

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. P. Bartenstein

**KORRELATION UND PROGNOTISCHE WERTIGKEIT VON
MYOKARDIALER ISCHÄMIE UND KORONAREM KALKSCORE BEI
PATIENTEN MIT BEKANNTER KORONARER HERZERKRANKUNG**

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

vorgelegt von
Ines Griesshammer
aus München

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter:	PD Dr. med. Marcus Hacker
Mitberichterstatter:	PD Dr. med. Thorsten Johnson Prof. Dr. med. Christopher Reithmann
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Christopher Übleis
Dekan:	Prof. Dr. Dr. h. c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	17. 06. 2010

Meinen Eltern
Kerstin und Peter Griesshammer

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	4
1 Einleitung	7
2 Theoretische Grundlagen.....	8
2.1 Die koronare Herzerkrankung.....	8
2.1.1 Definition und Ätiologie.....	8
2.1.2 Pathogenese der Atherosklerose und Arterienverkalkung	9
2.1.3 Pathophysiologie der koronaren Herzerkrankung	11
2.1.4 Klinische Symptomatik.....	13
2.2 Diagnostik und Behandlungsstrategien.....	15
2.2.1 Aktuelle diagnostische Leitlinien bei bekannter koronarer Herzerkrankung	15
2.2.2 Die Myokardszintigraphie.....	16
2.2.3 Die Computertomographie	20
2.2.4 Sonstige nicht-invasive bildgebende Verfahren	23
2.2.5 Die selektive Koronarangiographie	24
2.3 Studienziele	25
3 Material und Methoden	27
3.1 Patientenkollektiv	27
3.2 Studiendesign	28
3.3 Protokoll der Myokardszintigraphie.....	28
3.3.1 Durchführung der Untersuchung	28
3.3.2 Auswertung der Untersuchung	30
3.4 Protokoll der Kalkscoremessung.....	32
3.4.1 Durchführung der Untersuchungen	32

3.4.2	Quantifizierung des Kalkscores.....	33
3.5	Studienverlauf	34
3.6	Statistische Auswertung	34
4	Ergebnisse	37
4.1	Patientenkollektiv und Untersuchungsergebnisse	37
4.2	Korrelation von szintigraphischen Scores und der Kalklast	41
4.3	Langzeit-Follow-up	43
4.3.1	Kaplan-Meier-Kurven und Log-Rank-Tests	43
4.3.2	Regressionsmodell nach Cox.....	46
4.4	Kurzzeit-Follow-up über 24 Monate	48
4.5	MPS- und CAC-Untergruppen in Kombination	49
4.6	Jährliche Eventraten und Einfluss von CAC auf SSS.....	52
4.7	Zusammenfassung der Ergebnisse	53
5	Diskussion.....	56
5.1	Prognostische Wertigkeit der Myokardperfusions-Szinti-graphie (MPS) und des Kalkscore	56
5.1.1	Wertigkeit der MPS im Langzeitverlauf.....	56
5.1.2	Kalkscore als unabhängiger Prädiktor im Langzeitverlauf.....	59
5.1.3	Additive Wertigkeit des Kalkscores	61
5.2	Korrelation von Kalklast und Summed Stress Score	66
5.3	Studienlimitationen.....	68
6	Zusammenfassung und Schlussfolgerung	72
6.1	Grundlagen	72

6.2	Methodik	72
6.3	Ergebnisse der Studie	73
6.4	Schlussfolgerung.....	75
	Literaturverzeichnis	77
	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	86
	1. Abbildungen	86
	2. Tabellen	87
	Abkürzungsverzeichnis	88
	Danksagung	90
	Lebenslauf	91

1 Einleitung

Im Jahr 2007 verstarben gemäß dem statistischen Bundesamt 76.915 Deutsche an einer „chronisch ischämischen Herzkrankheit“. Mit einem Anteil von 9,3% der Gesamtmortalität ist sie somit die häufigste Todesursache in der Bundesrepublik; gefolgt vom akuten Myokardinfarkt (57.788 = 7,0%) und der Herzinsuffizienz (49.970 = 6,0%). Summiert man alle Erkrankungen aus dem kardiovaskulären Formenkreis, sind sie für ca. 43% aller Todesfälle in Deutschland verantwortlich [81]. In Anbetracht dieser Zahlen ist sowohl die frühzeitige Diagnose als auch die individuelle Risikoeinschätzung von Patienten mit Verdacht auf bzw. bereits bekannter koronarer Herzerkrankung (KHE) entscheidend, um mit einer adäquaten Therapie Einfluss auf den oftmals progredienten Verlauf der Erkrankung nehmen zu können.

Erschwert wird die Risikostratifizierung durch das heterogene Erscheinungsbild der Erkrankung, welches von kleinsten Veränderungen der distalen Koronargefäße bis zur hochgradigen Gefäßverengung reichen kann. Daher gewinnen neben den etablierten Untersuchungen und Stadieneinteilungen zunehmend funktionelle kardiale Bildgebungsverfahren sowie neue morphologische Verfahren an Bedeutung.

Die Myokardperfusions-Szintigraphie (MPS) in Ruhe und bei körperlicher Belastung dient als nicht-invasives Verfahren zur Diagnose myokardialer Narben und belastungsinduzierter Ischämien. Desweiteren ermöglicht sie eine Risikoabschätzung bezüglich künftiger kardialer Ereignisse. Sie ist jedoch nicht imstande die (nicht hämodynamisch relevante) Atheroskleroselast zu identifizieren.

Die Computertomographie hingegen gibt Aufschluss über die kardiale Morphologie und erlaubt die Bestimmung der koronaren Kalklast. Sie ist bereits ein etabliertes Verfahren zur Risikostratifizierung bei Patienten mit noch nicht bekannter Herzerkrankung, jedoch bis dato nicht bei Patienten mit bekannter KHE.

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Die koronare Herzerkrankung

2.1.1 Definition und Ätiologie

Die koronare Herzerkrankung (KHE) umfasst alle morphologisch und funktionell fassbaren Erkrankungen der Koronargefäße, die kurz- oder langfristig zu einer unzureichenden Blutversorgung des Myokards führen.

In über 90% der Fälle sind die stenotischen Veränderungen auf Atherosklerose zurückzuführen, doch auch seltene Erkrankungen wie Koronarspasmen (z.B. bei der Prinzmetal-Angina), systemische Vaskulitiden, Dissektionen oder verschleppte Embolien können zum Krankheitsbild der KHE führen [15, 16].

Verschiedene Risikofaktoren begünstigen das Auftreten der Atherosklerose und beschleunigen den Krankheitsverlauf:

- Die **arterielle Hypertonie** verursacht Endothelschäden und fördert somit die Entwicklung von atherosklerotischen Plaques [15, 16].
- **Hyperlipidämie** und ein Mangel an HDL (High-density-Lipoprotein) ermöglichen die vermehrte Fetteinlagerung in die Intima der Gefäßwand.
- **Nikotinabusus** hat Auswirkungen auf die Makrophagen- und Thrombozytenfunktion und führt zu einem erhöhten Fibrinogen- und Lipoproteinspiegel im Plasma.
- **Diabetes mellitus** führt zu Dyslipidämie, hohen Triglyceridwerten und Insulinresistenz und begünstigt so über einen erhöhten Glukosespiegel die Autoglykosylierung von Proteinen, sowie Endothelschäden und reaktive Fibrose [15, 16].
- Erhöhte **Homocysteinwerte** im Blut fördern die Thromboseentstehung.

Auch die familiäre Prädisposition (in 50% der Fälle [65]), das Alter, mangelnde Bewegung, Adipositas, entzündliche Gefäßveränderungen (wie z. B. bei der Kawasaki-Krankheit), Hyperurikämie und Infektionen (vor allem durch Herpes-Simplex-Viren, das Cytomegalievirus und Chlamydien) unterstützen das Fortschreiten der Krankheit. Es hat sich außerdem gezeigt, dass Östrogen eine protektive Wirkung auf Gefäßwände hat und demzufolge Männer sowie Frauen in der postmenopausalen Phase vermehrt zu atherosklerotischen Veränderungen neigen [15, 16, 43].

2.1.2 Pathogenese der Atherosklerose und Arterienverkalkung

Die formale Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) lautet: „Atherosklerose ist eine variable Kombination von Veränderungen der Intima, bestehend aus herdförmiger Ansammlung von Fettsäuren, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe, verbunden mit Veränderungen der Arterienmedia“ [15, 16].

Der heutige Erkenntnisstand basiert auf der von Ross 1973 entwickelten, sowie 1986 und 1993 modifizierten „Response-to-injury“-Hypothese [43, 30]. Im Zentrum dieser Theorie steht eine endotheliale Läsion bzw. Dysfunktion mit erhöhter Permeabilität, hervorgerufen durch oben erwähnte Risikofaktoren. Initial kommt es zu einem Einstrom von Lipoproteinen, vor allem LDL (Low Density Lipoprotein), in die Intima. In der nun folgenden inflammatorischen Phase bilden die Endothelzellen Zytokine und begünstigen damit die Adhäsion und das Einwandern von Monozyten und Lymphozyten, die sich in die Intima einnisten und sich zu Makrophagen differenzieren. Ein Teil der oxidierten Lipoproteine wird von diesen mit Hilfe des sogenannten Scavenger-Rezeptors phagozytiert und die sogenannten Schaumzellen entstehen.

Durch ständige Vermehrung der fettgefüllten Schaumzellen wächst die atherosklerotische Plaque. Nicht aufgenommene Lipide lagern sich zu einem Fettkern zusammen, was zu einer zusätzlichen mechanischen Schädigung von Endothel und Intima führt. Der nun von den Endothelzellen ausgeschüttete gerinnungsfördernde Gewebefaktor (tissue factor) begünstigt die Adhäsion von Thrombozyten, die über den von ihnen sezernierten Wachstumsfaktor PDGF (= platelet derived growth factor) und mit Hilfe der von Makrophagen gebildeten Wachstumsfaktoren (Interleukin-1 und Tumornekrosefaktor) umliegende glatte Muskelzellen zur Proliferation und Migration in die Intima anregen. Dies führt zu einer enormen Verdickung der Intima, die sich anfangs nur in Richtung Media verbreitert (Prinzip des Remodeling). Durch den dabei noch regelrechten Koronargefäßdurchmesser und die glatte Intima kann die atherosklerotische Veränderung koronarangiographisch leicht unterschätzt werden. Erst wenn das Ausmaß der Plaques ca. 40% der von der Lamina elastica interna umgebenen Fläche ausmacht, beginnt ein Wachstum in Richtung Lumen [43].

Die glatten Muskelzellen produzieren nun extrazelluläre Matrix (Kollagen, Proteoglykane und elastische Fasern) und fördern damit die Entstehung einer fibrösen Kappe um das Atherombeet. Im Kern bilden sich darüber hinaus durch Apoptose zahlreicher Makrophagen nekrotische Areale aus Fettbrei, Cholesterinkristallen, Fibrin und Plasmaproteinen. Die von den Makrophagen nicht effektiv inkorporierten Lipoproteine stimulieren die glatten Muskelzellen zur Produktion osteogener Proteine (wie beispielsweise Osteopontin), die physiologischerweise bei Mineralisierungsprozessen in der Osteogenese vorkommen. Durch die Kalzifizierung entstehen komplexe Plaques, welche die Gefäße in starre unelastische Rohre verwandeln und somit die Arterien ihrer Fähigkeit Druckbelastungen auszugleichen berauben [15, 16, 30, 43, 65].

2.1.3 Pathophysiologie der koronaren Herzerkrankung

Der Koronarbaum lässt sich in vier Äste unterteilen:

- rechte Koronararterie (RCA)
- linker Hauptast (LCA)
- linke anteriore deszendierende Arterie oder Ramus interventricularis anterior (LAD oder RIVA)
- Arteria circumflexa (RCX)

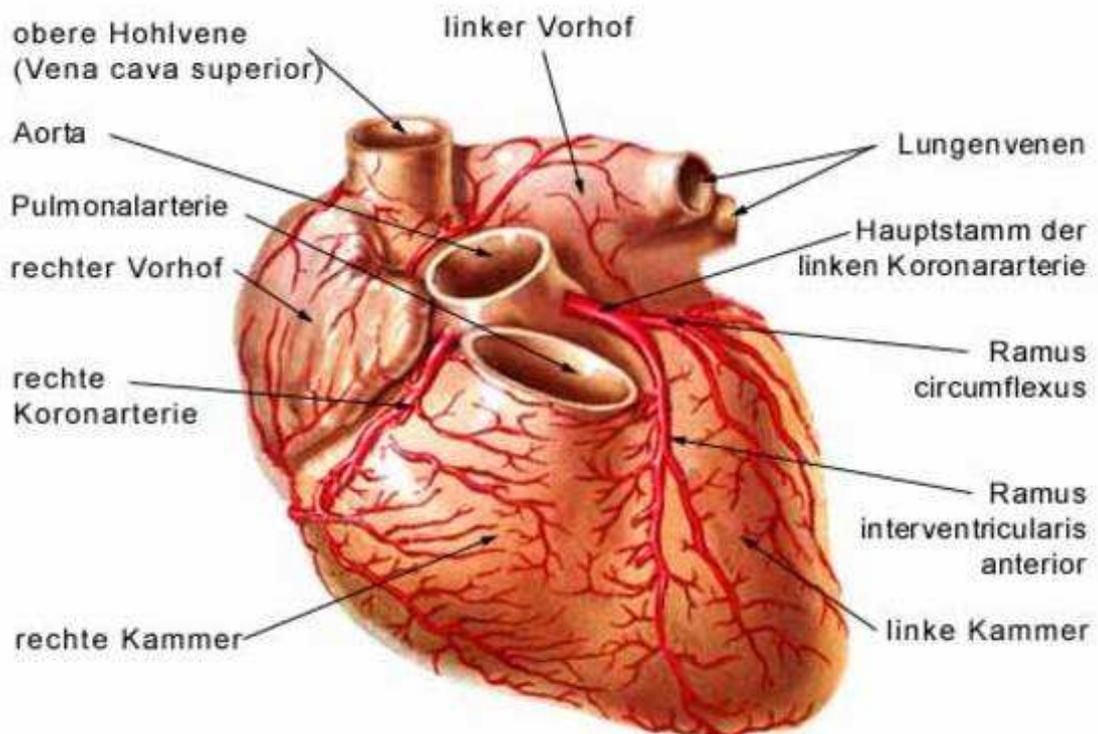


Abbildung 1: Anatomie des Herzens und der Koronargefäße [54]

Je nach Lage der stenosierenden Läsion kann man die koronare Herzerkrankung somit als Ein-, Zwei-, Drei- oder Viergefäßerkrankung spezifizieren. Prädilektionsstellen für atherosklerotische Veränderungen finden sich in den Anfangsteilen der Arterienäste, 2-5 cm vom Ostium entfernt und bevorzugt linksseitig. Dies ist vermutlich durch das dortige Flussprofil und laminäre Scherkräfte bedingt, die Endothelläsionen zur Folge haben [15, 16, 43].

Die koronare Herzerkrankung wird durch unterschiedliche Krankheitsbilder charakterisiert: Zum einen gibt es die Angina pectoris („Brustenge“) in stabiler und instabiler Form. Zum anderen ist der Myokardinfarkt mit seinen Folgeerkrankungen wie Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, plötzlicher Herztod, Papillarmuskeldysfunktion und Wandkontraktionsstörungen zu nennen.

Entscheidend für die Klinik einer Angina pectoris ist die Lumeneinengung durch Intimaverdickung. Physiologisch kann die Koronardurchblutung bei unverändertem koronarem Perfusionsdruck unter Belastung auf das 3- bis 5-fache gesteigert werden (Koronarreserve). Experimente haben gezeigt, dass eine Verengung des Gefäßquerschnittes um mehr als 75% keine volle Flusssteigerung zur Deckung des Sauerstoffbedarfs bei Belastung mehr ermöglicht. Es kommt zu einer relativen Koronarinsuffizienz und der Sauerstoffbedarf übersteigt das Angebot. Eine Reduktion des Gefäßdurchmessers um 80% führt bereits zu einer Störung in Ruhe. Das klinische Bild einer instabilen Angina entsteht [30, 42, 65].

Selbst eine schwere Koronarsklerose kann jedoch klinisch stumm bleiben, wenn eine ausreichende Blutversorgung über Kollateralen gewährleistet ist. Das ist vermutlich der Grund dafür, dass Patienten mit ausreichender sportlicher Betätigung, und dadurch resultierender verstärkter Kollateralkreis-Ausbildung, ihr Herzinfarktrisiko senken können [65].

Bei einem Myokardinfarkt kommt es in ca. 80% der Fälle neben häufig bestehenden chronischen Stenosen zusätzlich akut zu einer Koronarthrombose auf dem Boden einer Plaqueruptur. Hierbei reißt die bindegewebige Deckplatte (wegen der übermäßigen Zugkräfte bevorzugt am Übergang zur plaquefreien Intimawand) ein und die nun freiwerdende weiche nekrotische Masse aktiviert zirkulierende Thrombo-

zyten. Dies hat eine plötzliche Unterbrechung der myokardialen Sauerstoffzufuhr und damit eine absolute Koronarinsuffizienz zur Folge. Die Muskelfasern passen sich dem Sauerstoffmangel an und können sich bis zu 30 Minuten nach Auftreten des Ereignisses wieder regenerieren. Die nach Überschreiten der Reperfusionzeit irreversibel geschädigten Areale werden durch kollagenes Bindegewebe ersetzt und büßen dadurch weitestgehend ihre Funktion ein. Somit nimmt die Leistungsfähigkeit des Herzmuskels nach einem Infarkt stark ab, was auf längere Sicht oder akut zu den oben genannten Folgeerkrankungen führen kann [15, 16, 30, 65]. Dadurch dass Plaques zu Beginn ihrer Entstehung erst in Richtung Media wachsen und damit das Lumen noch nicht einengen (Remodeling), jedoch trotzdem erhöhte Gefahr einer Ruptur besteht, kann erklärt werden, weshalb Myokardinfarkte häufig als Erstmanifestation einer koronaren Herzerkrankung noch vor Symptomen einer Angina auftreten [43].

2.1.4 Klinische Symptomatik

Patienten, die einen stabilen Angina-Pectoris-Anfall erleiden, beschreiben einen bei körperlicher oder psychischer Belastung plötzlich auftretenden, starken, einengenden, präkardialen Schmerz, der typischerweise in den linken Arm oder den Kiefer ausstrahlt und sich meist bei Ruhe oder nach Nitroglyceringabe zurückbildet. Die Canadian Cardiovascular Society (CCS) hat für die stabile Angina pectoris eine klinische Einteilung in Schweregrade erarbeitet [25]. Der Schweregrad CCS 4 stellt hierbei den Übergang zum klinischen Bild der instabilen Angina pectoris dar (siehe Abbildung 2).

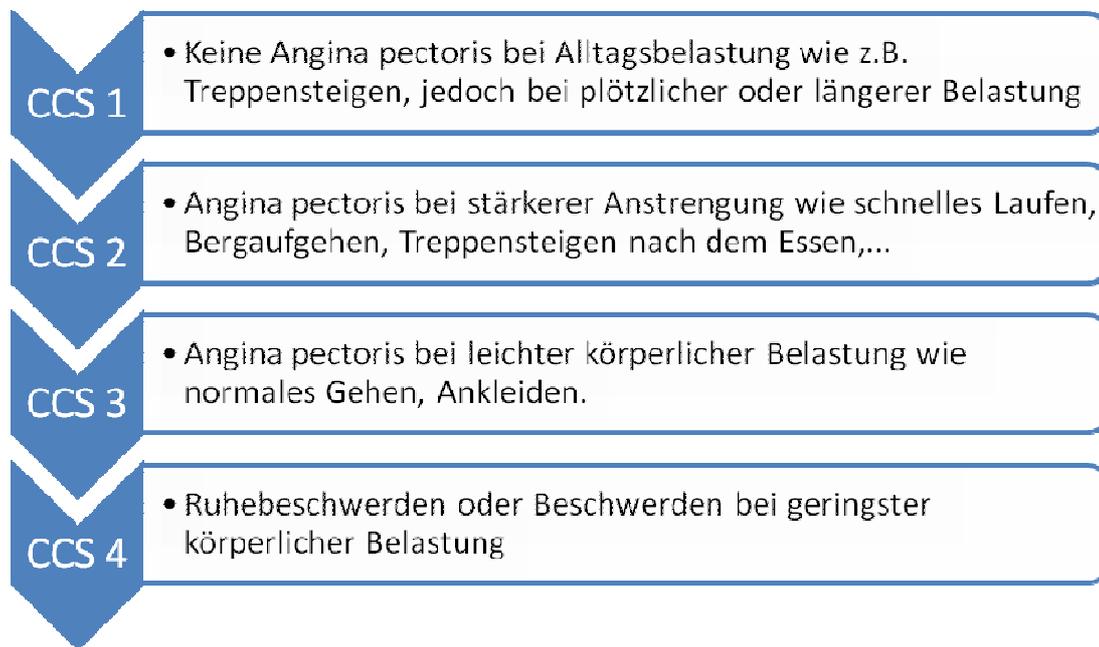


Abbildung 2: Schweregrade der stabilen Angina pectoris nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS) [25]

Bei der instabilen Form der Angina pectoris kommt es zu einer Zunahme von Anfallshäufigkeit, -dauer und -intensität, häufig bereits in Ruhe, und zu einer verminderten Ansprechbarkeit auf Nitroglycerin.

Bei einem Myokardinfarkt nehmen die Schmerzen weiter an Intensität zu und können von Todesangst und Vernichtungsgefühl begleitet sein. Nach der Weltgesundheitsorganisation (WHO) müssen zur Diagnosesicherung zwei von drei der folgenden Kriterien erfüllt sein [15, 16, 23, 65]:

- ein akuter Brustschmerz für mindestens 20 Minuten
- typische Veränderungen im 12-Kanal-EKG
- erhöhte Serumwerte der Myokardmarker

Obwohl Schmerz das häufigste Leitsymptom eines Myokardinfarktes ist, muss er keineswegs immer präsent sein. In diesem Fall spricht man von einer „stummen“ Ischämie. Sie tritt v.a. bei älteren Patienten mit einer zusätzlichen Diabetes mellitus-

Erkrankung, häufig in Form von Kurzatmigkeit, Bewusstseinsverlust oder Verwirrtheit, auf und kann in Langzeit-EKG-Messungen erfasst werden [30, 41].

