

Aus dem Herzdiagnostikzentrum München (hdz)

Vorstand: Prof. Dr. med. Sigmund Silber

**Prognostische Bedeutung des mit dem 4- und 16-Schicht-
Computertomographen bestimmten koronaren Kalkscores**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Bernhard Christian Bischoff

aus

Gräfelfing

2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Sigmund Silber

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Konstantin Nikolaou

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 18.12.2008

1. Einleitung

- 1.1. Koronare Herzkrankheit und Koronararterienverkalkung
 - 1.1.1. Epidemiologie
 - 1.1.2. Risikofaktoren der Atherosklerose
 - 1.1.3. Pathogenese der Atherosklerose
 - 1.1.4. Risikostratifizierung
 - 1.1.4.1. Klassische Risikoscores
 - 1.1.4.2. Koronarkalkbestimmung mittels Computertomographie
- 1.2. Koronarkalkbestimmung mittels Computertomographie
 - 1.2.1. Technische Grundlagen
 - 1.2.2. Bedeutung koronarer Kalzifizierungen
 - 1.2.3. Stellenwert der Koronarkalkbestimmung
 - 1.2.4. Indikationen für die Koronarkalkbestimmung
 - 1.2.5. Methoden der Koronarkalkquantifizierung
 - 1.2.5.1. Agatston-Score
 - 1.2.5.2. Volumen-Score
 - 1.2.5.3. Äquivalenzmasse Calcium
 - 1.2.6. Bewertung des Koronarkalks und Konsequenzen
- 1.3. Ziele der Untersuchung

2. Patienten und Methoden

- 2.1. Koronarkalkuntersuchung
 - 2.1.1. Anamnestische Aufnahme der Patienten
 - 2.1.2. 4-Zeilen-Multislice-Computertomographie
 - 2.1.3. 16-Zeilen-Multislice-Computertomographie
- 2.2. Perzentilenverteilung 4-Zeilen- vs. 16-Zeilen-MSCT
 - 2.2.1. Auswahl des Patientenkollektivs
 - 2.2.2. Statistik
- 2.3. Verlaufsbeobachtung
 - 2.3.1. Auswahl des Patientenkollektivs
 - 2.3.2. Erstellung und Versand des Fragebogens
 - 2.3.3. Telefonische Nachbefragung
 - 2.3.4. Gewonnene Daten

2.3.5. Erstellung des Datensatzes

2.3.6. Statistik

3. Ergebnisse

3.1. Perzentilenverteilung 4-Zeilen- vs. 16-Zeilen-MSCT

3.1.1. Eigenschaften der untersuchten Patientengruppen

3.1.2. Perzentilenverteilungen

3.1.2.1. Perzentilen des 4-Zeilen-Computertomographen bei Männern

3.1.2.2. Perzentilen des 4-Zeilen-Computertomographen bei Frauen

3.1.2.3. Perzentilen des 16-Zeilen-Computertomographen bei Männern

3.1.2.4. Perzentilen des 16-Zeilen-Computertomographen bei Frauen

3.1.3. Vergleich der Kalkscores zwischen 4- und 16-Zeilen-
Computertomographen

3.2. Verlaufsbeobachtung

3.2.1. Eigenschaften des Studienkollektivs

3.2.2. Beobachtete Ereignisse

3.2.3. Vergleiche zwischen Patienten mit und ohne Ereignis

3.2.4. Zusammenhang zwischen Risikofaktoren und Koronarkalk

3.2.5. Relatives Risiko für Ereignis bei Risikofaktoren und hohen Kalkscores

3.2.6. Sensitivität und Spezifität verschiedener Prädiktoren

3.2.7. Prognostische Bedeutung des Kalkscores nach Adjustierung für
Risikofaktoren

3.2.8. Einfluss des koronaren Kalkscores auf die Entwicklung des
Risikoprofils

4. Diskussion

4.1. Perzentilenverteilung 4-Zeilen- vs. 16-Zeilen-MSCT

4.1.1. Eigenschaften der untersuchten Patientengruppen

4.1.2. Vergleich der Kalkscores zwischen 4- und 16-Zeilen-
Computertomographen

4.2. Verlaufsbeobachtung

4.2.1. Eigenschaften des Studienkollektivs

4.2.2. Beobachtete Ereignisse

4.2.3. Vergleiche zwischen Patienten mit und ohne Ereignis

- 4.2.3.1. Kalkscore
- 4.2.3.2. Klassische Risikofaktoren
- 4.2.4. Zusammenhang zwischen klassischen Risikofaktoren und Koronarkalk
- 4.2.5. Prognostische Bedeutung des Kalkscores und der klassischen Risikofaktoren
 - 4.2.5.1. Klassische Risikofaktoren
 - 4.2.5.2. Kalkscore
 - 4.2.5.3. Kalkscore bei verschiedenen Risikogruppen
- 4.2.6. Indikationen für die Koronarkalkbestimmung
- 4.2.7. Sensitivität und Spezifität verschiedener Prädiktoren von koronaren Ereignissen
- 4.2.8. Möglicher Effekt einer Behandlung bei asymptomatischen Patienten mit hohem Kalkscore
- 4.2.9. Einfluss des koronaren Kalkscores auf die Entwicklung des Risikoprofils

5. Limitationen

- 5.1. Perzentilenverteilung 4-Zeilen- vs. 16-Zeilen-MSCT
- 5.2. Verlaufsbeobachtung der untersuchten Patienten

6. Zusammenfassung

7. Danksagungen

8. Abkürzungen

9. Literaturverzeichnis

10. Curriculum Vitae

11. Anhang

1. Einleitung

1.1. Koronare Herzkrankheit und Koronararterienverkalkung

1.1.1. Epidemiologie

In Europa stellen kardiovaskuläre Erkrankungen die häufigste Todesursache dar [36]. Beispielsweise wurde in Deutschland im Jahr 2005 fast jeder zweite Tod (44,2 %) durch Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, 9,8 % der Todesfälle durch chronisch ischämische Herzkrankheit und 7,4 % der Todesfälle durch einen akuten Myokardinfarkt verursacht [130]. In einer aktuellen Studie konnten Bischoff et al. [20] zeigen, dass 12,4 % der Patienten in hausärztlichen Einrichtungen an einer koronaren Herzkrankheit leiden. Diese Zahlen zeigen, welche immense Bedeutung der koronaren Herzkrankheit in Deutschland zukommt und wie wichtig eine effektive Primärprävention ist.

Das Vorhandensein von Koronarkalk ist Ausdruck einer Atherosklerose der Koronararterien. Koronarkalk liegt allerdings auch häufig bei vermeintlich Gesunden vor. Mit steigendem Alter nimmt sowohl die Prävalenz als auch das Ausmaß von Koronarkalk in der Bevölkerung zu, wobei Männer häufiger und mehr Koronarkalk aufweisen als Frauen. Dieser Zusammenhang wird in Abbildung 1 verdeutlicht.

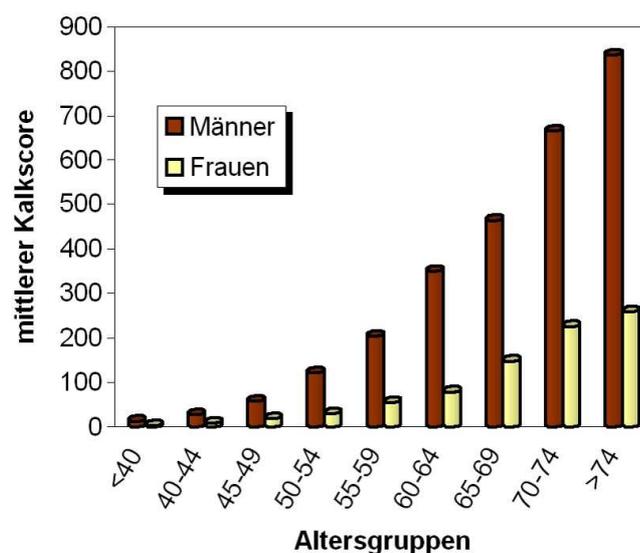


Abb. 1: Alters- und geschlechtsabhängige Kalkscores in einem Normkollektiv; Daten aus Hoff et al. [61].

1.1.2. Risikofaktoren der Atherosklerose

Bereits seit mehreren Jahrzehnten erforschen Wissenschaftler Faktoren, die ein erhöhtes Risiko für eine Atherosklerose mit sich bringen. Wichtige Erkenntnisse über diese Risikofaktoren hat die prospektive Framingham-Studie erbracht, welche seit 1944 einen Großteil der Bewohner der US-amerikanischen Ortschaft Framingham, bei denen keine koronare Herzkrankheit vorlag, in 2-jährigen Abständen untersuchte. Anhand dieser und anderer Studien konnte eine Reihe von kardiovaskulären Risikofaktoren ermittelt werden. Als wichtigste Risikofaktoren der Atherosklerose gelten heute ein hohes Lebensalter, das männliche Geschlecht, eine familiäre Prädisposition, Adipositas, ein erhöhtes LDL- oder Gesamtcholesterin, ein erniedrigtes HDL-Cholesterin, Nikotinabusus, Diabetes mellitus sowie arterieller Hypertonus [50, 51, 57, 67, 68, 105, 112].

Als potenzielle Risikofaktoren werden beispielsweise körperliche Inaktivität, postmenopausaler Östrogenmangel, Hyperhomocysteinämie sowie erhöhtes Fibrinogen [44], Lipoprotein(a) [74] und C-reaktives Protein [143] angesehen [57, 105].

1.1.3. Pathogenese der Atherosklerose

Der amerikanische Atherosklerose-Forscher Ross entwickelte 1976 die „Response-to-injury-Hypothese“ [106, 107], welche er später noch modifizierte. Diese Theorie zur Pathogenese der Atherosklerose entspricht auch heute noch weitestgehend dem aktuellen Erkenntnisstand und beruht auf der Annahme, dass am Anfang der pathogenetischen Kettenreaktion eine Endothelschädigung steht. Im Folgenden wird die Pathogenese unter Berücksichtigung der histologischen Klassifikation nach Stary [129] dargestellt:

Die Typ-I-Läsion (Endothelschädigung) steht nach heutigem Wissen am Beginn der Entwicklung einer Atherosklerose. Wie es zur Schädigung des Endothels kommt, ist nicht abschließend geklärt. Als ursächliche Faktoren kommen beispielsweise Wirbelbildungen an Gefäßverzweigungen, Nikotinkonsum oder Hypercholesterinämie in Betracht. Die endotheliale Dysfunktion geht mit einer vermehrten Bildung von Chemokinen und Adhäsionsmolekülen einher. Dadurch werden

Monozyten und Lymphozyten angelockt und können leichter in die Gefäßwand einwandern. Außerdem bildet das Endothel Zytokine, welche die Umwandlung von Monozyten in Makrophagen stimulieren. Darüber hinaus können kleine Lipoproteine wie LDL- und HDL-Cholesterin die geschädigte Endothelschranke passieren und sich in der Media der Gefäßwand anreichern. Normalerweise sind die Makrophagen in der Lage, Cholesterinester, welche an LDL gebunden sind, über „Scavenger-Rezeptoren“ aufzunehmen und anschließend modifiziert für den Transport zur Leber auf HDL zu übertragen. Bei einem Überangebot an Cholesterinestern werden diese in Vakuolen der Makrophagen abgelagert, welche durch die vakuoläre Umwandlung zu Schaumzellen werden. Sammeln sich diese Schaumzellen vermehrt in der Intima an, so imponieren sie morphologisch als gelbliche Fettstreifen (fatty streaks), was einer Typ-II-Läsion entspricht. Im weiteren Verlauf gehen die Schaumzellen zu Grunde, wodurch sich in der Subintima extrazelluläre Fetttröpfchen mit Cholesterinkristallen ansammeln, welche den Zusammenhalt der Gefäßmuskelzellen stören. Während die einzelnen Fetttröpfchen und andere Partikel anfangs noch verstreut sind („Präatherom“ oder Typ-III-Läsion), zeigen sich im Verlauf größere und deutlich abgegrenzte Kerne mit extrazellulärem Fett („Atherom“ oder Typ-IV-Läsion). Diese Plaque-Art ist mechanisch instabil.

Noch lebende Makrophagen sezernieren Zellmediatoren, durch die Mediamyozyten und Fibroblasten stimuliert werden, welche proliferieren und Kollagenfasern produzieren. Dadurch entsteht ein Fibroatherom (Typ-V-Läsion), welches mit einer festen Deckplatte zum Gefäßlumen abgegrenzt ist. Im weiteren Verlauf kann die fibröse Deckplatte der Plaque proteolytisch aufgeweicht werden, wodurch eine „Plaquesfissur“ und somit eine komplizierte Läsion (Typ-VI-Läsion) entstehen kann. Blutet es nun in die Plaque ein oder lagern sich Thromben auf die Plaque auf, so ist die Entstehung eines okklusiven Thrombus möglich. Aus einer Typ-IV-Läsion kann sich jedoch durch Produktion von extrazellulärer Matrix durch Mediamyozyten auch eine „fibröse, zellarme Plaque mit Verkalkung“ (Typ-VII-Läsion) oder eine „fibröse zellarme Plaque“ (Typ-VIII-Läsion) entwickeln. Diese Läsionen sind stabil und stellen häufig den morphologischen Befund bei einer stabilen Angina pectoris dar [105]. In Abbildung 2 ist die Entstehung eines Atheroms graphisch dargestellt.

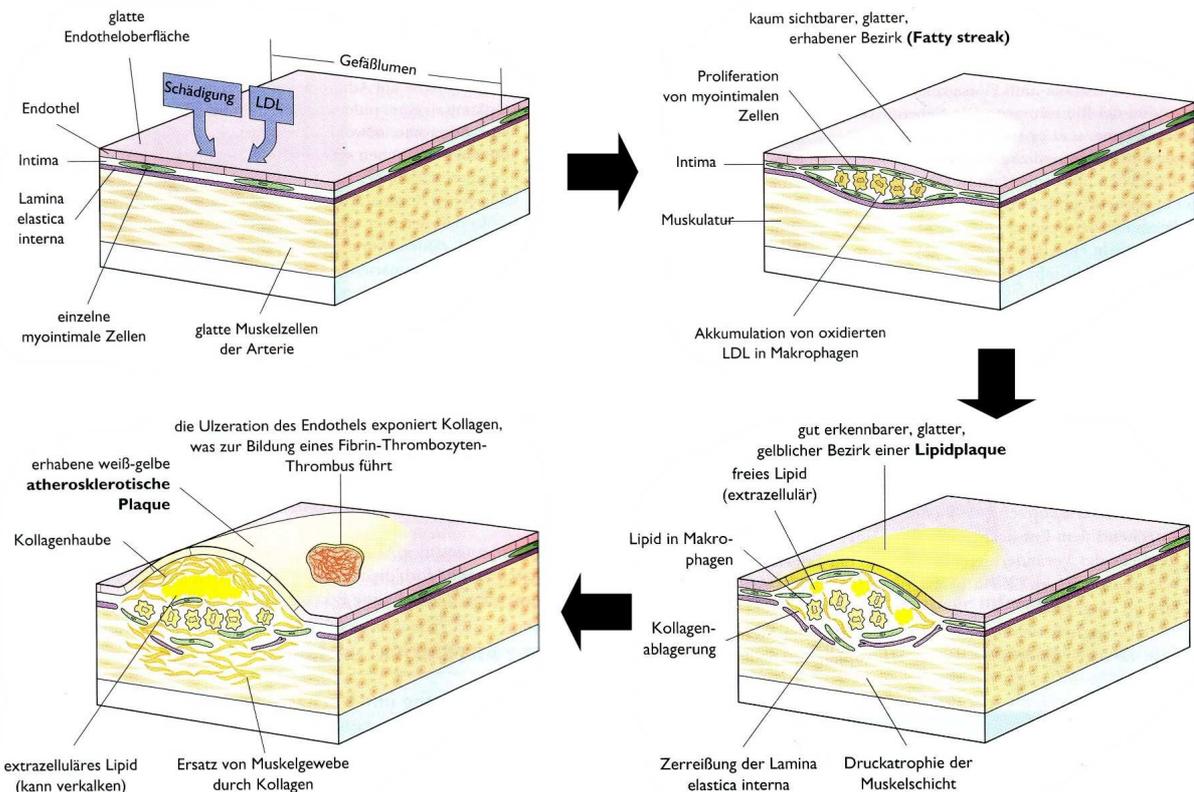


Abb. 2.: Pathogenese der Atherosklerose; Erläuterungen im Text; Abbildung modifiziert übernommen aus Stevens/Lowe [131].

1.1.4. Risikostratifizierung

Eine Vielzahl der Personen, die einen akuten Myokardinfarkt oder einen plötzlichen Herztod erleiden, hatten vor diesem Ereignis keine Angina pectoris [124]. Etwa ein Drittel der Personen, die einen akuten Herzinfarkt erleiden, versterben, noch bevor ihnen durch moderne Therapiemaßnahmen geholfen werden kann [79]. Angesichts dieser Daten wird klar, wie wichtig es ist, asymptomatische Personen mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse zu identifizieren und deren Risikoprofil medikamentös und durch Änderung der Lebensgewohnheiten zu verbessern. Hierfür stehen insbesondere die nachfolgenden Methoden zur Verfügung.

1.1.4.1. Klassische Risikoscores

Obwohl die Erkennung der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren in der Prävention der koronaren Herzkrankheit sehr wichtig ist, lässt sich das individuelle Risiko einer Person für ein koronares Ereignis aus einem einzelnen Risikofaktor nicht bestimmen. Um das Risiko besser beurteilen zu können, wurden deshalb

mehrere Risikofaktoren in so genannten Risikoscores zusammengefasst, von denen die drei gängigsten im Folgenden dargestellt werden. Der älteste dieser Scores ist der FRAMINGHAM-Score [135], der auf Berechnungen an der Studienkohorte der Framingham-Studie beruht. Kurze Zeit später wurde in Deutschland der PROCAM-Score [11] entwickelt, welcher auf den Daten der Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Studie basiert. In diesen beiden Scores wird ein koronarer Hochrisikopatient durch ein Risiko für ein koronares Ereignis von über 20 % innerhalb von 10 Jahren definiert.

Der im Jahre 2003 von der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) vorgestellte ESC-Score [35], der ausschließlich die kardiovaskuläre Mortalität berücksichtigt, erfasst entsprechend Personen mit einem 10-Jahres-Mortalitätsrisiko von über 5 % als Hochrisikopatienten. Seit dem Jahr 2005 steht der ESC-Score auch für Deutschland regionalisiert zur Verfügung [69].

In Tabelle 1 sind die Unterschiede der Risikoscores und die jeweils einbezogenen Risikofaktoren aufgeführt:

	<i>FRAMINGHAM-Score</i>	<i>PROCAM-Score</i>	<i>ESC-Score</i>
Größe des zugrunde liegenden Kollektivs	n = 5.251	n = 5.389	n = 205.178
Patientenalter	20 – 79 Jahre	35 – 65 Jahre	40 – 65 Jahre
Geschlecht	+	Frauen ¼ des Risikos	+
Familienanamnese	-	+	-
Nikotin	+	+	+
Systolischer Blutdruck	+	+	+
Gesamtcholesterin	+	-	+
HDL-Cholesterin	+	+	+
LDL-Cholesterin	-	+	-
Triglyceride	-	+	-
Diabetes	Alle Hochrisikopatienten	+	Männer: 2-fach höher Frauen: 4-fach höher

Tab. 1: Zugrunde liegendes Patientenkollektiv und einbezogene Risikofaktoren der Risikoscores.

Allerdings weisen die Risikoscores in der Erkennung von koronaren Hochrisikopatienten zahlreiche Limitationen und Probleme auf. Zum einen geht in die Berechnung der gängigen Risikoscores nur ein Teil der bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren ein. Teilweise werden die Risikofaktoren zudem bei Berechnung des Risikos nur pauschal gewertet, ohne dass die individuelle

Ausprägung eines Risikos einen Einfluss auf den errechneten Wert hat. Ein weiteres Problem stellt die Tatsache dar, dass die einzelnen Risikoscores bei identischen Patientenkollektiven teils zu deutlich unterschiedlichen Einschätzungen gelangen [11, 60]. Am problematischsten ist jedoch, dass ein Großteil der koronaren Ereignisse mit den Risikoscores nicht hätte vorhergesagt werden können. Am Beispiel des Patientenkollektivs der PROCAM-Studie [11] lässt sich dies deutlich zeigen: Lediglich 35,6 % der koronaren Ereignisse traten in der Gruppe mit einem hohen Risiko auf, während 32,9 % der koronaren Ereignisse aus der Gruppe mit mittlerem Risiko und 31,5 % aus der Niedrigrisikogruppe stammten. Aufgrund dieser Limitationen kann ein unkritischer Einsatz dieser Risikomodelle zu Fehleinschätzungen des koronaren Risikos führen.

1.1.4.2. Koronarkalkquantifizierung

Eine weitere Methode zur Bestimmung des koronaren Risikos stellt die Koronarkalkmessung dar. Bei diesem Verfahren wird das Ausmaß der kalzifizierten Koronarsklerose gemessen. Es deutet sich an, dass dadurch zusätzliche Informationen über die traditionellen Risikofaktoren hinaus gewonnen werden können.

1.2. Koronarkalkbestimmung mittels Computertomographie

1.2.1. Technische Grundlagen

Im Jahre 1972 wurde der erste kommerziell erhältliche konventionelle Computertomograph vom britischen Physiker G. N. Hounsfield vorgestellt [65]. Mit diesem Computertomographen war allerdings aufgrund der großen Schichtdicke und der schlechten zeitlichen Auflösung noch nicht an Aufnahmen vom schlagenden Herzen zu denken. Bis 1989 konnte die Schichtdicke immerhin von 12 auf bis zu 1 mm gesenkt und die räumliche Auflösung somit deutlich verbessert werden. Allerdings war es bei konventionellen mechanischen Computertomographen noch nicht möglich, eine ausreichende zeitliche Auflösung zu erreichen, um scharfe und artefaktfreie Aufnahmen des Herzens anzufertigen. Aufgrund dieser Limitierung der konventionellen Computertomographie entwickelte

D. B. Boyd Anfang der 80er Jahre die Elektronenstrahl-Computertomographie (ECBT) [78], welche den Durchbruch in der computertomographischen Bildgebung des Herzens darstellte. Abbildung 3 zeigt den schematischen Aufbau eines EBCT-Geräts.

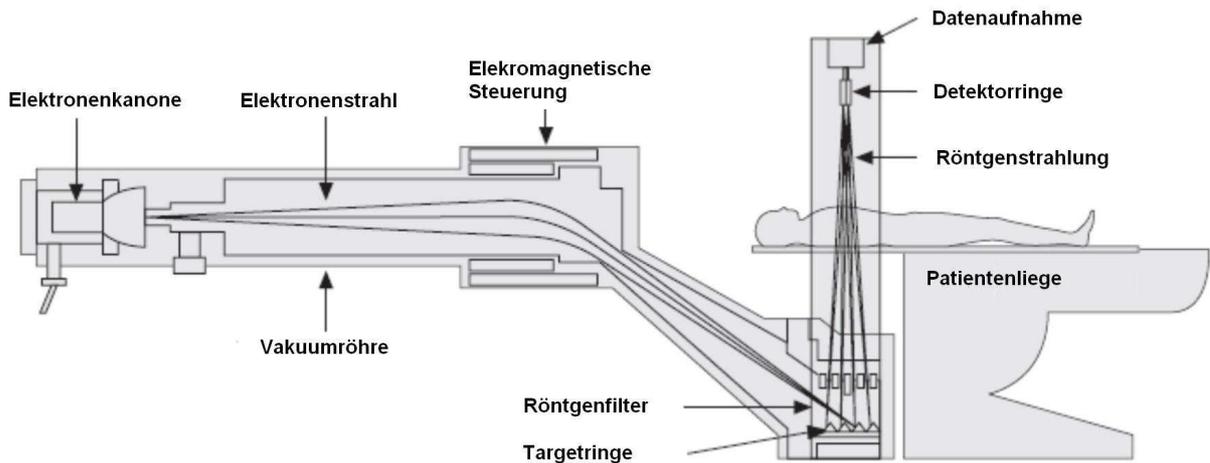


Abb. 3: Schematischer Aufbau eines Elektronenstrahl-Computertomographen; Abbildung abgeändert aus Erbel et al. [43].

Da bei dieser Art der Computertomographie auf mechanisch bewegte Bauteile verzichtet wurde, konnten die Aquisitionszeiten soweit absenkt werden, dass nun bis zu 24 Bilder pro Sekunde aufgenommen werden konnten. Bei diesem Verfahren rotiert im Gegensatz zur konventionellen Computertomographie keine Röntgenröhre um den Patienten, sondern es wird ein Elektronenstrahl auf Targetringe gelenkt, wodurch die eigentliche Röntgenstrahlung entsteht. Der Elektronenstrahl wird dabei von einer Elektronenkanone erzeugt, in einer Vakuumröhre beschleunigt und elektromagnetisch auf Targetringe aus Wolfram gelenkt. Dabei entsteht die Röntgenstrahlung, die nach Durchlaufen des Patienten von feststehenden Detektorringen erfasst wird [13, 43].

Durch Verwendung von EKG-Triggerung, welche eine Aufnahme im immer gleichen Herzzyklus ermöglicht, konnte die Bildqualität weiter verbessert werden. Hauptanwendungsgebiete der Elektronenstrahl-Computertomographie stellen die Koronarkalkbestimmung [4, 10] und die computertomographische Koronarangiographie (CTA) [1, 25] dar.

Obwohl die Elektronenstrahl-Computertomographie in der Literatur als Goldstandard in der Koronarkalkbestimmung dargestellt wird, konnten sich die EBCT-Geräte unter anderem aufgrund der hohen Anschaffungs- und Unterhaltskosten nicht weit verbreiten. Dank technischer Weiterentwicklung der konventionellen Computertomographie (CT) konnte auch diese im weiteren Verlauf zur kardialen Bildgebung verwendet werden.

Bei der konventionellen CT rotiert eine Röntgenröhre um den Patienten. Durch die Rotation durchdringt der ausgesandte Röntgenstrahl den Patienten aus verschiedenen Richtungen und wird abhängig vom durchstrahlten Gewebe abgeschwächt. Detektoren, die der Röntgenröhre gegenüberliegen, registrieren die einfallende Röntgenstrahlung und setzen diese in ein elektrisches Signal um.

Im sequenziellen Modus wird der Patient nach jeder Aufnahme um die Schichtdicke durch den Computertomographen bewegt.

Im Gegensatz hierzu wird der Patient bei der Spiralcomputertomographie kontinuierlich und in gleichmäßiger Geschwindigkeit durch die Scanebene bewegt. Hierdurch können Volumendatensätze gewonnen werden, welche die Basis für dreidimensionale Bildbearbeitung darstellen. Seitdem 1998 die ersten Vier-Zeilen-Mehrschicht-Computertomographen eingeführt wurden, hat eine rasche technische Weiterentwicklung stattgefunden. Seit 2004 sind sogar CT-Geräte mit 64 Zeilen verfügbar.

Bei der kardialen Bildgebung mittels Computertomographie spielt die EKG-Triggerung eine große Rolle. Dadurch, dass die verwendeten Aufnahmen durch EKG-Triggerung aus dem gleichen Herzzyklus stammen, kann die Bildqualität deutlich verbessert werden. Hierbei gibt es zwei verschiedene Trigger-Verfahren, welche beide zur Koronarkalkmessung eingesetzt werden.

Dies ist zum einen die prospektive EKG-Triggerung, welche bei sequenzieller Aufnahmetechnik zum Einsatz kommt. Dabei wird während der CT-Untersuchung ein Elektrokardiogramm (EKG) aufgezeichnet, und die Aufnahmen werden eine festgelegte Zeit nach einer R-Zacke in der diastolischen Herzphase getätigt. In Abbildung 4 ist das Verfahren der prospektiven EKG-Triggerung graphisch dargestellt.

