

**Korrelation von verkalkter und nicht-verkalkter
Plaquelast in den Koronararterien: Vergleich des
Agatston-Scores und des Segment-Involvement-Scores in
der Dual-Source-CT**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Heinrich, Daniel
aus Bad Nauheim

Gießen 2018

Aus der Medizinischen Klinik I – Innere Medizin/ Kardiologie,
unter der Leitung von Prof. Dr. Christian Hamm,
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

1. Gutachter: Prof. Dr. Timm Bauer

2. Gutachter: Prof. Dr. Gabriele A. Krombach

Tag der Disputation: 28.03.2019

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG.....	1
1.1 Koronare Herzkrankheit.....	1
1.1.1 Epidemiologie der Koronaren Herzkrankheit.....	1
1.1.2 Risikofaktoren.....	2
1.1.3 Krankheitsentstehung/Pathogenese.....	3
1.1.4 Klinisches Bild und Symptome der Koronaren Herzkrankheit.....	5
1.2 CT-Koronarangiografie.....	7
1.2.1 Technik.....	8
1.2.2 Koronarkalk.....	9
1.2.3 Koronare CT-Angiografie.....	10
1.2.4 Plaque-Detektion.....	11
1.2.4.1 Risikostratifizierung.....	12
1.3 Fragestellung.....	13
2 PATIENTEN UND METHODEN.....	14
2.1 Beschreibung des Patientenkollektivs.....	14
2.2 Methoden.....	16
2.2.1 Datenakquisition.....	16
2.2.1.1 Vorbereitung des Patienten.....	16
2.2.1.2 Topogramm.....	18
2.2.1.3 Akquisition der Agatston-Score-Bilddaten.....	19
2.2.1.4 Bestimmung der Kontrastmittelpassagezeit.....	20
2.2.1.5 Durchführung der CT-Koronarangiografie.....	22
2.2.2 Ermittlung des Agatston-Scores.....	24
2.2.3 Ermittlung des Segment-Involvement-Scores.....	26
2.2.4 Statistische Auswertung.....	29
3 ERGEBNISSE.....	30

3.1 Patientenkollektiv.....	30
3.2 Ergebnisse des Agatston-Scores.....	32
3.3 Ergebnisse des Segment-Involvement-Scores.....	33
3.4 Ergebnisse der Korrelation zwischen Segment-Involvement-Score und Agatston-Score.....	35
3.5 Geschlechtsspezifische Unterschiede bei Agatston- und Segment-Involvement-Score.....	37
3.6 Analyse von geschlechtsspezifischen Prädiktoren für den Agatston- und Segment-Involvement-Score.....	42
4 DISKUSSION.....	44
4.1 Ergebnisse dieser Arbeit.....	44
4.2 Vergleich mit anderen Arbeiten.....	46
4.3 Limitationen der Arbeit.....	50
4.4 Klinische Bedeutung.....	51
4.5 Ausblick.....	53
5 ZUSAMMENFASSUNG.....	54
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	56
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	58
DIAGRAMMVERZEICHNIS.....	59
TABELLENVERZEICHNIS.....	60
LITERATURVERZEICHNIS.....	61
ANHANG.....	75
EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG.....	76
DANKSAGUNG.....	77

1 EINLEITUNG

1.1 Koronare Herzkrankheit

1.1.1 Epidemiologie der Koronaren Herzkrankheit

Die Koronare Herzkrankheit (KHK) stellt die mit Abstand häufigste Todesursache in den westlichen Ländern dar und wird durch die demografische Entwicklung in den Industrienationen weiterhin an Wichtigkeit zunehmen [118]. Trotz vielfältiger Fortschritte im Feld der Prophylaxe, Diagnostik und der Therapie, hat sich an dieser Entwicklung laut World Health Organisation (WHO) nichts geändert [118]. Nach dem Statistischen Bundesamt starben in Deutschland im Jahr 2015 insgesamt 925 200 Menschen. Hiervon starben 356 616 Menschen an den Folgen einer Erkrankung des Herz- Kreislaufsystems. Dabei spielten vor allem ischämische Herzkrankheiten mit 13,9%, davon 5,3% akute Myokardinfarkte, sowie zerebrovaskuläre Krankheiten mit 6,2% aller Todesursachen neben bösartigen Neubildungen eine übergeordnete Rolle [106]. Insgesamt sind Männer häufiger und früher von einer KHK als Frauen betroffen [33; 60; 66]. Mit dem Erreichen des 45. Lebensjahres steigt bei Männern die Erkrankungshäufigkeit an, wohingegen bei Frauen ein Anstieg ab dem 50. Lebensjahr erkennbar ist [33]. Mit zunehmendem Alter gleicht sich die Erkrankungshäufigkeit bei beiden Geschlechtern immer mehr an [106]. In etwa 30% der Fälle ist ein akuter Myokardinfarkt die Erstmanifestation einer KHK. Eine Angina Pectoris (AP) tritt vor einem Myokardinfarkt nur etwa bei jedem zweiten Patienten auf [55].