2.2 Diagnostik und Behandlungsstrategien

2.2.1 Aktuelle diagnostische Leitlinien bei bekannter koronarer Herzerkrankung

Grundlage dieser Arbeit ist eine Studie an Patienten mit bereits bekannter koronarer Herzerkrankung (KHE). Im Folgenden wird das diagnostische Spektrum daher auf dieses Patientenkollektiv fokussiert.

Gemäß der Nationalen Versorgungsleitlinien für chronische KHE [25] richtet sich die Art und Intensität des diagnostischen Vorgehens bei Patienten mit bekannter koronarer Herzerkrankung zunächst nach dem klinischen Beschwerdebild resultierend aus Anamnese und körperlicher Untersuchung, sowie dem EKG-Befund. Findet sich hierbei ein vitienverdächtiges Herzgeräusch, Hinweise auf Herzinsuffizienz und/oder eine Q-Zacke oder komplexe ventrikuläre Arrhythmien, schließt sich eine Echokardiographie an. Bei Hochrisiko-Patienten wird eine regelmäßige Kontrolle durch nicht-invasive Verfahren empfohlen. Hierzu gehören Patienten mit:

- eingeschränkter linksventrikulärer Funktion
- Mehrgefäßerkrankung
- Überleben eines vorübergehenden Herzstillstandes
- proximale Ramus interventricularis anterior (RIVA)-Stenose
- Diabetes mellitus
- suboptimalem Interventionsergebnis

Zu den nicht-invasiven Untersuchungen werden neben der Ergometrie auch bildgebende Verfahren wie die Stress-Echokardiographie, die Myokardszintigraphie mit körperlicher oder pharmakologischer Belastung, sowie die Dobutamin-Stress-Magnetresonanztomographie (DSMR) gerechnet. Ändert sich bei einem Patienten das Beschwerdebild oder die Befunde in körperlicher Untersuchung oder EKG, sollte sich, so lange keine Kontraindikationen bestehen, eine Ergometrie anschließen. Bestehen Kontraindikationen oder erhält man einen nicht eindeutigen Befund sollte eine weiterführende Bildgebung durchgeführt werden.

Indikation für den Goldstandard, die Koronarangiographie, besteht unter folgenden Voraussetzungen [25]:

- Bild eines akuten Koronarsyndrom
- Überleben eines Herzstillstand oder einer lebensbedrohlichen Arrhythmie
- anhaltende Angina pectoris in den Stadien CCS 3 und 4 (trotz leitliniengerechter Medikation)
- anhaltende Angina pectoris (unabhängig vom Schweregrad) bei zusätzlich pathologischem Ergebnis in der Bildgebung

Die Kalkscore-Ermittlung mittels CT ist in Deutschland bis dato keine etablierte Routineuntersuchung in der Risikostratifizierung von Patienten mit bekannter koronarer Herzerkrankung.

2.2.2 Die Myokardszintigraphie

2.2.2.1 Messgeräte und verwendete Radiopharmaka

Das Grundprinzip der Szintigraphie beruht darauf, die in den Stoffwechsel eingeschleusten radioaktiv markierten Substanzen durch Messung ihrer gewebsdurchdringenden Gammastrahlung von außen nachzuweisen.

Bei der Myokardszintigraphie werden Radiotracer eingesetzt, die, abhängig vom koronaren Blutfluss, der regionalen Muskelmasse und dem Energieverbrauch, in Myozyten angereichert werden. Da dies über aktive Prozesse geschieht, ist ein vitales Myokard die Voraussetzung. Neben Veranschaulichung der Durchblutungssituation kann vitales von narbigem Gewebe unterschieden werden.

Das Standardgerät, das man zur gleichzeitigen Registrierung der räumlichen und zeitlichen Aktivitätsverteilung der Radiotracer im Körper verwendet, ist die Gamma-Kamera.

Seit etwa 15 Jahren ist die Single-Photon-Emission-Computertomographie (SPECT), ein mit konventionellen Gammastrahlen kombiniertes tomographisches Verfahren, die Standardmethode. Die aus dem zu untersuchenden Patienten austretende Strahlung wird mit mehreren Detektoren, die um den Patienten rotieren, gemessen [29, 45]. In der sogenannten gated-SPECT kann über eine begleitende EKG-Triggerung zusätzlich eine Abschätzung der links-ventrikulären Ejektionsfraktion sowie die Erfassung weiterer Funktionsparameter erfolgen [59].

Seit der klinischen Einführung 1976 und noch bis in die 90er Jahre war ^{201}Tl Thalliumchlorid der führende Tracer in der Myokardszintigraphie. Heutzutage werden häufig $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Technetium markierte Tracer wie $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi (Methoxyisobutyl-isonitril) und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin eingesetzt. Sie haben den Vorteil, dass sie durch die einfache Herstellung ständig verfügbar und preisgünstiger sind und eine für die Bildaufnahmen ideale Energie besitzen (weniger Streuung, bessere räumliche Auflösung und höhere Bildschärfe). Allerdings beträgt ihre myokardiale Clearance sechs Stunden. Die Aktivität bleibt hierbei nahezu unverändert, so dass Narbe und Ischämie zu einem konstanten Speicherdefekt führen. Zum Nachweis einer belastungsinduzierten Ischämie müssen Belastungs- und Ruhe-Untersuchung daher zweizeitig durchgeführt werden.

Das im Rahmen dieser Arbeit verwendete $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi ist ein lipophiles Kation, das durch passive Diffusion über das $\text{Na}^+\text{-H}^+$ -Antiporter-System, in den Myokardzellen angereichert wird. Ausgeschieden wird $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI über die Gallenblase [45].

2.2.2.2 Praktische Durchführung einer kombinierten Untersuchung

Führt man eine kombinierte Untersuchung unter Belastungs- und Ruhebedingungen durch, um reversible Durchblutungsstörungen nachzuweisen, muss der Patient nüchtern sein und herzwirksame Medikamente (wie Betablocker und Methylxanthinderivate, einschließlich Koffein), soweit vertretbar, vorher abgesetzt werden.

Die Belastung kann sowohl ergometrisch (z. B. Belastung auf dem Fahrradergometer), als auch pharmakologisch (mit Vasodilatoren wie Dipyridol oder Adenosin über kontinuierliche Gabe per Infusionspumpe) erfolgen und sollte während der ganzen Zeit per EKG-Kontrolle überwacht werden. Folgende Kriterien gelten als Kontraindikationen für eine Stressuntersuchung [25]:

- akuter Myokardinfarkt in den letzten 2 Tagen
- hämodynamisch wirksame Herzrhythmusstörungen
- symptomatische Aortenklappenstenose
- symptomatische Herzinsuffizienz
- akute Lungenarterienembolie oder -infarkt
- akute Myo- oder Perikarditis
- akute Aortendissektion

Desweiteren unterliegt die Stressuntersuchung definierten Abbruchkriterien [25]. Sie gliedern sich in sowohl subjektive Beschwerden wie Angina pectoris, Dyspnoe und Erschöpfung als auch objektive Kriterien wie:

- ST-Streckenhebung und -senkung ($>2\text{mm}$)
- höhergradiger SA-Block, AV-Block oder Schenkelblock
- ventrikuläre Tachykardie
- Erreichen der altersentsprechenden Ausbelastungsfrequenz und Belastungshypertonie (RRsyst $> 220\text{ mmHg}$, RRdiast $> 120\text{ mmHg}$)

Kommt ein $^{99\text{m}}\text{Tc}$ markierter Tracer zum Einsatz kann man sowohl mit der Ruhe- als auch mit der Belastungsuntersuchung beginnen. Wird, wie im Rahmen dieser Arbeit geschehen, mit den Stressaufnahmen begonnen, injiziert man das Radiopharmakon

zum Zeitpunkt der maximalen Ausbelastung und beginnt nach einer Stunde mit den Aufnahmen. Im Anschluss (nach 0-4h) erfolgt die Untersuchung unter Ruhebedingungen. Die Strahlenbelastung ist bei Verwendung dieses Radiopharmakons mit weniger als 8mSv deutlich geringer als bei ^{201}Tl .

2.2.2.3 Auswertung und Befundinterpretation

Die Beurteilung der Untersuchung erfolgt sowohl als visuelle Analyse der Defektgröße als auch über eine quantitative Auswertung, bei der die Myokardanreicherung in den Kurzachsenschnitten nach Rekonstruktion in Form sogenannter Bull's eyes präsentiert wird. Hierbei wird ein Vergleich der absoluten Traceraufnahme im Myokardgewebe während der Ruhe- und der Belastungsaufnahme zu einem normalen Referenzkollektiv hergestellt und der Defekt-Schweregrad als Abweichung davon definiert.

Der Vergleich zwischen den Befunden der Belastungs- und Ruheuntersuchung erlaubt eine Differenzierung zwischen Myokardnarbe und belastungsinduzierter (somit reversibler) Ischämie.

Bei einem Normalbefund verteilt sich das Radiopharmakon sowohl in der Belastungs- als auch in der Ruheaufnahme homogen. Eine Region mit vermindertem Uptake entspricht einem Defekt. Ist dieser in beiden Untersuchungen nachweisbar, spricht der Befund für eine Myokardnarbe, deren Ausdehnung der Größe des abgelaufenen Infarktes entspricht. Ein teilweise reversibler Perfusionsdefekt (Ischämie und Narbe) führt zu einem pathologischen Belastungsbild und einer verbesserten, aber weiterhin pathologischen Ruheaufnahme. Ein Perfusionsdefekt, der nur in der Belastungsaufnahme auftritt, in der Ruheaufnahme aber durch wieder normalisierte Durchblutung vollständig reversibel ist, spricht für eine belastungsinduzierte Ischämie [29, 44, 45, 46, 28, 59].

2.2.3 Die Computertomographie

2.2.3.1 Die Elektronenstrahl-Computertomographie (EBCT)

Bei der EBCT wird ein Elektronenstrahl zur Erzeugung von Röntgenstrahlung abgelenkt. Die Elektronen werden innerhalb einer Vakuumröhre in einer doppelwandigen Beschleunigerkathode erzeugt und auf nahezu Lichtgeschwindigkeit beschleunigt. Von elektromagnetischen Spulen fokussiert und gebündelt, werden sie auf vier flüssigkeitsgefüllte Targetringe gelenkt, welche von unten in offenen 210° Bögen den Patienten umschließen. Die Röntgenstrahlen, die durch das Auftreffen auf den Targetring entstehen, werden kollimiert, verlaufen fächerförmig durch den Patienten und werden anschließend auf der gegenüberliegenden Seite von zwei parallel angeordneten Detektorelementen (halbringförmig in 216° über dem Patienten) aufgezeichnet und verarbeitet. Diese Technik ermöglicht eine äußerst kurze Datenakquisitionszeit von entweder 50ms im Multi Slice Mode oder 100ms im Single Slice Mode. Im zweitgenannten Modus wird nur eine Anodeneinheit (Targetring) angesteuert und es findet für jede Schichtaufnahme ein Tischvorschub statt. Die Schichtdicke kann zwischen 1,5 mm, 3 mm, 6 mm und 10 mm variieren, wobei meist eine Schichtdicke von 3 mm bevorzugt wird [2, 79, 9]. Für die gesamte Untersuchung mit allen 30 bis 40 Aufnahmen des Herzens benötigt man etwa drei bis fünf Minuten. Die gesamte Untersuchungszeit ist von der Herzfrequenz abhängig, da pro R-R-Intervall nur je ein Schnittbild erzeugt wird.

Pro Untersuchung kann mit einer Strahlenbelastung von 1,5 mSv gerechnet werden. Eine Koronarangiographie ist im Vergleich hierzu mit einer Strahlenbelastung von 5-10 mSv verbunden [50].

2.2.3.2 Die Multislice-Computertomographie (MSCT)

Bei der Spiral-CT kreist die Röntgenröhre in einer Umdrehung von 360° um den Patienten, welcher bei gleichmäßigem Tischvorschub durch die Scanebene bewegt wird. Währenddessen fängt das gegenläufig rotierende Detektorsystem die Röntgenstrahlen auf. Die gewünschte Schichtdicke und der Tischvorschub können dabei unabhängig voneinander variiert werden.

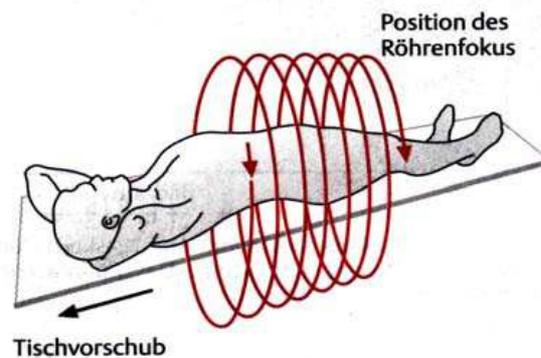


Abbildung 3: Prinzip der Spiral-Computertomographie [31]

Dank neuer Entwicklungen ist seit Ende der 90er Jahre eine sehr schnelle Umdrehung ($1/330$ ms) der Röntgenröhre um den Patienten möglich. Zusätzlich können, dank eines speziell dafür konstruierten Detektorsystems, zeitgleich mehrere Schichten erfasst werden (daher auch der Name: Multislice“- oder „Mehrschicht“-CT). Damit ist durch gleichzeitige Aufnahme mehrerer Schichten und gesteigerte Rotationsgeschwindigkeit die Abbildung dünnerer Schichten während einer Atem-anhalte-Periode möglich [58].

Das EKG des Patienten wird parallel zur Datenaufnahme aufgezeichnet. Die Erfassung der Bildinformation erfolgt bei der sogenannten prospektiven Triggerung zu festgelegten Zeiten im Herzzyklus, sinnvollerweise während einer relativen

Ruhepause wie der Enddiastole, um somit die Bewegungsartefakte durch die Herzpulsation zu minimieren. In den anderen Phasen des Herzzyklus, in denen keine Bildverwertung stattfindet, kann die Strahlung herunter geregelt werden, was je nach Fragestellung und Untersuchungsprotokoll zu einer Strahlenbelastung von 1-2 mSv pro Untersuchung führt. Die Bildqualität ist bei niedriger Herzfrequenz (von ungefähr 60/min) am besten, weshalb dem zu untersuchenden Patienten in der Vorbereitung bei Bedarf ein Betablocker verabreicht wird [83].

Im Gegensatz dazu werden bei der retrospektiven Triggerung die Schichten zu verschiedenen Zeitpunkten des Herzzyklus ausgelesen. So können im Nachhinein Datensätze zu jedem beliebigen Zeitpunkt des Intervalls rekonstruiert werden und somit die artefaktärmsten Aufnahmen zur Auswertung herangezogen werden [10].

Das fertige CT-Bild besteht aus einer quadratischen Bildmatrix (xy -Ebene) und einer variablen Schichtdicke (z -Achse). Die Bildelemente innerhalb der xy -Ebene werden als Pixel bezeichnet (Picture Elements) und in mm^2 angegeben. Betrachtet man die Ausbreitung eines Pixels zusätzlich in der z -Achse ergibt sich daraus ein quaderförmiges Volumenelement, welches man als Voxel bezeichnet und in mm^3 angibt.

2.2.3.3 Koronarkalkdetektion und Auswertung

Die beiden CT-Verfahren können sowohl kontrastmittelverstärkt für eine nicht-invasive Angiographie, als auch ohne die Verwendung von Kontrastmittel zur Ermittlung der Kalkmenge in den Koronargefäßen genutzt werden.

Kalk lässt sich aufgrund der absorbierenden Eigenschaften leicht durch Röntgenstrahlen nachweisen. Für die quantitative Auswertung der Kalklast wird ein Schwellenwert von 130 Hounsfield Einheiten (HE) gewählt, der es dem Computer ermöglicht, verkalkte Strukturen in den Koronarien zu identifizieren. Nach Markierung der interessierenden Region durch den Untersucher kann Dichte und

Fläche der Verkalkung bestimmt werden. Nach der Methode von Agatston [3] werden die Pixel mit Werten über 130 HE aufsummiert und mit einem Wichtungsfaktor multipliziert, der einem Röntgendichtewert zugeordnet wird:

- Faktor 1 entspricht der Röntgendichte von 130 – 199 HE
- Faktor 2 steht für Dichtewerte zwischen 200 – 299 HE
- Faktor 3 entspricht der Röntgendichte von 300 – 399 HE
- Faktor 4 steht für Dichtewerte über 400 HE

Die Multiplikation des Flächenwertes mit dem Wichtungsfaktor ergibt schließlich die koronararterielle Kalzifizierung (CAC), welche Werte zwischen 0 und mehr als 5000 annehmen kann. Somit berücksichtigt der Agatstonscore sowohl die Ausdehnung der Verkalkung als auch die Dichte der Läsion im CT.

2.2.4 Sonstige nicht-invasive bildgebende Verfahren

2.2.4.1 Die Stress-Echokardiographie

Bei der Stress-Echokardiographie wird das Herz unter Belastung mittels sonographischer Bildgebung dargestellt. Der Stress kommt hierbei entweder ergometrisch durch Fahrradfahren im Liegen zustande oder wird mit Hilfe von Medikamenten wie Dipyridamol oder Dobutamin erzeugt. Bei belastungsinduzierter Myokardischämie können so Wandbewegungsstörungen detektiert werden. Nach abgelaufenem Myokardinfarkt ist die Aussagekraft jedoch eingeschränkt, da hier bereits in Ruhe Wandbewegungsstörungen vorliegen können [47].

2.2.4.2 Die kardiologische Magnetresonanztomographie

Aktuell kommen in der Diagnostik von bekannter koronarer Herzerkrankung (KHE) entweder die Dobutamin-Stress-MRT oder die Myokard-Perfusions-MRT mit pharmakologischer Belastung (Dipyridamol oder Adenosin) zum Einsatz [25]. Hierbei können neben Beurteilung der Perfusionsverhältnisse auch Aussagen über Pumpleistung, abgelaufene Entzündungen und Wandbewegungsstörungen gemacht werden.

Desweiteren kann zur Beurteilung der Koronararterien eine MRT-Angiographie zur Anwendung kommen [47]. Durch den guten Weichteilkontrast können Atherome der Herzkranzgefäße signalreich abgebildet werden. Ein Nachteil der MRT-Angiographie ist aber, dass nur die proximalen Gefäßabschnitte adäquat beurteilt werden können, so dass Gefäßläsionen in weiter peripher gelegenen Abschnitten der Detektion entgehen [19].

2.2.5 Die selektive Koronarangiographie

Mit Hilfe der Koronarangiographie können die Koronargefäße dargestellt und das Ausmaß und die Lokalisation eventueller Stenosen beurteilt werden. Desweiteren können Aussagen über mögliche regionale Wandbewegungsstörungen, die Aufschluss über einen abgelaufenen Myokardinfarkt geben können, und die Funktion des linken Ventrikels, durch z.B. Berechnung der Auswurfraction, getroffen werden. Zusätzlich können im Rahmen dieser Untersuchung ein intravaskulärer Ultraschall zur genaueren Beurteilung der Gefäßmorphologie oder eine intrakoronare Dopplerflussmessung, zur Beurteilung der funktionellen Wertigkeit einer Koronarstenose, durchgeführt werden.

Die Koronarangiographie ermöglicht dem behandelnden Arzt neben der diagnostischen auch eine interventionelle Komponente. In einer Sitzung kann eine

Diagnostik sowie eine anschließende Revaskularisation stenosierter Koronargefäße durchgeführt werden.

Als Zugangsweg werden die Arteria (A.) femoralis (Judkins-Technik) oder die A. brachialis (modifizierte Sones-Technik) gewählt [47]. Der Katheter wird bis zu den Koronargefäßabgängen der Aorta vorgeschoben und es wird Kontrastmittel injiziert. Um den linken Ventrikel beurteilen zu können, wird der Katheter über die Aortenklappe weiter in den Ventrikel geführt. Dieser Teil der Untersuchung wird als Ventrikulographie oder Laevokardiographie bezeichnet.

Nachdem diese Untersuchung ein invasives Verfahren und daher mit potentiellen Komplikationen verbunden ist, sollte die Indikation streng und im Sinne einer Risiko-Nutzen-Analyse gestellt werden. Als Komplikationen sind v.a. Herzinfarkt, Kammerflimmern, zerebrale Embolie, Aneurysma spurium und arterio-venöse Fisteln sowie Hämatome an der Punktionsstelle zu nennen. Darüberhinaus ist die Belastung der Nieren durch die Kontrastmittelgabe relevant. Insgesamt ergibt sich eine Letalität von <0,1% bei elektiver Indikation [47].

2.3 Studienziele

Im Rahmen dieser Arbeit sollen Myokardperfusions-Szintigraphie und Multislice-/Elektronenstrahl-Computertomographie getrennt und in Kombination zur Risikostratifizierung in einem Patientenkollektiv mit bereits bekannter koronarer Herzerkrankung (KHE) angewendet werden. Darüberhinaus soll Ihre prädiktive Wertigkeit bezüglich zukünftiger kardialer Ereignisse evaluiert werden.

In diesem Zusammenhang stellen sich vier zentrale Fragen:

1. Wie hoch ist die prognostische Aussagekraft von Myokardszintigraphie und Kalkscore bezüglich zukünftiger schwerer Herzereignisse bei Patienten mit bekannter KHE?

2. Hat der Kalkscore – als etabliertes Verfahren bei Patienten mit noch nicht bekannter KHE – auch bei Patienten mit vorbekannter KHE eine additive diagnostische Wertigkeit im Vergleich zur alleinigen szintigraphischen Untersuchung?
3. Gibt es bei unterschiedlich langen Beobachtungszeiträumen Differenzen in der prognostischen Wertigkeit der beiden Verfahren?
4. Kombiniert man beide Verfahren; welche Risikoparameter erzielen die höchste Vorhersagekraft?