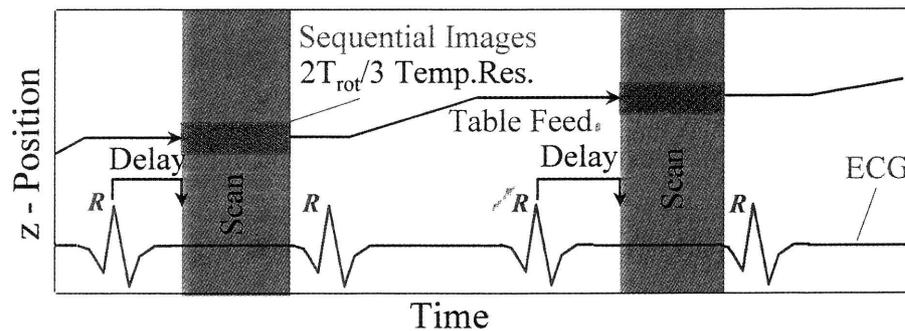


Abb. 4: schematische Darstellung der prospektiven EKG-Triggerung aus Ohnesorge et al. [92].

Beim retrospektiven EKG-Gating wird hingegen ein kontinuierlicher Spiral-Datensatz aufgenommen und anschließend nur Daten aus einem definierten Punkt des Herzzyklus herangezogen. Die retrospektiv getriggerte Datenaquisition ermöglicht eine bessere Bildqualität und bietet die Möglichkeit zur Rekonstruktion überlappender Schichten. Allerdings ist die Strahlenbelastung bei retrospektiver EKG-Triggerung deutlich höher als bei der prospektiven.

1.2.2. Bedeutung koronarer Kalzifizierungen

Das Vorliegen von Koronarkalk ist ein Zeichen für eine Atherosklerose der Koronararterien. Mit wenigen Ausnahmen wie beispielsweise bei Patienten mit weit fortgeschrittener Niereninsuffizienz [28, 117] treten Kalzifizierungen der Koronarien nur bei atherosklerotisch veränderten Gefäßen auf. Obwohl man umgekehrt aus dem Fehlen von Koronarkalk nicht sicher auf das Fehlen von atherosklerotischen Veränderungen schließen kann, ist die Menge von Koronarkalk positiv mit dem Ausmaß von atherosklerotischen Veränderungen assoziiert. Kalzifizierungen treten zwar häufiger in weiter entwickelten atherosklerotischen Läsionen auf, sie können jedoch auch in frühen Läsionen vorkommen [142].

Während die Menge an Koronarkalk in wenigen morphologischen Untersuchungen gut mit dem Grad von Koronarstenosen korreliert [28, 29, 75, 76, 81], ist dieser Zusammenhang in zahlreichen anderen Studien nur schwach [38, 45, 93, 122, 142]. Deshalb dient die Koronarkalkmessung der Erfassung von Atherosklerose, nicht jedoch von Koronarstenosen [116, 125]. Andererseits ist es äußerst unwahrscheinlich, dass signifikante Koronarstenosen vorliegen, wenn kein Koronarkalk nachgewiesen werden kann [17, 22, 23, 82, 111].

Einem akuten Koronarsyndrom liegt meist eine Plaqueruptur oder -erosion zu Grunde, welche vor allem in instabilen Plaques auftreten [5, 47, 104]. Inwieweit aus dem Vorliegen von Koronarkalk auf die Stabilität oder Instabilität einer Plaque geschlossen werden kann, ist unklar [142]. Die meisten Autoren sehen im Vorhandensein von Koronarkalk weder ein Zeichen für Stabilität noch für Instabilität einer atherosklerotischen Plaque [66, 97, 103, 109, 114, 116]. Andere Autoren kommen zu dem Schluss, dass eine kalzifizierte Plaque stabiler ist als eine nicht kalzifizierte und somit seltener zu Plaquerupturen neigt [32, 124]. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass bei einem Großteil der Patienten mit Plaqueruptur [29, 46, 114] und bei fast allen Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (>95 %) [98, 114] Koronarkalk nachgewiesen werden kann. Bei Plaque-Erosionen liegt der Anteil von kalzifizierten Plaques jedoch deutlich geringer [29, 46, 114]. Ein linearer Zusammenhang zwischen der Wahrscheinlichkeit einer Plaqueruptur und dem Ausmaß von Koronarkalk kann derzeit nicht nachgewiesen werden [132].

1.2.3. Stellenwert der Koronarkalkbestimmung

Die prognostische Wertigkeit der Koronarkalkmessung war lange Zeit umstritten. In einigen Studien konnte allerdings bereits für die Elektronenstrahl-Computertomographie gezeigt werden, dass das Ausmaß an Koronarkalk eine deutliche prädiktive Aussagekraft bezüglich des Auftretens koronarer Ereignisse besitzt [7, 8, 26, 33, 73, 77, 88, 95, 100, 121, 127, 133, 147]. Darüber hinaus verdeutlicht ein Großteil der vorliegenden Untersuchungen, dass die Koronarkalkbestimmung eine über die klassischen Risikofaktoren hinausgehende und überwiegend von diesen unabhängige prognostische Wertigkeit aufweist [7, 8, 26, 33, 73, 100, 121, 123, 127, 133].

Diese Studien basieren jedoch auf Untersuchungen mittels Elektronenstrahl-Computertomographie und wurden an überwiegend US-amerikanischen Patientenkollektiven durchgeführt. Inwieweit koronare Kalkscores bei Verwendung eines Elektronenstrahl-Computertomographen und einem Mehrzeilen-Computertomographen vergleichbar sind, ist unklar. Direkte Vergleichsstudien liegen bisher aus ethischen Gründen nur von kleinen Patienten vor und liefern widersprüchliche Ergebnisse [15, 49, 64].

Über den praktischen Wert des mittels Mehrzeilen-Computertomographie ermittelten koronaren Kalkscores in einer kardiologischen Praxis in Mitteleuropa ist somit wenig bekannt.

1.2.4. Indikationen für die Koronarkalkbestimmung

Es ist nicht abschließend geklärt, bei welchen Patienten es sinnvoll ist, den koronaren Kalkscore zu bestimmen. Eine mögliche Hauptindikation wird derzeit bei Personen gesehen, die nach klassischen Risikofaktoren ein mittleres Risiko aufweisen. Im Rahmen der Diskussion wird noch detailliert auf die möglichen Indikationen der Koronarkalkbestimmung eingegangen.

1.2.5. Methoden der Koronarkalkquantifizierung

Röntgenstrahlung wird von verschiedenen Gewebearten unterschiedlich stark absorbiert. Die jeweilige Intensität dieser Absorption und somit die Veränderung der Strahlungsintensität wird bei der Computertomographie in Hounsfield-Einheiten (HU) angegeben und in verschiedenen Graustufen optisch dargestellt. Dabei weist Luft einen Dichtewert von -1000 HU und Wasser einen Dichtewert von 0 HU auf. Für die Erfassung verkalkter Areale der Koronararterien wird meist ein Schwellenwert von 130 HU oder alternativ 90 HU zu Grunde gelegt.

Für die Quantifizierung koronarer Kalzifizierungen stehen hauptsächlich drei Scoring-Algorithmen zur Verfügung. Am weitesten verbreitet ist der Agatstonscore, zu dem große Referenzkollektive vorhanden sind [61, 100, 115]. Obwohl Volumen- und Massenscore theoretische Vorteile [3, 58, 139] und teils auch in Studien eine bessere Reproduzierbarkeit aufweisen [91], kann bisher keiner dieser Scoring-Algorithmen eindeutig bevorzugt werden [63, 110]. Zudem liegen zur Interpretation des Volumen- und Massenscores keine ausreichend großen Vergleichskollektive vor.

Im Folgenden werden die einzelnen Scores dargestellt.

1.2.5.1. Agatston-Score

Die am weitesten verbreitete Methode zur Koronarkalkbestimmung ist der Agatston-Score, welcher 1990 von Agatston et al. eingeführt wurde [4]. Dieser Score basiert

auf Aufnahmen, welche mittels Elektronenstrahltomographie im sequenziellen Modus und bei prospektiver EKG-Triggerung gewonnen wurden. Der Score einer einzelnen kalzifizierten Läsion $Ag(n)$ errechnet sich demnach als Produkt der Fläche benachbarter Pixel $A(n)$, welche einen Dichtewert von mindestens 130 HU aufweisen müssen, und einem Wichtungsfaktor $W_i(n)$, der einen Wert von 1-4 annehmen kann und von dem maximalen Dichtewert einer Läsion abhängt. Dabei muss die Fläche einer erfassten Läsion mindestens 1 mm^2 betragen, wodurch eine Verfälschung des Kalkscores durch Bildrauschen vermindert wird. Der Gesamtscore Ag errechnet sich dann aus der Summe der Scores der einzelnen Läsionen. Folgende Formeln verdeutlichen, wie der Agatston-Score berechnet wird:

$$Ag = \sum_n Ag(n) = \sum_n A(n) \cdot W_i(n)$$

$$\text{wobei } W_i(n) = \begin{cases} 1 & 130HU \leq HU_{\max} < 200HU \\ 2 & 200HU \leq HU_{\max} < 300HU \\ 3, \text{ falls} & 300HU \leq HU_{\max} < 400HU \\ 4 & 400HU \leq HU_{\max} \end{cases}$$

Ursprünglich ist der Agatston-Score für EBCT-Geräte mit einer Schichtdicke von 3 mm definiert. Bei hiervon abweichender Schichtdicke wird unter Berücksichtigung der tatsächlichen Schichtdicke ein zum Agatston-Score analoger Score berechnet. Am Agatston-Score wird häufig kritisiert, dass schon minimale Unterschiede in der maximalen Dichte einer kalzifizierten Läsion (zum Beispiel 199 HU und 200 HU) zu beträchtlichen Unterschieden im berechneten Kalkscore führen können [132].

1.2.5.2. Volumen-Score

Der Volumen-Score geht ursprünglich auf Callister et al. zurück [30]. Dieser Score gibt die Gesamtfläche der kalzifizierten Läsionen in mm^2 an. Der Score der jeweiligen Läsion wird aus dem Produkt der Anzahl der Bildpunkte der kalzifizierten Läsion und dem Volumen eines einzelnen Bildpunktes errechnet, wobei die Berechnung mit isotropischer Interpolation durchgeführt wird. Der Gesamtscore errechnet sich wiederum aus der Summe der Scores der einzelnen Läsionen.

1.2.5.3. Äquivalenzmasse Calcium

Durch diesen Score wird die Masse an Calcium in mg Calciumhydroxylapatit angegeben. Zusätzlich zum Volumen der einzelnen Läsionen zieht dieser Algorithmus auch die mittlere Dichtewerte der jeweiligen Läsion in die Berechnung mit ein. Die Kalkmasse ist dabei weitestgehend unabhängig von der Schichtdicke.

1.2.6. Bewertung des Koronarkalks und Konsequenzen

Die Diskussion darüber, welche Grenz- und Schwellenwerte sich am besten zur Beurteilung des koronaren Kalkscores eignen, ist noch nicht als abgeschlossen anzusehen. Der Kalkscore wird je nach Zentrum als absoluter Wert oder in Abhängigkeit von alters- und geschlechtsabhängigen Perzentilen bewertet. Nach aktuellem Wissenstand dürfte wohl die Beurteilung in Abhängigkeit von alters- und geschlechtsabhängigen Perzentilen prognostisch eine höhere Aussagekraft aufweisen [132]. Deshalb setzt sich die Verwendung dieser Perzentilen immer mehr durch.

Dabei wird der ermittelte Kalkscore mit Werten verglichen, die in großen Referenzkollektiven bei Patienten mit gleichem Alter und Geschlecht beobachtet wurden. Üblicher Weise werden bei Verwendung dieser Normogramme Patienten mit einem Kalkscore oberhalb der 75. Perzentile der Werte des Referenzkollektivs als koronare Hochrisikopatienten betrachtet. Problematisch an der Score-Beurteilung anhand von Perzentilen ist die Tatsache, dass Vergleichsdaten von großen Patientenkollektiven [61, 100, 110] mittels Elektronenstrahl-Computertomographie überwiegend an US-amerikanischen Patientenkollektiven gewonnen wurden. Deshalb ist fraglich, inwieweit diese Daten auf die europäische oder deutsche Bevölkerung und die Mehrzeilen-Computertomographie übertragbar sind. Diese Problematik bestätigen verschiedene Studien [19, 24, 27, 71, 86], die zeigen konnten, dass verschiedene Bevölkerungsgruppen teils unterschiedliche Kalkscores aufweisen. Derzeit liegen lediglich von einem deutschen Patientenkollektiv, das mit einem 4-Zeilen-Computertomographen untersucht wurde, Vergleichsdaten in der Literatur Daten vor [115]. Zudem ist noch nicht ausreichend untersucht, inwieweit die Kalkscores, welche mit unterschiedlichen Mehrschicht-Computertomographen gemessen wurden, miteinander übereinstimmen. Es ist

allerdings anzunehmen, dass man nicht nur bevölkerungsspezifische, sondern auch Scanner-spezifische Referenzwerte benötigt, um das koronare Risiko eines Patienten nicht zu über- oder unterschätzen.

Darüber hinaus ist es insbesondere im US-amerikanischen Raum teilweise gebräuchlich, die Kalkscores unabhängig von Alter und Geschlecht in die Kategorien kein Kalk (Score=0), minimaler Kalk (1-10), wenig Kalk (11-100), mittlere Verkalkung (101-400) und starke Verkalkung (>400) einzuteilen [58]. Diese alters- und geschlechtsunabhängige Art der Score-Bewertung birgt jedoch die Gefahr, dass besonders Frauen bzw. junge Patienten mit einem hohen koronaren Risiko übersehen werden, da sie durchschnittlich niedrigere Werte aufweisen als Männer bzw. ältere Patienten.

Es bestehen keine einheitlichen Empfehlungen darüber, welche Konsequenzen aus den durch den Kalkscore gewonnenen Informationen gezogen werden sollten und welche Patienten mit welchem Kalkscore wie behandelt werden sollten. Verschiedene Arbeiten in der Literatur empfehlen bei einem Kalkscore oberhalb der jeweiligen 75. Perzentile neben Änderung der Ernährungs- und Lebensgewohnheiten eine medikamentöse Prophylaxe mit Statinen [83, 96, 134] und eventuell Acetylsalicylsäure [126]. Dieses Vorgehen ist in Abbildung 5 graphisch dargestellt.

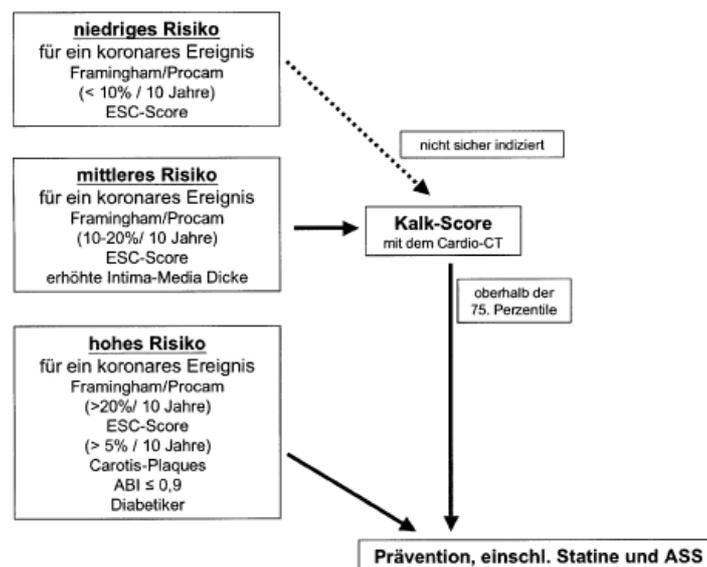


Abb. 5: Stellenwert der Koronarkalkbestimmung in der Primärprävention; Abbildung aus Silber et al. [126].

Tabelle 2 zeigt Handlungsempfehlungen in Abhängigkeit vom Kalkscore, wie sie 1998 von Becker et al. [14] und 1999 in ähnlicher Weise von Rumberger et al. [109] vorgeschlagen wurden:

<i>Kalkscore</i>	<i>Bewertung</i>	<i>Klinische Bedeutung</i>	<i>Aussage in Bezug auf Alter und Geschlecht</i>	<i>Empfohlene Behandlung</i>
0	Keine nachweisbaren Verkalkungen	KHK zu 90 %–95 % ausgeschlossen	Zutreffend für Männer und Frauen >40 Jahren, Ausnahme: jüngere Patienten	Allgemeine Präventionsmaßnahmen
1 bis 10	Minimale Verkalkungen	Koronargefäßstenosen unwahrscheinlich	Zutreffend für Männer und Frauen >40 Jahren, Ausnahme: jüngere Patienten	Allgemeine Präventionsmaßnahmen
11 bis 100	Geringe Verkalkungen	KHK möglich	Größere Bedeutung bei Score >75. Perzentile	Abklärung bzw. Abbau der Risikofaktoren
101 bis 400	Mäßiggradige Verkalkungen	Stenosierende KHK möglich	Größere Bedeutung bei Score >75. Perzentile	Risikofaktorenbehandlung und kardiologische Untersuchung
> 400	Ausgedehnte Verkalkungen	Hohe Wahrscheinlichkeit für signifikante Stenosen	Größere Bedeutung bei Score >75. Perzentile	Belastungs-EKG, Stressecho bzw. Myokardszintigraphie und Risikofaktorenbehandlung

Tab. 2: Handlungsempfehlungen nach Becker et al. [14].

1.3. Ziele der Untersuchung

In der vorliegenden Untersuchung soll zum einen beurteilt werden, ob zur Beurteilung von Kalkscores, die mit verschiedenen Mehrschicht-Computertomographen gewonnen wurden, unterschiedliche Referenzkollektive herangezogen werden müssen. Darüber hinaus untersucht diese Analyse die prognostische Bedeutung der Koronarkalkbestimmung mittels Mehrzeilen-Computertomographie an einem großen deutschen Patientenkollektiv. Ein weiterer Untersuchungsgegenstand dieser Analyse ist die Frage, inwieweit die prognostische Wertigkeit dieser Methode über die der konventionellen Risikofaktoren hinausgeht.

2. Patienten und Methoden

2.1. Koronarkalkuntersuchung

2.1.1. Anamnestische Aufnahme der Patienten

Vor der computertomographischen Untersuchung wurden Anamnese und Risikoprofil der Patienten mit Hilfe einer Patienten-Datenbank (FileMaker Pro 6.0Dv4) ausführlich und standardisiert erhoben. Erfasst wurden Vorerkrankungen, diagnostische und therapeutische Vorgeschichte, eingenommene Medikamente, Alter, Größe, Gewicht sowie kardiovaskuläre Risikofaktoren (Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, früherer oder gegenwärtiger Nikotinkonsum und positive Familienanamnese). Dabei konnten lediglich durchschnittlich etwa 1,7 % der Patienten keine Aussage zum Vorliegen der jeweiligen Risikofaktoren und etwa 15,6 % keine Angaben zu eingenommenen Medikamenten machen, weshalb diese Patienten bei statistischen Analysen im Zusammenhang mit diesen Risikofaktoren nicht miteinbezogen wurden. Als Diabetiker galten Patienten, die einen Diabetes mellitus angaben, Blutzuckerwerte ≥ 126 mg/dl (anamnestisch) aufwiesen oder antidiabetische Medikamente einnahmen. Als arterielle Hypertonie wurde gewertet, wenn die Patienten von mehrfachen Blutdruckmessungen systolisch ≥ 140 mmHg und/oder diastolisch ≥ 90 mmHg berichteten oder antihypertensive Medikamente einnahmen. Hypercholesterinämie war definiert durch ein Gesamtcholesterin > 240 mg/dl (anamnestisch) oder lipidsenkende Therapie. Bezüglich Nikotinkonsum wurden die Patienten befragt, ob und gegebenenfalls wie viel sie derzeit rauchten, ob sie jemals zuvor geraucht hätten und - falls zutreffend - seit wann sie Nichtraucher seien. Als positive Familienanamnese galt ein Vorliegen einer relevanten koronaren Herzkrankheit bei einem Verwandten 1. Grades. Das Alter des Verwandten bei Beginn der Erkrankung wurde nicht separat erfasst.

2.1.2. 4-Zeilen-Multislice-Computertomographie

In der Zeit vom 12.10.1999 bis zum 12.10.2003 wurde für die Quantifizierung von Koronarkalk der 4-Zeilen-Mehrschicht-Computertomograph Mx 8000 (Fa. Marconi, Cleveland, Ohio) verwendet. Nachdem die Patienten über mögliche Risiken informiert waren und ihr Einverständnis erteilt hatten, wurde die Untersuchung nach einem standardisierten Schema durchgeführt.

Die Patienten wurden mit den Füßen voraus auf dem Untersuchungstisch des Computertomographen positioniert. Kontrastmittel erhielten die Patienten nicht. Durch eine niedrig dosierte Lungenaufnahme wurde dann zunächst ein Topogramm erstellt, um das Scanfeld zu bestimmen. Während die Patienten ihren Atem abhängig von der Herzfrequenz weniger als 20 Sekunden anhalten mussten, wurden hochauflösende CT-Bilder des Herzens von der Bifurkation des Pulmonalarterienstammes bis zur Herzspitze gewonnen. Die Aufnahmen erfolgten bei 120 kV und 165 mAs im sequenziellen Modus mit prospektiver EKG-Triggerung bei 60 % des zu erwartenden nächsten RR-Intervalls. Während bei Patienten mit einer Herzfrequenz von maximal 58 min^{-1} jede R-Zacke eine Datenaufnahme triggerte, erfolgte bei höheren Herzfrequenzen lediglich bei jeder zweiten R-Zacke eine Triggerung. Dabei betrug die zeitliche Auflösung 250 ms und die Schichtdicke 2,5 mm. Pro aufgenommener Serie von je 4 Schichten belief sich der Tischvorschub auf 10 mm (4 x 2,5 mm). Die einzelnen Schichten wurden dabei lückenlos aneinandergereiht.

Für die Datenanalyse erfolgte die Bildrekonstruktion für ein Gesichtsfeld von 18 x 18 cm. Zur Bildauswertung wurde die Firmensoftware „HeartBeat CS“ (Version 2.7) genutzt und somit das Ausmaß des Koronarkalks in Analogie zum Agatston-Score bestimmt. Perzentilenangaben der ermittelten Kalkscores beziehen sich dabei auf die Perzentilenverteilungen, welche an einem eigenen Normkollektiv von 4.753 Patienten mittels 4-Zeilen-MSCT bestimmt wurden. Wenn im Folgenden ohne genauere Bezeichnung vom Kalkscore die Rede ist, handelt es sich um den Score, welcher in Analogie zum Agatston-Score ermittelt wurde.

2.1.3. 16-Zeilen-Multislice-Computertomographie

Ab dem 13.10.2003 wurden die Aufnahmen mit einem 16-Zeilen-Mehrschicht-Computertomographen Mx 8000 iDT (Philips Medical Systems, Best, Niederlande) durchgeführt. Wie auch beim 4-Zeilen-MSCT erfolgte die Untersuchung in prospektiver EKG-Triggerung bei 60 % des zu erwartenden nächsten RR-Intervalls. Durch den 16-Zeiler wurden die Schnittbilder des Herzens bei 120 kV und 85 mAs mit einer zeitlichen Auflösung von 280 ms, einer Schichtdicke von 1,5 mm und einem Tischvorschub von je 24 mm (16 x 1,5 mm) angefertigt.

Analog zum Vorgehen beim 4-Zeilen-MSCT erfolgte die Bildrekonstruktion für ein Gesichtsfeld von 18 x 18 cm und die Bildauswertung mit Hilfe der Firmensoftware „HeartBeat CS“ (Version 2.7). Koronare Kalzifizierungen wurden hier in Analogie zum Agatston-Score und anhand des Massen- und Volumen-Scores quantifiziert. Perzentilenangaben der ermittelten Kalkscores beziehen sich dabei auf die Perzentilenverteilungen, welche an einem eigenen Normkollektiv von 3.193 mit dem 16-Zeilen-Multislice-Computertomographen untersuchten Patienten bestimmt wurden.

2.2. Perzentilenverteilung 4-Zeilen- vs. 16-Zeilen-MSCT

2.2.1. Auswahl des Patientenkollektivs

Der Vergleich der Perzentilenverteilungen zwischen 4-Zeilen- und 16-Zeilen-Computertomographie schloss asymptotische Patienten ein, bei denen zwischen dem 12.10.1999 und dem 12.10.2003 mit dem 4-Zeilen-MSCT beziehungsweise zwischen dem 13.10.2003 und dem 16.11.2006 mit dem 16-Zeilen-Computertomographen der koronare Kalkscore bestimmt wurde.

Patienten, die Symptome oder Anamnese einer koronaren Herzkrankheit oder einen Schlaganfall in der Anamnese aufwiesen, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Die Untersuchung umfasste folglich weder Patienten, die belastungsabhängigen Druck, Brennen, Stechen oder Schmerzen in der Brust angaben, noch Patienten, die anamnestisch über eine vorherige Koronarangiographie, eine koronare Bypass-Operation oder einen Schlaganfall berichteten. Eingeschlossen wurden in die 4-

Zeiler-Gruppe insgesamt 4.744 Patienten und in die 16-Zeiler-Gruppe insgesamt 3.193 Patienten.

2.2.2. Statistik

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mit Hilfe der SPSS-Software (Version 14.0.1 SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA). Eigenschaften der Patientenkollektive wurden anhand deskriptiver Statistik in Prozent oder Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Anschließend wurden jeweils für Männer und Frauen der 4-Zeiler und 16-Zeiler-Gruppe in allen Altersgruppen (30-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70+) die 10., 25., 50., 75. und 90. Kalkscore-Perzentile sowie mittlerer Kalkscore, Standardabweichung und Anzahl der Patienten berechnet, miteinander verglichen und graphisch gegeneinander aufgetragen. Um die Kalkscores zweier verschiedener Gruppen miteinander zu vergleichen, wurde der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben herangezogen. Unterschiede von kategorialen Variablen zwischen zwei Gruppen wurden durch einen Chi²-Vierfelder-Test bewertet. Um zu bestimmen, inwieweit sich die gemessenen Kalkscores der beiden Geräte-Typen auch nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und Risikofaktoren voneinander unterscheiden, erfolgte eine lineare Regressionsanalyse. Bei allen statistischen Analysen wurde ein p-Wert unterhalb von 0,05 als signifikant gewertet.

2.3. Verlaufsbeobachtung

2.3.1. Auswahl des Patientenkollektivs

In die Verlaufsbeobachtung wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen der koronare Kalkscore bestimmt wurde und die weder Symptome oder Anamnese einer koronaren Herzkrankheit noch einen Schlaganfall in der Anamnese aufwiesen. Die Untersuchung umfasste folglich weder Patienten, die belastungsabhängigen Druck, Brennen, Stechen oder Schmerzen in der Brust angaben, noch Patienten, die anamnestisch über eine vorherige Koronarangiographie, eine koronare Bypass-Operation oder einen Schlaganfall berichteten. Demnach kamen im

Untersuchungszeitraum vom 12.10.1999 bis zum 25.09.2003 insgesamt 4.566 Patienten für die Verlaufsbeobachtung in Frage. 46 dieser Patienten sollten laut behandelndem Arzt nicht befragt werden, bei 4 Patienten waren die Daten zur Person unvollständig. 27 Patienten waren im Ausland wohnhaft und wurden deshalb von der Befragung ausgeschlossen. Somit umfasste die Verlaufsbefragung insgesamt 4.488 Patienten.

2.3.2. Erstellung und Versand des Fragebogens

Am 03. November 2005 wurde ein Fragebogen (siehe Anhang) an die 4.488 ausgewählten Patienten versandt. Der Fragebogen ermittelte, ob Myokardinfarkt, Claudicatio intermittens, Carotis-Stenose, Schlaganfall oder Brustschmerzen seit der Untersuchung neu aufgetreten seien. Darüber hinaus wurden durchgeführte Herzkatheteruntersuchungen sowie Koronarinterventionen (PTCA und koronarer Bypass) gegebenenfalls mit Behandlungsort und –zeitpunkt erfragt.

