

Aus dem Institut für Klinische Radiologie
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser

**Bestimmung der koronaren Gefäßverkalkungen:
Vergleich der Mehrzeilen-Detektor
Computertomographie und der Elektronenstrahl
Computertomographie**

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

vorgelegt von
Timm Kleffel
aus
Freilassing

2006

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. - Doz. Dr. med. C. Becker

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. H.-Y. Sohn

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 30.11.2006

1. Einleitung.....	5
2. Zielsetzung	6
3. Grundlagen.....	7
3.1. Geschichtliche Entwicklung und allgemeine technische Grundlagen der CT ...	7
3.1.1. Aufbau und Funktion eines CT-Scanners	7
3.1.2. Weiterentwicklung der Gerätekonfiguration	7
3.2. Technische Grundlagen der Spiral-CT	9
3.3. Technische Grundlagen der Mehrzeilen-Detector CT.....	10
3.4. Technische Grundlagen der EBCT	12
3.5. Klinische Grundlagen.....	14
3.5.1. Pathogenese und Epidemiologie der Atherosklerose	14
3.5.2. Gründe für eine CT der Koronarien	14
3.6. Technische Grundlagen der Koronarkalkbestimmung	17
3.6.1. Kalkscore nach Agatston	17
3.6.2. Das Volumen	18
3.6.3. Die Masse.....	18
3.6.4. Die Dichte	18
3.6.5. Die Anzahl der Läsionen.....	18
4. Methoden und Material	19
4.1. Das Patientengut	19
4.2. Untersuchungsprotokolle	20
4.2.1. Die EBCT.....	20
4.2.2. Die Mehrzeilen-Detector CT	20
4.3. Auswertung.....	21
4.4. Teil A der Arbeit	22
4.5. Teil B der Arbeit	23
5. Ergebnisse.....	24
5.1. Teil A	24
5.2. Teil B	26

6. Diskussion	30
6.1. Stellung der CT im Vergleich zu anderen Methoden	30
6.1.1. CT	30
6.1.2. Alternative Methoden	32
6.2. Beurteilung der Kalkparameter	34
6.2.1. Allgemein Aussagen	34
6.2.2. Der Kalkscore nach Agatston	36
6.2.3. Das Volumen	38
6.2.4. Die Masse	38
6.2.5. Die Dichte	38
7. Ausblick	39
8. Zusammenfassung	40
9. Abkürzungen	42
10. Literaturverzeichnis	43
11. Danksagung	49
12. Lebenslauf	50

1. Einleitung

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist nach wie vor, auch unter den weltweiten Anstrengungen die kardiovaskulären Risikofaktoren zu bestimmen und zu beeinflussen, die häufigste Todesursache in der westlichen Welt. Bei ca. 60% der Patienten tritt ein Herzinfarkt ohne jede Vorwarnung auf, und endet bei etwa 34% tödlich bevor sie eine Klinik erreichen [20, 27, 40]. Die Prognose der Patienten nach einem stattgehabten Herzereignis verbesserte sich deutlich. Die Möglichkeiten jedoch ein solches vorherzusagen bzw. zu verhindern sind nach wie vor eingeschränkt [32]. Dies begründet die Notwendigkeit einer intensiven Forschung bezüglich der Diagnostik einer bereits präsymptomatischen KHK.

Gefäßverkalkung ist ein wesentlicher Bestandteil der Atherosklerose, welche wiederum als Ausdruck einer vorhandenen KHK bewertet wird [31]. So wird versucht über den Kalkgehalt in den Herzkranzgefäßen eine Erkrankung bzw. deren Ausmaß festzustellen und ein individuelles Risiko zu ermitteln.

Die Elektronenstrahl Computertomographie (Electron Beam Computed Tomographie, EBCT) stellte sich als die sensitivste Methode heraus, Gefäßkalk in den Koronarien zu bestimmen [1].

Neuerdings können koronare Kalzifikationen auch mit konventionellen Ein- und Mehrzeilen-Detector CT Geräten erfasst und quantifiziert werden. Dies hat im Vergleich zu der EBCT den Vorteil, dass nun die Untersuchung kostengünstiger und an weit mehr Standorten durchgeführt werden kann.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Elektronenstrahl- und die Mehrzeilen-Detector Computertomographie sowie verschiedene Quantifizierungsalgorithmen der koronaren Kalklast miteinander verglichen. Zusätzlich wurde bei einem Teil der Patienten eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. Bei diesen konnte die Genauigkeit der Quantifizierungsalgorithmen zur Bestimmung einer koronaren Herzkrankheit ermittelt werden.

2. Zielsetzung

In dieser Arbeit wurden zwei Aspekte der Kalkbestimmung in den Herzkranzgefäßen betrachtet.

Zielsetzung A: Die Kalklast der Koronarien kann mit den Parametern Kalkscore nach Agatston, Volumen, Masse, Dichte und Anzahl der einzelnen verkalkten Läsionen beurteilt werden. Hierfür gilt die EBCT als Goldstandart [1]. Die vorliegende Arbeit überprüft die Übereinstimmung der kalkspezifischen Parameter der verschiedenen CT-Techniken.

Zielsetzung B: Es wurde die Genauigkeit der beiden CT-Techniken sowie der Quantifizierungsalgorithmen im Hinblick auf die Bestimmung einer koronaren Herzkrankheit untersucht. Als zugrunde liegender Goldstandart lagen die Befunde der Herzkatheteruntersuchung von 59 der 100 Patienten vor.

3. Grundlagen

3.1. Geschichtliche Entwicklung und allgemeine technische Grundlagen der CT

1979 bekam der englische Ingenieur Godfrey N. Hounsfield zusammen mit A. M. Cormac den Nobelpreis für Medizin für die Entwicklung des ersten CT-Scanners. Erstmals wurden analog gewonnene Daten digital verarbeitet und man erhielt Schichten einzelner Körperregionen anstelle der bekannten Summationsbilder bei radiologischen Untersuchungen. Die neue Technik wurde begeistert von der Fachwelt aufgenommen und führte zu einer rasanten Weiterentwicklung von der primär auf den Schädel limitierten Untersuchung. In den 80er Jahren schien der Höhepunkt vorerst erreicht zu sein [24]. Es folgten jedoch unter anderem die Einführung der Spiral-, Elektronenstrahl- und seit 1998 auch Mehrzeilen-Detector CT, so dass der von manchen auf lange Sicht gesehene Rückzug der CT einen völlig neuen Aufschwung erhielt, welcher bis heute anhält.

3.1.1. Aufbau und Funktion eines CT-Scanners

Der grundlegende Aufbau eines CT-Scanners besteht aus einer um den Patienten rotierenden Röntgenröhre (Ausnahme siehe EBCT) und einem gegenüberliegenden und hinter dem Patienten befindlichem Detektor. Dieser Detektor misst die Schwächung der Röntgenstrahlen nach dem Durchtritt durch den Patienten. Durch ein zirkuläres Abtasten entlang des Patienten wird eine räumliche Anordnung der absorbierenden Strukturen in Form von Scheiben erreicht. Eine Scheibe besteht aus einer bestimmten Anzahl von so genannten Volumenelementen (Voxel). Für jeden einzelnen Voxel werden die Schwächungswerte ermittelt, welche dann in Relation zu einer von Hounsfield festgesetzten Skala gesetzt werden und letztlich zu den gewohnten Schnittbildern führen. Im Routinebetrieb spricht man von der Anzahl der Pixel, aus welchen ein Schnittbild besteht. Die zugrunde liegende Gleichung beschreibt ein Voxel aus dem Produkt von Pixel und Schichtdicke.

3.1.2. Weiterentwicklung der Gerätekonfiguration

Die Geräte der ersten Generation bestanden aus einem einzigen Detektor, welcher der Röntgenröhre gegenüber stand. Es wurde nach dem Translations-

/Rotationsprinzip verfahren. Die Strahlenquelle und der Detektor tasteten das Objekt in einer linearen Translationsbewegung ab und nach einer Aufnahme erfolgte eine Drehung des Röhre-Detektor-Systems um ein Grad. Dies geschah so oft bis 180° erreicht wurden. Auch die Geräte der zweiten Generation arbeiteten nach diesem Prinzip, konnten aber mittels mehrerer Detektoren gleichzeitig mehrere Projektionen entlang der linearen Abtastung erfassen. Die Akquisitionszeit von mehreren Minuten pro Schicht führte zu enormen Bewegungsartefakten und die Untersuchung war vor allem auf den Schädel beschränkt.

In der dritten Generation wurde das Fächerstrahl-Verfahren verwendet, bei dem simultan eine komplette Projektion erfasst werden konnte. Es wurde nur noch eine Rotationsbewegung ausgeführt [24]. Dadurch wurden Scann-Zeiten von einigen Sekunden erreicht. Jetzt konnten alle Körperregionen ausreichend dargestellt werden und die Computertomographie wurde zu einer breit eingesetzten Methode. Die in dieser Arbeit verwendete MDCT-Technik gehört der weiterentwickelten 3. Generation an.

Die vierte Generation, welche keine breite Anwendung erfuhr, besteht aus einem feststehenden Detektorkranz und nur einer beweglichen Strahlenquelle.

Als Gerätetyp der 5. Generation gilt die Elektronenstrahl-CT. In den frühen 80er Jahren begann unter der Federführung von Douglas Boyd die Entwicklung der EBCT. Diese neue Technik wird auch Ultrafast-CT oder Cine-CT bezeichnet. Grund für diese Weiterentwicklung war die relativ lange Zeit, die für eine Schichtebene (Scan) mit der damals verbreiteten Computertomographie benötigt wurde. Eine ausreichende kardiale Bildgebung war nicht möglich. Um dieses Problem zu lösen musste man auf möglichst viele bewegliche Bauteile, insbesondere die rotierende Röhre-Detektor-Einheit, verzichten [7]. (Siehe bitte auch Kapitel 3.4. Technische Grundlagen der EBCT)

3.2. Technische Grundlagen der Spiral-CT

Durch die Einführung von kontinuierlich rotierenden Scannern wurde die Grundlage der Spiral-CT gelegt. Die wesentlichen Bauteile eines herkömmlichen Scanners der dritten Generation finden auch in der Spiraltechnik ihre Anwendung. Lediglich einige technische Veränderungen waren notwendig, welche eine kontinuierlich rotierende Röhre und einen daraus kontinuierlichen Datensatz ermöglichten. Für den interessierten Leser sei hier auf weiterführende Literatur verwiesen.

Als wesentliche Voraussetzung Artefakte zu minimieren, sollte der Patient keine Bewegung erfahren und eine planare Aufnahmegeometrie existieren. Im Spiral-Modus wird dies jedoch nicht eingehalten. Der Patient erfährt eine stetige Bewegung entlang der z-Achse, somit ist eine planare Schichtermittlung primär nicht mehr möglich und der erhaltene Datensatz entspricht einer Spirale entlang des Patienten. Dieses Problem wird durch eine Interpolation beseitigt, welche aus dem spiralförmigen Datensatz axiale Schichten errechnet. Die gängigsten Algorithmen dafür werden als 180LI und 360LI bezeichnet [30]. Als weiterer Parameter muss der sog. Pitchfaktor beachtet werden, welcher das Verhältnis von Tischvorschub pro Umdrehung zur Schichtkollimation beschreibt. Der entscheidende Vorteil liegt in dem kontinuierlichen Datensatz sowie der im Nachhinein frei wählbaren Bildposition und des Rekonstruktionsinkrements. Ebenso von Vorteil sind die Verringerung, ein anatomisches Detail aufgrund von fehlerhafter Atmung zu übersehen oder doppelt abzubilden, sowie eine Reduktion von Kontrastmittel, welches man häufig zur Darstellung von krankhaften Veränderungen benötigt [12]. Die rekonstruierten Bilder können stark überlappen und somit Partialvolumeneffekte vermindert und kleine Details besser erkannt werden. 3D-Rekonstruktionen können ohne "Treppenstufenartefakt" erstellt werden.