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Es wurden insgesamt 261 Patienten mit bekannter koronarer Herzerkrankung (KHE), die im Rahmen ihrer routinemäßigen Follow-up-Untersuchungen (n=175, 67%) oder nach Auftreten neuer kardialer Beschwerden vorstellig wurden (n=86, 33%) im Rahmen der Studie untersucht. Genauere Angaben zum Patientenkollektiv finden sich unter 4.1.

Es galten folgende Einschlusskriterien:

- Alter >18 Jahre
- wenn die Kalkscoremessung im Rahmen von Studien stattfand, schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme
- Vorliegen mindestens einer Stenose $\geq 50\%$ in der Koronarangiographie und/oder
- Z. n. Myokardinfarkt

Als Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

- Akutes Koronarsyndrom
- Fortgeschrittene ischämische Kardiomyopathie
- Z. n. Bypass-Operation
- hochgradig eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), definiert als $< 35\%$, in der Echokardiographie

Alter, Geschlecht, Nikotinabusus, familiäre Vorbelastung, Hypercholesterinämie, Hypertonus und Diabetes mellitus wurden für jeden Patienten zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung dokumentiert.

Alle Untersuchungen wurden gemäß der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes zu „Ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen“ durchgeführt [88].

3.2 Studiendesign

Um die beiden bildgebenden Verfahren hinsichtlich ihrer prognostischen Wertigkeit überprüfen und korrelieren zu können, durchliefen alle Patienten innerhalb eines Zeitraums von 77 ± 92 Tagen sowohl eine Myokardperfusions-Szintigraphie (MPS) unter Belastungs- und Ruhebedingungen als auch eine Kalkscore-Messung mittels CT. Der jeweilige Beobachtungsbeginn lag zwischen Juli 1997 und August 2006. Bei Beschwerdefreiheit wurde die Nachsorge der Patienten in 6- bzw. 12-monatigen Abständen in der kardiologischen Ambulanz unseres Hauses durchgeführt.

Während die MPS-Untersuchungen routinemäßiger Bestandteil des Follow-ups waren, wurde das Ergebnis der Kalkscore-Messung nicht in die Therapieplanung der Patienten einbezogen.

3.3 Protokoll der Myokardszintigraphie

3.3.1 Durchführung der Untersuchung

Die Myokardperfusions-Szintigraphie (MPS) wurde im Eintagesprotokoll (zuerst Belastungs-, dann Ruheuntersuchung) mit dem Radiopharmazeutikum ^{99m}Tc -MIBI durchgeführt.

Dabei wurden gewichtsadaptierte Mengen des Radiopharmakons (bei Belastung: 4 MBq/kg Körpergewicht (KG), mindestens jedoch 300 MBq; und in Ruhe: 10 MBq/kg KG, mindestens 700 MBq) zum Zeitpunkt der maximalen Ausbelastung appliziert. Die Belastung der nüchternen Patienten wurde entweder durch Gabe von 0.56mg/kg Dipyramidol i.v. über 4 Minuten oder auf einem elektrisch gebremsten Fahrradergometer erzeugt. Zur kontinuierlichen Überwachung der Herzaktionen wurde jeder Patient an ein 12-Kanal-EKG angeschlossen. Der arterielle Blutdruck wurde sowohl in Ruhe als auch im 3-Minuten-Intervall während der Belastung dokumentiert. Neben dem Erreichen der Ausbelastungsfrequenz, die als $[(220 - \text{Lebensalter}) \times 0,85]$ definiert wurde, führten entsprechend der nationalen Versorgungsleitlinien für die koronare Herzerkrankung (KHE) [66] ebenfalls folgende Kriterien zum Abbruch der Belastung:

- neu auftretende Angina Pectoris Beschwerden
- ST-Senkungen $> 0,2$ mV
- Signifikante ventrikuläre- oder supraventrikuläre Arrhythmien
- Steigerung des Blutdruckes auf über 240/120 mmHg
- Diastolischer Blutdruckabfall < 40 mmHg
- Intolerable Nebenwirkungen durch die Dobutamingabe (z.B. Übelkeit, Kopfschmerz, Harndrang, Bronchospasmus, schwere Dyspnoe)
- Deutliches subjektives Unwohlsein und Wunsch des Patienten
- Technische Probleme

Nach Belastung und Injektion des Radiopharmakons erhielten die Patienten eine Reizmahlzeit, um intestinale oder hepatobiliäre Bildartefakte bei der Myokard-perfusions-Szintigraphie zu verringern.

48 Stunden vor Untersuchungsbeginn mussten β -Blockerpräparate pausiert werden.

Die ersten Aufnahmen erfolgten eine Stunde nach Injektion des Radiopharmakons an einer 3-Kopf-Gammakamera (Philips Prism 3000 XP), ausgestattet mit einem Low-Energy-High-Resolution Parallellochkollimator, in SPECT-Technik. Die für die drei-

dimensionale Rekonstruktion notwendigen Rohdaten wurden schrittweise aufgezeichnet („step and shoot“-Modus, 120 Projektionen in Winkelabständen von 3°, 10 s pro Winkelschritt).

Zur Vermeidung von prolongierten Ischämien wurde Patienten, die einen systolischen Blutdruck über 120 mmHg aufwiesen, etwa 10 Minuten vor Injektion des Radiopharmakons für die Ruheuntersuchung 0,8 mg Nitroglycerin sublingual verabreicht. Die Ruheinjektion erfolgte nach der ersten Applikation.

Die Ruheinjektion erfolgte schließlich frühestens 3 Stunden nach der ersten Applikation.

Die Rekonstruktion der Rohdaten fand iterativ mithilfe des Software-Programms AutoSPECT (Philips Medical Systems, Cleveland, USA) statt. Der transversal rekonstruierte Datensatz wurde nach Filterung mit einem 3D-Post-Filter (Low-Pass/Butterworth, Cut-off: 0,32, 8. Order) unter Anwendung eines Off-Center Zooms (64x64 Matrix) in Kurzachsenschnitte sowie vertikale und horizontale Langachsenschnitte eingestellt. Anschließend wurden die Bildserien aus Belastung und Ruhe auf das Maximum im Herzen normiert. Gleiche Schichten der verschiedenen Schnittebenen wurden getrennt nach Belastungs- und Ruheuntersuchung zur Auswertung anguliert.

3.3.2 Auswertung der Untersuchung

Die Befundung der szintigraphischen Aufnahmen erfolgte durch Konsens zweier erfahrener Nuklearmediziner. Die rekonstruierten Aufnahmen wurden hierbei quantitativ mit Hilfe der Software AutoQUANT 6.0 (Philips Medical Systems, Cleveland, USA) ausgewertet.

Diese Software generiert Abbildungen der Perfusionsverhältnisse, indem es die Wand des linken Ventrikels als zweidimensionale Scheibe darstellt (Bull's-Eye Technik) und diese in 20 Segmente unterteilt. Dabei entsprechen die beiden mittleren Segmente

der Herzspitze, die äußeren Areale stellen die Herzbasis dar. Jedem einzelnen Segment wird dabei eine bestimmte Nummer zugeordnet (siehe Abbildung 4).

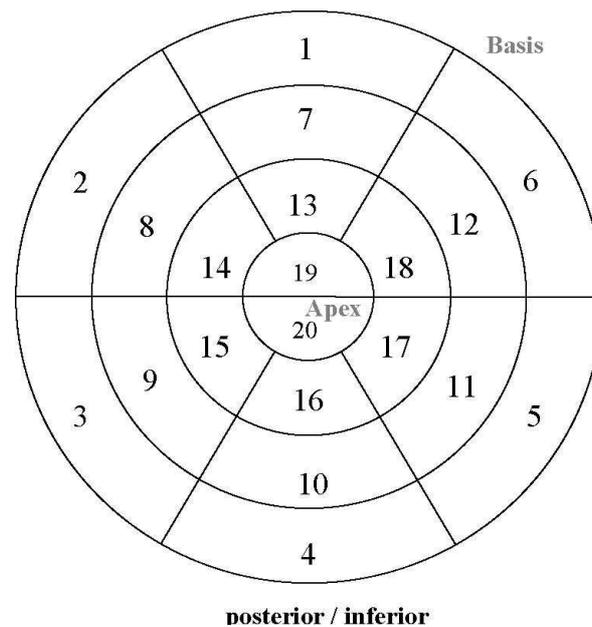


Abbildung 4: 20-Segmente-Modell nach Hachamovitch et al. [38]

Das Programm vergleicht die aktuellen Aufnahmen mit Untersuchungsergebnissen einer Datenbank gesunder Patienten. Jedem einzelnen Segment wird nach dem Vergleich mit der Datenbank ein eigener Wert zugeordnet. Diese werden wie folgt angegeben:

- 0 = normale Perfusion
- 1 = geringe Perfusionsminderung
- 2 = moderate Perfusionsminderung
- 3 = schwere Perfusionsminderung
- 4 = keine / fehlende Perfusion

Anschließend wird die Summe der Belastungswerte aller Segmente (summed stress score = SSS) und die Summe der Ruhewerte aller Segmente (summed rest score =

SRS) ermittelt. Die Differenz von SSS und SRS ergibt dabei den sogenannten summed difference score (SDS), der demzufolge den Grad einer belastungsinduzierten Ischämie widerspiegelt.

Gemäß der vorliegenden Literatur wurde ein SSS <4 als normal, ein SSS zwischen 4 und 8 als geringgradiger, ein SSS von 9 bis 13 als moderater und ein SSS >13 als schwerer Perfusionsdefekt unter Belastungsbedingungen eingestuft. Ein SRS >2 wurde als persistierender Perfusionsdefekt im Sinne einer myokardialen Narbe definiert. Das Vorliegen einer belastungsinduzierten Ischämie wurde bei SDS >4 angenommen.

Qualitativ wurde zwischen unauffälligem Normalbefund, belastungsinduzierten Defekten, persistierenden Defekten und isolierten Ruheperfusionstörungen unterschieden.

3.4 Protokoll der Kalkscoremessung

Der Kalkscore wurde entweder mittels Elektronenstrahl-CT (Imatron C-150 XP; Imatron, South San Francisco, California, USA) oder mittels eines Multislice-CT-Gerätes (Somatom Sensation 4 oder 16, Siemens AG, Forchheim, Deutschland) ermittelt. Eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse beider Verfahren ist bei standardisierter Auswertung gegeben [21].

3.4.1 Durchführung der Untersuchungen

Die Untersuchung an der Elektronenstrahl-CT (EBCT) erfolgte nach einem standardisierten Schema mit 3 mm Schichtdicke im „High-Resolution-Single-Slice-Modus“, wobei die Aufnahmezeit 100 Millisekunden pro Schicht betrug. Um die Bewegungsartefakte so gering wie möglich zu halten, wurde zusätzlich eine

prospektive EKG-Triggerung bei 80% des R-R-Intervalls (Zeitpunkt der Enddiastole) verwendet. Des Weiteren wurden die auf dem Rücken liegenden Patienten so innerhalb des Detektorringes positioniert, dass die Nullposition des Scanners im zweiten Interkostalraum lag. Das zu untersuchende anatomische Areal, also das Scanfeld, reichte von ca. 1 cm unterhalb der Carina bis zur Herzspitze und es entstanden dabei 40 Schichten. Die Patienten wurden außerdem gebeten während der Untersuchung für etwa 30 bis 35 Sekunden in endinspiratorischer Lage den Atem anzuhalten.

Die Datenerfassung erfolgte mit einer Bildmatrix bestehend aus 512 x 512 Elementen und einer Feldgröße von 260 x 260 mm, so dass sich daraus eine Pixelgröße von 0,26 mm² und eine Voxelgröße von 0,78 mm³ ergaben.

In der MSCT-Untersuchung wurden innerhalb einer Rotationszeit von 500ms vier axiale Schichten mit jeweils 2,5 mm Schichtdicke gleichzeitig aufgezeichnet und anschließend in 3,0 mm dicke Schichten rekonstruiert. Die Lagerung der Patienten erfolgte wie bei der EBCT-Untersuchung, so dass sich das Scanfeld ebenfalls von Carina bis Herzspitze erstreckte. Zur Verbesserung der Bildqualität wurde bei dieser Untersuchung die retrospektive EKG-Triggerung verwendet.

3.4.2 Quantifizierung des Kalkscores

Die Daten von beiden CT-Untersuchungen wurden an einen separaten Arbeitsplatz gesendet und dort von einem erfahrenen Arzt ohne Kenntnis über die Diagnosen der einzelnen Patienten bearbeitet. Dies erfolgte mit Hilfe des Software-Programms InSight (NeoImagery Technologies, City of Industry, Kalifornien, USA). Das Programm ermittelte den Kalkscore nach Agatston, wobei Koronarkalk als Dichte >130 HU in mehr als 4 benachbarten Pixeln definiert wurde. Die Patienten wurden schließlich in folgende Gruppen unterteilt:

- CAC \leq 400

- CAC >400 bis <1000
- CAC \geq 1000

3.5 Studienverlauf

Die mittlere Follow-Up Zeit erstreckte sich über $5,3 \pm 2,9$ [2,4; 8,2] Jahre. Alle eingeschlossenen Patienten wurden in der kardiologischen Ambulanz unseres Hauses nachgesorgt. Zur Erfassung kardialer Ereignisse wurden die Patienten zum Zeitpunkt des Studienendes mittels Telefoninterviews oder bei zeitnahe Routine-nachsorgebesuch befragt, sofern die Daten noch nicht bekannt waren.

Für jeden Patienten wurde als Studienbeginn dasjenige Datum der jeweils letzteren Untersuchung (Myokardperfusionsszintigraphie oder Kalkmessung) definiert. Als Endpunkt der Studie wurde entweder der Tag eines schweren kardialen Ereignisses definiert oder das Ende der gesamten Studienzeit. Als schwere kardiale Ereignisse wurden dabei kardiale Todesfälle (CD), welche anhand von Todesurkunden und Vermerken in Krankenhaus- oder Hausarztakten überprüft werden konnten, und nicht-tödliche Myokardinfarkte (MI), die durch Symptome und Enzymanstieg der Myokardmarker belegt wurden, festgelegt. Zusätzlich wurde die Durchführung koronarer Revaskularisationstherapien erfasst und als zweiter, nicht primärer, Endpunkt der Studie definiert. Nichtkardiale Todesfälle (n=6) wurden in den Überlebensberechnungen zensiert.

3.6 Statistische Auswertung

Die statistischen Analysen wurden mit dem Computerprogramm SAS Version 9.1 (Statistical Analysis Software Institute Inc., Cary, NC, USA) erstellt.

Kontinuierliche Variablen (z.B. Alter und Zeit) werden in dieser Arbeit als Mittelwerte \pm Standardabweichung (SD) angegeben, wohingegen kategoriale Variablen (z.B. das Auftreten von Risikofaktoren oder die Medikation in der Studienpopulation) als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt sind.

Für Vergleiche zwischen einzelnen Gruppen wurde bei parametrischen (normalverteilten) Daten der unverbundene t-Test verwendet.

Bei parameterfreien (verteilungsunabhängigen) Daten benutzen wir den Mann-Whitney-U-Test. Mit diesem Test kann die Übereinstimmung zweier Verteilungen, also ob zwei unabhängige Verteilungen A und B zu derselben Grundgesamtheit gehören, geprüft werden [72].

Um Aussagen über Unterschiede zweier Variablen treffen zu können, wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson angewandt. Er zeigt auf, ob zwischen den beobachteten Merkmalen (wahrscheinlich) ein Zusammenhang besteht oder nicht. Desweiteren wurde, wenn nötig, der exakte Test nach Fisher, ebenfalls ein Signifikanz-Test auf Unabhängigkeit, angewandt. Dieser kann auch bei einer geringen Anzahl von Beobachtungen zuverlässige Resultate liefern.

Für die univariate Analyse der Zeit bis zu einem Ereignis wurden Kaplan-Meier Überlebens-Kurven einschließlich Log-Rank-Tests erstellt. Der Log-Rank-Test gehört zu den parameterfreien Verfahren und ist die Standardmethode in der Überlebenszeitanalyse bei Gruppenvergleichen [72]. Wir wendeten ihn u.a. an, um Signifikanz-Aussagen über den Zusammenhang von einzelnen (MPS-/CAC-) Untergruppen und schweren Herzereignissen und Revaskularisationstherapien treffen zu können.

Das Regressionsmodell nach Cox wurde angewandt, um uni- und multivariate Einflussabschätzungen von Alter, Geschlecht, kardialen Risikofaktoren, quantitativen MPS-Werten und Kalkscore für das Auftreten eines schweren kardialen Ereignisses allein und in Kombination mit einer Revaskularisationstherapie zu erhalten. Die Ergebnisse wurden dabei als Hazardrate, welche die Neigung für das Auftreten eines Ereignisses beschreibt, und zusätzlich als 95%-Konfidenzintervall angegeben [72].

Generell wurden p-Werte $<0,05$ als signifikant erachtet.

Die Patienten wurden in die folgenden Untergruppen eingeteilt:

- CAC (≤ 400 , $>400-1000$, ≥ 1000)
- SDS (≤ 4 , >4)
- SRS (<2 , ≥ 2)
- SSS (≤ 4 , 4-8, 9-13, ≥ 13)

Desweiteren bildeten wir folgende Untergruppen mit Kombinationen von Risikofaktoren aus beiden Untersuchungsmodalitäten (MPS und CT):

- SRS <2 & CAC ≤ 400
- SRS <2 & CAC >400
- SRS ≥ 2 & CAC ≤ 400
- SRS ≥ 2 & CAC >400
- SSS ≤ 8 & CAC ≤ 400
- SSS ≤ 8 & CAC >400
- SSS >8 & CAC ≤ 400
- SSS >8 & CAC >400

Das Auftreten von schweren Herzereignissen und Revaskularisationstherapien wurde sowohl im Langzeit-Follow-Up als auch begrenzt auf 24 Monate betrachtet.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv und Untersuchungsergebnisse

Von insgesamt 260 der 261 Patienten konnten die Follow-Up-Daten vollständig erhoben werden. Einer der Patienten (0,3%) nahm nicht an der Verlaufskontrolle teil und musste daraufhin aus der Studie ausgeschlossen werden. Sowohl die Kalkscoremessung als auch die Myokardperfusions-Szintigraphie (MPS) konnten ohne Komplikationen bei allen Studienteilnehmern durchgeführt werden.

Die endgültige Studienpopulation belief sich somit auf 260 Patienten. 86 (=33,1 %) davon waren weiblich mit einem mittleren Alter von $61,9 \pm 10,4$ Jahren und 174 (=66,9 %) waren männlich mit einem mittleren Alter von $59,3 \pm 10,3$ Jahren. Gemäß dem t-Test zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des durchschnittlichen Alters der Geschlechter. So ergab sich für das gesamte Patientenkollektiv zu Beginn der Verlaufskontrolle ein mittleres Alter von $60,3 \pm 10,4$ [49,9; 70,7] Jahren.

Bei insgesamt 57 (22%) der 260 Patienten konnten vor Beginn der Studie Myokardinfarkte verzeichnet werden und 89 (34%) Patienten erhielten im Vorfeld eine Stent-Implantation. Zum Studienbeginn waren 178 (68%) Patienten symptomatisch, wohingegen 82 (32%) asymptomatisch waren.

Nachfolgende Tabelle 1 gibt einen Überblick über Patientenkollektiv, das Ausmaß der KHE, die kardialen Risikofaktoren (CVRF) und die relevante Medikation der Studienpopulation.

Patienten n = 260	
Männer	174 (66,9)
Mittleres Alter (in Jahren)	60,3 ± 10,4
Symptomatisch	178 (68)
Z. n. Myokardinfarkt	57 (22)
Z. n. Stent-Einlage	89 (34)
Stadien der KHE	
Ein-Gefäß-Erkrankung	79 (30,4)
Zwei-Gefäß-Erkrankung	114 (43,8)
Drei-Gefäß-Erkrankung	67 (25,8)
Kardiale Risikofaktoren	
Hypercholesterinämie	169 (65,0)
Arterieller Hypertonus	198 (76,2)
Nikotinabusus	111 (42,7)
Diabetes mellitus	54 (20,8)
Positive Familienanamnese	84 (32,3)
Durchschnittliche Zahl an RF	2,4 ± 1,2
Relevante Medikation	
ASS	241 (92,7)
Clopidogrel	98 (37,7)
Statin	217 (83,5)
ACE-Hemmer	231 (88,8)
Angiotensin-1-Inhibitor	42 (16,2)
β-Blocker	210 (80,8)

Tabelle 1: *Patientenkollektiv; die Werte sind dargestellt als n (%) oder Mittelwert ± SD*

In der Studienpopulation ergab sich als mittlerer Kalkscore ein Wert von 688 ± 1259 . Insgesamt 154 Patienten (59,2%) hatten einen CAC ≤ 400 , bei 53 Patienten (20,4%) lag der CAC zwischen 400 bis 1000 und bei 53 Patienten (20,4%) war der CAC >1000 .

Die mittleren Werte der Myokardperfusions-Szintigraphie-(MPS-)Untersuchung beliefen sich auf $3,9 \pm 3,9$ für den SDS, $4,1 \pm 6,5$ für den SRS und $8,3 \pm 8,2$ für den SSS (siehe Tabelle 2).

Ergebnisse der Bildgebung	
SSS	$8,3 \pm 8,2$
SRS	$4,1 \pm 6,5$
SDS	$3,9 \pm 3,9$
Kalkscore	688 ± 1259

Tabelle 2: Ergebnisse der bildgebenden Verfahren in Mittelwerten \pm SD; SSS= Summed Stress Score; SRS= Summed Rest Score; SDS= Summed Difference Score

Im Rahmen der Verlaufskontrollen wurden innerhalb der Studienpopulation 23 (8,8%) schwere kardiale Ereignisse (davon in 12 Fällen als Tod kardialer Ursache und in 11 Fällen als Myokardinfarkt) registriert. Desweiteren wurden 40 (15,4%) Revaskularisationstherapien durchgeführt. Demnach haben 63 (24,2%) der 260 Patienten während der Beobachtungszeit entweder ein schweres Herzereignis erlitten oder eine Revaskularisationstherapie erhalten. 6 (0,2%) Patienten verstarben während des Follow-Up-Zeitraums an einer nicht-kardialen Ursache.