Bezüglich des kardiovaskulären Risikos wurden die Patienten gebeten, Angaben zu aktuellen durchschnittlichen Blutdruckwerten, Vorhandensein eines Diabetes mellitus, Größe, Gewicht, Familienanamnese (Myokardinfarkt bei Verwandtem 1. Grades im Alter von unter 60 Jahren) und aktuellem Nikotinstatus (Raucher: Zigaretten pro Tag; Nicht-Raucher; Ex-Raucher: seit wann Ex-Raucher) zu machen. Zusätzlich konnten die befragten Patienten - falls möglich - aktuelle Laborwerte (Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyceride) sowie entsprechende Laborparameter zum Untersuchungszeitpunkt angeben. Außerdem wurden Angaben zu antihypertensiver Medikation, Einnahme von Acetylsalicylsäure sowie Behandlung mit Statinen erfragt.

2.3.3. Telefonische Nachbefragung

Patienten, die nicht innerhalb von zwei Monaten auf den Fragebogen geantwortet hatten, wurden – soweit möglich – im Zeitraum zwischen dem 05.01.2006 und dem 19.06.2006 telefonisch nachbefragt. Die telefonische Nachbefragung führte eine Person standardisiert bei insgesamt 3.083 Patienten durch, von denen 111 Patienten nicht auf die Fragen antworten wollten und 1.164 Patienten telefonisch nicht erreichbar waren. Hierbei wurden den Patienten die gleichen Fragen gestellt

wie in der schriftlichen Befragung, wobei die telefonische Angabe von Laborwerten zumeist nicht möglich war.

2.3.4. Gewonnene Daten

Durch die Verlaufsbefragung konnten Daten von insgesamt 3.213 (71,6 %) der befragten Patienten mit einer mittleren Follow-up-Zeit von 4,275 +/- 1,0875 Jahren ermittelt werden (Abbildung 6).

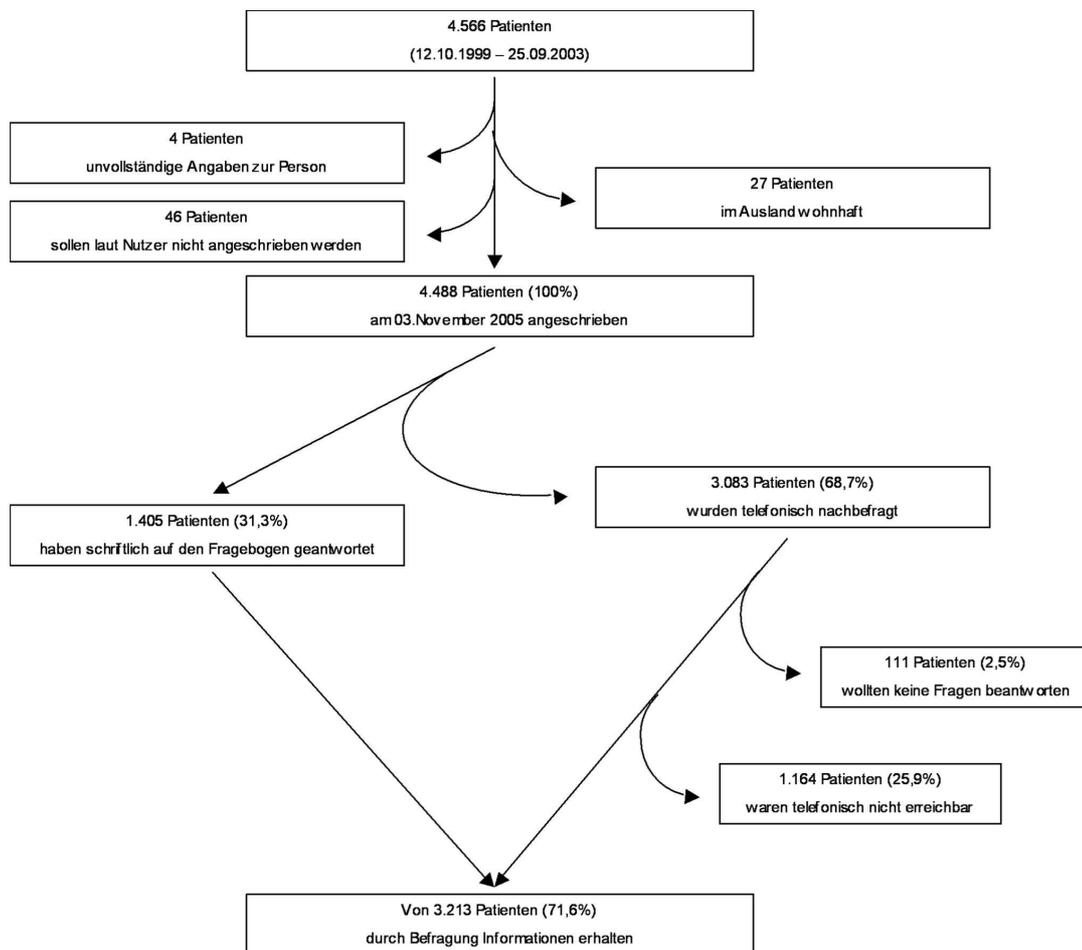


Abb. 6: Flussdiagramm der Verlaufsbeobachtung.

Während 437 der 3.213 Patienten alle Fragen des Fragebogens (inklusive Laborwerten) schriftlich beantworten konnten, fehlte bei 454 Patienten lediglich ein Teil der Laborwerte. 172 der Patienten konnten gar keine Laborwerte angeben. Bei 324 Patienten fehlten neben den Laborwerten zusätzlich andere Angaben. Unter den telefonisch befragten Patienten beantworteten 1.275 die gestellten Fragen bis

auf die Laborwerte komplett. 491 der telefonisch befragten Patienten wollten oder konnten einen Teil der Fragen nicht telefonisch beantworten. Bei verstorbenen Patienten wurde die Todesursache teils schriftlich mitgeteilt und teils telefonisch ermittelt. In Tabelle 3 ist aufgeführt, von wie vielen der 3.153 überlebenden Patienten des Studienkollektivs Angaben zu den jeweiligen Fragen gemacht werden konnten. Aus diesen Zahlen ergibt sich die bei den durchgeführten statistischen Analysen zu Grunde liegende Patientenzahl.

Fragen	Verfügbare Antworten von 3.153 Patienten
Herzinfarkt	n = 3.153 (100 %)
Schaufensterkrankheit	n = 3.153 (100 %)
Carotis-Stenose	n = 3.153 (100 %)
Schlaganfall	n = 3.153 (100 %)
Brustschmerzen	n = 3.153 (100 %)
Herzkatheter	n = 3.153 (100 %)
PTCA	n = 3.153 (100 %)
Koronare Bypass Operation	n = 3.153 (100 %)
Systolischer Blutdruck	n = 2.422 (76,8 %)
Diastolischer Blutdruck	n = 2.422 (76,8 %)
Gesamtcholesterin bei Befragung	n = 1.011 (32,1 %)
LDL-Cholesterin bei Befragung	n = 932 (29,6 %)
HDL-Cholesterin bei Befragung	n = 913 (29,0 %)
Triglyceride bei Befragung	n = 941 (29,8 %)
Diabetes	n = 3.070 (97,4 %)
Gewicht	n = 3.035 (96,3 %)
Größe	n = 3.042 (96,5 %)
Raucher	n = 3.085 (97,8 %)
Ex-Raucher	n = 3.070 (97,4 %)
Blutdruckmedikation	n = 3.046 (96,6 %)
Acetylsalicylsäure	n = 3.060 (97,1 %)
Statin	n = 3.046 (96,6 %)
Positive Familienanamnese	n = 3.041 (96,4 %)
Gesamtcholesterin bei Untersuchung	n = 682 (21,6 %)
LDL-Cholesterin bei Untersuchung	n = 611 (19,4 %)
HDL-Cholesterin bei Untersuchung	n = 597 (18,9 %)
Triglyceride bei Untersuchung	n = 608 (19,3 %)

Tab. 3: Durch Befragung gewonnene Antworten in Anzahl und Prozent.

2.3.5. Erstellung des Datensatzes

Die gewonnenen Daten wurden standardisiert in eine Excel-Tabelle eingegeben und anschließend auf Plausibilität überprüft.

2.3.6. Statistik

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mit Hilfe der SPSS-Software (Version 14.0.1 SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA). Eigenschaften der Patientenkollektive wurden anhand deskriptiver Statistik in Prozent oder Mittelwert mit Standardabweichung angegeben.

Als koronares Ereignis galt in dieser Untersuchung ein tödlicher Herzinfarkt, Herzinfarkt, Perkutane Transluminale Koronarangioplastie (PTCA) und eine koronare Bypass-Operation. Ein kardiovaskuläres Ereignis war durch das Vorliegen von Tod durch kardiovaskuläre Ursache, Herzinfarkt, Schlaganfall, Perkutane Transluminale Koronarangioplastie (PTCA) oder eine koronare Bypass-Operation definiert. Für alle Berechnungen wurden die Interventionen Perkutane Transluminale Koronarangioplastie (PTCA) und koronare Bypass-Operation jedoch nur als Ereignis gewertet, wenn zwischen der Koronarkalkuntersuchung und der ersten Intervention ein Zeitraum von mindestens einem halben Jahr lag. Somit sollte vermieden werden, dass kurz nach der Kalkuntersuchung durchgeführte Interventionen das Ergebnis verfälschten.

Um die Kalkscores zweier verschiedener Gruppen miteinander zu vergleichen, wurde der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben verwendet. Beim Vergleich der Kalkscores zwischen mehr als zwei unverbundenen Stichproben wurde der Kruskal-Wallis-Test eingesetzt. Um die gemessenen Kalkscores zweier Patientengruppen adjustiert für andere Faktoren zu vergleichen, erfolgte eine lineare Regressionsanalyse. Unterschiede von kategorialen Variablen zwischen zwei Gruppen wurden durch einen Chi²-Vierfelder-Test bewertet. Das relative Risiko für das Auftreten eines koronaren Ereignis mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall wurde anhand von Kreuztabellen bestimmt. Auf welches Kollektiv sich dabei der Wert des relativen Risikos jeweils bezieht, ist im Ergebnisteil angegeben. Um ein für Alter, Geschlecht und Risikofaktoren adjustiertes relatives Risiko zu approximieren, wurde die Odds Ratio durch eine logistische Regressionsanalyse bestimmt. Für die Erstellung der ROC-Kurven von absoluten Kalkscore-Werten und Perzentilenrängen wurden aus den Kalkscores der einzelnen Patienten alters- und geschlechtsabhängige Perzentilenränge berechnet, die sich

auf die Kalkscores des Studienkollektivs beziehen. Das Studienkollektiv kann dabei als Referenzgruppe herangezogen werden, da es sich hierbei um ein asymptomatisches Normkollektiv handelt, dessen Perzentilenverteilung weitestgehend den publizierten Perzentilenverteilungen entspricht. Bei allen statistischen Analysen wurde ein p-Wert unterhalb von 0,05 als signifikant gewertet.

3. Ergebnisse

3.1. Perzentilenverteilung 4-Zeilen- vs. 16-Zeilen-MSCT

3.1.1. Eigenschaften der untersuchten Patientengruppen

Tabelle 4 zeigt die klinischen Eigenschaften der Patienten, die mit dem 4-Zeilen-MSCT beziehungsweise mit dem 16-Zeilen MSCT untersucht wurden.

		4-Zeilen-Computertomograph		16- Zeilen-Computertomograph		p-Wert
		Mittelwert	Spalten %	Mittelwert	Spalten %	
Alter		56,4		57,1		0,000
weiblich			26,3 %		28,6 %	
männlich			73,7 %		71,4 %	
BMI		26,12		26,14		0,960
Diabetes	Frauen		4,9 %		4,2 %	0,440
	Männer		6,6 %		5,5 %	0,080
Hypertonie	Frauen		46,0 %		45,9 %	0,959
	Männer		42,0 %		44,6 %	0,055
Raucher	Frauen		18,9 %		16,8 %	0,225
	Männer		23,5 %		20,6 %	0,009
Hypercholesterinämie	Frauen		55,4 %		52,5 %	0,182
	Männer		53,7 %		51,1 %	0,053
Familienanamnese	Frauen		59,7 %		49,9 %	0,000
	Männer		45,6 %		42,9 %	0,047

Tab. 4: Eigenschaften der untersuchten Patientenkollektive

3.1.2. Perzentilenverteilungen

3.1.2.1. Perzentilen des 4-Zeilen-Computertomographen bei Männern

Tabelle 5 zeigt die Perzentilenverteilung bei männlichen Patienten sowie Mittelwerte, Standardabweichungen und Patientenzahlen, wie sie mit dem 4-Zeiler ermittelt wurden.

	Altersgruppe							
	30-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70+
10. Perzentile	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	5,0
25. Perzentile	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	4,6	17,1	71,8
50. Perzentile	0,0	0,0	0,0	7,7	35,4	72,7	126,3	264,3
75. Perzentile	0,0	3,3	39,7	105,0	204,2	296,8	505,9	923,0
90. Perzentile	13,0	61,7	232,3	283,8	724,5	851,7	1351,2	1953,3
Mittelwert	13,1	29,4	80,7	105,5	250,0	306,7	444,9	732,8
Standardabweichung	64,4	114,9	266,1	243,4	580,7	613,0	778,6	1093,9
Patientenzahl	205	286	451	589	707	652	339	266

Tab. 5: Perzentilenverteilung des 4-Zeilen-Computertomographen bei Männern.

3.1.2.2. Perzentilen des 4-Zeilen-Computertomographen bei Frauen

Tabelle 6 zeigt die mittels 4-Zeiler ermittelte Perzentilenverteilung bei weiblichen Patienten sowie Mittelwerte, Standardabweichungen und Patientenzahlen.

	Altersgruppe							
	30-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70+
10. Perzentile	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
25. Perzentile	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,8
50. Perzentile	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	7,0	95,1
75. Perzentile	0,0	0,0	0,0	1,2	17,1	42,3	69,8	393,4
90. Perzentile	1,7	2,8	13,4	77,1	96,7	173,5	300,3	834,7
Mittelwert	2,1	2,5	14,3	24,0	49,7	79,7	129,0	290,8
Standardabweichung	11,2	11,0	88,6	83,9	192,7	263,4	393,6	496,9
Patientenzahl	35	57	115	173	265	270	154	179

Tab. 6: Perzentilenverteilung des 4-Zeilen-Computertomographen bei Frauen.

3.1.2.3. Perzentilen des 16-Zeilen-Computertomographen bei Männern

Tabelle 7 zeigt die Perzentilenverteilung bei männlichen Patienten sowie Mittelwerte, Standardabweichungen und Patientenzahlen, wie sie mit dem 16-Zeilen-Computertomographen ermittelt wurden.

	Altersgruppe							
	30-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70+
10. Perzentile	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	4,4
25. Perzentile	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	3,2	18,5	59,4
50. Perzentile	0,0	0,0	0,0	1,3	30,4	48,8	145,7	261,5
75. Perzentile	0,0	1,2	12,0	58,4	167,6	267,6	542,9	772,8
90. Perzentile	3,8	15,5	99,3	253,5	493,8	786,4	1111,7	1416,4
Mittelwert	2,3	16,6	32,2	82,3	168,4	260,2	391,1	552,9
Standardabweichung	8,9	82,0	93,1	235,9	337,3	526,5	647,5	780,1
Patientenzahl	113	203	291	312	400	456	327	166

Tab. 7: Perzentilenverteilung des 16-Zeilen-Computertomographen bei Männern.

3.1.2.4. Perzentilen des 16-Zeilen-Computertomographen bei Frauen

Tabelle 8 zeigt die Perzentilenverteilung bei weiblichen Patienten sowie Mittelwerte, Standardabweichungen und Patientenzahlen, wie sie mit dem 16-Zeiler ermittelt wurden.

	Altersgruppe							
	30-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70+
10. Perzentile	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
25. Perzentile	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
50. Perzentile	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	5,0	23,0
75. Perzentile	0,0	0,0	0,0	0,3	4,3	12,3	75,4	232,4
90. Perzentile	0,0	6,4	18,5	32,5	79,5	191,0	308,3	511,3
Mittelwert	0,7	11,4	9,5	20,9	35,3	65,5	95,4	184,7
Standardabweichung	2,9	42,3	38,5	96,9	123,2	227,4	218,3	400,8
Patientenzahl	20	35	77	127	170	229	150	100

Tab. 8: Perzentilenverteilung des 16-Zeilen-Computertomographen bei Frauen.

3.1.3. Vergleich der Kalkscores zwischen 4- und 16-Zeilen-Computertomographen

In Abbildung 7 sind die Unterschiede zwischen den mittleren Kalkscores von Männern bei Verwendung der beiden CT-Geräte nach Altersgruppen dargestellt.

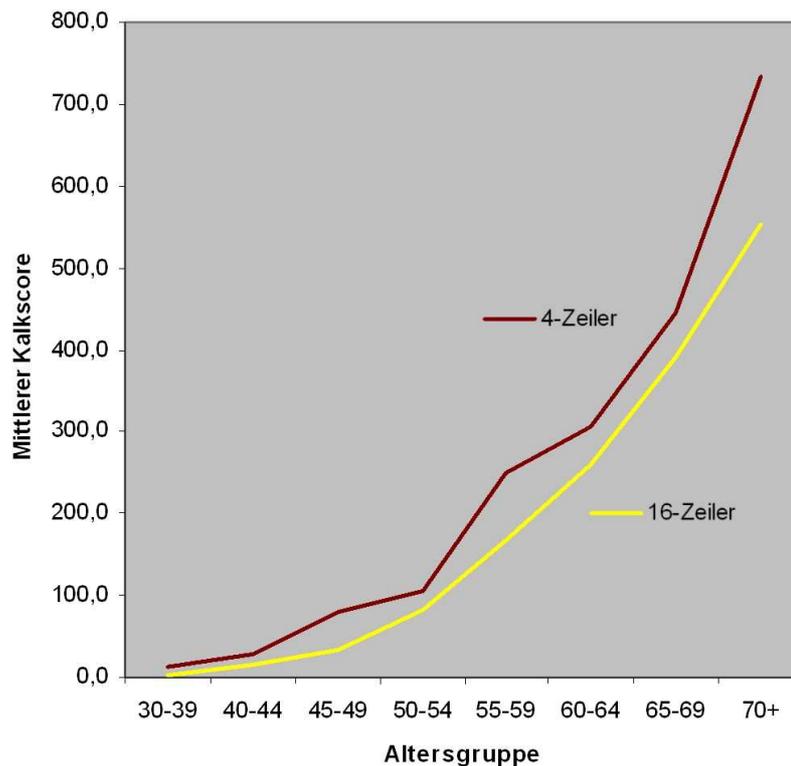


Abb. 7: Mittlere Kalkscores von Männern bei 4- und 16-Zeiler.

Dementsprechend sind in Abbildung 8 die Kalkscores bei Frauen von 4-Zeilen-MSCT und 16-Zeiler einander gegenübergestellt.

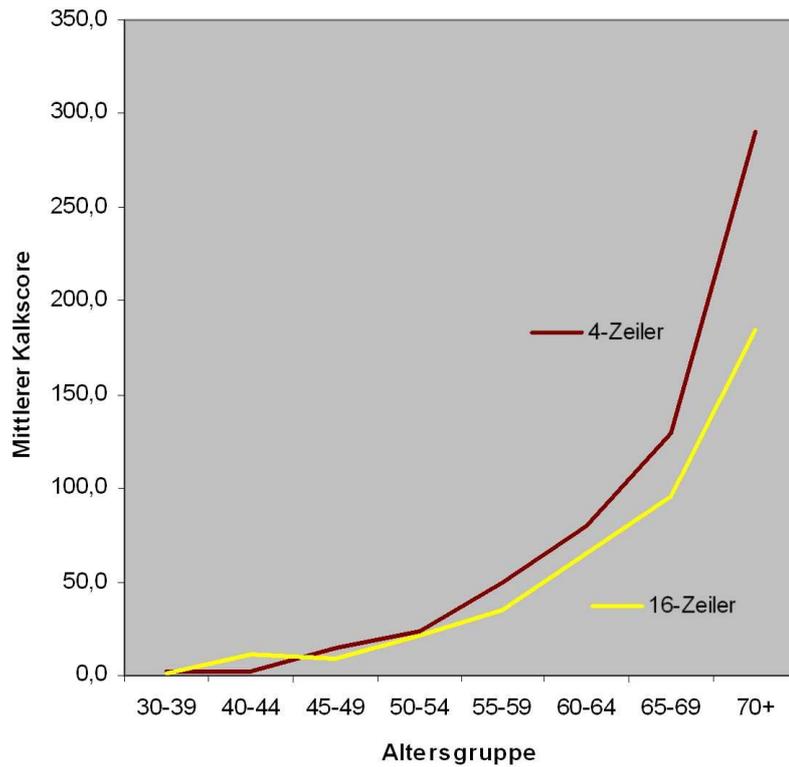


Abb. 8: Mittlere Kalkscores von Frauen bei 4- und 16-Zeiler.

In der linearen Regressionsanalyse zeigte sich, dass auch nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und Risikofaktoren (Diabetes mellitus, Hypertonus, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus und positive Familienanamnese) der geschätzte mittlere Kalkscore beim 4-Zeilen-Computertomographen um etwa 41 Scorepunkte höher liegt als beim 16-Zeilen-MSCT ($p=0,000$).

In den Abbildungen 9 und 10 sind die unterschiedlichen Werte für die 75. Perzentile je nach verwendetem CT-Gerät für Männer und Frauen dargestellt.

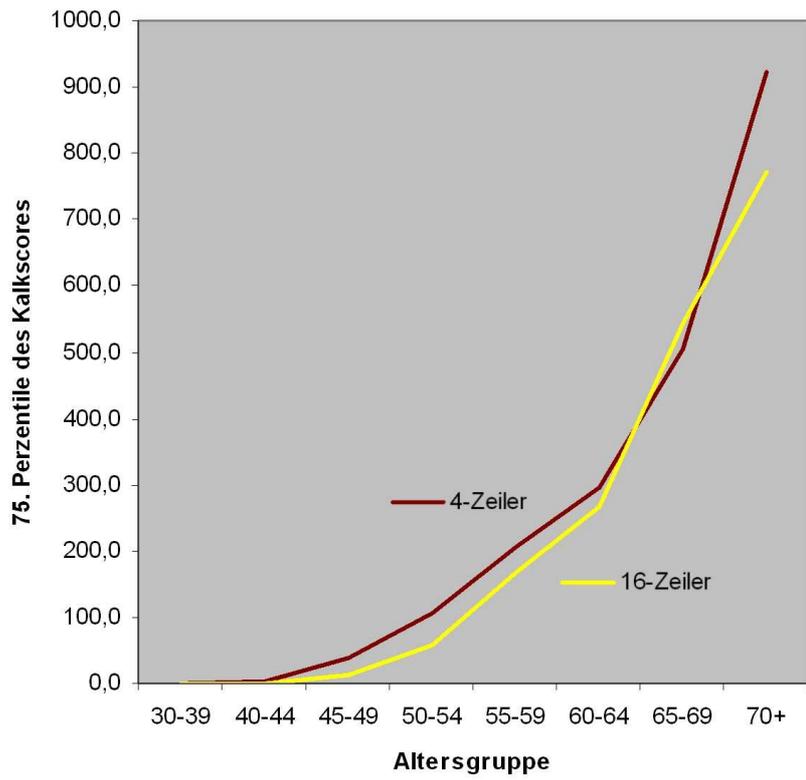


Abb. 9: 75. Perzentile des Kalkscores von Männern bei 4- und 16-Zeiler.

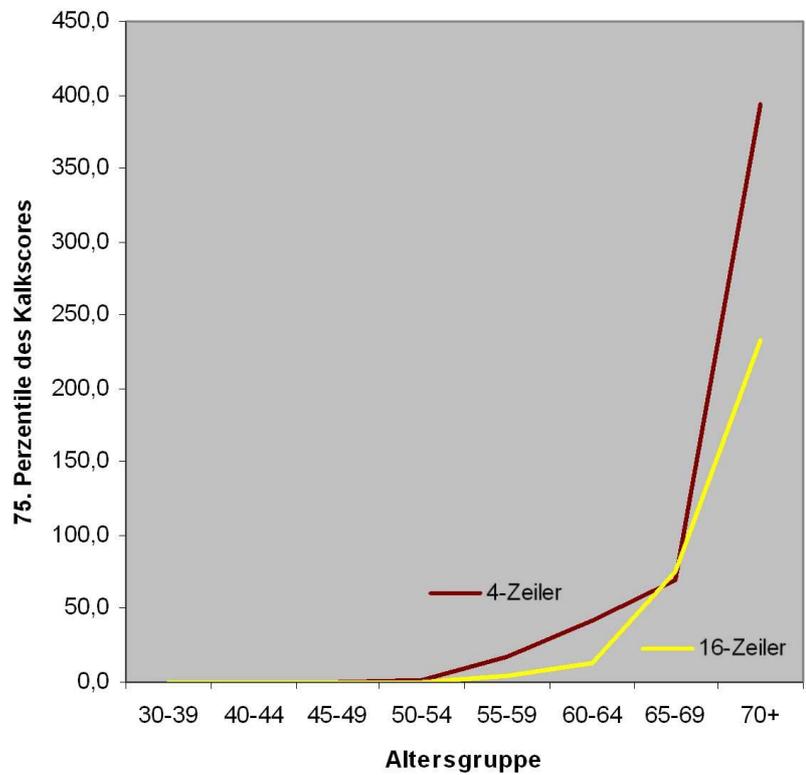


Abb. 10: 75. Perzentile des Kalkscores von Frauen bei 4- und 16-Zeiler.

3.2. Verlaufsbeobachtung

3.2.1. Eigenschaften des Studienkollektivs

Durch die Befragung konnten Informationen von insgesamt 3.213 Patienten gewonnen werden. Diese Personen stellen das Studienkollektiv für die Verlaufsbeobachtung dar. Tabelle 9 zeigt Alter, Geschlechtsverteilung und Häufigkeit verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren des Studienkollektivs zum Untersuchungszeitpunkt sowie die mittlere Follow-up-Zeit.

Mittleres Alter (Jahre)	57,2 ± 9,5
Frauen (%)	27,3
Follow-up (Jahre)	4,3 ± 1,1
Raucher (%)	20,0
Ex-Raucher (%)	41,1
Hypertonie (%)	43,7
Hypercholesterinämie (%)	53,9
Positive Familienanamnese (%)	48,1
Diabetes mellitus (%)	6,6
Anzahl der Risikofaktoren (Nikotin, Hypertonus, Hyperlipidämie, pos. Familienanamnese, Diabetes mellitus) (%)	
Kein Risikofaktor	10,5
Ein Risikofaktor	31,5
Zwei Risikofaktoren	36,6
Drei Risikofaktoren	17,9
Vier Risikofaktoren	3,2
Fünf Risikofaktoren	0,2
BMI-Kategorien (%)	
Untergewicht (<18,5)	0,6
Normalgewicht (18,5 – 24,99)	39,5
Übergewicht (25 – 29,99)	46,9
Starkes Übergewicht (≥30)	13,0

Tab. 9: Eigenschaften des Studienkollektivs (n=3.213).

Patienten, von denen Informationen eingeholt werden konnten, unterschieden sich nur geringfügig vom Gesamtkollektiv der befragten Patienten. Im Studienkollektiv war bei einem minimal höheren Durchschnittsalter (57,2 % vs. 56,4 %) der Anteil an

Männern etwas geringer (72,7 % vs. 73,3 %). Bei einem identischen Body-Mass-Index und einer nahezu identischen Anzahl von Risikofaktoren (1,72 vs. 1,71) wiesen die Patienten des Studienkollektivs einen geringfügig höheren mittleren koronaren Kalkscore auf (206,9 vs. 194,9).

Abbildung 11 zeigt die mittleren Kalkscores des Studienkollektivs nach Alter und Geschlecht, wie sie zum Untersuchungszeitpunkt bestimmt wurden.