3.3. Technische Grundlagen der Mehrzeilen-Detector CT

Der grundlegende Aufbau, bestehend aus einer rotierenden Röntgenröhre und einem ebenfalls kreisenden, gegenüberliegenden Detektor bleibt erhalten. Weiterentwickelt wurde die Geschwindigkeit einer Umdrehung der Röhre-Detektor-Einheit, um ein Schnittbild zu erhalten. Die Anordnung des Detektors wurde überarbeitet und besteht aus mehreren Reihen, welche senkrecht zur z-Achse angeordnet sind und aus mehreren Segmenten pro Reihe, welche entsprechend der gewünschten Schichtdicke angesteuert werden (siehe auch Abbildung 2). Der in dieser Studie verwendete MDCT-Scanner besitzt vier Reihen. Es besteht nun die Möglichkeit mit einer Umdrehung des Röhre-Detektor-Systems mehrere Schichten simultan zu erhalten. Zudem kann die von der Röhre erzeugte Strahlung besser ausgenützt werden [4]. Es kann in Spiral-Technik oder sequentiell untersucht werden.

Im Gegensatz zur Einzeilen-CT trifft der Röntgenstrahl nicht mehr senkrecht auf den Detektor, sondern im so genannten Kegel-Strahl-Winkel (cone beam angle). Herkömmliche Rekonstruktions-Algorithmen setzen jedoch ein senkrechtetes Auftreffen voraus. Dies führt bei Vierzeilern noch zu vernachlässigbaren Artefakten, jedoch mit zunehmenden Reihen zu so genannten "cone-beam-Artefakten". Hierfür werden spezielle Algorithmen benötigt [29].

Zur Berechnung der gewünschten axialen Schicht sind entweder die erwähnten Algorithmen der herkömmlichen Spiral-CT im Einsatz, bzw. speziell für die Mehrzeilen-Detector CT entwickelte.

Der Pitchfaktor zur Beschreibung der Aufnahmemodalität wurde dem neuen Scanmodus angepasst, wobei zwei unterschiedliche Definitionen bestehen. Zum einen wird der Pitch als Verhältnis von Tischbewegung pro einer gesamten Umdrehung zu der Weite aller eingeblendeten Schichten beschrieben. Zum anderen aus dem Verhältnis der Tischbewegung pro 360°-Umdrehung zu der Schichtdicke nur einer eingeblendeten Schicht berechnet [30].

Die Untersuchung des Herzens stellt besondere Anforderungen dar. Eine hohe zeitliche Auflösung ist notwendig. Da die Herzkranzgefäße den Herzbewegungen folgen, muss auf einen Zeitpunkt des relativen Herzstillstandes geachtet werden, welcher am besten in der Füllungsphase, der Diastole, zu finden ist. Somit muss eine Aufnahme in Synchronisation mit dem EKG ausgeführt werden. Das in dieser Studie verwendete MDCT liefert bei einer Rotationszeit von 250 msec

eine weitgehend artefaktfreie Aufnahme nur bis zu einer Herzfrequenz von ca. 70 Schlägen/Minute. Ebenso muss eine hohe räumliche Auflösung in longitudinaler und innerhalb einer Schicht möglich sein, um gerade kleine komplexe Strukturen wie die Gefäße, welche teilweise entlang einer Schicht verlaufen, darstellen zu können. Das Contrast to noise-Verhältnis muss es ermöglichen, kleine Strukturen mit niedrigem Kontrast auch mit den entsprechenden Kontrastunterschieden zeigen zu können [30].

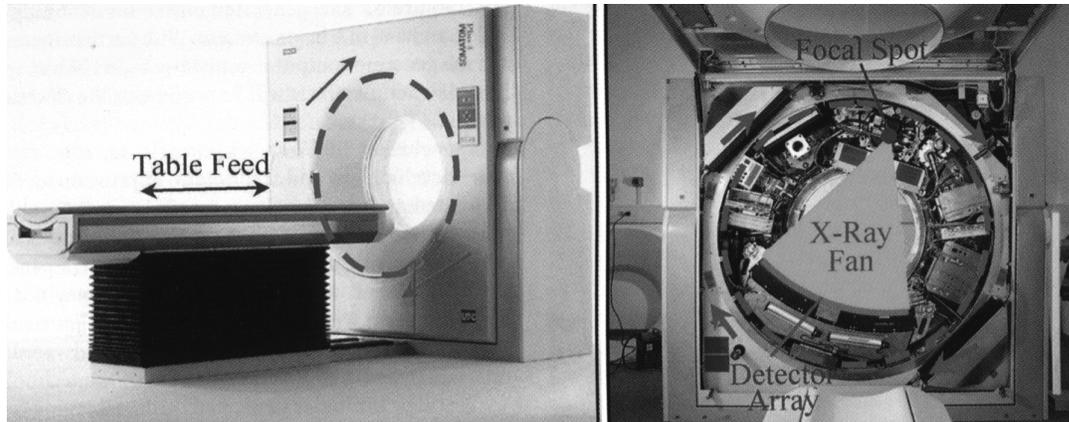


Abbildung 1: Somatom VolumeZoom [30]

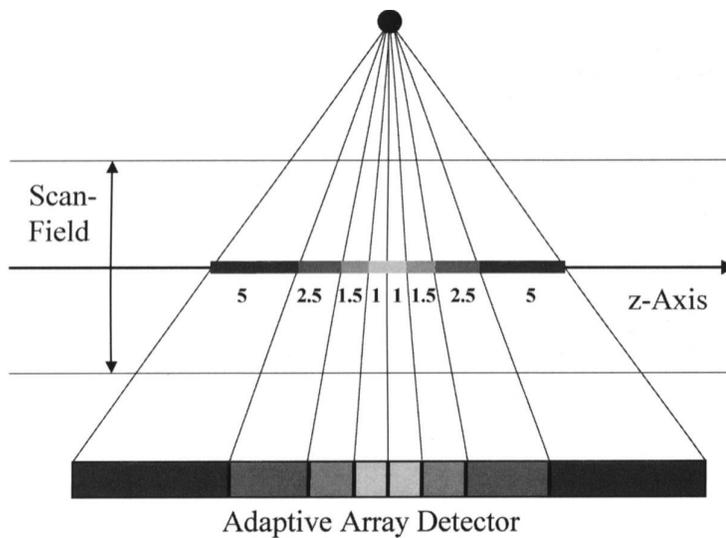


Abbildung 2: Schema der Zeilenanordnung der MDCT (4 Zeilen) [30]

3.4. Technische Grundlagen der EBCT

Die herkömmliche Röhre-Detektor-Einheit wurde durch einen neuartigen Scanmechanismus ersetzt, welcher sich vor allem durch das Fehlen von mechanischer Bewegung während der Datenakquisition unterscheidet. Elektronen werden mit einer Elektronenkanone in einem Vakuum hinter dem liegenden Patienten beschleunigt. Nachdem sie fokussiert wurden, werden die Elektronen auf einen von vier hintereinander liegenden Wolframtargetringen ausgelenkt. Die Ringe sind in offenen 210°-Bögen unter dem Patienten angebracht. Bevor die Röntgenbremsstrahlung fächerförmig durch den Patienten verläuft und auf der gegenüberliegenden Seite von den Detektoren empfangen wird, wird sie durch Kollimatoren eingeblendet. Die Detektoren bestehen aus zwei parallel verlaufenden 216°-Ringen (siehe auch Abbildung 3). Der Detektor- und Targetring stehen in der Senkrechten versetzt zueinander, was bei Strukturen mit hohem Kontrast zu Artefakten führen kann. Die Anordnung der Elektronenkanone führt zu eingeschränkter Tischbeweglichkeit und somit zu einem begrenzten Scanvolumen. Die Elektronenkanone arbeitet konstant mit 130 kV und 625 mA. Dadurch kann eine Veränderung der Quantität der Röntgenstrahlen und damit auch der Qualität des Röntgenbildes nur durch eine Verlängerung der Expositionszeit erreicht werden.

Die Hauptindikation der EBCT liegt in der Detektion und Quantifikation von Koronarkalk und in der CT-Angiographie (CTA) der Koronarien. Die Untersuchung des Herzens erfolgt im so genannten Single Slice Modus, in so genannten "sweeps". Hier wird der Elektronenstrahl in einem Zeitintervall von 100 msec von einem zum anderen Ende des Targetrings ausgelenkt. Die Schichtdicke kann zwischen 1,5 mm, 3 mm, 6 mm und 10 mm variieren, wobei meist 3 mm verwendet wird. Die Daten werden sequentiell, d.h. jeweils nach dem Tischvorschub, und EKG-getriggert akquiriert. Für die Beurteilung der Koronararterien wird nur einer der Targetringe und einer der Detektorringe verwendet.

Weitere Möglichkeiten der Aufnahme bestehen in der Beurteilung der Herzfunktion, Herzperfusion und einem 640 mm großen Volumen, welches simultan gescannt wird, jedoch eine niedrige Auflösung innerhalb einer Schicht besitzt. Diese zusätzlichen Funktionen werden aufgrund einer hohen Strahlendosis und einer geringen Zusatzinformation selten eingesetzt.

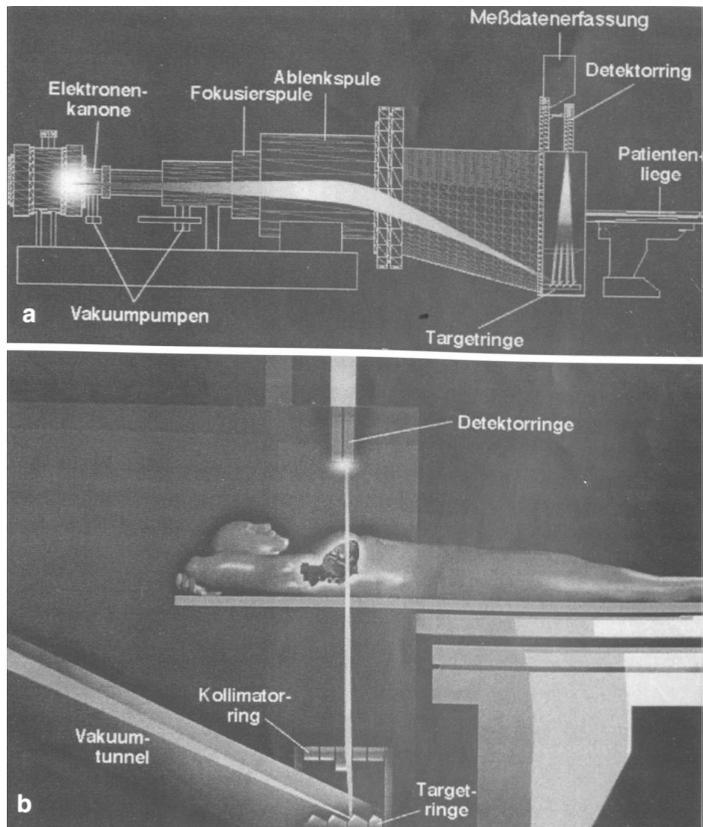


Abbildung 3: Schematische Darstellung des EBCT. Aus Becker C, Schätzel M, Schoepf U, Brüning R, Reiser M. Technische Grundlagen und Akquisitionsbedingungen der Elektronenstrahl-Computertomographie. Radiologe 1998; 38: 987-992

3.5. Klinische Grundlagen

3.5.1. Pathogenese und Epidemiologie der Atherosklerose

Eine atherosklerotische Kalzifikation ist ein organisierter und regulierter Prozess, ähnlich der Knochenbildung und stellt nicht nur eine passive Präzipitation von Kalziumphosphatkristallen dar [42].