Die Ereignisse verteilt auf die einzelnen Untergruppen der MPS - und CAC-Untersuchungen und deren Kombinationen sind in Tabelle 3 dargestellt:

	n (%)	Schwere kardiale Ereignisse		Revaskularisationen	
		≤ 24 Mon.	Langzeit	≤ 24 Mon.	Langzeit
Alle Patienten	260 (100)	5 (1,9)	23 (8,8)	27 (10,4)	40 (15,4)
SSS <4	87 (33,5)	2 (2,3)	6 (6,9)	6 (6,9)	8 (9,2)
SSS 4 – 8	78 (30,0)	1 (1,3)	5 (6,4)	7 (9,0)	10 (12,8)
SSS 9 – 13	34 (13)	0	0	5 (14,7)	8 (23,6)
SSS >13	61 (23,5)	2 (3,3)	12 (19,7)	9 (14,8)	14 (22,9)
SRS ≤2	149 (57)	2 (1,3)	7 (4,7)	13 (8,7)	16 (10,7)
SRS >2	111 (43)	3 (2,7)	16 (14,4)	14 (12,6)	24 (21,6)
SDS ≤4	174 (67)	4 (2,3)	18 (10,3)	11 (6,3)	20 (11,5)
SDS >4	86 (33)	1 (1,2)	5 (5,8)	16 (18,6)	20 (23,3)
CAC ≤400	154 (59)	2 (1,3)	9 (5,8)	5 (3,2)	8 (5,2)
CAC >400	106 (41)	3 (2,8)	14 (13,2)	22 (20,7)	32 (30,2)
SSS ≤8 & CAC ≤400	103 (40)	1 (1,0)	5 (4,9)	3 (2,9)	5 (4,9)
SSS ≤8 & CAC >400	62 (24)	2 (3,2)	6 (9,7)	10 (16,1)	13 (21,0)
SSS >8 & CAC ≤400	51 (20)	1 (2,0)	4 (8,0)	2 (3,9)	3 (5,9)
SSS >8 & CAC >400	44 (17)	1 (2,3)	8 (18,2)	12 (27,3)	19 (43,2)
SRS <2 & CAC ≤400	94 (36)	1 (1,1)	4 (4,3)	4 (4,3)	5 (5,3)
SRS <2 & CAC >400	55 (21)	1 (1,8)	3 (5,5)	9 (16,4)	11 (20,0)
SRS ≥2 & CAC ≤400	60 (23)	1 (1,7)	5 (8,3)	1 (1,7)	3 (5,0)
SRS ≥2 & CAC >400	51 (20)	2 (3,9)	11 (21,6)	13 (25,5)	21 (41,2)

Tabelle 3: Häufigkeiten von schweren kardialen Ereignissen und Revaskularisationstherapien während einer Follow-up-Zeit von ≤ 24 Monaten und in der Langzeit-

Verlaufskontrolle; Werte angegeben in n (%); SSS= Summed Stress Score; SRS= Summed Rest Score; CAC= Kalkscore

4.2 Korrelation von szintigraphischen Scores und der Kalklast

Bei der Myokardperfusionsszintigraphie (MPS) zeigten insgesamt 165 (63,5%) der 260 Patienten eine normale Perfusion oder einen geringgradigen Perfusionsdefekt bei Belastung (n=87; 33,5% mit SSS <4 und n= 78; 30,0% mit SSS 4–8). Die restlichen 95 (36,5%) Patienten hatten moderate oder schwere Perfusionsanomalien unter Stress (n= 34; 13,0% mit SSS 9–13 und n=61; 23,5% mit SSS >13). Perfusionsdefekte in Ruhe (SRS>2) wurden bei 111 (43%) Patienten gefunden, wohingegen eine belastungsinduzierte Ischämie (SDS>4) bei 86 der Patienten (33,1%) entdeckt wurde (siehe hierzu auch Tabelle 3).

In der CT wurde bei 154 (59,2%) Patienten ein Kalkwert ≤ 400 , bei 53 (20,4%) Patienten zwischen 400 bis 1000 und bei 53 (20,4%) Patienten >1000 gemessen (siehe auch Tabelle 3).

Wie in Abbildung 5 angedeutet, hatten 34% der Patienten mit SSS <4 einen Kalkwert >400 und davon wiederum 18% einen CAC >1000. Bei 46% der Patienten mit SSS >13 fand sich ein CAC >400 und davon wiederum bei 13% ein CAC >1000. Man kann somit eine leichte Tendenz von steigenden CAC-Werten bei steigenden SSS-Werten feststellen.

66% der Patienten mit einem CAC ≤ 400 zeigen zusätzlich einen SSS <4, 54% einen SSS >13. Eine signifikante Korrelation zwischen den einzelnen SSS- und CAC-Untergruppen konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Ein belastungsinduzierter Perfusionsdefekt war also nicht mit einer hohen Kalklast korreliert und umgekehrt.

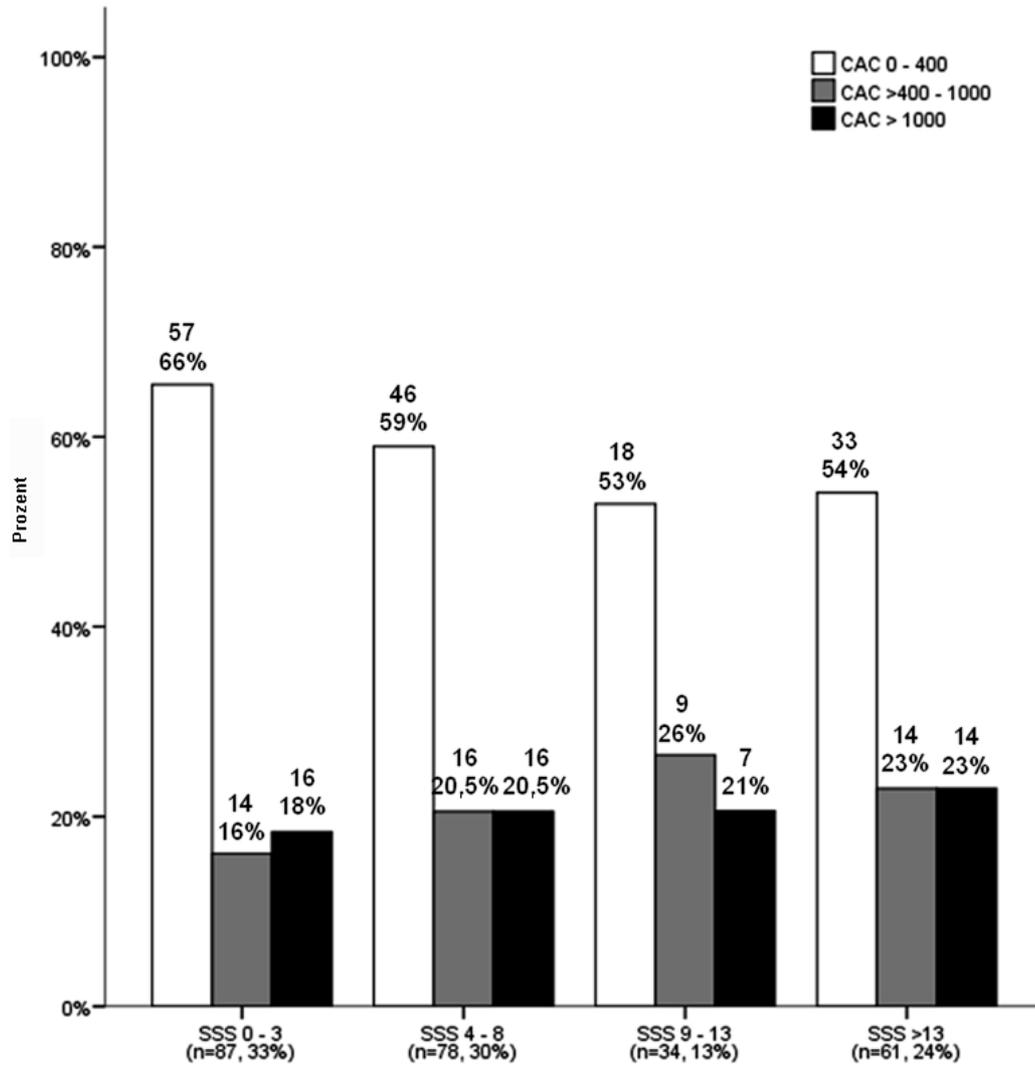


Abbildung 5: Aufteilung der einzelnen CAC-Gruppen auf die unterschiedlichen Perfusionsdefizit-Schweregrade bei Belastung; n=Anzahl Patienten; CAC=Kalkscore; SSS=Summed Stress Score

4.3 Langzeit-Follow-up

4.3.1 Kaplan-Meier-Kurven und Log-Rank-Tests

Die Patienten wurden in Untergruppen mit normaler und abnormer Perfusion in Ruhe (SRS $<2/\geq 2$) und bei Belastung (SSS $\leq 8/>8$) sowie mit Kalkscores $\leq 400/>400$ unterteilt. Aus den ereignisfreien Überlebenszeiten der Patienten wurden die Kaplan-Meier-Überlebenskurven (Abbildungen 6-8) berechnet.

Die Untergruppe der Patienten mit SRS ≥ 2 (n=111; 42,7%) zeigten dabei im Gegensatz zur Untergruppe SRS <2 signifikant mehr schwere kardiale Ereignisse (SRS <2 ; 57% vs. SRS ≥ 2 ; 22,9%; p=0,001).

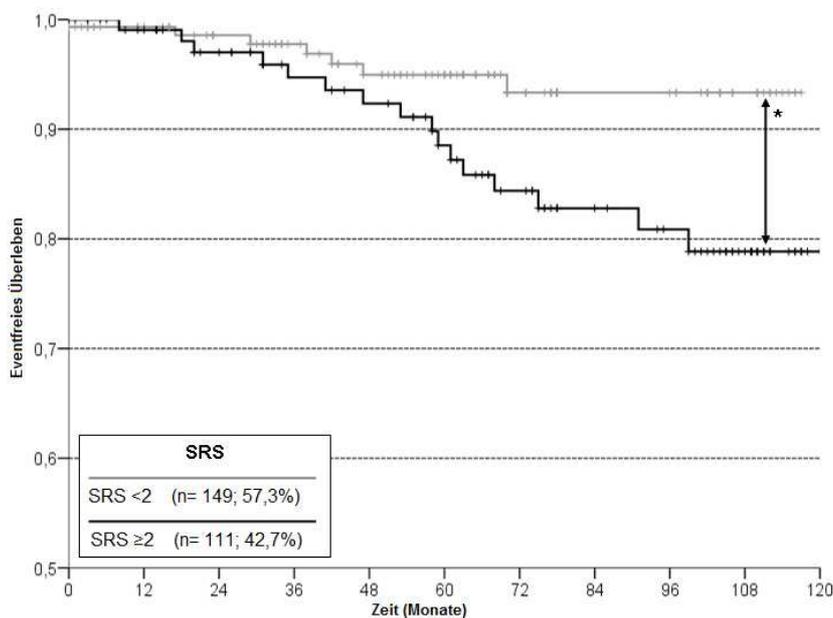


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für eventfreies Überleben der SRS-Untergruppen;
* $p < 0,05$; n=Anzahl Patienten; SRS=Summed Stress Score, SRS= Summed Rest Score

Auch die Untergruppe der Patienten mit $CAC >400$ ($n=106$; 40,8%) zeigte ein signifikant höheres Risiko für nachfolgende kardiale Ereignisse ($CAC \leq 400$; 5,8% vs. $CAC >400$; 13,2%; $p=0,0095$).

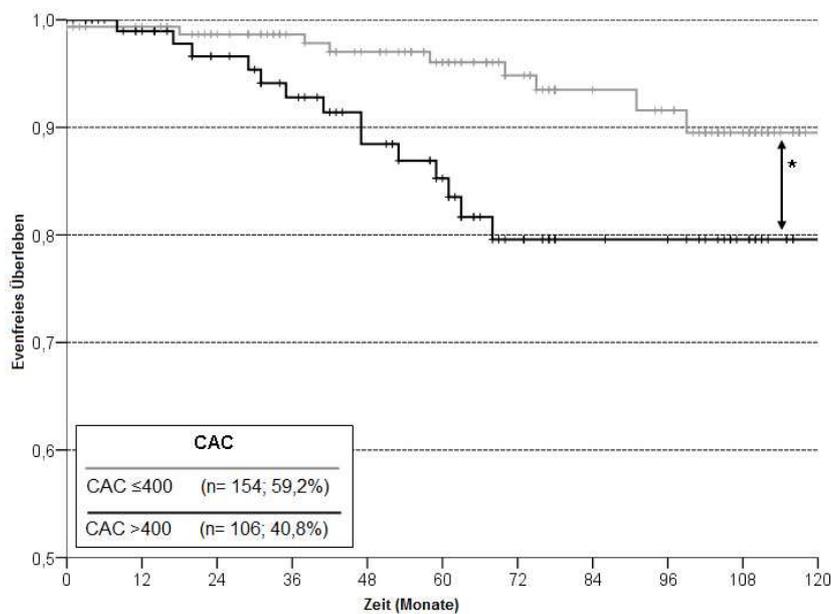


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für eventfreies Überleben der CAC-Untergruppen;
* $p < 0,05$; n = Anzahl Patienten; CAC = Kalkscore

Patienten mit $SSS >8$ ($n= 95$; 36,5%) hatten ebenfalls ein erhöhtes kardiales Event-Risiko. Dieses zeichnete sich allerdings im Vergleich zur Untergruppe $SSS \leq 8$ ($n= 165$; 63,5%) nicht als signifikant aus ($SSS \leq 8$; 6,7% vs. $SSS >8$; 12,6%; $p=0,19$).

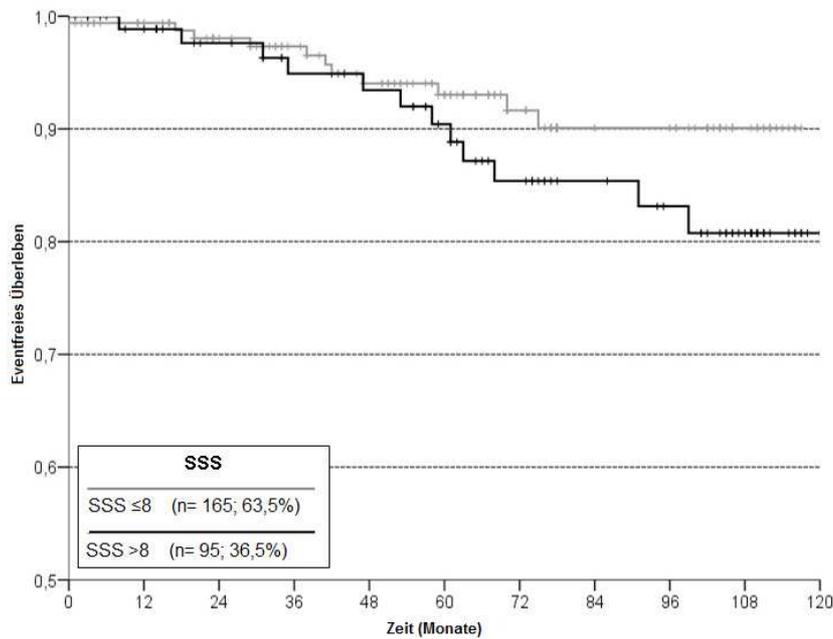


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für eventfreies Überleben der SSS-Untergruppen; n= Anzahl Patienten; SSS= Summed Stress Score

Lediglich beim Vergleich der Untergruppen SSS <4 (n= 87; 33,5%) und SSS >13 (n= 61; 23,5%) zeigte sich im Log-Rank-Test (siehe Tabelle 4) eine signifikante Differenz (SSS<4; 6,9% vs. SSS>13, 19,7%; p=0,007).

Betrachtet man das Auftreten von Revaskularisationstherapien in verschiedenen Untergruppen im Langzeit-Verlauf, zeichnen sich im Log-Rank-Test nur SRS (SRS ≤2; 10,7% vs. SRS >2; 21,6%; p=0,044), SDS (SDS ≤4; 11,5% vs. SDS>4; 23,3%; p= 0,013) und CAC (CAC ≤400; 5,2% vs. CAC>400; 30,2%; p=<0,001) als signifikante Prädiktoren aus. Der SSS (SSS≤8; 10,9% vs. SSS>8; 23,2%; p >0,05) stellt in der Langzeitbeobachtung jedoch keinen signifikanten Prädiktor für Revaskularisationen dar. In nachfolgender Tabelle 4 sind p-Werte verschiedener MPS-

und CAC-Untergruppen in Assoziation mit schweren kardialen Ereignissen und Revaskularisationstherapien im Langzeitverlauf zusammengefasst.

	Schwere kardiale Ereignisse	Revaskularisationen
SSS (≤ 4 , ≥ 13)	0,007	n. s.
SRS (≤ 2 , > 2)	0,023	0,044
SDS (≤ 4 , > 4)	n. s.	0,013
CAC (≤ 400 , > 400)	0,0095	$< 0,001$

Tabelle 4: *p*-Werte verschiedener MPS- und CAC-Untergruppen im Vergleich bezüglich dem Auftreten schwerer kardialer Ereignisse und Revaskularisationen im Log-Rank-Test; n. s. = nicht signifikant; SSS= Summed Stress Score; SRS= Summed Rest Score; SDS= Summed Difference Score; CAC= Kalkscore

4.3.2 Regressionsmodell nach Cox

Ein vergleichbares Ergebnis zeigte sich in den uni- und multivariaten Analysen nach Cox. Auch hier wurden SRS (≥ 2) und CAC (> 400) in allen Analysen (also univariate/multivariate Analysen und schwere Ereignisse allein und in Kombination mit einer Revaskularisationstherapie betrachtet) als die einzigen unabhängigen Prädiktoren für ein verkürztes eventfreies Überleben identifiziert. SSS (> 8) zeigte sich lediglich in der univariaten Analyse, bei der wir das Auftreten eines schweren Herzereignisses plus Revaskularisation betrachteten, als signifikanter Prädiktor.

Die Rate an schweren kardialen Ereignissen und auch die Rate derselben in Kombination mit Revaskularisationsmaßnahmen waren unabhängig von Patientenalter, Geschlecht oder kardiovaskulären Risikofaktoren (siehe nachfolgende Tabelle 5).

	Schwere kardiale Ereignisse (Kardialer Tod / Myokardinfarkt)			
	Univariate		Multivariate	
	HR (95%-CI)	p-Wert	HR (95%-CI)	p-Wert
Geschlecht (w)	1,1 (0,5 – 2,6)	n. s.		
Alter (≥ 60 Jahre)	1,2 (0,5 – 2,7)	n. s.		
CVRF (ja)	1,6 (0,7 – 3,8)	n. s.		
SSS (>8)	1,7 (0,8 – 3,9)	n. s.		
SDS (>4)	0,6 (0,2 – 1,6)	n. s.		
SRS (≥ 2)	2,7 (1,1 – 6,6)	0,0292	2,6 (1,1 – 6,3)	0,0378
CAC (>400)	2,9 (1,2 – 6,7)	0,0133	2,8 (1,2 – 6,4)	0,0175
	Schwere kardiale Ereignisse plus Revaskularisationstherapien			
	Univariate		Multivariate	
	HR (95%-CI)	p-Wert	HR (95%-CI)	p-Wert
Geschlecht (w)	0,6 (0,3 – 1,0)	n. s.		
Alter (≥ 60 Jahre)	1,3 (0,8 – 2,2)	n. s.		
CVRF (ja)	1,1 (0,7 – 2,0)	n. s.		
SSS (>8)	1,9 (1,2 – 3,2)	0,0093		
SDS (>4)	1,4 (0,9 – 2,4)	n. s.		
SRS (≥ 2)	2,1 (1,3 – 3,6)	0,0037	2,0 (1,2 – 3,3)	0,0093
CAC (>400)	4,7 (2,7 – 8,2)	<0,0001	4,5 (2,6 – 7,9)	<0,0001

Tabelle 5: Univariate und multivariate Analyse von klinischen Variablen, kardiovaskulären Risikofaktoren, quantitativen MPS-Werten und CAC in Assoziation mit dem klinischen Outcome der Patienten;
 CI= Konfidenzintervall; CVRF= kardiovaskuläre Risikofaktoren; HR= Hazard-Rate; MI= Myokardinfarkt; n. s.= nicht signifikant; SSS= Summed Stress Score; SRS= Summed Rest Score; SDS= Summed Difference Score; CAC= Kalkscore

4.4 Kurzzeit-Follow-up über 24 Monate

In der Kurzzeit-Verlaufskontrolle ließen sich fünf (= 1,9%) der 23 schweren kardialen Ereignisse verzeichnen und 27 (= 10,4%) von den 40 Revaskularisationen wurden in den ersten 24 Monaten der Beobachtungszeit durchgeführt. Signifikante Unterschiede im Auftreten schwerer kardialer Ereignisse bzw. von Revaskularisationsmaßnahmen sind für diverse Untergruppen der MPS und CAC Werte in Tabelle 3 dargestellt.

Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen MPS- und CAC-Untergruppen bezüglich der Vorhersagekraft von schweren kardialen Ereignissen in der Kurzeitanalyse von 24 Monaten gefunden (SSS, $p=0,69$; SRS, $p=0,96$; SDS, $p=0,60$; CAC, $p=0,32$).

Jedoch wurde bei Patienten mit induzierbarer Ischämie (SDS ≤ 4 , 6,3% vs. SDS > 4 , 18,8%; $p=0,02$) eine signifikant höhere Revaskularisationsrate in der Kurzeitanalyse gefunden. Auch ein erhöhter Kalkscore (CAC ≤ 400 , 3,2% vs. CAC > 400 , 20,7%; $p<0,001$) zeichnete sich im Log-Rank-Test als signifikanter Prädiktor für Revaskularisationen aus.

In der nachfolgenden Tabelle 6 sind p-Werte für die verschiedenen MPS- und CAC-Untergruppen in Assoziation mit schweren kardialen Ereignissen und Revaskularisationen im Kurzzeit-Follow-up dargestellt.

