

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

---

Diagnostik der Koronaren Herzerkrankung durch Bestimmung  
des Koronarkalks in der Mehrzeilen-  
Computertomographie  
  
Studie an 1347 Patienten

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

vorgelegt von Christine Iris Raab  
aus Erlangen

---

2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

---

Berichterstatter: PD Dr. A. Knez

Mitberichterstatter: PD Dr. Chr. Becker

Mitbetreuung durch  
den promovierten  
Mitarbeiter: Dr. med. A. Becker

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 25.01.2007

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>2. Theoretische Grundlagen .....</b>	<b>3</b>
2.1 Arteriosklerose und koronare Herzkrankheit .....	3
2.2 Koronare Verkalkung als Zeichen der koronaren Herzkrankheit.....	6
2.2.1 Koronarkalk und koronare Atherosklerose.....	6
2.2.2 Koronarkalk und koronare Herzerkrankung.....	8
2.2.3 Alters- und geschlechtsabhängige Ausprägung von Koronarkalk; Risikofaktoren ..	10
2.2.4 Koronarkalk zur Prädiktion einer Koronarstenose.....	12
2.2.5 Koronarkalk als prognostischer Parameter.....	13
2.3 Bestimmung der Verkalkung mit der Elektronenstrahl-Computertomographie .....	13
2.4 Bestimmung von Koronarkalk mit der Mehrzeilen-Computertomographie .....	18
2.4.1 Triggerung der Bildakquisition .....	19
2.4.2 Bildakquisition mit der Mehrzeilen-Computertomographie .....	21
<b>3. Methoden .....</b>	<b>23</b>
3.1 Patientenkollektiv.....	23
3.2 Methodik der Herzkatheteruntersuchung .....	24
3.3 Akquisitionsprotokoll in der Mehrzeilen-Computertomographie .....	25
3.4 Quantifizierung des Koronarkalks nach Agatston .....	27
3.5 Quantifizierung mit dem Volumenscore.....	27
3.6 Statistik.....	28
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>29</b>
4.1 Patientenkollektiv .....	29
4.2 Risikofaktoren.....	30
4.3 Verteilung des Calcium Scores.....	31
4.3.1 Bestimmung der Perzentilen.....	33
4.3.2 Alters- und geschlechtsabhängige Verteilung des Kalziumscores.....	37
4.3.3 Kalziumscore in Abhängigkeit der Risikofaktoren .....	38
4.3.4 Volumenscore in Abhängigkeit zur koronaren Herzkrankheit .....	40
4.3.5 Volumenscore bei Männern in Abhängigkeit zur koronaren Herzkrankheit .....	40
4.3.6 Volumenscore bei Frauen in Abhängigkeit zur koronaren Herzkrankheit .....	42
4.3.7 Ausschluss von Koronarkalk.....	44
4.4 Bestimmung der Grenzwerte.....	44
4.4.1 Verwendung festgelegter Scores als Grenzwerte.....	44
4.4.2 Anwendung der Perzentilen als Grenzwerte für die Prädiktion einer KHK.....	46
4.5 ROC-Analyse.....	48

<b>5. Diskussion .....</b>	<b>51</b>
<b>6. Zusammenfassung .....</b>	<b>59</b>
<b>7. Ausblick.. .....</b>	<b>60</b>
<b>8. Literatur .. .....</b>	<b>61</b>
<b>Danksagung</b>	
<b>Lebenslauf</b>	

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Pathogenese der Atherosclerosis obliterans	4
<b>Abbildung 2:</b> Pathogenese der Koronarsklerose	6
<b>Abbildung 3:</b> Zeitlicher Verlauf diagnostischer Tests der KHK	9
<b>Abbildung 4:</b> KHK-Serumcholesterin und Mortalität	10
<b>Abbildung 5:</b> Prinzip des Elektronenstrahl-CT	15
<b>Abbildung 6:</b> Aufnahme eines Herzens mit pathologischem Befund mit der Elektronenstrahl-Computertomographie	16
<b>Abbildung 7:</b> Prinzip des Spiral-CT	18
<b>Abbildung 8:</b> Prinzip des retrospektiven EKG-Triggerns	20
<b>Abbildung 9:</b> Aufnahme eines Herzens mit pathologischem Befund mit der Mehrzeilen-Computertomographie	22
<b>Abbildung 10:</b> Darstellung von rechter und linker Koronararterie bei der Herzkatheteruntersuchung	25
<b>Abbildung 11:</b> Schematische Darstellung der EKG-gegateten MSCT mit einem 4-Schicht-Scanner	26
<b>Abbildung 12:</b> 25., 50., 75., 90. Perzentile bei Männern	34
<b>Abbildung 13:</b> 25., 50., 75., 90. Perzentile bei Frauen	36
<b>Abbildung 14:</b> Verteilung des Volumenscores, Vergleich Männer zu Frauen	37
<b>Abbildung 15:</b> Kalziumscore in Abhängigkeit von den Risikofaktoren	39
<b>Abbildung 16:</b> Verteilung des Volumenscores bei Männern mit und ohne KHK aufgeteilt nach aufsteigenden Altersdekaden	41
<b>Abbildung 17:</b> Verteilung des Volumenscores bei Frauen mit und ohne KHK aufgeteilt nach aufsteigenden Altersdekaden	43

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Indikation zur Herzkatheteruntersuchung	23
<b>Tabelle 2:</b> Risikofaktoren	30
<b>Tabelle 3:</b> Verteilung des Volumenscore (Mittelwerte) bei Männern und Frauen ohne KHK aufgeteilt nach aufsteigenden Altersdekaden	31
<b>Tabelle 4:</b> Verteilung des Volumenscore (Mittelwerte) bei Männern und Frauen mit KHK aufgeteilt nach aufsteigenden Altersdekaden	32
<b>Tabelle 5:</b> Perzentilenberechnung bei Männern	33
<b>Tabelle 6:</b> Perzentilenberechnung bei Frauen	35
<b>Tabelle 7:</b> Volumenscore der 50. Perzentile	38
<b>Tabelle 8:</b> Verteilung des Volumenscores	40
<b>Tabelle 9:</b> Patienten mit Volumenscore 0	44
<b>Tabelle 10:</b> Sensitivität und Spezifität bei Grenze Score 0	45
<b>Tabelle 11:</b> Sensitivität und Spezifität bei Grenze Score 10	45
<b>Tabelle 12:</b> Sensitivität und Spezifität bei Grenze Score 100	45
<b>Tabelle 13:</b> Sensitivität und Spezifität bei Grenze Perzentile 25	46
<b>Tabelle 14:</b> Sensitivität und Spezifität bei Grenze Perzentile 50	47
<b>Tabelle 15:</b> Sensitivität und Spezifität bei Grenze Perzentile 75	47
<b>Tabelle 16:</b> ROC-Analyse bei Patienten ohne KHK; AUC-Werte	49
<b>Tabelle 17:</b> ROC bei Patienten mit KHK ( $\geq 50\%$ Stenose); AUC-Werte	49

## Abkürzungsverzeichnis

AUC	Area Under Curve
CTA	Computertomographie Angiographie
EBCT	Elektronenstrahl- (Electron Beam-) Computertomographie
EBT	Elektronenstrahltomographie
EKG	Elektrokardiogramm
HDL	High Density Lipoprotein
HKU	Herzkatheteruntersuchung
HU	Hounsfield Units
IVUS	Intravaskulären Ultraschall
KHK	Koronare Herzerkrankung
kV	Kilo Volt
LAD	Left Anterior Descending
LDL	Low Density Lipoprotein
ln	Logarithmus
mA	Milliampere
mAs	Milliamperesekunden
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mm <sup>3</sup>	Kubikmillimeter
ms	Millisekunden
MSCT	Mehrzeilen- (Multislice-) Computertomographie
mSv	Millisievert
PDGF	Platelet Derived Growth Factor (von Thrombozyten gebildeter Wachstumsfaktor)
PTCA	Perkutane Transluminale Coronarangioplastie
QCA	Quantitative Koronaranalyse
RCA	Rechte Coronararterie (Arteria coronaria dextra)
RCX	Ramus Circumflexus
ROC	Receiver-Operating-Characteristic Curves
sec	Sekunden
V	Volt
VCS	Volumenscore
VLDL	Very Low Density Lipoprotein

# 1. Einleitung

In den westlichen Industriestaaten ist die koronare Herzkrankheit (KHK) die führende Erkrankung der Todesursachenstatistik. In Deutschland versterben bei etwa 280.000 erlittenen Herzinfarkten pro Jahr noch immer 34% der Patienten bevor sie das Krankenhaus erreichen<sup>1,2</sup>. Für fast die Hälfte aller Patienten ist dabei der Myokardinfarkt die Erstmanifestation einer koronaren Herzerkrankung, ohne zuvor Symptome registriert zu haben<sup>3,4</sup>. Die frühzeitige Diagnose asymptomatischer Stadien der KHK ist daher einer der wichtigsten Faktoren, um die Mortalität und Morbidität zu senken. Insbesondere wäre durch die Identifizierung der gefährdeten Personen vor Entstehung des Myokardinfarkts eine frühzeitige präventive Therapie möglich<sup>5</sup>.

Die derzeit gebräuchlichsten Methoden in der Diagnostik der KHK die Ergometrie, Stressechokardiographie und Myokardszintigraphie weisen Limitationen sowohl in Sensitivität als auch in Spezifität auf<sup>6,7</sup>. Die erhobenen Befunde dieser Methoden werden insbesondere erst dann pathologisch, wenn bereits eine signifikante Koronarstenose vorliegt. Hinzu kommen Kontraindikationen der Stressuntersuchungen wie akute Myokarditiden oder Klappenvitien (z. B. Aortenstenose) sowie falschpositive Ergebnisse bei Schenkelblockbildern, bei Frauen oder unter bestimmter medikamentöser Therapie (z. B. Digitalis). Falschnegative Ergebnisse finden sich relativ häufig unter antianginöser Therapie und bei Eingefäßerkrankungen vor allem des Ramus circumflexus. Mit einer angiographisch signifikanten Koronarstenose größer 70% als Referenz ergibt sich für die Ergometrie eine Sensitivität von 68% und eine Spezifität von 77%<sup>8</sup>. Bei der Myokardszintigraphie liegt die Sensitivität und Spezifität des Nachweises angiographisch signifikanter Koronarstenosen bei 80% und 90%<sup>9,10</sup>. Dies führt zum einen zu verspäteter Diagnostik und Koronarangiographie, zum anderen zeigen 30% der Herzkatheteruntersuchungen, die aufgrund einer positiven nichtinvasiven Diagnostik vorgenommen wurden, einen Normalbefund<sup>11</sup>. Eine Steigerung der diagnostischen Genauigkeit der nichtinvasiven Methoden wäre somit wünschenswert.

Histopathologische Studien haben gezeigt, dass Mikroverkalkungen bereits in frühen Stadien der koronaren Atherosklerose vorkommen und Koronarkalk ein verlässlicher



Marker für das Vorliegen einer Atherosklerose ist <sup>12</sup>. Weitere Studien zeigen einen engen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß koronarer Verkalkungen und der Stenosierung der Koronarien<sup>13,14,15</sup>.

Die Elektronenstrahl-Computertomographie (EBCT) hat sich als eine nichtinvasive hochsensitive Methode zum quantitativen Nachweis von Koronarkalk erwiesen<sup>16,17</sup>. Sie erlaubt die Darstellung einer koronaren Atherosklerose in einem frühen asymptomatischen Stadium, insbesondere vor dem Auftreten einer hämodynamisch relevanten Stenose<sup>18,19,20,21</sup>. Fehlende koronare Verkalkungen bedeutet andererseits mit hoher Wahrscheinlichkeit, dass eine KHK ausgeschlossen werden kann<sup>22,23</sup>. Bei Detektion von Koronarkalk kann die Quantifizierung des Ausmaßes der Verkalkungen zusätzlich zur Prädiktion zukünftiger kardialer Ereignisse (Myokardinfarkt, kardialer Tod, Revaskularisation) herangezogen werden<sup>24,25,26</sup>. Der Wert der EBCT Untersuchung wurde in zahlreichen klinischen Studien zur Diagnostik und zum Ausschluss der koronaren Herzerkrankung und Abschätzung der Prognose belegt. Die EBCT stellt somit eine viel versprechende Methode zur Identifikation von Risikopatienten dar, die eine Primärprävention benötigen<sup>27,28,29</sup>. Außerdem ist der Ausschluss von Koronarkalk mit der Elektronenstrahl-Computertomographie eine sichere Methode, um eine relevante koronare Herzkrankheit auszuschließen<sup>30</sup>. Koronare Verkalkungen wurden zunächst durch eine radiologische Durchleuchtungsuntersuchung und später mit der EBCT nachgewiesen<sup>31,32</sup>. Limitierend für diese Methoden sind, dass der Durchleuchtung geringgradige Verkalkungen entgehen können und dass die EBCT, auf Grund der hohen Kosten und der Beschränkung auf einen reinen Cardioscanner, nur bestimmten Zentren zur Verfügung steht<sup>33,34</sup>. Mit Entwicklung der Mehrzeilen-Computertomographie (MSCT) ist die Darstellung von Koronarkalk auch mit der konventionellen Computertomographie möglich und somit ubiquitär verfügbar<sup>35</sup>.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Evaluierung der Wertigkeit der Koronarkalkbestimmung mit der Mehrzeilen-Computertomographie in der Diagnostik der koronaren Herzkrankheit im Vergleich zum Goldstandard Koronarangiographie.

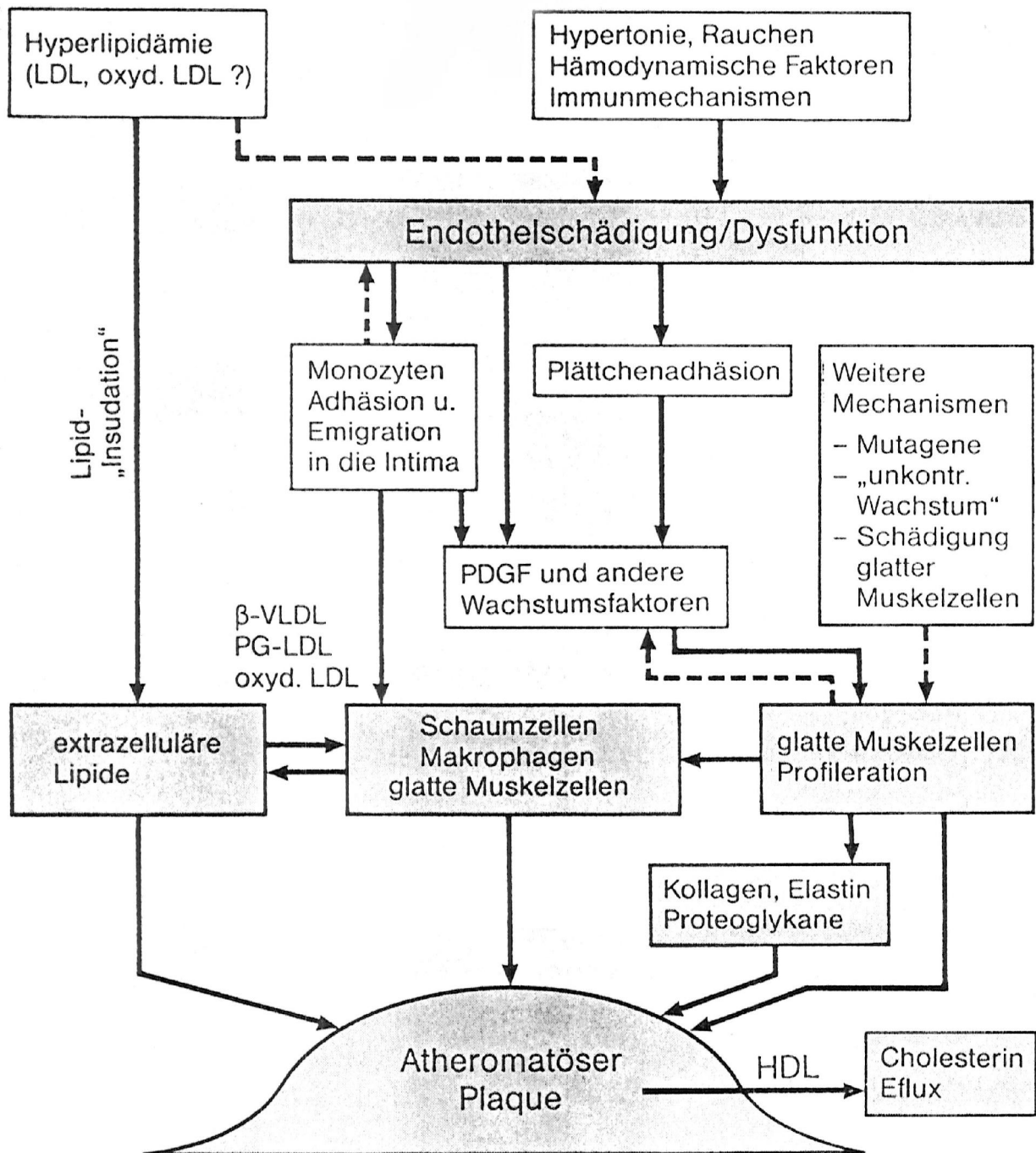
## 2. Theoretische Grundlagen

### 2.1 Arteriosklerose und koronare Herzkrankheit

Die koronare Herzkrankheit ist eine Erkrankung uneinheitlicher Ätiologie, die pathophysiologisch durch eine Koronarinsuffizienz gekennzeichnet ist. Häufigste Ursache ist eine Arteriosklerose der großen Herzkranzgefäße oder eine Mikroangiopathie der kleinen Koronararterienäste. Die koronare Herzkrankheit manifestiert sich entweder als asymptomatische KHK, als stumme Ischämie oder als symptomatisch manifeste koronare Herzkrankheit. Letztere äußert sich in pectanginösen Beschwerden, Herzrhythmusstörungen, als Herzinfarkt, Linksherzinsuffizienz oder im plötzlichen Herztod. Bei den über 65-Jährigen leidet etwa die Hälfte an herzbezogenen Beschwerden, als deren Ursache bei bis zu 30% eine manifeste KHK vorliegt. Risikofaktoren bei der Entstehung einer KHK sind arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörung und Nikotinkonsum. Hinzu kommen familiäre Disposition, psychosoziale Faktoren, Fibrinogen, Lipoprotein (a) und Homozystein<sup>36</sup>.

Entsprechend der WHO-Definition der Atherosklerose handelt es sich bei der koronaren Herzkrankheit um eine variable Kombination von Veränderungen der Intima, bestehend aus einer herdförmigen Ansammlung von Fettsubstanzen, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Arterienmedia<sup>37</sup>. Die Genese der Bildung atheromatöser Plaques ist in Abbildung 1 schematisch dargestellt.

**Abbildung 1:** Pathogenese der Atherosclerosis obliterans



aus: Ross R (1993) The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. Nature 362: 801-809.

Wie aus Abbildung 1 ersichtlich steht am Anfang des Prozesses die endotheliale Dysfunktion, die sowohl durch Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Nikotin, hämodynamische Faktoren als auch durch Immunmechanismen verursacht werden kann. Diese Risikofaktoren führen zur Endothelschädigung. Es folgt die endotheliale

Expression von Adhäsionsmolekülen und oxidiertes Low Density Lipoprotein (LDL). Dabei werden Wachstumsfaktoren freigesetzt (v.a. PDGF), die eine Proliferation und Immigration glatter Muskelzellen der Media in die Intima induzieren. Diese Muskelzellen bilden große Mengen Elastin, Proteoglykane und Kollagen, die Bestandteile der atheromatösen Plaques sind. Eingewanderte Monozyten, Makrophagen und Muskelzellen werden im Plaque zu Schaumzellen. Man nimmt an, dass die Cholesterinspeicherung im Plaque der Ausdruck eines Ungleichgewichts zwischen Influx und Efflux bei der Gefäßwandperfusion ist. High Density Lipoprotein (HDL) begünstigt den Cholesterin-Efflux und ist daher ein protektiver Atherosklerosefaktor<sup>38</sup>. Die Bildung von atherosklerotischen Plaques bestehend aus Makrophagen, glatten Muskelzellen, T-Lymphozyten und Mastzellen kann zu einer Stenosierung des Lumens führen<sup>39</sup>. Eine Deckplatte zusammengesetzt aus glatten Muskelzellen und kollagenreichen Bindegeweben grenzt den atherosklerotischen Plaque vom Gefäßlumen ab<sup>40</sup>. Durch Rupturierung dieser Plaques mit konsekutiver Thrombusbildung kann es zu instabiler Angina pectoris und Myokardinfarkt kommen<sup>41,42</sup>. Entscheidend für das Risiko ist nicht ausschließlich die Lumeneinengung des Koronargefäßes oder allein die Plaquegröße, sondern auch die Zusammensetzung des Plaques. Unter denjenigen Plaques, bei denen Rupturgefahr besteht, sind unterschiedliche Morphologien und Zellpopulationen zu finden wie etwa eine hohe Makrophagendichte, ein „lipid core“ Anteil größer 40%, hohe entzündliche Aktivität, ein niedriger Anteil glatter Muskelzellen, Kollagenfasern oder eine nur dünne fibröse Deckplatte<sup>43</sup>.

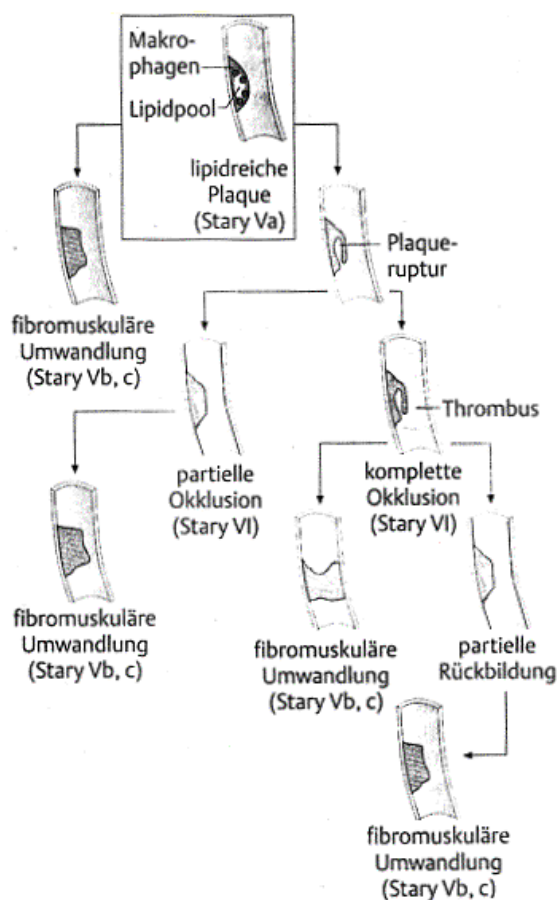
Lange galt als alleiniges Problem der Atherosklerose die Lumeneinengung durch Ablagerungen. Doch selbst verhältnismäßig große Plaques führen erst relativ spät zu einer Stenose, da sich zunächst der Außendurchmesser des Gefäßes vergrößert (Glagov Phänomen<sup>44</sup>). Die Ruptur (65%) oder Erosion (35%) von Koronarplaques sind meist die Grundlage akuter Herzinfarkte<sup>45,46</sup>.

## 2.2 Koronare Verkalkung als Zeichen der koronaren Herzkrankheit

### 2.2.1 Koronarkalk und koronare Atherosklerose

Die Koronarsklerose ist vermutlich, wie oben genannt, eine entzündlich-fibroproliferative Reaktion auf eine Endothelschädigung, gefolgt von reparativen Mechanismen und keine degenerative Erkrankung. Abbildung 2 zeigt die Pathogenese der atherosklerotischen Läsionen mit Einteilung nach Stary Typ I-V.

**Abbildung 2:** Pathogenese der Koronarsklerose



aus: Fuster V, Ross R, Topol EJ: Atherosclerosis and coronary artery disease. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, New York 1996.

Mit Fortschreiten der Erkrankung entstehen Lipideinlagerungen, Atherome, Fibroatherome (Stary IV,V) und Verkalkungen, die an jeder Stelle der Entwicklung über eine Gefäßruptur zu einem akuten Koronarsyndrom (Stary VI a-c) führen können.

Nach Stary besteht die früheste atherosklerotische Gefäßläsion aus Schaumzellen, die als „fatty streak“ (Typ I) vorliegen. LDL-Partikel werden durch aktiven Transport in die Gefäßwand aufgenommen und dabei oxidiert, was entzündliche Veränderungen auslöst. Daraufhin werden monozytäre Zellen angezogen, als Makrophagen in der

Gefäßwand aufgenommen und dort das oxidierte LDL speichern<sup>47</sup>. Als Ursache für die Lipidaufnahme nimmt man eine Endothelverletzung an. Neben den Makrophagen finden sich zunehmend glatte Muskelzellen (Typ II), bis diese mit extrazellulärem Lipid dominieren (Typ III). Läsionen des Typs I-III führen zu keiner Gefäßstenosierung und sind in der Regel schon vor dem 30. Lebensjahr zu finden. Die atherosklerotischen Risikofaktoren wirken vermutlich bei der Endothelverletzung mit oder beschleunigen zumindest die Entwicklung der Läsionen. Das extrazelluläre Lipid konfluert (Typ IV) und wird von einer fibrösen Kappe bedeckt gespeichert (Typ Va). Läsionen vom Typ IV und Va können nach und nach zu einer Lumeneinengung führen. Wandeln sie sich im Verlauf weiter bindegewebig um bezeichnet man sie als Typ Vb und Vc. Diesen Stadien entspricht meist ein stabiler klinischer Verlauf, bei denen eine Myokardischämie möglich wäre. Das langsam progrediente Wachstum der Läsion erlaubt zum einen die kompensatorische Erweiterung des Gefäßes (Remodelling), so dass bis zu einer Plaquequerschnittfläche von 40% keine wesentliche Lumeneinengung auftreten muss. Zum anderen ist eine Kollateralisierung hochgradiger Stenosen möglich. Bei den Läsionen Typ IV und V kann es hingegen zu einem rasch progredienten und kompliziertem Verlauf kommen. Begünstigt durch eine dünne Kappe oder Makrophagenakkumulation kann es zur Ruptur einer Läsion kommen. Extrazelluläre Lipide werden freigesetzt und es entwickelt sich eine lokale Thrombose. Der Thrombus kann zu einer plötzlichen, schnellen Zunahme des Stenosegrades führen bis hin zum Gefäßverschluss (Typ VI) oder spontan aufgelöst werden. Bei diesem raschen Verlauf wird eine kompensatorische Gefäßerweiterung oder Kollateralisierung verhindert<sup>48,49</sup>, es kommt zu instabiler Angina pectoris und Myokardinfarkt. Durch den bindegewebigen Umbau der Typ VI Läsionen zu Typ Vb oder Typ Vc Läsionen können diese stabilisiert werden.

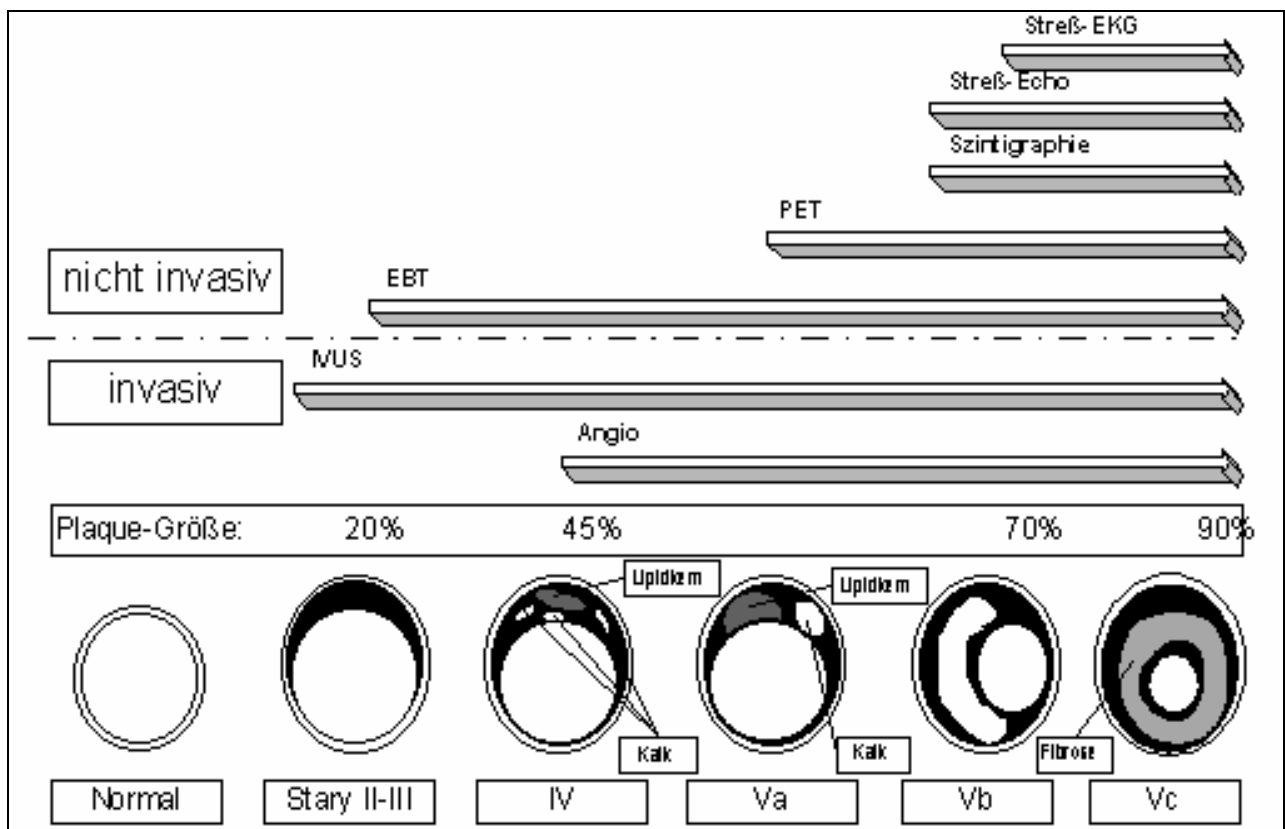
Ungefähr zwei Drittel aller Läsionen, bei denen es zu einem akuten Verschluss kommt, sind weniger als 70% stenosiert. Klinische Symptome einer Myokardischämie liegen häufig vor der Plaqueruptur noch nicht vor<sup>50,51,52</sup>.

