

Aus der
Medizinischen Klinik und Poliklinik I. – Großhadern
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Professor Dr. med. Gerhard Steinbeck

**Detektion, Quantifizierung und morphologische Charakterisierung atherosklerotischer
Läsionen der Koronargefäße mit der kardialen Mehrschicht-Spiral-
Computertomographie**

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

vorgelegt von
Franz R. von Ziegler
aus München

2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Privatdozent Dr. med. A. Knez
.....

Mitberichterstatter: 1) Professor Dr. med. K. J. Pfeifer
2) Privatdozent Dr. med. V. Klauss

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

Dekan: Professor Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Juni 2007

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis	11
Verzeichnis der Graphiken	12
1. Einleitung	14
2. Stand der Forschung	17
<u>2.1. Atherosklerose und koronare Herzkrankheit</u>	17
2.1.1. Definition der Atherosklerose	17
2.1.2. Pathophysiologie der Atherosklerose	17
2.1.2.1. Initiation atherosklerotischer Läsionen	18
2.1.2.2. Progression der atherosklerotischen Läsion, positives arterielles Remodeling und Destabilisierung des Plaques	19
2.1.3. Der „vulnerable“ Plaque	21
2.1.4. Sary-Klassifikation atherosklerotischer Plaques	24
2.1.5. Die koronare Herzkrankheit (KHK)	25
2.1.5.1. Stabile Angina pectoris	27
2.1.5.2. Das akute Koronarsyndrom (AKS)	27
<u>2.2. Bildgebende Verfahren in der Kardiologie zur Diagnostik der koronaren Herzkrankheit</u>	31
2.2.1. Invasive Verfahren	32
2.2.1.1. konventionelle Koronarangiographie	32
2.2.1.2. intravaskulärer Ultraschall (IVUS)	34
2.2.1.2.1. Physikalische Grundlagen	34
2.2.1.2.2. IVUS-Systeme	36
2.2.2. Nicht invasive Verfahren	39
2.2.2.1. kardiale Computertomographie	39
2.2.2.1.1. Aufbau eines CT-Scanners und Scannertypen	39

2.2.2.1.2. Grundlagen der Bilderzeugung und –rekonstruktion	43
2.2.2.1.3. Die Mehrschicht-Spiral-CT in der kardialen Bildgebung	44
2.2.2.1.4. Scanparameter	45
2.2.2.1.5. EKG-Triggerung bzw. –Gating	49
2.2.2.1.6. 2- und 3-dimensionale Bildrekonstruktionsverfahren	52
3. Fragestellungen	59
4. Methode	61
<u>4.1. Studie 1: Plaueidentifizierung und –differenzierung mit Hilfe der kardialen Mehrschicht-Spiral-Computertomographie (MSCT) im Vergleich zum intravaskulären Ultraschall (IVUS)</u>	61
4.1.1. Patienten	61
4.1.1.1. Einschlusskriterien	61
4.1.1.2. Ausschlusskriterien	61
4.1.2. Studienprotokoll	62
<u>4.2. Studie 2: Vergleich der unterschiedlichen Plaquemorphologien mit Hilfe der kardialen CT bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und Patienten mit einer stabilen Angina pectoris-Symptomatik</u>	66
4.2.1. Patienten	66
4.2.1.1. Einschlusskriterien	66
4.2.1.1.1. Einschlusskriterien Gruppe I (akuter Myokardinfarkt)	66
4.2.1.1.2. Einschlusskriterien Gruppe II (stabile Angina pectoris)	67
4.2.1.2. Ausschlusskriterien	68
4.2.2. Studienprotokoll	68
<u>4.3. Auswertungen</u>	71
4.3.1. Studie 1: Plaueidentifizierung und –differenzierung mit Hilfe der kardialen Mehrschicht-Spiral-Computertomographie (MSCT) im Vergleich zum intravaskulären Ultraschall(IVUS)	71
4.3.1.1. intravaskulärer Ultraschall	71
4.3.1.2. Mehrschicht-Spiral-CT-Angiographie (MSCTA)	75
4.3.1.2.1. Differenzierung atherosklerotischer Plaques	75
4.3.1.2.2. Vergleich der IVUS-Ergebnisse mit den MSCTA-Daten	83
4.3.1.2.3. MSCT-Dichtemessungen	84

4.3.2. Studie 2: Vergleich der unterschiedlichen Plaquemorphologien mit Hilfe der kardialen CT bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und Patienten mit einer stabilen Angina pectoris-Symptomatik	86
4.3.2.1. quantitative Koronaranalyse (QCA)	86
4.3.2.2. Koronarkalkscreening	88
4.3.2.3. Mehrschicht-Spiral-CT-Angiographie (MSCTA)	91
<i>4.4. Statistische Auswertung</i>	94
4.4.1. Studie 1: Plaqueidentifizierung und –differenzierung mit Hilfe der kardialen Mehrschicht-Spiral-Computertomographie (MSCT) im Vergleich zum intravaskulären Ultraschall (IVUS)	94
4.4.2. Studie 2: Vergleich der unterschiedlichen Plaquemorphologien mit Hilfe der kardialen CT bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und Patienten mit einer stabilen Angina pectoris-Symptomatik	94
5. Ergebnisse	95
<i>5.1. Studie 1: Plaqueidentifizierung und –differenzierung mit Hilfe der kardialen Mehrschicht-Spiral-Computertomographie (MSCT) im Vergleich zum intravaskulären Ultraschall (IVUS)</i>	95
5.1.1. Patientenkollektiv	95
5.1.2. Durchführbarkeit der Untersuchung	95
5.1.2.1. intravaskulärer Ultraschall (IVUS)	95
5.1.2.2. Mehrschicht-Spiral-CT-Angiographie (MSCTA)	96
5.1.3. Plaquedetektion und morphologische Charakterisierung	97
<i>5.2. Studie 2: Vergleich der unterschiedlichen Plaquemorphologien mit Hilfe der kardialen CT bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und Patienten mit einer stabilen Angina pectoris-Symptomatik</i>	102
5.2.1. Patientenkollektiv	102
5.2.2. konventionelle Koronarangiographie	103
5.2.3. Mehrschicht-Spiral-CT-Angiographie (MSCTA) und Koronarkalkbestimmung	103
5.2.3.1. Durchführbarkeit der Mehrschicht-Spiral-CT-Angiographie (MSCTA)	103
5.2.3.2. Kalkscore beider Gruppen im Vergleich	104
5.2.3.3. Plaquemorphologie	105

6. Diskussion	110
<u>6.1. Einordnung der Ergebnisse unter Berücksichtigung der aktuellen Studienlage</u>	110
<u>6.2. Limitationen</u>	120
6.2.1. Bildqualität und Durchführbarkeit	120
6.2.2. Strahlenexposition	126
6.2.3. Studienpopulation	127
7. Zusammenfassung	128
8. Zukünftige Perspektive der koronaren Mehrschicht-Spiral-CT-Angiographie	131
9. Literaturverzeichnis	134
10. Anhang	163
<u>10.1. Danksagung</u>	163
<u>10.2. Lebenslauf</u>	165

ACC	American College of Cardiology
AKS	Akutes Koronarsyndrom
AMI	Akuter Myokardinfarkt
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CK (-MB)	Kreatinphosphokinase, MB-Isoenzym
CNR	Contrast-to-noise-ratio, Signal-Rausch-Verhältnis
CPR	Curved plane reformatting
CT	Computertomographie
DSCT	Dual-source-Computertomographie
EBCT	Electron-beam-Computertomographie, Elektronenstrahl-CT
EEM-CSA	External elastic membrane-cross-sectional area
EKG	Elektrokardiogramm
HE / HU	Hounsfield Einheiten, Hounsfield Units
hs CRP	high-sensitivity C-reactive protein
ICAM	Intercellular adhesion molecule
IL	Interleukin
INF	Interferon
IVUS	Intravaskulärer Ultraschall
KHK	Koronare Herzkrankheit / Koronare Herzerkrankung
LAD	Ramus interventricularis anterior, left anterior descending coronary artery
LDL	Low-density Lipoprotein
LM (= LCA)	Linker Hauptstamm, left main coronary artery (left coronary artery)
MCP	Monocyte chemoattractant protein
M-CSF	Monocyte colony stimulating factor
MIP	Maximum Intensity Projektion
MRT	Magnetresonanztomographie / Kernspintomographie
MSCT (A)	Mehrschicht-Spiral-Computertomographie (-Angiographie)
NSTEMI	Non-ST-elevation myocardial infarction, Nicht-ST-Hebungsinfarkt
NYHA	New York Heart Association
OCT	Optische Kohärenztomographie
OPR	Oblique plane reformatting
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PTCA	Perkutane transkoronare Angioplastie
QCA	Quantitative Koronaranalyse
RCA	Rechte Koronararterie, right coronary artery
RCx (= LCx)	Ramus circumflexus, (left circumflex coronary artery)
ROI	region of interest
SAP	Stabile Angina pectoris-Symptomatik
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomographie
SSD	Shaded Surface Display
STEMI	ST-elevation myocardial infarction, ST-Hebungsinfarkt
VCAM	Vascular cell adhesion molecule
VR (T)	Volume Rendering (Technik)
WHO	World Health Organisation

- Abb. 1: Initiation atherosklerotischer Läsionen und Entwicklung der „Fatty Streaks“
- Abb. 2: Arteriell Remodeling in der konventionellen Koronarangiographie und im intravaskulären Ultraschall (IVUS)
- Abb. 3: Progression der atherosklerotischen Läsion
- Abb. 4: Positives und negatives arterielles Remodeling
- Abb. 5: Plaqueruptur und Thrombose
- Abb. 6: Stary-Klassifikation atherosklerotischer Plaques
- Abb. 7: Schematische Darstellung der Entwicklungsmöglichkeiten eines Atheroms
- Abb. 8: Akutes Koronarsyndrom
- Abb. 9: Unterschiedliche pathomorphologische Veränderungen bei STEMI und NSTEMI
- Abb. 10: Quantitative Koronaranalyse (QCA) der rechten Koronararterie aus zwei unterschiedlichen Perspektiven
- Abb. 11: Laterale (l) und axiale (a) Auflösung im intravaskulären Ultraschall
- Abb. 12: Datenakquisition im intravaskulären Ultraschall
- Abb. 13: Darstellung der unterschiedlichen Plaquemorphologien im intravaskulären Ultraschall
- Abb. 14: Typischer Aufbau eines modernen Computertomographen
- Abb. 15: Darstellung der Fächerstrahlgeometrie
- Abb. 16: Prinzipieller Aufbau eines Parallelstrahlscanners (CT-Scanner der 1. Generation)
- Abb. 17: Prinzipieller Aufbau eines Fächerstrahlscanners (CT-Scanner der 2. Generation)
- Abb. 18: CT-Scanner mit stationärem Detektorring und innerhalb rotierender Röhre
- Abb. 19: Hounsfield-Skala und Berechnung der CT-Zahl
- Abb. 20: Prinzip der Spiral-Computertomographie
- Abb. 21: Prinzip eines Kollimators
- Abb. 22 a: Increment und Schichtdicke entsprechen einander
- Abb. 22 b: Increment < Schichtdicke

- Abb. 23: Prinzip des prospektiven EKG-Triggers bei einem 4-Zeilen-Scanner
- Abb. 24: Prinzip des retrospektiven EKG-Gatings bei einem 4-Zeilen-Scanner
- Abb. 25: Methoden der retrospektiven Bildrekonstruktion
- Abb. 26: diastolische und systolische Bild-Rekonstruktion des Herzens
- Abb. 27: Shaded Surface Display (SSD) und Volume Rendering Technik (VRT)
- Abb. 28: Funktionsweise des Volume Rendering (VR)
- Abb. 29: Maximum Intensity Projektion (MIP) des Herzens
- Abb. 30: Funktionsweise einer Maximum-Intensity-Projection (MIP)
- Abb. 31: Funktionsweise des Shaded-Surface-Display (SSD)
- Abb. 32: Curved Plane Reformating (CPR)-Darstellung des Herzens
- Abb. 33: IVUS-Workstation und IVUS-Katheter
- Abb. 34: Schematische Darstellung der prospektiv EKG-getriggerten Dosismodulation (EKG pulsing)
- Abb. 35: Subsegmentierung der IVUS-Daten in 3-mm- bzw. 1-mm-Intervalle
- Abb. 36: normales Koronargefäß im intravaskulären Ultraschall
- Abb. 37: hochgradig verkalkter Plaque im intravaskulären Ultraschall
- Abb. 38: Exzentrischer Plaque
- Abb. 39: Vermessung eines atherosklerotischen weichen Plaques mit Lipidpool
- Abb. 40: Bildschirmoberfläche der Insight-Computer-Workstation
- Abb. 41: Beispiel für gute Bildqualität
- Abb. 42: Beispiel für eine schlechte CNR < 1 bei Adipositas
- Abb. 43: AHA-Segmenteinteilung der Koronargefäße
- Abb. 44: AHA-Segmenteinteilung in der CT-Angiographie und im Herzkatheter
- Abb. 45: atherosklerotische Plaques im Bereich der Herzkranzgefäße in der Maximum Intensity Projection (MIP)-Darstellung
- Abb. 46: Beispiel einer nicht verkalkten atherosklerotischen Läsion

- Abb. 47: Verifizierung unterschiedlicher atherosklerotischer Veränderungen nach Detektion mittels MIP-Darstellung in den ursprünglichen axialen Schichten
- Abb. 48: Unterteilung der Gefäße in 3 mm-Subsegmente in der CT-Angiographie
- Abb. 49: Vergleich der IVUS-Daten mit der durchgeführten CT-Angiographie zur morphologischen Charakterisierung atherosklerotischer Läsionen
- Abb. 50: großer nicht verkalkter Plaque im Bereich des Ramus circumflexus
- Abb. 51: Dichtemessung innerhalb eines nicht verkalkten Plaques des RCx
- Abb. 52: Durchführung der quantitative Koronaranalyse (QCA)
- Abb. 53: Darstellung hochgradiger koronarer Verkalkungen mit Projektion auf die entsprechenden Herzkranzgefäße
- Abb. 54: Bildschirmoberfläche der Auswertesoftware zur Koronarkalkquantifizierung
- Abb. 55: Vorgang des Koronarkalkscreenings anhand konsekutiver axialer Schichten
- Abb. 56: Darstellung unterschiedlicher Plaquemorphologien in der MSCT-Angiographie
- Abb. 57: Vermessung unterschiedlicher Plaques in longitudinaler Gefäßausrichtung mittels MIP-Darstellung
- Abb. 58: hypodense Areale im Bereich hochgradiger Verkalkungen
- Abb. 59: Abhängigkeit pathologischer Befunde verschiedener diagnostischer Modalitäten vom Grad atherosklerotischer Veränderungen

Tab. 1	Canadian Cardiovascular Society (CCS)-Klassifikation der stabilen Angina pectoris
Tab. 2	Braunwald-Klassifikation der instabilen Angina pectoris
Tab. 3	Killip-Klassifikation der Herzinsuffizienz
Tab. 4	Pretest-Wahrscheinlichkeit hinsichtlich einer signifikanten KHK bei symptomatischen Patienten
Tab. 5	Bildgebende Verfahren in der Kardiologie
Tab. 6	Schwere Komplikationen der selektiven Koronarangiographie und Ventrikulographie, Links-rechts-Katheter, PTCA und Valvuloplastie im Herz-Zentrum Bad Krotzingen
Tab. 7	Technische Daten und Einstellungen der CT-Angiographie mit einem 16-Zeilen-Scanner
Tab. 8	Technische Daten und Einstellungen des Koronarkalkscreenings mit einem 4-Zeilen-Scanner
Tab. 9	Technische Daten und Einstellungen der CT-Angiographie mit einem 4-Zeilen-Scanner
Tab. 10	Untersuchung durch den intravaskulären Ultraschall (IVUS)
Tab. 11	Diagnostische Bildqualität der CT-Angiographie bezogen auf die im IVUS dargestellten Gefäße
Tab. 12	Sensitivität der MSCTA bei der Identifikation unterschiedlicher Plaquemorphologien in den evaluierbaren Gefäßen (58/68) und Spezifität des MSCTA beim Ausschluß koronarer Läsionen
Tab. 13	Charakteristika der detektierten und nicht detektierten Läsionen mit Hilfe der MSCTA
Tab. 14	Patientencharakteristika beider Gruppen (SAP und AMI) im Vergleich
Tab. 15	Anzahl der koronarangiographisch nachweisbaren Läsionen und der hierbei ermittelte Stenosegrad beider Gruppen im Vergleich
Tab. 16	Vergleich der AMI- und SAP-Gruppe hinsichtlich der vorherrschenden CT-ermittelten Plaquemorphologie
Tab. 17	Übersicht aktueller Arbeiten zur Stenosedetektion mit der kardialen Mehrschicht-Spiral-Computertomographie (MSCT), 16-Zeilen-Scanner
Tab. 18	Übersicht aktueller Arbeiten zur Stenosedetektion mit der kardialen Mehrschicht-Spiral-Computertomographie (MSCT), 64-Zeilen-Scanner

- Graphik 1 Prävalenz der koronaren Atherosklerose in Abhängigkeit vom Spenderalter in einer IVUS-Studie an 262 Herztransplantierten
- Graphik 2 Falsch-positive nicht verkalkte Plaques in der CT-Angiographie
- Graphik 3 CT-Dichtewerte der einzelnen Plaquemorphologien
- Graphik 4 Kalkscore-Werte
- Graphik 5 CT-Dichtewerte unterschiedlicher Plaquemorphologien
- Graphik 6 Durchschnittliche Anzahl von nicht kalzifizierten (NK), gemischten (M), gering kalzifizierten (GK) und hochgradig kalzifizierten (HK) Läsionen in der AMI- und SAP-Gruppe
- Graphik 7 Durchschnittlich ermittelte Plauefläche nicht kalzifizierter (NK), gemischter (M), gering kalzifizierter (GK) und hochgradig kalzifizierter Läsionen (HK) in der AMI- und SAP-Gruppe
- Graphik 8 Zeitliche und räumliche Auflösung unterschiedlicher CT-Scanner im Vergleich zum Herzkatheter

**Detektion, Quantifizierung und morphologische
Charakterisierung atherosklerotischer Läsionen der
Koronargefäße mit der kardialen Mehrschicht-Spiral-
Computertomographie**

Franz R. von Ziegler

2007

1. Einleitung

Die Atherosklerose und ihre klinischen Manifestationen, wie der akute Myokardinfarkt (AMI), der plötzliche Herztod oder der Schlaganfall stellen heute die häufigste Todesursache der westlichen Industrienationen dar.² Weltweit betrachtet wird die Mortalität der ischämischen Herzerkrankungen bis zum Jahr 2020 um mehr als 80% zunehmen.¹⁹⁸ So erleiden in Deutschland etwa 280.000 Menschen einen akuten Myokardinfarkt, an dem, trotz einer optimierten Akutversorgung (Lyse-, Intensiv oder interventionelle Therapie) nach wie vor 82.000 Menschen jährlich versterben.^{63,182}

Der bis heute gültige Goldstandard zur Diagnose einer koronaren Herzerkrankung (KHK) ist die 1959 von Mason Sones erstmals an der Cleveland Clinic Foundation eingeführte selektive Koronarangiographie im Herzkatheterlabor.^{79,138,171} Neben der Diagnostik beinhaltet dieses Verfahren die Option einer gleichzeitigen interventionellen Therapie in Form einer perkutanen transkoronaren Angioplastie (PTCA) mit oder ohne Implantation eines Stents. Frühe Stadien der koronaren Herzerkrankung können mit dieser invasiven Methode dagegen nicht erfasst werden. Ursache hierfür ist das sogenannte Glagov-Phänomen, das eine kompensatorische Gefäßerweiterung in Bereichen atherosklerotischer Plaques beschreibt („positives Remodeling“).⁵⁶ Lumeneinengungen bis zu einem Diameter von 40% zeigen aufgrund dieses Phänomens in der Angiographie, trotz des Vorliegens ausgeprägter atherosklerotischer Veränderungen, morphologisch keinen pathologischen Befund. Ziel jeder Primärprävention der koronaren Herzerkrankung muss es daher sein, asymptomatische Risikopatienten mit den Stadien einer subklinischen Atherosklerose zu identifizieren und einer Therapie zuzuführen, bevor sich eine koronare Herzerkrankung mit ihren gegebenenfalls verheerenden Folgen (Myokardinfarkt, kardialer Tod) manifestiert. Dass eine Primärprävention koronare Ereignisse verhindern kann wurde eindrucksvoll in der WOSCOP-Studie bei hypercholesterinämischen, asymptomatischen Männern und in der AFCAPS/TexCAPS-Studie an Personen mit durchschnittlichen Lipidwerten demonstriert.^{43,169} Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse ließe sich eine flächendeckende Pharmakotherapie zur weiteren Senkung der koronaren Ereignisraten rechtfertigen, aus kostenpolitischen Gründen jedoch nicht realisieren. Daher sind einfache diagnostische Verfahren, die den asymptomatischen kardialen Risikopatienten noch im Frühstadium dieser Erkrankung herausfiltern von besonderem Interesse.

Die Identifizierung kardiovaskulärer Risikofaktoren und die Umsetzung dieser Erkenntnisse in verschiedene validierte Risiko-Scores (z.B. dem PROCAM-Algorithmus, SCORE, Framingham-Score) ist heute ein etabliertes Konzept.^{10,13,33,61,137,164} Sie erlauben die Zuordnung einzelner Patientencharakteristika in unterschiedliche Risikogruppen. Als klassische Risikofaktoren haben sich, basierend auf den Daten der Framingham Heart Study, die arterielle Hypertonie, die Hypercholesterinämie, der Diabetes mellitus und der Nikotinabusus als besonders bedeutsam erwiesen.^{53,54} Das Risiko eine koronare Herzerkrankung im Verlauf zu entwickeln, lässt sich stark durch die Vermeidung bzw. medikamentöse Therapie dieser und anderer Faktoren (Adipositas, Bewegungsmangel, etc.) senken.⁶⁵ Allerdings bleiben trotz einer multifaktoriellen Risikostratifizierung mit den konventionellen Scoresystemen, sowie der eindeutigen Beziehung zwischen der Ausprägung des kardialen Risikoprofils und dem kumulativen Risiko für die Entstehung einer koronaren Herzerkrankung, etwa 25% der harten kardiovaskulären Ereignisse (Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod) unerklärt.^{97,113} Auch etablierte Verfahren der kardialen Funktionsdiagnostik, wie die Fahrradergometrie, Myokardszinigraphie oder Stressechokardiographie führen zu keiner Verbesserung der prognostischen Aussagekraft bei asymptomatischen Risikopatienten, da diese erst bei Vorliegen einer hämodynamisch relevanten Stenose (Lumenobstruktion von $\geq 50\%$) pathologisch werden.^{47,130} Das pathophysiologische Substrat eines akuten Koronarsyndroms (AKS) stellt jedoch meist nicht die hochgradige Koronarstenose, sondern ein rupturierter instabiler Plaque dar, der häufig in der Koronarangiographie zu keiner signifikanten Lumeneinengung führt.³⁵ Die Darstellung von Koronarplaques gelingt derzeit nur mit invasiven Verfahren, wie dem intravaskulären Ultraschall (IVUS), der optischen Kohärenztomographie (OCT) oder der Angioskopie.^{41,71,76,102,126}

Neuere Konzepte zur koronaren Risikostratifizierung basieren auf der Erkenntnis, dass sich der komplexe Prozess der Atherosklerose als eine diffuse, chronisch entzündliche Erkrankung unter Mitbeteiligung des vaskulären, metabolischen, sowie immunologischen Systems manifestiert. Sie verfolgen daher einen multimodalen Ansatz. Neben serologischen proinflammatorischen Markern, Markern der Hyperkoaguabilität und anderen, beinhaltet dieses Konzept auch die Darstellung von atherosklerotischen Plaques mit bildgebenden Verfahren, wie der kardialen Kernspin- und Computertomographie.^{49,90,119,120,139,166} Mit Hilfe der Magnetresonanztomographie (MRT) ist es möglich morphologische, funktionelle und metabolische Aspekte des Herzens zu beurteilen. Die initial vielversprechenden Ergebnisse

der MR-Angiographie bei der Detektion von Koronarstenosen > 50% ließen sich jedoch in Folgestudien nicht reproduzieren.^{44,73,105,118,133}

Klinisch etabliert hat sich dagegen die schnelle Computertomographie (Elektronenstrahltomographie, Mehrschicht-Spiral-Computertomographie) zur Detektion und Quantifizierung kalzifizierter atherosklerotischer Plaques der Koronargefäße (Koronarkalk).^{9,84} So lässt sich durch das Fehlen dieser Verkalkungen, das Vorliegen einer signifikanten Koronarstenose mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen.⁶² Über der Altersnorm liegende Kalkscores (> 75. Perzentile) sind Ausdruck einer akzelerierten Atherosklerose und zeigen eine enge Korrelation mit dem Auftreten späterer kardiovaskulärer Ereignisse (Myokardinfarkt, Herztod, Revaskularisierung, Angina pectoris).^{11,68,69,192,197} Zudem korreliert der quantitative Nachweis von Koronarkalk gut mit der Gesamtplaquelast des erkrankten Gefäßsystems, wobei der Anteil kalzifizierter Plaques ca. 20% der gesamten Plaquelast ausmacht.¹⁴⁵ Neben der Koronarkalkquantifizierung im Nativscan können nach der intravenösen Kontrastmittel-Applikation (nicht invasive Koronarangiographie) signifikante Koronarstenosen nachgewiesen und atherosklerotische Plaques morphologisch differenziert werden.¹⁷

Die nicht invasive Darstellung unterschiedlicher Plaquemorphologien erscheint in Hinblick auf das viel diskutierte Konzept des „vulnerablen“ Plaques von besonderer Bedeutung. Aus einer Vielzahl histopathologischer Studien weiß man heute, dass rupturgefährdete Plaques typische morphologische Kennzeichen aufweisen. Sie bestehen aus einem mehr oder weniger großen nekrotischen Kern, der von einer dünnen fibrösen Kappe umgeben ist. Im Bereich der Kappenschulter finden sich meist dichte Ansammlungen von Entzündungszellen.^{143,186} Weiterhin können sie Verkalkungen aufweisen.¹³¹ Bisher lassen sich solche atherosklerotischen Veränderungen nur mit Hilfe der oben genannten invasiven Modalitäten (IVUS, OCT, Angioskopie) nachweisen. Es macht also Sinn nicht nur den Koronarkalk als prognostischen Parameter zu ermitteln, sondern vielmehr auch die gesamte Plaquelast und -morphologie in eine Risikostratifizierung mit einfließen zu lassen, um auf diese Weise das Ausmaß atherosklerotischer Veränderungen der Herzkranzgefäße abschätzen zu können. In jüngsten Studien konnte zudem gezeigt werden, dass Veränderungen der gesamten Plaquelast bzw. -zusammensetzung als wichtige prognostischer Parameter dienen und mittlerweile als Endpunkte antiatherosklerotischer, wie auch risikofaktormodulierender Strategien benutzt werden können.^{6,27,34,37,147,179,188,189,199}

2. Stand der Forschung

2.1. Atherosklerose und koronare Herzkrankheit

2.1.1. Definition der Atherosklerose

Die Atherosklerose stellt einen systemischen Prozess der größeren und mittleren muskulären und elastischen Arterien dar, bei dem es sich laut WHO-Definition, um eine variable Kombination von Veränderungen der Intima, im Sinne herdförmiger Ansammlungen von Fettsubstanzen, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Arterienmedia handelt.¹⁴⁰

2.1.2. Pathophysiologie der Atherosklerose

Atherosklerotische Läsionen entstehen an bevorzugten Stellen im Kreislaufsystem und führen dann in Abhängigkeit des betroffenen Gefäßbetts und dem Ausmaß der Veränderungen zu charakteristischen klinischen Manifestationen. So äußert sich ein Befall der hirnersorgenden Arterien in einer transienten ischämischen Attacke (TIA) oder in einem Apoplex. Betrifft die Atherosklerose die Herzkranzgefäße, dann kommt es typischerweise zu den Symptomen einer Angina pectoris oder zu einem Myokardinfarkt. Einige Arterien erweisen sich jedoch als ausgesprochen atheroskleroseresistent, wie z.B. die A. mammaria interna und die intramyokardialen Arterien, obwohl sie in unmittelbarer Nachbarschaft zu betroffenen Gefäßen verlaufen und strukturell untereinander verwandt sind. Die Gründe hierfür sind bisher noch nicht geklärt.³⁶ Die frühere Annahme, dass es sich bei der Atherosklerose im Wesentlichen um eine Ablagerung von Lipiden und Lipoproteinen in der Gefäßwand handelt, stellt nach der heutigen Ansicht eine stark vereinfachte Sichtweise dar. Der atherosklerotische Prozess muss demnach als ein hoch komplexer, aktiver Vorgang betrachtet werden, bei dem die Lipidakkumulation nur einen Teilaspekt neben der endothelialen Dysfunktion und einer inflammatorischen Reaktion darstellt.

2.1.2.1. Initiation atherosklerotischer Läsionen

Im Zentrum der Entwicklung einer atherosklerotischen Läsion steht auf der einen Seite das Endothel, als die Gefäßinnenwand auskleidende Schicht und auf der anderen Seite ein lokaler, wie auch systemischer inflammatorischer Prozess.^{14,99,143}

Das normale Endothel spielt eine tragende Rolle in der vaskulären Homöostase (Kontrolle der Vasoaktivität) und bewahrt das Gefäß vor der Entwicklung einer Atherosklerose. Eine der Schlüsselrollen des Endothels ist die Regulation des Gleichgewichts prothrombotischer und antithrombotischer Faktoren (Hämostase) sowie von Wachstumsfaktoren und vasoaktiven Substanzen. Unter normalen Umständen unterstützt das Endothel als komplexes autokrines und parakrines Organ, die Fließeigenschaften des zirkulierenden Blutes und verhindert die Aktivierung von Blutzellen vor allem in den Gefäßbereichen, die einem erhöhten dynamischen Stress (z. B. Flüssigkeitsverwirbelungen, Scherkräften) ausgesetzt sind.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren (Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Rauchen, etc.) induzieren eine endotheliale Dysfunktion. Diese ist durch eine reduzierte Synthese und Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO), einer Überexpression von Adhäsionsmolekülen (ICAM-1, VCAM-1, Selektinen, u.a.), einer Aktivierung von proinflammatorischen Genen und Chemotaktinen (z.B. MCP-1, M-CSF-1, IL-1/-6, INF- α / γ) charakterisiert. Es kommt zu einer lokalen Reduktion des Blutflusses durch eine Vasokonstriktion, einer Aktivierung der Blutgerinnung (extrinsisches und intrinsisches System) und der Thrombozyten mit der Bildung von lokalen Thromben. Alle diese Prozesse zielen auf eine Wiederherstellung der Gefäßwandintegrität ab. Weiterhin findet sich eine erhöhte Permeabilität für das low-density-Lipoprotein (LDL), welches im subendothelialen Raum akkumuliert und im Weiteren oxidiert wird. Monozyten wandern unter Vermittlung von Adhäsionsmolekülen ein, transformieren in Makrophagen und internalisieren mittels des scavenger-Rezeptors dieses oxidierte LDL. Solche lipidgefüllten Makrophagen bilden die sog. Schaumzellen und führen zu den „fatty streaks“, die schon im Kindesalter nachweisbar sind.¹⁸⁵

Desweiteren setzen aktivierte Makrophagen verschiedene chemotaktische und proliferativ wirkende Faktoren frei, die die glatten Muskelzellen aktivieren sowie zu einer Migration und Proliferation animieren. Als Resultat dieser Akkumulation von Makrophagen, glatten Muskelzellen, Lipiden und extrazellulärer Matrix (gebildet von glatten Muskelzellen) zeigt sich eine Verdickung der arteriellen Wand, der atherosklerotische Plaque wächst. Die Abbildung 1 fasst diese initialen Vorgänge schematisch zusammen.

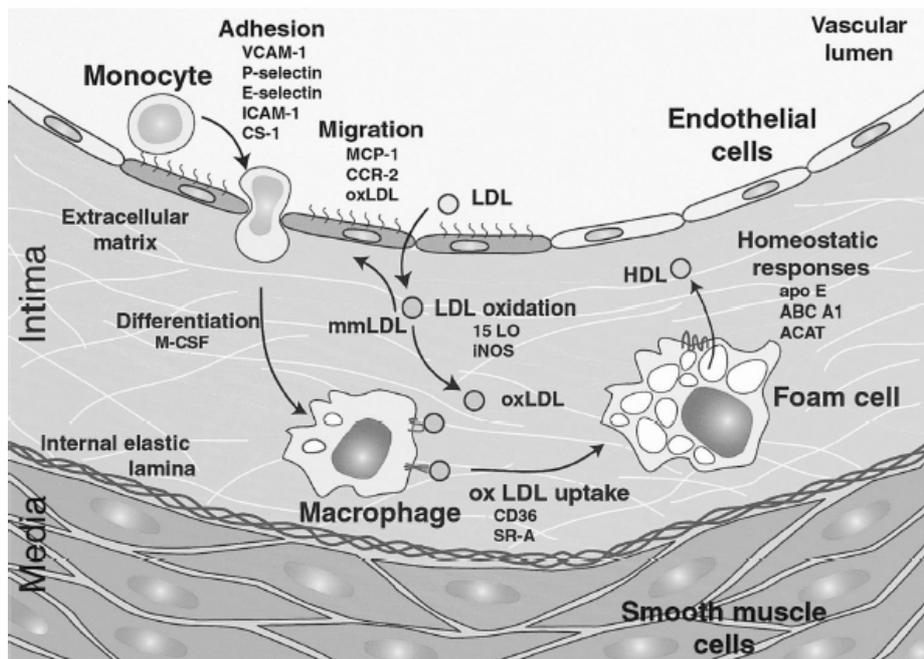


Abb. 1: Initiation atherosklerotischer Läsionen und Entwicklung der „Fatty Streaks“⁵⁷

Das LDL-Cholesterin erfährt verschiedene Modifikationen im subendothelialen Raum, die von minimal modifiziertem LDL (mmLDL) bis hin zum oxidierten LDL (oxLDL) reichen. Monozyten lagern sich an Endothelzellen an, die aufgrund entzündlicher Prozesse (getriggert durch mmLDL und inflammatorische Zytokine) Adhäsionsmoleküle exprimieren und wandern in den subendothelialen Raum ein. Dort differenzieren sie zu Makrophagen und internalisieren das oxLDL via dem scavenger-Rezeptor. Dies führt zur Bildung sogenannter Schaumzellen.

2.1.2.2. Progression der atherosklerotischen Läsion, positives arterielles Remodeling und Destabilisierung des Plaques

Das Wachstum eines Atheroms kann grundsätzlich in eine langsame Plaqueprogression münden oder aber zu einer rapiden Größenzunahme der Läsion mit gegebenenfalls anschließender Ruptur oder Erosion führen. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind bis heute unzureichend aufgeklärt. Jedoch scheint eine erhöhte lokale und systemische entzündliche Aktivität bei der Destabilisierung des Plaques eine Rolle zu spielen (vergleiche Abbildung 3, Seite 21): Aktivierte Makrophagen, vor allem im Bereich der Schulter eines exzentrischen Plaques sezernieren lytische Enzyme, die eine Ruptur der fibrösen Kappe hervorrufen können. Ein entzündlicher Prozess führt bekanntermaßen zu einer Erhöhung der Temperatur, die sich mittels Thermographie nachweisen lässt.^{29,177} Die pathophysiologischen Mechanismen der lokalen Temperaturerhöhung innerhalb eines atherosklerotischen Plaques sind allerdings noch nicht bis ins Detail verstanden.

Eine der wichtigsten Erkenntnisse der letzten 20 Jahre, war die Beobachtung, dass nicht der Grad der Lumeneinengung atherosklerotisch veränderter Gefäße, sondern die Zusammensetzung des Koronarplaques, das Risiko thrombotischer Komplikationen, die gegebenenfalls zu einem akuten Koronarsyndrom (AKS) führen bestimmt. Als pathomorphologisches Korrelat eines akuten Koronarsyndroms findet sich überwiegend eine rupturierte oder erodierte atherosklerotische Läsion mit aufsitzendem Thrombus. In Studien konnte gezeigt werden, dass diese sog. Culprit-Läsionen in rund 70% der Fälle einen Stenosegrad $< 50\%$ in der Angiographie aufweisen.³⁵ Der Grund hierfür liegt in dem Phänomen der kompensatorischen Erweiterung des Gefäßlumens im Bereich eines solchen Atheroms (Glagov-Phänomen, arterielles Remodeling).⁵⁶ Positives arterielles Remodeling beschreibt den obengenannten kompensatorischen Prozess, der das Gefäß vor einer luminalen Obstruktion trotz Progression der atherosklerotischen Läsion bewahrt. Früher vertrat man die Ansicht, dass es sich hierbei einzig um eine lokale Gegenregulation handelt. Es mehren sich jedoch Hinweise darauf, dass dieser Vorgang mit einer erhöhten Rupturgefahr des Plaques einhergeht. Die Abbildung 2 illustriert dieses Phänomen. Trotz deutlicher atherosklerotischer Veränderungen in der Untersuchung mit dem intravaskulären Ultraschall (IVUS) imponiert das Koronargefäß angiographisch unauffällig:

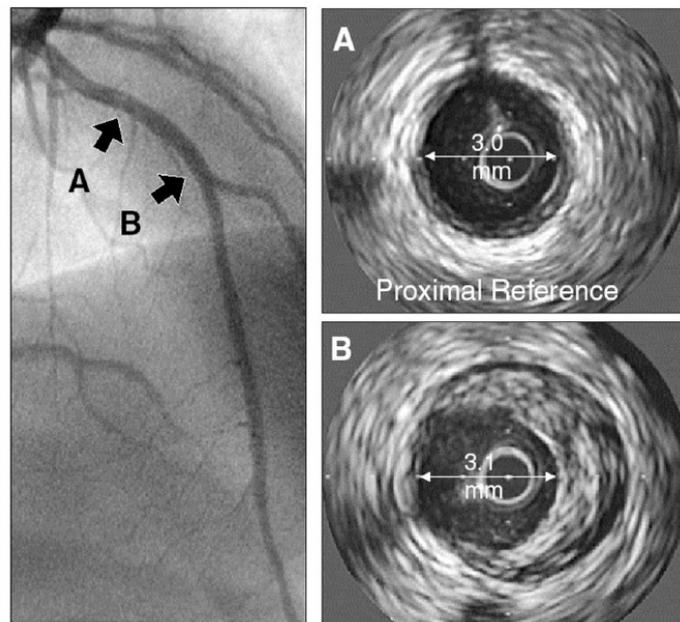


Abb.2: Arteriell Remodeling in der konventionellen Koronarangiographie und im intravaskulären Ultraschall (IVUS)⁴²

Links: Unauffälliges Koronargefäß in der Koronarangiographie, trotz fortgeschrittener atherosklerotischer Veränderungen, die allerdings erst durch den intravaskulären Ultraschall (rechte Seite) zur Darstellung kommen. Ursache hierfür ist eine kompensatorische Expansion der arteriellen Gefäßwand im Bereich atherosklerotischer Läsionen (positives Remodeling). Die Buchstaben A und B markieren jeweils die Lokalisation der rechts dargestellten IVUS-Bilder im Gefäßverlauf. A zeigt den typischen dreischichtigen Aufbau eines nicht erkrankten Gefäßsegments, wohingegen in B deutlich ein nicht verkalkter exzentrischer Plaque imponiert, der zu keiner luminalen Obstruktion führt.

Smits et al. konnten in einer angioskopischen und IVUS-korrelierten Studie zeigen, dass instabile Läsionen signifikant häufiger mit einem positiven Remodeling einhergehen. Auch in angioskopisch komplexen Läsionen fand sich vermehrt dieses Phänomen.¹⁷⁰ In einer postmortem histopathologischen Studie untersuchten Varnava et al. die Plaquemorphologie und konnten zeigen, dass eine kompensatorische Gefäßweitung mit einem höheren Lipidgehalt und einer vermehrten Makrophagenzahl, beides histologische Marker einer erhöhten Vulnerabilität (siehe unten) in den betroffenen Läsionen vergesellschaftet ist.¹⁸⁴

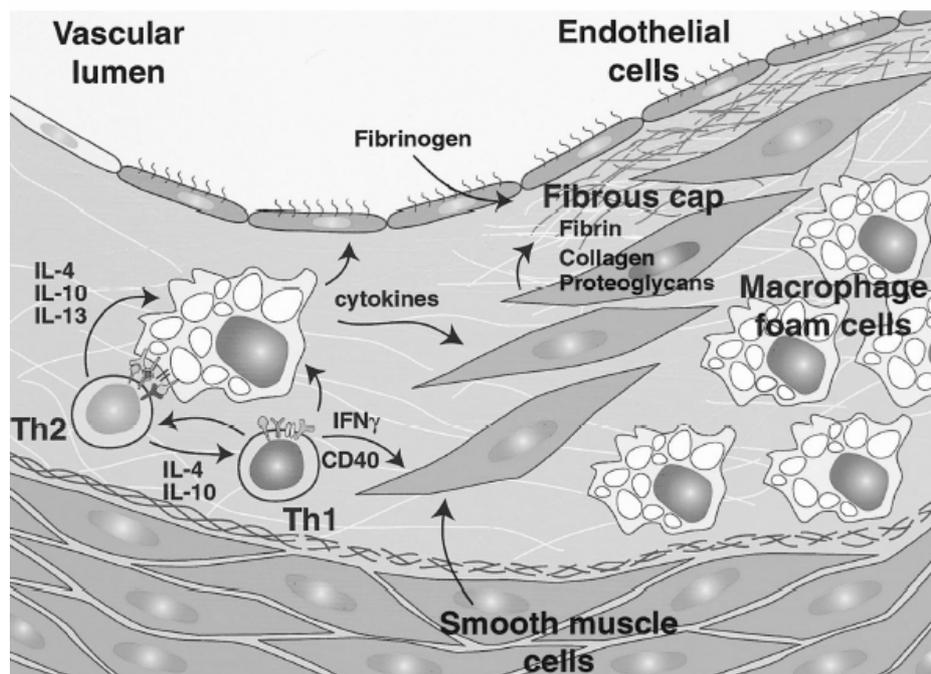


Abb. 3: Progression der atherosklerotischen Läsion⁵⁷

Dargestellt ist die Interaktion zwischen Schaumzell-Makrophagen (foam-cells), sowie T-Lymphozyten (Th1 und Th2), die zu einem chronisch entzündlichen Prozess führen. Zytokine, die von Lymphozyten und Makrophagen sezerniert werden, beeinflussen pro- und antiatherogene Effekte aller zellulären Elemente der Gefäßwand. Glatte Muskelzellen (smooth muscle cells) migrieren aus der Media, proliferieren und sezernieren Bestandteile der extrazellulären Matrix, die zur Ausbildung einer fibrösen Kappe führen.

2.1.3. Der vulnerable Plaque

Diejenigen Plaques, die zur Ruptur oder Erosion neigen und auch Risikoplaques genannt werden („plaques at risk“, „plaques prone to rupture“), erhielten 1990 durch Little erstmals die Bezeichnung „vulnerable plaques“.¹⁰¹ Gemeint sind lipidreiche Plaques, die histologisch einen großen Lipidkern (Atherom) und eine dünne fibröse Kappe mit einem hohen Anteil an Entzündungszellen, vor allem im Bereich der Kappenschulter aufweisen. Die Zahl glatter

Muskelzellen ist dabei vermindert.^{24,40,48} Typisch ist weiterhin eine ausgeprägte Neigung zur Thrombogenität, basierend auf einem hohen Gehalt an Gewebefaktor (tissue factor, TF).³⁸ In Untersuchungen mit dem intravaskulären Ultraschall konnte zudem gezeigt werden, dass rupturgefährdete Plaques meist in Bereichen eines positiven Gefäßwand-Remodelings liegen.^{39,194} Plaques in Gefäßabschnitten mit negativem Remodeling, also einem fehlenden Gefäßwachstum bei zunehmender Atherombildung mit konsekutiver Lumenobstruktion scheinen weniger stark gefährdet.^{132,190} In einer IVUS-Studie untersuchten Schoenhagen et al. das Remodeling-Verhalten und das Ausmaß atherosklerotischer Plaques bei Patienten mit einer stabilen klinischen Symptomatik (n=46) im Vergleich zu Patienten, die ein instabiles klinisches Beschwerdebild (n=85) aufwiesen.¹⁵³ Sie konnten zeigen, dass stabile Läsionen eine signifikant geringere axiale Plaquefläche einnahmen (Plaque-Fläche: $11,1 \pm 4,8 \text{ mm}^2$ versus $13,9 \pm 5,5 \text{ mm}^2$; EEM-Fläche: $13,0 \pm 4,8 \text{ mm}^2$ versus $16,1 \pm 6,2 \text{ mm}^2$) und häufiger ein negatives Remodeling zeigten (56,5% versus 31,8%). Instabile Läsionen hingegen, waren häufiger mit positivem arteriellen Remodeling vergesellschaftet (51,8% versus 19,6%). Die Abbildung 4 verdeutlicht das Prinzip des positiven, wie auch negativen Remodelings.

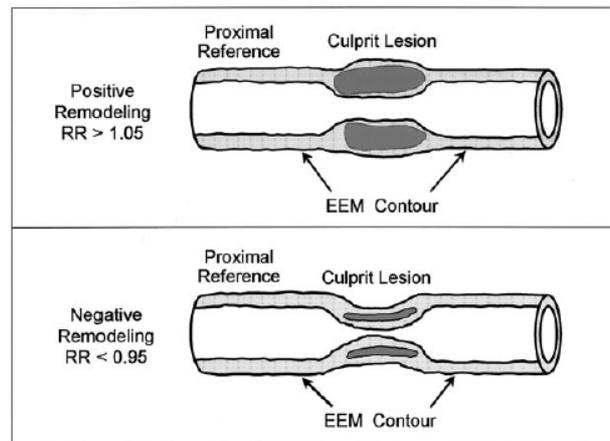


Abb. 4: Positives und negatives arterielles Remodeling¹⁵⁴

Oben: Darstellung des positiven arteriellen Remodelings. Gemeint ist hierbei eine kompensatorische Erweiterung des Gefäßlumens im Bereich einer atherosklerotischen Läsion. Setzt man die einzelnen EEM-Durchmesser im IVUS, einerseits im Bereich der Culprit-Läsion und andererseits des proximalen Referenzsegments ohne atherosklerotische Veränderung ins Verhältnis zueinander, errechnet sich in diesem Fall eine Remodeling-Ratio (RR) von $> 1,05$.

Unten: Darstellung des negativen arteriellen Remodelings. Im Bereich dieser atherosklerotischen Veränderung kommt es zu einer Obstruktion des Gefäßlumens. Das hierbei berechnete Verhältnis von EEM-Durchmesser der Culprit-Läsion zum proximalen Referenzsegment imponiert $< 0,95$.

Die lokale entzündliche Aktivität innerhalb solcher Plaques lässt sich durch das relativ neue bildgebende Verfahren der optischen Kohärenz-Tomographie nachweisen, da durch eine

Makrophagen-Akkumulation an der Gefäßwandinnenseite typische Bildmuster entstehen.^{23,180} Auch die Thermographie besitzt die Möglichkeit über die Detektion lokaler Temperaturdifferenzen solche Entzündungsprozesse aufzuzeigen, die zu einer Destabilisierung des Plaques führen können. Stefanadis et al. konnten bei Patienten mit einer instabilen Angina pectoris-Symptomatik signifikant häufiger solche Temperaturdifferenzen nachweisen als in einem Patientengut mit stabilen Symptomen.¹⁷⁶ In angioskopischen Untersuchungen imponieren solche vulnerablen Plaques mit einer gelblichen Oberfläche und einer erhöhten Dehnbarkeit. Stabile Plaques dagegen glänzen weiß und wirken steifer. Auch der Nachweis thrombotischer Ablagerungen auf atherosklerotischen Läsionen gelingt mit Hilfe dieser Modalität. Ist ein Plaque rupturiert finden sich rötliche Auflagerungen und z.T. frei flottierende Intimakappen.¹¹² Die nachfolgende Abbildung 5 stellt vereinfacht die wesentlichen Mechanismen der Plaqueruptur und Ausbildung einer lokalen Thrombose zusammen.

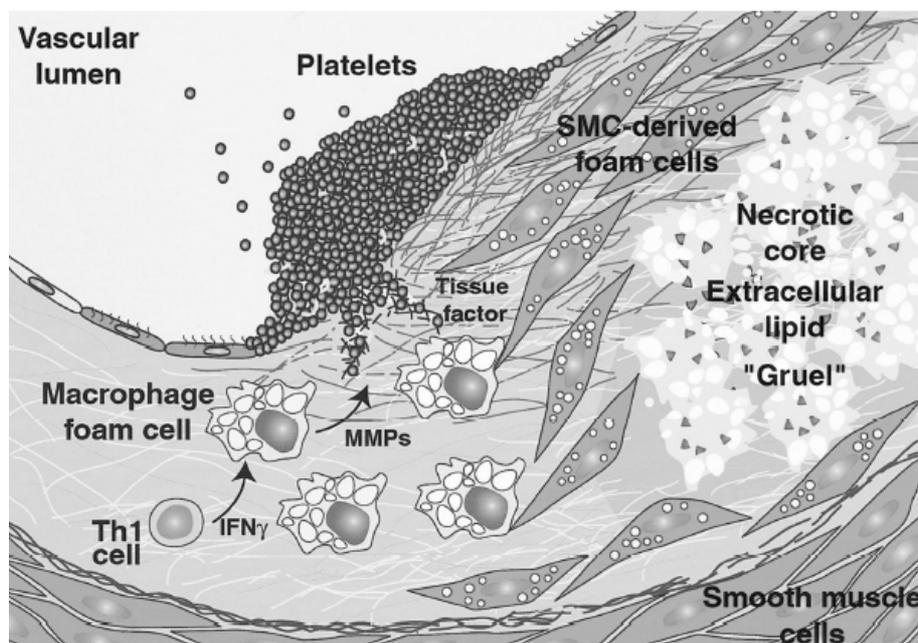


Abb. 5: Plaqueruptur und Thrombose⁵⁷

Nekrotische Makrophagen und durch glatte Muskelzellen gebildete Schaumzellen führen zu einem nekrotischen Kern (necrotic core) und der Akkumulation von extrazellulärem Cholesterin. Makrophagen sezernieren Matrix-Metalloproteinasen (MMPs), die neben einer Gefäßneubildung zu einer Schwächung der fibrösen Kappe führen. Infolge einer Plaqueruptur kommt es zu einem Kontakt von Blutbestandteilen mit gerinnungsaktivierenden Gewebefaktoren (tissue factor), die schlussendlich über die Gerinnungskaskade zu Ausbildung eines lokalen Thrombus führen.

