem automatisch lineare Partialvolumeneffekte korrigiert, da Objekte, die kleiner als die Schichtdicke sind, mit dementsprechend niedrigeren CT-Zahlen dargestellt werden. Die beste und einfachste Quantifizierungsmethode könnte die Kalkmasse als Messgröße für die Menge von Verkalkung sein, da sie mit einer tatsächlichen physikalischen Messgröße korrespondiert, automatisch Partialvolumeneffekte korrigiert und bei Benutzung einer passenden Kalibrierung unabhängig von den meisten Scanparametern ist.

2 Zielsetzung

Die vorliegende Studie hat es sich zum Ziel gesetzt, das Vorliegen und Ausmaß der koronaren Verkalkung in Zusammenhang mit dem Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren an einer vorgegebenen Patientenpopulation zu untersuchen.

Es wurde weiterhin untersucht, inwieweit pathologische Untersuchungsbefunde in der nicht-invasiven kardialen Funktionsdiagnostik mit dem Ausmaß koronarer Verkalkung korrelieren.

Wir prüften, ob und wie sehr die unterschiedlichen Methoden zur Quantifizierung der koronaren Kalkmenge (Agatston- und Volumen-Score sowie Kalkmasse) aufgrund ihrer unterschiedlichen Berechnungsmethoden miteinander korrelieren.

Schließlich wurde anhand der erhobenen Daten eine Gleichung konstruiert, anhand derer beim Vorliegen bestimmter Risikofaktoren die möglicherweise zu erwartende koronare Kalkbelastung ermittelt werden kann.

3 Methodik

3.1 Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten, bei denen im Jahr 2002 ambulant oder im Rahmen des stationären Aufenthaltes eine Untersuchung auf Koronarkalk mit einem 4-Zeilen-CT im Klinikum München Pasing durchgeführt wurde. Das Kollektiv bestand zum einen aus asymptomatischen Personen, die zum Zwecke eines Scorings bzw. im Rahmen einer Nachuntersuchung nach einer koronaren Intervention untersucht wurden und zum anderen aus symptomatischen Patienten, bei denen eine CT-Aufnahme zur diagnostischen Einordnung der jeweiligen Beschwerden durchgeführt wurde.

Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom, definiert als positiver Troponin-Test oder Zeichen einer Myokardischämie im Ruhe-EKG wurden nicht eingeschlossen. Ebenso ausgeschlossen wurden Patienten mit vorangegangener koronarer Bypassversorgung.

Auf der Basis eines Anamnesegesprächs wurden die klinische Symptomatik sowie bestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren erfasst. Zudem erfolgte eine körperliche Untersuchung.

3.2 Kardiovaskuläres Risikoprofil

Neben Alter, Geschlecht und Bodymass-Index (BMI) wurden die kardiovaskulären Risikofaktoren arterielle Hypertension, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Fettstoffwechselstörung, die familiäre Belastung sowie eine bereits bestehende koronare Herzerkrankung in einer Datenbank erfasst. Als arterielle Hypertension wurde gewertet, wenn die bei indirekter Blutdruckmessung ermittelten systolischen und/oder diastolischen Blutdruckwerte bei mindestens 3 Messungen ≥ 140 mmHg und ≥ 90 mmHg betrug bzw. sich anamnestisch eruieren ließen (130) oder falls die Patienten antihypertensive Medikation einnahmen.

Als Diabetes mellitus wurde eine Nüchtern-Glukose von $>7,0$ mmol/l (>126 mg/dl) bzw. eine Nicht-Nüchtern-Glukose von $>11,1$ mmol/l (>200 mg/dl) an zwei verschiedenen Tagen bzw. in Kombination mit typischen diabetischen Symptomen, eine bestehende antidiabetische Behandlung oder die Kombination von beidem definiert (7).

Nikotinabusus wurde klassifiziert in die drei Kategorien kein, ehemaliger sowie aktuell bestehender Abusus.

Als Fettstoffwechselstörung wurde eine Nüchtern-Gesamtcholesterinkonzentration von $>11,1\text{mmol/l}$ ($>200\text{mg/dl}$) (80;85), die Einnahme lipidsenkender Medikamente oder die Kombination von beidem gewertet.

Als positive Familienanamnese wurde gewertet, wenn bei einem Verwandten ersten Grades eine koronare Herzerkrankung bekannt war.

Für manche Analysen wurden auch die kontinuierlichen Variablen Alter und Bodymass-Index kategorisiert. Der Bodymass-Index (BMI), der sich aus Körpergewicht in kg dividiert durch die quadrierte Körpergröße in m berechnet, wurde zur Definition des Risikofaktors Übergewicht herangezogen. Die Patienten wurden ab einem BMI von 25kg/m^2 (Übergewicht bzw. Präadipositas) als gefährdet eingestuft (82). Bezüglich des Alters wurden Männer älter als 55 Jahre und Frauen älter als 65 Jahre mit einem erhöhten Risiko eingestuft.

3.3 Klinische Symptomatik

Anhand der unterschiedlichen thorakalen Beschwerdebilder der Patienten erfolgte eine Einteilung in die Kategorien keine Beschwerden, atypische sowie typische Angina pectoris-Symptomatik (AP), Beschwerden im Rahmen einer hypertensiven Entgleisung sowie sonstige kardiale Beschwerden.

Als typische Angina pectoris-Symptomatik (Stenokardie) als Leitsymptom der Koronarinsuffizienz, welche infolge reversibler Myokardischämie auftritt und die sich i.d.R. ab einer Koronarstenose von 75% manifestiert (60) wurde eingeordnet: die Angabe von vorwiegend retrosternalen oder linksthorakal lokalisierten Schmerzen bzw. von Druckgefühl, auslösbar durch körperliche und psychische Belastungen, mit einer möglichen Ausstrahlung in Hals, Unterkiefer, Schultergegend, Oberbauch, linken (rechten) Arm bis in die ulnaren Fingerspitzen und Kälte sowie möglicher Verstärkung durch vollen Magen. Des Weiteren erfolgte die Unterteilung in die stabile AP, welche regelmäßig z.B. durch Belastung auslösbar war mit Sensibilität auf Nitratgabe und Besserung durch Ruhe bzw. Nitratmedikation innerhalb von 5 bis 15 Minuten (19;26).

Gemäß der CCS (Canadian Cardiovascular Society)-Klassifikation der stabilen AP erfolgte eine weitere Gradeinteilung der Beschwerden von 0 (stumme Ischämie) bis IV (AP auch bei geringer körperlicher Belastung oder in Ruhe), (27).

Als instabile AP eingeordnet wurde jede erstmalig auftretende Angina pectoris, Ruhe-Angina, Angina mit zunehmender Häufigkeit, Dauer und Intensität der Schmerzanfälle eingeordnet (19).

Patienten mit typischen Beschwerden und somit dringendem Verdacht auf eine stenosierende KHK bzw. mit instabiler AP als mögliches Zeichen eines Präinfarktsyndroms wurden in den meisten Fällen einer invasiven Diagnostik zugeführt, es sei denn, aufgrund eines niedrigen Risikoprofils bzw. unauffälliger Funktionsdiagnostik bestand eine niedrige Vortest-Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer stenosierenden koronaren Herzerkrankung.

Weiterhin ausgeschlossen wurden Patienten mit akutem Koronarsyndrom (55), also mit instabiler Angina pectoris (26) und/oder laborchemisch erhöhten kardialen Enzymen (54;55), Non-ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt (NSTEMI) oder ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt (STEMI) (3;45;54;55;91).

Als atypische thorakale Symptomatik wurde klassifiziert, wenn die Beschwerden atemabhängig, von der Lokalisation her nicht klar lokalisierbar, der Schmerzcharakter eher stechend als drückend, die Beschwerden nicht auslösbar waren durch körperliche, psychische Belastung oder Kälte, keine Ausstrahlung zeigten und auf die Verabreichung von Nitraten nicht reagierten (19).

Patienten, die allein im Rahmen einer hypertensiven Entgleisung thorakale Beschwerden angaben, nach suffizienter Blutdrucksenkung jedoch komplett beschwerdefrei waren, wurden in die Gruppe „Hypertensive Entgleisung“ eingeteilt. In die Gruppe der sonstigen thorakalen Beschwerden wurde eingeteilt z.B. die Angabe von kardialen Palpitationen, (Belastungs-) Dyspnoe, Schwindel oder das Auftreten von Synkopen.

3.4 Pathologische Funktionsdiagnostik

An nicht-invasiver Funktionsdiagnostik wurden 12-Kanal-EKG, Transthorakale Echokardiographie (TTE oder UKG), Duplex-Doppler-Sonographie der extrakraniellen Arterien (A. carotis communis, interna, externa sowie A. vertebralis) sowie das Belastungs-EKG als diagnostische Parameter in die Studie aufgenommen. Als pathologische EKG-Veränderungen wurde gewertet: das Vorliegen von Herzrhythmusstörungen im Sinne von Blockbildern (AV- bzw. Schenkelblock), Vorhofflimmern oder -flattern, supra- oder ventrikulärer Extrasystolie sowie verlängerter QT-Zeit. Des Weiteren wurden Zeichen der kardialen Ischämie wie ST-Streckenveränderungen und Erregungsrückbildungsstörungen sowie Zeichen der links- oder rechtsventrikulären Hypertrophie als pathologisch eingestuft (51;72;109).

Echokardiographisch pathologisch wurde gewertet: globale oder regionale Wandbewegungsstörungen sowie eine diastolische Dysfunktion mit überhöhter A-Welle im Vergleich zur E-Welle (75;99).

Das Belastungs-EKG, welches stets in Form einer Fahrradergometrie durchgeführt wurde, wurde als pathologisch eingeordnet bei Ischämienachweis mit ST-Streckensenkungen mit 0,1 mV in den Extremitäten- bzw. 0,2 mV in den Brustwandableitungen, beim Auftreten von AP-Beschwerden oder bei Kombination von beidem (124).

In der Duplex-Doppler-Sonographie der extrakraniellen Arterien wurde der Nachweis hämodynamisch relevanter Stenosen mit einer dopplersonographisch messbaren Flussbeschleunigung >120 cm/s als pathologisch eingestuft (131).

3.5 Indikation der koronaren CT-Untersuchung

Die Untersuchung der Koronarien mittels CT erfolgte wegen des Verdachts auf eine koronare Herzkrankheit. Dieser ergab sich bei entsprechender Beschwerdesymptomatik, insbesondere auch beim Vorliegen eines auffälligen Befundes in der nicht-invasiven Funktionsdiagnostik (z.B. pathologische Ergometrie) oder beim Neuauftreten von kardialen Herzrhythmusstörungen wie z.B. Vorhofflimmern unter der Bedingung eines stabilen Sinusrhythmus zum Zeitpunkt der Untersuchung. Daneben wurde ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil als Indikation zugelassen.

3.6 CT-Gerät

Sämtliche Untersuchungen erfolgten mit dem Mehrzeilen CT MX8000 (Philips, Best, Holland). Es handelt sich um ein Vier-Zeilengerät mit einem Adaptive Array Detektor. Die geringste Schichtdicke beträgt 1mm (4x2,5mm), die Bildaquisitionszeit 280ms, die Scanlänge 120mm. Bei einer Spannung von 120kV arbeitet das Gerät mit einer Leistung von 165mAs. EKG-kontrolliert erfolgt bei der Koronarkalkmessung eine prospektive Triggerung zur 85%igen Phase des Herzzyklus. Der Schwellenwert für die Wertung als Verkalkung beträgt 130 HU.

3.6.1 Topographie

Die Untersuchung gliedert sich in zwei Abschnitte. Zu Beginn der Untersuchung wurde eine Übersichtsaufnahme zur Planung aller weiteren Schritte durchgeführt. Diese erfolgte im anterior-posterior-Strahlengang mit 150kV und 30mAs, die Ausdehnung in der x-Achse betrug 450mm, die Länge in der z-Achse 290mm. Alle Untersuchungen wurde in der Scanrichtung von apikal nach kaudal während einer Atemanhaltephase durchgeführt.

Die Arme wurden über den Kopf gestreckt und mit Kissen unterlegt, wie in

Abbildung 9 dargestellt. Die EKG-Ableitung erfolgte mittels drei Elektroden jeweils links und rechts supraklavikulär sowie links lateral im Bereich des Rippenbogens.

3.6.2 Koronarkalkmessung

Bei allen Patienten wurde im nächsten Schritt während einer Atemanhaltephase die koronare Kalkbelastung bestimmt. Die Durchführung erfolgte mit prospektiver Triggerung. Der Triggerpunkt wurde bei 85% des erwarteten Abstands zwischen zwei R-Zacken des EKGs bestimmt (AccuSync, Milford, Connecticut). Die Bildakquisition erfolgte in axialer Technik. Die Kollimation und effektive Schichtdicke betragen 2,5mm, der Tischvorschub erfolgte um 10mm nach jeweils 4 Schichten.



Abbildung 9 Position des Patienten vor der CT-Untersuchung

Die Spannung betrug 120kV bei einer Stromstärke von 165mAs, die Rotationszeit 0,5s/Umdrehung. Die optimale Herzfrequenz sollte zur Vermeidung von Bildartefakten im Bereich von 50 bis 70 Schlägen pro Minute liegen. Prophylaktisch wurde den Patienten bei Bedarf vorab ein Betablocker zur Frequenzregulierung verabreicht. Aus den gewonnenen Rohdaten wurden bei jedem Patienten die Datensätze mit einer Workstation (MXView, Philips, Best, Holland) in axialen Schichten für kardiale Anwendung dargestellt.

3.7 Datenauswertung

3.7.1 Beurteilung der koronaren Kalklast

Die Beurteilung der koronaren Kalklast erfolgte bei einem Field of view (FOV) von 18 x 18 cm mit der zum Scanner gehörenden Workstation (HeartBeatCS, MXView, Philips, Best, Holland). Gemäß den Kriterien nach Agatston (2) wurde eine Kalzifikation als solche gewertet, falls eine Fläche von 0,5mm² mindestens 130 HU aufwies. Die kalzifizierten Läsionen wurden manuell markiert, wie in Abbildung 10 dargestellt. Nur Kalzifikationen, die sich innerhalb der Koronargefäße befanden, wurden in die Analyse miteinbezogen.