	Schwere kardiale Ereignisse	Revaskularisationen
SSS (≤ 4 , ≥ 13)	n. s.	n. s.
SRS (≤ 2 , > 2)	n. s.	n. s.
SDS (≤ 4 , > 4)	n. s.	0,02
CAC (≤ 400 , > 400)	n. s.	$< 0,001$

Tabelle 6: *Unterschiede verschiedener MPS- und CAC-Untergruppen in Bezug auf die Anzahl schwerer kardialer Ereignisse und Revaskularisationen im Log-Rank-Test im Kurzzeit-Follow-Up von ≤ 24 Monaten; n. s. = nicht signifikant; SSS=Summed Stress Score; SRS= Summed Rest Score, SDS= Summed Difference Score; CAC= Kalkscore*

4.5 MPS- und CAC-Untergruppen in Kombination

Das gleichzeitige Vorliegen von bestimmten Parametern in beiden bildgebenden Verfahren in einem Patienten (z.B. eine hoher Kalziumwert gepaart mit einem ausgeprägten Ruheperfusiondefekt in der Szintigraphie) wurde ebenfalls hinsichtlich der Prädiktionskraft schwerer kardialer Ereignisse ausgewertet. Dies erfolgte, um einerseits diejenigen Patienten identifizieren zu können, welche das höchste Risiko für das Auftreten schwerer kardialer Ereignisse hatten und andererseits um einen eventuellen additiven Wert des Kalkscores versus der alleinigen Myokardszintigraphie feststellen zu können.

Im Vergleich einzelner Merkmalskombinationen stellte das Zusammentreffen eines CAC >400 sowohl mit SRS ≥ 2 als auch mit SSS >8 in signifikanter Weise die Gruppen mit dem höchsten Risiko für schwere kardiale Ereignisse dar. Aus Tabelle 3 ergeben sich folgende Häufigkeiten: SRS ≥ 2 & CAC ≤ 400 , 8,3% vs. SRS ≥ 2 & CAC >400 , 21,6%; $p=0,008$ und SSS >8 & CAC ≤ 400 , 8,0% vs. SSS >8 & CAC >400 , 18,2%; $p=0,028$. In den Abbildungen 8 und 9 ist dieser Sachverhalt graphisch in den Kaplan-Meier-Überlebenskurven dargestellt.

Man erkennt, dass bei den Patienten der Gruppe SRS ≥ 2 & CAC >400 ($n=51$; 19,6%) die meisten schweren kardialen Ereignisse eintraten (schwarze durchgezogene Linie), wohingegen die Patienten der Gruppe SRS <2 & CAC ≤ 400 ($n=94$; 36,2%) am wenigsten Ereignisse erlitten (graue gepunktete Linie). Es besteht sowohl ein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen ($p < 0,01$) als auch zwischen der Gruppe SRS ≥ 2 & CAC >400 (schwarze gepunktete Linie) und der Gruppe SRS ≥ 2 & CAC ≤ 400 (graue durchgezogene Linie; $p=0,008$). Ebenfalls

signifikant unterscheiden sich die Gruppen $SRS < 2$ & $CAC > 400$ und $SRS \geq 2$ & $CAC > 400$ hinsichtlich des eventfreien Überlebens ($p < 0,05$). Allerdings lässt sich beim Vergleich der Gruppe $SRS < 2$ & $CAC \leq 400$ mit der Gruppe $SRS < 2$ & $CAC > 400$ kein signifikanter Unterschied ermitteln ($p > 0,05$).

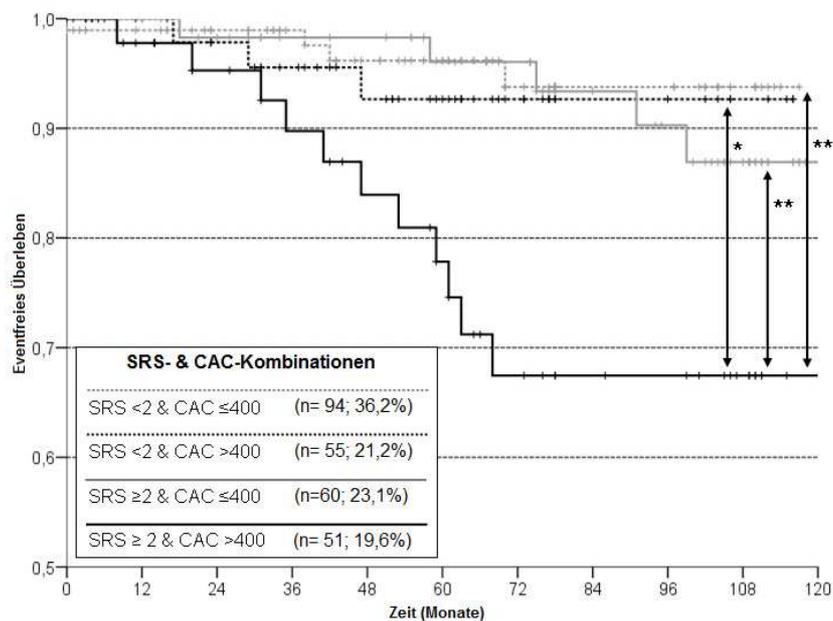


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für eventfreies Überleben der kombinierten Untergruppe aus SRS & CAC; p -Werte im Log-Rank-Test ermittelt; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; n = Anzahl Patienten; SRS = Summed Rest Score; CAC = Kalkscore

Auch bei den Kombinationen einzelner SRS- und CAC-Parameter zeigte sich die Gruppe mit den höchsten Werten in beiden Untersuchungen, nämlich $SSS > 8$ & $CAC > 400$ ($n=44$; 16,9%) als ereignisstärkste Gruppe (schwarze durchgezogene Linie) und die Kombination aus $SSS \leq 8$ & $CAC \leq 400$ ($n=103$; 39,6%) als ereignisärmste Gruppe (graue gepunktete Linie). Sowohl zwischen diesen Gruppen ($p < 0,01$), als auch

zwischen der Kombination $SSS >8$ & $CAC \leq 400$ ($n=51$; 19,6%) und $SSS >8$ & $CAC >400$ ($p=0,028$) zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich des eventfreien Überlebens. Beim Vergleich der Gruppen $SSS \leq 8$ & $CAC \leq 400$ mit der Gruppe $SSS \leq 8$ & $CAC >400$ konnte jedoch kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p > 0,05$).

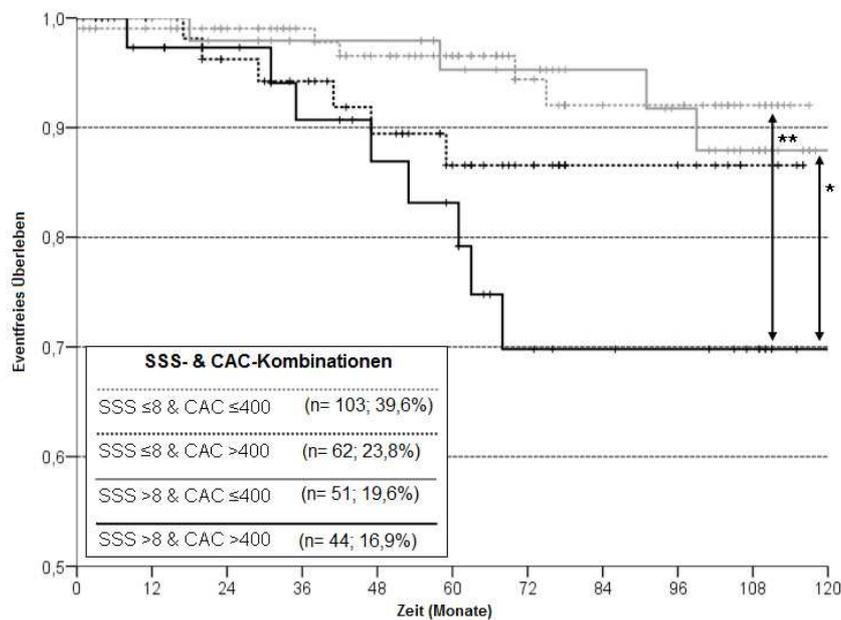


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für eventfreies Überleben der kombinierten Untergruppe aus SSS & CAC; p-Werte im Log-Rank-Test ermittelt; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; n=Anzahl Patienten; SSS=Summed Stress Score; CAC=Kalkscore

Ein $CAC >400$ zeigt gemäß den Kaplan-Meier-Kurven demnach bei Patienten mit moderater bis schwerer belastungsinduzierter Ischämie oder schweren Ruheperfusionstörungen eine zusätzliche Aussagekraft im Vergleich zur alleinigen Myokardperfusionsszintigraphie-(MPS-)Untersuchung.

Die Patienten in den Gruppenkombinationen $SSS >8$ & $CAC >400$ ($n=44$; 16,9%) und $SRS \geq 2$ & $CAC >400$ ($n=51$; 19,6%) hatten darüberhinaus innerhalb von ≤ 24 Monaten die höchsten Revaskularisationsraten (27,3% und 25,5%; vgl. Tabelle 3). Die Rate der schweren Herzereignisse war im Kurzzeit-Follow-Up nicht auffallend erhöht.

4.6 Jährliche Eventraten und Einfluss von CAC auf SSS

Zur Verdeutlichung der Ergebnisse wurden für die gebildeten Subgruppen die jährliche Rate an schweren kardialen Ereignissen berechnet; also dasjenige Risiko jedes Patienten einer bestimmten Subgruppe für das Eintreten eines schweren kardialen Ereignisses innerhalb des nächsten Jahres. Es zeigte sich, dass prozentual gesehen die höchste jährliche Eventrate ($n=11$; 4,8%) in der Gruppe $SRS \geq 2$ & $CAC >400$ vorlag, wohingegen in der Gruppe $SRS < 2$ & $CAC \leq 400$ die wenigsten schweren Herzereignisse pro Jahr ($n=4$; 0,8%) stattfanden. Zwischen den hier genannten Gruppen konnte damit ein signifikanter Unterschied ($p < 0,01$) in der jährlichen Eventrate nachgewiesen werden. Ebenfalls zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Gruppen $SSS \leq 8$ & $CAC \leq 400$ und $SSS > 8$ & $CAC > 400$. In Erstgenannter war eine jährliche Eventrate von 0,9% ($n=5$), in Zweitgenannter jedoch eine Rate von 4,0% ($n=8$) zu verzeichnen ($p < 0,05$). Der Summed Stress Score, welcher bei alleiniger Betrachtung nur im Vergleich der Untergruppen $SSS < 4$ und $SSS > 13$ als signifikanter Prädiktor für den Langzeitverlauf anzusehen war, gewann in Kombination mit dem Kalkscore an Aussagekraft (vgl. Abbildungen 10 und 11).

Desweiteren lassen sich sowohl signifikante Unterschiede zwischen den Eventraten von $SRS < 2$ (0,9%) und $SRS \geq 2$ (2,5%) ($p < 0,05$) als auch zwischen $CAC \leq 400$

(1,0%) und CAC >400 (2,8%) ($p < 0,05$) aufzeigen. Dieser Sachverhalt ist in nachfolgendem Diagramm (Abbildung 11) dargestellt:

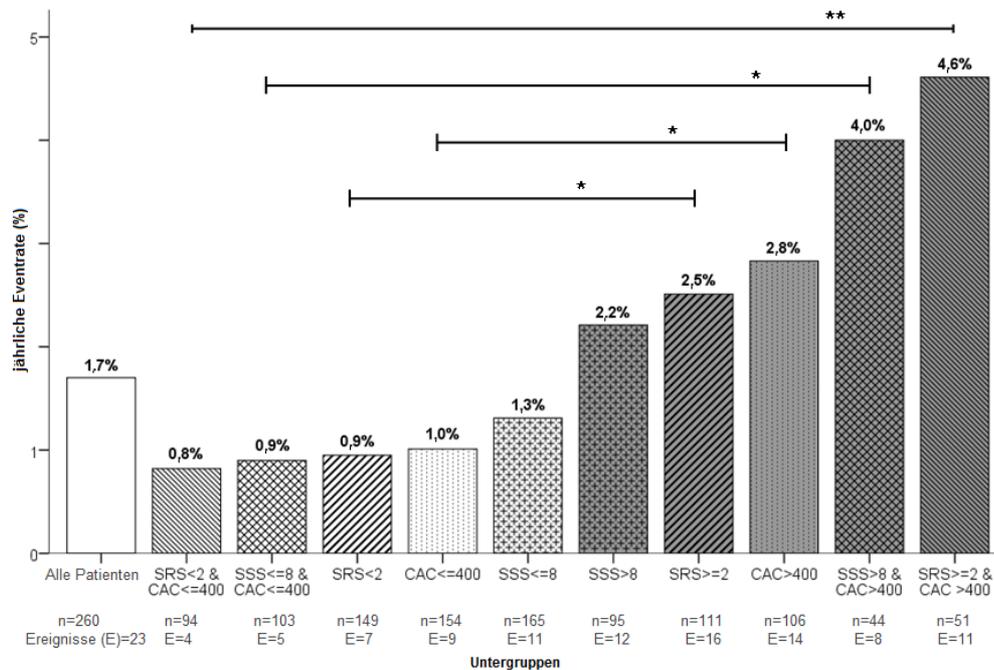


Abbildung 11: Auf ein Jahr umgerechnete schwere kardiale Ereignis-Raten für verschiedene SRS-, CAC- und SSS-Untergruppen; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; n = Anzahl Patienten; E = Ereignisse; SRS = Summed Rest Score; SSS = Summed Stress Score; CAC = Kalkscore

4.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zusammenfassend lässt sich berichten, dass bei 260 Patienten mit bereits bekannter KHE sowohl hohe Kalkwerte als auch hohe SRS-Werte im Langzeitverlauf unabhängig voneinander und unabhängig von anderen Parametern mit dem Auftreten von schweren kardialen Ereignissen und Revaskularisationstherapien assoziiert

waren. Dieser Sachverhalt konnte in Kaplan-Meier-Kurven einschließlich Log-Rank-Tests (siehe 4.3.1) sowie in uni- und multivariaten Analysen im Cox-Model (siehe 4.3.2) belegt werden.

Bei Begutachtung des Zusammenhanges zwischen CAC und SSS (vgl. 4.2) zeigte sich, dass je stärker die Perfusionsdefizite waren, desto höher war die Kalklast und desto weniger Patienten waren in der niedrigen Kalklast-Gruppe ($CAC \leq 400$) aufzufinden. Eine signifikante Korrelation zwischen den einzelnen SSS- und CAC-Untergruppen konnte dabei jedoch nicht nachgewiesen werden.

Der Summed Stress Score zeigte sich lediglich als signifikanter Prädiktor in der univariaten Analyse nach Cox (vgl. Tabelle 5), wenn man schwere kardiale Ereignisse und Revaskularisationstherapien zusammen betrachtete. Im eventfreien Langzeitüberleben konnte der SSS nur im Vergleich der Untergruppen $SSS < 4$ und $SSS \geq 13$ (nicht aber im Vergleich $SSS \leq 8 / > 8$; siehe Abbildung 8) Signifikanz bieten (vgl. Tabelle 4). Allerdings zeigte sich eine erhöhte Aussagekraft, wenn man ihn mit dem Kalkscore kombinierte (vgl. Abbildung 10 und Abbildung 11).

Im Kurzzeit-Follow-Up von ≤ 24 Monaten wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen MPS- und CAC-Untergruppen bezüglich der Vorhersage schwerer kardialer Ereignisse entdeckt. Jedoch wurden bei Patienten mit belastungsinduzierter Ischämie ($SDS > 4$) und bei Patienten mit hohen Kalkwerten ($CAC > 400$) signifikant höhere Revaskularisationsraten gefunden (siehe dazu 4.4).

CAC und SRS gelten somit als Langzeitprädiktoren für schwere kardiale Ereignisse und waren im Rahmen dieser Studie nicht für die Kurzzeitprognose geeignet.

	Schwere kardiale Ereignisse		Revaskularisationen	
	≤ 24 Monate	Langzeit	≤ 24 Monate	Langzeit
SSS (≤4, >13)	n. s.	0,007	n. s.	n. s.
SRS (≤2, >2)	n. s.	0,023	n. s.	0,044
SDS (≤4, >4)	n. s.	n. s.	0,02	0,013
CAC (≤400, >400)	n. s.	0,0095	< 0,001	< 0,001

Tabelle 7: Signifikanzunterschiede verschiedener MPS- und CAC-Untergruppen bezüglich dem Auftreten schwerer kardialer Ereignisse und Revaskularisationen im Log-Rank-Test im Kurzzeit-Follow-up von ≤24 Monaten; n. s. = nicht signifikant; SSS= Summed Stress Score; SRS= Summed Rest Score; SDS= Summed Difference Score; CAC= Kalkscore

Bei Betrachtung der Kombination einzelner MPS- und CAC-Untergruppen stellte sich heraus, dass der Kalkscore im Gegensatz zu alleiniger MPS eine zusätzliche Aussagekraft bezüglich des Langzeitüberlebens besitzt. Dies gilt allerdings nur für moderate bis schwere belastungsinduzierte Ischämien (SSS >8) oder Ruheperfusionstörungen (SRS ≥2) (siehe dazu 4.5).

Errechnet man für die Subgruppen das jeweilige Risiko, im nächsten Jahr ein schweres kardiales Ereignis zu erleiden (siehe 4.6), illustriert dies, dass die Kombinationen von SRS ≥2 & CAC >400 und SSS >8 & CAC >400 die höchsten Eventraten besitzen und sich signifikant von den Gruppen SRS <2 & CAC ≤400 und SSS ≤8 & CAC ≤400 unterscheiden.

Insgesamt zeigte sich im vorliegenden Patientenkollektiv keine signifikante Korrelation zwischen den einzelnen SSS- und CAC-Untergruppen.

5 Diskussion

Zentrales Ziel dieser Studie war die Evaluation der prognostischen Wertigkeit von Myokardperfusions-Szintigraphie und Kalkscore-CT bei Patienten mit bekannter koronarer Herzerkrankung.

5.1 Prognostische Wertigkeit der Myokardperfusions-Szintigraphie (MPS) und des Kalkscore

5.1.1 Wertigkeit der MPS im Langzeitverlauf

Die prognostische Wertigkeit der Myokardperfusions-Szintigraphie (MPS) konnte sowohl bei Patienten mit mutmaßlicher als auch mit bekannter koronarer Herzerkrankung (KHE) in Studien nachgewiesen werden [38, 60] und stellt daher bei Patienten beider Gruppen eine etablierte Untersuchungsmethode dar (vgl. 2.2.1) [25]. Aus einem unauffälligen Szintigraphiebefund ergibt sich gemäß der Literatur ein geringes Risiko, im nächsten Jahr ein schweres kardiales Ereignis zu erleiden. Mit zunehmenden Perfusionsdefekten steigt das Risiko eines schweren kardialen Ereignisses drastisch an [12, 38].

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte die prognostische Wertigkeit der MPS bestätigt werden. Aus den Kaplan-Meier-Kurven geht hervor, dass ein SRS ≥ 2 mit einem signifikant höheren Risiko für schwere Herzereignisse im Langzeit-Verlauf korreliert. Dieses Ergebnis wird von den uni- und multivariaten Analysen im Cox-Modell bestätigt. Hier stellt sich der SRS ebenfalls als unabhängiger Prädiktor kardialer Ereignisse dar.

Piccini et al. [60] untersuchten in einer Studie 6383 Patienten mit bekannter KHE. Neben der Assoziation mit der Gesamtmortalität besaß die MPS auch hier eine zusätzliche prognostische Wertigkeit in der Prädiktion des plötzlichen kardialen Todes.

Auch bei Patienten ohne diagnostizierte KHE zeigte sich die MPS als aussagekräftiger Parameter. Eine Studie von Hachamovitch et al. [38] prüfte die prädiktive Wertigkeit des SSS in einer Untersuchung von 2113 Patienten mit V. a. KHE. Dabei zeigten Patienten mit normaler Stressperfusion ($SSS \leq 4$) nach einer mittleren Verlaufszeit von 1,6 Jahren eine kardiovaskuläre Eventrate (kardialer Tod, Myokardinfarkt) von 0,3%, wohingegen Patienten mit schweren Perfusionsstörungen eine signifikant höhere Eventrate von 10% aufwiesen.

In der vorliegenden Arbeit konnten die Daten der publizierten Literatur insofern bestätigt werden, dass Patienten mit schweren Perfusionsstörungen unter Belastung ($SSS > 13$) im Vergleich zu den Patienten mit SSS-Werten < 4 ein signifikant höheres Risiko für schwere kardiale Ereignisse im Langzeitverlauf hatten ($p=0,007$; vgl. Tabelle 4). Jedoch muss angemerkt werden, dass die übliche Unterscheidungsgrenze von 8 in diesem Kollektiv keine Signifikanz zeigte. Der SSS konnte interessanterweise nur als Prädiktor für schwere kardiale Ereignisse identifiziert werden, wenn kardiale Revaskularisationen als Ereignisse mit in die univariate Analyse einbezogen wurden.