### **2.2.2 Koronarkalk und die koronare Herzerkrankung**

Autopsiestudien erbrachten das Ergebnis, dass die Anwesenheit von Kalkablagerungen mit atherosklerotischer Plaquebildung einhergeht<sup>53,54</sup>. Koronarkalkablagerungen sind dabei weniger mit dem Stenosegrad der durch Koronarplaques entsteht, als vielmehr direkt mit dem koronaren Plaquevolumen korreliert. Dies haben histopathologische Studien ergeben<sup>55,56</sup>. Es zeigt sich eine lineare Beziehung zwischen koronarer Plaquebelastung und koronarer Kalkablagerung, deren Quantifizierung ein Maß für die Ausdehnung der Koronarsklerose ist<sup>57,58,59</sup>.

Akute Koronarsyndrome entstehen häufig durch Plaquerupturen oder Erosion von Koronarplaques<sup>60</sup>. Die rupturgefährdeten Plaques weisen meist ein großes, mit dünner fibröser Kappe bedecktes, Atherom und ein entzündliches zelluläres Infiltrat auf<sup>61</sup>. Bei 70-80% der Plaquerupturen finden sich koronare Kalzifikationen<sup>62</sup>. Bei Patienten, die vor dem 50. Lebensjahr an einem Myokardinfarkt versterben, ist deutlich mehr Koronarkalk nachweisbar als bei einem gesunden Vergleichskollektiv<sup>63</sup>. Somit sind koronare Verkalkungen mit der Ausdehnung der koronaren Atherosklerose assoziiert und können in frühen Stadien durch intravaskulären Ultraschall (IVUS) und die Elektronenstrahl-Computertomographie bzw. Mehrzeilen-Computertomographie dargestellt werden wie aus Abbildung 3 ersichtlich. Die Abbildung 3 zeigt außerdem die Möglichkeiten und Limitationen unterschiedlicher Verfahren zur Erkennung der koronaren Atherosklerose anhand der Einteilung nach Stary.

**Abbildung 3:** Zeitlicher Verlauf diagnostischer Tests der KHK



aus: Erbel R, Schmermund A, Baumgart D, Moehlenkamp S, Pump H, Sehnert C, Kriener P, Gevargez A, Seibel R, Groenemeyer D (1998) Elektronenstrahltomographie. Deutsches Ärzteblatt 95 (18): A-1092-A-1098.

Schematische Darstellung der Genauigkeit nichtinvasiver und invasiver Verfahren bei Erkennung der koronaren Herzkrankheit. Mit dem intravaskulären Ultraschall (IVUS) ist der Nachweis verkalkter und nicht verkalkter koronarer Plaques möglich. Auch die Elektronenstrahltomographie (EBT) kann im Frühstadium einzelne Verkalkungen auch ohne Vorhandensein einer Lumeneinengung nichtinvasiv nachweisen. Zu einer positiven Angiographie kommt es, wenn der Remodellingprozeß des Gefäßes beendet ist und die Plaquefläche mehr als 40-45% den Gefäßquerschnitt überschreitet. Szintigraphie (SPECT) und Positions-Emissionstomographie (PET) geben Hinweise auf hämodynamisch relevante Stenosen bei Einengungen größer 50%. Dann kann es auch bei der Stress-Echokardiographie zu einem pathologischen Ergebnis kommen. Einen positiven Ischämienachweis bei Ergometrie findet man meist erst bei höhergradigen Stenosen.

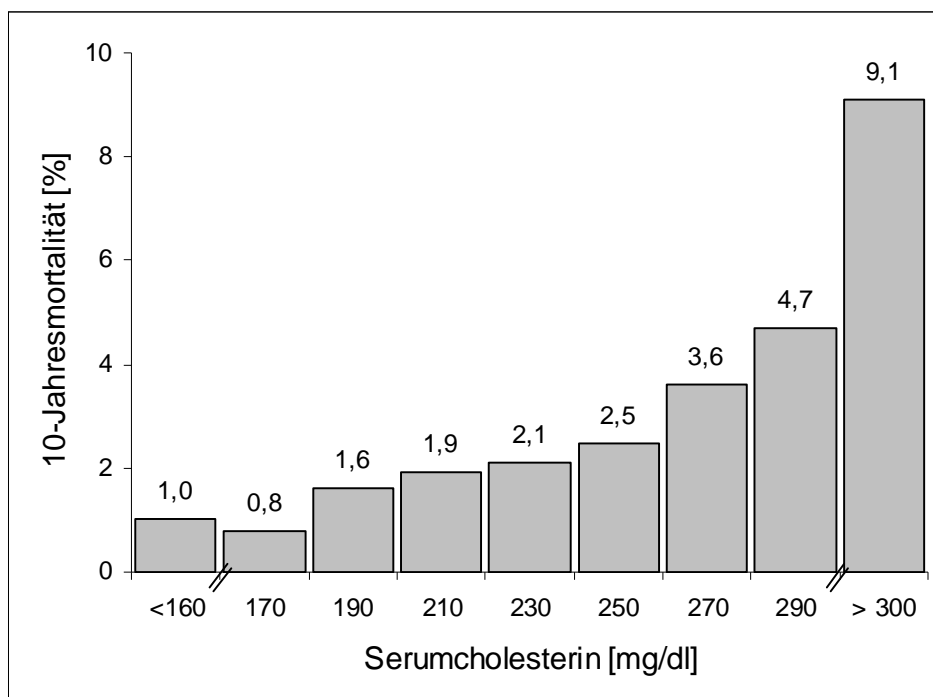


### 2.2.3 Alters- und geschlechtsabhängige Ausprägung von Koronarkalk; Risikofaktoren

Männer im Alter von 45 und 50 Jahren erkranken wesentlich häufiger an einer koronaren Herzerkrankung als gleichaltrige Frauen. Bei Männern beginnt der lineare Anstieg des KHK Risikos bereits mit dem 30. Lebensjahr, bei Frauen nach der Menopause. Ab dem 60. Lebensjahr ist die KHK Mortalität bei Männern und Frauen gleich<sup>64</sup>. Innerhalb der letzten Jahre kam es zu einer Zunahme der unter 40-Jährigen KHK Patientinnen. Mutmaßliche Gründe sind die ansteigende Zahl der Raucherinnen und die Einnahme von Kontrazeptiva. In epidemiologischen Studien konnte festgestellt werden, dass bei Patienten mit einer KHK häufiger bestimmte Risikofaktoren vorliegen. Zu diesen zählen Hypercholesterinämie, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, sowie endogene Faktoren, Alter und Geschlecht<sup>65</sup>.

Ein erhöhter Serumcholesterinspiegel ist ein unabhängiger Risikofaktor für die KHK. Der Zusammenhang zwischen Serumcholesterinspiegel und KHK Inzidenz, KHK Mortalität oder angiographischem Ausmaß der KHK ist kontinuierlich wie in Abbildung 4 ersichtlich.

**Abbildung 4:** KHK-Serumcholesterin und Mortalität



aus: Menotti A, Blackburn H, Kromhout D, Nissinen A, Karvonen M, Aravanis C et al (1997) The inverse relation of average population blood pressure and stroke mortality rates in the seven countries study: A paradox. *Europ J Epidem* 13: 379-386.

Mit Anstieg des Serumcholesterins um jeweils 20 mg/dl nimmt die 10-Jahresmortalität stets zu. Eine besonders hohe Mortalität findet man bei einem Serumcholesterin über 300 mg/dl. Bei einem Cholesterinspiegel von 170 mg/dl im Serum ist die 10-Jahresmortalität am niedrigsten: Das atherogene Risiko wird im Wesentlichen durch das LDL Cholesterin beeinflusst<sup>66</sup>. Der HDL Spiegel verhält sich umgekehrt proportional zum KHK Risiko, da HDL Cholesterin den Rücktransport des Cholesterins aus der Zelle zur Leber bewirkt. Eine medikamentöse oder diätetische Senkung des Cholesterins kann sowohl in der primären als auch sekundären Prävention die kardiovaskuläre Mortalität reduzieren. Unter primärer Prävention versteht man die Verminderung von Risikofaktoren schon vor klinischen Zeichen einer KHK, die sekundäre Prävention dient der Prognoseverbesserung nach Auftreten eines klinischen Ereignisses.

Ein weiterer Risikofaktor ist die arterielle Hypertonie. Auch hier kommt es zu einer kontinuierlichen Zunahme der Mortalität bei diastolisch und systolisch erhöhten Werten. Als Idealwerte werden 120 mmHg systolisch und 80 mmHg diastolisch angesehen. Man nimmt an, dass erhöhte Blutdruckwerte eine Vorbedingung für die Entstehung der Atherosklerose sind, da die LDL Penetration in die Intima vermutlich blutdruckabhängig ist. Ebenfalls blutdruckabhängig ist die Wandspannung der fibrösen Kappe lipidreicher Plaques, was die Plaqueruptur bei hohen Blutdruckwerten begünstigen kann<sup>67</sup>.

Ungünstig beeinflusst werden kann der Lipidstoffwechsel durch einen weiteren unabhängigen Risikofaktor, den Nikotinabusus. Die atherogene Wirkung des Zigarettenrauchens ist multifaktoriell. Es kommt zu endothelialer Dysfunktion durch freie Radikale, Aktivierung von Zytokinen sowie von Komplement- und Gerinnungsfaktoren sowie der Ausschüttung von Entzündungsmediatoren und Mutagenen.

Das atherogene Risiko bei Diabetes mellitus ist bedingt durch Störungen des Lipidstoffwechsels und des Gerinnungssystems, Insulinresistenz und Hyperinsulinämie, eine endotheliale Dysfunktion sowie strukturelle Veränderungen des Gefäßwandaufbaus. Hinzu kommt eine höhere Inzidenz an arterieller Hypertonie. Die Diagnostik ist erschwert, da Myokardischämien bei Diabetikern asymptomatisch

ablaufen können. Der prämenopausale Schutz bei Frauen mit Diabetes mellitus ist aufgehoben. Die Infarktmortalität ist generell bei Frauen höher, insbesondere bei Diabetikerinnen. Eine höhere Mortalität findet man auch bei rauchenden Frauen im Vergleich zu rauchenden Männern bei gleichem Ausmaß des Suchtverhaltens<sup>68</sup>.

Ältere und unter starker Arteriosklerose leidende Patienten sowie Männer bis zum 60. Lebensjahr zeigen eine eindeutig stärkere Prävalenz der Verkalkungen. Bei Frauen nähert sich das Ausmaß der Verkalkungen ab dem 60. Lebensjahr dem der Männer an<sup>69</sup>. Die Kalkmenge gibt das individuelle biologische Alter der Koronarien an und nimmt dementsprechend bei progredienter Atherosklerose zu. Auch nimmt die Verkalkung der Gefäße mit steigender Anzahl von Risikofaktoren zu<sup>70</sup>. Patienten mit höhergradigen Koronarstenosen, die angiographisch gesichert wurden, haben sowohl mehr als auch häufiger Kalk als Patienten in der nicht stenosierenden Phase der Erkrankung. Zudem ist der Anteil des Kalkgehalts bei Mehrgefäßerkrankungen höher als bei Eingefäßerkrankungen<sup>71,72,73</sup>.

#### **2.2.4 Koronarkalk zur Prädiktion einer Koronarstenose**

Koronarkalk ist Ausdruck einer Atherosklerose der Koronararterien und tritt im Rahmen atherosklerotischer Veränderungen auf<sup>74,75,76</sup>. Häufig weisen atherosklerotische Veränderungen Kalzifizierungen auf. Es findet sich jedoch keine enge Korrelation von Ausmaß der Koronarsklerose und Stenosegrad, was durch die bereits genannte komplexe Beziehung zwischen Plaquebildung, kompensatorischem Remodelling der Gefäßwand und koronarer Stenosierung erklärt wird<sup>77,78,79</sup>. Der Nachweis von Koronarkalk ist per se nicht gleichzusetzen mit dem Vorliegen einer Koronarstenose. Eine weitere invasive Diagnostik bei einem völlig asymptomatischen Patienten mit positiven Kalkscore ist demnach nicht zwingend notwendig. Dennoch deutet eine akzelerierte kalzifizierende Koronarsklerose auf eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer relevanten Stenose hin, insbesondere bei symptomatischen Patienten. Im Gegensatz dazu zeigt der fehlende Nachweis von Koronarkalk einen hohen negativen prädiktiven Wert von 95% bis 100%<sup>80,81</sup> zum Ausschluss einer stenosierenden koronaren Herzerkrankung.

### **2.2.5 Koronarkalk als prognostischer Parameter**

Die Kalzifikationen der Koronararterienplaques korrelieren mit dem Ausmaß der arteriosklerotischen Wandveränderung und den kardiovaskulären Ereignissen<sup>82</sup>. Der radiologische Nachweis von Kalk in den Koronarien kann daher nicht nur als Diagnosekriterium der KHK herangezogen werden<sup>83</sup>, sondern verfügt zusätzlich über eine prognostische Aussagekraft in Bezug auf das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse wie Myokardinfarkt, kardialer Tod oder Revaskularisation<sup>84,85,86,87,88,89</sup>. Dabei scheint der prädiktive Wert des Kalkscore für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse der konventionellen Risikostratifizierung mit den bekannten Risikofaktoren (Rauchen, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie) und den etablierten Scoreverfahren (Framingham, Procamscore) überlegen zu sein<sup>90,91,92</sup>.

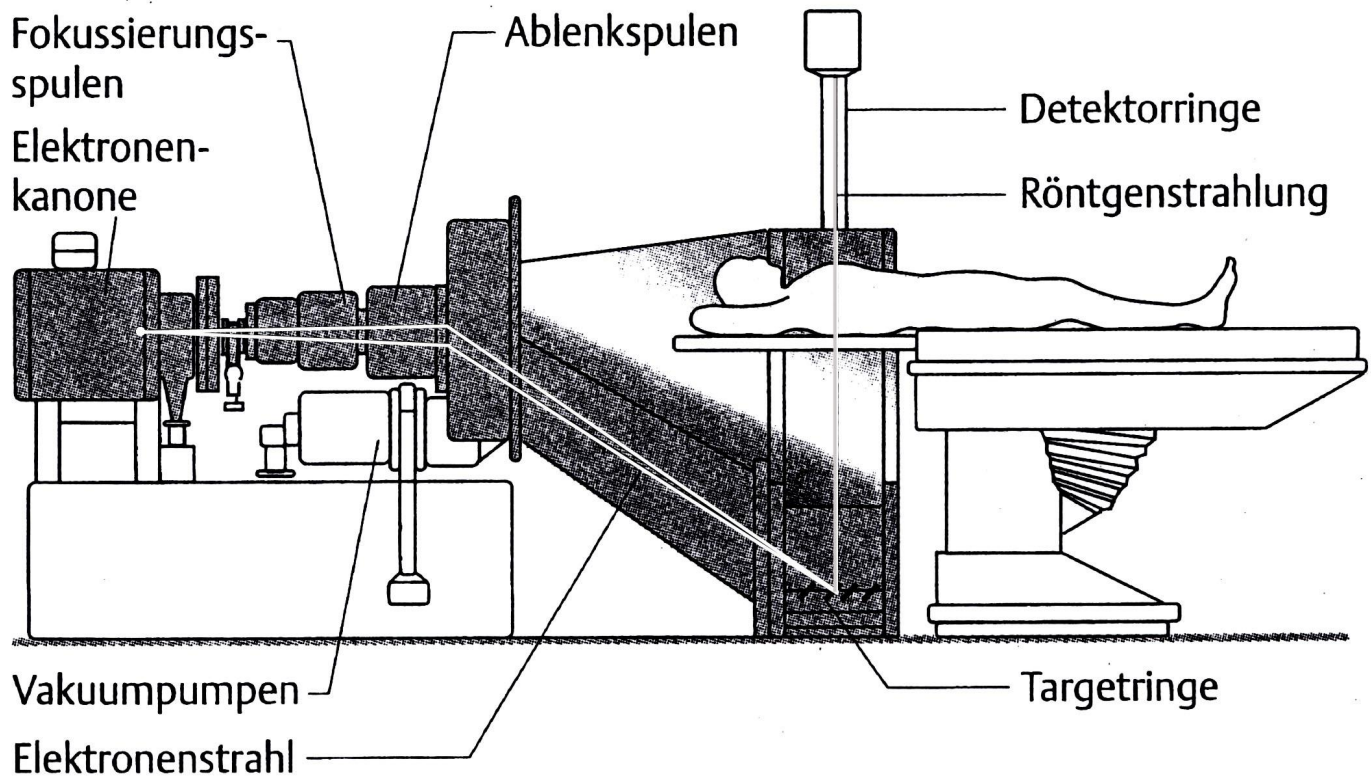
Zusammengefasst gilt, wie auch von der American Heart Association vorgeschlagen, dass der Nachweis von Koronarkalk bei asymptomatischen Individuen mit einer intermediären Prätestwahrscheinlichkeit für eine koronare Herzerkrankung als Screeninguntersuchung von Bedeutung ist und der Ausschluss von Koronarkalk eine stenosierende Herzerkrankung mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließt<sup>93,94</sup>.

## **2.3 Bestimmung der Verkalkung mit der Elektronenstrahl-Computertomographie**

Wie bereits ausgeführt stellen koronare Verkalkungen einen sensitiven Marker der Atherosklerose dar. In der Vergangenheit wurden mittelgradige und schwere Verkalkungen durch die konventionelle Durchleuchtungsuntersuchung dargestellt<sup>95</sup>. Geringe Koronarkalzifikationen waren bei diesem Verfahren nicht nachweisbar<sup>96</sup>. Eine Vergleichsstudie stellte fest, dass nur knapp die Hälfte der durch EBCT nachgewiesenen Koronarverkalkungen mit der Durchleuchtung erfasst wurden<sup>97</sup>. Der entscheidende Vorteil der EBCT ist die hohe zeitliche Auflösung (100 ms Scanzeit) in Kombination mit der EKG-getriggerten Akquisition der Schichtbilder. Dies führt zu einer deutlichen Reduktion der Bewegungsartefakte des schlagenden Herzens und gestattet die quantitative Erfassung auch von sehr kleinen kalzifizierten

Koronarplaques<sup>98,99,100,101</sup>. Die EBCT hat sich im Bereich der Darstellung koronarer Kalzifikationen als nichtinvasives, sensitives Verfahren erwiesen, das den Nachweis und erstmals auch die Quantifizierung koronarer Verkalkung erlaubt<sup>102,103,104,105</sup>. Die Koronarkalkbestimmung wird mit dem Elektronenstrahl-Computertomographen (Imatron Inc., San Francisco) im Hochauflösungsmodus durchgeführt<sup>106,107</sup>. Das Funktionsprinzip entspricht dem einer großen Röntgenröhre. Wie aus Abbildung 5 ersichtlich besitzt der Elektronenstrahl-Computertomograph statt einer rotierenden Röntgenröhre einen Elektronenstrahl mit konstanter Stärke (635 mA), der zur Bildung der Röntgenstrahlen innerhalb einer Vakuumkammer bewegt wird. Der Elektronenstrahl wird am Kopfende des Untersuchten erzeugt, bis annähernd Lichtgeschwindigkeit beschleunigt und elektromagnetisch so abgelenkt, dass er auf die vier halbringförmigen (210°) Targets auftrifft und dort die Röntgenstrahlung induziert. Dem Targetring steht ein 216° Detektorring gegenüber. Die Überlappung von Target- und Detektorring setzt voraus, dass beide Ringe in einer leicht schrägen Ebene angeordnet werden<sup>108,109</sup>. Beim Hochauflösungsmodus werden 864 Detektoren eingesetzt. Als Scanzeit pro Schicht können sowohl 50 ms (Multi Slice Mode) oder 100 ms (Single Slice Mode) gewählt werden. Durch diese Technik, mit einer Akquisitionszeit von 100 ms, war erstmals eine artefaktarme Aufnahme des menschlichen Herzens möglich.<sup>110,111</sup> Zudem wurde durch die prospektive EKG-Triggerung der Bildakquisition eine weitere Artefaktreduktion erreicht. Dabei werden die Schichtbilder zu einem vordefinierten Zeitpunkt in der Diastole, d.h. während der relativen Diastase des Herzens, aufgenommen. Die Quantifizierung des Koronarkalks erfolgt zumeist nach standardisiertem Protokoll<sup>112</sup>. Die Aufnahmen entstehen innerhalb einer Atemanhaltephase. Das Field-of-view beträgt 26 cm<sup>113,114</sup>. Es werden bis zu 40 Aufnahmen mit einer Schichtdicke von 3 mm, ausgehend 1 cm kaudal der Carina das ganze Herz abdeckend, angefertigt. Es folgt die prospektive EKG-Triggerung auf 80% des RR-Intervalls<sup>115,116</sup>. Der Aufnahmebeginn erfolgt zeitgleich mit jeder R-Zacke. Auf diese Weise kann die Untersuchung des gesamten Herzens innerhalb einer Atemanhaltephase gewährleistet werden<sup>117</sup>. Die Quantifizierung erfolgt nach der Agatston Methode die in Kapitel 3.4 noch näher erläutert wird. Sie wurde entwickelt, um Koronarverkalkungen zu quantifizieren und einen Kalziumscore zu ermitteln<sup>118</sup>. Dabei gilt ein Plaque per Definition als kalzifiziert, wenn er eine Dichte größer 130 Hounsfield Units (HU) erreicht<sup>119,120,121</sup>.

**Abbildung 5:** Prinzip des Elektronenstrahl-Computertomographs

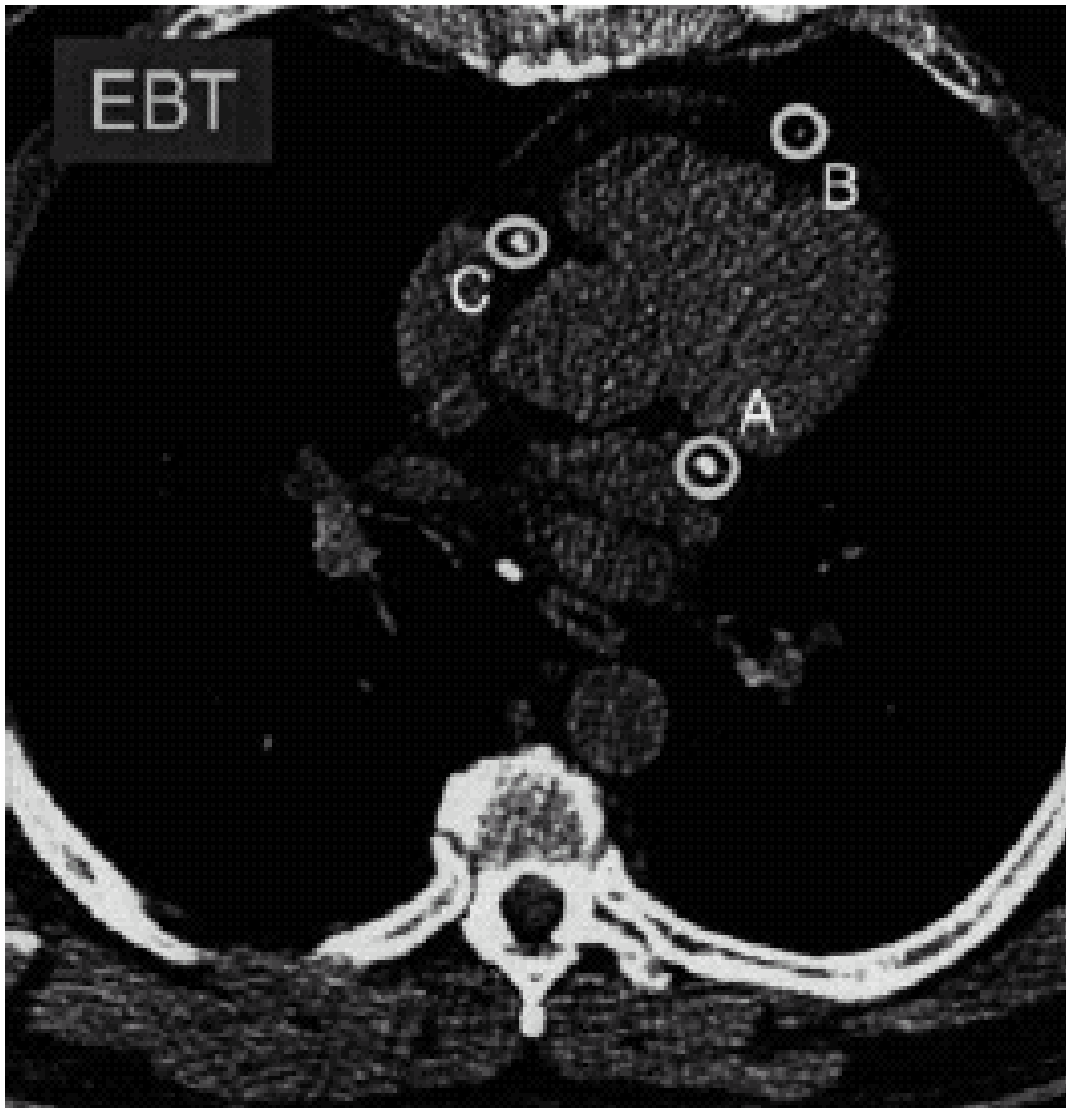


aus: Ganzkörper- Computertomographie, Hrsg. Michael Galanski, Mathias Prokop, Georg Thieme Verlag 1998.

Die Elektronenkanone erzeugt am Kopfende des Patienten einen Elektronenstrahl der beschleunigt und elektromagnetisch so abgelenkt wird, dass er auf die Targetringe, die unterhalb des Patienten angeordnet sind, trifft und die Röntgenstrahlung erzeugt. Der Elektronenstrahl bewegt sich dabei in einer passend geformten Vakuumkammer. Halbkreisförmig angeordnet finden sich auf der gegenüberliegenden Seite der Targets die Detektorringe.

Die Ergebnisse verwendete man zur Einführung von Quantitativkriterien der Kalziumbelastung in Koronarien, was sich als nützlich sowohl in diagnostischer als auch therapeutischer Hinsicht erwies<sup>122,123,124</sup>. Zur Auswertung werden alters- und geschlechtskorrigierte Normogramme herangezogen, die im Laufe der Jahre durch zahlreiche Studien an koronargesunden Individuen erarbeitet wurden<sup>125,126,127</sup>. Abbildung 6 zeigt die Aufnahme eines Herzens mit der EBCT und Nachweis von Koronarkalk in allen drei Koronargefäßen.

**Abbildung 6:** Aufnahme eines Herzens mit pathologischem Befund mit der Elektronenstrahl-Computertomographie



Nachweis von Koronarkalk in allen drei Koronargefäßen (A,B,C) im EBCT bei einem Patienten mit koronarer 2-Gefäßerkrankung. Es errechnet sich ein Gesamtscore von 121.

- A** Ramus circumflexus
- B** Ramus interventricularis anterior
- C** Rechte Koronararterie

Eingeschränkt ist diese Methode durch die schlechte Reproduzierbarkeit aufgrund von Bewegungsartefakten durch die Atemexkursion und Herzaktion<sup>128</sup>, fehlender Kalibrierung des Scanners mittels eines Referenzphantoms<sup>129</sup>, fehlerhafter EKG-Triggerung<sup>130</sup> sowie des Bildrauschens bedingt durch die Scannertechnologie<sup>131</sup>. Zudem ist dieser Scannertyp nur vereinzelt verfügbar, da es sich um eine teure Technologie handelt, die außerhalb des Herzens nur im Rahmen experimenteller Untersuchungen und bei Diagnostik von Aortenaneurysmata, Lungenembolien und in der Pädiatrie Anwendung fand<sup>132</sup>. Für konventionelle CT Anwendungen zeigten sich im Vergleich zur Spiral-CT keine Vorteile.