2.1.4. Stary-Klassifikation atherosklerotischer Plaques

Aus den obengenannten Einsichten und Erkenntnissen entwickelte der Pathologe H.C. Stary unter Berücksichtigung histopathologischer Ergebnisse aus großangelegten Autopsiestudien eine Klassifikation atherosklerotischer Plaques.^{174,175} Hierbei unterscheidet man die sechs folgenden Stadien (Abbildung 6):

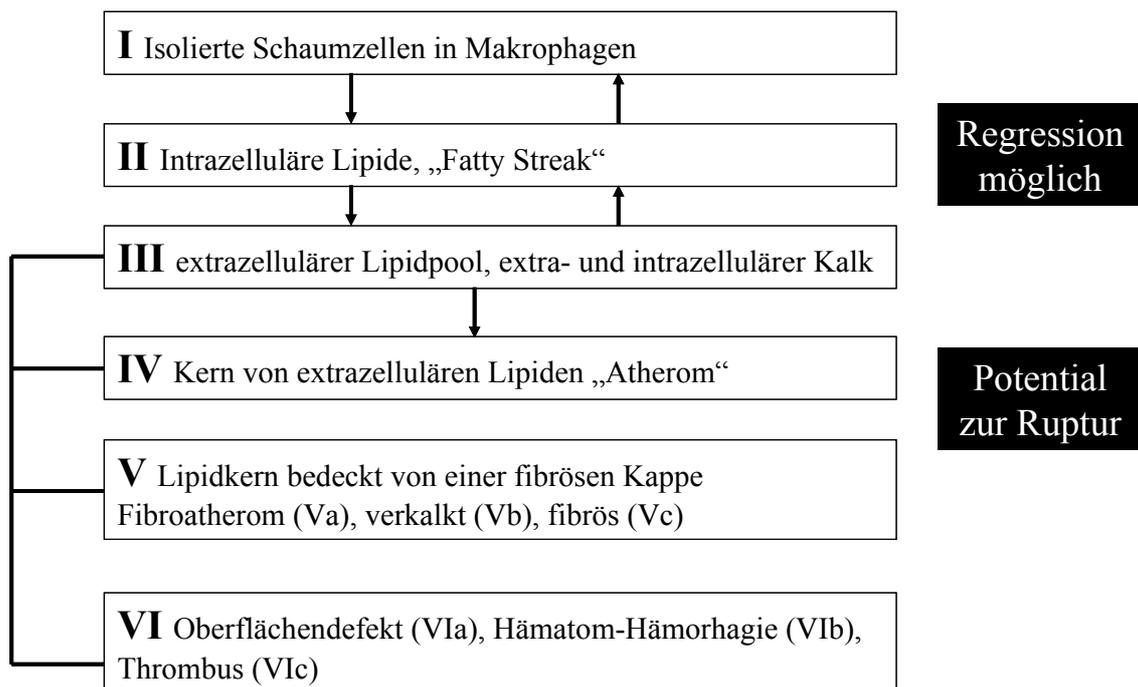


Abb. 6: Stary-Klassifikation atherosklerotischer Plaques

In der modifizierten Version wurde letztendlich das Stadium V aufgehoben und die neuen Typen VII (prädominant verkalkte Läsionen) und VIII (prädominierend Veränderungen des fibrösen Gewebes) eingeführt. Veränderungen oder eine Regression der Läsionstypen IV-VI können sich demnach in den Läsionstypen VII und VIII manifestieren

Die Stadien Typ I und II finden sich vor allem bei Kindern in der Pubertät, sind reversible und weisen keine koronaren Verkalkungen auf. Das Auftreten erster Kalkgranula charakterisiert das Stadium III (Präatherom). Diese Läsionen wandeln sich nun in Atherome (Stadium IV) und schließlich in Fibroatherome mit einer fibrösen Kappe (Stadium V) um. Diese lassen sich je nach Dominanz von Lipiden (Va), Kalzifizierungen (Vb) oder einer Fibrose (Vc) weiter untergliedern. Stary Stadien IV und V werden unter dem Begriff des „vulnerablen Plaques“ zusammengefasst. Sie können oberflächlich rupturieren oder über die Initiierung einer Kaskade thrombogener Interaktionen zu einer Okklusion des Koronargefäßes führen und

damit die Basis eines akuten Koronarsyndroms bilden. Diese Verletzungen der fibrösen Kappe (Plaqueruptur, Plaqueeosion) sind mit dem Stadium VI erfasst.

Diese Klassifikation nach histologischen Kriterien ist aufgrund neuerer Erkenntnisse in den folgenden Jahren modifiziert und erweitert worden.¹⁸⁶ Letztendlich wurde die Unterteilung des obengenannten Stadiums V aufgehoben und die neuen Typen VII (prädominant verkalkte Läsionen) und VIII (prädominierend Veränderungen des fibrösen Gewebes) eingeführt. Veränderungen oder eine Regression der Läsionstypen IV-VI können sich demnach in den Läsionstypen VII und VIII manifestieren.¹⁷³ Die Abbildung 7 fasst noch einmal die unterschiedliche Entwicklung atherosklerotischer Läsionen zusammen:

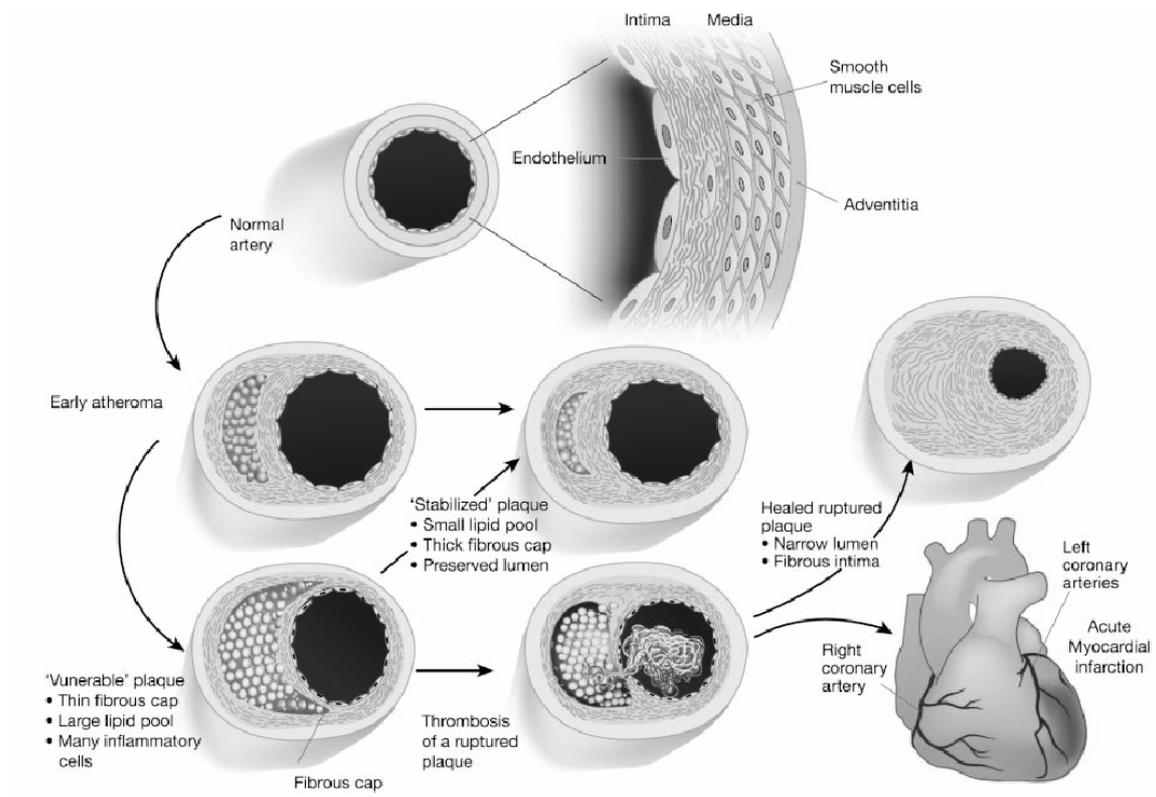
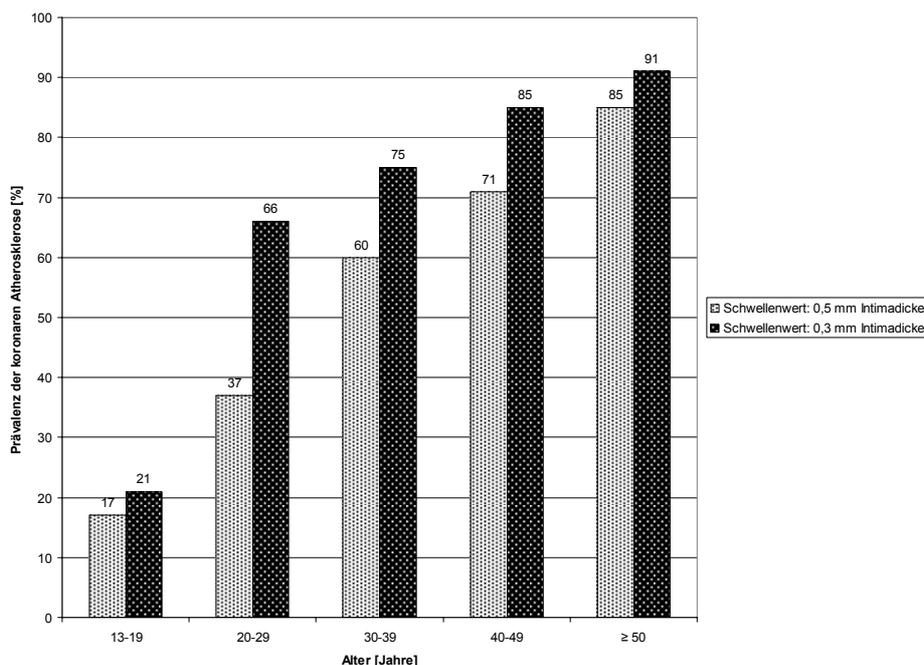


Abb. 7: Schematische Darstellung der Entwicklungsmöglichkeiten eines Atheroms¹⁰⁰

2.1.5. Die koronare Herzkrankheit (KHK)

Die Manifestation der Atherosklerose an den Koronargefäßen wird als koronare Herzkrankheit (KHK) bezeichnet. Eine flusslimitierende Stenose der Koronararterien bedingt ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf des Myokards bzw. einzelner Myokardbezirke (Koronarinsuffizienz). Es kommt zu einer Myokardischämie und den hieraus

resultierenden klinischen Bildern der Angina pectoris (stabil/instabil) und des Myokardinfarkts mit den Komplikationen Herzinsuffizienz, maligne Herzrhythmusstörungen bis hin zum plötzlichen Herztod. Obwohl Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung eine Klinik typischerweise erst nach dem 40. Lebensjahr entwickeln, sind atherosklerotische Veränderungen schon sehr viel früher nachweisbar, wie in histopathologischen Untersuchungen an Leichenherzen jüngerer Individuen gezeigt werden konnte.^{19,46,106,108,185} So gelang es Tuzcu et al. in vivo mittels intravaskulärem Ultraschall an 262 Patienten nach orthotroper Herztransplantation die antransplantierte Atherosklerose der zumeist jungen Spenderherzen im Mittel 1 Monat nach Herztransplantation zu dokumentieren.¹⁸³ Dabei ließen sich schon in der Altersgruppe der 13 – 19-jährigen klinisch völlig asymptomatischen Spender, atherosklerotische Veränderungen im Sinne einer Intimahyperplasie nachweisen. Die nachfolgende Graphik 1 illustriert die gefundene Prävalenz der koronaren Atherosklerose in Abhängigkeit vom Spenderalter in dieser Untersuchung.



Graphik 1: Prävalenz der koronaren Atherosklerose in Abhängigkeit vom Spenderalter in einer IVUS-Studie an 262 Herztransplantierten¹⁸³

Allerdings führen atherosklerotische Veränderungen nicht zwangsweise zu einer klinischen Symptomatik. Häufig bleiben sie stumm und die Patienten erliegen anderen Erkrankungen. Aufgrund unterschiedlicher Pathomechanismen ist bei der klinischen Manifestation der KHK das akute Koronarsyndrom (AKS) von der stabilen Angina pectoris abzugrenzen.

2.1.5.1. Stabile Angina pectoris

Bei der stabilen Angina pectoris führt eine intrakoronare Flussminderung auf dem Boden einer atherosklerotischen Lumenreduktion zu einer Minderperfusion des Myokards. Es resultiert eine Angina pectoris-Symptomatik bei körperlicher oder psychischer Belastung, bei Kälte oder Windexposition. Die Beschwerden sind unter ähnlichen Bedingungen meist reproduzierbar, im Verlauf stabil, reagieren prompt auf die Gabe von Nitro- oder Nitratpräparaten und dauern meist nur wenige Minuten an. EKG-Veränderungen in Ruhe finden sich selten und laborchemische Zeichen einer Myokardnekrose (Myoglobin, Troponin I, Troponin T, Kreatinphosphokinase (CK) und ihre herzspezifischen MB-Isoenzyme) nie. Die Einteilung der klinischen Beschwerdesymptomatik der stabilen Angina pectoris erfolgt nach der Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society (CCS) in Anlehnung an die Herzinsuffizienz-Klassifikation der New York Heart Association (NYHA).²⁸

Schweregrad I:	alltägliche Arbeit und Leben ohne Beschwerden Normale körperliche Aktivität wie Gehen und Treppensteigen verursacht keine Angina, wohl aber anstrengende, plötzliche und prolongierte Belastung
Schweregrad II:	geringe Einschränkung der täglichen Arbeit Gehen, schnelles Treppensteigen und Bergaufgehen, Treppensteigen nach dem Essen, Kälte, Wind und psychische Belastung oder in den ersten Stunden nach dem Erwachen verursachen eine Angina pectoris
Schweregrad III:	ausgeprägte Einschränkung der normalen körperlichen Aktivität Beschwerden zeigen sich nach Gehen einer Strecke von weniger als 100m in der Ebene oder nach dem Treppensteigen von einer Etage unter normalen Bedingungen und einem normalen Gehtempo
Schweregrad IV:	alltägliche körperliche Aktivität ist nur unter Beschwerden möglich Angina pectoris-Symptomatik kann auch in Ruhe auftreten

Tab. 1: Canadian Cardiovascular Society (CCS)-Klassifikation der stabilen Angina pectoris

2.1.5.2. Das akute Koronarsyndrom (AKS)

Bei einem akuten Koronarsyndrom, welches die instabile Angina pectoris, den Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) sowie den ST-Hebungsinfarkt (STEMI) umfasst, bilden bei 75% der Patienten rupturierte atherosklerotische Plaques die Basis von partiell oder komplett

verschließenden Thromben.⁴⁸ Die restlichen Fälle des AKS beruhen auf dynamischen Stenosen (Vasospasmen, Prinzmetal-Angina oder mikrozirkulatorischer Angina) oder selten auf progressiven Stenosen ohne Thromben. Sehr selten sind auch sekundäre Ursachen, wie Fieber, Thyreotoxikose oder Hypotension.²²

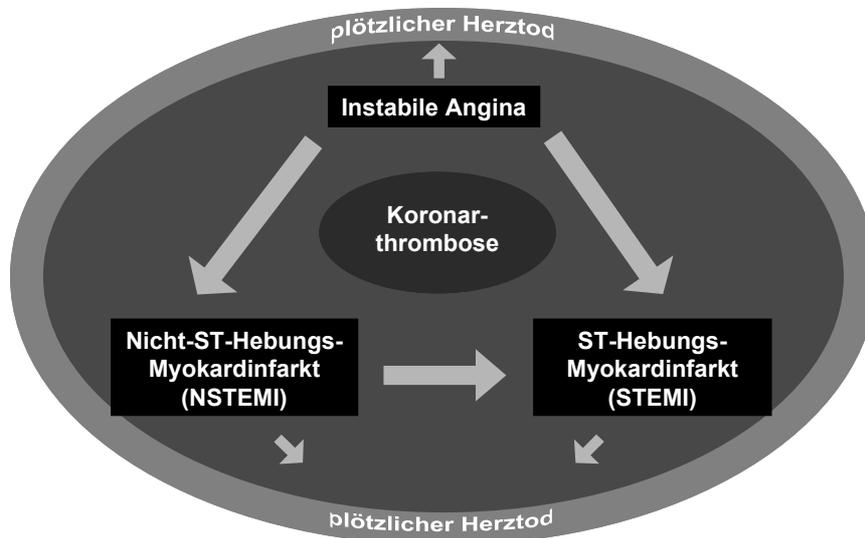


Abb. 8: Akutes Koronarsyndrom

Das akute Koronarsyndrom fasst die Entitäten der instabilen Angina pectoris, des Myokardinfarkts mit (STEMI: ST-Elevation Myocardial Infarction) sowie ohne ST-Elevation (NSTEMI: Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) zusammen. Pathophysiologische Grundlage hierfür bildet eine Koronarthrombose, die einerseits zu einem kompletten Gefäßverschluss (STEMI) oder aber zu einer unvollständigen Obstruktion der betroffenen Koronararterie führt (NSTEMI).

Die instabile Angina pectoris manifestiert sich klinisch meist als ein retrosternaler Thoraxschmerz oder ein Engegefühl der Brust mit Ausstrahlung in die linke Schulter und den linken Arm, der typischerweise 5 bis 20 Minuten, manchmal aber auch über Stunden anhalten kann. Allerdings besteht die Möglichkeit anderer Schmerzlokalisationen und –ausstrahlungen. Manche Patienten berichten auch über eine in Intensität und/oder Dauer progrediente belastungsabhängige Angina, die oft bei immer geringerem Belastungsgrad auftritt (akzelerierte Angina, Crescendoangina). Eine temporäre oder inkomplette Besserung kann meist durch die Einnahme von Nitraten erreicht werden. Zusätzliche Symptome wie akute Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen sowie eine unspezifische vegetative Symptomatik (innere Unruhe, Schweißausbrüche, allgemeine Schwäche) können sich manifestieren. Bewährt hat sich in diesem Zusammenhang die auf klinischen Kriterien beruhende Klassifikation der instabilen Angina pectoris nach Braunwald.²¹ In dieser Klassifikation wird nach Dauer der Symptomatik und nach ihrer Ursache unterschieden:

Klasse I	neu aufgetretene , starke progrediente Angina pectoris oder erstmalig aufgetretene Belastungsangina (öfter als dreimal täglich) oder chronische Belastungsangina mit plötzlicher Verschlimmerung, jedoch ohne Ruheschmerz; in den vorausgegangenen 2 Monaten aufgetreten
Klasse II	subakute Ruheangina, Patienten mit einer oder mehrerer Episoden täglich während der vorausgegangenen 2 Monate, jedoch nicht während der letzten 48 Stunden
Klasse III	akute Ruheangina, Patienten mit mehreren täglichen Episoden während der letzten 48 Stunden

Klasse A	sekundäre instabile Angina pectoris, hervorgerufen durch extrakoronare Ursachen (z.B. Anämie, Tachyarrhythmie, Hyper- / Hypotonie, Hypoxie, etc.)
Klasse B	primäre instabile Angina pectoris ohne extrakoronare Ursachen
Klasse C	Postinfarktangina innerhalb der ersten 2 Wochen nach dokumentiertem Myokardinfarkt

Tab. 2: Braunwald-Klassifikation der instabilen Angina pectoris

Die Abgrenzung der instabilen Angina pectoris von einem akuten Myokardinfarkt anhand des klinischen Beschwerdebildes ist in der Praxis selten möglich.

Je ausgeprägter die linksventrikuläre Funktionseinschränkung bei ausgedehnten Infarktarealen ist, desto häufiger manifestieren sich Schocksymptome, wie Hypotonie, Tachykardie und Blässe. Hierbei hat sich zur groben klinischen Beurteilung der Herzinsuffizienz die Killip-Klassifikation bewährt, die eine annähernde Risikoeinschätzung erlaubt (siehe Tabelle 3).¹⁰⁹

Klasse	klinische Zeichen	Beurteilung
I	keine Lungen- oder Halsvenenstauung	keine Herzinsuffizienz Letalität < 5%
II	basale Rasselgeräusche, dritter Herzton, Tachypnoe, Halsvenen- und / oder Leberstauung	mäßige Herzinsuffizienz Letalität 10 – 20%
III	Stauungsrasselgeräusche bis zu den Lungenoberfeldern, Lungenödem	schwere Herzinsuffizienz Letalität 30 – 40%
IV	Schockzeichen, Blutdruck < 90 mmHg, Schweißausbruch, periphere Zyanose, Oligurie, Verwirrtheit	kardiogener Schock Letalität 70 – 90%

Tab. 3: Killip-Klassifikation der Herzinsuffizienz¹⁰⁹

Bei meist älteren Patienten mit einer autonomen Neuropathie, insbesondere bei gleichzeitig vorhandenem Diabetes mellitus oder aber bei Frauen, können atypische oder zum Teil sehr diskrete Schmerzsymptome im Vordergrund stehen.

Die Tabelle 4 gibt die Vortest-Wahrscheinlichkeit hinsichtlich einer signifikanten koronaren Herzerkrankung (KHK) bei klinisch symptomatischen Patienten in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht wieder.

Alter	Nicht anginöse Brustschmerzen		Atypische Angina pectoris		Typische Angina pectoris	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
30 – 39	4	2	34	12	76	26
40 – 49	13	3	51	22	87	55
50 – 59	20	7	65	31	93	73
60 – 69	27	14	72	51	94	86

Die angegebenen Werte entsprechen den Prozentzahlen untersuchter Patienten mit hämodynamisch bedeutsamen Koronarstenosen in der Koronarangiographie

Tab. 4: Pretest-Wahrscheinlichkeit hinsichtlich einer signifikanten KHK bei symptomatischen Patienten⁵⁴

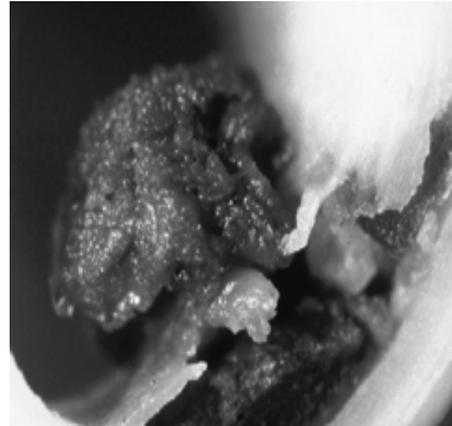
Das Elektrokardiogramm (EKG) ist eine einfache und preiswerte diagnostische Maßnahme beim akuten Myokardinfarkt. Allerdings besteht die Möglichkeit eines Myokardinfarktes ohne das Auftreten von signifikanten ST-Hebungen (=Nicht-ST-Hebungsinfarkt, NSTEMI) meist auf dem Boden eines plättchenreichen, teilverschliessenden Thrombus. Im Gegensatz dazu liegt Myokardinfarkten mit den typischen elektrokardiographischen Zeichen (STEMI) im Allgemeinen ein kompletter thrombotischer Verschluss zugrunde.

ST-Hebungsinfarkt



Allgemein hervorgerufen durch einen kompletten thrombotischen Verschluss

Nicht ST-Hebungsinfarkt



Teilverschluss, plättchenreicher Thrombus

Abb. 9: Unterschiedliche pathomorphologische Veränderungen bei STEMI und NSTEMI

In der Akutphase können die Myokardnekrose-anzeigenden (Troponin I, Kreatininkinase, etc.) Enzyme noch negativ sein.

Bei der Diagnostik ist zusätzlich zu beachten, dass auch andere Ursachen (pulmonal, gastrointestinal, vertebrogen, etc.) eines akuten Thoraxschmerzes differentialdiagnostisch in Erwägung zu ziehen sind.

2.2. Bildgebende Verfahren in der Kardiologie zur Diagnostik der koronaren Herzkrankheit

Dem Kardiologen stehen heute zahlreiche direkte und indirekte bildgebende Verfahren des Herzens zur Verfügung (siehe Tabelle 5). Ihre Anwendung richtet sich nach der klinischen Fragestellung, dem diagnostischen Wert und ihrer Verfügbarkeit. Die Anforderungen an die kardiale Bildgebung sind die Darstellung der Herzhöhlen, Herzklappen, Koronararterien und der großen Gefäße, Parameter der Ventrikel- und Klappenfunktion, der Myokardperfusion, Myokardvitalität und des myokardialen Stoffwechsels. Neben bereits etablierten Verfahren, wie konventionellem Röntgen, Angiographie, Echokardiographie und nuklearmedizinischen Methoden kommen heute auch neuere Verfahren der Computer- und Magnetresonanztomographie zum Einsatz.^{50,86,123,152}

Invasive Verfahren	<ul style="list-style-type: none"> •Koronarangiographie •Intravaskulärer Ultraschall (IVUS) •Angioskopie •Optische Kohärenz Tomographie (OCT) •Thermographie •Spektroskopie
Nicht invasive Verfahren	<ul style="list-style-type: none"> •Echokardiographie, Stress-Echokardiographie •Magnetresonanztomographie (MRT) •Computertomographie (Elektronenstrahl-CT, Mehrschicht-CT) •Nuklearmedizinische Verfahren (PET, SPECT)

Tab. 5: Bildgebende Verfahren in der Kardiologie ⁸⁶

Im Folgenden soll auf die, für diese Arbeit relevanten diagnostischen bildgebenden Verfahren eingegangen werden.

2.2.1. Invasive Verfahren

2.2.1.1.konventionelle Koronarangiographie

Die Angiographie des Herzens umfasst die selektive Darstellung der Koronargefäße, die Ventrikulographie, und gegebenenfalls zusätzlich eine Aortographie. Hierbei wird je nach Verfahren entweder die A. brachialis (Methode nach Sones) oder die A. femoralis (Methode nach Judkins) unter Lokalanästhesie punktiert und in Seldinger-Technik ein Katheter eingeführt. Durch selektive Kontrastmittelinjektionen werden die linke und die rechte Herzkranzarterie in verschiedenen Projektionen unter Durchleuchtung in mono- oder biplanarer Technik dargestellt. Hiermit lassen sich atherosklerotische Veränderungen, die zu einer Lumenreduktion des Gefäßdurchmessers führen, lokalisieren und vermessen. Allerdings unterliegt die Auswertung des Stenosegrades und der Stenosemorphologie erfahrungsgemäß einer großen Inter- und Intraobservervariabilität. Dies hat zur Einführung der standardisierten Methode der quantitativen Koronaranalyse (QCA) geführt, die eine reproduzierbare Vermessung der Koronarien, basierend auf einer computergestützten densitometrischen Bilddaten-Analyse (Dichteunterschiede zwischen kontrastiertem Lumen und stenotischem Areal mit Kontrastmittelaussparung) des konventionellen Koronarangiogramms erlaubt. Die Abbildung 10 zeigt exemplarisch die Evaluation eines mittelgradig stenosierten

Gefäßsegments der medialen rechten Koronararterie aus zwei unterschiedlichen Perspektiven mit Hilfe der quantitativen Koronaranalyse.

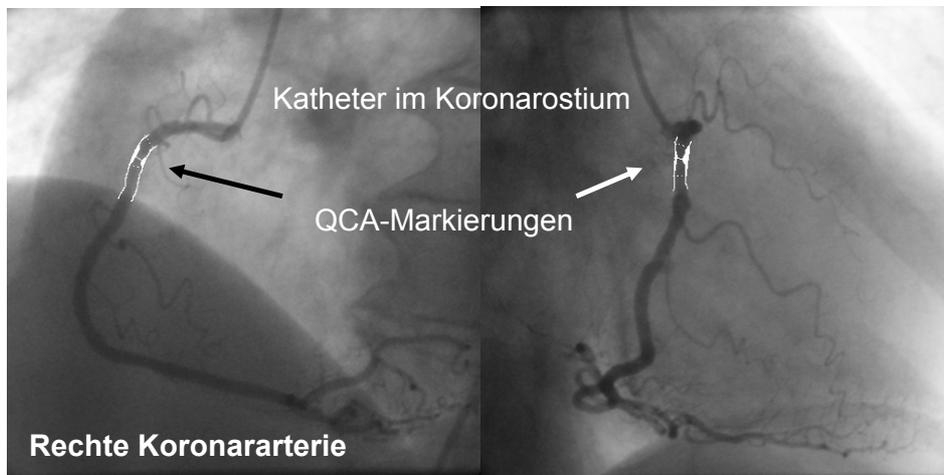


Abb. 10: Quantitative Koronaranalyse (QCA) der rechten Koronararterie aus zwei unterschiedlichen Perspektiven

Frühe Stadien der Atherosklerose (Lumeneinengung $< 40\%$) sind aufgrund des oben genannten „Glagov-Phänomens“ bei dieser Methode nicht zu erkennen.

Durch die retrograde Sondierung des linken Ventrikels und eine Kontrastmittelapplikation ist die direkte Darstellung der linken Herzkammer möglich. Dies erlaubt die Beurteilung der endsystolischen und enddiastolischen Volumina sowie die globale Auswurfraction der linken Kammer und die Beurteilung des linksventrikulären enddiastolischen Drucks (LVEDP). Gleichzeitig können regionale Wandbewegungsstörungen im Sinne von Hypokinesie, Akinesie, Dyskinesie und Aneurysmabildungen visualisiert werden. Wird das Kontrastmittel in die Aorta ascendens oberhalb der Aortenklappe injiziert (Aortographie) lässt sich eine Aorteninsuffizienz darstellen und der Durchmesser des Klappenrings bestimmen. Ebenso kann hiermit ein Aneurysma der Aorta ascendens erkannt werden.

Unbestritten ist die Koronarangiographie der Goldstandard in der Darstellung der gesamten Anatomie der Koronargefäße. In der Hand eines erfahrenen Untersuchers stellt sie ein sicheres (Komplikationen siehe unten) und schnell durchführbares Verfahren dar, das in gleicher Sitzung eine interventionelle Therapie mittels Ballonangioplastie (PTCA) bzw. eine eventuelle Stentimplantation koronarer Läsionen gestattet.

Komplikationen

Das Risiko für schwerwiegende Komplikationen nimmt erwartungsgemäß mit dem Alter des Patienten und dem Ausmaß der Erkrankung zu. Dennoch ist bei diesem sehr sicheren Verfahren, auch bei jungen und leistungsfähigen Patienten oder bei nur geringem angiographischem Befund, das Risiko nicht gleich Null. Große Sammelstatistiken mit Patientenzahlen über 200.000 zeigen Gesamtmortalitätsraten von 0,1%.^{77,78} Ferner ist aus diesen Statistiken ersichtlich, dass mit wachsender jährlicher Fallzahl je Labor/Untersucher bzw. mit steigender Erfahrung des Katheteriseurs die Mortalität deutlich abnimmt. So ließ sich die Mortalitätsrate in Zentren mit 600 und mehr Untersuchungsfällen pro Jahr unter 0,1% senken.⁸ Als häufigste periphere Komplikationen werden in einer Untersuchung bei 82218 Fällen des Herz-Zentrums Bad Krotzingen 1999, Hämatome (0,79%), Aneurysmata falsi (0,48%) und AV-Fisteln (0,27%) sowie eine chirurgische Intervention an der Punktionsstelle des Katheters (0,27%) angegeben.²⁰ Die schweren Komplikationen gibt Tabelle 6 wieder.

Komplikationen	%	1 auf:
Todesfälle	0,049	2055
Infarkte	0,021	4836
Zerebrale Embolien	0,034	2936
Kammerflimmern	0,221	452
Asystolie	0,039	2569

Tab. 6: Schwere Komplikationen der selektiven Koronarangiographie und Ventrikulographie, Links-rechts-Katheter, PTCA und Valvuloplastie im Herz-Zentrum Bad Krotzingen beim Stand von 82218 Untersuchungen am 31.12.1999²⁰

2.2.1.2. Intravaskulärer Ultraschall (IVUS)

2.2.1.2.1. Physikalische Grundlagen

Das Grundprinzip der medizinischen Bildgebung durch den Ultraschall basiert auf dem Phänomen, dass Schallwellen an der Grenzfläche unterschiedlicher Gewebe, reflektiert und/oder gebrochen sowie absorbiert und geschwächt werden können. Der Grad der Reflexion hängt von der mechanischen Impedanz bzw. den Materialeigenschaften der

verschiedenen Gewebe ab. So unterscheiden sich die Schallimpedanzen von Luft einerseits und Fett/Hirn/Muskel andererseits erheblich. Auch innerhalb der Körpergewebe existieren Unterschiede. So führen hochgradig verkalkte Strukturen, wie zum Beispiel verkalkte atherosklerotische Plaques im Ultraschallbild zu einer dorsalen Schallauslöschung, da es an der Grenzfläche zwischen Kalk und umgebendem atheromatösem Plaquegewebe zu einer fast vollständigen Reflexion der auftreffenden Schallwellen kommt. Substanzen mit gleicher Schallimpedanz können Schall reflexionsfrei voneinander übernehmen. Damit möglichst wenig Schallintensität beim Übergang in den Körper reflektiert wird, sollten die Impedanzen von Sender und Körper angepasst sein. Befindet sich Luft zwischen dem Schallkopf und dem Körper führt dies zwangsläufig zu einer sehr schlechten Einkoppelung der Schallintensitäten. Dies ist der Grund für die Verwendung spezieller Ultraschallgels zur Impedanztransformation bei der Oberbauchsonographie oder der transthorakalen Echokardiographie, um nur einige Beispiele zu nennen.

Mit zunehmender Eindringtiefe einer Schallwelle in ein homogenes Material nimmt ihre Intensität nach dem Exponentialgesetz kontinuierlich ab. Dies liegt einerseits an einer Absorption und andererseits auch an einer Streuung der Schallwellen, aufgrund kleiner Inhomogenitäten innerhalb des Materials, die als Signal zwischen den Grenzflächen aufgefangen werden können und für die Struktur des Gewebes charakteristisch sind. Eine absorbierte Schallenergie führt zu einer Erwärmung des Gewebes. Der Schwächungskoeffizient (Summe aus Absorptions- und Streuanteil) differiert je nach Gewebeeigenschaft und Frequenz des Schalls. Hierbei gilt: je höher die Frequenz, desto geringer die Eindringtiefe. Deshalb benötigt man, entsprechend der gewünschten Eindringtiefe, Schallköpfe unterschiedlicher Frequenzen. Da sich die Auflösung bei höheren Frequenzen verbessert, wählt man immer die größtmögliche Frequenz.

Ein Ultraschallwandler muss sowohl eine Schallwelle erzeugen, die dann in den Körper abgestrahlt wird, als auch das entstehende Schallecho nachweisen können. Dazu nützt man den piezoelektrischen Effekt bestimmter Kristalle (z.B. Quarz, Turmalin) oder keramischer Stoffe (z.B. Bariumtitanat, Bariumzirkonat). Durch Anlegen eines elektrischen Feldes lässt sich in diesen Materialien eine Dehnung bzw. durch eine mechanische Spannung eine elektrische Polarisation erzeugen. Ein solches System kann damit einerseits schwingen und infolgedessen Schallwellen erzeugen, andererseits aber auch reflektierte Schwingungen in elektrische Impulse wandeln, die dann zur Erzeugung eines Bildes verwendet werden können.

2.2.1.2.2. IVUS-Systeme

Mit zunehmender technischer Miniaturisierung ist es möglich, dünne (z.B. 2,8 French) Ultraschall-Katheter mit einem Zentralkanal herzustellen, die auf einen Führungsdraht in Koronargefäße eingebracht werden können und an ihrem distalen Ende den Schallkopf tragen. Die Ultraschallkristalle werden mit Frequenzen von 10 – 40 MHz angeregt. Zur Darstellung der Aorta und größerer Gefäßen dienen die größeren und niederfrequenten Katheter. Hochfrequente und kleinere Katheter hingegen sind optimiert für die Untersuchung der Koronargefäße. Der Abbildungsradius der 30 MHz-Katheter liegt um die 4 mm, die axiale Auflösung in vivo bei 150 – 200 μm und die laterale Auflösung je nach Entfernung zum Schallkopf und Qualität des verwendeten Systems bei 300 – 800 μm .

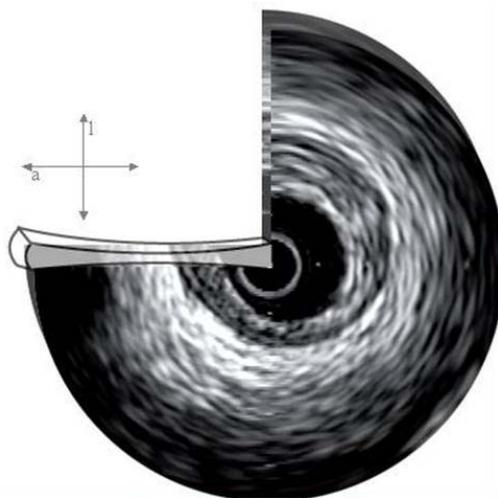


Abb. 11: Laterale (l) und axiale (a) Auflösung im intravaskulären Ultraschall

Prinzipiell existieren heute zwei technisch unterschiedliche IVUS-Systeme. Bei dem einen handelt es sich um ein mechanisch rotierendes System, bei dem sich ein einzelner Wandler mit einer Geschwindigkeit von 1800 Umdrehungen/Minute um die eigene Achse dreht und so 30 Bilder in der Sekunde erzeugt (*mechanische Scanner*). Der andere Ansatz basiert auf einer ringförmiger Anordnung vieler kleiner Ultraschallwandler (bis zu 64), die sequenziell ansteuerbar sind und so Bilddaten generieren (*elektronische Scanner*).¹²⁹

Die Untersuchung mit einem intravaskulären Ultraschall-Katheter erfolgt im Anschluss an eine diagnostische Angiographie oder nach interventioneller Therapie. Über einen

Führungskatheter und einen Führungsdraht wird der IVUS in der Koronararterie platziert und entweder mittels eines automatischen motorisierten Rückzugsystems mit einer konstanten Geschwindigkeit (z.B. 0.5 mm/s) oder aber manuell von distal nach proximal gezogen. Die Aufnahmen lassen sich dann auf Videoband oder digital speichern (Abbildung 12).

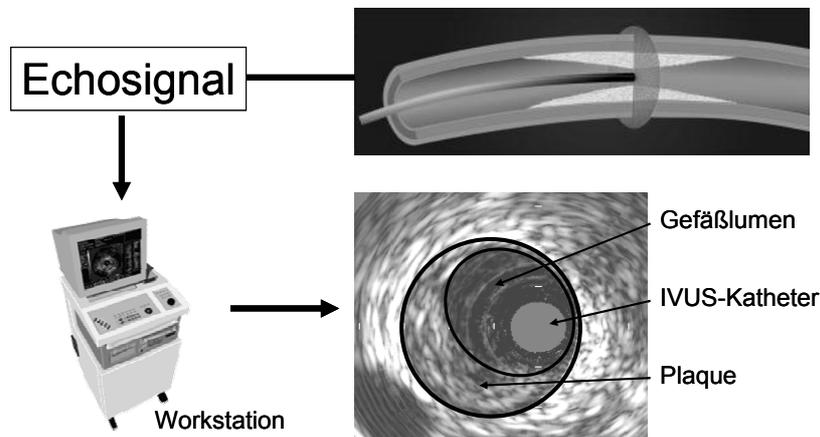


Abb.12: Datenakquisition im intravaskulären Ultraschall

Der intravaskulär liegende IVUS-Katheter sendet das Echosignal an die Workstation. Hier findet eine Prozessierung der so gewonnen Daten statt, wobei die Intensitäten des Echosignals (Amplitude) in Grautöne transformiert werden.

Seitenäste die mit IVUS zur Darstellung kommen, können als wichtige Landmarken dienen.

Die Komplikationsraten und die wichtigsten Komplikationen (Gefäßdissektion, Gefäßverschluß) entsprechen im Wesentlichen denen der konventionellen Angiographie mit Intervention. Verschiedene Studien berichten von Raten zwischen 1% und 3%.^{64,129}

Durch die Einführung dieser invasiven Technik hat sich das Verständnis atherosklerotischer Veränderungen und unser Wissen um pathophysiologische Grundlagen der koronaren Herzkrankheit um ein Vielfaches erweitert. Es gelingt damit nicht nur eine Darstellung des Gefäßlumens, sondern auch der Gefäßwand, dem eigentlichen Ort der pathologischen Veränderungen. Unbestritten ist der IVUS der Goldstandard bei der Beurteilung der Transplantatvaskulopathie nach Herztransplantation, die sich mit dieser Modalität besser als mit der konventionellen Angiographie erfassen lässt.⁸³ Auch bei der Klärung von Hauptstammveränderungen der linken Kranzarterie zeigt der IVUS eine höhere Sensitivität und Spezifität verglichen mit der Angiographie, die hier oftmals keine eindeutige Beurteilung zulässt. Am Hauptstamm konnte durch den IVUS auch erstmals das von Glagov et al. beschriebene sogenannte arterielle Remodeling in Form einer kompensatorischen Gefäßvergrößerung als Antwort auf atherosklerotische Veränderungen der Gefäßwand

bestätigt werden.^{52,56,66,67} In der interventionellen Kardiologie haben sich der IVUS-ermittelte minimale residuale Plaquesdurchmesser nach einer PTCA und die residuale Plaquefläche als wichtige prognostische Parameter für die Entwicklung einer Restenose durchgesetzt.¹¹¹ Darüber hinaus wurde durch den Einsatz des IVUS das Stenting durch die sogenannte Hochdruckimplantation weiter optimiert.¹¹⁷ Die Darstellung des Ausmaßes atherosklerotischer Veränderungen bei angiographisch „normal“ erscheinenden Kranzarterien und die Analyse unterschiedliche Plaquekompositionen gelingt mit Hilfe dieser Modalität. Hierbei lassen sich aufgrund der unterschiedlichen Echogenität drei Plaquemorphologien charakterisieren (siehe Abbildung 13): soft plaques (ohne kalzifiziertem Anteil, lipidreich und echoarm), mixed plaques (fibromuskulär mit eventuell geringgradiger Kalzifizierung) und calcified plaques (echoreich mit Kalkschollen).

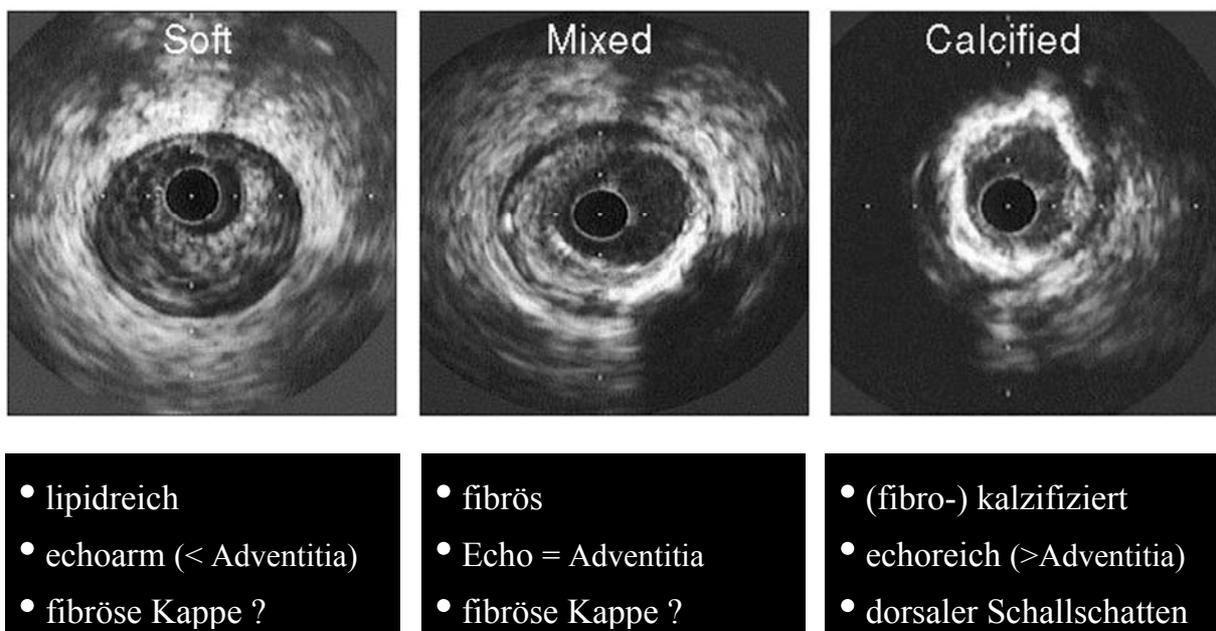


Abb. 13: Darstellung der unterschiedlichen Plaquemorphologien im intravaskulären Ultraschall¹²⁹

In neueren Arbeiten dienen Untersuchungen mit Hilfe des intravaskulären Ultraschalls auch zur Darstellung von Veränderungen der Morphologie atherosklerotischer Läsionen, bzw. der Dokumentation von Regression oder Progression der atherosklerotischen Plaquelast unter antiatherosklerotischer oder auch sekundärpräventiver medikamentöse Therapie.^{42,127,128,147}

Das normale IVUS-Bild übersetzt die Echointensität (Amplitude) in Graustufen und erzeugt damit die oben beschriebenen Abbildungen, die Rückschlüsse auf die vorherrschenden Gewebekomponenten zulassen. Analysiert man nun zusätzlich das Frequenzspektrum des

zurückgeworfenen Schallsignals, das ebenfalls gewebespezifisch variieren kann und gleicht die so erhaltenen Frequenzmuster mit denen einer Datenbank aus gespeicherten gewebespezifischen (z.B. fibröses Gewebe) Frequenzmustern ab, so lässt sich eine genauere Charakterisierung der Plaquezusammensetzung realisieren.¹²¹ Dieses noch recht neue Verfahren der Radiofrequenz-Daten-Analyse wird derzeit in Studien evaluiert und scheint im Vergleich zur Histopathologie valide in vivo-Daten hinsichtlich einer morphologischen Klassifizierung atherosklerotischer Läsionen zu liefern.

2.2.2. Nicht invasive Verfahren

2.2.2.1. Kardiale Computertomographie (CT)

Bei der Computertomographie (CT) handelt es sich um ein spezielles Röntgenverfahren zur Erstellung von Transversaltomogrammen.

Im Unterschied dazu erzeugt das klassische Röntgenverfahren zweidimensionale Summations-Schattenbilder, in denen sich unterschiedliche Dichtestrukturen überlagern. Die CT hingegen, erlaubt die Wiedergabe einer Körperschicht als Schwächungs- bzw. Dichtebild mit einer vergleichsweise höheren Kontrastauflösung bei jedoch geringerer struktureller Detailtreue. Diese hohe Kontrastauflösung, die mit der konventionellen Röntgenaufnahme nicht zu erreichen ist, verhalf der CT sich als diagnostische Modalität im klinischen Alltag zu etablieren.

Durch den Einsatz von Röntgenstrahlen werden vor allem Körperstrukturen mit hoher Strahlendichte deutlich dargestellt. Dies ist insbesondere bei Knochengewebe der Fall. Weichteilstrukturen können hingegen weniger gut aufgelöst werden. Allerdings lässt sich der Weichteilkontrast durch die Applikation kontrastverstärkender Mittel verbessern. Gewebe mit einem hohen Absorptionskoeffizienten erscheinen in der CT-Darstellung hell (Knochen) und Gewebe mit niedriger Absorption dunkel (Luft, Wasser).

2.2.2.1.1. Aufbau eines CT-Scanners und Scannertypen

Ein Computertomograph besteht im Grunde aus einem Patientenlagerungstisch, einem Bedienpult mit Steuer- und Auswerteeinheit und der Gantry (= „Fassöffnung“). Diese enthält

neben der Röntgenröhre und den Detektoren, das Lichtvisier und eventuell den Hochspannungsgenerator. Die Abbildung 14 zeigt einen typischen Computertomographen.

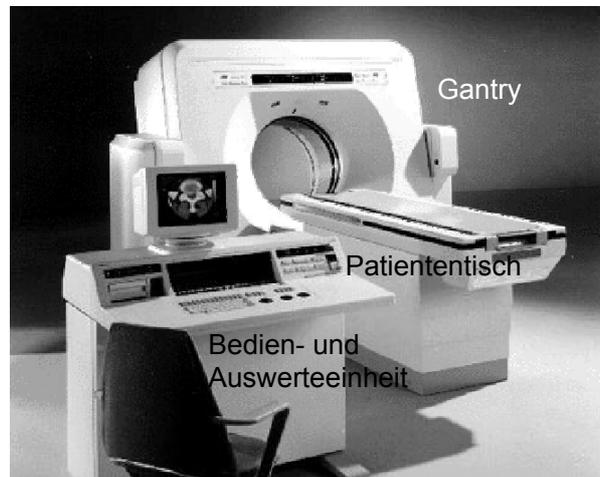


Abb.14: Typischer Aufbau eines modernen Computertomographen bestehend aus dem Patientenlagerungstisch, der Gantry mit integrierter Hochleistungsröhre und Detektorenring, sowie der Auswerteeinheit

Das Grundprinzip der Bilddatengewinnung bei der CT besteht darin, dass der Patient von einem Strahlenfächer durchleuchtet wird und die, beim Durchtritt durch Materie abgeschwächten Strahlen von einem Detektorensystem registriert werden. Das gewünschte Schichtbild lässt sich dann aus mehreren Projektionen zu verschiedenen Durchleuchtungswinkeln rekonstruieren.

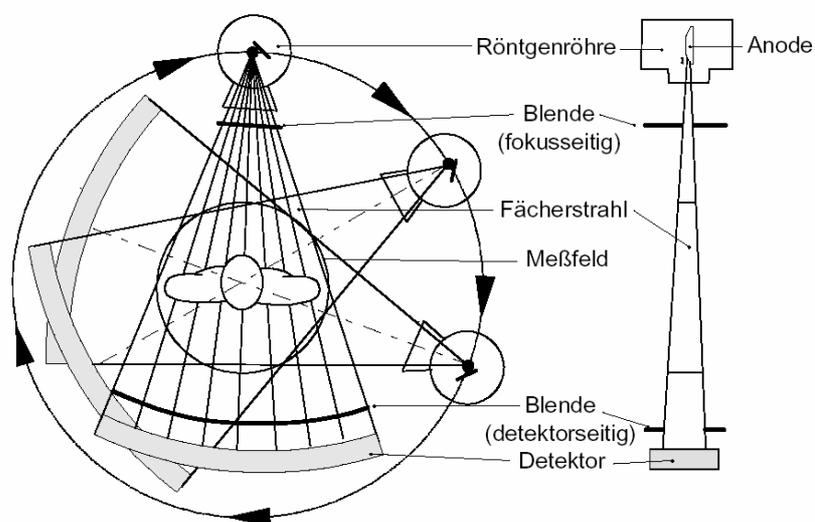


Abb. 15: Darstellung der Fächerstrahlgeometrie

Durch den technischen Fortschritt durchlief die Entwicklung der CT verschiedene Generationen von Scannertypen.

Zunächst erfolgte die Bildakquisition durch den Parallelstrahl-CT-Scanner. Hierbei ließ sich eine Projektion durch die parallele Bewegung (Translation) von Röntgenröhre und Detektor zueinander gewinnen. Das Detektorensystem registrierte zu definierten Zeitintervallen die auftreffende Strahlenmenge. Nach erfolgter Projektion rotierte das gesamte System um einen vorgegebenen Winkel weiter um die nächste Projektion vorzunehmen. Diese Scannergeneration ist heute nicht mehr im Einsatz.

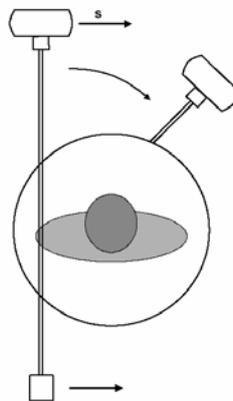


Abb. 16: Prinzipieller Aufbau eines Parallelstrahlscanners (CT-Scanner der 1. Generation)

Bei den sogenannten Fächerstrahl-Scannern (fan-beam) rotiert auf der gegenüberliegenden Seite der Röhre das Detektorfeld aus 700 bis 1000 einzelnen Detektoren mit. Um verschiedene Projektionen zu gewinnen kann einerseits die Strahlung bei diesem System an- und abgeschaltet werden oder aber im Falle einer kontinuierlichen Strahlung das Detektorsystem. Diese Scanner erlauben eine vermehrte Datenakquisition je Umdrehung. Da Projektionen der Projektionswinkel von 180° bis 360° redundant zu denen der ersten halben Umdrehung sind, ist es möglich bei den erstgenannten Projektionen die Röntgenröhre leicht zu verkippen. Die nun ermittelten Projektionen liegen versetzt zu denen der ersten halben Rotation und ermöglichen damit eine genauere Bildrekonstruktion (sogenanntes springendes-Fokus-Verfahren).

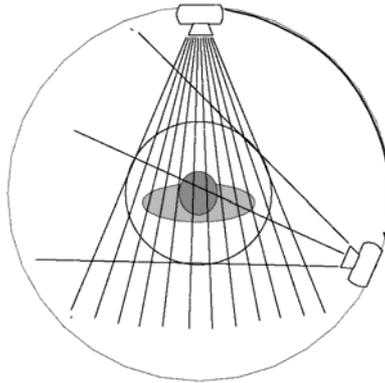


Abb. 17: Prinzipieller Aufbau eines Fächerstrahlscanners (CT-Scanner der 2. Generation)

Eine weitere Möglichkeit ist die Konstruktion eines stationären Detektorrings. Die innerhalb rotierende, kontinuierlich aktivierte Röhre produziert einen Fächerstrahl, der das Untersuchungsfeld durchdringt. Die Detektoren werden in definierten Intervallen zur Projektionserfassung an- und wieder abgeschaltet.