Neben der Risikostratifizierung dienen die Ergebnisse der MPS maßgeblich zur Entscheidung für oder gegen eine Revaskularisationstherapie [12]. Zeigt die MPS kein belastungsinduziertes Perfusionsdefizit, kann dem Patienten oftmals eine invasive Koronarangiographie erspart bleiben, da eine hämodynamische Relevanz vermuteter oder bekannter Stenosen (noch) nicht gegeben ist. Desweiteren ist das Risiko für ein nachfolgendes schweres kardiales Ereignis gering und eine Katheteruntersuchung würde mit großer Wahrscheinlichkeit keine weiteren Erkenntnisse über die hämodynamische Situation der Koronarien liefern [12]. Auf der anderen Seite profitieren Patienten mit schweren stressinduzierten Perfusionsdefekten

in der MPS von einer Koronarangiographie, da hier die Durchblutungssituation in der gleichen Sitzung behandelt und damit das hohe Eventrisiko minimiert werden kann [12]. In einer Studie mit 5183 Patienten mit nicht diagnostizierter KHE von Hachamovitch et al. [39] zeigte sich, dass Patienten mit nicht signifikant eingeschränkter myokardialer Durchblutung ($SSS \leq 4$) ein niedriges Risiko ($<0,5\%$ pro Jahr) für schwere kardiale Ereignisse hatten. Patienten mit leichten Perfusionsanomalien bei Belastung ($SSS >4$ bis ≤ 8) zeigten hingegen ein niedriges jährliches Risiko für einen plötzlichen kardialen Tod ($0,8\%$), aber ein signifikant höheres Risiko für nachfolgende Myokardinfarkte ($2,7\%$ pro Jahr; $p < 0,05$). Diejenigen Patienten mit schweren Durchblutungsstörungen ($SSS > 13$) in der Belastungsaufnahme hatten im Rahmen der Studie ein signifikant erhöhtes Risiko für sowohl kardialen Tod ($4,2\%$ pro Jahr) als auch Myokardinfarkt ($2,9\%/Jahr$; $p < 0,05$). Es stellte sich des weiteren heraus, dass Patienten mit SSS-Werten >8 von einer frühen Revaskularisationstherapie profitieren würden, wohingegen bei Patienten mit SSS von >4 bis ≤ 8 eine medikamentöse Therapie effizienter wäre [39].

In Studien mit Patienten ohne bekannte KHE zeigt sich folglich, dass die Gruppe von Patienten mit SSS-Werten ≤ 8 eher von einer medikamentösen Therapie profitieren, wohingegen bei der Gruppe mit SSS >8 eher eine Revaskularisationstherapie von Nutzen ist [12, 39].

Bei Patienten mit bekannter KHE konnten bis dato keine vergleichbaren Grenzwerte festgelegt werden, um Entscheidungen über das Procedere treffen zu können. Es bleibt also weiter zu diskutieren, warum der SSS in der vorliegenden Studie im Vergleich zur veröffentlichten Literatur eine geringere prädiktive Wertigkeit besaß. Eine mögliche Begründung hierfür liegt in der Zusammensetzung des Patientengutes mit bereits bekannter KHE. Shaw et al. [78] beschrieben kürzlich, dass sich das Risiko von Patienten mit bekannter KHE für Tod und Myokardinfarkt verminderte, je geringer die Menge an persistierender Ischämie nach Therapie war. Dies traf ebenfalls für diejenigen Patienten zu, die vor Therapie moderate bis schwere Perfusionsanomalien gezeigt hatten. Man kann also daraus schließen, dass SSS und SDS in der Vorhersage von Langzeitprognosen limitiert sind, insbesondere wenn die

stressinduzierten Perfusionsanomalien und damit die kardiale Eventrate durch Therapie reduziert werden können. Weit gefasst könnte man bei Patienten mit diagnostizierter Herzerkrankung von einer „protektiven Wirkung“ einer auffälligen Belastungsszintigraphie mit anschließend erfolgreicher Revaskularisation sprechen. In der vorliegenden Studie war die induzierte Ischämie - definiert als SDS >4 - sowohl in den ersten 24 Monate der Verlaufszeit als auch im Langzeitverlauf signifikant mit der Revaskularisationsrate assoziiert (siehe Tabelle 7). Auch frühere Studien von Rozanski et al. [68] und Ramakrishna et al. [64] zeigten diesen Zusammenhang. Die Ergebnisse veranschaulichen den klinischen Sachverhalt, dass eine belastungsinduzierte Ischämie in der Myokardszintigraphie zumeist zu einer Revaskularisationstherapie führt. So wurde möglicherweise in dieser Arbeit aufgrund auffälliger SDS-Werte bei einigen Patienten - die ohne Therapie eventuell ein kardiales Ereignis erlitten hätten - eine erfolgreiche Revaskularisation durchgeführt und damit ihre Langzeitprognose verbessert. Da Revaskularisation als einer der Endpunkte dieser Studie definiert war, gingen mögliche kardiale Ereignisse dieser Patienten nach erfolgreicher Therapie nicht in die Betrachtungen mit ein. Dies könnte erklären, warum SDS ($\leq 4 / > 4$) und SSS ($\leq 8 / > 8$) nicht als unabhängige Prädiktoren für Überleben in der aktuellen Studie identifiziert wurden (vgl. Tabelle 5).

5.1.2 Kalkscore als unabhängiger Prädiktor im Langzeitverlauf

Bevor detailliert auf die publizierte Literatur eingegangen wird, ist ein prinzipielles Problem zu diskutieren, welches sich beim Vergleich älterer und neuerer Arbeiten zum Thema „Kalkscore“ ergibt; nämlich die Vergleichbarkeit der Kalkscorewerte trotz unterschiedlicher CT-Scanner-Generationen. Es ist festzuhalten, dass Elektronenstrahl-CT (EBCT) und Multislice-CT (MSCT) bereits in mehreren Studien als gleichwertige Verfahren in der Kalkscore-Ermittlung identifiziert wurden [21, 53].

Detrano et al. [21] wiesen 2005 in einer Studie mit 6741 Patienten (52,7% wurden mit der EBCT, 47,3% mit der MSCT untersucht) ein gleichwertiges und reproduzierbares Ergebnis der beiden Untersuchungsverfahren nach, solange Bewegungsartefakte, welche durch Atem- und Herzbewegung verursacht werden, minimiert sind und standardisierte Untersuchungsprotokolle verwendet werden.

In histopathologischen Studien wurde gezeigt, dass die Verkalkung der Herzkranzgefäße stark mit der Präsenz von Atherosklerose vergesellschaftet ist [12, 86]. Trotzdem besteht Uneinigkeit im Hinblick auf die prognostische Relevanz des Kalkscores. Kritiker behaupten, dass Verkalkung möglicherweise die koronaren Plaques stabilisieren und dadurch das Risiko für ein kardiales Ereignis vermindern könnten [85]. Huang et al. [49] haben 2001 gezeigt, dass koronare Kalzifikationen im Gegensatz zu lipidreichen Plaques weniger zu Rupturen neigten. Im Gegensatz dazu berichteten Mascola et al. [56], dass in ihrer Studie die rupturierten Arterien in den meisten Fällen Verkalkungen aufwiesen und demnach Verkalkungen häufiger zu schweren kardialen Ereignissen führten.

Unabhängig davon, ob verkalkte Plaques das Rupturrisiko erhöhen oder nicht [49, 56], konnte in den letzten Jahren in Studien die prognostische Wertigkeit des Kalkscores als globaler Risikoscore bei asymptomatischen Patienten verschiedenster Altersklassen bestätigt werden [5, 18, 61, 82, 85]. Die Ermittlung des Kalkscores mittels CT stellt demzufolge mittlerweile ein etabliertes Verfahren in der Risikostratifizierung von Patienten mit noch nicht bekannter koronarer Herzerkrankung (KHE) dar [62, 86].

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die Wertigkeit des Kalkscores dagegen bei Patienten mit bereits bekannter KHE untersucht. Sowohl der Kalkscore, welcher die atherosklerotische Kalklast repräsentiert, als auch der SRS, welcher die Defekte der Myokardperfusion in Ruhe widerspiegelt, waren unabhängig voneinander im Langzeitverlauf mit kardialen Tod und Myokardinfarkt assoziiert. Es konnte gezeigt werden, dass der Kalkscore in der Risikoabschätzung von schweren kardialen Ereignissen auch bei Patienten mit bekannter koronarer Herzkrankheit als eigenständiger Prädiktor anzusehen ist.

Dieses Ergebnis ist mit den Studien asymptomatischer Patienten ohne diagnostizierte KHE vergleichbar. Wayhs et al. [85] beurteilten die prognostische Aussagekraft des Kalkscores im Kurzzeit-Follow-up bei 98 asymptomatischen Patienten mit ausgeprägt hohen Kalkwerten ($CAC \geq 1000$). Dabei wurden die Patienten in einem mittleren Zeitraum von 17 ± 11 Monaten hinsichtlich schwerer kardialer Ereignisse (Myokardinfarkt, kardialer Tod) beobachtet und durchliefen neben der Kalkscore-CT keine weiteren bildgebenden Untersuchungen. Es stellte sich heraus, dass die hohen Kalkwerte mit einem sehr hohen Risiko für nachfolgende Herzereignisse vergesellschaftet waren. Die Patienten mit kardialen Events hatten signifikant höhere Kalkwerte als diejenigen Patienten ohne Ereignisse ($CAC 1.561 \pm 270$ vs. 1.199 ± 200 ; $p < 0,001$) [85]. Auch in einer Studie von Pohle et al. [61] aus dem Jahre 2003 wurde ein klarer Zusammenhang zwischen Myokardinfarkten und hohen Kalkwerten gefunden. Man ermittelte hierzu bei 102 zuvor asymptomatischen Patienten (19-59 Jahre; mittleres Alter: 41 Jahre) mit Z. n. akutem Myokardinfarkt den Kalkscore und fand bei 95% dieser Patienten koronare Verkalkungen (im Gegensatz zu 59% der Kontrollgruppe; $p=0,008$). Bei 87% der Infarktpatienten und bei nur 47% der Kontrollpatienten wurde dabei ein Agatstonscore oberhalb der altersentsprechenden 50. Perzentile gemessen ($p = 0,006$). Ein Score über der 90. Perzentile fand sich bei 61% der Infarktpatienten und nur bei 6% der Kontrollgruppe ($p = 0,001$) [61]. Obwohl diese Studien zeigen, dass asymptomatische Patienten mit höheren Kalkwerten häufiger zu schweren kardialen Ereignissen neigen, berücksichtigten diese Arbeiten nicht, ob die Verkalkungen an den Rupturstellen zu finden waren oder ob nicht-verkalkte Plaques rupturiert waren. Gleiches gilt für die vorliegende Arbeit.

5.1.3 Additive Wertigkeit des Kalkscores

5.1.3.1 Zusätzliche Wertigkeit zu konventionellen Risikofaktoren

In verschiedenen Publikationen wird postuliert, dass der Kalkscore über andere Verfahren (wie Framingham Risk Score [36], Myokard-Perfusions-Szintigraphie [68], Positronen-Emissions-Perfusions-Tomographie [73]) hinaus eine Wertigkeit in der Risikostratifizierung bei Patienten mit nicht diagnostizierter koronarer Herzerkrankung (KHE) besitzt [36, 68, 73]. Vor allem im Vergleich zu den konventionellen Risikoscores (Framingham Risk Score, United Kingdom Prospective Diabetes Study Risk Score [12, 18, 36]) scheint der Kalkscore von zusätzlichem prognostischen Nutzen zu sein. Greenland et al. [36] veröffentlichten 2004 eine Studie mit 1312 asymptomatischen Patienten, in der sie den Framingham Risk Score mit dem Kalkscore verglichen. Bei hohen CAC-Werten (>300) nahm das zuvor über die Risikofaktoren ermittelte Risiko für schwere kardiale Ereignisse (definiert als Myokardinfarkt und kardialer Tod) zu. Insbesondere bei Patienten mit intermediärem Risiko, bei welchen es besonders schwierig ist, die geeignete Behandlungsstrategie zu entwerfen, bot die Kalkscore-Messung zusätzliche Vorteile bei der Entscheidungshilfe über Intensität einer medikamentösen Therapie oder Indikation zur invasiven Behandlung [36].

5.1.3.2 Additive Wertigkeit des Kalkscore zur alleinigen Szintigraphie

Mehrere Publikationen haben die additive Wertigkeit des Kalkscores zur alleinigen Myokardperfusions-Szintigraphie (MPS) bei Patienten mit noch nicht bekannter koronarer Herzerkrankung beschrieben [14, 48, 68, 73].

Auch im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte dieser Sachverhalt nachgewiesen werden. In Kaplan-Meier-Kurven wurden die höchste Rate kardialer Ereignisse in der Gruppe mit $SRS \geq 2$ & $CAC > 400$ verzeichnet, und zwar mit einem signifikanten Unterschied zu der Gruppe mit $SRS \geq 2$ & $CAC \leq 400$ ($p=0,008$) (siehe Abbildung 9). Ein vergleichbares Ergebnis lieferten sowohl die Überlebens-Analyse der Gruppenkombinationen von SSS und CAC (siehe Abbildung 10) als auch die jährlichen Eventraten beider Gruppenkombinationen (SRS und CAC; SSS und CAC)

(siehe Abbildung 11). Der Summed Stress Score zeigte in alleiniger Betrachtung lediglich bei den Untergruppen ≤ 4 vs. > 12 einen signifikanten Unterschied bezüglich der Eventrate, nicht jedoch beim Vergleich der Untergruppen $SSS \leq 8$ mit $SSS > 8$. Erst in Kombination mit dem Kalkscore stellte sich der SSS als signifikanter Prädiktor für kardiale Ereignisse im Langzeitverlauf dar.

Patienten mit moderaten bis schweren Perfusionsstörungen unter Belastung ($SSS > 8$) haben folglich bei zusätzlich hohen Kalkwerten ($CAC > 400$) ein signifikant erhöhtes Eventrisiko. Damit besitzt der Kalkscore bei eben diesen Patienten eine zusätzliche Aussagekraft in der Langzeitprognose.

Dieses Ergebnis ließ sich jedoch nicht wie in einer Studie von Schenker et al. [73] auf Patienten mit normaler Ruheperfusion ($SRS < 2$) und normaler bis leicht abnormer Durchblutung bei Belastung ($SSS \leq 8$) übertragen. In der vorliegenden Studie gab es bei Patienten mit $SRS < 2$ und $SSS \leq 8$ in Kombination mit dem Kalkscore zwar einen Trend, jedoch keine signifikanten Unterschiede im Langzeit-Überleben der einzelnen Untergruppen. Das bedeutet, dass das Eventrisiko dieser Patienten nicht signifikant mit Zunahme der koronaren Kalklast anstieg. Ein ähnliches Ergebnis zeigte eine Studie von Rozanski et al. [68], die ein Kollektiv von 1153 Patienten mit niedrigem bis mittlerem Risiko für kardiale Ereignisse untersuchten. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 32 ± 16 Monate und die jährliche Rate an schweren kardialen Ereignissen (kardialer Tod, Myokardinfarkt) lag bei unter 1%. Es wurde berichtet, dass Patienten mit normaler Perfusion trotz hoher Kalklast ($CAC > 1000$) nicht mit einem erhöhten kardialen Risiko behaftet waren (die kardiale Eventrate über eine mittlere Verlaufszeit von etwa 3 Jahren lag bei diesen Patienten bei $< 2\%$).

Die Ergebnisse dieser Arbeit stehen gemeinsam mit denen von Rozanski et al. [68] zum Teil mit einer kürzlich von Ramakrishna et al. [64] veröffentlichten Studie im Widerspruch, welche 670 Patienten mit einer niedrigen bis intermediären Prätestwahrscheinlichkeit für koronare Herzerkrankung (KHE) über eine mittlere Beobachtungszeit von 4,8 Jahren untersucht haben. Die 10-Jahres-Sterblichkeit von Patienten mit einer Kombination aus Risiko-SPECT ($SSS > 8$) und $CAC > 400$ lag in dieser Studie bei 42%, verglichen mit 27% bei Patienten, die nur geringe Kalkwerte

hatten und 31% bei Patienten, die nur ein Risiko-SPECT ohne erhöhte Kalkwerte aufwiesen. Hier zeigte der Kalkscore bei Patienten mit hohen SSS-Werten demnach keine additive Wertigkeit.

Desweiteren widersprechen die vorliegenden Ergebnisse teilweise denjenigen der oben erwähnten Studie von Schenker et al. [73] mit 621 Patienten. Hier zeigten sich signifikant erhöhte jährliche Eventraten für CAC-Werte ≥ 1000 sowohl für normale Perfusionsaufnahmen (SDS < 2 & CAC < 1000 , 2,6% vs. SDS < 2 & CAC ≥ 1000 , 12,3%; $p < 0,001$) als auch für ischämische Perfusionsbefunde (SDS ≥ 2 & CAC < 1000 , 8,2 vs. SDS ≥ 2 & CAC ≥ 1000 , 22,1%; $p < 0,001$) [73]. Darüberhinaus zeigten Patienten mit unauffälliger Perfusion ein deutlich unterschiedliches Risiko für kardiale Ereignisse, je nachdem ob ihre Kalkscores hoch oder niedrig waren.

Obwohl diese Ergebnisse nicht im Detail mit der vorliegenden Studie vergleichbar sind, weil hier zum einen die unterschiedlichen Kalkscore-Gruppen durch andere CAC-Werte definiert wurden ($< 1000/\geq 1000$ und nicht wie in der vorliegenden Arbeit: $< 400/\geq 400$) und zum anderen die Positronen-Emissions-Tomographie zur Ermittlung der Perfusionsverhältnisse verwendet wurde, so zeigt sich doch, dass der Kalkscore eine erhebliche prädiktive Größe darstellt.

Auch in einer Studie von He et al. [48] mit 411 vorwiegend asymptomatischen Patienten zeigte sich der Kalkscore sensitiver als die Myokardperfusions-Szintigraphie (MPS) in der Detektion subklinischer myokardialer Atherosklerose; denn häufig präsentieren Patienten mit erhöhten Kalkwerten szintigraphisch keine induzierbaren Ischämien.

Eine Erklärung für die Diskrepanz zwischen Kalklast und Perfusionsdefekten, welche im Rahmen dieser Studie festgestellt wurde, bietet das Phänomen des Remodeling (vgl. 2.1.2): In einer atherosklerotischen Umbauzone verdickt sich das Gefäß zunächst nach außen. Erst in späteren Stadien des Umbaus, wenn dieser Kompensationsmechanismus erschöpft ist, wächst die Plaque nach innen, so dass sich schließlich das Gefäßlumen verringert und eine Stenose entsteht [12, 43, 85]. Es gibt folglich Patienten, die verkalkte Plaques besitzen, welche das Lumen einengen und Patienten mit verkalkten Plaques (sprich erhöhten CAC-Werten), welche aufgrund

des Remodeling-Prozesses keine Stenosen und damit Durchblutungsstörungen aufweisen [7, 75]. Desweiteren könnten zuvor stenosierte verkalkte Gefäße der Studienpatienten mit bereits diagnostizierter KHE im Rahmen einer früheren Revaskularisationstherapie (RVT) aufgeweitet und die hämodynamische Relevanz dieser verkalkten Areale dadurch behandelt worden sein.

Berman et al. [14] vermuteten, dass diejenigen Patienten mit sehr hohen Kalkwerten und gleichzeitig normalem Perfusionsbefund in der MPS möglicherweise ein geringes Kurzzeit-Risiko aber ein hohes Langzeit-Risiko für kardiale Events haben könnten, welches durch intensive medikamentöse Therapie verbessert werden könnte [14, 40, 62]. Die Ermittlung des Kalkscores wäre somit vor allem bei Patienten mit normalen Perfusionsverhältnissen in der MPS sinnvoll, um so die Hochrisikopatienten für den Langzeitverlauf zu erfassen und damit die Notwendigkeit einer aggressiveren Therapie besser abschätzen zu können. Da das Szintigraphie-Ergebnis durch eine Revaskularisationstherapie verändert werden kann (und dieses im klinischen Alltag bisher im Gegensatz zum Kalkscore das kurzfristige klinische Therapieprocedere beeinflusst), ist diese im Gegensatz zum Kalkwert vermutlich eher für den Kurzzeitverlauf geeignet [14]. Diese Vermutung widerspricht der vorliegenden Arbeit und der oben erwähnten Publikation von Rozanski et al. [68], in welchen Patienten mit normaler Perfusion trotz hoher Kalklast nicht mit einem erhöhten kardialen Langzeitrisiko behaftet waren.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte die prognostische Aussagekraft der MPS hinsichtlich kardialer Ereignisse für das Kurzzeit-Follow-up nicht verifiziert werden. Im Log-Rank-Test stellte sich keiner der Parameter (weder SRS, SSS, SDS noch CAC) als signifikanter Prädiktor für kardiale Ereignisse innerhalb der ersten 24 Monate dar. Der SRS zeigte lediglich im Langzeitverlauf prognostische Wertigkeit.

Zusammenfassend hatten in der vorliegenden Arbeit Patienten mit verkalkten Plaques aber ohne Perfusionsdefekte in Ruhe (SRS <2 & CAC >400) kein signifikant erhöhtes Risiko im Vergleich zu denjenigen Patienten ohne Ruheperfusionstörungen oder Verkalkungen (SRS <2 & CAC ≤ 400). Dagegen zeigten Patienten mit moderaten bis

schweren Perfusionsanomalien in Ruhe ($SRS \geq 2$) oder unter Belastung ($SSS > 8$) bei zusätzlich erhöhten Kalkwerten ($CAC > 400$) ein signifikant höheres Eventrisiko. Das Ergebnis aus den Gruppen-Kombinationen veranschaulicht somit, dass Patienten mit moderaten bis hohen Perfusionsdefekten in der MPS ($SRS \geq 2$ und $SSS > 8$) von einer zusätzlichen Kalkmessung profitieren würden, wohingegen der Nutzen bei Patienten mit normaler bis leicht gestörter Perfusion ($SRS < 2$ und $SSS \leq 8$) unklar bleibt.

5.2 Korrelation von Kalklast und Summed Stress Score

Die koronare Kalklast wurde in mehreren Studien mit der Präsenz von belastungsinduzierten Ischämien in der Myokardperfusions-Szintigraphie (MPS) verglichen [4, 14, 48, 57].

Diese Arbeiten fokussierten jedoch auf asymptomatische Patienten oder auf Patienten mit einer niedrigen Prättestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung (KHE), weshalb der mittlere Kalkscore im Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit mit 688 ± 1259 mehr als doppelt so hoch war (271) [14, 48, 57]. Insgesamt zeigt sich beim vorliegenden Patientenkollektiv kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Kalkscore einerseits und belastungsinduzierten Perfusionsdefekten andererseits.

Bei He et al. [48] stieg die Wahrscheinlichkeit für Ischämien dagegen signifikant mit erhöhten Kalkscorewerten an, insbesondere bei denjenigen Patienten mit $CAC \geq 400$. Je höher die Kalklast der Koronarien war, desto mehr Patienten befanden sich in der Gruppe mit abnormen SPECT-Befunden. Auch in einer Studie von Schuijf et al. [75] mit 140 Patienten, von denen 32 (23%) Patienten eine bekannte KHE hatten, stellte man fest, dass die durchschnittliche Kalklast bei Patienten mit abnormer Perfusion in der SPECT signifikant höher (580 ± 1.232) war als bei Patienten mit normaler SPECT (162 ± 332 ; $p < 0,05$) [75].