Die Entwicklung verläuft in unterschiedlichen Stadien. Erste Veränderungen bestehen in einem Intimaödem, welches nach einer Schädigung der Intima, z.B. durch einen Hypertonus, von eingelagerten Wasser- und Plasmabestandteilen hervorgerufen wird. Bei der Bildung der so genannten Schaumzellen (auch Lipidflecke genannt) der Intima handelt es sich um eingewanderte Makrophagen, welche die "eingepressten" Lipoproteine verdauen und in Vakuolen speichern. Dieser Vorgang gilt noch als reversibel, da die Makrophagen wieder durch das Endothel in die Blutbahn gelangen können und dann erneut am Lipidstoffwechsel beteiligt sind. Durch Wachstumsfaktoren begünstigt, führen Proteoglykane, Kollagene und elastische Fasern zu einer irreversiblen Fibrosierung des Plaques. Im Laufe der Zeit werden Kalksalze eingelagert und das Vollbild der Atherosklerose ist entstanden [8].

Eine Kalkansammlung in den Koronarien ist demnach ein wesentlicher Bestandteil der Atherosklerose [26, 34]. Geringe Mengen Kalk in den Gefäßwänden kann bereits in der zweiten bis dritten Lebensdekade gefunden werden. Alters- und geschlechtsspezifisch erhöht sich der Anteil des Kalks in den Gefäßen und ist ausschließlich in den atherosklerotisch veränderten Gefäßen anzutreffen und nicht in gesunden Abschnitten [31]. Verkalkungen und damit die Atherosklerose ist mit kardialen Ereignissen wie Stenose, Herzinfarkt und Tod korrelierbar [1, 26].

3.5.2. Gründe für eine CT der Koronarien

Kalk lässt sich aufgrund der absorbierenden Eigenschaften leicht durch Röntgenstrahlen erkennen. Nur die CT ist zurzeit in der Lage, verkalkte Anteile der Gefäße zu quantifizieren. Der demonstrierte Zusammenhang zwischen Koronarkalk und Vorhandensein bzw. Ausprägung einer KHK erklärt die intensive Forschung auf dem Gebiet der KHK-Diagnostik mittels der CT.

Im Folgenden werden Gründe aufgelistet, für welche eine Kalkdetektion der Herzkranzgefäße durchgeführt werden kann: [5, 30, 31, 42]

- **Symptomatische Patienten:**

Patienten mit einem Thoraxschmerz unklarer Genese benötigen, bevor sie einer Therapie zugeführt werden, entsprechende Untersuchungen. Die CT kann bezüglich eines Nachweises bzw. Ausschlusses einer signifikanten KHK weiterhelfen. Ein negativer Kalknachweis der Herzkranzgefäße hat einen hohen negativen prädiktiven Wert (95%) für den Ausschluss einer KHK. Somit kann die CT die Entscheidung unterstützen, ob weiterführende Untersuchungen notwendig sind.

- **Risikoeinschätzung:**

Als Hauptrisikofaktoren gelten das Alter und Geschlecht, ein hoher Blutdruck, hohe Blutfettwerte, das Rauchen und der Diabetes, Übergewicht, familiäre Belastung, eine mangelnde körperliche Betätigung und psychischer Stress. Ein Kalkscore über 10 wird als zusätzlicher Risikofaktor neben den bereits etablierten gesehen. Diese Erfahrung ist jedoch noch nicht ausreichend validiert. Es wird angenommen, dass die Kalkmenge mit dem Herzinfarktisiko korreliert. Deshalb will man bereits frühe Stadien der Atherosklerose erfassen, um therapeutisch intervenieren zu können. Der Einsatz als Screening-Methode wird in der Literatur unterschiedlich bewertet. Der ermittelte Kalkscore könnte bei Patienten helfen, das bereits bekannte Risiko besser einschätzen zu können. So wird zum Beispiel bei einem 60jährigen Mann mit koronaren Risikofaktoren und typischer belastungsabhängiger Angina pectoris eine EBCT keine wesentlichen neuen Erkenntnisse bzgl. der Diagnose KHK bringen. In Bezug auf das Risiko einen Herzinfarkt zu erleiden oder zu sterben und folglich eine die Prognose verbessernde Therapie durchzuführen, könnten jedoch wichtige Aussagen getroffen werden. Wahrscheinlich können klärende Informationen im Moment noch andauernde Studien liefern, wie z.B. die RECALL-Studie der Universität Essen. Durch sie wird es möglich sein, beispielhaft anhand einer zufällig ausgesuchten Bevölkerungsgruppe des Ruhrgebietes, den Nutzen neuartiger Untersuchungsmethoden zur Vorhersage von Herzinfarkt und Herztod zu untersuchen.

- **Follow up:**

Der Prozess der Atherosklerose verändert im Verlauf die Ausdehnung und Beschaffenheit der Plaques. Aufgrund der Tatsache, dass die CT die Ausdehnung

des koronaren Kalks quantifizieren kann, besteht die Möglichkeit den zeitlichen Verlauf der KHK unter Risikomodulation bzw. pharmakologischer Therapie zu beurteilen.

- **Andere Gründe:**

Andere mögliche Potentiale der Koronarkalkmessung bestehen zum Beispiel in der Beurteilung bei Zustand nach einer Herztransplantation, Evaluation von Kindern mit einer familiären Hyperlipidämie und Patienten mit einer Kawasaki Erkrankung. Zurzeit existiert jedoch nicht genügend Literatur für eine ausreichende Beurteilung dieser Einsatzmöglichkeiten.

3.6. Technische Grundlagen der Koronarkalkbestimmung

Koronare Kalzifikationen wurden bisher mit einem proprietären Algorithmus (Agatston Score) quantifiziert. Der Übergang zur Quantifizierung von koronaren Kalzifikationen mit modernen CT-Geräten erfordert Quantifizierungsalgorithmen, die von allen CT-Gerätetypen gleichermaßen durchgeführt werden können und eine hohe Reproduzierbarkeit haben.

Wie bereits erwähnt ermöglicht die Tatsache, dass Kalkablagerungen eine Absorption von Röntgenstrahlen bewirken, diese mittels der CT zu erkennen. Kalkplaques wurden in dieser Arbeit als solche angenommen, wenn sie sich in den Koronarien befanden, sowie den Dichtewert von 130 HU überschritten. Dieser Schwellenwert entspricht einem Gehalt von ca. 100mg/dl Kalziumhydroxylapatit, was wiederum der Dichte von spongiösem Knochen entspricht [14]. In Ergänzung zu dem herkömmlichen Schwellenwert wurde im Teil B ein Kalkplaque bereits ab 90 HU in die Bewertung miteinbezogen. Die entsprechenden Läsionen wurden mittels einem speziellen Computerprogramm (s. a. Kap. 4.3. Auswertung) manuell markiert und so als "Region of Interest" gekennzeichnet.

3.6.1. Kalkscore nach Agatston

Hierbei wird mit Hilfe der Funktion Region of Interest (ROI) die Größe (in mm²) und der Dichtewert der einzelnen Läsion ermittelt. In Abhängigkeit von der Dichte wird die Größe der Läsion mit folgenden Faktoren multipliziert:

- Faktor 1 für den Bereich 130-199 HU
- Faktor 2 für 200-299 HU
- Faktor 3 für 300-399 HU
- Faktor 4 bei Werten über 400 HU

Den Endwert erhält man durch die Summe der Einzelergebnisse [1]. Zu beachten ist, dass die Agatston Methode für das EBCT und einen sequentiellen Aufnahmemodus entwickelt wurde. Bei der MDCT dieser Arbeit liegt eine geringere Schichtdicke, ein reduzierter Partialvolumeneffekt, eine höhere Auflösung und ein unterschiedliches Strahlenspektrum vor [30].

3.6.2. Das Volumen

Das Volumen wird aus dem Produkt von der Fläche der Läsion und der Schichtzunahme errechnet und in mm^3 angegeben. Das Ergebnis entspricht der Summe der Einzelwerte [30].

3.6.3. Die Masse

Die Masse in Milligramm des kalzifizierten Plaque errechnet sich aus dem Produkt von Volumen und einem Dichtefaktor. Der Dichtefaktor entspricht dem mittleren HU-Wert des jeweiligen Plaques und muss durch Kalibrierung ermittelt werden [30].

3.6.4. Die Dichte

Den Dichtewert erhält man aus dem Verhältnis von Masse zu Volumen.

3.6.5. Die Anzahl der Läsionen

Hier wurden über eine kontinuierliche Berechnungsfunktion die auf den einzelnen Schnittbildern sichtbaren Anteile eines Plaque zusammengefügt und so die Anzahl der verkalkten Plaques ermittelt.

4. Methoden und Material

4.1. Das Patientengut

Die Arbeit wurde begutachtet von der lokalen Ethikkommission und dem Bundesamt für Strahlenschutz und genehmigt durch das Landesamt für Arbeitsmedizin. Da der Brustbereich während der Untersuchung des Herzens einer erhöhten Strahlendosis ausgesetzt ist, wurden nur männliche Patienten in die Studie eingeschlossen [42]. Die Patienten gaben ihr volles Einverständnis an der Studie teilzunehmen, nachdem ihnen die Untersuchungsverfahren im Einzelnen erläutert wurden. Insgesamt nahmen 100 männlich Probanden mit einer Altersspanne von 27 bis 87 Jahren (Mittel 63 ± 15 Jahre) teil. Sie wurden von der medizinischen Klinik I des Klinikums Großhadern in München an das Institut für Klinische Radiologie ebenfalls in Großhadern überwiesen. Es sollte eine weiter Abklärung erfolgen, zum einen bei bestehendem Verdacht auf das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung (KHK) mit entsprechender Klinik und zum anderen zu der Bestimmung der Auswirkungen bei vorhandenen kardialen Risikofaktoren.

4.2. Untersuchungsprotokolle

Die Patienten wurden an beiden CT-Geräten in einem maximalen Zeitintervall von einer halben Stunde und in einem Atemhalteversuch von ca. 20 – 30 sec untersucht. Das Herz wurde von den kaudalen Anteilen der Pulmonalarterien bis zur Herzspitze über eine axiale Strecke von 120 mm geschichtet. Es wurde kein Kontrastmittel verwendet.