1.1.2 Risikofaktoren

Für kardiovaskuläre Erkrankungen sind mehrere Risikofaktoren bekannt. Aktuell gelten eine Dyslipoproteinämie (Gesamtcholesterin > 220 mg/dl; LDL-Cholesterin > 160 mg/dl; HDL-Cholesterin < 35 mg/dl) [33], eine arterielle Hypertonie mit systolischen Blutdruckwerten > 140 mmHg und einem diastolischen Blutdruck von > 90 mmHg [33; 110], ein Nikotinabusus und ein Diabetes mellitus als kausale Risikofaktoren [33]. Außerdem zählen ein männliches Geschlecht, ein erhöhtes Alter sowie eine positive Familienanamnese (Verwandter 1. Grades vor dem 55. Lebensjahr (männlich) bzw. 65. Lebensjahr (weiblich)) zu den Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse [33].

In der Literatur werden auch erhöhte Serumtriglyzeride (> 200 mg/dl) [33; 98], ein erhöhtes Lipoprotein (a) (> 30 mg/dl) [33; 81], Hyperhomocysteinämie, erhöhtes Fibrinogen (> 350 mg/dl), kleine, dichte Low-Density-Lipoprotein Partikel („small dense LDL“), Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI), sowie ein erhöhtes hs-CRP (high sensitive CRP) als Risikofaktoren diskutiert. Zusätzlich sieht man Adipositas mit einem Body-Mass-Index (BMI) von über 25 kg/m² durch ein erhöhtes atherogenes Risikoprofil wie Hypertonie, Diabetes und Fettstoffwechselstörung als prädisponierenden Risikofaktor an [16; 33; 53; 116; 120].

Körperliche Inaktivität, eine Insulinresistenz und sozioökonomische Faktoren stehen ebenfalls in einem Zusammenhang mit der Ausbildung einer KHK und zählen daher auch zu den prädisponierenden Faktoren [33].

1.1.3 Krankheitsentstehung/Pathogenese

Der Entstehung der KHK liegt eine entzündlich-fibroproliferative Pathogenese zugrunde [52; 74]. Kennzeichnend für die klinischen Manifestationen ist ein aus diesen Vorgängen resultierendes Missverhältnis zwischen Perfusion und Sauerstoffbedarf des Herzens.

Der Prozess der koronaren Atherosklerose beginnt aber schon früher. Die früheste arteriosklerotische Manifestation im Gefäß geschieht in Form von Einlagerungen von Low-Density-Lipoproteinen (LDL) in die Gefäßintima. Ursächlich wird dies als eine Folge von Endothelverletzungen gesehen, deren Entwicklung durch atherogene Risikofaktoren mit beeinflusst und beschleunigt wird. Bei dem Vorgang der Einlagerung von LDL wird dieses oxidiert und führt zu entzündlichen Prozessen sowie Veränderungen an der Gefäßwand. Im Zuge dessen werden durch die ausgeschütteten Entzündungsmediatoren und deren chemotaktischer Wirkung Makrophagen angelockt, die in die Gefäßwand einwandern und anschließend das oxidierte LDL phagozytieren. In diesem Rahmen entwickeln sich aus den Makrophagen sogenannte Schaumzellen, die auch als „fatty streaks“ bezeichnet werden. Zunehmend wandern glatte Muskelzellen in die „fatty streaks“, bis sich zusätzlich ansteigend extrazelluläre Lipide einlagern und das histologische Bild der Schaumzellen dominieren. Durch das konfluierende extrazelluläre Lipid bildet sich in der Gefäßwand ein Lipidpool, der von einer Fibrin-Kappe bedeckt und durch diese stabilisiert wird. Es entsteht die sogenannte Plaque. Von diesem Punkt aus können zwei unterschiedliche Verläufe beschrieben werden. Zum einen kann die Läsion langsam-progredient an Volumen zunehmen. Zum anderen kann es zu einer Ruptur der Läsion und somit zu einem rasch progredienten Verlauf kommen [33; 55].

Bei einem langsam zunehmendem Wachstum der Läsion kommt es zu zwei unterschiedlichen kompensatorischen Anpassungen an die progrediente Einengung des Gefäßlumens. Zum einen erfolgt eine kompensatorische Erweiterung des betroffenen Gefäßes, dem sogenannten „Remodeling“ und zum anderen ermöglicht die langsame Zunahme der Gefäßeinengung die Bildung von Kollateralen [55].