Berman et al. [14] zeigte an 1.195 Patienten (davon 51% asymptomatisch), dass der Kalkscore ebenfalls ein signifikanter Prädiktor für myokardiale Ischämien war. Weniger als 2% aller Patienten mit einem CAC <100 zeigten ein abnormes MPS-Ergebnis, wohingegen 20% aller Patienten mit CAC-Werten >1000 Ischämien in der Szintigraphie aufwiesen. Bei alleiniger Betrachtung der symptomatischen Patienten war die Zunahme von Patienten mit abnormer Perfusion bei steigenden Kalkwerten noch eindrucksvoller. Die Autoren schlussfolgerten, dass Patienten mit Kalkwerten <100 möglicherweise generell keiner MPS bedürfen, da die Wahrscheinlichkeit für einen abnormen Befund äußerst gering war. Bei einem CAC >400 hingegen würden selbst asymptomatische Patienten von einer MPS profitieren [14].

Dass Patienten mit geringen CAC-Werten, wie nach Berman et al. [14], keiner MPS-Untersuchung bedürfen, konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Denn nur insgesamt 57 (37%) der Patienten mit CAC \leq 400 hatten auch ein normales MPS-Ergebnis (SSS <4). 33 (21%) der Patienten hatten dagegen trotz niedrigen Kalkwerten SSS-Werte >13. Diese Entdeckung wird von der kürzlich publizierten Studie von Schenker et al. [73] mit 621 Patienten mittleren Risikos gestützt. Auch in ihrer Studienpopulation korrelierten Kalkwerte <400 nicht mit normalen Perfusionsverhältnissen in der funktionellen Diagnostik. Bei 43% der Patienten mit einem CAC <400 waren Ischämien präsent, während Patienten mit Kalkwerten von 400-999 in 48% der Fälle und Patienten mit CAC >1000 in 49% der Fälle Ischämien aufwiesen.

Auffallend an dem Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist desweiteren, dass in der Gruppe ohne signifikanten Ischämienachweis (SSS <4) ein sehr großer Anteil an Patienten (insgesamt 34%) trotz normaler Perfusion pathologische Kalkwerte aufwies (16% mit CAC >400 bis 1000 und 18% mit CAC >1000). Auch einige der oben genannten Publikationen zeigen, dass die SPECT insuffizient darin war, die koronare Kalklast zu identifizieren oder signifikante Koronarstenosen aufzuzeigen, solange die hämodynamische Relevanz fehlte [14, 40, 76]. Die Studie von Berman et al. [14] bestätigt dieses Ergebnis. Obwohl sich die Kalklast, wie oben erwähnt, in der Prädiktion myokardialer Ischämien in der SPECT signifikant zeigte und eine

Ischämie mit steigendem Kalkwert wahrscheinlicher wurde, gab es auch hier eine große Anzahl von Patienten, die erhöhte Kalkwerte bei gleichzeitig normalen MPS-Befunden aufwiesen. Lediglich 22% der Patienten hatten mit normalem MPS-Ergebnis auch wirklich keine Anzeichen einer Verkalkung, 56% der Patienten hingegen präsentierten CAC-Werte ≥ 100 und 31% sogar Werte ≥ 400 . Selbst bei den Patienten mit CAC ≥ 1000 fanden sich noch bei 85% der asymptomatischen und 68% der symptomatischen Patienten normale MPS-Befunde.

Die Ausdehnung kalzifizierter Plaques in den Koronarien lässt somit nicht automatisch Rückschlüsse auf das Ausmaß der koronaren Stenosen und damit auf den Perfusionsbefund in der SPECT zu und umgekehrt [71, 87]. Die Korrelation von Kalkscore und koronarer Obstruktion scheint vielmehr moderater Natur zu sein und neben dem oben erwähnten Remodeling ebenfalls stark von Faktoren wie Alter, Geschlecht und kardiovaskulären Risikofaktoren abhängig zu sein [62].

5.3 Studienlimitationen

Es sind einige Einschränkungen dieser Studie zu erwähnen.

Die Studienpopulation dieser Arbeit setzte sich aus Patienten mit bekannter koronarer Herzerkrankung (KHE) zusammen. Dabei unterschieden sich die Patienten bei Studieneintritt hinsichtlich ihrer Symptomatik und in Bezug auf ihre kardiale Anamnese. Als bekannte koronare Herzerkrankung wurden die Einschlusskriterien diesbezüglich als mindestens eine Koronarstenose $\geq 50\%$ oder ein stattgehabter Myokardinfarkt definiert.

Diese Kriterien erfassen jedoch nicht die aktuelle klinische Symptomatik oder den bisherigen Therapieverlauf der Patienten. Folglich umfasste das Kollektiv sowohl symptomatische Patienten mit signifikanten Perfusionsdefiziten in Ruhe als auch asymptomatische ohne Ruheperfusionsstörungen.

Aus der Literatur ist bekannt, dass bei Patienten mit Z. n. Myokardinfarkt (MI) sowohl die Größe des stattgefundenen Infarktes als auch die Größe der Myokardnarbe Auswirkungen auf die kardiale Prognose haben [78]. Manche Patienten mit pektanginösen Beschwerden oder Myokardinfarkt in der Vorgeschichte könnten allerdings vor Studienbeginn eine erfolgreiche Revaskularisationstherapie erhalten und somit keine relevanten Myokardnarben gezeigt haben. Diese Heterogenität in der kardialen Vorgeschichte spiegelte sich in den Ergebnissen der initial angefertigten Perfusionsszintigraphie wieder. Eine myokardiale Narbe stellte sich mittels eines erhöhten Summed Rest Score (SRS) dar und wurde somit bei der Bildung von Untergruppen mit beachtet. Die aus der Literatur bekannten Ergebnisse (Größe der Myokardnarbe hat Einfluss auf die Überlebenszeit [78]) konnten im Rahmen der vorliegenden Studie also bestätigt werden, da der Summed Rest Score als unabhängiger Prädiktor für ein eventfreies Überleben ermittelt wurde.

Patienten mit Z. n. MI präsentierten zwar höhere SRS-Werte in der Myokardperfusions-Szintigraphie (MPS), es zeigten sich bei ihnen jedoch insgesamt keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des eventfreien Überlebens. Die Variable „Myokardinfarkt in der Vorgeschichte“ reicht also nicht aus, um eine Aussage über das Langzeitüberleben treffen zu können. Vielmehr ist die Größe des effektiv verbliebenen Narbenareals nach Infarkt und Therapie die entscheidende Größe – welche durch den SRS-Wert repräsentiert wird.

Einen weiteren Diskussionspunkt stellen Patienten mit Z. n. Stent-Implantation vor Studieneintritt dar. Dies wurde nicht als Ausschlusskriterium definiert, weshalb es prinzipiell im Rahmen der Kalkwert-Messung zu einer Überschätzung des Kalkscores hätte kommen können. Um falsch hohe Scores zu vermeiden, gehörte zur Auswertungsroutine die Lokalisation von bekannten Stents sowie deren Zensierung bei der Kalkscorebestimmung.

Desweiteren wurde die Studienpopulation stringent auf bestimmte Kriterien wie die bekannte koronare Herzerkrankung (KHE) ausgewählt, so dass die Resultate der Studie nicht auf Patienten ohne obstruktive KHE übertragbar sind.

Als weiterer Punkt ist zu nennen, dass die Single-Photon-Emissions-Computertomographie-(SPECT)-Untersuchungen sowohl bei asymptomatischen als auch bei symptomatischen Patienten während der regulären Verlaufskontrolle durchgeführt wurden. Abhängig von der Diagnose hatten Patienten mit bekannter KHE innerhalb ihrer Verlaufskontrolle entweder einen ergometrischen Belastungstest, eine MPS oder eine Koronarangiographie. Dies könnte möglicherweise die Studienresultate im Sinne einer Selektionsbias beeinflusst haben.

Darüberhinaus ist anzumerken, dass die gated-SPECT - besonders in den früheren Jahren der Studie - kein Routineverfahren darstellte. Dies führte zu Lücken in den LVEF-Datensätzen der SPECT-Untersuchung, welche mithilfe der Echokardiographie vervollständigt werden konnten. Nachdem die kardiale Funktion einen der einflussreichsten Prädiktoren des kardialen Outcomes darstellt, wurden Patienten mit stark reduzierter Funktion – definiert als LVEF <35% in der Echokardiographie - aus der Studie ausgeschlossen, um so den möglichen Einfluss auf das Langzeitverlaufsergebnis verhindern zu können.

Als weiterer Diskussionspunkt ist die unterschiedliche Medikation des Patientenkollektivs anzumerken, welche aus dem Ergebnisteil ersichtlich wird. Im Risikomodell nach Cox wurden nicht-beeinflussbare Faktoren wie Alter, Geschlecht und koronare Risikofaktoren analysiert. Es konnte keine Signifikanz hinsichtlich schwerer kardialer Ereignisse und Revaskularisationen gefunden werden. Die relevanten Medikamente wurden im Coxmodell nicht als Kovariablen untersucht. Zum einen handelt es sich in vorliegender Arbeit um eine „single-center“-Studie, weshalb alle Patienten nach den Richtlinien eines einzigen Krankenhauses und daher mit der gleichen Behandlungsstrategie therapiert wurden. Zum anderen hätte bei Einbezug aller kardialen Medikamente das Cox-Modell aufgrund der Variablenvielfalt und der dafür notwendigen hohen Event- und Patientenzahlen keine statistische Aussagekraft mehr gehabt. Berücksichtigt man, dass alle Patienten in derselben Klinik behandelt wurden und daher ein Einfluss unterschiedlicher Medikationen minimiert werden konnte, kann gerechtfertigt werden, warum die

Medikation aus der Betrachtung gelassen und die geringe interindividuelle Varietät der medikamentösen Therapie akzeptiert wurde.

6 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

6.1 Grundlagen

Nach Angaben des statistischen Bundesamtes stellten die chronisch ischämische Herzkrankheit mit einem Anteil von 9,3% aller Verstorbenen und der akute Myokardinfarkt (7,0%) im Jahre 2007 die häufigsten Todesursachen in Deutschland dar [81]. Die frühzeitige Diagnose und eine individuelle Risikostratifizierung von Patienten mit Verdacht auf bzw. bereits bekannter koronarer Herzerkrankung (KHE) bilden die Voraussetzung für eine adäquate Therapie. Zunehmend gewinnt hierbei die nicht-invasive morphologische und funktionelle kardiale Bildgebung an Bedeutung. Die Computertomographie erlaubt als morphologisches Verfahren die Bestimmung der koronaren Kalklast und wird bei asymptomatischen Patienten häufig als Screeningverfahren zum Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung durchgeführt. Die Myokardperfusions-Szintigraphie (MPS) ist ein etabliertes Verfahren der funktionellen KHE-Diagnostik. Sie dient der Detektion von belastungsinduzierten Ischämien und Ruheperfusionsdefekten. Desweiteren können mit ihrer Hilfe quantitative Parameter erhoben werden, die eine Risikoabschätzung bezüglich künftiger kardialer Ereignisse ermöglichen.

6.2 Methodik

Im Rahmen dieser Arbeit wurden beide Verfahren in einem Patientenkollektiv mit bereits bekannter KHE angewendet und Parameter zur Risikostratifizierung erhoben. Über einen Follow-Up-Zeitraum von $5,3 \pm 2,9$ [2,4; 8,2] Jahren wurde der prädiktive Wert beider Verfahren bezüglich dem Eintreten schwerer kardialer Ereignisse

evaluiert. Die Risikoparameter beider Verfahren wurden dabei einzeln sowie in Kombination analysiert.

Die Studienpopulation (n=260) setzte sich aus 86 (33,1%) weiblichen und 174 (66,9%) männlichen Patienten im Alter von $60,3 \pm 10,4$ Jahren zusammen. Innerhalb eines Zeitraums von 77 ± 92 Tagen durchliefen alle Patienten sowohl eine Myokardszintigraphie unter Belastungs- und Ruhebedingungen als auch eine Kalkscore-Messung mittels Elektronenstrahl- oder Multislice-CT. Zwischen den beiden Untersuchungen fanden keine Interventionen statt. Die in den szintigraphischen Aufnahmen zur Darstellung kommenden Perfusionsdefekte in Ruhe und/oder unter Belastung wurden gemäß eines international anerkannten 20-Segment-Modells [38] quantifiziert. Die Ruhe- und Stressdefekte sowie die Differenz der beiden wurden mittels des Summed-Rest-Scores (SRS), des Summed-Stress-Scores (SSS) und des Summed-Difference-Scores (SDS) ausgedrückt.

Gemäß der Methode von Agatston [3] wurde aus den CT-Aufnahmen der individuelle Kalkscore ermittelt, wobei Koronarkalk als Dichte >130 HU in mehr als 4 benachbarten Pixeln definiert wurde.

Während des Follow-Up-Zeitraumes wurden schwere Herzereignisse, definiert als kardialer Tod oder Myokardinfarkt, sowie durchgeführte Revaskularisationstherapien registriert und als Studienendpunkte definiert. Nicht-kardiale Todesfälle (n=6) wurden nicht als Ereignisse gewertet.

6.3 Ergebnisse der Studie

Laut der American Heart Association [35] profitieren asymptomatische Patienten mit einem intermediären Risiko für schwere kardiale Ereignisse (10-20% innerhalb von 10 Jahren; gemessen an Alter, Geschlecht und kardiovaskulären Risikofaktoren) von einer Kalkmessung. Bei symptomatischen Patienten könnte ein Kalkscoring hilfreich

sein, wenn funktionelle Tests wie MPS nicht möglich sind oder Patienten an atypischen Brustschmerzen leiden [35].

Bei Patienten mit bekannter KHE ist die Ermittlung des koronaren Kalkschaden bisher kein etabliertes Verfahren in der Risikostratifizierung. Wird ein Patient mit bekannter KHE symptomatisch, erhält er nach aktueller Studienlage entweder eine MPS, um die Indikation einer Revaskularisationstherapie (RVT) zu prüfen oder es wird direkt eine Koronarangiographie durchgeführt [12].

In der vorliegenden Studie konnte allerdings gezeigt werden, dass der Kalkscore auch bei Patienten mit bekannter KHE eine starke prognostische Wertigkeit im Langzeitverlauf und über eine alleinige MPS-Untersuchung hinaus besitzt.

Im Gegensatz zur Szintigraphie, die atherosklerotische Plaques nur nachweisen kann, wenn diese hämodynamisch relevant sind, vermag die CT den Kalkwert und damit den atherosklerotischen Plaqueschaden unbeeinflusst vom Perfusionsverhalten zu ermitteln. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich insbesondere bei Patienten mit moderaten bis schweren Perfusionsstörungen bei Belastung eine additive Wertigkeit des Kalkscores gegenüber einer alleinigen MPS.

Bis dato schien die Entscheidung für oder gegen eine Revaskularisation nurmehr durch eine MPS erleichtert zu werden [12]. Im Rahmen dieser Studie zeigte sich jedoch auch der Kalkscore als signifikanter Prädiktor für Revaskularisationen im Kurz- und Langzeitverlauf.

Desweiteren scheint die MPS vielmehr für den Kurzzeitverlauf geeignet zu sein, da ihre Algorithmen durch das Ergebnis einer RVT beeinflusst werden können. Das hat zur Folge, dass der Kalkwert einen besseren Prädiktor im Langzeitverlauf darstellt, da er im Gegensatz zur MPS von einer RVT unbeeinflusst bleibt [14].

In dieser Studie stellte sich neben dem Kalkscore auch der SRS als signifikanter Langzeitprädiktor dar; möglicherweise deshalb, weil die Revaskularisationstherapie als Endpunkt definiert war und eine Beeinflussung dadurch verhindert werden konnte. Als Kurzzeitprädiktor für schwere kardiale Ereignisse konnten in der vorliegenden Arbeit weder MPS noch Kalkscore dienen.

Beim Vergleich der Wechselbeziehung beider Verfahren fand sich zwar ein leichter Trend von steigender Kalklast bei ansteigenden SSS-Werten, eine signifikante Korrelation konnte in dieser Arbeit jedoch nicht nachgewiesen werden. Weder zeigte sich der Kalkscore als geeigneter Prädiktor für myokardiale Ischämie, noch ließ ein normaler MPS-Befund Rückschlüsse auf eine niedrige Kalklast zu, was sich mit den Ergebnissen anderer Studien bei Patienten ohne bekannte KHE deckt [14, 40, 76].

Patienten mit hohen Kalkwerten und moderaten bis schweren Perfusionsstörungen in Ruhe und unter Belastung wiesen das höchste Risiko für schwere kardiale Ereignisse in dieser Arbeit auf.

6.4 Schlussfolgerung

Nachdem die Kalkwert-Ermittlung mittels CT und die Myokardperfusions-Szintigraphie zusammen die Identifizierung der Patienten mit dem höchsten Risiko für nachfolgende kardiale Ereignisse erlaubten, scheint eine Verknüpfung dieser beiden Verfahren die beste Möglichkeit zur Risikoabschätzung bei Patienten mit bekannter KHE zu sein. Denn von welchen Behandlungsverfahren ein Patient am ehesten profitiert, hängt neben Ausmaß und Schwere der atherosklerotischen Veränderung insbesondere von der hämodynamischen Relevanz der Koronarläsionen ab [75]. Diese Studie zeigt, dass sowohl Kalkscore als auch SRS unabhängige Prädiktoren kardialer Ereignisse im Langzeitverlauf darstellen.

Desweiteren konnte eine additive Wertigkeit des Kalkscore über die alleinige MPS hinaus bei Patienten mit moderaten bis schweren Perfusionsstörungen bei Belastung bewiesen werden.

Nachdem sich in dieser Arbeit keine eindeutige Korrelation zwischen Szintigraphie-Algorithmen und Kalkwerten fand, sollten die beiden Verfahren nicht als Konkurrenten, sondern vielmehr als komplementäre Methoden der Risikostratifizierung betrachtet werden. In Kombination könnten Kalkscoring und Szintigraphie selbst bei

Patienten mit bekannter KHE dazu beitragen, die Intensität der Verlaufskontrolle und Behandlung zu optimieren und damit die Prognose zu verbessern.

Literaturverzeichnis

1. Achenbach S, Becker C, Schmermund A, Voigtländer T. Früherkennung der koronaren Herzerkrankung ohne Katheter. Expertengespräch am 6. August 2002; www.herzstiftung.de/pdf/Expertengespraech.pdf; Seite besucht am 02.01.09
2. Agatston A S, Janowitz W R. Coronary calcification detection by ultrafast computed tomography; Stanford W, Rumberger J (Hrsg.): Ultrafast computed tomography in cardiac imaging: principles and practice. Futura 1992, Mt Kisco New York: 77-96
3. Agatston A S, Janowitz W R, Hildner F J, Zusmer N R, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. J Am Coll Cardiol 1990; 15 (4): 827-32.
4. Anand DV, Lim E, Hopkins D, Corder R, Shaw LJ, Sharp P, Lipkin D, Lahiri A. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. Eur Heart J 2006; 27(6): 713-21
5. Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Lledo-Perez A, Sherman S, Lerner G, Guerci AD. Predictive Value of Electron Beam Computed Tomography of the Coronary Arteries: 19-Month Follow-up of 1173 Asymptomatic Subjects. Circulation 1996; 93: 1951-3
6. Baumgart D, Schmermund A, Gorge G, Haude M, Adamzik M, Sehnert C, Altmaier K, Grönemeyer D, Seibel R, Erbel R. Comparison of electron beam computed tomography with intracoronary ultrasound and coronary angiography for detection of coronary atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 57-64
7. Becker C. Coronary Calcification Scoring With CT: History, Methodology, EBCT vs. Helical. Appl Radiol 2003; 32(3): 30-32
8. Becker C, Jakobs T, Knez A, Becker A, Haberl R, Brüning R, Schoepf U, Reiser M. Methoden zur Quantifizierung von Koronarkalzifikationen mit der Elektronenstrahl- und der konventionellen Computertomographie. Radiologe 1998; 38: 1006-11

9. Becker C, Knez A, Jakobs T, Aydemir S, Becker A, Schoepf U, Brüning R, Haberl R, Reiser M. Detection and quantification of coronary artery calcification with electronbeam and conventional CT. *Eur Radiol* 1999; 9 (4): 620-4
10. Becker A, Knez A, Leber A, Boekstegers P, Steinbeck G. Coronary calcifications and the diagnosis of coronary artery disease. *MMW Fortschr Med.* 2004; 146(49): 368
11. Becker C, Schätzler M, Schoepf U, Brüning R, Reiser M. Technische Grundlagen und Akquisitionsbedingungen der Elektronenstrahl-Computertomographie. *Radiologe* 1998; 38: 987-92
12. Berman DS, Hachamovitch R, Shaw LJ, Friedman JD, Hayes SW, Thomson LEJ, Fieno DS, Germano G, Wong ND, Kang X, Rozanski A. Roles of Nuclear Cardiology, Cardiac Computed Tomography, and Cardiac Magnetic Resonance: Noninvasive Risk Stratification and a Conceptual Framework for the Selection of Noninvasive Imaging Tests in Patients with Known or Suspected Coronary Artery Disease. *J Nucl Med* 2006; 47: 1107–18
13. Berman DS, Shaw LJ, Hachamovitch R, Friedman JD, Polk DM, Hayes SW, Thomson LE, Germano G, Wong ND, Kang X, Rozanski A. Comparative use of radionuclide stress testing, coronary artery calcium scanning, and noninvasive coronary angiography for diagnostic and prognostic cardiac assessment. *Nucl Med* 2007; 37(1): 2-16
14. Berman DS, Wong ND, Gransar H, Miranda-Peats R, Dahlbeck J, Hayes SW, Friedman JD, Kang X, Polk D, Hachamovitch R, Shaw L, Rozanski A. Relationship between stress-induced myocardial ischemia and atherosclerosis measured by coronary calcium tomography. *JACC Vol. 44, No. 4, 2004: 923–30*
15. Böcker, Denk, Heitz. *Atherosklerose. Pathologie, Urban & Fischer –Verlag 2004, 3. Auflage: 484-94*
16. Böcker, Denk, Heitz. *Koronare Herzkrankheit. Pathologie, Urban & Fischer – Verlag 2004, 3. Auflage: 462-9*
17. Breen J, Sheedy P, Schwartz R, Stanson A, Kaufmann R, Moll P, Rumberger J. Coronary Artery Calcification Detected with Ultrafast CT as an Indication of coronary artery disease. *Radiology* 1992; 185(2): 435-9
18. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TP, Tseng PH, Flores FR, Callister TQ, Raggi P, Berman DS. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(18): 1860-70