Kalzifikationen, die sich in die Aorta erstreckten oder sich auf dem Klappenapparat befanden, wurden als extrakoronare Verkalkung gewertet und nicht miteinbezogen. Die koronare Kalkbelastung wurde mittels Agatston- und Volumen-Score sowie über die Berechnung der Kalkmasse in mg quantifiziert.

Die einzelnen Scores bzw. die Kalkmasse wurde in jedem größeren Koronargefäß (LM=Hauptstamm, LAD=RIVA, LCX=RCX und RCA) addiert und aus der Summe aller Koronargefäße der Gesamt-Score ermittelt.

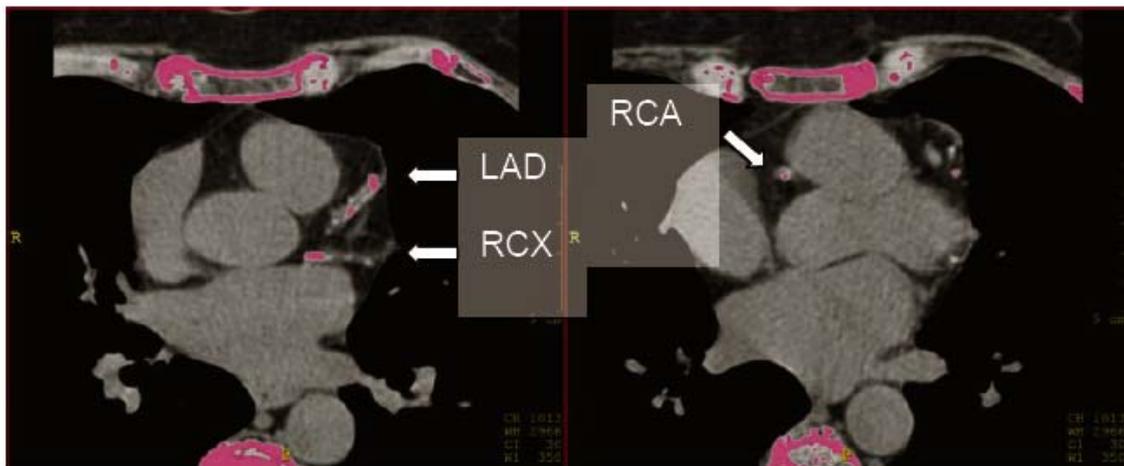


Abbildung 10 Koronarkalkbestimmung in LAD, RCX (=LCX) und RCA

3.8 Datenbank

Die von den 527 Patienten erhobenen Daten wurden in einer Access-Datenbank erfasst. Neben den Daten der koronaren Kalkauswertung wurden die kardiovaskulären Risikofaktoren, das kardiale Beschwerdebild, die Befunde in der Funktionsdiagnostik, die eingenommenen Medikamente sowie pathologische Laborwerte erfasst und so für jeden Teilnehmer insgesamt 144 Variablen aufgezeichnet (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3 Schematische Auflistung der in der Datenbank erfassten Parameter

Patientendaten und -merkmale	Name, Geschlecht, Alter, Altersgruppen, Größe, Gewicht, BMI
Beschwerdebild	Beschwerdefreiheit, Atypische AP, Typische AP, Beschwerden bei RR-Entgleisung, Sonstige kardiale Beschwerden
Koronarien (unterteilt in LM, LAD, LCX, RCA)	Anzahl der Läsionen, Agatston-Score, Volumen-Score, Masse in mg
Kardiale Vorerkrankungen	Bekannte KHK, Z.n. Myokardinfarkt, Z.n. koronarer Intervention, Vorhofflimmern
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Familiäre Disposition, Adipositas, Nikotinabusus
Nicht-invasive Untersuchungen	EKG, UKG, Ergometrie, Karotisdopplersonographie
Laborparameter	Cholesterin-, HDL-, LDL-, TGL-Werte, BZ, HbA _{1c}
Medikamente	Statine, Antihypertensive und Antidiabetische Medikation, Thrombozytenaggregationshemmung

3.9 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse erfolgte mit Statistical Package for Social Science Version 13.0 (SPSS, Chicago, USA). Die erhobenen Daten bestanden zum einen aus diskreten Variablen, also z.B. kategorialen Variablen wie Geschlecht, oder ordinalen Variablen, wie zum Beispiel Altersgruppen. Des Weiteren wurden metrische Variablen, wie beispielsweise Größe und Gewicht aufgezeichnet.

Zur graphischen Darstellung von kategorialen Daten wurden Balkendiagramme, zur Darstellung von metrischen Daten Histogramme verwendet. Aufgrund der hohen Streubreite der gemessenen Kalkwerte erfolgte eine logarithmische Umformung.

Die Daten erfüllten die Bedingungen bzgl. Skalierung und Normalverteilung zur Analyse von statistischen Zusammenhängen anhand des Korrelationskoeffizienten nach Pearson. Als parametrisches Testverfahren zur Korrelation zweier Variablen wurde der t-Test gewählt. Als signifikant gewertet wurde ein p-Wert von <0.05 . Alle Werte geben die Mittelwerte mit Standardabweichung an.

Bezüglich ihrer Korrelation wurden verglichen: die einzelnen Kalkquantifizierungssysteme miteinander sowie das Ausmaß der koronaren Verkalkung beim Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren, pathologischen Befunden in der nicht-invasiven Funktionsdiagnostik und in Bezug auf das Alter.

4 Ergebnisse

4.1 Patientendemographie

4.1.1 Altersverteilung und Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren

In die Studie wurden insgesamt 527 Teilnehmer eingeschlossen, davon waren 320 (60,7%) Männer, 207 (39,3%) Frauen. Die Altersverteilung zeigte sich normalverteilt (siehe Tabelle 4). Frauen waren mit einem Altersdurchschnitt von 64,8 Jahren signifikant älter als Männer mit im Schnitt 58,7 Jahren ($T=-5,587$, $df=416,725$, $p<0,001$). Die meisten Studienteilnehmer wiesen folgendes kardiovaskuläres Risikoprofil auf: bei 93,2% lag zumindest ein Risikofaktor vor, am häufigsten die arterielle Hypertonie. Im Schnitt lagen bei den Patienten 2,3 kardiovaskuläre Risikofaktoren vor. Lediglich 6,8% der Teilnehmer hatten keinen Risikofaktor für das Entstehen einer Atherosklerose.

Im Vergleich der Altersgruppen ließ sich keine Erhöhung der durchschnittlichen Anzahl an Risikofaktoren mit steigendem Alter detektieren. Das Risikoprofil der Männer (im Schnitt 2,39 Risikofaktoren) lag signifikant ($p=0,02$) über dem der Frauen (im Schnitt 2,16 Risikofaktoren).

Tabelle 4 Patientendemographie

	Gesamt (n= 527)	männlich (n= 320)	weiblich (n= 207)
Alter (Jahre)	61,1 ± 12,5	58,7 ± 11,8	64,8 ± 12,7
Hypertonie	343 (65,1%)	201 (62,8%)	142 (68,6%)
Fettstoffwechselstörung	292 (55,4%)	194 (60,6%)	98 (47,3%)
Diabetes mellitus	54 (10,3%)	32 (10%)	22 (10,6%)
Nikotinabusus	167 (31,7%)	121 (37,8%)	46 (22,2%)
Familiäre Disposition	162 (30,7%)	101 (31,6%)	61 (29,5%)
Adipositas	193 (36,6%)	116 (36,2%)	77 (37,2%)
BMI (kg/m²)	27 ± 4,4	27,4 ± 3,7	26,4 ± 5,2

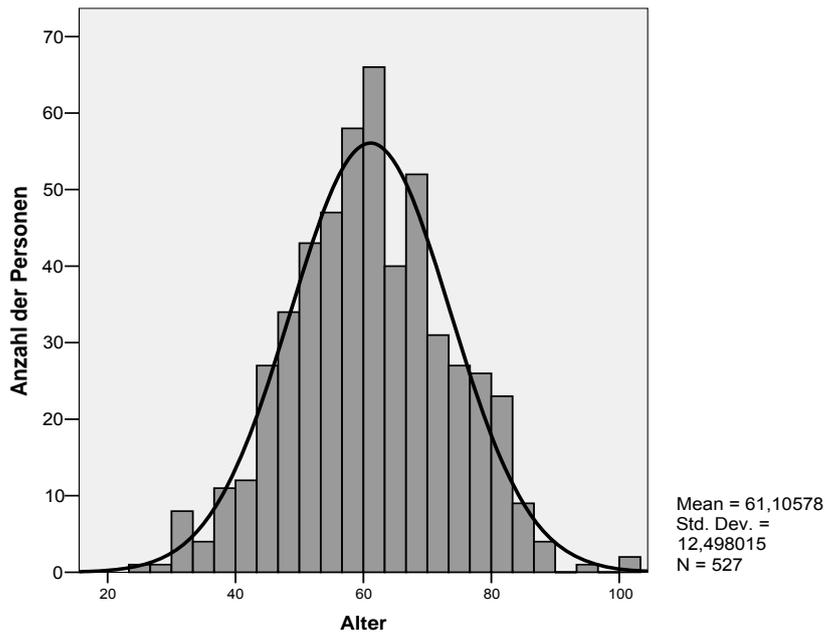


Abbildung 11 Darstellung der Altersverteilung des Patientenkollektivs

Von den 527 Studienteilnehmern war bei 45 Personen (8,5%) (35 Männer, 10 Frauen) eine KHK vorbekannt. Bei 43 Personen war bereits eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt worden, in 11 Fällen ohne Intervention. 25 Personen hatten in der Vorgeschichte bereits einen Herzinfarkt erlitten, davon 15 einen Hinterwandinfarkt. Bei 85 Personen (16,1%) wurde die Untersuchung als sogenanntes „Scoring“ durchgeführt, das heißt, es lag ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil vor, aufgrund dessen die Indikation zur koronaren Kalkmessung gestellt wurde, aber keine Beschwerden oder auffällige Untersuchungsbefunde.



Abbildung 12 Häufigkeit der kardiovaskulären Risikofaktoren

4.1.2 Klinische Symptomatik

Die größte Zahl der Patienten (49,5%) klagte über atypische thorakale Beschwerden, aufgrund derer eine koronare CT-Untersuchung durchgeführt wurde. Bei 6% der Teilnehmer wurde eine koronare CT-Untersuchung trotz Angabe einer typischen AP-Symptomatik durchgeführt, beispielsweise bei geringem kardiovaskulärem Risikoprofil, zur Darstellung der Koronarien bei kürzlich durchgeführter Herzkatheteruntersuchung und/oder bei fehlendem Hinweis auf akute kardiale Ischämie sowohl laborchemisch wie auch elektrokardiographisch. 8,7% der Patienten hatten lediglich einmalig im Rahmen einer hypertensiven Entgleisung eine thorakale Schmerzsymptomatik verspürt, welche komplett rückläufig war nach suffizienter Senkung des Blutdrucks in den normotonen Bereich. Bei 145 Personen (27,5%) lagen zum Zeitpunkt der Untersuchung keine thorakalen Beschwerden vor. Von den insgesamt 310 Personen mit positivem Koronarkalknachweis waren 90 (70 Männer, 20 Frauen) beschwerdefrei, bei 220 Personen (136 Männer, 84 Frauen) lagen kardiale Beschwerden vor (siehe Abbildung 13).

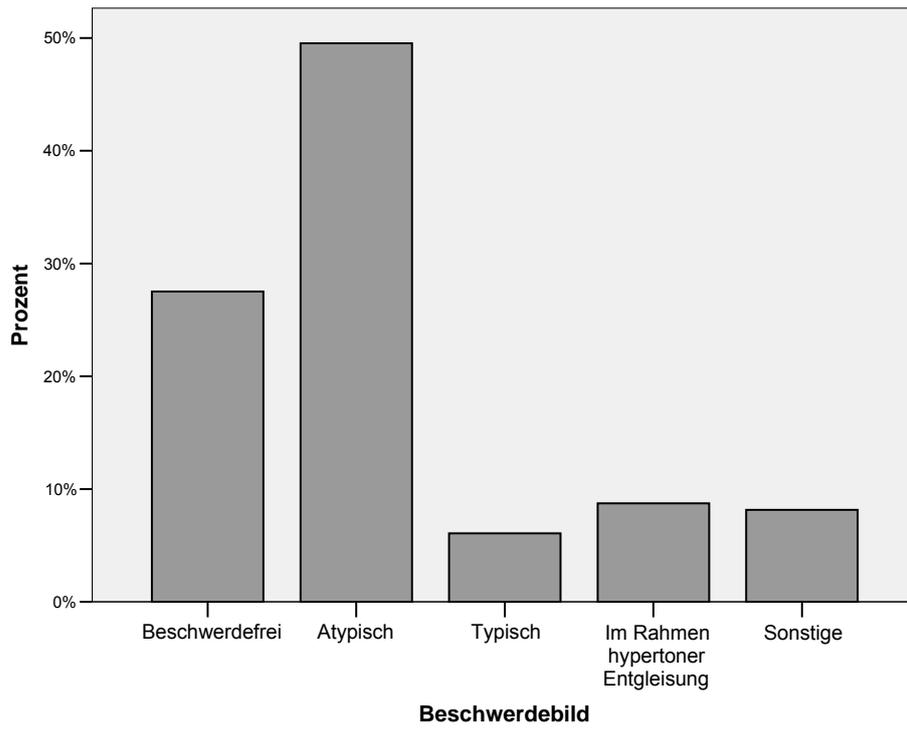


Abbildung 13 Klinische Symptomatik

4.1.3 Pathologische Befunde in der nicht-invasiven Diagnostik

Das 12-Kanal-EKG wurde in fast einem Drittel der Fälle (29,61%) als pathologisch eingestuft. 62,42% dieser pathologischen Befunde wurden bei Männern aufgezeichnet. Nur 35,57% der Frauen hatten ein auffälliges EKG. Auch bei den anderen nicht-invasiven Untersuchungen ließen sich bei den Männern häufiger als bei den weiblichen Studienteilnehmern pathologische Ergebnisse ermitteln, siehe Tabelle 5.