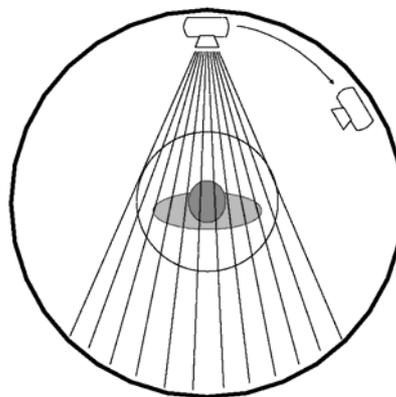


Abb. 18: CT-Scanner mit stationärem Detektorring und innerhalb rotierender Röhre

Bei der Spiral-Volumen-Technik (siehe unten) wird der Patient kontinuierlich durch das permanent rotierende Aufnahmesystem bewegt. Dabei sendet die Röntgenröhre konstant Strahlung aus. Der hierbei gewonnene lückenlose spiralförmige Datensatz lässt sich in einem Computersystem durch Interpolation in einzelne Schichtaufnahmen umrechnen.

2.2.2.1.2. Grundlagen der Bilderzeugung und –rekonstruktion

Das Ziel der Computertomographie ist es, Schichtbilder zu erzeugen, bei denen jedes einzelne Pixel einen Gewebeteil repräsentiert. Zur Bildberechnung wird das Körperschnittbild in eine Rekonstruktionsmatrix mit Pixeln unterteilt und der Schicht eine bestimmte Dicke zugeordnet. Es entstehen damit sogenannte Voxel (räumliche Bildelemente). Normalerweise besteht solch eine Bildmatrix aus 512 x 512 bzw. 1024 x 1024 Elementen. Die Schichtdicke kann zwischen 0,4 mm und 12 mm variieren.

Jedem Pixel soll nun ein Röntgenschwächungskoeffizient zugeordnet werden können, der in einem charakteristischen Grauwert erscheint. Dazu misst der Detektor die Intensität eines auftreffenden Röntgenstrahls. Dieser wurde auf seinem Weg durch den Körper exponentiell geschwächt, wobei die Schwächung aus dem Hintereinander verschiedener Gewebe mit spezifischen Abschwächungskoeffizienten resultiert. Mit Hilfe des Bildrekonstruktionsverfahrens, der sogenannten gefilterten Rückprojektion, gelingt die Berechnung des spezifischen Röntgenschwächungskoeffizienten als Funktion des Ortes in einer Körperscheibe. Den unterschiedlichen Werten dieser Dichtefunktion lassen sich Grauwerte nach der Hounsfield-Skala (siehe Abbildung 19) zuordnen und diese dann in die Bildmatrix eingetragen, sodass jedem Pixel nun ein individueller Röntgenschwächungskoeffizient entspricht.

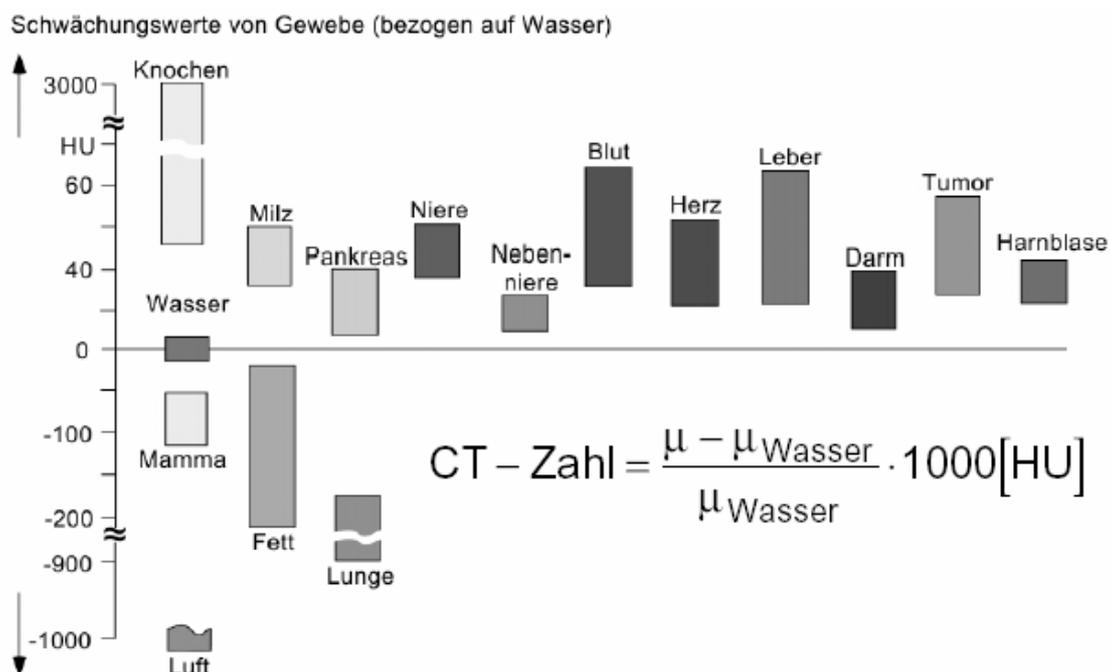


Abb. 19: Hounsfield-Skala und Berechnung der CT-Zahl (Hounsfield Units, HU)

Diese Skala repräsentiert die unterschiedlichen Dichtewerte der einzelnen Volumenelemente. Hierbei gilt Wasser als Referenz und besitzt den Wert von 0 Hounsfield-Einheiten (HE).

2.2.2.1.3. Die Mehrschicht-Spiral-CT in der kardialen Bildgebung

Nach Einführung der Schleifringtechnologie wurde 1989 erstmals über einen neuen Untersuchungsmodus, die sogenannte Spiral-CT berichtet.^{81,82} Dabei wird während einer kontinuierlichen Röhrenrotation auch der Patiententisch mit einer definierten Geschwindigkeit durch die Scanebene bewegt. Im Gegensatz zur konventionellen CT wird bei der Spiral-CT eine Volumenabtastung realisiert. Dadurch sind kürzere Scanzeiten und neue Scanmodi möglich. Die Rotation stellt höchste Ansprüche an die Mechanik des Systems, um den entstehenden Fliehkräften standzuhalten. 1989 wurde diese Technik an einem Einschichtscanner mit einer Rotationszeit von 1 Sekunde pro 360° vorgestellt. Durch die technische Weiterentwicklung konnte 1998 die 4-Zeilen Mehrschicht Spiral-CT mit einer Rotationszeit von 500 Millisekunden pro 360°, im Jahre 2002 das 16-Zeilen Gerät mit einer Rotationszeit von 420 Millisekunden und 2004 der 64-Zeilen Scanner mit einer Rotationszeit von 330 Millisekunden eingeführt werden.¹

Charakteristisch für die Mehrzeilen Spiral-CT ist, im Unterschied zum Einschichtscanner, die simultane Akquisition von vier bis aktuell 64 axialen Schnittbildern mit einer zeitlichen Auflösung von 105 bis 250 Millisekunden. Die Mehrschichtakquisition erlaubt eine wesentlich schnellere Abtastung des gesamten Herzvolumens und die Rekonstruktion dünner axialer Schichten mit bis zu 0.4 mm Dicke, die für die Darstellung von Herzkranzgefäßen und intrakoronarer Plaques aufgrund der verbesserten räumlichen Auflösung in der Z-Achse entscheidend ist (isotroper Voxel).

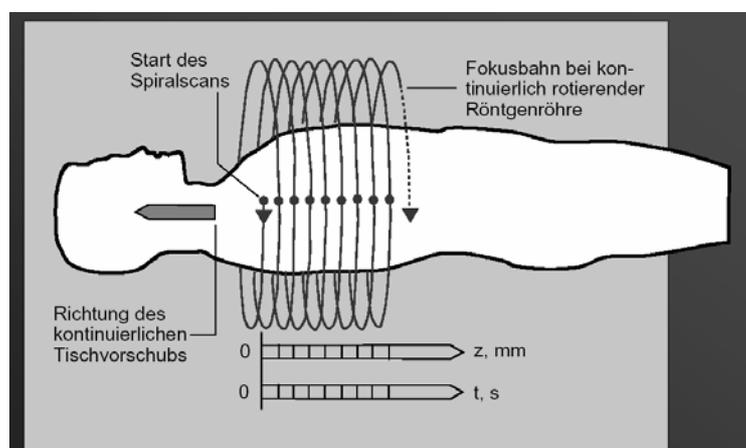


Abb. 20: Prinzip der Spiral-Computertomographie¹

2.2.2.1.4. Scan-Parameter

Die richtige Wahl der Scanparameter beeinflusst direkt die Bildqualität, sodass deren angemessene Kombination zu einem besseren Ergebnis führt. Daher sollen im Folgenden kurz die wichtigsten angesprochen werden.

2.2.2.1.4.1. Kollimation

Die Funktionsweise eines Kollimators zur Absorption von Strahlen verdeutlicht die Abbildung 21.

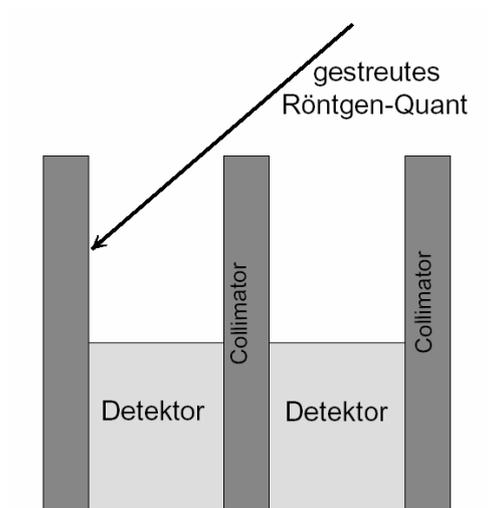


Abb. 21: Prinzip eines Kollimators, bei dem Streustrahlen absorbiert werden.

Im Grunde genommen lassen sich zwei Lokalisationen von Kollimatoren unterscheiden:

- Kollimatoren, die direkt an der Röntgenröhre sitzen sowie
- Kollimatoren, die den Detektoren vorgeschaltet sind.

Erstgenannte dienen dazu, den Fächerstrahl auf das notwendige Maß zu bündeln und führen daher auch zu einer Reduktion der emittierten Strahlendosis. Die Detektoren-Kollimatoren haben die Funktion Streustrahlen zu absorbieren und damit die erzeugte Bildqualität zu verbessern, bzw. die Streustrahlen-Artefakte zu minimieren. Die Kollimation zusammen mit der Fokusgröße determinieren die räumliche Auflösung in der z-Achse (Achse des Tischvorschubs). Größere Werte der Kollimatorweite vergrößern den Photonenfluß und führen deshalb zu einer Verringerung des Rauschanteils und zu einer höheren Kontrastsensitivität. Dies geht jedoch zulasten der Dichteverteilung in Längsrichtung, da man

erfahrungsgemäß weiß, dass relativ große Schichtdicken zu Teilvolumenmessfehlern und -artefakten führen können.

Aus dem so erhobenen Volumendatensatz eines Mehrschicht-Scanners lassen sich Schichtdicken entsprechend der Kollimation oder aber dicker als diese rekonstruieren.

2.2.2.1.4.2. Increment

Das Increment bestimmt den Abstand zwischen zwei rekonstruierten Bildern des Volumendatensatzes. Bei entsprechender Wahl des Increments können überlappende Schichtbilder berechnet werden. In einer sequentiellen CT-Untersuchung, bei der zunächst eine Schicht vor einem erneuten Tischvorschub akquiriert wird, lassen sich überlappende Schichten nur dann erzeugen, wenn der Tischvorschub zwischen zwei Untersuchungssequenzen kleiner als die kollimierte Schichtdicke ist. Dies würde allerdings zu einer Erhöhung der Strahlendosis führen.

Mit der Spiral-CT-Technik wird das Increment zu einem frei wählbaren Rekonstruktionsparameter, da Volumendaten erhoben werden. Infolgedessen ist es dem Untersucher möglich retrospektiv den Grad der Überlappung frei zu wählen ohne die Strahlendosis für den untersuchten Patienten erhöhen zu müssen. Überlappende Schichtrekonstruktionen bieten den Vorteil einer besseren Bildqualität, aufgrund eines geringeren Bildrauschens.

Folgendes Beispiel mag zur Illustration dieses Sachverhalts dienen: In einer Spiral-CT-Untersuchung wurde eine Strecke von 100 mm bei einer Kollimation von 10 mm abgedeckt. Nach der Bilddaten-Akquisition lassen sich nun 10 mm-Schichten an jedem Punkt der Strecke rekonstruieren. Benützt man ein Increment von 10 mm werden jeweils aneinander grenzende Schichtbilder der Schichtdicke 10 mm alle 10 mm rekonstruiert (vergleiche hierzu Abbildung 22 a).

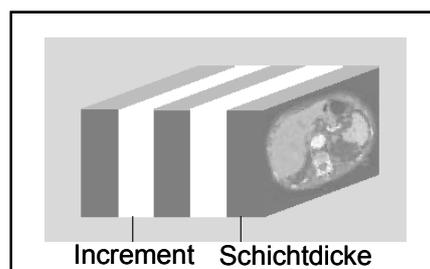


Abb. 22 a: Increment und Schichtdicke entsprechen einander.

Würde man nun ein Increment von 5 mm wählen, ließen sich 10 mm-Schichten alle 5 mm berechnen, sodass daraus eine Überlappung von 50% resultieren würde.

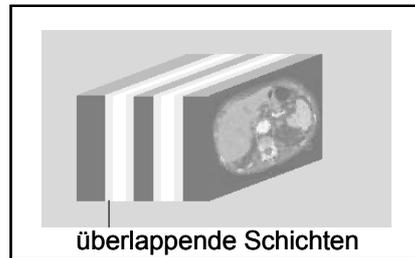


Abb. 22 b: Increment < Schichtdicke. Folge ist eine Überlappung der einzelnen Schichten.

Bei entsprechender Increment-Wahl können so Überlappungen von 90% erzeugt werden. Moderne CT-Systeme erlauben dabei eine willkürliche Wahl, wobei erfahrungsgemäß ein klinisch sinnvoller Overlap bei 30% bis 50% liegt.

2.2.2.1.4.3. Pitch

Ein wichtiger Faktor bei der Erhebung eines Spiral-Volumendatensatzes ist der Tischvorschub je Rotation der Röntgenröhre. Je schneller das zu untersuchende Volumen durch den Fächerstrahl gleitet, desto schneller lässt sich die gewünschte Körperregion auch abtasten. Allerdings leidet bei zu schnellem Tischvorschub die Bildqualität zum Teil erheblich (Bewegungsartefakte durch die Tischvorschubgeschwindigkeit).

Bei Einschicht-Scanner-Systemen entspricht der Pitchfaktor dem Verhältnis aus dem Tischvorschub je Rotation und der Kollimation:

$$\text{Pitch} = \text{Tischvorschub je Rotation} / \text{Kollimation}$$

Hierbei zeigt die Erfahrung, dass eine gute Bildqualität mit einem Pitchfaktor von 1 bis 2 erzielt werden kann.

Betrachtet man nun Mehrschicht-Scanner, so lässt sich der Pitchfaktor nicht so klar definieren. Dies sei in dem folgenden Beispiel an einem 4-Zeilen-Gerät verdeutlicht.

Unter der oben genannten Definition ergeben sich nun bei einer Kollimation von 4 x 2,5 mm und einem Tischvorschub von 10 mm folgende zwei Möglichkeiten für den Pitchfaktor:

- Pitch 1 = 10 mm / 4 x 2,5 mm = 1
- Pitch 2 = 10 mm / 2,5 mm = 4

Um deshalb Missverständnissen vorzubeugen, wird von manchen Herstellern (z.B. Siemens) eher der Begriff „Vorschub je Rotation“ als Pitch gebraucht.

2.2.2.1.4.4. Rotationszeit

Mit der Rotationszeit ist das Zeitintervall gemeint, welches das komplette Röhren-Detektor-System benötigt, um eine komplette 360°-Rotation um den Patienten zu vollziehen. Dieser Wert beeinflusst natürlich die Scanstrecke bzw. die Zeit, die für das Scannen einer bestimmten Körperregion vonnöten ist.

Die Verkürzung der Rotationszeit durch den technischen Fortschritt brachte einige Vorteile mit sich:

- in der gleichen Zeit ist eine längere Scanstrecke zurückzulegen
- das gleiche Volumen mit der selben Schichtdicke lässt sich in einer kürzeren Periode abtasten
- Bewegungsartefakte können deutlich in Abhängigkeit von der Rotationsdauer reduziert werden
- Kontrastmittel lässt sich aufgrund einer kürzeren Untersuchungsdauer einsparen
- Nebenwirkungen des Kontrastmittels, aufgrund der geringeren applizierten Menge nehmen ab

Vor allem zur Untersuchung des schlagenden Herzens sind Rotationszeiten im Subsekundenbereich notwendig.

2.2.2.1.4.5. mAs

Mit diesem Ausdruck wird das Produkt aus Röhrenstrom in [mA] und der Rotationszeit in [s] beschrieben.

Betrachtet man ein Mehrschicht-CT-System, wird diese Beziehung zur „effektiven mAs“ vereinfacht. Dies meint das Produkt aus Röhrenstrom und Expositionszeit für eine Schicht (Rotation x Kollimation / Tischvorschub je Rotation).

Der gewählte mAs-Wert, sowie die Röhrenspannung bestimmen die Strahlendosis. Je nach Untersuchung ist es notwendig unterschiedliche mAs-Werte einzustellen, wobei grundsätzlich gilt, dass höhere mAs-Werte das Bildrauschen reduzieren und damit die Detektierbarkeit schlechter kontrastierter Strukturen verbessern. So benötigt man bei der Visualisierung von Weichteilgewebe, welches schlechter kontrastiert, eine höhere Strahlendosis und eine größere Schichtdicke. Beispiele hierfür sind das Gehirn oder Untersuchungen des Abdomens. Anders stellt es sich bei beispielsweise der Lunge oder bei Knochengewebe dar, die einen guten Kontrast liefern. Hier kommt man mit einer geringeren Strahlendosis aus. Ebenso lassen sich dünnere Schichten rekonstruieren.

2.2.2.1.5. EKG-Triggerung bzw. –Gating

Zur Reduktion der Bewegungsartefakte des schlagenden Herzens ist eine EKG-Triggerung bzw. ein EKG-Gating der Datenakquisition unerlässlich. Diese erfolgt meist in der Diastole des Herzens, da es sich zu diesem Zeitpunkt in einer relativen Diastase befindet. Man unterscheidet grundsätzlich zwischen einem prospektiven EKG-Trigger und retrospektiven EKG-Gating.

Bei der *prospektiven EKG-Triggerung* wird das gesamte Herz Schicht für Schicht von einem vorab definierten Zeitpunkt des RR-Intervalls (z.B. 80% RR oder R-Zacke – 450ms) erfasst. Dieser Algorithmus ist starr und kann keine Änderung der Herzfrequenz oder auftretende Extrasystolen während der Untersuchung kompensieren (vergleiche hierzu Abbildung 23).

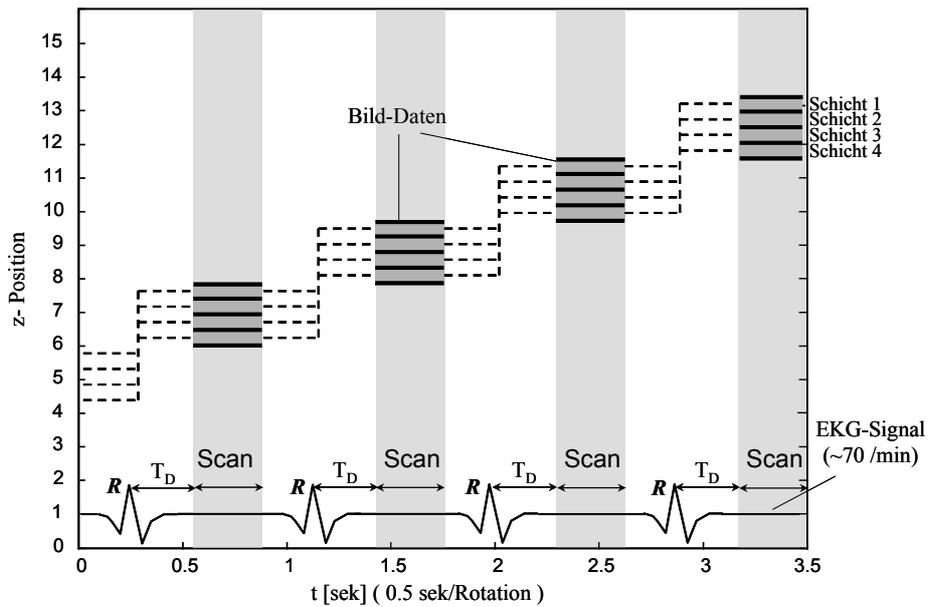


Abb. 23: Prinzip des prospektiven EKG-Triggers bei einem 4-Zeilen-Scanner

Die Akquisition der Bilddaten erfolgt sequenziell zu einem vorab festgelegten Zeitpunkt nach der vorangegangenen R-Zacke (Delay T_D).

Dagegen erlaubt das *retrospektive EKG-Gating* die Akquisition eines 3D-Volumendatensatzes. Das gesamte Herzvolumen kann in einer beliebigen Herzphase mit überlappenden Schichten innerhalb einer Atemperiode erfasst werden (siehe Abbildung 24).

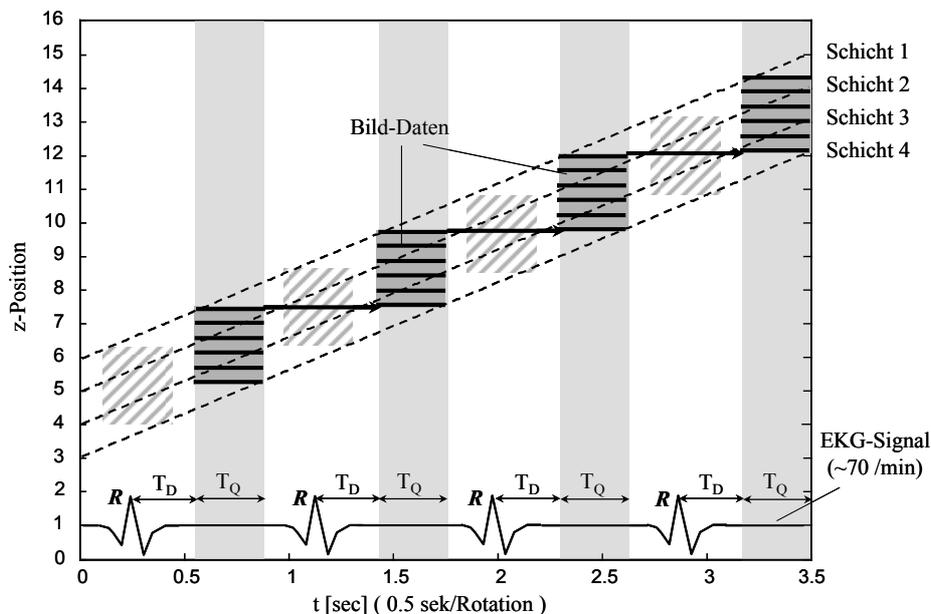


Abb. 24: Prinzip des retrospektiven EKG-Gatings bei einem 4-Zeilen-Scanner

Die Datenakquisition erfolgt hierbei kontinuierlich während des gesamten Untersuchungszeitraums. Zur Bildrekonstruktion werden allerdings nur die Rohdaten in dem festgelegten Rekonstruktionsintervall T_Q herangezogen. So ist es möglich für jedes Koronargefäß individuell das optimale Rekonstruktionsintervall zu verwenden. Zudem erweist sich diese Methode als weniger anfällig für Herzrhythmusstörungen.

Man unterscheidet beim retrospektivem EKG-Gating drei wesentliche Vorgehensweisen (vergleiche hierzu Abbildung 25):

- *relative Verzögerung*: Das Rekonstruktionsintervall entspricht einem prozentualen Anteil des RR-Intervalls
- *absolute Verzögerung*: Hierbei wird, ausgehend von der vorangegangenen R-Zacke das Rekonstruktionsintervall zu einem fixen Zeitpunkt definiert.
- *absolute umgekehrte Verzögerung*: Das Rekonstruktionsintervall wird zu einem festen Zeitpunkt vor der nachfolgenden R-Zacke bestimmt.

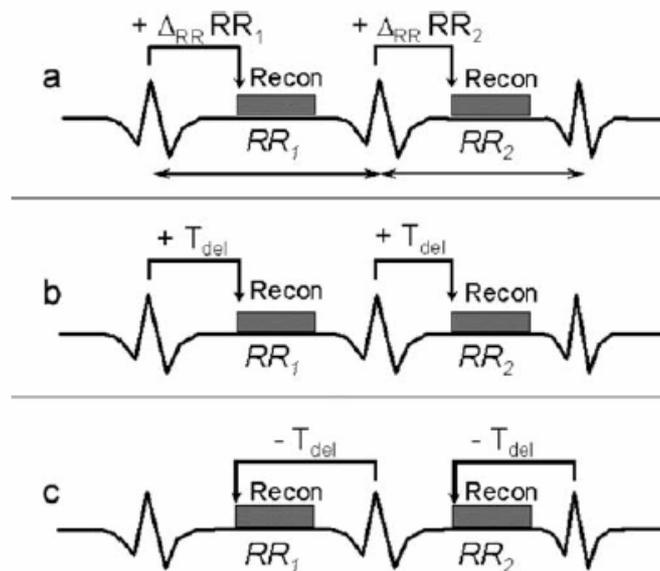


Abb. 25: Methoden der retrospektiven Bildrekonstruktion ¹⁹⁵

- a. relative Verzögerung: Das Rekonstruktionsintervall stellt einen prozentualen Anteil des RR-Intervalls dar. Folglich kann der Zeitpunkt nach der vorangegangenen R-Zacke mit dem RR-Abstand variieren.
- b. absolute Verzögerung: Das Rekonstruktionsintervall beginnt zu einem festgesetzten Zeitpunkt nach der vorangegangenen R-Zacke. Variationen sind deshalb nicht möglich.
- c. absolute umgekehrte Verzögerung: Hier beginnt das Rekonstruktionsintervall ebenfalls zu einem festgesetzten Zeitpunkt. Bezugspunkt stellt in diesem Fall allerdings die nachfolgende R-Zacke dar. Eine Variation ist daher gleichfalls unmöglich.

Der Rekonstruktionsalgorithmus mit retrospektiver EKG-Triggerung gestattet die Berechnung überlappender Einzelschichten während jeder Phase des Herzzyklus (Diastole, Systole), sodass für jedes Koronargefäß der optimale Triggerzeitpunkt nach der Datenakquisition bestimmt und Triggerfehler eliminiert werden können. Die nachfolgende Abbildung 26 zeigt beispielhaft eine diastolische und systolische Rekonstruktion des gleichen Datensatzes.

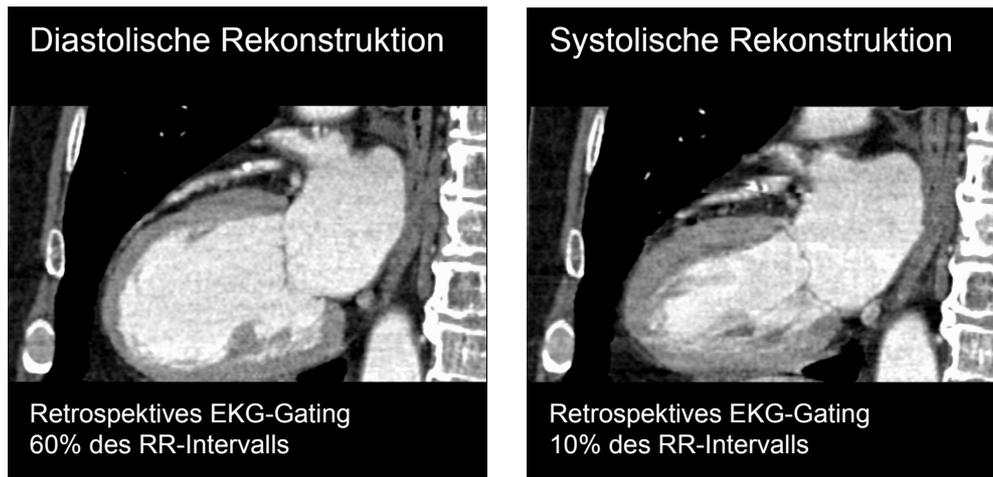


Abb. 26: diastolische und systolische Bild-Rekonstruktion des Herzens mit retrospektivem EKG-Gating und relativer Verzögerung angegeben in Prozentzahlen bezogen auf das RR-Intervall

Beachte die in der rechten Abbildung deutlich in Erscheinung tretende Zunahme der linksventrikulären Wandstärke während der Systole sowie die Verringerung des Kammervolumens im Rahmen der linksventrikulären Kontraktion.

Durch die kontinuierliche Abtastung wird die Untersuchungsdauer deutlich kürzer. Nachteil ist die höhere Strahlenexposition des Patienten im Vergleich zu prospektiven Verfahren.

2.2.2.1.6. 2- und 3-dimensionale Bildrekonstruktionsverfahren in der Mehrschicht-Spiral-CT

Die 3-dimensionale Gefäßanatomie ist in den axialen Schichten nur schwer wahrnehmbar und ein Vergleich mit der konventionellen Angiographie ad hoc nicht möglich. Die CT-Daten sind allerdings inhärent 3-dimensional, sodass jede denkbare Blickrichtung dargestellt und auch das Volumen auf die wirklich interessanten Strukturen begrenzt werden kann. Alle konventionellen Bildbetrachtungstechniken sind jedoch 2-dimensional, d.h. die Bilder werden entweder auf einem Film oder einem Computermonitor betrachtet. Infolgedessen müssen die 3D-Datensätze für eine 2D-Darstellung vorbereitet werden.

Die meisten der 3D-Darstellungstechniken führen zu Bildern, die Angiogrammen schon recht ähnlich sind.^{104,178} Zu diesen Methoden zählen Volume rendering (VR) und Shaded Surface Display (SSD). 3-D-Rendering-Verfahren erzeugen 2-D-Bilder, die die 3-dimensionale Anatomie aus einem beliebigen Betrachtungswinkel abbilden und dabei 3-D-Orientierungshilfen wie Oberflächenschattierung, Tiefenschattierung oder Rotationsbewegungen in einer Filmschleife verwenden. Man kann Blickrichtungen wählen,

die vergleichbar mit einer konventionellen Angiographie sind, oder aber Richtungen, die bei einer Projektionsmethode unmöglich wären. Die Abbildung 27 stellt das Volumen rendering einem Shaded Surface Display des Herzens gegenüber.

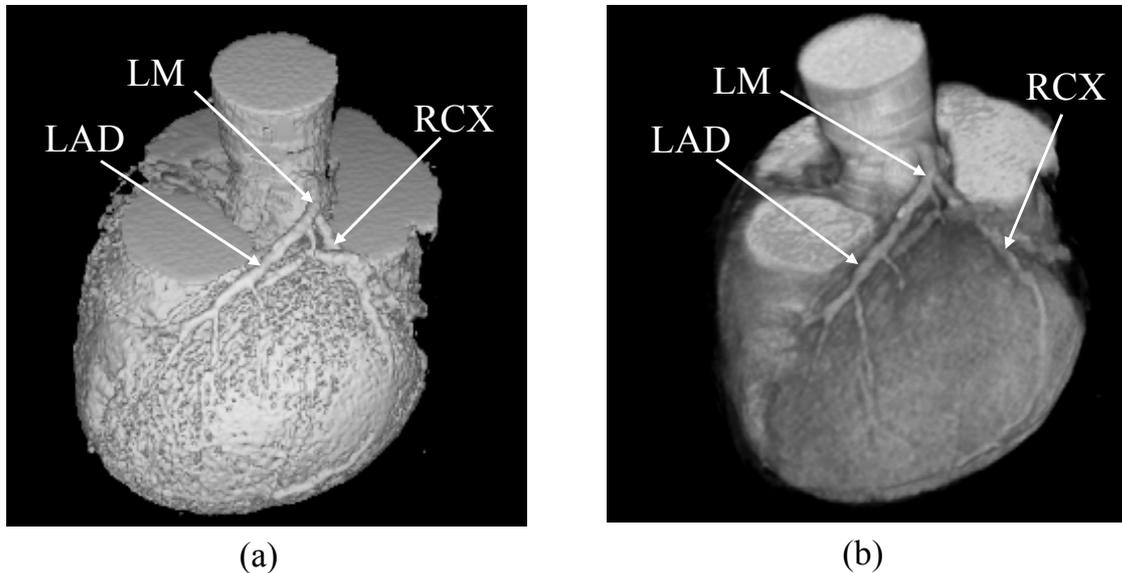


Abb.27: Shaded Surface Display (SSD, a) und Volume Rendering Technik (VRT, b) bei der 3-dimensionalen Darstellung des Herzens

Darüber hinaus lassen sich Betrachtungen aus dem Inneren des Objekts errechnen, sodass die Möglichkeit besteht beispielsweise eine Angioskopie zu simulieren.^{144,161}

2.2.2.1.6.1. Volume rendering (VR)

Die VR-Techniken bauen ein 2-dimensionales Bild auf, indem sie rechnerisch Strahlen in der gewünschten Blickrichtung durch einen Stapel rekonstruierter Schichten schicken (siehe Abbildung 28). Die einfachste Form der VR ist die Durchschnittpjektion, bei der die Intensitäten eines jeden Pixels des Bildresultats, dem Durchschnitt der angetroffenen Intensitäten entlang des Strahls entspricht, der das Pixel mit dem Blickpunkt des Betrachters verbindet. Folge dieses Verfahrens ist jedoch eine niedrige Kontrastauflösung.

Die VR-Technik ist keine neue Idee, wurde aber bislang in der medizinischen Bildgebung wegen der Komplexität der computergestützten Berechnungen und des Umfangs radiologischer Datensätze nur sehr begrenzt eingesetzt. Shaded Surface Display und Maximum Intensity Projection waren aufgrund der computertechnisch wesentlich einfacheren Konzeption für die CT-Angiographie weiter verbreitet.

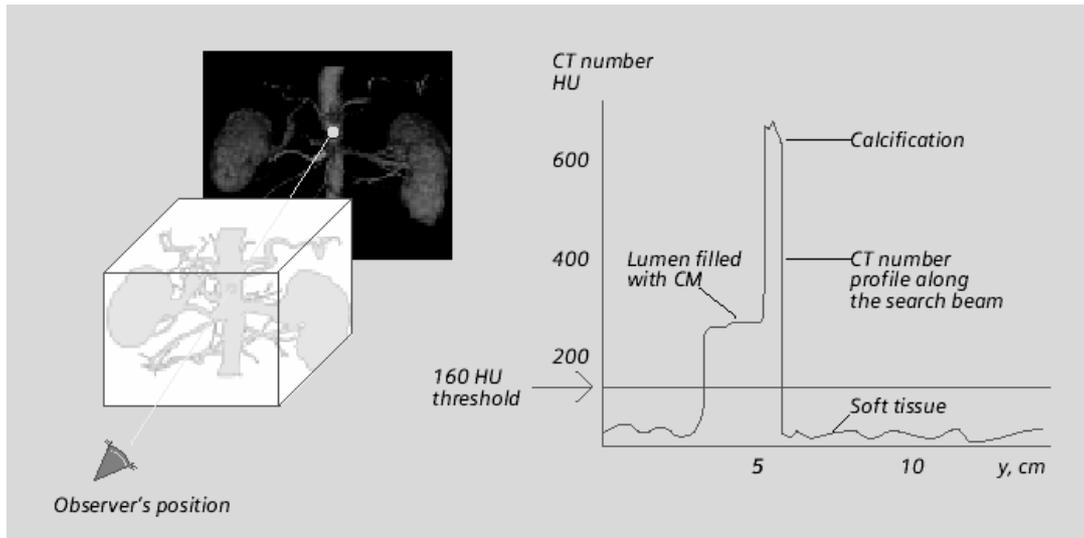


Abb. 28: Funktionsweise des Volume-Rendings (VR) ¹

2.2.2.1.6.2. Maximum Intensity Projektion (MIP)

Die Maximum Intensity Projektion (MIP), eine simple Form der Volume Rendering Technik, ist wegen ihrer, im Vergleich zur vorgenannten Durchschnittpjektion, besseren Kontrastauflösung weiterhin in Gebrauch.

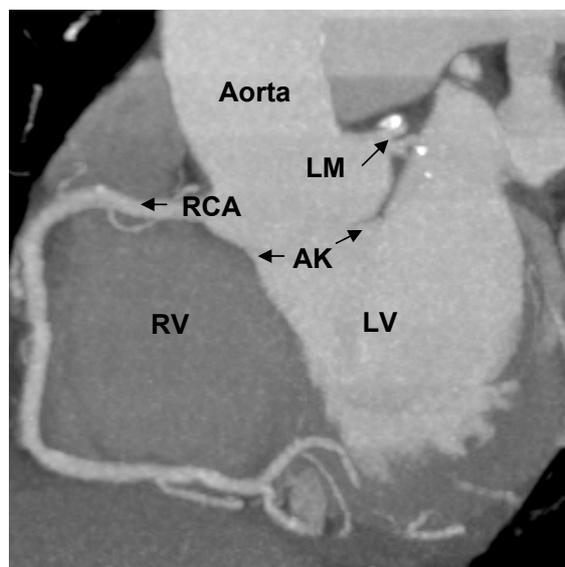


Abb. 29: Maximum Intensity Projektion (MIP) des Herzens

Deutlich zu erkennen ist der kontrastmittelgefüllte linke Ventrikel (LV), sowie die Aorta ascendens. Im Bereich der Koronarostien sind Anschnitte der Aortenklappe (AK) dargestellt. Schön zu sehen ist der gesamte Verlauf der rechten Koronararterie (RCA) um den rechten Ventrikel (RV) hin zur Herzbasis. Der linke Hauptstamm (LM) imponiert kurz mit deutlichen Verkalkungen im Bereich der Abgänge von Ramus circumflexus und Ramus interventricularis anterior (beide nur angeschnitten).

Ein MIP-Bild ist einfach zu berechnen: die Intensität eines jeden Pixels in einem MIP-Bild entspricht der maximalen Intensität entlang eines Strahls (Abbildung 30). Ein weiterer Vorteil der MIP ist die Tatsache, dass die Pixelwerte quantitativ in Hounsfield-Einheiten zur Darstellung kommen. Das heißt Knochen und verkalkte Strukturen sind hell und von jodhaltigem Kontrastmittel, Weichteilgewebe und Luft nach ihren gewohnten Helligkeitsverhältnissen unterscheidbar.

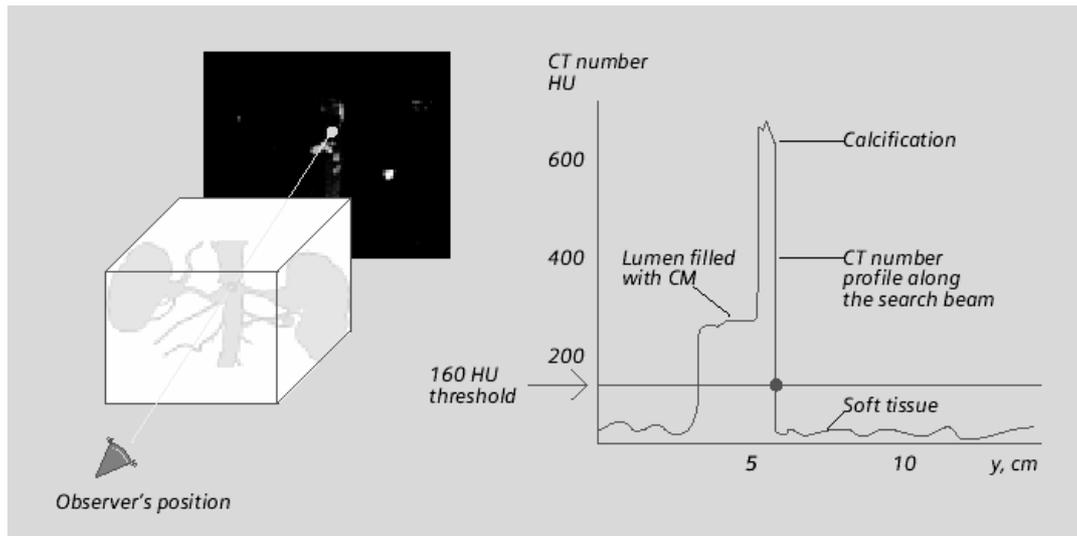


Abb. 30: Funktionsweise einer Maximum-Intensity-Projection (MIP) ¹

2.2.2.1.6.3. Shaded Surface Display (SSD) oder Surface Rendering

Die oberflächenschattierte Darstellung ist bei der Erstellung von CT-Angiogrammen eine Alternative zur Volume Rendering Technik und Maximum Intensity Projection.

Dabei berechnet diese Methode zunächst das mathematische Modell einer Oberfläche, bei der benachbarte Pixel mit CT-Intensitäten, die einen vorgegebenen Schwellenwert überschreiten, miteinander verbunden sind. Alle diese Algorithmen konstruieren ein Modell mit Koordinaten von Punkten (oder aber kleinen Regionen) an der Oberfläche und den zugehörigen jeweiligen Oberflächennormalvektoren, die die Orientierung der Oberfläche an dem jeweiligen Punkt beschreiben.^{31,32,103} Diese Berechnung führt man für den vorgegebenen Schwellenwert einmal durch und verringert so das gesamte Datenvolumen erheblich. Als nächstes erzeugt man für die gewünschte Blickrichtung ein Bild, das die Oberfläche je nach der Lichtmenge schattiert oder anfärbt. Dazu wird eine Lichtquelle hinter dem Beobachter simuliert. Diese

Berechnungen sind insgesamt einfach und lassen sich auf einer gleichwertigen Hardware 10- bis 50-mal schneller durchführen als ein generalisiertes Volume Rendering.

In vielen Fällen führen die SSD zu einer klaren und sogar eher „dramatischen“ Darstellung der Gefäßanatomie. Allerdings ist es wichtig die Schwellenwerte mit Berücksichtigung der Kontrastmittelintensität in der anatomischen region of interest (ROI) zu wählen. Dies ist nicht immer einfach, da beispielsweise ein zeitlich ungenauer Kontrastmittelbolus, ein reduzierter Fluß distal einer Stenose und Teilvolumeneffekte zu einer uneinheitlichen Intensität des Lumens führen können, sodass beispielsweise durch die Wahl des Schwellenwerts die Wiedergabe eines Stenosegrads nicht unwesentlich beeinflusst wird. Ein zu niedriger Schwellenwert wird Rauschen verursachen und Weichteile höherer Dichte die Zielgefäße überschatten lassen. Die Wahl eines zu hohen Schwellenwerts kann dazu führen, dass kleinere Gefäße verschwinden und/oder fälschlicherweise Stenosen unterstellt werden.

Ein weiteres Problem der SSD besteht darin, dass die Reduktion der CT-Volumendaten auf eine einzige Oberfläche mit gleicher Dichte, die der Computertomographie innewohnenden qualitativen Dichtewerte ausblendet. Anders ausgedrückt, die SSD bewahrt nicht alle Graustufen der CT, weshalb zum Beispiel verkalkte Plaques in Gefäßwänden nicht mehr durch ihre Intensität von der Kontrastmittelsäule zu unterscheiden sind.

Desweiteren besteht die Möglichkeit, je nach Winkel zwischen der Oberfläche und der simulierten Lichtquelle dunkle Regionen im Bild entstehen zu lassen, die gegebenenfalls das Vorhandensein einer nicht existierenden Stenose vortäuschen.

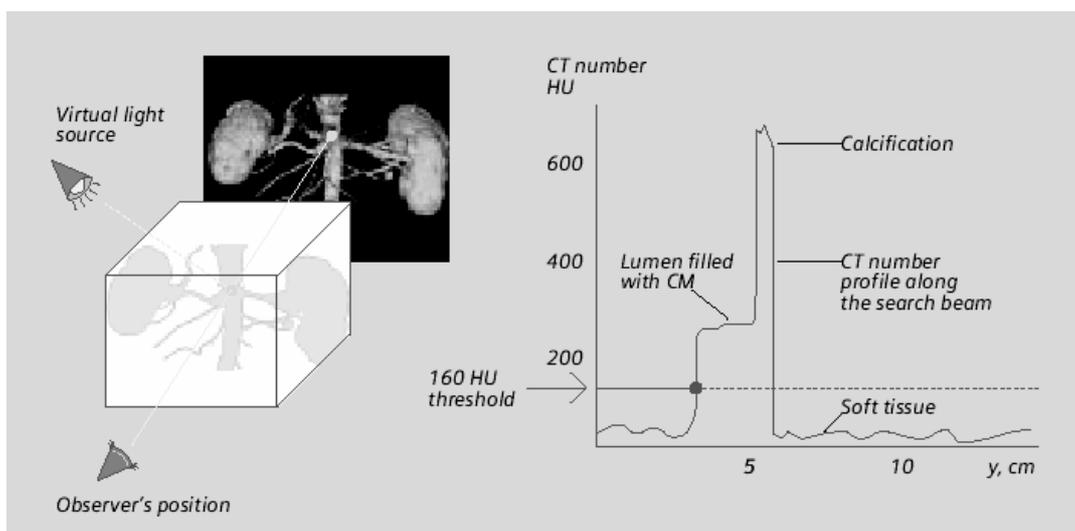


Abb. 31: Funktionsweise des Shaded-Surface-Display (SSD) ¹

2.2.2.1.6.4. Reformatierung gekrümmter Ebenen

Eine Alternative zur Reprojektion für die Darstellung der Gefäßanatomie ist eine Reformatierung in schrägen Ebenen (oblique plane reformatting: OPR). Gemeint ist damit eine Extraktion einer schrägen Ebene aus den ursprünglichen Volumendaten. Der Algorithmus dazu ist relativ einfach: man nimmt an, dass das resultierende Bild in einer Ebene liegt, die das Volumen eines jeden Pixels schräg erfasst und dass für jedes Pixel in dieser Ebene ein Wert aus den Nachbarpixeln im Volumen interpoliert wird.

OPR bietet den Vorteil, dass ein Schnittbild erzeugt wird, welches aussieht wie eine CT-Scheibe unter entsprechend anderer Patientenlagerung. So werden Voxel im Gefäßinneren nicht durch den Vorgang der Projektion überlagert. Infolgedessen besteht die Möglichkeit mittels dieser Reformatierung das Gefäßlumen innerhalb einer verkalkten Gefäßwand gut sichtbar zu machen.

Da allerdings Gefäße nur in den seltensten Fällen über eine längere Strecke in einer Ebene verlaufen, kann eine Erweiterung des OPR, das sogenannte „curved plane reformatting“ (CPR) recht nützlich sein. Diese Technik ist interaktiv. Dazu muss der Untersucher eine Linie in einer OPR-Schicht oder in einer kraniokaudalen MIP ziehen, die eine gekrümmte Fläche näher spezifiziert. Bei diesem Verfahren ist jedoch zu bedenken, dass die Pixelextraktion an der Oberfläche dieser Ebene eine Nachbarvoxel-Interpolation mit Mittelwertbildung erfordert und folglich eine verringerte sowie örtlich schwankende Auflösung verursacht. Da die Oberfläche dieser gekrümmten Ebene meist nur ein Pixel stark ist, besteht eine hohe Sensitivität dieser Technik gegenüber Einzeichnungsfehlern. Zudem können wegen der Durchschnittsbildung aus Blut und umgebendem Gewebe und der daraus resultierenden offensichtlich geringeren Gefäßintensität fälschlicherweise Stenosen unterstellt werden. Ferner zeigt die CPR nur einen dünnen Schnitt durch einen Teil des Gefäßes. Daher wird ein CPR-Bild, auch wenn es in einer Position oder Orientierung zur Längsachse eines großen Gefäßes berechnet wird, nicht zwangsläufig alle morphologisch wichtigen Details zeigen, die bei der Verwendung einer anderen Position oder Orientierung sichtbar geworden wären. Die Abbildung 32 zeigt exemplarisch eine CPR der Herzkranzgefäße, die nahezu den Verlauf der rechten Koronararterie in einer Ebene darstellt.

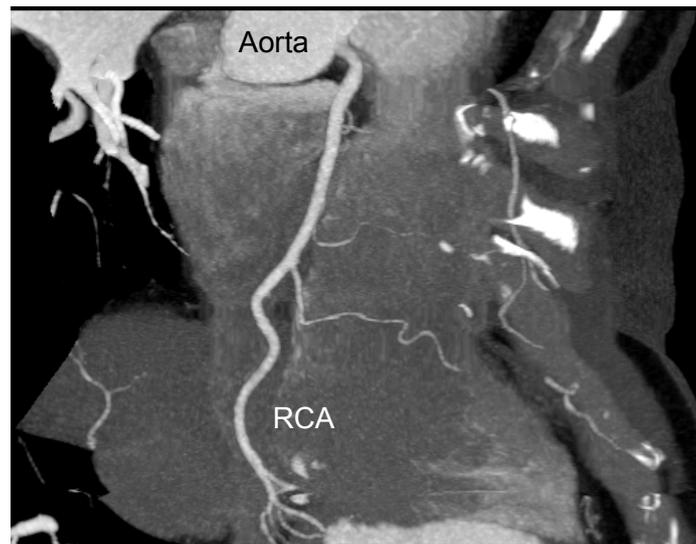


Abb. 32: Curved Plane Reformating (CPR)-Darstellung des Herzens

Dargestellt ist hierbei die rechte Koronararterie (RCA). Die neue virtuelle Ebene wird durch den Untersucher manuell in das Zentrum des Gefäßlumens eines entsprechenden Koronargefäßes gelegt. Damit spannt der anatomische Verlauf der Herzkranzarterie diese Ebene auf und wird in die 2-Dimensionalität projiziert. Infolgedessen lässt sich nun mit Hilfe dieses Verfahrens das Gefäß bis zu den peripheren Ästen beurteilen.

Mit der gesteigerten Schnitzzahl je Zeiteinheit ermöglicht die Spiral-CT die Erzeugung von 3-D-Angiographien aus kontinuierlich akquirierten Volumendaten, die sogenannte CT-Angiographie. Um komplexe Gefäßstrukturen zu erfassen, ist die Betrachtung der axialen Schichtbilder nicht unbedingt die anschaulichste Methode, sodass eine beachtliche Zahl verschiedener 3-D-Rekonstruktionsverfahren entwickelt wurde.

Allerdings implizieren diese Methoden immer auch Fehlermöglichkeiten, die zu falschen Diagnosen führen können. Es ist also wichtig, die Daten aus der region of interest (ROI) zu explorieren und dabei zu versuchen, den vorliegenden pathologischen Zustand sicher zu erfassen. Erst dann empfiehlt es sich, ein oder mehrere Werkzeuge anzuwenden und damit Ansichten zu erstellen, die den krankhaften Prozess am besten zeigen. Vergessen sollte man darüber ebenfalls nicht, dass in den axialen Bildern aller verfügbaren Informationen enthalten und in ihrer wohl reinsten Form vorhanden sind. Ein pathologischer Prozess, der mittels der 3-D-Rekonstruktionsverfahren zur Darstellung kommt, muss daher immer an den axialen Schichtbildern verifiziert werden.

3. Fragestellungen

Die Identifizierung des asymptomatischen kardiovaskulären Risikopatienten kann und darf sich nicht mehr allein in der Bestimmung der konventionellen Risikofaktoren erschöpfen. Im Sinne eines multimodalen Ansatzes werden serologische Parameter der Inflammation, wie das high-sensitivity C-reaktive Protein (hsCRP) oder Marker einer Hyperkoaguabilität und andere ergänzend in eine Risikoanalyse mit einbezogen. Auch nicht invasive bildgebende Verfahren, wie die kardiale Computertomographie können in Zukunft eine tragende Rolle bei der Risikostratifizierung spielen. Voraussetzung hierfür ist aber vor allem ein validierter diagnostischer Zugewinn für den Patienten, der einen breiten klinischen Einsatz dieser Modalität auch unter sozioökonomischen Gesichtspunkten rechtfertigt.