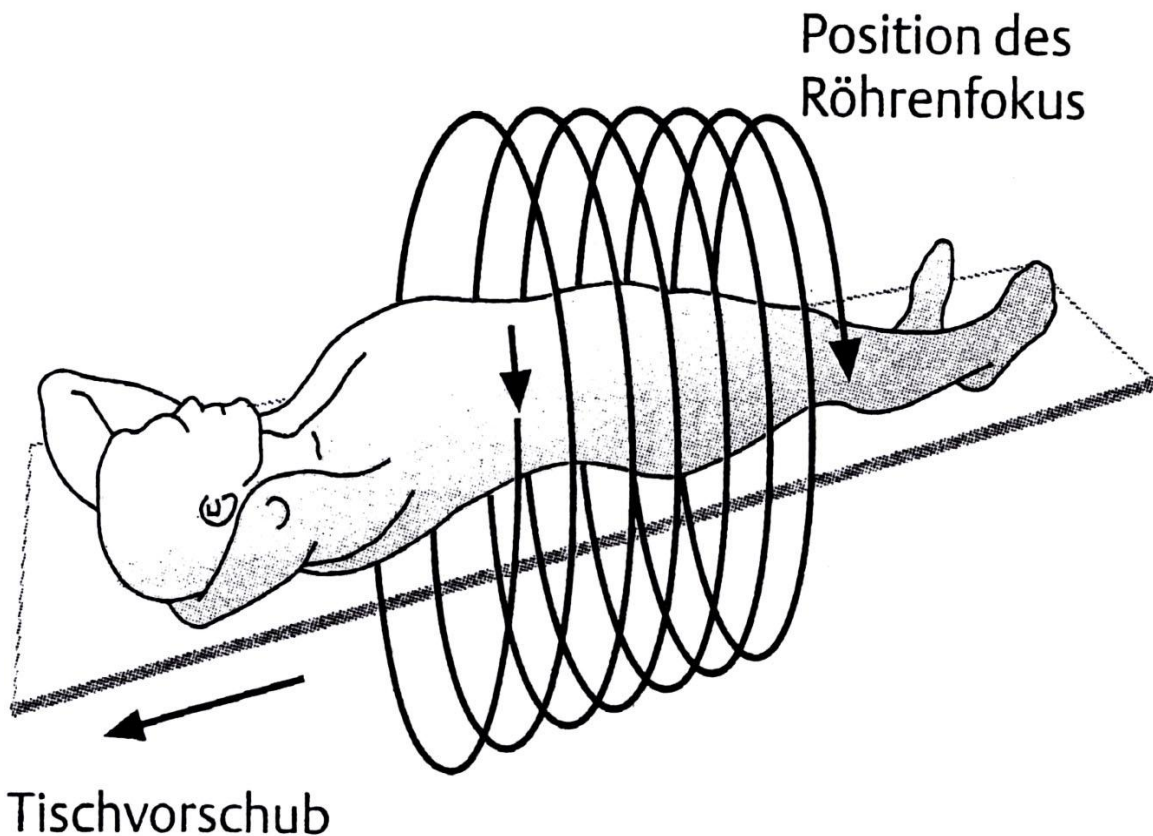
Alternative Methoden der konventionellen Computertomographie wie der Einschicht-Scanner mit Bildakquisitionszeiten von 1000 ms stellten keine echte Alternative dar. Auch war bei diesen Geräten eine EKG-Triggerung nur bedingt möglich. Der entscheidende Durchbruch der kardialen CT mit der konventionellen Technik erbrachte die Einführung der Mehrschicht-Spiralcomputertomographie. Bei der Spiralcomputertomographie bewegt sich die um 360° rotierende Röntgenröhre kontinuierlich um den Patienten, welcher unterdessen bei gleichmäßigem Tischvorschub durch die Scanebene bewegt wird. Daraus resultiert die spiralförmige oder helikale Abtastbewegung, die der Methode ihren Namen gab. Der Vorteil gegenüber der Standard-Computertomographie ist die kurze Gesamtscanzeit und eine somit kontinuierliche Volumenerfassung während einer Atemphase<sup>133,134</sup>. Bei der Mehrschichttechnologie werden 4 bis 64 axiale Schichten während einer Röhrenrotation erzeugt<sup>135,136</sup>. Damit gelingt es in kurzer Zeit große Volumina abzudecken oder sehr dünne axiale Schichten zu generieren, die v. a. für die kardiale Bildgebung entscheidend sind. Die Bildakquisition umfasst sowohl die Diastole als auch die Systole. Durch die Möglichkeit der retrospektiven EKG-Triggerung können nach dem Scan aus dem akquirierten Volumendatensatz zu jedem Zeitpunkt des RR-Intervalls Bilder rekonstruiert werden<sup>137</sup>. Es hat sich herausgestellt, dass die Mehrzeilen-Computertomographie sich durch eine hohe räumliche Auflösung und bewegungsartefaktfreie Darstellung auszeichnet. Die retrospektiv EKG-getriggerten Aufnahmen stellen einen entscheidenden Fortschritt in der Entwicklung der nichtinvasiven Diagnostik der koronaren Herzerkrankung dar<sup>138</sup>.



## 2.4 Bestimmung von Koronarkalk mit der Mehrzeilen-Computertomographie

Bei Multidetektorsystemen handelt es sich um Geräte mit mehreren parallel laufenden Detektorgruppen anstatt nur einem Detektorring.

**Abbildung 7:** Prinzip des Spiral-CT



aus: Ganzkörper- Computertomographie, Hrsg. Michael Galanski, Mathias Prokop, Georg Thieme Verlag 1998

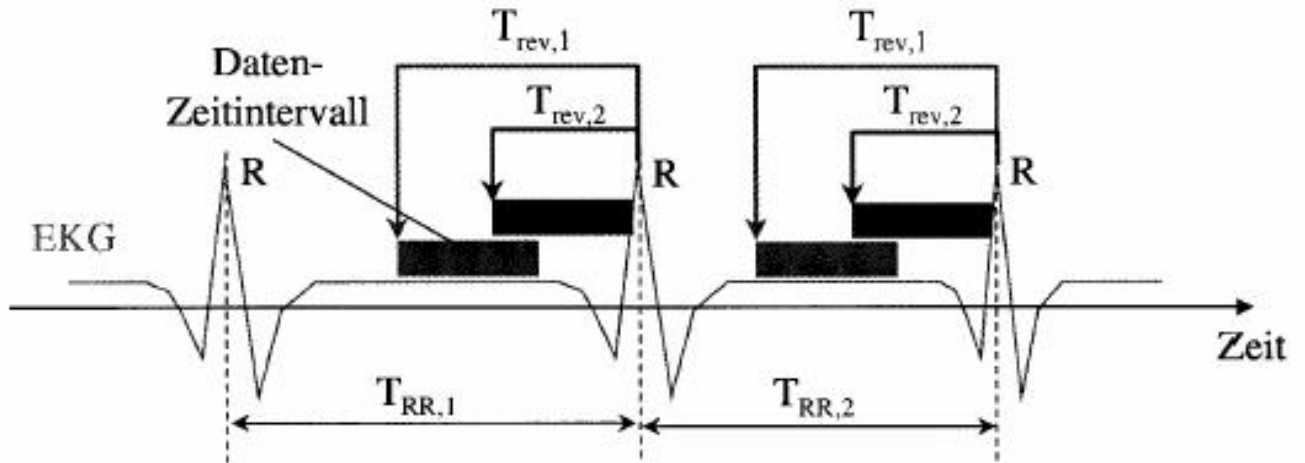
Der Patient wird mit konstanter Geschwindigkeit durch das Messfeld gefahren, wodurch die kompletten Organe in sehr kurzer Zeit kontinuierlich abgetastet und mit hoher 3D Ortsauflösung dargestellt werden können.

Wie in Abbildung 7 dargestellt besteht das Aufnahmeprinzip der Spiral-CT darin, den Patienten langsam mit exakt definierter Geschwindigkeit durch das Messfeld zu schieben, während Röntgenröhre und Detektor dabei kontinuierlich auf einer ihrer Kreisbahnen rotieren und Röntgenstrahlung generieren bzw. deren Schwächung messen. Mit der Spiral-CT wird ein komplettes Volumen kontinuierlich abgetastet, wobei der Fokus der Röntgenröhre einen spiralförmigen Weg verfolgt.

### 2.4.1 Triggerung der Bildakquisition

Für die Mehrzeilen-Computertomographie existiert sowohl die Möglichkeit der prospektiven Triggerung als auch der retrospektiven Triggerung. Bei der prospektiven Triggerung erfolgt die Bildakquisition zu einem zuvor festgelegten starren Zeitpunkt des Herzzyklus (z. B. R-Zacke – 500 ms) während des Spiralscans. Im Gegensatz dazu werden bei der retrospektiven Triggerung die Schichten zu verschiedenen Zeitpunkten des Herzzyklus ausgelesen und die jeweils artefaktärmsten Aufnahmen zur Auswertung herangezogen, so dass Bewegungsartefakte fast vollständig eliminiert werden können<sup>139</sup>. Die simultan aufgenommenen Schichten können so anhand des mitlaufenden Elektrokardiogramms (EKG) im Nachhinein zu jedem beliebigen Triggerzeitpunkt rekonstruiert werden und ermöglichen die Rekonstruktion der Koronarien zu dem Zeitpunkt des RR-Intervalls, der minimale Bewegungsartefakte aufweist. Dieser Vorgang des retrospektiven EKG-Gatings wird durch Interpolationsalgorithmen ermöglicht<sup>140</sup>. In der Praxis wird parallel zu den Scans das EKG des Patienten abgeleitet. Wie aus Abbildung 8 ersichtlich, werden für das retrospektive EKG-Gating nur die Daten des Scans aus einer bestimmten Phase des Herzzyklus mit einer festgelegten Phasenlage relativ zu den R-Zacken im EKG-Signal ausgesucht und zur EKG-synchronisierten Spiralrekonstruktion von Einzelschichten herangezogen<sup>141,142</sup>. Durch passende Dateninterpolationen zwischen Detektorzeilen wird eine Reduktion der Spiralartefakte erreicht. Die durch retrospektives Gating benötigte verkürzte Untersuchungszeit mindert zudem Atemartefakte<sup>143</sup>. Der Bildvergleich mit der EBCT zeigt eine höhere räumliche Auflösung bei reduziertem Bildrauschen<sup>144</sup>.

**Abbildung 8:** Prinzip des retrospektiven EKG-Triggerns



aus: Ohnesorge B, Flohr T, Becker C, Knez A, Kopp AF, Fukuda K, Reiser MF (2000) Herzbildgebung mit schneller retrospektiver EKG- synchronisierter Mehrschichtspiral- CT. Radiol 40: 111-117.

Das EKG des Patienten wird parallel zur Spiraldatenaufnahme aufgezeichnet. Bei der Bildrekonstruktion werden dann retrospektiv Daten aus der gleichen Phase des Herzzyklus selektiert. Die Startpunkte der Datenintervalle für die Spiralrekonstruktionen liegen um die feste Zeit  $T_{rev}$  vor der R-Zacke. Durch verschiedene Wahl des Zeitparameters  $T_{rev}$  können Bildvolumina in inkrementell verschobenen Phasen des Herzzyklus rekonstruiert werden.

## 2.4.2 Bildakquisition mit der Mehrzeilen-Computertomographie

Eine weitere Verbesserung bedeutet die Möglichkeit der lückenlosen Akquisition des Herzens mit den Mehrzeilendetektoren. Ab 1999 standen Mehrzeilen-Computertomographen mit vier Detektorschichten und Rotationszeiten von 500 ms zur Verfügung. Durch spezielle Rekonstruktionsalgorithmen lässt sich damit eine zeitliche Auflösung von bis zu 250 ms erzielen. Die Mehrschichtakquisition gestattet eine erheblich schnellere Abtastung des Herzvolumens. Durch die gleichzeitige Aufnahme mehrerer Schichten und die gesteigerte Rotationsgeschwindigkeit ist die Abbildung dünnerer Schichten während einer Atemanhalteperiode möglich<sup>145</sup>. Nach dem Spiralrekonstruktionsverfahren gilt eine feste Beziehung zwischen der Halbwertsbreite des Schichtempfindlichkeitsprofils (definiert als Schichtdicke) und der kollimierten Schichtdicke einer Einzelschicht des Mehrschichtdetektors unabhängig von der Tischvorschubgeschwindigkeit. Die im Rahmen des Koronarkalknachweis verwendete Schichtdicke betrug 3,0 mm bei einem Inkrement von 1,5 mm.

Die Einführung der Mehrzeilen-Computertomographie erlaubt so im Gegensatz zur Einzelschicht-Computertomographie einen verlässlicheren Nachweis kleinerer Lungen- oder Leberherde sowie koronarer Kalzifikationen. Begründet ist dies durch die Reduktion der Atemartefakte bei kürzerer Scanzeit und Rekonstruktion der Rohdaten mit kleinem Schichtabstand<sup>146</sup>. Diese Entwicklung lässt die Hypothese zu, dass die Mehrzeilen-Computertomographie bei Datenakquisition dem Einzelschichtverfahren der Elektronenstrahl-Computertomographie überlegen sein könnte<sup>147</sup>. Abbildung 9 zeigt die Aufnahme eines Herzens mit der MSCT. Es handelt sich um eine koronare 2-Gefäßerkrankung mit Nachweis von Koronarkalk in der RCX und LAD.

**Abbildung 9:** Aufnahme eines Herzens mit pathologischem Befund mit der Mehrzeilen-Computertomographie



Nachweis von Koronarkalk in RCX (A) und LAD (B) im MSCT bei einem Patienten mit koronarer 2-Gefäßerkrankung.

### 3. Methoden

#### 3.1 Patientenkollektiv

In die prospektive Studie im Zeitraum Januar 2001 bis Juni 2002 wurde insgesamt 1347 Patienten eingeschlossen. Als Einschlusskriterium wurde der klinische Verdacht auf eine KHK mit der Indikation zu einer invasiven Herzkatheteruntersuchung in der Medizinischen Klinik I des Klinikums der Universität München definiert. Untersucht wurden insgesamt 1347 Patienten (803 Männer, 544 Frauen, Alter  $60 \pm 20$  Jahre). Bei keinem dieser Patienten war bei Einschluss eine manifeste koronare Herzerkrankung bekannt. Tabelle 1 zeigt die klinischen Indikationen die zur Krankenhauseinweisung und Herzkatheteruntersuchung führten.

**Tabelle 1:** Indikation zur Herzkatheteruntersuchung (HKU)

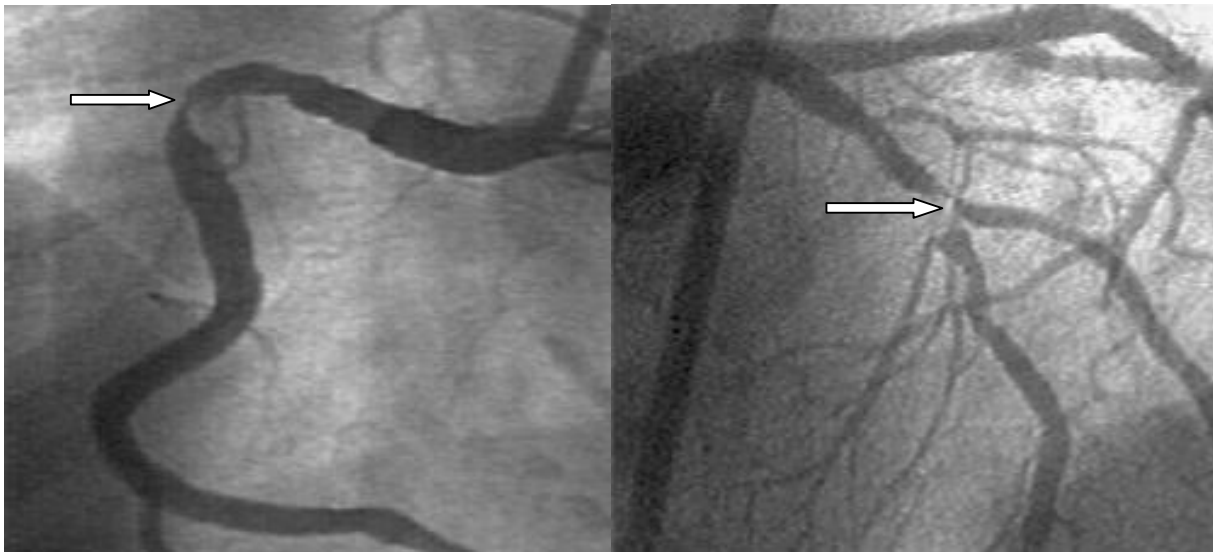
<b>Indikation HKU</b>	<b>Gesamt (1347)</b>	<b>Männer (803)</b>	<b>Frauen (544)</b>
Typische Angina pectoris	666	427	239
Atypische thorakale Beschwerden	470	289	181
Pathologische Ergometrie	490 von 844	301 von 523	189 von 321
Pathologische Szintigraphie	77 von 103	52 von 67	25 von 36
Pathologisches EKG	218 von 653	157 von 396	61 von 257

Weitere anamnestische Informationen der Patienten bezüglich kardiovaskulärer Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Alter und Geschlecht wurden mit einem standardisierten Fragebogen erfasst. Der Koronarangiographie folgte die Untersuchung mit dem Mehrzeilen-Computertomographen innerhalb von  $3 \pm 4$  Tagen.

### 3.2 Methodik der Herzkatheteruntersuchung

Die Koronarangiographie ist der Goldstandard in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung. Der wichtigste Parameter für die Diagnose der KHK ist der Grad der Stenosierung, der durch die Herzkatheteruntersuchung ermittelt wird. Die Koronarangiographie unseres Patientenkollektivs wurde nach der Judkins-Technik durchgeführt. Bei diesem Untersuchungsverfahren wird Kontrastmittel selektiv in die linke und rechte Koronararterie injiziert. Über eine bewegliche Röntgenanlage werden die drei Hauptgefäße (rechte Koronararterie, Ramus descendens anterior mit diagonalen Ästen und Ramus circumflexus mit marginalen Ästen der linke Koronararterie) mit ihren Ausläufern bis 0,1 mm Innendurchmesser dargestellt. Die Ausdehnung und Lokalisation sowie der Schweregrad von pathologischen Veränderungen werden in mindestens zwei Ebenen dargestellt. Die Beurteilung des Schweregrads einer Stenose erfolgt überwiegend visuell. Zusätzlich stehen quantitative Verfahren wie die quantitative Koronaranalyse (QCA) zur Verfügung. Die Beurteilungen der Koronarangiographien dieser Studie wurden von erfahrenen, für die Ergebnisse der Mehrzeilen-Computertomographie geblindeten Untersuchern vorgenommen. Als manifeste koronare Herzerkrankung wurde eine Stenose mit einer Lumeneinengung  $\geq 50\%$  in mindestens einem epikardialen Koronargefäß definiert. Abbildung 10 zeigt die Darstellung der rechten und linken Koronararterie durch die Herzkatheteruntersuchung.

**Abbildung 10:** Darstellung von rechter und linker Koronararterie bei der Herzkatheteruntersuchung



80-90%ige proximale  
RCA Stenose

filiforme 99%ige Stenose des RCX mit  
Kompromitierung des R. marg.1

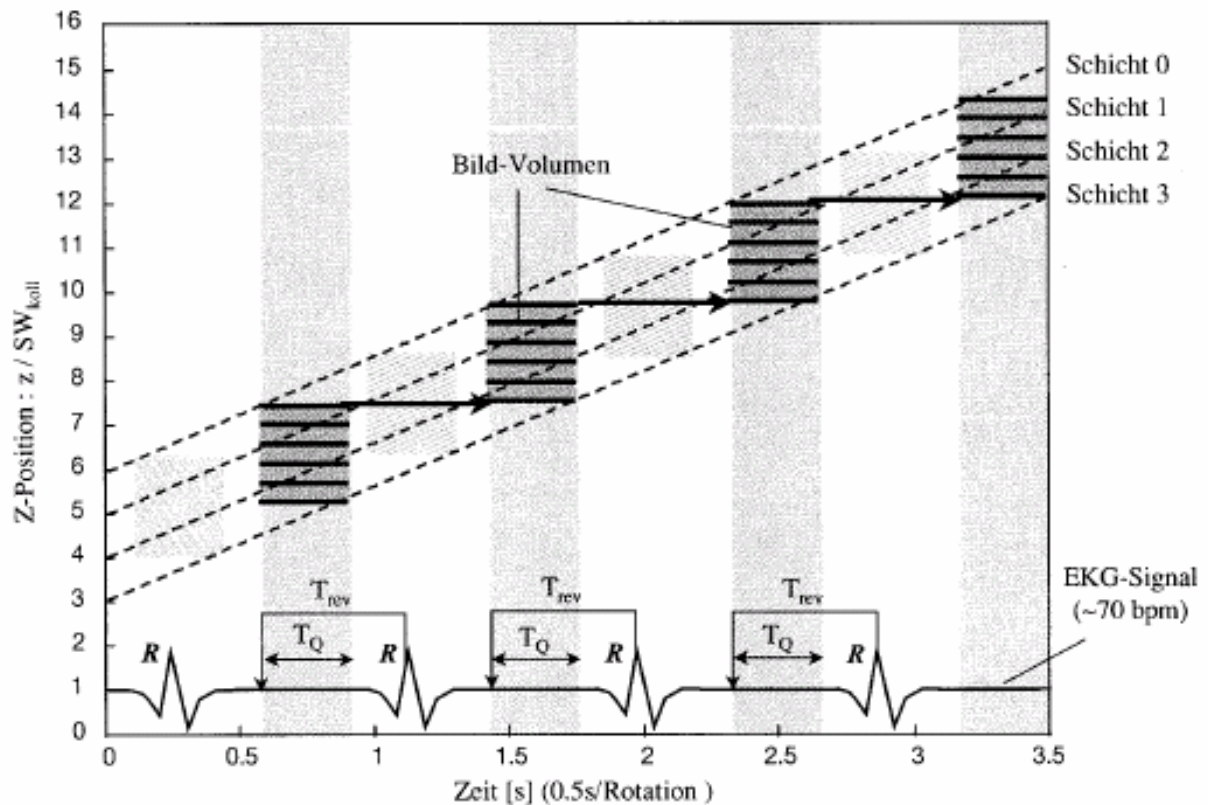
aus: Hans-Peter Bestehorn, Interventionelle Kardiologie, Thieme, Stuttgart 1998

### 3.3 Akquisitionsprotokoll in der Mehrzeilen-Computertomographie

Zur Bestimmung der koronaren Verkalkungen wurde ein Mehrzeilen-Computertomograph (Sensation 4, Siemens Medical Solutions, Forchheim) verwendet. Die Untersuchung erfolgte im Mittel innerhalb von drei Tagen nach der Herzkatheteruntersuchung. Dabei wurden vier axiale Schichten mit 2,5 mm Kollimation simultan bei einer Rotationszeit von 500 ms akquiriert (120 kV, 133 mAs). So konnte das vollständige Herz in  $18,3 \text{ sec} \pm 3,2 \text{ sec}$  innerhalb einer Atemanhalteperiode abgebildet werden. Anschließend erfolgte die Rekonstruktion der Schichten mit einer Schichtdicke von 3,0 mm und einem Inkrement von 1,5 mm (Overlap=1,5 cm). Zur Gewährleistung der optimalen Bildqualität wurde die retrospektive EKG-Triggerung angewendet. Die Rekonstruktion der Koronarien erfolgte zu dem Zeitpunkt des RR-Intervalls, der die geringfügigsten Bewegungsartefakte aufwies. Die Strahlenexposition betrug im Mittel 1,5 mSv bei Männern und 2,0 mSv bei Frauen.



**Abbildung 11:** Schematische Darstellung der EKG-gegateten MSCT Untersuchung mit einem 4-Schicht-Scanner



aus: Ohnesorge B, Flohr T, Becker C, Knez A, Kopp AF, Fukuda K, Reiser MF (2000) Herzbildgebung mit schneller retrospektiver EKG- synchronisierter Mehrschichtspiral- CT. Radiol 40: 111-117.

Schematische Darstellung der EKG-gegateten MSCT-Untersuchung mit einem 4-Schicht-Scanner. Durch die Mehrschichttechnik wird bei an die Herzfrequenz angepasstem Pitch die lückenlose Abdeckung des Untersuchungsvolumens mit Bildern aus jeder beliebigen Herzphase möglich.

Die Auswertung wurde von einem erfahrenen Untersucher vorgenommen, dem die Befunde der Koronarangiographien nicht bekannt war. Für die Auswertung der Koronarkalkuntersuchung wurde eine externe Workstation (Insight Neolmager, San Francisco) verwendet. Die Quantifizierung der Verkalkungen erfolgte mittels der isotropen Interpolation mit Berechnung des Volumenscores.

### 3.4 Quantifizierung des Koronarkalks nach Agatston

Nach der Agatston Methode sind Koronarkalzifikationen definiert als Dichteabhebungen mit der Ausdehnung von mindestens zwei bis vier benachbarten Pixel mit der CT-Dichte von  $>130$  HU. Es wird eine quantitative Auswertung durchgeführt, Areale mit einer Dichte  $>130$  HU markiert und die genaue Dichte und Fläche bestimmt. Die Pixel mit Werten  $>130$  HU werden mit einer Zahl multipliziert, die einem Röntgendichtewert zugeordnet ist. Die Zahl 1 entspricht der Röntgendichte 130-199 HU; 2=200-299 HU; 3=300-399 HU; 4 $>$ 400 HU. Die Multiplikation des Flächenwertes mit dem Röntgendichtewert ergibt den EBCT Kalk Score, dessen Berechnung von Agatston eingeführt wurde. Der Gesamtscore errechnet sich aus der Summe der verkalkten Läsionen der Koronarien<sup>148</sup>. Der Agatston Score berücksichtigt also die Ausdehnung der Kalzifikation (=Fläche) als auch das Maximum der CT-Dichte der Läsion.

### 3.5 Quantifizierung mit dem Volumenscore

Unter Verwendung der Mehrzeilen-Computertomographie können erstmals echte Volumendatensätze erfasst werden, die als Basis dreidimensionaler Bildverarbeitungstechniken dienen<sup>149</sup>. Mit der MSCT erreicht man durch die Abnahme der kollimierten Schichtdicke eine Verbesserung der axialen Auflösung. Mit einer Kollimierung von 1 mm kommt man dem Ideal des isotropen Voxels sehr nahe und bekommt qualitativ ausgezeichnete Ausgangsdatensätze als Grundlage der dreidimensionalen Bildnachverarbeitung<sup>150</sup>. Eine Möglichkeit der Berechnung des Plaquevolumens bietet die Verwendung des Volumetrischen Kalziumscores (VCS), der sich durch Schichtdickenunabhängigkeit und gute Reproduzierbarkeit ausgezeichnet hat<sup>151</sup>. Grundlage der Methode der Berechnung des VCS ist die isotrope Interpolation. Beim Volumenscore wird durch isotrope Interpolation das Volumen zwischen den Schichten rekonstruiert. Dies bedeutet zum einen eine schichtdickenunabhängige, zum anderen keine durch Multiplikation mit einem Dichtefaktor diskontinuierliche Quantifizierung. Die Berechnung des Volumetrische Kalziumscore erfolgt aus dem Volumen (Voxel) aller Läsionen innerhalb der Koronarien mit einer Röntgendichte  $\geq 130$  HU. Die Rekonstruktion erfolgt automatisch

durch spezielle Software. Der Plaque erscheint als eine Abfolge zusammenhängender Voxels mit einer Röntgendichte  $>130$  HU<sup>152</sup>. Der Dichtefaktor spielt beim VCS keine Rolle<sup>153,154,155,156</sup>. Daraus resultiert die geringere Untersuchungsvariabilität im Vergleich zum Agatston Score und begründet die Anwendung dieses Verfahrens zur seriellen Koronarkalkquantifizierung<sup>157,158</sup>.