Tabelle 5 Pathologische Befunde in der nicht-invasiven Diagnostik

	Gesamt	Pathologischer Befund	Männer	Frauen
EKG	n = 493	146 (29,61%)	93 (62,42%)	53 (35,57%)
UKG	n = 425	177 (41,65%)	106 (60,0%)	71 (40,11%)
Ergometrie	n = 322	74 (23,0%)	43 (58,10%)	31 (41,89%)
Dopplersonographie	n = 118	58 (49,15%)	38 (65,52%)	20 (34,48%)

4.2 Korrelation der einzelnen Quantifizierungssysteme

Alle der drei verwendeten Systeme zur Quantifizierung der Koronarverkalkung (Kalkmasse, Agatston-Score, Volumen-Score) korrelieren trotz ihrer unterschiedlichen Berechnungsmethoden wie beispielsweise der Verwendung von Wichtungsfaktoren anhand bestimmter Schwellenwerte höchst signifikant miteinander ($p \leq 0,01$, siehe Tabelle 6). Daher wären alle drei Quantifizierungssysteme zur statistischen Auswertung des Datensatzes geeignet. In der vorliegenden Arbeit wurde für die statistische Auswertung und zur graphischen Darstellung die Kalk- bzw. Hydroxyapatitmasse in mg gewählt, da diese Größe unabhängig ist vom Partialvolumeneffekt sowie den meisten Scanparametern. Die bisher durchgeführten CT-Studien benutzten dagegen meist den Agatston-Score zur Quantifizierung, weswegen zum besseren Vergleich in einigen Tabellen dieser Score benutzt wurde.

Tabelle 6 Korrelation der verwendeten Scoring-Systeme zur Quantifizierung der Koronarverkalkung

		lg Masse	lg Agat.	lg Vol
lg Masse	Pearson Correlation	1	,989**	,990**
	Sig. (2-tailed)		,000	,000
	N	310	310	310
lg Agat.	Pearson Correlation	,989**	1	,990**
	Sig. (2-tailed)	,000		,000
	N	310	310	310
lg Vol	Pearson Correlation	,990**	,990**	1
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	
	N	310	310	310

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

4.3 Koronare Kalkbelastung

Bei 310 (58,8%, davon 206 Männer und 104 Frauen) der 527 Studienteilnehmer konnte eine koronare Kalkbelastung detektiert werden, welche normalverteilt war (siehe Abbildung 14). 217 Patienten (114 Männer, 103 Frauen) hatten keinerlei koronaren Kalknachweis. Im Schnitt ließen sich $8,8 \pm 13,6$ atherosklerotische Läsionen in Form von Kalkplaques in den Koronarien nachweisen. Die koronare Kalkmasse betrug im Schnitt $41,7 \pm 102,08\text{mg}$, der Agatston-Score im Schnitt $215,1 \pm 504,76$. Männer hatten bei signifikant mehr Risikofaktoren, aber auch bedeutend jüngerem Alter mit einer Kalkmasse von $50,7 \pm 79,69\text{mg}$ bzw. einem Agatston-Score von $259,07 \pm 552,56$ eine signifikant höhere Verkalkung der Koronarien als Frauen mit einer Belastung von im Schnitt $27,72 \pm 79,69\text{mg}$ bzw. einem Agatston-Score von $147,20 \pm 412,44$ ($T=2,79$; $df=521,446$; $p<0,001$).

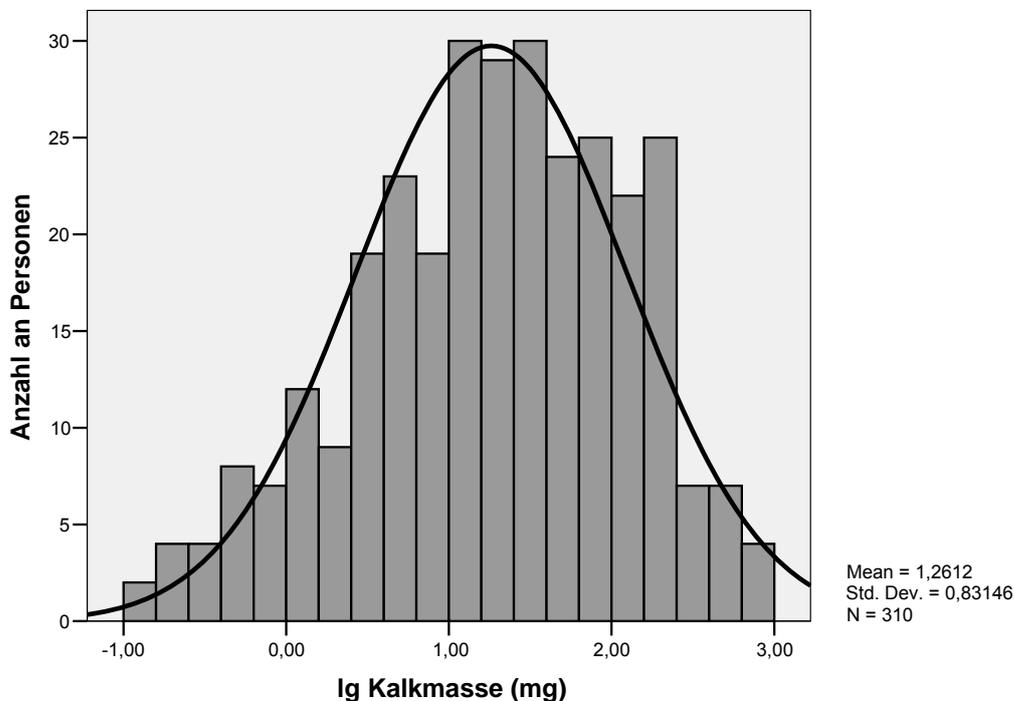


Abbildung 14 Verteilung der koronaren Kalkbelastung des Patientenkollektivs

Tabelle 7 Koronare Kalkbelastung in Abhängigkeit vom Vorliegen kardialer Beschwerden

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Agatston Gesamt	310	,5	3852,2	365,723	615,1799
Masse Gesamt	310	,1	948,0	70,845	125,1533
VS Av Gesamt	310	1,2	10568,2	751,571	1350,7980
Valid N (listwise)	310				

Agatston Gesamt VS Av Gesamt Masse Gesamt * Beschwerden

Beschwerden		Agatston Gesamt	VS Av Gesamt	Masse Gesamt
Keine Beschwerden	Mean	388,534	827,352	77,422
	N	90	90	90
	Std. Deviation	598,1037	1453,8772	133,0316
Beschwerden	Mean	356,391	720,570	68,154
	N	220	220	220
	Std. Deviation	623,1315	1308,4998	121,9966
Total	Mean	365,723	751,571	70,845
	N	310	310	310
	Std. Deviation	615,1799	1350,7980	125,1533

Tabelle 8 Koronare Kalkbelastung in Abhängigkeit von der kardialen Beschwerdesymptomatik

Agatston Gesamt VS Av Gesamt Masse Gesamt * Beschwerdebild

Beschwerdebild		Agatston Gesamt	VS Av Gesamt	Masse Gesamt
keine Beschwerden	Mean	388,534	827,352	77,422
	N	90	90	90
	Std. Deviation	598,1037	1453,8772	133,0316
Atypische Beschwerden	Mean	334,176	673,179	63,376
	N	140	140	140
	Std. Deviation	634,6712	1310,6266	122,4235
Typische Beschwerden	Mean	540,236	1159,586	109,027
	N	22	22	22
	Std. Deviation	852,0342	1930,3535	177,6244
Beschwerden bei hypertoner Entgleisung	Mean	273,172	531,091	51,709
	N	32	32	32
	Std. Deviation	391,4331	782,3822	74,6261
Sonstige Beschwerden	Mean	422,873	837,485	79,535
	N	26	26	26
	Std. Deviation	562,1978	1147,4013	107,5140
Total	Mean	365,723	751,571	70,845
	N	310	310	310
	Std. Deviation	615,1799	1350,7980	125,1533

Tabelle 9 Altersabhängige Verteilung der koronaren Kalkbelastung

Alter in Jahren		Anzahl der Läsionen	Kalkmasse (mg)	Agatston-Score	Volumen-Score
<39	Mittelwert	,14	,064	,191	1,109
	N	22	22	22	22
	Std.-Abw.	,468	,2574	,7721	3,6923
40-44	Mittelwert	1,41	3,904	22,348	39,396
	N	27	27	27	27
	Std.-Abw.	3,619	8,2065	46,2464	82,8343
45-49	Mittelwert	1,45	3,590	18,826	36,400
	N	42	42	42	42
	Std.-Abw.	4,723	13,3815	72,4043	137,0601
50-54	Mittelwert	4,27	20,073	103,878	213,882
	N	67	67	67	67
	Std.-Abw.	6,799	50,6947	255,9902	540,7031
55-59	Mittelwert	5,88	24,133	127,672	267,496
	N	83	83	83	83
	Std.-Abw.	8,659	57,4997	272,0068	637,2305
60-64	Mittelwert	6,63	38,131	187,401	404,964
	N	88	88	88	88
	Std.-Abw.	9,639	89,4576	412,9139	976,8455
65-69	Mittelwert	9,20	52,565	258,509	559,612
	N	69	69	69	69
	Std.-Abw.	13,575	124,8985	533,7056	1376,0049
≥ 70	Mittelwert	13,54	88,169	465,821	927,038
	N	129	129	129	129
	Std.-Abw.	16,951	147,6724	769,2375	1575,2251
Total	Mittelwert	7,29	41,673	215,131	442,101
	N	527	527	527	527
	Std.-Abw.	12,135	102,0757	504,7553	1099,5342

Tabelle 10 Altersabhängige Perzentilen der Koronarverkalkung unter Verwendung des Agatston-Scores

Perzentilen der altersabhängigen Koronarverkalkung bei Männern

Alter in Jahren	Agatston-Score (Perzentilen)						
	5	10	25	50	75	90	95
<39 (n = 18)	,000	,000	,000	,000	,000	,900	.
40-44 (n = 21)	,000	,000	,000	,000	55,650	133,480	136,420
45-49 (n = 27)	,000	,000	,000	,000	,000	82,840	307,400
50-54 (n = 43)	,000	,000	,000	21,700	144,800	564,120	845,420
55-59 (n = 62)	,000	,000	,000	40,150	213,725	514,010	834,850
60-64 (n = 57)	,000	,000	,000	51,100	345,850	834,800	1562,870
65-69 (n= 42)	,000	,000	6,000	58,000	390,300	1109,510	1368,385
>= 70 (n = 50)	,000	,000	53,950	241,150	974,175	2337,530	3017,145

Perzentilen der altersabhängigen Koronarverkalkung bei Frauen

Alter in Jahren	Agatston-Score (Perzentilen)						
	5	10	25	50	75	90	95
45-49 (n = 15)	,000	,000	,000	,000	,000	49,980	.
50-54 (n = 24)	,000	,000	,000	,000	13,500	77,200	207,875
55-59 (n = 21)	,000	,000	,000	,000	1,000	54,920	388,560
60-64 (n = 31)	,000	,000	,000	,000	17,700	126,460	303,160
65-69 (n = 27)	,000	,000	,000	2,000	323,300	468,120	748,820
>= 70 (n = 79)	,000	,000	1,500	68,000	241,100	986,400	1392,100

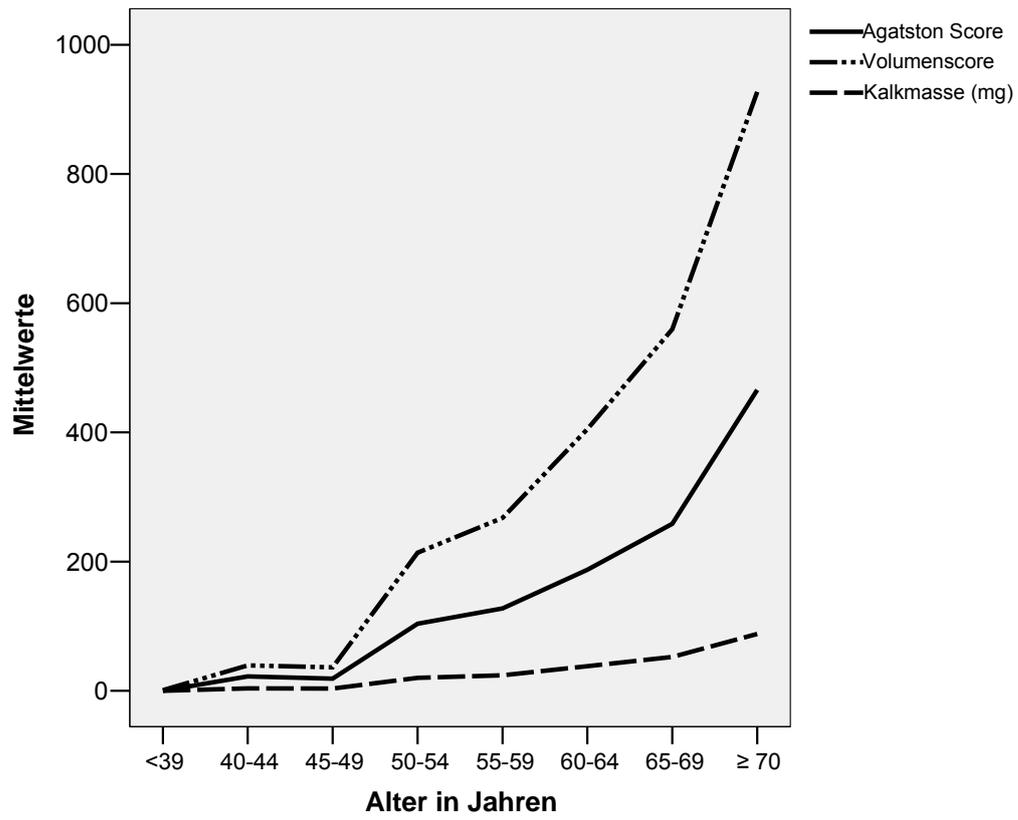


Abbildung 15 Darstellung der unterschiedlichen Scores bezogen auf das Probandenalter

**Tabelle 11 Mittlere koronare Kalkbelastung der Scoringteilnehmer
(n = 85, davon 39 Patienten mit Kalknachweis)**

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Agatston Gesamt	85	,0	1546,6	118,536	284,4377
VS Av Gesamt	85	,0	3992,3	262,420	668,4358
Masse Gesamt	85	,0	361,5	23,938	61,4867
Valid N (listwise)	85				

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Agatston Gesamt	39	,6	1546,6	258,349	376,5254
VS Av Gesamt	39	2,0	3992,3	571,941	897,7701
Masse Gesamt	39	,2	361,5	52,172	82,7367
Valid N (listwise)	39				

Die Kalk-Scores der vier Hauptkoronarien waren alle signifikant unterschiedlich. Die Hauptbelastung an Kalk ließ sich nachweisen in der LAD (Agatston-Score $109,0 \pm 238,0$, Kalkmasse $21,3 \pm 50,0$ mg), gefolgt von der RCA (Agatston-Score $56,3 \pm 197,3$, Kalkmasse $10,7 \pm 40,1$ mg), der LCX (Agatston-Score $35,7 \pm 129,3$, Kalkmasse $6,7 \pm 24,4$ mg) und der LM (Agatston-Score $14,1 \pm 50,4$, Kalkmasse $2,9 \pm 11,3$ mg). Von den 310 Patienten mit koronarer Verkalkung hatten 94 (30,3%) Patienten Kalkplaques in einer der koronaren Hauptarterien, 75 (24,2%) in zwei, 76 (25%) in drei und 65 (21%) in allen vier Koronarien. War nur eine Koronarie mit Kalk belastet, so war es am häufigsten die LAD (74,5%) oder die RCA (11,8%).