Ziel dieser Arbeit ist es, den Stellenwert der Mehrschicht-Spiral-Computertomographie (MSCT) in der Risikostratifizierung von Koronarpatienten im klinischen Kontext zu evaluieren. Insbesondere sollen die Möglichkeiten der nicht invasiven Koronarangiographie mit der Mehrschicht-Spiral-Computertomographie (MSCTA) bei der Differenzierung unterschiedlicher koronare Plaquemorphologien im Vergleich zum intravaskulären Ultraschall (IVUS) untersucht werden. Im Einzelnen werden in der vorliegenden Arbeit folgende Fragestellungen bearbeitet:

1. Evaluation der klinischen Wertigkeit der nicht invasiven MSCT-Koronarangiographie (MSCTA):
 - a. Kann die MSCTA bei allen Patienten in der klinischen Routine uneingeschränkt durchgeführt werden?
 - b. Welche Limitationen der MSCTA werden im klinischen Einsatz fassbar?
2. Plaquedifferenzierung mit Hilfe der MSCT-Koronarangiographie (MSCTA):
 - a. Lassen sich unterschiedliche Plaquemorphologien im Vergleich zum IVUS darstellen?
 - b. Welche Charakteristika weisen die unterschiedlichen Plaquemorphologien in der CT-Angiographie auf (CT-Dichtewerte)?
 - c. Mit welcher Sensitivität, Spezifität und diagnostischen Vorherrschkraft lassen sich gegebenenfalls diese unterschiedlichen Plaques identifizieren?

3. Stellenwert der MSCT-Angiographie unter Berücksichtigung zweier unterschiedlicher Patientenkollektive mit unterschiedlicher Manifestation einer koronaren Herzerkrankung:
- a. Zeigen sich Unterschiede in der Plaquemorphologie bei Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt im Vergleich zu Patienten mit einer stabilen koronaren Herzerkrankung?
 - b. Manifestieren sich diese Unterschiede in einer veränderten Plaquelast oder primär in einer unterschiedlichen Plaquemorphologie?
4. Stellenwert der kontrastmittelunterstützten Plaquedifferenzierung im Vergleich zur nativen Koronarkalkuntersuchung:

Kann durch die Bestimmung der gesamten Plaquelast mit Hilfe der MSCTA die Risikostratifizierung des Koronarpatienten im Vergleich zur reinen Koronarkalkuntersuchung verbessert werden?

4. Methode

4.1. Studie 1: **Plaqueidentifizierung und –differenzierung mit Hilfe der kardialen Mehrschicht-Spiral-Computertomographie (MSCT) im Vergleich zum intravaskulären Ultraschall (IVUS)**

4.1.1. Patienten

4.1.1.1. Einschlusskriterien

In diese Studie wurden konsekutive Patienten mit der klinischen Indikation zur invasiven Koronarangiographie eingeschlossen, die folgende Kriterien erfüllten:

- a) stabile Angina pectoris-Symptomatik der Klasse I bis III nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS, siehe hierzu Kapitel 2.1.5.1, Tabelle 1, Seite 27) und
- b) mindestens zwei der nachstehend angegebenen klassischen Risikofaktoren:
 - Diabetes mellitus
 - Hypercholesterinämie
 - Hypertonie
 - Positive Familienanamnese hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen
 - Nikotinabusus

4.1.1.2. Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien wurden folgende festgelegt:

- a) höhergradige Arrhythmien (z.B. Vorhofflimmern, Vorhofflattern, Bigeminus)
Höhergradige Arrhythmien führen zu Artefakten in der EKG-getriggerten Bilddatenverarbeitung und somit zu deutlichen Einbußen in der Bildqualität, die unter Umständen eine adäquate Analyse unmöglich machen.

b) das Auftreten einer instabilen Angina pectoris-Symptomatik im Verlauf

Eine klinisch instabile Angina pectoris-Symptomatik stellt eine Indikation zur sofortigen invasiven Koronardiagnostik dar, sodass sich hier die Durchführung einer CT-Untersuchung verbietet.

c) instabile hämodynamische Verhältnisse des Patienten

d) Kontraindikationen für die intravenöse Applikation eines Kontrastmittels (z.B. das Auftreten einer Niereninsuffizienz im Verlauf, eine allergische Reaktion auf Kontrastmittel in der Vorgeschichte oder während der Herzkatheter-Untersuchung)

e) Kontraindikationen für die Applikation eines Betablockers bei zu schnellen Herzfrequenzen (z.B. höhergradige AV-Überleitungsstörungen, arterielle Hypotonie, hochgradige Herzinsuffizienz mit der Gefahr einer Dekompensation)

Es hat sich in Studien mit der 4-Zeilen-, wie auch mit der 16-Zeilen-CT-Technologie gezeigt, dass die Bildqualität stark von der Herzfrequenz des Patienten abhängt.^{55,88,124,125} Patienten mit Herzfrequenzen von > 65 Schlägen/Minute sollten deshalb mit einem Betablocker zur Frequenzminderung unter diesen Schwellenwert vorbehandelt werden.

4.1.2. Studienprotokoll

Aufgrund des klinischen Beschwerdebilds erfolgte zunächst die invasive Koronardiagnostik. Der Herzkatheter wurde in Judkins-Technik (transfemorale arteriellen Punktion) durchgeführt⁷⁹, wobei die linke Koronararterie in mindestens 4 Projektionen und die rechte in mindestens 2 Projektionen zur Darstellung kam. Während der Untersuchung ergab sich die Indikation zur perkutanen transfemorale Koronarangioplastie (PTCA) mit nachfolgender Stentimplantation in gleicher Sitzung.

Nach der erfolgreichen Revaskularisierung wurde in mindestens einem Koronargefäß, beginnend mit dem führend erkrankten, eine intravaskuläre Ultraschall-Untersuchung (IVUS) über die liegende transfemorale Schleuse durchgeführt. Um einen reflektorischen Vasospasmus zu verhindern und das untersuchte Gefäßlumen zu weiten, erhielt jeder Patient intrakoronar über den liegenden Katheter, eine Bolusinjektion von 0,2 mg Nitroglycerin.

Zusätzlich erfolgte eine körperrgewichtsadaptierte Gabe eines Heparinpräparats (im Mittel 3000 IE Heparin). Die eigentliche Untersuchung konnte mittels eines Jomed Avamar FX IVUS-Katheters (technische Daten: 20 MHz, elektronischer Schallkopf, Jomed Inc., Rancho Cordova, CA, USA) durchgeführt werden, der den technischen Anforderungen an eine IVUS-Untersuchung nach den Richtlinien des American College of Cardiology entsprach.¹¹⁰ Die Abbildung 33 zeigt die hierzu verwendete IVUS-Workstation und den dazugehörigen IVUS-Katheter.

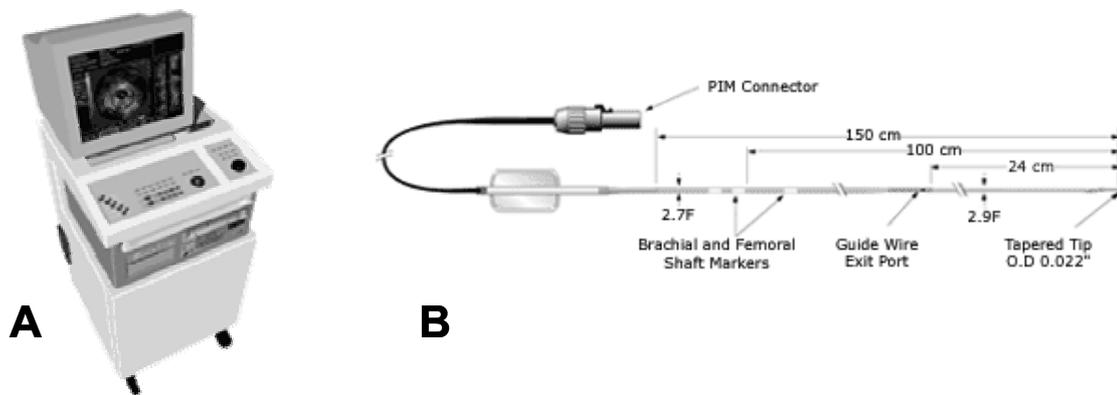


Abb. 33: IVUS-Workstation und IVUS-Katheter

Bild A zeigt die verwendete IVUS-Workstation mit Monitor, Bedien- und Auswerteelementen, sowie der Möglichkeit Daten als Film auf Videoband oder digital zu speichern. Gleichzeitig können Bilder direkt ausgedruckt werden. Bild B zeigt den schematischen Aufbau eines IVUS-Katheters und die dazugehörigen Abmessungen. Über den PIM-Konnektor wird der IVUS-Katheter mit der Workstation bzw. dem Datenwandler verbunden.

Zunächst wurde die Katheterspitze unter Durchleuchtungskontrolle in dem Koronargefäß distal des Stents platziert, sofern der Gefäß-Durchmesser > 2 mm betrug. Danach erfolgte der automatische Rückzug des Katheters mit einer konstanten Geschwindigkeit von 0,5 mm/s mittels eines Jomed Track Back II-Geräts (Jomed Inc., Rancho Cordova, CA, USA), um später Distanzmessungen durchführen zu können. In gleicher Weise wurde bei der Darstellung der übrigen Koronararterien verfahren und die gesamte Untersuchung zur späteren Auswertung digital aufgezeichnet.

Die CT-gestützte Angiographie (MSCTA) der Herzkranzgefäße konnte einen Tag nach der erfolgreichen Intervention und IVUS-Untersuchung durchgeführt werden. Hierbei kam ein 16-Zeilen-Mehrschichtspiral-CT-Scanner der Firma Siemens (Sensation 16, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Deutschland) zur Anwendung. Die Darstellung der Koronararterien

erfolgte nach einem standardisierten Untersuchungsprotokoll.¹²³ Um Bewegungsartefakte zu vermeiden, die zu einer unzureichenden Bildqualität führen würden, wurden diejenigen Patienten, die eine höhere Herzfrequenz als die maximal tolerierbaren 65 Schläge/Minute aufwiesen, oral mit einem Betablocker (50 bis 100 mg Metoprolol) eine Stunde vor Untersuchungsbeginn behandelt. Patienten, die auch danach keine ausreichende Reduktion ihrer Herzfrequenz zeigten, mussten nachträglich von der Studie ausgeschlossen werden.

Nach Lagerung des Patienten auf dem MSCT-Untersuchungstisch, Punktion der Antecubitalvene mit einer Venenverweilkanüle zur späteren Kontrastmittel-Applikation und dem Anbringen der EKG-Elektroden zur synchronen Aufzeichnung des EKGs während des CT-Scans, war es zunächst einmal erforderlich die individuelle Herzposition zu ermitteln. Dazu wurde ein CT-Topogramm des Thorax angefertigt. Mit Hilfe dieser orientierenden Darstellung lässt sich die Position der beginnenden Aorta ascendens in Höhe der Carina bestimmen und der zu scannenden Bereich eingrenzen. Dann erfolgte die Applikation einer Bolusmenge von 80 bis 100 ml eines nichtionischen Kontrastmittels (Solutrast 300, 300 mgI/ml, Altana, Konstanz, Deutschland) mit einer Flussgeschwindigkeit von 5 ml/s. Währenddessen wurden kontinuierlich nach jedem Herzschlag eine Einzelschicht auf Höhe der Aorta ascendens akquiriert. Sobald dort, durch die Kontrastmittelanreicherung, der definierte Schwellenwert von 100 Hounsfield-Einheiten überschritten wurde, begann automatisch die CT-Datenerfassung unter paralleler EKG-Aufzeichnung.

Zur Akquisition des Datensatzes kamen nur die 12 inneren Detektoren des 16-Zeilen Scanners zur Anwendung. Die Detektoren-Kollimation betrug 12 x 0,75 mm und die Röhrenspannung 120 kV bei 450 mAs. Das Scanprotokoll beinhaltete zudem zur Verminderung der Strahlenexposition die kontinuierliche Datenerfassung mit einer EKG-Modulation (sogenanntes EKG-pulsing). Dabei wurde nur während der Diastole (55% des RR-Intervalls) der volle Röhrenstrom wirksam. In der Systole dagegen, fiel diese um 80% des Ausgangswertes ab. Damit lässt sich die effektive Strahlungs dosis jedes Patienten auf im Mittel 4,3 mS senken.⁷⁵ Die Abbildung 34 soll zum besseren Verständnis das Prinzip der prospektiv getriggerten Röntgenröhren-Modulation bezogen auf eine retrospektiv gegatete Bilddaten-Rekonstruktion verdeutlichen.

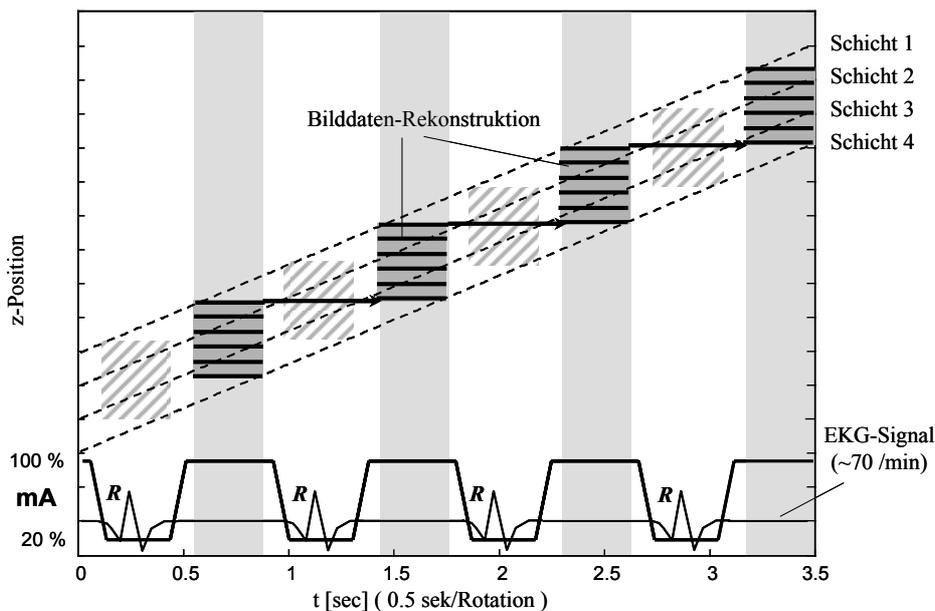


Abb. 34: Schematische Darstellung der prospektiv EKG-getriggerten Dosismodulation (EKG pulsing) im Zusammenhang mit der EKG-gegateten Bilddatenakquisition bei einem 4-Zeilen-Scanner

Beachte, dass der Röhrenstrom, prospektiv Ekg-getriggert, mit 100% der nominalen Stärke nur während der Diastole wirksam wird. Während der übrigen Zeit des Herzzyklus ist dieser auf 20% heruntergeregelt.

Die axialen Bilder wurden mit einer Schichtdicke von 1 mm bei einem Inkrement von 0,5 mm mit einem EKG-getriggerten „half scan“ Algorithmus rekonstruiert. Auf diese Weise ließ sich eine effektive Belichtungszeit von 210 ms erreichen. Das gesamte Herz konnte so in einer Atemanhaltephase des Patienten gescannt werden.

Die technischen Daten der CT-Untersuchung sind zur besseren Übersicht in Tabelle 7 wiedergegeben.

16-Zeilen-Scanner Siemens Sensation 16	
Rotationszeit	420 ms (370 ms) / 360°
Kollimation	12 x 0.75 mm
effektive Schichtdicke	1.0 mm
Inkrement	0.5 mm
Röhrenspannung	120 kV bei 450 mA
Scandauer	ca. 20 Sekunden
KM-Menge	80 -100 ml @ 4 ml/s
Dosis (EKG-pulsing)	4,3 mSv

Tab. 7: technische Daten und Einstellungen der CT-Angiographie mit einem 16-Zeilen-Scanner

Die erhobenen Rohdatensätze mussten im Anschluss an die Patientenuntersuchung noch für jedes Herzkranzgefäß zum optimalen Zeitpunkt während des RR-Intervalls rekonstruiert werden. Das heißt, dass aus dem erhobenen kontinuierlichen Volumendatensatz durch retrospektives EKG-Gating in der Diastole des Herzzyklus, die Extraktion der zugehörigen Schichten erfolgt. Während dieses Intervalls befindet sich das schlagende Herz in einer relativen Diastase und die Herzkranzgefäße sind maximal kontrastiert, da zu diesem Zeitpunkt die Perfusion des Herzmuskels stattfindet. Bewährt hat sich die Wahl eines konstanten Zeitpunkts ca. 350 – 450ms vor der nachfolgenden R-Zacke des kontinuierlich synchron aufgezeichneten EKGs.⁷⁰ Durch die, zu einem konstanten Zeitpunkt rekonstruierten Schichten, resultiert eine statische Aufnahme des gesamten Herzens. Diese wurden zur weiteren Auswertung an einer externen Workstation digital gespeichert.

4.2.Studie 2: Vergleich der unterschiedlichen Plaquemorphologie mit Hilfe der kardialen CT bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und Patienten mit einer stabilen Angina pectoris-Symptomatik

4.2.1. Patienten

4.2.1.1. Einschlusskriterien

In diese Studie wurden konsekutive Patienten eingeschlossen, die entweder einen akuten Myokardinfarkt (AMI) in der unmittelbaren Vorgeschichte aufwiesen (Gruppe I) oder aber eine klinisch stabile Angina pectoris-Symptomatik (SAP) beklagten (Gruppe II) und aus diesen Gründen an unsere Klinik zur invasiven Koronarangiographie überwiesen worden waren.

4.2.1.1.1. Einschlusskriterien Gruppe I (akuter Myokardinfarkt)

- a) Erstmanifestation einer koronaren Herzerkrankung in Form eines ST-Hebungsinfarktes (STEMI)

Die Patienten mussten in der Vorgeschichte kardial beschwerdefrei gewesen sein und über keine Angina pectoris-Symptomatik im Vorfeld des akuten Ereignisses geklagt haben. Zudem wurden die CT-Untersucher angehalten, auf gegebenenfalls

vorhandene myokardiale Narben in den CT-Daten zu achten (siehe unten), die auf einen bereits älteren abgelaufenen Myokardinfarkt hinweisend gewesen wären.

- b) Akutes Ereignis sollte mindestens 1 Woche zurückliegen, maximal jedoch nur 1 Monat

Nach Ablauf einer Woche sollten sich die initial erhöhten Myokardmarker bei einem komplikationslosen Verlauf wieder normalisiert haben. Zudem ist das Risiko höhergradiger Arrhythmien oder aber eines akuten Pumpversagens am höchsten innerhalb der ersten 48 Stunden nach abgelaufenem Infarkt.^{18,193} Nach Ablauf von 4 bis 6 Wochen hat sich im Bereich des infarzierten Gewebes bereits eine myokardiale Narbe ausgebildet.¹⁴¹

- c) Zum Zeitpunkt der Untersuchung klinische Beschwerdefreiheit und hämodynamische Stabilität, keine ischämietypischen ST-Streckenveränderungen im EKG, keine laborchemisch nachweisbaren Myokardenzyme (Troponin I, CK, CK-MB)

4.2.1.1.2. Einschlusskriterien Gruppe II (stabile Angina pectoris)

- a) keine angiographisch bekannte koronare Herzerkrankung (KHK) in der Vorgeschichte
- b) pathologische Ergebnisse in funktionellen Ischämietests (Belastungsergometrie, Stressechokardiographie, Myokardszintigraphie)
- c) Symptombdauer ≥ 2 Monate ohne Veränderungen der Intensität und des Charakters der Beschwerden
- d) Keine EKG-Veränderungen im Sinne einer myokardialen Infarktnarbe
- e) Zum Zeitpunkt der Untersuchung klinische Beschwerdefreiheit und hämodynamische Stabilität, keine ischämietypischen ST-Streckenveränderungen

im EKG, keine laborchemisch nachweisbaren Myokardenzyme (Troponin I, CK, CK-MB)

4.2.1.2. Ausschlusskriterien

Die festgelegten Ausschlusskriterien entsprachen sich in beiden Gruppen:

- a) höhergradige Arrhythmien (z.B. Vorhofflimmern, Vorhofflattern, Bigeminus)
- b) echokardiographische Zeichen einer linksventrikulären Insuffizienz (Ejektionsfraktion < 60%)
- c) das Auftreten einer instabilen Angina pectoris-Symptomatik im Verlauf
- d) instabile hämodynamische Verhältnisse des Patienten
- e) Kontraindikationen für die intravenöse Applikation eines Kontrastmittels (z.B. das Auftreten einer Niereninsuffizienz im Verlauf, eine allergische Reaktion auf Kontrastmittel in der Vorgeschichte oder während der Herzkatheter-Untersuchung)
- f) Kontraindikationen für die Applikation eines Betablockers bei zu schnellen Herzfrequenzen
- g) Vorhandensein einer myokardialen Narbe in der CT-Daten-Analyse

4.2.2. Studienprotokoll

Alle Patienten wurden zunächst aufgrund der klinischen Beschwerden einer invasiven Koronardiagnostik unterzogen (siehe oben). Zur späteren, untersucherunabhängigen, computergestützten Stenosequantifizierung mittels der quantitativen Koronaranalyse (QCA), musste das Angiogramm digitalisiert aufgezeichnet und gespeichert werden. Eine intravaskuläre Ultraschall-Diagnostik (IVUS) wurde, im Gegensatz zum vorgenannten

Studienprotokoll nicht durchgeführt. Einen Tag nach der Herzkatheter-Untersuchung fand die CT-Angiographie statt.

Zur MSCT-Untersuchung wurde in dieser Studie ein Somatom VZ-Scanner (4-Zeilen-Gerät) der Firma Siemens (Siemens Medical Solutions, Forchheim, Deutschland), sowie eine dafür entwickelte Bildrekonstruktionssoftware verwendet. Die CT-Angiographie basierte ebenfalls auf einem standardisierten Untersuchungsprotokoll.^{88,124} Äquivalent zur vorgenannten Studie liefen die Untersuchungsvorbereitungen, also die Platzierung einer peripheren Venenverweilkanüle, etc. ab.

Vor der eigentlichen Angiographie wurde zur Koronarkalkdetektion und -quantifizierung zuerst der native CT-Scan unter Verwendung eines retrospektiven EKG-Gatings durchgeführt. Die hierbei verwendeten Scanparameter waren eine Kollimation von 4 x 2,5 mm, sowie eine Röhrenspannung von 80 kV bei 300 mA. Es ließen sich damit, in einer Atemanhalteperiode, im Durchschnitt 40, je 3 mm dicke Schichten mit einer Überlappung von 50% bei einer Rotationsdauer von 500 ms erzeugen. Die Tabelle 8 fasst die genannten Scanparameter zur besseren Übersicht noch einmal zusammen.

4-Zeilen-Scanner Siemens Somatom VZ	
Rotationszeit	500 ms / 360°
Kollimation	4 x 2,5 mm
effektive Schichtdicke	3 mm
Inkrement	1.5 mm
Röhrenspannung	80 kV bei 300 mA
Scandauer	ca. 20 Sekunden
Dosis (EKG-pulsing)	1 mSv

Tab. 8: technische Daten und Einstellungen des Koronarkalkscreenings mit einem 4-Zeilen-Scanner

Zunächst wurde ein thorakales Topogramm zur Ermittlung der individuellen Herzposition und zur Eingrenzung des Scanbereichs am liegenden Patienten angefertigt. Dann bekam der Patient die Anweisung den Atem anzuhalten, sodass mit dem Nativ-Scan begonnen werden konnte.

Im Anschluss daran erfolgte die Ermittlung der individuellen Zirkulationszeit des Kontrastmittels (Solustrast 300, 300 mgI/ml, Altana, Konstanz, Deutschland) unter Injektion eines Kontrastmittelbolus von 20 ml (Flussrate 3 ml/s), um die CT-Angiographie durchzuführen. Parallel dazu musste nach jedem Herzschlag eine axiale Schicht im single-

slice-Modus auf Höhe der beginnenden Aorta ascendens bzw. der Carina akquiriert werden, sodass im Durchschnitt je Patient 20 solche Schichten erfasst wurden. Auf diesen ließ sich eine Intensitätszunahme durch das anflutende Kontrastmittel in der Aorta verzeichnen. In einer damit ermittelbaren Zeit-Dichte-Kurve wurde die Dauer zwischen der Injektion des Kontrastmittels und dem Zeitpunkt der höchsten Signalintensität als individuelle „Transit Time“ bzw. Anflutungszeit definiert. Erst danach begann unter Berücksichtigung der ermittelten Anflutzeit, die als Zeitverzögerung nach Kontrastmittelgabe fungierte, die Datenakquisition unter kontinuierlichem Kontrastmittelfluß (insgesamt ca. 140 ml bei 3 ml/s) über die antecubital platzierte Venenverweilkanüle in einer erneuten Atemanhaltephase des Patienten.

Aus den erhobenen nativen und kontrastmittelverstärkten CT-Rohdaten ließen sich anschließend, unter Berücksichtigung der parallel erfolgten EKG-Aufzeichnung, axiale Schichten in der Diastole des Herzzyklus rekonstruieren. Als Trigger-Zeitpunkt zur retrospektiven Bildrekonstruktion wurden hierfür 400 bis 550 ms vor der nachfolgenden R-Zacke festgelegt, um nahezu bewegungsartefaktfrei Bilddatensätze zu erhalten.⁷ Scanparameter des Kontrastmittelscans waren: eine effektive Akquisitionszeit von 250 ms, eine Schichtdicke von 1,25 mm und ein Rekonstruktionsinkrement von 0,5 mm. Die technischen Daten der CT-Untersuchung dieser Studie sind zur besseren Übersicht in Tabelle 9 wiedergegeben.

4-Zeilen-Scanner Siemens Somatom VZ	
Rotationszeit	500 ms / 360°
Kollimation	4 x 1 mm
effektive Schichtdicke	1.25 mm
Inkrement	0.5 mm
Röhrenspannung	120 kV bei 300 mA
Scandauer	ca. 40 Sekunden
KM-Menge	120 -140 ml @ 3 ml/s
Dosis (EKG-pulsing)	4 mSv

Tab. 9: technische Daten und Einstellungen der CT-Angiographie mit einem 4-Zeilen-Scanner

Da die Bildqualität, wie bereits erwähnt, stark unter Bewegungsartefakten leidet, die bei Herzfrequenzen von > 65 Schlägen/Minute in Erscheinung treten^{55,88,124}, mussten entsprechende Patienten ebenfalls eine Stunde vor der Untersuchung mit einem Betablocker oral (50 bis 100 mg Metoprolol) behandelt werden.

4.3. Auswertungen

4.3.1. Studie 1: Plaqueidentifizierung und –differenzierung mit Hilfe der kardialen Mehrschicht-Spiral-Computertomographie (MSCT) im Vergleich zum intravaskulären Ultraschall (IVUS)

4.3.1.1. intravaskulärer Ultraschall (IVUS)

Die erhobenen Daten wurden von einem erfahrenen Untersucher, der bezüglich der CT-Resultate verblindet war, mit Hilfe des Jomed Gold Vision Software-Package (Jomed Inc., Rancho Cordova, CA, USA) ausgewertet. Da der IVUS-Datensatz eines langen Koronarsegments (25 bis 50mm) über 1000 Einzelbilder enthält, wurde zur Analyse das jeweilige Segment in 1 mm lange Subsegmente unterteilt und die Morphologie atherosklerotischer Plaques gemäß den ACC-Kriterien bestimmt (siehe Abbildung 35).¹¹⁰ Danach lassen sich folgende unterschiedliche Plaque-Zusammensetzungen differenzieren (vergleiche hierzu Kapitel 2.2.1.2.2, Abbildung 13, Seite 38):

- **Kalzifizierte Plaques** wurden definiert als Regionen, die eine, der Adventitia entsprechende oder höhere Echogenität und einen dorsalen Schallschatten, aufgrund der Verkalkung aufwiesen.
- Echoarme Plaque-Regionen (sog. **soft plaques**) waren solche Läsionen, die eine geringere Echogenität im Vergleich zur Adventitia und keinerlei kalzifizierte Anteile zeigten.
- Echoreiche Plaques (sog. **fibröse Plaques**) waren definitionsgemäß Läsionen, deren Echogenität entweder der Adventitia entsprach oder ausgeprägter war. Jedoch durften auch hier keine kalzifizierten Areale nachzuweisen sein.

Die Abbildung 35 verdeutlicht die vorgenommene Subsegmentierung eines IVUS-Datensatzes in 1 mm-Abschnitte.

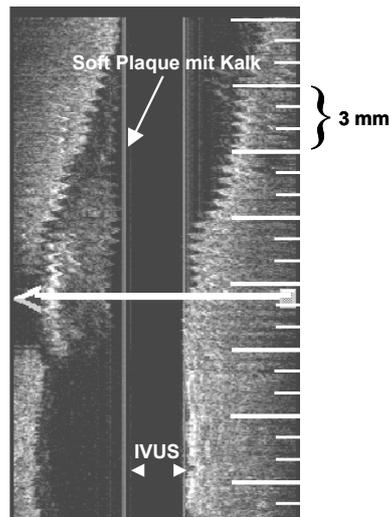


Abb. 35: Subsegmentierung der IVUS-Daten in 3 mm- bzw. 1 mm-Intervalle

Zu sehen ist ein longitudinaler Schnitt durch das Koronargefäß mit einem atherosklerotischen Plaque, der aus echoarmen (soft) Gewebeanteilen, sowie einem verkalkten Areal besteht. Im Gefäßlumen ist der IVUS-Katheter abzugrenzen. Am rechten Bildrand sind die Markierungen der Subsegmentierung zu erkennen.

Zur Auswertung von IVUS-Daten ist es zunächst notwendig zu wissen, dass sich in einem IVUS-Bild zwischen der Intima und der umgebenden Adventitia eine schmale echoarme Grenzlinie darstellt. Es handelt sich hierbei um die Gefäßmedia, deren, meist gut von der Adventitia abzugrenzender äußerer Saum (entspricht anatomisch der Membrana elastica externa, EEM) als zu markierende Grenzstruktur fungiert. Daher spricht man von der sogenannten EEM-cross-sectional Area (EEM-CSA) und meint damit die Media-Adventitia-Grenze in axialer flächiger Darstellung (siehe Abbildung 36).

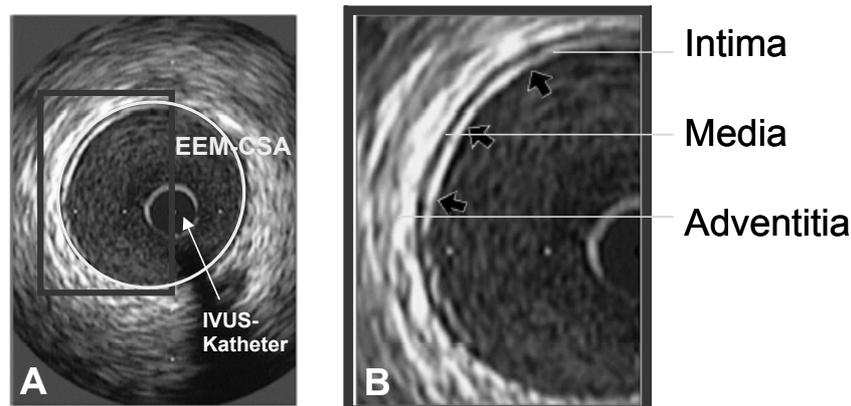


Abb. 36: normales Koronargefäß im intravaskulären Ultraschall ¹²⁹

Bild A zeigt den gesamten axialen Gefäßdurchmesser. Zu erkennen ist im Zentrum des Gefäßes der IVUS-Katheter, sowie der typische dreischichtige Aufbau der arteriellen Wand. Gelb umrandet ist die EEM-Cross Sectional Area (EEM-CSA). Näheres dazu im Text. In Bild B ist der Wandaufbau noch einmal vergrößert herausgegriffen. Die schwarzen Pfeile markieren hierbei die dargestellte Intima, gefolgt von der echoarmen Media und der echoreichen Adventitia (von innen nach außen).

Unschärfen in der Abgrenzbarkeit treten in Bereichen größerer Gefäßabgänge oder bei großflächigen Kalkablagerungen in atheromatösem Gewebe mit einer breit gefächerten dorsalen Schallauslöschung auf. In diesen Abschnitten bleibt nur die Möglichkeit einer Extrapolation der Gefäßgrenze, ausgehend von den nächstliegenden gut identifizierbaren Media-Grenzpunkten.

Diese Einschränkung führt zwangsläufig zu Problemen der Reproduzierbarkeit der Messergebnisse. In den ACC-Kriterien zur EEM-Messung wird daher vorgeschlagen, in Bereichen die Kalkeinlagerungen mit dorsalen Schallschatten-Winkel $> 90^\circ$ aufweisen, gänzlich auf die Angabe der EEM-CSA zu verzichten.¹¹⁰

Die Abbildung 37 verdeutlicht diesen Umstand. Hier lässt sich dorsal der hochgradigen Verkalkung keine Gefäßgrenze mehr identifizieren.

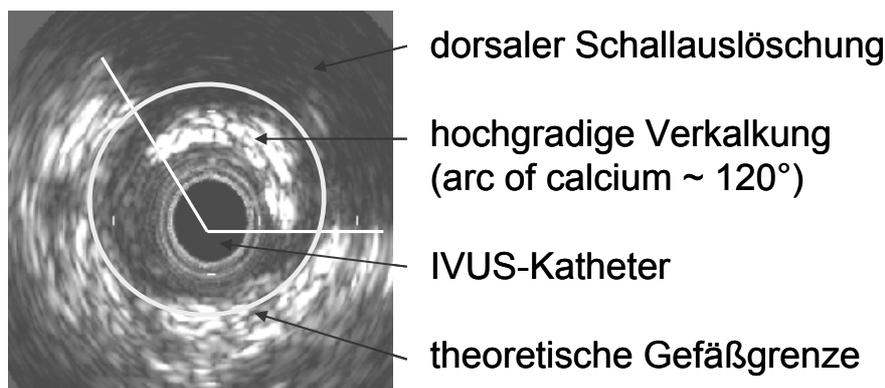


Abb. 37: hochgradig verkalkter Plaque im intravaskulären Ultraschall

Deutlich erkennbar ist der sogenannte dorsale Schallschatten aufgrund des verkalkten Areals mit einem Winkel von ca. 120° . Hier lässt sich keine Gefäßgrenze mehr bestimmen, sodass Flächenbestimmungen in diesem Bereich zwangsläufig mit Unschärfen und einer mangelhaften Reproduzierbarkeit einhergehen. Die theoretische Gefäßgrenze stellt eine Interpolation unter der Annahme eines runden Querschnitts dar. Eventuelles Gefäßremodeling im Bereich des hochgradig verkalkten Plaqueareals entgeht damit einem Nachweis.

In unserer Studie wurden zusätzlich zu den maximalen, auch die minimalen EEM-Durchmesser berücksichtigt. Ein normales, nicht erkranktes arterielles Koronarsegment zeigt eine mehr oder weniger zirkuläre Übereinstimmung des maximalen und minimalen EEM-Diameters. Anders jedoch stellt es sich in Gefäßsegment mit dem Phänomen des arteriellen Remodelings dar: diese Bereiche weisen eine exzentrische axiale Gefäßfläche mit zum Teil erheblichen Diskrepanzen der beiden EEM-Diameter auf (vergleiche Kapitel 2.1.2.2, Abbildung 2, Seite 20).

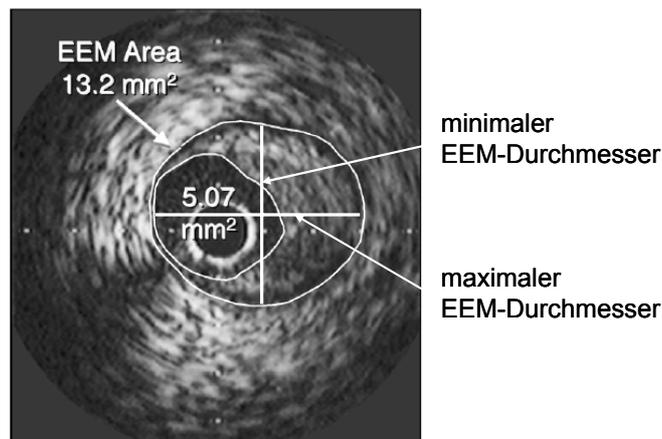


Abb. 38: Exzentrischer Plaque ¹²⁶

Beachte die Diskrepanz zwischen minimalem und maximalem EEM-Durchmesser als Ausdruck der Exzentrizität. Die Plaqueläche errechnet sich aus der Differenz zwischen EEM-Area und Lumen-CSA und beträgt in diesem Fall 8.13 mm^2 .

Im nächsten Schritt erfolgte die Bestimmung der maximalen Plaquedicke (zusammengesetzt aus Plaquel- und Mediadicke). Praktisch ist damit die längste Distanz von der äußeren Intimagrenze zur EEM entlang einer Linie gemeint, die durch das Zentrum des Gefäßlumens führt. Zudem wurde die Plaqueläche bestimmt, die sich aus der Differenz der EEM-Fläche und der Lumen-CSA errechnen lässt. In Abbildung 38 beträgt diese 13.2 mm^2 abzüglich 5.07 mm^2 und damit 8.13 mm^2 .

Schlussendlich erfolgten intraluminal Längenmessungen in der longitudinalen Datenrekonstruktion. Dies diente einerseits dazu, das gesamte dargestellte Gefäß auszumessen, andererseits aber um die Ausdehnung der einzelnen Plaques und deren Abstand, entweder vom koronaren Ostium oder aber von einem abgehenden Seitenast, der als proximaler Orientierungspunkt fungierte, zu bestimmen. Dieses Vorgehen ist insofern von Bedeutung, da nur so eine ausreichende Genauigkeit und Vergleichbarkeit zwischen den ermittelten IVUS-Daten und den CT-Befunden in einem Direktvergleich (siehe unten) gewährleistet werden konnte.

Die Abbildung 39 fasst nochmals die durchgeführten IVUS-Messungen in einem axialen Schnittbild zusammen.

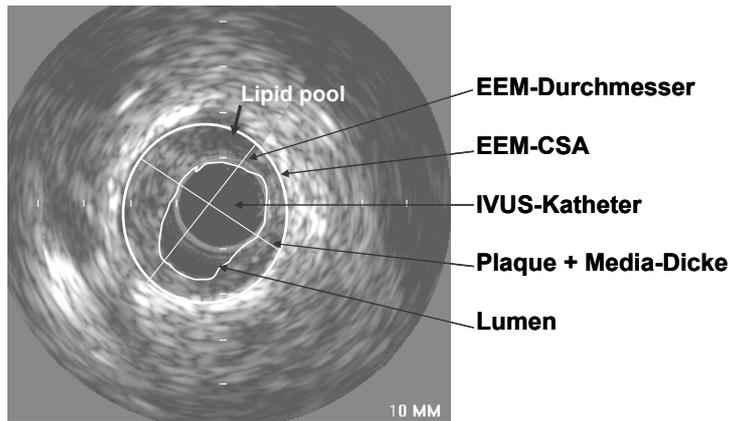


Abb. 39: Vermessung eines atherosklerotischen weichen Plaques mit Lipidpool

4.3.1.2. Mehrschicht-Spiral-CT-Angiographie (MSCTA)

4.3.1.2.1. Differenzierung atherosklerotischer Plaques

Die Auswertung der rekonstruierten und digital gespeicherten CT-Datensätze erfolgte an einer externen Workstation (Insight, NeoImagary Co., City of Industry, Kalifornien/USA) durch zwei erfahrene Untersucher, die zu den Ergebnissen des intravaskulären Ultraschalls (IVUS) geblindet waren. In Abbildung 40 ist beispielhaft die Computeroberfläche der Insight-Workstation wiedergegeben.

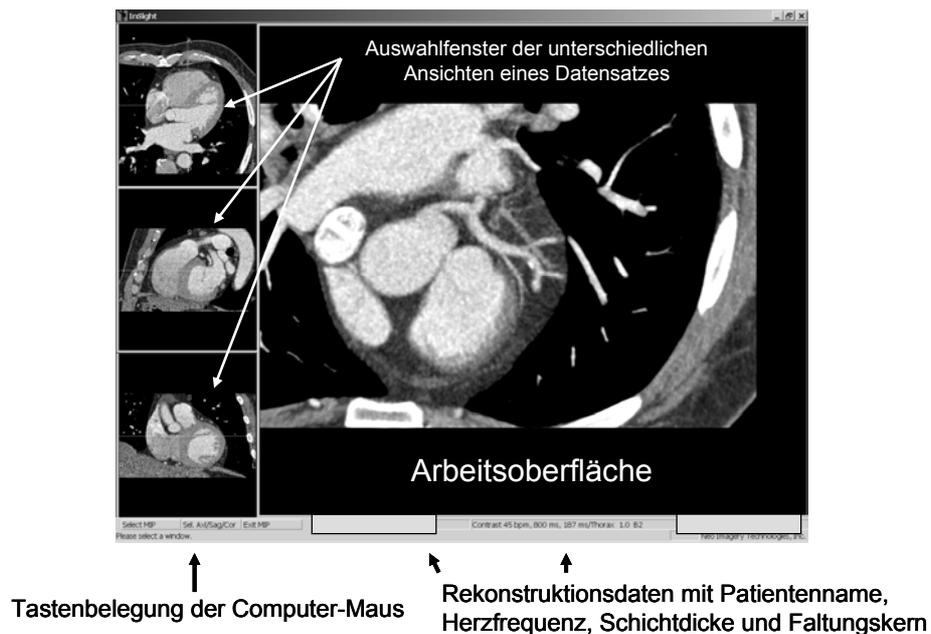


Abb.40: Bildschirmoberfläche der Insight-Computer-Workstation zur Analyse der CT-Datensätze

Im ersten Schritt wurde zunächst die Bildqualität durch Ermittlung des Signal-Rausch-Verhältnisses (contrast-to-noise-ratio, CNR) sowie dem Auftreten von Bewegungsartefakten bewertet. Dabei errechnet sich die CNR nach folgender Formel:⁹⁴

$$\text{CNR} = \frac{\text{Differenz der Röntgendichtewerte im Gefäßlumen und im umliegenden Bindegewebe}}{\text{Standardabweichung des Bildrauschens gemessen in der Aortenwurzel}}$$

Damit ergaben sich folgende Graduierungen:

Hohe Bildqualität: keine Bewegungsartefakte, $\text{CNR} > 8$

Mittlere Bildqualität: Bewegungsartefakte zwar vorhanden, aber dennoch ausreichende Evaluierbarkeit der Gefäße und/oder CNR 4 bis 8

Schlechte Bildqualität: Bewegungsartefakte vorhanden, die eine Gefäßabgrenzung unmöglich machen und/oder $\text{CNR} < 4$

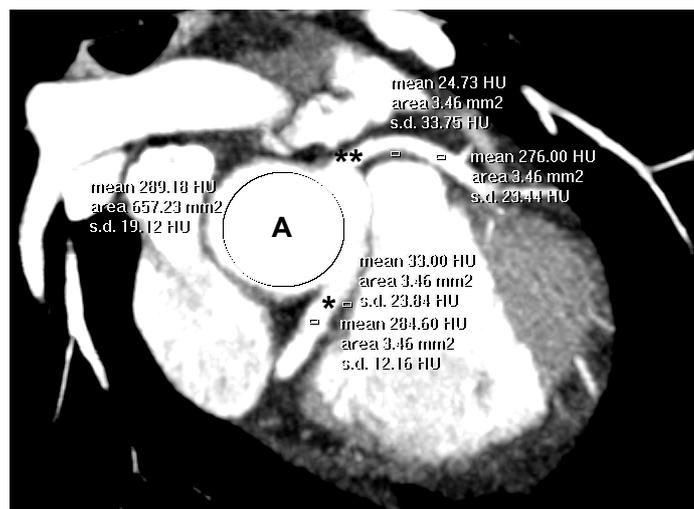


Abb. 41: Beispiel für gute Bildqualität ($\text{CNR} > 8$, keine Bewegungsartefakte)

Gezeigt ist eine MIP-Darstellung in guter Bildqualität. Die CNR-Berechnung für den Kontrast der rechten Koronararterie (*) ergibt, ebenso wie für das linke Gefäßsystem (**), einen Wert von 13. Mit „A“ markiert ist die Aortenwurzel als Referenz.

Nur Gefäße in hoher und mittlerer Bildqualität mit IVUS-Korrelation wurden im Folgenden berücksichtigt. Gefäße in schlechter Bildqualität (vergleiche Abbildung 42) und Segmente, die einen Stent aufwiesen mussten von der weiteren Analyse ausgeschlossen werden.

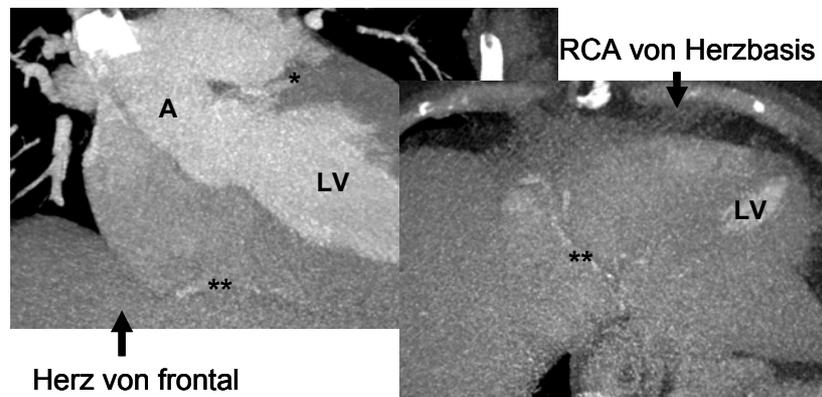


Abb. 42: Beispiel für eine schlechte $CNR < 1$ bei Adipositas

In der Abbildung imponiert eine schlechte Kontrastierung mit erhöhtem Rauschen in der Aorta (A), die eine Abgrenzung selbst der proximalen Herzkranzgefäße, wie den linken Hauptstamm (*) aber auch der distalen Gefäße (**) des rechten Gefäßsystems (RCA) im Vergleich zum umgebenden Bindegewebe unmöglich macht. Ebenfalls schlecht kontrastiert kommt der linke Ventrikel (LV) zur Darstellung. Der Grund hierfür liegt in einer ausgeprägten Adipositas des Patienten.

Zur Klassifikation der einzelnen Gefäßsegmente diente das gängige Koronargefäß-Segmentmodell der American Heart Association (AHA), wie es in Abbildung 43 dargestellt ist.

- Dabei besteht die rechte Koronararterie (RCA, right coronary artery) von proximal nach distal aus den Segmenten 1 (Abgang aus dem Ostium) bis 4 (Ramus interventricularis posterior).
- Der linke Hauptstamm (LCA, left coronary artery) bildet Segment 5 bis zum Abgang des Ramus circumflexus (LCx, left circumflex artery), der wiederum die Segmente 11 bis 15 beinhaltet.
- Der Ramus interventricularis anterior (LAD, left anterior descending coronary artery) umfasst die Segmente 6 bis 10.

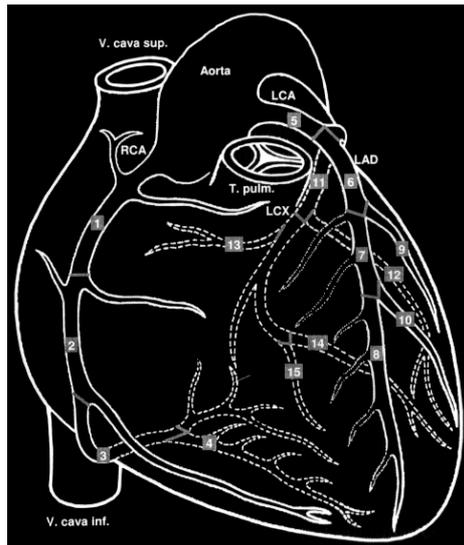


Abbildung 43: AHA-Segmenteinteilung der Koronargefäße

RCA: right coronary artery (rechtes Koronargefäß) mit den Segmenten 1 bis 4, LCA: left coronary artery (Hauptstamm der linken Koronararterie) bildet Segment 5, LAD: left anterior descending coronary artery (Ramus interventricularis anterior) mit den Segmenten 6 bis 10, LCX: left circumflex coronary artery (Ramus circumflexus der linken Koronararterie) umfasst die Segmente 11 bis 15

Zur Verdeutlichung soll Abbildung 44 dienen. Hier sind die einzelnen Gefäßsegment, wie sie in der CT-Angiographie und in einer konventionellen Angiographie im Herzkatheterlabor zur Darstellung kommen, einander gegenübergestellt.

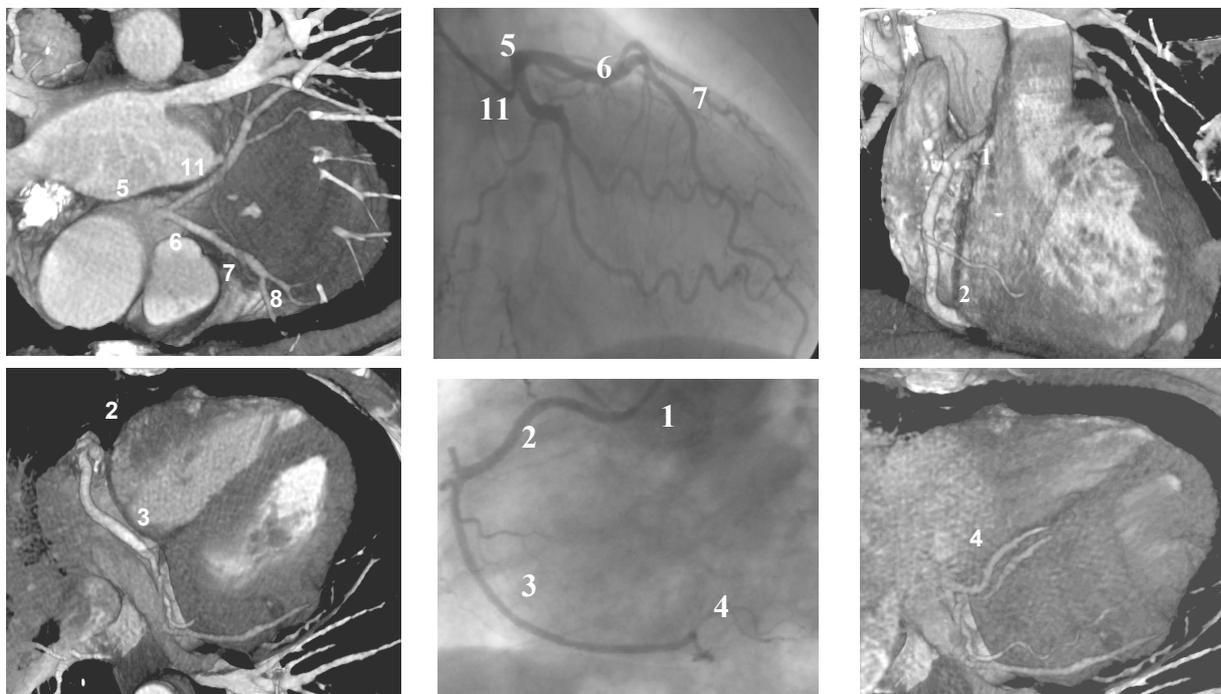


Abb. 44: AHA-Segmenteinteilung in der CT-Angiographie und im Herzkatheter

Die mittlere Bildleiste zeigt die entsprechenden AHA-Segmente (oben: linkes Koronargefäß, unten: rechtes Koronargefäß), wie diese in der konventionellen Koronarangiographie zur Darstellung kommen. In beiden äußeren Bildleisten sind die korrespondierenden Segmente in einer Volume-Rendering-Rekonstruktion des CT-Datensatzes dargestellt (jeweils oben: linkes Koronargefäß, jeweils unten: rechtes Koronargefäß)

Im nun folgenden Schritt erfolgte die Analyse der Gefäßsegmente hinsichtlich der vorhandenen atherosklerotischen Veränderungen. Folgende Segmente flossen in die Auswertung ein:

Rechte Koronararterie (RCA): Segmente 1 – 3

Linke Koronararterie (LCA): Segment 5 (Hauptstamm),
 Segmente 6 – 8 (Ramus interventricularis ant., LAD),
 Segment 11 (Ramus circumflexus, RCx)

Zur Diagnose eines koronaren Plaques mussten folgende Gesichtspunkte erfüllt sein:

- a) Strukturen mit einer Fläche $> 1\text{mm}^2$,
- b) Lokalisation innerhalb des arteriellen Gefäßlumens oder daran angrenzend,
- c) eindeutige Abgrenzbarkeit vom Lumen des Koronargefäßes und dem umgebenden perikardialen Gewebe

Das 1mm^2 -Kriterium wurde deshalb gewählt, da die rekonstruierte Schichtdicke bei 1.0 mm lag.