### 3.6 Statistik

Die statistischen Analysen wurden unter Verwendung der SPSS Software Pakets (Version 10.0, SPSS Inc. Chicago, Illinois) erstellt. Die Werte werden wiedergegeben als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung. Zur Berechnung der Signifikanz wurden der t-Test bei unverbundenen Stichproben und die Varianzanalyse (bei den Altersdekaden) verwendet. Ein p-Wert  $< 0,05$  gilt als signifikant. Aufgrund der breiten Spanne der Ergebniswerte bei Ermittlung des Volumenscores erfolgte die Durchführung der statistischen Analysen mit logarithmisch umgewandelten Volumenscorewerten  $\ln(1+\text{score})$ . Um Unterschiede zwischen einzelnen Untergruppen zu analysieren wurde der nicht parametrische Kruskal-Wallis Test hinzugezogen. Alter und Geschlecht wurden für alle ermittelten VCS bei der Perzentilenberechnung berücksichtigt. Zur Vorhersage einer signifikanten Erkrankung wurde für die Grenzwerte ein genauer Ergebnisspielraum ( $>0$  mm<sup>3</sup>,  $>10$  mm<sup>3</sup>,  $>100$  mm<sup>3</sup>, 75. Perzentile) evaluiert. Die Patienten wurden in Abhängigkeit der angiographisch ermittelten Ausdehnung der Gefäßerkrankung in unterschiedliche Gruppen unterteilt und die Unterschiede mittels des nicht parametrischen Kruskal-Wallis Test untersucht. Zusätzlich erfolgte die Erstellung der Receiver-Operating-Characteristic Curves (ROC-Kurven). Diese stellen eine Beziehung her zwischen den ermittelten VCS und deren Genauigkeit bei Vorhersage beziehungsweise Ausschluss einer KHK in den unterschiedlichen Altersklassen. Bei einer Fläche größer 0,7 unter der ROC-Kurve kann davon ausgegangen werden, dass das Testverfahren geeignet ist zur Detektion eines bestimmten Merkmals.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Patientenkollektiv

Die Studie schloss 1347 Patienten ein, 803 Männer und 544 Frauen im Alter von  $60 \pm 20$  Jahren. Die Koronarangiographie und die Mehrzeilen-Computertomographie konnten ohne Komplikationen bei allen Studienteilnehmern durchgeführt werden.

Bei insgesamt 720 Patienten (53,4%), davon 461 Männer und 259 Frauen, konnte mit der Herzkatheteruntersuchung eine signifikante KHK diagnostiziert werden. Definiert war eine signifikante KHK als eine Lumeneinengung von 50% und mehr in mindestens einem epikardialen Koronargefäß. Das Ergebnis der invasiven Diagnostik führte bei 589 der 720 Patienten zu einer interventionellen Therapie mit PTCA (perkutane transluminale Koronarangioplastie) mit Stentimplantation und in 60 Fällen zu einer aortokoronaren Bypassoperation. Bei den übrigen 71 Patienten mit koronarer Herzkrankheit wurden keinerlei Interventionen durchgeführt.

In der Koronarkalkuntersuchung mit MSCT wurde bei 1088 aller Patienten (80,8%) ein positiver Kalziumscore nachgewiesen (Score > 0), davon waren 627 Männer (78,1%) und 461 Frauen (84,7%). Der mittlere Volumenscore betrug in dieser Patientengruppe  $301 \pm 689$ .

Bei den 720 Patienten mit angiographisch gesicherter koronarer Herzkrankheit konnte in drei Fällen kein Koronarkalk (falsch negativer Befund) detektiert werden, bei den übrigen 717 Patienten betrug der ermittelte Mittelwert des Volumenscores  $483 \pm 527$ .

In 627 Fällen mit angiographischem Ausschluss einer KHK war der Score mit im Mittel  $89 \pm 201$  signifikant ( $p < 0,05$ ) niedriger als bei den Patienten mit einer signifikanten KHK. Bei 174 Männern und 82 Frauen betrug der Volumenscore 0.

## 4.2 Risikofaktoren

Die erfassten Risikofaktoren waren arterielle Hypertonie (RR>120/80 mmHg bei drei aufeinanderfolgenden Messungen oder eine bestehende antihypertensive Medikation), Hyperlipoproteinämie (LDL-Cholesterin  $\geq$ 160 mg/dl oder eine bestehende lipidsenkende Therapie), Diabetes mellitus (eine bestehende antidiabetische Medikation oder Nüchternblutzucker  $\geq$ 110 mg/dl), Nikotinabusus (ja/nein), Alter und Geschlecht.

**Tabelle 2:** Risikofaktoren

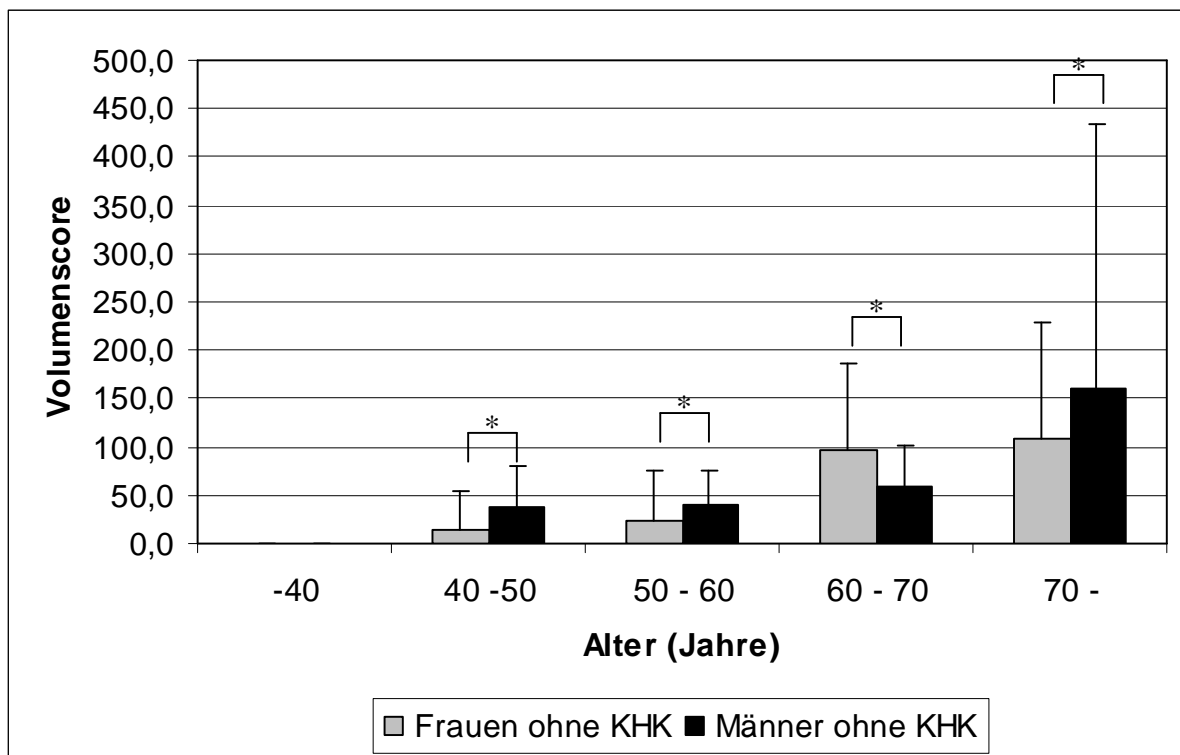
<b>Risikofaktoren</b> (Mehrfachnennungen)	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>	<b>Gesamt</b>
Hypertonus	514 (64%)	397 (73%)	911 (67,6%)
Hypercholesterinämie	361 (44,9%)	299 (54,9%)	660 (49%)
Diabetes mellitus	169 (21%)	136 (25%)	305 (22,6%)
Nikotinabusus	137 (17%)	92 (16,9%)	229 (17%)

Dabei war die arterielle Hypertonie bei deutlich mehr als der Hälfte der Patienten (67,6%) der häufigste Risikofaktor, wobei 64% der Männer und 73% der Frauen daran leiden. Eine Hypercholesterinämie fand sich bei 49% der Patienten. Auch hier ist der Anteil der erkrankten Frauen prozentual höher (54,9%) als der Anteil der Männer (44,9%). An einem Diabetes mellitus waren 21% der Männer und 25% der Frauen erkrankt. Die Anzahl der rauchenden Patienten betrug 229 gesamt mit fast gleicher Geschlechtsverteilung, 17% waren Männer und 16,9% Frauen.

### 4.3 Verteilung des Calcium Scores

Der aus allen teilnehmenden 1347 Patienten ermittelte Mittelwert des Volumenscore betrug  $301 \pm 689$ . Der Mittelwert des Volumenscore der 803 Männern war mit  $376 \pm 609$  im Vergleich zu den 544 Frauen mit  $187 \pm 320$  signifikant unterschiedlich ( $p < 0.05$ ).

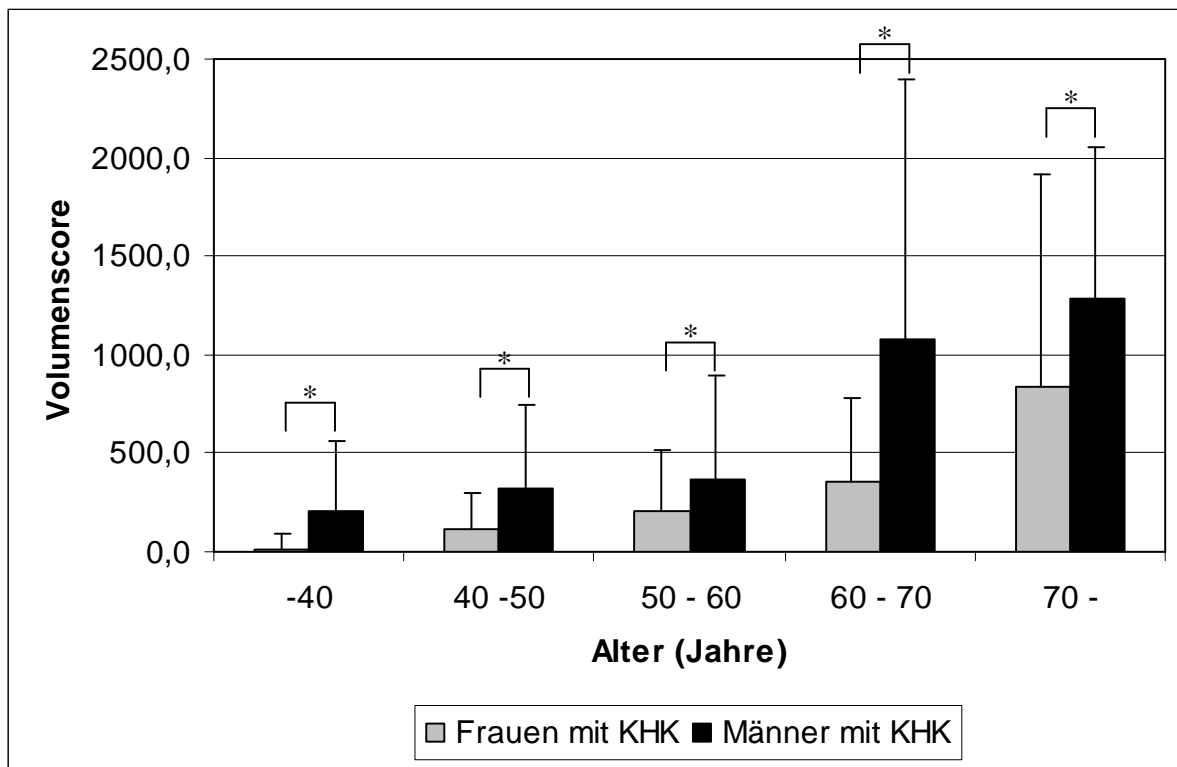
**Tabelle 3:** Verteilung des Volumenscore (Mittelwerte) bei Männern und Frauen ohne KHK aufgeteilt nach aufsteigenden Altersdekaden



(\* =  $p < 0,05$ )

Aus Tabelle 3 ist ersichtlich, dass Männer ohne koronare Herzerkrankung mit Ausnahme der 60 bis 70-Jährigen mehr Koronarkalk aufweisen als Frauen, die nicht an einer koronare Herzerkrankung leiden. Der Volumenscore steigt bei Frauen und Männern mit Zunahme des Alters kontinuierlich an.

**Tabelle 4:** Verteilung des Volumenscore (Mittelwerte) bei Männern und Frauen mit KHK aufgeteilt nach aufsteigenden Altersdekaden



(\* =  $p < 0,05$ )

Insgesamt ist der mittlere Volumenscore bei Männern mit KHK signifikant ( $p < 0,05$ ) höher als bei Frauen, wie aus Tabelle 4 deutlich wird. Auch bei den Männern und Frauen mit koronarer Herzerkrankung nimmt der Volumenscore mit zunehmenden Alter zu. Insgesamt sind die Volumenscores der Männer stets größer oder gleich als die Werte der Frauen.

### 4.3.1 Bestimmung der Perzentilen

Zur Beurteilung der Alters- und Geschlechtsverteilung des Volumenscore erfolgte die Berechnung der 25., 50., 75. und 90. Perzentile für Frauen und Männer getrennt.

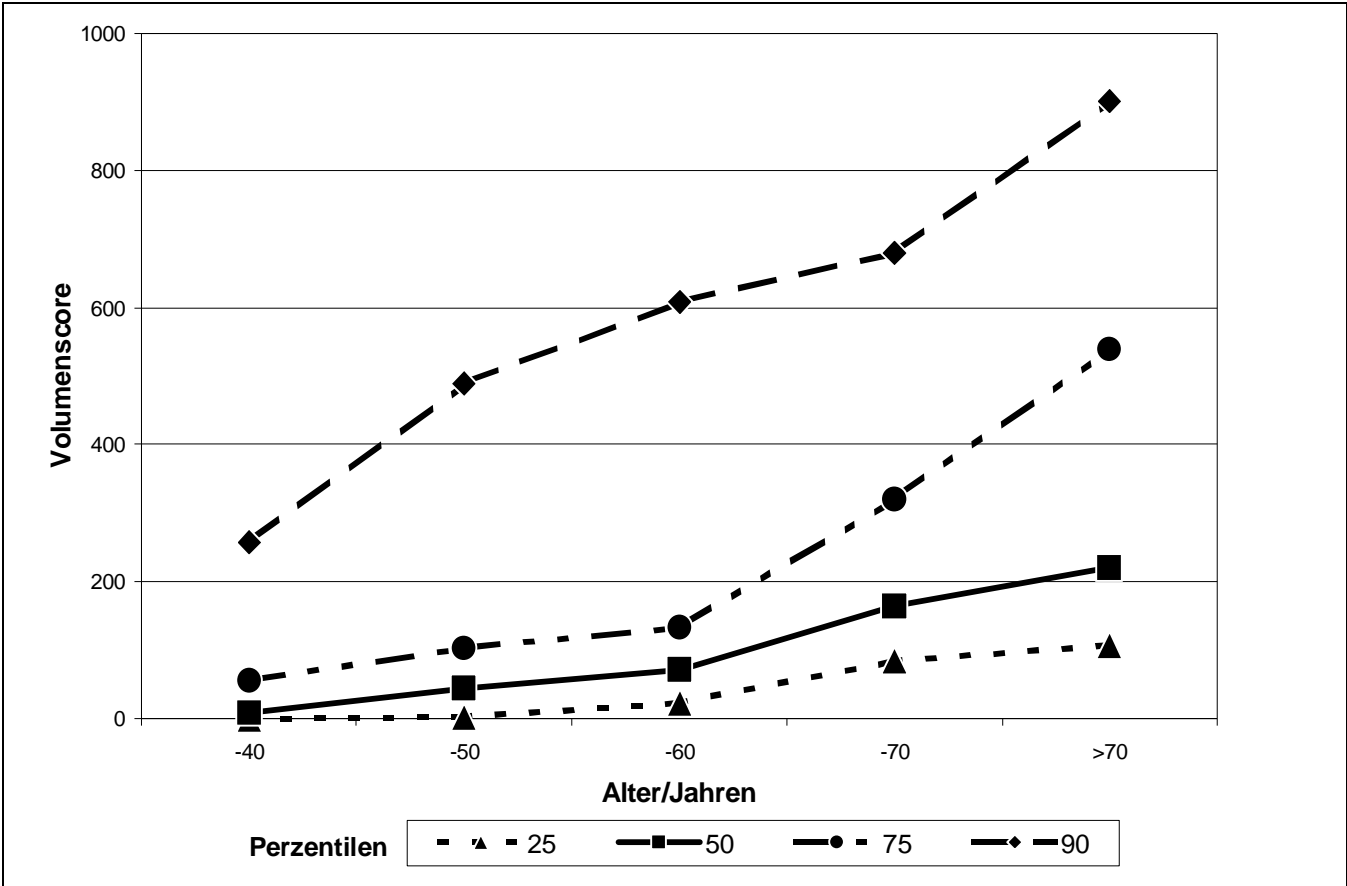
**Tabelle 5:** Perzentilenberechnung bei Männern

<b>Männer</b> (Alter/Jahre)	<b>-40</b>	<b>-50</b>	<b>-60</b>	<b>-70</b>	<b>&gt;70</b>
n= (Anzahl)	63	113	240	278	109
25. Perzentile	0	3	23	84	108
50. Perzentile	9	45	71	165	220
75. Perzentile	56	103	133	320	539
90. Perzentile	257	489	608	680	901

Wie aus Tabelle 5 und Abbildung 12 zu entnehmen beträgt der Volumenscore bei Männern bis zum 40. Lebensjahr in der 25. Perzentile 0 und 9 in der 50. Perzentile. In dieser Altersklasse ist der Volumenscore der 75. Perzentile 56 und schließlich in der 90. Perzentile mit 257 Volumenscore deutlich höher. Auch bei den Männern bis zu 50 Jahren ist der Volumenscore in der 25. Perzentile mit 3 noch gering. Der Score der 50. Perzentile dieser Altersklasse beträgt 45 und ist mehr als verdoppelt in der 75. Perzentile (Score 103). Der Volumenscore der 90. Perzentile liegt mit 489 sehr hoch. Zwischen dem 51. und 60. Lebensjahr betragen die Scores der 25. beziehungsweise 50. Perzentile 23 und 71 Volumenscore. Höher sind die Volumenscores der 75. und 90. Perzentile mit Werten von 133 beziehungsweise 608. Zu einem deutlichen Anstieg aller Perzentilen kommt es mit zunehmendem Alter hin zum 70. Lebensjahr. Der Volumenscore der 25. Perzentile beträgt 84, der Score der 50. Perzentile 165 und höher noch die Scores der 75. und 90. Perzentile mit 320 beziehungsweise 680 Volumenscore. Bei den über 70-Jährigen liegen die Werte insgesamt am höchsten mit Volumenscore 108 der 25. Perzentile, 220 der 50. Perzentile, 539 der 75. Perzentile und 901 der 90. Perzentile.



Abbildung 12: 25., 50., 75., 90. Perzentile bei Männern



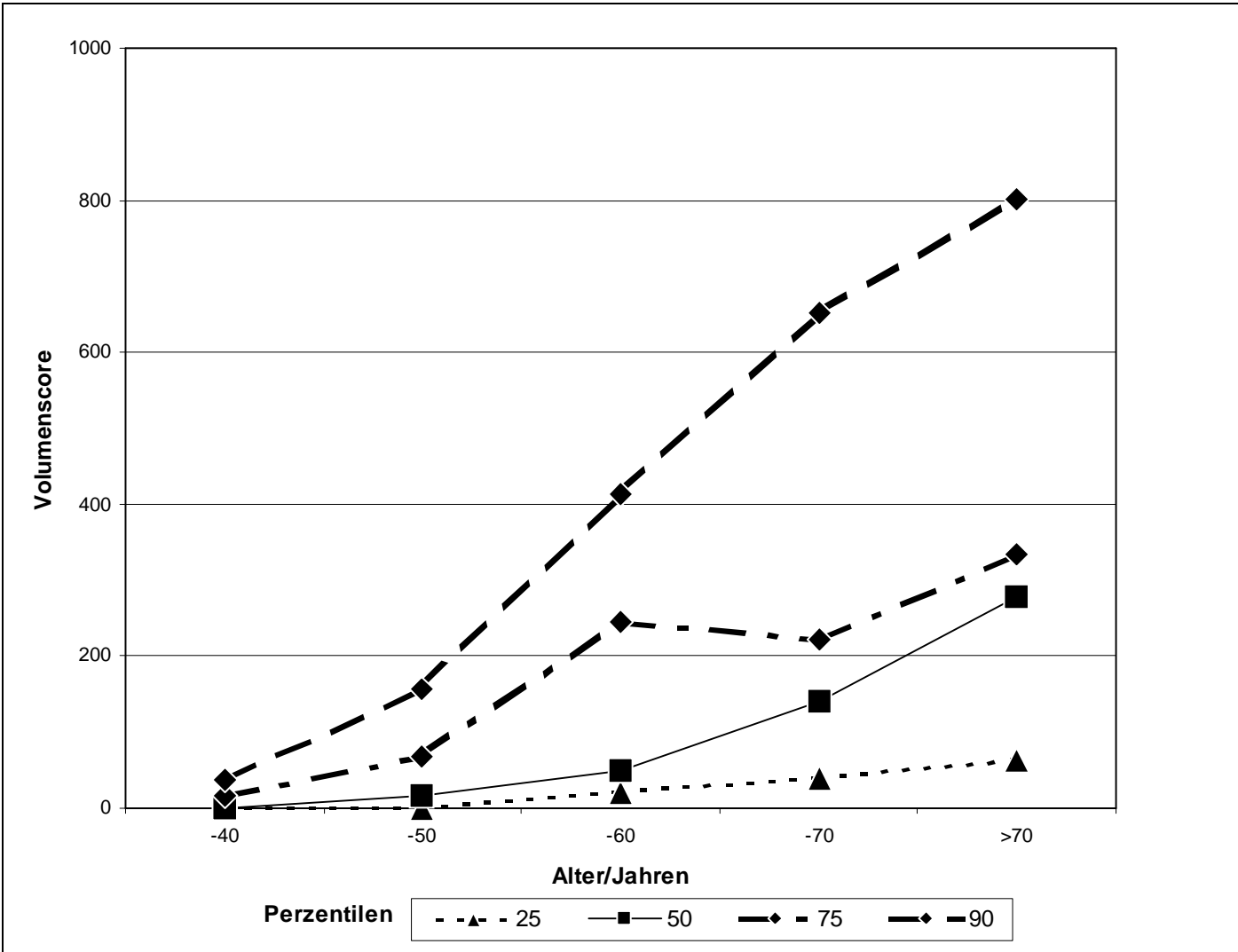
Auch bei den Frauen findet sich ein stetiger Anstieg aller Perzentilen mit zunehmendem Alter, wie aus Tabelle 6 und Abbildung 13 ersichtlich wird.

**Tabelle 6:** Perzentilenberechnung bei Frauen

<b>Frauen (Alter/Jahre)</b>	<b>-40</b>	<b>-50</b>	<b>-60</b>	<b>-70</b>	<b>&gt;70</b>
n= (Anzahl)	30	75	122	169	148
25. Perzentile	0	0	20	40	63
50. Perzentile	0	16	49	141	278
75. Perzentile	16	68	245	222	335
90. Perzentile	38	156	413	652	801

Bei den unter 40-Jährigen beträgt der Score der 25. und 50. Perzentile 0 und ist auch in der 75. und 90. Perzentile niedrig mit Scores von 16 und 38. Der Volumenscore der 25. Perzentile bleibt bei den 41 bis 50-Jährigen 0. In dieser Altersklasse beträgt der Volumenscore der 50. Perzentile 16, der Volumenscore der 75. Perzentile 68 und der Volumenscore der 90. Perzentile 156. Bei Patientinnen bis zum 60. Lebensjahr liegt der Volumenscore der 25. Perzentile bei 20 und der Score der 50. Perzentile bei 49. Deutlich höher sind die Volumenscore der 75. Perzentile mit 245 und der 90. Perzentile mit 413. Eine weitere Zunahme der Scores ist bei den bis 70-Jährigen zu beobachten. Der Volumenscore der 25. Perzentile beträgt 40, der Score der 50. Perzentile 141 und steigt weiter an bis zu Volumenscores von 222 und 652 in der 75. und 90. Perzentile. Schließlich finden sich bei den über 70-Jährigen die höchsten Volumenscores aller Perzentilen mit Werten von 63 der 25. Perzentile, von 278 der 50. Perzentile, von 335 der 75. Perzentile und der höchste Volumenscore der 90. Perzentile von 801.

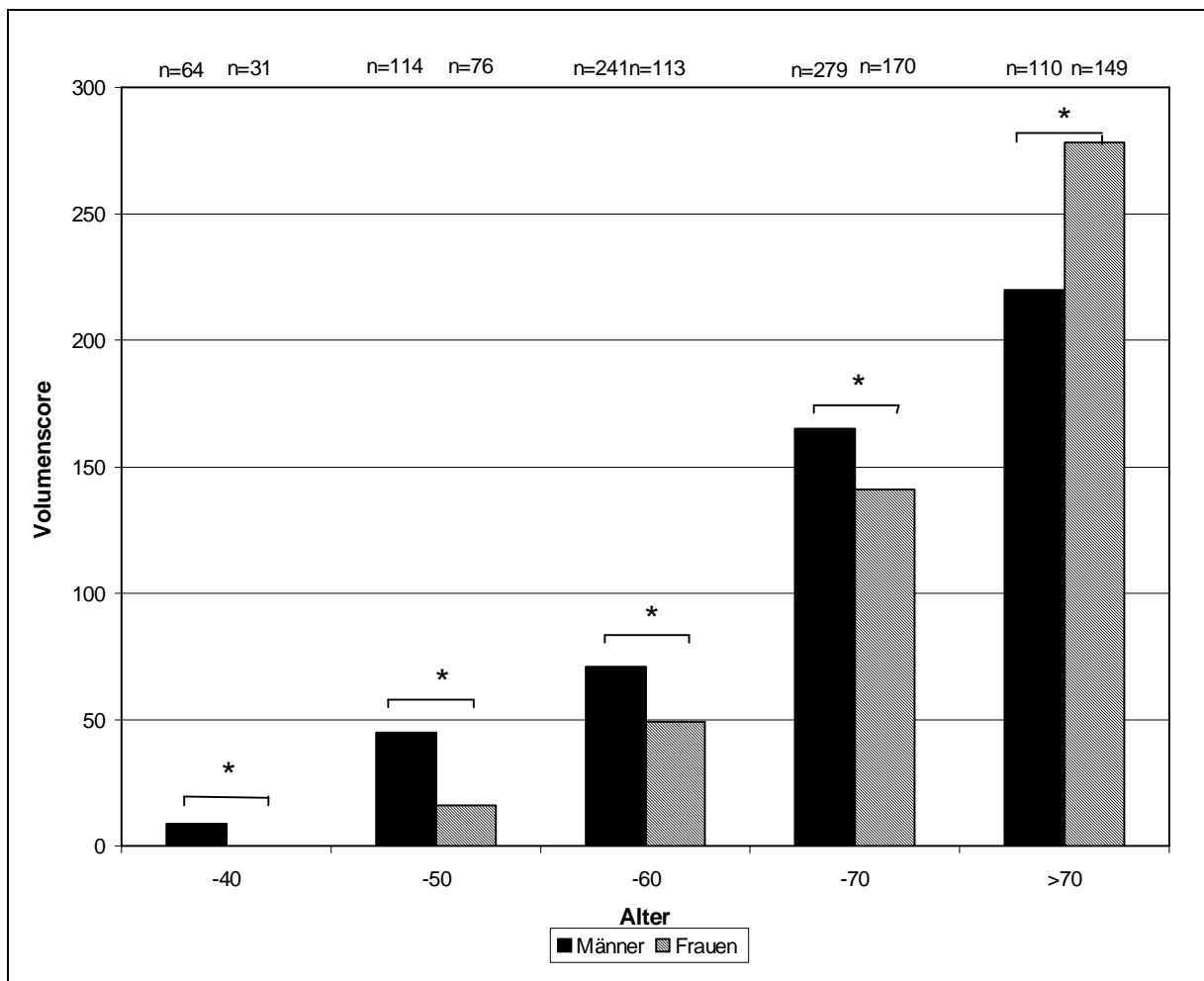
Abbildung 13: 25., 50., 75., 90. Perzentile bei Frauen



### 4.3.2 Alters- und geschlechtsabhängige Verteilung des Kalziumscores

Die Berechnungen der Volumenscores der 50. Perzentile zeigen, dass sowohl bei Männern als auch bei Frauen die Scores konstant mit dem Alter ansteigen. Die Werte der Männer sind bis zum 70. Lebensjahr signifikant ( $p < 0.05$ ) höher als die der Frauen. Dies verdeutlicht Abbildung 14.