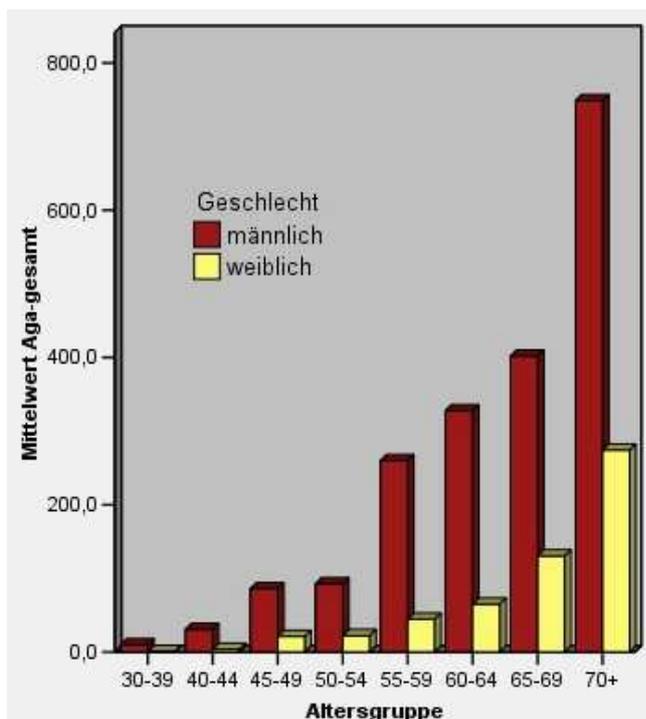


Abb. 11: Mittlere Kalkscores des Studienkollektivs nach Alter und Geschlecht.

3.2.2. Beobachtete Ereignisse

Während des Follow-up von durchschnittlich 4,3 Jahren traten unter den 3.213 Patienten insgesamt 36 nicht tödliche Herzinfarkte und 39 nicht tödliche Schlaganfälle auf. 60 Patienten verstarben im Nachbeobachtungszeitraum. Darunter starben 18 an einer kardiovaskulären Ursache (Herzinfarkt (n=8), Herzinsuffizienz (n=4), Schlaganfall (n=3), Tod nach koronarer Bypass-Operation (n=2) und Herzrhythmusstörungen (n=1)), 29 an einer nicht kardiovaskulären Ursache (25 Tumorleiden, 2 Autounfälle, 1 anaphylaktischer Schock und 1 Tod durch die Tsunami-Katastrophe 2004). In 13 Fällen konnte die Todesursache nicht ermittelt werden. Von 364 Patienten, bei denen eine Herzkatheteruntersuchung

durchgeführt wurde, erhielten 105 eine PTCA. 43 Patienten mussten sich einer koronaren Bypass Operation unterziehen. 37 der PTCA's und 19 der koronaren Bypässe wurden jedoch innerhalb eines halben Jahres nach der Koronarkalkuntersuchung durchgeführt und somit nicht in die folgenden Berechnungen der prognostischen Aussagekraft miteinbezogen. Abbildung 12 verdeutlicht, in welchem Quartal nach der Kalkmessung die jeweiligen Interventionen durchgeführt wurden.

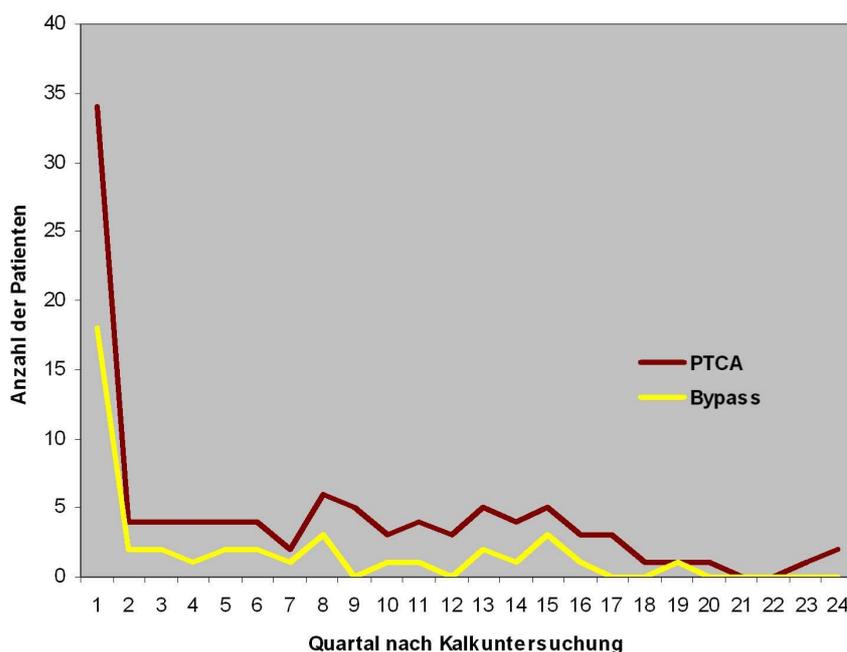


Abb. 12: Zeitraum zwischen koronarer Kalkmessung und Koronarinterventionen

Somit ergeben sich im Nachbeobachtungszeitraum insgesamt 106 (3,3 %) koronare Ereignisse (tödlicher MI, MI, PTCA, Bypass) und 149 (4,6 %) kardiovaskuläre Ereignisse (Herzinfarkt, Schlaganfall, PTCA, Bypass, Tod durch kardiovaskuläres Ereignis), die zur Berechnung der prognostischen Aussagekraft der koronaren Kalkuntersuchung herangezogen werden.

Bei der Frage nach neu aufgetretenen Beschwerden berichteten außerdem 39 Patienten über eine Schaufensterkrankheit, 181 Patienten über eine Carotis-Stenose und 460 Patienten über Schmerzen im Brustbereich.

3.2.3. Vergleiche zwischen Patienten mit und ohne Ereignis

In Tabelle 10 sind jeweils die mittleren Kalkscores von Patienten mit und ohne Ereignis aufgeführt. Die Unterschiede der Kalkscores zwischen Patienten mit und ohne Ereignis waren jeweils signifikant ($p=0,000$).

		Kalkscore gesamt	
		Mittelwert	Standardabweichung
Tod durch Herzinfarkt	nein	202,9	539,2
	ja	1811,5	2276,5
Tod mit kardiovaskulärer Ursache	nein	200,8	535,5
	ja	1289,3	1739,2
koronares Ereignis (tödlicher MI, MI, PTCA, Bypass)	nein	181,4	483,7
	ja	955,7	1380,8
kardiovaskuläres Ereignis (Herzinfarkt, Schlaganfall, PTCA, Bypass, Tod durch kardiovaskuläres Ereignis)	nein	177,1	473,1
	ja	819,0	1284,7
Herzinfarkt	nein	188,9	501,2
	ja	843,0	1482,5
Schlaganfall	nein	193,0	516,0
	ja	464,0	1066,8
Herzkatheter	nein	139,5	412,7
	ja	632,4	941,9
PTCA	nein	185,6	502,6
	ja	684,2	1088,1
Koronarer Bypass	nein	186,6	501,9
	ja	1477,0	1436,2

Abb. 10: Kalkscores bei Patienten mit und ohne Ereignissen.

In der linearen Regressionsanalyse bleiben die Unterschiede zwischen Kalkscores der Patienten mit und ohne Ereignis auch nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und Risikofaktoren signifikant. In Tabelle 11 sind diese Unterschiede der geschätzten mittleren Kalkscores aufgeführt.

	Geschätzter mittlerer Unterschied der Kalkscores	p-Wert
Tod durch Herzinfarkt	1327,0	0,000
Tod mit kardiovaskulärer Ursache	829,8	0,000
koronares Ereignis (tödlicher MI, MI, PTCA, Bypass)	643,9	0,000
kardiovaskuläres Ereignis (Herzinfarkt, Schlaganfall, PTCA, Bypass, Tod durch kardiovaskuläres Ereignis)	509,1	0,000
Herzinfarkt	549,2	0,000
Schlaganfall	163,4	0,044
Herzkatheter	423,7	0,000
PTCA	377,7	0,000
Koronarer Bypass	1165,1	0,000

Tab. 11: Unterschied der geschätzten mittleren Kalkscores von Patienten mit und ohne das jeweilige Ereignis adjustiert für Alter, Geschlecht und Risikofaktoren (Diabetes mellitus, Hypertonus, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus und Positive Familienanamnese).

Abbildung 13 verdeutlicht, wie sich die mittleren Kalkscores bei Patienten mit und ohne koronarem Ereignis in Abhängigkeit vom Alter verhalten. In den einzelnen Altersgruppen erwies sich dabei das Durchschnittsalter von Patienten mit und ohne koronarem Ereignis als nahezu identisch. Der Unterschied zwischen den Kalkscores war in allen Altersgruppen signifikant ($p < 0,05$).

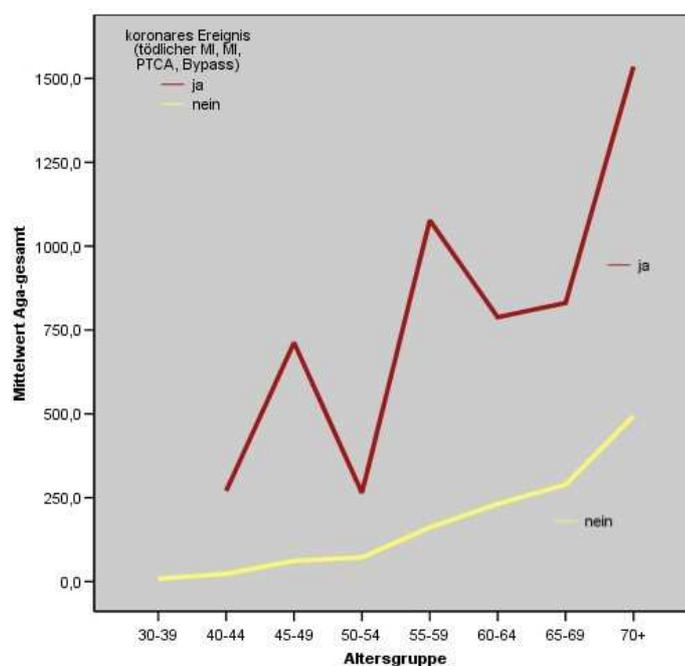


Abb. 13: Mittlere Kalkscores bei Patienten mit und ohne koronares Ereignis nach Altersgruppen.

Darüber hinaus wurden Eigenschaften und Verteilung von Risikofaktoren von Patienten mit und ohne koronarem Ereignis verglichen. Patienten mit koronarem Ereignis waren im Mittel signifikant älter (62,1 vs. 57,0 Jahre) und häufiger männlich (83,0 % vs. 72,3 %) als Patienten ohne koronarem Ereignis. Die mittlere Follow-up-Zeit war bei Patienten mit koronarem Ereignis geringfügig länger (4,63 vs. 4,26 Jahre; $p=0,001$). Zusätzlich gaben Patienten mit koronarem Ereignis zum Untersuchungszeitpunkt häufiger Nikotinkonsum (34,0 % vs. 19,6 %; $p=0,000$), arteriellen Hypertonus (56,6 % vs. 43,3 %; $p=0,000$), Diabetes mellitus (20,8 % vs. 6,1 %; $p=0,000$) und eine positive Familienanamnese (50,9 % vs. 48,1 %; $p=0,436$) an als Patienten ohne koronarem Ereignis.

Umgekehrt verhielt es sich mit der Hypercholesterinämie (52,8 % vs. 53,9 %; $p=0,765$). Auch die Anzahl dieser Risikofaktoren war bei Patienten mit koronarem Ereignis signifikant höher (2,2 vs. 1,7; $p=0,000$). Außerdem zeigte sich ein schwacher Zusammenhang zwischen Hypercholesterinämie und koronarem Ereignis bei Betrachtung der Blutfettwerte zum Untersuchungszeitpunkt, die allerdings nur bei einem kleinen Teil der Patienten verfügbar waren. Zwar wiesen Patienten mit nachfolgendem koronarem Ereignis ein niedrigeres mittleres HDL-Cholesterin (54,9 vs. 57,5 mg/dl; $p=0,605$) sowie ein höheres mittleres LDL-Cholesterin (149,8 vs. 142,8 mg/dl; $p=0,456$) auf als Patienten ohne Ereignis, sie zeigten jedoch überraschender Weise niedrigere mittlere Konzentrationen von Gesamtcholesterin (228,7 vs. 231,5 mg/dl; $p=0,814$) und Triglyceriden (142,1 vs. 150,8 mg/dl; $p=0,675$).

Tabelle 12 zeigt jeweils die unterschiedlichen Häufigkeiten von Ereignissen bei Patienten mit Kalkscores unterhalb und oberhalb der alters- und geschlechtsspezifischen 75. Perzentile.

	Kalkscore-Perzentile		p-Wert
	<75. Perzentile	≥75. Perzentile	
	Spalten %	Spalten %	
Koronares Ereignis (tödlicher MI, MI, PTCA, Bypass)	1,8 %	8,0 %	0,000
Kardiovaskuläres Ereignis (Herzinfarkt, Schlaganfall, PTCA, Bypass, Tod durch kardiovaskuläres Ereignis)	3,0 %	9,8 %	0,000
Tod durch Herzinfarkt	0,1 %	0,8 %	0,001
Tod mit kardiovaskulärer Ursache	0,2 %	1,6 %	0,000
Herzinfarkt	0,8 %	2,3 %	0,001
Schlaganfall	1,1 %	1,6 %	0,277
PTCA	1,3 %	4,9 %	0,000
Koronarer Bypass	0,2 %	2,6 %	0,000

Tab. 12: Häufigkeit von Ereignissen bei Kalkscores unterhalb und oberhalb der alters- und geschlechtsspezifischen 75. Perzentile.

Über die in Tabelle 12 aufgezählten Ereignisse hinaus berichteten Patienten mit Kalkscores oberhalb der 75. Perzentile auch häufiger über neu aufgetretene Schaufensterkrankheit (1,9 % vs. 1,0 %; $p=0,065$), Carotisstenose (9,5 % vs. 4,6 %; $p=0,000$) und Brustschmerzen (19,1 % vs. 13,2 %; $p=0,000$) als Patienten mit Kalkscores unterhalb der 75. Perzentile. Interessanter Weise verstarben Patienten mit Kalkscores oberhalb der 75. Perzentile nicht nur häufiger an kardiovaskulären Ursachen, sondern auch häufiger an nicht kardiovaskulären Ursachen (1,4 % vs. 0,7 %; $p=0,037$) als Patienten mit Kalkscores unterhalb der 75. Perzentile. Entsprechend der Tabelle 12 sind in Tabelle 13 die Ereignisraten bei Kalkscores oberhalb und unterhalb von 100 dargestellt.

	Kalkscore		p-Wert
	≤100	>100	
	Spalten %	Spalten %	
Koronares Ereignis (tödlicher MI, MI, PTCA, Bypass)	1,4 %	8,0 %	0,000
Kardiovaskuläres Ereignis (Herzinfarkt, Schlaganfall, PTCA, Bypass, Tod durch kardiovaskuläres Ereignis)	2,2 %	10,5 %	0,000
Tod durch Herzinfarkt	0,0 %	0,7 %	0,000
Tod mit kardiovaskulärer Ursache	0,2 %	1,5 %	0,000
Herzinfarkt	0,6 %	2,4 %	0,000
Schlaganfall	0,8 %	2,3 %	0,000
PTCA	1,0 %	5,0 %	0,000
Koronarer Bypass	0,2 %	2,2 %	0,000

Tab. 13: Häufigkeit von Ereignissen bei Kalkscores unterhalb und oberhalb eines Kalkscores von 100.

57,5 % der beobachteten koronaren Ereignisse traten unter den 23,8 % der Patienten mit einem Kalkscore oberhalb der alters- und geschlechtsabhängigen 75. Perzentile auf. Ein ähnliches Bild zeigte sich bei Betrachtung der absoluten Kalkscores. Unter den 29,1 % der Patienten, die einen Kalkscore oberhalb von 100 aufwiesen, wurden 70,8 % der koronaren Ereignisse beobachtet.

3.2.4. Zusammenhang zwischen Risikofaktoren und Koronarkalk

In Tabelle 14 sind die mittleren Kalkscores von Patienten mit und ohne verschiedene Risikofaktoren aufgeführt. Während ein Diabetes oder eine arterielle Hypertonie mit signifikant höheren Kalkscores verbunden sind, wiesen Raucher nur geringfügig höhere Kalkscores auf als Nichtraucher. Umgekehrt verhielt es sich für die Risikofaktoren Hypercholesterinämie und positive Familienanamnese.

		Kalkscore gesamt	p-Wert
		Mittelwert	
Nikotinkonsum	nein	198,6	0,882
	ja	239,9	
Hypertonie	nein	156,0	0,000
	ja	267,9	
Hypercholesterinämie	nein	216,2	0,004
	ja	199,8	
Diabetes	nein	190,9	0,000
	ja	435,6	
Familienanamnese	nein	227,1	0,040
	ja	183,0	

Tab. 14: Mittlere Kalkscores bei Patienten mit und ohne Risikofaktoren.

Abbildung 14 verdeutlicht die mittleren Kalkscores nach Anzahl der angegebenen Risikofaktoren. Der Zusammenhang zwischen Anzahl der Risikofaktoren und Kalkscore erwies sich dabei als signifikant ($p=0,000$).

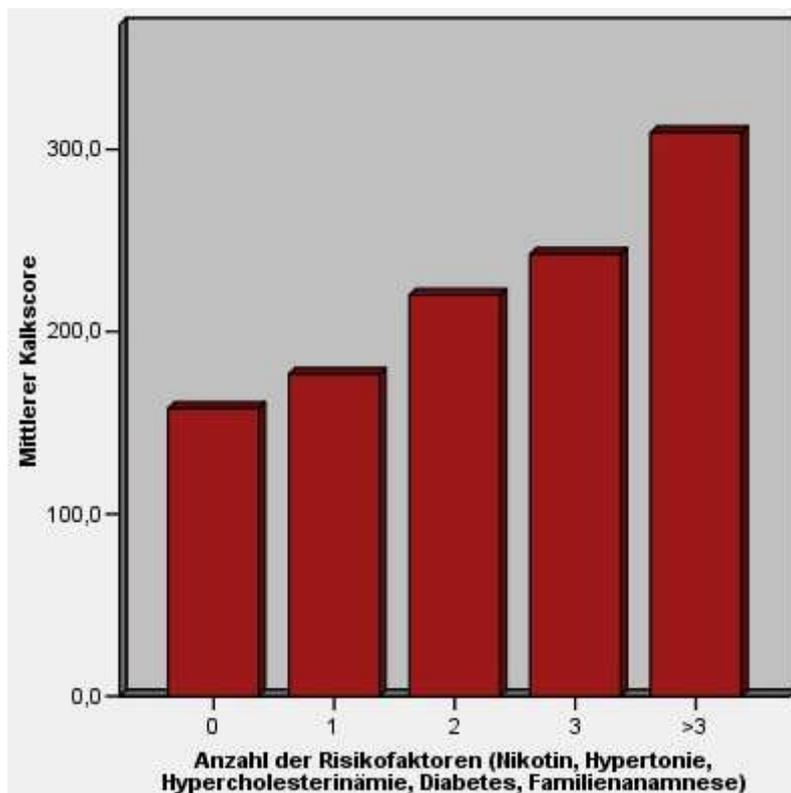


Abb. 14: Mittlerer Kalkscore nach Anzahl der Risikofaktoren.

Immerhin 16,6 % der Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren (Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus und positive Familienanamnese) wiesen einen koronaren Kalkscore oberhalb der alters- und geschlechtsabhängigen 75. Perzentile auf. Obwohl keiner der ermittelten Risikofaktoren vorlag, erlitten 3,6 % dieser Patienten ein koronares und sogar 10,7 % ein kardiovaskuläres Ereignis. Unter den Patienten ohne Risikofaktoren, die einen Kalkscore von ≥ 100 aufwiesen (22,2 %), zeigten sich ähnlich hohe Ereignisraten (2,7 % bzw. 10,7 %).

3.2.5. Relatives Risiko für Ereignis bei Risikofaktoren und hohen Kalkscores

Tabelle 15 zeigt die relativen Risiken für ein koronares Ereignis bei verschiedenen Risikokonstellationen.

Risikokonstellation und Vergleichskollektiv	Relatives Risiko [95%-KI]
Hypercholesterinämie gegenüber keine Hypercholesterinämie	0,99 [0,67-1,46]
Positive Familienanamnese gegenüber keine positive Familienanamnese	1,09 [0,75-1,58]
Hypertonie gegenüber keine Hypertonie	1,80 [1,22-2,66]
Raucher gegenüber Nichtraucher	2,05 [1,39-3,04]
Diabetes mellitus gegenüber kein Diabetes mellitus	3,75 [2,39-5,85]
Ein Risikofaktor gegenüber kein Risikofaktor	1,27 [0,48-3,38]
Zwei Risikofaktoren gegenüber kein Risikofaktor	2,70 [1,08-6,71]
Drei Risikofaktoren gegenüber kein Risikofaktor	2,93 [1,13-7,58]
Vier Risikofaktoren gegenüber kein Risikofaktor	6,49 [2,27-18,52]
Kalkscore ≥ 90 . Perzentile gegenüber Kalkscore < 90 . Perzentile	3,98 [2,67-5,92]
Kalkscore ≥ 75 . Perzentile gegenüber Kalkscore < 75 . Perzentile	4,33 [2,97-6,34]
Kalkscore ≥ 400 gegenüber Kalkscore < 400	5,65 [3,92-8,20]
Kalkscore ≥ 100 gegenüber Kalkscore < 100	5,88 [3,91-8,93]
Kalkscore ≥ 75 . Perzentile und ≥ 100 gegenüber Kalkscore < 75 . Perzentile und < 100	6,99 [4,55-10,75]

Tab. 15: Relativen Risiken für ein koronares Ereignis bei verschiedenen Risikokonstellationen.

Wie in Tabelle 16 dargestellt, werden noch höhere Werte beobachtet, wenn man das relative Risiko für einen tödlichen Herzinfarkt bei verschiedenen Risikokonstellationen bestimmt.

Risikokonstellation und Vergleichskollektiv	Relatives Risiko [95%-KI]
Hypercholesterinämie gegenüber keine Hypercholesterinämie	0,57 [0,13-2,54]
Positive Familienanamnese gegenüber keine positive Familienanamnese	3,14 [0,64-15,63]
Hypertonie gegenüber keine Hypertonie	3,15 [0,61-16,13]
Raucher gegenüber Nichtraucher	2,39 [0,57-10,00]
Diabetes mellitus gegenüber kein Diabetes mellitus	5,59 [1,09-28,57]
Kalkscore \geq 75. Perzentile gegenüber Kalkscore $<$ 75. Perzentile	9,62 [1,94-47,62]
Kalkscore \geq 100 gegenüber Kalkscore $<$ 100	16,95 [2,10-142,86]
Kalkscore \geq 75. Perzentile und \geq 100 gegenüber Kalkscore $<$ 75. Perzentile und $<$ 100	20,83 [2,53-166,67]

Tab. 16: Relativen Risiken für einen tödlichen Herzinfarkt bei verschiedenen Risikokonstellationen.

Tabelle 17 verdeutlicht, welches relative Risiko für ein koronares Ereignis ein hoher Kalkscore bei Patienten mit bestimmten Risikofaktoren birgt.

	Relatives Risiko [95% Konfidenzintervall]	
	Kalkscore \geq 75. Perzentile gegenüber Kalkscore $<$ 75. Perzentile	Kalkscore \geq 100 gegenüber Kalkscore $<$ 100
Diabetiker	1,88 [0,85-4,15]	2,90 [1,18-7,14]
Patienten mit positiver Familienanamnese	3,03 [1,80-5,10]	5,26 [3,02-9,17]
Patienten mit Hypercholesterinämie	3,39 [2,03-5,65]	4,55 [2,65-7,81]
Hypertoniker	4,93 [2,93-8,26]	7,19 [3,86-13,51]
Raucher	7,30 [3,48-15,15]	8,20 [3,80-17,54]

Tab. 17: Relativen Risiken für ein koronares Ereignis von bestimmten Risikopatienten mit hohen Kalkscores gegenüber denen mit weniger hohen Kalkscores.

3.2.6. Prognostische Bedeutung des Kalkscores nach Adjustierung für beeinflussende Faktoren

Tabelle 18 verdeutlicht eine Approximation des relativen Risikos für das Auftreten eines koronaren Ereignisses adjustiert für Risikofaktoren, Geschlecht und Alter der Patienten.

	Odds Ratio [95% Konfidenzintervall]	p-Wert
Kalkscore \geq 75. Perzentile gegenüber Kalkscore $<$ 75. Perzentile	5,22 [3,78-7,20]	0,000
Kalkscore \geq 90. Perzentile gegenüber Kalkscore $<$ 90. Perzentile	3,16 [2,01-4,97]	0,000
Kalkscore \geq 400 gegenüber Kalkscore $<$ 400	3,89 [2,45-6,16]	0,000
Kalkscore \geq 100 gegenüber Kalkscore $<$ 100	5,24 [3,68-7,48]	0,000
Kalkscore \geq 75. Perzentile und \geq 100 gegenüber Kalkscore $<$ 75. Perzentile und $<$ 100	9,27 [6,48-13,27]	0,000

Tab. 18: Odds Ratios als Annäherung für das Relative Risiko für ein koronares Ereignis adjustiert für Alter, Geschlecht und die Risikofaktoren Diabetes mellitus, Hypertonus, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus und positive Familienanamnese.

3.2.7. Sensitivität und Spezifität verschiedener Prädiktoren

In Tabelle 19 sind diagnostische Gütekriterien des Kalkscores bei der Detektion von Patienten mit nachfolgendem koronarem Ereignis bei Verwendung verschiedener Grenzwerte für hohes Risiko dargestellt.

Grenzwert für hohes Risiko für koronares Ereignis	Grenzwert für hohes Risiko für koronares Ereignis	
	Alters- und geschlechtsabhängige 75. Perzentile	Kalkscore \geq 100
Sensitivität	66,2 %	78,3 %
Spezifität	78,3 %	73,4 %
Positiver prädiktiver Wert	8,0 %	8,0 %
Negativer prädiktiver Wert	98,2 %	98,6 %
Effizienz	76,7 %	72,3 %

Tab. 19: Sensitivität und Spezifität des Kalkscores bei der Erkennung von Patienten mit nachfolgendem koronarem Ereignis bei verschiedenen Grenzwerten.

Allerdings ist in der Sensitivität und Spezifität der einzelnen Grenzwerte eine deutliche Altersabhängigkeit feststellbar. Dieser Zusammenhang ist in den

Abbildungen 15 und 16 dargestellt. Die Abbildungen verdeutlichen, dass die Sensitivität des Kalkscores bei einem Schwellenwert von 100 bei älteren Patienten höher ist als bei Verwendung der alters- und geschlechtsspezifischen 75. Perzentile. Die bessere Sensitivität des Schwellenwertes von 100 bei älteren Patienten geht allerdings im Vergleich zur 75. Perzentile mit einer deutlich schlechteren Spezifität einher.

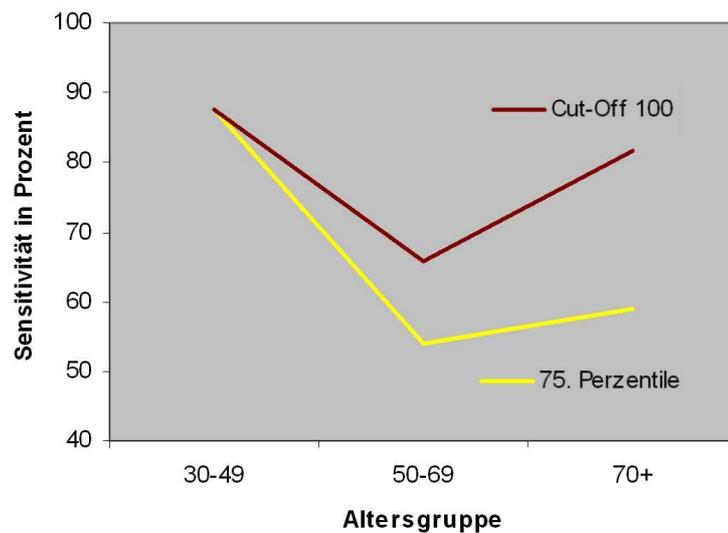


Abb. 15: Altersabhängigkeit der Sensitivität und Spezifität des Kalkscores in der Vorhersage koronarer Ereignisse bei Verwendung verschiedener Grenzwerte.

