

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik und Poliklinik C
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. G. Breithardt -

**Kardiale Mehrschicht-Computertomographie:
Stellenwert für die Identifikation von Patienten
mit diffuser und stenosierender Atherosklerose der Koronargefäße**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von
Verena Veth
aus Bonn
2003

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität
Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. S. Kerber
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. M. Thomas

Tag der mündlichen Prüfung: 18.10.2003

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik und Poliklinik C
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. G. Breithardt -
Referent: Prof. Dr. med. S. Kerber
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. M. Thomas

Zusammenfassung

Kardiale Mehrschicht-Computertomographie: Stellenwert für die Identifikation von Patienten mit diffuser und stenosierender Atherosklerose der Koronargefäße

Verena Veth

Durch die Bestimmung des Kalziumscores können Koronarverkalkungen nachgewiesen und damit Patienten mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse identifiziert werden.

Mittels CT-Angiographie kann bei ausgewählten Patienten eine stenosierende KHK mit hoher Sensitivität und Spezifität nachgewiesen werden. Der Stellenwert der Kardio-CT (Kalziumscore und CT-Angiographie) in der klinischen Routine bei Patienten mit atypischen thorakalen Beschwerden ist bislang jedoch nicht definiert.

Bei 345 Patienten mit überwiegend atypischen Beschwerden oder Risikokonstellation wurde geprüft, ob die Bestimmung des Kalziumscores zusätzliche Informationen zur klinischen Risikoabschätzung liefert und ob mit Hilfe der Kardio-CT Patienten mit einer stenosierenden KHK identifiziert werden können.

Durch die Bestimmung des Kalziumscores (≥ 80) wurden 33/175 (18,9 %) der Patienten mit auf klinischer Abschätzung beruhendem niedrigem oder intermediären Risiko als Hochrisikopatienten identifiziert, die einer Primärprophylaxe bedürfen. Bei 202/345 (59 %) aller Patienten wurde nach Durchführung der Kardio-CT (mittlerer Kalziumscore 27,5; CT-angiographisch keine Koronarstenosen) in Zusammenschau mit der Beschwerdesymptomatik und den durchgeführten Ruhe- und Belastungsuntersuchungen auf eine invasive Diagnostik verzichtet. 143/345 (41 %) der Patienten wurde eine Herzkatheteruntersuchung empfohlen. Von den 94 tatsächlich invasiv untersuchten Patienten konnte bei 44 (47 %) eine stenosierende KHK nachgewiesen werden, die bei 34 Patienten (77 %) eine Myokardrevaskularisation zur Folge hatte.

Die Höhe des Kalziumscores korreliert mit dem Risiko für das Vorliegen einer KHK und erweist sich bezüglich der Aussagekraft der klinischen Beschwerdesymptomatik, dem Risikoprofil und den nicht-invasiven Ruhe- und Belastungsuntersuchungen überlegen. Bei Kalziumscores < 100 ist die CT-Angiographie überwiegend gut beurteilbar, so daß eine stenosierende KHK zu einem hohen Prozentsatz ausgeschlossen werden kann. Bei Kalziumscores > 230 ist die Aussagekraft der CT-Angiographie durch limitierende Kalzifikationen eingeschränkt, es besteht jedoch aufgrund des hohen Kalziumscores ein hoher positiver Vorhersagewert für das Vorliegen einer KHK.

Die Kardio-CT liefert in Ergänzung zu den konventionellen, nicht-invasiven Untersuchungsverfahren wichtige Zusatzinformationen zur Primärdiagnostik von Patienten mit atypischen Beschwerden oder Risikokonstellation.

Tag der mündlichen Prüfung: 18.10.2003

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-------------|--|-----------|
| 1. | EINLEITUNG | 1 |
| 1.1. | Computertomographie und Kalzium-Scoring | 1 |
| 1.1.1. | Koronarkalk als Indikator der Atherosklerose | 1 |
| 1.1.2. | Computertomographischer Nachweis von Koronarkalk | 2 |
| 1.1.2.1. | Qualitativer Nachweis von Koronarkalk | 2 |
| 1.1.2.2. | Quantifizierung von Koronarkalk | 2 |
| 1.1.3. | Koronarkalk und koronare Herzerkrankung | 4 |
| 1.1.4. | Koronarkalk und Prognose | 6 |
| 1.2. | CT-Angiographie (CTA) | 10 |
| 1.2.1. | Technische Aspekte der CT-Angiographie | 10 |
| 1.2.2. | Nachweis und Differenzierung von atherosklerotischen Plaques | 11 |
| 1.2.3. | Klinische Wertigkeit der CT-Angiographie | 11 |
| 1.3. | Zielsetzung | 14 |
| 2. | MATERIAL UND METHODEN | 15 |
| 2.1. | Patientencharakterisierung | 15 |
| 2.1.1. | Klinische Beschwerden | 15 |
| 2.1.2. | Risikofaktoren | 16 |
| 2.1.3. | Risikogruppen | 16 |
| 2.1.3.1. | Risikogruppen nach konventionellen Kriterien | 16 |
| 2.1.3.2. | Risikogruppen nach Kalziumscore | 16 |
| 2.2. | Mehr-Schicht-Computertomographie | 17 |
| 2.2.1. | Patientenvorbereitung | 17 |
| 2.2.2. | Datenaquisition | 17 |
| 2.2.3. | Datenrekonstruktion und –auswertung | 18 |
| 2.2.4. | Befundung der Mehr-Schicht-Computertomographie | 18 |
| 2.3. | Koronarangiographie | 19 |
| 2.4. | Statistische Analyse | 19 |

| | | |
|-------------|--|----|
| 3. | Ergebnisse | 20 |
| 3.1. | Allgemeine Patientencharakteristika | 20 |
| 3.1.1. | Klinische Beschwerdesymptomatik | 21 |
| 3.1.2. | Risikoprofil | 22 |
| 3.1.2.1. | Art der Risikofaktoren | 22 |
| 3.1.2.2. | Zahl der Risikofaktoren | 23 |
| 3.1.2.3. | Risikogruppen | 24 |
| 3.1.3. | Technische Untersuchungen | 25 |
| 3.1.3.1. | Ruhe-Untersuchungen | 25 |
| 3.1.3.2. | Belastungsuntersuchungen | 26 |
| 3.1.4. | Kalziumscore | 27 |
| 3.1.4.1. | Verteilung der Kalziumscores | 27 |
| 3.1.4.2. | Risikofaktoren und Kalziumscore | 28 |
| 3.1.4.3. | Risikogruppen und Kalziumscore | 28 |
| 3.1.4.4. | Risikofaktoren und Kalziumscore-Quartilen | 30 |
| 3.1.4.5. | Risikogruppen und Kalziumscore-Quartilen | 31 |
| 3.2. | Patientenstratifikation | 32 |
| 3.2.1. | Vergleich der Patienten mit Empfehlung zur Durchführung einer invasiven Diagnostik mit den Patienten, denen keine Koronarangiographie empfohlen wurde | 34 |
| 3.2.1.1. | Allgemeine Charakteristika | 34 |
| 3.2.1.2. | Klinische Beschwerdesymptomatik | 35 |
| 3.2.1.3. | Risikoprofil | 35 |
| 3.2.1.4. | Technische Untersuchungen | 37 |
| 3.2.1.5. | Kalziumscore | 37 |
| 3.2.1.6. | Faktoren mit Einfluß auf eine Empfehlung zur weiterführenden Diagnostik | 38 |
| 3.2.1.6.1. | Patienten mit niedrigem Kalziumscore und Empfehlung zur Koronarangiographie | 39 |
| 3.2.1.6.2. | Patienten mit hohem Kalziumscore ohne Empfehlung zur Koronarangiographie | 39 |
| 3.2.2. | Vergleich von Patienten, denen eine invasive Diagnostik empfohlen wurde, die aber nicht durchgeführt wurde oder deren Ergebnis nicht bekannt ist, mit Patienten mit bekanntem Ergebnis der empfohlenen Koronarangiographie | 40 |
| 3.2.2.1. | Allgemeine Charakteristika | 40 |
| 3.2.2.2. | Klinische Beschwerdesymptomatik | 41 |
| 3.2.2.3. | Risikoprofil | 42 |
| 3.2.2.4. | Technische Untersuchungen | 43 |
| 3.2.2.5. | Kalziumscore | 44 |

| | | |
|-------------|---|-----------|
| 3.2.3. | Vergleich von Patienten mit Nachweis und Ausschluß einer koronaren Herzerkrankung | 45 |
| 3.2.3.1. | Allgemeine Charakteristika | 45 |
| 3.2.3.2. | Klinische Beschwerdesymptomatik | 46 |
| 3.2.3.3. | Risikoprofil | 47 |
| 3.2.3.4. | Technische Untersuchungen | 48 |
| 3.2.3.5. | Kalziumscore | 49 |
| 3.3. | Patienten mit KHK | 50 |
| 3.3.1. | Therapeutische Konsequenzen der KHK | 50 |
| 3.3.2. | KHK und Kalziumscores | 51 |
| 3.3.3. | KHK und Risikogruppen | 52 |
| 3.3.4. | Koronarinterventionen und Kalziumscores | 53 |
| 3.3.5. | Koronarinterventionen und Risikogruppen | 54 |
| 3.3.6. | Wertigkeit des Kalziumscores | 55 |
| 3.3.7. | CT-angiographische Darstellung von Stenosen | 57 |
| 4. | DISKUSSION | 59 |
| 4.1. | Risikoabschätzung | 59 |
| 4.1.1. | Risikoabschätzung nach konventionellen Kriterien | 59 |
| 4.1.2. | Risikoabschätzung nach Kalziumscore | 60 |
| 4.1.3. | Risikoabschätzung: nach konventionellen Kriterien und Kalziumscore | 62 |
| 4.2. | Mehrschicht-Computertomographie und Primärdiagnostik der KHK | 64 |
| 4.2.1. | Mehrschicht-Computertomographie als Filter vor der Koronarangiographie | 64 |
| 4.2.2. | Mehrschicht-Computertomographie zum Ausschluß einer KHK | 66 |
| 4.2.3. | Mehrschicht-Computertomographie zum Nachweis einer KHK | 67 |
| 4.3. | Limitationen | 68 |
| 4.4. | Fazit | 69 |
| 5. | ZUSAMMENFASSUNG | 70 |
| 6. | LITERATURVERZEICHNIS | 71 |
| 7. | LEBENS LAUF | 82 |
| 8. | DANKSAGUNG | 83 |

1. Einleitung

1.1. Computertomographie und Kalzium-Scoring

1.1.1. Koronarkalk als Indikator der Atherosklerose

Der Nachweis von Kalkablagerungen in den Koronargefäßen gilt als sicheres Zeichen der koronaren Atherosklerose. In histopathologischen (Rumberger 1995b; Sangiorgi 1998) und klinischen Studien (Schmermund 1997; Baumgart 1997) konnte ein direkter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der koronaren Verkalkungen und dem Schweregrad der atherosklerotischen Koronarerkrankung nachgewiesen werden. Der Prozeß der Atherosklerose beginnt schon im Kindesalter (Stary 2000) und schreitet im höheren Lebensalter schneller fort.

Kalzifikation ist ein aktiver und regulierter Prozeß bei der atherosklerotischen Plaquebildung. Weiche, lipidreiche Plaques neigen zu Ruptur oder Ulzeration. Hierbei wird thrombogenes Material freigesetzt, das zur Thrombusformation führt. In den meisten Fällen werden diese Thromben partiell lysiert und es entsteht in der Folge eine komplexe Plaque, die – mit der Zeit – verkalkt. Bei einem Teil der Patienten kommt es zu einem thrombotischen Verschuß des Gefäßes und zu einem klinischen Ereignis (akutes Koronarsyndrom, Myokardinfarkt oder plötzlicher Herztod).

Angiographische Studien bestätigen, daß sich akute Koronarsyndrome überwiegend nicht auf dem Boden von kritischen Stenosen (> 50 % Lumeneinengung) entwickeln (Ambrose 1986; Little 1988), sondern an Lokalisationen mit geringeren atheromatösen Veränderungen entstehen. Dementsprechend können Angiogramme nach erfolgreicher thrombolytischer Therapie ein unauffälliges Koronarsystem mit fehlenden oder nur geringen atherosklerotischen Veränderungen zeigen. Bei den meisten Patienten mit einem ersten koronaren Ereignis finden sich jedoch als Folge eines bereits länger verlaufenden atherosklerotischen Prozesses mehr oder weniger ausgeprägte Veränderungen im gesamten Koronarsystem.

Während fehlende Kalzifikationen atherosklerotische Plaques nicht definitiv ausschließen, ist der Nachweis von Verkalkungen ein sicheres Zeichen eines atherosklerotisch veränderten Gefäßsystems. Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der atherosklerotischen Veränderungen und dem Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden (Margolis 1980; Arad

1996). Der fluoroskopische Nachweis von Koronarkalk (Blankenhorn 1959) hat sich in der klinischen Praxis aufgrund seiner geringen Sensitivität nicht durchsetzen können. Erst mit der Entwicklung der Computertomographie wurde der Nachweis von Koronarkalk zur Risikoabschätzung einer koronaren Herzerkrankung verlässlich und praktikabel.

1.1.2. Computertomographischer Nachweis von Koronarkalk

1.1.2.1. Qualitativer Nachweis von Koronarkalk

Die 1972 eingeführte Computertomographie ist in der Lage, Koronarkalk mit höherer Sensitivität als die Durchleuchtung nachzuweisen, jedoch schränken Bewegungsartefakte genaue und reproduzierbare Messungen des Koronarkalks und damit den Nutzen der konventionellen Computertomographie ein. Erst mit der Einführung der Elektronenstrahl-CT (Electron-Beam Computed Tomography = EBCT) und der verbesserten zeitlichen Auflösung wurde eine Visualisierung und quantitative Messung von Koronarkalk möglich (Tanenbaum 1989; Agatston 1990). Ein elektromagnetisch lenkbarer Elektronenstrahl emittiert aus einem Wolfram-Elektroden-Ring Röntgenstrahlen und ermöglicht so sehr kurze Scanzeiten von 50-100 ms. Durch die geringe Aquisitionszeit werden Bewegungsartefakte des kontrahierenden Herzens nahezu eliminiert.

1.1.2.2. Quantifizierung von Koronarkalk

Zur Quantifizierung des Koronarkalks haben Agatston et al. ein Scoring-System vorgeschlagen (Agatston 1990). Eine Kalzifikation wird hierbei definiert als mindestens 2 benachbarte Pixel, die eine Dichte über 130 Hounsfield Units (HU) aufweisen. Jede Kalzifikation wird mit einem Dichtefaktor gewichtet: 1 für eine Dichte zwischen 130 und 199 HU, 2 für Läsionen mit einer Dichte zwischen 200 und 299 HU, 3 für Läsionen mit einer Dichte zwischen 300 und 399 HU und 4 für Läsionen mit einer Dichte über 400 HU. Der Gesamtkalziumscore (Coronary Artery Calcium Score = CACS) wird aus der Summe aller in den 4 Hauptgefäßen (Hauptstamm der linken Koronararterie, Ramus interventricularis anterior, Ramus circumflexus, Arteria coronaria dextra) nachgewiesenen Kalzifikationen gebildet. Obwohl die Bestimmung des Kalziumscores nach Agatston eine sehr gute Interobserver- und Intraobserver-Reliabilität aufweist (Kaufmann 1994), ist die Interscan-Reliabilität mit Abweichungen bis 20 % problematisch (Devries 1995a; Becker 2000). Besonders die nicht-lineare Gewichtung des dichteabhängigen Kofaktors trägt zur Variabilität des Agatston-Scores bei. Callister et al. entwickelten eine alternative Methode zur Kalziumquantifizierung, in der ein sogenannter Calcium Volume Score (CVS) kalkuliert wird

(Callister 1998a). Bei 52 gepaarten EBCT-Scans, die im Abstand von 5 Minuten voneinander durchgeführt wurden, fand sich eine bessere Reproduzierbarkeit als mit dem Agatston-Score. Eine Erstellung der alters- und geschlechtsabhängigen Verteilung des volumetrischen Kalkscores wurde erstmals von Knez et al. (Knez 2003) vorgestellt.

Die meisten Studien zu Koronarkalk wurden mit der EBCT durchgeführt. In den letzten Jahren hat sich die Geschwindigkeit der Spiral-CT durch verminderte Rotationszeiten und die Einführung von zunächst 2-, 4- und jetzt auch 16-Zeilen-Scannern erheblich verbessert. Während die zeitliche Auflösung im Vergleich zur EBCT immer noch schlechter ist und damit Bewegungsartefakte häufiger sind, sind die bessere räumliche Auflösung und die bessere Signal-to-Noise Charakteristik von Vorteil. Da keine Daten über die alters- und geschlechtsabhängige Perzentilerverteilung des mittels Multi-Slice-Computed-Tomographie (MSCT) erhobenen Agatston-Scores vorliegen, werden bislang die EBCT-Daten auf das MSCT übertragen. Mit Hilfe des MUNICH-Registers (MULTislice Normal Incidence of Coronary Health), das mit bislang 4000 Personen die größte MSCT-Datenbank darstellt, soll eine eigene Perzentilerverteilung erstellt werden (Silber 2003).

In mehreren Studien mit relativ geringen Patientenzahlen wurden EBCT und Multi-Slice-Computed-Tomographie (MSCT) am gleichen Patientenkollektiv miteinander verglichen. Carr et al. wiesen an 36 Patienten einen Korrelationskoeffizienten von 0,98 für den Kalknachweis mit EBCT und MSCT nach (Carr 2000), Becker und Mitautoren hatten in einer Gruppe von 100 Patienten ähnliche Resultate (Becker 2000; Becker 2001). Goldin et al. hingegen fanden signifikante Unterschiede im Vergleich der Kalziumscores zwischen EBCT und MSCT (Goldin 2001). Auch Horiguchi und Mitarbeiter beschrieben eine schlechtere Korrelation bei niedrigen Kalziumscores als Carr und Becker (Horiguchi 2001). Horiguchi und Goldin verwendeten bei der MSCT allerdings eine schlechtere zeitliche Auflösung von 133-533 ms bzw. 500 ms. Zur Übertragung der mittels EBCT gewonnenen Erkenntnisse auf MSCT-Daten ist daher eine zeitliche Auflösung der MSCT < 250 ms erforderlich.

Die Reproduzierbarkeit von mittels MSCT erhobenen Kalziumscores wurde in einer Studie von Ohnesorge et al. untersucht (Ohnesorge 2001b). Bei den 50 im Abstand von 3-5 Minuten zweimal untersuchten Patienten zeigten sich sehr gute Übereinstimmungen des Agatston-Scores und des volumetrischen Scores, bei niedrigen Scores war der volumetrische Score überlegen.

Sollten in weiteren Studien diese Ergebnisse bestätigt werden, wäre aufgrund der guten Reproduzierbarkeit die MSCT ein verlässliches Instrument, um Verlaufskontrollen z.B. bei medikamentöser Intervention (Callister 1998b; Achenbach 2002) durchzuführen.

1.1.3. Koronarkalk und koronare Herzerkrankung

Koronarkalk ist ein sicheres Zeichen für atherosklerotische Veränderungen.

In autoptischen Studien wurde eine ausgezeichnete Korrelation des mit Electron-Beam-CT (EBCT) ermittelten Koronarkalks zu dem Ausmaß der koronaren Plaquefläche nachgewiesen (Mautner 1994; Rumberger 1994). Hierbei entspricht die kalzifizierte Plaquefläche ungefähr 20 % der gesamten Plaquelast (Simons 1992; Rumberger 1995b).

Der Prozeß der Kalzifikation beginnt bereits im Kindesalter und schreitet exponentiell mit steigendem Alter fort (Stary 2000). Männer im Alter bis 60 Jahre haben ungefähr eine doppelt so hohe Prävalenz von Kalzium in den Koronargefäßen wie Frauen. Die Höhe der Kalziumscores von Frauen entsprechen etwa denen von Männern, die 10 Jahre jünger sind (Janowitz 1993). Nach der Menopause verläuft der Prozeß der Atherosklerose wie bei den Männern (Devries 1995a). Diese Unterschiede in Prävalenz und Ausmaß der Koronarverkalkungen scheinen der klinischen Prävalenz der KHK von Männern und Frauen parallel zu verlaufen.

Angiographische Studien zeigen, daß die Prognose von Patienten mit nicht obstruierender KHK der von Patienten mit signifikanten Stenosen ähnelt, während Patienten mit einem unauffälligen Koronarsystem eine deutlich bessere Prognose aufweisen (Little 1988). Signifikante Koronarstenosen entstehen häufig erst später im atherosklerotischen Prozeß. In verschiedenen Arbeiten wurde nachgewiesen, daß es mit zunehmender Atherosklerose zunächst zu einer kompensatorischen Vergrößerung des Arterienlumens kommt (sogenanntes Remodelling), so daß erst bei einer Plaquefläche von > 40 % des Lumens eine koronarangiographisch nachweisbare Lumeneinengung entsteht (Glagov 1987, Clarkson 1994).

Nicht kalzifizierte Plaques sind gewöhnlich mit einem Stenosegrad < 50 %, meist < 20 % assoziiert (Sangiorgi 1998). Angiographisch kontrollierte Studien belegen einen – allerdings nicht linearen – Zusammenhang zwischen der Höhe des Kalziumscores und der Schwere der koronarangiographisch faßbaren Veränderungen (siehe Tabelle 1).

Bei signifikanten Koronarstenosen (> 50 %) läßt sich fast immer Koronarkalk nachweisen. Die Sensitivität, Patienten mit einer obstruierenden KHK zu erfassen, liegt – legt man eine Metaanalyse der durchgeführten Studien zugrunde – bei einem Kalziumscore von > 0 bei 95 %, wobei die Spezifität mit 43 % niedrig ist.

Tabelle 1. Wertigkeit der koronaren Kalziumbestimmung zum Nachweis signifikanter Koronarstenosen (nach Mahmarian 2001).

| Erstautor | Patienten n | Sensitivität (%) | Spezifität (%) | positiver Vorhersagewert (%) | negativer Vorhersagewert (%) |
|-------------------|------------------------|-----------------------------|---------------------------|---|---|
| Agatston 1990 | 584 | 96 | 51 | 31 | 98 |
| Breen 1992 | 100 | 100 | 47 | 63 | 100 |
| Bielak 1994 | 160 | 96 | 45 | 57 | 93 |
| Fallavollita 1994 | 106 | 85 | 45 | 66 | 70 |
| Kaufmann 1995 | 160 | 93 | 67 | 81 | 86 |
| Rumberger 1995a | 139 | 98 | 39 | 59 | 97 |
| Braun 1996 | 102 | 93 | 73 | 93 | 73 |
| Budoff 1996 | 710 | 95 | 44 | 72 | 84 |
| Detrano 1996 | 491 | 95 | 31 | 51 | 89 |
| Baumgart 1997 | 57 | 97 | 21 | 56 | 86 |
| Schmermund 1997 | 118 | 95 | 88 | 99 | 58 |
| Kennedy 1998 | 368 | 96 | 31 | 51 | 90 |
| Gesamt | 3095 | 95 | 43 | 60 | 90 |

Die Spezifität bezieht sich hierbei auf die Erfassung einer obstruierenden KHK. Die eingeschränkte Spezifität des Kalziumscores bezüglich signifikanter Stenosen kann durch die Tatsache erklärt werden, daß ein erhöhter Kalziumscore Ausdruck einer Koronarverkalkung ist, die jedoch nicht notwendigerweise obstruierend ist. Mit steigender Höhe des Kalziumscores nimmt die Spezifität für den Nachweis signifikanter Stenosen zu (Budoff 1996). Bei einem Kalziumscore von > 100 steigt die Spezifität für das Vorliegen signifikanter Stenosen auf circa 80 % an, dies wird allerdings mit einer geringeren Sensitivität von ebenfalls circa 80 % erkauft.

Es scheint, daß die Sensitivität der EBCT bezüglich einer obstruierenden koronaren Herzerkrankung zumindest bei einer kleinen Patientengruppe eingeschränkt ist. Schmermund et al. untersuchten 117 Patienten nach Myokardinfarkt (n = 101) oder mit instabiler Angina pectoris (n = 17) mittels EBCT und Koronarangiographie (Schmermund 1997). Bei 110

Patienten konnten koronarangiographisch signifikante Stenosen nachgewiesen werden, 4 Patienten hatten nur eine geringe Plaquebildung, wovon 2 Plaques erst durch intravaskulären Ultraschall (IVUS) nachgewiesen werden konnten. Bei 4 Patienten fand sich eine nicht atherosklerotische Ursache des akuten Koronarsyndroms. Während 96 % der Patienten mit stenosierender KHK Kalziumablagerungen zeigten, konnte nur bei einem der 8 anderen Patienten (vier Patienten mit gering stenosierender Plaque, jeweils ein Patient mit thrombotischem Verschuß, mit Koronardissektion, mit einer Muskelbrücke und mit einem Koronarspasmus) Kalk nachgewiesen werden. Diese Patienten waren deutlich jünger (46 +/- 12 versus 58 +/- 10 Jahre) und rauchten häufiger (100 % versus 46 % Raucher). Auch Raggi et al. beschrieben eine kleine Subgruppe von 8 Patienten nach Infarkt, die keinen Koronarkalk aufwiesen. Auch diese Patienten waren jünger (47 +/- 8 versus 53 +/- 8 Jahre) und rauchten ohne Ausnahme (Raggi 2000).