Insbesondere Läsionen mit großem, randständigem Lipidpol und einer dünnen darüber liegenden Fibrin-Kappe (auch „vulnerable plaque“) sind für eine Ruptur prädestiniert [14; 72; 73]. Hierdurch kommt es durch das freigesetzte extrazelluläre Lipid zu einer lokalen Thrombose [9; 14; 55]. Diese kann einerseits zur Zunahme der

Gefäßeinengung oder in letzter Konsequenz zu einer kompletten Gefäßokklusion führen. Andererseits besteht auch die Möglichkeit, dass sich der Thrombus durch körpereigene fibrinolytisch-wirkende Faktoren spontan auflöst [14]. Durch den raschen Verlauf stellen sich keine Kompensationsmechanismen ein. Besonders bei Rupturen von leichtgradigen Stenosen ist die klinische Symptomatik sehr gravierend, da keine oder eine geringe Kollateralisierung stattgefunden hat [55].

Dem Herzen steht durch seine schon in Ruhe außerordentlich hohe Sauerstoffausschöpfung von etwa 70% nur ein geringes Steigerungspotential durch weitere Anhebung der Ausschöpfung zur Verfügung. Deshalb wird die Sauerstoffversorgung unter Belastung durch Steigerung des koronaren Blutflusses auf das Vier- bis Fünffache gesichert [33]. Ab einer Einengung der Koronargefäße von ca. 50% der Gefäßquerschnittsfläche kann die Perfusion unter Belastung nicht mehr adäquat gesteigert werden, um die Blutversorgung des gesamten Herzens zu gewährleisten. Infolgedessen kommt es zu einer Minderperfusion des Herzmuskels. Ab Stenosen von ca. 70% der Querschnittsfläche sind chronisch ischämische Zustände auch in Ruhe möglich [33]. Ein länger bestehendes Missverhältnis zwischen Perfusion und Sauerstoffbedarf kann zu einer funktionellen Störung des betroffenen Herzgewebes, in Form von einer partiellen oder vollständigen Einschränkung der Kontraktilität, führen. Dies wird auch als „hibernating myocardium“ bezeichnet. In aller Regel stellt sich die Störung nach Wiederherstellung der Durchblutung als reversibel dar [33].

1.1.4 Klinisches Bild und Symptome der Koronaren Herzkrankheit

In den Anfangsstadien der KHK finden sich in der Regel keine klinischen Symptome. Erst in einem späteren Stadium der Erkrankung imponiert vor allem das Bild der Angina Pectoris als das klinische Leitsymptom der KHK und ist als Äquivalent des Missverhältnisses zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf des Herzmuskels anzusehen. Das typische Bild einer Angina Pectoris wird von Patienten als retrosternales oder links-thorakales Druckgefühl, beziehungsweise Schmerz mit oder ohne Ausstrahlung in den linken Arm beschrieben. Zusätzlich sind aber auch Ausstrahlungen in den Hals, Unterkiefer, Bauchraum oder Rücken zu beobachten. Neben diesen Charakteristika treten bei starker AP-Symptomatik häufig Todesängste und Atemnot auf [33].

Aufgrund unterschiedlicher Erscheinungsformen der Angina Pectoris wurde eine Einteilung dieser vorgenommen. Einerseits spricht man bei Auslösung der Symptomatik durch körperliche oder psychische Belastung von belastungsabhängiger oder stabiler Angina Pectoris. Hierbei sind Dauer, Häufigkeit und Intensität der Beschwerden konstant. Die stabile AP ist nitrosensibel und sistiert nach kurzzeitiger Ruhephase [40]. Durch die Canadian Cardiovascular Society (CCS) wurde eine Stadieneinteilung der stabilen AP mit jeweiliger Definition der Beschwerden vorgenommen [20].

CCS-Grad	Definition
CCS I	Keine AP bei normaler körperlicher Belastung, AP bei schwerer körperlicher Anstrengung
CCS II	Geringe Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch AP
CCS III	Erhebliche Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch AP
CCS IV	AP bei geringster körperlicher Belastung oder Ruheschmerzen

Tabelle 1: CCS Klassifikation nach Herold, Innere Medizin 2012

Im Gegensatz zu der stabilen AP steht die instabile AP, bei der ein progredienter Verlauf der Dauer, Häufigkeit und Intensität zu erkennen ist. Hierzu zählt man jede erstmalig auftretende AP, eine AP in Ruhe und eine erneute AP nach einem Myokardinfarkt nach mindestens 24 Stunden [17; 50]. Die instabile AP birgt ein hohes akutes Infarkttrisiko von 20-25% [50; 51; 75].