4.2.1. Die EBCT

Für die EBCT stand ein C 150 XP der Firma Imatron (San Francisco, CA, USA) zur Verfügung. Es wurde nach einem weit verbreiteten Schema mit 3 mm Schichtdicke, 100 msec Aufnahmezeit, 130 kV und 63 mAs untersucht. Um die Bewegungsartefakte möglichst gering zu halten, wurde eine EKG-Triggerung bei 70% des RR Intervalls verwendet, da zu diesem Zeitpunkt der Herzaktion das Herz eine relativ geringe Bewegung ausführt. Es wurde eine Auflösung von 7 lp/cm erreicht.

4.2.2. Die Mehrzeilen-Detector CT

Die Untersuchung am MDCT wurde mit einem Somatom VolumeZoom der Firma Siemens (Forchheim, Deutschland, Abbildung 1) durchgeführt. Es wurde ein Untersuchungsprotokoll mit 4 x 2,5 mm Schichtdicke, 140 kV und 100 mAs verwendet. Die Dauer pro Scan betrug 250 msec. Auch hier wurde mit einer EKG-Triggerung gearbeitet, die Aufnahme erfolgte 450 msec vor der nächsten R-Zacke. Die Auflösung innerhalb einer Schicht betrug 10 lp/cm.

4.3. Auswertung

Die Daten von beiden CT-Untersuchungen wurden an einen separaten Arbeitsplatz gesendet. Die dortige Weiterverarbeitung erfolgte mit Hilfe eines Software-Programms der Firma InSight (Neomagery Technologies, City of Industry, Kalifornien, USA), mit welchem der Kalkscore nach Agatston, das Volumen, die Dichte und die Masse der einzelnen Kalkplaques sowie die Anzahl der Läsionen nach beschriebenem Schema ermittelt wurde.

4.4. Teil A der Arbeit

Die errechneten Quantifizierungsalgorithmen sollten hinsichtlich ihrer gegenseitigen Übereinstimmung überprüft werden.

Dazu wurden mehrere verschiedene statistische Tests durchgeführt. Es wurde das Software-Programm MedCalc 5 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgien) verwendet. Im Einzelnen wurde errechnet:

- Lineare Regression
- Korrelationskoeffizient zwischen EBCT und MDCT
- prozentuale Variabilität v , als Durchschnitt von $[\text{Absolut (Wert 1 - Wert 2)} / (\text{Wert 1} + \text{Wert 2}) / 2]$
- systematischer Fehler (Bias = d) und das Limit of agreement ($d \pm 2s$; s = Standardabweichung) von zwei Messwerten nach der Methode von Bland und Altman als Durchschnitt von $[\ln(\text{Wert 1} + 1) - \ln(\text{Wert 2} + 1)]$ [3]. Weil die Werte des Kalkgehalts der Koronarien nicht normal verteilt sind, wurden diese, nachdem 1 addiert wurde, in den natürlichen Logarithmus überführt.

4.5. Teil B der Arbeit

Im zweiten Teil wurden jene Patienten selektiert, die neben den beiden CT-Untersuchungen zusätzlich eine Koronarangiographie erhalten hatten, welche das Standardverfahren zur Beurteilung von Koronarstenosen und –verschlüssen ist. Insgesamt 59 Patienten wurden mit einer Koronarangiographie mittels eines transfemorale Judkins-Zugangs und mindestens drei Standardprojektionen untersucht. Die Daten wurden auf CD-ROM gespeichert und an einer NT-Workstation betrachtet (Acom PC V2.1; Siemens Medical Systems, Erlangen, Deutschland). Ein Kardiologe wertete in Unkenntnis der CT-Ergebnisse die Koronarangiographie aus. Eine KHK wurde angenommen, wenn eine signifikante Stenose von mehr als 50 % vorlag. Anhand dieser Patienten sollte die Genauigkeit der Koronarkalkmessung mittels der CT bezüglich der Vorhersage einer KHK, unter Berücksichtigung des Ergebnisses der Herzkatheteruntersuchung, ermittelt werden.

Zusätzlich wurde bei diesen 59 Patienten, die eine MDCT und eine Koronarangiographie erhalten hatten, der übliche Schwellenwert, ab welchem eine Läsion als Kalkplaque angenommen wurde, von 130 HU auf 90 HU reduziert. Die Auswirkung auf die Vorhersagbarkeit einer signifikanten Stenose sollte auf diese Weise untersucht werden. Dies wurde wegen des verbesserten Signal/Rausch-Verhältnisses der MDCT gegenüber der EBCT nur in der Mehrzeilen-Detector CT durchgeführt.

Im Allgemeinen lässt der Vergleich von Testergebnissen zweier Populationen mit und ohne Krankheit eine exakte Trennung der beiden Gruppen kaum zu. Mit Hilfe der ROC-Analyse besteht die Möglichkeit zwischen gesunden und kranken Patienten zu unterscheiden bzw. lässt den Vergleich der diagnostischen Aussagekraft von zwei oder mehreren Testen zu. Die ROC-Kurven zeigen den Wert der richtig positiven Ergebnisse gegen die falsch positiven Ergebnisse als Diagramm bei verschiedenen cut-off Punkten an. Mittels ROC-Analysen sollte die Fläche unter der Kurve bezüglich Standardfehler, Sensitivität und Spezifität ermittelt werden. Wenn eine vollständige Differenzierung zwischen den beiden Populationen möglich ist, besitzt die Kurve den Wert 1. Der Wert 0,5 bedeutet, dass eine Differenzierung mit Hilfe des Tests nicht erreicht werden kann. [18, 19, 28]

5. Ergebnisse

5.1. Teil A

Unter der Verwendung des Schwellenwertes von 130 HU zeigten acht Patienten weder mit der EBCT noch mit der MDCT Verkalkungen der Koronarien. Bei drei Patienten ergab sich ein positiver Kalkgehalt mit der MDCT, jedoch negativ mit der EBCT. Bei einem weiteren Patienten traf das Gegenteil zu, nämlich mit negativem Kalkscore in der MDCT und positivem in der EBCT. Diese vier Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, da ihre Daten die Aussagekraft der Studie durch den Fehler von 100 % vermindert hätten.

Die verbliebenen 88 Patienten mit erkennbarem Kalk zeigten folgende Verteilung der EBCT Scores (Tabelle 1):

Score	< 10	10 - 100	100 - 400	> 400
Anzahl der Pat.	7	17	21	43

Tabelle 1

Die folgende Tabelle zeigt einen Überblick bezüglich der Verteilung der Scores bezogen auf die 88 erwähnten Patienten (Tabelle 2):

Median	Mittelmaß	Standartabweichung.	Max. Score
268	793	1183	5871

Tabelle 2

Der Korrelationskoeffizient zwischen EBCT und MDCT zeigte in allen fünf Werten (Masse, Volumen, Score, Anzahl der Läsionen und Dichte) sehr hohe Werte von 0,993-0,901. Im Einzelnen betragen die Werte (Tabelle 3):

Score	Volumen	Masse	Anzahl Läsion.	Dichte
0,987	0,986	0,993	0,901	0,961

Tabelle 3

Die Werte der linearen Regression ergaben folgendes (Tabelle 4):

	MDCT =	r
Score	28,8+ 1,26 EBCT	0,987
Volumen	20,9+ 1,05 EBCT	0,986
Masse	9,7 + 1,08 EBCT	0,961
Anzahl der Läsionen	1,538 + 0,743 EBCT	0,901
Dichte	0,043 + 0,955 EBCT	0,961

Tabelle 4

Die prozentuale Abweichung v lag am höchsten für den Score und am niedrigsten für die Dichte. Die Tabelle 5 zeigt die Werte im Überblick:

Score	Volumen	Masse	Anzahl Läsion.	Dichte
32,2%	21,5%	21,5%	31%	8,4%

Tabelle 5

Die Berechnungen ergaben einen systematischen Fehler in Bezug auf den Vergleich von EBCT und MDCT (Tabelle 6):

Score	Volumen	Masse	Anzahl Läsion.	Dichte
-0,206	-0,016	-0,022	0,158	-0,001

Tabelle 6

Das Limit of agreement ($d \pm 2s$) zeigte die besten Ergebnisse für die Dichte, gefolgt von Masse und Volumen und am schlechtesten für die Anzahl der Läsionen und den Score. Die Werte im Einzelnen: (Tabelle 7):

Score	Volumen	Masse	Anzahl Läsion.	Dichte
von 0,454 bis -0,866	von 0,554 bis -0,598	von 0,578 bis -0,61	von 0,989 bis -0,582	von 0,105 bis -0,107

Tabelle 7

5.2. Teil B

Bei Verwendung des niedrigeren Schwellenwerts für die Auswertung der MDCT-Daten hatten nur sechs Patienten, sowohl in der EBCT, als auch in der MDCT einen Score von null. Fünf Patienten hatten einen Score von null mit der EBCT und einen positiven Score mit HU 90. Ebenso zeigten drei Patienten einen positiven Score mit 90 HU und keinen Kalk mit 130 HU.

45 der insgesamt 59 Patienten, welche zusätzlich eine Herzkatheteruntersuchung erhielten, zeigten eine signifikante Stenose über 50% Lumenreduktion. Nach den Berechnungen der ROC-Analyse lag der optimale Schnittpunkt, eine signifikante Stenose vorhersagen zu können, bei einem Score von 198 für die EBCT und 291 für die MDCT. Die entsprechenden Werte für das Volumen unterschieden sich nicht wesentlich für EBCT und MDCT (214 und 210). Die Fläche unter der Kurve für die MDCT lag über den Werten für die EBCT (mit der Dichte als Ausnahme, siehe auch Tabelle 8). Tabelle 9 bis Tabelle 13 geben einen Überblick über die Area under the curve bzgl. der einzelnen Parameter, bzw. zeigen für die Fläche unter der Kurve die entsprechenden Werte wie Cutpoint, Sensitivität und Spezifität an. Der Cutpoint bezeichnet die Diskriminierung zwischen Annahme und nicht Vorhandensein einer KHK. Die Verwendung des erniedrigten Schwellenwertes der MDCT auf 90 HU ergab in Bezug der Fläche unter der Kurve für den Score, Sensitivität und Spezifität im Vergleich mit 130 HU keine Steigerung in der Annahme oder Ausschluss einer KHK (siehe auch Tabelle 14), wenn auch die Sensitivität der Kalkerkennung sich steigerte.