Zusammenfassend kann man mehrere Schlüsse bezüglich des Kalziumscores ziehen:

- der Kalziumscore korreliert mit dem Ausmaß der Atherosklerose,
- die Höhe des Kalziumscores korreliert mit dem Schweregrad der KHK (Vorhandensein signifikanter Koronarstenosen, Vorliegen einer Mehrgefäßerkrankung),
- ein Kalziumscore von 0 ist mit einer sehr geringen Wahrscheinlichkeit für eine signifikante Stenose verbunden,
- die Sensitivität eines Kalziumscores > 0 für den Nachweis einer signifikanten Stenose liegt bei 95 %, die Spezifität bei 43 %, bei einem Kalziumscore > 100 liegen Sensitivität und Spezifität um 80 %.

1.1.4. Koronarkalk und Prognose

Trotz aller Fortschritte in der Behandlung der koronaren Herzerkrankung ist diese weiterhin eine der führenden Ursachen für Mortalität und Morbidität in den industrialisierten Ländern (Fuster 1999). In Deutschland sind circa 20 % aller Todesfälle auf die KHK zurückzuführen (Loewel 1999), etwa 30-50 % aller Patienten erleidet einen plötzlichen Herztod oder einen Myokardinfarkt ohne zuvor jemals pectanginöse Beschwerden verspürt zu haben (Anzai 1994). Die zuverlässige Identifizierung von asymptomatischen Risikopatienten wäre ein wichtiger Schritt in der Prävention der KHK, insbesondere da durch Studien der Nachweis geführt wurde, daß die Prognose durch eine medikamentöse Prophylaxe verbessert werden kann. So

profitieren sowohl asymptomatische Patienten mit Hypercholesterinämie als auch mit normalen Cholesterinwerten von einer medikamentösen Lipidsenkung (Shepherd 1995; Downs 1998). Auch die Therapie mit ASS (Hennekens 1999) und ACE-Hemmern (Yusuf 2000) kann das Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses bei asymptomatischen Personen verringern.

Bislang erfolgt eine Risikostratifizierung überwiegend nach den klinischen Risikofaktoren familiäre Disposition, Nikotin, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, erhöhtes LDL-Cholesterin oder Gesamtcholesterin, erniedrigtes HDL-Cholesterin sowie Alter und Geschlecht. Unberücksichtigt bleiben hierbei nicht erkannte Risikofaktoren und genetische Prädisposition. Keines der bislang verwendeten Modelle zur Risikoabschätzung (z.B. National Cholesterol Education Program Guidelines (NCEP), Framingham Risk Score, Muenster Heart Study (PROCAM) Risk Score, Guidelines der European Societies of Cardiology, Atherosclerosis and Hypertension oder Sheffield Coronary Risk Tables) erwies sich als ideal. Jedes dieser Modelle leistet nur eine sehr allgemeine Risikoabschätzung.

Nach Schätzungen von Greenland et al. sind 35 % der US-Bürger über 20 Jahre einer Niedrig-Risikogruppe zuzuordnen (Greenland 2001). Auf der Basis der Framingham-Daten ist bei diesen Patienten mit einem „harten“ kardiovaskulären Ereignis (kardial bedingter Tod oder Myokardinfarkt) mit einer Wahrscheinlichkeit von weniger als 5-6 % innerhalb von 10 Jahren zu rechnen. 25 % der US-Bürger gehören der Hochrisikogruppe mit einem 10-Jahresrisiko von 20-30 % an und sollten eine Modifikation bzw. eine Behandlung ihrer Risikofaktoren erhalten. Bei 40 % besteht ein intermediäres Risiko. Bislang wird für diese Patientengruppe aufgrund von Kosten-Nutzen-Abwägungen bis auf „Life-Style-Modification“ keine Risikofaktorenintervention empfohlen.

Versuche, über Einbeziehung neuerer Risikofaktoren (C-reaktives Protein, Homocystein oder Lipoprotein (a)) eine bessere Risikoabschätzung zu erreichen, waren bisher nicht erfolgreich (Greenland 2001).

Auf der V. Prevention Conference (Smith 2000; Greenland 2000) in den USA wurden zusätzliche Verfahren der Risikostratifizierung vorgestellt und diskutiert. Neben der Messung des „Ankle Brachial Index (ABI)“, also des Verhältnisses des systolischen Blutdrucks der Knöchelarterien zu den Brachialarterien, der Ermittlung der Dicke des Intima-Media-Komplexes der Carotiden und dem Belastungs-EKG bei Männern wurde auch die Durchführung einer EBCT-Untersuchung mit Bestimmung des Kalziumscores diskutiert.

Bereits 1980 konnte Margolis den Nachweis führen, daß Koronarkalk eine prognostische Bedeutung hat (Margolis 1980). Während Patienten mit fluoroskopisch nachgewiesenem Koronarkalk eine 5-Jahres-Mortalität von 87 % aufwiesen, hatten Patienten entsprechenden Alters und Geschlechts ohne Koronarkalk eine 5-Jahres-Mortalität von 58 %.

Die Wahrscheinlichkeit einer Plaqueruptur und damit eines akuten koronaren Ereignisses steht in Zusammenhang mit der „atherosklerotischen Plaquelast“ (Ringqvist 1983; Emond 1994). Da eine direkte Beziehung zwischen mittels EBCT ermitteltem Koronarkalziumscore und Ausmaß der atherosklerotischen Veränderungen besteht, sollte der Kalziumscore eine Risikoabschätzung zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse erlauben.

He et al. konnten über die Höhe des Kalziumscores eine Hochrisikogruppe asymptomatischer Patienten identifizieren, bei denen mittels Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) eine stumme Myokardischämie nachgewiesen wurde (He 2000). Kein Patient mit einem Kalziumscore < 10 hatte ein pathologisches SPECT, während 2,5 % der Patienten mit einem Kalziumscore zwischen 10 und 100, 11,3 % mit einem Kalziumscore zwischen 100 und 400 und 46 % mit einem Kalziumscore \geq 400 eine myokardiale Ischämie im SPECT zeigten. Da auch bei asymptomatischen Patienten die prognostische Bedeutung einer myokardialen Ischämie nachgewiesen werden konnte (Weiner 1987; Blumenthal 1996), könnte der Kalziumscore ein wichtiges Instrument zur Identifizierung von asymptomatischen Hochrisikopatienten darstellen.

Andere Studien untersuchten den direkten Zusammenhang zwischen der Höhe des Kalziumscores und der Prognose der Patienten. Arad et al. beobachteten 1173 asymptomatische Patienten, die zwischen September 1993 und März 1994 mit EBCT untersucht wurden, im Mittel über 19 Monate (Arad 1996). 18 Patienten (1,53 %) erlitten 26 kardiovaskuläre Ereignisse: ein Patient starb, 7 Patienten erlitten einen Myokardinfarkt, 8 Patienten wurden einer aorto-koronaren Bypass-Operation unterzogen, 9 Patienten erhielten eine Angioplastie und ein Patient erlitt einen ischämischen apoplektischen Insult. Während in der Analyse der konventionellen Risikofaktoren (Alter, hohes Gesamtcholesterin, niedriges HDL-Cholesterin, arterieller Hypertonus, Nikotin, Diabetes mellitus und familiäre Disposition) nur das Alter eine Korrelation zu kardiovaskulären Ereignissen zeigte, fand sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen Kalziumscore und Ereignisrisiko. Patienten ohne Kalknachweis erlitten kein adverses Ereignis, Patienten mit einem Kalziumscore > 100 hatten eine Odds Ratio von 25,8, mit einem Kalziumscore > 160 eine Odds Ratio von 35,4 für Tod oder Myokardinfarkt. Ein weiteres Follow-Up von 3,6 Jahren mit weiteren 18 kardialen Ereignissen, wies einen ähnlichen Zusammenhang zwischen Koronarkalk und kardialem Tod oder Myokardinfarkt nach (Arad 2000).

Auch Secci et al. konnten bei 326 asymptomatischen Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risikoprofil, die sie nach EBCT im Mittel über 32 Monate beobachteten, einen Zusammenhang zwischen der Höhe des Kalziumscores und dem Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis (kardialer Tod, Myokardinfarkt, Revaskularisation) nachweisen (Secci 1997). Wurden nur kardialer Tod und Myokardinfarkt berücksichtigt, konnte keine statistische Signifikanz festgestellt werden.

In einer weiteren Untersuchung derselben Arbeitsgruppe (Detrano 1999) wurden 1196 asymptomatische Patienten im Mittel 41 Monate nach EBCT beobachtet. Patienten, deren Kalziumscore über dem mittleren Wert der Kohorte von 44 lag, hatten ein um das 2,3 fache erhöhtes Risiko, einen Herzinfarkt zu erleiden oder an einer kardialer Ursache zu versterben. In dieser Gruppe mit einer hohen Prätest-Wahrscheinlichkeit für ein kardiales Ereignis – der Einschluß erfolgte nur, wenn nach der Framingham-Risikoabschätzung innerhalb von 8 Jahren in über 10 % mit einem kardiovaskulären Ereignis zu rechnen war – konnte der Kalziumscore über die klinisch erhobenen Risikofaktoren hinaus keine zusätzliche prognostische Information liefern.

Raggi et al. verfolgten 632 Patienten nach Screening mit EBCT über 32 +/- 7 Monate (Raggi 2000). Kardialer Tod oder Myokardinfarkt ereigneten sich pro Jahr bei 0,11 % der Patienten mit einem Kalziumscore von 0, bei 2,1 % mit einem Score zwischen 0 und 100, bei 4,1 % mit einem Score zwischen 100 und 400 und bei 4,8 % mit einem Score über 400. Auch bei der Auswertung nach alters- und geschlechtsabhängigen Kalzium-Perzentilen bestätigte sich das steigende Risiko mit erhöhtem Kalziumscore. Patienten mit einem Kalziumscore in der 1. oder 2. Quartile hatten eine jährliche Ereignisrate von 0,2 %, bei Patienten in der 3. bzw. 4. Quartile hingegen lag die Ereignisrate bei 1,4 % bzw. 4,5 %.

Wayhs et al. konnten für Patienten mit einem extrem hohen Kalziumscore (>1000) eine Ereignisrate für Myokardinfarkt oder kardial bedingten Tod von 36 % innerhalb der Nachbeobachtungszeit von 17 +/- 11 Monaten nachweisen. Dies entsprach einer jährlichen Ereignisrate von 25 % (Wayhs 2002).

Zusammenfassend scheint bei einem Kalziumscore unter 100 oder unter der 50. Perzentile ein geringes Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis zu bestehen, das mit steigenden Kalziumwerten ansteigt. Einschränkend muß jedoch erwähnt werden, daß diese prognostischen Studien überwiegend mit Männern durchgeführt wurden und die Übertragbarkeit auf Frauen noch nachgewiesen werden muß und daß Raucher auch bei fehlendem Kalknachweis ein höheres Risiko für ein akutes Koronarsyndrom als Nichtraucher haben (Schmermund 1997; Raggi 2000).

1.2. CT-Angiographie (CTA)

1.2.1. Technische Aspekte der CT-Angiographie

Die invasive Darstellung der Koronargefäße mittels Herzkatheter ist nach wie vor Goldstandard zum Nachweis von Koronarstenosen. Die nicht-invasive Koronarangiographie mittels CT wird seit 1997 in Studien untersucht. Neben dem Nachweis oder Ausschluß einer stenosierenden koronaren Herzerkrankung erlangt auch die Untersuchung von koronaren Plaques und deren Beschaffenheit zunehmendes Interesse. Nach peripher-venöser Injektion eines röntgendichten Kontrastmittels (100-140 ml mit einer Flußrate von 2,5-4 ml/sec) wird nach der zuvor ermittelten oder empirisch gewählten Zirkulationszeit der Thorax beginnend oberhalb des Abgangs der linken Koronararterie bis zum Zwerchfell gescannt (ca. 10-12 cm in cranio-caudaler Richtung). Um Bewegungsartefakte zu vermeiden, muß der Patient während des Scannens den Atem anhalten, was je nach Gerätetyp, Herzfrequenz und Protokoll zwischen 16 und 45 Sekunden dauern kann. Die EBCT bietet gegenüber der MSCT den Vorteil einer höheren zeitlichen Auflösung (50-100 ms versus 125-250 ms), die neuen 16-Zeilen-Scanner erlauben hingegen eine verbesserte räumliche Auflösung mit 0,5 mm in x- und y-Richtung (planare Ebene) und 0,6 mm in z-Richtung (Körperlängsachse). Während bei der EBCT eine prospektive EKG-Triggerung durchgeführt wird und nach jedem Scan der Patiententisch in die nächste Position gebracht wird, erfolgt bei der MSCT ein gleichmäßiger Tischvorschub und die Röntgenröhre bewegt sich kontinuierlich um den Patienten. Es entsteht so ein spiralförmiger Scan, aus dessen Daten später transaxiale Schnitte berechnet werden. Da bei der Spiral-CT während des gesamten kardialen Zyklus Daten akquiriert werden, ergibt sich eine höhere Strahlenbelastung. Andererseits können die Zeitpunkte für die Rekonstruktion der Koronargefäße frei gewählt werden. Dies ist insbesondere deswegen von Vorteil, da sich die verschiedenen Koronargefäße jeweils zu unterschiedlichen Zeitpunkten optimal rekonstruieren lassen. Während sich die linke Koronararterie bei guter Gefäßfüllung und relaxiertem Ventrikel mitt- bis spätdiastolisch am besten darstellen läßt, ist der Rekonstruktionszeitpunkt für die rechte Koronararterie aufgrund ihrer Nachbarschaft zum rechten Vorhof und der damit verbundenen Bewegungsartefakte eher frühdiaastolisch zu wählen (Georg 2001). Der Rekonstruktionszeitpunkt kann entweder relativ zur Dauer des Herzzyklus (zwischen 30 und 70 %) oder als absolutes Intervall zur folgenden R-Zacke (300-550 ms) festgelegt werden (Ohnesorge 2002a). Die erhobenen Daten werden anschließend mit Hilfe verschiedener 2D- oder 3D-Programme bildlich dargestellt, wobei die Visualisierung der Koronargefäße bis zu einem Lumendurchmesser von einem Millimeter möglich ist (Ohnesorge 2002a). Bislang gibt es kein allgemein akzeptiertes Befundungsmodell, die meisten Untersucher orientieren sich jedoch bei Segment zu Segment Vergleichen mit der Koronarangiographie am 8 oder 12 Segmentmodell der American Heart Association (Austen

1975). CT-Angiogramme sollten am besten gemeinsam von Kardiologen und Radiologen befundet werden. Während Radiologen häufig die Erfahrung in der Interpretation der Befunde in Zusammenschau mit den klinischen und anderen technischen Untersuchungen fehlt, müssen die Kardiologen sich erst mit 3D-Imaging und damit verbundenen neuen Techniken und Begriffen wie MIP (maximum intensity projection), MPR (multi-planar reformation), SSD (shaded surface display) und VRT (volume rendering technique) auseinandersetzen und lernen, mit der gleichzeitigen Darstellung von koronaren Venen und Arterien umzugehen.

1.2.2. Nachweis und Differenzierung von atherosklerotischen Plaques

Kalzifizierte und nicht-kalzifizierte fibröse atherosklerotische Plaques gelten als relativ stabil im Vergleich zu weichen, lipidreichen Plaques. Während kalzifizierte Plaques häufiger bei signifikanten Stenosen nachweisbar sind, neigen die weichen Plaques eher zur Ruptur, woraus sich ein akutes Koronarsyndrom entwickeln kann. Die Differenzierung von Plaques könnte daher eine bessere Risikostratifizierung ermöglichen. Bislang konnte eine unterschiedliche Zusammensetzung der Plaques jedoch nur invasiv mit intravaskulärem Ultraschall (IVUS) dargestellt werden. Erste IVUS-kontrollierte Studien weisen einen Zusammenhang zwischen der Echogenität von koronaren Plaques und ihrem durchschnittlichen Hounsfield-Wert nach (Schroeder 2001; Kopp 2001; Leber 2003), so daß die Differenzierung zwischen weichen, intermediären (fibrösen) und kalzifizierten Plaques möglich erscheint. Demnach sind bei weichen Plaques Werte von < 50 HU (Hounsfield Units) nachweisbar, fibröse Läsionen präsentieren sich mit Werten zwischen 50-120 HU und kalzifizierte Plaques liegen in ihren Werten > 120 HU. Weitere Studien sind jedoch nötig, um die genaue Beziehung zwischen durch CT-Angiographie diagnostizierten nicht-kalzifizierten Plaques, ihrer histologischen Zusammensetzung und ihrer klinischen Bedeutung zu beschreiben.

1.2.3. Klinische Wertigkeit der CT-Angiographie

Wie beim Kalzium-Scoring wurden die ersten Erfahrungen mit der CT-Angiographie mittels EBCT gewonnen. Bislang wurde in 10 Studien (6 mit EBCT, 4 mit MSCT) die CT-angiographische Darstellung signifikanter Stenosen mit invasiv erhobenen koronarangiographischen Befunden verglichen. Die Vergleichbarkeit der einzelnen Studien ist dadurch eingeschränkt, daß der Analyse unterschiedliche Patientenkollektive und Stenosegrade zugrundegelegt wurden und in einigen Studien nur proximale und mediale Segmente beurteilt wurden.

Tabelle 2. Wertigkeit der CT-Angiographie mittels Elektronenstrahl-CT zum Nachweis signifikanter Koronarstenosen (nach Gerber 2002).

| Erstautor | Patienten (n) | Prävalenz[§] (%) | beurteilbar (%) | Sensitivität (%) | Spezifität (%) | PPV (%) | NPV (%) |
|------------------|----------------------|----------------------------------|------------------------|-------------------------|-----------------------|----------------|----------------|
| Nakanishi 1997 | 37 | 21 ¹ | 89 ³ | 74 | 91 | 68 | 93 |
| Reddy 1998 | 23 | 30 ¹ | 96 ³ | 89 | 77 | 62 | 94 |
| Schmermund 1998 | 28 | 18 ¹ | 88 ⁴ | 83 | 91 | 67 | 96 |
| Rensing 1998 | 37 | 16 ¹ | 81 ⁵ | 77 | 84 | 73 | 95 |
| Achenbach 1998 | 125 | 20 ² | 75 ³ | 92 | 94 | 78 | 98 |
| Budoff 1999 | 52 | 30 ¹ | 89 ³ | 78 | 91 | 78 | 91 |

PPV = positiv prädiktiver Wert, NPV = negativ prädiktiver Wert
[§]Prävalenz koronarangiographisch nachgewiesener signifikanter Stenosen
¹Stenosegrad > 50%, ²Stenosegrad > 75%
³4 Koronarsegmente analysiert, ⁴8 Koronarsegmente analysiert, ⁵7 Koronarsegmente analysiert

Tabelle 3. Wertigkeit der CT-Angiographie mittels Mehrschicht-CT zum Nachweis signifikanter Koronarstenosen (nach Gerber 2002).

| Erstautor | Patienten (n) | Prävalenz[§] (%) | beurteilbar (%) | Sensitivität (%) | Spezifität (%) | PPV (%) | NPV (%) |
|------------------|----------------------|----------------------------------|------------------------|-------------------------|-----------------------|----------------|----------------|
| Niemann 2001 | 35 | 12 ¹ | 73 ⁴ | 81 | 97 | 81 | 97 |
| Achenbach 2000 | 64 | 20 ² | 68 ³ | 91 | 84 | 59 | 98 |
| Kopp 2002 | 102 | 80 ¹ | 76 ⁵ | 86/93* | 96/97* | 76/81* | 98/99* |
| Ropers 2003a | 77 | 85 ¹ | 88 ³ | 92 | 93 | 79 | 97 |

PPV = positiv prädiktiver Wert, NPV = negativ prädiktiver Wert
[§]Prävalenz koronarangiographisch nachgewiesener signifikanter Stenosen
¹Stenosegrad > 50%, ²Stenosegrad > 75%
³4 Koronarsegmente analysiert, ⁴8 Koronarsegmente analysiert, ⁵10 Koronarsegmente analysiert
* Werte von zwei unabhängigen Untersuchern

Insgesamt zeigte sich, daß in ausgewählten Patientenkollektiven die Mehrzahl der Koronarsegmente (68-96 %) beurteilbar war und die Sensitivität für den Nachweis einer signifikanten Stenose zwischen 74 und 93 % bei einer Spezifität von 77 bis 97 % lag. Daraus

ergaben sich ein positiv prädiktiver Wert (PPV) zwischen 59 und 81 % und ein negativ prädiktiver Wert (NPV) zwischen 91 und 99 %. Kopp et al. verglichen bei 102 Patienten die Werte für Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV für die proximalen Segmenten mit allen dargestellten Segmenten und konnten für die proximalen Segmente eine deutlich bessere Sensitivität und einen besseren PPV nachweisen (Kopp 2002).

| Tabelle 4. Unterschiede in der Beurteilung aller Koronarsegmente und der proximalen Koronarsegmente (nach Kopp 2002). | | | | |
|--|---------------------|-------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| | Sensitivität | Spezifität | positiver Vorhersagewert | negativer Vorhersagewert |
| | (%) | (%) | (%) | (%) |
| alle Segmente | | | | |
| Befunder 1 | 86 | 96 | 76 | 98 |
| Befunder 2 | 93 | 97 | 81 | 99 |
| proximale Segmente | | | | |
| Befunder 1 | 97 | 97 | 87 | 99 |
| Befunder 2 | 99 | 98 | 92 | 100 |

Während die Primärdiagnostik der klinisch relevanten koronaren Herzerkrankung somit durch die CT-Angiographie prinzipiell möglich erscheint, ist die Verlaufskontrolle nach Stentimplantation bislang unzureichend validiert. Aufgrund von Partialvolumeneffekten und durch Metallanteile des Stents verursachten Aufhärtungsartefakten ist eine zufriedenstellende Beurteilung des In-Stent-Lumens zur Zeit noch problematisch (Ohnesorge 2002a). Hingegen ist die Bypassdarstellung venöser Grafts und der Arteria mammaria interna sowohl mit EBCT als auch MSCT gut untersucht. Die Sensitivität in bezug auf den Nachweis eines Bypassverschlusses wurde sowohl mit EBCT (Knez 1996; Achenbach 1997; Enzweiler 2000) als auch MSCT (Engelmann 1997, Ropers 2001; Fröhner 2002) mit 95 bis 100 % und die Spezifität mit 89 bis 100 % angegeben. Insbesondere der axiale Verlauf, die großen Gefäßlumina und die relative Bewegungsarmut erleichtern die Bypassdarstellung. Schwierigkeiten ergeben sich aufgrund des geringen Gefäßdurchmessers bei der Darstellung der distalen Schenkel von Sequentialbypässen und der Beurteilung der distalen Anastomosen. Auch Artefakte durch Metallclips können die Beurteilbarkeit einschränken. Eine weitere

Indikation zum Einsatz der CT-Angiographie ergibt sich in der topographischen Darstellung von Koronaraneurysmen (Schamberger 2003).

Obwohl die Anzahl der Studien und die Zahl der eingeschlossenen Patienten bislang zu klein ist, um die Wertigkeit der CT-Angiographie definitiv einzuschätzen, sind die vorliegenden Ergebnisse vielversprechend. Es darf jedoch nicht außer Acht gelassen werden, daß es sich um ausgewählte Patientenkollektive handelt, und die Verlässlichkeit der CT-Angiographie im klinischen Alltag erst noch nachgewiesen werden muß. Insbesondere starke Verkalkungen, Artefakte bei hohen Herzfrequenzen oder Arrhythmien und die Beurteilbarkeit von kleinen Gefäßdurchmessern stellen Faktoren dar, die den breiten, unselektierten Einsatz der CT-Angiographie limitieren.

1.3. Zielsetzung

Ziel der Arbeit ist die Beschreibung des Stellenwertes der Kardio-CT-Untersuchung im Rahmen der Primärdiagnostik der koronaren Herzerkrankung.

Insbesondere soll geklärt werden, ob mit Hilfe des Kalziumscores Patienten mit einem hohen Risiko für eine stenosierende KHK identifiziert werden können, die nach konventioneller Risikoabschätzung lediglich einer Gruppe mit niedrigem oder intermediärem Risiko zuzuordnen sind, und denen eine Primärprophylaxe empfohlen werden muß.

Weiterhin soll dargestellt werden, welchen Einfluss die Kardio-CT neben der klinischen Beschwerdesymptomatik, dem kardiovaskulären Risikoprofil und den technischen Untersuchungsbefunden auf die Empfehlung zur Koronarangiographie nimmt und ob sie sich als „Filter“ vor der invasiven Diagnostik eignet.

Zudem sollen die Unterschiede zwischen den Patienten mit einer nachgewiesenen koronaren Herzerkrankung und den Patienten mit Ausschluß einer stenosierenden KHK in bezug auf Kalziumscore, CT-Angiographie und klinische Faktoren dargestellt werden.

2. Material und Methoden

2.1. Patientencharakterisierung

Zwischen November 2000 und August 2002 wurden in der Herz- und Gefäßklinik Bad Neustadt 345 Patienten, bei denen keine koronare Herzerkrankung bekannt war, mittels Mehrschicht-CT (MSCT) untersucht.

Die meisten Patienten wurden von niedergelassenen Ärzten im Rahmen der Primärdiagnostik der KHK gezielt zur Durchführung einer Kardio-CT-Untersuchung überwiesen, bei einem geringen Teil der Patienten wurde die Diagnostik während eines stationären Aufenthaltes durchgeführt.