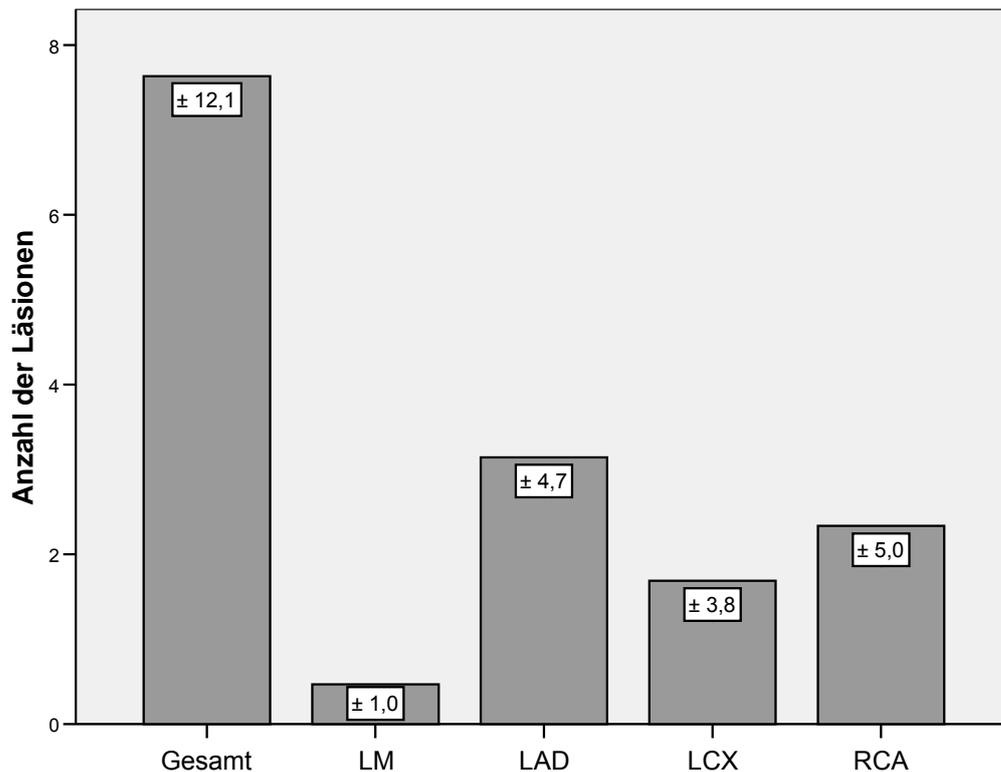


Abbildung 16 Verteilung der Kalkplaques auf die Koronarien

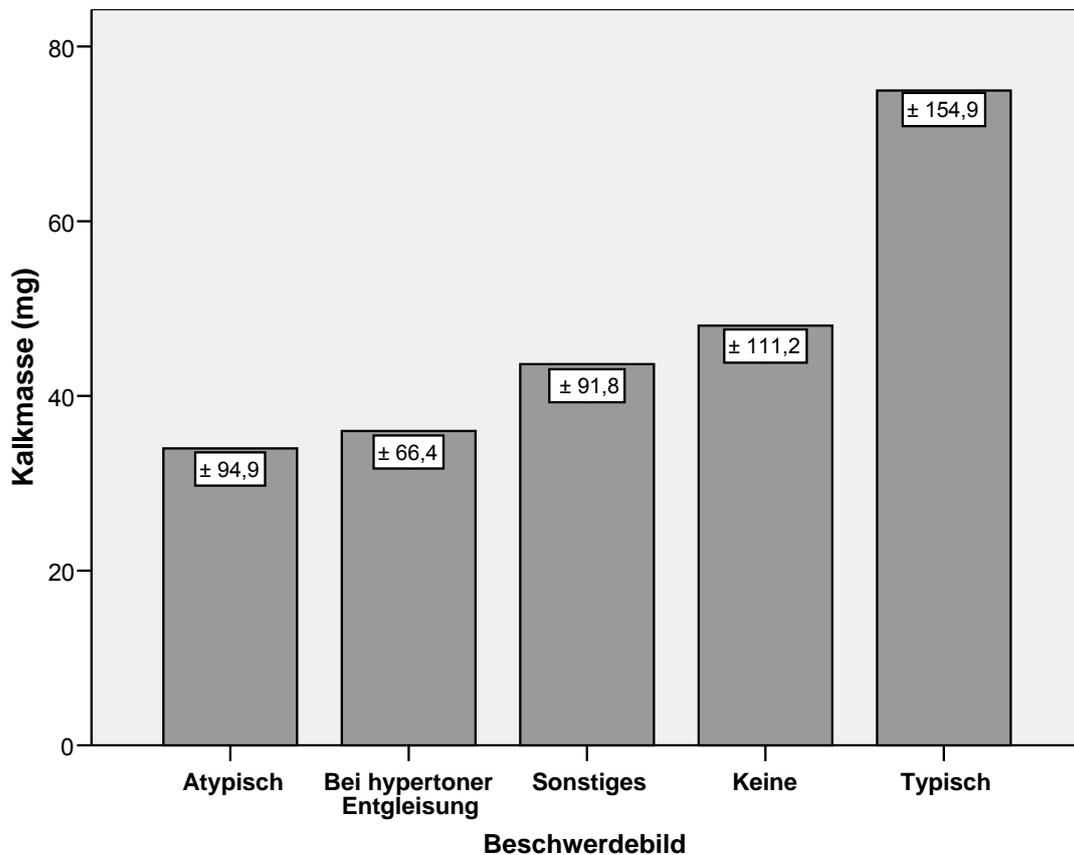


Abbildung 17 Kalkmasse in Abhängigkeit von der Beschwerdesymptomatik

4.4 Korrelation der koronaren Kalkbelastung mit kardiovaskulären Risikofaktoren

Im Vergleich des koronaren Risikoprofils zeigte sich bei den Studienteilnehmern im Schnitt eine höhere atherosklerotische Veränderung der Koronarien in Form von Kalk bei Vorliegen einer arteriellen Hypertonie sowie bei Vorliegen eines Diabetes mellitus. Männer wiesen trotz des im Schnitt jüngeren Alters (58,7 Jahre) eine signifikant höhere Verkalkung auf als Frauen (64,8 Jahre). Ebenso ließ sich ein signifikant höherer Grad an koronarer Atherosklerose nachweisen bei Teilnehmern im fortgeschrittenem Alter, nämlich in der Altersgruppe der Männer älter als 55 Jahre und der Frauen älter als 65 Jahre im Vergleich zu jüngeren Studienteilnehmern.

Patienten mit Beschwerden und zusätzlich oder lediglich pathologischer Funktionsdiagnostik (im Schnitt $45,08 \pm 107,87\text{mg}$) wiesen signifikant mehr Koronarkalk auf als beschwerdefreie Patienten mit unauffälligen Befunden in der Funktionsdiagnostik (im Schnitt $25,93 \pm 61,49\text{mg}$). Bei 54% der Personen dieser Gruppe waren die Koronarien gänzlich frei von Kalk. Bei Patienten mit pathologischen Untersuchungsbefunden in der nicht-invasiven Diagnostik (EKG, Belastungs-EKG, Echokardiogramm sowie Dopplersonographie der Halsschlagadern) ließ sich im Schnitt ein höherer Grad an koronarer Kalkbelastung nachweisen (siehe Tabelle 12), statistisch signifikant erhöht war der Verkalkungsgrad jedoch nur bei pathologischem Befund in der Dopplersonographie der Halsschlagadern. Teilnehmer mit kardiovaskulärem Risikoprofil hatten eine signifikant höhere Verkalkung in den Koronarien als Personen ohne Risikofaktoren für Atherosklerose ($p < 0,001$), wobei der Verkalkungsgrad zwar kontinuierlich, aber nicht signifikant mit der Anzahl der Risikofaktoren zunahm.

Tabelle 12 Koronare Kalkbelastung in Abhängigkeit des Vorliegens von Risikofaktoren

		Kalkmasse (mg)	Agatston-Score
Hypertonie	ja (n= 343)	$53,2 \pm 115,2$	$276,6 \pm 574,1$
	nein (n= 184)	$20,2 \pm 64,9$	$100,5 \pm 310,1$
Diabetes mellitus	ja (n= 54)	$68,1 \pm 140,8$	$335,2 \pm 597,5$
	nein (n= 473)	$38,7 \pm 96,4$	$201,4 \pm 491,9$
Hypercholesterinämie	ja (n= 292)	$40,9 \pm 88$	$219,3 \pm 461,8$
	nein (n= 235)	$42,6 \pm 117,4$	$210 \pm 554,5$
Nikotinabusus	ja (n= 167)	$45,4 \pm 125,3$	$224,3 \pm 587,8$
	nein (n= 360)	$40 \pm 89,4$	$210,9 \pm 462$
Adipositas	ja (n= 193)	$44,2 \pm 113,9$	$221,9 \pm 532,7$
	nein (n= 334)	$40,2 \pm 94,7$	$211,2 \pm 488,6$
Positive Familienanamnese	ja (n= 162)	$33,3 \pm 79$	$175,7 \pm 415,1$
	nein (n= 365)	$45,4 \pm 110,7$	$232,6 \pm 439,4$