**Abbildung 14:** Verteilung des Volumenscores, Vergleich Männer zu Frauen



\* =  $p < 0,05$

**Tabelle 7:** Volumenscore der 50. Perzentile

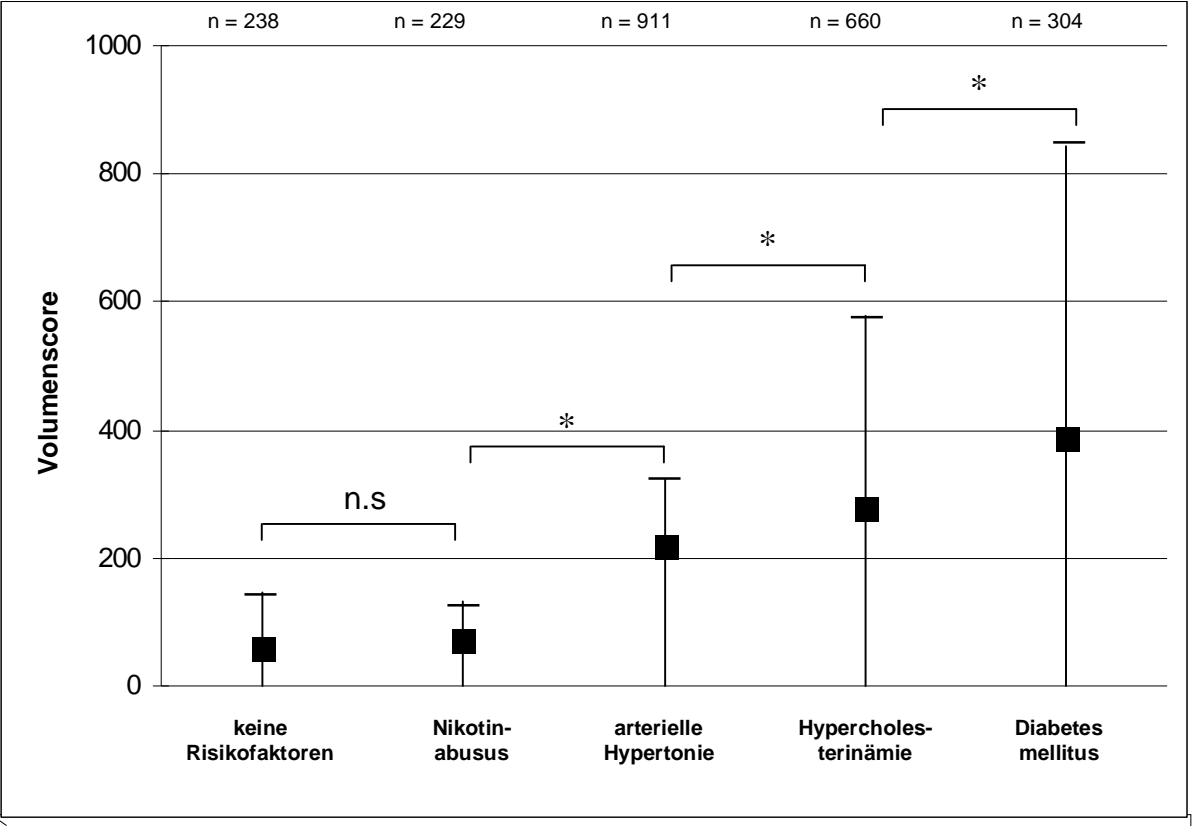
<b>Alter (in Jahren)</b>	<b>35-40</b>	<b>41-50</b>	<b>51-60</b>	<b>61-70</b>	<b>71-87</b>
Männer	9	45	71	165	220
Frauen	0	16	49	141	278

Tabelle 7 gibt eine Übersicht über die Volumenscores der 50. Perzentile. Der Score der 50. Perzentile bei den 35 bis 40-Jährigen bewegt sich im Bereich eines Volumenscore von 0 (bei Frauen) bis 9 (bei Männern). Bis hin zum 50. Lebensjahr steigt der Score sprunghaft auf 16 bei Frauen und 45 bei Männern an, dann weiter zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr bis zu einem VCS von 49 bei Frauen und 71 bei Männern. In der Altersdekade der 61- bis 70-Jährigen kommt es bei den Frauen zu einer knappen Verdreifachung des Scores der 50. Perzentile von 49 auf 141, bei den Männern zu einer Zunahme des Werts von 71 auf 165. Bei den über 70-Jährigen findet sich erstmals bei den Frauen ein deutlich höherer VSC in der 50. Perzentile mit einem Wert von 278 im Vergleich zu 220 bei den Männern. Erwartungsgemäß leiden insgesamt weniger junge als ältere Menschen an einer KHK. In allen Altersklassen unter dem 70. Lebensjahr findet sich eine deutlich geringe Kalkbelastung bei Frauen in Vergleich zu den Männern.

#### **4.3.3 Kalziumscore in Abhängigkeit der Risikofaktoren**

Bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren zeigen sich signifikant höhere Volumenscores als bei Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren ( $59 \pm 39$ ). Bei Vorliegen einer arteriellen Hypertonie beträgt der mittlere Volumenscore  $220 \pm 167$  ( $p < 0,05$ ), bei einem Diabetes mellitus  $389 \pm 412$  ( $p < 0,01$ ) und  $278 \pm 256$  ( $p < 0,05$ ) bei Hypercholesterinämie. Der Anteil der Patienten mit dem Risikofaktor Nikotinabusus weist keine signifikant höheren Scores auf als der Anteil der Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren ( $72 \pm 64$ ). Einerseits finden sich durchaus Patienten, die trotz vorhandenen kardiovaskulären Risikofaktoren, einen Volumenscore von 0 haben, andererseits gibt es Patienten ohne jegliche Risikofaktoren die einen Volumenscore von über 100 haben. Aus Abbildung 15 wird die Spannweite der Volumenscorewerte innerhalb der einzelnen Risikogruppen deutlich ersichtlich. Die Streuung betrifft alle Gruppen.

**Abbildung 15:** Kalziumscore in Abhängigkeit von den Risikofaktoren



\* = p < 0,05

#### 4.3.4 Volumenscore in Abhängigkeit zur koronaren Herzkrankheit

Die Verteilung der Volumenscores beider Geschlechter und bei Patienten mit und ohne KHK zeigt Tabelle 8. Der mittlere Score der KHK Patienten ( $483 \pm 527$ ) war signifikant höher als der mittlere Score der Patienten ohne KHK ( $89 \pm 201$ ).

**Tabelle 8:** Verteilung des Volumenscores

	Mittelwert $\pm$ SD	n
Gesamt	$301 \pm 689$	1347
Männer	$376 \pm 609$	803
Frauen	$187 \pm 320$	544
KHK	$483 \pm 527$	720
keine KHK	$89 \pm 201$	627

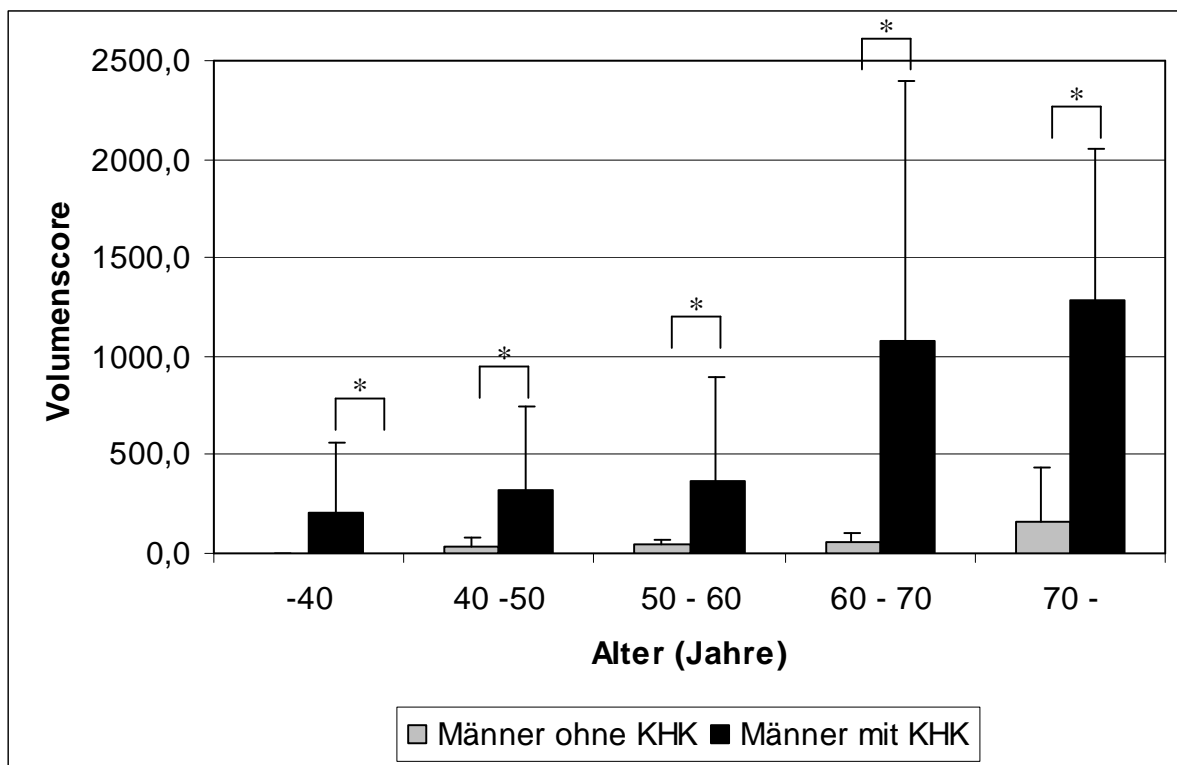
Aus der Tabelle wird ersichtlich, dass Patienten mit koronarer Herzerkrankung mehr Koronarkalk aufweisen als Patienten ohne koronare Herzkrankheit. Außerdem zeigen Männer deutlich höhere Volumenscores als Frauen.

#### 4.3.5 Volumenscore bei Männern in Abhängigkeit zur koronaren Herzkrankheit

Aus Abbildung 16 geht hervor, dass bei männlichen KHK Patienten bis zum 30. Lebensjahr kaum nachweisbare Kalzifikationen auftreten (Score 0,2) und bei Männern ohne KHK kein Koronarkalk messbar ist (Score 0). Zwischen dem 31. und 40. Lebensjahr findet sich ein mittlerer Volumenscore von 2 bei nicht Erkrankten, bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit beträgt der Wert 210. Bis zum 50. Lebensjahr liegt der Mittelwert des erkrankten Kollektivs bei 316, der Score der Patienten ohne koronare Herzkrankheit liegt bei 38,2. Die Untersuchungsergebnisse der 51 bis 60-Jährigen zeigen bei KHK Patienten einen durchschnittlichen Volumenscore von 370 und 40,3 bei Patienten ohne KHK. Eine deutliche Erhöhung der Scores findet man in der Gruppe der Patienten zwischen dem 61. und 70. Lebensjahr mit koronarer Herzkrankheit. Im Vergleich zu den 51 bis 60-Jährigen steigt der Wert um

713 auf 1083 an. Anders sind hier die Ergebnisse der Patienten, die nicht an einer KHK leiden. Dort zeigt sich ein merklicher Anstieg des Volumenscores im Vergleich zur vorigen Altersgruppe auf 58,7. Entgegengesetzt zu dieser Beobachtung kommt es bei über 70-Jährigen KHK Patienten nur zu einer geringen Zunahme des Mittelwerts von 1083 auf 1287, während sich der Mittelwert der Patienten ohne koronare Herzkrankheit von 58,7 auf 160,9 mehr als verdoppelt. Der höchste Score von 2185 unter Betrachtung von Mittelwert mit Standardabweichung ist bei 61 bis 70-Jährigen KHK Patienten zu finden. Bei Patienten ohne koronare Herzkrankheit liegt der Spitzenwert mit 478,2 in der Gruppe der über 70-Jährigen.

**Abbildung 16:** Verteilung des Volumenscores bei Männern mit und ohne KHK aufgeteilt nach aufsteigenden Altersdekaden



(\* =  $p < 0,05$ )

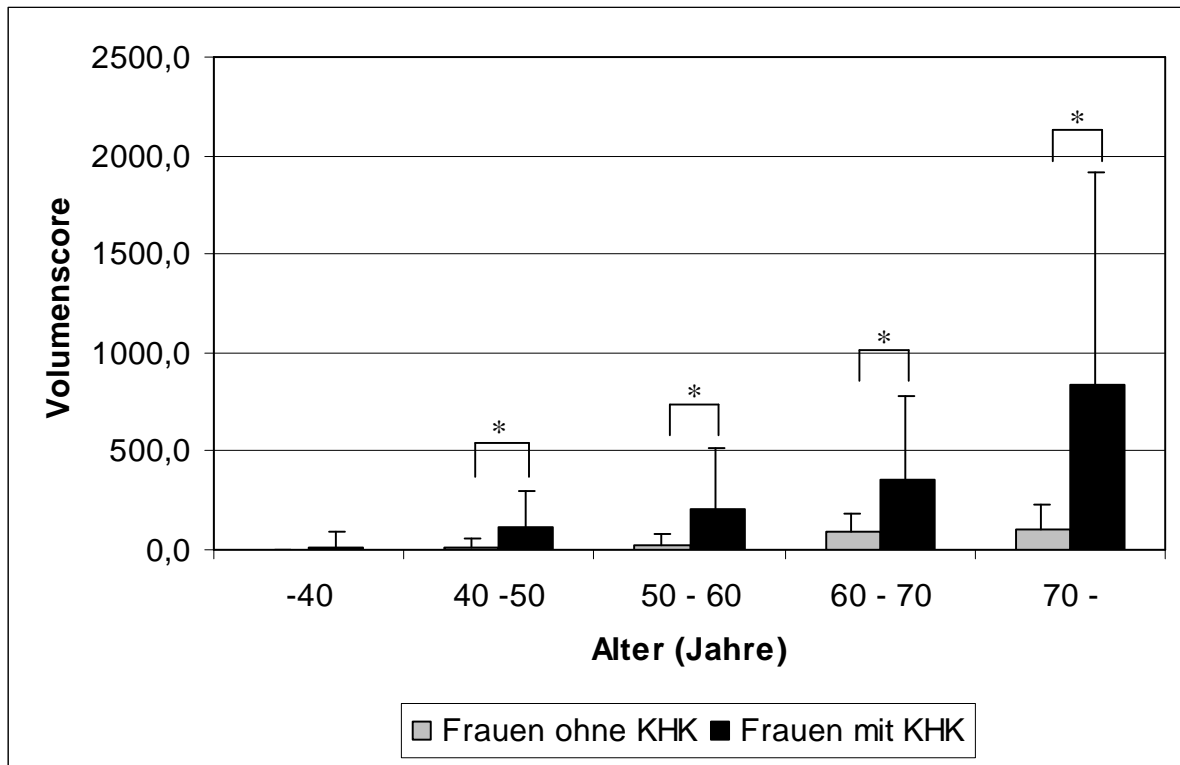
n (ohne KHK)= 384, n (mit KHK)= 419



#### **4.3.6 Volumenscore bei Frauen in Abhängigkeit zur koronaren Herzkrankheit**

Aus Abbildung 17 ist ersichtlich, dass die Volumenscorewerte der Frauen insgesamt niedriger sind als die Werte der Männer. Bis zum 30. Lebensjahr konnte bei keiner Patientin eine koronare Herzkrankheit festgestellt werden. Bei den 31 bis 40-Jährigen Frauen wurden erste Fälle von koronarer Herzerkrankung diagnostiziert. Dabei werden, im Vergleich zu den Männern, niedrige Scores von im Mittel 15 beobachtet, bei Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit beträgt der Score 0,2. Mit zunehmendem Alter steigt der Volumenscore der Patientinnen sowohl mit als auch ohne KHK kontinuierlich an. Zwischen dem 41. und 50. Lebensjahr kommt es zu einer Erhöhung des mittleren Kalziumscores auf 112 bei erkrankten Patientinnen und 13,8 bei Patientinnen ohne koronare Herzkrankheit. Bis zum 60. Lebensjahr werden Werte von 208 im Mittel bei Patientinnen mit KHK und 23 bei Patientinnen ohne KHK gemessen. Bei KHK Patientinnen zwischen dem 61. und 70. Lebensjahr kann man einen weiteren Anstieg des Mittelwerts von 208 auf 355 beobachten. In dieser Dekade steigt der mittlere Volumenscore der Patientinnen ohne KHK um mehr als das dreifache von 23 auf 97 an, dann stagniert er nahezu und beträgt 108 bei Frauen über 70 Jahren. Bei den über 70-Jährigen Patientinnen mit koronarer Herzkrankheit kommt es nochmals zu einem sehr deutlichen Anstieg des Volumenscores auf 832. Insgesamt findet sich in allen Alterdekaden bei beiden Geschlechtern ein höherer Score bei KHK Patienten verglichen mit Patienten mit Ausschluss einer KHK. Im Vergleich zu den Frauen sind die Werte der Männer mit KHK deutlich höher, auch setzt die Altersprogression früher ein. In einem vergleichbar niedrigen Bereich lag bei beiden Geschlechtern der gemessene Volumenscore bei Patienten und Patientinnen ohne koronare Herzkrankheit.

**Abbildung 17:** Verteilung des Volumenscores bei Frauen mit und ohne KHK aufgeteilt nach aufsteigenden Altersdekaden



(\* =  $p < 0,05$ )

n (ohne KHK)= 243, n (mit KHK)= 301

### 4.3.7 Ausschluss von Koronarkalk

Wie aus Tabelle 9 ersichtlich wurden bei 176 Männern (22%) und 83 Frauen (15%) keine Anzeichen für kalzifizierte Koronarplaques gefunden, entsprechend einem Volumenscore von 0.

**Tabelle 9:** Patienten mit Volumenscore 0

	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>
n (mit Volumenscore=0)	176	83
KHK (angiographisch ermittelt)	2	1
keine KHK (angiographisch ermittelt)	174	82

In der Herzkatheteruntersuchung wurde bei zwei dieser Männer und einer Frau trotz Ausschlusses koronarer Kalkplaques eine KHK festgestellt. Bei diesen Patienten handelte es sich um Personen zwischen dem 35. und 38. Lebensjahr. Von 176 männlichen Patienten mit Volumenscore 0 konnte dagegen bei 174 eine koronare Herzkrankheit (98,9%) angiographisch ausgeschlossen werden. Bei den Frauen haben von 83 Untersuchten 82 keine nachweisbare KHK (98,8%). Insgesamt findet sich bei 259 Patienten (19%) ein Volumenscore von 0.

## 4.4 Bestimmung der Grenzwerte

Um die Eignung des Volumenscores zur Vorhersage einer signifikanten KHK zu untersuchen wurde der Volumenscore mit der MSCT bei allen Patienten gemessen, eine Koronarangiographie durchgeführt und daraus verschiedene Grenzwerte ermittelt.

### 4.4.1 Verwendung festgelegter Scores als Grenzwerte

Wie von anderen Arbeitsgruppen vorgeschlagen verwendeten wir als cut off Scorewerte von 0, 10 und 100<sup>159,160</sup>. Tabellen 10, 11, und 12 zeigen Sensitivität, Spezifität und negativ prädiktiver Wert in der Diagnose der KHK bei Verwendung unterschiedlicher Grenzwerte im Vergleich zur Koronarangiographie.

**Tabelle 10:** Grenze Score 0

	Männer	Frauen	Gesamt
Sensitivität	99	99	99
Spezifität	24	43	32
NPV	98	99	99
PPV	58	58	58

**Tabelle 11:** Grenze Score 10

	Männer	Frauen	Gesamt
Sensitivität	96	92	94
Spezifität	66	71	68
NPV	94	92	93
PPV	75	72	74

**Tabelle 12:** Grenze Score 100

	Männer	Frauen	Gesamt
Sensitivität	87	85	87
Spezifität	79	82	81
NPV	85	87	86
PPV	82	79	81

Tabelle 10 zeigt bei Verwendung des Scorewertes von 0 als Grenzwert eine hohe Sensitivität (99% bei Männern und Frauen) zur Vorhersage einer KHK, jedoch auf Kosten einer geringen Spezifität von 24% bei den Männern und von 43% bei den Frauen. Vergleichbar hoch war das Ergebnis der Berechnung des negativ prädiktiven Werts von 99% unter Berücksichtigung beider Geschlechter im Gegensatz zu einem positiv prädiktiven Wert von 58% bei Männern und Frauen.

Wie aus Tabelle 11 ersichtlich erreicht man bei einem Grenzwert von 10 eine hohe Spezifität von 94% (Männern 96%, Frauen 92%) sowie einen hohen negativ prädiktiven Wert von 93% (Männer 94%, Frauen 92%). Deutlich höher als die Ergebnisse bei der Grenze 0 sind hier die errechneten Spezifitäten mit 66% bei den Männern und 71% bei den Frauen (gesamt 68%). Auch steigt dadurch der positiv prädiktive Wert auf 75% bei den Männern und 72% bei den Frauen an. Eine gute Spezifität von 79% bei Männern und 82% bei Frauen (Gesamt 81%) wird bei einem Grenzwert von 100, wie in Tabelle 12 dargestellt, erreicht. Die Sensitivität liegt hier bei 87% (Männer 87%, Frauen 85%). Der positiv prädiktive Wert erreicht hier seinen höchsten Werte mit 82% bei den Männern und 79% bei den Frauen. Der negativ prädiktive Wert liegt bei 86% gesamt (Männer 85%, Frauen 87%). Mit den höheren Grenzwerten 10 und 100 lassen sich verglichen mit der Verwendung eines Scores von 0 als Grenzwert höhere Spezifitäten (68% und 81% gesamt) erreichen, allerdings auf Kosten der Sensitivität (94% und 87% gesamt).

#### 4.4.2 Anwendung der Perzentilen als Grenzwerte für die Prädiktion einer KHK

Die Bestimmung der Perzentilen zeigt, dass insgesamt gute Sensitivitäten sowohl bei Männern (89% - 95%) als auch bei Frauen (82% – 98%) gefunden werden konnten, allerdings zu Ungunsten der Spezifität. Diese beträgt bei der 25. Perzentile 46% (Männer 44%, Frauen 48%) und 55% in der 50. Perzentile (Männer 55%, Frauen 55%). Die höchste Sensitivität bei Männer und Frauen liegt in der 25. Perzentile, die höchste Spezifität findet man in der 75. Perzentile. Aus den Tabellen 13, 14 und 15 sind Sensitivität, Spezifität, negativ prädiktiver Wert und positiver prädiktiver Wert bei jeweils als Grenze ausgewählter 25., 50., und 75. Perzentile ersichtlich.

**Tabelle 13:** Grenze Perzentile 25

	Männer	Frauen	Gesamt
Sensitivität	95	98	96
Spezifität	44	48	46
NPV	89	97	92
PPV	65	60	64

Aus Tabelle 13 ist ersichtlich, dass bei den Männern die Sensitivität der 25. Perzentile 95% beträgt bei einer Spezifität von 44% und einem negativ prädiktiven Wert von 89%. Bei den Frauen ist die Sensitivität mit 98% noch etwas höher bei einer Spezifität von 48% und einem negativ prädiktiven Wert von 97%. Daraus ergibt sich eine Gesamtsensitivität von 96% bei einer Spezifität von 46% und ein negativ prädiktiven Wert von 92%.

**Tabelle 14:** Grenze Perzentile 50

	Männer	Frauen	Gesamt
Sensitivität	92	95	93
Spezifität	55	55	55
NPV	86	93	89
PPV	69	63	67

Tabelle 14 zeigt eine geringe Abnahme der Sensitivität bei Verwendung der 50. Perzentile als Grenzwert im Vergleich zu den oben genannten Ergebnissen. Es findet sich eine immer noch hohe Sensitivität von 92% bei Männern und 95% bei Frauen, jedoch bei geringer Spezifität von 55% bei beiden Geschlechtern. Der negativ prädiktive Wert bei Männern liegt bei 86%, bei den Frauen bei 93%. Die Gesamtsensitivität liegt bei 93%, Spezifität bei 55% und der negativ prädiktive Wert bei 89% gesamt.

**Tabelle 15:** Grenze Perzentile 75

	Männer	Frauen	Gesamt
Sensitivität	89	82	86
Spezifität	77	84	80
NPV	86	85	86
PPV	81	81	81

Die Ergebnisse der 75. Perzentile in Tabelle 15 zeigen im Vergleich zu den oben genannten Werten eine niedrigere Sensitivität (86%), bei deutlich höherer Spezifität (80%). Der negativ prädiktive Wert beträgt 86% gesamt. Bei den Männern findet sich eine Sensitivität von 89% bei einer Spezifität von 77% und einem negativ prädiktiven Wert von 86%. Bei den Frauen liegt die Sensitivität bei 82% mit einer Spezifität von 84% und einem negativ prädiktiven Wert von 85%.

Bei niedriger bis mittlerer Perzentile findet man eine hohe Sensitivität bei Männern und Frauen, jedoch auf Kosten der Spezifität. Bei der 75. Perzentile ergibt sich eine gute Spezifität (80%) bei beiden Geschlechtern bei etwas geringerer Sensitivität (86%). Der negativ prädiktive Wert ist in allen Perzentilen und bei beiden Geschlechtern mit Ergebnissen zwischen 85% und 97% gleichbleibend hoch.

Unter Berücksichtigung von Spezifität, Sensitivität und negativ prädiktiven Wert wurde die 75. Perzentile als der Grenzwert mit höchster diagnostischer Aussagekraft zur Vorhersage einer signifikanten KHK festgelegt.

#### 4.5 ROC-Analyse

Mit Hilfe der Receiver Operating Characteristic Analyse (ROC) wurde die Wertigkeit des Kalkscores zur Detektion der KHK bestimmt. Die ROC-Analyse zeigt wie gut sich ein Merkmal zum Beweis einer Pathologie eignet. Bei der Fläche unter der ROC-Kurve (area under curve; AUC), handelt es sich um eine Darstellung, die Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit vom jeweiligen Grenzwert darstellt. Optimal wäre 100% sowohl bei der Spezifität als auch bei der Sensitivität bei allen Grenzwerten. Bei einer kleinen Fläche unter der ROC-Kurve ist von einem Zufallsbefund auszugehen<sup>161</sup>. Die ROC-Ergebnisse stellen eine Beziehung her zwischen den ermittelten Kalziumscores und deren Genauigkeit bei Vorhersage beziehungsweise Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung in den unterschiedlichen Altersklassen.

Die ROC-Analyse ergab bei allen Patienten geschlechtsspezifisch, mit und ohne stenosierende KHK einen hohen Wert AUC-Wert von 0,76.

Insgesamt liegen die Ergebnisse der AUC-Analysen auf einem hohen Niveau und unterscheiden sich nur wenig bei Männern und Frauen.

**Tabelle 16:** ROC-Analyse bei Patienten ohne KHK; AUC-Werte

	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>
bis 40 Jahre	0,85	0,88
bis 50 Jahre	0,78	0,83
bis 60 Jahre	0,81	0,83
bis 70 Jahre	0,86	0,81
ab 70 Jahre	0,77	0,76

Bei den männlichen Patienten ohne KHK wurde die größte AUC von 0,86 bei den 61- bis 70-Jährigen festgestellt. In der Gruppe der weiblichen Patientinnen ist die größte Fläche unter der ROC-Kurve von 0,88 in der Altersgruppe der bis 40-Jährigen zu finden. Ähnlich hoch ist das Ergebnis dieser Altersgruppe bei den Männern mit 0,85. Bei den 41 bis 50-Jährigen Frauen findet sich eine mit 0,83 größere AUC als bei den Männern selben Alters mit 0,78. Im Alter zwischen 51 und 60 Jahren errechnet sich bei den Männern eine Fläche von 0,81 unter der ROC-Kurve und 0,83 bei den Frauen. Vergleichsweise klein sind die Flächen der über 70 Jährigen mit 0,77 bei den Männern und 0,76 bei den Frauen.

**Tabelle 17:** ROC bei Patienten mit KHK ( $\geq 50\%$  Stenose); AUC-Werte

	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>
bis 40 Jahre	0,87	0,86
bis 50 Jahre	0,76	0,77
bis 60 Jahre	0,83	0,81
bis 70 Jahre	0,8	0,81
ab 70 Jahre	0,82	0,82



Bei den Patienten mit KHK liegen die Ergebnisse der AUC-Analysen erneut, vergleichbar mit den Resultaten der KHK Patienten, stets  $\geq 0,76$ . Die AUC der KHK Patientinnen bis zum 70. Lebensjahr sind durchweg kleiner, beziehungsweise gleich hoch als die AUC bei Frauen ohne KHK. Die größte Fläche unter der ROC-Kurve bei KHK Patienten findet sich bei beiden Geschlechtern in der Gruppe der bis 40-Jährigen, wobei die Fläche der Männer (0,87) etwas größer ist als die der Frauen (0,86). Die kleinste AUC findet man in der darauffolgenden Altersstufe der 41 bis 50-Jährigen. Bei den männlichen KHK Patienten zeigt sich hier eine Fläche von 0,76 unter der ROC-Kurve und nur geringfügig größer ist das Ergebnis der Frauen mit 0,77. In den darauffolgenden Altersstufen gibt es weder bei Männern noch bei den Frauen große AUC-Schwankungen. Die AUC der 51 bis 60-Jährigen Männern ist 0,83, die der Frauen 0,81. Zwischen dem 61. und 70. Lebensjahr verändert sich diese bei den Frauen verglichen mit dem Vorergebnis nicht und bleibt 0,81, während sich die AUC bei den Männern auf 0,8 etwas verkleinert. Bei den über 70-Jährigen ist die AUC bei beiden Geschlechtern 0,82.