Während anfangs auch Patienten mit Arrhythmia absoluta und hohen Kalziumscores CT-angiographisch untersucht wurden, wurde ab 6/2001 aufgrund der eingeschränkten Beurteilbarkeit zunehmend auf die CT-Angiographie bei dieser Patientengruppe verzichtet und lediglich der Kalziumscore ermittelt.

Von allen Patienten wurden folgende Parameter erhoben: Alter und Geschlecht, klinische Beschwerden (typische oder atypische Angina pectoris, Dyspnoe), nicht-invasive Untersuchungsbefunde (Ruhe-Elektrokardiogramm, Echokardiographie, Belastungsuntersuchungen wie Fahrradergometrie, Myokardszintigraphie oder Streßechokardiographie) sowie das kardiovaskuläre Risikoprofil.

2.1.1. Klinische Beschwerden

Die Vorstellung erfolgte überwiegend bei atypischen Beschwerden oder bei erhöhtem kardiovaskulärem Risikoprofil. Alle Patienten waren klinisch stabil. Patienten, bei denen aufgrund der klinischen Präsentation der hochgradige Verdacht auf eine stenosierende KHK und damit die Indikation zur Koronarangiographie bestand, wurde, um eine doppelte Strahlen- und Kontrastmittelbelastung zu vermeiden und eine möglicherweise erforderliche Therapie nicht zu verzögern, direkt die Durchführung einer invasiven Koronarangiographie angeraten. Bis auf drei Patienten, die eine invasive Diagnostik kategorisch ablehnten, bestand somit unser Patientenkollektiv aus Personen, bei denen eine koronare Herzerkrankung zwar möglich, aber nicht hoch wahrscheinlich erschien.

2.1.2. Risikofaktoren

Als Risikofaktoren wurden nach den Kriterien des National Cholesterol Education Program (NCEP) (NCEP expert panel 1993) erfasst: familiäre Anamnese (kardiovaskuläres Ereignis bei einem männlichen Verwandten 1. Grades jünger als 55 Jahre oder einer weiblichen Verwandten 1. Grades jünger als 65 Jahre), Nikotinkonsum (fortgesetzt oder Nikotinabstinenz < 2 Jahre), arterieller Hypertonus (RR > 140/90 mmHg oder bestehende medikamentöse Behandlung), Diabetes mellitus (diätetisch oder medikamentös geführt), niedriges HDL-Cholesterin (HDL-Cholesterin < 35 mg/dl) oder hohes LDL-Cholesterin (LDL-Cholesterin > 130 mg/dl) sofern das HDL-Cholesterin 60 mg/dl nicht überstieg.

2.1.3. Risikogruppen

2.1.3.1. Risikogruppen nach konventionellen Kriterien

Basierend auf den Kriterien des National Cholesterol Education Program (NCEP) und den Daten der Framingham-Studie entwickelten Greenland et al. ein Modell, mit dem zwischen Patienten mit hohem (> 20 %), intermediärem und niedrigem (< 5-6 %) 10-Jahresrisiko für kardialen Tod oder Myokardinfarkt unterschieden werden kann (Greenland 2001). Die Gruppe mit niedrigem Risiko wird von Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren gebildet, zu der Gruppe mit hohem Risiko werden Patienten mit bekannter KHK oder anderen atherosklerotischen Erkrankungen, Typ II-Diabetiker und ältere Patienten (Männer jünger als 45 Jahre, Frauen jünger als 55 Jahre) mit mehreren Risikofaktoren gezählt. Alle anderen Personen werden zur Gruppe mit intermediärem Risiko gerechnet.

2.1.3.2. Risikogruppen nach Kalziumscore

Zudem wiesen Greenland et al. auf der Datengrundlage von Arad et al. (Arad 2000) nach, daß in einer Gruppe von Patienten mit einem „konventionellen“ intermediären Risiko durch Bestimmung des Kalziumscores annähernd alle Patienten mit einem hohen Risiko (> 2 %/Jahr) für ein koronares Ereignis (Tod, Myokardinfarkt, Koronarrevaskularisation) identifiziert werden konnten (Greenland 2001). Bei den von Arad et al. im Mittel über 3,6 Jahre nachbeobachteten 1172 asymptomatischen Männern und Frauen fand sich für einen Kalziumscore von 80 eine Sensitivität von 85 % und eine Spezifität von 75 % für das Eintreten eines koronaren Ereignisses.

Zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos erfolgte daher neben der auf konventionellen Risikofaktoren beruhenden Risikoabschätzung auch eine Einteilung unserer Patientenpopulation aufgrund ihres Kalziumscores.

Anschließend untersuchten wir, ob durch eine Risikodefinition nach dem Kalziumscore Patienten als Risikopatienten identifiziert werden können, die durch die konventionellen Risikofaktoren nicht erfasst werden.

2.2. Mehr-Schicht-Computertomographie

2.2.1. Patientenvorbereitung

Um eine bessere Darstellung der Koronararterien zu erzielen (Giesler 2002), erhielten die nüchternen Patienten – sofern keine Kontraindikationen gegen die Gabe eines Betablockers bestanden – zur Senkung der Herzfrequenz unter 70/min eine Stunde vor der Untersuchung oral 50-100 mg Metoprolol (Lopresor[®], Fa. Novartis Pharma, Nürnberg/Deutschland), in ausgewählten Fällen wurde zusätzlich intravenös 40–100 mg Esmolol (Brevibloc[®], Fa. Baxter, Unterschleißheim/Deutschland) verabreicht.

2.2.2. Datenaquisition

Von November 2000 an wurden die Untersuchungen im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie (Chefarzt Priv.-Doz. Dr. med. R. Schmitt) mit einem 4-Zeilen-Scanner Somatom Volume Zoom[®]-Computertomographen (Fa. Siemens, Forchheim/Deutschland) durchgeführt, ab Juni 2002 stand zusätzlich ein 16-Zeilen-Scanner Somatom Sensation Cardiac[®]-Computertomograph (Fa. Siemens, Forchheim/Deutschland) zur Verfügung. Insgesamt wurden 295 Untersuchungen am Somatom Volume Zoom[®] und 50 Untersuchungen am Somatom Sensation Cardiac[®] durchgeführt.

Zuerst erfolgte die Aquisition eines nativen Datensatzes zur Detektion und Quantifizierung von Kalzifikationen der Koronararterien. Danach wurde ein Rohdatensatz während Atemstillstand und intravenöser Kontrastmittelapplikation aquiriert.

Zur CT-Angiographie fanden folgende Untersuchungsprotokolle Anwendung:

Somatom Volume Zoom[®]: EKG-gated, Rotation 500 ms, Röhrenspannung 120 kV, Stromzeitprodukt 300 mAs, Pitch 1,5, Kollimation 4 x 1 mm.

Somatom Cardiac Sensation[®]: EKG-gated, Rotation 420 ms, Röhrenspannung 120 kV, Stromzeitprodukt 400 mAs, Pitch 2,3, Kollimation 16 x 0,75 mm.

Die Kontrastmittelinjektion von 140 ml Iomeprol (Imeron 300[®], Fa. Byk-Gulden Lomberg, Konstanz/Deutschland) bzw. 100 ml Iomeprol (Imeron 400[®], Fa. Byk-Gulden Lomberg, Konstanz/Deutschland) wurde mit einer Injektionsgeschwindigkeit von 3 ml/s über einen 18G-Kubitalvenenzugang maschinell (Envison[®], Fa. Medrad, Volkach/Deutschland) durchgeführt. Die Verzögerung bis zum Scan-Beginn betrug im Mittel 24-28 Sekunden.

2.2.3. Datenrekonstruktion und –auswertung

Das Kalzium-Scoring wurde im Nativscan an dem bei 60 % des RR-Intervalls retrospektiv rekonstruierten Datensatz durchgeführt.

Aus den Rohdaten der CT-Angiographie (CTA) wurden Bilddaten mit einer Schichtdicke von 1,25 mm und einem Inkrement von 0,8 mm rekonstruiert. Mit Hilfe der retrospektiven Triggerung wurden insgesamt 4 Bilddatensätze zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Diastole errechnet, in Intervallen von 300, 400, 450 und 500 ms vor der nachfolgenden R-Zacke.

Anschließend wurden die rekonstruierten Bilddaten auf eine Workstation (Advantage Windows 4.0, GE Medical Systems, Milwaukee/USA, Siemens Somatom Wizard und Siemens Leonardo, Siemens Medical, Erlangen/Deutschland) transferiert.

Die Bildnachbearbeitung der CTA-Datensätze erfolgte mittels Maximum Intensity Projection (MIP) und in der Volumendarstellung (VRT = Volume Rendering Technique).

2.2.4. Befundung der Mehr-Schicht-Computertomographie

Der Befund wurde nach einem definierten Protokoll in einer Datenbank erfasst. Hierbei wurde zunächst das Ausmaß der Verkalkungen in 16 Segmenten (linker Hauptstamm mit 4 Abschnitten (Ostium, proximal, Mitte, distal), RIVA (Ramus interventricularis anterior) mit 4 Abschnitten (proximal, Mitte, distal, Äste), RCX (Ramus circumflexus) mit 3 Abschnitten

(proximal, distal, Äste) und ACD (Arteria coronaria dextra) mit 5 Abschnitten (Ostium, proximal, Mitte, distal, Äste)) beurteilt (nein = kein Kalk; ja = Kalk vorhanden, Gefäßlumen beurteilbar; limitierend = Kalk, der Beurteilung des Gefäßlumens nicht zuläßt). Anschließend erfolgte die Bestimmung des Kalziumscores der jeweiligen Koronargefäße (LM = linker Hauptstamm, RIVA = Ramus interventricularis anterior, RCX = Ramus circumflexus, ACD = Arteria coronaria dextra) sowie des Gesamt-Scores nach Agatston.

Neben der Bestimmung des absoluten Kalziumscores erfolgte außerdem die Angabe des Kalziumscores in alters- und geschlechtsabhängigen Perzentilen.

Danach wurde die generelle Bildqualität der CT-Angiographie beurteilt (sehr gut, gut, mäßig, schlecht) und die bereits aufgeführten 16 Segmente einzeln bezüglich ihrer Beurteilbarkeit beschrieben. Abschließend erfolgte die Einschätzung von Stenosen in den 16 Segmenten (keine, < 50 %, > 50 %, > 75 %, Verschuß, n.b. = nicht beurteilbar).

2.3. Koronarangiographie

Dem behandelnden Arzt wurde das Ergebnis der Kardio-CT-Untersuchung mitgeteilt.

Bei entsprechender Empfehlung erfolgte die Durchführung einer Koronarangiographie (5-French Katheter in Judkins-Technik) im klinischen Routinebetrieb. Drei Herzkatheteruntersuchungen wurden in auswärtigen Krankenhäusern durchgeführt.

Läsionen, die das Gefäßlumen um weniger als 50 % einengten, wurden als Wandunregelmäßigkeiten klassifiziert, Läsionen zwischen 50 % - 70 % als mittelgradige Stenosen und ≥ 70 % als hochgradige Stenosen eingestuft.

2.4. Statistische Analyse

Zum Vergleich der Charakteristika der verschiedenen Patientenkollektive wurde bei kontinuierlichen, normalverteilten Variablen der 2-Stichproben-t-Test verwandt, ansonsten fand bei Mittelwert-Vergleichen der U-Test nach Mann und Whitney Anwendung. Zum Vergleich kategorischer Variablen wurde der 2-Stichproben-Test on proportions benutzt. Ein $p < 0.05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

3. Ergebnisse

3.1. Allgemeine Patientencharakteristika

Zwischen November 2000 und August 2002 wurden insgesamt 345 Patienten mittels Kardio-CT untersucht.

Bei 38 der 345 Patienten (11,0 %) wurde keine CT-Angiographie durchgeführt, davon hatten 8 Patienten eine absolute Arrhythmie oder waren tachykard, 6 Patienten hatten eine Kontrastmittelallergie und 5 Patienten zeigten limitierende Verkalkungen. Die übrigen Patienten konnten nicht lange genug den Atem anhalten, waren hyperthyreot, hatten Metformin eingenommen, lehnten die Kontrastmittelgabe ab oder waren explizit nur zur Durchführung eines Kalzium-Scorings zugewiesen. Bei 4 Patienten war aufgrund schlechter Beurteilbarkeit das Kalzium-Scoring nicht durchführbar.

Die Patienten waren überwiegend männlich (60,9 %) und im Mittel 57,5 (15-87) Jahre alt. Das durchschnittliche Gewicht betrug 82,5 (48-140) kg, der mittlere Body Mass Index lag bei 27,7 (17,6–47,8) kg/m².

| Tabelle 5. Patientencharakteristika. | |
|---|----------------|
| | n = 345 |
| Alter - Jahre | |
| Mittelwert (Standardabweichung) | 57,5 (11,9) |
| Geschlecht - n (%) | |
| männlich | 210 (60,9) |
| weiblich | 135 (39,1) |
| Körpergewicht - kg | |
| Mittelwert (Standardabweichung) | 82,5 (16,4) |
| Body Mass Index - kg/m ² | |
| Mittelwert (Standardabweichung) | 27,7 (5,1) |

3.1.1. Klinische Beschwerdesymptomatik

Die Vorstellung zur Kardio-CT-Untersuchung erfolgte bei atypischer Angina pectoris (43,2 %), Dyspnoe (22,9 %) und typischer Angina pectoris (16,8 %), überwiegend Klasse I und II nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS) sowie zum Kalzium-Screening (8,1 %), zur Abklärung einer strukturellen Herzerkrankung bei Rhythmusstörungen (7,8 %) oder vor geplanten größeren, nicht kardialen Operationen (4,6 %). Es fanden sich nur 3 Patienten mit typischer Angina pectoris auf niedrigem Belastungsniveau. Diese hatten die direkte Durchführung einer Koronarangiographie abgelehnt.

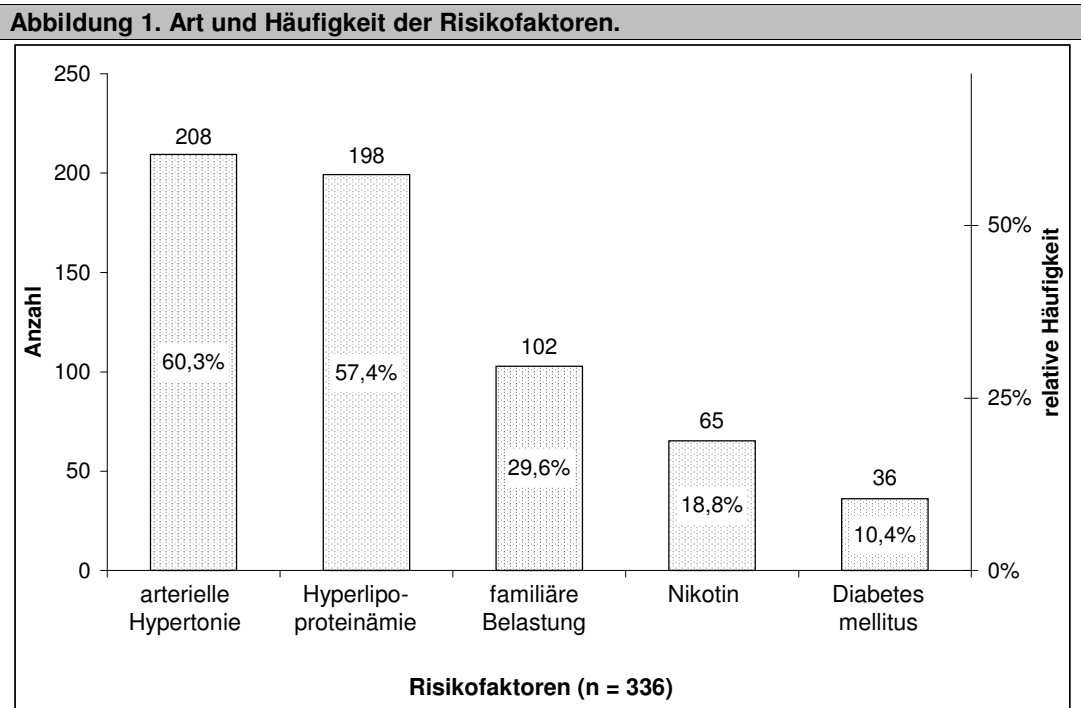
| Tabelle 6. Klinische Symptomatik bei Vorstellung zur Kardio-CT-Untersuchung. | |
|--|----------------|
| | n = 345 |
| typische Angina pectoris - n (%) | 58 (16,8) |
| CCS I - n | 2 |
| CCS II - n | 53 |
| CCS III - n | 3 |
| atypische Angina pectoris - n (%) | 149 (43,2) |
| Dyspnoe - n (%) | 79 (22,9) |
| NYHA I - n | 5 |
| NYHA II - n | 60 |
| NYHA III - n | 12 |
| NYHA IV - n | 2 |
| Screening - n (%) | 28 (8,1) |
| Rhythmusstörungen - n (%) | 27 (7,8) |
| Vorhofflimmern - n | 21 |
| andere ¹ - n | 6 |
| präoperativ - n (%) | 16 (4,6) |
| pathologische Belastungsuntersuchung - n (%) | 6 (1,7) |
| Synkope - n (%) | 6 (1,7) |
| Linksherzdekompensation - n (%) | 5 (1,5) |
| CCS = Canadian Cardiovascular Society NYHA = New York Heart Association ¹ ventrikuläre Extrasystolie, Sinusknoten-Syndrom, Sinustachykardie | |

3.1.2. Risikoprofil

Bei 336 der insgesamt 345 Patienten (97,4 %) war das kardiovaskuläre Risikoprofil bekannt, bei 9 Patienten (2,6 %) waren die Angaben bezüglich der Risikofaktoren lückenhaft. Von 195 Patienten (56,5 %) lag eine aktuelle Bestimmung der Cholesterinwerte (Gesamt-Cholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin) vor, bei 141 Patienten (40,8 %) stützten wir uns auf anamnestische Angaben der Patienten und der überweisenden Ärzte.

3.1.2.1. Art der Risikofaktoren

In unserem Patientenkollektiv waren der arterielle Hypertonus (60,3 %) und die Hypercholesterinämie (57,4 %) häufig vertreten, während die familiäre Belastung (29,6 %), ein Nikotinkonsum (18,8 %) und insbesondere der Diabetes mellitus (10,4 %) seltener vorlagen.



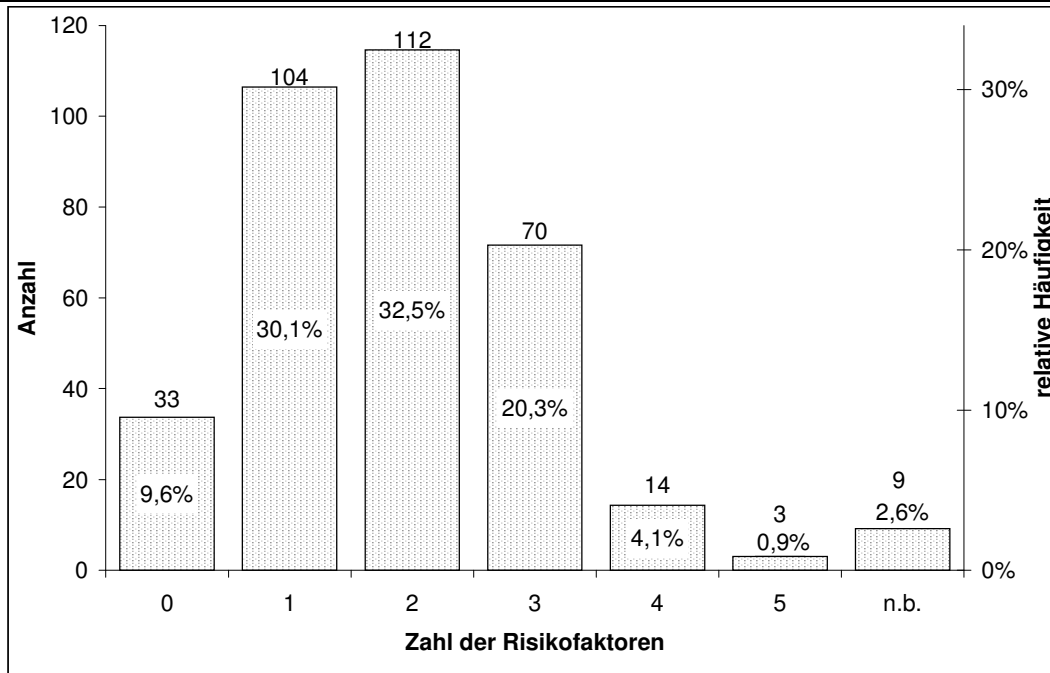
Die Lipidstoffwechselfparameter sind folgender Tabelle zu entnehmen:

| Tabelle 7. Lipidstoffwechselfparameter. | |
|--|----------------|
| | n = 195 |
| Gesamt-Cholesterin - mg/dl | |
| Mittelwert (Standardabweichung) | 213 (47,5) |
| HDL- Cholesterin - mg/dl | |
| Mittelwert (Standardabweichung) | 43 (16,6) |
| LDL- Cholesterin - mg/dl | |
| Mittelwert (Standardabweichung) | 135 (42,8) |
| Triglyceride - mg/dl | |
| Mittelwert (Standardabweichung) | 178 (163,8) |

3.1.2.2. Zahl der Risikofaktoren

Keinen Risikofaktor hatten 9,6 % der Patienten, 30,1 % der Patienten wiesen einen, 32,5 % der Patienten zwei, 20,3 % der Patienten drei Risikofaktoren auf und 5 % der Patienten zeigten mit 4-5 Risikofaktoren eine ausgeprägte Risikofaktorenkonstellation. Bei 9 Patienten waren die Risikofaktoren nicht bekannt. Die mittlere Anzahl der Risikofaktoren lag bei 1,8.

Abbildung 2. Anzahl der Risikofaktoren pro Patient.



3.1.2.3. Risikogruppen

Auf der Grundlage der Framingham-Daten hatten nach NCEP-Kriterien von unseren 336 Patienten mit bekanntem Risikoprofil 9,8 % ein niedriges, 42,3 % ein intermediäres und 47,9 % ein hohes kardiovaskuläres Risiko.

Tabelle 8. Risikogruppen nach NCEP-Kriterien.

| | niedriges Risiko | intermediäres Risiko | hohes Risiko |
|-------------------|------------------|----------------------|--------------|
| Patienten - n (%) | 33 (9,8) | 142 (42,3) | 161 (47,9) |

3.1.3. Technische Untersuchungen

3.1.3.1. Ruhe-Untersuchungen

Bei 73,9 % der Patienten lag ein Ruhe-EKG vor, das jedoch nur bei 4,9 % der Patienten pathologisch war (11 Patienten mit Linksschenkelblock und jeweils 3 Patienten mit Verdacht auf koronare Ischämie oder transmurale Narbe). Unspezifische EKG-Veränderungen fanden sich bei 7,8 % der Patienten.

| Tabelle 9. Ruhe-EKG. | |
|---|----------------|
| | n = 345 |
| unauffällig - n (%) | 211 (61,2) |
| unspezifische Erregungsstörungen - n (%) | 27 (7,8) |
| Ischämie, Narbe oder Linksschenkelblock - n (%) | 17 (4,9) |
| nicht vorhanden - n (%) | 90 (26,1) |

Ein Echokardiogramm war bei 47,3 % der Patienten durchgeführt worden. Bei 6,1 % aller Patienten hatten sich globale oder regionale Wandbewegungsstörungen gezeigt. Ein pathologisches EKG in Kombination mit einem pathologischen Echokardiographiebefund fand sich bei 2,3 % der Patienten.

| Tabelle 10. Echokardiographie. | |
|--|----------------|
| | n = 345 |
| unauffällig - n (%) | 142 (41,2) |
| pathologisch (Hypo- oder Akinesie) - n (%) | 21 (6,1) |
| nicht vorhanden - n (%) | 182 (52,8) |

3.1.3.2. Belastungsuntersuchungen

49,3 % der Patienten hatten vor Durchführung der Kardio-CT-Untersuchung eine Belastungsuntersuchung erhalten, überwiegend als Fahrradergometrie (153 Patienten), seltener waren Streßechokardiographie (12 Patienten) oder Myokardszintigraphie (7 Patienten) durchgeführt worden. Insgesamt fanden sich bei nur 11,3 % aller Patienten Hinweise auf eine belastungsabhängige Myokardischämie, bei 5,5 % der Patienten war das Ergebnis der Belastungsuntersuchung grenzwertig.

| Tabelle 11. Belastungsuntersuchungen. | |
|--|----------------|
| | n = 345 |
| nicht durchgeführt - n (%) | 175 (50,7) |
| durchgeführt - n (%) | 170 (49,3) |
| negativ - n (%) | 112 (32,5) |
| grenzwertig - n (%) | 19 (5,5) |
| positiv - n (%) | 39 (11,3) |

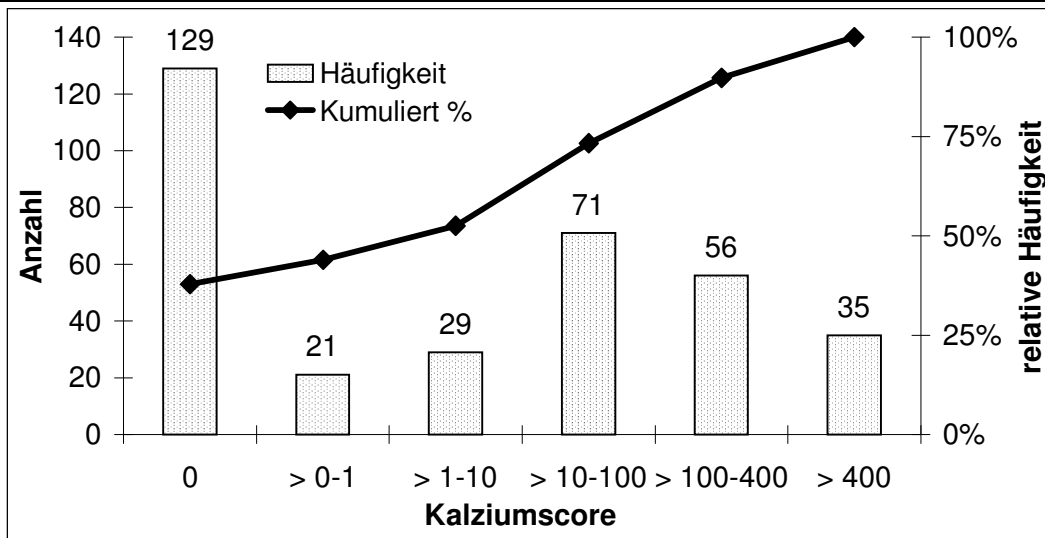
3.1.4. Kalziumscore

3.1.4.1. Verteilung der Kalziumscores

In unserem Patientenkollektiv verteilen sich die Kalziumscores folgendermaßen:

37,8 % der Patienten hatten einen Kalziumscore von 0, 6,2 % zwischen 0 und 1, 8,5 % zwischen 1 und 10, 20,8 % zwischen 10 und 100, 16,4 % zwischen 100 und 400 und 10,3 % > 400. Bei 4 Patienten war die Kalziumscore-Bestimmung aufgrund technischer Schwierigkeiten nicht möglich.