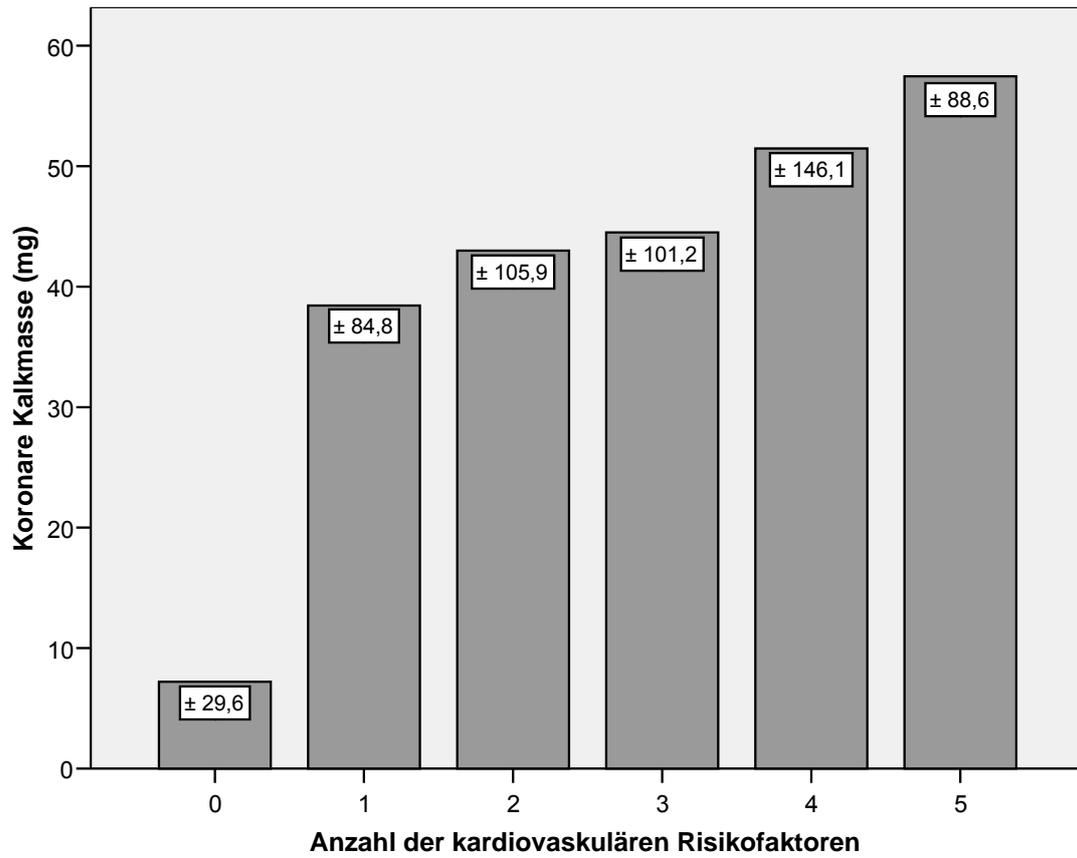


Abbildung 18 Kalkmasse in Abhängigkeit von kardiovaskulären Risikofaktoren

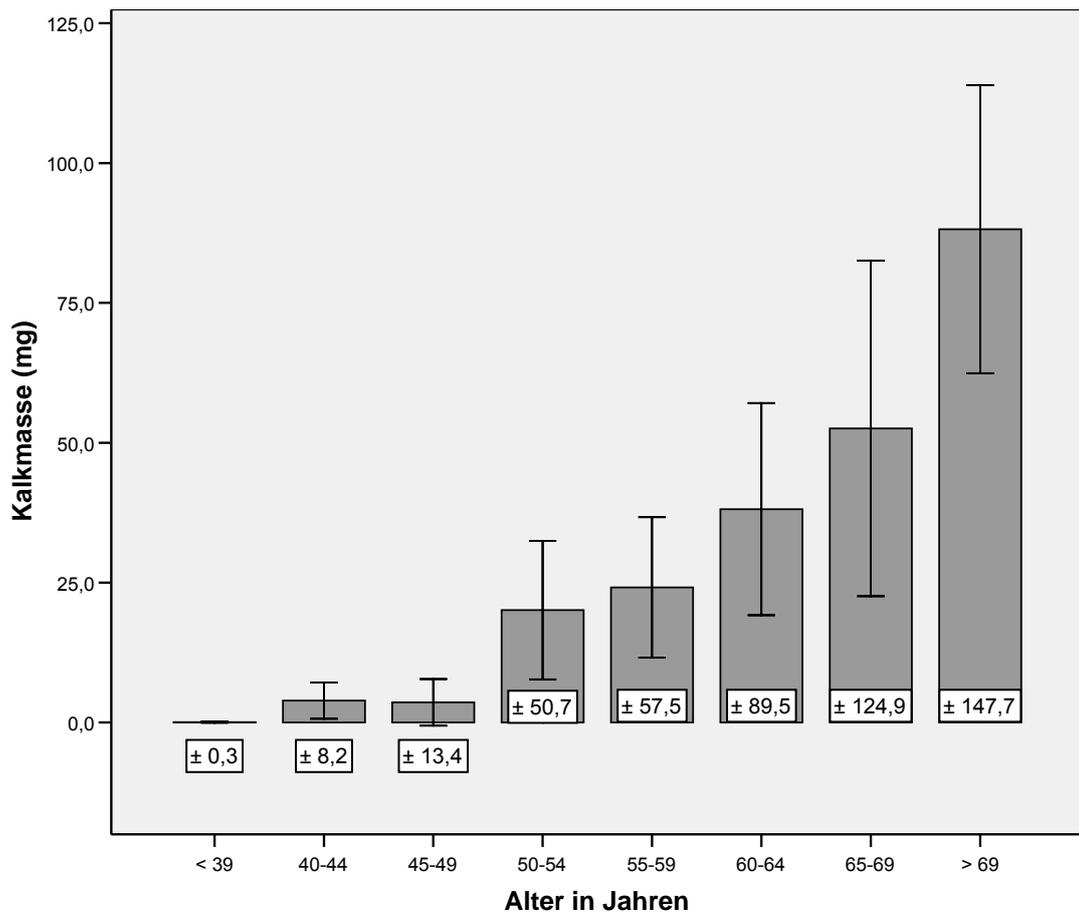


Abbildung 19 Kalkmasse in Bezug auf das Alter

Im Vergleich der Altersgruppen ließ sich mit steigendem Alter ein ansteigender Grad an koronarer Verkalkung feststellen, wobei ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) im Vergleich der Altersgruppe mit Teilnehmern bis zum 56. Lebensjahr zu älteren Personen ausgemacht werden konnte (siehe Abbildung 19, das Konfidenzintervall beträgt 95% des Mittelwerts).

Tabelle 13 Kalkmittelwerte in Abhängigkeit von pathologischen Befunden in der Funktionsdiagnostik

		Kalkmasse (mg)	Agatston-Score
EKG	path. (n=149)	65,90 ± 136,38	336,34 ± 659,64
	o.p.B. (n=344)	32,12 ± 83,14	167,35 ± 659,64
UKG	path. (n=177)	61,01 ± 130,11	312,86 ± 635,87
	o.p.B. (n=350)	31,89 ± 82,95	165,71 ± 415,69
Ergometrie	path. (n=74)	40,57 ± 55,25	211,16 ± 283,07
	o.p.B. (n=248)	41,74 ± 104,34	215,38 ± 515,63
Doppler	path. (n=58)	110,65 ± 170,69	593,96 ± 882,0
	o.p.B. (n=60)	22,74 ± 170,69	117,06 ± 232,98

Tabelle 14 Statistisch signifikant ($p < 0,05$) höherer Nachweis von koronarer Kalkbelastung beim Vorliegen bestimmter Risikofaktoren bzw. Untersuchungsbefunde

Variable	Koeffizient	St.-Abw.	T	p
Alter	0,426	0,111	3,849	<0,001
Männer	0,181	0,1	-1,818	0,07
Hypertonie	0,232	0,109	2,126	0,034
Diabetes mellitus	0,315	0,141	2,241	0,026
Beschwerden&/ path. Diagnostik	0,291	0,142	-2,054	0,041
Path. Doppler	0,503	0,204	2,464	0,016

4.5 Vorhersage eines zu erwartenden Kalkwertes beim Vorliegen bestimmter Risikofaktoren

Eine Vorhersage der zu erwartenden koronaren Kalkbelastung beim Vorliegen der unabhängigen Prädiktoren lässt sich anhand des vorliegenden Datensatzes theoretisch mittels einer Regressionsgleichung treffen:

$$\begin{aligned} \lg(\text{Masse}) = & 0,232 (\text{Hypertonie}) + 0,315 (\text{Diabetes mell.}) + 0,426 (\text{Alter}) \\ & + 0,181 (\text{Männer}) + 0,291 (\text{Beschwerden und/oder pathologische} \\ & \text{Funktionsdiagnostik}) + 0,503 (\text{path. Dopplersonographie}) \end{aligned}$$

5 Diskussion

5.1 Kalkbelastung in Bezug auf Risikofaktoren und Beschwerden

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass das Vorhandensein sowie die Anzahl von kardiovaskulären Risikofaktoren die Entwicklung koronarer Verkalkung begünstigen und somit das kardiale Risiko für arteriosklerotische Veränderungen deutlich erhöhen. Grundsätzlich hatten Teilnehmer mit kardiovaskulärem Risikoprofil eine signifikant höhere Verkalkung in den Koronarien als Personen ohne Risikofaktoren für Arteriosklerose ($p < 0,001$), wobei der Verkalkungsgrad zwar kontinuierlich, aber nicht signifikant mit der Anzahl der Risikofaktoren zunahm. Beim Vergleich der Gruppen zeigte sich ein tendenziell höheres Maß an koronarer Kalkbelastung in den Gruppen der Patienten mit Hypertonie sowie Diabetes mellitus, bei adipösen Patienten ebenso wie bei Rauchern. Statistisch bedeutsam war dies in der Gruppe Hypertonie und Diabetes mellitus im Vergleich zu Patienten ohne diese Risikofaktoren. Ebenso ließ sich bei Männern signifikant mehr Kalk nachweisen als bei Frauen trotz des im Schnitt jüngeren Alters der Männer mit $58,7 \pm 11,8$ im Vergleich zu $64,8 \pm 12,7$ Jahren. Jedoch nahmen im Vergleich deutlich mehr Männer als Frauen an der Studie teil (320 Männer, 207 Frauen).

Personen, die der höheren Altersgruppe zugerechnet wurden (Männer älter als 55 Jahre und Frauen älter als 65 Jahre), wiesen, unabhängig von den kardiovaskulären Risikofaktoren, statistisch mehr Verkalkung auf als jüngere Studienteilnehmer. Dies lässt sich vereinbaren mit dem Prozess des chronischen Fortschreitens der Arteriosklerose mit steigendem Alter.

Das Vorliegen einer Hyperlipidämie sowie einer positiven Familienanamnese hatte in dem in dieser Studie erfassten Datensatz keine Auswirkung auf die koronare Kalkbelastung. Die ermittelten Kalkwerte lagen jedoch in der Gruppe der Hyperlipidämie im Vergleich zu Personen ohne Fettstoffwechselstörung sehr eng beieinander ($40,9 \pm 88$ mg bei Nachweis, $42,6 \pm 117,4$ mg ohne Nachweis einer Fettstoffwechselstörung) und differieren deswegen auch statistisch nicht signifikant voneinander. Ein Grund, warum bei positiver Familienanamnese kein höherer Verkalkungsgrad als in der nicht familiär belasteten Gruppe nachweisbar war, könnte darin liegen, dass die Gruppe der Personen mit Vorbelastung im Gesamtpatientengut unterrepräsentiert war ($n=162$ mit, $n=365$ ohne familiäre Belastung).

Asymptomatische Patienten, die sich der Untersuchung aufgrund eines erhöhten kardiovaskulären Risikoprofils unterzogen hatten, wiesen signifikant weniger Koronarkalk (im Schnitt $25,93 \pm 61,49\text{mg}$) auf als Personen mit Beschwerden und/oder pathologischer Funktionsdiagnostik (im Schnitt $45,08 \pm 107,87\text{ mg}$). Bei 54% Personen dieser Gruppe waren die Koronarien gänzlich frei von arteriosklerotischen Veränderungen in Form von Kalk. Bei Patienten mit auffälligen Untersuchungsbefunden in der nicht-invasiven Diagnostik mittels EKG, Belastungs-EKG, Echokardiogramm sowie Dopplersonographie der Halsschlagadern ließ sich im Schnitt ein höherer Grad an koronarer Kalkbelastung nachweisen, statistisch signifikant erhöht war der Verkalkungsgrad jedoch nur bei einem pathologischen Befund in der Dopplersonographie der Halsschlagadern. Schließlich wurde anhand einer Regressionsgleichung die theoretisch zu erwartende koronare Kalkbelastung beim Vorliegen der unabhängigen Prädiktoren Hypertonie, Diabetes mellitus, Alter, männliches Geschlecht, Beschwerden und/oder pathologische Funktionsdiagnostik sowie pathologische Dopplersonographie berechnet.

Im Vergleich der Gruppen mit und ohne Beschwerden zeigte sich in der Gruppe der beschwerdefreien Teilnehmer, bei denen die Untersuchung aufgrund eines erhöhten kardiovaskulären Risikoprofils durchgeführt worden war, eine höhere koronare Kalkbelastung als in der mehr als doppelt so großen Gruppe der Patienten, bei denen die Herz-CT-Untersuchung aufgrund von kardialen Beschwerden durchgeführt worden war ($n=90$ beschwerdefrei, Kalkmasse $77,42 \pm 133,03\text{mg}$; $n=220$ Beschwerden, Kalkmasse $68,15 \pm 122\text{mg}$). Weiterhin ließ sich bei Patienten mit typischen AP-Beschwerden als Warnsignal einer koronaren Stenosierung im Vergleich die höchste Menge an Koronarkalk detektieren ($n=22$, Kalkmasse $109,03 \pm 177,62\text{ mg}$). Patienten, welche ausschließlich im Rahmen einer hypertensiven Entgleisung kardiale Beschwerden beklagten mit kompletter Beschwerdefreiheit nach Senkung des Blutdrucks wiesen einen durchschnittlich geringeren Verkalkungsgrad auf als andere Patienten ($n=32$, Kalkmasse $51,71 \pm 74,6\text{mg}$). Aufgrund der stark differierenden Größen der unterschiedlichen Gruppen sind die erhobenen Daten bezogen auf die kardiale Beschwerdesymptomatik insgesamt jedoch nur bedingt vergleichbar.

5.2 Koronare Kalkbelastung im Vergleich zu anderen Studien

Das Patientengut der vorliegenden Studie bestand sowohl aus asymptomatischen wie auch aus symptomatischen Patienten, während die meisten vergleichbaren Studien zur Koronarkalkbestimmung entweder symptomatische oder asymptomatische Patienten evaluierten. Die unterschiedlichen Selektionskriterien der einzelnen Erhebungen bedingen somit Kalkwerte, die im Schnitt über bzw. unter den in dieser Studie erhobenen Daten liegen, je nachdem, ob asymptomatische oder symptomatische Personen eingeschlossen wurden.

In einer Erhebung, in welcher das gleiche 4-Zeilen-MSCT-Gerät von Philips zur Kalkmessung wie in der vorliegenden Arbeit verwendet wurde (107), lagen die erfassten Kalk-Scorewerte nach Agatston beispielsweise mit 176 unter dem hier erfasstem Mittelwert von 365. Das Patientengut dieser Studie bestand jedoch nur aus asymptomatischen Individuen, bei denen die CT-Untersuchung aufgrund eines erhöhten kardiovaskulären Risikoprofils durchgeführt worden war. Weiterhin war die Patientenkohorte mit 2030 Teilnehmern bedeutend größer. Die Anzahl der Risikopatienten ohne Beschwerden oder pathologische Funktionsdiagnostik betrug in der vorliegenden Studie zum Vergleich nur 85. Von diesen ließ sich bei 39 Personen eine koronare Kalkbelastung feststellen mit einem durchschnittlichen Kalk-Score nach Agatston von 118 (n=85) bzw. 258 (n=39).

Andere Erhebungen schlossen nur symptomatische Männer als Studienteilnehmer ein. Bei einer mit einem CT-Gerät von Siemens erhobenen Untersuchung an 100 symptomatischen Männern, lag der Kalk-Score nach Agatston beispielsweise bei 268 (15). Eine andere Untersuchung an 99 symptomatischen Männern, in der der Volumen-Score als Quantifizierungsmethode verwendet wurde, ermittelte einen Score von 781 (74), welcher leicht über dem in der vorliegenden Studie beim Gesamtpatientengut (n=527) ermitteltem Volumen-Score von 751 liegt. Wurden zum besseren Vergleich aus der vorliegenden Studie lediglich die Männer mit Beschwerden herausgegriffen (n=212), hatten diese einen Kalkvolumen-Score von im Mittel 494 sowie einen Agatston-Score von 243, also in beiden Fällen deutlich unter dem der beiden Studien mit symptomatischen Männern (74;15).