Die absolut größte Fläche unter der ROC-Kurve findet sich bei den Frauen in der Altersklasse der bis 40-Jährigen ohne KHK mit 0,88. Die kleinste Fläche unter der ROC-Kurve von 0,76 kommt zweimal vor bei den Frauen über 70 Jahren ohne KHK und bei den Männern zwischen 41 und 50 Jahren mit KHK. Bei den Männern ist die größte Fläche unter der ROC-Kurve 0,87 und bei den bis 40-Jährigen mit KHK zu finden. Alle Ergebnisse der AUC Berechnung zeigen eine hohe Trennschärfe des Volumenscores in der Diagnose der KHK alters- und geschlechtskorrigiert.

## 5. Diskussion

Trotz der Fortschritte in der Versorgung des akuten Herzinfarkts durch Lysebehandlung, interventionelle und Intensivtherapie versterben jährlich alleine in Deutschland mehr als 90.000 Patienten an den Folgen eines akuten Myokardinfarktes<sup>162,163</sup>. Bei bis zu 50% der Patienten ist der Myokardinfarkt das erste Symptom der zu Grunde liegenden koronaren Herzkrankheit. Die noch immer hohe Letalität der koronaren Herzkrankheit macht daher eine Diagnose im noch asymptomatischen Frühstadium notwendig, um effektive medikamentöse Maßnahmen der Primärprävention durchzuführen. Die kardiale Computertomographie stellt dabei eine zuverlässige nichtinvasive Modalität zur direkten Darstellung von Koronarkalk und somit der koronaren Atherosklerose dar<sup>164,165,166</sup>. Durch Quantifizierung dieser Verkalkungen konnte in zahlreichen Studien die Diagnose einer signifikanten koronaren Herzkrankheit mit einer hohen Sensitivität gestellt werden<sup>167,168,169</sup>. Das Fehlen von Koronarkalk schließt auf der anderen Seite mit hoher Sicherheit eine signifikante Koronarstenose aus und spricht gegen das Vorhandensein einer subklinischen koronaren Herzkrankheit<sup>170,171</sup>. Die Möglichkeit der nichtinvasiven Darstellung und Quantifizierung der individuellen koronaren Atherosklerose macht das Kalkscreening mit der Computertomographie bei einem ausgewählten Patientenkollektiv zu einem möglichen Instrument der Diagnostik der KHK.

Die vorliegende Arbeit untersucht die Möglichkeit der Diagnostik der koronaren Herzkrankheit durch Quantifizierung des Koronarkalks. Die Ergebnisse des Koronarscreenings wurden mit den Resultaten der Koronarangiographie, dem Goldstandard in der Diagnostik der koronaren Herzkrankheit, verglichen. Alle teilnehmenden Patienten waren mit Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit zur Koronarangiographie eingewiesen worden. Die Untersuchung mit dem Mehrzeilen-Computertomographen erfolgte durch simultane Akquisition von vier axialen Schichten mit retrospektiver EKG-Triggerung<sup>172,173,174,175</sup>. Diese Weiterentwicklung erlaubt die Rekonstruktion der Koronarien zu jedem beliebigen Zeitpunkt des RR-Intervalls<sup>176,177,178</sup>. Zudem wird durch diese Technik die Kontinuität zur Quantifizierung koronarer Verkalkung mit dem Volumetrischen Kalkscore (VCS) verbessert. Der VCS zeichnet sich gegenüber dem Agatston Score durch eine

größere Reproduzierbarkeit und Unabhängigkeit von der akquirierten Schichtdicke aus<sup>179,180</sup>. Die Schichtdickenabhängigkeit des in erster Linie in der Elektronenstrahl-tomographie angewendeten Agatston Scores (3 mm ohne Overlap) machte gerade beim Einsatz des Mehrzeilen-Computertomographen die Einführung einer neuen Quantifizierungsmethode notwendig, da die akquirierten Schichtdicken bei der MSCT variieren. Einerseits ist die Berechnung des Kalkscores von der Häufigkeit abhängig mit der ein Plaque axial angeschnitten wird und somit direkt von der Schichtdicke der Untersuchung mit oder ohne überlappende Schichten. Andererseits ist die Reproduzierbarkeit des Agatston Scores aufgrund des willkürlich gewählten Dichtefaktors eingeschränkt. Unter Verwendung des Agatston Scores kommt es daher in Reproduzierbarkeitsstudien des Kalkscores zu signifikant unterschiedlichen Ergebnissen<sup>181,182,183,184</sup>. Ursächlich für die eingeschränkte Reproduzierbarkeit von insbesondere geringen Scorewerten werden der Dichtefaktor des Agatstonscores und Partialvolumeneffekte der Bildakquisition verantwortlich gemacht<sup>185</sup>. So kann bereits eine geringfügige Dichteänderung des Plaques in der Wiederholungsuntersuchung, hervorgerufen durch einen unterschiedlichen Anschnitt des Plaques in der axialen Schicht, durch eine Veränderung des Multiplikationsfaktors der Dichte zu einer erheblichen Scorezunahme führen. Das bedeutet, dass ein wiederholt gemessener Kalkscore nur durch Zunahme der Dichte von z. B. initial 140 Score auf einen Score von 280 bei der Folgeuntersuchung ansteigen kann, ohne dass dies eine Progression der Erkrankung bedeuten muss. Das erschwert die Bewertung von vor allem niedriger Kalkscores bezüglich Therapiekontrollen bei Follow-up Untersuchungen. Bei Quantifizierung von Koronarkalk mit dem Volumenscore wird weder ein Dichtefaktor einbezogen, noch ist dieser abhängig von der akquirierten Schichtdicke. Damit sollte bei der wiederholten Bestimmung der koronaren Verkalkung mit dem Volumenscore, z. B. zur Therapiekontrolle, eine bessere Kontinuität erreichbar sein.

Bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten war die Durchführung der Computertomographie ohne Komplikationen möglich. Dies bestätigt Ergebnisse früherer Studien, die die MSCT als eine zuverlässige komplikationsarme Untersuchungsmethode beschrieben haben<sup>186,187,188</sup>.

Die hier ermittelten Volumenscores bestätigen sowohl in Bezug auf die Verteilung innerhalb der verschiedenen Altersklassen als auch unter beiden Geschlechtern die

Ergebnisse früherer Studien<sup>189,190,191,192,193</sup>. Das gilt einerseits für die Beobachtung eines konstanten Anstiegs des Volumenscores mit zunehmendem Alter, andererseits für die signifikant stärkere koronare Verkalkung bei Männern als bei prämenopausalen Frauen<sup>194</sup>. Zudem finden sich deutlich höhere Volumenscorewerte bei Patienten mit kardiovaskulärem Risikoprofil im Vergleich zu Individuen ohne Risikofaktoren.

### **Prädiktion und Ausschluss einer signifikanten KHK mit der Koronarkalkbestimmung**

Insgesamt konnte bei 627 Patienten durch die Koronarangiographie eine koronare Herzkrankheit ausgeschlossen werden. Der Volumenscore für diese Gruppe lag bei  $89 \pm 201$ . Bei den 720 Patienten mit angiographisch diagnostizierter KHK war der Score mit  $483 \pm 527$  signifikant höher ( $p < 0.05$ ). Dies bestätigt die Ergebnisse von Untersuchungen mit der EBT unter Verwendung des Agatstonscores, die deutlich erhöhte Kalziumscores bei KHK Patienten im Vergleich zu Patienten ohne KHK zeigten<sup>195</sup>. Der Ausschluss koronarer Verkalkung bei 259 Patienten unter Verwendung des Volumenscores 0 als Grenzwert war hoch sensitiv. Unter Anwendung des Volumenscore 0 betrug die Sensitivität der Ausschlussdiagnostik einer koronaren Herzkrankheit bei Frauen und Männern 99%. Dies spiegelt sich in einem hohen negativ prädiktiven Wert von 99% wieder (Frauen 99%, Männer 98%). Die geringe Spezifität von 32% (Frauen 43%, Männer 24%) bei Verwendung eines Scores von 0 als Grenzwert, steigt bei Verwendung der Volumenscores 10 und 100 als Grenzwert deutlich an. Sie beträgt dann insgesamt 68% bei einem Grenzwert Score von 10 (Frauen 71%, Männer 66%) bei einer Sensitivität von 94%. Bei Verwendung des Volumenscores 100 als Grenzwert errechnet sich insgesamt eine Spezifität von 81% (Frauen 82%, Männer 79%) bei einer Sensitivität von 87% (Frauen 85%, Männer 87%). Der negativ prädiktive Wert ist 86% (Frauen 87%, Männer 85%). Damit erreicht man in dieser Studie sowohl unter Verwendung des Volumenscores 100 als cut off, als auch mit der im Folgenden beschrieben alters- und geschlechtsspezifischen 75. Perzentile die höchste diagnostische Genauigkeit zum Nachweis einer koronaren Herzkrankheit. Der Volumenscore 100 wurde auch von Detrano et. al. in der Diagnostik der koronaren Herzkrankheit verwendet<sup>196</sup>. Es bleibt allerdings kritisch anzumerken, dass die erzielten guten Ergebnisse der Sensitivität und Spezifität (bei cut off Volumenscore 100) dieser Studien zu einem

Teil auf den großen Anteil älterer Patienten des Studienkollektives zurückführbar sind, da bei einem älteren Kollektiv das Niveau des Volumenscores generell höher ist. Hinzu kommt ferner ein hoher Anteil männlicher Individuen, welche ebenso über ein im allgemeinen höheres Scoreniveau verfügen. Von daher erscheint die gute Sensitivität und Spezifität des absoluten Grenzwertes 100 für den Volumenscore in der vorliegenden Untersuchung bei einem Kollektiv das vorwiegend aus älteren männlichen Patienten bestand plausibel.

Eine physiologische Beurteilung der Koronarverkalkungen unter Berücksichtigung des Alters und des Geschlechts findet sich bei der Verwendung der alters- und geschlechtskorrigierten Perzentilen als Grenzwerte. Damit erreicht man in allen Altersklassen, geschlechtsabhängig, gute Ergebnisse in Bezug auf Sensitivität, Spezifität und negativ prädiktiven Wert. Die Sensitivität bei Verwendung der 75. Perzentile beträgt insgesamt 86% (Frauen 82%, Männer 89%) bei einer Spezifität von 80% (Frauen 84%, Männer 77%). Sensitivität und Spezifität sind damit nur geringfügig niedriger als bei Verwendung des Volumenscores 100 als Grenzwert. Patienten mit einem Scorewert oberhalb der 75. Perzentile eines alters- und geschlechtskorrelierten Kollektivs tragen somit in Hinblick auf das Vorliegen einer signifikanten KHK ebenfalls ein höheres Risiko.

Trotz der bei einem symptomatischen Kollektiv hohen Prätestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK, zeigen sich bei 627 (46,6%) Patienten, darunter 342 Männer (54,5%) und 285 Frauen (45,5%), angiographisch keine signifikanten Stenosen. Abgesehen von drei falschnegativen Befunden finden sich alle Patienten mit fehlendem Nachweis koronarer Kalzifizierung (Volumenscore 0) in dem o. g. Kollektiv wieder. Das heißt, dass die Diagnose „Ausschluss einer signifikanten KHK“ mit wenigen Ausnahmen allein durch die MSCT bei fehlendem Nachweis koronarer Verkalkungen hätte gestellt werden können. Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass bei Patienten ohne koronare Verkalkung bei MSCT eine KHK mit einem negativ prädiktiven Wert von 99% ausgeschlossen werden kann. Bestätigt wird dieses Ergebnis durch zahlreiche andere Studien, die eine hohe diagnostische Genauigkeit für den Ausschluss einer KHK bei Fehlen von Koronarkalk beschrieben haben<sup>197,198,199,200,201,202,203,204,205</sup>.

Der negativ prädiktive Wert zum Ausschluss der koronaren Herzkrankheit beträgt in dieser Studie bei Fehlen koronarer Verkalkungen 100% jenseits des 40. Lebensjahres, andere Studien zeigen dieses Ergebnis ab dem 60. Lebensjahres<sup>206,207</sup>. Patienten mit einer höhergradigen Stenose und einem Ausschluss von Kalk sind sehr selten<sup>208</sup>. Die Bedeutung dieses Befundes hat auch seinen Niederschlag in den Empfehlungen der American Heart Association gefunden, die im Ausschluss von Koronarkalk eine exzellente Prognose hinsichtlich zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse sieht<sup>209</sup>.

Die falschnegativen Befunde wurden bei Personen zwischen dem 35. und 38. Lebensjahr erhoben. Bormann et. al. berichten von einem Patienten mit einer Ein-Gefäß-Erkrankung bei dem kein Kalk detektiert wurde, allerdings mit der konventionellen Computertomographie zu Anfangszeiten der kardialen Bildgebung<sup>210</sup>. Während hier die artefaktreiche Aufnahme verantwortlich gemacht werden kann, scheint der Grund mangelhafter Kalkdetektion in dieser Studie ein anderer zu sein. Bei den Patienten mit falschnegativen Ergebnissen handelt es sich stets um junge Individuen unter 50 Jahren. Man nimmt an, dass bei diesen jungen Patienten Mikroverkalkungen mit der koronaren Herzkrankheit assoziiert sind, die der Detektion der Herz-CT entgehen<sup>211</sup>. Alternativ wird das Vorliegen nicht kalzifizierter Koronarplaques diskutiert, die nur mit kontrastmittelverstärkter CT nachgewiesen werden können. Eine gesicherte Datenlage gibt es aber dafür nicht. Auch bei der Koronarangiographie bereitet die Detektion der frühen Stadien der Arteriosklerose Schwierigkeiten, da die Angiographie nur das Lumen darstellt und nicht die Gefäßwand in der die atherosklerotischen Prozesse ablaufen. Eine weitere Ursache liegt im sogenannten „Glagov-Phänomen“, einer kompensatorisch hervorgerufenen Zunahme der Gefäßquerschnittsfläche der Koronargefäße bis zu 40%<sup>212</sup>. Dadurch erscheint unter Umständen ein schwer pathologisch veränderter Gefäßabschnitt in der Koronarangiographie als völlig normal. Die bisher noch fehlende nicht invasive Untersuchungsmethode zur Identifizierung asymptomatischer junger Patienten ohne kalzifizierende Koronarplaques stellt nach wie vor eine Herausforderung dar. Bis dato können diese Veränderungen nur mit dem intravaskulären Ultraschall nachgewiesen werden. Problematisch ist bei jungen Individuen das Auftreten nicht verkalkter Plaques („weicher Plaques“), die weder durch Herz-CT noch durch die Herzkatheteruntersuchung nachweisbar sind. Vielversprechende wissenschaftliche

Ansätze zur Kontrastmittel unterstützten Plaquevisualisierung mit dem Herz-CT vermögen dieses Problem wahrscheinlich in Zukunft zu lösen. Allerdings ist zur Zeit noch völlig unklar, welche Gruppe von dieser Früherkennung profitieren würde.

Die Ergebnisse der ROC-Analyse sind eine weitere Bestätigung für die diagnostische Trennschärfe des Volumenscores in der Diagnostik der koronaren Herzkrankheit.

In dieser Studie liegen die Werte der Fläche unter der ROC-Kurve stets über 0,76 bis hin zu 0,88 und sind somit als ein Zeichen für eine sehr gute Trennschärfe anzusehen<sup>213</sup>

Mithilfe der oben beschriebenen altersbezogenen Grenzwerte lassen sich signifikante Koronarstenosen weitgehend ausschließen. Damit ist das Koronarscreening bei den untersuchten Patienten deutlich genauer als die, in publizierten Studien zur Szintigraphie und Ergometrie untersuchte<sup>214</sup>, Diagnostik mittels Ergometrie oder Szintigraphie. Die Ergebnisse von Metaanalysen zeigen für diese Verfahren Sensitivitäten von 65% und Spezifitäten zwischen 70-90% für die Ergometrie und eine Sensitivität von 80% und Spezifität von 64-90% für die Myokardszintigraphie<sup>215,216,217</sup>. Einschränkend muss jedoch festgestellt werden, dass das untersuchte Patientenkollektiv sich ausschließlich aus symptomatischen Patienten mit der klinischen Indikation zur Koronarangiographie und somit hoher Prätestwahrscheinlichkeit für eine KHK rekrutierte und sich dadurch von anderen teils asymptomatischen Kollektiven unterscheidet.

Die Ergebnisse zeigen signifikant höhere Scores bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren im Vergleich zu Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren, was sich auch in anderen Studien bestätigt<sup>218,219,220</sup>. Ausgenommen sind davon Raucher, die keinen signifikant höheren Score als Nichtraucher aufweisen. Die höchsten Scorewerte findet man bei Patienten, die an Diabetes mellitus leiden, wie auch in andere Studien gezeigt<sup>221</sup>. Dies gilt sowohl für die Volumenscores der Diabetiker, die an einer koronaren Herzkrankheit erkrankt sind, als auch für Herzgesunde. Trotzdem kommen auch unter den Patienten mit Risikofaktoren einige ohne jegliche Anzeichen von Koronarkalk vor. Im Gegenzug findet man bei wenigen Patienten ohne Risikofaktoren hohe Volumenscores. Auffällig ist weiterhin eine große Streuung der Scores innerhalb der einzelnen Risikogruppen. Das lässt die Aussage zu, dass der

Koronarkalk als unabhängiger Marker das Ausmaß der Atherosklerose und somit das biologische Alter und den Effekt der Risikofaktoren auf die Gefäßwand darstellt und über eine bessere diagnostische Genauigkeit verfügt als konventionelle Risikofaktoren<sup>222</sup>. Die individuelle Ausprägung der Atherosklerose beeinflusst durch die jeweiligen Risikofaktoren und wahrscheinlich auch durch die genetischen Disposition ist durch die Kalkmessung darstellbar. Nur so lässt sich erklären warum Individuen mit einem ausgeprägten kardiovaskulären Risikoprofil einen Kalkscore von 0 aufweisen<sup>223</sup>.

### **Limitationen**

Ein Problem stellen noch immer die nicht detektierbaren Läsionen mit zu kleinem Plaquedurchmesser beziehungsweise zu kleinem Gefäßdurchmesser dar. Ferner sind die Aufnahmen bei Patienten mit sehr ausgeprägter Verkalkung und mit Herzrhythmusstörungen, vor allem schweren Arrhythmien und Tachykardien, nur eingeschränkt beurteilbar<sup>224</sup>. Sehr gute bewegungsartefaktfreie Untersuchungsergebnisse erhält man vor allem bei Patienten mit stabilen Sinusrhythmus und einer Frequenz von unter 70 Schlägen pro Minute, was andere Arbeiten bestätigen<sup>225</sup>. Zwar ermöglicht das retrospektive Triggern eine Rekonstruktion der Datensätze zum jeweils artefaktärmsten Moment, allerdings ist diese Methode nicht nur zeitaufwändig sondern auch strahlenintensiv. Während die Strahlenexposition beim prospektiven Triggern durchschnittlich 0,7–0,8 mSv beträgt, benötigt man bei retrospektiver EKG-Triggerung zahlreichere Aufnahmen, um die Rekonstruktion zu dem Zeitpunkt des RR-Intervalls zu gewährleisten, der die geringsten Bewegungsartefakte aufweist<sup>226,227,228</sup>. Daraus resultiert eine vergleichsweise höhere Strahlenexposition (1,5–2,0 mSv in dieser Studie). Auf eine sorgfältige Indikationsstellung sollte daher geachtet werden.

Zusammenfassend kann man sagen, dass der Volumenscore eine hohe Sensitivität in der Diagnostik der koronaren Herzkrankheit aufweist. In dieser Studie zeigt sich sowohl unter Verwendung des Volumenscores 100 als Grenzwert als auch der 75. Perzentile als Grenzwert zusätzlich zu der hohen Sensitivität eine gute Spezifität. Bei 53,4% der teilnehmenden Patienten wurde eine koronare Herzkrankheit angiographisch festgestellt. Dies könnte die hohe Spezifität, die bei Untersuchungen eines unselektierten Kollektivs mit reduzierter KHK Prävalenz niedriger ausfallen



könnte, mitbegründen. Insofern gilt es weitere Studien an unselektierten asymptomatischen Patienten bezüglich der Ergebnisse der Spezifität abzuwarten, um zu sehen, ob sich diese Resultate mit den Ergebnissen der Diagnostik durch Myokardszintigraphie und Ergometrie messen können.

Der besonders gewinnbringende Aspekt der Bestimmung koronarer Verkalkung und des Volumenscores liegt jedoch vor allem im Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit bei einem Score von 0. Dies bestätigt nicht zuletzt der hohe negativ prädiktive Wert. Dies gilt vor allem für Patienten mit atypischen Thoraxschmerzen und/oder bei Patienten bei denen konventionelle Belastungsuntersuchungen z. B. wegen körperlicher Einschränkungen nicht durchführbar sind<sup>229,230</sup>.

Diese Arbeit untersuchte die Bedeutung und Einsetzbarkeit der Mehrzeilen-Computertomographie zur Diagnostik der koronaren Herzkrankheit durch die Koronarkalkbestimmung. Zahlreiche Studien unterschiedlicher Arbeitsgruppen haben gezeigt, dass die Mehrzeilen-Computertomographie des Herzens zum einen zur Identifizierung asymptomatischer Risikopatienten herangezogen werden kann und zum anderen, um die Progression beziehungsweise Regression der Atherosklerose unter Therapie und Reduktion der Risikofaktoren zu beobachten. Weiter kann die Betrachtung der Kalziumscores im Vergleich zu alters- und geschlechtskorrigierten Perzentilen einen Hinweis auf das pathobiologische Alter der Koronarien geben, welches sich möglicherweise vom kalendarischen Alter unterscheidet<sup>231</sup>. Es wurde nachgewiesen, dass ein erhöhter Kalkscore mit einem signifikant höheren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einhergeht. Die koronare Verkalkung ist somit ein zuverlässiger Prädiktor zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse.<sup>232,233,234</sup> Risikokollektive haben so die Möglichkeit, mit Hilfe der Koronarkalkbestimmung den individuellen Einfluss der Risikofaktoren auf das Ausmaß der koronaren Atherosklerose zu ermitteln. Rückschlüsse in Bezug auf Zusammenhänge zwischen Verkalkungen und Ort der Stenose können nicht gezogen werden.

Diese Ergebnisse lassen die Diskussion über den Beginn einer adäquaten medikamentösen Therapie bei einem positiven Kalkscore zu, um dadurch die Wahrscheinlichkeit eventueller zukünftiger Ereignisse zu reduzieren<sup>235</sup>. Die rechtzeitigere invasive Therapie durch Revaskularisierung oder Bypassanlage könnte

außerdem helfen die Letalität zu senken.

Kritisch zu beachten bleibt, dass im Falle gleichbleibend niedriger Spezifität die Indikation zum Herzkatheter nicht alleine durch einen positiven Kalkscore gestellt werden kann. Dies könnte sonst zu zusätzlichen, nicht zwingend notwendigen Herzkatheteruntersuchungen führen. Während Patienten mit eindeutigen pathologischen Untersuchungsbefunden ohne Umschweife koronarangiographiert werden sollten, stellt das MSCT bei Grenzbefunden eine schnelle weitere Untersuchungsmöglichkeit dar, die den bisherigen nichtinvasiven Verfahren überlegen sein könnte. Ist kein Koronarkalk nachweisbar hat der Patient eine ausgezeichnete Langzeitprognose kein kardiales Ereignisse zu erleiden, im Falle der Anwesenheit von Kalk hat dies prognostische Bedeutung<sup>236</sup>.

## 6. Zusammenfassung

Der quantitative Nachweis von Koronarkalk und Plaquebildung im frühen Stadium der Atherosklerose durch die kardiale Bildgebung ist möglich<sup>237</sup> und dem Herzkatheter in frühen Stadien der Krankheit zur Diagnosestellung überlegen. Die Koronarangiographie stellt zwar den Goldstandard bei der Darstellung der Anatomie der Gefäße dar, jedoch nicht in der Identifikation früher krankhafter Prozesse der Gefäßwand. Die Bestimmung der koronaren Verkalkung mit der Mehrzeilen-Computertomographie erlaubt die Diagnostik der koronaren Herzkrankheit mit einer hohen Sensitivität. Dies gilt vor allem für den Ausschluss der koronaren Herzkrankheit bei einem symptomatischen Patientenkollektiv, bei dem der Volumenscore 0 als Grenzwert eine hohe Sensitivität (99%) und einen hohem negativ prädiktiven Wert (99%) aufweist. Erfolgt die Berechnung der 75. Perzentile unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht, kann sie zum Nachweis einer koronaren Herzkrankheit, wie hier mit einer Sensitivität von 86% und Spezifität von 80%, herangezogen werden. Der negativ prädiktive Wert beträgt 86%. Sinnvoll einsetzbar ist sie bei Patienten mit atypischer Symptomatik, zum Beispiel nicht belastungsabhängigen und auf Nitropräparate ansprechender Brustschmerz und Patienten, bei denen Untersuchungen wie Ergometrie, Echokardiographie und auch

Myokardszintigraphie nicht eindeutige Befunde ergaben. Zudem stellt die CT Untersuchung bei Patienten, bei denen konventionelle Untersuchungen nicht durchführbar sind eine schnell durchführbare Methode dar. Prospektive Studien haben gezeigt, dass ein erhöhter Kalkscore mit einem signifikant höherem Risiko für einen Myokardinfarkt oder einer zukünftigen Koronarintervention einhergeht<sup>238, 239</sup>. Bei Ausschluss koronarer Verkalkung konnte ein kardiovaskuläres Ereignis für die nächsten 5 Jahre ausgeschlossen werden. Ob durch Herz-CT und Bestimmung der koronaren Verkalkung eine gezielte und somit kosteneffektive Prophylaxe z. B. mit Statinen sinnvoll ist gilt es noch zu klären. Insgesamt konnte durch die Bestimmung des Volumenscores in diesem Fall eine hohe diagnostische Genauigkeit zur Diagnose der koronaren Herzkrankheit erzielt werden durch die Kombination des Volumenscores 0 und der 75. Perzentile als Grenzwerte.

## 7. Ausblick

Man geht davon aus, dass weitere Verfahren der Quantifizierung zur absoluten Bestimmung der Kalziummasse oder des Plaquevolumens besser geeignet sein können, um das Ausmaß der kalzifizierenden Arteriosklerose zu erfassen<sup>240</sup>. Dies und die Einführung der 16- und 64-Schicht-Computertomographie für bessere Bildqualität bei geringerer Untersuchungszeit und somit reduzierten Atemartefakten können zu einer weiteren Verbesserung der Reproduzierbarkeit von Messergebnissen führen. Während bei der 4-Schicht-Computertomographie eine Scanzeit von 40 sec, bei einer zeitlichen Auflösung von 250 ms, benötigt wurde, reduziert sich die Scanzeit beim 16-Schicht-CT auf 19 sec, bei einer zeitlichen Auflösung von 210 ms. Das 64-Schicht-CT benötigt eine Scanzeit von 10 sec mit einer räumlichen Auflösung von 0,4 mm und einer zeitlichen Auflösung von 165 ms. Bewegungsartefakte durch Atmung, Körperbewegung oder Arrhythmien können so reduziert werden.

Durch die CT-Angiographie (CTA) der Koronarien können darüber hinaus nicht verkalkte Plaques dargestellt und Koronarstenosen diagnostiziert werden<sup>241</sup>. Die Beschaffenheit der Plaques ist bei Verwendung von Kontrastmittel unterscheidbar, was Aussagen über deren Vulnerabilität zulässt. Die CTA weist einen über die Quantifizierung des Koronarkalks hinausgehenden negativen prädiktiven Wert zum

Ausschluss einer KHK auf<sup>242</sup>. Durch Gabe von Kontrastmittel bei MSCT Untersuchung ist die direkte Darstellung von Koronarstenosen möglich. Da ein großer Anteil der 650.000 in Deutschland durchgeführten Herzkatheteruntersuchungen einen Ausschluss hämodynamisch relevanter Stenosen diagnostiziert, könnte die CTA einen Teil der invasiven Untersuchungen ersetzen<sup>243</sup>. Dies gilt für den Fall, dass in laufenden klinischen Studien ein ausreichend hoher negativ prädiktiver Wert erreicht wird. Die bisher veröffentlichten Studien sprechen dem Erkennen einer Koronarstenose über 50% einen negativ prädiktiven Wert von 98-100% zu. Der positiv prädiktive Wert beträgt 66-87%.