AUC	EBCT	MDCT
Score	0,834	0,845
Volumen	0,841	0,843
Masse	0,841	0,845
Anzahl der Läsionen	0,781	0,819
Dichte	0,791	0,772

Tabelle 8

Score	AUC	Cutpoint	Sensitivität	Spezifität
EBCT	0,834 ± 0,054	198	77,3%	85,7%
MDCT	0,845 ± 0,052	291	79,5%	85,7%

Tabelle 9

Volumen	AUC	Cutpoint	Sensitivität	Spezifität
EBCT	0,841 ± 0,053	214	79,5%	85,7%
MDCT	0,843 ± 0,052	210	79,5%	85,7%

Tabelle 10

Masse	AUC	Cutpoint	Sensitivität	Spezifität
EBCT	0,841 ± 0,053	183	79,5%	85,7%
MDCT	0,845 ± 0,052	231	79,5%	85,7%

Tabelle 11

Anzahl Läsion.	AUC	Cutpoint	Sensitivität	Spezifität
EBCT	0,781 ± 0,063	5	95,6%	64,3%
MDCT	0,819 ± 0,057	7	84,4%	78,6%

Tabelle 12

Dichte	AUC	Cutpoint	Sensitivität	Spezifität
EBCT	0,791 ± 0,062	0,93	70,5%	78,6%
MDCT	0,772 ± 0,065	0,84	64,3%	84,1%

Tabelle 13

Score 90	AUC	Cutpoint	Sensitivität	Spezifität
MDCT	0,845 ± 0,052	429	79,5%	85,7%

Tabelle 14

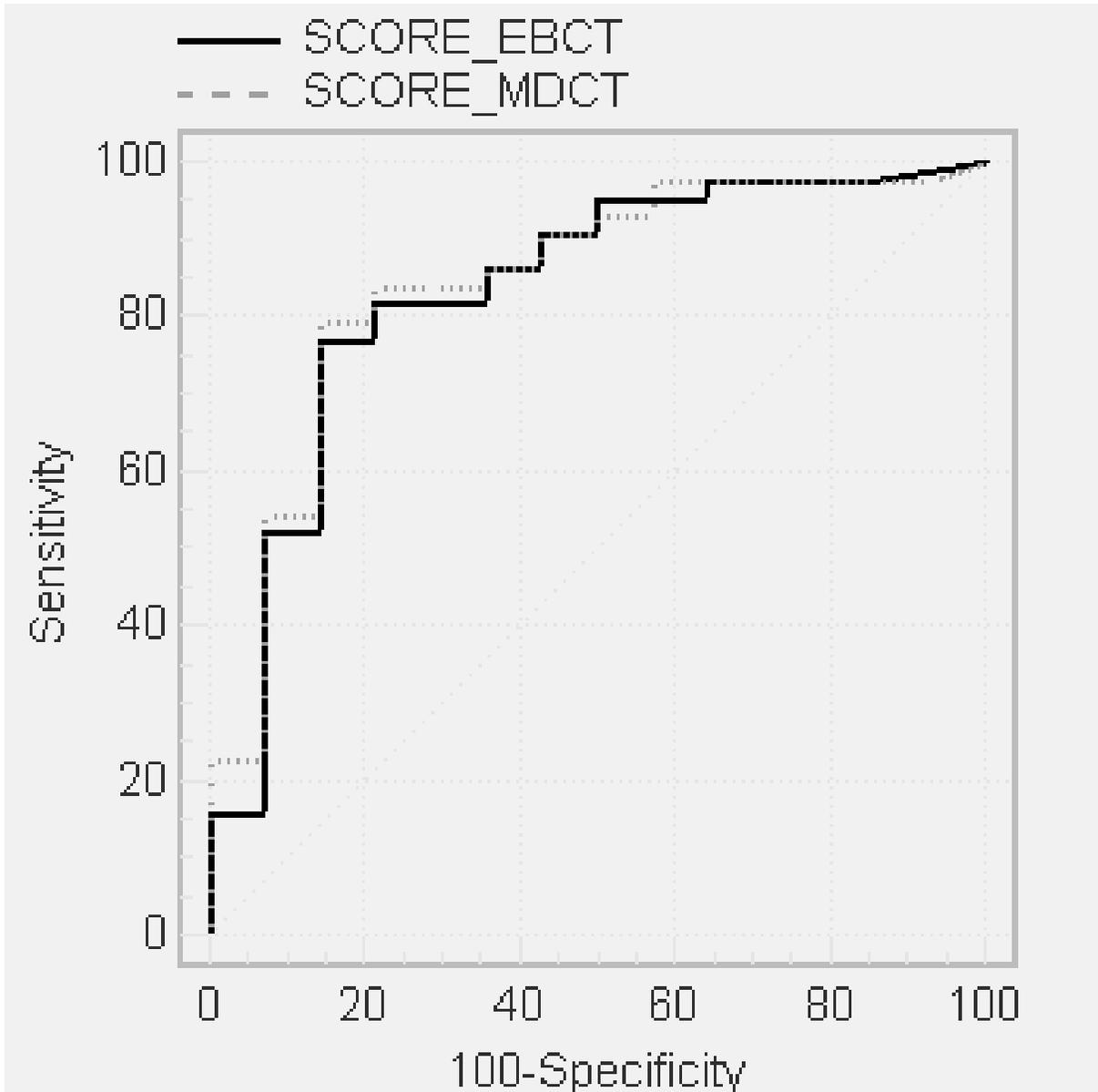


Abbildung 4:AUC von MDCT und EBCT bei dem Schwellenwert von 130 HU.

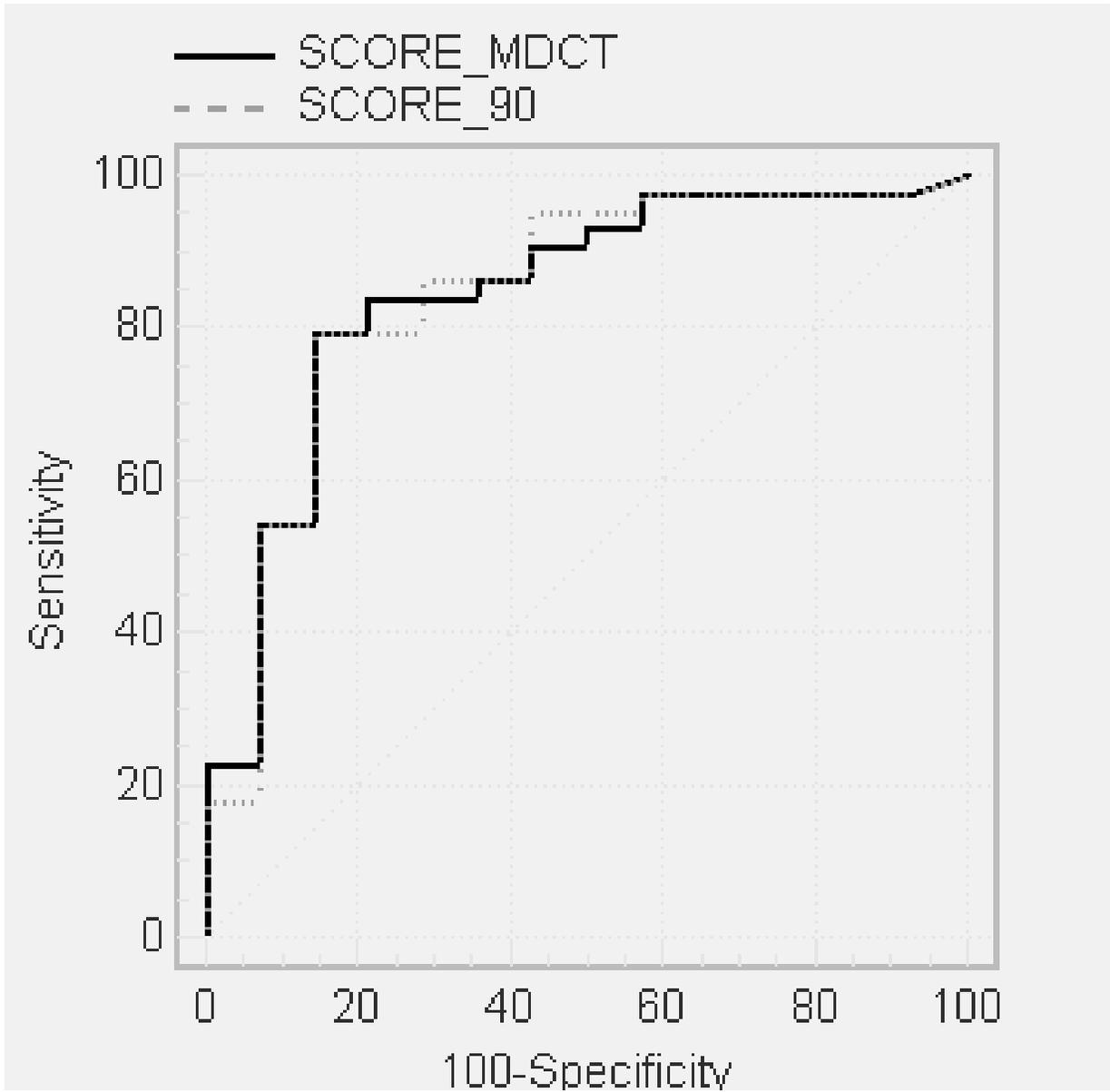


Abbildung 5: AUC von MDCT bei dem Schwellenwert von 130 und 90 HU.

6. Diskussion

6.1. Stellung der CT im Vergleich zu anderen Methoden

Aufgrund der hohen Morbidität und Mortalität der Herz-Kreislauf-Erkrankungen wurde eine Vielzahl von Methoden entwickelt um eine KHK zu diagnostizieren und eine Risikoeinschätzung für ein Herzereignis bzw. eine entsprechende Therapie erstellen zu können. Im Folgenden soll zu gängigen Methoden Stellung genommen werden.

Grundsätzlich lässt sich festhalten, dass die nicht invasiven Methoden bei der Bestimmung bzw. der Prognose einer KHK weiterhelfen. In den meisten Fällen jedoch kommt es nur bei einer vorliegenden Verschlusskrankheit bzw. bei einer signifikanten Gefäßstenose zu einem positiven Befund. Die CT bietet die Möglichkeit, bereits frühe Stadien der Atherosklerose zu erkennen, bevor klinische Symptome aufgetreten sind [6]. Einen Überblick einzelner Methoden im Hinblick auf die Diagnose KHK gibt Tabelle 15.

	Sensitivität	Spezifität	Vorhersage Genauigkeit
Belastungs-EKG	67	74	69
Perfusions-Szintigraphie	89	80	89
Streß-Echokardiographie	85	79	83
Streß-Szinti., pharmakolog.	85	91	87
Streß-Echo., Dobutamin.	88	84	86
EBCT	91	49	70

Tabelle 15: aus O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher V, et al. American College of Cardiology/American Heart Association expert consensus document on electron beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102: 126-140

6.1.1. CT

Im Kapitel klinische Grundlagen wurde der Zusammenhang zwischen Gefäßkalk, Atherosklerose und daraus folgender CT-Untersuchung dargelegt. Allgemein hat die EBCT eine höhere Sensitivität in der Kalkdetektion und einen höheren negativen

prädiktiven Wert für die Abwesenheit einer KHK als der Herzkatheter, das Belastungs-EKG und der Thallium-Streß-Test [1].

Die EBCT wurde als sehr nützliche Untersuchungsmethode beschrieben, um den Verlauf einer KHK unter Risikomodulation und medikamentöser Behandlung zu verfolgen. Laut Callister et al [10] kann eine Verlaufsbeurteilung mittels EBCT in kürzeren Abständen als eine Herzkatheteruntersuchung die Auswirkungen einer medikamentösen Behandlung anzeigen. Zukünftige Untersuchungen müssen die Wiederholbarkeit der verschiedenen MDCT Aufnahmetechniken und Gerätetypen vergleichen.

Als Nachteile sind anzuführen, die Strahlenbelastung, die Bewegungsartefakte bei einer Herzfrequenz über 70 und die daraus notwendige medikamentöse Frequenzsenkung sowie die zur Zeit noch unterschiedlich bewertete Aussagekraft der bestimmten Kalkwerte. (Siehe auch Kapitel 6.2. Beurteilung der Kalkparameter). Zudem werden mit der nativen CT nur die verkalkten Anteile der Plaques erfasst (diese Kalkmenge entspricht ca. 1/5 der insgesamten Plaquemenge [35]).