5.3 Vergleich der Methodik

Ein Großteil der Literatur zur Risikostratifikation kommt aus dem US-amerikanischen und befasst sich mit der Koronarkalkmessung durch EBCT-Geräte sowie der Risikoeinstufung über den Framingham-Score (FRS), während im europäischen Raum eher MSCT-Geräte zum Einsatz kommen und zur Risikostratifizierung der PROCAM- bzw. ESC-Score empfohlen wird. Bezüglich der Vergleichbarkeit von an unterschiedlichen CT-Gerätetypen erhobenen Daten kommen die Autoren in einer Studie von Knez et al. (73) zu dem Ergebnis, dass die Koronarkalkbestimmung mittels MSCT bei Anwendung des volumetrischen Kalzium-Scores (Volumen-Score) ein dem EBCT gleichwertiges Verfahren ist. Ein Vergleich der Kalk-Scores nach Agatston zeigte jedoch je nach Gerätetyp statistisch signifikant unterschiedliche Werte. Somit ist eine Risikostratifikation anhand der mittels des Agatston-Scores publizierten Normogramme für durch MSCT erhobene Daten kritisch zu sehen (74). Klare Aussagen zur Koronarkalkmessung mit der in Deutschland häufiger eingesetzten MSCT und einem für europäische Populationen geeigneten Risikomodell sind aufgrund der publizierten Literatur noch nicht eindeutig zu treffen. Richtlinien für das MSCT sollten erarbeitet werden.

Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass die einzelnen Quantifizierungssysteme (Agatston-,Volumen-Score und Kalkmasse) alle höchst signifikant miteinander korrelieren ($p \leq 0,001$). Bislang wurde in Studien meist der Agatston- bzw. der Volumen-Score zur Quantifizierung herangezogen. Die beste und einfachste Methodik könnte jedoch zukünftig die Kalkmasse sein, da sie mit einer tatsächlichen physikalischen Messgröße korreliert, automatisch Partialvolumeneffekte korrigiert und bei Benutzung einer passenden Kalibrierung unabhängig von den meisten Scanparametern ist.

5.4 Klinischer Einsatz

Für den nach dem Kardiologen Arthur Agatston benannten Kalk-Score (2) wurden schon seit 1990 aussagekräftige Daten evaluiert. Eine große Anzahl von Studien konnte belegen, dass der Agatston-Score eine prognostische Aussagekraft besitzt, die unabhängig ist von den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren (9;10;46;76;102;110;121;128), sowie unabhängig vom C-reaktiven Protein (CRP) (65;103). Der Kalk-Score sollte in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht interpretiert werden, am besten im Vergleich der Perzentilen (2;102;107).

Die ESC-Leitlinien zur kardiovaskulären Prävention empfehlen den Kalk-Score zur Bestimmung des individuellen koronaren Risikos (30). Besonders für Patienten mit einem mittleren koronaren Risiko (Framingham/PROCAM-Risiko 10-20%/10 Jahre) ist eine koronare Kalkuntersuchung zur weiteren Präventivtherapie empfehlenswert (113). Bei einem hohen Risiko für ein koronares Ereignis (Framingham/PROCAM-Risiko >20%/10 Jahre, ESC-Score >5%/10 Jahre, Vorliegen mehrerer Karotisplaques (62;126), Vorliegen einer pAVK mit ABI von <0,9 (33;61) ergibt der Agatston-Score keine relevante Zusatzinformation. Es wurde gezeigt, dass auch bei niedrigem oder intermediärem Risiko nach PROCAM oder Framingham das tatsächliche Risiko wesentlich höher sein kann (48).

Auch in den Leitlinien des American College of Cardiology wird eine koronare Kalkmessung zur Risikostratifizierung bei einem mittleren bis hohem Risiko nach dem Framingham-Score als sinnvoll erachtet (59). Des Weiteren propagieren die Autoren den Einsatz der Computertomographie zur Beurteilung von intra- und extrakardialen Strukturen wie z.B. Tumoren oder zur anatomischen Darstellung vor thoraxchirurgischen Eingriffen als weitere Einsatzmöglichkeit. Nicht befürwortet wird in dieser Arbeit dagegen eine koronare Kalkmessung bei asymptomatischen Patienten mit einem niedrigem Risikoscore sowie bei beschwerdefreien Patienten, bei denen bereits im Zeitraum der letzten fünf Jahre die koronare Kalkbelastung mittels CT bestimmt worden war. Für Patienten mit unklaren Symptomen sowie mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit bei Abwesenheit von typischen EKG- oder laborchemischen Veränderungen wird zur weiteren diagnostischen Einordnung zusätzlich zur Kalkmessung eine Darstellung der Koronarien mittels CT-Angiographie zur Visualisierung von nicht-kalzifizierten Plaques und Stenosen empfohlen.

Grundsätzlich kann der Schluss gezogen werden, dass die Koronarkalkmessung mittels CT zusätzliche Informationen gegenüber den traditionellen Risikofaktoren liefert und ein geeignetes Instrument zur besseren Einordnung des persönlichen Risikos darstellt. Es handelt sich um eine risikoarme Untersuchungsmethode mit einer Strahlenexposition im unteren Bereich der CT-Diagnostik, die auch bei den unterschiedlichen CT-Gerätetypen durchaus vergleichbar ist (MSCT ca. 1,5 bis 1,8mSv; EBCT ca. 1,0mSv), (16). Ein Vorteil der reinen Kalkmessung liegt sicherlich darin, dass für die Untersuchung kein Kontrastmittel notwendig und daher eine Untersuchung auch bei Patienten mit Hyperthyreose oder Niereninsuffizienz möglich ist. Jedoch können signifikante koronare Stenosen, die nicht zwingend Kalzifizierungen aufweisen müssen, ohne eine zusätzliche angiographische Darstellung mit Kontrastmittelapplikation nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, was den Einsatz der reinen koronaren Kalkmessung auf den Bereich der Risikostratifizierung limitiert. Auf der anderen Seite ist auch eine ausgeprägte Atherosklerose nicht zwingend mit signifikanten Stenosen assoziiert. Das bedeutet, dass selbst bei großen Mengen von Kalzifizierungen nicht unbedingt relevante Koronarstenosen vorliegen müssen. Daher sollte der alleinige Nachweis von Koronarkalk bei asymptomatischen Patienten ohne Ischämienachweis keine Indikation zur invasiven Diagnostik stellen.

6 Zusammenfassung

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist als eine der häufigsten Erkrankungen in Deutschland für eine hohe Zahl von vorzeitigen Todesfällen und zahlreiche stationäre Aufenthalte verantwortlich. Die Symptome einer koronaren Minderversorgung können unterschiedlich sein oder fehlen. In vielen Fällen stellt ein Herzinfarkt die Erstmanifestation einer KHK dar. In der täglichen Praxis stellen sich viele Patienten mit Risikofaktoren oder Beschwerden vor, die einen Ausschluss einer stenosierenden KHK bzw. die diagnostische Einordnung in eine Risikogruppe erfordern. Hierzu existieren differenzierte Leitlinien nationaler und internationaler Organisationen, die zahlreiche nicht- invasive und invasive Methoden beinhalten.

In der vorliegenden Studie wurden 527 Teilnehmer mit einem Vier-Zeilen-CT der Firma Philips (MX 8000) untersucht und neben der jeweiligen koronaren Kalkbelastung auch kardiovaskuläre Risikofaktoren, kardiale Beschwerden, Vorerkrankungen sowie die jeweiligen Untersuchungsergebnisse der nicht-invasiven Funktionsdiagnostik erfasst. Pro Teilnehmer wurde somit ein ausführliches Profil mit insgesamt 144 Variablen erstellt. Es konnte gezeigt werden, dass Vorliegen und Anzahl kardiovaskulärer Risikofaktoren das Auftreten sowie das Ausmaß koronarer Verkalkung maßgeblich beeinflussen. Tendenziell konnte bei Hypertonikern, Diabetikern (in diesen beiden Fällen statistisch signifikant), bei adipösen Patienten sowie bei Rauchern eine höhere koronare Kalkbelastung festgestellt werden im Vergleich zu Teilnehmern ohne diese Risikofaktoren. Ebenso waren Männer trotz des im Vergleich jüngeren Alters stärker betroffen als Frauen, genauso wie Personen höheren Alters im Vergleich zu jüngeren Patienten. Bedingt durch unterschiedliche Selektionskriterien ergeben sich im Vergleich zu anderen Studien teilweise differierende Kalkwerte.

Bezüglich der verwendeten Quantifizierungsmethoden (Agatston- und Volumenscore sowie Kalkmasse in mg) konnte trotz der unterschiedlichen Arten der Berechnung eine höchst signifikante Korrelation der einzelnen Messmethoden festgestellt werden. Während in Studien bislang meist der Agatston- bzw. Volumenscore als Quantifizierungsmethode verwendet wurde, könnte zukünftig zur besseren Vergleichbarkeit hierfür die Kalkmasse verwendet werden, da diese mit einer tatsächlichen physikalischen Messgröße korreliert, automatisch Partialvolumeneffekte korrigiert sowie unabhängig von den meisten Scanparametern ist.

Die Koronarkalkuntersuchung ist mit einer Strahlenbelastung von 1 bis 1,8 mSV sowie aufgrund der fehlenden Kontrastmittelapplikation eine risikoarme Untersuchungsmethode. Durch den Nachweis von Koronarkalk wird eine unabhängige und additive Aussage im Vergleich mit traditionellen Risikofaktoren erreicht. Ein negativer Koronarkalknachweis im CT, insbesondere bei Patienten ohne typische Beschwerdesymptomatik, erwies sich in mehreren Untersuchungen als zuverlässiger Parameter zum Ausschluss einer KHK und zur Selektion von Patienten mit guter Langzeitprognose. Eine ausgeprägte Atherosklerose bedeutet jedoch nicht zwingend, dass auch koronare Stenosen vorliegen müssen. Ein alleiniger Nachweis von Koronarkalk bei Beschwerdefreiheit und ohne Ischämienachweis sollte daher keine Indikation zur invasiven Diagnostik stellen. Jedoch müssen selbst signifikante koronare Stenosen nicht zwingend Kalzifizierungen aufweisen, was häufig bei begründetem Verdacht eine zusätzliche Darstellung durch eine CT-Angiographie erfordert. Der Einsatz der Koronarkalkmessung mittels CT stellt somit vorrangig ein Mittel zur verbesserten und erweiterten Einordnung des persönlichen koronaren Risikos im Vergleich zu traditionellen Risikomodellen dar.

Abkürzungsverzeichnis

ABI	Ankle-Brachial-Index
Agat.	Agatston-Score
AHA	American Heart Association
AP	Angina pectoris
BMI	Bodymass-Index
BZ	Blutzucker
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
dl	Deziliter
EBCT	Electronic Beam Computed Tomography
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
FGF	Fibroblast Growth Factor
FOV	Field of View
FRS	Framingham-Risk-Score
HbA _{1c}	Glycohämoglobin
HDL	High-Density Lipoproteins
HE	Hounsfield Einheiten
HU	Hounsfield Units
IVUS	Intravasaler Ultraschall
I	Röhrenstrom in mA
I	Intensität der Röntgenstrahlung
I ₀	Primärintensität
IL	Interleukin
KHK	Koronare Herzkrankheit
kV	Kilovolt
l	Liter
LAD	Left Anterior Descending Coronary Artery (entspricht RIVA)
LCX	Left circumflex
LDL	Low-Density Lipoproteins
LM	Left Main Artery

mAs	Milliampersekunde
mg	Milligramm
mmol	Millimol
MRT	Magnetresonanztomographie
MSCT	Multislice Computed Tomography
NSTEMI	Non-ST-segment Elevation Myocardial Infarction
o.p.B.	ohne pathologischen Befund
PROCAM	PROspective Cardiovascular Münster-Risk-Score
PTCA	Perkutane Transluminale Koronare Angioplastie
RCA	Right Coronary Artery
RCX	Ramus circumflexus (entspricht LCX)
RI	Rekonstruktionsinkrement in mm
RIVA	Ramus interventricularis anterior (entspricht LAD)
ROI	Region Of Interest, 2D-Auswertebereich im Bild
RF	Risikofaktoren
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci (mmHg)
R-Zacke	Der erste positive Ausschlag des QRS-Komplexes im EKG
S	Schichtdicke in mm
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
Std.-Abw.	Standard-Abweichung
STEMI	ST-Elevation Myocardial Infarction
TGL	Triglyzeride
TTE	Transthorakale Echokardiographie
UKG	Ultraschall Kardiographie (Echokardiogramm)
Vol	Volumen-Score
Voxel	Volumenelement, Synonym zu volume element
VsAv	Volumen-Score Average
W	Filterweite
μ	Linearer Schwächungskoeffizient in cm^{-1}
z	Schichtposition
Z.n.	Zustand nach

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Risikostratifizierung und Methoden zur Prävention (47;106)	8
Tabelle 2	Wesentliche Daten in der Entwicklung der Computertomographie (67)	15
Tabelle 3	Schematische Auflistung der in der Datenbank erfassten Parameter	42
Tabelle 4	Patientendemographie	45
Tabelle 5	Pathologische Befunde in der nicht-invasiven Diagnostik	49
Tabelle 6	Korrelation der verwendeten Scoring-Systeme zur Quantifizierung der Koronarverkalkung	50
Tabelle 7	Koronare Kalkbelastung in Abhängigkeit vom Vorliegen kardialer Beschwerden	52
Tabelle 8	Koronare Kalkbelastung in Abhängigkeit von der kardialen Beschwerdesymptomatik	53
Tabelle 9	Altersabhängige Verteilung der koronaren Kalkbelastung	54
Tabelle 10	Altersabhängige Perzentilen der Koronarverkalkung unter Verwendung des Agatston-Scores	55
Tabelle 11	Mittlere koronare Kalkbelastung der Scoringteilnehmer	57
Tabelle 12	Koronare Kalkbelastung in Abhängigkeit des Vorliegens von Risikofaktoren	60
Tabelle 13	Kalkmittelwerte in Abhängigkeit von pathologischen Befunden in der Funktionsdiagnostik	63
Tabelle 14	Statistisch signifikant ($p < 0,05$) höherer Nachweis von koronarer Kalkbelastung beim Vorliegen bestimmter Risikofaktoren bzw. Untersuchungsbefunde	63