Abbildung 3. Kalziumscore – Häufigkeitsverteilung.



3.1.4.2. Risikofaktoren und Kalziumscore

Folgende Zusammenstellung gibt an, wieviele Risikofaktoren in Abhängigkeit von der Höhe des Kalziumscores zu finden waren.

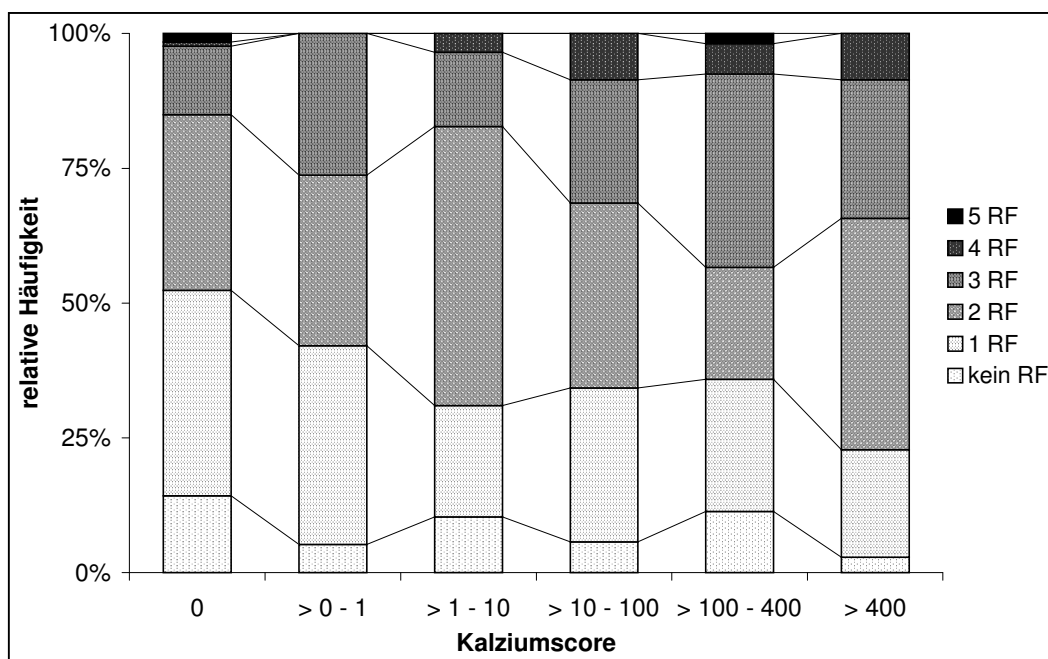
Tabelle 12. Zahl der Risikofaktoren in Abhängigkeit vom Kalziumscore.

| | Zahl der Risikofaktoren | | | | | | |
|---------------------|-------------------------|---------|---------|--------|--------|-------|-------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | n.b. |
| | n = 33 | n = 101 | n = 112 | n = 69 | n = 14 | n = 3 | n = 9 |
| CACS = 0 -n | 18 | 48 | 41 | 16 | 1 | 2 | 3 |
| CACS > 0 - 1 -n | 1 | 7 | 6 | 5 | 0 | 0 | 2 |
| CACS > 1 - 10 -n | 3 | 6 | 15 | 4 | 1 | 0 | 0 |
| CACS > 10 - 100 -n | 4 | 20 | 24 | 16 | 6 | 0 | 1 |
| CACS > 100 - 400 -n | 6 | 13 | 11 | 19 | 3 | 1 | 3 |
| CACS > 400 -n | 1 | 7 | 15 | 9 | 3 | 0 | 0 |

CACS = Kalziumscore nach Agatston, n.b. = Zahl der Risikofaktoren nicht bekannt

Es zeigte sich, daß auch Patienten mit wenigen Risikofaktoren koronare Verkalkungen aufwiesen. Von allen Patienten mit Koronarkalk hatten 15 Patienten keinen und 53 Patienten einen Risikofaktor, weitere 71 Patienten wiesen 2 Risikofaktoren und 67 Patienten 3 oder mehr Risikofaktoren auf. Tendenziell fanden sich bei den Patienten mit keinem oder wenigen Risikofaktoren niedrigere Kalziumwerte als bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.

Abbildung 4. Relative Häufigkeit der Risikofaktorenzahl pro Patient nach Kalziumscore.



3.1.4.3. Risikogruppen und Kalziumscore

Patienten mit einem niedrigen oder intermediären Risiko hatten durchschnittlich signifikant niedrigere Kalziumwerte (82,6 bzw. 89,6) als Patienten der Hochrisikogruppe, die einen durchschnittlichen Kalziumscore von 251,4 aufwiesen.

| Tabelle 13. Mittlerer Kalziumscore der unterschiedlichen Risikogruppen. | | | |
|--|------------------------------------|---|---------------------------------|
| | niedriges Risiko n = 33 | intermediäres Risiko n = 138 | hohes Risiko n = 161 |
| Kalziumscore - Mittelwert | 82,6** | 89,6*** | 251,4 |
| ** p < 0,01; *** p < 0,001 für den Vergleich mit der Hochrisikogruppe | | | |

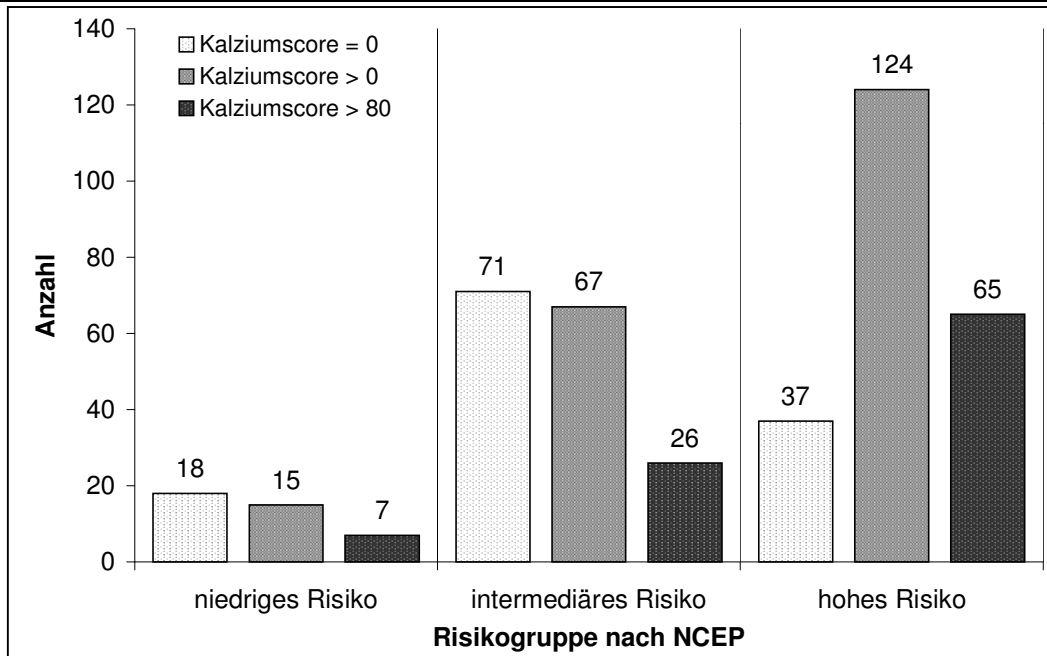
Dennoch wurden nicht alle Patienten mit einem erhöhten Kalziumscore durch die konventionelle Risikofaktorenanalyse als Risikopatienten erfasst. Von allen Patienten mit Kalziumnachweis gehörten 15 Patienten der Niedrigrisikogruppe, 67 Patienten der Gruppe mit intermediärem Risiko und 124 Patienten der Gruppe mit hohem Risiko an.

Einen erhöhten Kalziumscore von ≥ 80 hatten 7 Patienten der nach konventionellen Kriterien gebildeten Niedrigrisikogruppe und 26 Patienten der Gruppe mit intermediärem Risiko.

Je nach Grenzwert (Kalziumscore > 0 , Kalziumscore ≥ 80) liessen sich also 82 bzw. 33 Patienten identifizieren, bei denen eine Atherosklerose der Koronargefäße nachweisbar war und die damit ein erhöhtes Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis aufwiesen, die aber durch eine konventionelle Risikofaktorenabschätzung nicht als Risikopatienten erfasst wurden. Bezogen auf unser Gesamtkollektiv von 345 Patienten waren dies 23,8 % bzw. 9,6 % der Patienten.

Andererseits wurden 37 Patienten (10,1 %) nach NCEP-Kriterien der Hochrisikogruppe zugeordnet, die keine koronaren Verkalkungen aufwiesen.

Abbildung 5. Verteilung des Kalziumscores nach Risikogruppen.



3.1.4.4. Risikofaktoren und Kalziumscore-Quartilen

Tabelle 14. Anzahl der Risikofaktoren und Quartilenzugehörigkeit.

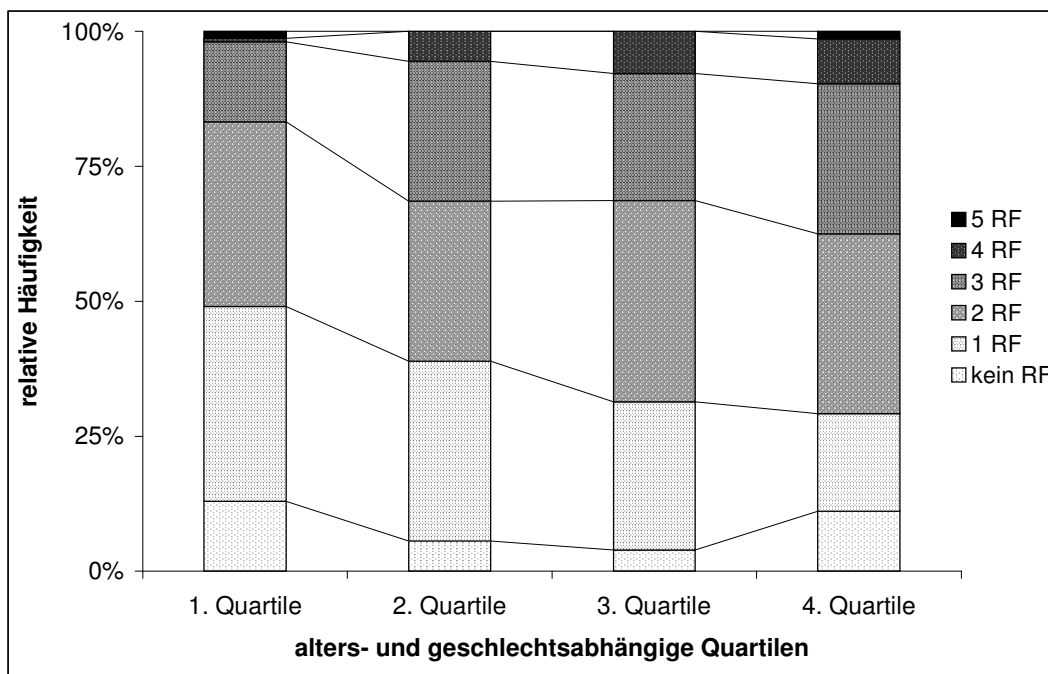
| Zahl der Risikofaktoren | 0 n = 33 | 1 n = 101 | 2 n = 112 | 3 n = 69 | 4 n = 14 | 5 n = 3 | n.b. n = 9 |
|-------------------------|-------------|--------------|--------------|-------------|-------------|------------|---------------|
| CACS 1. Quartile -n | 20 | 56 | 53 | 23 | 1 | 2 | 3 |
| CACS 2. Quartile -n | 3 | 18 | 16 | 14 | 3 | 0 | 1 |
| CACS 3. Quartile -n | 2 | 14 | 19 | 12 | 4 | 0 | 4 |
| CACS 4. Quartile -n | 8 | 13 | 24 | 20 | 6 | 1 | 1 |

CACS = Kalziumscore nach Agatston; n.b. = Zahl der Risikofaktoren nicht bekannt

Bei Untersuchung der Risikofaktoren in bezug auf die Kalziumscore-Quartilen zeigte sich, daß Patienten mit wenigen Risikofaktoren tendenziell niedrigeren Kalziumscore-Quartilen als

Patienten mit mehreren Risikofaktoren angehörten. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

Abbildung 6. Relative Häufigkeit der Anzahl der Risikofaktoren nach alters- und geschlechtsabhängigen Kalziumscore-Quartilen.

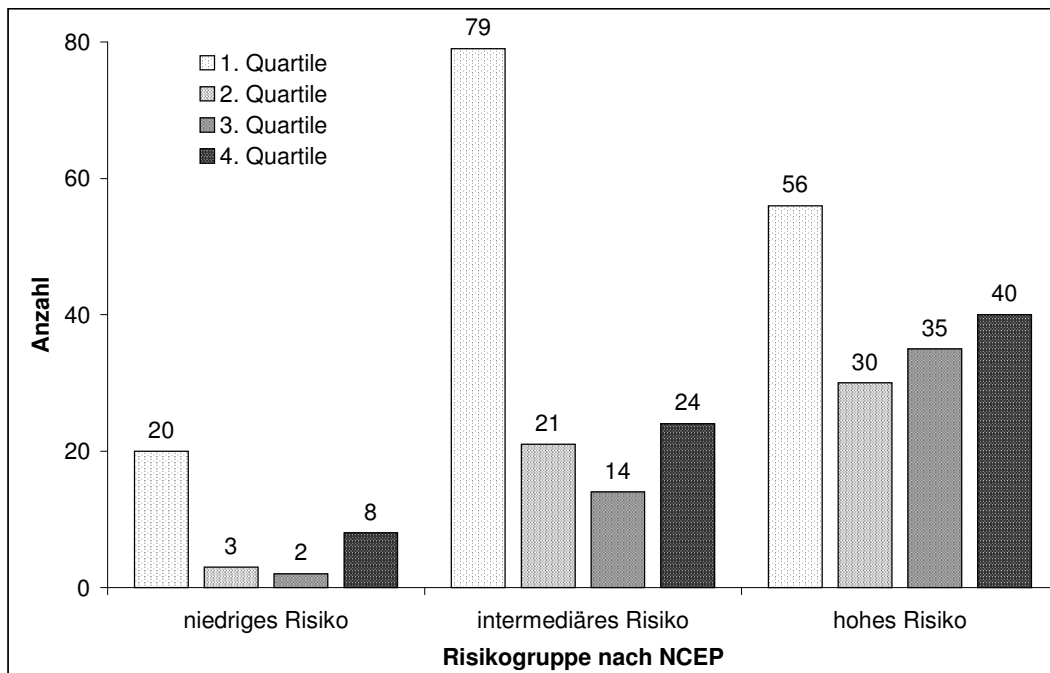


3.1.4.5. Risikogruppen und Kalziumscore-Quartilen

Nach konventioneller Risikoabschätzung fanden sich in den oberen beiden Kalziumscore-Quartilen 10 Patienten der Niedrigrisikogruppe und 38 Patienten der Gruppe mit intermediärem Risiko. Bezogen auf unser Gesamtkollektiv von 345 Patienten wurden somit 48 Patienten oder 13,9 % unseres Gesamtkollektivs mit einem Kalziumscore in den oberen beiden Quartilen bei der konventionellen Risikofaktorenanalyse nicht als Risikopatienten angesehen.

Wurden die Patienten mit einem Kalziumscore in der obersten alters- und geschlechtsabhängigen Quartile untersucht, so fand man 8 Patienten aus der Niedrigrisikogruppe und 24 Patienten aus der Gruppe mit intermediärem Risiko, also insgesamt 32 Patienten oder 9,3 % des Gesamtkollektivs, die aufgrund ihres Risikoprofils nicht als Hochrisikopatienten erfasst wurden.

Abbildung 7. Risikogruppen und Quartilenzugehörigkeit.

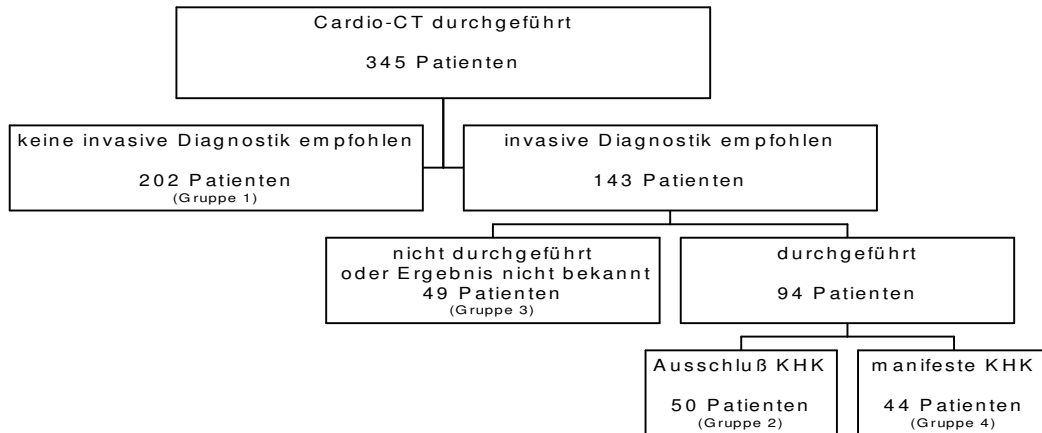


3.2. Patientenstratifikation

Unser Patientenkollektiv, das zur Kardio-CT-Untersuchung vorgestellt wurde, bestand überwiegend aus Patienten, bei denen eine invasive Diagnostik nicht zwingend indiziert war. Mit der zusätzlichen Information der Kardio-CT-Untersuchung wurde bei einem Teil der Patienten auf eine invasive Koronarangiographie verzichtet, einem Teil der Patienten wurde die weiterführende Diagnostik angeraten. Dadurch ergaben sich folgende Subgruppen:

- Gruppe 1 Patienten, denen keine invasive Diagnostik angeraten wurde
- Gruppe 2 Patienten, denen eine invasive Diagnostik angeraten wurde und bei denen eine stenosierende KHK ausgeschlossen wurde
- Gruppe 3 Patienten, denen eine invasive Diagnostik angeraten wurde, die aber nicht durchgeführt wurde oder deren Ergebnis nicht bekannt ist
- Gruppe 4 Patienten, denen eine invasive Diagnostik angeraten wurde und bei denen eine stenosierende KHK nachgewiesen wurde.

Abbildung 8. Verteilung der Patienten mit und ohne Empfehlung zur invasiven Diagnostik, Ergebnis der Koronarangiographie



202 (59 %) Patienten wurde nach Durchführung der Kardio-CT-Untersuchung in Zusammenschau der Beschwerdesymptomatik, der klinischen Befunde, der Ruhe- und Belastungsuntersuchungen, des Risikoprofils und der Kardio-CT-Untersuchung keine invasive Koronarangiographie empfohlen, den übrigen 143 Patienten (41 %) wurde die Durchführung einer invasiven Diagnostik angeraten. Bei 49 der 143 Patienten (34 %) wurde keine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt oder das Ergebnis der Katheteruntersuchung ist nicht bekannt, bei den anderen 94 Patienten (66 %) konnte in 50 Fällen eine stenosierende KHK (Stenosegrad > 50 %) ausgeschlossen werden und bei 44 Patienten eine bedeutsame KHK nachgewiesen werden.

Insgesamt konnte bei 12,8 % (44/345) aller Patienten eine stenosierende KHK nachgewiesen werden. Dies entsprach 30,8 % (44/143) der Patienten mit Empfehlung zur Koronarangiographie und 46,8 % (44/94) der Patienten mit empfohlener und auch durchgeführter Koronarangiographie.

3.2.1. Vergleich der Patienten mit Empfehlung zur Durchführung einer invasiven Diagnostik mit den Patienten, denen keine Koronarangiographie empfohlen wurde

Nach Durchführung der Kardio-CT-Untersuchung sprach der behandelnde Arzt auf der Grundlage der CT-Untersuchung (Kalziumscore und CT-Angiographie) und der klinischen und diagnostischen Befunde eine Empfehlung für oder gegen die Durchführung einer weiteren invasiven Diagnostik aus.

3.2.1.1. Allgemeine Charakteristika

Patienten, denen eine Koronarangiographie empfohlen wurde, waren im Vergleich zu den Patienten, denen keine weitere Diagnostik angeraten wurde, im Mittel signifikant älter (61,2 vs. 54,9 Jahre), signifikant häufiger männlich (69,2 % vs. 55 %) und ausgeprägter übergewichtig (Body Mass Index (BMI) 28,5 vs. 27,1 kg/m², nicht signifikant).

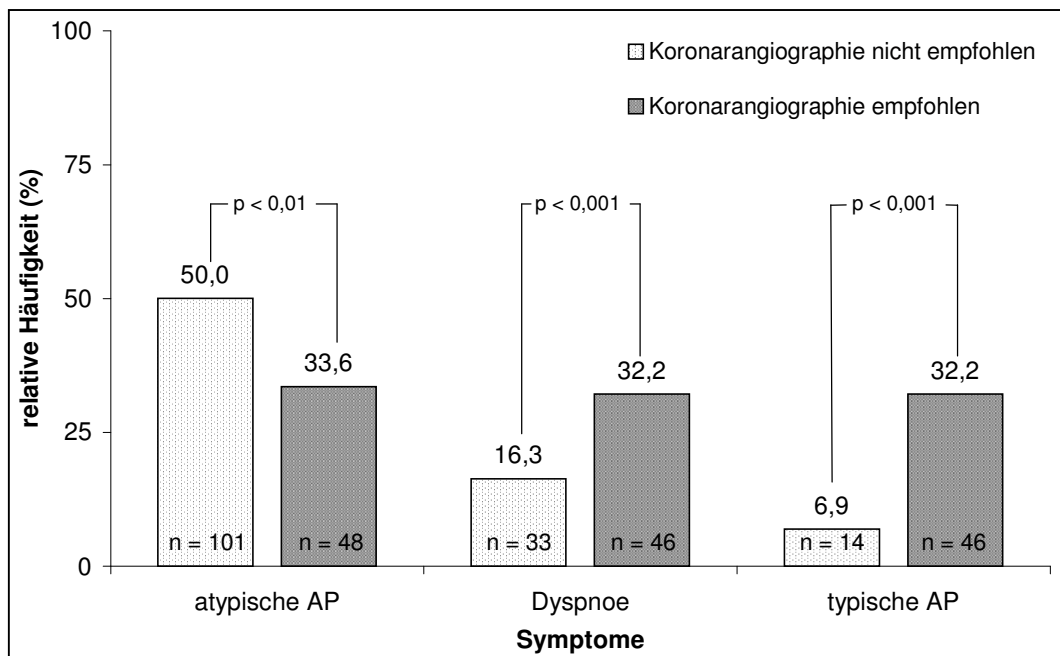
| Tabelle 15. Charakteristika der Patienten mit und ohne Empfehlung zur Koronarangiographie. | | |
|---|---|---|
| | keine Empfehlung zur Koronarangiographie n = 202 | Empfehlung zur Koronarangiographie n = 143 |
| Alter - Jahre | | |
| Mittelwert (Standardabweichung) | 54,9 (12,8) | 61,2 (10,9)** |
| Geschlecht - n (%) | | |
| männlich | 111 (55,0) | 99 (69,2)** |
| weiblich | 91 (45,0) | 44 (30,8) |
| Körpergewicht - kg | | |
| Mittelwert (Standardabweichung) | 80,1 (17,4) | 85,1 (14,6) |
| Body Mass-Index - kg/m ² | | |
| Mittelwert (Standardabweichung) | 27,1 (5,4) | 28,5 (4,6) |
| ** p < 0,01 für den Vergleich zwischen den Gruppen | | |

3.2.1.2. Klinische Beschwerdesymptomatik

Bezüglich der klinischen Beschwerden klagten Patienten, die invasiv untersucht werden sollten, häufiger über typische Angina pectoris (46/143 vs. 14/202) und Dyspnoe (46/143 vs. 33/202), aber seltener über atypische Beschwerden (48/143 vs. 101/202).