Bei einem kompletten Verschluss eines Koronargefäßes durch Ruptur einer Plaque spricht man von einem akuten Myokardinfarkt. Charakteristisches Erscheinungsbild sind pectanginöse Beschwerden, akutes Vernichtungsgefühl in der Brust, Todesangst, Dyspnoe, Schwächegefühl und eine vegetative Symptomatik wie Übelkeit, Erbrechen und Kaltschweißigkeit [14]. Beim Vorliegen eines hohen Alters oder einer diabetischen autonomen Neuropathie kann es in gesteigerter Häufigkeit zu einem stummen Infarkt kommen [28; 109].

1.2 CT-Koronarangiografie

Die koronare Computertomografie ermöglicht eine Vielzahl von Möglichkeiten in der Diagnostik der KHK und anderer Herzerkrankungen.

Godfrey Hounsfield und Allan M. Cormack haben maßgeblich zur Entwicklung des Computertomografen beigetragen [114]. 1969 entwickelte Godfrey Hounsfield den ersten CT-Prototyp. Im Jahr 1971 wurden die ersten CT-Aufnahmeversuche bei einem Menschen durchgeführt. Durch das Unternehmen EMI wurde im darauffolgenden Jahr der erste kommerzielle Computertomograf unter dem Namen „EMI Mark 1“ veröffentlicht [62].

1.2.1 Technik

Das Grundprinzip der Computertomografie beruht auf einer in axialer Richtung rotierenden Röntgenröhre. Von dieser geht ein schmaler, fächerförmiger Röntgenstrahl aus. Die Röntgenstrahlen werden durch ein Detektorsystem auf der gegenüberliegenden Seite registriert, in ein elektrisches Signal umgewandelt und zu transversalen Schichten umgewandelt. In dem rotierenden Teil des Computertomografen, der sogenannten „Gantry“, befinden sich die Röntgenröhre, ein Blendensystem, eine Kühlung und das Detektorsystem. Der Patient liegt auf dem „Patientenlagerungstisch“. Bei dem Durchtritt durch Gewebe mit unterschiedlicher Dichte wird die Röntgenstrahlung unterschiedlich stark absorbiert. Resultierend werden durch das Detektorsystem verschiedene Röntgenstrahlintensitäten erfasst. Dies spiegelt sich in den Bilddaten durch unterschiedliche Grauabstufungen wider. Die Absorption der Röntgenstrahlung wird mittels der Hounsfield-Skala, die die Schwächung der Strahlung mit der Dichte des Gewebes in einen Zusammenhang bringt, eingeteilt. Dabei dient die „Hounsfield-Unit“ (HU) als dimensionslose Einheit. Referenzgrößen stellen hierbei Wasser mit 0 HU und Luft mit -1000 HU dar. Nach oben ist die Hounsfield-Skala offen. Durch eine Rekonstruktion der einzelnen Schichten entstehen überlagerungsfreie Bilder in der dritten Dimension. Bei anfänglichen CT-Geräten der ersten und zweiten Generation erfolgten Translation und Rotation noch in zwei voneinander getrennten Einzelschritten. Nach jedem Schnittbild erfolgte ein Vorschub des Lagerungstisches. Erst durch die Einführung von Geräten der dritten und vierten Generation wurde eine Rotation der Röntgenröhre um den Patienten mit gleichzeitigem Tischvorschub in transversaler Ebene ermöglicht [113].

1.2.2 Koronarkalk

Koronarkalzifizierungen der Intima sind mit atherosklerotischen Veränderungen der Koronararterien gleichzusetzen. Kalzifizierungen der Koronargefäße sind nur in atherosklerotischen und nicht in gesunden Gefäßen zu beobachten [45; 115]. Allerdings geht eine Atherosklerose der Koronararterien nicht zwingend mit Koronarkalk einher. Es handelt sich nicht bei jeder Koronarplaque um eine kalzifizierte Plaque, jedoch korreliert das Ausmaß der ermittelten Koronarkalzifizierung grob mit der koronaren Gesamtplaquelast [20; 83].