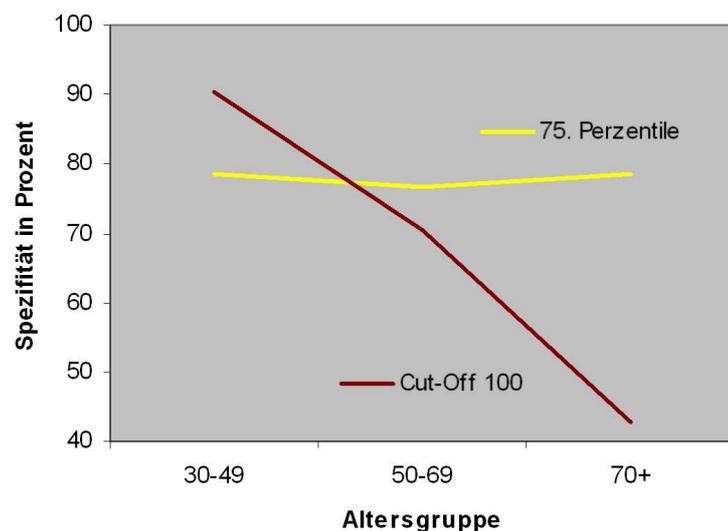


Abb. 16: Altersabhängigkeit der Spezifität des Kalkscores in der Vorhersage koronarer Ereignisse bei Verwendung verschiedener Grenzwerte.

Abbildung 17 stellt die Receiver-operating-characteristic- (ROC-) Kurven des absoluten Kalkscores und der alters- und geschlechtsabhängigen Perzentilenränge bezüglich der Prädiktion koronarer Ereignisse dar. Die Fläche unter der Kurve ist bei Verwendung von absoluten Kalkscore-Werten (0,808) größer als bei Heranziehung der Perzentilenränge (0,768).

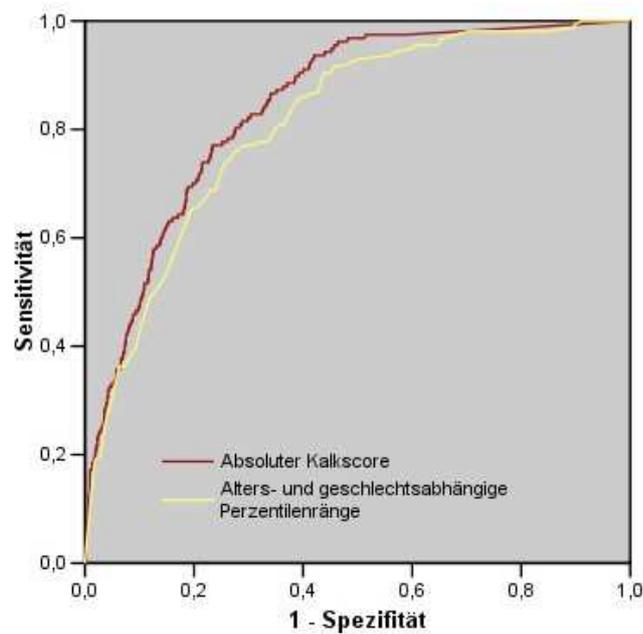


Abb. 17: ROC-Kurven bei Verwendung von absoluten Kalkscore-Werten und Perzentilenrängen bezüglich der Prädiktion koronarer Ereignisse.

Abbildung 18 stellt die entsprechenden ROC-Kurven bezüglich der Vorhersage kardiovaskulärer Ereignisse dar. Auch hier ergibt sich eine größere Fläche unter der Kurve für die absoluten Kalkscore-Werte (0,776) gegenüber den Perzentilenrängen (0,717).

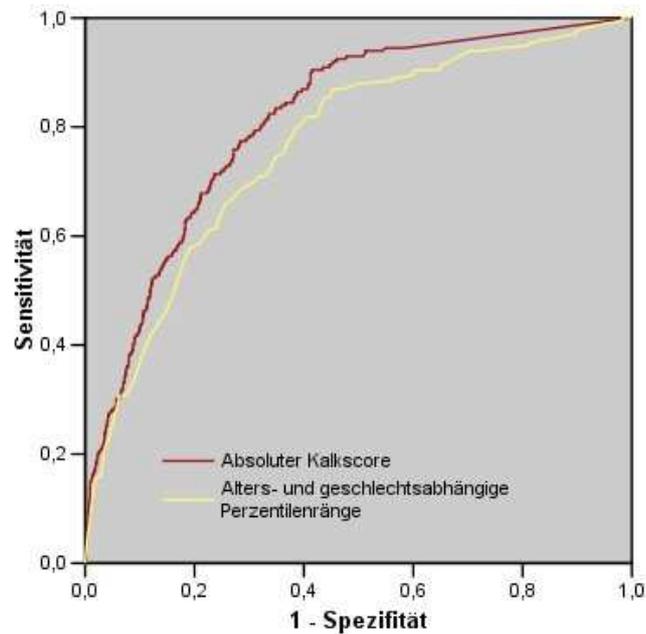


Abb. 18: ROC-Kurven bei Verwendung von absoluten Kalkscore-Werten und Perzentilenrängen bezüglich der Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse.

3.2.8. Einfluss des koronaren Kalkscores auf die Entwicklung des Risikoprofils

Das Ergebnis der Koronarkalkuntersuchung zeigt einen starken Zusammenhang zu den Medikamenten, welche zum Befragungszeitpunkt eingenommen wurden. Patienten, welche zum Befragungszeitpunkt ein Antihypertonikum einnahmen, zeigten deutlich höhere mittlere Kalkscores als Patienten, welche kein Antihypertonikum einnahmen (290,5 vs. 110,9). Noch stärker ausgeprägt war dieser Zusammenhang bei Acetylsalicylsäure (Kalkscore 412,1 vs. 84,9) und Statinen (Kalkscore 382,6 vs. 113,0).

In der logistischen Regressionsanalyse zeigte sich auch nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und Risikofaktoren, dass die Wahrscheinlichkeit bei Patienten mit einem Kalkscore oberhalb der 75. Perzentile für eine Einnahme von Antihypertonika (OR=2,48 [95 % KI: 2,00-3,07]; p=0,000), Acetylsalicylsäure (OR=4,73 [95 % KI: 3,92-5,71]; p=0,000) und Statinen (OR=3,93 [95 % KI: 3,27-4,73]; p=0,000) zum Befragungszeitpunkt deutlich höher ist als bei Patienten mit einem Kalkscore unterhalb der 75. Perzentile.

Interessant ist zudem, dass die 205 Patienten, welche seit der Koronarkalkuntersuchung aufgehört hatten zu rauchen, mit 299,7 einen deutlich höheren mittleren Kalkscore aufwiesen als die 403 Patienten, die zum Befragungsdatum immer noch Raucher waren (Kalkscore 197,8), oder die 2.375 Patienten, welche nie geraucht hatten (Kalkscore 192,0). Die 58 Patienten, welche hingegen seit der Untersuchung angefangen hatten zu rauchen, wiesen mit 93,1 einen deutlich niedrigeren Kalkscore auf.

Weder Patienten mit Kalkscores oberhalb der 75. Perzentile (Zunahme des BMI um 0,19) noch Patienten mit Kalkscores unterhalb der 75. Perzentile (Zunahme des BMI um 0,10) konnten zwischen Untersuchungs- und Befragungszeitpunkt im Mittel ihren Body-Mass-Index senken.

4. Diskussion

4.1. Perzentilenverteilung 4-Zeilen- vs. 16-Zeilen-MSCT

4.1.1. Eigenschaften der untersuchten Patientengruppen

Patienten, die mit dem 16-Zeilen-Computertomographen untersucht worden waren, wiesen ein geringfügig niedrigeres Risikoprofil auf als die Patienten mit 4-Zeiler-Untersuchung. Bis auf den Anteil der Raucher unter den männlichen Patienten und den Teil der Patientinnen mit positiver Familienanamnese sind die Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen jedoch statistisch nicht signifikant. Andererseits waren die Patienten der 16-Zeiler-Gruppe signifikant älter als diejenigen der 4-Zeiler-Gruppe. Insgesamt dürften beide Gruppen deshalb gut miteinander vergleichbar sein.

Tabelle 20 vergleicht die Prävalenz einzelner Risikofaktoren der untersuchten Patientengruppen mit Daten des Bundesgesundheits surveys [137] und der MONICA Augsburg Kohortenstudie [70].

		4-Zeilen- Computertomograph	16- Zeilen- Computertomograph	Bundesgesundheits- survey [137]	MONICA [70]
Diabetes	Frauen	4,9 %	4,2 %		4,0 %
	Männer	6,6 %	5,5 %		4,8 %
Hypertonie	Frauen	46,0 %	45,9 %	38,9 %	45,1 %
	Männer	42,0 %	44,6 %	47,5 %	49,8 %
Raucher	Frauen	18,9 %	16,8 %	27,9 %	13,5 %
	Männer	23,5 %	20,6 %	37,3 %	32,7 %
Hypercholesterinämie	Frauen	55,4 %	52,5 %	44,1 %	52,5 %
	Männer	53,7 %	51,1 %	40,5 %	42,1 %

Tab. 20: Prävalenz der Risikofaktoren im Vergleich zur Normalbevölkerung.

Aus Tabelle 20 wird ersichtlich, dass die Häufigkeit der Risikofaktoren mit Ausnahme der Hypertonie und des Nikotinkonsums bei Männern leicht höher ist als in den Vergleichsstudien. Dieser Unterschied dürfte dadurch bedingt sein, dass die Koronarkalkuntersuchung häufig aufgrund eines erhöhten Risikoprofils durchgeführt wird und somit das durchschnittliche Risikoprofil der untersuchten Patienten etwas oberhalb des Risikoprofils der Allgemeinbevölkerung liegen dürfte.

4.1.2. Vergleich der Kalkscores zwischen 4- und 16-Zeilen-Computertomographen

Unsere Analyse ergab, dass die Kalkscores, welche mit einem 16-Zeilen-MSCT bestimmt wurden, signifikant niedriger sind als die Werte, die bei einem weitestgehend vergleichbaren Patientenkollektiv mit einem 4-Zeilen-Computertomograph ermittelt wurden.

Da beide Patientengruppen jedoch geringfügige Unterschiede in ihrem Risikoprofil aufwiesen, wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Auch hier zeigten sich nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und Risikofaktoren signifikant niedrigere Kalkscores für den 16-Zeiler. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung dürften die unterschiedlichen Schichtdicken der beiden CT-Geräte

liefern. Durch die deutlich geringere Schichtdicke des 16-Zeilen-Computertomographen (1,5 mm gegenüber 2,5 mm) treten hier Blooming-Artefakte in geringerem Ausmaß auf als beim 4-Zeilen-MSCT.

Blooming-Artefakte stellen eine Überstrahlung von röntgendichten Strukturen in der Computertomographie dar. Sie kommen dadurch zustande, dass die CT-Rohdaten, bevor sie rückprojiziert werden, durch einen Hochpassfilter laufen, der den weichen Bildeindruck vermittelt. Daher werden Voxel, in denen sich zu einem gewissen Teil Kalk oder Metall befindet (Partialvolumen), komplett als röntgendichte Struktur wiedergegeben. Plaques werden somit teilweise größer dargestellt als sie sind und erhalten dadurch einen höheren Kalkscore. Da das Partialvolumen direkt mit der Schichtdicke zusammenhängt, nimmt mit dünnerer Schicht auch das Ausmaß von Blooming-Artefakten ab.

Partialvolumeneffekte können jedoch auch zu einer Unterschätzung koronarer Kalzifizierungen führen. In Abbildung 19 ist die Entstehung des Partialvolumeneffektes graphisch dargestellt.

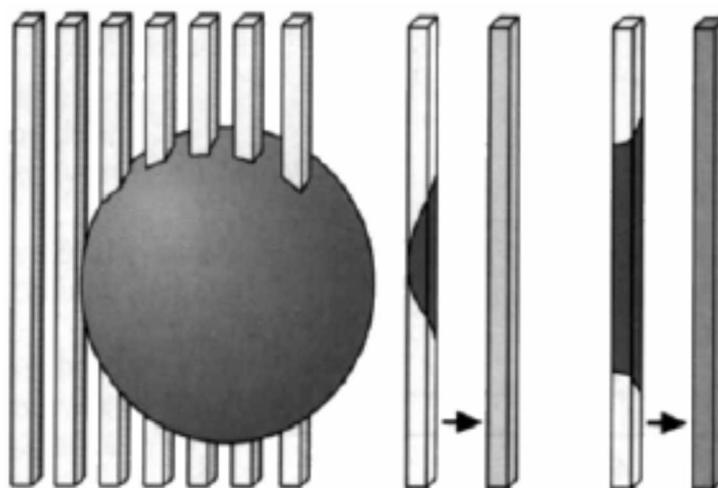


Abb. 19: Graphische Darstellung des Partialvolumeneffektes. Abbildung aus [48].

Der Dichtewert eines Bildpunktes resultiert aus der Röntgenschwächung im zugehörigen Voxel. Falls sich in einem Voxel nicht nur ein Gewebetyp (beispielsweise Kalk) befindet, sondern auch andere Gewebearten wie Gefäß oder Fettgewebe, so tragen die CT-Werte der einzelnen Gewebearten je nach Volumen anteilmäßig zum resultierendem Dichtewert des Voxels bei (Partialvolumeneffekt).

Kleinere verkalkte Plaques können somit bei einem Grenzwert für Kalk von 130 HU nicht detektiert werden, wenn der mittlere Dichtewert des zugehörigen Voxels durch umliegende Gewebeanteile unter 130 HU gesenkt wird. Zum anderen kann den verkalkten Plaques aufgrund des durch umliegendes Gewebe erniedrigten CT-Wert des Voxels ein niedrigerer Wertungsfaktor zugeordnet werden, wodurch der errechnete Kalkscore der Plaque geringerer ausfällt.

Der Partialvolumeneffekt kann jedoch auch – wie zuvor angeführt - zu einer Überschätzung der Verkalkung führen. Dies ist beispielsweise dann der Fall, wenn ein Voxel einen kleinen Anteil Kalk mit hoher Dichte enthält und die mittlere Dichte des Voxels oberhalb des Grenzwertes von 130 HU liegt. Bei einer großen Schichtdicke kann das dazu führen, dass kleine Verkalkungen sehr groß dargestellt werden. Auch das Ausmaß des Partialvolumeneffektes wird maßgeblich durch die Schichtdicke des CT-Scanners beeinflusst. Partialvolumenartefakte treten bei kleinerer Schichtdicke in geringerem Ausmaß auf als bei großer Schichtdicke.

Bisher liegen nur wenige Studien vor, die den Einfluss der Schichtdicke auf den resultierenden koronaren Kalkscore untersucht haben. Mao et al. [80] haben sowohl die Schichtdicken 1,5 mm, 3 mm und 6 mm an einem Phantom als auch die Schichtdicken 3 mm und 6 mm an insgesamt 30 Patienten miteinander verglichen. Sie konnten zwar zeigen, dass durch dünnere Schichten kleinere Verkalkungen leichter registriert werden, jedoch konnten sie in der Phantomstudie keinen signifikanten Unterschied zwischen den errechneten Kalkscores bei einer Schichtdicke von 1,5 mm und 3 mm nachweisen. Darüber hinaus folgerten sie aus Ihren Ergebnissen, dass eine Schichtdicke von 6 mm nicht für die Koronarkalkbestimmung verwendet werden sollte, da durch den ausgeprägten Partialvolumeneffekt viele kalzifizierte Plaques übersehen werden.

Mühlenbruch et al. [84] hingegen zeigten sowohl am Patienten als auch am Phantom höhere Kalkscores bei einer Schichtdicke von 1 mm gegenüber 3 mm. Allerdings legten sie einen Grenzwert von 350 HU zu Grunde, ab dem eine Läsion als kalzifiziert gewertet wurde. Den Grund für dieses Ergebnis sahen die Autoren darin, dass kleinere Läsionen bei einer größeren Schichtdicke leichter übersehen werden. Inwieweit das Ergebnis allerdings durch den hohen Grenzwert von 350 HU beeinflusst wird, bleibt offen.

Entsprechend unseren Ergebnissen konnten Vliegenthart et al. [141] in einer Phantomstudie für eine Schichtdicke von 3 mm überwiegend höhere Volumenscores nachweisen als bei einer Schichtdicke von 1,5 mm. Dieser Effekt war insbesondere bei großen Kalk-Zylindern sehr deutlich ausgeprägt. Zu einem umgekehrten Ergebnis kamen die Autoren bei der Untersuchung der Volumenscores von 1.302 Patienten bei einer Schichtdicken von 1,5 mm und 3 mm. Hier zeigten sich ein höherer mittlerer Volumenscore bei einer geringeren Schichtdicke.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der koronare Kalkscore stark von Partialvolumeneffekt und Blooming-Artefakten beeinflusst wird. Inwieweit größere Schichtdicken und somit stärkere Partialvolumeneffekte das Ausmaß der Verkalkungen unter- oder überschätzen, hängt von der Verteilung, Dichte, Größe und Anzahl der verkalkten Plaques ab. Aufgrund eines geringeren Partialvolumeneffektes führen geringere Schichtdicken jedoch theoretisch immer zu genaueren Ergebnissen.

Durch unsere Untersuchung konnten wir zeigen, dass die Perzentilenwerte eines 4-Zeilers nicht ohne weiteres auf einen 16-Zeilen-Computertomographen übertragen werden können. Da die MSCT-Technologie ständig weiterentwickelt wird, ändert sich auch die normale Verteilung der Kalkscores. Daher müssen bei Verwendung des Agatston-Scores scannerspezifische Referenzwerte für die koronaren Kalkscores definiert werden. Die Verwendung von mit einem 4-Zeilen-MSCT gewonnenen Referenzwerten bei einer Untersuchung mit einem 16-Zeilen-Computertomographen könnte zu einem Übersehen von Hochrisikopatienten führen.

Alternativ zum Agatston-Score bietet sich die Bestimmung der Kalkmasse an, welche von der Schichtdicke des Computertomographen unabhängig ist. Hier existieren bisher jedoch keine Referenzwerte von großen Patientenkollektiven, was die Auswertung der ermittelten Kalkmasse erschwert.

4.2. Verlaufsbeobachtung

4.2.1. Eigenschaften des Studienkollektivs

Das Studienkollektiv der Verlaufsbeobachtung zeigt ähnliche Prävalenzraten der Risikofaktoren wie das Bundesgesundheitsurvey [137] und die MONICA Augsburg Kohortenstudie [70]. Im Vergleich zu Patienten von größeren Studien zum Thema Koronarkalk [7, 33, 73, 147] wiesen die Patienten der vorliegenden Untersuchung teilweise etwas häufiger kardiovaskuläre Risikofaktoren auf. Die Vergleichsdaten stammen jedoch von amerikanischen Kollektiven, wo beispielsweise die Prävalenz der Hypertonie geringer ausfällt als in Deutschland [99]. Die Unterschiede könnten jedoch auch durch unterschiedliche Definitionen, ab wann der jeweilige Risikofaktor vorliegt, bedingt sein. Sowohl mittleres Patientenalter als auch Frauenanteil und Follow-up-Zeit sind in den gegenübergestellten Studien vergleichbar.

Tabelle 21 zeigt die klinischen Eigenschaften des Studienkollektivs und wichtige Studiendaten im Vergleich zu anderen Untersuchungen zur prognostischen Aussagekraft des Koronarkalks.

	HDZ	Arad et al. [7]	Church et al. [33]	Wong et al. [147]	Kondos et al. [73]
Patientenanzahl	3.213	4.613	10.746	926	5.635
Mittleres Alter (Jahre)	57,2	59	53,8	54	51
Frauen	27,3 %	35 %	36 %	27,3 %	26,3 %
Follow-up (Jahre)	4,3	4,3	3,5	3,3	3,1
Raucher	20,0 %	10 %	9,1 %		48 %
Ex-Raucher	41,1 %		27,8 %		
Hypertonie	43,7 %	34 %	17,9 %	26 %	20 %
Hypercholesterinämie	53,9 %		30 %	55 %	39 %
Positive Familienanamnese	48,1 %	21 %			
Diabetes mellitus	6,6 %	6 %	3,2 %	5 %	3,4 %

Tab. 21: Klinische Eigenschaften des Studienkollektivs im Vergleich zu anderen Studien.

Es konnte gezeigt werden, dass zwischen allen angeschriebenen Patienten und denen, von welchen Informationen gewonnen werden konnten, keine bedeutenden

Unterschiede bestanden. Somit kann davon ausgegangen werden, dass das Studienkollektiv repräsentativ für das befragte Gesamtkollektiv ist.

4.2.2. Beobachtete Ereignisse

Im Rahmen des WHO MONICA Projektes [138] ergab sich für eine städtische Region in Süddeutschland je nach zu Grunde liegender Definition eine jährliche Inzidenz eines tödlichen oder nicht tödlichen Herzinfarktes zwischen 0,29 % und 0,40 %. In einer ländlichen süddeutschen Region wurden mit 0,25 % bis 0,34 % etwas geringere Ereignisraten beobachtet. Mit einer jährlichen Rate von 0,32 % für einen tödlichen oder nicht tödlichen Herzinfarkt weist unser Studienkollektiv somit mit unselektierten Populationen vergleichbare Ereignishäufigkeiten auf.

In den bestehenden Studien zur prädiktiven Wertigkeit der Koronarkalkbestimmung [7] wurden durchschnittliche jährliche Raten koronarer Ereignisse (tödlicher und nicht tödlicher Herzinfarkt, PTCA und koronarer Bypass) zwischen 0,5 % und 1,29 % berichtet. Mit durchschnittlich 0,77 % pro Jahr liegt die Ereignisrate der vorliegenden Studie somit im mittleren Bereich vergleichbarer Studien. Eine Untersuchung von Becker et al. [12] zeigt mit einer jährlichen Ereignisrate von 5,7 % deutlich höhere Werte, da sie nur Patienten einschloss, welche mit Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit in die Klinik eingewiesen wurden.

Auffällig ist die Tatsache, dass zahlreiche Koronarinterventionen innerhalb der ersten Monate nach der Koronarkalkmessung durchgeführt wurden. Zusätzlich wiesen Patienten, die innerhalb von 6 Monaten nach Kalkbestimmung interventionell behandelt wurden, mit durchschnittlich 1057,8 einen sehr hohen Kalkscore auf. Dies legt die Vermutung nahe, dass bei diesen Patienten motiviert durch einen hohen Kalkscore eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt wurde, deren Ergebnisse eine Koronarintervention nötig machten. Wegen der damit verbundenen möglichen Verfälschung der Ergebnisse wurden Interventionen, die innerhalb der ersten 6 Monate nach Koronarkalkbestimmung durchgeführt wurden, von den Berechnungen ausgeschlossen.

Dennoch stellt sich die Frage, aus welchen Gründen die Patienten kurz nach Bestimmung des koronaren Kalkscores mittels Herzkatheter untersucht wurden, da selbst ein hoher Kalkscore keine Indikation für eine Herzkatheteruntersuchung

darstellt [3, 125]. Inwieweit es bei diesen Patienten aufgrund eines hohen Kalkscores oder doch aufgrund von akuter Angina Pectoris zur Herzkatheteruntersuchung kam, ist nachträglich schwer zu beurteilen, da ein Großteil der Patienten von außerhalb zur Koronarkalkbestimmung zugewiesen wurde und somit keine Krankenakten vorliegen. Dennoch liegt die Befürchtung nahe, dass durch den Nachweis von Koronarkalk unnötige diagnostische Herzkatheteruntersuchungen oder sogar Koronarinterventionen bei unsachgemäßem Einsatz der Koronarkalkbestimmung zunehmen könnten. Ob diese Befürchtung zutrifft, müsste in größeren Studien untersucht werden.

4.2.3. Vergleiche zwischen Patienten mit und ohne Ereignis

4.2.3.1. Kalkscore

In Analogie zur EBCT-Messung zeigt auch der mit dem MSCT bestimmte koronare Kalkscore einen deutlichen Zusammenhang zu künftig auftretenden kardiovaskulären Ereignissen. Der beträchtliche Unterschied zwischen den durchschnittlichen Kalkscores bei Patienten mit und ohne kardiovaskulärem Ereignis lässt sich bei weitem nicht alleine durch den Altersunterschied von durchschnittlich etwa 5 Jahren erklären. In unserer Untersuchung zeigt sich, dass Patienten, die im weiteren Verlauf ein koronares Ereignis erleiden, deutlich höhere koronare Kalkscores aufweisen als Patienten ohne ein nachfolgendes Ereignis (955,7 vs. 181,4). Diese Unterschiede erwiesen sich für alle Ereignisse als signifikant ($p=0,000$) und überaus deutlich. Patienten, die an einem Myokardinfarkt verstarben, zeigten initial sogar nahezu 9-fach höhere mittlere Kalkscores als die übrigen Patienten.

Der geringste Unterschied ergab sich zwischen Patienten mit und ohne nachfolgendem Schlaganfall. Auch hier wurde jedoch bei Patienten mit Ereignis ein über 4-fach höherer Kalkscore ermittelt als bei Patienten ohne Ereignis.

Da Patienten mit Ereignis im Verlauf deutlich älter waren als Patienten ohne Ereignis, und der koronare Kalkscore erheblich vom Alter des Patienten beeinflusst wird, wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Hier ergaben sich auch nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und Risikofaktoren noch erhebliche

Unterschiede zwischen den geschätzten mittleren Kalkscores. Bis auf den Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Schlaganfall ($p=0,044$) waren alle geschätzten Unterschiede signifikant ($p=0,000$). Dies bestätigen die Beobachtungen aus Studien zur prognostischen Aussagekraft des mittels EBCT bestimmten koronaren Kalkscores, die alle signifikant unterschiedliche Kalkscores von Patienten mit und ohne nachfolgendem Ereignis fanden [7, 8, 73, 77, 147].

Wir konnten verdeutlichen, dass Patienten mit nachfolgendem koronarem Ereignis in allen Altersgruppen durchschnittlich höhere Kalkscores aufweisen als Patienten ohne. Allerdings ist der absolute Unterschied der Kalkscores bei älteren Patienten deutlicher ausgeprägt. Der relative Unterschied zwischen den Kalkscores der beiden Patientengruppen in dieser Analyse fällt hingegen bei jüngeren Patienten deutlicher aus. Dies ist bei der Interpretation der Ergebnisse einer koronaren Kalk-Score Untersuchung zu berücksichtigen.

Es zeigte sich, dass Patienten mit Kalkscores oberhalb der alters- und geschlechtsabhängigen 75. Perzentile bzw. mit Kalkscores oberhalb von 100 deutlich häufiger koronare und kardiovaskuläre Ereignisse sowie Angina Pectoris oder andere Manifestationen der Atherosklerose aufwiesen als diejenigen mit niedrigeren Kalkscores. Es ist unklar, weshalb Patienten mit hohen Kalkscores auch häufiger an nicht kardiovaskulären Ursachen verstorben sind.

Interessanterweise erlitten Patienten mit hohen Kalkscores auch häufiger einen Schlaganfall als Patienten mit niedrigeren Kalkscores. Dieser Zusammenhang wurde bereits von Vliegenthart et al. [140] in einer Subanalyse der Rotterdam Studie bei 2.013 Patienten beschrieben. In dieser Untersuchung zeigten Patienten mit einem Kalkscore zwischen 101 und 500 ein doppelt höheres und Patienten mit Kalkscores oberhalb von 500 sogar ein mehr als 3-fach erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall als Patienten mit Kalkscores von 0 bis 100. Ob diese Beobachtungen eher sekundär durch den starken Zusammenhang zwischen Koronarkalk und Atherosklerose in Aorta und Karotiden erklärt werden können oder ob es einen direkten Zusammenhang zwischen Koronarkalk und dem Auftreten eines Schlaganfalls gibt, ist unklar [118].