Bezogen auf die relative Häufigkeit der Beschwerden ergaben sich, wie in folgender Abbildung dargestellt, signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Abbildung 9. Klinische Symptomatik bei Vorstellung zur Kardio-CT-Untersuchung bei Patienten mit und ohne Empfehlung zur Koronarangiographie.



3.2.1.3. Risikoprofil

Patienten, denen eine invasive Diagnostik empfohlen worden war, hatten tendenziell mehr Risikofaktoren als Patienten ohne Empfehlung zur Koronarangiographie. Die mittlere Anzahl der Risikofaktoren lag in der Gruppe mit Empfehlung zur Koronarangiographie bei 2,0 vs. 1,7 Risikofaktoren bei Patienten ohne Empfehlung zur Koronarangiographie (nicht signifikant).

Tabelle 16. Zahl der Risikofaktoren bei Patienten mit und ohne Empfehlung zur Koronarangiographie.

| | keine Empfehlung zur Koronarangiographie n = 202 | Empfehlung zur Koronarangiographie n = 143 |
|--------------------------------------|---|---|
| kein Risikofaktor - n (%) | 23 (11,4) | 10 (7) |
| 1 Risikofaktor - n (%) | 68 (33,7) | 36 (25,5) |
| 2 Risikofaktoren - n (%) | 68 (33,7) | 44 (30,8) |
| 3 Risikofaktoren - n (%) | 29 (14,4) | 41 (28,7) |
| 4 Risikofaktoren - n (%) | 6 (3) | 8 (5,6) |
| 5 Risikofaktoren - n (%) | 2 (1) | 1 (0,7) |
| Risikofaktoren nicht bekannt - n (%) | 6 (3) | 3 (2,1) |

Bis auf den Diabetes mellitus und den arteriellen Hypertonus, die in der Gruppe der Patienten, denen eine invasive Diagnostik empfohlen wurde, häufiger vertreten waren, hatte die Art des Risikofaktors keinen Einfluß auf die Empfehlung zur Koronarangiographie.

Tabelle 17. Risikofaktoren bei Patienten mit und ohne Empfehlung zur Koronarangiographie.

| | keine Empfehlung zur Koronarangiographie n = 202 | Empfehlung zur Koronarangiographie n = 143 |
|--------------------------------|---|---|
| arterieller Hypertonus - n (%) | 113 (55,9) | 95 (66,4)* |
| Hyperlipoproteinämie - n (%) | 109 (54,0) | 89 (62,2) |
| familiäre Belastung - n (%) | 55 (27,2) | 47 (32,9) |
| Nikotin - n (%) | 33 (16,3) | 32 (22,4) |
| Diabetes mellitus - n (%) | 15 (7,4) | 21 (14,7)* |

* p < 0,05 für den Vergleich zwischen den Gruppen

3.2.1.4. Technische Untersuchungen

Bei Patienten mit Empfehlung zur Koronarangiographie zeigten sich öfter ein pathologisches Ruhe-EKG (8,4 vs. 2,5 %) oder echokardiographische Auffälligkeiten (9,8 vs. 3,5 %). Auch in der Häufigkeit einer positiven Belastungsuntersuchung ergaben sich signifikante Unterschiede (19,6 vs. 5,4 %).

| Tabelle 18. Pathologische Untersuchungsbefunde bei Patienten mit und ohne Empfehlung zur Koronarangiographie. | | |
|--|---|---|
| | keine Empfehlung zur Koronarangiographie n = 202 | Empfehlung zur Koronarangiographie n = 143 |
| Ruhe-EKG - n (%) | 5 (2,5) | 12 (8,4)* |
| Ruhe-Echokardiographie - n (%) | 7 (3,5) | 14 (9,8)* |
| Belastungsuntersuchung - n (%) | 11 (5,4) | 28 (19,6)*** |

* p < 0,05 bzw. *** p < 0,001 für den Vergleich zwischen den Gruppen

3.2.1.5. Kalziumscore

Bezüglich ihres Kalziumscores lagen Patienten mit Empfehlung zur Koronarangiographie signifikant häufiger in den oberen beiden Quartilen (64,1 vs. 18,6 %) und der mittlere Kalziumscore war signifikant höher (357,8 vs. 27,5).

Tabelle 19. Kalziumscore bei Patienten mit und ohne Empfehlung zur Koronarangiographie.

| | keine Empfehlung zur Koronarangiographie n = 199 | Empfehlung zur Koronarangiographie n = 142 |
|---|--|--|
| CACS - Mittelwert (Standardabweichung) | 27,5 +/- 96,7 | 357,8 (+/- 600,0)*** |
| CACS = 0 - n | 113 | 16 |
| CACS > 0 und < 10 - n | 34 | 16 |
| CACS > 10 und < 100 - n | 37 | 34 |
| CACS > 100 - n | 15 | 76 |
| 1.-2. Quartile - n (%) | 162 (81,4) | 51 (35,9) *** |
| 3.-4. Quartile - n (%) | 37 (18,6) | 91 (64,1) *** |
| CACS = Kalziumscore nach Agatston; *** p < 0,001 für den Vergleich zwischen den Gruppen | | |

3.2.1.6. Faktoren mit Einfluß auf eine Empfehlung zur weiterführenden Diagnostik

Neben dem klinischen Beschwerdebild (typische Angina pectoris oder Dyspnoe) korrelierte die Höhe des Kalziumscores (mittlerer Kalziumscore 357,8 vs. 27,5) am besten mit der Entscheidung für oder gegen eine weiterführende invasive Diagnostik. Patienten mit einem Kalziumscore in der 1. und 2. Quartile wurde überwiegend keine weitere Diagnostik empfohlen, während Patienten mit Kalziumscores in der 3. und 4. Quartile meist eine invasive Diagnostik nahegelegt wurde. Auch pathologische Ruhe- und Belastungsuntersuchungen beeinflussten das weitere Vorgehen. Die Zahl der Risikofaktoren hatte keinen Einfluß auf die Entscheidung für oder gegen eine Koronarangiographie, Patienten mit arteriellem Hypertonus und Diabetes mellitus wurde häufiger eine invasive Diagnostik empfohlen als Patienten ohne diese Risikofaktoren.

3.2.1.6.1. Patienten mit niedrigem Kalziumscore und Empfehlung zur Koronarangiographie

32 Patienten mit einem Kalziumscore von 0 (16 Patienten) oder einem Kalziumscore > 0 und < 10 (16 Patienten) wurde die Durchführung einer invasiven Diagnostik empfohlen. Diese Patienten klagten häufig über typische Angina pectoris (11 Patienten) oder Dyspnoe (12 Patienten) und hatten auffällige Ruhe- (6 Patienten) oder Belastungsuntersuchungen (8 Patienten).

3.2.1.6.2. Patienten mit hohem Kalziumscore ohne Empfehlung zur Koronarangiographie

37 Patienten mit einem Kalziumscore zwischen 10 und 100 und 15 Patienten mit einem Kalziumscore über 100 wurde keine invasive Diagnostik empfohlen. Diese Patienten gaben klinisch geringe Beschwerden an. Nur 3 Patienten hatten typische Angina pectoris, bei 2 dieser Patienten war eine durchgeführte Ergometrie negativ ausgefallen. 10 Patienten klagten über Dyspnoe, 9 Patienten hatten Rhythmusstörungen oder eine Synkope erlitten, 8 Patienten waren zum Screening vorgestellt worden, bei 4 Patienten erfolgte die präoperative Vorstellung. Nur zwei Ruheuntersuchungen hatten einen auffälligen Befund gezeigt, ein Patient hatte einen positiven Ischämienachweis. Bei keinem Patienten wurde CT-angiographisch eine Stenose beschrieben.

3.2.2. Vergleich von Patienten, denen eine invasive Diagnostik empfohlen wurde, die aber nicht durchgeführt wurde oder deren Ergebnis nicht bekannt ist, mit Patienten mit bekanntem Ergebnis der empfohlenen Koronarangiographie

3.2.2.1. Allgemeine Charakteristika

Patienten, bei denen trotz Empfehlung keine Koronarangiographie durchgeführt wurde oder deren Ergebnis nicht bekannt ist, waren im Mittel älter und häufiger männlich. Diese Unterschiede erreichten jedoch keine statistische Signifikanz. Bezüglich des Body Mass Index (BMI) ergaben sich zwischen den Gruppen keine Differenzen.

| Tabelle 20. Charakteristika der Patienten mit Empfehlung zur Koronarangiographie mit bekanntem Ergebnis der Koronarangiographie und nicht durchgeführter oder nicht bekanntem Ergebnis der Koronarangiographie. | | |
|--|--|--|
| | Koronarangiographie nicht durchgeführt oder Ergebnis nicht bekannt n = 49 | Ergebnis der Koronarangiographie bekannt n = 94 |
| Alter - Jahre | | |
| Mittelwert (Standardabweichung) | 62,3 (10,9) | 60,6 (11,1) |
| Geschlecht - n (%) | | |
| männlich | 39 (79,6) | 60 (63,8) |
| weiblich | 10 (20,4) | 34 (36,2) |
| Körpergewicht - kg | | |
| Mittelwert (Standardabweichung) | 88,0 (11,6) | 83,9 (15,6) |
| Body Mass-Index - kg/m ² | | |
| Mittelwert (Standardabweichung) | 28,4 (3,9) | 28,4 (4,9) |

3.2.2.2. Klinische Beschwerdesymptomatik

Tendenziell klagten Patienten, bei denen keine Koronarangiographie durchgeführt wurde oder der koronarangiographische Befund nicht bekannt ist, häufiger über typische Angina pectoris (17/49 vs. 29/94) und Dyspnoe (17/49 vs. 29/94) und seltener über atypische Angina (14/49 vs. 34/94). Diese Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant.

| Tabelle 21. Klinische Symptomatik der Patienten mit Empfehlung zur Koronarangiographie mit bekanntem Ergebnis der Koronarangiographie und nicht durchgeführter oder nicht bekanntem Ergebnis der Koronarangiographie. | | |
|--|--|--|
| | Koronarangiographie nicht durchgeführt oder Ergebnis nicht bekannt n = 49 | Ergebnis der Koronarangiographie bekannt n = 94 |
| atypische AP - n (%) | 14 (28,6) | 34 (36,2) |
| Dyspnoe - n (%) | 17 (34,7) | 29 (30,9) |
| typische AP - n (%) | 17 (34,7) | 29 (30,9) |

3.2.2.3. Risikoprofil

Tabelle 22. Risikofaktoren der Patienten mit Empfehlung zur Koronarangiographie mit bekanntem Ergebnis der Koronarangiographie und nicht durchgeführter oder nicht bekanntem Ergebnis der Koronarangiographie.

| | Koronarangiographie nicht durchgeführt oder Ergebnis nicht bekannt n = 49 | Ergebnis der Koronarangiographie bekannt n = 94 |
|---------------------------------|--|--|
| arterieller Hypertonus - n (%) | 33 (67,3) | 62 (66,0) |
| Hyperlipoproteinämie - n (%) | 28 (57,1) | 61 (64,9) |
| familiäre Belastung - n (%) | 17 (34,7) | 30 (31,9) |
| Nikotin - n (%) | 11 (22,4) | 21 (22,3) |
| Diabetes mellitus - n (%) | 7 (14,3) | 14 (14,9) |
| nicht bekannt - n | 2 | 1 |
| Anzahl der Risikofaktoren | | |
| Mittelwert (Standardabweichung) | 2,0 (1,2) | 2,0 (1,0) |

Die mittlere Anzahl der Risikofaktoren war in beiden Patientengruppen identisch. Auch in bezug auf die Art der Risikofaktoren ergaben sich keine Unterschiede.

3.2.2.4. Technische Untersuchungen

Während Patienten mit unbekanntem Koronarbefund häufiger eine pathologische Ruhe-Untersuchung aufwiesen, fand sich bei Patienten mit bekanntem Ergebnis der Koronarangiographie häufiger eine pathologische Belastungsuntersuchung. Diese Unterschiede erreichten keine statistische Signifikanz.

Tabelle 23. Pathologische Untersuchungsbefunde der Patienten mit Empfehlung zur Koronarangiographie mit bekanntem Ergebnis der Koronarangiographie und nicht durchgeführter oder nicht bekanntem Ergebnis der Koronarangiographie.

| | Koronarangiographie nicht durchgeführt oder Ergebnis nicht bekannt n = 49 | Ergebnis der Koronarangiographie bekannt n = 94 |
|--------------------------------|--|--|
| Ruhe-EKG - n (%) | 5 (10,2) | 7 (7,4) |
| Ruhe-Echokardiographie - n (%) | 5 (10,2) | 9 (9,6) |
| Belastungsuntersuchung - n (%) | 8 (16,3) | 20 (21,3) |

3.2.2.5. Kalziumscore

Der mittlere Kalziumscore der Patienten mit bekanntem koronarangiographischem Befund lag mit 388,7 höher als der der Patienten mit unbekanntem Ergebnis der Koronarangiographie (299,2). Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Auch bei Einteilung nach alters- und geschlechtsabhängigen Kalziumperzentilen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

| Tabelle 24. Kalziumscore der Patienten mit Empfehlung zur Koronarangiographie mit bekanntem Ergebnis der Koronarangiographie und nicht durchgeführter oder nicht bekanntem Ergebnis der Koronarangiographie. | | |
|---|--|--|
| | Koronarangiographie nicht durchgeführt oder Ergebnis nicht bekannt n = 49 | Ergebnis der Koronarangiographie bekannt n = 93 |
| CACS - Mittelwert (Standardabweichung) | 299,2 (527,9) | 388,7 (636,2) |
| CACS 1. Quartile - n (%) | 10 (20,4) | 16 (17,2) |
| CACS 2. Quartile - n (%) | 9 (18,4) | 16 (17,2) |
| CACS 3. Quartile - n (%) | 13 (26,5) | 17 (18,3) |
| CACS 4. Quartile - n (%) | 17 (34,7) | 44 (47,3) |
| CACS 1.-2. Quartile - n (%) | 19 (38,8) | 32 (34,4) |
| CACS 3.-4. Quartile - n (%) | 30 (61,2) | 61 (65,6) |
| CACS = Kalziumscore nach Agatston | | |

Insgesamt fanden sich innerhalb der Patientengruppe mit Empfehlung zur Koronarangiographie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten, bei denen die Koronarangiographie erfolgte und den Patienten, die nicht invasiv untersucht wurden oder deren Ergebnis der Koronarangiographie nicht bekannt ist.

3.2.3. Vergleich von Patienten mit Nachweis und Ausschluß einer koronaren Herzerkrankung

3.2.3.1. Allgemeine Charakteristika

Beim Vergleich der Patienten mit Nachweis und Ausschluß einer koronaren Herzerkrankung zeigte sich, daß Patienten mit einer KHK tendenziell häufiger männlich (77 vs. 52 %, nicht signifikant) und älter (62,3 vs. 59,1 Jahre, nicht signifikant) waren. Zudem waren sie stärker übergewichtig (BMI 29,3 vs. 27,7 kg/m², nicht signifikant).

| Tabelle 25. Charakteristika der Patienten mit koronarangiographischem Ausschluß und Nachweis einer koronaren Herzerkrankung. | | |
|---|---------------------------------|--------------------------------|
| | KHK-Ausschluß n = 50 | KHK-Nachweis n = 44 |
| Alter - Jahre | | |
| Mittelwert (Standardabweichung) | 59,1 (10,6) | 62,3 (11,5) |
| Geschlecht - n (%) | | |
| männlich | 26 (52) | 34 (77) |
| weiblich | 24 (48) | 10 (23) |
| Körpergewicht - kg | | |
| Mittelwert (Standardabweichung) | 81,8 (15,9) | 86,4 (15,1) |
| Body Mass-Index - kg/m ² | | |
| Mittelwert (Standardabweichung) | 27,7 (4,8) | 29,3 (5,0) |

3.2.3.2. Klinische Beschwerdesymptomatik

Bezüglich des klinischen Beschwerdebildes verspürten Patienten mit einer KHK typische Angina pectoris und/oder Dyspnoe etwas häufiger (50 % vs. 40 %, nicht signifikant), allerdings präsentierte sich die Hälfte aller Patienten mit dem Nachweis einer KHK mit atypischen oder gar fehlenden Beschwerden.

| | KHK-Ausschluß n = 50 | KHK-Nachweis n = 44 |
|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| atypische AP - n (%) | 21 (42) | 13 (29,6) |
| Dyspnoe - n (%) | 14 (28) | 15 (34,1) |
| typische AP - n (%) | 13 (26) | 16 (36,4) |
| typische AP und/oder Dyspnoe - n (%) | 20 (40) | 22 (50) |
| Screening - n (%) | 2 (4) | 7 (15,9) |
| Rhythmusstörungen - n (%) | 5 (10) | 0 (0) |

3.2.3.3. Risikoprofil

Bei Analyse der mittleren Anzahl der Risikofaktoren fand sich kein Unterschied (2,05 vs. 1,96 Risikofaktoren). Es ergab sich auch kein Zusammenhang zwischen der Art der einzelnen Risikofaktoren und dem Ergebnis der Koronarangiographie.

| Tabelle 27. Risikofaktoren der Patienten mit koronarangiographischem Ausschluß und Nachweis einer koronaren Herzerkrankung. | | |
|--|----------------------|---------------------|
| | KHK-Ausschluß | KHK-Nachweis |
| | n = 50 | n = 44 |
| arterieller Hypertonus - n (%) | 32 (64,0) | 30 (68,2) |
| Hyperlipoproteinämie - n (%) | 32 (64,0) | 29 (65,9) |
| familiäre Belastung - n (%) | 12 (24,0) | 18 (40,9) |
| Nikotin - n (%) | 14 (28,0) | 7 (15,9) |
| Diabetes mellitus - n (%) | 8 (16,0) | 6 (13,6) |
| nicht bekannt - n | 0 | 1 |
| Anzahl der Risikofaktoren | | |
| Mittelwert (Standardabweichung) | 1,96 (1,1) | 2,05 (1,0) |

3.2.3.4. Technische Untersuchungen

Auch anhand der durchgeführten technischen Untersuchungen war keine Differenzierung der beiden Gruppen möglich. Patienten mit Ausschluß einer KHK zeigten genauso häufig ein pathologisches Ruhe-Elektrokardiogramm, Echokardiogramm oder eine pathologische Belastungsuntersuchung wie Patienten mit dem Nachweis einer KHK.

Tabelle 28. Nicht-invasive Untersuchungsbefunde der Patienten mit koronarangiographischem Ausschluß und Nachweis einer koronaren Herzerkrankung.

| | KHK-Ausschluß n = 50 | KHK-Nachweis n = 44 |
|---|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Ruhe-EKG pathologisch - n (%) | 4 (8) | 3 (6,8) |
| Echokardiographie pathologisch - n (%) | 5 (10) | 4 (9,1) |
| Belastungsuntersuchung durchgeführt - n | 19 | 28 |
| davon negativ -n (%) | 10 (50) | 13 (46,4) |
| davon positiv - n (%) | 8 (44,4) | 12 (42,9) |
| davon grenzwertig - n (%) | 1 (5,6) | 3 (10,7) |

3.2.3.5. Kalziumscore

In bezug auf den absoluten Kalziumscore fand sich eine signifikante Differenz (667,6 vs. 148,8).

| Tabelle 29. Kalziumscore der Patienten mit koronarangiographischem Ausschluß und Nachweis einer koronaren Herzerkrankung. | | |
|--|---------------------------------|--------------------------------|
| | KHK-Ausschluß n = 50 | KHK-Nachweis n = 43 |
| CACS - Mittelwert (Standardabweichung) | 148,8 (327,4) | 667,6 (783,2)** |
| CACS 1.-2. Quartile - n (%) | 21 (42) | 11 (25,6) |
| CACS 3.-4. Quartile - n (%) | 29 (58) | 32 (74,4) |
| CACS = Kalziumscore nach Agatston; ** p < 0,01 für den Vergleich zwischen den Gruppen | | |

Bei Beurteilung der alters- und geschlechtsabhängigen Quartilen war ein Unterschied zwischen beiden Patientenkollektiven festzustellen, der jedoch keine Signifikanz erreichte. 58 % der Patienten mit dem Ausschluß einer koronaren Herzerkrankung lagen mit ihrem Kalziumscore in den oberen beiden Quartilen, bei Patienten mit einer KHK stieg dieser Anteil auf 74,4 % an.

3.3. Patienten mit KHK

Bei 44 Patienten in unserem Kollektiv konnte eine stenosierende KHK nachgewiesen werden. Es zeigte sich 16 mal eine 1-Gefäßerkrankung, 15 mal eine 2-Gefäßerkrankung sowie 13 mal eine 3-Gefäßerkrankung. Eine signifikante Hauptstammstenose wurde bei 7 Patienten (3 Patienten mit 2-Gefäßerkrankung und 4 Patienten mit 3-Gefäßerkrankung) diagnostiziert.

3.3.1. Therapeutische Konsequenzen der KHK

Therapeutisch wurde bei 10 Patienten eine konservative Behandlung (6 Patienten mit 1-Gefäßerkrankung, 3 Patienten mit 2-Gefäßerkrankung, 1 Patient mit 3-Gefäßerkrankung) eingeleitet, bei 12 Patienten (5 Patienten mit 3-Gefäßerkrankung, 7 Patienten mit Hauptstammstenose) primär ein operatives Vorgehen angeraten und bei 22 Patienten (10 Patienten mit 1-Gefäßerkrankung, 9 Patienten mit 2-Gefäßerkrankung, 3 Patienten mit 3-Gefäßerkrankung) eine Angioplastie durchgeführt. Bei einem Patienten kam es während der Intervention zu einer Hauptstammdissektion, so daß eine sofortige aorto-koronare Bypass-Operation durchgeführt wurde, bei einem weiteren Patienten war die Stenose nicht mit dem Führungsdraht passierbar, so daß auch dieser Patient einer Operation zugeführt wurde.

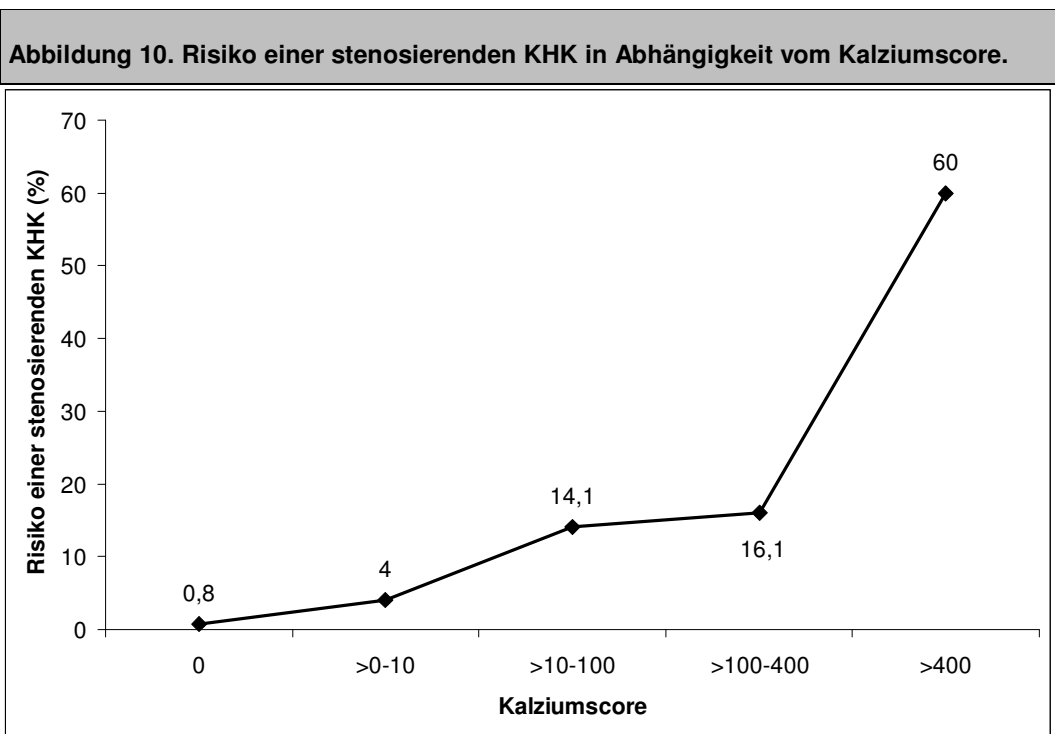
| Tabelle 30. Therapiestrategie in Abhängigkeit vom koronarangiographischem Befund. | | | |
|--|-------------------------------|------------------------|---------------------------------|
| | Therapiestrategie | | |
| | konservativ n = 10 | PTCA n = 22 | ACB-Operation n = 12 |
| 1-Gefäßerkrankung - n | 6 | 10 | 0 (1) ² |
| 2-Gefäßerkrankung ¹ - n | 3 | 9 | 0 (1) ³ |
| 3-Gefäßerkrankung ¹ - n | 1 | 3 | 5 |
| Hauptstammstenose - n | 0 | 0 | 7 |

¹ohne Hauptstammstenose; ²Dissektion bei PTCA einer proximalen RIVA-Stenose;
³frustranter Dilatationsversuch

3.3.2. KHK und Kalziumscores

Von den Patienten mit einer KHK hatte ein Patient einen Kalziumscore von 0, 2 Patienten wiesen einen Kalziumscore zwischen 0 und 10 auf, 10 Patienten hatten einen Kalziumscore zwischen 10 und 100, 9 Patienten zwischen 100 und 400 und 21 Patienten über 400. Von einem Patienten mit KHK war der Kalziumscore nicht bekannt.