1.2.3 Koronare CT-Angiografie

Moderne Computertomografen können den hohen Ansprüchen von kardialen CT-Aufnahmen zunehmend gerecht werden. Durch die unablässige Pumpaktion und der kleinen Abmessungen des Herzens erfordert die CT-Datenakquisition des selbigen eine sehr hohe räumliche und zeitliche Auflösung. Einerseits konnte durch Multidetektorcomputertomografen (MDCT), die mehrere nebeneinanderliegende Detektorzeilen senkrecht zur z-Achse besitzen und dementsprechend mehrere Untersuchungsschichten pro Röhrenumdrehung erfassen können, die Scandauer erfolgreich verkürzt werden. Andererseits konnte durch die Entwicklung des Dual-Source-CT (DSCT) im Jahr 2006 mit zwei Röntgenstrahlern in einem System, eine weitere Verbesserung der zeitlichen Auflösung erreicht werden. Dies führte sowohl zu einer Verminderung von Bewegungsartefakten als auch zur Verbesserung der Bildqualität [38; 44; 61; 96; 99]. Neben diesen Verbesserungen ist es zur Vermeidung von Bewegungsartefakten notwendig, bei der Bildrekonstruktion aus Rohdaten nur solche aus einer bestimmten Phase des Herzzyklus zu verwenden. Hierbei bieten sich beispielsweise aufgrund geringgradiger Bewegung die mit-diastolische oder end-systolische Phase des Herzzyklus an [49]. Um eine Datenakquisition in diesen Phasen zu gewährleisten, gibt es sowohl die Möglichkeit des retrospektiven EKG-gated Scans [1; 49; 58] als auch des prospektiven EKG-triggered Scans [49]. Bei ersterem werden die Bilddaten über den gesamten Herzzyklus inklusive EKG-Synchronisation akquiriert und erst im Anschluss in der entsprechenden Phase rekonstruiert. Mittels prospektiv EKG-triggered Scan wird dagegen bereits vor Datenakquisition die am meist geeignete Herzphase festgelegt und im Anschluss nur während dieser der Scan durchgeführt [49]. Dies setzt jedoch eine niedrige Herzfrequenz sowie einen stabilen Herzrhythmus voraus [49].

All diese Verbesserungen und Entwicklungen resultieren in einer immer niedriger werdenden Strahlenbelastung für die Patienten [3; 23; 30; 31; 54; 58; 107].

1.2.4 Plaque-Detektion

Bei der Detektion und Quantifizierung von verkalkter, koronarer Plaque sind Elektronenstrahltomografie (EBT) und DSCT mit EKG-Gating als gleichwertig anzusehen [42]. Die Bilddaten werden hierbei ohne Kontrastmittel ermittelt. Zur Quantifizierung des Koronarkalks wird in der klinischen Routine unter anderem der sogenannte „Agatston-Score“ herangezogen. Dieser erlaubt die Berücksichtigung der Fläche sowie der Dichte der Verkalkung ab einer Masse von ungefähr 1 mg [6; 15; 22; 32; 93; 102].

Durch die Koronare CT-Angiografie (CTA) und die daraus resultierenden kontrastverstärkten Bilddaten, ist es möglich den Segment-Involvement-Score (SIS) zu erheben [2; 5]. Hierbei kann nicht nur eine Aussage über kalzifizierte, sondern auch über nicht-kalzifizierte Plaques und deren Ausmaß getroffen werden. Mithilfe der CTA besteht die Möglichkeit, durch ein nicht-invasives Verfahren den Grad einer Obstruktion infolge einer Plaque zu ermitteln und zu quantifizieren, sowie mit einer hohen Sicherheit eine obstruktive koronare Herzkrankheit auszuschließen [19].

1.2.4.1 Risikostratifizierung

Die Erhebung des Kalzium-Scores in asymptomatischen Patienten erlaubt eine von traditionellen risikostratifizierenden Modellen unabhängige sowie mit einer größeren Wertigkeit belegte Risikostratifizierung [8; 27; 41]. Koronarverkalkung kann hierbei mit einer Koronaratherosklerose gleichgesetzt werden. Folglich geht ein höherer Agatston-Score mit einem höheren Ausmaß der Koronaren Atherosklerose einher [93]. Deshalb korreliert, unabhängig von der Anwesenheit traditioneller Risikofaktoren, das Vorliegen und das Ausmaß koronarer Kalzifizierung mit dem Risiko eines zukünftigen kardiovaskulären Ereignisses [7; 12; 35; 46; 83; 84; 92; 94; 117]. So liegt laut einer Studie bei asymptomatischen Patienten das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis bei einem Agatston-Score von 0 für die nächsten 4,3 Jahre nur bei 0,47% [97]. Seit 2013 wird nach der American College of Cardiology/ American Heart Association-Leitlinie zum Themengebiet der cholesterinsenkenden Therapie der Agatston-Score als Hilfsindikator bei Grenzindikationen für eine Hochdosis-Statintherapie verwendet [37].

Studien zeigen, dass durch die CTA ebenfalls eine Risikostratifizierung vorgenommen werden kann. In einer Meta-Analyse von Bamberg et al. (2011) konnte gezeigt werden, dass die Anwesenheit und das aufgefundene Ausmaß einer koronaren Herzkrankheit in der CTA starke, unabhängige Prädiktoren für kardiovaskuläre Ereignisse sind [12].