4.2.3.2. Klassische Risikofaktoren

Patienten mit nachfolgenden Ereignissen weisen nicht nur höhere koronare Kalkscores, sondern auch häufiger kardiovaskuläre Risikofaktoren auf als Patienten ohne Ereignis. Während Patienten mit koronarem Ereignis signifikant häufiger von Nikotinabusus, Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus berichteten als Patienten ohne koronarem Ereignis, waren die Raten einer positiven Familienanamnese bei Patienten mit koronarem Ereignis nur unsignifikant höher.

Mit der Hypercholesterinämie verhielt es sich sogar umgekehrt. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Kondos et al. [73], die eine Verlaufsbeobachtung bei 5.635 Patienten durchführten. Auch hier unterschieden sich Patienten mit und ohne Ereignis nicht wesentlich in der Hypercholesterinämie-Rate, jedoch wie in unserer Analyse deutlich hinsichtlich der Häufigkeit von Diabetes, Bluthochdruck und Nikotinkonsum.

In einer Untersuchung an 10.746 Patienten von Church et al. [33] zeigten Patienten mit nachfolgendem Ereignis mit 34,6 % nur unsignifikant häufiger eine Hypercholesterinämie als Patienten ohne Ereignis (29,9 %). Auch hier erwies sich der Unterschied der Rate der übrigen Risikofaktoren als signifikant.

Der Zusammenhang zwischen Blutfettwerten und dem Auftreten eines koronaren Ereignisses ist in unserer Untersuchung jedoch nur eingeschränkt aussagekräftig, da nur von wenigen Patienten Laborparameter vorlagen und die von den Patienten berichteten Laborwerte nur teilweise durch Laborberichte bestätigt werden konnten. Jedoch bestätigt auch diese Analyse, dass der Zusammenhang zwischen Bluffetten und dem Risiko für ein koronares Ereignis in unserem Studienkollektiv lediglich schwach ausfällt.

4.2.4. Zusammenhang zwischen klassischen Risikofaktoren und Koronarkalk

Bereits zahlreiche Studien haben sich mit dem Zusammenhang zwischen Risikofaktoren und dem Ausmaß oder dem Vorhandensein von Koronarkalk auseinandergesetzt.

Beispielsweise konnten Bielak et al. [18] an 830 Personen zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen Blutdruck und Koronarkalk besteht. Insbesondere

Pulsdruck und systolischer Blutdruck wiesen eine deutliche Assoziation zum Koronarkalk auf.

In einer Untersuchung von Oei et al. [90], die 2.013 Patienten umfasste, ergaben sich hingegen teils nur schwache Assoziationen zwischen Risikofaktoren und Koronarkalk. Unter den Risikofaktoren, die zum Zeitpunkt der Koronarkalkuntersuchung ermittelt wurden, waren lediglich Alter und Nikotinkonsum bei beiden Geschlechtern, BMI bei Männern und HDL-Cholesterin und Diabetes bei Frauen signifikant mit dem Ausmaß des Koronarkalks assoziiert. Blutdruck und teils Blutfette zeigten hingegen bei dieser Untersuchung kaum einen Zusammenhang mit dem Koronarkalk.

Schmermund et al. [115] demonstrierten jedoch an 2.030 Patienten für alle untersuchten Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, Hypertonus, Nikotinkonsum, Hypercholesterinämie und Diabetes mellitus) eine signifikante Assoziation mit dem Koronarkalk.

Nasir et al. [85] verdeutlichten an 8.549 Patienten einen Zusammenhang zwischen Koronarkalk und einer positiven Familienanamnese, der insbesondere bei betroffenen Geschwistern deutlich ausfiel. An dem gleichen Patientenkollektiv konnte von Desai et al. [37] hingegen eine lediglich schwache Korrelation zwischen Framinghamscore und Koronarkalk nachgewiesen werden.

In einer Analyse von Hoff et al. [62] mit 30.908 Personen waren alle untersuchten Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, Hypertonus, Nikotinkonsum, positive Familienanamnese, Hypercholesterinämie und Diabetes mellitus) signifikant mit dem Koronarkalk assoziiert.

In unserer Analyse zeigten Raucher signifikant höhere Kalkscores als Nichtraucher und Diabetiker signifikant höhere Kalkscores als Nicht-Diabetiker. Überraschenderweise verhielt es sich für die Risikofaktoren Hypercholesterinämie und Familienanamnese umgekehrt. Über einen äußerst schwachen Zusammenhang zwischen Blutfettwerten und Koronarkalk hatten zuvor bereits Hecht et al. [59] berichtet. Allerdings ergab unsere Analyse eine signifikante Beziehung zwischen der Anzahl der Risikofaktoren und dem koronaren Kalkscore.

Hoff et al. [62] konnten eine Patientengruppe von etwa 7 % identifizieren, die keinen der gemessenen Risikofaktoren, aber trotzdem Koronarkalk aufwiesen. Bei Oei et

al. [90] zeigten 30 % der Männer und 15 % der Frauen ohne Risikofaktoren Koronarkalk. In unserer Analyse wurde bei 16,6 % der Patienten ohne Risikofaktoren ein Kalkscore oberhalb der alters- und geschlechtsabhängigen 75. Perzentile und bei 22,2 % dieser Patienten ein Kalkscore über 100 ermittelt. Erstaunlich ist die Tatsache, dass diese Patienten trotz fehlenden Risikofaktoren Ereignisraten von bis zu 10,7 % aufwiesen.

Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass eine alleinige Risikostratifizierung anhand von Risikofaktoren viele Risikopatienten nicht als solche identifizieren kann und dass der Kalkscore eine über die traditionellen Risikofaktoren hinausgehende prognostische Bedeutung besitzt.

4.2.5. Prognostische Bedeutung des Kalkscores und der klassischen Risikofaktoren

In unserer Untersuchung erwies sich der koronare Kalkscore als sehr guter Prädiktor eines koronaren Ereignisses, der den traditionellen Risikofaktoren bezüglich der prädiktiven Wertigkeit deutlich überlegen war. Auch nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und Risikofaktoren zeigte der Kalkscore eine sehr hohe prognostische Aussagekraft.

4.2.5.1. Klassische Risikofaktoren

In zahlreichen Studien fanden sich bei Patienten mit traditionellen Risikofaktoren gegenüber Patienten ohne entsprechende Risikofaktoren nur ein geringes relatives Risiko. Beispielsweise hatte eine positive Familienanamnese einen derart geringen Einfluss auf das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis, dass dieser Risikofaktor nicht in den FRAMINGHAM-Score miteinbezogen wurde [136]. Auch in unserer Untersuchung ergab sich für Patienten mit positiver Familienanamnese gegenüber Patienten ohne positive Familienanamnese lediglich ein relatives Risiko von 1,09 für ein koronares Ereignis.

Einen etwas größeren, jedoch immer noch geringen Einfluss auf das koronare Risiko weist das Vorhandensein einer Hypercholesterinämie auf [21, 144]. Bei Kondos et al. [73] ergibt sich sogar nur ein relatives Risiko von 0,92. Wie in unserer Untersuchung wurde für Bluthochdruck meist ein relatives Risiko zwischen 1,7 und

2,0 ermittelt [21, 33, 73, 121, 144]. Vergleichbar scheint das relative Risiko von Rauchern gegenüber Nichtrauchern zu sein. Diesbezüglich wird von Werten meist um 1,7 [73, 144] jedoch auch von bis zu 3,6 [21] berichtet. Mit 2,05 fiel dieser Wert in der vorliegenden Analyse geringfügig höher aus.

In unserer Untersuchung (Relatives Risiko 3,75) wie auch in anderen Studien [33] zeigte der Diabetes mellitus unter den klassischen Risikofaktoren den größten Einfluss auf das Risiko für ein koronares Ereignis.

4.2.5.2. Kalkscore

Bei Patienten mit Kalkscores oberhalb der alters- und geschlechtsabhängigen 75. Perzentile konnten wir gegenüber Patienten mit niedrigeren Kalkscores ein relatives Risiko für ein koronares Ereignis von 4,33 nachweisen. Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und Risikofaktoren (Hypertonus, Nikotinkonsum, positive Familienanamnese, Hypercholesterinämie und Diabetes mellitus) der Patienten ergab sich ein approximiertes relatives Risiko von 5,22. Patienten mit einem Kalkscore über 100 wiesen sogar ein 5,88-fach höheres Risiko für ein koronares Ereignis auf als Patienten mit Kalkscores kleiner oder gleich 100. Die odds ratio nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und Risikofaktoren betrug 5,24.

Das relative Risiko für einen tödlichen Herzinfarkt bei hohen Kalkscores (≥ 75 . Perzentile oder > 100) gegenüber niedrigeren Kalkscores erwies sich mit einem Wert von 9,62 bzw. 16,95 als noch höher. Aufgrund der geringen Ereignisrate von lediglich 8 tödlichen Herzinfarkten sind die Werte des relativen Risikos für einen tödlichen Herzinfarkt jedoch nur bedingt aussagekräftig.

Diese Ergebnisse zur prognostischen Aussagekraft des mittels Mehrzeilen-Computertomographie bestimmten Kalkscores bestätigen die Daten der nachfolgend dargestellten Studien. Diese hatten für den durch EBCT bestimmten koronaren Kalkscore bereits eine gute prognostische Aussagekraft gezeigt.

Shaw et al. [120] untersuchten an 10.377 Patienten, die mittels EBCT auf Koronarkalk untersucht wurden, in einem Zeitraum von 5 Jahren die Gesamtsterblichkeit. Im Vergleich zu Patienten mit einem Kalkscore von 10 oder weniger wiesen Patienten mit einem Kalkscore zwischen 401 und 1000 eine 6,2-fach höhere und Patienten mit einem Kalkscore oberhalb von 1000 sogar eine 12,3-

fach höhere Gesamtsterblichkeit auf. Somit zeigte der koronare Kalkscore eine deutlich höhere prädiktive Wertigkeit als die traditionellen Risikofaktoren, die mittels Fragebogen erhoben wurden.

Von insgesamt 10.746 Patienten wurde durch Church et al. [33] durchschnittlich 3,5 Jahre nach einer Koronarkalkuntersuchung mittels Fragebogen der klinische Verlauf ermittelt. Patienten mit einem Kalkscore von 100 oder höher wiesen im Vergleich zu Patienten mit Kalkscores unterhalb von 100 ein relatives Risiko für einen nicht fatalen Herzinfarkt oder einen koronaren Herztod zwischen 6,1 und 7,7 auf, wenn kein Risikofaktor (Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie bzw. Nikotinkonsum) vorhanden war. Patienten mit Kalkscores von 100 oder höher und einem Diabetes mellitus zeigten sogar ein 20,1-fach höheres Risiko als Patienten mit einem Kalkscore unterhalb von 100 und ohne Diabetes mellitus. Auch in dieser Untersuchung konnte also nachgewiesen werden, dass der Kalkscore wichtige zusätzliche Informationen zur Risikostratifizierung liefert.

Kondos et al. [73] führten bei 8.855 Patienten, deren Kalkscore initial bestimmt worden war, nach durchschnittlich 3,1 Jahren eine Verlaufsbeobachtung durch. Nach Adjustierung für Alter und Risikofaktoren ergab sich für männliche Patienten mit nachweisbaren koronaren Kalzifizierungen ein 10,5-fach höheres Risiko für ein koronares Ereignis als für Männer ohne Koronarkalk. Bei Frauen erwies sich die prädiktive Wertigkeit des Koronarkalks bei einem relativen Risiko von 2,57 als deutlich geringer. Die Werte des relativen Risikos der traditionellen Risikofaktoren bewegten sich hingegen überwiegend im Bereich zwischen 1 und 2.

Die St. Francis Heart Study [7] untersuchte insgesamt 4.613 Patienten mit einem Follow-up nach durchschnittlich 4,3 Jahren. Diese Untersuchung konnte ebenfalls aufzeigen, dass der koronare Kalkscore koronare Ereignisse unabhängig von traditionellen Risikofaktoren vorherzusagen vermag. Hier wurde bei Patienten mit einem Kalkscore von 100 oder höher im Vergleich zu Patienten mit einem Kalkscore unterhalb von 100 ein relatives Risiko für ein koronares Ereignis von 11,1 ermittelt. Der koronare Kalkscore war hinsichtlich der prognostischen Wertigkeit sowohl den einzelnen Risikofaktoren als auch dem Framingham Risikoscore signifikant überlegen.

Die MESA-Studie (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) beobachtete seit 1999 insgesamt 6.814 Personen verschiedener ethnischer Gruppen, bei denen neben verschiedenen klassischen Risikofaktoren auch der Koronarkalk mittels EBCT und konventionellem CT bestimmt wurde. Erste Ergebnisse der Studie zur prognostischen Aussagekraft der Koronarkalkuntersuchung wurden von Robert Detrano am 26. März 2007 auf dem Kongress des American College of Cardiology vorgestellt [39]. Es zeigte sich, dass Personen mit einem Kalkscore zwischen 1 und 100 gegenüber Personen ohne Koronarkalk auch nach Adjustierung für den Framingham-Score ein mehr als 5-fach höheres Risiko für ein koronares Ereignis aufweisen. Bei Personen mit einem Kalkscore oberhalb von 300 war das Risiko sogar nahezu 12-fach erhöht.

Budoff et al. [26] beobachteten ein sehr großes Patientenkollektiv von insgesamt 25.253 Patienten über einen Zeitraum von durchschnittlich 6,8 Jahren. Diese Untersuchung erbrachte für das relative Mortalitätsrisiko Werte zwischen 2,2 (Kalkscore 11-100 gegenüber 0) und 12,5 (Kalkscore >1000 gegenüber 0). Es konnte verdeutlicht werden, dass der koronare Kalkscore unabhängig von den klassischen Risikofaktoren zusätzliche Informationen für die Risikoabschätzung liefert.

Lediglich Detrano et al. [40] konnten anfangs keine Überlegenheit des koronaren Kalkscores gegenüber den traditionellen Risikofaktoren nachweisen. Nach einer längeren Beobachtungsphase von Nicht-Diabetikern zeigte sich jedoch auch bei diesem Patientenkollektiv die überlegene prognostische Aussagekraft der Koronarkalkbestimmung [52].

Eine weitere viel versprechende Studie ist die Heinz Nixdorf Recall-Studie, welche insgesamt etwa 4.800 Personen aus dem Ruhrgebiet eingeschlossen hatte. Durch Kalkbestimmung mittels EBCT sollen Daten zur Prävalenz der Koronarsklerose in der Bevölkerung gewonnen werden. Außerdem wird neben der prognostischen Aussagekraft von Risikofaktoren und des Koronarkalks im Rahmen dieser Studie auch eine Kosteneffektivitätsanalyse durchgeführt. Daten zur prognostischen Aussagekraft des Koronarkalks wurden bisher jedoch noch nicht veröffentlicht.

4.2.5.3. Kalkscore bei verschiedenen Risikogruppen

Darüber hinaus haben wir untersucht, inwieweit auch bei bestimmten Risikopatienten wie beispielsweise Diabetikern oder Rauchern durch eine Koronarkalkbestimmung zusätzliche Informationen gewonnen werden können. Diabetiker mit einem Kalkscore von 100 oder mehr wiesen demnach gegenüber Diabetikern mit Kalkscores unterhalb von 100 ein nahezu 3-fach höheres relatives Risiko für ein koronares Ereignis auf.

Insbesondere bei Rauchern und Patienten mit Bluthochdruck erbrachte die Koronarkalkbestimmung mit einem relativen Risiko von bis zu 8,2 beträchtliche zusätzliche Informationen. Bereits Shaw et al. [119] hatten zuvor die prognostische Aussagekraft des koronaren Kalkscores bei insgesamt 4.113 Rauchern im Verlauf von 5 Jahren untersucht. Die Überlebensraten zeigten dabei einen engen Zusammenhang zum koronaren Kalkscore. 99,5 % der Patienten mit einem Kalkscore von 0 bis 10 waren nach 5 Jahren noch am Leben. Unter den Rauchern mit einem Kalkscore oberhalb von 1000 lebten nach 5 Jahren hingegen nur noch 81,4 %.

Demnach können auch beziehungsweise besonders Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren von einer Bestimmung des koronaren Kalkscores profitieren. Dies unterstützt die Annahme, dass eine Koronarkalkmessung insbesondere bei Patienten, die nach traditionellen Risikofaktoren ein intermediäres Risiko aufweisen, vorteilhaft sein könnte.

4.2.6. Indikationen für die Koronarkalkbestimmung

Es besteht Uneinigkeit darüber, bei welchen Indikationen eine Koronarkalkmessung sinnvoll sein könnte. Klar ist allerdings, dass die Koronarkalkbestimmung nicht ungezielt als Screening-Methode eingesetzt werden sollte, da dies medizinisch unsinnig ist und beträchtliche Kosten mit sich bringen würde [3, 125].

Eine mögliche Hauptindikation wird bei asymptomatischen Patienten gesehen, die nach den traditionellen Risikofaktoren (Risikoscores) ein intermediäres Risiko (10 – 20 % in 10 Jahren) für ein koronares Ereignis aufweisen [16, 53-56, 58, 89, 128]. Nach Hecht et al. [58] könnte eine Koronarkalkbestimmung auch bei Patienten mit mittlerem oder niedrigem Risiko und einer positiven Familienanamnese in Frage

kommen. Darüber hinaus könnte die Bestimmung des Koronarkalks beispielsweise bei Patienten mit hohem Risiko, die eine Therapie mit Statinen nicht vertragen, die Entscheidung über das weitere therapeutische Vorgehen erleichtern [58].

Trotz der überwiegend guten Datenlage existieren in den gängigen Leitlinien keine klaren Empfehlungen für die Koronarkalkbestimmung.

In einem Statement der American Heart Association aus dem Jahr 1996 [142] heisst es, die Datenlage sei noch nicht ausreichend, um ein Koronarkalkscreening bei asymptomatischen Patienten mit Risikofaktoren zu empfehlen.

Obwohl dem Kalkscore in der Prevention Conference V der American Heart Association aus dem Jahre 2000 [128] ein großes Potenzial in der Risikoabschätzung bei Patienten mit nach traditionellen Risikofaktoren mittlerem Risiko zuerkannt wird, wird er auch hier aufgrund der ungewissen Datenlage nicht generell für die Routine-Risikobestimmung bei asymptomatischen Personen empfohlen.

In den im Jahre 2003 veröffentlichten ESC-Leitlinien zur Prävention von kardiovaskulären Krankheiten [36] ist festgehalten, dass der Kalkscore einen wichtigen, von konventionellen Risikofaktoren unabhängigen Parameter darstellt, um asymptomatische Personen mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse zu ermitteln.

4.2.7. Sensitivität und Spezifität verschiedener Prädiktoren von koronaren Ereignissen

Ob in der Beurteilung des Koronarkalks besser Grenzwerte für den absoluten Wert des Kalkscores oder eher alters- und geschlechtsabhängige Perzentilenränge verwendet werden sollten, ist nicht mit abschließender Sicherheit geklärt. Theoretisch müsste die Kalkscore-Bewertung anhand von alters- und geschlechtsabhängigen Perzentilen überlegen sein, da beispielsweise ein Kalkscore von 50 bei einer 45-jährigen Frau sehr hoch ist, wohingegen ein derartiger Kalkscore bei einem 70-jährigen Mann nicht ungewöhnlich ist. Deshalb setzen sich alters- und geschlechtsabhängige Normogramme immer mehr durch [61, 115, 126]. Es liegen jedoch nur wenige Studien vor, in denen die Aussagekraft von Perzentilenrängen und absoluten Kalkscores miteinander verglichen wird.

In unserer Untersuchung zeigte sich ein absoluter Kalkscore-Grenzwert von 100 gegenüber der Beurteilung anhand von alters- und geschlechtsabhängigen Perzentilen leicht überlegen. Patienten mit einem Kalkscore von 100 oder höher wiesen immerhin ein nahezu 6-fach höheres Risiko für ein koronares Ereignis auf als Patienten mit einem Kalkscore unterhalb von 100. Bei Bewertung der ROC-Kurven zeigten sich absolute Kalkscores mit einer größeren Fläche unter der ROC-Kurve auch den alters- und geschlechtsabhängigen Perzentilenrängen überlegen. Die Fläche unter der ROC-Kurve für den absoluten Kalkscore lag mit 0,81 im Bereich der Werte, die von zwei Untersuchungen von Arad et al. [7, 8] ermittelt wurden (0,79 bzw. 0,84).

Durch Verwendung des Schwellenwert von 100 wurden zwar mehr Patienten mit nachfolgendem koronarem Ereignis identifiziert als durch den Grenzwert der alters- und geschlechtsabhängigen Perzentile, jedoch erbrachte der Kalkscore-Grenzwert von 100 aufgrund der geringeren Spezifität eine geringere Effizienz. Da ältere Patienten deutlich höhere Kalkscores aufweisen als junge, erwies sich die Spezifität eines Kalkscore-Grenzwertes von 100 besonders bei Patienten im Alter von über 60 Jahren als sehr gering. Die Spezifität der alters- und geschlechtsabhängigen 75. Perzentile war hingegen in allen Altersgruppen gleich bleibend hoch.

In zwei Analysen von Raggi et al. [100, 101] hingegen ergab die Beurteilung des Kalkscores anhand von alters- und geschlechtsabhängigen Perzentilen die beste prognostische Aussagekraft. Im Gegensatz hierzu erbrachten die absolute und alters- und geschlechtsabhängige Kalkscorebeurteilung in einer Untersuchung von Wong et al. [145] keine wesentlich unterschiedlichen Ergebnisse.

Trotz theoretischer Vorteile der alters- und geschlechtsabhängigen 75. Perzentile erwies sich ein Schwellenwert bei einem Kalkscore von 100 hinsichtlich seiner prognostischen Aussagekraft in unserer Untersuchung als überlegen. In der Praxis könnte es sinnvoll sein, den ermittelten Kalkscore sowohl als Absolutwert als auch anhand von alters- und geschlechtsabhängigen Grenzwerten zu beurteilen. Wie in Tabelle 22 dargestellt, wurde ein derartiges Vorgehen im Jahr 1999 von der Arbeitsgruppe Elektronenstrahltomographie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie vorgeschlagen [42].

Schritt I		Schritt II	
Koronarkalkscore (nach Agatston)	Beurteilung	Alters- und geschlechts- abhängige Beurteilung (Kalkscoreperzentile)	Risikobeurteilung
0-10	Keine/minimale Koronarsklerose	0-25	Geringes Risiko
11-100	Mäßige Koronarsklerose	26-50	Mäßiges Risiko
101-400	Deutliche Koronarsklerose	51-75	Erhöhtes Risiko
401-1000	Ausgeprägte Koronarsklerose	76-90	Hohes Risiko
>1000	Schwerste Koronarsklerose	>90	Sehr hohes Risiko

Tab. 22: Beurteilung des koronaren Kalkscores nach Erbel et al. [42].

4.2.8. Möglicher Effekt einer Behandlung bei asymptomatischen Patienten mit hohem Kalkscore

Inwieweit Patienten mit hohen koronaren Kalkscores von einer medikamentösen Behandlung beispielsweise mit Thrombozytenaggregationshemmer und/oder Statinen profitieren, kann derzeit nicht abschließend beurteilt werden, da bisherige Untersuchungen zu widersprüchlichen Ergebnissen geführt haben oder nur geringe Patientenzahlen analysiert hatten.

In einer kleinen retrospektiven Analyse konnten Callister et al. [31] an insgesamt 149 Patienten ohne Anamnese einer KHK einen positiven Effekt der Statin-Therapie zeigen. Bei allen Patienten wurden zu Beginn und nach 12 – 15 Monaten Follow-up der koronare Kalkscore mittels EBCT sowie das LDL-Cholesterin bestimmt. 105 Patienten wurden während des Follow-up mit einem Statin behandelt. Patienten, die durch die Behandlung ein LDL-Cholesterin von unter 120 mg/dl erreichen konnten (n=65), zeigten eine Abnahme des koronaren Kalkscores um durchschnittlich 7 %. Bei behandelten Patienten mit einem höheren erreichten LDL-Cholesterin nahm der Kalkscore hingegen im Mittel um 25 % zu. Der Kalkscore bei unbehandelten Patienten nahm während dem Follow-up sogar um durchschnittlich 52 % zu.

Achenbach et al. [2] untersuchten in einer prospektiven Analyse den Einfluss einer Behandlung mit Cerivastatin auf die Progression des Koronarkalks. Bei 66 Patienten wurde der koronare Kalkscore insgesamt 3 mal im Abstand von jeweils durchschnittlich 14 Monaten bestimmt. Während die Patienten zwischen dem ersten und zweiten Scan nicht lipidsenkend behandelt wurden, erhielten sie zwischen dem

zweiten und dritten täglich Scan 0,3 mg Cerivastatin. In der unbehandelten Periode nahm der Kalkscore durchschnittlich um 25 % zu, wohingegen er unter Statin-Therapie lediglich um 8 % stieg.

Zwei größere randomisierte Studien [102, 113] konnten jedoch verdeutlichen, dass eine hohe Statin-Dosierung die Progression des Koronarkalks nicht stärker beeinflusst als eine niedrigere Dosis eines Statins.

Im Rahmen der bereits erwähnten St. Francis Heart Study wurde zudem eine Interventions- und Outcome-Analyse an 1.005 Patienten mit Kalkscores oberhalb der alters- und geschlechtsabhängigen 80. Perzentile durchgeführt [9]. Alle Patienten wurden niedrig dosiert mit Acetylsalicylsäure behandelt. Zusätzlich erhielten die Patienten randomisiert täglich entweder 20 mg Atorvastatin, 1 g Vitamin C und 1.000 U Vitamin E oder entsprechend Placebos. Nach einem mittleren Follow-up von 4,3 Jahren zeigte sich in beiden Gruppen kein wesentlicher Unterschied hinsichtlich der Progression des Koronarkalks. Jedoch traten in der Verum-Gruppe nicht signifikant ($p=0,08$) seltener atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse auf als in der Placebo-Gruppe (6,9 % vs. 9,9 %).

Demnach konnte in bisherigen Untersuchungen noch nicht eindeutig geklärt werden, ob sich eine präventive medikamentöse Behandlung von asymptomatischen Patienten mit hohem Kalkscore auszahlt. Um diese Frage abschließend beantworten zu können bedarf es noch zusätzlicher großer Interventions- und Outcome-Studien.

4.2.9. Einfluss des koronaren Kalkscores auf die Entwicklung des Risikoprofils

Häufig wird die Annahme geäußert, dass ein ausgeprägter koronarer Kalkbefund zu einer höheren Motivation führen könnte, das kardiovaskuläre Risikoprofil positiv zu beeinflussen. Bereits 1996 wurde diese Fragestellung von Wong et al. [146] untersucht. Sie kamen zu dem Schluss, dass ein positiver Befund in der Koronarkalkbestimmung durchaus dazu führen könnte, dass die Patienten eher durch Medikamenteneinnahme, Ernährungsumstellung oder Gewichtsabnahme versuchen, ihr kardiovaskuläres Risiko zu senken. Diese Studie wies allerdings

zahlreiche Limitationen auf. In späteren Untersuchungen [6, 87] konnte diese Annahme weitestgehend widerlegt werden.

In unserer Untersuchung nahmen Patienten, bei denen ein hoher Kalkscore ermittelt wurde, auch nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und Risikofaktoren zum Befragungszeitpunkt deutlich häufiger Antihypertonika, Statine und Acetylsalicylsäure ein, um ihr kardiovaskuläres Risiko zu beeinflussen, als Patienten mit niedrigeren Kalkscores.

Darüber hinaus wiesen Patienten, die nach der Kalkuntersuchung mit dem Rauchen aufgehört hatten, deutlich höhere mittlere Kalkscores auf als Patienten, die ihren Nikotinstatus nicht verändert hatten. Patienten, die nach der Untersuchung mit dem Rauchen angefangen hatten, zeigten hingegen deutlich niedrigere mittlere Kalkscores. Diese Resultate deuten an, dass das Ergebnis der Koronarkalkbestimmung einen Einfluss auf das weitere Rauchverhalten hat.

Ein Einfluss des koronaren Kalkbefundes auf die Entwicklung des Body-Mass-Index konnte jedoch in unserer Untersuchung nicht festgestellt werden. Unsere Beobachtungen lassen vermuten, dass der Kalkbefund zu einem veränderten Verhalten der Patienten führen kann.