Das Risiko, mit einem Kalziumscore von 0 eine stenosierende KHK zu haben, betrug 0,8 % (1/129), bei einem Kalziumscore zwischen 0 und 10 4 % (2/50), zwischen 10 und 100 14,1 % (10/71), zwischen 100 und 400 16,1 % (9/56) und über 400 60 % (21/35).



Patienten mit einem Kalziumscore unter 100 hatten ein Risiko für eine stenosierende KHK von 5,2 % und mit einem Kalziumscore über 100 von 33,0 %.

Bei einem „cut-off“ von 80 hatten Patienten unterhalb dieses Wertes ein Risiko für eine KHK von 4,9 %, oberhalb von 80 ein Risiko von 32,0 %.

Bei Untersuchung der Höhe des Kalziumscores in Abhängigkeit vom Schweregrad der KHK, stellte sich heraus, daß mit steigender Anzahl der betroffenen Gefäße die durchschnittliche

Höhe des Kalziumscores zunahm. Da sich jedoch in allen Gruppen eine hohe Spannweite des Kalziumscores zeigte, konnte bei einem individuellen Patienten aufgrund des Kalziumscores keine Aussage über die Schwere einer KHK getroffen werden. So fand sich in unserem Kollektiv eine Patientin mit Hauptstammstenose (80%), die keinen Koronarkalk aufwies, während andererseits bei einem Patienten mit einem Kalziumscore von 2225 koronarangiographisch signifikante Stenosen ausgeschlossen wurden.

| Tabelle 31. Kalziumscore in Abhängigkeit vom Schweregrad der KHK bei Patienten mit durchgeführter Koronarangiographie. | | | |
|---|------------------|-----------------------|-----------------------|
| | Patienten | Kalziumscore | Kalziumscore |
| | n | - Mittelwert - | - Spannweite - |
| Ausschluß KHK | 50 | 148,8 | 0 - 2225 |
| 1-Gefäßkrankung | 16 | 317,4 | 5,2 - 1221,5 |
| 2-Gefäßkrankung | 15 | 644,4 | 0 - 2218 |
| 3-Gefäßkrankung | 13 | 1123,5 | 38,9 - 3127 |
| Hauptstammstenose | 7 | 1019,6 | 0 - 3127 |

3.3.3. KHK und Risikogruppen

Untersuchte man die Zugehörigkeit der Patienten mit signifikanten Stenosen zu den einzelnen Risikogruppen, stellte sich heraus, daß der überwiegende Teil der Patienten der Gruppe mit hohem Risiko angehörte (29 Patienten vs. 2 bzw. 12 Patienten aus der Gruppe mit niedrigem oder intermediärem Risiko). Jedoch war der Anteil der Patienten mit KHK, die aus einer Gruppe mit niedrigem oder intermediärem Risiko stammte, mit 6,1 bzw. 8,4 % vs. 18 % der Patienten der Hochrisikogruppe nicht unbedeutend. Von den 14 Patienten mit niedrigem oder intermediärem Risiko mit einer KHK hatten 10 Patienten einen Kalziumscore über 80 und 9 Patienten einen Kalziumscore über 100.

Tabelle 32. Risiko einer stenosierenden koronaren Herzerkrankung (> 50 % Stenose) bei den unterschiedlichen Risikogruppen.

| | niedriges Risiko n = 33 | intermediäres Risiko n = 142 | hohes Risiko n = 161 |
|----------------------------|--|---|---------------------------------------|
| KHK-Nachweis - n | 2 | 12 | 29 |
| Anteil an Risikogruppe - % | 6,1 | 8,4 | 18,0 |

Auch der Schweregrad der KHK unterschied sich nicht signifikant in den einzelnen Risikogruppen. Patienten mit intermediärem Risiko hatten tendenziell häufiger eine 1- oder 2-Gefäßerkrankung und seltener eine 3-Gefäßerkrankung als Patienten mit hohem Risiko, dieser Unterschied war statistisch jedoch nicht signifikant.

Tabelle 33. Koronarangiographischer Befund nach Risikogruppen.

| | niedriges Risiko n = 2 | intermediäres Risiko n = 12 | hohes Risiko n = 29 |
|-----------------------|---|--|--------------------------------------|
| 1-Gefäßerkrankung - n | 0 | 5 | 10 |
| 2-Gefäßerkrankung - n | 1 | 5 | 9 |
| 3-Gefäßerkrankung - n | 1 | 2 | 10 |
| Hauptstammstenose - n | 1 | 1 | 5 |

3.3.4. Koronarinterventionen und Kalziumscores

Bei der Untersuchung des Kalziumscores in Abhängigkeit von der empfohlenen Therapie zeigte sich, daß mit steigendem Kalziumscore der Schweregrad und deshalb die Invasivität der Intervention zunahm. Während Patienten, denen ein konservatives Procedere empfohlen wurde, mit 215,0 in der Gruppe der Patienten mit nachgewiesener KHK einen relativ niedrigen

durchschnittlichen Kalziumscore aufwiesen, lag dieser bei geplanter perkutanter Intervention mit 756,8 bzw. aorto-koronarer Bypassoperation mit 900,1 deutlich höher.

| Tabelle 34. Höhe des Kalziumscores und Therapiestrategie. | | | |
|--|-------------------------------|------------------------|---------------------------------|
| | Therapiestrategie | | |
| | konservativ n = 10 | PTCA n = 22 | ACB-Operation n = 12 |
| Kalziumscore - Mittelwert | 251,0 | 756,8 | 900,1 |
| Kalziumscore - Spannbreite | 5,2 - 743,9 | 41,9 - 2640 | 0 - 3127 |

3.3.5. Koronarinterventionen und Risikogruppen

Beim Vergleich der Patienten der verschiedenen Risikogruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in bezug auf die durchgeführte Therapie. Patienten mit niedrigem oder intermediärem Risiko erhielten nicht seltener eine Ballondilatation oder eine Bypass-Operation als Patienten mit hohem Risiko.

| Tabelle 35. Risikogruppen und Therapiestrategie. | | | |
|---|-----------------------------------|--|--------------------------------|
| | niedriges Risiko n = 2 | intermediäres Risiko n = 12 | hohes Risiko n = 29 |
| | konservative Therapie - n | 1 | 2 |
| PTCA ¹ - n | 0 | 7 | 14 |
| ACB-OP - n | 1 | 3 | 8 |

¹bei einem Patienten Risikofaktoren nicht bekannt

3.3.6. Wertigkeit des Kalziumscores

Bei den Patienten, bei denen eine Koronarangiographie durchgeführt wurde, fanden sich abhängig von der Höhe des Kalziumscores folgende Werte für Sensitivität, Spezifität, positiven und negativen Vorhersagewert:

| Tabelle 36. Wertigkeit des Kalziumscores zum Nachweis einer signifikanten koronaren Herzerkrankung (> 50 % Stenose). | | | | |
|--|---------------------|-------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Kalziumscore | Sensitivität | Spezifität | positiver Vorhersagewert | negativer Vorhersagewert |
| | (%) | (%) | (%) | (%) |
| 0 | 97,7 | 18,0 | 50,6 | 90,0 |
| 1 | 97,7 | 24,0 | 52,5 | 92,3 |
| 10 | 93,0 | 38,0 | 56,3 | 86,4 |
| 80 | 72,1 | 52,0 | 56,4 | 68,4 |
| 100 | 69,8 | 62,0 | 61,2 | 70,5 |
| 400 | 48,8 | 94,0 | 87,5 | 68,1 |
| 1000 | 23,3 | 98,0 | 90,9 | 59,8 |

Bei niedrigen Kalziumscores zeigte sich eine gute Sensitivität bei geringer Spezifität des Kalziumscores. So fand sich für einen Kalziumscore von 0 eine Sensitivität für eine signifikante Koronarstenose von 97,7 % bei einer Spezifität von 18,0 %, bei einem Kalziumscore von 10 zeigte sich eine Sensitivität von 93,0 % bei einer Spezifität von 38,0 %. Während der positive Vorhersagewert bei einem niedrigen Kalziumscore von 0 bzw. 10 mit 50,6 % bzw. 56,3 % eingeschränkten diagnostischen Wert besaß, konnte bei einem negativen Vorhersagewert von 90 % bzw. 86,4 % mit hoher Wahrscheinlichkeit eine koronare Herzerkrankung ausgeschlossen werden.

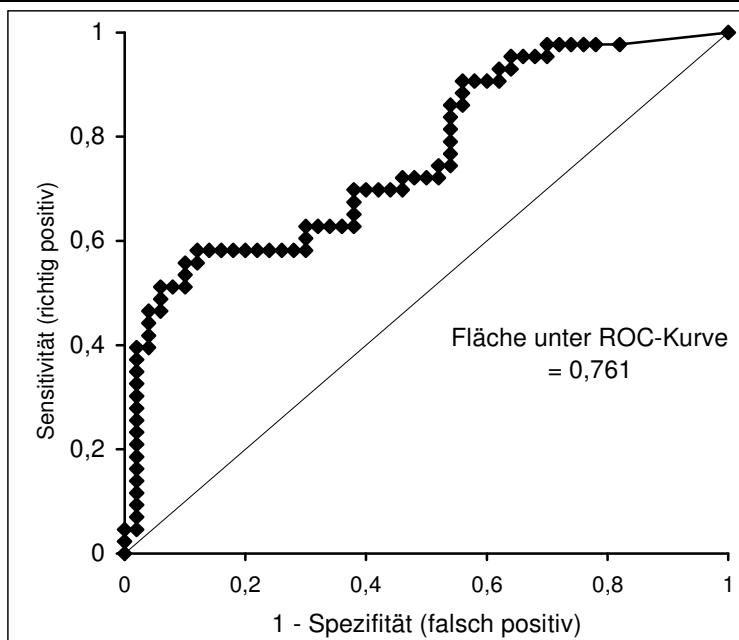
Bei hohen Kalziumscores hingegen zeigte sich bei verminderter Sensitivität eine bessere Spezifität für das Vorliegen signifikanter Stenosen. Bei einem Kalziumscore von 400 fand sich bei einer Sensitivität von 48,8 % eine Spezifität von 94,0 %, bei einem Kalziumscore von 100 eine Sensitivität von 23,3 % bei einer Spezifität von 98,0 %. In diesem Bereich lag mit 87,5 %

bis 90,9 % ein hoher positiver Vorhersagewert bei einem negativen Vorhersagewert von 68,1 % bzw. 59,8 % vor.

Während bei niedrigen Kalziumwerten die Wahrscheinlichkeit für eine KHK gering und bei hohen Kalziumwerten erhöht war, bestanden im mittleren Bereich (Kalziumscore von 100) mittlere Werte für Sensitivität, Spezifität, positiven und negativen Vorhersagewert, so daß die diagnostische Aussagekraft eingeschränkt war.

Die inverse Beziehung zwischen Sensitivität und Spezifität des Kalziumscores für das Vorliegen einer KHK wird auch durch folgende Receiver Operator Characteristic (ROC) Kurve dargestellt. Während bei niedriger Spezifität eine hohe Sensitivität bestand, nahm mit steigender Spezifität die Sensitivität ab.

Abbildung 11. Receiver Operator Characteristic-Kurve des Kalziumscores für das Vorliegen einer stenosierenden KHK.

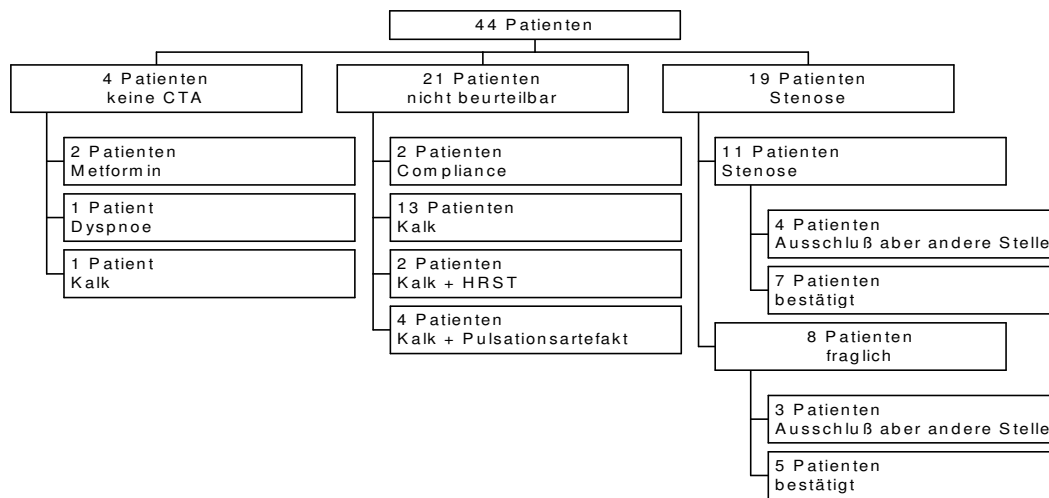


3.3.7. CT-angiographische Darstellung von Stenosen

Untersuchte man die Ergebnisse der CT-Angiographie der Patienten mit empfohlener Koronarangiographie, bei denen eine stenosierende KHK ausgeschlossen wurde und der Patienten mit empfohlener Koronarangiographie, bei denen eine stenosierende KHK nachgewiesen wurde, stellte man fest, daß in beiden Gruppen Stenosen bei weniger als der Hälfte der Patienten direkt beschrieben wurden.

Nur bei 43,2 % der Patienten mit nachgewiesener KHK hatte sich der direkte Verdacht auf eine Stenose ergeben, bei 9,1 % der Patienten war keine CT-Angiographie durchgeführt worden und bei 47,7 % die CT-Angiographie nicht sicher beurteilbar gewesen.

Abbildung 12. Ergebnisse der CT-Angiographie bei Patienten mit Nachweis einer KHK.



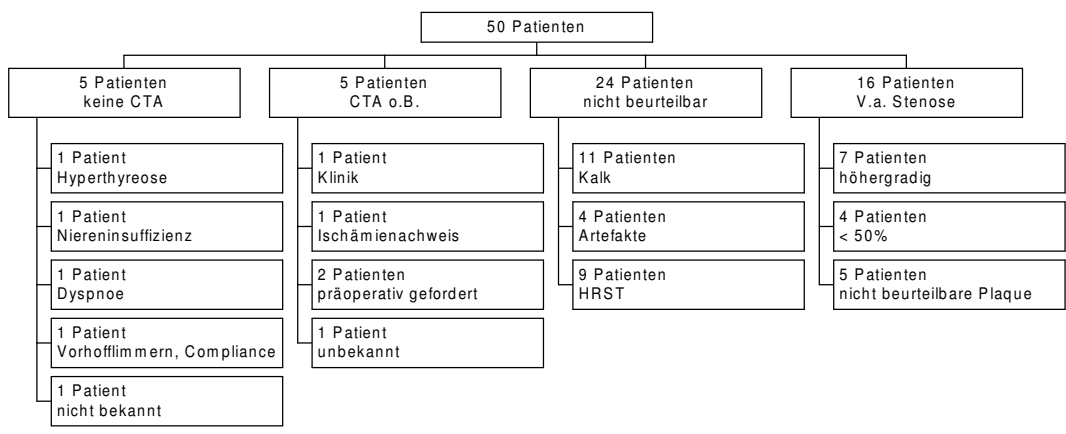
Bei Patienten mit Ausschluß einer KHK bestand bei 32 % der Verdacht auf eine Stenose, bei 8 % war keine CT-Angiographie durchgeführt worden, bei 48 % war die CT-Angiographie nicht ausreichend sicher beurteilbar und bei 10 % war die CT-Angiographie in allen Segmenten als unauffällig beschrieben worden, aber dennoch eine Koronarangiographie durchgeführt worden.

Während bei Patienten mit KHK die Beurteilung überwiegend durch Verkalkungen limitiert wurde, waren in der Gruppe der Patienten mit Ausschluß einer KHK neben Verkalkungen auch häufiger Arrhythmien die Ursache der fehlenden Beurteilbarkeit.

Von 19 Stenosen, die in der Gruppe der Patienten mit KHK beschrieben wurden, konnten 12 (63,2 %) als signifikante Stenosen bestätigt werden, die übrigen 7 Stenosen entsprachen nicht stenosierenden Wandveränderungen. Dafür fanden sich bei diesen Patienten an anderen, CT-angiographisch überwiegend nicht beurteilbaren Abschnitten des Koronarsystems relevante Stenosen.

In der Gruppe der Patienten mit Ausschluß einer KHK hatte sich bei insgesamt 16 Patienten der Verdacht auf eine Stenose ergeben, 7 mal war eine Stenose als höhergradig beschrieben worden, 4 mal als unter 50 % und 5 mal waren Plaques in ihrem Stenosierungsgrad nicht ausreichend einschätzbar gewesen.

Abbildung 13. Ergebnisse der CT-Angiographie bei Patienten mit Ausschluß einer KHK.



Fasst man beide Gruppen zusammen, so hatten sich von 18 als hochgradig eingeschätzten Stenosen 7 bestätigt, 11 Stenosen waren koronarangiographisch nicht nachweisbar und bei 4 Patienten hatten sich koronarangiographisch an anderen Stellen des Koronarsystems Stenosen gezeigt.

4. Diskussion

4.1. Risikoabschätzung

4.1.1. Risikoabschätzung nach konventionellen Kriterien

Nach Schätzungen von Greenland et al., die auf den Daten des National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) beruhen, gehören nach konventioneller Risikofaktorenabschätzung (Nikotin, Cholesterinwerte, Blutdruckwerte, Diabetes mellitus, Übergewicht, familiäre Belastung und Alter) rund 35 % der asymptomatischen erwachsenen US-amerikanischen Bevölkerung einer Niedrigrisikogruppe mit einem Risiko für ein kardiales Ereignis von weniger als 5-6 % in den nächsten 10 Jahren an (Greenland 2001). Diese Patienten haben keinen der oben benannten Risikofaktoren. 25 % werden in die Gruppe mit einem hohen Risiko von 2-3 % jährlichen Ereignissen eingestuft, so daß hier eine Primär- bzw. Sekundärprävention indiziert ist. Diese Patienten haben bereits eine diagnostizierte koronare Herzerkrankung, andere vaskuläre Erkrankungen, einen Diabetes mellitus oder sind älter und haben mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren. Bei den übrigen 40 % der Bevölkerung besteht ein intermediäres Risikoprofil mit einem oder mehreren Risikofaktoren und einem 10-Jahres-Risiko von 10-20 %. Bis auf eine allgemeine Beratung bezüglich Ernährungs- und Lebensgewohnheiten wird bei dieser Patientengruppe keine weitere Intervention empfohlen.

In unserem Patientenkollektiv gehörten 9,8 % der Patienten der Gruppe mit niedrigem Risiko, 43,3 % der Gruppe mit intermediärem Risiko und 47,9 % der Gruppe mit hohem Risiko an. Damit hatten die Patienten, die zur Kardio-CT-Untersuchung zugewiesen wurden, bezogen auf die Normalbevölkerung ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse.

Bei 2/33 Patienten (6,1 %) mit niedrigem, 12/142 Patienten (8,4 %) mit intermediärem Risiko und 29/161 Patienten (18,0 %) mit hohem Risiko konnte eine stenosierende KHK nachgewiesen werden. Patienten der Hochrisikogruppe wiesen demnach in unserem Patientenkollektiv ein 2-3 fach erhöhtes Risiko für eine stenosierende KHK gegenüber den Patienten mit niedrigem oder intermediärem Risiko auf.

4.1.2. Risikoabschätzung nach Kalziumscore

Kalzium in den Koronargefäßen beschreibt das Ausmaß der Atherosklerose (Rumberger 1995; Sangiorgi 1998) und steht im Zusammenhang mit dem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (Arad 1996; Raggi 2000). Gleichzeitig ist der Nachweis von Kalzium in den Koronargefäßen mittels Kardio-CT eine sehr sensitive Untersuchung, so daß eine frühzeitige und verlässliche Identifizierung von Risikopatienten erfolgen und damit eine entsprechende Primärprävention eingeleitet werden kann. Die Effektivität einer solchen Primärprävention ist gut belegt (Shepherd 1995; Downs 1998; Hennekens 1999; Yusuf 2000).

Das Risiko für einen kardial bedingten Tod oder einen Myokardinfarkt korreliert mit der Höhe des Kalziumscores. Bislang gibt es keinen einheitlichen und allgemein akzeptierten Grenzwert für Kalziumwerte, bei dem eine Primärprophylaxe empfohlen wird.

Raggi et al., die 632 asyptomatische Patienten nach Screening mittels EBCT 32 +/- 7 Monate beobachteten, wählten als „cut-off“ Kalziumscores von 0, 100 und 400 (Raggi 2000). Das Risiko, in der Nachbeobachtungszeit einen Myokardinfarkt zu erleiden oder aus kardialer Ursache zu versterben, lag für Patienten ohne Kalziumnachweis bei 0,3 %, bei einem Kalziumscore zwischen 1 und 99 bei 5,5 %, zwischen 100 und 400 bei 10,8 % und über 400 bei 12,8 %. Damit hätten Patienten mit einem Kalziumscore von 0 ein jährliches Risiko von 0,1 %, bei einem Kalziumscore zwischen 1 und 99 von 2,1 %, zwischen 100 und 400 von 4,1 % und über 400 von 4,8 %.

Bei Abhängigkeit der Ereignisrate von den alters- und geschlechtsabhängigen Kalziumperzentilen ergab sich für Patienten unterhalb der 50. Perzentile im Nachbeobachtungszeitraum ein Risiko von 1,1 % (entsprechend einem jährlichen Risiko von 0,4 %), oberhalb der 50. Perzentile erhöhte sich dieses Risiko auf 8,2 % (entsprechend einem jährlichen Risiko von 3,1 %) bei Patienten oberhalb der 75. Perzentile stieg das Risiko sogar auf 11,8 % (entsprechend einem jährlichen Risiko von 4,4 %) an.

Bei einer Einteilung nach Raggi et al. mit den Grenzwerten 0, 1-99 und >100 besteht bei den entsprechenden Patientengruppen ein durchschnittliches jährliches Ereignisrisiko von 0,1 %, 2,1 % und über 4,1 %. Während Patienten mit einem jährlichen Risiko von 0,1 % sicher keiner Primärprophylaxe bedürfen und bei Patienten mit einem jährlichen Risiko über 4,1 % die Indikation zur Risikointervention besteht, ist die Therapiebedürftigkeit der Patienten mit einem Kalziumscore zwischen 1 und 99 und einem durchschnittlichen jährlichen Risiko von 2,1 % nicht einheitlich beurteilbar. In diese Gruppe fallen Patienten mit einem Risiko zwischen 0,1 - 4,1 %, so daß eine weitere Differenzierung erforderlich ist.

Einfacher ist die von Greenland vorgeschlagene Risikostratifizierung anhand eines Kalziumscores von 80.

Greenland et al. wiesen anhand der an 1173 Patienten gewonnenen Daten von Arad (Arad 2000) nach, daß ein Kalziumscore ≥ 80 Patienten mit einem hohen Risiko (jährliches Risiko über 2 %) für ein kardiales Ereignis (Tod oder Myokardinfarkt) mit einer Sensitivität von 85 % und einer Spezifität von 75 % identifizieren kann (Greenland 2001).

Patienten mit einem Kalziumscore ≥ 80 haben ein jährliches Ereignisrisiko über 2 % und sollten demnach primärprophylaktisch behandelt werden.

Bei unserer Patientengruppe wurde keine Nachbeobachtung durchgeführt, so daß keine Aussage über kardiale Ereignisse möglich ist. Es zeigte sich jedoch, daß mit steigendem Kalziumscore das Risiko für das Vorliegen signifikanter Stenosen anstieg. In unserer Patientengruppe fanden sich insgesamt nur 6 Patienten mit einem Kalziumscore zwischen 80 und 100, davon hatte nur ein Patient eine KHK. Bei geringer Patientenzahl ergab sich somit bezüglich des gewählten Grenzwerts von 80 oder 100 kein wesentlicher Unterschied.

129 Patienten (37,4 %) mit einem Kalziumscore von 0 hatten nach unseren Daten ein Risiko von 0,8 % für das Vorliegen einer stenosierenden koronaren Herzerkrankung, Patienten mit einem Kalziumscore unter 80 ein Risiko für eine KHK von 4,9 % und Patienten mit einem Kalziumscore über 80 ein Risiko von 32,0 %.

Für einen Kalziumscore unter 100 betrug das Risiko für eine KHK 5,2 % und für einen Kalziumscore über 100 33,0 %.

Die Orientierung an alters- und geschlechtsabhängigen Perzentilen ist zur Abschätzung des absoluten Risikos nicht geeignet. Zwar ermittelten Raggi et al. bei ihrem Kollektiv oberhalb der 50. Perzentile ein jährliches Risiko von 3,1 %. Je nach Alter und Geschlecht ergeben sich jedoch bei gleicher Perzentile große Unterschiede in bezug auf das jährliche Risiko, so daß der absolute Kalziumscore eine bessere kurz- und mittelfristige Risikoabschätzung zuläßt.

Dennoch ist die Angabe der alters- und geschlechtsspezifischen Perzentilen als Maß für ein längerfristiges Risiko sinnvoll, um bereits im jungen Lebensalter durch Lebensstil-Modifikation (Nikotinkarenz, Gewichtskontrolle, physische Aktivität und cholesterinarme Kost) auf die Risikofaktoren einzuwirken, da sonst über die Jahre ein exzessives Risiko akkumuliert wird, das später auch durch aggressive Therapie nicht vollständig ausgeglichen werden kann (Grundy 1999).