Nach den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) zu dem Themengebiet der stabilen koronaren Herzkrankheit aus 2013 [80] ist eine CTA besonders für Patienten ohne bekannte koronare Herzkrankheit mit einer niedrigen bis mittleren klinischen Prätest-Wahrscheinlichkeit für eine selbige in Erwägung zu ziehen. Die klinische Prätest-Wahrscheinlichkeit ergibt sich hierbei aus Geschlecht, Alter und Art der thorakalen Beschwerden [39]. Bei Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit beläuft sich laut Studienlage die Sensitivität zur Vorhersage mindestens einer koronaren Stenose auf 95-99%, die Spezifität auf 64-89%, sowie der negative prädiktive Wert auf 97-100% [19; 76; 86]. Gelingt mittels CTA der Ausschluss einer obstruktiven KHK, weist der Patient eine exzellente Langzeitprognose auf. [25; 47; 48; 78; 79]. Bei Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit liegt nach Hadamitzky et al. (2013) das Risiko für ein schweres kardiales Ereignis in den nächsten fünf Jahren unter 0,5% [48]. Bei vorhandenen koronaren Stents oder einer hohen Kalklast ist in Folge der möglichen Artefakte die Aussagekraft der CTA jedoch eingeschränkt [18; 111].

1.3 Fragestellung

Der Agatston-Score ist ein klinisch etabliertes Verfahren, um die kalzifizierte Plaquelast der Koronararterien zu quantifizieren.

Ziel dieser Arbeit ist es den Zusammenhang zwischen dem Ausmaß koronarer Verkalkung, bestimmt durch den Agatston-Score in CT-Datensätzen ohne Kontrastmittel und den Segment-Involvement-Score, der semiquantitativ das Ausmaß verkalkter und nicht-verkalkter Plaque in der CT-Angiografie der Koronararterien ermittelt, zu analysieren. Darüber hinaus soll eine Aussage über die klinische Relevanz und den möglichen Mehrwert des „Segment-Involvement-Score“ (SIS) gegenüber dem Agatston-Score untersucht werden.

2 PATIENTEN UND METHODEN

2.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Insgesamt wurden Datensätze von 500 Patienten retrospektiv analysiert. Mit 415 Datensätzen wurde der Großteil durch eine bereits durchgeführte multizentrische Studie („**M**ulticenter **E**valuation of **C**oronary **D**ual Source CT Angiography in Patients with **I**ntermediate Risk of **C**oronary Artery Stenoses (MEDIC)“) bei Patienten mit klinischem Verdacht auf eine koronare Herzerkrankung erhoben. Hierbei wurden die entsprechenden CT-Untersuchungen in den jeweiligen Kliniken für Radiologie durchgeführt. Die restlichen 85 Datensätze wurden aus der täglichen, klinischen Routine des Universitätsklinikums Gießen bei Patienten mit intermediärer Prä-Test-Wahrscheinlichkeit für eine koronare Herzerkrankung in der Klinik für Radiologie akquiriert. Als weiteres Einschlusskriterium galt ein vorliegender Sinusrhythmus. Neben Parametern wie Alter, Gewicht, Größe und resultierendem Body-Mass-Index (BMI) war auch die Berücksichtigung kardiovaskulärer Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, familiäre Belastung) und der Beschwerdesymptomatik des Patientenkollektivs Teil der Erhebung. Hier stand die Differenzierung zwischen keinen; atypischen pectanginösen; typisch pectanginösen Beschwerden und unklarem Thoraxschmerz im Mittelpunkt. Alle Patienten wurden durch einen behandelnden Arzt ausführlich über die Untersuchung aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis.

Durch folgende Kriterien wurden Patienten von der CT-Untersuchung ausgeschlossen:

- Vorangegangene PCI oder Bypass-OP
- Vorhofflimmern oder > 6 Extrasystolen/Minute
- Unfähigkeit, die Luft für 15 Sekunden anzuhalten
- Niereninsuffizienz (Kreatinin > 1,8 mg/dl)
- Metforminmedikation, die nach dem CT nicht unterbrochen werden darf
- Keine Möglichkeit, einen antekubitalen Zugang zu legen (18G)
- Instabiler klinischer Zustand (anhaltende instabile AP, Bluthochdruck, maligne Arrhythmien)
- Mögliche Schwangerschaft
- Keine Einwilligung

- Für deutsche Teilnehmer: Teilnahme an einer wissenschaftlichen Studie in den letzten 10 Jahren, bei der der Proband Strahlung ausgesetzt war.