5. Limitationen

5.1. Perzentilerverteilung 4-Zeilen- vs. 16-Zeilen-MSCT

In anderen Untersuchungen, die sich mit den Kalkscores bei verschiedenen Aufnahmeparametern wie einer unterschiedlichen Schichtdicke beschäftigen, wurde meist ein Phantom beziehungsweise wurden die Patienten sowohl mit der einen als auch mit der anderen Schichtdicke untersucht. Da es sich in diesem Teil unserer Untersuchung um eine retrospektive Datenanalyse handelt und die Patienten jeweils nur einmal untersucht wurden, konnten wir lediglich die koronaren Kalkscores von zwei nicht vollständig identischen Patientengruppen miteinander vergleichen. Da sich die Patientengruppen jedoch nur geringfügig voneinander unterscheiden, ist davon auszugehen, dass beide Gruppen miteinander vergleichbar sein dürften.

5.2. Verlaufsbeobachtung der untersuchten Patienten

Das befragte Patientenkollektiv besteht größtenteils aus Personen mit hohem sozioökonomischen Status aus dem Süddeutschen Raum. Da gezeigt werden konnte, dass der sozioökonomische Status einen Einfluss auf die Prävalenz von kardiovaskulären Risikofaktoren und der koronarer Herzkrankheit sowie auf deren Verlauf aufweist [41, 108, 148], ist unklar, inwieweit die Ergebnisse auf die deutsche Allgemeinbevölkerung übertragen werden können.

Die Antwortrate von 71,6 % könnte als Limitierung angesehen werden. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass zwischen allen angeschriebenen Patienten und denen, von welchen Informationen gewonnen werden konnten, keine bedeutenden Unterschiede bestanden. Somit kann davon ausgegangen werden, dass das Studienkollektiv repräsentativ für das befragte Gesamtkollektiv ist.

Limitierend könnte sich zudem die Tatsache auswirken, dass die kardiovaskulären Risikofaktoren nicht gemessen sondern anamnestisch ermittelt wurden. Obwohl gemessene Risikofaktoren ohne Zweifel aussagekräftiger sind als anamnestisch gewonnene, konnte gezeigt werden, dass Patienten in über 90 % der Fälle korrekte Angaben über Ihre kardiovaskulären Risikofaktoren machen können [34, 94]. Gut gebildete Personen sind sogar im Stande, noch detaillierter Auskunft über ihre kardiovaskulären Risikofaktoren zu geben als durchschnittliche Patienten [72]. Demnach ist davon auszugehen, dass die Angaben zu Risikofaktoren bei diesem Patientenkollektiv mit hohem sozioökonomischem Status in hohem Maße zutreffend sind.

Angaben zu eingetretenen Ereignissen wurden per Fragebogen beziehungsweise per telefonischer Nachbefragung ermittelt. Es wurde nicht versucht, diese Ereignisse anhand von Patientenakten oder dergleichen zu bestätigen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass ein gebildeter Patient weiß, ob er einen Herzinfarkt, Schlaganfall oder eine koronare Bypass-Operation hatte. Darüber hinaus ist nicht anzunehmen, dass die Patienten absichtlich falsche Angaben gemacht haben.

Mehrere Studien zur prognostischen Aussagekraft der Koronarkalkbestimmung wurden dahingehend kritisiert, dass viele Patienten per Selbstzuweisung in die Studie eingeschlossen wurden. In der vorliegenden Untersuchung wurden die

meisten Patienten von Kardiologen und Hausärzten zur Koronarkalkquantifizierung überwiesen. Bei einer Vielzahl der Patienten wurde die Untersuchung durchgeführt, weil kardiovaskuläre Risikofaktoren vorlagen. Somit dürfte das durchschnittliche Risikoprofil der untersuchten Patienten minimal oberhalb des Risikoprofils der Allgemeinbevölkerung liegen. Inwieweit die Ergebnisse deshalb auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar sind, ist unklar.

In der vorliegenden Untersuchung nahmen Patienten mit hohem Kalkscore deutlich häufiger präventive Medikamente ein als Patienten mit niedrigerem Kalkscore. Inwieweit hierdurch oder aufgrund des veränderten Nikotinverhaltens koronare Ereignisse verhindert werden konnten, ist unklar. Durch diese mögliche Beeinflussung des weiteren Verlaufs bei einem hohen Kalkscore könnte die prognostische Aussagekraft des koronaren Kalkscores negativ beeinflusst worden sein.

6. Zusammenfassung

Die vorliegende Untersuchung sollte zum einen klären, ob zur Beurteilung von Kalkscores, die mit verschiedenen Mehrschicht-Computertomographen gewonnen wurden, unterschiedliche Referenzkollektive herangezogen werden müssen. Darüber hinaus wurde die prognostische Bedeutung der computertomographischen Koronarkalkbestimmung untersucht. Besonderes Augenmerk wurde darauf gelegt, ob diese Methode Erkenntnisse für die Risikostratifizierung bringt, welche über die der konventionellen Risikofaktoren hinausgehen.

Der erste Teil der Untersuchung stellt einen Vergleich der koronaren Kalkscores dar, welche bei 4.744 asymptomatischen Patienten mit einem 4-Zeilen-Computertomographen und bei 3.193 mit Hilfe eines 16-Zeilen-Computertomographen gewonnen wurden. Die Analyse ergab bei weitestgehend vergleichbaren Patientenkollektiven signifikant höhere koronare Kalkscores für den 4-Zeilen-Computertomographen im Vergleich zum 16-Zeilen-MSCT. Dieses Ergebnis dürfte größtenteils durch unterschiedliche Aufnahmeparameter wie beispielsweise die Schichtdicke erklärbar sein. Es zeigte sich, dass die Perzentilenwerte eines 4-Zeilers nicht ohne weiteres auf einen 16-Zeilen-Computertomographen übertragen werden können. Daher müssen scannerspezifische Referenzwerte für die koronaren Kalkscores definiert werden. Die Verwendung von Referenzwerten, die mit einem 4-Zeilen-Computertomographen gewonnen wurden, könnte bei einer Untersuchung mit einem 16-Zeilen-MSCT zum Übersehen von Hochrisikopatienten führen.

Der zweite Teil der Untersuchung umfasste eine Verlaufsbeobachtung von Patienten, deren koronarer Kalkscore zuvor bestimmt worden war. Die Analyse schloss dabei lediglich Patienten ein, die weder Symptome einer koronaren Herzkrankheit noch eine KHK oder einen Schlaganfall in der Anamnese aufwiesen. Im Rahmen der Datenerhebung wurden 4.488 Patienten mittels Fragebogen und gegebenenfalls durch telefonische Nachbefragung zu ihrem klinischen Verlauf um Auskunft gebeten. Dadurch konnten Informationen von insgesamt 3.213 Patienten (71,6 %) gewonnen werden.

Während des Follow-up von durchschnittlich 4,3 Jahren traten unter den 3.213 Patienten insgesamt 149 (4,6 %) kardiovaskuläre Ereignisse und darunter 106 (3,3 %) koronare Ereignisse auf. In der Untersuchung zeigte sich, dass Patienten, die im weiteren Verlauf ein koronares Ereignis erleiden, deutlich höhere koronare Kalkscores aufweisen als Patienten ohne ein nachfolgendes Ereignis. Patienten, die an einem Myokardinfarkt verstarben, zeigten initial sogar nahezu 9-fach höhere mittlere Kalkscores als die übrigen Patienten. Personen mit hohen Kalkscores wiesen gegenüber denjenigen mit niedrigeren Kalkscores ein bis zu 6-fach höheres Risiko für ein koronares Ereignis auf.

In unserer Untersuchung erwies sich der koronare Kalkscore somit als sehr guter Prädiktor eines koronaren Ereignisses, der den traditionellen Risikofaktoren bezüglich der prädiktiven Wertigkeit deutlich überlegen war. Auch nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und Risikofaktoren zeigte der Kalkscore eine sehr hohe prognostische Aussagekraft. Die Ergebnisse der Studie legen daher nahe, dass sich die kardiovaskuläre Risikostratifizierung mit Hilfe dieser Methode bei korrekter Indikationsstellung effektiv und sinnvoll verbessern lässt.

7. Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Sigmund Silber für die Überlassung des Themas meiner Dissertationsarbeit sowie für die intensive Betreuung und stetige Motivation während der Durchführung dieser Arbeit.

Bedanken möchte ich mich auch beim Team des Herzdiagnostik-Zentrum für die Unterstützung bei der Datengewinnung.

Herrn Prof. Dr. phil. habil. Hans-Ulrich Wittchen und Dipl.-Psych. Lars Pieper vom Institut für Klinische Psychologie und Psychotherapie der TU Dresden danke ich für die finanzielle und operative Unterstützung beim Versand der Fragebögen.

Bei Herrn Dipl.-Math. Jens Klotsche vom Institut für Klinische Psychologie und Psychotherapie der TU Dresden bedanke ich mich für die tatkräftige Unterstützung bei statistischen Unklarheiten.

Meinen Eltern Dr. med. Angelika und Dipl. Ing. Martin Bischoff danke ich für die Motivation und finanzielle Unterstützung während des Studiums und der Anfertigung der Doktorarbeit.

Dankend erwähnen möchte ich insbesondere auch meine Lebensgefährtin Sabine Gerhardinger, die mich in den Stunden der Stagnation motivierte und in den Stunden des Verzichts fest an meiner Seite stand.

8. Abkürzungen

BMI	Body-Mass-Index
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographische Koronarangiographie
EBCT	Elektronenstrahl-Computertomographie
EKG	Elektrokardiographie
ESC	European Society of Cardiology
HDL	High Density Lipoprotein
HDZ	Herzdiagnostik-Zentrum
HU	Hounsfield Units
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
kV	Kilovolt
LDL	Low Density Lipoprotein
mAs	Milliampersekunden
mg	Milligramm
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
MI	Myokardinfarkt
min	Minute
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
ms	Millisekunden
MSCT	Multislice-Computertomographie

OR	Odds Ratio
PTCA	Perkutane Transluminale Koronarangioplastie
ROC-Kurve	Receiver-operating-characteristic-curve
RR-Intervall	Intervall zwischen zwei R-Zacken
US	United States

9. Literaturverzeichnis

1. Achenbach S., Moshage W., Ropers D., and Bachmann K.: Curved multiplanar reconstructions for the evaluation of contrast-enhanced electron-beam CT of the coronary arteries; *AJR*, 1998; 170: p. 895-899.
2. Achenbach S., Ropers D., Pohle K., Leber A., Thilo C., Knez A., Menendez T., Maeffert R., Kusus M., Regenfus M., Bickel A., Haberl R., Steinbeck G., Moshage W., and Daniel W.: Influence of Lipid-Lowering Therapy on the Progression of Coronary Artery Calcification: A Prospective Evaluation; *Circulation*, 2002; 106: p. 1077-1082.
3. Achenbach S., Schmermund A., Erbel R., Silber S., Haberl R., Moshage W., and Daniel W.G.: Klinische Bedeutung des quantitativen Nachweises von Koronarkalk mit Elektronenstrahltomographie (EBT) und Mehrzeilen-Spiral-Computertomographie (MSCT); *Z Kardiol*, 2003; 92: p. 899-907.
4. Agatston A.S., Janowitz W.R., Hildner F.J., Zusmer N.R., Viamonte M., and Detrano R.: Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography; *J Am Coll Cardiol*, 1990; 15: p. 827–832.
5. Ambrose J.A., Winters S.L., Stern A., Eng A., Teichholz L.E., Gorlin R., and Fuster V.: Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris; *J Am Coll Cardiol*, 1985; 5: p. 609–616.
6. Amsterdam E.A.: Electron beam tomography found not to motivate risk factor modification; *Preventive cardiology*, 2003; 3: p. 169-170.
7. Arad Y., Goodman K.J., Roth M., Newstein D., and Guerci A.D.: Coronary Calcification, Coronary Disease Risk Factors, C-Reactive Protein, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease Events - The St. Francis Heart Study; *J Am Coll Cardiol*, 2005; 46, No. 1: p. 158–65.
8. Arad Y., Spadaro L.A., Goodman K., Newstein D., and Guerci A.D.: Prediction of coronary events with electron beam computed tomography; *J Am Coll Cardiol*, 2000; 36: p. 1253-1260.
9. Arad Y., Spadaro L.A., Roth M., Newstein D., and Guerci A.D.: Treatment of Asymptomatic Adults With Elevated Coronary Calcium Scores With Atorvastatin, Vitamin C, and Vitamin E; *J Am Coll Cardiol*, 2005; 46: p. 166 –172.
10. Arad Y., Spadaro M., and Goodman K.G.: Prediction of coronary events with electron beam computed tomography: 19-month follow-up of 1173 asymptomatic subjects; *Circulation*, 1996; 93: p. 1951-1953.

11. Assmann G., Cullen P., and Schulte H.: Simple Scoring Scheme for Calculating the Risk of Acute Coronary Events Based on the 10-Year Follow-Up of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study; *Circulation*, 2002; 105: p. 310-315.
12. Becker A., Knez A., Becker C., Leber A., Anthopounou L., Boeckstegers P., and Steinbeck G.: Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse durch Koronarkalkbestimmung mit der Mehrzeilen-Computertomographie; *Dtsch Med Wochenschr*, 2005; 130: p. 2433-2438.
13. Becker C.R.: Technical bases and acquisition conditions of electron-beam computed tomography; *Radiologe*, 1998; 38(12): p. 987-992.
14. Becker C.R., Jakobs T., Knez A., Becker A., Haberl R., Brüning R., Schoepf U.J., and Reiser M.F.: Methoden zur Quantifizierung von Koronarkalzifikationen mit der Elektronenstrahlung der konventionellen Computertomographie; *Radiologe*, 1998; 38: p. 1006–1011.
15. Becker C.R., Kleffel T., Crispin A., Knez A., Young J., Schoepf U.J., Haberl R., and Reiser M.F.: Coronary artery calcium measurement: agreement of multirow detector and electron-beam CT; *AJR*, 2001; 176(5): p. 1295-1298.
16. Berman D.S., Hachamovitch R., Shaw L.J., Friedman J.D., Hayes S.W., J. T.L.E., Fieno D.S., Germano G., Wong N.D., Kang X., and Rozanski A.: Roles of Nuclear Cardiology, Cardiac Computed Tomography, and Cardiac Magnetic Resonance: Noninvasive Risk Stratification and a Conceptual Framework for the Selection of Noninvasive Imaging Tests in Patients with Known or Suspected Coronary Artery Disease; *J Nucl Med*, 2006; 47: p. 1107–1118.
17. Bielak L.F., Kaufmann R.B., Moll P.P., McCollough C.H., and Schwartz R.S.: Small lesions in the heart identified at electron beam CT: calcification or noise? *Radiology*, 1994; 192: p. 631-636.
18. Bielak L.F., Turner S.T., Franklin S.S., Sheedy II P.F., and Peyser P.A.: Age-dependent associations between blood pressure and coronary artery calcification in asymptomatic adults; *J Hypertens*, 2004; 22: p. 719–725.
19. Bild D.E., Detrano R., Peterson D., Guerci A., Liu K., Shahar E., Ouyang P., Jackson S., and Saad M.F.: Ethnic Differences in Coronary Calcification - The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA); *Circulation*, 2005; 111: p. 1313-1320.
20. Bischoff B., Silber S., Richartz B.M., Pieper L., Klotsche J., and Wittchen H.-U.: Inadequate medical treatment of patients with coronary artery disease by primary care physicians in Germany; *Clinical Research in Cardiology*, 2006; Volume 95, Number 8: p. 405-412.
21. Bostom A.G., Cupples L.A., Jenner J.L., Ordovas J.M., Seman L.J., Wilson P.W., Schaefer E.J., and Castelli W.P.: Elevated plasma lipoprotein(a) and coronary heart

- disease in men aged 55 years and younger. A prospective study; *JAMA*, 1996; 276(7): p. 544-548.
22. Breen J.B., Sheedy P.F., Schwartz R.S., Stanson A.W., Kaufmann R.B., Moll P.P., and Rumberger J.A.: Coronary artery calcification detected with ultrafast CT as an indication of coronary artery disease; *Radiology*, 1992; 185: p. 435-439.
 23. Budhoff M.J., Georgiou D., Brody A., Agatston A.S., Kennedy J., Wolfkiel C., Stanford W., Shields P., Lewis R.J., Janowitz W.R., Rich S., and Brundage B.H.: Ultrafast computed tomography as a diagnostic modality in the detection of coronary artery disease: a multicenter study; *Circulation*, 1996; 93: p. 898-904.
 24. Budoff M.J., Nasir K., Maoa S., Tseng P.H., Chaua A., Liu S.T., Flores F., and Blumenthal R.S.: Ethnic differences of the presence and severity of coronary atherosclerosis; *Atherosclerosis*, 2006; 187: p. 343–350.
 25. Budoff M.J., Oudiz R.J., Zalace C.P., Bakhsheshi H., Goldberg S.L., French W.J., Rami T.G., and Brundage B.H.: Intravenous three-dimensional coronary angiography using contrast enhanced electron beam computed tomography; *Am J Cardiol*, 1999; 83: p. 840-845.
 26. Budoff M.J., Shaw L.J., Liu S.T., Weinstein S.R., Mosler T.P., Tseng P.H., Flores F.R., Callister T.Q., Raggi P., and Berman D.S.: Long-Term Prognosis Associated With Coronary Calcification - Observations From a Registry of 25,253 Patients; *JACC*, 2007; 49/18: p. 1860-1870.
 27. Budoff M.J., Yang T.P., and Shavelle R.M.: Ethnic differences in coronary atherosclerosis; *J Am Coll Cardiol*, 2002; 39: p. 408-412.
 28. Burke A.P., Virmani R., Galis Z., Haudenschild C.C., and Muller J.E.: Task Force #2-What Is the Pathologic Basis for New Atherosclerosis Imaging Techniques? *JACC*, 2003; Vol. 41, No. 11: p. 1874-1886.
 29. Burke A.P., Weber D.K., Kolodgie F.D., Farb A., Taylor A.J., and Virmani R.: Pathophysiology of calcium deposition in coronary arteries; *Herz*, 2001; 26: p. 239-244.
 30. Callister T.Q., Cooil B., and Raya S.P.: Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method; *Radiology*, 1998; 208: p. 807-814.
 31. Callister T.Q., Raggi P., Cooil B., Lippolis N.J., and Russo D.J.: Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by electron-beam computed tomography.; *N Engl J Med*, 1998; 339: p. 1972-1978.
 32. Cheng G.C., Loree H.M., Kamm R.D., Fishbein M.C., and Lee R.T.: Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions: a structural analysis with histopathological correlation; *Circulation*, 1993; 87: p. 1179-1187.

33. Church T.S., Levine B.D., McGuire D.K., LaMonte M.J., FitzGerald S.J., Cheng Y.J., Kimball T.E., Blair S.N., Gibbons L.W., and Nichaman M.Z.: Coronary artery calcium score, risk factors, and incident coronary heart disease events; *Atherosclerosis*, 2007; 190(1): p. 224-231.
34. Colditz G.A., Martin P., and Stampfer M.J.: Validation of questionnaire information of risk factors and disease outcomes in a prospective cohort study of women; *Am J Epidemiol*, 1986; 123: p. 894-900.
35. Conroy R.M., Pyörälä K., Fitzgerald A.P., Sans S., Menotti A., De Backer G., De Bacquer D., Ducimetière P., Jousilahti P., U. K., Njølstad I., Oganov R.G., Thomsen T., Tunstall-Pedoe H., Tverdal A., Wedel H., Whincup P., Wilhelmsen L., and Graham I.M.: Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project; *European Heart Journal*, 2003; 24: p. 987-1003.
36. De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K., Brotons C., Cifkova R., Dallongeville J., and al. e.: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice; *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*, 2003; 10 No 4: p. 1-10.
37. Desai M.Y., Nasir K., Braunstein J.B., Rumberger J.A., Post W.S., Budoff M.J., and Blumenthal R.S.: Underlying risk factors incrementally add to the standard risk estimate in detecting subclinical atherosclerosis in low- and intermediate-risk middle-aged asymptomatic individuals; *Am Heart J*, 2004; 148: p. 871–877.
38. Detrano R., Hsiai T., Wang S., Puentes G., Fallavollita J., Shields P., Stanford W., Wolfkiel C., Georgiou D., and Budoff M.: Prognostic value of coronary calcification and angiographic stenosis in patients undergoing coronary angiography; *J Am Coll Cardiol*, 1996; 27: p. 285-290.
39. Detrano R.C., Guerci A., Carr J.J., Bild D., Burke D.L., Folsom A.R., Liu K., Shea S., Szklo M., Bluemke D., O'Leary D.H., Tracy R., Watson K., Wong N.D., and Kronmal R.: Coronary Calcium predicts near-time coronary heart disease events in major american ethnic groups: The Multiethnic Study of Atherosclerosis; *J Am Coll Cardiol*, 2007; 49/9, Supplement 1: p. A101.
40. Detrano R.C., Wong N.D., Doherty T.M., Shavelle R.M., Tang W., Ginzton L.E., Budoff M.J., and Narahara K.A.: Coronary calcium does not accurately predict near-term future coronary events in high-risk adults.; *Circulation*, 1999; 99(20): p. 2633-2638.
41. Diez Roux A.V., Detrano R., Jackson S., Jacobs D.R., Schreiner P.J., Shea S., and Szklo M.: Acculturation and socioeconomic position as predictors of coronary calcification in a multiethnic sample.; *Circulation*, 2005; 112(11): p. 1557-1565.
42. Erbel R. and Moshage W.: Tätigkeitsbericht der Arbeitsgruppe Elektronenstrahltomographie; *Z Kardiol*, 1999; 88: p. 459-465.

43. Erbel R., Schmermund A., Möhlenkamp S., Sack S., and Baumgart D.: Electron-beam computed tomography for detection of early signs of coronary arteriosclerosis; *Eur Heart J*, 2000; Vol. 21, issue 9: p. 720–732.
44. Ernst E.: Fibrinogen: an important risk factor for atherothrombotic diseases; *Ann. Med.*, 1994; 26: p. 15-22.
45. Fallavollita J.A., Brody A.S., Bunnell I.L., Kumar K., and Canty J.M.: Fast computed tomography detection oft coronary calcification in the diagnosis of coronary artery disease; *Circulation*, 1994; 89: p. 285-290.
46. Farb A., Burke A.P., Tang A.L., Liang T.Y., Mannan P., and Smialek J.: Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core: a frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death; *Circulation*, 1996; 93: p. 1354-1363.
47. Fuster V., Badimon L., Cohen M., Ambrose J.A., Badimon J.J., Chesebro J., and Benjamin E.: Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes; *Circulation*, 1988; 77: p. 1213–1220.
48. Galanski M. and Prokop M.: Grundlagen, in *Ganzkörper-Computertomographie*. 1998, Georg Thieme Verlag: Stuttgart. p. 10.
49. Goldin J.G., Yoon H.C., and Greaser L.E.r.: Spiral versus electron-beam CT for coronary artery calcium scoring.; *Radiology*, 2001; 221: p. 213-221.
50. Gordon T., Castelli W.P., Hjortland M.C., Kannel W.B., and Dawber T.R.: High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study; *Am J Med*, 1977; 62(5): p. 707-714.
51. Gordon T., Kannel W.B., Castelli W.P., and Dawber T.W.: Lipoproteins, cardiovascular disease, and death. The framingham study; *Arch. Intern. Med.*, 1981; 141: p. 1128-1131.
52. Greenland P., LaBree L., Azen S.P., Doherty T.M., and Detrano R.C.: Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals; *JAMA*, 2004; 291(2): p. 210-215.
53. Greenland P., Smith S.C., and Grundy S.M.: Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people; *Circulation*, 2001; 104: p. 1863–1867.
54. Grundy S.M.: Age as a risk factor: you are as old as your arteries; *J Am Coll Cardiol*, 1999; 83: p. 1455–1457.
55. Grundy S.M.: Coronary Calcium as a Risk Factor: Role in Global Risk Assessment; *J Am Coll Cardiol*, 2001; 37: p. 1512–1515.

56. Grundy S.M., Pasternak R., Greenland P., Smith S., and Fuster V.: Assessment of Cardiovascular Risk by Use of Multiple-Risk-Faktor Assessment Equations. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association and the American College of Cardiology; *J Am Coll Cardiol*, 1999; 34: p. 1348–1359.
57. Hahn J.-M.: Koronare Herzkrankheit (KHK), in *Checkliste Innere Medizin*. 2003, Georg Thieme Verlag: Stuttgart. p. 273.
58. Hecht H.S., Budoff M.J., Berman D.S., Ehrlich J., and Rumberger J.A.: Coronary artery calcium scanning: Clinical paradigms for cardiac risk assessment and treatment; *Am Heart J*, 2006; 151: p. 1139-1146.
59. Hecht H.S., Superko H.R., Smith L.K., and McColgan B.P.: Relation of Coronary Artery Calcium Identified by Electron Beam Tomography to Serum Lipoprotein Levels and Implications for Treatment; *Am J Cardiol*, 2001; 87: p. 406–412.
60. Hense H.W., Schulte H., Lowel H., Assmann G., and Keil U.: Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany--results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts; *Eur Heart J*, 2003; 24(10): p. 937-945.
61. Hoff J.A., Chomka E.V., Krainik A.J., Daviglius M., Rich S., and Kondos G.T.: Age and Gender Distributions of Coronary Artery Calcium Detected by Electron Beam Tomographie in 35.246 Adults; *Am J Cardiol*, 2001; 87: p. 1335-1339.
62. Hoff J.A., Daviglius M.L., Chomka D.E.V., Krainik A.J., Sevrukov A., and Kondos G.T.: Conventional Coronary Artery Disease Risk Factors and Coronary Artery Calcium Detected by Electron Beam Tomography in 30,908 Healthy Individuals; *Ann Epidemiol*, 2003; 13: p. 163-169.
63. Hokanson J.E., MacKenzie T., Kinney G., Snell-Bergeon J.K., Dabelea D., Ehrlich J., Eckel R.H., and Rewers M.: Evaluating changes in coronary artery calcium: an analytic method that accounts for interscan variability; *AJR*, 2004; 182 (5): p. 1327-1332.
64. Horiguchi J., Yamamoto H., Akiyama Y., Marukawa K., Hirai N., and Ito K.: Coronary Artery Calcium Scoring Using 16-MDCT and a Retrospective ECG-Gating Reconstruction Algorithm.; *AJR*, 2004; 183: p. 103-108.
65. Hounsfield G.N.: Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system; *Br J Radiol*, 1973; 46(552): p. 1016-1022.
66. Huang H., Virmani R., Younis H., Burke A.P., Kamm R.D., and Lee R.T.: The Impact of Calcification on the Biomechanical Stability of Atherosclerotic Plaques; *Circulation*, 2001; 103: p. 1051-1056.

67. Hubert H.B., Feinleib M., McNamara P.M., and Castelli W.P.: Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study; *Circulation*, 1983; 67(5): p. 968-977.
68. Kannel W.B., D'Agostino R.B., and Belanger A.J.: Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: insights from the Framingham Study; *Am Heart J*, 1987; 113(4): p. 1006-1010.
69. Keil U., Fitzgerald A.P., Gohlke H., Wellmann J., and Hense H.W.: Risikoabschätzung tödlicher Herz-Kreislauf-Erkrankungen: die neuen SCORE-Deutschland-Tabellen für die Primärprävention; *Deutsches Ärzteblatt*, 2005; 25: p. A1808-A1812.
70. Keil U., Liese A.D., Hense H.W., Filipiak B., Döring A., Stiebert J., and Löwel H.: Classical risk factors and their impact on incident non-fatal and fatal myocardial infarction and all-cause mortality in southern Germany; *Eur Heart J*, 1998; 19: p. 1197-1207.
71. Khuran C., Rosenbaum C.G., and Howard B.V.: Coronary artery calcification in black women and white women; *Am Heart J*, 2003; 145: p. 724-729.
72. Klag M.J., He J., and Mead L.A.: Validity of physicians' self-reports of cardiovascular disease risk factors; *Ann Epidemiol*, 1993; 3: p. 442-447.
73. Kondos G.T., Hoff J.A., and Sevrakov A.: Electron-beam tomography coronary artery calcium and cardiac events: a 37-month follow-up of 5635 initially asymptomatic low- to intermediate-risk adults; *Circulation*, 2003; 107: p. 2571-2576.
74. Kostner G.: The role of Lp(a) in atherogenesis; *Klin. Lab.*, 1992; 38: p. 5-9.
75. Kragel A.H., Reddy S.G., Wittes J.T., and Roberts W.C.: 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: p. 1747-1756.
76. Kragel A.H., Reddy S.G., Wittes J.T., and Roberts W.C.: Morphometric analysis of the composition of coronary arterial plaques in isolated unstable angina pectoris with pain at rest; *Am J Cardiol*, 1990; 66: p. 562-567.
77. LaMonte M.J., FitzGerald S.J., Church T.S., Barlow C.E., Radford N.B., Levine B.D., Pippin J.J., Gibbons L.W., Blair S.N., and Nichaman M.Z.: Coronary Artery Calcium Score and Coronary Heart Disease Events in a Large Cohort of Asymptomatic Men and Women; *Am J Epidemiol*, 2005; 162: p. 421-429.
78. Lipton M.J., Higgins C.B., Farmer D., and Boyd D.P.: Cardiac imaging with a high-speed Cine-CT Scanner: preliminary results; *Radiology*, 1984; 152 (3): p. 579-582.