4.1.3. Risikoabschätzung: nach konventionellen Kriterien und Kalziumscore

Obwohl die Korrelation zwischen Kalziumscore und dem Risiko für kardiale Ereignisse gut belegt ist, ist bislang nicht klar, welche Patientengruppen von einem Kalziumscreening profitieren. Daher wird vom American College of Cardiology (ACC) und von der American Heart Association (AHA) die Bestimmung des Kalziumscores als generelle Screening-Methode abgelehnt und nur im Einzelfall bei Patienten mit intermediärem Risiko als Entscheidungshilfe für die weitere Behandlung der Risikofaktoren empfohlen (O'Rourke 2000). Zwar ist die hohe Sensitivität des Kalziumscorings unumstritten, es bestehen jedoch Bedenken, daß die niedrige Spezifität der Untersuchung durch ergänzend durchgeführte Untersuchungen zusätzliche Kosten verursacht, ohne das Patienten-Outcome zu verbessern. Außerdem besteht Uneinigkeit darüber, ob der Kalziumscore einen zusätzlichen Wert neben der Risikostratifizierung nach konventionellen Risikofaktoren darstellt (O'Rourke 2000; Grundy 2001; Pearson 2002). Ropers et al. konnten anhand von 1875 Individuen den Diabetes mellitus, die Hypercholesterinämie und die Hypertonie als unabhängige Prädiktoren für das Vorhandensein von Koronarkalk ermitteln, während sich für das Rauchen und die familiäre Disposition kein signifikanter Zusammenhang darstellen ließ (Ropers 2003b). Schmermund und Silber hingegen wiesen eine Diskordanz zwischen Risikofaktoren und Ausmaß der Koronarsklerose nach (Schmermund 2003).

Während Guerci (Guerci 1998) und Schmermund (Schmermund 1999) eine zusätzliche, unabhängige Bedeutung des Kalziumscores nachwiesen, ergab sich bei Detrano et al. über die bekannten Risikofaktoren hinaus kein zusätzlicher prognostischer Wert der Kalziumbestimmung (Detrano 1999). Hecht und Superko (Hecht 2001) wiederum schlugen für asymptomatische Frauen die häufigere Bestimmung des Kalziumscores vor, da nach ihren Daten besonders Frauen über 55 Jahre durch die konventionellen Risikofaktoren nicht hinreichend sicher als Risikopatientinnen identifiziert werden können. Valdes et al. zeigten bei familiär belasteten Personen, daß die traditionellen Risikofaktoren zu weniger als 30 % Einfluß auf die unterschiedliche Ausprägung von Koronarverkalkungen nahmen und zogen daraus den Schluß, daß andere, nicht erfasste Risikofaktoren die Atherosklerose beeinflussen (Valdes 2001). Zur Identifizierung von Risikopatienten schlugen auch sie die Bestimmung des Kalziumscores vor. Becker und Mitarbeiter konnten bei Diabetikern mit identischem HbA1c anhand des Kalziumscores Patienten mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse identifizieren (Becker 2003).

Greenland et al. wiesen anhand der Daten von Arad (Arad 2000) nach, daß ein Kalziumscore \geq 80 Patienten mit einem jährlichen Risiko von über 2% für ein kardiales Ereignis (Tod oder Myokardinfarkt) mit einer Sensitivität von 85 % und einer Spezifität von 75 % identifizieren kann

und daher die Bestimmung insbesondere für die weitere Behandlungsstrategie bei Patienten mit intermediärem Risiko sinnvoll ist (Greenland 2001).

Bei dem von Greenland als Trennwert für ein erhöhtes Risiko ermittelten Kalziumscore von ≥ 80 lassen sich in unserem Patientenkollektiv 7/33 Patienten aus der Gruppe mit niedrigem und 26/142 Patienten aus der Gruppe mit intermediärem Risiko identifizieren. Dies entspricht 18,9 % der Patienten mit niedrigem oder intermediärem Risiko oder 9,6 % unserer gesamten Patienten, die durch die konventionellen Risikofaktoren nicht als Risikopatienten erfasst werden und bei denen die zusätzliche Bestimmung des Kalziumscores Einfluss auf primärprophylaktische Maßnahmen nimmt. Neben der konsequenten Behandlung der Risikofaktoren wird dieser Patientengruppe die Medikation mit einem Statin und ASS empfohlen. Bei 10 dieser Patienten konnte eine stenosierende KHK nachgewiesen werden, woraus sich zusätzliche therapeutische Maßnahmen ergaben.

Umgekehrt hatten 37 Patienten (10,1 % aller Patienten), die nach konventionellen Kriterien der Hochrisikogruppe zuzuordnen sind, einen Kalziumscore von 0. Bislang wird diesen Patienten eine Primärprophylaxe empfohlen, obwohl sie aufgrund ihres Kalziumscores ein geringes Risiko für ein kardiales Ereignis haben. Es liegen bislang keine Daten vor, ob diese Patienten tatsächlich von einer Primärprophylaxe profitieren oder ob sie aufgrund ihres niedrigen Kalziumscores außer einer Beratung bezüglich Lebensstilmodifikation keiner weiteren medikamentösen Intervention bedürfen.

Zur Zeit wird von den National Institutes of Health/ National Heart, Lung and Blood Institute (NIH/NHLBI) eine „Multiethnic Study of Atherosclerosis“ (MESA) geplant, in der über einen 10 Jahreszeitraum asymptotische Personen beobachtet werden sollen und neben den konventionellen Risikofaktoren auch die Bedeutung des Kalziumscores untersucht werden soll (O´Rourke 2000).

Durch diese Studie werden zusätzliche Informationen gewonnen, welche Patienten aufgrund ihres erhöhten Kalziumscores von einer Primärprophylaxe profitieren und welchen Patienten bei fehlendem Koronarkalk trotz Hochrisikoprofil eine langjährige medikamentöse Prophylaxe erspart werden kann.

4.2. Mehrschicht-Computertomographie und Primärdiagnostik der KHK

4.2.1. Mehrschicht-Computertomographie als Filter vor der Koronarangiographie

Die Vorstellung unserer Patienten zur Kardio-CT-Untersuchung erfolgte im Rahmen der Primärdiagnostik der koronaren Herzerkrankung. Hierbei wurde die Wahrscheinlichkeit einer KHK jedoch nicht als so hoch eingeschätzt, daß die direkte Durchführung einer Koronarangiographie als indiziert angesehen wurde. Von der Kardio-CT-Untersuchung erhofften sich die zuweisenden Ärzte einen zusätzlichen Informationsgewinn, um einerseits einer Gruppe von Patienten die invasive und mit einem minimalen Risiko behaftete Koronarangiographie zu ersparen, andererseits jedoch auch diejenigen Patienten zu identifizieren, die an einer koronaren Herzerkrankung leiden, um die erforderliche Therapie einzuleiten.

In unserer Patientengruppe wurde bei 59 % (202 Patienten) nach der Kardio-CT-Untersuchung auf eine weitere Diagnostik verzichtet. Diese Patienten hatten klinisch ein geringeres Risiko einer KHK als die Patienten, denen eine Koronarangiographie empfohlen wurde. Sie waren signifikant jünger, häufiger weiblich, hatten eher atypische Beschwerden und seltener pathologische Ruhe- oder Belastungsuntersuchungen.

Bezüglich der Anzahl der Risikofaktoren ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Auch die Art der Risikofaktoren hatte bis auf den Diabetes mellitus und den arteriellen Hypertonus keinen Einfluß auf die Entscheidung für oder gegen eine Koronarangiographie.

Der durchschnittliche Kalziumscore der Patienten ohne Empfehlung zur weiterführenden Diagnostik lag im Mittel bei 27,5 vs. 357,9 in der Patientengruppe mit Empfehlung zur Koronarangiographie, nur 15 Patienten hatten einen Kalziumscore über 100. Bei 81,4 % der Patienten lag der Kalziumscore unterhalb der alters- und geschlechtsabhängigen 50. Perzentile. Neben einem niedrigen Kalziumscore konnte zudem bei diesen Patienten CT-angiographisch keine Stenose nachgewiesen werden.

143 Patienten (41% aller Patienten) wurde die Durchführung einer Koronarangiographie empfohlen. Von 94 Patienten liegt der koronarangiographische Befund vor, es wurde bei 50 Patienten eine stenosierende KHK ausgeschlossen, bei 44 Patienten (47 % der Patienten mit bekanntem koronarangiographischem Befund) konnten relevante Koronarstenosen nachgewiesen werden.

Patienten mit koronarangiographischem Ausschluß einer KHK waren jünger (59,1 vs. 62,3 Jahre) und seltener männlich (52 vs. 77 %). Diese Unterschiede waren statistisch jedoch nicht signifikant. In bezug auf die klinische Beschwerdesymptomatik klagten sie seltener über typische Angina pectoris und/oder Dyspnoe (40 vs. 50 %, n.s.). Bei keinem Patienten, der aufgrund von Rhythmusstörungen (darunter jedoch keine komplexen ventrikulären Rhythmusstörungen) untersucht worden war, konnte eine KHK nachgewiesen werden, wohingegen 7 Patienten, die zum „Screening“ vorgestellt worden waren, Koronarstenosen aufwiesen. Eine Unterscheidung der Patienten mit Ausschluß oder Nachweis einer KHK war weder anhand der Anzahl und Art der Risikofaktoren noch aufgrund der durchgeführten Ruhe- und Belastungsuntersuchungen möglich, wohingegen sich der mittlere Kalziumscore signifikant unterschied (148,8 vs. 667,6). Damit enthält der Kalziumscore noch diagnostische Informationen, wo Risikoprofil und Belastungsuntersuchungen nicht mehr zur Differenzierung zwischen Patienten mit oder ohne KHK beitragen.

Die Konsensus-Gruppe des American College of Cardiology (ACC) und der American Heart Association (AHA) äußert in ihrem „Expert Consensus Document“ (O’Rourke 2000) Bedenken gegen den breiten Einsatz der Kardio-CT, da sie aufgrund der geringen Spezifität der Kardio-CT additive Untersuchungen ohne Nutzen für den Patienten befürchten. Diese Befürchtungen bestätigten sich in unserer Untersuchung nicht. In unserer Patientenpopulation mit überwiegend atypischen Beschwerden konnte über die Auswahl nach klinischen und MSCT-Kriterien eine Patientengruppe identifiziert werden, bei der zu einem hohen Prozentsatz (47 %) eine KHK nachgewiesen wurde. 16 Patienten hatten eine koronare 1-Gefäßerkrankung, 12 Patienten eine 2-Gefäßerkrankung, 9 Patienten eine 3-Gefäßerkrankung und bei 7 Patienten wurde eine Hauptstammstenose diagnostiziert. 22 Patienten wurden primär interventionell behandelt, bei 12 Patienten wurde eine operative Myokardrevaskularisation empfohlen und 10 Patienten erhielten eine konservative Therapie. Zumindest bei den Patienten mit einer koronaren 3-Gefäßerkrankung oder einer Hauptstammstenose kann davon ausgegangen werden, daß die Diagnose und Therapie prognostisch relevant sind.

Während vor Durchführung der Kardio-CT-Untersuchung Unsicherheit bestand, welche weitere Diagnostik bei den vorgestellten Patienten durchgeführt werden sollte, konnte mit Hilfe des Kalziumscores und der CT-Angiographie eine eindeutige Empfehlung für oder gegen eine Koronarangiographie ausgesprochen werden. Bisher gibt es keine Studien, die den Einsatz der Kardio-CT im klinischen Alltag in bezug auf die Primärdiagnostik der KHK untersuchten. Unsere Daten zeigen, daß der zusätzliche Informationsgewinn durch die Kardio-CT-Untersuchung eine wichtige Entscheidungshilfe für das Vorgehen bei Patienten darstellt, bei denen aufgrund der klinischen Präsentation die unmittelbare Durchführung einer Koronarangiographie nicht gerechtfertigt ist.

4.2.2. Mehrschicht-Computertomographie zum Ausschluß einer KHK

Patienten, bei denen aufgrund der Kardio-CT eine stenosierende KHK als unwahrscheinlich angesehen wurde, wurden nicht koronarangiographisch kontrolliert. Eine invasive Diagnostik zur Bestätigung der Kardio-CT-Untersuchung war nicht durchführbar, da die Patienten größtenteils zugewiesen wurden, um eine Koronarangiographie zu umgehen. Dennoch kann aufgrund bestehender Studien davon ausgegangen werden, daß mittels Kardio-CT eine relevante KHK ausgeschlossen werden konnte.

Daß bei fehlendem Nachweis von Koronarkalk mit einer hohen Sicherheit (93 - 100 %) relevante Koronarstenosen ausgeschlossen werden können, wurde bereits in mehreren Studien bei überwiegend asymptomatischen Patienten belegt (vgl. Tbl. 1).

Auch bei akut auftretenden Beschwerden liefert die Bestimmung des Kalziumscores wertvolle Informationen. In einer kleinen Studie (McLaughlin 1999) erhielten Patienten, die sich mit Brustschmerz und nicht-diagnostischem EKG in der Notaufnahme vorstellten, eine EBCT-Untersuchung mit Kalziumscoring. Während bei den 47 Patienten mit unauffälligem EBCT bei einer Nachbeobachtung über einen Monat keine kardialen Ereignisse auftraten, erlitten 7 der 86 Patienten (8 %) mit Kalziumnachweis einen Myokardinfarkt (4 Patienten) oder wurden revaskularisiert (3 Patienten).

Eine Einschränkung der Aussagekraft eines negativen Kalziumscores besteht bei jüngeren Patienten, insbesondere Rauchern (Schmermund1997; Raggi 2000), die auch bei fehlendem Koronarkalk eine relevante KHK aufweisen können. Auch unter unseren Patienten befand sich eine 36-jährige Patientin mit signifikanter Hauptstammstenose und einem Kalziumscore von 0. Hier konnte CT-angiographisch die Hauptstammstenose nachgewiesen werden, so daß die zusätzliche Durchführung der MSCT-Angiographie, die eine Sensitivität zwischen 81 und 93 % in bezug auf den Nachweis signifikanter Stenosen aufweist, weitere Sicherheit bietet.

Bei niedrigen Kalziumscores besteht in der Regel eine gute Beurteilbarkeit der CT-Angiographie, da keine limitierenden Kalzifikationen bestehen, die hingegen bei höheren Kalziumscores die Beurteilbarkeit einschränken. Jedoch können auch hier Artefakte und Rhythmusstörungen die diagnostische Qualität einschränken. In unserer Patientengruppe wurde bei 33 Patienten (9,6 %) aufgrund von Rhythmusstörungen oder Kontraindikationen gegen die Kontrastmittelgabe auf die CT-Angiographie verzichtet. Weitere 15 Patienten (4,3 %) hatten aufgrund von Rhythmusstörungen, Artefakten oder fehlender Patient compliance eine nur eingeschränkt beurteilbare CT-Angiographie. Bei 13 dieser Patienten wurde bei diagnostischer Unsicherheit koronarangiographisch eine KHK ausgeschlossen.

Eine unvollständige Beurteilbarkeit aufgrund limitierender Verkalkungen fand sich bei weiteren 10,1 % der Patienten, so daß insgesamt bei 76,1 % aller Patienten eine kombinierte Beurteilung von Kalziumscore und CT-Angiographie möglich war. Bei 23,9 % der Patienten wurde die Empfehlung für oder gegen eine Koronarangiographie auf der Grundlage des Kalziumscores und der klinischen Beschwerdesymptomatik ausgesprochen.

Bei 59 % aller Patienten konnte nach Durchführung der Kardio-CT auf eine invasive Diagnostik verzichtet werden.

4.2.3. Mehrschicht-Computertomographie zum Nachweis einer KHK

Während der Kalziumscore eine gute Sensitivität bezüglich des Nachweises einer stenosierenden KHK aufweist, ist die Spezifität weniger gut. Bei einem Kalziumwert > 0 liegt die Spezifität nach einer Metaanalyse bei 43 % (vgl. Tbl. 1), bei steigenden Kalziumwerten steigt die Spezifität zu Lasten der Sensitivität. Bei einem Kalziumscore > 100 liegen Sensitivität und Spezifität je nach Prävalenz der KHK in der jeweiligen Kohorte bei bis zu 80 % (Budoff 1999).

Bei steigenden Kalziumscores sinkt die Beurteilbarkeit der CT-Angiographie. Insgesamt war bei 10,1 % aller Patienten aufgrund limitierender Verkalkungen kein sicherer Stenoseausschluß oder -nachweis möglich.

Bei 9 von 13 Patienten mit KHK mit einem Kalziumscore < 100 konnte in unserer Patientengruppe CT-angiographisch eine Stenose nachgewiesen werden, bei den übrigen 4 Patienten war die Bildqualität nicht ausreichend, so daß ergänzend eine Koronarangiographie durchgeführt wurde.

Bei einem Kalziumscore von 230 und mehr ist nach unseren Erfahrungen der diagnostische Nutzen der CT-Angiographie so stark eingeschränkt, daß wir diese in der Regel nicht mehr durchführen. Andere Autoren (Kuettner, zur Veröffentlichung akzeptiert) sehen die Grenze der Beurteilbarkeit bei einem Kalziumscore von 335. Bei Kalziumscores von 230 bzw. 335 ist allerdings die Spezifität des Kalziumscores für den Nachweis einer signifikanten Stenose mit 84 % bzw. 92 % in unserem Kollektiv hoch, so daß bei entsprechenden Beschwerden auch ohne CT-Angiographie eine Koronarangiographie empfohlen werden kann.

Während also bei niedrigen Kalziumscores aufgrund der in der Regel gut beurteilbaren CT-Angiographie und des niedrigen Kalziumscores ein hoher negativer Vorhersagewert in bezug auf signifikante Stenosen besteht und bei hohen Kalziumwerten trotz abnehmender

Beurteilbarkeit der CT-Angiographie ein hoher positiver Vorhersagewert besteht, ist die diagnostische Aussagekraft bei mittleren Kalziumscores geringer. Bei einem Kalziumscore von 100 bis 230 sinkt die Sensitivität für einen Stenosenachweis in unserem Kollektiv von 69,8 % auf 58,1 %, die Spezifität hingegen steigt von 62 % auf 84 %. In diesem Bereich entsprechen Sensitivität und Spezifität in etwa dem Belastungs-EKG, das nach einer Metaanalyse bei der Primärdiagnostik der KHK bei symptomatischen Patienten eine Sensitivität von 68 % bei einer Spezifität von 78 % bietet (O´Rourke 2000). Für die Streßchokardiographie und die Myokardszintigraphie (SPECT= Single-Photon-Emissions-Tomographie) wird eine Sensitivität von 85 % bzw. 89 % und eine Spezifität von 77 % bzw. 80 % angegeben (O´Rourke 2000). Da bei einem Kalziumscore von 100 – 230 die Beurteilbarkeit der CT-Angiographie ebenfalls eingeschränkt ist, ergeben sich in diesem Bereich Limitationen der diagnostischen Aussagekraft der Kardio-CT-Untersuchung, so daß hier die Kardio-CT-Untersuchung mit Belastungs-EKG, Streßchokardiographie und Myokardszintigraphie vergleichbar ist.

4.3. Limitationen

Bei unseren Patienten wurde keine Verlaufsbeobachtung durchgeführt, so daß uns keine Informationen über die tatsächliche Anzahl an kardiovaskulären Ereignissen im Verlauf vorliegen. In unserer Untersuchung wurde das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse durch das Risiko für das Vorliegen einer stenosierenden KHK ersetzt. Zwar scheint es einleuchtend, daß Patienten mit einer KHK ein höheres Risiko für kardiale Ereignisse wie Myokardinfarkt oder plötzlichen Herztod aufweisen, dies sollte jedoch durch eine Langzeitbeobachtung belegt werden.

Durch die Kardio-CT-Untersuchung konnte bei 44/345 Patienten mit überwiegend atypischen Beschwerden eine KHK nachgewiesen werden, jedoch ist die prognostische Relevanz zumindest bei der Diagnose einer koronaren 1- und 2-Gefäßerkrankung unklar. Während die Indikation zur Sekundärprophylaxe sicher unbestritten ist, ist die Notwendigkeit einer interventionellen Therapie weniger gut belegt. Das Belastungs-EKG, die Myokardszintigraphie und die Streßchokardiographie sind bezüglich der prognostischen Relevanz auch bei asymptomatischen Patienten gut validiert (O´Rourke 2000; Myers 2002), dieser Nachweis steht für die Kardio-CT-Untersuchung jedoch aus. Insbesondere die fehlende prognostische Information über die körperliche Belastbarkeit stellt einen Nachteil der CT-Untersuchung dar. Bei der Entscheidung, ob interventionelle oder operative Revaskularisationen durchgeführt werden, sollte daher – soweit möglich – ein zusätzlicher Ischämienachweis geführt werden.

4.4. Fazit

In unserer Untersuchung an 345 Patienten mit überwiegend atypischen Beschwerden, die zur Primärdiagnostik der KHK mittels Kardio-CT vorgestellt wurden, konnten wir nachweisen, daß bei Patienten mit nach konventioneller Risikoabschätzung hohem Risiko ein um das 2-3 fache erhöhtes Risiko für eine stenosierende KHK besteht.

Durch die Bestimmung des Kalziumscores konnten weitere 18,9 % der Patienten mit konventionell niedrigem oder intermediärem Risiko als Risikopatienten identifiziert werden, so daß die Bestimmung des Kalziumscores zusätzlichen Nutzen in bezug auf Risikoeinschätzung und primärprophylaktische Empfehlungen bringt.

Bei 59 % der Patienten konnte nach Durchführung der Kardio-CT-Untersuchung auf eine invasive Diagnostik verzichtet werden, während andererseits bei den Patienten, bei denen die empfohlene Koronarangiographie tatsächlich durchgeführt wurde, zu einem hohen Prozentsatz (47 %) relevante Koronarstenosen nachgewiesen wurden. Bei der Hälfte dieser Patienten wurde eine interventionelle Therapie durchgeführt, weiteren 27 % der Patienten wurde eine operative Revaskularisation empfohlen.

Die Höhe des Kalziumscores korrelierte mit dem Risiko für das Vorliegen einer KHK und erwies sich bezüglich der Aussagekraft der klinischen Beschwerdesymptomatik, dem Risikoprofil und den durchgeführten Ruhe- und Belastungsuntersuchungen überlegen.

Patienten mit einem Kalziumscore von 0 wiesen ein Risiko für eine KHK von 0,8 % auf, bei einem Kalziumscore zwischen 0 und 10 stieg dieses Risiko auf 4 %, bei einem Kalziumscore zwischen 10 und 100 auf 14 % und bei einem Kalziumscore über 100 auf 33 %.

Bei Kalziumwerten < 100 kann durch die kombinierte Beurteilung von Kalziumscore und CT-Angiographie eine KHK zu einem hohen Prozentsatz ausgeschlossen werden, während bei Kalziumwerten > 230 ein hoher positiver Vorhersagewert für das Vorliegen einer KHK besteht. Die diagnostische Aussagekraft bei Kalziumscores zwischen 100 und 230 ist aufgrund der eingeschränkt beurteilbaren CT-Angiographie und der mittelmäßigen Werte für Sensitivität und Spezifität dem anderer primärdiagnostischer Verfahren (Belastungs-EKG, Streßecho-kardiographie und Myokardszintigraphie) vergleichbar.

Insgesamt scheint sich die kombinierte Bestimmung von Kalziumscore und Durchführung der CT-Angiographie als effektive, nicht-invasive Untersuchung anzubieten, um die diagnostische Sicherheit für Risikopatienten mit atypischer Beschwerdesymptomatik vor der Koronarangiographie zu erhöhen.

5. Zusammenfassung

Durch die Bestimmung des Kalziumscores können Koronarverkalkungen nachgewiesen und damit Patienten mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse identifiziert werden.

Mittels CT-Angiographie kann bei ausgewählten Patienten eine stenosierende KHK mit hoher Sensitivität und Spezifität nachgewiesen werden. Der Stellenwert der Kardio-CT (Kalziumscore und CT-Angiographie) in der klinischen Routine bei Patienten mit atypischen thorakalen Beschwerden ist bislang jedoch nicht definiert.

Bei 345 Patienten mit überwiegend atypischen Beschwerden oder Risikokonstellation wurde geprüft, ob die Bestimmung des Kalziumscores zusätzliche Informationen zur klinischen Risikoabschätzung liefert und ob mit Hilfe der Kardio-CT Patienten mit einer stenosierenden KHK identifiziert werden können.

Durch die Bestimmung des Kalziumscores (≥ 80) wurden 33/175 (18,9 %) der Patienten mit auf klinischer Abschätzung beruhendem niedrigen oder intermediären Risiko als Hochrisikopatienten identifiziert, die einer Primärprophylaxe bedürfen. Bei 202/345 (59 %) aller Patienten wurde nach Durchführung der Kardio-CT (mittlerer Kalziumscore 27,5; CT-angiographisch keine Koronarstenosen) in Zusammenschau mit der Beschwerdesymptomatik und den durchgeführten Ruhe- und Belastungsuntersuchungen auf eine invasive Diagnostik verzichtet. 143/345 (41 %) der Patienten wurde eine Herzkatheteruntersuchung empfohlen. Von den 94 tatsächlich invasiv untersuchten Patienten konnte bei 44 (47 %) eine stenosierende KHK nachgewiesen werden, die bei 34 Patienten (77 %) eine Myokardrevaskularisation zur Folge hatte.