2.2 Methoden

2.2.1 Datenakquisition

2.2.1.1 Vorbereitung des Patienten

Die CT-Untersuchung wurde entweder mit einem Dual Source CT der ersten Generation (Somatom Definition, Siemens Healthcare, Forchheim, Deutschland, 300 ms Rotation, 2x64x0,6 mm Kollimation, Universitätsklinikum Gießen) oder einem Dual Source CT der zweiten Generation (Definition Flash, Siemens Healthcare, Forchheim, Deutschland, 280 ms Rotation, 2x128x0,6 mm Kollimation, Universitätsklinikum Erlangen) durchgeführt.

Durch vorangegangene Studien konnte ein positiver Effekt einer niedrigen Herzfrequenz von unter 65 Schlägen pro Minute auf die Bildqualität gezeigt werden [1; 56; 69; 70; 103]. Deshalb erhielten alle Patienten mit einer Ruhefrequenz von über 65 Schlägen pro Minute, die in dem Universitätsklinikum Gießen erfasst wurden, etwa 30 Minuten vor Beginn des CT-Scans, 50 bis 100 mg Atenolol oral verabreicht. Bei nicht adäquater Senkung der Herzfrequenz unter 65 Schlägen pro Minute wurde den Patienten kurz vor Beginn der Untersuchung zusätzlich bis zu 30 mg Metoprolol fraktioniert intravenös verabreicht. Bei den 415 Teilnehmern der MEDIC-Studie wurde keine herzfrequenzsenkende Medikation durchgeführt.

Die mit einer kubitalen Venenverweilkanüle versorgten Patienten wurden in Rückenlage auf den Lagerungstisch des Computertomografen gelagert und an die Kontrastmittelpumpe angeschlossen. Weiterhin erhielten die Studienteilnehmer unmittelbar vor dem CT-Scan zwei Hübe Glyceroltrinitratspray (1,6 mg) sublingual verabreicht, um die Darstellbarkeit der Koronargefäße durch eine Dilatation positiv zu beeinflussen. In Studien konnte hierdurch insbesondere eine verbesserte Beurteilbarkeit von kleiner angelegten Segmenten in der Peripherie gezeigt werden [26; 29; 82; 119]. Zur EKG-getriggerten Datenakquisition wurde über die gesamte Untersuchungszeit eine EKG-Ableitung nach Eindhoven abgeleitet. Um einen bewegungsartefaktfreien und reibungslosen Untersuchungsablauf ohne unnötige zusätzliche Strahlung zu gewährleisten, wurden den Patienten vom jeweiligen Untersucher die notwendigen Atemmanöver für die nachfolgenden CT-Scans zunächst erklärt, demonstriert und anschließend trainiert [1]. Das Atemmanöver erforderte vom

Patienten, auf Kommando nach Inspiration im besten Fall für etwa 15 Sekunden die Luft anzuhalten.

2.2.1.2 Topogramm

Im nächsten Schritt wurde eine nicht-contrastmittelverstärkte Übersichtsaufnahme in tiefer Inspiration des Thorax erstellt, um den Scanbereich zu ermitteln. Die kraniale Begrenzung wurde auf Höhe des pulmonalen Hilus festgelegt. Ungefähr einen Zentimeter unterhalb des Diaphragmas wurde die kaudale Grenze gezogen [1]. Anhand der angefertigten Übersichtsaufnahme konnte nachfolgend das Belichtungsfeld und somit das Scanvolumen für die anschließenden CT-Scans geplant werden. Dieses wurde so eingestellt, dass durch ein möglichst kleines Bestrahlungsfeld, und somit möglichst geringer folgender Strahlenbelastung, das gesamte Herz mit den Abgängen der Koronararterien kurz oberhalb der Aortenklappe vollständig erfasst wurde [64]. Abbildung 1 zeigt ein Beispiel der CT-Scan Planung mithilfe des Topogramms.