Bei der EBCT konnte bereits frühzeitig gezeigt werden, dass eine sehr sensitive Erkennung und Quantifizierung von Koronarkalk möglich ist [1, 33, 39]. Eine ausreichende zeitliche Auflösung konnte mit der älteren konventionellen Einzeilen-CT nicht erreicht werden. Doch bereits die neueren Einzeilen-CTs, wie zum Beispiel das Somatom Plus4 der Firma Siemens zeigt im Vergleich zur EBCT eine hohe Korrelation mit Werten zwischen 0,93 bis 0,98 [4]. Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen annehmen, dass im Vergleich zur Koronarangiographie mittels MDCT eine exaktere Aussage bezüglich des Vorliegens einer signifikanten KHK getroffen werden könnte, als mit der EBCT (die Fläche unter der Kurve der MDCT liegt mit Ausnahme der Dichte für alle getesteten Parameter über der der EBCT).

Ein Durchbruch zu breitem Einsatz wurde mit der Elektronenstrahl-CT nicht erreicht. Auf der einen Seite stehen die hohen Gerätekosten und auf der anderen Seite die Einschränkung in der Bildqualität und aufgrund der Bauweise die begrenzte Möglichkeit der untersuchbaren Körperabschnitte (Thorax und Abdomen). Zudem ist die MDCT mittlerweile der EBCT bezüglich Bildqualität und der Scangeschwindigkeit pro Volumen überlegen (Siehe auch Abbildung 6). Die effektive Dosis liegt bei der sequentiellen MDCT bei etwa 0,7 mSv und bei der EBCT bei ca. 0,9 mSv. Der Vorteil der MDCT gegenüber der EBCT liegt weiter in der Modulierbarkeit der Scanparameter und der somit besseren Anpassung an den jeweiligen Patienten.

Gerade bei Patienten mit hohem Body-Mass-Index lässt sich so eine bessere Bildgebung erreichen. Die von der Röhre erzeugte Strahlung kann bei der MDCT besser ausgenutzt werden [29]. Somit wird die EBCT-Technik weiterhin auf Zentren limitiert bleiben, welche speziell in der Herzbildgebung tätig sind [16, 24, 30].

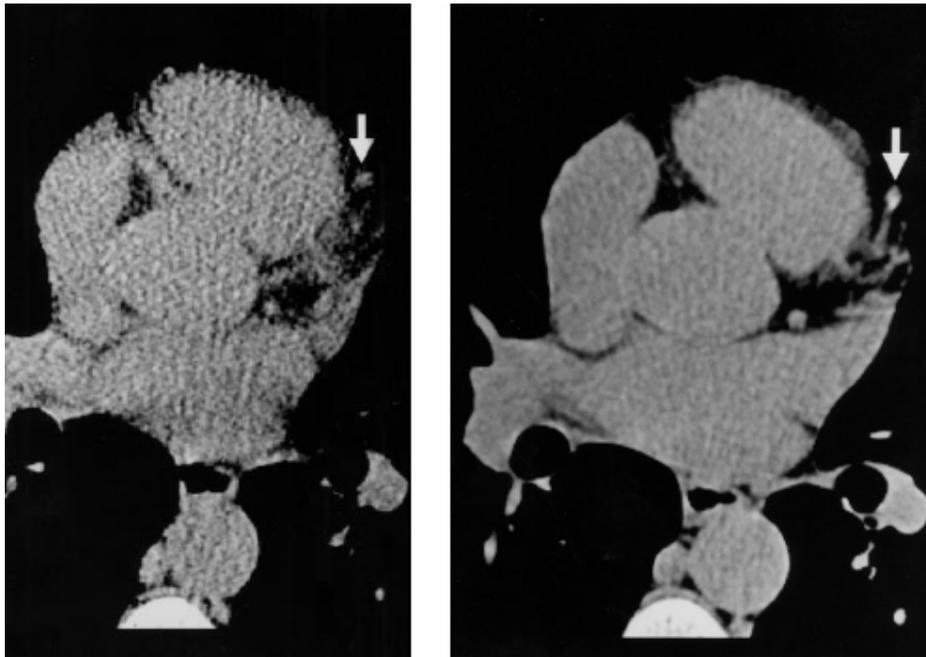


Abbildung 6: 50-jähriger Mann mit Verdacht auf eine KHK. Das linke Bild zeigt die EBCT und das rechte Bild die MDCT. Der Pfeil markiert eine winzige Verkalkung des Ramus interventrikularis anterior der linken Herzkranzarterie

6.1.2. Alternative Methoden

Der Vorteil der der CT gegenübergestellten Methoden liegt in der bereits langen Erfahrung und in der seit langem bestehenden Gültigkeit in Bezug auf die Prognose einer KHK [31].

So stellt zum Beispiel die Koronarangiographie das Standardverfahren zur Beurteilung von Koronarstenosen- und Verschlüssen, Gefäßanomalien und Kollateralkreisläufen dar. Es wird das vom Kontrastmittel durchflossene Gefäßlumen beurteilt [11, 23]. Während der Untersuchung muss hier ein Arzt anwesend sein. Die Beurteilung ist untersucherabhängig und wird von der Anzahl der untersuchten Einstellungen beeinflusst. Durch Überlagerung und nicht korrekt gewählte Einstellwinkel können für die jeweilige Arterie Falschbeurteilungen zustande kommen. Zudem ist die Untersuchung zeitaufwendig und invasiv. Der Kalkwert kann

nicht ermittelt werden. Hier ist die CT dem Herzkatheter überlegen [33]. Ein grundsätzliches Problem für einen guten Vorhersagewert einer signifikanten Stenose bzw. für die Übereinstimmung zwischen Herzkatheter und EBCT könnte aufgrund des Remodeling-Phänomens der Koronarien bestehen. Diese nehmen zunächst an Durchmesser zu, um das fortschreitende Wachstum der Plaques zu kompensieren. Erst wenn dieser Mechanismus versagt, verursacht der an Größe zunehmende Plaque eine Stenose [36].

Als weitere etablierte Methode gilt das Belastungs-EKG. Das Personal und die notwendigen Geräte sind leicht verfügbar. Die Kosten sind niedrig, so dass diese nicht eine Notwendigkeit für einen Ersatz rechtfertigen. Im ambulanten Sektor wird diese Untersuchung breit eingesetzt. Wenn die Ergebnisse eindeutig pathologisch ausfallen, wird in der Folge häufig eine Herzkatheteruntersuchung mit der Frage einer Notwendigkeit der Revaskularisation angeschlossen. Fallen die Ergebnisse eindeutig negativ aus, wird die Ursache der Klinik im nicht kardialen Bereich angenommen [42]. Eine zusammenfassende Studie, in welcher Patienten mittels Belastungs-EKG und mit einer Koronarangiographie im Hinblick auf das Vorliegen einer KHK untersucht wurden, ergab eine mittlere Sensitivität von 68%, eine mittlere Spezifität von 74% und eine prädiktive Genauigkeit von 69% [31]. Insgesamt stellt es das am häufigsten eingesetzte primäre Belastungsverfahren dar. Jedoch bei bis zu 24% der Patienten ist das Belastungs-EKG nicht diagnostisch verwertbar [25].

6.2. Beurteilung der Kalkparameter

6.2.1. Allgemeine Aussagen

Aufgrund der unterschiedlichen Bauweise des MDCT ist es nicht möglich 3 mm-Schichten zu akquirieren, welche dem Untersuchungsprotokoll des EBCT entsprochen hätten. Es wurde versucht ein weitgehend ähnliches Untersuchungsprotokoll zu benutzen. Anstelle der 3 mm- wurden 4 x 2,5 mm-Schichten verwendet. Durch die dünneren Schichten des MDCT können mehr verkalkte Läsionen erkannt werden, da der Partialvolumeneffekt abnimmt. Leider führt dies jedoch im direkten Vergleich mit der EBCT zu einem systematischen Fehler und einer eingeschränkten Vergleichbarkeit des Scores sowie der Anzahl der Läsionen. Abhilfe können dreidimensionale quantitative Berechnungen schaffen, welche für die Bestimmung des Volumens, der Masse und der Dichte einer verkalkten Läsion verwendet werden. Der Durchmesser einer Koronararterie liegt zwischen 1 und unter 4 mm. Eine unbestimmte Anzahl von Plaques wird kleiner sein als die gewählte Schichtdicke. Dort kommt der Partialvolumeneffekt mehr zum tragen als die Dichte der Läsion. Daher ist eine geringere Schichtdicke sensitiver. Es besteht die Schwierigkeit, kleine Läsionen mit einem sequentiellen Untersuchungsmodus, sowohl mit der EBCT, als auch der MDCT darzustellen. Im besten Fall entspricht die Plaquegröße der gewählten Schichtdicke und im schlechtesten Fall wird der Plaque durch zwei Schichten halbiert und aufgrund des Partialvolumeneffekts nicht dargestellt.

Eine Expertengruppe von American College of Cardiology sowie der American Heart Association hat folgende übereinstimmende Aussagen bzgl. der Kalkbestimmung mittels der CT getroffen [31]:

- Ein negatives Testergebnis spricht gegen vorhandene atherosklerotische oder instabile Plaques.
- Kein Kalknachweis macht ein Vorliegen einer signifikanten Stenose sehr unwahrscheinlich.
- Wenn die Gefäße in einer Herzkatheteruntersuchung unauffällig waren, liegt bei der Mehrzahl der Patienten auch kein Kalk vor.
- Ein negatives Testergebnis ist mit einem niedrigen Risiko für ein Herzereignis in den nächsten zwei bis fünf Jahren verbunden.
- Ein positives Testergebnis spricht für bestehende atherosklerotische Plaques.

- Je höher die Kalkmenge, desto höher auch die Wahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK, obwohl kein linearer Zusammenhang besteht und die Bereiche der Koronarien mit Kalk nicht den Stenosen entsprechen müssen.
- Der Gesamtkalkgehalt korreliert am besten mit der Menge an atherosklerotischen Plaques. Der wahre Wert wird jedoch unterschätzt.

Es besteht ein klarer, wenn auch nicht linearer Zusammenhang zwischen steigenden Kalkwerten und zunehmender Wahrscheinlichkeit für eine stenosierende Herzerkrankung [36]. Trotzdem sind koronare Herzereignisse in allen Ausprägungen von absoluten Kalkwerten anzutreffen [11, 13, 37, 42, 43]. Es scheint auch einen Schwellenwert für den Plaque zu geben, unter welchem eine Verkalkung nicht anwesend oder nicht erkennbar ist [35]. Hohe Kalkwerte entsprechen einem mittleren bis hohen Risiko für ein Herzereignis in den nächsten zwei bis drei Jahren.

Raggi et al [32] versuchte eine alters- und geschlechtsspezifische Verteilung der Kalkwerte zu erstellen um den individuellen atherosklerotischen Prozess in die Beurteilung mit einbeziehen zu können. Er fand heraus, dass somit eine geeignetere Vorhersage des individuellen Risikos möglich ist, als die Verwendung der absoluten Kalkwerte allein. In der Patientengruppe mit einem Kalkscore aus der Perzentile über 75% traten bedeutend mehr Herzereignisse auf als in den niedrigeren Perzentilen. Die Versuche einer Risikoeinschätzung wurden alle auf der Grundlage des Agatston Score durchgeführt. Abbildung 7 gibt einen Überblick bzgl. der Bewertung des Kalzium Score.