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Anzahl der diagnostischen Koronarangiographien und Interventionen von 1984-2003 in Deutschland (<i>nach Mannebach H, Hamm Ch, Horstkotte, D. 18. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. Z Kardiol 2002, 91:727-9</i>)	14
Abbildung 2	Darstellung der unterschiedlichen Organe anhand ihrer CT-Zahlen auf der Hounsfield-Skala (<i>aus Willi. A. Kalender. Computertomographie. Publicis-MCD-Verlag, München 2000, ISBN 3-89578-082-0</i>)	18
Abbildung 3	Vergleich der verschiedenen Generationen von CT-Geräten (<i>aus Willi. A. Kalender. Computertomographie. Publicis-MCD-Verlag, München 2000, ISBN 3-89578-082-0</i>)	19
Abbildung 4	Moderner CT-Scanner mit Gantry, Patiententisch und Steuerkonsole (<i>aus Willi. A. Kalender. Computertomographie. Publicis-MCD-Verlag, München 2000, ISBN 3-89578-082-0</i>)	20
Abbildung 5	Mehrzeilen-Detektorsysteme (<i>aus Willi. A. Kalender. Computertomographie. Publicis-MCD-Verlag, München 2000, ISBN 3-89578-082-0</i>)	22
Abbildung 6	Bewegung der RCA während eines Herzschlages im Bereich des Ostiums (schwarz) und im Abgang des rechten Marginalastes (weiß) (<i>nach Vembar, M, Garcia, M et al. A Dynamic Approach to Identifying Desired Physiological Phases for Cardiac Imaging Using Multislice Spiral CT. Med Phys 2003,30(7):1683-93</i>)	25
Abbildung 7	Physiologischer Herzzyklus mit Darstellung des Abbildungsintervalls (=Phase) zu 75% (<i>nach Vembar, M, Garcia, M et al. A Dynamic Approach to Identifying Desired Physiological Phases for Cardiac Imaging Using Multislice Spiral CT. Med Phys 2003,30(7):1683-93</i>)	26
Abbildung 8	Vergleich Agatston- und Volumen-Score	28
Abbildung 9	Position des Patienten vor der CT-Untersuchung	40

Abbildung 10	Koronarkalkbestimmung in LAD, RCX (=LCX) und RCA	41
Abbildung 11	Darstellung der Altersverteilung des Patientenkollektivs	46
Abbildung 12	Häufigkeit der kardiovaskulären Risikofaktoren	47
Abbildung 13	Klinische Symptomatik	48
Abbildung 14	Verteilung der koronaren Kalkbelastung des Patientenkollektivs	51
Abbildung 15	Darstellung der unterschiedlichen Scores bezogen auf das Probandenalter	56
Abbildung 16	Verteilung der Kalkplaques auf die Koronarien	58
Abbildung 17	Kalkmasse in Abhängigkeit von der Beschwerdesymptomatik	59
Abbildung 18	Kalkmasse in Abhängigkeit von kardiovaskulären Risikofaktoren	61
Abbildung 19	Kalkmasse in Bezug auf das Alter	62

Literaturverzeichnis

- (1) Statistisches Bundesamt Deutschland: (2005).
- (2) Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990 March;15(4):827-32.
- (3) Alpert J, Ipert J, Thygesen K, Antman E, Bassand J. Myocardial infarction redefined-a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-69.
- (4) Altman D. Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. *BMJ* 2001;323:224-8.
- (5) Altman D, Royston P. What do we mean by validating a prognostic model? *Stat Med* 2000;19:453-73.
- (6) Ambrose J, Tannenbaum M, Alexopoulos D, Hjemdahl-Monsen C, Leavy J, Weiss M et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:56-62.
- (7) American Diabetes Association. Screening for Diabetes. *Diabetes Care* 2002 January 1;25(90001):21S-24.
- (8) American Heart Association. Heart Facts 1989.
- (9) Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Lledo P, Sherman S, Lerner G et al. Predictive value of electron beam computed tomography of the coronary arteries. 19-month follow-up of 1173 asymptomatic subjects. *Circulation* 1996 June;93(11):1951-3.
- (10) Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Newstein D, Guerci AD. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. *Journal of the American College of Cardiology* 2000 October;36(4):1253-60.
- (11) Assmann G, Buyken A, Cullen P. Prävention der koronaren Herzkrankheit. International Taskforce for Prevention of Coronary Heart Disease. Grünwald: Bruckmeier; 2003.
- (12) Assmann G, Carmena R, Cullen P, Fruchart JC, Jossa F, Lewis B et al. Coronary heart disease: reducing the risk: a worldwide view. International Task Force for the Prevention of Coronary Heart Disease 6. *Circulation* 1999 November 2;100(18):1930-8.
- (13) Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM); Results of follow-up at 8 years. *European Heart Journal* 1998;(19, Suppl. A):2-11.
- (14) Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105:310-5.
- (15) Becker C, Kleffel T, Crispin A, Knez A, Young J, Schoepf U et al. Coronary artery calcium measurement: agreement of multirow detector and electron beam CT. *Am J Roentgenol* 2001;176:1295-8.
- (16) Becker C, Schatzl M, Feist H, Bauml A, Schopf O, Michalski G et al. Abschätzung der effektiven Dosis für Routineprotokolle beim konventionellen CT, Elektronenstrahl-CT und bei der Koronarangiographie. *Röfo Fortschr Röntgenstr* 1999;170:99-104.

- (17) Becker CR, Knez A, Ohnesorge B, Schoepf UJ, Flohr T, Bruening R et al. Visualization and quantification of coronary calcifications with electron beam and spiral computed tomography. *Eur Radiol* 2000;10(4):629-35.
- (18) Boyd D, Lipton M. Cardiac computed tomography. *Proc IEEE* 1983;71:298-308.
- (19) Braunwald E, Jones RH, Mark DB, Brown J, Brown L, Cheitlin MD et al. Diagnosing and managing unstable angina. Agency for Health Care Policy and Research. *Circulation* 1994 July 1;90(1):613-22.
- (20) Brindle P, Emberson J, Lampe F. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study. *BMJ* 2003;307:1267-70.
- (21) Broderick LS, Shemesh J, Wilensky RL, Eckert GJ, Zhou X, Torres WE et al. Measurement of coronary artery calcium with dual-slice helical CT compared with coronary angiography: evaluation of CT scoring methods, interobserver variations, and reproducibility. *AJR Am J Roentgenol* 1996 August;167(2):439-44.
- (22) Bruckenberger, E. Herzbericht 2004 mit Transplantationschirurgie, 17. Berichtreport. 2004.
- (23) Budoff MJ, Georgiou D, Brody A, Agatston AS, Kennedy J, Wolfkiel C et al. Ultrafast computed tomography as a diagnostic modality in the detection of coronary artery disease: a multicenter study. *Circulation* 1996;93:898-904.
- (24) Burke AP, Weber D, Kolodgie F, Farb A, Taylor A, Virmani R. Pathophysiology of Calcium Deposition in Coronary Arteries. *Herz* 2001;26:239-44.
- (25) Callister TQ, Raggi P, Cooil B, Lippolis NJ, Russo DJ. Effect of HmG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by electron-beam computed tomography. *N Engl J Med* 1998;339:1972-8.
- (26) Campeau L. Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;54(3):522-3.
- (27) Canadian Cardiovascular Society (CCS). Grading of angina. 2005.
- (28) Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European Heart Journal* 2003 June 1;24(11):987-1003.
- (29) Cormack A. Representation of a function by its line integrals, with some radiological applications. *J Appl Physics* 1963;34:2722-7.
- (30) De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnson K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J et al. Executive summary. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601-10.
- (31) Detrano R, Gianrossi R, Mulvihill D., Lehmann K, Dubach P, Colombo A et al. Exercise-induced ST segment depression in the diagnosis of multivessel coronary disease: a meta analysis. *J Am Coll Cardiol* 1989;14(6):1501-8.
- (32) Devereux R, Aldermann M. Role of preclinical cardiovascular disease in the evolution from risk factor exposure to development of morbid events. *Circulation* 1993;88:1444-5.
- (33) Diehm C, Darius H, Pittrow D, Allenberg J. Knöchel-Arm-Index: Ein wegweisender Risikomarker für die hausärztliche Praxis. *Deutsches Ärzteblatt* 2005;102:A2310-A2313.
- (34) Dietz R, Rauch B, German Society of Cardiology, German Society for Prevention and Rehabilitation of Cardiac Diseases, and German Society for Thoracic and Cardiovascular

- Surgery. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Chronic Coronary Heart Disease. Issued by the Executive Committee of the German Society of Cardiology - Heart Circulation Research in Cooperation With the German Society for Prevention and Rehabilitation of Cardiac Diseases and the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Z Kardiol* 2003;92(6):501-21.
- (35) D'Agostino R, Grundy S, Sullivan L. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001;286:180-7.
 - (36) Empana JP, Ducimetiere P, Arveiler D, Ferrieres J, Evans A, Ruidavets JB et al. Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease risk functions applicable to different European populations?: The PRIME Study. *European Heart Journal* 2003 November 1;24(21):1903-11.
 - (37) EUROASPIRE I and II Group. EUROASPIRE I. and II. Clinical Reality of Coronary Prevention Guidelines: a Comparison of EUROASPIRE I and II in Nine Countries. *Lancet* 2001;357(9261):995-1001.
 - (38) Expert Panel on Detection EaToHBCiA. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2001 May 16;285(19):2486-97.
 - (39) Fleischmann K, Hunink M, Kuntz K, Douglas P. Exercise Echocardiography or Exercise SPECT Imaging? *JAMA* 1998;280(10):913-20.
 - (40) Fox S, Tanenbaum LAS, He HHJ, Hu H. Future Directions in CT Technology. *Neuroimaging Clin N Am* 1998;8(3):497-513.
 - (41) Gauri A, Raxwal V, Roux L, Fearon W, Froelicher V. Effects of Chronotropic Incompetence and Beta-Blocker Use on the Exercise Treadmill Test in Men. *Am Heart J* 2001;142(1):136-41.
 - (42) Georgiou D, Budoff M, Kaufer E, Kennedy J, Lu B, Brundage B. Screening patients with chest pain in the emergency department using electron beam tomography: a follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:105-10.
 - (43) Gibbons R, Balady G, Beasley J, Bricker J, Duvernoy W, Froelicher V. ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee in Exercise Testing). *Circulation* 1997;96(1):345-54.
 - (44) Goldin J, Yoon H, Greaser L, Heinze S, McNitt-Gray M, Brown M et al. Spiral versus electron-beam CT for coronary artery calcium scoring. *Radiology* 2001;221:213-21.
 - (45) Goodman S, Steg P, Eagle K, Fox K, Lopez-Sendon J. The diagnostic and prognostic impact of the redefinition of acute myocardial infarction: lessons from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J* 2006;151:654-60.
 - (46) Greenland P, LaBree L, Azen S, Doherty T, Detrano R. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004;291:210-5.
 - (47) Greenland P, Smith SC, Grundy SM. Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people. *Circulation* 2001;104:1863-7.
 - (48) Greenland P, Gaziano JM. Selecting Asymptomatic Patients for Coronary Computed Tomography or Electrocardiographic Exercise Testing. *The New England Journal of Medicine* 2003 July 31;349(5):465-73.

- (49) Greenland P, Knoll MD, Stamler J, Neaton JD, Dyer AR, Garside DB et al. Major Risk Factors as Antecedents of Fatal and Nonfatal Coronary Heart Disease Events. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2003 August 20;290(7):891-7.
- (50) Grundy S. Primary prevention of coronary artery disease. Integrating risk assessment with intervention. *Circulation* 1999;100(988):998.
- (51) Haberl R. EKG pocket. Börm Bruckmeier Verlag; 2003.
- (52) Haberl R, Becker A, Leber A, Knez A, Becker C, Lang C et al. 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;37(2):451-7.
- (53) Hackett D, Verwilghen J, Davies, Maseri A. Coronary stenoses before and after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989;63:1517-8.
- (54) Hamm C. Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom; Teil 2: Akutes Koronarsyndrom mit ST-Hebung. *Circulation* 2004;93:324-41.
- (55) Hamm C. Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom. *Circulation* 2004;93:72-90.
- (56) Haq I, Jackson P, Yeo W. Sheffield risk and treatment table for cholesterol lowering for primary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1995;346:1467-71.
- (57) Hausmann D, Mügge A, Daniel W. Koronare Herzkrankheit. Thiemes Innere Medizin: TIM.Stuttgart; New York: Georg Thieme Verlag; 1999. p. 1096-122.
- (58) Heintzen M, Strauer B. Peripheral Arterial Complications After Heart Catheterization. *Herz* 1998;23(1):4-20.
- (59) Hendel R, Patel M, Kramer C, Poon M. Appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(7).
- (60) Herold G. Koronare Herzerkrankung (KHK). Innere Medizin.Köln: 2003. p. 196-205.
- (61) Hirsch A, Criqui M, Treat-Jacobson D, Regensteiner J, Creager M, Olin J et al. Peripheral arterial disease detection, awareness and treatment in primary care. *JAMA* 2001;286:1317-24.
- (62) Honda O, Sugiyama S, Kugiyama K, Fukushima H, Nakamura S, Koide S et al. Echolucent carotid plaques predict future coronary events in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1177-84.
- (63) Hounsfield GN. Computerized Transverse Axial Scanning (Tomography). 1. Description of System. *Br J Radiol* 1973;46(552):1016-22.
- (64) Hunold P, Vogt F, Schmermund A, Debatin J, Kerkhoff G, Budde T et al. Radiation Exposure during Cardiac CT: Effective Doses at Multi-Detector Row CT and Electron-Beam CT. *Radiology* 2003;226:145-52.
- (65) Hunt M, O'Malley P, Vernalis M, Feuerstein I, Taylor A. C-reactive protein is not associated with the presence or extent of calcified subclinical atherosclerosis. *Am Heart J* 2001;141:206-10.
- (66) Justice A, Covinsky K, Berlin J. Assessing the generalizability of prognostic information. *Ann Intern Med* 1999;130:515-24.
- (67) Kalender W. Computertomographie. München: Publicis MCD Verlag; 2000.