Die Höhe des Kalziumscores korreliert mit dem Risiko für das Vorliegen einer KHK und erweist sich bezüglich der Aussagekraft der klinischen Beschwerdesymptomatik, dem Risikoprofil und den nicht-invasiven Ruhe- und Belastungsuntersuchungen überlegen. Bei Kalziumscores < 100 ist die CT-Angiographie überwiegend gut beurteilbar, so daß eine stenosierende KHK zu einem hohen Prozentsatz ausgeschlossen werden kann. Bei Kalziumscores > 230 ist die Aussagekraft der CT-Angiographie durch limitierende Kalzifikationen eingeschränkt, es besteht jedoch aufgrund des hohen Kalziumscores ein hoher positiver Vorhersagewert für das Vorliegen einer KHK.

Die Kardio-CT liefert in Ergänzung zu den konventionellen, nicht-invasiven Untersuchungsverfahren wichtige Zusatzinformationen zur Primärdiagnostik von Patienten mit atypischen Beschwerden oder Risikokonstellation.

6. Literaturverzeichnis

- Achenbach S, Moshage W, Ropers D, Nossen J, Bachmann K (1997): Noninvasive, three-dimensional visualization of coronary artery bypass grafts by electron beam tomography. *Am J Cardiol* 79: 856-861
- Achenbach S, Moshage W, Ropers D, Nossen J, Daniel WG (1998): Value of electron-beam computed tomography for the noninvasive detection of high-grade coronary artery stenoses and occlusions. *N Engl J Med* 339: 1964-1971
- Achenbach S, Ulzheimer S, Baum U, Kachelriess M, Ropers D, Giesler T, Bautz W, Daniel WG, Kalender WA, Moshage W (2000): Noninvasive coronary angiography by retrospectively ECG-gated multislice spiral CT. *Circulation* 102: 2823-2828
- 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, Daniel WG (2002): Influence of lipid-lowering therapy on the progression of coronary artery calcification. *Circulation* 106: 1077-1082
- Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte MJ, Detrano R (1990): Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 15: 827-832
- Ambrose JA, Winters SL, Arora RR, Eng A, Riccio A, Gorlin R, Fuster V (1986): Angiographic evolution of coronary artery morphology in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 7: 472-478
- Anzai T, Yoshikawa T, Asakura Y, Abe S, Meguro T, Akaishi M, Mitamura H, Handa S, Ogawa S (1994): Effect on short-prognosis and left-ventricular function of angina pectoris prior to first Q-wave anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 74: 755-759
- Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Lledo-Perez A, Sherman S, Lerner G, Guerci AD (1996): Predictive value of electron beam computed tomography of the coronary arteries. 19-month follow-up of 1173 asymptomatic subjects. *Circulation* 93: 1951-1953
- Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Newstein D, Guerci AD (2000): Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 36: 1253-1260

- Assmann G, Cullen P, Schulte H (2002): Simple scoring scheme for calculation the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Muenster (PROCAM) study. *Circulation* 105: 310-315
- Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, McGoon DC, Murphy ML, Roe BB (1975): A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease: a report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation* 51(suppl.): 5-40
- Baumgart D, Schmermund A, Görge G, Haude M, Ge J, Adamzik M, Sehnert C, Altmaier K, Grönemeyer D, Seibel R, Erbel R (1997): Comparison of electron beam computed tomography with intracoronary ultrasound and coronary angiography for detection of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 30: 57-64
- Becker A, Knez A, Leber A, Becker C, Boekstegers P (2003): Koronare Verkalkungen als prognostischer Marker kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit Diabetes mellitus. *Z Kardiol* 92 Supplement 1: 384
- Becker CR, Jakobs TF, Aydemir S, Becker A, Knez A, Schoepf UJ, Bruening R, Haberl R, Reiser MF (2000): Helical and single-slice conventional CT versus electron beam CT for the quantification of coronary artery calcification. *Am J Roentgenol* 174: 543-547
- Becker CR, Kleffel T, Crispin A, Knez A, Young J, Schoepf UJ, Haberl R, Reiser MF (2001): Coronary artery calcium measurement: agreement of multirow detector and electron beam CT. *Am J Roentgenol* 176: 1295-1298
- Bielak LF, Kaufmann RB, Moll PP, McCollough CH, Schwartz RS, Sheedy PF (1994): Small lesions in the heart identified at electron beam CT: calcification or noise? *Radiology* 192: 631-636
- Blankenhorn DH, Stern D (1959): Calcification of the coronary arteries. *Am J Roentgenol* 81: 772-777
- Blumenthal RS, Becker DM, Moy TF, Coresh J, Wilder LB, Becker LC (1996): Exercise thallium tomography predicts future clinically manifest coronary heart disease in a high-risk asymptomatic population. *Circulation* 93: 915-923
- Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC (1996): Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 27: 394-401

- Breen JF, Sheedy PF, Schwartz RS, Stanson AW, Kaufmann RB, Moll PP, Rumberger JA (1992): Coronary artery calcification detected with ultrafast CT as an indication of coronary artery disease. *Radiology* 185: 435-439
- Budoff MJ, Georgiou D, Brody A, Agatston AS, Kennedy J, Wolfkiel C, Stanford W, Shields P, Lewis RJ, Janowitz WR, Rich S, Brundage BH (1996): Ultrafast computed tomography as a diagnostic modality in the detection of coronary artery disease: a multicenter study. *Circulation* 93: 898-904
- Budoff MJ, Oudiz RJ, Zalace CP, Bakhsheshi H, Goldberg SL, French WJ, Rami TG, Brundage BH (1999): Intravenous three-dimensional coronary angiography using contrast enhanced electron beam computed tomography. *Am J Cardiol* 83: 840-845
- Callister TQ, Cooil B, Raya SP, Lippolis NJ, Russo DJ, Raggi P (1998a): Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method. *Radiology* 208: 807-814
- Callister TQ, Raggi P, Cooil B, Lippolis NJ, Russo DJ (1998b): Effect of HMG-CoA Reductase Inhibitors on coronary artery calcium disease as assessed by electron-beam computed tomography. *N Engl J Med* 339: 1972-1978
- Carr JJ, Crouse JR, Goff DCJ, D'Agostino RBJ, Peterson NP, Burke GL (2000): Evaluation of subsecond gated helical CT for quantification of coronary artery calcium and comparison with electron beam CT. *Am J Roentgenol* 174: 915-921
- Clarkson TB, Prichard RW, Morgan TM, Petrick GS, Klein KP (1994): Remodeling of coronary arteries in human and nonhuman primates. *JAMA* 271: 289-294
- Detrano R, Hsiai T, Wang S, Puentes G, Fallavollita J, Shields P, Stanford W, Wolfkiel C, Georgiou D, Budoff M, Reed J (1996): Prognostic value of coronary calcification and angiographic stenoses in patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 27: 285-290
- Detrano RC, Wong ND, Doherty TM, Shavelle RM, Tang W, Ginzton LE, Budoff MJ, Narahara KA (1999): Coronary calcium does not accurately predict near-term future coronary events in high-risk adults. *Circulation* 99: 2633-2638
- Devries S, Wolfkiel C, Fusman B, Bakdash H, Ahmed A, Levy P, Chomka E, Kondos G, Zajac E, Rich S (1995a): Influence of age and gender on the presence of coronary calcium detected by ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 25: 76-82

- Devries S, Wolfkiel C, Shah V, Chomka E, Rich S (1995b): Reproducibility of the measurement of coronary calcium with ultrafast computed tomography. *Am J Cardiol* 75: 973-975
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Krayner W, Gotto AM (1998): Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. AirForce/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 279: 1615-1633
- Emond M, Mock MB, David KB, Fisher LD, Holmes DR, Chaitman BR, Kaiser GC, Alderman E, Killip T (1994): Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 90: 2645-2657
- Engelmann MG, von Smekal A, Knez A, Kürzinger E, Huehns TY, Höfling B, Reiser M (1997): Accuracy of spiral computed tomography for identifying arterial and venous coronary graft patency. *Am J Cardiol* 80: 569-574
- Enzweiler CN, Kivelitz DE, Wiese TH, Taupitz M, Höhn S, Borges AC, Pietsch L, Dohmen P, Baumann G, Hamm B (2000): Coronary artery bypass grafts: improved electron-beam tomography by prolonging breath holds with preoxygenation. *Radiology* 217: 278-283
- Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. (1993): Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 269: 3015-3023
- Fallavollita JA, Brody AS, Bunnell IL, Kumar C, Canty JM (1994): Fast computed tomography detection of coronary calcification in the diagnosis of coronary artery disease: comparison with angiography in patients < 50 years old. *Circulation* 89: 285-290
- Fröhner S, Wagner M, Schmitt R, Brunn J, Müller M, Christopoulos G, Coblenz G, Kerber S, Urbanski P (2002): Mehrschicht-Computertomographie aortokoronarer venöser Bypässe und Arteria mammaria interna Bypässe: Untersuchung der Bypässe und ihrer Anastomosen. *Röntgenpraxis* 54: 163-173
- Fuster V (1999): Epidemic of cardiovascular disease and stroke: the three main challenges. *Circulation* 99: 1132-1137
- Georg C, Kopp A, Schröder S, Küttner A, Ohnesorge B, Martensen J, Clausen CD (2001): Optimierung des Bild-Rekonstruktionszeitpunktes im RR-Intervall für die Darstellung der Koronararterien mittels Mehrzeilen-Computertomographie. *Fortschr Röntgenstr* 173: 536-541

- Gerber TC, Kuzo RS, Karstaedt N, Lane GE, Morin RL, Sheedy PF, Safford RE, Blackshear JL, Pietan JH (2002): Current results and new developments of coronary angiography with use of contrast-enhanced computed tomography of the heart. *Mayo Clin Proc* 77: 55-71
- Giesler T, Ropers D, Ulzheimer S, Wenkel E, Mennicke M, Bautz W, Kalender WA, Daniel WG, Achenbach S (2002): Noninvasive visualisation of coronary arteries using contrast-enhanced multidetector CT: influence of heart rate on image quality and stenosis detection. *Am J Roentgenol* 179: 911-916
- Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ (1987): Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 316: 1371-1375
- Goldin JG, Yoon HC, Greaser LE, Heinze SB, McNitt-Gray MM, Brown MS, Sayre JW, Emerick AM, Aberle DR (2001): Spiral versus electron-beam CT for coronary artery calcium scoring. *Radiology* 221: 213-221
- Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, Crouse JR, Friedman L, Fuster V, Herrington DM, Kuller LH, Ridker PM, Roberts WC, Stanford W, Stone N, Swan HJ, Taubert KA, Wexler L (2000): Prevention Conference V; beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation* 101: E16-E22
- Greenland P, Smith SC, Grundy SM (2001): Improving Coronary Heart Disease Risk Management in asymptomatic people. Role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests. *Circulation* 104: 1863-1867
- Grundy MS, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Fuster V (1999): AHA/ACC Scientific Statement. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations. *J Am Coll Cardiol* 34: 1348-1359
- Grundy MS (2002): Coronary calcium as a risk factor: role in global risk assessment. *J Am Coll Cardiol* 37: 1512-1514
- Guerci AD, Spadaro LA, Goodman KJ, Lledo-Perez A, Newstein D, Lerner G, Arad Y (1998): Comparison of electron beam computed tomography scanning and conventional risk factor assessment for the prediction of angiographic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 32: 673-679
- He ZX, Hedrick TD, Pratt CM, Verani MS, Aquino V, Roberts R, Mahmarian JJ (2000): Severity of coronary artery calcification by electron beam computed tomography predicts silent myocardial ischemia. *Circulation* 101: 244-251

- Hecht HS, Superko HR (2001): Electron beam tomography and National Cholesterol Education Program guidelines in asymptomatic women. *J Am Coll Cardiol* 37: 1506-1511
- Hennekens CH (1999): Update on aspirin in the treatment and prevention of cardiovascular disease. *Am Heart J* 137: S9-S13
- Horiguchi J, Nakanishi T, Ito K (2001): Quantification of coronary artery calcium using multidetector CT and a retrospective ECG-gating reconstruction algorithm. *Am J Roentgenol* 177: 1429-1435
- Janowitz WR, Agatston AS, Kaplan G, Viamonte MJ (1993): Differences in prevalence and extent of coronary artery calcium detected by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women. *Am J Cardiol* 72: 247-254
- Kaufmann RB, Sheedy PF, Breen JF, Kelzenberg JR, Kruger BL, Schwartz RS, Moll PP (1994): Detection of heart calcification with electron beam CT: interobserver and intraobserver reliability for scoring quantification. *Radiology* 190: 347-352
- Kaufmann RB, Sheedy PF, Maher JE, Bielak LF, Breen JF, Schwartz RS, Peyser PA (1995): Quantity of coronary artery calcium detected by electron beam computed tomography in asymptomatic subjects and angiographically studied patients. *Mayo Clin Proc* 70: 223-232
- Kennedy J, Shavelle R, Wang S, Budoff M, Detrano RC (1998): Coronary calcium and standard risk factors in symptomatic patients referred for coronary angiography. *Am Heart J* 135: 696-702
- Knez A, von Smekal A, Haberl R, Spiegl F, Reichart B, Reiser M, Steinbeck G (1996): Bedeutung der ultraschnellen Computertomographie zum Nachweis der Durchgängigkeit koronarer Bypässe. *Z Kardiol* 85: 629-634
- Knez A, Becker A, Leber A, Becker C, Boekstegers P (2003): Volumetrischer Kalkscore bei 2115 angiographierten Patienten mit V. a. KHK: Normogramme für EBT und Mehrzeilen Spiral-CT. *Z Kardiol* 92 Supplement 1: 386
- Kopp AF, Schroeder S, Baumbach A, Kuettner A, Georg C, Ohnesorge B, Heuschmid M, Kuzo R, Claussen CD (2001): Non-invasive characterisation of coronary lesion morphology and composition by multislice CT: first results in comparison with intracoronary ultrasound. *Eur Radiol* 11: 1607-1611

- Kopp AF, Schroeder S, Kuettner A, Baumbach A, Georg C, Kuzo R, Heuschmid M, Ohnesorge B, Karsch KR, Claussen CD (2002): Non-invasive coronary angiography with high resolution multidetector-row computed tomography. Results in 102 patients. *Eur Heart J* 23: 1714-1725
- Kuettner A, Rieger T, Brunn J, Kopp A, Meisner C, Heuschmidt M, Trabold T, Burgstahler C, Martensen J, Schoebel W, Selbmann HK, Schroeder S, Claussen CD: Diagnostic accuracy of MDCT-coronary-angiography in patients with angiographically proven coronary artery disease. (zur Veröffentlichung in *J Am Coll Cardiol* akzeptiert)
- Leber A, Knez A, Becker A, von Ziegler F, Becker C, Reiser M, Boekstegers P (2003): Koronarplaque-Imaging mit 16-Zeilen CT im Vergleich zum IVUS. *Z Kardiol* 92 Supplement 1: 235
- Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR, Santamore WP (1988): Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation* 78: 1157-1166
- Loewel H, Engel S, Hoermann A, Gostomzyk J, Bolte HD, Keil U (1999): Akuter Herzinfarkt und plötzlicher Herztod aus epidemiologischer Sicht. *Intensivmedizin* 36: 652-661
- Mahmarijan JJ: Computed tomography of the heart. In: Fuster V, Alexander RW, O' Rourke RA, Roberts R, King SB, Wellens HJJ (Hrsg.) *Hurst's The Heart*, McGraw Hill, New York St. Louis San Francisco, 10th edition (2001): 567-587
- Margolis JR, Chen JTT, Kong Y (1980): The diagnostic and prognostic significance of coronary artery calcification. A report of 800 cases. *Radiology* 137: 609-616
- Mautner GC, Mautner SL, Froelich J, Feuerstein IM, Proschan MA, Roberts WC, Doppman JJ (1994): Coronary artery calcification: assessment with electron beam CT and histomorphometric correlation. *Radiology* 192: 619-623
- Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE (2002): Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 346: 793-801
- McLaughlin VV, Balogh T, Rich S (1999): Utility of electron beam computed tomography to stratify patients presenting to the emergency room with chest pain. *Am J Cardiol* 84: 327-328
- Nakanishi T, Ito K, Imazu M, Yamakido M (1997): Evaluation of coronary artery stenoses using electron-beam CT and multiplanar reformation. *J Comput Assist Tomogr.* 21: 121-127

- Nieman K, Oudkerk M, Rensing BJ, van Ooijen P, Munne A, van Geuns RJ, de Feyter PJ (2001): Coronary angiography with multi-slice computed tomography. *Lancet* 357: 599-603
- Ohnesorge BM, Becker CR, Flohr TG, Reiser MF (2002a): CT-angiographic cardiac volume imaging and diagnosis of CAD. In: *Multi-slice CT in Cardiac Imaging*. Springer, Berlin Heidelberg New York, 75-88
- Ohnesorge B, Flohr T, Fischbach R, Kopp AF, Knez A, Schröder S, Schöpf UJ, Crispin A, Klotz E, Reiser MF, Becker CR (2002b): Reproducibility of coronary calcium quantification in repeat examinations with retrospectively ECG-gated multisection spiral CT. *Eur Radiol* 12: 1532-1540
- O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, Greenland P, Grundy SM, Hachamovitch R, Pohost GM, Shaw LJ, Weintraub WS, Winters WLJ, Forrester JS, Douglas PS, Faxon DP, Fisher JD, Gregoratos G, Hochman JS, Hutter AMJ, Kaul S, Wolk MJ (2000): 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* 102: 126-140
- Pearson TA (2002): New tools for coronary risk assessment. What are their advantages and limitations. *Circulation* 105: 886-892
- Raggi P, Callister TQ, Coil B, He ZX, Lippolis NJ, Russo DJ, Zelinger A, Mahmarian JJ (2000): Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. *Circulation* 101: 850-855
- Reddy GP, Chernoff DM, Adams JR, Higgins CB (1998): Coronary artery stenoses: assessment with contrast-enhanced electron-beam CT and axial reconstruction. *Radiology* 208: 167-172
- Rensing BJ, Bongaerts A, van Geuns RJ, van Ooijen P, Oudkerk M, de Feyter PJ (1998): Intravenous coronary angiography by electron beam computed tomography: a clinical evaluation. *Circulation* 98: 2509-2512
- Ringqvist I, Fisher LD, Mock M, Davis KB, Wedel H, Chaitman BR, Passamani E, Russell RO, Alderman EL, Kouchoukas NT, Kaiser GC, Ryan TJ, Killip T, Fray D (1983): Prognostic value of angiographic indices of coronary artery disease from the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Clin Invest* 71: 1854-1866

- Ropers D, Ulzheimer S, Wenkel E, Baum U, Giesler T, Derlien H, Moshage W, Bautz WA, Daniel WG, Kalender WA, Achenbach S (2001): Investigation of aortocoronary artery bypass grafts by multislice spiral computed tomography with electrocardiographic-gated image reconstruction. *Am J Cardiol* 88: 792-795
- Ropers D, Baum U, Pohle K, Anders K, Ulzheimer S, Ohnesorge B, Schlundt C, Bautz W, Daniel WG, Achenbach S (2003a): Detection of coronary artery stenoses with thin-slice multi-detector row spiral computed tomography and multiplanar reconstruction. *Circulation* 107: 664-666
- Ropers D, Pohle FK, Mäffert R, Schlundt, Muschiol G, Bickel I, Seelinger T, Kusus M, Regenfus M, Achenbach S (2003b): Einfluß atherogener Risikofaktoren auf Prävalenz und Ausmaß koronarer Kalzifizierungen: Eine multivariate Analyse von 1875 Individuen. *Z Kardiol* 92 Supplement 1: 384
- Rumberger JA, Schwartz RS, Simons DB, Sheedy PF, Edwards WD, Fitzpatrick LA (1994): Relation of coronary calcium determined by electron beam computed tomography and lumen narrowing determined by autopsy. *Am J Cardiol* 74: 1169-1173
- Rumberger JA, Sheedy PF, Breen JF, Schwartz RS (1995a): Coronary calcium, as determined by electron beam computed tomography, and coronary disease on arteriogram. Effect of patient's sex on diagnosis. *Circulation* 91: 1363-1367
- Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS (1995b): Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation* 92: 2157-2162
- Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, Edwards WD, Gregoire J, Fitzpatrick LA, Schwartz RS (1998): Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol* 31: 126-133
- Schamberger R, Brunn J, Veth V, Fröhner S, von Hoch F, Schmitt R, Schumacher B, Kerber S (2003): Darstellung koronarer Anomalien mittels Mehrschicht-Computertomographie (Angio-MSCT). *Z Kardiol* 92 Supplement 1: 234
- Schmermund A, Baumgart D, Gorge G, Seibel R, Grönemeyer D, Ge J, Haude M, Rumberger J, Erbel R (1997): Coronary artery calcium in acute coronary syndromes: a comparative study of electron-beam computed tomography, coronary angiography, and intracoronary ultrasound in survivors of acute myocardial infarction and unstable angina. *Circulation* 96: 1461-1469

- Schmermund A, Rensing BJ, Sheedy PF, Bell MR, Rumberger JA (1998): Intravenous electron-beam computed tomographic coronary angiography for segmental analysis of coronary artery stenoses. *J Am Coll Cardiol* 31: 1947-1954
- Schmermund A, Denktas AE, Rumberger JA, Christian TF, Sheedy PF, Bailey KR, Schwartz RS (1999): Independent and incremental value of coronary artery calcium for predicting the extent of angiographic coronary artery disease: comparison with cardiac risk factors and radionuclide perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol* 34: 777-786
- Schmermund A, Silber S (2003): Diskordanz zwischen Risikofaktoren und Ausmaß der Koronarsklerose: Analyse mittels 4-Zeilen Spiral-CT bei 3459 Personen ohne KHK. *Z Kardiol* 92 Supplement 1: 289
- Schroeder S, Kopp AF, Baumbach A, Meisner C, Kuettner A, Georg C, Ohnesorge B, Herdeg C, Claussen CD, Karsch KR (2001): Noninvasive detection and evaluation of atherosclerotic coronary plaques with multislice computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 37: 1430-1435
- Secci A, Wong N, Tang W, Wang S, Doherty T, Detrano R (1997): Electron beam computed tomographic coronary calcium as a predictor of coronary events: comparison of two protocols. *Circulation* 96: 1122-1129
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ (1995): Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia: West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 333: 1301-1307
- Silber S, Schmermund A (2003): Nachweis und Verteilung von Koronarkalk bei 4000 Personen ohne bekannte koronare Herzkrankheit (KHK): Ergebnisse für das Multi-Slice-CT (MSCT). *Z Kardiol* 92 Supplement 1: 289
- Simons DB, Schwartz RS, Edwards WD, Sheedy PF, Breen JF, Rumberger JA (1992): Noninvasive definition of anatomic coronary artery disease by ultrafast computed tomographic scanning: a quantitative pathologic comparison study. *J Am Coll Cardiol* 20: 1118-1126
- Smith SC, Amsterdam E, Balady GJ, Bonow RO, Fletcher GF, Froelicher V, Heath G, Limacher MC, Maddahi J, Pryor D, Redberg RF, Roccella E, Ryan T, Smaha L, Wenger NK (2000): Prevention Conference V; beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: tests for silent and inducible ischemia: Writing Group II. *Circulation* 101: E12-E16

- Sary HC (2000): Natural history of calcium deposits in atherosclerosis progression and regression. *Z Kardiol* 89: Suppl 2, II/28-II/35
- Tanenbaum SR, Kondos GT, Veselik KE, Prendergast MR, Brundage BH, Chomka EV (1989): Detection of calcific deposits in coronary arteries by ultrafast computed tomography and correlation with angiography. *Am J Cardiol* 63: 870-872
- Valdes AM, Wolfe ML, Tate HC, Geffer W, Rut A, Rader DJ (2001): Association of traditional risk factors with coronary calcification in persons with a family history of premature coronary heart disease: the study of the inherited risk of coronary atherosclerosis. *J Investig Med* 49: 353-361
- Wayhs R, Zelinger A, Raggi P (2002): High risk coronary artery calcium score pose an extremely elevated risk for hard events. *J Am Coll Cardiol* 39; 225-230
- Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, Luk S, Chaitman BR, Sheffield LT, Tristani F, Fisher LD (1987): Significance of silent myocardial ischemia during exercise testing in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 59: 725-729
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G (2000): Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 342: 145-153

7. Lebenslauf

8. Danksagung

Die der Arbeit zugrundeliegenden Untersuchungen wurden zwischen November 2000 und August 2002 an der Herz- und Gefäß-Klinik, Bad Neustadt/Saale in Zusammenarbeit des Fachbereichs Kardiologie mit dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie durchgeführt.

Mein Dank gilt besonders Herrn Prof. Dr. med. S. Kerber für die Überlassung des Themas. Er war jederzeit ein hilfreicher Ansprechpartner und durch seine konstruktive Kritik eine entscheidende Unterstützung beim Erstellen dieser Arbeit.

Herrn Dr. J. Brunn danke ich für seine Hilfe im Umgang mit der Datenbank und für seine zahlreichen Anregungen im Laufe der Arbeit.

Desweiteren möchte ich mich bei den Mitarbeitern des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, insbesondere bei Herrn Priv.-Doz. Dr. R. Schmitt und Herrn Dr. S. Fröhner für die gute Kooperation und die geduldigen Erläuterungen zu vielen radiologischen Fragestellungen bedanken. Frau A. Eichhorn danke ich für die Pflege der Datenbank.

Besonders danke ich meinen Mann Andreas Baisch, der mir im Umgang mit der EDV behilflich war und mich mit Zeit, Rat und viel Geduld unterstützte.