Der nächste Schritt diente der morphologischen Klassifizierung der ermittelten Läsionen. Dabei wurden Strukturen mit Dichtewerten oberhalb bzw. unterhalb des kontrastmittelgefüllten Gefäßlumens als kalzifiziert bzw. nicht-kalzifiziert bezeichnet.¹⁵⁹ Zur Analyse der Gewebedifferenzierung der Plaques, wurde je Datensatz eine optimale, individuelle Fensterbreite gewählt. Diese bewegte sich meist im Rahmen eines 600 bis 900 Hounsfieldeinheiten-Fensters mit einer Breite von 40 bis 250 Hounsfield-Einheiten.

Die Abbildung 45 zeigt beispielhaft verschiedene atherosklerotische Läsionen im Bereich der Herzkranzgefäße.



Abb. 45: atherosklerotische Plaques im Bereich der Herzkranzgefäße in der Maximum Intensity Projection (MIP)-Darstellung

Linkes Bild: dargestellt ist der Abgangsbereich des linken Koronargefäßes aus der Aorta (LM: left main, linker Hauptstamm; LAD: left anterior decedent, Ramus interventrikularis anterior). Die Buchstaben A, C (mit jeweils heller Markierung) bezeichnen kalzifizierte Areale, deren Dichte oberhalb der Kontrastmitteldichte innerhalb des Koronarlumens liegt. Mit B bzw. dunkel markiert sind Plaqueareale mit deutlich unterhalb der Kontrastmitteldichte liegenden CT-Dichtewerten. Hier handelt es sich um nicht kalzifizierte Läsionen.

Rechtes Bild: dargestellt ist der Verlauf der rechten Koronararterie (RCA: right coronary artery). Der Buchstabe D und die helle Markierung zeigen einen gemischten Plaque, der einerseits aus nichtkalzifizierten aber auch aus kalzifizierten Anteilen besteht. Beachte hierbei den punktuellen Dichteanstieg im Zentrum des Plaques, der ein verkalktes Areal repräsentiert.

Die eigentliche Auswertung der Koronargefäße konnte im Anschluss daran in der Maximum Intensity Projection (MIP)-Darstellung durchgeführt werden.

Bei diesem 3-dimensionalen Rekonstruktionsverfahren (zur Technik der 3-dimensionalen Rekonstruktion: siehe Kapitel 2.2.2.1.6, Seite 52 ff.) lässt sich der Gefäßverlauf aus allen denkbaren Projektionswinkeln analysieren. Damit ist es möglich das Gefäßlumen im longitudinalen Verlauf, sowie axial an jedem Punkt anzuschneiden. Dies ist notwendig, um den Plaque in seiner 3-Dimensionalität zu erfassen und Längen-, sowie Dickenmessungen durchzuführen.

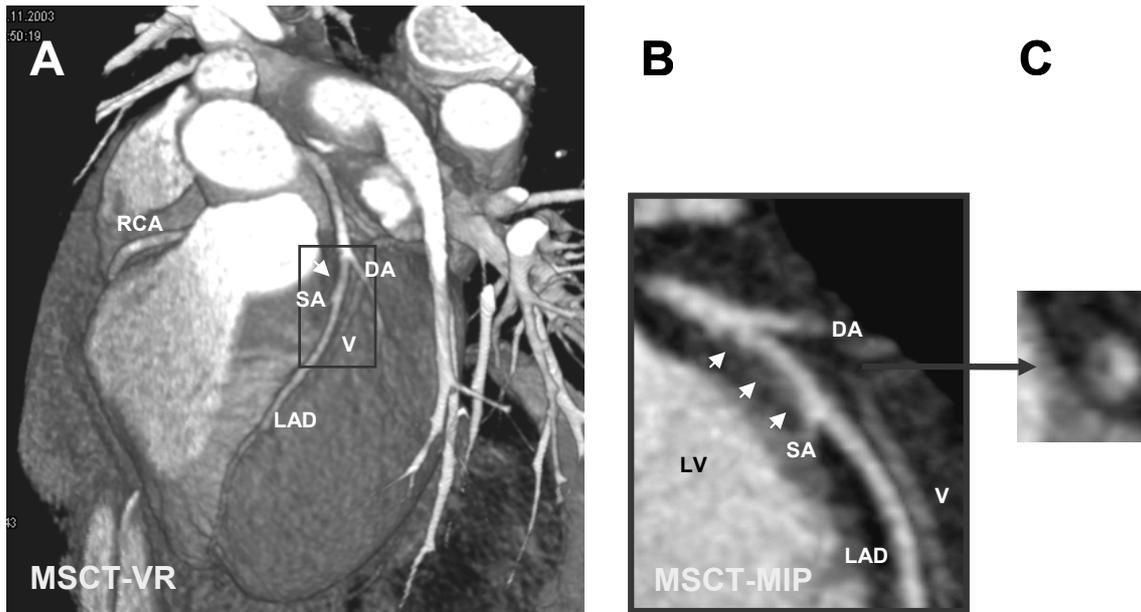


Abb. 46: Beispiel einer nicht verkalkten atherosklerotischen Läsion (Pfeile) des medialen Ramus interventrikularis anterior (LAD, Segment 7) zwischen dem Abgang des ersten Diagonalasts (DA) und eines Septalasts (SA)

Zu sehen ist in *Bild A* die Volume rendering (VR)-Darstellung zur besseren anatomischen Orientierung mit den Abgängen der rechten Koronararterie (RCA), sowie des Ramus interventrikularis anterior (LAD) im Verlauf des Sulcus interventrikularis. Zwischen den Abgängen des 1. Diagonalasts (DA) und eines Septalasts (SA) befindet sich die nicht verkalkte atherosklerotische Läsion (Pfeilmarkierung), die allerdings in diesem Rekonstruktionsverfahren nur angedeutet zur Darstellung kommt. Der betroffene Bereich ist deshalb nochmals in einer Maximum Intensity Projection (MIP)-Darstellung in *Bild B* herausgegriffen. Nun ist das nichtverkalkte Areal (Pfeile) deutlich von dem umgebenden kontrastmittelgefüllten Lumen der LAD abzugrenzen. Jeweils mit V ist in beiden Darstellungen die begleitende Vene gekennzeichnet. *Bild C* zeigt ebenfalls in einer MIP-Darstellung, einen axialen Schnitt mit hypodensem Areal durch den Plaque.

Alle Läsionen, die in der MIP-Darstellung identifiziert wurden, mussten sich allerdings auch in den ursprünglichen axialen Schichten wieder finden lassen.

Nur somit lässt sich das Risiko von Fehlinterpretationen, aufgrund MIP-eigener Artefakte minimieren (vergleiche hierzu Kapitel 2.2.2.1.6.2, Seite 54 ff.). Die Abbildung 47 zeigt atherosklerotische Veränderungen in der LAD, wie sie in der gewählten MIP-Darstellung nachgewiesen wurden. Diese imponieren, wenn auch weniger anschaulich ebenfalls in den axialen Schichten, die die gesamte Information enthalten.

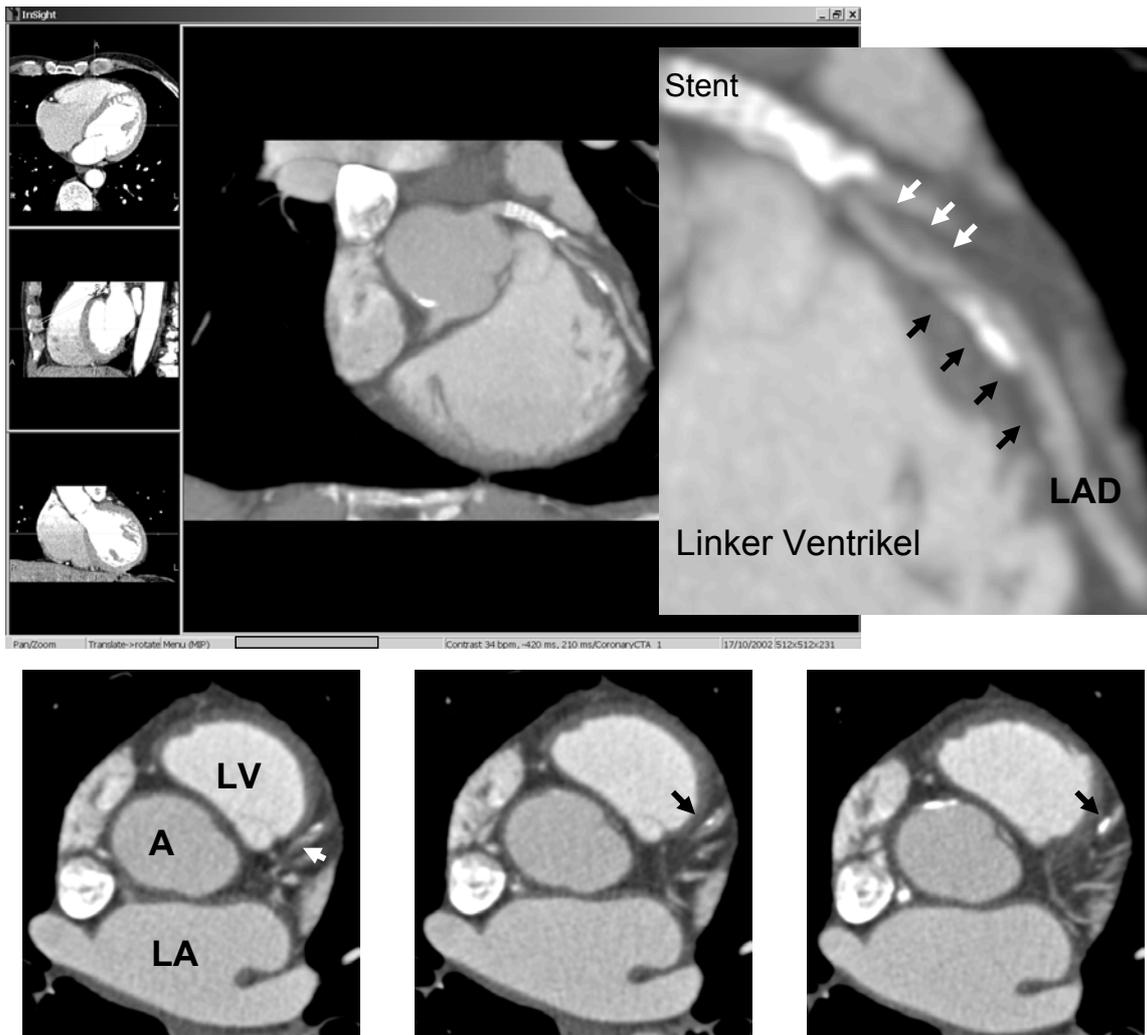


Abb. 47: Verifizierung unterschiedlicher atherosklerotischer Veränderungen nach Detektion mittels MIP-Darstellung in den ursprünglichen axialen Schichten

Obere Reihe: dargestellt ist die MIP-Rekonstruktion eines nichtverkalkten (weiße Pfeile), sowie eines langstreckigen teilverkalkten Plaques (schwarze Pfeile) im Bereich des Ramus interventrikularis anterior (LAD) distal eines Stents. Diese Läsionen lassen sich ebenfalls in den ursprünglichen axialen Datensätzen (*untere Reihe*) wieder finden: der weiße Pfeil markiert die nicht verkalkte Läsion und die schwarzen Pfeile dementsprechend die teilverkalkte atherosklerotische Veränderung.

LA: linkes Atrium, A: Aorta, LV: linker Ventrikel

Die Differenzierung und Abgrenzung einzelner koronarer Plaques gestaltete sich in der Praxis jedoch schwierig. Selten liegen nur vereinzelte, gut abgrenzbare Läsionen, wie in den Abbildungen 46 und 50 gezeigt vor.

Der Grund hierfür liegt im atherosklerotischen Prozess selbst begründet, der sich naturgegebener Maßen kaum als rein fokale begrenzte Läsion manifestiert. Meist stellt sich dieser segmentübergreifend bis hin zum vollständigen Befall des gesamten Herzkranzgefäßes dar. Dabei existieren verschiedene Plaquemorphologien heterogen nebeneinander. Diese

können von frühen atherosklerotischen Plaques bis hin zur fortgeschrittenen kalzifizierten oder nicht kalzifizierten Läsion reichen und somit alle Stadien der Atherosklerose beinhalten.

Aus diesem Grunde erfolgte die Unterteilung der einzelnen Koronaräste in jeweils 3 mm messende Subsegmente (vergleiche Abbildung 48), die dann hinsichtlich ihrer morphologischen Aspekte entsprechend der obengenannten CT-Kriterien (kalzifiziert und nicht kalzifiziert) klassifiziert wurden. Diese Klassifikation hat sich schon in einer vorangegangenen Studie bewährt.¹⁵⁹

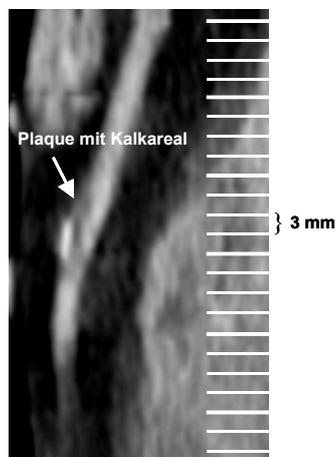


Abb. 48: Unterteilung der Gefäße in 3 mm-Subsegmente in der CT-Angiographie
 Dargestellt ist der Verlauf der RCA in einer multiplanaren Rekonstruktion. Deutliche zu erkenne (Pfeil) ist ein zunächst nicht kalzifizierter Plaque mit distal folgenden Kalkeinlagerungen im Bereich der Gefäßwand zur Illustration der Heterogenität atherosklerotischer Läsionen. Die rechte Skala verdeutlicht die Einteilung in 3 mm messende Subsegmente zur genauen Lokalisation des Plaques im Verlauf bzw. morphologischen Klassifizierung der unterschiedlichen Anteile dieser atherosklerotischer Veränderungen innerhalb der Gefäßwand.

4.3.1.2.2. Vergleich der IVUS-Ergebnisse mit den MSCTA-Daten

Zur Evaluation der unterschiedlichen Plaquemorphologien wurden die, wie oben beschriebenen, subsegmentierten IVUS- und CT-Angiographiedaten einander gegenübergestellt.

Die Abbildung 49 soll diesen Prozess beispielhaft an einem Plaque der rechten Koronararterie illustrieren.

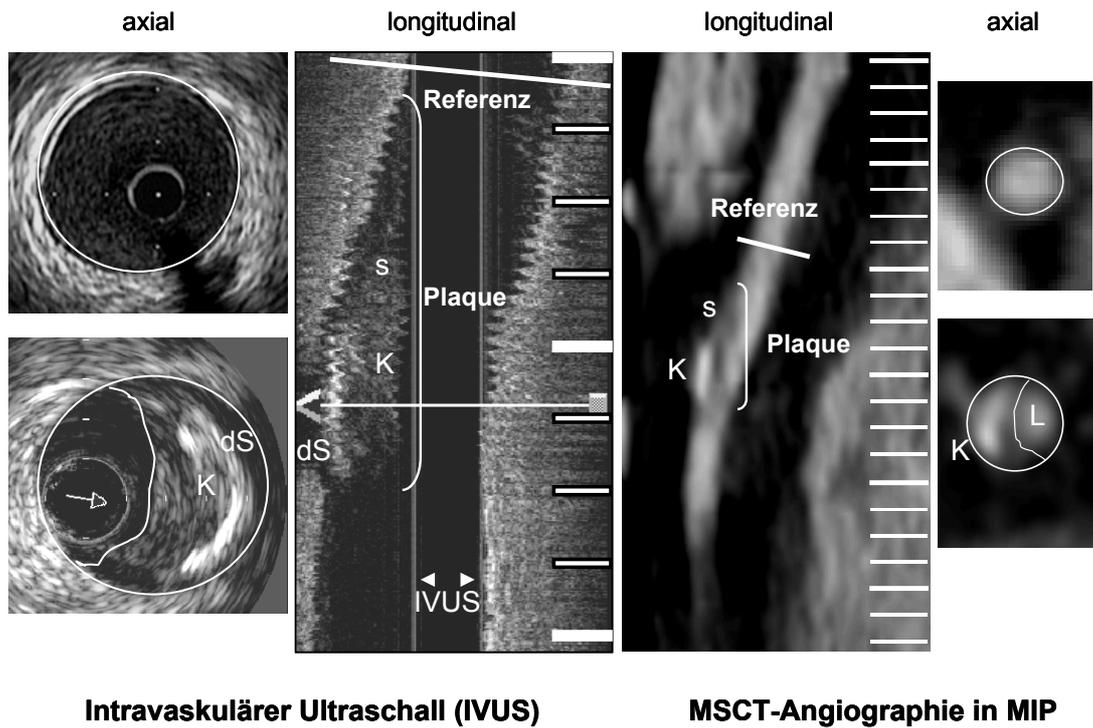


Abb. 49: Vergleich der IVUS-Daten mit der durchgeführten CT-Angiographie zur morphologischen Charakterisierung atherosklerotischer Läsionen

Deutlich auf der *linken Bilderserie* zu erkennen, ist der gemischte Plaque mit proximalen echoarmen Anteilen (sogenannter soft plaque [s]), sowie verkalkten Arealen [K], die im intravaskulären Ultraschall zu einer dorsalen Schallauslöschung [dS] führen. Die *rechte Bilderserie* zeigt das korrespondierende Areal in der CT-Angiographie in einer Maximum Intensity Projection [MIP]-Darstellung. Die jeweils rechte Skalierung verdeutlicht die einzelnen 3-mm-Intervalle. Das kontrastmittelgefüllte Lumen [L] ist gut vom umgebenden Bindegewebe, sowie von der zunächst hypodens (soft plaque [s]) imponierenden atherosklerotischen Läsion abzugrenzen. Hyperdenser als das Kontrastmittel zeigt sich die Verkalkung [K] sowohl im longitudinalen Gefäßverlauf, als auch im unteren axialen CT-Anschnitt.

4.3.1.2.3. MSCT-Dichtemessungen

Zunächst erfolgte die Detektion der Plaques in der Maximum Intensity Projection (MIP) – Darstellung, wie in der Abbildung 50 beispielhaft an einem großen nicht verkalkten atherosklerotischen Plaque des Ramus circumflexus (RCx) gezeigt.

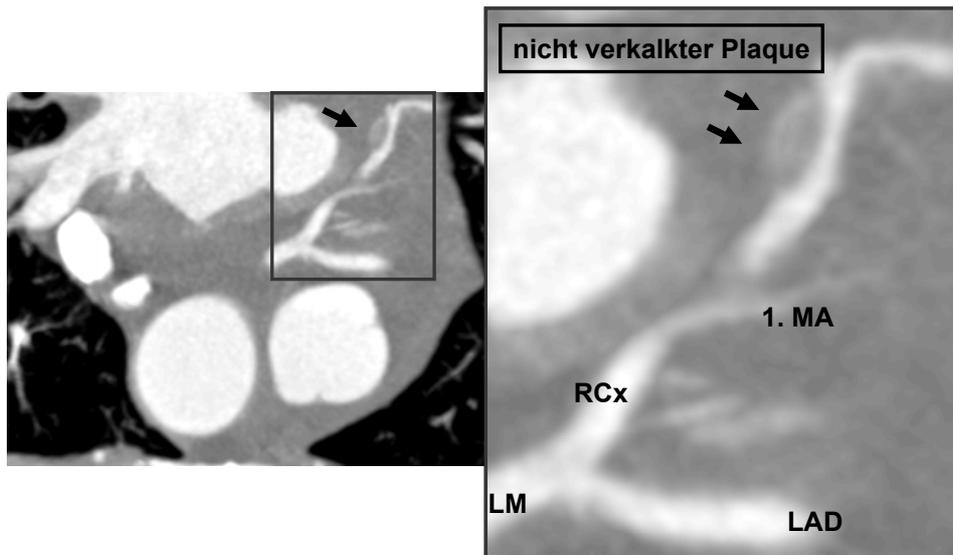


Abb. 50: großer nicht verkalkter Plaque im Bereich des Ramus circumflexus
 Zu sehen ist, in der rechten Bildhälfte vergrößert herausgegriffen, ein deutlich nicht verkalkter Plaque (Pfeile) im Bereich des Ramus circumflexus (RCx) in der Maximum Intensity Projection (MIP)-Darstellung.
 LM: linker Hauptstamm, LAD: Ramus interventricularis anterior, 1. MA: erster Marginalast

Zur Dichtebestimmung der atherosklerotischen Läsionen innerhalb eines 3 mm-Subsegments wurden jeweils 3 axial rekonstruierte Schichten der Schichtdicke 1 mm verwendet. Daran schlossen sich 5 randomisierte Dichtemessungen entlang des gesamten 3-mm-Intervalls mittels 1 mm^2 messender Quadrate innerhalb des Plaque-Gewebes an. Durch Mittelung, nach Summation, der so erhaltenen Werte, ergab sich die mittlere Dichte des Gesamtplaques.

Um Überschneidungen der verschiedenen Gewebetypen einer gemischten Läsion zu verhindern, wurden Messungen, die kalzifizierte Plaques betrafen, nur in, im Vergleich zum kontrastmittelgefüllten Gefäßlumen, hyperdensen Arealen vorgenommen. Genauso musste bei Messungen nicht kalzifizierter Läsionen verfahren werden, die in diesem Fall nur in hypodensem Gewebe durchgeführt wurden.

Zur retrospektiven Berechnung der Dichtewerte unterschiedlicher Plaquetypen wurden einzig diejenigen Werte herangezogen, die mit Plaque-Arealen in der IVUS-Untersuchung korrespondierten.

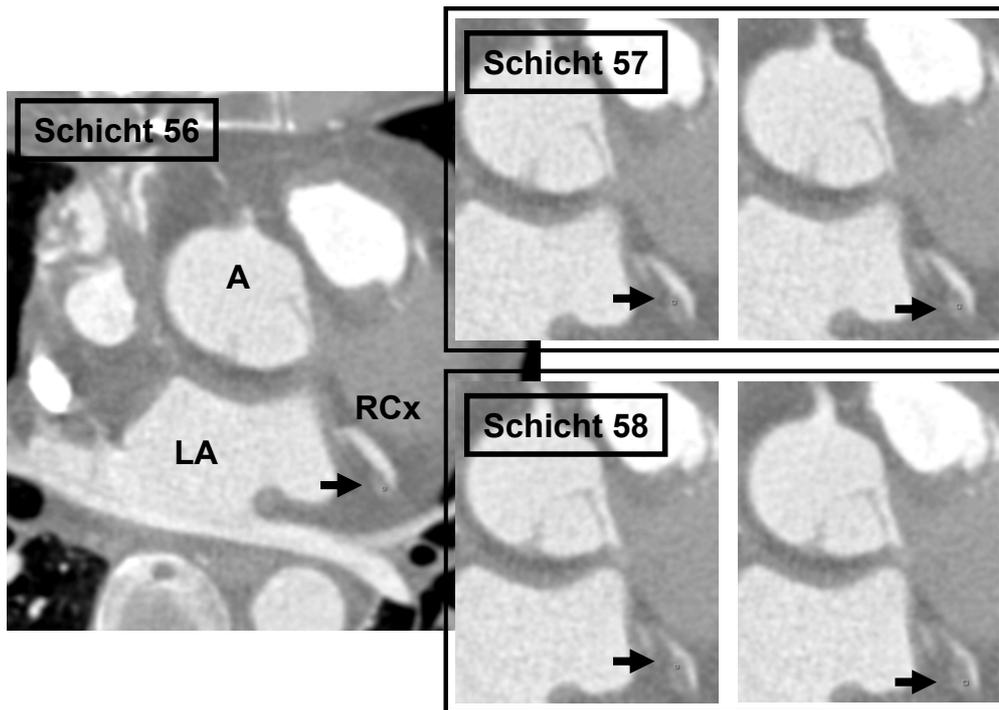


Abb. 51: Dichtemessung innerhalb eines nicht verkalkten Plaques des RCx
 Dargestellt sind insgesamt drei konsekutive axiale Schichten der Schichtdicke 1 mm, die den zuvor in der MIP-Darstellung detektierten großen Plaque im Bereich des Ramus circumflexus (RCx) zeigen (Schicht 56 bis 58). Mit den schwarzen Pfeilen markiert sind die jeweils 1 mm² messenden Rasterquadrate zur Bestimmung der Dichtewerte in fünf Einzelmessungen innerhalb des hypodensen Plaqueareals. Der Mittelwert aus diesen Messungen ergab dann den Röntgendichtewert in Hounsfield Einheiten (HE) der nicht verkalkten Läsion.
 A: Aortenwurzel mit Aortenklappenanschnitt, der von Schicht zu Schicht deutlicher hervortritt; LA: linker Vorhof

4.3.2. Studie 2: Vergleich der unterschiedlichen Plaquemorphologie mit Hilfe der kardialen CT bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und Patienten mit einer stabilen Angina pectoris-Symptomatik

4.3.2.1. quantitative Koronaranalyse (QCA)

Das digitalisierte Angiogramm wurde zur Stenosedetektion und –quantifizierung mit dem Acom Software Package (Siemens, Erlangen, Deutschland) an einer HICOR-Workstation (Siemens, Erlangen, Deutschland) ausgewertet.

Wichtig ist hierbei zunächst, dass es nicht alleine genügt eine visuell detektierte Stenose in nur einer Projektion auszumessen, sondern dass der ermittelte Stenosegrad in mindestens

2 unterschiedlichen Projektionen zu bestimmen ist (vergleiche hierzu Kapitel 2.2.1.1, Abbildung 10, Seite 33).

Im ersten Schritt erfolgte die Definition der notwendigen Projektionen, um diese dann mit der Software auswerten zu können. Bei den ermittelten Ergebnissen wurde die hochgradigste Stenoseangabe berücksichtigt und ergab dann den untersucherunabhängigen Grad der luminalen Obstruktion. Als Referenz diente der sichtbare 6-French-Katheter. Die Abbildung 52 zeigt beispielhaft den so ermittelten Stenosegrad einer mittelgradigen RCA-Stenose im mittleren Gefäßdrittel.

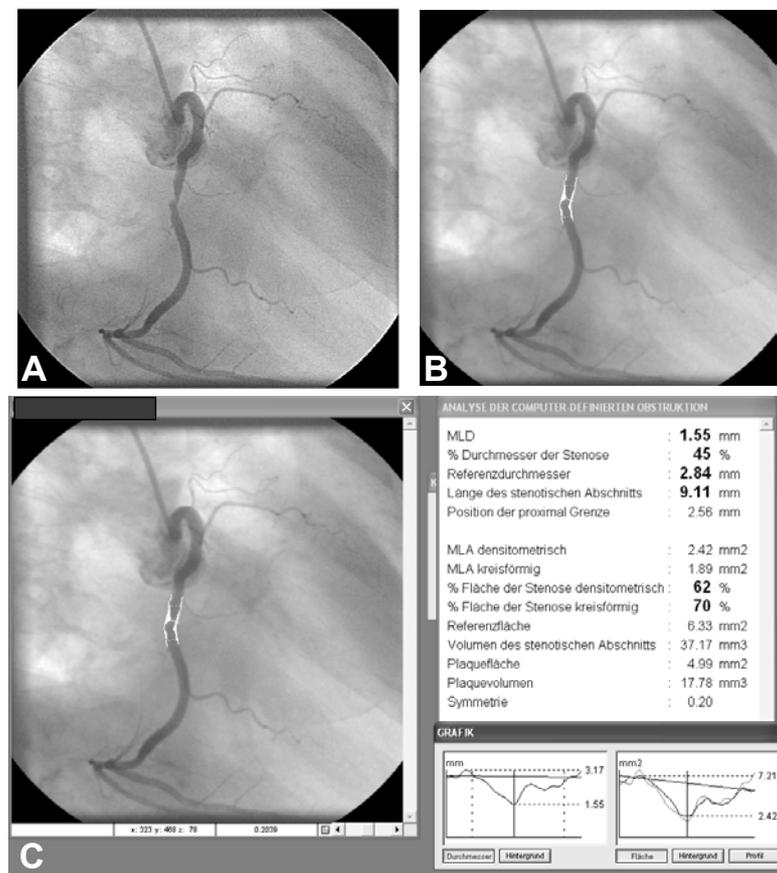


Abb. 52: Durchführung der quantitativen Koronaranalyse (QCA)

Dargestellt ist in Bild A das angiographische Bild einer medialen mittelgradigen RCA-Stenose. Diese wird nun mit Hilfe der automatisch arbeitenden Software nach Markierung (Bild B) quantifiziert. Bild C zeigt die Benutzeroberfläche der QCA-Software und das Resultat der Stenosequantifizierung. Nicht dargestellt ist die QCA der gleichen Stenose aus einer anderen Projektion. Die Werte aus beiden Projektionen wurden verglichen und der hochgradigere Stenosegrad verwendet. Am oberen Bildrand ist jeweils der 6 French-Katheter erkennbar, der als Eichmarke dient.

4.3.2.2. Koronarkalkscreening

Die Quantifizierung des Koronarkalks erfolgte an der externen Insight-Workstation (Insight, NeoImagary Co., City of Industry, Kalifornien/USA). Hierbei wurden die nativen CT-Untersuchungen verwendet, auf denen Verkalkungen atherosklerotischer Läsionen deutlich hyperdens hervortreten.

Bei dem sogenannten Kalkscreening können 3 unterschiedliche Werte berechnet werden. Zum einen das Kalkvolumen und die äquivalente Kalkmasse sowie der Agatston-Score (siehe unten). Alle drei Werte lassen Aussagen bezüglich der Menge an kalkhaltigem Material innerhalb der Herzkranzgefäße zu. Die Bestimmung erfolgt halbautomatisch.

Als koronare Verkalkungen definiert, sind Läsionen mit Dichtewerten > 130 HE in der nativen, d.h. ohne Kontrastmittel-Applikation durchgeführten CT-Untersuchung des Herzens. Dabei zeigt die Auswerte-Software alle Voxel, die über dem Schwellenwert liegen farblich markiert an. Es werden also nicht nur kalkhaltige atherosklerotische Läsionen erfasst, sondern auch beispielsweise die knöchernen Strukturen des Thoraxskeletts, Verkalkungen der Herzklappen oder der aufsteigenden und absteigenden Aorta. Das Resultat wäre ein falsch hoher Kalkscore-Wert. Infolgedessen ist es notwendig, dass der Untersucher manuell alle diejenigen Verkalkungen kennzeichnet, die sich in den axialen Schichtbildern auf die Herzkranzgefäße projizieren und damit Plaques entsprechen. Zu beachten ist zudem, dass Bildrauschen ebenso winzige Kalkdepots imitieren kann.

Die Abbildung 53 zeigt Beispiele solcher Kalkplaques mit Projektion auf die entsprechenden Koronargefäße, wie sie sich in den axialen Schichten eines nativen CT-Scans darstellen.

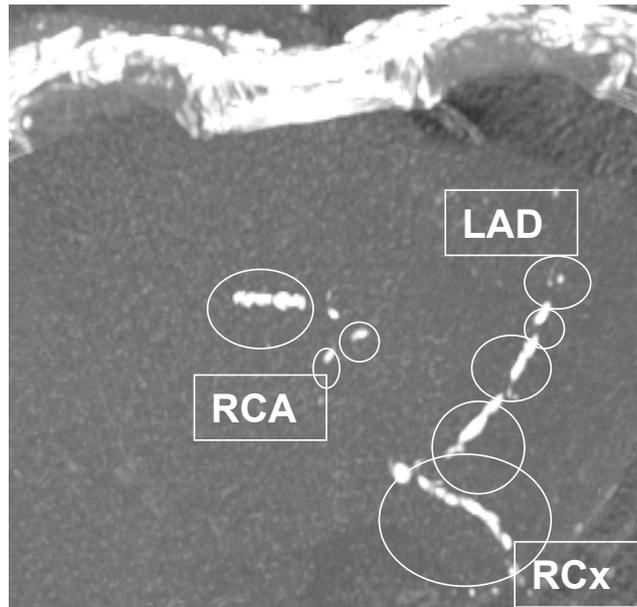


Abb. 53: Darstellung hochgradiger koronarer Verkalkungen mit Projektion auf die entsprechenden Herzkranzgefäße

Deutlich hyperdens imponieren die hochgradigen Verkalkungen der Koronararterien in der nativen CT-Untersuchung. Beachte zudem die röntgendichte Struktur des knöchernen Thoraxskeletts.

RCA: rechte Koronararterie, LAD: Ramus interventrikularis anterior, RCx: Ramus circumflexus

Agatston-Score

Dieser Algorithmus zur Kalkquantifizierung wurde von Agatston et al. speziell für das Elektronenstrahl-CT (EBCT) entwickelt und ist ebenso, wie die im Folgenden genannten Methoden der Koronarkalkbestimmung, auf das Mehrschicht-Spiral-CT übertragbar.^{9,87,122}

Dabei wird, nach manueller Markierung, die Plauefläche in mm^2 sowie der CT-Dichtewert in Hounsfield Einheiten (HE) ermittelt. Jedem, so definierten Plaque in Projektion auf die Koronargefäße, kann dann eine entsprechende CT-Zahl, die sich an dem CT-Dichtewert orientiert, zugeordnet werden:

130 – 200 HE = CT-Zahl 1

201 – 300 HE = CT-Zahl 2

301 – 400 HE = CT-Zahl 3

über 400 HE = CT-Zahl 4

Das Produkt aus CT-Zahl und Läsionsgröße in mm^2 ergibt den dimensionslosen Agatston-Score-Wert für einen einzelnen verkalkten Plaque. Der endgültige Scorewert entspricht der Summe aller atherosklerotischen kalzifizierten Läsionen der epikardialen Herzkranzgefäße.

Die somit erhaltenen Werte hängen jedoch von der gewählten Schichtdicke der Bilddatenrekonstruktion ab. Zudem bedingt der oben genannte Wichtungsfaktor (CT-Zahl) die hohe Variabilität des Agatston-Scores und damit eine eingeschränkte Reproduzierbarkeit.

Kalk-Volumen-Score

Dieser 1998 eingeführter Kalkscore zeichnet sich durch eine bessere Reproduzierbarkeit als die Agatston-Berechnung aus.²⁶ Hierbei wird der Koronarkalk auf der Basis einer isotropischen Interpolation zwischen allen axialen Schichten, also als 3-dimensionale volumetrische Messung angegeben. Der so ermittelte Scorewert ist durch das Berechnungsverfahren nicht mehr, wie der Agatston-Score, von der akquirierten Schichtdicke abhängig und zeigt eine geringe Interscan-Variabilität von 8% bis 16%.²⁶

Kalk-Masse-Score

Die Bestimmung der absoluten Kalkmasse setzt die Kalibrierung des CT-Geräts mit Hilfe einer standardisierten Masse voraus. Damit ist theoretisch ein Vergleich der Ergebnisse zwischen unterschiedlichen Geräteherstellern und -typen möglich. Allerdings existiert zu diesem neuen Verfahren derzeit eine vergleichsweise nur geringe Anzahl an Daten.

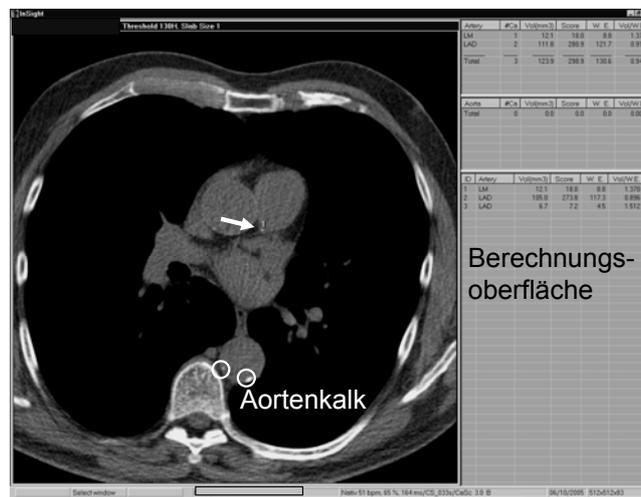


Abb.54: Bildschirmoberfläche der Auswertesoftware zur Koronarkalkquantifizierung

Dargestellt ist auf dem linken Bildausschnitt ein nativer Herz-CT-Scan. Alle Strukturen mit Dichtewerten > 130 HU werden automatisch farblich markiert. Auch Knochen oder kalkhaltige Plaques der Aorta (Aortenkalk) werden farblich unterlegt. Verkalkungen mit Projektion auf die Koronargefäße (weißer Pfeil) müssen deshalb manuell identifiziert werden: hierbei handelt es sich um ein verkalktes Areal, welches im Bereich des linken Hauptstammes lokalisiert ist. Nach Markierung errechnet der Computer automatisch den Score bzw. das Volumen des betreffenden Areals. Dieser Vorgang wird dann für jede einzelne axiale Schicht des CT-Scans wiederholt, um letztendlich den gesamten Kalkscore zu bestimmen (vergleiche hierzu Abbildung 55).

Zur Evaluation der Koronarkalkbestimmung wurde in unserer Studie der Kalk-Volumen-Score, wegen der besseren Studienlage an größeren Patientenkollektiven^{68,85} im Vergleich zur Kalkmasse, sowie der, gegenüber dem Agatston-Score, geringeren Störanfälligkeit und besseren Reproduzierbarkeit²⁶, herangezogen.

Die Abbildung 55 soll den Prozess der Kalkquantifizierung in den rekonstruierten axialen Schichten der nativen CT-Untersuchung illustrieren.

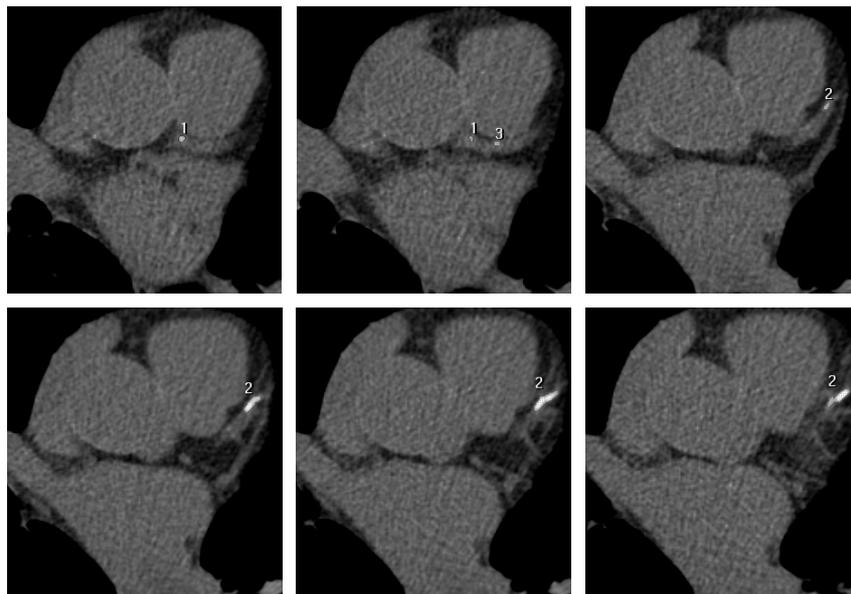


Abb. 55: Vorgang des Koronarkalkscreenings anhand konsekutiver axialer Schichten
Dargestellt sind konsekutive axiale Schichten des nativen CT-Scans, die die automatisch farblich hervorgehobene Voxel mit Dichtewerten > 130 HU zeigen (Reihenfolge von oben rechts nach unten links). Diese wurden manuell als Verkalkungen mit Projektion auf die Koronargefäße (Hauptstamm und Ramus interventrikularis anterior der linken Koronararterie) identifiziert (umrahmt und mit Ziffern markiert). Bei genauem Hinsehen sind in allen Schichten auch einzelne hyperdense Voxel zu erkennen, die keiner anatomischen Struktur zugeordnet werden können und damit Bildrauschen entsprechen.

4.3.2.3. Mehrschicht-Spiral-CT-Angiographie (MSCTA)

Die rekonstruierten CT-Daten wurden von zwei erfahrenen und unabhängigen Untersuchern analysiert, die hinsichtlich der klinischen Anamnese der Patienten geblindet waren. Zunächst erfolgte die Bewertung der Bildqualität, äquivalent zur vorgenannten Studie mit der daraus resultierenden Unterteilung in gute, mittlere und schlechte (vergleiche hierzu Kapitel 4.3.1.2.1, Seite 75 ff.). Segmente mit Bewegungsartefakten und einer niedrigen contrast-to-noise-ratio (CNR) im Sinne einer schlechten Bildqualität wurden ausgeschlossen.

Diejenigen Patienten, bei denen alle der folgenden Segmente zu beurteilen waren, konnte für die weitere Evaluation eingeschlossen werden:

- LAD, mindestens bis hin zu den mittleren Segmenten
- RCX, mindestens innerhalb des proximalen Segments
- RCA, mindestens bis hin zu und mittleren Segmenten

Die MSCT-Angiogramme wurden ebenfalls von zwei unabhängigen und erfahrenen Untersuchern gesichtet. Im Falle differierender Befunde nahmen beide eine Konsensus-Analyse vor.

Koronare Plaques wurden als Strukturen $> 1 \text{ mm}^2$ innerhalb der Koronararterien definiert, deren Dichte sich von dem kontrastmittelverstärkten Gefäßlumen abhob. Im Anschluss erfolgte die Unterteilung in kalzifizierte (Dichte $> 130 \text{ HE}$), nicht kalzifizierte oder gemischte Läsionen (vergleiche Abbildung 56).

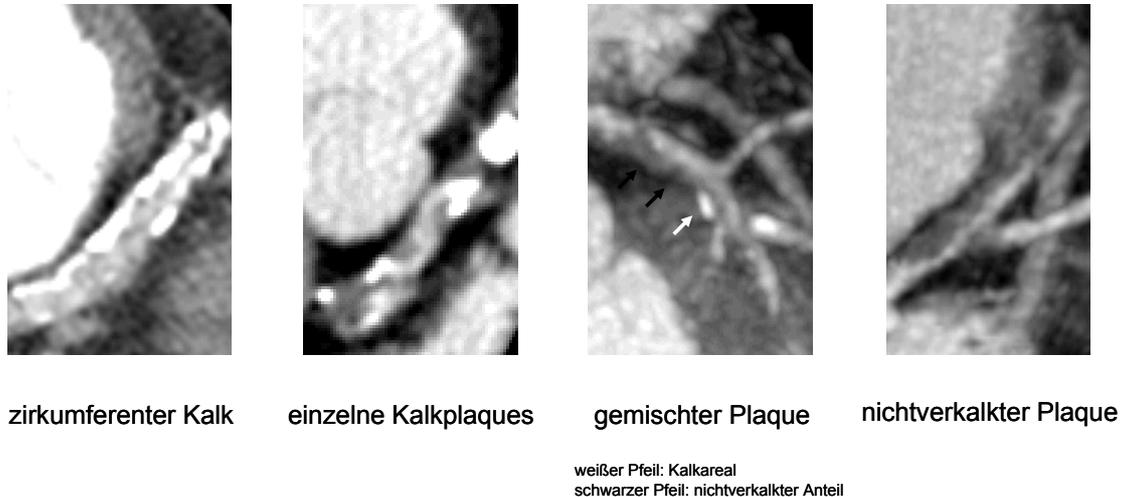


Abb. 56: Darstellung unterschiedlicher Plaquemorphologien in der MSCT-Angiographie

Die kalzifizierte Plaques ließen sich dann weiter in punktuell ($< 5 \text{ mm}^2$) oder hochgradig verkalkte ($> 5 \text{ mm}^2$) Läsionen subklassifizieren. Nicht kalzifizierte Areale konnten, aufgrund der im Vergleich zum kontrastmittelgefüllten Lumen, geringeren Dichte (Dichte $< 130 \text{ HE}$) identifiziert werden.¹⁵⁹ Gemischte Läsionen waren solche, deren Plaque-Areal mindestens einen Anteil $> 50\%$ an nicht verkalktem Gewebe aufwies. Dieses Verhältnis wählten wir, da Kalzium sogenannte Blooming- oder Überstrahlungsartefakte aufgrund von Teilvolumen-

Effekten erzeugt. Diese imponieren als hypodense Areale in der unmittelbaren Nachbarschaft von Kalkdepots und können so zu Verwechslungen mit nicht kalzifiziertem Gewebe führen (vergleiche Abbildung 58, Seite 99). Ähnliche Phänomene lassen sich auch im Bereich intrakoronarer Stents nachweisen, die dann gegebenenfalls als Intimahyperplasie fehlinterpretiert werden.

Nach der Analyse und dem Konsensus-Reading erfolgte durch direkten Vergleich mit dem konventionellen Angiogramm zum einen die Identifizierung, der für den Myokardinfarkt verantwortliche Läsion (sogenannte „Culprit-Läsion“) und zum anderen der, für die stabile Angina pectoris-Symptomatik verantwortlichen Stenose. Diese Segmente wurden dann von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Danach ließ sich die gesamte Anzahl an Plaques unter Berücksichtigung der einzelnen Morphologien (siehe oben) bestimmen. Zur Berechnung der Plaque-Fläche kam eine dünn geschichtete MIP-Darstellung in longitudinaler Gefäßausrichtung zur Anwendung. Zudem erfolgte, den Vorschlägen von Schroeder et al. folgend, die Bestimmung der einzelnen Plaquedichten über 16 randomisierte punktuelle Einzelmessungen innerhalb der Läsion.¹⁵⁹

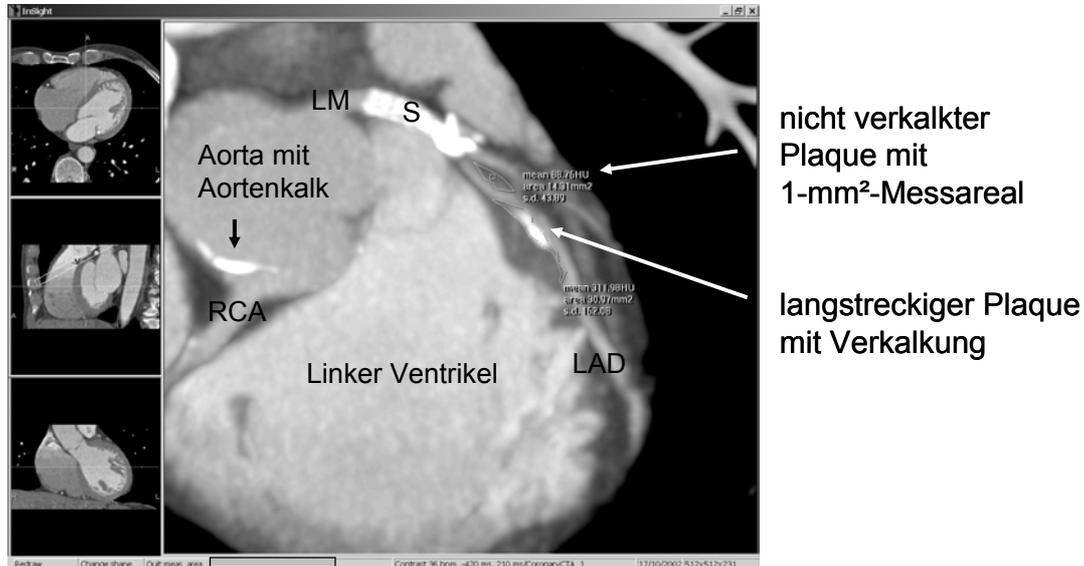


Abb. 57: Vermessung unterschiedlicher Plaques in longitudinaler Gefäßausrichtung mittels MIP-Darstellung

Distal des Stents (S) im Bereich des linken Hauptstamms (LM) zeigen sich im Gefäßverlauf des Ramus interventrikularis anterior (LAD) zwei atherosklerotische Läsionen. Die erste, proximal gelegene Läsion stellt sich als nichtverkalkter Plaque mit einer mittleren Dichte von 89 Hounsfield Einheiten (HU) dar. Zudem ist die Fläche der Läsion mit 14,3 mm² angegeben. Innerhalb des Plaques ist ein 1-mm²-Messareal zur randomisierten Dichteevaluation dargestellt. Im weiteren Gefäßverlauf zeigt sich ein langstreckiger Plaque mit verkalkten Arealen und einer Fläche von 31,0 mm² bei einer mittleren Dichte von 162 HU. Die Verkalkung betrifft mehr als 50% der Läsion, sodass dieser Plaque als kalzifiziert und nicht als gemischt klassifiziert wurde.

4.4.Statistische Auswertung

4.4.1. Studie 1: Plaueidentifizierung und –differenzierung mit Hilfe der kardialen Mehrschicht-Spiral-Computertomographie (MSCT) im Vergleich zum intravaskulären Ultraschall (IVUS)

Alle statistischen Berechnungen wurden mit Hilfe von Microsoft Windows Excel® (Version 9.0, Windows XP®, Microsoft Inc., Redmond, Washington, USA) und SPSS® (Version 10.0) auf einem Desktop-Computer ausgeführt und dabei als Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Für die Sensitivität und die Spezifität bestimmten wir das 95%-Konfidenzintervall. Zum Vergleich der mittleren CT-Dichtewerte setzten wir den nichtparametrischen Kruskal-Wallis-Test ein. Um eine intraindividuelle Bias zu vermeiden, wurde die multivariate Analyse (ANOVA) für folgende Patienten-Gruppen (Gruppe 1: Patienten, bei denen nur ein Gefäß mit IVUS untersucht wurde; Gruppe 2: Patienten mit 2 mittels IVUS untersuchten Gefäßen; Gruppe 3: Patienten, deren gesamtes Koronarsystem mit IVUS untersucht wurde) und Plaquetypen (echoarm, ecoreich, kalzifiziert) durchgeführt. Als statistisch signifikant wurden Berechnungen bewertet, die einen p-Wert < 0,05 aufwiesen.

4.4.2. Studie 2: Vergleich der unterschiedlichen Plaquemorphologie mit Hilfe der kardialen CT bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und Patienten mit einer stabilen Angina pectoris-Symptomatik

Alle statistischen Berechnungen wurden ebenfalls mit Hilfe von Microsoft Windows Excel® (Version 9.0, Windows XP®, Microsoft Inc., Redmond, Washington, USA) auf einem Desktop-Computer durchgeführt. Die ermittelten Werte wurden als Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Mit Hilfe des t-Tests verglichen wir die gemittelten Werte der Plaue-Anzahl und -Fläche, der CT-Dichten, der Kalkscores sowie der Patientencharakteristika.

5. Ergebnisse

5.1. Studie 1: Plaqueidentifizierung und –differenzierung mit Hilfe der kardialen Mehrschicht-Spiral-Computertomographie (MSCT) im Vergleich zum intravaskulären Ultraschall (IVUS)

5.1.1. Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 46 konsekutive Patienten in die Studie eingeschlossen. Dabei handelte es sich in 33 Fällen um Männer und insgesamt 13 weibliche Patienten. Das mittlere Alter betrug 63 ± 8 Jahre.

5.1.2. Durchführbarkeit der Untersuchung

5.1.2.1. intravaskulärer Ultraschall (IVUS)

Bei allen 46 eingeschlossenen Patienten konnte die intravaskuläre Ultraschall-Untersuchung problemlos nach der erfolgreichen Rekanalisierung mittels perkutaner transfemorale Ballonangioplastie (PTCA) und Stentimplantation durchgeführt werden.