---

## 8. Literatur

- <sup>1</sup> Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P (1999) Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from WHO MONICA projekt populations. Monitoring trends and determinantes in cardiovascular disease. *Lancet* 353: 1547-1557.
- <sup>2</sup> Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A (1993) Sudden cardiac death: epidemiology, transient risk, and intervention assessment. *Ann Intern Med* 119: 1187-1197.
- <sup>3</sup> Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P (1999) Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from WHO MONICA projekt populations. Monitoring trends and determinantes in cardiovascular disease. *Lancet* 353: 1547-1557.
- <sup>4</sup> Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A (1993) Sudden cardiac death: epidemiology, transient risk, and intervention assessment. *Ann Intern Med* 119: 1187-1197.
- <sup>5</sup> Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ (1995) Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 333: 1301-1307.
- <sup>6</sup> Hopkirk JAC, UHL GS, Hickman JR.Jr, Fischer J, Medina A (1984) Discriminant value of clinical and exercise variables in detecting significant coronary artery disease in asymptomatic men. *J Am Coll Cardiol* 3: 887-894.
- <sup>7</sup> Charuzi Y, Diamond GA, Pichlere M et al. (1981) Analysis of noninvasive test procedures for the diagnosis of coronary artery disease. *Clin Cardiol* 4: 67-74.
- <sup>8</sup> O'Rourke et al. (2000) Diagnostische Genauigkeit unterschiedlicher nichtinvasiver Untersuchungsmethoden. *Circulation* 102:126-140.
- <sup>9</sup> Botvinick E (ed): Symposium: Advances in myocardial scintigraphy in coronary artery disease. *Am J Card Imag* 6 (1992) 1-98.
- <sup>10</sup> Daniel WG, Alexander K et al. (Hrsg) (1999) Thiemes Innere Medizin. TIM. G. Thieme Verlag, Stuttgart, New York: 1096-1103.
- <sup>11</sup> Mannebach H, Hamm CH, Horstkotte D (2000) 15. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabors in der Bundesrepublik Deutschland. *Z Kardiol* 89: 55-61.
- <sup>12</sup> Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA et al. (1995) Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation* 92: 2157-2162.
- <sup>13</sup> Blankenhorn DH, Stern D (1959) Calcification of the coronary arteries. *AJR* 81: 772-777.
- <sup>14</sup> Simons DB, Schwartz RS, Edwards WD, Sheedy PF, Breen JF, Rumberger JA (1992) Noninvasive definition of anatomic coronary artery disease by ultrafast CT: a quantitative pathologic study. *J Am Coll Cardiol* 20: 1118-1126.

- 
- <sup>15</sup> Schultz KW, Torsen MK, Gurney JW et al. (1989) Comparison of fluoroscopy, angiography, and CT in coronary artery calcification. *Appl Radiol* 6:38-42.
- <sup>16</sup> Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. (1990) Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 15:827-832.
- <sup>17</sup> Haberl R, Becker A, Lang C, Becker CR, Knez A, Leber A, Bruening R, Reiser M, Steinbeck G (2001) Ausschluss von Koronarkalk mit Elektronenstrahltomographie: Geeignet als Filter vor invasiver Diagnostik bei symptomatischen Patienten. *Z Kardiol* 90: 21-27.
- <sup>18</sup> Margolis JR, Chen JT, Kong Y, Peter RH, Behar VS, Kisslo JA (1980) The diagnostic and prognostic significance of coronary artery calcification. *Radiology* 137: 609-616.
- <sup>19</sup> Witteman JC, Kannel WB, Wolf PA et al. (1990) Aortic calcified plaque and cardiovascular disease (the Framingham study). *Am J Cardiol* 66: 1060-1064.
- <sup>20</sup> Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. (1990) Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 15:827-832.
- <sup>21</sup> Achenbach S, Daniel WG, Moshage W (2001) Recommendation for Standardization of EBT and MSCT Scanning. *Herz* 26: 273-277.
- <sup>22</sup> Haberl R, Becker A, Lang C, Becker CR, Knez A, Leber A, Bruening R, Reiser M, Steinbeck G (2001) Ausschluss von Koronarkalk mit Elektronenstrahltomographie: Geeignet als Filter vor invasiver Diagnostik bei symptomatischen Patienten. *Z Kardiol* 90: 21-27.
- <sup>23</sup> Rumberger JA, Sheedy PF, Breen JF, Fitzpatrick LA, Schwartz RS (1996) Electron beam computed tomography and coronary artery disease: scanning for coronary artery calcification. *Mayo Clin Proc* 71: 369-377.
- <sup>24</sup> Becker CR, Jakobs T, Knez A, Becker A, Haberl R, Brüning R, Schoepf UJ, Reiser M (1998) Methoden zur Quantifizierung von Koronarkalk mit Elektronenstrahl und der konventionellen Computertomographie. *Radiol* 38: 1006-1011.
- <sup>25</sup> Moehlenkamp S, Lehmann N, Schmermund A et al. (2003) Prognostic value of extensive coronary calcium quantities in symptomatic males- a 5-year follow-up study. *Eur. Heart J* 24: 845-854.
- <sup>26</sup> Wasylyk R, Zelinger A, Raggi P (2002) High Coronary Artery Calcium Scores Pose an Extremely Elevated Risk for Hard Events. *J Am Coll Cardiol* 39: 225-230.
- <sup>27</sup> Koch K, von Dahl J (1998) Bedeutung nichtinvasiver Perfusions- und Funktionsuntersuchungen für die Diagnose und Prognose der KHK. *Internist* 39: 684-696.
- <sup>28</sup> Haberl R, Knez A, Becker A, Becker CR, Maaß A, Brüning R, Reiser M, Steinbeck G (1998) Detection of coronary calcium with electron beam tomography in coronary artery disease. *Radiologe* 38: 999-1005.
- <sup>29</sup> Achenbach S, Daniel WG, Moshage W (2001) Recommendation for Standardization of EBT and MSCT Scanning. *Herz* 26: 273-277.
- <sup>30</sup> Haberl R, Becker A, Lang C, Becker CR, Knez A, Leber A, Bruening R, Reiser M, Steinbeck G (2001) Ausschluss von Koronarkalk mit Elektronenstrahltomographie: Geeignet als Filter vor invasiver Diagnostik bei symptomatischen Patienten. *Z Kardiol* 90: 21-27.
- <sup>31</sup> Bartel AG, Chen JT, Peter RH, Behar VS, Kong Y, Lester RG (1974) The significance of coronary calcification detected by fluoroscopy. *Circulation* 49: 1247-1253.
- <sup>32</sup> Reinmuller R, Lipton MJ (1987) Detection of coronary artery calcification by computed tomography. *Dynamic Cardiovascular Imaging* 1: 139-145.
- <sup>33</sup> Becker CR, Jakobs T, Knez A, Becker A, Haberl R, Brüning R, Schoepf UJ, Reiser M (1998) Methoden zur Quantifizierung von Koronarkalk mit Elektronenstrahl und der konventionellen Computertomographie. *Radiol* 38: 1006-1011.
- <sup>34</sup> Detrano R, Salcedo EE, Hobbs RE, Yiannikas J (1986) Cardiac cine fluoroscopy as an inexpensive aid in the diagnosis of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 57: 1041-1046.
- <sup>35</sup> Becker CR, Jakobs T, Knez A, Becker A, Haberl R, Brüning R, Schoepf UJ, Reiser M (1998) Methoden zur Quantifizierung von Koronarkalk mit Elektronenstrahl und der konventionellen Computertomographie. *Radiol* 38: 1006-1011.
- <sup>36</sup> Greten et al (1998) Arteriosklerose. In: *Klinische Angiologie*. Rieger H, Schoop W (Hrsg) Springer. Heidelberg.
- <sup>37</sup> Boecker W, Denk H, Heitz PU (Hrsg.) (2001) *Pathologie*. Urban und Fischer, 2.Auflage: 465-470.
- <sup>38</sup> Ross R (1993) The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 362: 8801-809.
- <sup>39</sup> Boecker W, Denk H, Heitz PU (Hrsg.) (2001) *Pathologie*. Urban und Fischer, 2.Auflage: 465-470.
- <sup>40</sup> Ihling C (1998) Pathomorphologie der koronaren Arteriosklerose. *Herz* 23: 69-77.
- <sup>41</sup> Falk E (1983) Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis: characteristics of coronary atherosclerotic plaque underlying fatal occlusive thrombi. *Br Heart J* 50: 127-134.

- 
- <sup>42</sup> Ross R (1993) The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 362: 8801-809.
- <sup>43</sup> Becker CR, Jakobs T, Knez A, Becker A, Haberl R, Brüning R, Schoepf UJ, Reiser M (1998) Methoden zur Quantifizierung von Koronarkalk mit Elektronenstrahl und der konventionellen Computertomographie. *Radiol* 38: 1006-1011.
- <sup>44</sup> Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stakunavicius R, Kolettis GJ (1987) Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 316: 1371-1375.
- <sup>45</sup> Schmermund A, Möhlenkamp S, Mathes P, Erbel R (2005) Bedeutung der Koronarkalkbestimmung in der Primärprävention. *Z Kardiol* 94: Suppl 3,III/79-87.
- <sup>46</sup> Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM (2000) Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 20: 1262-1275.
- <sup>47</sup> Lechler T (1996) Oxidiertes LDL als Mediator der Atherogenese. *Herz-Kreislauf* 28: 276-281.
- <sup>48</sup> Fuster V, Ross R, Topol EJ: *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, New York 1996.
- <sup>49</sup> Daniel WG, Alexander K et al. (Hrsg) (1999) *Thiemes Innere Medizin*. TIM. G. Thieme Verlag, Stuttgart, New York: 1096-1103.
- <sup>50</sup> Fuster V, Ross R, Topol EJ: *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, New York 1996.
- <sup>51</sup> Roskamm H, Reindell H (1996) *Herzkrankheiten. Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie*. 4. Auflage. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.
- <sup>52</sup> Ross R (1993) The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 362: 8801-809.
- <sup>53</sup> Enos WF, Holmes RH, Berger J (1953) Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea. *JAMA*; 52: 1090-1093.
- <sup>54</sup> McNamara JJ, Molot MA, Stremple JF, Cutting RT (1971) Coronary artery disease in combat casualties in Vietnam. *JAMA*; 216: 1185-1187.
- <sup>55</sup> Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stakunavicius R, Kolettis GJ (1987) Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 316: 1371-1375.
- <sup>56</sup> Ge J, Erbel R, Zamorano J et al. (1993) Coronary remodeling in atherosclerotic disease: An intravascular ultrasonic study in vivo. *Coron Art Dis* 4:981-986.
- <sup>57</sup> JA, Rumberger J, Severson A, et al. (1998) Arterial calcification and not lumen stenosis is correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J AM Coll Cardiol* 31: 126-133.
- <sup>58</sup> Mautner GC, Mautner SL, Froehlich J, Feuerstein IM, Proschan MA, Roberts WC, Doppmann JL (1994) Coronary artery calcification: assessment with electron beam CT and histomorphometric correlation. *Radiology* 192 (3): 619-623.
- <sup>59</sup> Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS (1995) Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlation study. *Circulation* 92 (8): 2157-2162.
- <sup>60</sup> Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM (2000) Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 20: 1262-1275.
- <sup>61</sup> Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM (2000) Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 20: 1262-1275.
- <sup>62</sup> Schmermund A, Erbel R (2001) Unstable coronary plaque and its relation to coronary calcium. *Circulation* 104: 1682-1687.
- <sup>63</sup> Schmermund A, Schwartz RS, Adamzik M et al. (2001) Coronary atherosclerosis in unheralded sudden coronary death under age fifty: histopathologic comparison with "healthy" subjects dying out of hospital. *Atherosclerosis* 155: 499-508.
- <sup>64</sup> Janowitz WR, Agatston AS, Kaplan G, Viamonte M (1993) Differences in prevalence and extent of coronary artery calcium detected by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women. *Am J. Cardiol* 72: 247-254.
- <sup>65</sup> Kannel WG, Wolf PA, Garrison RJ (eds): *The Framingham Study: An epidemiological investigation of cardiovascular disease*. NIH Publications No.88-2969. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute 1988.
- <sup>66</sup> Budoff MJ, Lane KL, Bakhsheshi H, Mao S, Grassman BO, Friedman BC, Brundage BH (2000) Rates of progression of coronary calcium by electron beam tomography. *Am J Cardiol* 86: 8-11.

- 
- <sup>67</sup> Daniel WG, Alexander K et al. (Hrsg) (1999) Thiemes Innere Medizin. TIM. G. Thieme Verlag, Stuttgart, New York: 1096-1103.
- <sup>68</sup> Fuster V, Ross R, Topol EJ: Atherosclerosis and coronary artery disease. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, New York 1996
- <sup>69</sup> Janowitz WR, Agatston AS, Kaplan G, Viamonte M (1993) Differences in prevalence and extent of coronary artery calcium detected by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women. *Am J. Cardiol* 72: 247-254.
- <sup>70</sup> Nasir K, Raggi P, Rumberger JA, Braunstein JB, Post WS, Budoff MJ, Blumenthal RS (2004) Coronary Artery Calcium Volume Scores on Electron Beam Tomography in 12936 Asymptomatic Adults. *Am J Cardiol* 93: 1146-1149.
- <sup>71</sup> Rumberger JA, Sheedy PF, Breen JF, Schwartz RS (1995) Coronary calcium, as determined by electron-beam computed tomography, and coronary disease on angiogram. Effect of patient's sex on diagnosis. *Circulation* 91 (5): 1363-1367.
- <sup>72</sup> JA, Sheedy PF, Breen JF, Schwartz RS (1997) Electron-beam computed tomography coronary calcium score cutpoints and severity of associated angiographic lumen stenosis. *J AM Coll Cardiol* 29 (7):1542-1548.
- <sup>73</sup> Baumgart D, Schmermund A, Gorge G, Haude M, Ge J, Adamzik M, Sehnert C, Altmaier K, Groenemeyer D, Seibel R, Erbel R (1997) Comparison of electron beam computed tomography with intracoronary ultrasound and coronary angiography for detection of coronary arteriosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 30 (1):57-64.
- <sup>74</sup> Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA et al. (1995) Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation* 92: 2157-2162.
- <sup>75</sup> Blankenhorn DH, Stern D (1961) Coronary arterial calcification. A review. *Am J Med Sci* 242: 41-49.
- <sup>76</sup> Sangiorgi JA, Rumberger J, Severson A, et al. (1998) Arterial calcification and not lumen stenosis is correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J AM Coll Cardiol* 31: 126-133.
- <sup>77</sup> Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stakunavicius R, Kolettis GJ (1987) Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 316: 1371-1375.
- <sup>78</sup> Schmermund A, Möhlenkamp S, Mathes P, Erbel R (2005) Bedeutung der Koronarkalkbestimmung in der Primärprävention. *Z Kardiol* 94: Suppl 3,III/79-87.
- <sup>79</sup> Ge J, Erbel R, Zamorano J et al. (1993) Coronary remodeling in atherosclerotic disease: An intravascular ultrasonic study in vivo. *Coron Art Dis* 4: 981-986.
- <sup>80</sup> Rumberger JA, Sheedy PF, Breen JF, Fitzpatrick LA, Schwartz RS (1996) Electron beam computed tomography and coronary artery disease: scanning for coronary artery calcification. *Mayo Clin Proc* 71: 369-377.
- <sup>81</sup> Haberl R, Becker A, Lang C, Becker CR, Knez A, Leber A, Bruening R, Reiser M, Steinbeck G (2001) Ausschluss von Koronarkalk mit Elektronenstrahl tomographie: Geeignet als Filter vor invasiver Diagnostik bei symptomatischen Patienten. *Z Kardiol* 90: 21-27.
- <sup>82</sup> Wexler L, Brundage B, Crouse J, Detano R, Fuster V, Maddahi J, Rumberger JA, Stanford W, White R, Taubert K (1996) Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for health professionals from American Heart Association. Writing Group. *Circulation* 94 (5): 1175-1192.
- <sup>83</sup> Koch K, von Dahl J (1998) Bedeutung nichtinvasiver Perfusions- und Funktionsuntersuchungen für die Diagnose und Prognose der KHK. *Internist* 39: 684-696.
- <sup>84</sup> O'Malley PG, Taylor AJ, Jackson JL, et al. (2000) Prognostic value of coronary electron-beam computed tomography for coronary heart disease events in asymptomatic patients. *Am J Cardiol* 85: 945-948.
- <sup>85</sup> Becker CR, Jakobs T, Knez A, Becker A, Haberl R, Brüning R, Schoepf UJ, Reiser M (1998) Methoden zur Quantifizierung von Koronarkalk mit Elektronenstrahl und der konventionellen Computertomographie. *Radiol* 38: 1006-1011.
- <sup>86</sup> Wexler L, Brundage B, Crouse J, Detano R, Fuster V, Maddahi J, Rumberger JA, Stanford W, White R, Taubert K (1996) Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for health professionals from American Heart Association. Writing Group. *Circulation* 94 (5): 1175-1192.
- <sup>87</sup> Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Lledo- Perez A, Sherman S, Lerner G, Guerci AD (1996) Predictive value of electron beam computed tomography of the coronary arteries. 19-month follow-up of 1173 asymptomatic subjects. *Circulation* 93: 1951-1953.

- 
- <sup>88</sup> Watkins SP, Andrews TC (2001) Guidelines for interpretation of electron beam computed tomography calcium scores from the Dallas Heart Disease Prevention Project. *Am J Cardiol* 87: 1387-1388.
- <sup>89</sup> Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW (1995) 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. *Circulation* 92: 1355-1374.
- <sup>90</sup> Baumgart D, Schmermund A, Gorge G, Haude M, Ge J, Adamzik M, Sehnert C, Altmaier K, Groenemeyer D, Seibel R, Erbel R (1997) Comparison of electron beam computed tomography with intracoronary ultrasound and coronary angiography for detection of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 30 (1):57-64.
- <sup>91</sup> Schmermund A, Lange S, Sehnert C, Altmaier K, Baumgart D, Gorge G, Erbel R, Seibel R, Groenemeyer D (1995) Electron beam tomography in coronary disease. Prevalence and distribution of coronary calcifications and their relationship with coronary risk factors in 650 patients. *Dtsch Med Wochenschr* 120 (37): 1229-1235, Call Number:4-92.
- <sup>92</sup> Schmermund A, Baumgart D, Gorge G, Groenemeyer D, Seibel R, Bailey KR, Rumberger JA, Paar D, Erbel R (1998) Measuring the effect of risk factors on coronary calcium score versus angiographic disease severity. *J Am Coll Cardiol* 31 (6): 1267-1273.
- <sup>93</sup> Wexler L, Brundage B, Crouse J, Detano R, Fuster V, Maddahi J, Rumberger JA, Stanford W, White R, Taubert K (1996) Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for health professionals from American Heart Association. Writing Group. *Circulation* 94 (5): 1175-1192.
- <sup>94</sup> O'Rourke RA, Brundage BH, Froehlicher VF, Greenland P, Grundy SM, Hachamovitch R et al. (2000) American College of Cardiology/ American Heart Association Expert Consensus Document on electron- beam computed tomography for diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 36: 326-340.
- <sup>95</sup> Bartel AG, Chen JT, Peter RH, Behar VS, Kong Y, Lester RG (1974) The significance of coronary calcification detected by fluoroscopy. *Circulation* 49: 1247-1253.
- <sup>96</sup> Hamby RI, Tabrah F, Wisoff BG, Hartstein ML (1974) Coronary artery calcification: clinical implications and angiographic correlates. *Am Heart J* 49: 1247-1253.
- <sup>97</sup> Reinmuller R, Lipton MJ (1987) Detection of coronary artery calcification by computed tomography. *Dynamic Cardiovascular Imaging* 1: 139-145.
- <sup>98</sup> Agatston A, Janowitz (1992) Coronary calcification detection by ultrafast computed tomography. In Stanford W, Rumberger J (Hrsg) *Ultrafast computed tomography in cardiac imaging: principles and practice*. Futura, Mt Kisco New York, S77-96.
- <sup>99</sup> Shields JP, Mielke CH, Rockwood TH, Short RA, Viren FK (1995) Reliability of electron beam computed tomography to detect coronary artery calcification. *AM J Card Imaging* 9 (2): 62-66.
- <sup>100</sup> Becker CR, Knez A, Jakobs TF, Aydemir S, Becker A, Schoepf UJ, Bruening R, Haberl R, Reiser MF (1999) Detection and quantification of coronary artery calcification with electron-beam and conventional CT. *Eur Radiol* 9 (4): 620-624.
- <sup>101</sup> Wexler L, Brundage B, Crouse J, Detano R, Fuster V, Maddahi J, Rumberger JA, Stanford W, White R, Taubert K (1996) Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for health professionals from American Heart Association. Writing Group. *Circulation* 94 (5): 1175-1192.
- <sup>102</sup> Wexler L, Brundage B, Crouse J, Detano R, Fuster V, Maddahi J, Rumberger JA, Stanford W, White R, Taubert K (1996) Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for health professionals from American Heart Association. Writing Group. *Circulation* 94 (5): 1175-1192.
- <sup>103</sup> Mautner GC, Mautner SL, Froehlich J, Feuerstein IM, Proschan MA, Roberts WC, Doppmann JL (1994) Coronary artery calcification: assessment with electron beam CT and histomorphometric correlation. *Radiology* 192 (3): 619-623.
- <sup>104</sup> Stanford W, Thompson BH, Weiss RM (1993) Coronary artery calcification: clinical significance and current methods of detection. *AJR* 161: 1139-1146.
- <sup>105</sup> Fallavollita J, Brody A, Bunnell I, Kumar K, Cauty J (1994) Fast computed tomography detection of coronary calcification in the diagnosis of coronary artery disease. *Circulation* 89: 285-290.
- <sup>106</sup> Fallavollita J, Brody A, Bunnell I, Kumar K, Cauty J (1994) Fast computed tomography detection of coronary calcification in the diagnosis of coronary artery disease. *Circulation* 89: 285-290.
- <sup>107</sup> Budoff MJ, Georgiou D, Brody A, Agatston AS, Kennedy J, Wolfkiel C, Stanford W, Shields P, Lewis RJ, Janowitz WR, Rich S, Brundage BH (1996) Ultrafast computed tomography as a diagnostic modality in the detection of coronary artery disease: a multicenter study. *Circulation* 93: 898-904.



- 
- <sup>108</sup> Erbel R, Schmermund A, Baumgart D, Moehlenkamp S, Pump H, Sehnert C, Kriener P, Gevargez A, Seibel R, Groenemeyer D (1998) Elektronenstrahltomographie. Deutsches Ärzteblatt 95 (18): A-1092-A-1098.
- <sup>109</sup> McCollough CH, Morin RL (1994) The technical design and performance of ultrafast computed tomography. Radiol Clin North Am 32: 521-536.
- <sup>110</sup> Galanski M, Prokop M, Mödder U (Hrsg) (1998) Ganzkörper Computertomographie. Georg Thieme Verlag: 13-21.
- <sup>111</sup> McCollough CH, Morin RL (1994) The technical design and performance of ultrafast computed tomography. Radiol Clin North Am 32: 521-536.
- <sup>112</sup> Erbel R, Moshage W (1999) Tätigkeitsbericht Arbeitsgruppe Elektronenstrahltomographie. Z Kardiol 88: 459-465.
- <sup>113</sup> Fallavollita J, Brody A, Bunnell I, Kumar K, Cauty J (1994) Fast computed tomography detection of coronary calcification in the diagnosis of coronary artery disease. Circulation 89: 285-290.
- <sup>114</sup> Budoff MJ, Georgiou D, Brody A, Agatston AS, Kennedy J, Wolfkiel C, Stanford W, Shields P, Lewis RJ, Janowitz WR, Rich S, Brundage BH (1996) Ultrafast computed tomography as a diagnostic modality in the detection of coronary artery disease: a multicenter study. Circulation 93: 898-904.
- <sup>115</sup> Haberl R, Becker A, Lang C, Becker CR, Knez A, Leber A, Bruening R, Reiser M, Steinbeck G (2001) Ausschluss von Koronarkalk mit Elektronenstrahltomographie: Geeignet als Filter vor invasiver Diagnostik bei symptomatischen Patienten. Z Kardiol 90: 21-27.
- <sup>116</sup> Budoff MJ, Georgiou D, Brody A, Agatston AS, Kennedy J, Wolfkiel C, Stanford W, Shields P, Lewis RJ, Janowitz WR, Rich S, Brundage BH (1996) Ultrafast computed tomography as a diagnostic modality in the detection of coronary artery disease: a multicenter study. Circulation 93: 898-904.
- <sup>117</sup> Becker CR, Jakobs T, Knez A, Becker A, Haberl R, Brüning R, Schoepf UJ, Reiser M (1998) Methoden zur Quantifizierung von Koronarkalk mit Elektronenstrahl und der konventionellen Computertomographie. Radiol 38: 1006-1011.
- <sup>118</sup> Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. (1990) Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomograph. J Am Coll Cardiol 15: 827-832.
- <sup>119</sup> Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. (1990) Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomograph. J Am Coll Cardiol 15:827-832.
- <sup>120</sup> Fallavollita J, Brody A, Bunnell I, Kumar K, Cauty J (1994) Fast computed tomography detection of coronary calcification in the diagnosis of coronary artery disease. Circulation 89: 285-290.
- <sup>121</sup> Haberl R, Becker A, Lang C, Becker CR, Knez A, Leber A, Bruening R, Reiser M, Steinbeck G (2001) Ausschluss von Koronarkalk mit Elektronenstrahltomographie: Geeignet als Filter vor invasiver Diagnostik bei symptomatischen Patienten. Z Kardiol 90: 21-27.
- <sup>122</sup> Budoff MJ, Georgiou D, Brody A, Agatston AS, Kennedy J, Wolfkiel C, Stanford W, Shields P, Lewis RJ, Janowitz WR, Rich S, Brundage BH (1996) Ultrafast computed tomography as a diagnostic modality in the detection of coronary artery disease: a multicenter study. Circulation 93: 898-904.
- <sup>123</sup> Secci A, Wong N, Tang W, Wang S, Doherty T, Detrano R (1997) Electron beam tomography coronary calcium as a predictor of coronary events: comparison of two protocols. Circulation 96: 1122-1129.
- <sup>124</sup> Schmermund A, Baumgart D, Gorge G, Seibel R, Groenemeyer D, Ge J, Haude M, Rumberger JA, Erbel R (1997) Coronary artery calcium in acute coronary syndroms: a comparative study of electron beam computed tomography, coronary angiography, and intracoronary ultrasound in survivors of acute myocardial infarction and unstable angina. Circulation 96: 1461-1469.
- <sup>125</sup> Haberl R, Knez A, Becker A, Maaß A, Bruening R, Reiser M, Steinbeck G (1998) Stellenwert der Kalkbestimmung mit der Elektronenstrahltomographie bei koronarer Herzkrankheit. Radiologe 38: 999-1005.
- <sup>126</sup> Watkins SP, Andrews TC (2001) Guidelines for interpretation of electron beam computed tomography calcium scores from the Dallas Heart Disease Prevention Project. Am J Cardiol 87: 1387-1388.
- <sup>127</sup> Janowitz WR, Agatston AS, Kaplan G, Viamonte M (1993) Differences in prevalence and extent of coronary artery calcium detected by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women. Am J. Cardiol 72: 247-254.
- <sup>128</sup> Achenbach S, Moshage W, Bachmann K (1998) Noninvasive coronary angiography by contrast-enhanced electron beam computed tomography. Clin Cardiol 21: 323- 330.
- <sup>129</sup> McCollough CH, Kaufmann RB, Cameron BM, Katz DJ, Sheedy PF, Peyser PA (1995) Electron - beam CT: use of a calibration phantom to reduce variability in calcium quantitation. Radiology 196: 159-165.