Kalzium Score	Bewertung	Klinische Bedeutung	Aussage in Bezug auf Alter und Geschlecht	Empfohlene Behandlung
0	Keine nachweisbaren Verkalkungen	KHK zu 90%–95% ausgeschlossen	Zutreffend für Männer und Frauen >40 Jahren, Ausnahme: jüngeren Patienten	Allgemeine Präventionsmaßnahmen
1 bis 10	Minimale Verkalkungen	Koronargefäßstenosen unwahrscheinlich	Zutreffend für Männer und Frauen >40 Jahren, Ausnahme: jüngeren Patienten	Allgemeine Präventionsmaßnahmen
11 bis 100	Geringe Verkalkungen	KHK möglich	Größere Bedeutung bei Score >75. Perzentile	Abklärung bzw. Abbau der Risikofaktoren
101 bis 400	Mäßiggradige Verkalkungen	stenosierende KHK möglich	Größere Bedeutung bei Score >75. Perzentile	Risikofaktorbehandlung und kardiologische Untersuchung
Über 400	Ausgedehnte Verkalkungen	Hohe Wahrscheinlichkeit für signifikante Stenose	Größere Bedeutung bei Score >75. Perzentile	Belastungs-EKG, Streßecho bzw. Myokardszintigraphie und Risikofaktorbehandlung, ggf. Herzkatheter

Abbildung 7: aus Becker C, Jakobs T, Knez A, Becker A, Haberl R, Brüning R, Schoepf U, Reiser M. Methoden zur Quantifizierung von Koronarkalkifikationen mit der Elektronenstrahl- und der konventionellen Computertomographie. Radiologe 1998; 38: 1006-1011

Diese Arbeit versuchte mit einem erniedrigten Schwellenwert für die Hounsfield Einheiten, ab welchem eine Läsion zu der gesamten Kalklast gerechnet wird, die Genauigkeit der Kalkerkennung zu erhöhen. Yoon et al [44] wollte mit einem höheren Schwellenwert für die Größe einer Läsion dasselbe Ziel verfolgen. Es ergab sich jedoch für keine der beiden Ansätze ein verbessertes Ergebnis.

6.2.2. Der Kalkscore nach Agatston

Agatston et al [1] war der erste der den Versuch unternahm, die in der EBCT gefundenen Verkalkungen zu quantifizieren. Mit der bereits beschriebenen Methode sollte bei Patienten unterschieden werden, ob eine KHK vorliegt oder nicht. Der Grund für die Verwendung des Kalzium-Scorewertes als quantitative Bestimmung liegt darin, dass die alleinige Präsenz von Koronarkalk bei asymptomatischen, jüngeren Patienten zu einer Überbewertung des koronaren Risikos führen würde [2]. Mit steigendem Alter reichert sich auch vermehrt Kalk in den Gefäßwänden ab. Dies

begründet eine alters- und geschlechtsspezifische Korrektur, um die Wertigkeit der Beurteilung zu erhöhen.

Agatston verwendete den C-100 EBCT-Scanner in seiner Studie. Dieser erreicht maximal 20 Scans pro Atemhalteversuch. Dadurch kann nur ein begrenzter Teil des Herzens untersucht werden (ca. 60mm entlang der Z-Achse). Bereits frühzeitig wurde die mangelnde Reproduzierbarkeit der Score Werte, und damit der limitierte Einsatz als Verlaufsmethode bemängelt. Um dies zu verbessern wurden verschiedene Ansätze verfolgt. So untersuchte Hernigou et al [21] bei seinen Patienten nur die ersten 12 Schichten des Koronararterienbaumes beginnend vom Ostium des linken Hauptstammes. Somit sollte sichergestellt werden, dass immer dieselben Gefäßabschnitte in die Untersuchung mit einfließen. Auf diese Weise wurde die Inter- und Intraobservervariabilität sowie die Variabilität zwischen zwei Untersuchungen betrachtet. Ein anderer Versuch wurde von Wang et al [41] unternommen. Er stellte fest, dass die erneute Auswertung einer Untersuchung kaum Auswirkung auf die Ergebnisse hat. Jedoch bei der Wiederholung der gesamten Untersuchung deutliche Unstimmigkeiten auftraten. Auch mit einem neu erarbeiteten Untersuchungsprotokoll (Schichtdicke 6mm) kam er zu dem Schluss, dass eine kurzfristige Kontrolle (vor zwei Jahren) des Koronarkalks mittels EBCT keine ausreichende Verlaufsbeurteilung zulässt. Die neueste Version des EBCT, das C-150, welches auch in dieser Studie verwendet wurde, kann während eines Atemhalteversuchs das gesamte Herz in 3mm Schichten untersuchen. Dadurch konnte die höchste Sensitivität und der negative Vorhersagewert für die Erkennung von Koronarkalk und den Ausschluss einer KHK, verglichen mit dem nur teilweise Scannen des Herzens, erreicht werden [38].

Die wichtigsten Gründe einer mangelhaften Vergleichbarkeit bei einer wiederholten Untersuchung liegen in Artefakten, welche durch Herz- und Atembewegung verursacht werden, falschen Ableitungen des EKG, Partialvolumen-Effekten, Bildrauschen, Feldinhomogenitäten und mangelnder Kalibrierung [4].

Yoon et al [44] untersuchte die Variabilität für wiederholtes Scannen am selben Patienten (Score 37,2%, Volumen 28,2%, Masse 28,4%). Seine Ergebnisse entsprechen weitgehend den Werten der Variabilität dieser Arbeit, bezüglich des Vergleichs der kalkspezifischen Parameter, welche durch die EBCT und die MDCT ermittelt wurden.

6.2.3. Das Volumen

Ein Plaque verringert während einer lipidsenkenden Therapie seinen Soft-lipid-Core, im Gegensatz nimmt aber der Kalkgehalt zu. Somit kann der Score ansteigen, das Volumen jedoch abnehmen [10, 22, 35]. Callister et al [9] stellte in seiner Studie fest, dass der Volumenwert, welcher mit Hilfe einer isotropischen Interpolation errechnet wurde, dem Agatston-Score an Reproduzierbarkeit überlegen ist. Eine Veränderung des Volumenwertes von 15% im Verlauf, entspricht demnach einer wahren Progression bzw. Regression. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass ein Vergleich der Volumenwerte zwischen MDCT und EBCT dem Vergleich der Scorewerte nach Agatston überlegen ist.

6.2.4. Die Masse

Um beurteilen zu können inwieweit der Massewert und der Score den tatsächlichen Kalkgehalt der Koronarien reflektieren, untersuchte Detrano et al [15] 21 menschliche Leichenherzen mit der EBCT und errechnete den Masse- und Scorewert. Dies verglich er mit dem Wert der mineralischen Asche und fand heraus, dass die errechnete Masse konstant unterhalb der tatsächlichen Menge an Kalk lag. Jedoch lag der Korrelationskoeffizient mit 0,97 über dem des Agatston-Score, welcher 0,93 betrug. Daraus folgerte er, dass die beiden Werte die mittels des EBCT errechnet wurden, den tatsächlichen Kalkgehalt sehr gut wiedergeben. Auch die vorliegenden Ergebnisse zeigten, dass die koronaren Kalzifikationen sehr gut mit der Masse wiedergegeben werden können. Die Fläche unter der Kurve, in Bezug auf die Vorhersage einer signifikanten Koronarstenose, besitzt für die Masse den höchsten Wert. So sollte dieser Wert auch in künftigen Studien verwendet werden, welche zum Ziel haben den prognostischen Wert von koronaren Kalzifikationen zu bestimmen.

6.2.5. Die Dichte

Bei der Betrachtung der Werte die für die Dichte errechnet wurden zeigte sich, dass diese eine hervorragende Übereinstimmung im Vergleich EBCT zu MDCT ergaben. Die Dichte des Plaques scheint ein sehr stabiler Parameter zu sein. Für die Reproduzierbarkeit ist die Verwendung eines Phantoms zur Kalibrierung nicht notwendig [17]. Es stellte sich lediglich eine kleine, nicht signifikante Verringerung des Unterschiedes zwischen zwei Messungen heraus. Leider ist die Dichte kein ausreichend guter Wert um eine signifikante Stenose vorhersagen zu können. Die Werte der ROC-Analyse betragen für die EBCT 0,791 und für die MDCT 0,772.

7. Ausblick

Aufgrund des Partialvolumeneffektes besteht im sequentiellen Untersuchungsmodus die Schwierigkeit kleine Plaques zu erkennen. Abhilfe kann ein kontinuierlicher Datensatz im Spiralmodus mit einem retrospektiven EKG-Gating bringen. Die Untersuchungszeit kann hierbei auf ca. 15 sec. verringert und Schichtdicken von 3 bzw. 1,5 mm erreicht werden. Zudem ist nun die Rekonstruktion der Bilder an jeder gewünschten Stelle des spiralförmigen Datensatzes bzw. der Herzaktion möglich. Die Sensitivität für kleinere Plaques steigt, die Partialvolumeneffekte nehmen ab und die Reproduzierbarkeit könnte sich verbessern. Ob es gelingt mit einem retrospektiven EKG-Gating, einem kleinen Rekonstruktionsinkrement, dünneren Schichten und somit verringertem Partialvolumeneffekt die Anzahl an nicht dargestellten Plaques zu dezimieren, muss weiter untersucht werden. Unglücklicherweise sind bei dem Spiralmodus mit EKG-Gating höhere Strahlendosen erforderlich, da die Aufnahme während des gesamten Herzzyklus erfolgt und nicht, wie bei der prospektiven EKG-Triggerung, nur während bestimmter Phasen des Herzzyklus.

Mittlerweile sind neu entwickelte CT-Geräte verfügbar, welche bis zu 64-Zeilen besitzen. Ein simultanes Auslesen von bis zu 64 Zeilen ist damit möglich. Zudem wurde die zeitliche Auflösung weiter verbessert. Für den Patienten ergeben sich zum einen eine verkürzte Untersuchungszeit und zum anderen eine exaktere Darstellung der abgebildeten Strukturen durch eine verbesserte Ortsauflösung. Der koronare Gefäßbaum kann bis in die Peripherie ausreichend beurteilt werden. In künftigen Studien muss die klinische Bedeutung der Weiterentwicklung untersucht werden [22].

8. Zusammenfassung

Die Diagnose einer koronaren Atherosklerose durch die Bestimmung der koronaren Verkalkungen zur Abschätzung des Risikos eines zukünftigen kardialen Ereignisses erfährt seit einigen Jahren eine zunehmende Verbreitung. Bisher wurden dazu dezidierte Elektronenstrahl Computertomographen eingesetzt. Neuerdings können koronare Kalzifikationen auch mit Mehrzeilen-Detector CT Geräten erfasst und quantifiziert werden. Die Bestimmung der koronaren Kalzifikationen mit der Mehrzeilen-Detector- gegenüber der Elektronstrahlen-CT hat den Vorteil, dass die Untersuchung kostengünstiger und an weit mehr Standorten durchgeführt werden kann.