Dabei kamen bei 18 der 46 Patienten nur das stenosierte Gefäß zur Darstellung, bei 25 Patienten ein zusätzliches Gefäß und bei den verbliebenen 3 Patienten alle drei Koronararterien, sofern der Gefäßdurchmesser $> 2\text{mm}$ betrug.

Insgesamt wurde 12 mal die RCA, 40 mal die LAD und 25 mal der RCx untersucht. Die Tabelle 10 fasst die ursprüngliche IVUS-Untersuchung noch einmal zur besseren Übersicht zusammen.

IVUS-Untersuchung	RCA	LAD	RCx
1 Gefäß (n = 18 Patienten), 18 Gefäße	2	10	6
2 Gefäße (n = 25 Patienten), 50 Gefäße	7	27	16
3 Gefäße (n = 3 Patienten), 9 Gefäße	3	3	3
Total (n = 46 Patienten), 77 Gefäße	12	40	25

Tab 10: Untersuchung durch den intravaskulären Ultraschall (IVUS)

5.1.2.2. Mehrschicht-Spiral-CT-Angiographie (MSCTA)

Die CT-Untersuchung wurde erfolgreich einen Tag nach der Koronarintervention bei 37 der 46 Patienten durchgeführt. 9 Patienten mussten von der MSCTA ausgeschlossen werden. Die Gründe lagen in 2/9 Fällen in der Entwicklung einer postinterventionellen Niereninsuffizienz mit erhöhten Serum-Kreatinin-Werten von > 1.5 mg/dl und in den verbliebenen 7/9 Fällen in einer fehlenden Reduktion der Herzfrequenz trotz Betablockergabe unter die erforderliche Rate von 65 Schläge/Minute. Insgesamt erhielten 32 der 46 Patienten (70%) oral 1 Stunde vor der Untersuchung 50 bis 100 mg eines Betablockers (Metoprolol). Die mittlere Herzfrequenz während der kardialen MSCT-Angiographie (MSCTA), betrug bei den verbleibenden 37 Patienten 59 ± 3 Schläge/Minute bei einer Untersuchungsdauer von 19 ± 3 Sekunden, um das gesamte Herzvolumen abzudecken.

Bei diesen Patienten wurden mit dem intravaskulären Ultraschall insgesamt 68 Herzkranzgefäße dargestellt. Dabei handelte es sich in 10 Fällen um die rechte Koronararterie (RCA), in 35 Fällen um den Ramus interventrikularis anterior der linken Koronararterie (LAD), sowie in 23 Fällen um den Ramus circumflexus (RCx). Von diesen 68 Gefäßen ließen sich 45 in sehr guter MSCTA-Bildqualität darstellen. 13/68 Gefäße wiesen eine mittlere, sowie 10/68 eine schlechte Bildqualität auf. Die schlechte Bildqualität trat bei 7 Patienten auf und war in 5 Fällen (RCA, $n = 2$; RCx, $n = 2$; LAD, $n = 1$) durch Bewegungsartefakte, sowie in den übrigen 5 Fällen (RCx, $n = 4$; LAD, $n = 1$) durch ein erhöhtes Bildrauschen oder eine verminderte Kontrastierung der Koronarien bedingt. In die weitere Auswertung flossen nur Gefäße mit guter und mittlerer Bildqualität ein, sodass folgende Gefäße zur Auswertung kamen (Tabelle 11):

Patienten	RCA	LAD	RCx	Gefäße im IVUS
46 in Studie eingeschlossen	12	40	25	77
37 / 46 (80.4%) mit MSCTA	10	35	23	68
3 / 37 (8.1%) mit Bewegungsartefakten in der MSCTA	2	1	2	5
4 / 37 (10.8%) mit Bildrauschen/schlechter Kontrastierung der MSCTA		1	4	5
30 / 46 (65.2%) in ausreichender diagnostischer Bildqualität der MSCTA	8	33	17	58

Tab. 11: diagnostische Bildqualität der CT-Angiographie bezogen auf die im IVUS dargestellten Gefäße

Damit ließ sich in der MSCT-Angiographie, bezogen auf Gefäßbasis, in 75.3% (58/77) der Gefäße eine ausreichende diagnostische Bildqualität erzielen. Betrachtet man die Durchführbarkeit auf Patientenbasis, dann konnte eine suffiziente MSCT-Bildgebung in 80.4% (37/46) der Fälle stattfinden. 7 Patienten mussten anschließend aufgrund nicht ausreichender diagnostischer Bildqualität, von der weiteren Auswertung ausgeschlossen werden. Schlussendlich war es möglich in 65.2% (30/46) der Patienten eine Analyse der Plaquemorphologie durchzuführen.

Die mittlere Gefäßlänge der untersuchten Gefäße betrug 52 ± 8 mm.

5.1.3. Plaquedetektion und morphologische Charakterisierung

Die ermittelte Genauigkeit der 16-Zeilen-MSCT-Darstellung unterschiedlicher koronarer Läsionen ist in Tabelle 12 zusammengestellt.

Insgesamt wurden 525 Läsionen in 58/68 Gefäßen mit IVUS untersucht. Davon konnten insgesamt 484 Läsionen mit der MSCTA richtig identifiziert werden, sodass sich für die CT-Angiographie eine Sensitivität von 92% errechnete. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Morphologien, kamen mit dem IVUS 158 kalzifizierte Plaques, sowie 192 nicht kalzifizierte Plaques zur Darstellung, die weiter in 80 weiche und 112 fibröse Läsionen subklassifiziert wurden. Hierbei konnte die CT-Untersuchung 150/158 (Sensitivität: 95%) der verkalkten Areale, 62/80 (Sensitivität: 78%) der weichen und 87/112 (Sensitivität: 78%) der fibrösen Veränderungen richtig identifizieren.

	Weich	fibrös	kalzifiziert	Gesamt
RCA	(12/16) 75% (48%-92%)	(27/34) 79% (62%-91%)	(49/49) 100% -	94/102 92% 85%-97%
LAD	(44/54) 81% (69%-91%)	(47/62) 76% (63%-86%)	(76/83) 92% (83%-97%)	294/315 93% 90%-96%
RCx	(6/10) 60% (26%-88%)	(13/16) 82% (54%-95%)	(25/26) 96% (80%-99%)	96/108 89% (81%-94%)
Gesamt	(62/80) 78% (67%-86%)	(87/112) 78% (69%-85%)	(150/158) 95% (90%-98%)	484/525 92% (89%-94%)

Tab. 12: Sensitivität der MSCTA bei der Identifikation unterschiedlicher Plaquemorphologien in den evaluierbaren Gefäßen (58/68) und Spezifität des MSCTA beim Ausschluß koronarer Läsionen

Dargestellt sind die (Anzahl n), % und das (95%-Konfidenzintervall)

Die oben genannten Zahlen zeigen, dass es jedoch nicht möglich war alle Plaques mit Hilfe der MSCT-Angiographie zu ermitteln. Die Gründe hierfür lagen zum einen in einer zu geringen maximalen Plaquedicke, zum anderen in einem zu schmalen Gefäßdurchmesser der nicht detektierten Läsionen. Aus Tabelle 13 ist zu entnehmen, dass Plaques mit einer Dicke von $0,9 \pm 0,3$ mm dem Nachweis entgingen. Plaques mit einer Dicke von $1,5 \pm 0,3$ mm wurden dagegen richtig identifiziert ($p < 0,001$). Auch ein zu geringer Gefäßdurchmesser stellte eine Limitation dar. So war die Detektion von Läsionen mit einem EEM-Durchmesser von $4,5 \pm 1,2$ mm möglich. Plaques mit einem EEM-Durchmesser von $3,6 \pm 1,1$ mm ($p < 0,02$) wurden nicht detektiert.

	Detektiert	nicht detektiert
Plaque-Dicke	1.5 ± 0.3 mm	0.9 ± 0.3 mm
Gefäßdurchmesser (EEM-CSA)	4.5 ± 1.2 mm	3.6 ± 1.1 mm
% Plaque CSA	$42 \pm 16\%$	$22 \pm 5\%$

Tab. 13: Charakteristika der detektierten und nicht detektierten Läsionen mit Hilfe der MSCTA

Betrachtet man die falsch-positiven Befunde der CT-Angiographie, so wurde in 41 Segmenten irrtümlich das Vorhandensein einer Läsion angenommen. 36 davon enthielten laut den IVUS-Daten keine nicht kalzifizierten Plaques und 5 Läsionen wurden falsch als kalzifiziert klassifiziert, ohne dass im IVUS dort eine Läsion nachzuweisen war. 4 dieser vorgenannten 5 (falsch-positiv, kalzifiziert), sowie 16 weitere (falsch-positiv, nicht kalzifiziert) irrtümlich angenommen Läsionen befanden sich entweder in unmittelbarer Nachbarschaft eines hochgradig verkalkten Plaques (vergleiche hierzu Abbildung 58) oder eines Stents.

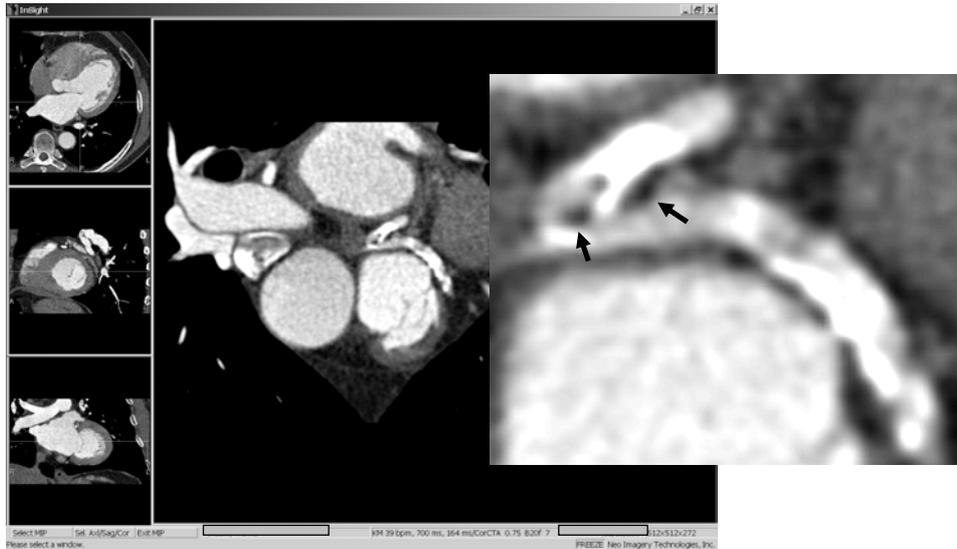
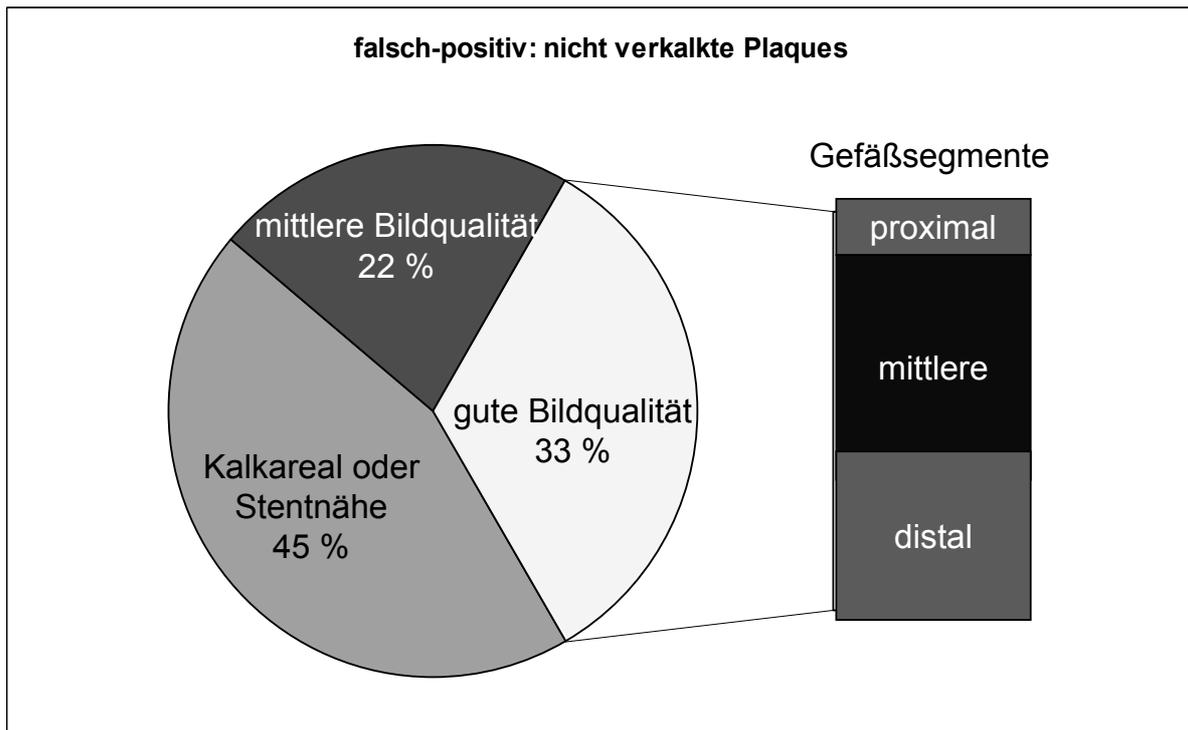


Abb. 58 hypodense Areale im Bereich hochgradiger Verkalkungen (schwarze Pfeile)

Weitere 9/41 falsch-positiven Befunden, davon eine als kalzifizierter Plaque deklarierte Läsion, wurden irrtümlich in Gefäßsegmenten angenommen, die eine mittlere Bildqualität aufwiesen. Die restlichen 12 falsch-positiven nicht verkalkten Läsionen waren in Segmenten mit guter Bildqualität lokalisiert:

- 1/12 in der proximalen RCA (Segment 1),
- 3/12 in der mittleren RCA (Segment 2),
- 2/12 in dem mittleren RCx-Gefäßdrittel (Segment 11),
- 1/12 in der mittleren LAD (Segment 7),
- 3/12 in dem distalen RCx-Gefäßdrittel (Segment 11),
- 2/12 in der distalen LAD (Segment 8)



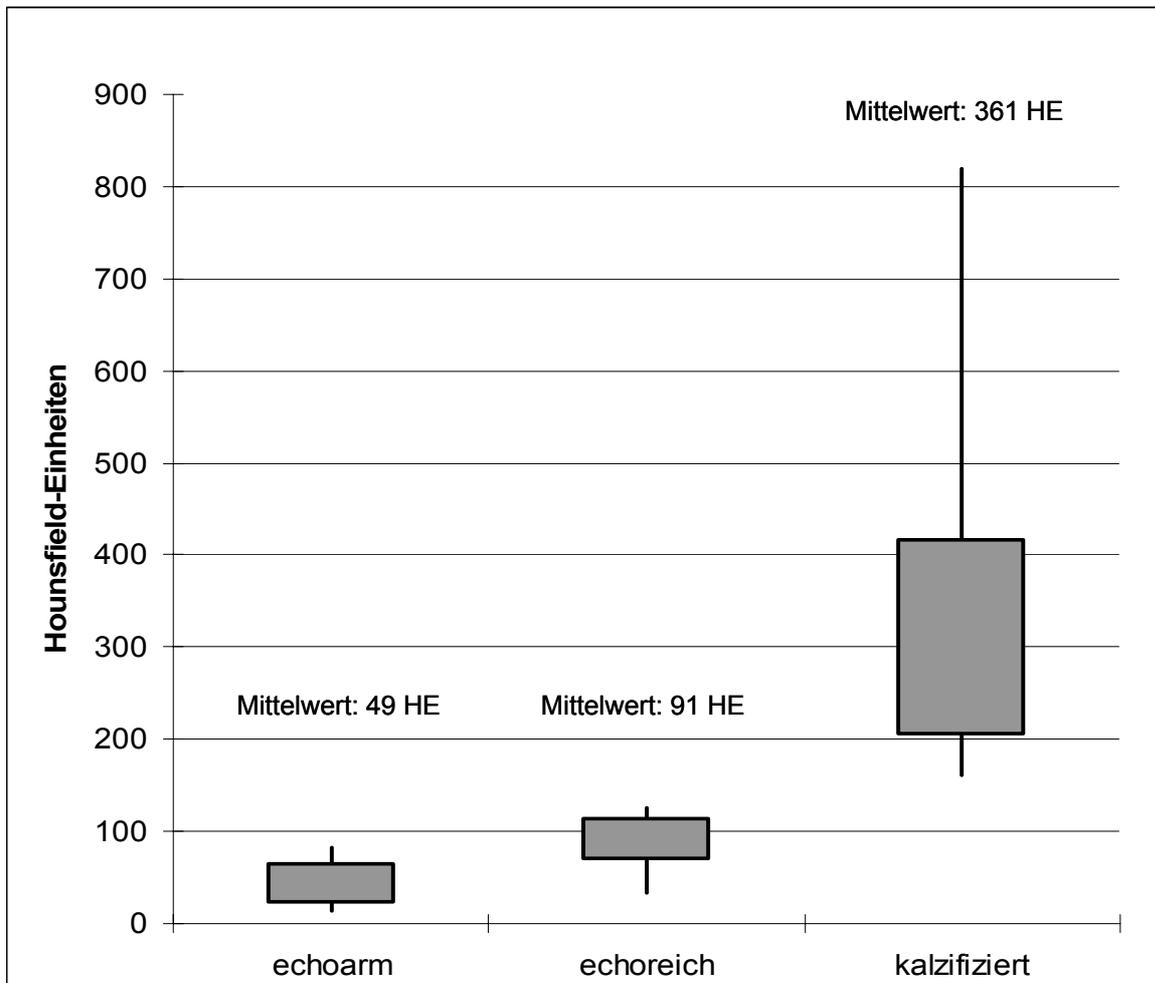
Grafik 2: Falsch-positiv nicht verkalkte Plaques in der CT-Angiographie

45 % der falsch-positiv detektierten nicht verkalkten Plaques befanden sich in unmittelbarer Nachbarschaft zu einem Kalkareal oder Stent. In Segmenten mit mittlerer Bildqualität fanden sich 22 % der fälschlicherweise als nicht verkalkt klassifizierten Plaques. Insgesamt 33 % dieser Läsionen wurden in Segmenten mit guter Bildqualität falsch identifiziert, wovon 1 Läsion in einem proximalen, 6 Läsionen in mittleren und 5 Läsionen in distalen Gefäßsegmenten lokalisiert waren.

Bei der Korrelation der unterschiedlichen Plaquemorphologien zwischen IVUS und MSCT konnten folgende CT-Dichtewerte den IVUS-Charakteristika zuordnet werden:

- *echoarme* Plaques: 49 HU \pm 22 HU (Spannweite 14 HU – 82 HU),
- *echoreiche* Plaques: 91 HU \pm 22 HU (Spannweite 34 HU – 125 HU)
- *kalzifizierte* Plaques: 361 HU \pm 156 HU (Spannweite 162 HU – 820 HU)

($p < 0,02$; siehe Graphik 3).



Graphik 3: CT-Dichtewerte der einzelnen Plaquemorphologien

Dargestellt sind die ermittelten CT-Dichtewerte für echoarme, echoreiche und kalzifizierte Plaques nach den IVUS-Kriterien. Jede Box beschreibt die Dichtewerte innerhalb einer Standardabweichung. Die Balken oberhalb und unterhalb der Box spiegeln die Spannweite zwischen den maximalen und minimalen CT-Werten bezogen auf die unterschiedlichen Morphologien wieder. Die Unterschiede zwischen den mittleren CT-Dichtewerten der echoarmen, echoreichen und kalzifizierten Plaques waren statistisch signifikant mit einem p-Wert < 0.02 .

5.2. Studie 2: Vergleich der unterschiedlichen Plaquemorphologie mit Hilfe der kardialen CT bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und Patienten mit einer stabilen Angina pectoris-Symptomatik

5.2.1. Patientenkollektiv

Insgesamt wurden initial in diese Studie 48 Patienten eingeschlossen, wobei 25 Patienten der Gruppe I, aufgrund eines akuten Myokardinfarkts in der Vorgeschichte, sowie 23 Patienten der Studiengruppe II mit einer stabilen Angina pectoris-Symptomatik zugeordnet wurden. Allerdings mussten jeweils 4 Patienten beider Gruppen aufgrund einer mangelhaften Bildqualität in der Mehrschicht-Spiral-CT-Angiographie nachträglich von der weiteren Analyse (siehe unten) ausgeschlossen werden, sodass im Verlauf 40 Patienten evaluiert werden konnten.

Die klinischen Charakteristika dieser 40 Patienten beider Patientenkollektive (siehe Tabelle 14) ergaben keine signifikanten Unterschiede.

	Akute Myokardinfarkt-Gruppe n = 21	Stabile Angina pectoris-Gruppe n = 19	
Alter (Jahre)	64.3 ± 8	68.5 ± 9	n.s.
Männer	18 (86%)	17 (89%)	n.s.
Frauen	3 (14%)	2 (11%)	n.s.
Arterieller Hypertonus	13 (64%)	16 (83%)	n.s.
Hypercholesterinämie	19 (83%)	16 (83%)	n.s.
Diabetes mellitus	3 (14%)	4 (21%)	n.s.
Raucher/in	11 (52%)	10 (53%)	n.s.
Familiäre Disposition hinsichtlich AMI	8 (38%)	4 (21%)	n.s.
Herzfrequenz (Schläge/Minute)	63.5 ± 9	62.7 ± 10	n.s.
Body Mass Index	26.4 ± 4	27.2 ± 3	n.s.
Betablocker	11 (52%)	10 (53%)	n.s.
ACE-Hemmer	10 (48%)	10 (53%)	n.s.
CSE-Hemmer	11 (52%)	9 (47%)	n.s.

Tab. 14: Patientencharakteristika beider Gruppen (SAP und AMI) im Vergleich

Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich der einzelnen Patientencharakteristika.

ACE: Angiotensin-converting-Enzym

CSE: Cholesterin-Esterase (Statine)

5.2.2. konventionelle Koronarangiographie

Die Herzkatheter-Untersuchung konnte bei allen 48 Patienten komplikationslos durchgeführt werden.

Zur weiteren Evaluation wurden jedoch die Daten der nach Ausschluss von 8 Patienten in der nicht invasiven CT-Angiographie, verbliebenen 40 Patienten herangezogen. Die durchschnittliche Anzahl der koronarangiographisch nachweisbaren Läsionen dieser 40 Patienten, betrug in der SAP-Gruppe $4,6 \pm 2,9$ und $4,4 \pm 2,1$ in der AMI-Gruppe ($p = 0,8$). Von diesen Läsionen zeigten $2,4 \pm 1,5$ der SAP-Gruppe bzw. $1,7 \pm 0,9$ der AMI-Gruppe eine luminale Obstruktion der Koronarien von $> 50\%$ ($p = 0,09$), wohingegen bei $2,2 \pm 1,4$ bzw. $2,7 \pm 1,2$ eine luminale Stenose von $< 50\%$ nachzuweisen war ($p = 0,01$).

	Gruppe 1 (akuter Myokardinfarkt)	Gruppe 2 (stabile Angina pectoris)
Durchschnittliche Zahl an Läsionen ($p = 0.8$)	4.4 ± 2.1	4.6 ± 2.9
<ul style="list-style-type: none"> • $>50\%$ Obstruktion ($p = 0.09$) • $<50\%$ Obstruktion ($p = 0.01$) 	<ul style="list-style-type: none"> 1.7 ± 0.9 2.7 ± 1.2 	<ul style="list-style-type: none"> 2.4 ± 1.5 2.2 ± 1.4

Tab. 15: Anzahl der koronarangiographisch nachweisbaren Läsionen und der hierbei ermittelte Stenosegrad beider Gruppen im Vergleich

5.2.3. Mehrschicht-Spiral-CT-Angiographie (MSCTA) und Koronarkalkbestimmung

5.2.3.1. Durchführbarkeit der Mehrschicht-Spiral-CT-Angiographie (MSCTA)

Die MSCTA konnte komplikationslos bei allen 48 Patienten durchgeführt werden. 14 der 48 eingeschlossenen Patienten (29%) erhielten z.T. zusätzlich zur bestehenden Medikation einen Betablocker oral (Metoprolol) vor der eigentlichen CT-Untersuchung. Damit war es möglich in beiden Gruppen (siehe Tabelle 14) eine Herzfrequenz von im Mittel 62.7 ± 10 Schläge/Minute (SAP-Gruppe) bzw. 63.5 ± 9 Schläge/Minute (AMI-Gruppe) zu erzielen.

Von den initial 48 Patienten wurden 8 Teilnehmer, in beiden Gruppen jeweils 4, nicht in die weitere Analyse der MSCT-Bildgebung eingeschlossen. Der Grund hierfür lag in einer

mangelhaften Bildqualität, die eine Beurteilung der Koronargefäße nicht zuließ: bei insgesamt 5 Patienten (n=3 der SAP-Gruppe, n=2 der AMI-Gruppe) konnte keine suffiziente Reduktion der Herzfrequenz trotz Betablockergabe auf < 65/Minute erzielt werden, 3 Patienten (n=2 der AMI-Gruppe, n=1 der SAP-Gruppe) konnten den Atem nicht über den Untersuchungszeitraum anhalten. Bei den verbleibenden 40/48 (83.3%) Patienten waren 329 der 360 (91.4%) Hauptkoronarsegmente, nach der Einteilung der American Heart Association darstellbar. Im Einzelnen handelte es sich hierbei um die Segmente 1 – 3 (RCA), 5 – 8 (Hauptstamm und LAD) und 11 (RCx) (siehe hierzu Kapitel 4.3.1.2.1, Abbildung 43, Seite 78).

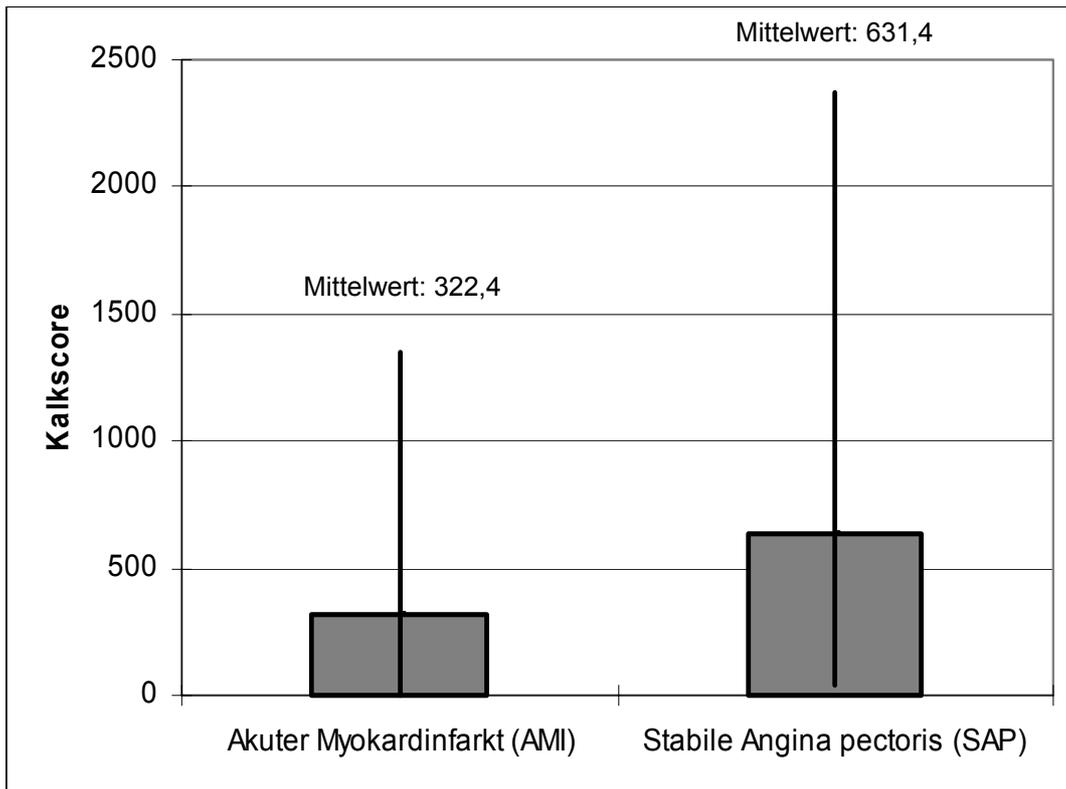
5.2.3.2. Kalkscore beider Gruppen im Vergleich

Der Gesamtkalzium-Score war in der SAP-Gruppe signifikant höher ($631,4 \pm 676,3$; Spannweite 36 – 2374) als in der AMI-Gruppe ($322,4 \pm 366,2$; Spannweite 0 – 1345) ($p < 0.04$).

Bei allen Teilnehmern der SAP-Gruppe konnten atherosklerotische Kalkablagerungen in den Koronararterien identifiziert werden. Anders in der AMI-Gruppe. Hier zeigten 2 der 21 eingeschlossenen Patienten keinen Koronarkalk. Dabei handelte es sich in beiden Fällen um jüngere männliche Patienten (42 Jahre und 47 Jahre) mit einem ausgeprägten kardiovaskulären Risikoprofil:

- Patient 1 (42 Jahre, männlich): arterieller Hypertonus
Diabetes mellitus Typ I
- Patient 2 (47 Jahre, männlich): arterieller Hypertonus
Hyperlipidämie,
Raucher,
positive Familienanamnese
Übergewicht (Body Mass Index = 29 kg/m^2).

Bei 7 der 21 AMI-Patienten wurden nur moderate Scorewerte von < 100 ermittelt.



Graphik 4: Kalkscore-Werte

Dargestellt sind jeweils die Mittelwerte und die Spannweite der Agatston-Kalkscore-Werte beider Gruppen (AMI und SAP) im Vergleich. Der Kalkscore der Gruppe II-Patienten mit einer stabilen Angina pectoris war signifikant höher als der Scorewert der Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt in der Vorgeschichte ($p < 0.04$).

5.2.3.3. Plaquemorphologie

Ein Konsens der MSCT-Daten-Auswertung hinsichtlich identifizierter atherosklerotischer Plaques beider unabhängigen Untersuchern konnte insgesamt in 79% der Fälle erzielt werden. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Plaquemorphologien zeigte sich eine Übereinstimmung der Analysen

- in 88% der Fälle bei *hochgradig kalzifizierten* Läsionen,
- in 86% bei *punktuell kalzifizierten*,
- in 76% bei *gemischten* Plaques und
- in 70% bei der Detektion *nicht kalzifizierter* Läsionen.

Betrachtet man die Anzahl der detektierten Koronarplaques, so ließen sich bei den 19 Patienten des SAP-Kollektivs 230 Läsionen identifizieren. Im Einzelnen zeigten 132 Segmente (57%) hochgradige Kalkablagerungen und 51 Segmente (22%) vereinzelte geringe Kalkdepots. Bei 30 (13%) der 230 Läsionen handelte es sich um gemischte Plaques und 17 (7%) waren nicht kalzifiziert.

In dem Kollektiv der Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt (AMI, n = 21) wurden 217 Koronarläsionen identifiziert. Davon wiesen 71 (32%) massive Kalzifizierungen und 45 (24%) nur geringgradige Kalkablagerungen auf. Die Anzahl gemischter Plaques betrug in diesem Patientengut 39 (18%) und kein Kalk konnte 53 (24%) der 217 Läsionen nachgewiesen werden (vergleiche Tabelle 16).

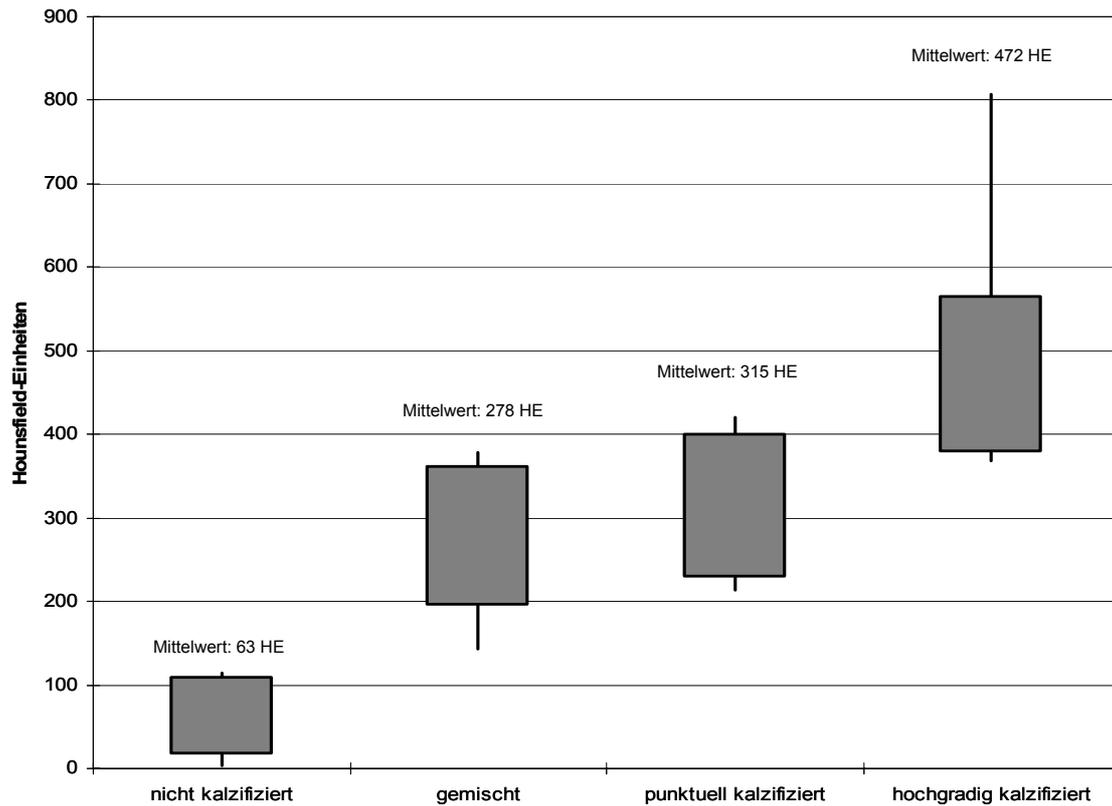
Segmente mit	Gruppe 1 (akuter Myokardinfarkt) n = 21	Gruppe 2 (stabile Angina pectoris) n = 19
massiv kalzifizierte Läsionen	71 (32%)	132 (57%)
gering kalzifizierte Läsionen	45 (24%)	51 (22%)
gemischte Läsionen	39 (18%)	30 (13%)
nicht kalzifizierte Läsionen	53 (24%)	17 (7%)
Gesamtzahl Läsionen	217	230

Tabelle 16: Vergleich der AMI- und SAP-Gruppe hinsichtlich der vorherrschenden CT-ermittelten Plaquemorphologie

Die Auswertung der CT-Dichtemessungen ergab

- für *nicht kalzifizierte* Plaques 63 ± 46 HE, Spannweite: 4 HU – 86 HU,
- für *gemischte* Plaques 278 ± 83 HE, Spannweite: 143 HU – 378 HU
- für *punktuell verkalkte* Plaques 315 ± 86 HE, Spannweite: 256 HU – 421 HU
- für *hochgradig verkalkte* Plaques 472 ± 93 HE, Spannweite: 363 HU – 807 HU

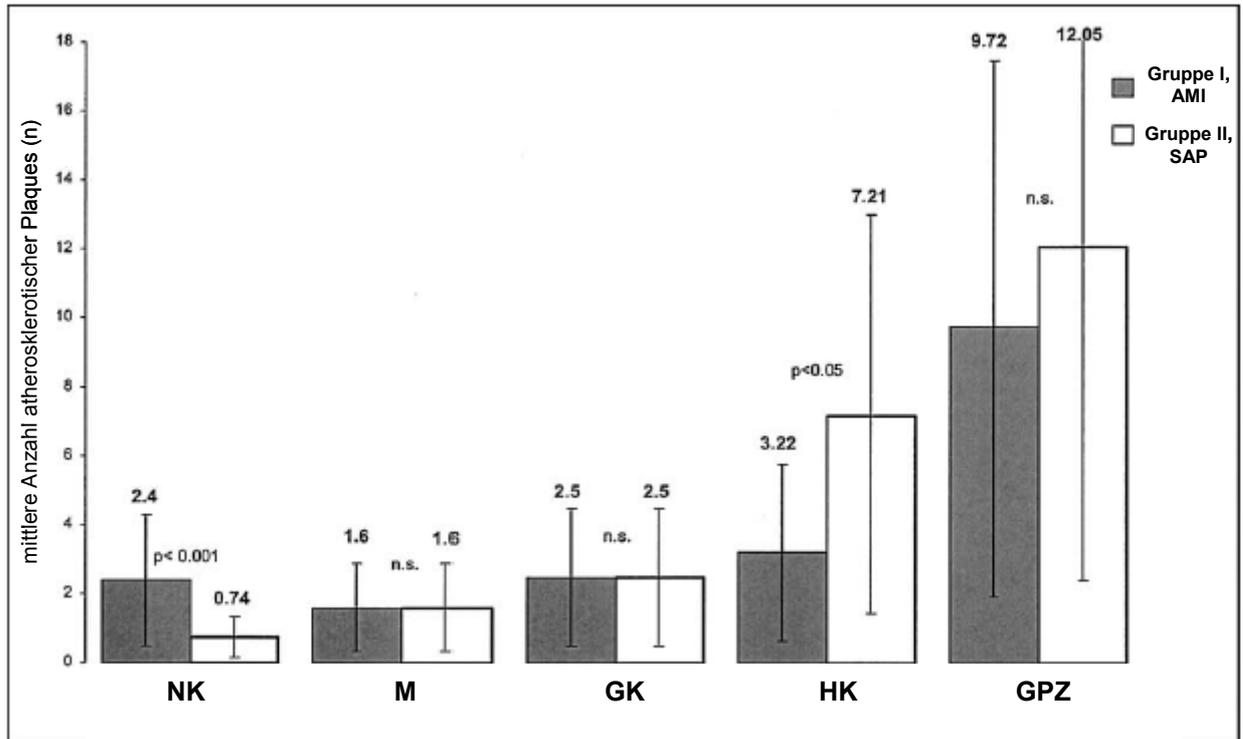
(siehe Graphik 5; $p < 0.05$)



Graphik 5: CT-Dichtewerte unterschiedlicher Plaquemorphologien

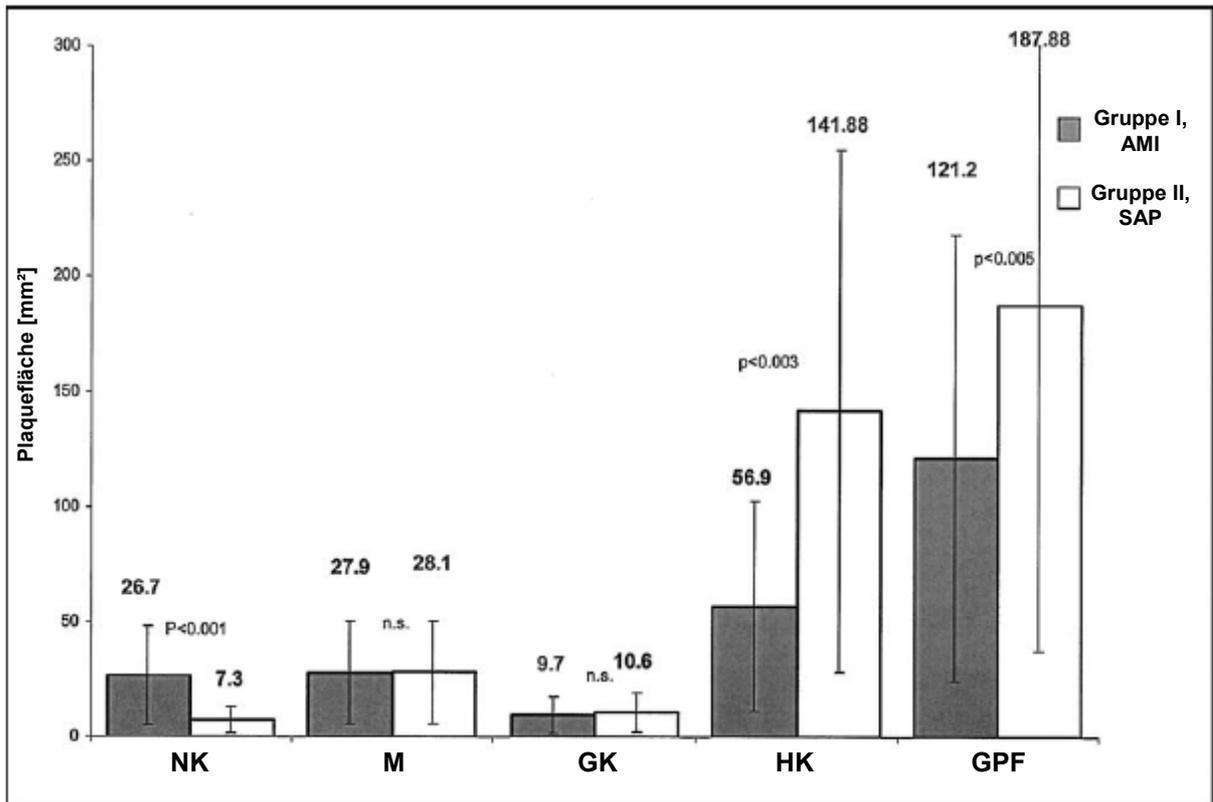
Dargestellt sind jeweils die Standardabweichung und Spannweite unter Angabe des Mittelwerts der CT-Dichtewerte in Hounsfield-Einheiten (HE) bezogen auf die unterschiedlichen Plaquemorphologien

Die Graphiken 6 und 7 zeigen die durchschnittliche Anzahl und Fläche der atherosklerotischen Plaques unter Berücksichtigung ihrer unterschiedlichen Morphologie in beiden Studienkollektiven. Alle Patienten beider Gruppen wiesen ≥ 1 Koronarplaque neben der Culprit-Läsion auf. 2 der 21 Patienten der AMI-Gruppe, bei denen kein Koronarkalk zu detektieren war, zeigten ≥ 1 nicht kalzifizierten Plaque.



Graphik 6: Durchschnittliche Anzahl von nicht kalzifizierten (NK), gemischten (M), gering kalzifizierten (GK) und hochgradig kalzifizierten (HK) Läsionen in der AMI- und SAP-Gruppe

Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (AMI-Gruppe) wiesen signifikant mehr nicht kalzifizierte Plaques als Patienten mit einer stabilen Angina pectoris-Symptomatik (SAP-Gruppe) auf ($p < 0.001$). Gegensätzlich dazu verhielt es sich hinsichtlich kalzifizierter Läsionen ($p < 0.05$). Nicht signifikant waren die Unterschiede in beiden Gruppen bezüglich gemischter und gering kalzifizierter Areale einerseits und andererseits hinsichtlich der gesamten Plaqueanzahl (GPZ).



Graphik 7: Durchschnittlich ermittelte Plaquetfläche nicht kalzifizierter (NK), gemischter (M), gering kalzifizierter (GK) und hochgradig kalzifizierter Läsionen (HK) in der AMI- und SAP-Gruppe

Auch hier fand sich ein Unterschied hinsichtlich nicht kalzifizierter Areale in beiden Gruppen, die in der AMI-Gruppe (Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt in der Vorgeschichte) signifikant höher als in der SAP-Gruppe (Patienten mit einer stabilen Angina pectoris) war ($p < 0.001$). Die SAP-Patienten zeigten einen signifikant höheren Anteil an hochgradig kalzifizierten Arealen ($p < 0.003$) und interessanterweise auch eine signifikant höhere Gesamtplaquetfläche (GPF) ($p < 0.005$).

6. Diskussion

6.1. Einordnung der Ergebnisse unter Berücksichtigung der aktuellen Studienlage

Das histopathomorphologische Korrelat der koronaren Herzerkrankung (KHK) in ihren unterschiedlichen Erscheinungsformen, bilden atherosklerotische Veränderungen der Herzkranzgefäße. Die bisherigen routinemäßig in der Kardiologie verwendeten nicht invasiven diagnostische Modalitäten (EKG, Belastungs-EKG, Echokardiographie und Belastungsechokardiographie sowie nuklearmedizinische Verfahren) lassen eine direkte Darstellung dieser pathologischen Veränderungen an den arteriellen Gefäßen des Herzens nicht zu.

Die CT-Technologie ermöglicht durch die zusätzliche Applikation eines Kontrastmittels, neben dem koronararteriellen Lumen, auch die Darstellung der Gefäßwand. Neuere Studien berichten von einer hohen diagnostischen Genauigkeit bei der Bestimmung koronarer Stenosen. Die Tabellen 17 und 18 geben einen Überblick über die derzeit aktuelle Studienlage in Bezug auf eine nicht invasive Stenosedetektion. Berücksichtigt sind Publikationen sowohl mit dem 16-Zeilen-Scanner, wie auch mit Hilfe der neuesten Gerätegeneration, die eine gleichzeitige Akquisition von 64 Schichten pro Rotation erlaubt.

16- Zeilen MSCT		n	Sens.	Spez.	nicht eval.
Kuettner	JACC 2005 <i>per Segment-Analyse, alle Segmente (370 ms)</i>	72	82%	98%	7%
Kaiser	Eur Heart J 2005 <i>per Segment-Analyse, alle Segmente (370 ms)</i>	149	86%	49%	23%
Mollet	JACC 2005 <i>per Gefäß-Analyse, alle Segmente > 2,0 mm (370 ms)</i>	51	95%	98%	--
Morgan-Hughes	Heart 2005 <i>per Segment-Analyse, alle Segmente (370 ms)</i>	58	83%	98%	0%

Tabelle 17: Übersicht aktueller Arbeiten zur Stenosedetektion mit der kardialen Mehrschicht-Spiral-Computertomographie (MSCT), 16-Zeilen-Scanner^{80,92,114,116}

64- Zeilen MSCT		n	Sens.	Spez.	nicht eval.
Leber	JACC 2005	59	73-80%	97%	8%
	<i>per Segment-Analyse, alle Segmente (330 ms)</i>				
Leschka	Eur Heart J 2005	67	94%	97%	0%
	<i>per Segment-Analyse, alle Segmente $\geq 1,5$ mm (370 ms)</i>				
Mollet	Circulation 2005	52	99%	95%	0%
	<i>per Segment-Analyse, alle Segmente (330 ms)</i>				
Pugliese	Eur Radiol 2006	35	99%	96%	0%
	<i>per Segment-Analyse, alle Segmente (330 ms)</i>				
Raff	JACC 2005	70	95%	86%	12%
	<i>per Segment-Analyse, alle Segmente (330 ms)</i>				

Tabelle 18: Übersicht aktueller Arbeiten zur Stenosedetektion mit der kardialen Mehrschicht-Spiral-Computertomographie (MSCT), 64-Zeilen-Scanner^{95,98,115,134,135}

Ebenso lassen sich, wie entsprechende Arbeiten zeigen, mit Hilfe dieser nicht invasiven Modalität atherosklerotische Läsionen der Aorta und der Karotiden darstellen und morphologisch klassifizieren.⁶⁰ Die CT-Dichtewerte unterschiedlicher Plaquekomponenten korrelieren hierbei gut mit der Echogenität im Ultraschall und sogar mit histopathologischen Kriterien. In einer ex vivo-Studie konnten Becker et al. zeigen, dass es mit Hilfe der Computertomographie möglich ist fortgeschrittene Stadien atherosklerotischer Plaques darzustellen.¹⁷ Hierbei wurden insgesamt 11 Leichenherzen mit der CT untersucht, wobei die detektierten Läsionen histopathologisch hinsichtlich ihrer Morphologie aufgearbeitet wurden. Es fanden sich signifikante Dichteunterschiede zwischen histologisch lipidreichen und fibrösen Plaques, sodass die Autoren daraus schlossen, dass es anhand der CT-Dichtewerte gelingt Rückschlüsse auf die vornehmlichen Plaquebestandteile zu ziehen. Verglichen mit der histologischen Stary-Klassifikation konnten sie zeigen, dass Typ III- bis Typ VI-Läsionen darstellbar sind. Frühe Stadien der Atherosklerose (Typ I und II) ließen sich allerdings nicht evaluieren. Schroeder et al. initiierten 2001 eine in vivo-Studie, in der CT-Daten von 15 Patienten mit Ergebnissen der ebenfalls durchgeführten IVUS-Untersuchung als invasivem Goldstandard hinsichtlich einer Plaquecharakterisierung verglichen wurden.¹⁵⁹ Auch bei dieser Pilotstudie mit Hilfe der 4-Zeilen-Scanner-Technologie, zeigten sich signifikante Unterschiede in den CT-ermittelten Dichtewerten verschiedener, nach den IVUS-Kriterien in weiche, intermediäre und kalzifizierte Plaques unterteilter Läsionen. Limitierend an dieser Arbeit war, die nur geringen Patientenzahl (insgesamt 15 Patienten) und damit auch geringere

Anzahl an detektierten Läsionen (insgesamt 34 Plaques), die nur im Bereich der LAD und RCA lokalisiert waren. In unserer Studie verfolgten wir einen ähnlichen Ansatz. Allerdings kam hierbei ein 16-Zeilen-Scanner, der mit 12 Detektoren arbeitete, an einer deutlich größeren Studienpopulation von 37 Patienten zum Einsatz, bei denen 58 Gefäße in suffizienter Bildqualität dargestellt werden konnten. Insgesamt ließen sich somit 525 atherosklerotisch veränderte 3 mm-Segmente mit dem IVUS untersuchen. Der Vergleich mit den CT-Daten erfolgte durch eine Gegenüberstellung der einzelnen 3 mm-Intervalle und nicht plaquespezifisch, wie in der vorgenannten Studie der Tübinger Arbeitsgruppe. Dieser Ansatz hatte sich schon in vorangegangenen Elektronenstrahl-CT-Studien als hilfreich erwiesen.^{15,148} Im Gegensatz zu Schroeder et al. fanden wir bezüglich der CT-Dichtewerte, in Korrelation zur entsprechenden Plaquemorphologie nach den vorgenannten IVUS-Kriterien, zwar ebenfalls einen signifikanten Unterschied, jedoch zeigte sich im Bereich der nicht kalzifizierten Areale eine Überlappung der ermittelten Dichtebereiche. Weiche bzw. echoarme Plaques wiesen demnach im Mittel 49 HU bei einer Spannweite von 14 bis 82 HU (bei Schroeder et al.: Mittelwert: 14 HU, Spannweite: -42 bis 47 HU) auf, wohingegen echoreiche fibröse Läsionen mittlere Dichtewerte von 91 HU bei einer Spannweite von 34 bis 125 HU (bei Schroeder et al.: Mittelwert: 91 HU, Spannweite: 61 bis 112 HU) zeigten. Diese Überschneidung lässt sich durch die Natur atherosklerotischer Veränderungen erklären, die im Allgemeinen aus einem Konglomerat unterschiedlichen Komponenten bestehen. Hierbei kann es sich um nekrotische, lipidreiche ebenso wie um fibrös-kollagenöse Gewebe handeln, die sich innerhalb einer einzigen Läsion nachweisen lassen. Eine strenge Differenzierung der einzelnen Bestandteile anhand der geringen Röntgenschwächungsunterschiede innerhalb nicht kalzifizierter Areale ist in vivo damit schwerlich zu erzielen. Kalk hingegen, als hochdichtes Material, führt unter zusätzlicher Berücksichtigung von Überstrahlungsartefakten, zu einer deutlichen Anhebung der gemittelten Dichtewerte innerhalb der betroffenen 3 mm-Segmente. Zudem ist zu berücksichtigen, dass selbst im intravaskulären Ultraschall eine strikte Trennung zwischen lipidreichem Gewebe und fibrösen Plauekcomponenten nicht immer eindeutig möglich ist, da die Echogenitätsunterschiede dieser Gewebe relativ gering sind. Weiterhin variieren gemessene CT-Dichtewerte innerhalb einer atherosklerotischen Läsion in Abhängigkeit von der erzielten intraluminalen Kontrastmittelanreicherung der Koronarien. Als optimaler Bereich zur Plauekdifferenzierung lassen sich Dichtewerte im Bereich von 250 bis 300 Hounsfield-Einheiten angeben.¹⁵⁶ Diese Werte werden im klinischen Alltag allerdings nicht konsistent erzielt. Das die Gruppe um Schroeder keinen solchen überlappenden Bereich der Dichtewerte fanden, mag an der geringen Anzahl der untersuchten Läsionen liegen, die

nicht in einzelne Segmente unterteilt, sondern für sich als Ganzes genommen wurden. In dieser Arbeit wurden 12 Plaques als weich und 5 weitere als intermediär klassifiziert. In einer neueren ex vivo-Arbeit der gleichen Arbeitsgruppe wurden atherosklerotische Plaques entsprechend der Stary-Klassifikation durch die Computertomographie im Vergleich zur Histologie untersucht.¹⁶³ Hierbei handelte es sich um neun menschliche Poplitealarterien aus Amputationspräparaten, in welchen insgesamt 51 atherosklerotisch veränderte Areale nachgewiesen wurden. Es ließen sich ähnliche CT-Dichtewerte für lipidreiche (Stary V), fibrotische (Stary VIII) und kalzifizierte (Stary VII) Läsionen finden, die ebenfalls signifikante Unterschiede aufwiesen. Vor allem kalzifizierte Plaques konnten gut von nicht verkalkten Arealen unterschieden werden. Allerdings stellten die Autoren in dieser Arbeit darüber hinaus ebenfalls eine Überlappung der Dichtebereiche nicht kalzifizierter Läsionen fest. Sie schlossen daher daraus, dass mit der MSCT-Angiographie eine Detektion und Klassifizierung atherosklerotischer Veränderungen zwar gelingt, allerdings die weitere Subklassifizierung nicht kalzifizierter Plaques, selbst unter experimentellen Bedingungen, nur eine unzureichende diagnostische Accuracy aufweist.