- (68) Kalender WA, Seissler W, Klotz E, Vock P. Spiral volumetric CT with single-breathhold technique, continuous transport, and continuous scanner rotation. *Radiology* 1990;176(1):181-3.
- (69) Kalender WA, Seissler W, Vock P. Singl-breath-hold spiral volumetric CT by continous patient translation and scanner rotation. *Radiology* 1989;173:414.
- (70) Kannel WB. Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham 5. *Am J Cardiol* 1976 February;37(2):269-82.
- (71) Kennedy JW, Baxley WA, Bunnell IL, Gensini GG, Messer JV, Mudd JG et al. Mortality related to cardiac catheterization and angiography. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1982;8(4):323-40.
- (72) Klinge R. *Das Elektrokardiogramm*. Thieme; 2002.
- (73) Knez A, Becker A, Becker C, Leber A, Reiser M, Steinbeck G. Detektion von Koronarkalk mit der Mehrschicht-Spiral-Computertomographie: Eine Alternative zur Elektronenstrahl-tomographie. *Z Kardiol* 91[8],642-649.2002.
- (74) Knez A, Becker C, Becker A, Leber A, White C, Reiser M et al. Determination of coronary calcium with multi-slice spiral computed tomography: a comparative study with electron-beam CT. *Int J Cardiovasc Imaging* 2002;18:295-303.
- (75) Köhler E, Tataru M-C. *Klinische Echokardiographie*. Thieme; 2001.
- (76) Kondos GT, Hoff JA, Sevrakov A, Daviglius ML, Garside DB, Devries SS 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 May 27;107(20):2571-6.
- (77) Kopp A, Ohnesorge B, Becker C, Schroder S, Heuschmid M, Kuttner A et al. Reproducibility and accuracy of coronary calcium measurements with multi-detector row versus electron beam CT. *Radiology* 2002;225:113-9.
- (78) Lackner K, Thurn P. ECG-Gated and Contious Scans. *Radiology* 1981;140(2):413-20.
- (79) Laudon D., Vukov L, Breen J, Rumberger J, Wollan P, Sheedy P. Use of electron-beam computed tomography in the evaluation of chest pain patients in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1999;23(15):21.
- (80) Law M, Wald N, Stampfer M, Rimm E, Barker DJP, Mackenbach JP et al. Why heart disease mortality is low in France: the time lag explanation; Commentary: Alcohol and other dietary factors may be important; Commentary: Intrauterine nutrition may be important; Commentary: Heterogeneity of populations should be taken into account; Authors' response. *BMJ* 1999 May 29;318(7196):1471-80.
- (81) Leber A, Knez A, von Ziegler F, Becker A, Nikolaou K, Paul S et al. Quantification of obstructive and nonobstructive coronary lesions by 64-slice computed tomography: a comparative study with quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(147):154.
- (82) Leitzmann C. Welternährung zu Beginn des 21. Jahrhunderts: Die globale Ernährungssituation. *Biologie in unserer Zeit* 2001;31(6):408-16.
- (83) Lenz M, Mühlhauser I. Kardiovaskuläre Risikoschätzung für eine informierte Patienteneentscheidung; Wie valide sind die Prognoseinstrumente? *Med Klin* 2004;99:651-61.

- (84) Leschka S, Alkadhi H, Plass A, Desboilles L, Grunenfelder J, Marincek B et al. Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience. *Eur Heart J* 2005;26:1482-7.
- (85) Löffler G, Petrides P. *Biochemie und Pathobiochemie*. Heidelberg: Springer Verlag; 2003.
- (86) Mannebach H, Hamm Ch, Horstkotte D. 18. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. *Z Kardiol* 2002;91:727-9.
- (87) Marwick T, Nemecek J, Pashkow F, Stewart W, Salcedo E. Accuracy and Limitations of Exercise Echocardiography in a Routine Clinical Setting. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(1):74-81.
- (88) Mautner SL, Mautner GC, Froehlich J, Feuerstein IM, Proschan MA, Roberts WC et al. Coronary artery disease: prediction with in vitro electron beam CT. *Radiology* 1994 September;192(3):625-30.
- (89) McCormack J, Levine M, Rangno R. Primary prevention of heart disease and stroke: a simplified approach to estimating risk of events and making drug treatment decisions. *Can Med Assoc J* 1997;157:422-8.
- (90) McLaughlin V, Balogh T, Rich S. Utility of electron beam computed tomography to stratify patients presenting to the emergency room with chest pain. *Am J Cardiol* 1999;84:327-8.
- (91) Montalescot G, Dallongeville J, Van Belle E, Rouanet S, Baulac C, Degrandt A et al. STEMI and NSTEMI: are they so different? 1 year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA registry). *European Heart Journal* 2007 June 2;28(12):1409-17.
- (92) Morneburg H. *Bildgebende Systeme für die medizinische Diagnostik*. 3. Med Erlangen: Publics Cooperate Publishing 1995.
- (93) Nagel E, Klein C, Paetsch I, Hettwer S, Schnackenburg B, Wegscheider K et al. Magnetic Resonance Perfusion Measurements for the Noninvasive Detection of Coronary Artery Disease. *Circulation* 2003;108(4):432-7.
- (94) National Heart & Lung Institute. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, endorsed by the British Diabetic Association. *Heart* 1998;80(Suppl. 2):1-29.
- (95) O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, Greenland P, Grundy SM, Hachamovitch R et al. American College of Cardiology/American Heart Association expert consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2000 July;36(1):326-40.
- (96) Ohnesorge B, Flohr T, Becker C, Kopp A, Schoepf U, Baum U et al. Cardiac imaging by means of electrocardiographically gated multi-section spiral CT: initial experience. *Radiology* 2000;217:564-71.
- (97) Ohnesorge B, Flohr T, Fischbach R, Kopp AF, Knez A, Schroder S et al. Reproducibility of coronary calcium quantification in repeat examinations with retrospectively ECG-gated multisection spiral CT. *Eur Radiol* 2002 June;12(6):1532-40.
- (98) Pasterkamp G, Falk E, Woutman H, Borst C. Techniques Characterizing the Coronary Atherosclerotic Plaque: Influence on Clinical Decision Making? *J Am Coll Cardiol* 2000;36(1):13-21.

- (99) Pflieger S, Metzger F, Haase K. Kompendium Echokardiographie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2003.
- (100) Pyörälä K, De Backer G, Graham I. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994;15:1300-31.
- (101) Radon JH. Über die Bestimmung von Funktionen durch ihre Integralwerte längs gewisser Mannigfaltigkeiten. *Ber vor Sächs Akad Wiss* 1917;69:262.
- (102) Raggi P, Callister TQ, Cooil B, He ZX, Lippolis NJ, Russo DJ et al. Identification of Patients at Increased Risk of First Unheralded Acute Myocardial Infarction by Electron-Beam Computed Tomography. *Circulation* 2000 February 29;101(8):850-5.
- (103) Reilly M, Wolfe M, Localio A, Rader D. C-reactive protein and coronary artery calcification: the Study of Inherited Risk of Coronary Atherosclerosis (SIRCA). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1851-6.
- (104) Rohe R, Thomas S, Stabin M, Deutsch E, Gerson M, Cummings D et al. Biokinetics and Dosimetry Analysis in Healthy Volunteers for a Two-Injection (Rest-Stress) Protocol of the Myocardial Perfusion Imaging Agent Technetium 99m-Labeled Q3. *J Nucl Cardiol* 1995;2(5):395-404.
- (105) Russel M, Huse D, Drowns S, Hamel E, Hartz S. Direct medical costs of coronary artery disease in the United States. *Am J Cardiol* 1998;81(1110):1115.
- (106) Schmermund A, Erbel R. Neue Konzepte in der Primärprävention erfordern Umdenken. *Med Klin* 2001;96(5):261-9.
- (107) Schmermund A, Erbel R, Silber S, MUNICH Registry Study Group. Multislice Normal Incidence of Coronary Health. Age and gender distribution of coronary artery calcium measured by four-slice computed tomography in 2,030 persons with no symptoms of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002 July 15;90(2):168-73.
- (108) Schroeder S, Kopp AF, Baumbach A, Meisner C, Kuettner A, Georg C et al. Noninvasive detection and evaluation of atherosclerotic coronary plaques with multislice computed tomography. *Journal of the American College of Cardiology* 2001 April 1;37(5):1430-5.
- (109) Schuster H-P, Trappe H-J. EKG-Kurs für Isabel. Thieme; 2005.
- (110) Shaw LJ, Raggi P, Schisterman E, Berman DS, Callister TQ. Prognostic Value of Cardiac Risk Factors and Coronary Artery Calcium Screening for All-Cause Mortality. *Radiology* 2003 September 1;228(3):826-33.
- (111) Shemesh J, Stroh C, Tenenbaum A, Hod H, Boyko V, Fisman E et al. Comparison of coronary calcium in stable angina pectoris and in first acute myocardial infarction utilizing double helical computerized tomography. *Am J Cardiol* 1998;81:271-5.
- (112) Silber S. Bedeutung der EKG-Triggerung mit dem Multi-Slice-CT zum Ausschluss einer Koronararterienverkalkung bei Personen ohne bekannte KHK. *Herz* 2001;26:260-72.
- (113) Silber S, Richartz B. Stellenwert von Kardio-CT und Kardio-MR zur Bestimmung des koronaren Risikos. *Z Kardiol* 2005;94; Suppl. 4(0):IV1-IV11.
- (114) Smith G, Neaton J, Wentworth D. Socioeconomic differentials in mortality risk among men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial: I. White men. *Am J Public Health* 1996;86:486-96.

- (115) Stary H. Composition and classification of human atherosclerotic lesions. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1992;421:277-90.
- (116) Stary H. Changes in components and structure of atherosclerotic lesions developing from childhood to middle age in coronary arteries. *Basic Res Cardiol* 1994;89(suppl 1):17-32.
- (117) Stary H, Blankenhorn D, Chandler A, Glagov S, Insull W. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Special report. *Circulation* 1992;85:391-405.
- (118) Stary H, Chandler A, Glagov S, Guyton J. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Special report. *Arterioscler Thromb* 1994;14:840-56.
- (119) Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Jr. et al. A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis : A Report From the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995 September 1;15(9):1512-31.
- (120) Steinwachs D, Collins-Nakai R, Cohn L, Garson AJr, Wolk M. The future of cardiology: utilization and costs of care. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(Suppl B):91B-8B.
- (121) Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, Cao F, Brazaitis M, O'Malley PG. Coronary Calcium Independently Predicts Incident Premature Coronary Heart Disease Over Measured Cardiovascular Risk Factors: Mean Three-Year Outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) Project. *Journal of the American College of Cardiology* 2005 September 6;46(5):807-14.
- (122) Thaulow E, Erikssen J, Sandvik L, Erikssen G, Jorgensen L, Cohn P. Initial clinical presentation of cardiac disease in asymptomatic men with silent myocardial ischemia and angiographically documented coronary artery disease (the Oslo Ischemia Study). *Am J Cardiol* 1993;72:629-33.
- (123) Trabold T, Buchgeister M, Kuettner A, Heuschmid M, Kopp A, Schroeder S et al. Estimation of Radiation Exposure in 16-Detector Row Computed Tomography of the Heart With Retrospective ECG-Gating. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 2003;175(8):1051-5.
- (124) Trappe H-J LH. Leitlinien zur Ergometrie. *Z Kardiol* 2000;89:821-37.
- (125) Ulzheimer, S., Decker, R., Kachelriess, M., and Kalender, W. Cardiac imaging with X-ray computed tomography: new approaches to image acquisition and quality assurance. Reports from the Institute of Medical Physics, University of Erlangen-Nürnberg. Shaker, Aachen. 2001.
- (126) van der Meer I, Bots M, Hofman A, del Sol A, van der Kuip D, Witteman J. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 2004;109:1089-94.
- (127) Wallis E, Ramsay L, UI H. Coronary and cardiovascular risk estimation for primary prevention: validation of a new Sheffield table in the 1995 Scottish health survey population. *BMJ* 2000;320:671-6.
- (128) Wayhs R, Zelinger A, Raggi P. High coronary artery calcium scores pose an extremely elevated risk for hard events. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:225-30.

- (129) Wexler L, Brundage B, Crouse J, Detrano R, Fuster V, Maddahi J et al. Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1994;101:850-5.
- (130) Whitworth J, World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003;21(11):1983-92.
- (131) Widder B, Görtler M. Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Gefäße. Springer; 2004.
- (132) Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyorala K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis* 1998;140:199-270.
- (133) Woodhouse C, Janowitz W, Viamonte M. Coronary arteries: retrospective cardiac gating technique to reduce cardiac motion artifact at spiral CT. *Radiology* 1997;204:566-9.
- (134) World Health Organization, Geneva. The World Health Report 1999: making a difference. 1999.
- (135) Yokoya K, Takatsu H, Suzuki T, Hosokawa H, Ojio S, Matsubara T et al. Process of progression of coronary artery lesions from mild or moderate stenosis to moderate or severe stenosis: A study based on four serial coronary arteriograms per year. *Circulation* 1999;100:903-9.

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Ralph Haberl für die Überlassung des Themas, Herrn PD Dr. med. Peter Steinbigler sowie Herrn Dr. med. Georg-Eike Boehme für die gute Betreuung und die vielfältigen Anregungen.

Danken möchte ich auch Herrn Dr. med. Andreas Czernik, Frau Panjame Siebel, Frau Ruth Demmer, Frau Doreen Voss, Herrn Alexander Seiler sowie Rosa und Franz Winkler für die Unterstützung.

Lebenslauf

Name: Claudia Winkler

Geburtsdatum: 27.03.1980

1986-1990: Grundschule

1990-1999: Gymnasium

2000-2006: Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität
München

Seit 05/2006: Assistenzärztin am Klinikum München Pasing,
Medizinische Klinik I

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit in allen Teilen selbstständig und nur unter Zuhilfenahme der angegebenen Quellen und Literatur verfasst habe.

München, 08.04.2008

Claudia Winkler