79. Lowel H., Meisinger C., Heier M., Hormann A., Kuch B., Gostomzyk J., and Koenig W.: Sex specific trends of sudden cardiac death and acute myocardial infarction: results of the population-based KORA/MONICA-Augsburg register 1985 to 1998; 2002; 127(44): p. 2311-2316.
80. Mao S., Child J., Carson S., Liu S.C.K., Oudiz R.J., and Budoff M.J.: Sensitivity to Detect Small Coronary Artery Calcium Lesions With Varying Slice Thickness Using Electron Beam Tomography; *Invest Radiol*, 2002; 38(3): p. 183-187.
81. Mautner G.C., Mautner S.L., and Froehlich J.: Coronary artery calcification: assessment with electron beam CT and histomorphometric correlation; *Radiology*, 1994; 192: p. 619-623.
82. Mautner S.L., Mautner G.C., Froehlich J., Feuerstein I.M., Proschan M.A., Roberts W.C., and Doppman J.L.: Coronary artery disease: prediction with in vitro electron beam CT; *Radiology*, 1994; 192: p. 625-630.
83. Mihaylova B., Briggs A., Armitage J., Parish S., Gray A., and Collins R.: Cost-effectiveness of simvastatin in people at different levels of vascular disease risk: economic analysis of a randomised trial in 20 536 individuals; *Lancet*, 2005; 365: p. 1779-1785.
84. Mühlenbruch G., Thomas C., Wildberger J.E., Koos R., Das M., Hohl C., Katoh M., Günther R.W., and Mahnken A.H.: Effect of Varying Slice Thickness on Coronary Calcium Scoring With Multislice Computed Tomography in Vitro and in Vivo; *Invest Radiol*, 2005; 40(11): p. 695-699.
85. Nasir K., Michos E.D., Rumberger J.A., Braunstein J.B., Post W.S., Budoff M.J., and Blumenthal R.S.: Coronary Artery Calcification and Family History of Premature Coronary Heart Disease - Sibling History Is More Strongly Associated Than Parental History; *Circulation*, 2004; 110: p. 2150-2156.
86. Newman A.B., Naydeck B.L., and Whittle J.: Racial differences in coronary artery calcification in adults; *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002; 22: p. 424-430.
87. O'Malley P.G., Feuerstein I.M., and Tang A.J.: Impact of Electron Beam Tomography, With or Without Case Management, on Motivation, Behavioral Change, and Cardiovascular Risk Profile - A Randomized Controlled Trial; *JAMA*, 2003; 289: p. 2215-2223.
88. O'Malley P.G., Taylor A.J., Jackson J.L., Doherty T.M., and Detrano R.C.: Prognostic value of coronary electron-beam computed tomography for coronary heart disease events in asymptomatic patients; *Am J Cardiol*, 2000; 85: p. 945-948.
89. O'Rourke R.A., Brundage B.H., Froelicher V.F., Greenland P., Grundy S.M., Hachamovitch R., Pohost G.M., Shaw L.J., Weintraub W.S., Winters W.L., Forrester J.S., Douglas P.S., Faxon D.P., Fisher J.D., Gregoratos G., Hochman J.S., Hutter A.M., Kaul S., O'Rourke R.A., Weintraub W.S., Winters W.S., and Wolk M.J.:

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: p. 126-140.

90. Oei H.-H.S., Vliegenthart R., Hofman A., Oudkerk M., and Witteman J.C.M.: Risk factors for coronary calcification in older subjects - The Rotterdam Coronary Calcification Study; *Eur Heart J*, 2004; 25: p. 48-55.
91. Ohnesorge B., Flohr T., Fischbach R., Kopp A.F., Knez A., Schröder S., Schöpf U.J., Crispin A., Klotz E., Reiser M.F., and Becker C.R.: Reproducibility of coronary calcium quantification in repeat examination with retrospectively ECG-gated multisection spiral CT; *Eur Radiol*, 2002; 6: p. 1532-1540.
92. Ohnesorge B.M., Becker C.R., Flohr T.G., and Reiser M.F.: Multi-slice CT in cardiac imaging: technical principles, clinical application and future developments. 2002, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
93. O'Rourke R.A., Brundage B.H., Froelicher V.F., Greenland P., Grundy S.M., Hachamovitch R., Pohost G.M., Shaw L.J., Weintraub W.S., Winters W.L., Forrester J.S., Douglas P.S., Faxon D.P., Fisher J.D., Gregoratos G., Hochman J.S., Hutter A.M., Kaul S., O'Rourke R.A., Weintraub W.S., Winters W.S., and Wolk M.J.: 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: p. 126-140.
94. Paganini-Hill A. and Ross R.K.: Reliability of recall of drug usage and other health related information; *Am J Epidemiol*, 1982; 116: p. 114-122.
95. Park R., Detrano R., and Xiang M.: Combined use of computed tomography coronary calcium scores and C-reactive protein levels in predicting cardiovascular events in nondiabetic individuals; *Circulation*, 2002; 106: p. 2073-2077.
96. Pearson T.A., Blair S.N., Daniels S.R., Eckel R.H., Fair J.M., Fortmann S.P., Franklin B.A., Goldstein L.B., Greenland P., Grundy S.M., Hong Y., Miller N.H., Lauer R.M., Ockene I.S., Sacco R.L., Sallis J.F., Smith S.C., Stone N.J., and Taubert K.A.: AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update: consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee; *Circulation*, 2002; 106: p. 388-391.
97. Pham P.H., Rao D.S., Vasunilashorn F., Fishbein M.C., and Goldin J.G.: Computed tomography calcium quantification as a measure of atherosclerotic plaque morphology and stability; *Invest Radiol*, 2006; 41(9): p. 674-680.
98. Pohle K., Ropers D., and Maffert R.: Coronary calcifications in young patients with first, unheralded myocardial infarction: a risk factor matched analysis by electron beam tomography; *Heart*, 2003; 89: p. 625-628.

99. Prugger C., Heuschmann P.U., and Keil U.: Epidemiologie der Hypertonie in Deutschland und weltweit; *Herz*, 2006; 31: p. 287-293.
100. Raggi P., Callister T.Q., Cooil B., He Z.X., Lippolis N., Russo D., Zelinger A., and Mahmarian J.: Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electronbeam computed tomography; *Circulation*, 2000; 101: p. 850-855.
101. Raggi P., Cooil B., and Callister T.Q.: Use of electron beam tomography data to develop models for prediction of hard coronary events; *Am Heart J*, 2001; 141: p. 375-382.
102. Raggi P., Davidson M., Callister T.Q., Welty F.K., Bachmann G.A., Hecht H., and Rumberger J.A.: Aggressive Versus Moderate Lipid-Lowering Therapy in Hypercholesterolemic Postmenopausal Women: Beyond Endorsed Lipid Lowering With EBT Scanning (BELLES). *Circulation*, 2005; 112 (4): p. 563-571.
103. Rao D.S., Goldin J.G., and Fishbein M.C.: Determinants of plaque instability in atherosclerotic vascular disease; *Cardiovasc Pathol*, 2005; 14(6): p. 285-293.
104. Ridolfi R.L. and Hutchins G.M.: The relationship between coronary artery lesions and myocardial infarcts: ulceration of atherosclerotic plaques precipitating coronary thrombosis; *Am Heart J*, 1977; 93: p. 468-486.
105. Riede U.-N., Drexler H., Ihling C., Kaiserling E., and Müntefering H.: Kardiovaskuläres System, in *Allgemeine und Spezielle Pathologie*. 2004, Georg Thieme Verlag: Stuttgart. p. 422-431.
106. Ross R. and Glomset J.A.: The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts); *N Engl J Med*, 1976; 295(7): p. 369-377.
107. Ross R. and Glomset J.A.: The pathogenesis of atherosclerosis (second of two parts); *N Engl J Med*, 1976; 295(8): p. 420-425.
108. Ruberman W., Weinblatt E., Goldberg J.D., and Chaudhary B.S.: Psychosocial influences on mortality after myocardial infarction; *N Engl J Med*, 1984; 311(9): p. 552-559.
109. Rumberger J.A., Brundage B.H., Rader D.J., and Kondos G.: Electron Beam Computed Tomographic Coronary Calcium Screening: A Review and Guidelines for Use in Asymptomatic Persons; *Mayo Clin Proc*, 1999; 74: p. 243-252.
110. Rumberger J.A. and Kaufman L.: A Rosetta Stone for Coronary Calcium Risk Stratification: Agatston, Volume, and Mass Scores in 11.490 Individuals; *AJR*, 2003; 181: p. 743-748.

111. Rumberger J.A., Sheedy P.F., Breen J.F., and Schwartz R.S.: Coronary Calcium, as determined by electron beam computed tomography, and coronary disease on arteriogram: effect of patient's sex on diagnosis; *Circulation*, 1995; 91: p. 1363-1367.
112. Schildkraut J.M., Myers R.H., Cupples L.A., Kiely D.K., and Kannel W.B.: Coronary risk associated with age and sex of parental heart disease in the Framingham Study; *Am J Cardiol*, 1989; 64(10): p. 555-559.
113. Schmermund A., Achenbach S., Budde T., Buziashvili Y., Forster A., Friedrich G., Henein M., Kerkhoff G., Knollmann F., Kukharchuk V., Lahiri A., Leischik R., Moshage W., Scharl M., Siffert W., Steinhagen-Thiessen E., Sinitsyn V., Vogt A., Wiedeking B., and Erbel R.: Effect of Intensive Versus Standard Lipid-Lowering Treatment With Atorvastatin on the Progression of Calcified Coronary Atherosclerosis Over 12 Months: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Trial.; *Circulation*, 2006; 113 (3): p. 427-437.
114. Schmermund A. and Erbel R.: Unstable coronary plaque and its relation to coronary calcium; *Circulation*, 2001; 104: p. 1682-1687.
115. Schmermund A., Erbel R., Silber S., and MUNICH Registry Study Group: Age and Gender Distribution of Coronary Artery Calcium Measured by Four-Slice Computed Tomography in 2,030 Persons With no Symptoms of Coronary Artery Disease; *Am J Cardiol*, 2002; 90: p. 168-173.
116. Schmermund A., Möhlenkamp S., Mathes P., and Erbel R.: Bedeutung der Koronarkalkbestimmung in der Primärprävention; *Z Kardiol*, 2005; 94:Suppl 3: p. III/79-III/87.
117. Schoenhagen P. and Tuzcu E.M.: Coronary artery calcification and end-stage renal disease: vascular biology and clinical implications; *Cleve Clin J Med*, 2002; 69 Suppl 3: p. 12-20.
118. Senior K.: Coronary calcification could predict risk of stroke; *Lancet*, 2002; 359: p. 411.
119. Shaw L.J., Raggi P., Callister T.Q., and Berman D.S.: Prognostic value of coronary artery calcium screening in asymptomatic smokers and non-smokers; *Eur Heart J*, 2006; 27: p. 968-975.
120. Shaw L.J., Raggi P., Schisterman E., Berman D.S., and Callister T.Q.: Prognostic Value of Cardiac Risk Factors and Coronary Artery Calcium Screening for All-Cause Mortality; *Radiology*, 2003; 228(826–833).
121. Shaw L.J., Raggi P., Schisterman E., Berman D.S., and Callister T.Q.: Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality; *Radiology*, 2003; 228: p. 826–833.

122. Shemesh J., Apter S., Rozenman J., Lusky A., Rath S., Itzchak Y., and Motro M.: Calcification of coronary arteries: detection and quantification with double-helix CT; *Radiology*, 1995; 197(3): p. 779-783.
123. Shemesh J., Morag-Koren N., Goldbourt U., Grossman E., Tenenbaum A., Fisman E.Z., Apter S., Itzchak Y., and Motro M.: Coronary calcium by spiral computed tomography predicts cardiovascular events in high-risk hypertensive patients; *Journal of Hypertension*, 2004; 22: p. 605–610.
124. Silber S.: Agatston-Score und nicht invasive Koronarangiographie: Ersatz für den Herzkatheter? *MMW-Fortschr. Med.*, 2001; Nr. 16: p. 25-26.
125. Silber S.: Quantifizierung von Koronarkalk zur Risikostratifizierung kardialer Ereignisse; *Dtsch Med Wochenschr*, 2002; 127: p. 2575-2578.
126. Silber S. and Richartz B.M.: Stellenwert von Kardio-CT und Kardio-MR zur Bestimmung des koronaren Risikos; *Z Kardiol*, 2005; 94:Suppl 4: p. IV/70–IV/80.
127. Simon A., Chironi G., and Levenson J.: Performance of Subclinical Arterial Disease Detection as a Screening Test for Coronary Heart Disease; *Hypertension*, 2006; 48: p. 392-396.
128. Smith S.C., Greenland P., and Grundy S.M.: Prevention Conference V. Beyond secondary prevention. identifying the high-risk patient for primary prevention: Executive summary; *Circulation*, 2000; 101: p. 111–116.
129. Sary H.C.: Changes in components and structure of atherosclerotic lesions developing from childhood to middle age in coronary arteries; *Basic Res Cardiol*, 1994; 89 Suppl 1: p. 17-32.
130. Statistisches Bundesamt: Todesursachen in Deutschland - Stand 2005; 2005; Fachserie 12 / Reihe 4.
131. Stevens A. and Lowe J.: Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, in *Pathologie*. 1996, Ullstein Mosby GmbH & Co. KG. p. 130.
132. Stürzlinger H., Antony K., and Pichlbauer E., *HTA-Bericht 35: Koronarkalkbestimmung mit CT-Verfahren bei asymptomatischen Risikopatienten*. 2006, Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information.
133. Taylor A.J., Bindeman J., Feuerstein I., Cao F., Brazaitis M., and O'Malley P.G.: Coronary Calcium Independently Predicts Incident Premature Coronary Heart Disease Over Measured Cardiovascular Risk Factors; *J Am Coll Cardiol*, 2005; 46: p. 807-814.

134. The Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 highrisk individuals: a randomised placebo-controlled trial; *Lancet*, 2002; 360: p. 7–22.
135. The NCEP Expert Panel: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III); *JAMA*, 2001; 285: p. 2486-2497.
136. The NCEP Expert Panel: Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) - Final Report; NIH Publication, 2002; 02-5215: p. 1-284.
137. Thefeld W.: Verbreitung der Herz-Kreislauf-Risikofaktoren Hypercholesterinämie, Übergewicht, Hypertonie und Rauchen in der Bevölkerung; *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*, 2000; 43: p. 415-423.
138. Tunstall-Pedoe H., Kuulasmaa K., Amouyel P., Arveiler D., Rajakangas A.-M., and 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: p. 583-612.
139. Ulzheimer S. and Kalender W.A.: Assessment of calcium scoring performance in cardiac computed tomography; *Eur Radiol*, 2003; 13: p. 484-497.
140. Vliegenthart R., Hollander M., Breteler M.M.B., van der Kuip D.A.M., Hofman A., Oudkerk M., and Witteman J.C.M.: Stroke Is Associated With Coronary Calcification as Detected by Electron-Beam CT - The Rotterdam Coronary Calcification Study; *Stroke*, 2002; 33: p. 462-465.
141. Vliegenthart R., Song B., Hofman A., Witteman J.C.M., and Oudkerk M.: Coronary Calcification at Electron-Beam CT: Effect of Section Thickness on Calcium Scoring in Vitro and in Vivo; *Radiology*, 2003; 229(2): p. 520-525.
142. Wexler L., Brundage B., Crouse J., Detrano R., Fuster V., Maddahi J., Rumberger J., Stanford W., White R., and Taubert K.: Coronary Artery calcification: Pathophysiology, Epidemiology, Imaging Methods, and Clinical Implications; *Circulation*, 1996; 94: p. 1175-1192.
143. Wilson P.W., Nam B.H., Pencina M., D'Agostino R.B., Benjamin E.J., and O'Donnell C.J.: C-reactive protein and risk of cardiovascular disease in men and women from the Framingham Heart Study; *Arch Intern Med*, 2005; 165(21): p. 2473-2478.

144. Wilson P.W.F., D'Agostino R.B., Levy D., Belanger A.M., Silbershatz H., and Kannel W.B.: Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories; *Circulation*, 1998; 97: p. 1837-1847.
145. Wong N.D., Budhoff M.J., Pio J., and Detrano R.C.: Coronary calcium and cardiovascular event risk: Evaluation by age- and sex-specific quartiles; *Am Heart J*, 2002; 143: p. 456-459.
146. Wong N.D., Detrano R.C., Diamond G., Rezayat C., Mahmoudi R., Chong C., Tang W., Puentes G., Kang X., and Abrahamson D.: Does Coronary Artery Screening by Electron Beam Computed Tomography Motivate Potentially Beneficial Lifestyle Behaviors? *Am J Cardiol*, 1996; 78: p. 1220-1223.
147. Wong N.D., Hsu J.C., Detrano R.C., Diamond G., Eisenberg H., and Gardin J.M.: Coronary artery calcium evaluation by electron beam computed tomography and its relation to new cardiovascular events; *Am J Cardiol*, 2000; 86: p. 495-498.
148. Yarnell J., Yu S., McCrum E., Arveiler D., Hass B., Dallongeville J., Montaye M., Amouyel P., Ferrières J., Ruidavets J.B., Evans A., Bingham A., and Ducimetière P.: Education, socioeconomic and lifestyle factors, and risk of coronary heart disease: the PRIME Study; *Int J Epidemiol*, 2005; 34(2): p. 268-275.

10. Curriculum Vitae

Persönliche Daten:

Name	Bernhard Christian Bischoff
Geburtsdatum	01.03.1979
Geburtsort	Gräfelfing
Familienstand	ledig

Ausbildung:

1986 - 1990	Grundschule Gräfelfing
1990 - 1999	Kurt-Huber-Gymnasium Gräfelfing
1999 - 2000	Zivildienst Wolfartklinik Gräfelfing
seit Oktober 2001	Studium der Humanmedizin an der LMU München
März 2004	ärztliche Vorprüfung mit der Note „gut“
August – September 2004	Famulatur in der Wolfartklinik Gräfelfing im Bereich Chirurgie
März – April 2005	Famulatur in der Medizinischen Klinik Ziemsenstrasse im Bereich Kardiologie
August – September 2005	Famulatur in der kardiologischen Praxis Prof. Silber

September – Dezember 2005	freier Mitarbeiter im Rahmen der DETECT-Studie (Studienleitung: Prof. Dr. H.-U. Wittchen, Institut für klinische Psychologie und Psychotherapie der TU Dresden)
März 2006 – Juli 2007	Tätigkeit als freier Medizinjournalist für den extracta Verlag
April 2006	Famulatur in der internistischen Klinik Dr. Müller
Februar – Juni 2007	Praktisches Jahr in der Chirurgischen Klinik Dr. Rinecker, München
Juni – Oktober 2007	Praktisches Jahr in der Medizinischen Poliklinik der Ludwig-Maximilian-Universität München mit Schwerpunkt Kardiologie
Oktober 2007 – Januar 2008	Praktisches Jahr im städtischen Klinikum München-Harlaching im Bereich Neurologie
April - Juni 2008	2. Ärztliche Prüfung mit der Note „sehr gut“

Publikationen:

Originalarbeiten:

B. Bischoff, S. Silber, B. M. Richartz, L. Pieper, J. Klotsche, H.-U. Wittchen, for the DETECT study-group; Inadequate medical treatment of patients with coronary artery disease by primary care physicians in Germany; Clinical Research in Cardiology, Volume 95, Issue 8, Aug 2006, Pages 405 – 412

Abstracts von Vorträgen auf wissenschaftlichen Kongressen:

S. Silber, B. Richartz, B. Bischoff, L. Pieper, J. Klotsche, H.-U. Wittchen; Inadäquate medikamentöse Therapie der KHK in Deutschland: Ergebnisse der DETECT-Studie im Vergleich zu EUROASPIRE I und II; Clinical Research in Cardiology, Suppl., (2006)

S. Silber, B. Richartz, B. Bischoff, A. Schmermund; Die mittels der Elektronenstrahl-Computertomographie (EBCT) ermittelten Grenzwerte für ein hohes koronares Risiko können nicht einfach auf die moderne Multislice-Computertomographie (MSCT) übertragen werden; Clinical Research in Cardiology, Suppl., (2006)

Prof. Dr. Sigmund Silber, Bernhard Bischoff, Lars Pieper, Prof. Dr. U. Wittchen
Ist Kalk-Scoring bei Diabetikern ohne bekannte KHK sinnvoll?

Abstracts von Poster-Präsentationen auf wissenschaftlichen Kongressen:

B. Bischoff, B. Richartz, S. Finsterer, M. Rothmeier, S. Silber; Unterschiedliche Altersabhängigkeit erhöhter Kalkscores bei Patienten mit und ohne nachfolgendes koronares Ereignis: Ergebnisse an über 3.213 Patienten; Clin Res Cardiol 96: Suppl 1 (2007)

B. Bischoff, B. Richartz, S. Finsterer, M. Rothmeier, S. Silber; Unterschiedliche koronare Kalkscores bei Patienten mit und ohne tatsächlich beobachteten kardiovaskulären Folgeereignissen; Clin Res Cardiol 96: Suppl 1 (2007)

S. Silber, B.M. Richartz, B. Bischoff, L. Pieper, J. Klotsche, H.U. Wittchen; Increased abdominal circumference as a cardiovascular risk factor in Germany: Results in 55,518 patients; Weltkongress für Kardiologie in Barcelona am 03.09.2006

S. Silber, B. Richartz, B. Bischoff, L. Pieper, J. Klotsche, H.-U. Wittchen; Erhöhter Bauchumfang als kardiovaskulärer Risikofaktor in Deutschland: Ergebnisse an über 55000 Patienten; *Clinical Research in Cardiology, Suppl.*, (2006)

S. Silber, B. Bischoff, B. Richartz, L. Pieper, J. Klotsche, H.-U. Wittchen; Unterschiedliche Ergebnisse für den Procam-Score, Framingham-Score und den für Deutschland regionalisierten ESC-Score zur Erkennung koronarer Hochrisikopatienten: Ergebnisse an 48623 Personen; *Clinical Research in Cardiology, Suppl.*, (2006)

S. Silber, B. Bischoff, A. Schmermund; Unterschätzt die neue Multislice Computertomographie die Bewertung des Koronarkalks im Vergleich mit der älteren 4-Schicht Multidetector Computertomographie? Ergebnisse von 8000 Patienten; *Z Kardiol* 94: Suppl. 2 (2005)

11. Anhang



herzdiagnostikzentrum

Telefon 0 89/242 067-0

Fax 0 89/242 067-77

www.herzdiagnostik.com

info@herzdiagnostik.com

zur weiteren Verfeinerung unserer Untersuchungsmethoden wollen wir eine Verlaufsbeobachtung durchführen. Da Sie sich bei uns am oben genannten Datum einer Koronarkalkuntersuchung mit ultraschnellem CT unterzogen haben, bitten wir Sie um Ihre freundliche Mitwirkung und Unterstützung, indem Sie bitte folgende Fragen beantworten. Bitte beachten Sie, dass alle Daten **anonymisiert** verarbeitet werden. Ihr(e) betreuende(r) Arzt (Ärztin) ist informiert. Gerne können Sie beiliegenden Freiumschlag zur Rücksendung verwenden, eine Antwort per Fax ist auch möglich.

Fax-Nummer: 089/64180588

Es wäre wichtig, wenn Sie auch die Blutlaborwerte angeben könnten. Wenn dies nicht möglich oder zu aufwendig ist, dann bitte den Fragebogen auch ohne diese Werte zu uns zurücksenden.

1) Sind seit Ihrer Untersuchung im hdz folgende Krankheiten neu aufgetreten?

- | | | |
|-----------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| - Herzinfarkt? | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| - „Schaufensterkrankheit“? | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| - Verengung einer Halsschlagader? | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| - Schlaganfall? | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |

2) Traten seitdem erstmals oder neu Schmerzen im Brustbereich auf? Ja Nein

Adresse Zentrum: Tal 34, 80331 München

HDZ Herzdiagnostik-Zentrum Betriebs GmbH • Amtsgericht München HRB 125817 • Geschäftsführerin Esther Silber-Rom
Sitz der Gesellschaft: Martiusstraße 1 • 80802 München

3) Wurde bei Ihnen seit damals eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt?

Ja Nein

Falls ja, wann und wo? Datum (Monat/Jahr) Praxis/Klinik

4) Wurde bei Ihnen seit damals eine Ballondilatation (PTCA, mit/ohne Stent) durchgeführt?

Ja Nein

Falls ja, wann und wo? Datum (Monat/Jahr) Praxis/Klinik

5) Wurde bei Ihnen seit damals eine Bypassoperation durchgeführt?

Ja Nein

Falls ja, wann und wo? Datum (Monat/Jahr) Klinik

6) Wie hoch sind Ihre derzeitigen Blutdruckwerte (z.B. 130/80)?

7) Wie hoch ist derzeit Ihr Gesamtcholesterin? mg/dl

8) Wie hoch ist derzeit Ihr LDL-Cholesterin („schlechtes Cholesterin“)? mg/dl

9) Wie hoch ist derzeit Ihr HDL-Cholesterin („gutes Cholesterin“)? mg/dl

10) Wie hoch sind derzeit Ihre Triglyceride (nüchtern)? mg/dl

11) Ist bei Ihnen ein Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit) bekannt? Ja Nein

12) Wie viel wiegen Sie? kg, wie groß sind Sie? cm

13) Rauchen Sie derzeit ? Ja Nein

Falls ja, wie viele Zigaretten pro Tag? Stück

Fax-Nummer: 089/64180588

Haben Sie früher geraucht? Ja Nein

Falls ja, seit wie vielen Jahren sind Sie Nichtraucher? Seit Jahren

14) Nehmen Sie Medikamente gegen Bluthochdruck?
.....
.....

15) Nehmen sie ASS (z.B. Aspirin, Godamed, usw.) ein? Ja Nein

16) Nehmen Sie ein Statin (z.B. Simvastatin, Sortis, Local, usw.) ein? Ja Nein

17) Hat ein Verwandter 1. Grades (Vater, Mutter, Bruder, Schwester, Sohn oder Tochter) einen Herzinfarkt im Alter von unter 60 Jahren erlitten?
 Ja Nein

Bitte geben Sie uns – wenn möglich – nachträglich folgende Blutwerte an, wie sie damals bei der CT-Untersuchung am oben genannten Datum bestanden:

18) Wie hoch war damals Ihr Gesamtcholesterin? mg/dl

19) Wie hoch war damals Ihr LDL-Cholesterin („schlechtes Cholesterin“)? mg/dl

20) Wie hoch war damals Ihr HDL-Cholesterin („gutes Cholesterin“)? mg/dl

21) Wie hoch waren damals Ihre Triglyceride (nüchtern)? mg/dl

Für Ihre freundliche Unterstützung danken wir Ihnen sehr und verbleiben mit freundlichen Grüßen,

Ihr HDZ-Team

Fax-Nummer: 089/64180588