19. Bunce N H, Lorenz C H, Pennell D J. MR coronary angiography: 2001 update. *Rays* 2001; 26 (1): 61-9
20. Burke AP, Taylor A, Farb A. Coronary calcification: insights from sudden coronary death victims. *Kardiol* 2000; 89 Suppl 2: II/49-II/53
21. Detrano RC, Anderson M, Nelson J, Nathan D, Wong ND, Carr JJ, McNitt-Gray M, Bild DE. Coronary Calcium Measurements: Effect of CT Scanner Type and Calcium Measure on Rescan Reproducibility—MESA Study. *Radiology* 2005; 236: 477–484
22. Devries S, Wolfkiel C, Fusman B, Bakdash H, Ahmed A, Levy P, Chomka E, Kondos G, Zajac E, Rich S. Influence of age and gender on the presence of coronary calcium detected by ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25 (1): 76-82
23. Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK). *Zeitschrift für Kardiologie*, Band 92, Heft 6 Steinkopff Verlag 2003
24. Dörr R. Nichtinvasive Stufendiagnostik der chronisch stabilen, stenosierenden koronaren Herzkrankheit. *Ärztliches Journal Reise und Medizin* 2007; 12: 46-8
25. Donner-Banzhoff N, Held K, Laufs U, Trappe HJ, Werdan K, Zerkowski HR National Versorgungsleitlinie Chronische KHK Langfassung, Version 1.8, April 2008. Auf: <http://www.khk.versorgungsleitlinien.de>; Seite besucht am 30.11.2008
26. Erbel R, Schmermund A, Baumgart D, Moehlenkamp S, Pump H, Sehnert C, Kriener P, Gevargez A, Seibel R, Groenemeyer D. Elektronenstrahltomographie. *Deutsches Ärzteblatt* 1998; 95 (18): 1092-8
27. Erbel R. The dawn of a new era--non-invasive coronary imaging. *Herz* 1996; 21 (2): 75-7
28. Erdmann E. Klinik und Diagnostik der koronaren Herzkrankheit. *Klinische Kardiologie*, Springer Verlag 2000, 5. Auflage: 335 und 341-5
29. Erdmann E. Sektion I: Untersuchungsmethoden. *Klinische Kardiologie*, Springer Verlag 2000, 5. Auflage: 181-7

30. Erdmann E. Sektion III: Koronare Herzkrankheit und Herzinfarkt. Klinische Kardiologie, Springer Verlag 2000, 5. Auflage: 293-442
31. Galanski M, Prokop M, Mödder U. Ganzkörper Computertomographie. Georg Thieme Verlag 1998: 13-21
32. Ge J, Erbel R, Zamorano J, Koch L, Kearny P, Görge G, Gerber T, Meyer J. Coronary artery remodeling in atherosclerotic disease: an intravascular ultrasonic Study in vivo. *Coron Art Dis* 1993; 4: 981-6
33. Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M, O'Neill WW. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2000; 343: 915–22
34. Golke H. Risikostratifizierung mit unterschiedlichen Scoresystemen. *Clin Res Cardiol Suppl*, Springer Verlag 2006: 139–48
35. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, Lauer MS, Post WS, Raggi P, Redberg RF, Rodgers GP, Shaw LJ, Taylor AJ, Weintraub WS. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(3): 378-402
36. Greenland B, LaBree L, Azen SP, Doherty PM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham Score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004; 291: 210-5
37. Haberl R, Knez A, Becker A, Maaß A, Bruening R, Reiser M, Steinbeck G. Stellenwert der Kalkbestimmung mit der Elektronenstrahltomographie bei koronarer Herzkrankheit. *Radiologe* 1998; 38: 999-1005
38. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, Diamond GA. Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease: incremental prognostic value and impact on subsequent patient management. *Circulation* 1996; 93: 905–14

39. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, Diamond GA. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97(6): 535-43
40. Hacker M, Jakobs T, Matthiesen F, Vollmar C, Nikolaou K, Becker C, Knez A, Pfluger T, Reiser M, Hahn K, Tiling R. Comparison of spiral multidetector CT angiography and myocardial perfusion imaging in the noninvasive detection of functionally relevant coronary artery lesions: first clinical experiences. *J Nucl Med* 2005; 46: 1294–1300
41. Harrison. Akuter Myokardinfarkt. *Innere Medizin 1*, ABW Wissenschaftsverlag GmbH 2003, 15. Auflage: 1525-7
42. Harrison. Ischämische Herzerkrankung. *Innere Medizin 1*, ABW Wissenschaftsverlag GmbH 2003, 15. Auflage: 1540-3
43. Harrison. Pathogenese der Atherosklerose. *Innere Medizin 1*, ABW Wissenschaftsverlag GmbH 2003, 15. Auflage: 1516-20
44. Hermann HJ. Myokardszintigraphie. *Nuklearmedizin*, Urban & Fischer-Verlag 2004, 5. Auflage: 180-3
45. Hermann HJ. Nuklearmedizinische Messtechnik. *Nuklearmedizin*, Urban & Fischer-Verlag 2004, 5. Auflage: 45-53
46. Hermann HJ. Substanzen zur Durchblutungsmessung (Myokarddurchblutung). *Nuklearmedizin*, Urban & Fischer-Verlag 2004, 5. Auflage: 170-2
47. Herold G. Koronare Herzkrankheit. *Innere Medizin* 2005: 198-208
48. He Z-X, Hedrick TD, Pratt CM, Verani MS, Aquino V, Roberts R, Mahmarian JJ. Severity of coronary artery calcification by electron beam computer tomography predicts silent myocardial ischemia. *Circulation* 2000; 101: 244-51
49. Huang H, Virmani R, Younis H, Burke AP, Kamm RD, Lee RT. The impact of calcification on the biomechanical stability of atherosclerotic plaques. *Circulation* 2001; 103: 1051–6
50. Hunold P, Vogt FM, Schmermund A, Debatin JF, Kerckhoff G, Budde T, Erbel R, Ewen K, Barkhausen J. Radiation exposure during cardiac CT: effective doses at multi-detector row CT and electronbeam CT. *Radiology* 2003; 226: 145-52

51. Janowitz W R, Agatston A S, Kaplan G, Viamonte M Jr. Differences in prevalence and extent of coronary artery calcium detected by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women. *Am J Cardiol* 1993; 72 (3): 247-54
52. Kannel WG, Wolf PA, Garrison RJ. The Framingham Study: An epidemiological investigation of cardiovascular disease. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute 1988; 88:29-69
53. Knez A, Becker C, Becker A, Leber A, White C, Reiser M, Steinbeck G. Determination of coronary calcium with multi-slice spiral computed tomography: a comparative study with electron-beam CT. *Int J Cardiovasc Imaging* 2002; 18 (4): 295-303
54. Landarztpraxis Beggerow/Borrentin. www.depay.de/typo3temp/pics/eacf2cc65b.jpg; Seite besucht am: 09.01.2009
55. Mahmarian JJ. Combining myocardial perfusion imaging with computed tomography for diagnosis of coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol* 2007; 22(5): 413-21
56. Mascola A, Ko J, Bakhsheshi H, Budoff MJ. Electron beam tomography comparison of culprit and non-culprit coronary arteries in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1357-9
57. Moser KW, O'Keefe JH, Jr., Bateman TM, McGhie IA. Coronary calcium screening in asymptomatic patients as a guide to risk factor modification and stress myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2003; 10(6): 590-8
58. Ohnesorge B, Flohr T, Becker CR, Knez A, Kopp AF, Fukuda K, Reiser MF. Herzbildgebung mit schneller retrospektiver EKG synchronisierter Mehrschichtspiral CT. *Radiol* 2000; 40: 111-17
59. Perings S, Rahmell S, Perings C, Trappe HJ. Stellenwert der Myokardszintigraphie. *Herz und Gefäße für die Hausarztpraxis* 2005; 2 (5): 4-8
60. Piccini JP, Horton JR, Shaw LK, Al-Khatib SM, Lee LK, Iskandrian AE, Borges-Neto S. Single-Photon Emission Computed Tomography Myocardial Perfusion Defects Are Associated With an Increased Risk of All-Cause Death, Cardiovascular Death, and Sudden Cardiac Death. *Circ Cardiovasc Imaging* 2008; 1: 180-8
61. Pohle K, Ropers D, Mäffert R, Geitner P, Moshage W, Regenfus M, Kusus M, Daniel WG, Achenbach S. Coronary calcifications in young patients with first,

- unheralded myocardial infarction: a risk factor matched analysis by electron beam tomography. *Heart* 2003; 89: 625-8
62. Raggi P, Berman DS. Computed tomography coronary calcium screening and myocardial perfusion imaging. *Journal of Nuclear Cardiology* 2005, Vol. 12; 1: 96-103
63. Raggi P, Callister TQ, Cooil B, He Z X, Lippolis N J, Russo D J, Zelinger A, Mahmarian J J. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. *Circulation* 2000; 101 (8): 850-55
64. Ramakrishna G, Miller TD, Breen JF, Araoz PA, Hodge DO, Gibbons RJ. Relationship and prognostic value of coronary artery calcification by electron beam computed tomography to stress-induced ischemia by single photon emission computed tomography. *Am Heart J* 2007; 153(5): 807-14
65. Riecker G. Koronare Herzkrankheit. *Klinische Kardiologie*, Springer Verlag 1991, 3. Auflage: 357-474
66. Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO, Crawford MH, Gibbons RJ, Hall RJ, O'Rourke RA, Parisi AF, Verani MS. Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures (Committee on Radionuclide Imaging)--developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology. *J Nucl Cardiol.* 1995; 2: 172-92
67. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: An update. *N Engl J Med* 1986; 314: 488-500
68. Rozanski A, Gransar H, Wong ND, Shaw LJ, Miranda-Peats R, Polk D, Hayes SW, Friedman JD, Berman DS. Clinical outcomes after both coronary calcium scanning and exercise myocardial perfusion scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(12): 1352-61
69. Rumberger J A, Brundage B H, Rader D J, Kondos G. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc* 1999; 74 (3): 243-52
70. Rumberger J, Sheedy P, Breen J, Schwartz R. Electron Beam CT Coronary Calcium Score Cutpoints and Severity of Associated Angiographic Luminal Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1542-8

71. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS. Coronary artery calcium area by electron beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area: a histopathologic correlative study. *Circulation* 1995; 92: 2157–62
72. Sachs L. *Angewandte Statistik – Anwendung statistischer Methoden*. Springer 1997, 8. Auflage: 380-591
73. Schenker MP, Dorbala S, Hong EC, Rybicki FJ, Hachamovitch R, Kwong RY, Di Carli MF. Interrelation of coronary calcification, myocardial ischemia, and outcomes in patients with intermediate likelihood of coronary artery disease: a combined positron emission tomography/computed tomography study. *Circulation* 2008; 117(13): 1693-1700
74. Schmermund A, Schwartz RS, Adamzik M. Coronary atherosclerosis in unheralded sudden coronary death under age fifty: histopathologic comparison with “healthy” subjects dying out of hospital. *Atherosclerosis* 2001; 155: 499-508
75. Schuijf JD, Wijns W, Jukema W, DeCramer I, Atsma DE, deRoos A, Stokkel M PM, Dibbets-Schneider P, van der Wall EE, Bax JJ. A Comparative Regional Analysis of Coronary Atherosclerosis and Calcium Score on Multislice CT versus Myocardial Perfusion on SPECT. *J Nucl Med* 2006; 47: 1749-55
76. Schuijf JD, Wijns W, Jukema JW, Atsma DE, de Roos A, Lamb HJ, Stokkel MP, Dibbets Schneider P, Decramer I, De Bondt P, van der Wall EE, Vanhoenacker PK, Bax JJ. Relationship between noninvasive coronary angiography with multi-slice computed tomography and myocardial perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(12): 2508-14
77. Sharir T, Germano G, Waechter PB, Kavanagh PB, Areeda JS, Gerlach J, Kang X, Lewin HC, Berman DS. A New Algorithm for the Quantitation of Myocardial Perfusion SPECT. II: Validation and Diagnostic Yield. *Journal of NM* 2000; 4: 720-7
78. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, Weintraub WS, O'Rourke RA, Dada M, Spertus JA, Chaitman BR, Friedman J, Slomka P, Heller GV, Germano G, Gosselin G, Berger P, Kostuk WJ, Schwartz RG, Knudtson M, Veledar E, Bates ER, McCallister B, Teo KK, Boden WE. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008; 117(10): 1283-91

79. Shields JP, Mielke CH, Rockwood TH, Short RA, Viren FK. Reliability of electron beam computed tomography to detect coronary artery calcification. *AM J Card Imaging* 1995; 9 (2): 62-6
80. Silber S. Koronarkalkmessung zeigt Herzinfarkttrisiko. *Jatros Kardio, Spektrum* 12/03; 10-1
81. Statistisches Bundesamt Deutschland.
<http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/Content75/SterbefaelleInsgesamt,templateId=renderPrint.psml>; Seite besucht am 21.01.09
82. Vliegenthart R, Oudkerk M, Hofman A, Oei HHS, van Dijck W, van Rooij FJ, Witteman JCM. Coronary Calcification Improves Cardiovascular Risk Prediction in the Elderly. *Circulation* 2005; 112: 572-7
83. Vogl TJ, Zeiher A, Moritz A, Herzog C. Mehrschicht Spiral-CT: Aktuelle Wertigkeit in der kardialen Bildgebung. *Hessisches Ärzteblatt* 10/2003: 535-8
84. Watkins SP, Andrews TC. Guidelines for interpretation of electron beam computed tomography calcium scores from the Dallas Heart Disease Prevention Project. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1387-8
85. Wayhs R, Zelinger A, Raggi P. High Coronary Artery Calcium Scores Pose an Extremely Elevated Risk for Hard Events. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 225-30
86. Wexler L, Brundage B, Crouse J. Coronary artery calcification: Pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1996; 94: 1175-92
87. Wong ND, Detrano RC, Abrahamson D, Tobis JM, Gardin JM. Coronary Artery Screening by Electron Beam Computed Tomography. *Circulation* 1995; 92: 632-6
88. World Medical Association. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *Nurs Ethics* 2002; 9: 105-9

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

1. Abbildungen

Abbildung 1: Anatomie des Herzens und der Koronargefäße [54]	11
Abbildung 2: Schweregrade der stabilen Angina pectoris nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS) [25]	14
Abbildung 3: Prinzip der Spiral-Computertomographie [31]	21
Abbildung 4: 20-Segmente-Modell nach Hachamovitch et al. [38]	31
Abbildung 5: Aufteilung der einzelnen CAC-Gruppen auf die unterschiedlichen Perfusionsdefizit-Schweregrade bei Belastung; n=Anzahl Patienten; CAC=Kalkscore; SSS=Summed Stress Score	42
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für eventfreies Überleben der SRS-Untergruppen;	43
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für eventfreies Überleben der CAC-Untergruppen;	44
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für eventfreies Überleben der SSS-Untergruppen; n= Anzahl Patienten; SSS= Summed Stress Score	45
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für eventfreies Überleben der kombinierten Untergruppe aus SRS & CAC; p-Werte im Log-Rank-Test ermittelt; * p<0,05; ** p <0,01; n= Anzahl Patienten; SRS= Summed Rest Score; CAC= Kalkscore	50
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für eventfreies Überleben der kombinierten Untergruppe aus SSS & CAC; p-Werte im Log-Rank-Test ermittelt; * p <0,05; ** p <0,01; n=Anzahl Patienten; SSS=Summed Stress Score; CAC=Kalkscore	51
Abbildung 11: Auf ein Jahr umgerechnete schwere kardiale Ereignis-Raten für verschiedene SRS-, CAC- und SSS-Untergruppen; * p <0,05; ** p	

<0,01; n= Anzahl Patienten; E= Ereignisse; SRS= Summed Rest Score; SSS= Summed Stress Score; CAC= Kalkscore.....	53
---	----

2. Tabellen

Tabelle 1: Patientenkollektiv	38
Tabelle 2: Ergebnisse der bildgebenden Verfahren	39
Tabelle 3: Häufigkeiten von schweren kardialen Ereignissen und Revaskularisations- therapien während einer Follow-up-Zeit von ≤ 24 Monaten und in der Langzeit-Verlaufskontrolle	40
Tabelle 4: p-Werte verschiedener MPS- und CAC-Untergruppen assoziiert mit schweren kardialen Ereignissen und Revaskularisationen im Log-Rang- Test	46
Tabelle 5: Univariate und multivariate Analyse von klinischen Variablen, CVRF, quantitativen MPS-Werten und CAC in Assoziation mit dem klinischen Outcome der Patienten	47
Tabelle 6: p-Werte verschiedener MPS- und CAC-Untergruppen assoziiert mit schweren kardialen Ereignissen und Revaskularisationen im Log-Rang- Test im Kurzzeit-Follow-up von ≤ 24 Monaten.....	49
Tabelle 7: p-Werte verschiedener MPS- und CAC-Untergruppen assoziiert mit schweren kardialen Ereignissen und Revaskularisationen im Log-Rang- Test im Kurzzeit-Follow-up von ≤ 24 Monaten.....	55

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
CAC	Coronary Artery Calcification
CD	Kardialer Tod
CI	Konfidenzintervall
CVRF	Kardiovaskuläre Risikofaktoren
EKG	Elektrokardiographie
diast.	diastolisch
DSMR	Dobutamin-Stress-Magnetresonanz-Tomographie
EBCT	Elektronenstrahl-Computertomographie
H ⁺	Proton
HDL	High Density Lipoprotein
HE	Hounsfield Einheit
HR	Hazard-Rate
i.v.	intravenös
KHE	Koronare Herzerkrankung
KHK	Koronare Herzkrankheit
KG	Körpergewicht
kV	Kilovolt
LAD	Left anterior descending (coronary artery)
LCA	Linke Koronararterie (Arteria coronaria sinistra)
LDL	Low Density Lipoprotein
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
mA	Milliampere
mAs	Milliamperesekunden
MBq	Mega Bequerel
MI	Myokardinfarkt
MIBI	Methoxy-isobutyl-isonitrit

mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MPS	Myokardperfusionsszintigraphie
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
MSCT	Multislice-Computertomographie
mSv	Milli-Sievert
Na ⁺	Natrium-Ion
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
p.i.	post injectionem
Pixel	Picture Element
PTCA	Perkutane Transluminale Koronare Angioplastie
RCA	Rechte Koronararterie (Arteria coronaria dextra)
RCX	Ramus circumflexus
RIVA	Ramus interventricularis anterior
RR	Blutdruck
RVT	Revaskularisationstherapie
SD	Standardabweichung
SDS	Summed Difference Score
SPECT	Single Photon Emission Computer Tomographie
SRS	Summed Rest Score
SSS	Summed Stress Score
syst.	systolisch
Tc	Technetium
Tl-Cl	Thallium-Chlorid
Voxel	Volumenelement der Bildmatrix
Z. n.	Zustand nach

Danksagung

Ich möchte mich sowohl bei Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser als auch bei Prof. Dr. med. P. Bartenstein und Prof. Dr. med. R. Tiling für die Möglichkeit zur Durchführung meiner Doktorarbeit an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München bedanken.

Ferner gilt mein herzlicher Dank Herrn PD Dr. med. Marcus Hacker für die Überlassung des Themas, für seinen Einsatz von Zeit und Energie und die tatkräftige Unterstützung beim Erlernen der Grundprinzipien wissenschaftlichen Arbeitens.

Besonders bedanken möchte ich mich auch bei Dr. med. Christopher Übleis, der immer ein „offenes Ohr“ für meine Probleme hatte und mit unendlicher Geduld und mit stets hilfreichen Vorschlägen zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen hat.

Weiterhin möchte ich Dr. med. Alexander Becker danken, der mir neben den kardiologischen Unterlagen auch seinen Arbeitsplatz zur Verfügung gestellt hat und mir stets alle Fragen mit Geduld beantwortet hat.

Meine tiefe Dankbarkeit gilt selbstverständlich meiner Familie, die mir die Möglichkeit und Freiheit gegeben hat, den für mich schönsten Beruf der Welt zu ergreifen und die mich in allen Höhen und Tiefen immer unterstützt.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Ines Griesshammer
Geburtsdatum: 14.12.1982
Geburtsort: München
Nationalität: deutsch
Eltern: Peter Griesshammer,
Kerstin Griesshammer (geb. Wolff)
Bruder: Markus Griesshammer

Tabellarischer Lebenslauf

April 1989	Umzug von München nach Gilching
1989- 1993	Arnoldus Grundschule, Gilching
1993- 2002	Christoph Probst Gymnasium, Gilching
28. 06. 2002	Abitur

Studium

2002- 2008	Studium der Humanmedizin an der LMU München
02. 09. 2004	1. Ärztliche Prüfung
25. 11. 2008	2. Ärztliche Prüfung
Dez. 2008	Erteilung der Approbationsurkunde

Ärztliche Tätigkeiten

seit Aug. 2009 Assistenzärztin; Interdisziplinärer Notfall;
Hirslandenkliniken Bern, Schweiz

Veröffentlichungen

Übleis C, Becker A, **Griesshammer I**, Cumming P, Becker Ch, Schmidt M, Bartenstein P, Hacker M. Stable coronary artery disease: Prognostic value of myocardial perfusion SPECT in relation to Coronary calcium scoring – Long term Follow-up. Radiology 2009; 252: 682-90