Zusammengenommen lässt sich feststellen, dass eine gute Korrelation zwischen den CT-Dichte-Messungen innerhalb der Plaqueareale, der IVUS-ermittelten Echogenität und auch histologischen Ergebnissen besteht. Die Sensitivitäten zur Identifikation nicht verkalkter Plaques lag in unserer Studie bei 78%, gleich ob weiche oder fibrotische Läsionen untersucht wurden. Bei der Detektion verkalkter Läsionen ließ sich eine Sensitivität der CT von 95% berechnen. Die Spezifität lag bei 92%. Weiterhin konnten wir feststellen, dass sich nur größere fortgeschrittene Läsionen in Gefäßen mit einem Mindestdurchmesser von $4,5 \pm 1,2$ mm und einer Dicke $1,5 \pm 0,3$ mm identifiziert lassen. Der vorstehend angegebene Mindestdurchmesser bezog sich jedoch auf die IVUS-ermittelten Gefäßwerte, angegeben als EEM-CSA (external elastic membrane - cross sectional area) und entspricht ungefähr einem Gefäßlumen von 2 mm in einer Herzkatheteruntersuchung. Es lassen sich somit atherosklerotische Veränderungen der proximalen und mittleren Gefäßabschnitte mit einer guten diagnostischen Treffsicherheit, unter der Voraussetzung einer guten Bildqualität evaluieren. Die distalen Gefäßsegmente können aufgrund der unzureichenden zeitlichen und räumlichen Auflösung der 16-Zeilen-Technologie nicht mit ausreichender Sicherheit analysiert werden. Diese Ergebnisse decken sich mit Daten einer Untersuchung von Achenbach et al.⁴ So konnte diese Arbeitsgruppe entsprechende Sensitivitäten und Spezifitäten bei der Darstellung und Klassifizierung atherosklerotischer Veränderungen im Vergleich zum IVUS bei insgesamt 22 Patienten aufzeigen: die Sensitivität der MSCT zur

Detektion von atherosklerotisch veränderter Koronarsegmente lag in dieser Untersuchung bei 82% bei einer Spezifität von 88%. Wurden nur Segmente mit verkalkten Läsionen berücksichtigt, lag die Sensitivität der MSCT bei 94% mit einer Spezifität von ebenfalls 94%. Deutlich schlechter schnitt die nicht invasive diagnostische Modalität jedoch bei der Detektion von Segmenten mit nicht verkalkten Läsionen ab. Hier lagen die berechneten Werte für die Sensitivität bei 78% mit einer Spezifität von 87%. Eine Verbesserung der vorgenannten Ergebnisse ließ sich durch Berücksichtigung nur proximal gelegener Segmente des linken Gefäßsystems (Segmente 1, 5, 6, 11) erzielen, sodass die Autoren ebenfalls zu dem Schluss kamen, dass derzeit die zeitliche und räumliche Auflösung der 16-Zeilen-Scannergeneration nicht genügt, um eine ausreichende diagnostische Sicherheit bei der Analyse distaler Gefäßsegmente zu gewährleisten.

Die vorstehenden Resultate zeigen, dass sich mit Hilfe der MSCT unterschiedliche Plaquemorphologien in den proximalen und mittleren Gefäßsegmenten darstellen lassen. Eine Abnahme der CT-Dichtewerte scheint eine Zunahme an lipidhaltigem und nekrotischem Material innerhalb eines Plaques anzuzeigen. Damit ließen sich nicht invasiv durchaus morphologische Merkmale einer erhöhten Plaqueinstabilität analysieren. Wie einleitend in dieser Arbeit ausführlich dargestellt, hängt das Risiko einer Plaqueruptur bzw. -erosion, als pathophysiologisches Korrelat eines akuten Koronarsyndroms, mit von der Zusammensetzung atherosklerotischer Läsionen, wie auch von der gesamten Plaquelast der Herzkranzgefäße ab. So weisen sogenannte „vulnerable“ Plaques einen hohen Anteil an Lipid auf, der sich in einem großen lipidös-nekrotischen Kern manifestiert. Verkalkungen müssen nicht zwangsläufig vorhanden sein. Vielmehr wird von einigen Autoren ein hoher Grad an Verkalkung als stabilisierendes Element angesehen.^{72,119} Die vorherrschende Plaquezusammensetzung könnte damit den klinischen Verlauf einer koronaren Herzerkrankung beeinflussen. Unserer Hypothese nach sollte sich eine stabile Ausprägung der koronaren Herzerkrankung (stabile Angina pectoris) somit von einem instabilen Krankheitsverlauf (instabile Angina pectoris bzw. Myokardinfarkt) durch eine unterschiedliche prädominante Plaquemorphologie abheben. Diese Hypothese wird durch Erkenntnisse aus histopathologischen Studien und weiteren invasiven Untersuchungen mittels Angioskopie und Angiographie untermauert: So untersuchten Kragel et al. insgesamt 29 Leichenherzen von Patienten, die auf dem Boden eines akuten Herzinfarkts oder einem plötzlichen Herztod verstarben.⁹¹ Alle epikardialen Arterien wurden in die Auswertung einbezogen. Es zeigte sich dabei kein Unterschied in der Plaquezusammensetzung innerhalb beider Gruppen. Allerdings wiesen Patienten der Infarktgruppe prozentual mehr lipidös-

nekrotische Bestandteile als die Herztod-Patienten auf (16% vs. 7%). Letztgenannte mehr hochgradig verkalkte Plaques (16% vs. 8%) und zellreiche fibröse Gewebe (18% vs. 11%). Selbst unter Ausschluss der Arterien mit intraluminalen thrombotischen Material ließ sich diese unterschiedliche Plaquezusammensetzung aufzeigen, sodass sogar in einem Patientengut mit einer unterschiedlichen Ausprägung einer instabilen koronaren Herzerkrankung plaquemorphologische Unterschiede nachzuweisen sind. Goldstein et al. fanden in einer angiographischen Studie an 253 Infarktpatienten in ca. 40% der Fälle eines akuten Myokardinfarkts multiple komplexe Läsionen (Thrombus, Ulzeration, Plaqueirregularität und Flussbeeinträchtigung).⁵⁹ Vor allem aber war das Vorhandensein von multiplen Läsionen mit einer erhöhten Inzidenz an harten kardiovaskulären Ereignissen, sowie Revaskularisierungsmaßnahmen (Angioplastie oder Bypass-Operation) im 1-Jahres-Follow-up verbunden, sodass diese Beobachtung den Schluss nahe legt, dass das Outcome von Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt maßgeblich von dem Vorhandensein multipler komplexer Läsionen beeinflusst wird und dass das Phänomen der Plaqueinstabilität als ein pankoronarer Prozess betrachtet werden muss. Es genügt also scheinbar nicht allein, die infarktverursachende Läsion (Culprit-Läsion) zu identifizieren, da ein erheblicher Anteil dieses Patientenguts, andere angiographische Studien^{58,96} berichten von ca. 25%, über mehrere solche Läsionen verfügt. Ähnliches beschreiben auch Asakura et al., die in einer angioskopischen Studie die Hypothese untersuchten, ob die Entwicklung vulnerabler Plaques allein auf die Culprit-Läsion beschränkt ist oder das gesamte Koronarsystem darin involviert ist.¹² Hierzu wurden 32 konsekutive Patienten einen Monat nach der Manifestation eines Myokardinfarkts in einem prospektiven Studiendesign untersucht, wobei dies bei 20 Patienten erfolgreich gelang. Insgesamt wurden so 58 Koronargefäße evaluiert und 21 Culprit-Läsionen identifiziert. Diese bestanden in 90% der Fälle aus einem gelben Plaque und enthielten in 81% der Fälle zusätzlich aufgelagertes Thrombusmaterial. Bei der Untersuchung der nicht infarzierten Gefäße fanden sich ebenfalls eine äquivalente Anzahl an gelben Läsionen, sodass die Autoren daraus ableiteten, dass ein akuter Myokardinfarkt die Manifestation einer pankoronaren Entwicklung hin zu vulnerablen Plaques darstellt. Läsionen, die in der Angioskopie gelb imponieren, scheinen mit einer erhöhten Vulnerabilität einherzugehen und mit der Entwicklung einer instabilen Klinik assoziiert zu sein. Sie entsprechen histologisch atheromatösem Gewebe bzw. einem degenerierten Plaque. Thieme et al. konnten zeigen, dass sich gelbe Läsionen in 89% der Fälle bei Patienten mit einer instabilen Angina pectoris-Symptomatik fanden, wohingegen Patienten mit einem stabilen Krankheitsverlauf in nur 57% diese Läsionen zeigten.¹⁸¹ Zudem fanden sich thrombotische Auflagerungen fünf mal häufiger

in Zusammenhang mit einer gelben Läsion, als bei weißen Plaques.¹⁹¹ Bei letztgenannten handelt es sich eher um stabilere Läsionen mit einer dicken fibrösen Kappe.¹⁰²

Nachdem gezeigt werden konnte, dass eine Plaquedifferenzierung und morphologische Charakterisierung mit ausreichender diagnostischer Sicherheit durch die CT gelingt, bietet sich dieses nicht invasive Verfahren an, in einer weiterführenden klinischen Studie, diesen oben erwähnten hypothetischen Unterschied hinsichtlich der vorherrschenden Plaquemorphologie bei unterschiedlichen Manifestationen einer koronaren Herzerkrankung herauszuarbeiten. Dazu untersuchten wir zwei klinisch verschiedene Patienten-Populationen. Die eine Gruppe bestand aus Patienten, die eine stabile Angina pectoris-Symptomatik (SAP) präsentierten. Die andere Gruppe wies einen akuten Myokardinfarkt (AMI) in der unmittelbaren Vorgeschichte auf. Hierbei fanden sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der vorherrschenden nicht invasiv ermittelten Plaquemorphologie und gesamten Plaquelast, die eine enge Korrelation mit dem spezifischen klinischen Beschwerdebild aufwiesen. Zwar unterschieden sich beide Populationen nicht hinsichtlich der gesamten durchschnittlich ermittelten Anzahl atherosklerotischer Plaques je Patient (SAP: 12,05 koronare Läsionen, AMI: 9,72 koronare Läsionen), wohl aber in der berechneten, durchschnittlichen gesamten Plaquefläche: so zeigten Patienten mit einem instabilen Krankheitsverlauf signifikant mehr erkrankte Gefäßfläche (AMI: 212,2 mm²) als diejenigen mit stabiler Symptomatik (SAP: 187,9 mm²). Weiterhin machten in der SAP-Gruppe kalzifizierte Plaques mit 93% den Hauptanteil an der gesamten Plaquelast aus, während dies in der AMI-Gruppe nur in 76% der Plaques der Fall war. Hier fand sich ein vergleichsweise signifikant erhöhter Anteil an nicht kalzifizierten Läsionen. Diese Beobachtung machten auch Caussin et al., die in einer MSCT- und IVUS-korrelierten Studie zeigen konnten, dass bei 4 von 5 Patienten nicht kalzifizierte Läsionen für das Auftreten eines Myokardinfarkts verantwortlich waren.³⁰ Es wurden insgesamt 8 konsekutive Patienten mit klinischen Zeichen eines akuten Myokardinfarkts und dabei jedoch fehlender signifikanter luminaler Obstruktion in der konventionellen Koronarangiographie mit der kontrastmittelverstärkten Mehrschicht-Spiral-Computertomographie (MSCT) untersucht. Dabei wurde bei 3 Patienten MRT-kontrolliert die Diagnose einer Myokarditis gestellt. Diese Patienten wiesen in der durchgeführten CT-Angiographie keine atherosklerotischen Läsionen auf. Anders jedoch bei den verbleibenden 5 Patienten, bei denen ein akuter Myokardinfarkt diagnostiziert wurde. Hier konnte mittels MSCT in den obengenannten 4 von 5 Fällen eine nicht kalzifizierte Läsion, IVUS-kontrolliert, als infarktursächlich identifiziert werden. Nur 1 Patient wies zusätzlich geringgradige Verkalkungen der Culprit-Läsion auf. Ähnliches berichten auch Becker et al.,

die den Fall eines 41-jährigen Patienten schildern, der mit atypischen pectanginösen Ruhebeschwerden in der Notaufnahme der Klinik vorstellig wurde.¹⁶ Das durchgeführte Koronarkalkscreening ergab keinen pathologischen Befund. Erst nachdem Kontrastmittel appliziert wurde, fanden sich in der CT-Angiographie im Bereich der LAD und des 1. Diagonalasts hochgradige Stenosen, die durch nicht verkalkte Läsionen verursacht wurden, sodass der Patient schlussendlich erfolgreich mittels PTCA und Stentimplantation versorgt werden konnte. Auch der Fall eines 35 Jahre alten Patienten mit einem juvenilen Diabetes mellitus illustriert die Problematik des fehlenden Kalknachweises trotz vorhandener atherosklerotischer Veränderungen.¹⁶⁵ Hierbei führten belastungsabhängigen pectanginösen Beschwerden sowie ein ausgeprägtes kardiovaskuläres Risikoprofil (Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Nikotinabusus und eine familiäre Disposition) zur Aufnahme in die Klinik. Das durchgeführte native Koronarkalkscreening zeigte keine Verkalkungen im Bereich der Koronargefäße. Durch die nicht invasive Kontrastmittel-Darstellung ließ sich eine hochgradige Stenose der mittleren LAD durch nicht verkalkte Plaques visualisieren, die ebenfalls zu einer Stentimplantation in der Herzkatheteruntersuchung führte. Betrachtet man die gleichzeitig ermittelten Kalkscore-Werte der klinisch unterschiedlichen Studienpopulationen ergibt sich ein weiterer interessanter Aspekt unserer Studie. So konnte in der SAP-Gruppe ($631,4 \pm 676,3$; Spannweite: 36 bis 2374) im Vergleich zur AMI-Gruppe ($322,4 \pm 366,2$; Spannweite: 0 bis 1345) ein signifikant höherer Kalziumscore ermittelt werden, wobei jeder Patient mit einer stabilen Angina auch detektierbaren Koronarkalk zeigte. Nicht so in der Infarkt-Gruppe. Hier ließ sich in 2 von 21 Fällen (10%), aufgrund der fehlenden Verkalkungen, ähnlich der oben angesprochen Fälle, kein Koronarkalk ermitteln. Hierbei handelte es sich ebenfalls um jüngere männliche Patienten (43 Jahre und 47 Jahre). Ähnliches berichten auch Schroeder et al., die nicht invasiv mittels MSCT-Angiographie die Prävalenz nicht verkalkter Plaques evaluierten und für die gesamte Studienpopulation einen Wert von 29% errechneten. Auch hier fanden sich bei 10% der Patienten, die keine koronaren Verkalkungen aufwiesen, dennoch nicht verkalkte Läsionen, wobei es sich dabei um Patienten mit klinischem Verdacht auf eine koronare Herzerkrankung und multiplen kardiovaskulären Risikofaktoren handelte.¹⁶² In einer EBCT-Studie an insgesamt 118 Patienten mit einer instabilen Klinik (101 Patienten mit einem Myokardinfarkt, sowie 17 Patienten mit einer instabilen Angina pectoris-Symptomatik) im Alter von 58 ± 11 Jahre, wurden die Kalkscorewerte erhoben.¹⁴⁹ Hierbei zeigten 95% (105/110) der Patienten mit einer signifikanten luminalen Obstruktion, sowie 18% (1/8) der Patienten ohne signifikante Stenosierung einen positiven Kalknachweis. Ein negatives Kalkscreening ließ sich bei den

restlichen 5% (5/110) der Patienten mit und 87% (7/8) ohne stenosierende koronare Makroangiopathie erheben. Diese Patienten waren allesamt jünger und aktive Raucher. Das Auftreten von koronaren Verkalkungen ist, bis auf Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz^{25,151} ausschließlich mit atherosklerotischen Veränderungen der Gefäßintima vergesellschaftet, wobei der Umkehrschluss, wie gesehen, nicht zutrifft: der Ausschluss koronarer Kalzifizierungen bedeutet nicht zwangsläufig einen Ausschluss einer koronaren Atherosklerose bzw. koronaren Herzerkrankung, vor allem bei einem jüngeren Patientengut (< 50 Jahre). Ein negatives Kalkscreening macht aber eine akzelerierte Atherosklerose der Herzkranzgefäße unwahrscheinlich.^{130,149,150} So erwies sich in drei Studien, die die Wertigkeit des Kalknachweises mittels Elektronenstrahl-CT (EBCT) bei Patienten untersuchten, die sich zur Abklärung thorakaler Beschwerden in der Notaufnahme einer Klinik vorstellten, ein negativer Kalkscore als zuverlässiger Parameter zum Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung und zur Selektion von Patienten mit guter Langzeitprognose. Der negativ prädiktive Wert für das Auftreten koronarer Ereignisse lag im Bereich zwischen 97 und 100%.^{51,93,107}

Die Menge an Verkalkungen steigt in Abhängigkeit vom Lebensalter, sowie dem Geschlecht des Patienten, sodass es unabdinglich ist, im Sinne einer Risikostratifizierung diesen Umstand durch die Berechnung alters- und geschlechtskorrelierter Perzentilen zu berücksichtigen. Erst dann lässt sich über einen hohen Kalkscore ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse oder aber das Vorliegen einer stenosierenden koronaren Makroangiopathie abschätzen.^{11,62,136,192,197} In der in unserer Studie ebenfalls durchgeführten Koronarangiographie, fand sich dementsprechend auch eine höhere Anzahl signifikanter Gefäßstenosen in der SAP-Gruppe ($2,4 \pm 1,5$ versus $1,7 \pm 0,9$).

Weiterhin scheinen Verkalkungen ein Aspekt fortgeschrittener Atherosklerose zu sein^{62,72,131,172,174} und es ist bisher jedoch noch nicht geklärt, inwieweit das Ausmaß koronarer Verkalkungen ebenfalls eine instabile koronare Herzkrankheit vorauszusagen vermag. Schmermund et al. verglichen in einer EBCT-Studie in Korrelation mit dem intravaskulären Ultraschall das Ausmaß des Koronarkalks bei Patienten mit stabiler und instabiler Angina pectoris.¹⁴⁸ Hier konnten sie zeigen, dass Patienten mit instabilen Angina pectoris-Beschwerden im Durchschnitt weniger Gefäßsegmente mit detektierbaren Verkalkungen aufwiesen. Ähnliches berichten auch Shemesh et al.^{167,168} Wie auch in unserer Arbeit konnten sie höhere CT-Kalkscores bei Patienten mit einer stabilen Beschwerdesymptomatik, im Vergleich zu einem Kollektiv mit instabiler Angina pectoris finden. Ehara et al. führten eine Studie mit intravaskulären Ultraschall an insgesamt 178 Patienten durch. 61 der Patienten

wiesen einen akuten Myokardinfarkt, 70 eine instabile Angina pectoris-Symptomatik und 47 ein stabiles Beschwerdebild auf.⁴⁵ Untersucht wurde hierbei die Culprit-Läsion hinsichtlich Kalzifikationen, arteriellem Remodeling, sowie der vorherrschenden Plaque-Morphologie. Die Arbeitsgruppe konnte ähnlich unseren Ergebnissen zeigen, dass zwischen einem Patientenkollektiv mit einem akuten Myokardinfarkt (AMI) und einer stabilen Angina-pectoris-Symptomatik (SAP) signifikante Unterschiede herauszuarbeiten waren. Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt hatten primär kleine, punktuelle Kalkeinlagerungen (spotty calcifications) in lipidreichen fibrösen Plaques assoziiert mit positivem Gefäß-Remodeling. Diejenigen Patienten der AMI-Gruppe, bei denen negatives Remodeling imponierte, zeigten meist keine Verkalkungen. Im SAP-Kollektiv ließen sich im Vergleich dazu, vor allem räumlich ausgeprägter Verkalkungen und insgesamt deutlich mehr Koronarkalk nachweisen.

Das quantitative Ausmaß des Koronarkalks lässt Rückschlüsse auf die gesamte Plaquebelastung des Koronargefäßsystems zu, unterschätzt diese allerdings im Vergleich zur Histologie.^{145,146} Somit stellt sich die Frage, wie gut messbare koronare Verkalkungen die tatsächliche Plaquelast von Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt im Vergleich zu einem SAP-Kollektiv widerspiegeln. Interessanterweise gingen in unseren Studienpopulationen die höheren Kalkscorewerte mit einer geringeren Plaquefläche in der SAP-Gruppe einher, wohingegen das Umgekehrte bei AMI-Patienten der Fall war. 10% der AMI-Patienten wiesen keine kalkhaltigen Läsionen auf. In diesen beiden Fällen fanden sich dennoch mehr als 2 nicht kalzifizierte Plaques in den anderen, nicht Infarktgefäß-Segmenten. Zudem konnten bei 33% des Infarkt-Patientenguts (7 von 21 Fällen) nur moderate Kalkscore-Werte (< 100) evaluiert werden, sodass zusammengenommen verkalkte Plaques nur 52% der tatsächlichen Plaquelast dieses Kollektivs reflektierten. Diese Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass bei AMI-Patienten die Schwere der koronaren Atherosklerose bei alleiniger Betrachtung kalzifizierter Läsionen deutlich unterschätzt würde. Unter der Prämisse einer Risikostratifizierung erscheint es also sinnvoll, nicht nur den Koronarkalk als Surrogat-Marker der Atherosklerose heranzuziehen, sondern auch zusätzlich die Plaquemorphologie und -last durch eine kontrastmittelgestützte CT-Angiographie zu bestimmen. Obwohl der prognostische Nutzen dieser Modalität derzeit noch unklar ist und groß angelegte Follow-up Studien diesen Nutzen erst untersuchen müssen, kristallisiert sich dennoch anhand dieser ersten klinischen Erfahrungen eine potentiell prädiktive Stärke dieser nicht invasiven Modalität heraus.

6.2. Limitationen

6.2.1. Bildqualität und Durchführbarkeit

Im Gegensatz zu anderen Organen stellt eine Bildgebung des Herzens, aufgrund der zyklischen Eigenbewegung hohe Ansprüche an die zeitliche und räumliche Auflösung des Schnittbildverfahrens, die andernfalls zu ausgeprägten Rekonstruktionsartefakten führen und eine Analyse unmöglich machen können. Kombiniert wird die Generierung eines Volumendatensatzes mit einer gleichzeitigen Aufnahme des EKG-Signals. Somit besteht die Möglichkeit retrospektiv EKG-getriggert zu jedem beliebigen Zeitpunkt des Herzzyklus Bilddaten zu berechnen. Voraussetzung hierfür ist allerdings das Fehlen von persistierenden höhergradigen Arrhythmien, wie beispielsweise Vorhofflimmern, Vorhofflattern oder ein Bigeminus. Abhilfe könnte in Zukunft eine weitere Verbesserung der zeitlichen Auflösung neuester Scanner-Technologie schaffen. So ließe sich der mit zwei Röntgenröhren und zwei Detektoren gleichzeitig und um 90° räumlich in der Scanebene versetzt arbeitet, rechnerisch eine zeitliche Auflösung von 83 ms realisieren (sogenannte Dual-Source Computertomographie).⁵ Damit könnte der störende Einfluss von Arrhythmien auf die Bilddatenrekonstruktion durch die deutlich reduzierte Akquisitionszeit minimiert werden. Geringere Akquisitionszeiten verringern die gesamten Scandauer. Dies stellt einen wichtigen Aspekt hinsichtlich des Patientenkomforts bei der CT-Angiographie des Herzens dar, bei der die Bilddatengewinnung während einer Atemanhaltephase durchgeführt wird, um Bewegungsartefakte durch die Atemexkursionen zu reduzieren. Mussten die Patienten dazu in unserer AMI vs. SAP-Studie (4-Zeilen-Scanner, Rotationsdauer: 500 ms, zeitliche Auflösung: 250 ms) noch $37,2 \pm 4,8$ Sekunden ihren Atem anhalten, konnten wir in unserer IVUS vs. CT-Studie mit einem 16-Zeilen-Scanner (Rotationsdauer: 420 ms, zeitliche Auflösung: 210 ms) die Untersuchungszeit auf $19,1 \pm 1,7$ Sekunden verringern. Diese doch, im ersten Fall, beachtliche Zeit von im Mittel 40 Sekunden, in der der Patient nicht atmen soll, führte in unserer AMI vs. SAP-Studie zum Ausschluss von insgesamt 3 Teilnehmern, wohingegen eine Atemanhalteperiode von im Mittel 20 Sekunden für jeden Patienten unserer IVUS vs. CT-Studie problemlos zu bewältigen war. Die neueste CT-Scanner-Generation (64-Zeilen-Scanner) benötigt zur Darstellung des gesamten Herzens im Schnitt nur noch 10 Sekunden. Erste Erfahrungen mit der Dual-Source-CT-Technologie (DSCT) berichten von Akquisitionszeiten zur Abdeckung des kompletten Herzvolumens, die sich im Rahmen von

8 Sekunden bewegen.⁵ Der weitere Vorteil einer verringerten Scandauer besteht in einer Reduktion der notwendigen Kontrastmittelmenge, da bei reduzierter Akquisitionszeit auch der kontinuierliche Kontrastmittelfluss früher beendet werden kann. Die verabreichten Mengen eines nichtionischen Kontrastmittels lagen in unserer AMI vs. SAP-Studie (4-Zeilen-Scanner) bei 140 ml bzw. bei 80 ml bis 100 ml in unserer IVUS vs. CT-Studie mit einem 16-Zeilen-Scanner, basierend auf einem standardisierten Untersuchungsprotokoll, wie es sich auch in Studien anderer Arbeitsgruppen bewährt hat.^{123,155,196} Diese Kontrastmittelvolumina sind durchaus vergleichbar mit einer diagnostischen Herzkatheter-Untersuchung.⁵ Mit dem reduzierten Kontrastmittelvolumen sinkt bei den untersuchten Patienten, neben einer Volumenbelastung des Kreislaufs, ebenfalls die Gefahr einer sich ausbildenden kontrastmittelinduzierten Niereninsuffizienz. Gleichwohl stellt eine vorbestehende Nierenfunktionsstörung derzeit eine absolute Kontraindikation zur Durchführung einer koronaren CT-Angiographie dar. So mussten wir 2 von 46 (4%) Patienten der IVUS vs. CT-Studie, aufgrund postinterventionell gesteigener Nierenretentionsparameter noch vor der eigentlichen CT-Angiographie ausschließen.

Als ein wichtiger Einflussfaktor auf die Bildqualität hat sich in vorangegangenen Studien die Herzfrequenz des Patienten herauskristallisiert. Zur 3-dimensionalen Bildrekonstruktion der CT-Angiographie werden zumeist Daten in der Diastole des Herzzyklus verwendet. In unseren beiden Studien lag das Rekonstruktionsintervall im Bereich von 350 ms bis 450 ms (16-Zeilen-Scanner) bzw. 400 ms bis 550 ms vor der R-Zacke (4-Zeilen-Scanner). Zu diesem Zeitpunkt befindet sich das Herz in einer relativen Diastase und die Koronargefäße sind mit Kontrastmittel gefüllt. Die Dauer der Diastole und damit die Länge der bewegungsfreien Periode hängen jedoch invers von der Herzfrequenz ab. Dies führte zu der Empfehlung Patienten mit hohen Herzfrequenzen vor der eigentlichen Untersuchung mittels Betablocker intravenös oder oral zu behandeln. Anzustreben ist hier eine Frequenz je nach Scannertyp von weniger als 65 Schlägen/Minute, um damit verwertbare diastolische Bilddatensätze zu generieren.⁵⁵ Dies konnten auch Schroeder et al. in einer Studie an 94 Patienten zeigen: sie fanden dabei eine inverse Korrelation zwischen der Herzfrequenz und Darstellbarkeit der Koronarsegmente.¹⁶⁰ Die qualitativ beste Visualisierung ließ sich demnach bei Patienten mit Herzfrequenzen < 65 Schlägen/Minute realisieren, die deshalb auch in einem single-phase Bildrekonstruktionsmodus rekonstruiert werden konnten. Diese Untersuchung wurde mit einem 4-Zeilen-Scanner durchgeführt, der im Vergleich zu einem 16-Zeilen-Gerät über eine deutlich geringere zeitliche und räumliche Auflösung verfügt. Allerdings hat es sich in der klinischen Routine bewährt, Patienten mit höheren Herzfrequenzen auch unter Verwendung

eines schnelleren 16-Zeilen-Gerätetyps mit einem Betablocker vor der Untersuchung zu behandeln. So erhielten in unserer AMI vs. SAP-Studie (4-Zeilen-Scanner) 14 der 48 eingeschlossenen Patienten (29%) einen Betablocker oral vor dem eigentlichen CT-Scan. Damit war es möglich in beiden Gruppen eine Herzfrequenz von im Mittel 62.7 ± 10 Schläge/Minute (SAP-Gruppe) bzw. 63.5 ± 9 Schläge/Minute (AMI-Gruppe) zu erzielen. Trotz Betablockergabe ließ sich die Herzfrequenz bei insgesamt 5 von 48 (10%) Patienten des Studienkollektives nicht suffizient reduzieren. Dasselbe war bei 7 von 46 (15%) Patienten der CTA vs. IVUS-Studie (16-Zeilen-Scanner) der Fall. Hier hatten 32 der 46 (70%) Patienten oral einen Betablocker erhalten. Im Mittel wiesen damit die untersuchten Patienten eine Herzfrequenz von 59 ± 3 Schläge/Minute auf. Zu beachten im Hinblick auf die Durchführbarkeit einer koronaren CT-Angiographie ist zudem, dass Patienten mit Kontraindikationen einer betablockierenden medikamentösen Behandlung (z.B. SA-, AV-Blockierungen, hochgradige Aortenklappenstenose) nicht mit Hilfe dieser diagnostischen Modalität zu untersuchen sind. Diese Restriktion könnte sich jedoch durch die Verwendung neuester Scannergenerationen mit bis zu 64-Zeilen relativieren. In einer aktuellen Studie unserer Arbeitsgruppe zur Stenosedetektion und –quantifizierung, konnte Leber et al. eine suffiziente Bildqualität selbst bei Patienten mit Herzfrequenzen > 70 Schläge/Minute in 5/9 Fällen erzielen.⁹⁵ Mit Hilfe der DSCT-Gerätegeneration ließ sich sogar ein Patient einer insgesamt kleinen Patientenpopulation (14 männliche Patienten, mittleres Alter 61 Jahre, mittlere Herzfrequenz 71 Schläge/Minute) in einer Pilotstudie mit Herzfrequenzen von 90 Schlägen/Minute ohne vorherige Betablockerapplikation untersuchen. Selbst diese schnellen Herzfrequenzen führten zu keiner mangelhaften Bildqualität. Allerdings zeigte sich, dass Patienten mit schnelleren Herzfrequenzen eher in früheren Phasen des Herzzyklus statt in der späten Diastole rekonstruiert werden sollten, um eine akzeptable Bildqualität zu gewährleisten.⁵ Zudem besteht die Möglichkeit einer systolischen Bildrekonstruktion, sollte der Patient schnellere Herzfrequenzen zum Untersuchungszeitpunkt aufweisen (vergleiche hierzu Kapitel 2.2.2.1.5, Abbildung 26, Seite 52). Erste klinische Erfahrungen unserer Arbeitsgruppe mit diesem vorgenannten Rekonstruktionsmodus zeigen sich vielversprechend. Eine systematische Evaluation steht allerdings derzeit noch aus.

Zusammengenommen ließ sich eine CT-Angiographie aus den vorgenannten Gründen in nur 80% (37/46) der Patienten des IVUS vs. CT-Kollektivs überhaupt durchführen, d.h. 20% (9/46) der Patienten mussten im Vorhinein von der CT-Angiographie ausgeschlossen werden. Eine ausreichende diagnostische Bildqualität erzielten wir bei insgesamt 30/46 (65%) der ursprünglichen Patienten, da 7 weitere Patienten aus der anschließenden Auswertung

herausgenommen werden mussten. Betrachtet man in diesen Fällen die Ursachen auf Koronarsegmentebene, so wurden insgesamt 10/68 Koronarsegmenten aufgrund einer unzureichenden Bildqualität ausgeschlossen. In jeweils 5 Fällen war hierbei entweder eine mangelhafte Kontrastierung und erhöhtes Bildrauschen oder aber das Auftreten von Bewegungsartefakten ursächlich. Von Artefakten durch Eigenbewegung waren hauptsächlich die RCA (n=2) und der RCx (n=2) betroffen. Diese Beobachtung deckt sich auch mit Erfahrungen aus einer Vielzahl von vorangegangenen Studien, die das koronare MSCT in Hinblick auf eine Stenosedetektion untersuchten.^{3,55,88,89,123-125,142,187} Vor allem die RCA zeigt, aufgrund ihres anatomischen Verlaufs senkrecht zur Scanebene, ihres größeren Bewegungsradius und eines geringeren bewegungsarmen bis -freien Zeitintervalls während des Herzzyklus hierbei eine erhöhte Anfälligkeit für Bewegungsartefakte. Die RCx-Bildqualität leidet ebenfalls aufgrund dessen Anatomie unter dem Auftreten solcher Artefakte. Zudem verläuft dieser, meist vergleichsweise schmalkalibrig ausgebildet, in unmittelbarer Nachbarschaft zur oftmals ebenfalls kontrastmittelgefüllten Vene, sodass auch hierdurch eine Differenzierung des Gefäßlumens erschwert wird. Die LAD hingegen zeigt sich in der Mehrzahl der Fälle weniger durch Bewegungsartefakte beeinflusst. Das Hauptproblem, welches eine Analyse dieses Gefäßes unter Umständen unmöglich macht, sind hochgradige Verkalkungen mit Überstrahlungsartefakten. Diese sind natürlich auch als problematisch in allen anderen Koronargefäßen aufzufassen. Das sog. „blooming“ als Teilvolumenartefakt entsteht aufgrund des großen Röntgen-Schwächungswertes im Bereich des dichten Koronarkalks verglichen mit dem umgebenden Bindegewebe bzw. dem kontrastmittelgefüllten Gefäßlumen und damit stark differierenden Schwächungskoeffizienten innerhalb eines Volumenelements (Voxel). Folglich misst der Detektor nicht die Röntgenleistung, die dem gemittelten Schwächungskoeffizienten entspricht, sodass bei feinen Strukturen oder scharfen Übergängen innerhalb eines Voxels Dichtewerte angezeigt werden, die weder der Realität entsprechen, noch einen Durchschnittswert darstellen. Es kommt zu einer Überrepräsentation des Kalks sowie zu falschen Intensitätswerten in der Umgebung hochgradiger Verkalkungen. Vermeiden lassen sich solche Artefakte nur durch eine feinere Abtastung oder eine Verringerung der Schichtdicke. Diese Parameter sind allerdings durch die technischen Gegebenheiten der CT-Scanner begrenzt. Eine weitere Quelle für Artefakte resultiert aus der Tatsache, dass von einer Röntgenröhre keine monochromatische Strahlung geliefert wird, sondern es sich vielmehr um ein breites Spektrum an Quantenenergien handelt. Diese unterliegen beim Durchtritt durch Gewebe einer unterschiedlichen Absorption. Da der niederenergetische Anteil des Spektrums

stärker absorbiert wird als die hochenergetische Strahlung, spricht man von dem Phänomen der Strahlenaufhärtung. Infolgedessen misst der Detektor auch hier keinen Intensitätswert, der einem gemittelten Schwächungskoeffizienten entspricht. Es treten ähnliche Fehler wie bei Teilvolumenartefakten in Erscheinung. Um diese Fehler zu minimieren, kommen Korrekturalgorithmen und Kupfer-Vorfilter zum Einsatz, die den niederenergetischen Anteil des Quantenspektrums herausfiltern. Diese vorgenannten Artefakte finden sich nicht nur in Regionen mit Kalkdepots, sondern auch im Bereich metallreicher intrakoronarer Stents und können einerseits zur unzureichenden Beurteilbarkeit des Gefäßlumens, wie auch zu einem falsch-positiven Nachweis von beispielsweise hypodensem Gewebe in unmittelbarer Nachbarschaft führen (vergleiche hierzu Kapitel 5.3.1, Abbildung 58, Seite 99). Zudem spielt auch Bildrauschen, welches sich in einem mangelhaften Kontrast-Rausch-Verhältnis widerspiegelt eine nicht unerhebliche Rolle. Ursächlich hierfür ist das sogenannte Quantenrauschen. Hierunter versteht man die physikalisch nicht zu vermeidende Schwankung in der Intensität des Röntgenstrahls. Eine Verringerung dieses Problems ist nur durch eine Erhöhung der Strahlendosis zu erzielen.

So mussten in unserer CT vs. IVUS-Studie 10/68 (15%) der verbliebenen Gefäße aufgrund einer schlechten Bildqualität von der weiteren Auswertung ausgeschlossen werden. Diese schlechte Bildqualität trat bei insgesamt 7 Patienten auf und war, bezogen auf die Gefäße, in 5 Fällen (RCA, n = 2; RCx, n = 2; LAD, n = 1) durch Bewegungsartefakte, sowie in den übrigen 5 Fällen (RCx, n = 4; LAD, n = 1) durch ein erhöhtes Bildrauschen oder eine verminderte Kontrastierung bedingt. Betrachtet man die falsch-positiven Befunde der CT-Angiographie in dieser Arbeit, so wurde in 41 Segmenten irrtümlich das Vorhandensein einer Läsion angenommen. 36 davon enthielten laut den IVUS-Daten keine nicht kalzifizierten Plaques und 5 Läsionen wurden falsch als kalzifiziert klassifiziert ohne dass im IVUS dort eine Läsion nachzuweisen war. 4 (falsch-positiv, kalzifiziert) sowie 16 weitere (falsch-positiv, nicht kalzifiziert) irrtümlich angenommene Läsionen befanden sich entweder in unmittelbarer Nachbarschaft eines hochgradig verkalkten Plaques oder eines Stents, sodass in diesen Fällen vor allem Teilvolumenartefakte oder auch Aufhärtungsartefakte eine wesentliche Rolle spielten. Das Kalk-Blooming führte zur irrtümlichen Annahme von Kalzium in den benachbarten 3-mm-Segmenten und damit zu einem falsch-positiven kalzifizierten Plaque. Falsch-positive hypodense Areale in unmittelbarer Nähe zu hyperdensen strahlendichten Materialien, die als nicht verkalkte Läsionen fehlinterpretiert werden können, haben oftmals ebenfalls ihre Ursache in den obengenannten Phänomenen. Man kennt solche Artefakte auch aus der Analyse des

Stenosegrads intrakoronarer Stents, die in der CT-Angiographie mit einer bestehenden Intimahyperplasie (Hypodensitäten im Stentlumen) klassifiziert werden und in der Koronarangiographie dann ohne jegliche Wandunregelmäßigkeit imponieren. Weitere 9 von 41 falsch-positiven Befunden, davon eine als kalzifizierter Plaque deklarierte Läsion, wurden irrtümlich in Gefäßsegmenten angenommen, die eine mittlere Bildqualität mit erhöhtem Bildrauschen und/oder Bewegungsartefakten (Stufenbildung) aufwiesen. Die restlichen 12 falsch-positiven nichtverkalkte Läsionen waren in Segmenten mit guter Bildqualität lokalisiert. Dies macht deutlich, wie schwierig sich die Interpretation der koronaren CT-Angiographie-Befunde auch bei guter diagnostischer Bildqualität in der Praxis darstellt und deshalb erfahrenen Untersuchern vorbehalten sein sollte. Vorallem die Differenzierung nicht verkalkter atherosklerotischer Areale erweist sich in der Praxis als problematisch. So konnte in unserer AMI vs. SAP-Studie eine Übereinstimmung der Ergebnisse beider unabhängiger Untersucher bei gemischten Plaques in 76% sowie bei nicht kalzifizierten Läsionen in 70% der Fälle erzielt werden. Aufgrund der deutlich hyperdens imponierenden Verkalkungen identifizierten beide Untersucher übereinstimmend punktuell verkalkte Areale in 86% und hochgradig kalzifizierte Plaques in 88% der Fälle, sodass insgesamt in 79% ein Konsens bezüglich der Plaquemorphologie bestand.

Insgesamt ließ sich bei 75% (58/77) der Gefäße eine ausreichende diagnostische Bildqualität in unserer IVUS vs. CT-Studie erzielen, bzw. anders gesagt, mussten 25% der Gefäße aufgrund einer unzureichenden Bildqualität von der weiteren Analyse ausgeschlossen werden. In der AMI vs. SAP-Studie wurden 91% (329/360) der Gefäßsegmente ausreichend gut dargestellt. Eine Verbesserung dieser wichtigen Limitation ist durch die Verwendung schnellerer Scannertypen mit der Möglichkeit einer gleichzeitigen Akquisition von bis zu 64-Zeilen zu erwarten. So mussten in einer neueren Arbeit unserer Arbeitsgruppe, die die diagnostische Genauigkeit der 64-Zeilen-Technologie hinsichtlich der Stenosedetektion untersuchte, 3 von 40 (8%) Patienten aufgrund einer mangelhaften Bildqualität auf dem Boden von Bewegungsartefakten oder einer unzureichenden Kontrastierung ausgeschlossen werden.⁹⁵ Bei den verbleibenden 37 Patienten konnten wir eine ausreichende Darstellbarkeit aller Koronarsegmente erzielen. Leschka et al. schlossen in ihrer Arbeit zur Stenosedetektion mit einem 64-Zeilen-Scanner kein Gefäßsegment von der weiteren Analyse aus.⁹⁸ Kam ein DSCT-Scanner zum Einsatz, wie bei Achenbach et al., konnte ebenfalls eine diagnostische Bildqualität in allen 14 Fällen erzielt werden.⁵ Bezogen auf Koronarsegmentebene ließen sich 222/226 (98%) der Gefäßsegmente ohne Bewegungsartefekte, selbst bei hohen Herzfrequenzen von bis zu 90 Schlägen/Minute, visualisieren. Diese positiven Eindrücke der

neuesten CT-Technik hinsichtlich eines Zugewinns an Bildqualität und Robustheit der Untersuchungen, lässt sich nach unseren ersten Erfahrungen mit dem seit März 2006 im klinischen Routinebetrieb befindlichen DSCT-Scanner bestätigen.

6.2.2. Strahlenexposition

Desweiteren führt eine kontrastmittelverstärkte koronare CT-Angiographie als Röntgen-Schnittbildverfahren, wie auch eine konventionelle Herzkatheteruntersuchung als luminographische Modalität, zu einer Strahlenexposition des untersuchten Patienten. Während eine Koronarkalkdetektion mit ca. 0,8 mSv mit relativ geringen Strahlendosen auskommt, steigt diese während einer CT-Koronarangiographie auf Werte, die mindestens einer Herzkatheterdiagnostik gleichzusetzen sind. Hierbei variieren die Angaben bezüglich der effektiven Strahlendosis je nach verwendetem Untersuchungsprotokoll bzw. je nach Gerätetyp. Weiterhin haben auch das Geschlecht und die Körpermasse des Patienten einen Einfluss auf die Strahlenexposition, ebenso wie die individuelle Herzfrequenz. So schwanken die Angaben der effektiven Strahlendosis in Untersuchungen von Achenbach et al. und Schroeder et al. um Werte zwischen 6,7 mSv bzw. 7,6 mSv für männliche Patienten und 8,1 mSv bzw. 9,2 mSv für weibliche Probanden.^{3,7,157,158} Allerdings wurde in diesen Arbeiten keine EKG-getriggerte Dosismodulation zur Reduktion der Strahlendosis verwendet. Mit Hilfe dieses Kunstgriffes, bei der nur zu bestimmten Zeitpunkten der Datenakquirierung die volle Strahlendosis wirksam und während der übrigen Untersuchungszeit die Röhrenspannung reduziert wird, lässt sich die Strahlenbelastung um ca. 50% verringern.⁷⁵ Im Vergleich dazu liegt die Strahlenbelastung eines diagnostischen Herzkatheters in einer Phantomstudie, bei der ein 70 kg schwerer Mensch simuliert wurde, bei 2,1 mSv (männlich) bzw. 2,4 mSv (weiblich).⁷⁴ In der von uns mit dem 4-Zeilen-Scanner durchgeführten Studie lag die ermittelte Strahlendosis zwischen 5 und 9 mSv. Unter diesen Gesichtspunkten ist eine strenge Indikationsstellung zur kardialen CT-Angiographie zu fordern. Ebenso fehlt es noch an standardisierten Untersuchungsprotokollen, die den Spagat zwischen diagnostischer Bildqualität, die mit von der applizierten Strahlung abhängig ist und dem ALARA-Prinzip („as low as reasonably achievable“) bewerkstelligt. Es gilt daher größere Studien zu indizieren, um diesem wichtigen Teilaspekt gerecht zu werden.

6.2.3. Studienpopulation

Beide von uns durchgeführte Studien rekrutierten ihre Probanden aus einem vorselektierten Patientengut mit einer hohen Prävalenz für atherosklerotische Veränderungen der Koronargefäße (vergleiche hierzu: Kapitel 2.1.5.2, Tabelle 4, Seite 30). Vor allem für die Studie, in der gezeigt wurde, dass es mit Hilfe der CT-Technologie gelingt Plaques innerhalb der Herzkranzgefäße nicht nur zu detektieren, sondern auch morphologisch zu klassifizieren, spielt diese Tatsache eine nicht unerhebliche Rolle. Eine hohe Auftretenswahrscheinlichkeit für Plaques beeinflusst natürlich die ermittelten Werte für die diagnostische Accuracy. So konnten wir in dieser Arbeit weiche echoarme und fibröse Plaques mit einer Spezifität von 78% bzw. kalzifizierte Areale mit einer Sensitivität von 95% bei einer Gesamtspezifität von 92% identifizieren. Ähnliches berichten auch Achenbach et al., die in einer ebenfalls IVUS-kontrollierten Studie an 22 Patienten, nicht verkalkte Plaques mit einer Sensitivität von 78% bei einer Spezifität von 87% und kalzifizierte Plaques mit einer Sensitivität und Spezifität von 94% zu detektieren vermochten.⁴ Auch hier bestand die Studienpopulation aus einem vorselektionierten Patientenkollektiv. Würde man allerdings konsekutive Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren oder einer entsprechenden klinischen Symptomatik, also mit einer geringen Prävalenz atherosklerotischer Veränderungen untersuchen, so könnten sich die oben genannten Werte ungünstiger entwickeln. Studien, die als Referenzmethode den Goldstandard IVUS bemühen, lassen sich jedoch an beschwerdefreien Patienten ohne Indikation einer invasiven Koronardiagnostik schwerlich rechtfertigen.

Ebenfalls limitierend wirkt sich die relativ geringe Anzahl untersuchter Patienten aus. So konnten wir nur an 37 bzw. 40 Patienten unsere Hypothese der Möglichkeit einer nicht invasiven Plaquedetektion mit Hilfe der CT-Technologie verifizieren. Studien an größeren Patientenkollektiven, vor allem mit einer niedrigen Pre-Test-Wahrscheinlichkeit für eine koronare Herzerkrankung, müssen auf den Weg gebracht werden, um den Stellenwert dieser diagnostischen Modalität in den Gesamtkontext einer individuellen Risikostratifizierung einzuordnen.

7. Zusammenfassung

Der technische Fortschritt im Bereich der kardialen Computertomographie ermöglicht durch die Einführung der Mehrschicht-Spiral-CT (MSCT) und die damit verbundene verbesserte zeitliche wie auch räumliche Auflösung neue Möglichkeiten in der nicht invasiven Diagnostik der koronaren Herzerkrankung (KHK). Die Grundlage dieser Erkrankung bilden atherosklerotische Veränderungen der Herzkranzgefäße. Mit Hilfe der MSCT lässt sich diese auf zwei unterschiedliche Arten darstellen. Zum einen kommt hierbei die Detektion von Koronarkalk in einem nativen CT-Scan zum Einsatz. Kalk spiegelt nicht nur das Vorhandensein von atherosklerotischen Läsionen wieder, sondern die Menge an Verkalkung, quantifizierbar in unterschiedlichen Scores (Agatston-Score, Kalkvolumen- und Massescore) korreliert mit dem Ausmaß der koronaren Atherosklerose. Allerdings müssen atherosklerotische Plaques nicht zwangsläufig Kalkeinlagerungen aufweisen. Durch die zusätzliche Applikation eines Kontrastmittels gelingt die Darstellung der Koronargefäße in ihrem gesamten Verlauf sowie zudem von Wandveränderungen dieser epikardialen Arterien. Eine beträchtliche Zahl von Studien an kleineren Patientenkollektiven konnte zeigen, dass sich mit Hilfe dieser Modalität mittel- bis höchstgradige Stenosen detektieren lassen. In der vorliegenden Arbeit wurde der diagnostische Stellenwert der kontrastmittelverstärkten MSCT-Angiographie (MSCTA) zur morphologischen Differenzierung und Quantifizierung atherosklerotischer Plaques der Herzkranzgefäße (Plaque-Imaging) evaluiert.

In einer Vergleichsstudie mit dem intravaskulären Ultraschall, dem derzeitigen Goldstandard, an 46 konsekutiven Patienten sollte die Sensitivität und Spezifität der 16-Zeilen-CT-Angiographie (Sensation 16, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Deutschland) bei der morphologischen Klassifizierung der Plaques untersucht werden. Hierbei wurden mit der MSCTA in 62 von 80 (78%) 3-mm-Koronarsubsegmenten echoarme weiche Läsionen richtig identifiziert. 87 von 112 (78%) Subsegmenten enthielten nach CT-Analyse echoreiche fibröse Läsionen und in 150 von 158 (95%) Subsegmenten konnten verkalkte Areale richtig detektiert werden. In 484 von 525 (92%) Gefäßabschnitten ließen sich atherosklerotische Veränderungen richtig ausschließen. Voraussetzung waren hierbei eine minimale mittlere Dicke des Plaques von 1,5 mm und ein minimaler mittlerer EEM-Durchmesser des analysierten Segments von 2,5 mm im intravaskulären Ultraschall (IVUS). Entsprechend der verschiedenen Plaquemorphologien im IVUS konnten signifikant unterschiedliche CT-Dichtewerte für echoarme weiche Läsionen von 49 ± 22 Hounsfield-Einheiten (HU) bei einer

Spannweite von 14 bis 82 HU, für echoreiche fibröse Areale von 91 ± 22 HU (Spannweite: 34 bis 125 HU) und für kalzifizierte Plaques von 391 ± 156 HU (Spannweite: 162 bis 820 HU) berechnet werden. Damit zeigte sich eine Dichtewert-Überlappung innerhalb der nicht kalzifizierten Läsionen, die sich durch die Natur atherosklerotischer Veränderungen als auch durch die Messunschärfe des IVUS erklären lässt: demnach ist eine strikte Trennung zwischen echoarmen und echoreichen Gewebeanteilen selbst mit dieser invasiven Modalität nicht eindeutig möglich, vor allem unter dem Gesichtspunkt des pathologischen Prozesses der Atherosklerose an sich, bei dem unterschiedliche Stadien von Veränderungen nebeneinander und auch innerhalb eines erkrankten Abschnitts existieren können.