Koronare Kalzifikationen wurden bisher mit einem proprietären Algorithmus (Agatston Score) quantifiziert. Der Übergang zur Quantifizierung von koronaren Kalzifikationen mit modernen CT Geräten erfordert Quantifizierungsalgorithmen, die von allen CT Gerätetypen gleichermaßen durchgeführt werden können und eine hohe Reproduzierbarkeit haben.

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden die Elektronenstrahl- und Mehrzeilen-Detector Computertomographie sowie verschiedene Quantifizierungsalgorithmen (Agatston Score, Volumen, Masse, Dichte und Anzahl der Läsionen) in einem Patientenkollektiv (n=100), bei dem das Ausmaß der koronaren Atherosklerose bestimmt werden sollte, miteinander verglichen. Bei einem Teil der Patienten (n=59) wurde zudem eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. Bei diesen Patienten konnte die Genauigkeit der verschiedenen Quantifizierungsalgorithmen zur Bestimmung einer koronaren Herzkrankheit ermittelt werden.

Die Korrelation zwischen Elektronenstrahl- und Mehrzeilen-Detector CT war für alle Quantifizierungsalgorithmen sehr hoch (0.901-0.993). Aufgrund des unterschiedlichen Untersuchungsprotokolls kam es allerdings zu einem systematischen Fehler mit konstant höheren Werten in der Mehrzeilen-Detector CT. Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass koronare Kalzifikationen mit vergleichbarer Sensitivität und Genauigkeit mit der Elektronenstrahl- und Mehrzeilen-Detector-CT erfasst werden können.

Da die Quantifizierung der koronaren Kalzifikationen mit der Masse am besten mit allen Geräten zu reproduzieren war, sollte dieser Algorithmus in der Zukunft in

weiteren Studien verwendet werden, die zum Ziel haben, den prognostischen Wert von koronaren Kalzifikationen zu bestimmen.

9. Abkürzungen

CT	Computertomographie
EBCT	Elektronenstrahl-Computertomographie
MDCT	Mehrzeilen-Detector Computertomographie
KHK	Koronare Herzerkrankung
AUC	Area under the curve
ROI	Region of Interest
CTA	Computer Tomographie Angiographie
HU	Hounsfield Unit
ROC	Receiver Operating Characteristic

10. Literaturverzeichnis

- [1] Agatston, AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 827-832
- [2] Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83: 356-362
- [3] Bland JM, Altman DG. Statistical methods of assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1: 307–310
- [4] Becker CR, Jakobs TF, Aydemir S, Becker A, Knez A, Schöpf UJ, Brüning R, Haberl R, Reiser MF. Helical and Single-Slice Conventional CT Versus Elektron Beam CT for the Quantification of Coronary Artery Calcification. *AJR* 2000; 174: 543-547
- [5] 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: 1006-1011
- [6] Becker CR, Knez A, Ohnesorge B, Schöpf UJ, Flohr T, Brüning R, Haberl R, Reiser MF. Visualization and quantification of coronary calcifications with electron beam and spiral computed tomographie. *Eur. Radiol* 2000; 10: 629-635
- [7] Boyd D. Computerized transmission tomography of the heart using scanning electron beams. In: Higgins C (Hersg) *CT of the heart and the great vessels: experimental evaluation and clinical application*. Futura Publishing Company, Mount Kisco New York: 1983; S 45-59
- [8] Bühling K, Lepenies J, Witt K (1995) *Intensivkurs: Allgemeine und spezielle Pathologie*. Urban und Schwarzenberg. München 1995; S.86-87

- [9] Callister TQ, Cooil B, Raya SP, Lippolis NJ, Russo DJ, Raggi P. Coronary Artery Disease: Improved Reproducibility of Calcium Scoring with an Electron-Beam CT Volumetric Method. *Radiology* 1998; 208: 807-814
- [10] Callister TQ, Raggi P, Lippolis NJ, Russo DJ. Effect of HMG-CoA reductase inhibitor on coronary disease as assessed by electron-beam computed tomography. *N Engl J Med* 1998; 339: 1972-1978
- [11] Conti C: Coronary arteriography. *Circulation* 1977; 55: 227 –237
- [12] Costello P, Dupuy DE, Ecker CP, Tello R. Spiral CT of the thorax with reduced volume of contrast material: a comparative study. *Radiology* 1992; 183: 663-666
- [13] Detrano R, Hsiai T, Wang s, Puentes G, Fallavollita J, Shields P, Stanford W, Wolfkiel C, Georgiou D, Budoff M, Reed J. Prognostic value of coronary calcification and angiographic stenoses in patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 27: 285-290
- [14] Detrano R, Kang X, Mahaisavariya P, Tang W, Colombo A, Molloy S, Garner D, Nickerson S. Accuracy of quantifying coronary hydroxyapatite with electron beam tomography. *Inverst Radiol* 1994; 29: 733-738
- [15] Detrano R, Tang W, Kang X, Mahaisavariya P, McCrae M, Garner D, Peng SK, Measham C, Molloy S, Gutfinger D, et al. Accurate coronary calcium phosphat mass measurement from electron beam computed tomograms. *Am J Card Imaging* 1995; 9: 167-173
- [16] Gould R. Principles of ultrafast computed tomographie: historical aspects, mechanism of action and scanner characteristics. In: Stanford W, Rumberger J (Hrsg) *Ultrafasttomographie in cardiac imaging: principles and practise.* Futura Publishing Company, Mount Kisco New York: 1992; S1-16

- [17] Greaser LE 3rd, Yoon HC, Mather RT, McNitt-Gray MF, Goldin JG. Electron beam CT: the effect of using a correction function on coronary artery calcium quantification. *Acad Radiol* 1999; 6: 640-648
- [18] Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and the use of the area under a receiver characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982; 143:29-36
- [19] Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983; 148: 839-843
- [20] Harper R, Kennedy G, De Sanctis A, Huuter M. The incidence of angina before acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1985; 55: 1255-1258
- [21] Hernigou A, Challande P, Boudeville JC, Sene V, Grataloup C, Plainfosse MC. Reproducibility of coronary calcification detection electron-beam computed tomography. *Eur Radiol* 1996; 6: 210-216
- [22] Heuschmid M, Küttner A, Flohr T, Wildberger JE, Lell M, Kopp AF, Schröder S, Baum U, Schaller S, Hartung A, Ohnesorge B, Claussen CD. Darstellung der Herzkranzgefäße im CT mittels neuer 16-Zeilen-Technologie und reduzierter Rotationszeit: Erste Erfahrungen. *Fortschr Röntgenstr* 2002; 174:721-724
- [23] Hutchins G, Bulkley B, Ridolfi R, Griffith R, Lohr F. Correlation of coronary arteriograms and left ventriculograms with postmortem studies. *Circulation* 1977; 56: 32 – 37
- [24] Kalender, W. Computertomographie. Publicis MCD Verlag, München: 2000; S.16/35/62
- [25] Koch KC, Dahl vom J. Bedeutung nicht invasiver Perfusions- und Funktionsuntersuchungen für Diagnose und Prognose der KHK. *Internist* 1998; 39: 648-696

[26] Laudon DA, Vukov LF, Breen JF, Rumberger JA, Wollan PC, Sheedy PF. Use of elektron-beam computed tomography in the evaluation of chest pain patients in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1999; 33: 15-21

[27] Matsuda M, Matsuda Y, Ogawa H. Angina before and during acute myocardial infarction: *Am J Card* 1985; 55: 1255-1258

[28] Metz CE. Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med* 1978; 8: 283-298

[29] Strahlenexposition in der Computertomographie Hrsg. : Hans Dieter Nagel
Fachverband Elektromedizinische Technik

[30] Ohnesorge BM, Becker CR, Flohr TG, Reiser M. Multi-slice CT in Cardiac Imaging. Springer. Berlin 2002; S.3, 15-16, 61

[31] O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher V, et al. American College of Cardiology/American Heart Association expert consensus document on electron beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102: 126-140

[32] Raggi P, Callister TQ, Cooil B, He ZX, Lippolis NJ, Russo DJ, Zelinger A, Mahamrin JJ. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. *Circulation* 2000; 101: 850-855

[33] Rienmüller R, Lipton M. Detection of coronary artery calcification by computed tomography. *Dyn Cardiovasc Imaging* 1987; 1: 139-145

[34] Rifkin RD, Parisi AF, Folland E. Coronary calcification in the diagnosis of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1979; 44:141-7

[35] Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwarz RS. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary in persons with and without obstructive coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1-6

atherosclerotic plaque area. a histopathologic correlative study. *Circulation* 1995; 92(8): 2157-2162

[36] Sangiorgi G, Rumberger JA, Facc AS, Arlen S, William DE, Jean G, Lorraine AF, Robert SS. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: A histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 126-133

[37] Secci A, Wong N, Tang W, Wang S, Doherty T, Detrano R. Electron-beam computed tomographic coronary calcium as a predictor of coronary events. Comparison of two protocols. *Circulation*. 1997; 96: 1122-1129

[38] Shields JP, Mielke CH Jr, Watson P, Viren F. Comparison of 10, 20 and 40 level electron beam computed tomography studies for coronary calcium. *Am J Card Imaging* 1996; 10: 235-238

[39] Tanenbaum SM, Kondos GT, Veselik KE, Prendergast MR, Brundage BH, Chomka EV. Detection of calcific deposits in coronary arteries by ultrafast computed tomography and correlation with angiography. *Am J Cardiol* 1989; 63: 870-872

[40] Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contributions of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA projekt populations. *Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. Lancet* 1999; 353:1547-1557

[41] Wagn S, Detrano RC, Secci A, et al. Detection of coronary calcification with electron-beam computed tomographie: Evaluation of interexamination reproducibility and comparison of three image-acquisition protocols. *Am Heart J* 1996; 132: 550-558

[42] Wexler I, Brundage B, Crouse J, Detrano R, Fuster V, Maddahi J, Rumberger J, Stanford W, White R, Taubert K. Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods and clinical implications. A statement for health

professionals, from the American Heart Association. Writing Group. *Circulation* 1996; 94: 1175-1192

[43] Wong ND, Detrano RC, Abrahamson D, Tobias JM, Gardin JM. Coronary artery screening by electron beam computed tomography: facts, controversy, and future. *Circulation*. 1995; 92: 632-636

[44] Yoon HC, Greaser LE 3rd, Mather R, Sinha S, McNitt-Gray MF, Goldin JG. Coronary artery calcium: alternate methods for accurate and reproducible quantification. *Acad Radiol* 1997; 4: 666-673

11. Danksagung

Herrn PD Dr. med. Christoph Becker danke ich herzlichst für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas. Besonders hervorheben möchte ich die intensive Förderung, die stete Diskussionsbereitschaft sowie die Menschlichkeit von Herrn PD Dr. med. C. Becker, ohne die diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

12. Lebenslauf

Name:	Timm Kleffel
Geboren:	18.08.1971
Geburtsort:	Freilassing
Wohnort:	Breslauer Str.23 86356 Neusäß
Familienstand:	Verheiratet, zwei Kinder, 11 und 12 Jahre
1978-1982	Grundschule Freilassing
1982-1991	Rottmayr-Gymnasium Laufen
1991	Abitur
September 1994	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München
April 1997	Ärztliche Vorprüfung
September 1998	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
September 2000	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
Dezember 2001	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
Seit Januar 2002	Arzt im Praktikum und anschließend Assistenzarzt in der Klinik für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie am Zentralklinikum Augsburg