- 
- <sup>130</sup> Hernigou A, Challande P, Boudeville JC, Sene V, Grataloup C, Plainfosse MC (1996) Reproducibility of coronary calcification detection with electron-beam computed tomography. *Clin Cardiol* 21: 323-330.
- <sup>131</sup> Bielak LF, Kaufmann RB, Moll PP, McCollough CH, Schwartz RS, Sheedy PF (1994) Small lesions in the heart identified at electron beam CT: calcification or noise? *Radiology* 192: 631-636.
- <sup>132</sup> Schoepf UJ, Brüning RD, Becker CR, Konschitzky Hita, Mühling O, Stäbler A, Knez A et al. (1998) Diagnostik der Lungenembolie mit Spiral- und Elektronenstrahl- CT. *Radiol* 38: 1036-1044.
- <sup>133</sup> Galanski M, Prokop M, Mödder U (Hrsg.) (1998) Ganzkörper Computertomographie. Georg Thieme Verlag: 13-21.
- <sup>134</sup> Kalender WA (1994) Technical foundations of spiral CT. *Semin Ultrasound CT MR* 15: 81-89.
- <sup>135</sup> Ohnesorge B, Flohr T, Becker CR, Knez A, Kopp AF, Fukuda K, Reiser MF (2000) Herzbildgebung mit schneller retrospektiver EKG- synchronisierter Mehrschichtspiral- CT. *Radiol* 40: 111-117.
- <sup>136</sup> Alkadhi H, Wildermuth S (2005) Die 64-Zeiler-CT- eine Alternative zur invasiven Koronarangiographie. *Schweiz Med Forum* 5: 1310-1312.
- <sup>137</sup> Ohnesorge B, Flohr T, Becker CR, Kopp AF, Schoepf UJ, Baum U, Knez A, Klingenberg-Regn K, Reiser MF (2000) Cardiac imaging by means of electrocardiographically gated multisection spiral CT: initial experience. *Radiology* 217: 564-571.
- <sup>138</sup> Ohnesorge B, Flohr T, Becker CR, Knez A, Kopp AF, Fukuda K, Reiser MF (2000) Herzbildgebung mit schneller retrospektiver EKG- synchronisierter Mehrschichtspiral- CT. *Radiol* 40: 111-117.
- <sup>139</sup> Becker A, Knez A, Leber A, Boekstegers P, Steinbeck G (2004) Coronary calcifications and the diagnosis of coronary artery disease. *MMW Fortschr Med.* 146(49):36-8
- <sup>140</sup> Kachelries M, Kalender W, Karakaya M, Achenbach S, Nossen J, Moshage W, Bautz W (1998) Imaging of the heart by ECG-oriented reconstruction from subsecond spiral CT scans. In: Krestin G, Glatzer G (Hrsg.) *Advances in CT IV.* Springer, Berlin Heidelberg: 137-143.
- <sup>141</sup> Ohnesorge B, Flohr T, Becker CR, Knez A, Kopp AF, Fukuda K, Reiser MF (2000) Herzbildgebung mit schneller retrospektiver EKG- synchronisierter Mehrschichtspiral- CT. *Radiol* 40: 111-117.
- <sup>142</sup> Hayball M, Coulsen R, Regn J, Fluhrer M, Clements L, Brown S (1998) ECG triggered image acquisition on a subsecond CT system. *Radiology* 206: 575.
- <sup>143</sup> Becker CR, Jakobs T, Knez A, Becker A, Haberl R, Brüning R, Schoepf UJ, Reiser M (1998) Methoden zur Quantifizierung von Koronarkalk mit Elektronenstrahl und der konventionellen Computertomographie. *Radiol* 38: 1006-1011.
- <sup>144</sup> Becker CR, Knez A, Leber A et al (2000) Erste Erfahrungen mit der Mehrzeilendetektorspiral-CT in der Diagnostik der Arteriosklerose der Koronargefäße *Radiol* 40: 118-122.
- <sup>145</sup> Ohnesorge B, Flohr T, Becker CR, Knez A, Kopp AF, Fukuda K, Reiser MF (2000) Herzbildgebung mit schneller retrospektiver EKG- synchronisierter Mehrschichtspiral- CT. *Radiol* 40: 111-117.
- <sup>146</sup> Kalender WA (1994) Technical foundations of spiral CT. *Semin Ultrasound CT MR* 15: 81-89.
- <sup>147</sup> Becker CR, Jakobs T, Knez A, Becker A, Haberl R, Brüning R, Schoepf UJ, Reiser M (1998) Methoden zur Quantifizierung von Koronarkalk mit Elektronenstrahl und der konventionellen Computertomographie. *Radiol* 38: 1006-1011.
- <sup>148</sup> Erbel R, Schmermund A, Moehlenkamp S, Sack S, Baumgart D (2000) Electron-beam computed tomography for detection of early signs of coronary arteriosclerosis. *European Heart Journal* 21: 720-732.
- <sup>149</sup> Ohnesorge B, Flohr T, Schaller S, Klingenberg- Regn K, Becker CR, Schoepf UJ, Bruening R, Reiser MF (1999) Technische Grundlagen und Anwendung der Mehrschicht- CT. *Radiol* 39: 923-931.
- <sup>150</sup> Ohnesorge B, Flohr T, Schaller S, Klingenberg- Regn K, Becker CR, Schoepf UJ, Bruening R, Reiser MF (1999) Technische Grundlagen und Anwendung der Mehrschicht- CT. *Radiol* 39: 923-931.
- <sup>151</sup> Callister TQ, Coil B, Raya SP, Lippolis NJ, Russo DJ, Raggi P (1998) Coronary Artery Disease: Improved Reproducibility of Calcium Scoring with an Electron – Beam CT Volumetric Method. *Radiology* 208: 807-814.
- <sup>152</sup> Callister TQ, Coil B, Raya SP, Lippolis NJ, Russo DJ, Raggi P (1998) Coronary Artery Disease: Improved Reproducibility of Calcium Scoring with an Electron – Beam CT Volumetric Method. *Radiology* 208: 807-814.
- <sup>153</sup> Levine D (1986) Multidimensional reconstruction by set-valued approximations. *IMA J Numer Anal* 6: 173-184.
- <sup>154</sup> Raya SP, Udupa JK, Barrett WA (1990) A PC-based imaging system: algorithms, software and hardware considerations. *Comput Med Imaging Graphics* 14: 353- 370.
- <sup>155</sup> Raya SP, Udupa JK (1990) Shape- based interpolation of multidimensional objects. *IEEE Trans Med Imaging* 9: 32-42.
- <sup>156</sup> Raya SP (1990) Low- level segmentation of 3D magnetic resonance brain images: a rule- based system. *IEEE Trans Med Imaging* 9: 327-337.

- 
- <sup>157</sup> Callister TQ, Cooil B, Raya SP, Lippolis NJ, Russo DJ, Raggi P (1998) Coronary Artery Disease: Improved Reproducibility of Calcium Scoring with an Electron – Beam CT Volumetric Method. *Radiology* 208: 807-814.
- <sup>158</sup> Knez A, Becker A, Becker CR, Leber A, Boekstegers P, Reiser M, Steinbeck G (2002) Detektion von Koronarkalk mit der Mehrschicht-Spiral-Computertomographie: Eine Alternative zur Elektronenstrahltomographie. *Z Kardiol* 91: 642-649.
- <sup>159</sup> Detrano R, Hsiai T, Wang S et al. (1996) Prognostic value of coronary calcification and angiographic stenoses in patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 25: 76-82.
- <sup>160</sup> Haberl R, Becker A, Leber A et al. (2001) Correlation of Coronary Calcification and Angiographically Documented Stenoses in Patients With Suspect Coronary Artery Disease: Results of 1764 Patients. *J Am Coll Cardiol* 37: 451-457.
- <sup>161</sup> Hanley JA, McNeil BJ. (1982):The meaning and use of the area under the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve. *Radiology* 143; 29-36.
- <sup>162</sup> Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P (1999) Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from WHO MONICA projekt populations. Monitoring trends and determinantes in cardiovascular disease. *Lancet* 353: 1547-1557.
- <sup>163</sup> Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A (1993) Sudden cardiac death: epidemiology, transient risk, and intervention assessment. *Ann Intern Med* 119: 1187-1197.
- <sup>164</sup> Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. (1990) Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomograph. *J Am Coll Cardiol* 15: 827-832.
- <sup>165</sup> Becker CR, Kleffel T, Crispin A et al. (2001) Coronary artery calcium measurement: agreement of multirow detector and electron beam CT. *AJR Am J Roentgenol* 176: 1295-1298.
- <sup>166</sup> Carr JJ, Crouse JR III, Goff DC et al. (2000) Evaluation of subsecond gated helical CT for quantification of coronary artery calcium and comparison with electron beam CT. *AJR Am J Roentgenol* 174: 915-921.
- <sup>167</sup> Budoff MJ, Diamond GA, Raggi P et al. (1990) Continuous probabilistic prediction of angiographically significant coronary artery disease using electron beam tomography. *J Am Coll Cardiol* 15: 827-832.
- <sup>168</sup> Guerci AD, Arad Y (2001) Electron Beam Computed Tomography for Diagnosis and Prognosis of Coronary Artery Disease. *Circulation* 1003: E 87.
- <sup>169</sup> Haberl R, Becker A, Leber A et al. (2001) Correlation of Coronary Calcification and Angiographically Documented Stenoses in Patients With Suspect Coronary Artery Disease: Results of 1764 Patients. *J Am Coll Cardiol* 37: 451-457.
- <sup>170</sup> Haberl R, Becker A, Lang C, Becker CR, Knez A, Leber A, Bruening R, Reiser M, Steinbeck G (2001) Ausschluss von Koronarkalk mit Elektronenstrahltomographie: Geeignet als Filter vor invasiver Diagnostik bei symptomatischen Patienten. *Z Kardiol* 90: 21-27.
- <sup>171</sup> Rumberger JA, Sheedy PF, Breen JF, Fitzpatrick LA, Schwartz RS (1996) Electron beam computed tomography and coronary artery disease: scanning for coronary artery calcification. *Mayo Clin Proc* 71: 369-377.
- <sup>172</sup> Woodhouse CE, Janowitz WR, Viamonte M (1997) Coronary arteries: retrospective cardiac gating technique to reduce cardiac motion artifact at spiral CT. *Radiology* 204: 566-569.
- <sup>173</sup> Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. (1990) Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomograph. *J Am Coll Cardiol* 15:827-832.
- <sup>174</sup> Hayball M, Coulden R, Regn J, Fluhrer M, Clements L, Brown S (1998) ECG triggered image acquisition on a subsecond CT system. *Radiology* 206: 575.
- <sup>175</sup> Watkins SP, Andrews TC (2001) Guidelines for interpretation of electron beam computed tomography calcium scores from the Dallas Heart Disease Prevention Project. *Am J Cardiol* 87: 1387-1388.
- <sup>176</sup> Ohnesorge B, Flohr T, Becker CR, Kopp AF, Schoepf UJ, Baum U, Knez A, Klingenberg-Regn K, Reiser MF (2000) Cardiac imaging by means of electrocardiographically gated multisection spiral CT: initial experience. *Radiology* 217: 564-571.
- <sup>177</sup> Kachelries M, Kalender W, Karakaya M, Achenbach S, Nossen J, Moshage W, Bautz W (1998) Imaging of the heart by ECG-oriented reconstruction from subsecond spiral CT scans. In: Krestin G, Glatzer G (Hrsg.) *Advances in CT IV*. Springer, Berlin Heidelberg: 137-143.
- <sup>178</sup> Becker CR, Jakobs T, Knez A, Becker A, Haberl R, Brüning R, Schoepf UJ, Reiser M (1998) Methoden zur Quantifizierung von Koronarkalk mit Elektronenstrahl und der konventionellen Computertomographie. *Radiol* 38: 1006-1011.

- 
- <sup>179</sup> Callister TQ, Cooil B, Raya SP, Lippolis NJ, Russo DJ, Raggi P (1998) Coronary Artery Disease: Improved Reproducibility of Calcium Scoring with an Electron – Beam CT Volumetric Method. *Radiology* 208: 807-814.
- <sup>180</sup> Knez A, Becker A, Becker CR, Leber A, Boekstegers P, Reiser M, Steinbeck G (2002) Detektion von Koronarkalk mit der Mehrschicht-Spiral-Computertomographie: Eine Alternative zur Elektronenstrahltomographie. *Z Kardiol* 91: 642-649.
- <sup>181</sup> Flamm SD (1998) Coronary artery calcium screening: ready for prime time. *Radiology* 208: 571-572.
- <sup>182</sup> Wang S, Detrano R, Secci A, Tang W, Doherty T, Puentes G, Wong N, Brundage B (1996) Detection of coronary calcification with electron-beam computed tomography: evaluation of interexamination reproducibility and comparison of the three image acquisition protocols. *Am Heart J* 132: 550-558.
- <sup>183</sup> Yoon HC, Greaser LE, Mather R, Sinha S, McNitt Gray MF, Goldin JG (1997) Coronary artery calcium: alternate methods for accurate and reproducible quantitation. *Acad Radiol* 4: 666-673.
- <sup>184</sup> Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. (1990) Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomograph. *J Am Coll Cardiol* 15:827-832.
- <sup>185</sup> Knez A, Becker A, Becker CR, Leber A, Boekstegers P, Reiser M, Steinbeck G (2002) Detektion von Koronarkalk mit der Mehrschicht-Spiral-Computertomographie: Eine Alternative zur Elektronenstrahltomographie. *Z Kardiol* 91: 642-649.
- <sup>186</sup> Ohnesorge B, Flohr T, Becker CR, Kopp AF, Schoepf UJ, Baum U, Knez A, Klingenberg-Regn K, Reiser MF (2000) Cardiac imaging by means of electrocardiographically gated multisection spiral CT: initial experience. *Radiology* 217: 564-571.
- <sup>187</sup> Knez A, Becker A, Becker CR, Leber A, Boekstegers P, Reiser M, Steinbeck G (2002) Detektion von Koronarkalk mit der Mehrschicht-Spiral-Computertomographie: Eine Alternative zur Elektronenstrahltomographie. *Z Kardiol* 91: 642-649.
- <sup>188</sup> Haberl R, Knez A, Becker A, Maaß A, Bruening R, Reiser M, Steinbeck G (1998) Stellenwert der Kalkbestimmung mit der Elektronenstrahltomographie bei koronarer Herzkrankheit. *Radiologe* 38: 999-1005.
- <sup>189</sup> Janowitz WR, Agatston AS, Kaplan G, Viamonte M (1993) Differences in prevalence and extent of coronary artery calcium detected by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women. *Am J. Cardiol* 72: 247-254.
- <sup>190</sup> Haberl R, Becker A, Leber A et al. (2001) Correlation of Coronary Calcification and Angiographically Documented Stenoses in Patients With Suspect Coronary Artery Disease: Results of 1764 Patients. *J Am Coll Cardiol* 37: 451-457.
- <sup>191</sup> Rumberger JA, Sheedy PF, Breen JF, Schwartz RS (1995) Coronary calcium, as determined by electron-beam computed tomography, and coronary disease on angiogram. Effect of patient's sex on diagnosis. *Circulation* 91 (5): 1363-1367.
- <sup>192</sup> Guerci AD, Arad Y (2001) Electron Beam Computed Tomography for Diagnosis and Prognosis of Coronary Artery Disease. *Circulation* 1003: E 87.
- <sup>193</sup> Haberl R, Becker A, Lang C, Becker CR, Knez A, Leber A, Bruening R, Reiser M, Steinbeck G (2001) Ausschluss von Koronarkalk mit Elektronenstrahltomographie: Geeignet als Filter vor invasiver Diagnostik bei symptomatischen Patienten. *Z Kardiol* 90: 21-27.
- <sup>194</sup> Janowitz WR, Agatston AS, Kaplan G, Viamonte M (1993) Differences in prevalence and extent of coronary artery calcium detected by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women. *Am J. Cardiol* 72: 247-254.
- <sup>195</sup> Erbel R, Schmermund A, Moehlenkamp S, Sack S, Baumgart D (2000) Electron – beam computed tomography for detection of early signs of coronary arteriosclerosis. *European Heart Journal* 21: 720-732.
- <sup>196</sup> Detrano R, Hsiai T, Wang S et al. (1996) Prognostic value of coronary calcification and angiographic stenoses in patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 25: 76-82.
- <sup>197</sup> Haberl R, Becker A, Lang C, Becker CR, Knez A, Leber A, Bruening R, Reiser M, Steinbeck G (2001) Ausschluss von Koronarkalk mit Elektronenstrahltomographie: Geeignet als Filter vor invasiver Diagnostik bei symptomatischen Patienten. *Z Kardiol* 90: 21-27.
- <sup>198</sup> Fallavollita J, Brody A, Bunnell I, Kumar K, Canty J (1994) Fast computed tomography detection of coronary calcification in the diagnosis of coronary artery disease. *Circulation* 89: 285-290.
- <sup>199</sup> Rumberger JA, Sheedy PF, Breen JF, Fitzpatrick LA, Schwartz RS (1996) Electron beam computed tomography and coronary artery disease: scanning for coronary artery calcification. *Mayo Clin Proc* 71: 369-377.

- 
- <sup>200</sup> Haberl R, Becker A, Leber A et al. (2001) Correlation of Coronary Calcification and Angiographically Documented Stenoses in Patients With Suspect Coronary Artery Disease: Results of 1764 Patients. *J Am Coll Cardiol* 37: 451-457.
- <sup>201</sup> Rumberger JA, Sheedy PF, Breen JF, Schwartz RS (1995) Coronary calcium, as determined by electron-beam computed tomography, and coronary disease on angiogram. Effect of patient's sex on diagnosis. *Circulation* 91 (5): 1363-1367.
- <sup>202</sup> Rumberger JA, Sheedy PF, Breen JF, Schwartz RS (1997) Electron-beam computed tomography coronary calcium score cutpoints and severity of associated angiographic lumen stenosis. *J Am Coll Cardiol* 29 (7):1542-1548.
- <sup>203</sup> Breen JF, Sheedy PF, Schwartz RS, Stanson AW, Kaufmann RB, Moll PP, Rumberger JA (1992) Coronary Artery Calcification Detected with Ultrafast CT as an Indication of Coronary artery disease. *Radiology* 185: 435-439.
- <sup>204</sup> Budoff MJ, Georgiou D, Brody A, Agatston AS, Kennedy J, Wolfkiel C, Stanford W, Shields P, Lewis RJ, Janowitz WR, Rich S, Brundage BH (1996) Ultrafast computed tomography as a diagnostic modality in the detection of coronary artery disease: a multicenter study. *Circulation* 93: 898-904.
- <sup>205</sup> Baumgart D, Schmermund A, Gorge G, Haude M, Ge J, Adamzik M, Sehnert C, Altmaier K, Groenemeyer D, Seibel R, Erbel R (1997) Comparison of electron beam computed tomography with intracoronary ultrasound and coronary angiography for detection of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 30 (1):57-64.
- <sup>206</sup> Haberl R, Becker A, Lang C, Becker CR, Knez A, Leber A, Bruening R, Reiser M, Steinbeck G (2001) Ausschluss von Koronarkalk mit Elektronenstrahl tomographie: Geeignet als Filter vor invasiver Diagnostik bei symptomatischen Patienten. *Z Kardiol* 90: 21-27.
- <sup>207</sup> Rumberger JA, Sheedy PF, Breen JF, Fitzpatrick LA, Schwartz RS (1996) Electron beam computed tomography and coronary artery disease: scanning for coronary artery calcification. *Mayo Clin Proc* 71: 369-377.
- <sup>208</sup> Haberl R, Becker A, Leber A et al. (2001) Correlation of Coronary Calcification and Angiographically Documented Stenoses in Patients With Suspect Coronary Artery Disease: Results of 1764 Patients. *J Am Coll Cardiol* 37: 451-457.
- <sup>209</sup> O'Rourke RA, Brundage BH, Froehlicher VF, Greenland P, Grundy SM, Hachamovitch R et al. (2000) American College of Cardiology/ American Heart Association Expert Consensus Document on electron- beam computed tomography for diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 36: 326-340.
- <sup>210</sup> Bormann J, Stanford W, Stenberg R et al (1990) Ultrafast CT detection of coronary artery stenosis. *Am Heart Association*: 233 (Abstract).
- <sup>211</sup> Haberl R, Becker A, Leber A et al. (2001) Correlation of Coronary Calcification and Angiographically Documented Stenoses in Patients With Suspect Coronary Artery Disease: Results of 1764 Patients. *J Am Coll Cardiol* 37: 451-457.
- <sup>212</sup> Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stakunavicius R, Kolettis GJ (1987) Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 316: 1371-1375.
- <sup>213</sup> Köbberling J, Richter K, Trampisch HJ, Windeler J (1991): Methodologie der medizinischen Diagnostik. Entwicklung, Beurteilung und Anwendung von Diagnoseverfahren in der Medizin. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New-York.
- <sup>214</sup> Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. (1990) Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomograph. *J Am Coll Cardiol* 15:827-832.
- <sup>215</sup> Detrano R, Lyons KP, Marcondes G et al. (1988) Methodologic problems in exercise testing research :are we solving them ? *Arch Intern Med* 148: 1289-1295.
- <sup>216</sup> Detrano R, Gianrossi R, Mulvihill D et al. (1989) Exercise- induced ST- segment depression in the diagnosis of multivessel coronary disease. A meta analysis. *J Am Coll Cardiol* 14: 1501-1508.
- <sup>217</sup> Fleischmann KE, Hunik MG, Kuntz KM et al. (1998) Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta- analysis of diagnostic test performance. *JAMA* 280: 913-920.
- <sup>218</sup> Nasir K, Raggi P, Rumberger JA, Braunstein JB, Post WS, Budoff MJ, Blumenthal RS (2004) Coronary Artery Calcium Volume Scores on Electron Beam Tomography in 12936 Asymptomatic Adults. *Am J Cardiol* 93: 1146-1149.
- <sup>219</sup> Fallavollita J, Brody A, Bunnell I, Kumar K, Cauty J (1994) Fast computed tomography detection of coronary calcification in the diagnosis of coronary artery disease. *Circulation* 89: 285-290.
- <sup>220</sup> Raggi P, Callister TQ, Cooil B et al (2000) Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron- beam computed tomography. *Circulation* 101: 850-855.
- <sup>221</sup> Schurgin S, Rich S, Mazzone T (2001) Increased Prevalence of Significant Coronary Artery Calcification in Patients with Diabetes. *Diabetes Care* 24: 335-338.

- 
- <sup>222</sup> Guerci AD, Spadaro LA, Goodman KJ et al (1998) Comparison of electron beam computed tomography scanning and conventional risk factor assessment for the prediction of angiographic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 32: 673-679.
- <sup>223</sup> O'Rourke RA, Brundage BH, Froehlicher VF, Greenland P, Grundy SM, Hachamovitch R et al. (2000) American College of Cardiology/ American Heart Association Expert Consensus Document on electron- beam computed tomography for diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 36: 326-340.
- <sup>224</sup> Becker CR, Knez A, Leber et al (2000) Initial experiences with multi- slice detector spiral CT in diagnosis of arteriosclerosis of coronary vessels. *Radiologe* 40: 118-122.
- <sup>225</sup> Becker CR, Knez A, Leber et al (2000) Initial experiences with multi- slice detector spiral CT in diagnosis of arteriosclerosis of coronary vessels. *Radiologe* 40: 118-122.
- <sup>226</sup> Ohnesorge B, Flohr T, Becker CR, Knez A, Kopp AF, Fukuda K, Reiser MF (2000) Herzbildgebung mit schneller retrospektiver EKG- synchronisierter Mehrschichtspiral- CT. *Radiol* 40: 111-117.
- <sup>227</sup> Becker CR, Schätzl M, Feist H, Bäuml A, Schöpf U, Michalski G, Lechel U, Hengge M, Brüning R, Reiser M (1998) Estimation of the effective dose applied by routine investigation of the chest, heart and abdomen with conventional CT, electron beam tomography and coronary angiography. *RoFo* 174.
- <sup>228</sup> Haberl R, Knez A, Becker A, Maaß A, Bruening R, Reiser M, Steinbeck G (1998) Stellenwert der Kalkbestimmung mit der Elektronenstrahltomographie bei koronarer Herzkrankheit. *Radiologe* 38: 999-1005.
- <sup>229</sup> Wexler L, Brundage B, Crouse J, Detano R, Fuster V, Maddahi J, Rumberger JA, Stanford W, White R, Taubert K (1996) Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for health professionals from American Heart Association. Writing Group. *Circulation* 94 (5): 1175-1192.
- <sup>230</sup> O'Rourke RA, Brundage BH, Froehlicher VF, Greenland P, Grundy SM, Hachamovitch R et al. (2000) American College of Cardiology/ American Heart Association Expert Consensus Document on electron- beam computed tomography for diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 36: 326-340.
- <sup>231</sup> Grundy SM (2001) Coronary plaque as a replacement for age as a risk factor in global risk assessment. *Am J Cardiol* 88 (suppl): 8E-11-E.
- <sup>232</sup> Ways R, Zelinger A, Raggi P (2002) High Coronary Artery Calcium Scores Pose an Extremely Elevated Risk for Hard Events. *J Am Coll Cardiol* 39: 225-230.
- <sup>233</sup> Moehlenkamp S, Lehmann N, Schmermund A et al. (2003) Prognostic value of extensive coronary calcium quantities in symptomatic males- a 5-year follow-up study. *Eur. Heart J* 24: 845-854.
- <sup>234</sup> Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G (1999) Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc* 74: 243-253.
- <sup>235</sup> Heart Protection Study Collaborative Group (2002) MRC/ BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high- risk individuals: A randomized placebo- controlled trial. *Lancet* 360: 7-22.
- <sup>236</sup> O'Malley PG, Taylor AJ, Jackson JL, et al. (2000) Prognostic value of coronary electron-beam computed tomography for coronary heart disease events in asymptomatic patients. *Am J Cardiol* 85: 945-948.
- <sup>237</sup> Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW (1995) 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. *Circulation* 92: 1355-1374.
- <sup>238</sup> Moehlenkamp S, Lehmann N, Schmermund A et al. (2003) Prognostic value of extensive coronary calcium quantities in symptomatic males- a 5-year follow-up study. *Eur. Heart J* 24: 845-854.
- <sup>239</sup> Ways R, Zelinger A, Raggi P (2002) High Coronary Artery Calcium Scores Pose an Extremely Elevated Risk for Hard Events. *J Am Coll Cardiol* 39: 225-230.
- <sup>240</sup> Yoon HC, Greaser LE, Mather R, Sinha S, McNitt Gray MF, Goldin JG (1997) Coronary artery calcium: alternate methods for accurate and reproducible quantitation. *Acad Radiol* 4: 666-673.
- <sup>241</sup> Dt ärzteblatt jg 99 heft 27 5.juli 2002(4)
- <sup>242</sup> siehe oben (1)
- <sup>243</sup> Gleichmann U, Mannebach H, Horstkotte D (1999) 14.Bericht über Strukture und Leistungszahlen der Herzkatheterlabors in der Bundesrepublik Deutschland. *Z Kardiol* 88: 234-237.

## **Danksagung**

Herrn PD Dr. Andreas Knez danke ich für die Überlassung des interessanten Themas und für die stetige Gesprächsbereitschaft, mit der er den Fortgang und die Entwicklung der Arbeit begleitet hat.

Ich danke ganz besonders Herrn Dr. Alexander Becker für die großartige Betreuung und Unterstützung dieser Arbeit. Seine Anregungen, Anmerkungen, seine Hilfsbereitschaft und die stetige konstruktive Kritik und Diskussionsbereitschaft haben diese Arbeit wesentlich bereichert, geprägt und möglich gemacht.

Der gesamten Arbeitsgruppe kardiale Bildgebung danke ich herzlichst dafür, nicht nur auf fachlicher Ebene zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen zu haben.

Meinen Eltern danke ich für die ausdauernde rückhaltlose Unterstützung in vielerlei Hinsicht, die mir die Durchführung dieser Arbeit und so vieles mehr ermöglicht hat.

## Curriculum Vitae

### Schulbildung

Gymnasium in Nürnberg 1986 – 1995  
Abitur am Pirckheimer Gymnasium Nürnberg 06/1996

### Arbeitstätigkeiten

Pflegepraktikum im Theresienkrankenhaus, Nürnberg 08 – 10/1995  
Pflegehelferin in der BK Engelthal 11/1995–01/1996

### Auslandsaufenthalte

Sprachaufenthalt am Centro Fiorenza, Florenz 02 – 04/1996

### Hochschulausbildung

Studium der Humanmedizin, 1996 – 2003  
Ludwig-Maximilians-Universität München

Ärztliche Vorprüfung 09/1999  
Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung 09/2000  
Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung 09/2002  
Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung 11/2003

### Famulaturen

Innere Medizin, Theresien-Krankenhaus, Nürnberg 03 – 04/2000  
Kardiologische Intensivstation  
Innere Medizin, Klinikum der Universität München 02 – 04/2001  
Medizinische Klinik I, Großhadern  
Innere Medizin, Kardiologie, Pneumologie und Nephrologie  
Innere Medizin, Klinikum der Universität München 08 – 09/2001  
Medizinische Klinik II, Großhadern  
Allgemeine Innere Medizin, Gastroenterologie und Hepatologie  
Innere Medizin, Praxis Dr. med. Raab, Nürnberg 02 – 03/2002  
Innere Medizin, Kardiologie



## **Praktisches Jahr**

Arbeits- und Umweltmedizin, Klinikum der Universität München, Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin, Innenstadt 10/2002 – 02/2003

Innere Medizin, Mount Sinai School of Medicine The Mount Sinai Medical Center, New York Pneumologie, Immunologie und Kardiologie 02 – 04/2003

Innere Medizin, Klinikum der Universität München Medizinische Klinik I, Großhadern Innere Medizin, Kardiologie, Pneumologie und Nephrologie 04 – 06/2003

Chirurgie, Universität Miguel Hernandez, Hospital Sant Joan Alicante, Spanien Abdominalchirurgie 06 – 09/2003

## **Assistenzarzt**

Innere Medizin, Zentralklinikum Augsburg Medizinische Klinik I Innere Medizin, Kardiologie, Pneumologie und Intensivmedizin ab 15.09.2004

## **Dissertation**

Thema der Dissertation: seit 2001

Diagnostik der Koronaren Herzerkrankung durch Bestimmung des Koronarkalks in der Mehrzeilen Computertomographie

## **Studienbegleitende Tätigkeiten**

Pflegehelferin im Städt. KH München-Bogenhausen Abteilung für Innere Medizin und Abteilung für Chirurgie 12/1997 – 02/1999

Augsburg, den 25.01.2007