Basierend auf diesen Erkenntnissen initiierten wir eine weitere Studie, die eine hypothetische Variabilität hinsichtlich der vorherrschenden Plaquemorphologie bei Patienten mit einer unterschiedlichen Manifestation einer KHK herausarbeiten sollte. Dazu wurden 21 Patienten (18 Männer, 3 Frauen, mittleres Alter: $64,3 \pm 8$ Jahre) mit einem akuten Myokardinfarkt (AMI) als Erstmanifestation in der unmittelbaren Vorgeschichte (14 ± 5 Tage), sowie 19 Patienten (17 Männer, 2 Frauen, mittleres Alter: $68,5 \pm 9$ Jahre) mit einer stabilen Angina pectoris-Symptomatik (SAP) eingeschlossen. Mit Hilfe eines 4-Zeilen-Scanners (Volume Zoom, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Deutschland) ließen sich signifikante Unterschiede beider Gruppen bezüglich der atherosklerotischen Plaquelast einerseits und der vorherrschenden Morphologie andererseits aufzeigen, die eine enge Korrelation zum klinischen Beschwerdebild aufwiesen. So konnten wir in dem SAP-Kollektiv insgesamt signifikant mehr Koronarkalk und verkalkte Plaquelast nachweisen (Kalkvolumenscore: $631,4 \pm 676,3$ vs. $322,4 \pm 366,2$ [$p < 0,04$]; Fläche verkalkter Läsionen: $141,88 \text{ mm}^2$ vs. $56,9 \text{ mm}^2$ [$p < 0,003$]). Die AMI-Patienten wiesen im Gegenzug insgesamt weniger Plaquelast auf, die von signifikant mehr nicht verkalkten Läsionen eingenommen wurde (Gesamtplaquelast: $121,2 \text{ mm}^2$ vs. $187,88 \text{ mm}^2$ [$p < 0,005$]; Fläche nicht verkalkter Areale: $26,7 \text{ mm}^2$ vs. $7,3 \text{ mm}^2$ [$p < 0,001$]). Damit konnten wir erstmalig, nicht invasiv Unterschiede hinsichtlich der Plaquezusammensetzung und -last bei Patientenkollektiven mit einer unterschiedlichen klinischen Manifestation der koronaren Herzerkrankung bestätigen.

Zusammengenommen eröffnet die MSCTA als derzeit einzige nicht invasive Methode, die Möglichkeit einer zuverlässigen Detektion koronarer Plaques. Dies könnte sich nutzbringend bei der Risikostratifizierung zukünftiger koronarer Ereignisse asymptomatischer, wie auch symptomatischer Patienten einsetzen lassen. Außerdem gestattet diese Modalität, zumindest theoretisch, ein nicht invasives Follow-up der Plaqueprogression oder möglicher Effekte medikamentöser Therapiestrategien. Größere Studien, vor allem an Patientenkollektiven mit

einer geringen Pretest-Wahrscheinlichkeit für eine KHK müssen folgen, um den klinischen Stellenwert dieses vielversprechenden Verfahrens in prospektiven Ansätzen zu evaluieren.

8. Zukünftige Perspektive der koronaren Mehrschicht-Spiral-CT-Angiographie

Der heute gültige Goldstandard zur Diagnose einer signifikanten KHK bei Patienten mit einer pectanginösen Beschwerdesymptomatik stellt die invasive Herzkatheter-Untersuchung dar. Im Sinne einer Risikostratifizierung asymptomatischer Patienten allerdings verbietet sich diese invasive Modalität. Die Vorhersage der Entstehung einer manifesten KHK unter Berücksichtigung der traditionellen Risikofaktoren versagt bei einer Vielzahl von Patienten (in 25% bis 50% der Fälle).¹¹⁹ Nicht invasive Untersuchungsmethoden (Belastungselektrokardiogramm, Stressechokardiographie, Belastungsszintigraphie) lassen, wie in Abbildung 59 gezeigt, pathologische Ergebnisse erst in fortgeschrittenen Stadien einer koronaren Atherosklerose erwarten.

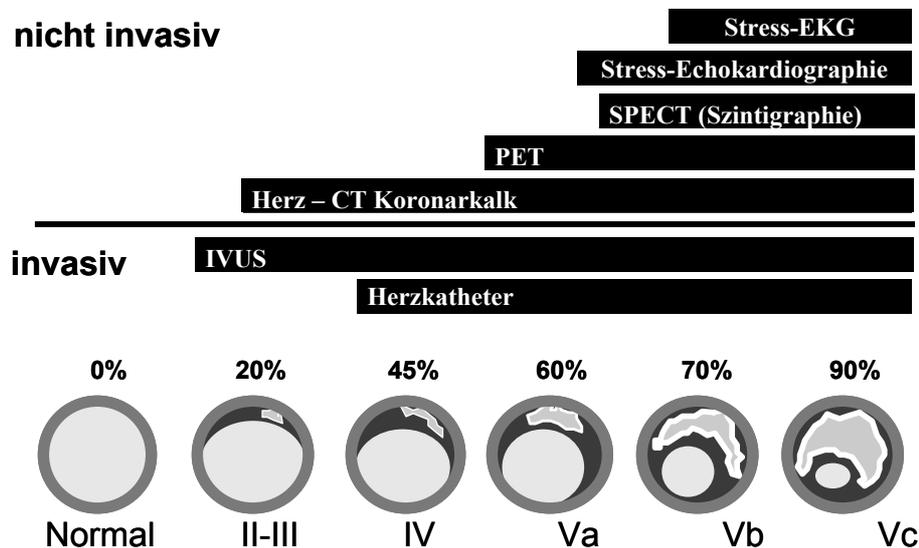
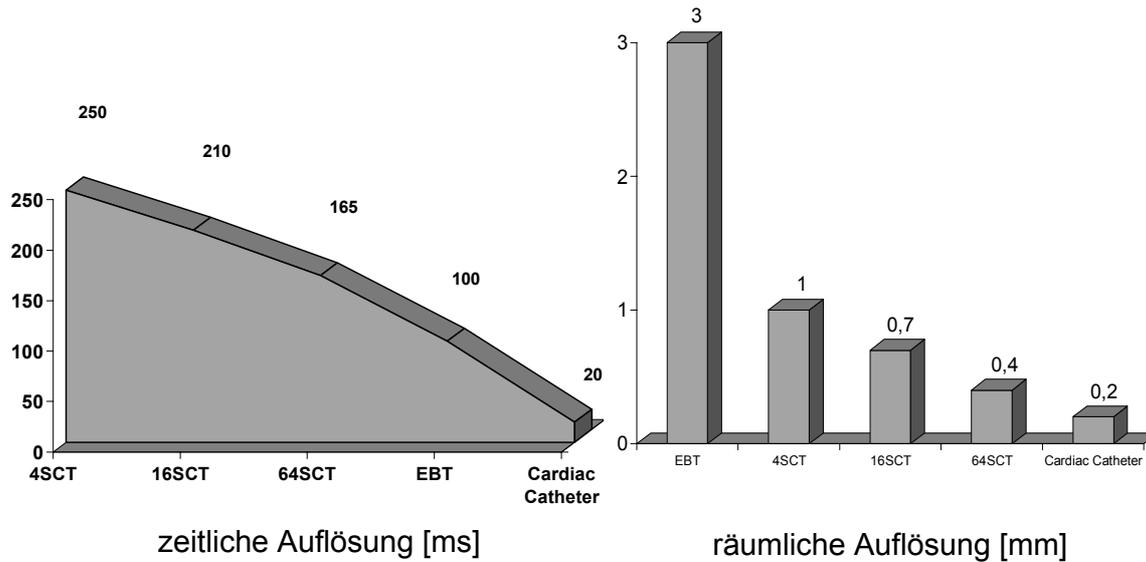


Abb.59: Abhängigkeit pathologischer Befunde verschiedener diagnostischer Modalitäten vom Grad atherosklerotischer Veränderungen⁴⁷

Frühe Stadien können demnach nur mit Hilfe invasiver Techniken, wie dem intravaskulären Ultraschall oder aber dem Herz-CT detektieren werden. Die kardiale Computertomographie gestattet die direkte Visualisierung der Koronaranatomie und, wie in dieser Arbeit gezeigt werden konnte, eine morphologische Charakterisierung atherosklerotischer Plaques. Trotz der Fortschritte hinsichtlich einer reproduzierbaren Bildqualität in der klinischen Routine, bietet die CT-Angiographie zum aktuellen Zeitpunkt keinen Ersatz für den diagnostischen Herzkatheter. Ursächlich hierfür ist die, im Vergleich zur konventionellen Angiographie noch immer nicht ausreichende räumliche und zeitliche Auflösung (siehe Graphik 8).



Graphik 8: Zeitliche und räumliche Auflösung unterschiedlicher CT-Scanner im Vergleich zum Herzkatheter

Derzeit erfolgt die klinische Erprobung einer 2-Röntgenröhren-Technik (sogenannter dual-source-CT-Scanner) in der 64-Zeilen-CT-Generation. Damit ist eine weitere Reduktion der Scanzeit auf 83 ms möglich.⁵ Zusätzlich sind Bildverarbeitungsalgorithmen in Entwicklung, die mit einer, der DSA vergleichbaren Substraktionstechnik, Koronarkalzifikationen und intrakoronare Stents, zwei wichtige limitierende Faktoren, aus den rekonstruierten Schichtbildern eliminieren und damit auch die Beurteilung dieser Gefäßsegmente gestatten sollen.

Allen Weiterentwicklungen liegt die Motivation zu Grunde, einen Teil der diagnostischen Herzkatheter einzusparen und durch eine nicht invasive Modalität, gegebenenfalls im Sinne eines vorgeschalteten Filters, zu ersetzen. Vor Einsatz der Mehrschicht-Spiral-CT-Angiographie (MSCTA) in die klinische Routine müssen jedoch zunächst diejenigen Patientenkollektive definiert werden, die von dieser Modalität profitieren. Dies ist momentan Gegenstand prospektiver Studien, vor allem unter Berücksichtigung der bis zu dreifach höheren Strahlenexposition im Vergleich zur konventionellen Koronarangiographie.

Großes wissenschaftliches Interesse wird aktuell dem sogenannten Plaque-Imaging mit der MSCTA entgegengebracht. Zukünftige Studien werden zeigen müssen, ob mit dieser nicht invasiven Darstellung der unterschiedlichen Plaquemorphologien in Verbindung mit beispielsweise serologischen und funktionellen Markern eine Charakterisierung und Identifizierung des „vulnerablen“ Patienten gelingt, der sich durch ein erhöhtes Risiko an kardiovaskulären Ereignissen (Myokardinfarkt, Herztod, Revaskularisierung, Restenoserate,

etc.) auszeichnet. In diesem Zusammenhang sind auch Untersuchungen hinsichtlich medikamentöser Therapiestrategien auf die Zusammensetzung atherosklerotischer Läsionen, wie auch die Progression der koronaren Herzerkrankung oder die kardiovaskuläre Ereignisrate im Follow-up nennenswert.

Bereits Eingang in die klinische Diagnostik hat die Detektion und Quantifizierung von Koronarkalk (Kalkscreening) zur Risikostratifizierung des asymptomatischen Individuums und/oder zur Ausschlussdiagnostik einer signifikanten koronaren Herzerkrankung gefunden. Allerdings spielen dabei pekuniäre Interessen eine nicht unwesentliche Rolle. Dabei ist ein undifferenzierter Einsatz dieses Verfahrens als Screeningmodalität der KHK abzulehnen. Auch hier gilt, dass Patientenkollektive, die daraus einen Nutzen ziehen, erst definiert werden müssen. Unter Berücksichtigung aktueller Studienergebnisse, scheinen hauptsächlich Individuen mit einem intermediären KHK-Risiko von einer Koronarkalkbestimmung zu profitieren. Eine Überlegenheit dieses Verfahrens gegenüber einer konventionellen differenzierten Risikofaktoren-Analyse (Framingham-, PROCAM-Score, etc.) oder anderen nicht invasiven Verfahren (Arm-Bein-Index, Intima-Media-Dicke) zur Prädiktion koronarer Ereignisse bei asymptomatischen Patientenkollektiven wird derzeit in prospektiven Kohortenstudien (MESA, RECALL) evaluiert.

9. Literaturverzeichnis

- (1) *Computed Tomography. Its history and technology.* Forchheim, Germany: Siemens Medical Solutions; 2004.
- (2) American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics - 2004 Update. *Dallas, Tex : American Heart Association.* 2003.
- (3) Achenbach S, Giesler T, Ropers D et al. Detection of coronary artery stenoses by contrast-enhanced, retrospectively electrocardiographically-gated, multislice spiral computed tomography. *Circulation.* 2001;103:2535-2538.
- (4) Achenbach S, Moselewski F, Ropers D et al. Detection of calcified and noncalcified coronary atherosclerotic plaque by contrast-enhanced, submillimeter multidetector spiral computed tomography: a segment-based comparison with intravascular ultrasound. *Circulation.* 2004;109:14-17.
- (5) Achenbach S, Ropers D, Kuettner A et al. Contrast-enhanced coronary artery visualization by dual-source computed tomography - Initial experience. *Eur J Radiol.* In press.
- (6) Achenbach S, Ropers D, Pohle K et al. Influence of lipid-lowering therapy on the progression of coronary artery calcification: a prospective evaluation. *Circulation.* 2002;106:1077-1082.
- (7) Achenbach S, Ulzheimer S, Baum U et al. Noninvasive coronary angiography by retrospectively ECG-gated multislice spiral CT. *Circulation.* 2000;102:2823-2828.

- (8) Adams DF, Abrams HL. Complications of coronary arteriography: a follow-up report. *Cardiovasc Radiol.* 1979;2:89-96.
- (9) Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15:827-832.
- (10) Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation.* 1991;83:356-362.
- (11) Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Newstein D, Guerci AD. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1253-1260.
- (12) Asakura M, Ueda Y, Yamaguchi O et al. Extensive development of vulnerable plaques as a pan-coronary process in patients with myocardial infarction: an angioscopic study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1284-1288.
- (13) Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation.* 2002;105:310-315.
- (14) Badimon L, Badimon JJ, Vilahur G, Segales E, Llorente V. Pathogenesis of the acute coronary syndromes and therapeutic implications. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2002;32:225-231.

- (15) Baumgart D, Schmermund A, Goerge G et al. 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.
- (16) Becker CR, Knez A, Ohnesorge B, Schoepf UJ, Reiser MF. Imaging of noncalcified coronary plaques using helical CT with retrospective ECG gating. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;175:423-424.
- (17) Becker CR, Nikolaou K, Muders M et al. Ex vivo coronary atherosclerotic plaque characterization with multi-detector-row CT. *Eur Radiol.* 2003;13:2094-2098.
- (18) Behrens S, Zabel M, Müller D, Lampe F, Gödde P, Schultheiss HP. Tachykardie und bradykardie Herzrhythmusstörungen beim akuten Myokardinfarkt. In: Arntz HR, Gulba DC, Tebbe U, eds. *Prähospitale Behandlung des akuten Koronarsyndroms.* Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 2002:197-211.
- (19) Berenson GS, Wattigney WA, Tracy RE et al. Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries and cardiovascular risk factors in persons aged 6 to 30 years and studied at necropsy (The Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol.* 1992;70:851-858.
- (20) Bestehorn HP. Die Koronarangiographie. *Interventionelle Kardiologie: Koronarangiographie und PTCA; Indikation, Technik, Nachsorge.* 2 ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2001:7-37.
- (21) Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation.* 1998;80:410-414.

- (22) Braunwald E. Unstable angina: an etiologic approach to management. *Circulation*. 1998;98:2219-2222.
- (23) Brezinski ME, Tearney GJ, Bouma BE et al. Optical coherence tomography for optical biopsy. Properties and demonstration of vascular pathology. *Circulation*. 1996;93:1206-1213.
- (24) Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med*. 1997;336:1276-1282.
- (25) Burke AP, Virmani R, Galis Z, Haudenschild CC, Muller JE. 34th Bethesda Conference: Task force #2--What is the pathologic basis for new atherosclerosis imaging techniques? *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1874-1886.
- (26) 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.
- (27) Callister TQ, Raggi P, Cooil B, Lippolis NJ, Russo DJ. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by electron-beam computed tomography. *N Engl J Med*. 1998;339:1972-1978.
- (28) Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation*. 1976;54:522-523.

- (29) Casscells W, Hathorn B, David M et al. Thermal detection of cellular infiltrates in living atherosclerotic plaques: possible implications for plaque rupture and thrombosis. *Lancet*. 1996;347:1447-1451.
- (30) Caussin C, Ohanessian A, Lancelin B et al. Coronary plaque burden detected by multislice computed tomography after acute myocardial infarction with near-normal coronary arteries by angiography. *Am J Cardiol*. 2003;92:849-852.
- (31) Cline HE, Dumoulin CL, Lorensen WE, Souza SP, Adams WJ. Volume rendering and connectivity algorithms for MR angiography. *Magn Reson Med*. 1991;18:384-394.
- (32) Cline HE, Lorensen WE, Souza SP et al. 3D surface rendered MR images of the brain and its vasculature. *J Comput Assist Tomogr*. 1991;15:344-351.
- (33) Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003.
- (34) Corti R, Fayad ZA, Fuster V et al. Effects of lipid-lowering by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a longitudinal study by high-resolution, noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2001;104:249-252.
- (35) Corti R, Fuster V. New understanding, diagnosis, and prognosis of atherothrombosis and the role of imaging. *Am J Cardiol*. 2003;91:17A-26A.
- (36) Corti R, Fuster V, Badimon JJ. Pathogenetic concepts of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:7S-14S.

- (37) Corti R, Fuster V, Fayad ZA et al. Lipid lowering by simvastatin induces regression of human atherosclerotic lesions: two years' follow-up by high-resolution noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2002;106:2884-2887.
- (38) Dalager-Pedersen S, Ravn HB, Falk E. Atherosclerosis and acute coronary events. *Am J Cardiol*. 1998;82:37T-40T.
- (39) Dangas G, Mintz GS, Mehran R et al. Preintervention arterial remodeling as an independent predictor of target-lesion revascularization after nonstent coronary intervention: an analysis of 777 lesions with intravascular ultrasound imaging. *Circulation*. 1999;99:3149-3154.
- (40) Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med*. 1984;310:1137-1140.
- (41) de Feyter PJ, Ozaki Y, Baptista J et al. Ischemia-related lesion characteristics in patients with stable or unstable angina. A study with intracoronary angioscopy and ultrasound. *Circulation*. 1995;92:1408-1413.
- (42) De Franco AC, Nissen SE. Coronary intravascular ultrasound: implications for understanding the development and potential regression of atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 2001;88:7M-20M.
- (43) Downs JR, Clearfield M, Weis S et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of

- AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA*. 1998;279:1615-1622.
- (44) Duerinckx AJ, Urman MK. Two-dimensional coronary MR angiography: analysis of initial clinical results. *Radiology*. 1994;193:731-738.
- (45) Ehara S, Kobayashi Y, Yoshiyama M et al. Spotty calcification typifies the culprit plaque in patients with acute myocardial infarction: an intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2004;110:3424-3429.
- (46) Enos WF, Holmes RH, Beyer J. Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea; preliminary report. *J Am Med Assoc*. 1953;152:1090-1093.
- (47) Erbel R. The dawn of a new era--non-invasive coronary imaging. *Herz*. 1996;21:75-77.
- (48) Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995;92:657-671.
- (49) Fayad ZA, Fuster V. Clinical imaging of the high-risk or vulnerable atherosclerotic plaque. *Circ Res*. 2001;89:305-316.
- (50) Fayad ZA, Fuster V, Nikolaou K, Becker C. Computed tomography and magnetic resonance imaging for noninvasive coronary angiography and plaque imaging: current and potential future concepts. *Circulation*. 2002;106:2026-2034.

- (51) Georgiou D, Budoff MJ, Kaufer E, Kennedy JM, Lu B, Brundage BH. Screening patients with chest pain in the emergency department using electron beam tomography: a follow-up study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:105-110.
- (52) Gerber TC, Erbel R, Gorge G, Ge J, Rupprecht HJ, Meyer J. Extent of atherosclerosis and remodeling of the left main coronary artery determined by intravascular ultrasound. *Am J Cardiol.* 1994;73:666-671.
- (53) Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation.* 2003;107:149-158.
- (54) Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: executive summary and recommendations. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina). *Circulation.* 1999;99:2829-2848.
- (55) Giesler T, Baum U, Ropers D et al. Noninvasive visualization of coronary arteries using contrast-enhanced multidetector CT: influence of heart rate on image quality and stenosis detection. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;179:911-916.

- (56) Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987;316:1371-1375.
- (57) Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. the road ahead. *Cell*. 2001;104:503-516.
- (58) Goldstein JA, Chandra HR, O'Neill WW. Relation of number of complex coronary lesions to serum C-reactive protein levels and major adverse cardiovascular events at one year. *Am J Cardiol*. 2005;96:56-60.
- (59) 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;343:915-922.
- (60) Gronholdt ML, Wagner A, Wiebe BM et al. Spiral computed tomographic imaging related to computerized ultrasonographic images of carotid plaque morphology and histology. *J Ultrasound Med*. 2001;20:451-458.
- (61) Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH et al. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham: a statement for healthcare professionals from the AHA Task Force on Risk Reduction. American Heart Association. *Circulation*. 1998;97:1876-1887.
- (62) Haberl R, Becker A, Leber A et al. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1,764 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:451-457.

- (63) Hamm CW. [Guidelines: Acute coronary syndrome (ACS). II: Acute coronary syndrome with ST-elevation]. *Z Kardiol.* 2004;93:324-341.
- (64) Hausmann D, Erbel R, Alibelli-Chemarin MJ et al. The safety of intracoronary ultrasound. A multicenter survey of 2207 examinations. *Circulation.* 1995;91:623-630.
- (65) Heidrich J, Wellmann J, Hense HW et al. [Classical risk factors for myocardial infarction and total mortality in the community--13-year follow-up of the MONICA Augsburg cohort study]. *Z Kardiol.* 2003;92:445-454.
- (66) Hermiller JB, Buller CE, Tenaglia AN et al. Unrecognized left main coronary artery disease in patients undergoing interventional procedures. *Am J Cardiol.* 1993;71:173-176.
- (67) Hermiller JB, Tenaglia AN, Kisslo KB et al. In vivo validation of compensatory enlargement of atherosclerotic coronary arteries. *Am J Cardiol.* 1993;71:665-668.
- (68) Hoff JA, Chomka EV, Krainik AJ, Daviglius M, Rich S, Kondos GT. Age and gender distributions of coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 35,246 adults. *Am J Cardiol.* 2001;87:1335-1339.
- (69) Hoff JA, Daviglius ML, Chomka EV, Krainik AJ, Sevrukov A, Kondos GT. Conventional coronary artery disease risk factors and coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 30,908 healthy individuals. *Ann Epidemiol.* 2003;13:163-169.

- (70) Hong C, Becker CR, Huber A et al. ECG-gated reconstructed multi-detector row CT coronary angiography: effect of varying trigger delay on image quality. *Radiology*. 2001;220:712-717.
- (71) Huang D, Swanson EA, Lin CP et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991;254:1178-1181.
- (72) 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;103:1051-1056.
- (73) Huber A, Nikolaou K, Gonschior P, Knez A, Stehling M, Reiser M. Navigator echo-based respiratory gating for three-dimensional MR coronary angiography: results from healthy volunteers and patients with proximal coronary artery stenoses. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;173:95-101.
- (74) Hunold P, Vogt FM, Schmermund A et al. Radiation exposure during cardiac CT: effective doses at multi-detector row CT and electron-beam CT. *Radiology*. 2003;226:145-152.
- (75) Jakobs TF, Becker CR, Ohnesorge B et al. Multislice helical CT of the heart with retrospective ECG gating: reduction of radiation exposure by ECG-controlled tube current modulation. *Eur Radiol*. 2002;12:1081-1086.

- (76) Jang IK, Bouma BE, Kang DH et al. Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:604-609.
- (77) Johnson LW, Krone R. Cardiac catheterization 1991: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I). *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1993;28:219-220.
- (78) Johnson LW, Lozner EC, Johnson S et al. Coronary arteriography 1984-1987: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions. I. Results and complications. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1989;17:5-10.
- (79) Judkins MP. Selective coronary arteriography. I. A percutaneous transfemoral technic. *Radiology.* 1967;89:815-824.
- (80) Kaiser C, Bremerich J, Haller S et al. Limited diagnostic yield of non-invasive coronary angiography by 16-slice multi-detector spiral computed tomography in routine patients referred for evaluation of coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2005;26:1987-1992.
- (81) Kalender WA, Kachelriess M, Ulzheimer S. [Subsecond multislice spiral CT as an alternative to electron beam computerized tomography]. *Z Kardiol.* 2000;89 Suppl 1:50-54.

- (82) Kalender WA, Seissler W, Klotz E, Vock P. Spiral volumetric CT with single-breath-hold technique, continuous transport, and continuous scanner rotation. *Radiology*. 1990;176:181-183.
- (83) Kerber S, Rahmel A, Karbenn U et al. [Allograft vasculopathy in the early phase of orthotopic heart transplantation: angiography, intravascular ultrasound and functional in vivo findings]. *Z Kardiol*. 1994;83:215-224.
- (84) Knez A, Becker A, Becker C et al. [Detection of coronary calcinosis with multislice spiral computerized tomography: an alternative to electron beam tomography]. *Z Kardiol*. 2002;91:642-649.
- (85) Knez A, Becker A, Leber A et al. Relation of coronary calcium scores by electron beam tomography to obstructive disease in 2,115 symptomatic patients. *Am J Cardiol*. 2004;93:1150-1152.
- (86) Knez A, Becker C, Becker A et al. [Diagnostic imaging in cardiac diagnosis]. *Radiologe*. 2000;40:103-110.
- (87) Knez A, Becker C, Becker A et al. Determination of coronary calcium with multi-slice spiral computed tomography: a comparative study with electron-beam CT. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2002;18:295-303.
- (88) Knez A, Becker CR, Leber A et al. Usefulness of multislice spiral computed tomography angiography for determination of coronary artery stenoses. *Am J Cardiol*. 2001;88:1191-1194.

- (89) Kopp AF, Schroeder S, Kuettner A et al. Non-invasive coronary angiography with high resolution multidetector-row computed tomography. Results in 102 patients. *Eur Heart J.* 2002;23:1714-1725.
- (90) Koukkunen H, Penttila K, Kemppainen A et al. C-reactive protein, fibrinogen, interleukin-6 and tumour necrosis factor-alpha in the prognostic classification of unstable angina pectoris. *Ann Med.* 2001;33:37-47.
- (91) Kragel AH, Reddy SG, Wittes JT, Roberts WC. Morphometric analysis of the composition of atherosclerotic plaques in the four major epicardial coronary arteries in acute myocardial infarction and in sudden coronary death. *Circulation.* 1989;80:1747-1756.
- (92) Kuettner A, Beck T, Drosch T et al. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary imaging using 16-detector slice spiral computed tomography with 188 ms temporal resolution. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:123-127.
- (93) Laudon DA, Vukov LF, Breen JF, Rumberger JA, Wollan PC, Sheedy PF. Use of electron-beam computed tomography in the evaluation of chest pain patients in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 1999;33:15-21.
- (94) Leber AW, Knez A, Becker C et al. Non-invasive intravenous coronary angiography using electron beam tomography and multislice computed tomography. *Heart.* 2003;89:633-639.

- (95) Leber AW, Knez A, von Ziegler F et al. Quantification of obstructive and nonobstructive coronary lesions by 64-slice computed tomography: a comparative study with quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:147-154.
- (96) Lee SG, Lee CW, Hong MK, Kim JJ, Park SW, Park SJ. Change of multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction: a study with coronary angiography. *Am Heart J.* 2004;147:281-286.
- (97) Lefkowitz RJ, Willerson JT. Prospects for cardiovascular research. *JAMA.* 2001;285:581-587.
- (98) Leschka S, Alkadhi H, Plass A et al. Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience. *Eur Heart J.* 2005;26:1482-1487.
- (99) Libby P. Coronary artery injury and the biology of atherosclerosis: inflammation, thrombosis, and stabilization. *Am J Cardiol.* 2000;86:3J-8J.
- (100) Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 2002;420:868-874.
- (101) Little WC. Angiographic assessment of the culprit coronary artery lesion before acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1990;66:44G-47G.
- (102) MacNeill BD, Lowe HC, Takano M, Fuster V, Jang IK. Intravascular modalities for detection of vulnerable plaque: current status. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:1333-1342.

- (103) Magnusson M, Lenz R, Danielsson PE. Evaluation of methods for shaded surface display of CT volumes. *Comput Med Imaging Graph.* 1991;15:247-256.
- (104) Mankovich NJ, Robertson DR, Cheeseman AM. Three-dimensional image display in medicine. *J Digit Imaging.* 1990;3:69-80.
- (105) Manning WJ, Li W, Edelman RR. A preliminary report comparing magnetic resonance coronary angiography with conventional angiography. *N Engl J Med.* 1993;328:828-832.
- (106) McGill HC, Jr., McMahan CA. Determinants of atherosclerosis in the young. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Am J Cardiol.* 1998;82:30T-36T.
- (107) McLaughlin VV, Balogh T, Rich S. Utility of electron beam computed tomography to stratify patients presenting to the emergency room with chest pain. *Am J Cardiol.* 1999;84:327-328.
- (108) McNamara JJ, Molot MA, Stremple JF, Cutting RT. Coronary artery disease in combat casualties in Vietnam. *JAMA.* 1971;216:1185-1187.
- (109) Meyer J. Erkrankungen des Koronarkreislaufs. In: Gerok W, Huber C, Meinertz T, Zeidler H, eds. *Die Innere Medizin.* 10 ed. Stuttgart, New York: Schattauer; 2000:244-270.
- (110) Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and

- Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1478-1492.
- (111) Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD et al. Intravascular ultrasound predictors of restenosis after percutaneous transcatheter coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:1678-1687.
- (112) Mizuno K, Miyamoto A, Satomura K et al. Angioscopic coronary macromorphology in patients with acute coronary disorders. *Lancet.* 1991;337:809-812.
- (113) Mohlenkamp S, Schmermund A, Kerkhoff G, Budde T, Erbel R. [Prognostic value of noninvasive coronary plaque burden quantification in patients with risk factors]. *Z Kardiol.* 2003;92:351-361.
- (114) Mollet NR, Cademartiri F, Krestin GP et al. Improved diagnostic accuracy with 16-row multi-slice computed tomography coronary angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:128-132.
- (115) Mollet NR, Cademartiri F, van Mieghem CA et al. High-resolution spiral computed tomography coronary angiography in patients referred for diagnostic conventional coronary angiography. *Circulation.* 2005;112:2318-2323.
- (116) Morgan-Hughes GJ, Roobottom CA, Owens PE, Marshall AJ. Highly accurate coronary angiography with submillimetre, 16 slice computed tomography. *Heart.* 2005;91:308-313.

- (117) Mudra H, Klauss V, Blasini R et al. Ultrasound guidance of Palmaz-Schatz intracoronary stenting with a combined intravascular ultrasound balloon catheter. *Circulation*. 1994;90:1252-1261.
- (118) Muller MF, Fleisch M, Kroeker R, Chatterjee T, Meier B, Vock P. Proximal coronary artery stenosis: three-dimensional MRI with fat saturation and navigator echo. *J Magn Reson Imaging*. 1997;7:644-651.
- (119) Naghavi M, Libby P, Falk E et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation*. 2003;108:1772-1778.
- (120) Naghavi M, Libby P, Falk E et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*. 2003;108:1664-1672.
- (121) Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Nissen SE, Vince DG. Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation*. 2002;106:2200-2206.
- (122) Nasir K, Budoff MJ, Post WS et al. Electron beam CT versus helical CT scans for assessing coronary calcification: current utility and future directions. *Am Heart J*. 2003;146:969-977.

- (123) Nieman K, Cademartiri F, Lemos PA, Raaijmakers R, Pattynama PM, de Feyter PJ. Reliable noninvasive coronary angiography with fast submillimeter multislice spiral computed tomography. *Circulation*. 2002;106:2051-2054.
- (124) Nieman K, Oudkerk M, Rensing BJ et al. Coronary angiography with multi-slice computed tomography. *Lancet*. 2001;357:599-603.
- (125) Nieman K, Rensing BJ, van Geuns RJ et al. Non-invasive coronary angiography with multislice spiral computed tomography: impact of heart rate. *Heart*. 2002;88:470-474.
- (126) Nissen S. Coronary angiography and intravascular ultrasound. *Am J Cardiol*. 2001;87:15A-20A.
- (127) Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:2292-2300.
- (128) Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352:29-38.
- (129) Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation*. 2001;103:604-616.
- (130) O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF 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.

- (131) Pasterkamp G, Falk E, Woutman H, Borst C. Techniques characterizing the coronary atherosclerotic plaque: influence on clinical decision making? *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:13-21.
- (132) Pasterkamp G, Smits PC. Imaging of atherosclerosis. Remodelling of coronary arteries. *J Cardiovasc Risk.* 2002;9:229-235.
- (133) Post JC, van Rossum AC, Hofman MB, Valk J, Visser CA. Three-dimensional respiratory-gated MR angiography of coronary arteries: comparison with conventional coronary angiography. *AJR Am J Roentgenol.* 1996;166:1399-1404.
- (134) Pugliese F, Mollet NR, Runza G et al. Diagnostic accuracy of non-invasive 64-slice CT coronary angiography in patients with stable angina pectoris. *Eur Radiol.* 2006;16:575-582.
- (135) Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, Goldstein JA. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:552-557.
- (136) Raggi P. Coronary calcium on electron beam tomography imaging as a surrogate marker of coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2001;87:27A-34A.
- (137) Ramsay LE, Haq IU, Jackson PR, Yeo WW. The Sheffield table for primary prevention of coronary heart disease: corrected. *Lancet.* 1996;348:1251.
- (138) Ricketts HJ, Brahms HL. Percutaneous selective coronary cine arteriography. *JAMA.* 1962;181:620-624.

- (139) Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2002;347:1557-1565.
- (140) Roessner A, Schneider I, Kirkpatrick CJ, Böcker W. Gefäße. In: Böcker W, Denk H, Heitz PhU, eds. *Pathologie.* München, Wien, Baltimore: Urban & Schwarzenberg; 1997:437-452.
- (141) Roessner A, Schneider J, Kirkpatrick CJ, Böcker W. Herz. In: Böcker W, Denk H, Heitz PhU, eds. *Pathologie.* München, Wien, Baltimore: Urban&Schwarzenberg; 1997:401-435.
- (142) Ropers D, Baum U, Pohle K et al. Detection of coronary artery stenoses with thin-slice multi-detector row spiral computed tomography and multiplanar reconstruction. *Circulation.* 2003;107:664-666.
- (143) Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115-126.
- (144) Rubin GD, Beaulieu CF, Argiro V et al. Perspective volume rendering of CT and MR images: applications for endoscopic imaging. *Radiology.* 1996;199:321-330.
- (145) 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;92:2157-2162.
- (146) Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A et al. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic

- study of 723 coronary artery segments using noncalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:126-133.
- (147) Scharfl M, Bocksch W, Koschyk DH et al. Use of intravascular ultrasound to compare effects of different strategies of lipid-lowering therapy on plaque volume and composition in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2001;104:387-392.
- (148) Schmermund A, Baumgart D, Adamzik M et al. Comparison of electron-beam computed tomography and intracoronary ultrasound in detecting calcified and noncalcified plaques in patients with acute coronary syndromes and no or minimal to moderate angiographic coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1998;81:141-146.
- (149) Schmermund A, Baumgart D, Gorge G et al. Coronary artery calcium in acute coronary syndromes: a comparative study of electron-beam computed tomography, coronary angiography, and intracoronary ultrasound in survivors of acute myocardial infarction and unstable angina. *Circulation.* 1997;96:1461-1469.
- (150) Schmermund A, Erbel R. Unstable coronary plaque and its relation to coronary calcium. *Circulation.* 2001;104:1682-1687.
- (151) Schoenhagen P, Tuzcu EM. Coronary artery calcification and end-stage renal disease: vascular biology and clinical implications. *Cleve Clin J Med.* 2002;69 Suppl 3:S12-S20.
- (152) Schoenhagen P, White RD, Nissen SE, Tuzcu EM. [Imaging of coronary atherosclerotic plaque]. *Z Kardiol.* 2003;92:429-437.

- (153) Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR, Crowe TD, Nissen SE, Tuzcu EM. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes : an intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2000;101:598-603.
- (154) Schoenhagen P, Ziada KM, Vince DG, Nissen SE, Tuzcu EM. Arterial remodeling and coronary artery disease: the concept of "dilated" versus "obstructive" coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:297-306.
- (155) Schoepf UJ, Becker CR, Hofmann LK et al. Multislice CT angiography. *Eur Radiol*. 2003;13:1946-1961.
- (156) Schroeder S, Flohr T, Kopp AF et al. Accuracy of density measurements within plaques located in artificial coronary arteries by X-ray multislice CT: results of a phantom study. *J Comput Assist Tomogr*. 2001;25:900-906.
- (157) Schroeder S, Kopp AF, Baumbach A et al. Non-invasive characterisation of coronary lesion morphology by multi-slice computed tomography: a promising new technology for risk stratification of patients with coronary artery disease. *Heart*. 2001;85:576-578.
- (158) Schroeder S, Kopp AF, Baumbach A et al. Noninvasive detection of coronary lesions by multislice computed tomography: results of the New Age pilot trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2001;53:352-358.
- (159) Schroeder S, Kopp AF, Baumbach A et al. Noninvasive detection and evaluation of atherosclerotic coronary plaques with multislice computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1430-1435.

- (160) Schroeder S, Kopp AF, Kuettner A et al. Influence of heart rate on vessel visibility in noninvasive coronary angiography using new multislice computed tomography: experience in 94 patients. *Clin Imaging*. 2002;26:106-111.
- (161) Schroeder S, Kopp AF, Ohnesorge B et al. Virtual coronary angiography using multislice computed tomography. *Heart*. 2002;87:205-209.
- (162) Schroeder S, Kuettner A, Kopp AF et al. Noninvasive evaluation of the prevalence of noncalcified atherosclerotic plaques by multi-slice detector computed tomography: results of a pilot study. *Int J Cardiol*. 2003;92:151-155.
- (163) Schroeder S, Kuettner A, Wojak T et al. Non-invasive evaluation of atherosclerosis with contrast enhanced 16 slice spiral computed tomography: results of ex vivo investigations. *Heart*. 2004;90:1471-1475.
- (164) Schulte H, Cullen P, Assmann G. Obesity, mortality and cardiovascular disease in the Munster Heart Study (PROCAM). *Atherosclerosis*. 1999;144:199-209.
- (165) Schussler JM, Dockery WD, Johnson KB, Rosenthal RL, Schumacher JR, Stoler RC. Images in cardiovascular medicine. Superiority of computed tomography coronary angiography over calcium scoring to accurately evaluate atherosclerotic disease in a 35-year-old man. *Circulation*. 2004;109:e318-e319.
- (166) Schwartz RS, Bayes-Genis A, Lesser JR, Sangiorgi M, Henry TD, Conover CA. Detecting vulnerable plaque using peripheral blood: inflammatory and cellular markers. *J Interv Cardiol*. 2003;16:231-242.

- (167) Shemesh J, Stroh CI, Tenenbaum A et al. Comparison of coronary calcium in stable angina pectoris and in first acute myocardial infarction utilizing double helical computerized tomography. *Am J Cardiol.* 1998;81:271-275.
- (168) Shemesh J, Weg N, Tenenbaum A et al. Usefulness of spiral computed tomography (dual-slice mode) for the detection of coronary artery calcium in patients with chronic atypical chest pain, in typical angina pectoris, and in asymptomatic subjects with prominent atherosclerotic risk factors. *Am J Cardiol.* 2001;87:226-228.
- (169) Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333:1301-1307.
- (170) Smits PC, Pasterkamp G, de Jaegere PP, de Feyter PJ, Borst C. Angioscopic complex lesions are predominantly compensatory enlarged: an angioscopy and intracoronary ultrasound study. *Cardiovasc Res.* 1999;41:458-464.
- (171) Sones FM, Jr., Shirey EK. Cine coronary arteriography. *Mod Concepts Cardiovasc Dis.* 1962;31:735-738.
- (172) Stary HC. The development of calcium deposits in atherosclerotic lesions and their persistence after lipid regression. *Am J Cardiol.* 2001;88:16E-19E.
- (173) Stary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:1177-1178.

- (174) Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15:1512-1531.
- (175) Stary HC, Chandler AB, Glagov S et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb.* 1994;14:840-856.
- (176) Stefanadis C, Diamantopoulos L, Vlachopoulos C et al. Thermal heterogeneity within human atherosclerotic coronary arteries detected in vivo: A new method of detection by application of a special thermography catheter. *Circulation.* 1999;99:1965-1971.
- (177) Stefanadis C, Toutouzas K, Tsiamis E et al. Increased local temperature in human coronary atherosclerotic plaques: an independent predictor of clinical outcome in patients undergoing a percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1277-1283.
- (178) Strong AB, Lobregt S, Zonneveld FW. Applications of three-dimensional display techniques in medical imaging. *J Biomed Eng.* 1990;12:233-238.
- (179) Takagi T, Yoshida K, Akasaka T, Hozumi T, Morioka S, Yoshikawa J. Intravascular ultrasound analysis of reduction in progression of coronary narrowing by treatment with pravastatin. *Am J Cardiol.* 1997;79:1673-1676.

- (180) Tearney GJ, Yabushita H, Houser SL et al. Quantification of macrophage content in atherosclerotic plaques by optical coherence tomography. *Circulation*. 2003;107:113-119.
- (181) Thieme T, Wernecke KD, Meyer R et al. Angioscopic evaluation of atherosclerotic plaques: validation by histomorphologic analysis and association with stable and unstable coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:1-6.
- (182) Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation*. 1994;90:583-612.
- (183) Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation*. 2001;103:2705-2710.
- (184) Varnava AM, Mills PG, Davies MJ. Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability. *Circulation*. 2002;105:939-943.
- (185) Velican D, Velican C. Atherosclerotic involvement of the coronary arteries of adolescents and young adults. *Atherosclerosis*. 1980;36:449-460.
- (186) Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1262-1275.

- (187) Vogl TJ, Abolmaali ND, Diebold T et al. Techniques for the detection of coronary atherosclerosis: multi-detector row CT coronary angiography. *Radiology*. 2002;223:212-220.
- (188) von Birgelen C, Hartmann M, Mintz GS, Baumgart D, Schmermund A, Erbel R. Relation between progression and regression of atherosclerotic left main coronary artery disease and serum cholesterol levels as assessed with serial long-term (> or =12 months) follow-up intravascular ultrasound. *Circulation*. 2003;108:2757-2762.
- (189) von Birgelen C, Hartmann M, Mintz GS et al. Relationship between cardiovascular risk as predicted by established risk scores versus plaque progression as measured by serial intravascular ultrasound in left main coronary arteries. *Circulation*. 2004;110:1579-1585.
- (190) Ward MR, Pasterkamp G, Yeung AC, Borst C. Arterial remodeling. Mechanisms and clinical implications. *Circulation*. 2000;102:1186-1191.
- (191) Waxman S, Mittleman MA, Zarich SW et al. Angioscopic assessment of coronary lesions underlying thrombus. *Am J Cardiol*. 1997;79:1106-1109.
- (192) Wayhs R, Zelinger A, Raggi P. High coronary artery calcium scores pose an extremely elevated risk for hard events. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:225-230.
- (193) Werner GS, Figulla HR. Akutes Pumpversagen und kardiogener Schock. In: Arntz HR, Gulba DC, Tebbe U, eds. *Prähospitale Behandlung des akuten Koronarsyndroms*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 2002:226-239.

- (194) Wexberg P, Gyongyosi M, Sperker W et al. Pre-existing arterial remodeling is associated with in-hospital and late adverse cardiac events after coronary interventions in patients with stable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1860-1869.
- (195) Wintersperger BJ, Nikolaou K. Basics of cardiac MDCT: techniques and contrast application. *Eur Radiol*. 2005;15 Suppl 2:B2-B9.
- (196) Wintersperger BJ, Nikolaou K, Jakobs TF, Reiser MF, Becker CR. Cardiac multidetector-row computed tomography: initial experience using 16 detector-row systems. *Crit Rev Comput Tomogr*. 2003;44:27-45.
- (197) Wong ND, Budoff MJ, Pio J, Detrano RC. Coronary calcium and cardiovascular event risk: evaluation by age- and sex-specific quartiles. *Am Heart J*. 2002;143:456-459.
- (198) Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*. 2001;104:2746-2753.
- (199) Zhao XQ, Yuan C, Hatsukami TS et al. Effects of prolonged intensive lipid-lowering therapy on the characteristics of carotid atherosclerotic plaques in vivo by MRI: a case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1623-1629.

10. Anhang

10.1. Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Gerhard Steinbeck für die Möglichkeit diese Dissertation an seiner Klinik durchführen zu können.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozenten Dr. med. Andreas Knez für die Überlassung des Themas und die Unterstützung, die mir während dessen Bearbeitung durch ihn zuteil wurde. Besondere Betonung verdient in diesem Zusammenhang das ausgesprochen gute Klima innerhalb der Arbeitsgruppe, das neben dem Engagement jedes Einzelnen, im Besonderen auf die kollegiale Leitung der Gruppe durch Herrn Privatdozenten Dr. med. Andreas Knez zurückzuführen ist.

Unerlässlich für die Durchführung und Fertigstellung meiner Arbeit war mein Betreuer Herr Dr. med. Alexander W. Leber, welchem ich dankbar bin für die freundliche und kompetente Unterstützung und welcher mir einen Einstieg in die kardiale Bildgebung ermöglichte. Bei allen Fragen und Problemen konnte ich mir seiner Hilfe sicher sein.

Außerdem bedanke ich mich ausdrücklich bei allen Mitarbeitern der gesamten Arbeitsgruppe, insbesondere Herrn Dr. med. Alexander Becker, ohne den ich sicherlich das eine oder andere Mal den Mut und mein Durchhaltevermögen verloren hätte. Auch fachlich halfen mir alle zusammen immer weiter und unterstützen mich nach allen Möglichkeiten.

Nicht vergessen möchte ich in diesem Zusammenhang auch Herrn Professor Dr. med. Peter Boekstegers, der zu Beginn meiner wissenschaftlichen Arbeit die Arbeitsgruppe leitete und mir durch seine kritischen Anregungen und Unterstützung hilfreich zur Seite stand.

Unverzichtbar für das Zustandekommen meiner Dissertation war die enge Zusammenarbeit mit den Kollegen des Instituts für Klinische Radiologie des Klinikums Großhadern. Insbesondere danke ich Herrn Professor Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser (Direktor des Instituts für Klinische Radiologie), Herrn Oberarzt Privatdozent Dr. med. Christoph Becker, Herrn Dr. med. Carsten Rist, Herrn Dr. med. Kostantin Nikolaou und Herrn Dr. med. Bernd

Wintersperger für ihr stets offenes und vertrauensvolles Entgegenkommen sowie ihre Unterstützung bei allen Projekten.

Zuletzt möchte ich mich an die Menschen wenden, denen ich eher im menschlichen als im wissenschaftlichen Sinne danken möchte. Als erstes meiner Familie, insbesondere meinem Vater, welcher nicht aufgab mich mit guten Ratschlägen zu überhäufen und der mir stets mein Ziel vor Augen führte, wenn ich dabei war, es aus dem Blick zu verlieren. Weiter meiner Mitbewohnerin Frau Dr. med. Esra Kurtoglu, die mich nach allen Kräften unterstützte und mir den „Rücken frei hielt“, um meine Arbeit beenden zu können.

10.2. Lebenslauf

Name: Franz Rajendra von Ziegler

Geburtstag: 02.09.1975
Geburtsort: München
Nationalität: deutsch

Eltern: Gustavo von Ziegler, Versicherungsbetriebswirt
Marie-Sophie von Ziegler, Krankenschwester

Schwester: Rosemarie von Ziegler, Physiotherapeutin

Schulbildung

1982 – 1986 Grundschule Taufkirchen am Wald / München
1986 – 1988 Besuch des Gymnasiums Unterhaching / München
1988 – 1991 Umzug nach Altmannstein / Lkr. Eichstätt
Besuch des Katharinen-Gymnasiums Ingolstadt (math.-natur.)
1991 – 1993 Umzug nach Irsee / Lkr. Ostallgäu
Besuch des staatlichen Gymnasiums Kaufbeuren
1993 – 1996 Schulwechsel an das Joseph-Bernhart-Gymnasium Türkheim / Lkr.
Unterallgäu
Juni 1996 Allgemeine Hochschulreife, Joseph-Bernhart-Gymnasium Türkheim /
Lkr. Unterallgäu

Zivildienst

1996 – 1997 Zivildienst im BRK Kreisverband München, Rettungsdienst
Ausbildung zum Rettungsdiensthelfer im BRK Kreisverband Augsburg
im Rahmen des Zivildienstes

Hochschulausbildung

seit WS 97/98 Studium der Humanmedizin an der LMU München
März 2000 Ärztliche Vorprüfung
April 2001 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
April 2003 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
April 2004 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktische Erfahrungen*Krankenpflegepraktikum*

01.08.98 – 30.09.98 Praktikum der Krankenpflege
Chirurgische Klinik und Poliklinik der LMU – Innenstadt

Famulaturen

01.08.00 – 01.09.00 Famulatur im Fachbereich Innere Medizin
Med. Klinik I der LMU, Klinikum Großhadern

16.08.01 – 16.09.01 Famulatur im Fachbereich Chirurgie
Chirurgische Klinik und Poliklinik der LMU – Innenstadt

08.03.02 – 14.04.02 Famulatur im Fachbereich Chirurgie
Kliniken Dr. M. Schreiber, Chirurgische Klinik, München

01.09.02 – 30.09.02 Praxisfamulatur im Fachbereich Anästhesiologie
Gemeinschaftspraxis Drs. med. R. Krüsmann, B. Gerhard, K. Krieger,
München

Praktisches Jahr

21.04.03 – 10.08.03	1. Tertial	Fachbereich Psychiatrie und Psychotherapie Klinikum der Universität München-Innenstadt Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Direktor: Prof. Dr. med. H.-J. Möller
11.08.03 – 30.11.03	2. Tertial	Fachbereich Innere Medizin Klinikum der Universität München-Großhadern Medizinische Klinik I Direktor: Prof. Dr. med. G. Steinbeck
01.12.03 – 21.03.04	3. Tertial	Fachbereich Chirurgie Klinikum der Universität München-Großhadern Chirurgische Klinik und Poliklinik Direktor: Prof. Dr. med. K.W. Jauch

Anstellung

seit 15.06.2004 Arzt im Praktikum – Fachbereich Innere Medizin, Kardiologie
Arbeitsgruppe für kardiale Bildgebung, CT-Ambulanz
Medizinische Klinik I und Poliklinik der LMU München
Klinikum der Universität Großhadern
Direktor: Prof. Dr. med. G. Steinbeck

Seit 01.10.2004 Assistenzarzt – Fachbereich Innere Medizin, Kardiologie
Arbeitsgruppe für kardiale Bildgebung, CT-Ambulanz
Medizinische Klinik I und Poliklinik der LMU München
Klinikum der Universität Großhadern
Direktor: Prof. Dr. med. G. Steinbeck