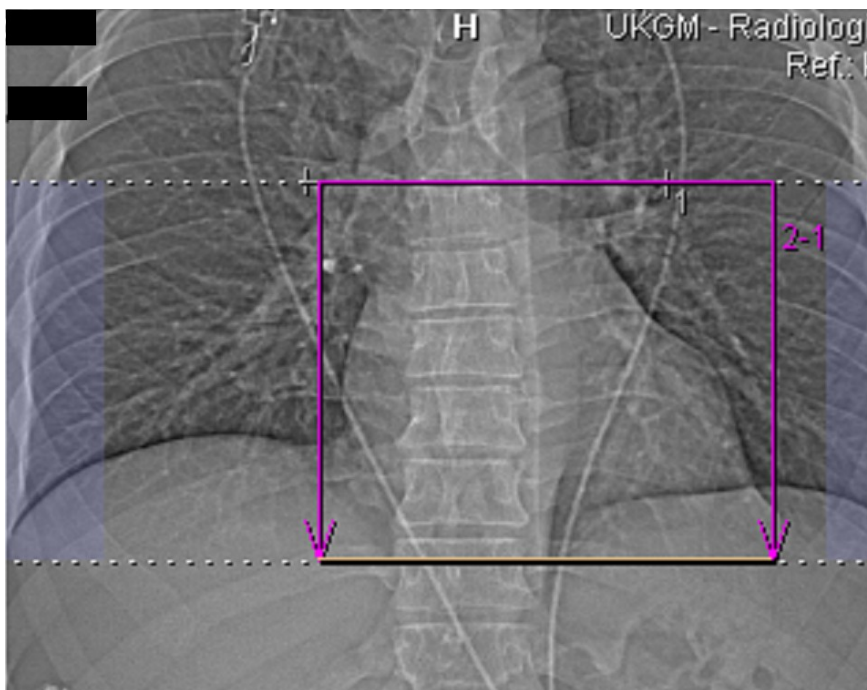


Abbildung 1: Topogramm.

Beispiel für die Einstellung des Belichtungsfeldes anhand des Topogramms. Der lila eingerahmte Bereich entspricht dem eingestellten Scanvolumen, das kranial bis kurz oberhalb der Aortenklappe mit den Abgängen der Koronararterien und caudal bis unterhalb des Herzens reicht.

2.2.1.3 Akquisition der Agatston-Score-Bilddaten

Um die Bilddaten zur Auswertung des Agatston-Scores zu erheben, wurde ein nicht-kontrastmittelverstärkter CT-Scan in Spiral-Modus mit retrospektivem EKG-Gating mit dem zuvor eingestellten Scanvolumen durchgeführt, sodass durch ein möglichst kleines Bestrahlungsfeld das gesamte Herz mit den Abgängen der Koronararterien kurz oberhalb der Aortenklappe vollständig erfasst wurde. Auch hier erfolgte die Datenerhebung bei tiefer Inspirationsstellung in cranio-kaudaler Richtung. Die angelegte Röhrenspannung betrug 120 kV und die Röhrenstromstärke 80 mAs. Die Rekonstruktion der ermittelten Rohdaten wurde unter Verwendung eines mittelscharfen Kernels (B35f), einer Schichtdicke von 3,0 mm und eines Inkrements von 1,5 mm durchgeführt.

2.2.1.4 Bestimmung der Kontrastmittelpassagezeit

Die Ermittlung der Kontrastmittelpassagezeit in einem weiteren Schritt diene der optimalen Synchronisation der Gabe des Kontrastmittels und der Datenaufnahme zur Erhebung des SIS [1].

Unter der Kontrastmittelpassagezeit versteht man in diesem Zusammenhang das Zeitintervall zwischen Kontrastmittelgabe und dessen maximale Anreicherung in dem proximalen arteriellen System. Hierzu wurde Patienten der MEDIC-Studie ein Kontrastmittel-Testbolus von 10 ml (100% Kontrastmittel) (Iomeprol, Imeron 350, BraccoAltana Pharma GmbH, Konstanz, Deutschland) mit einer Flussrate von 5 ml/s appliziert und anschließend mit 50 ml isotonischer Kochsalzlösung (100% NaCl) mit 5 ml/s nachgespült. Mit einer zeitlichen Verzögerung von 13 Sekunden wurde alle zwei Sekunden ein Bild der Aorta ascendens erhoben [1]. Statt Iomeprol wurde bei den im Klinikum für Radiologie des UKGM Gießen akquirierten Datensätzen Iopromid (Iopromid, Ultravis 370, Bayer Pharma AG, Berlin, Deutschland) als Kontrastmittel verwendet. Abbildung 2 zeigt eine Bildreihe der Aorta ascendens während einer Testbolusgabe.

Die Kontrastmittelpassagezeit ergibt sich durch die Ermittlung der Aufnahme mit der höchsten Kontrastmittelanreicherung (höchste Hounsfield-Unit) in der Aorta ascendens und des bis dahin verstrichenen Zeitintervalls nach Beginn der Kontrastmittelgabe. Für Patienten des Universitätsklinikums Gießen wurden die gleichen Mengen an Kontrastmittel und isotonischer Kochsalzlösung verwendet, jedoch mit einer höheren Flussrate von 6 ml/s. In der Literatur wird bei erwachsenen Patienten eine Flussrate zwischen 5-7 ml/s empfohlen [1].

Durch die ermittelte Kontrastmittelpassagezeit wird ein optimaler Kontrast zwischen Koronargefäßen, möglicher Plaques und dem umliegenden Gewebe während der Aufnahme gewährleistet und ermöglicht die Voraussetzung für die bestmögliche Auswertung der gewonnenen Bilddaten [1].

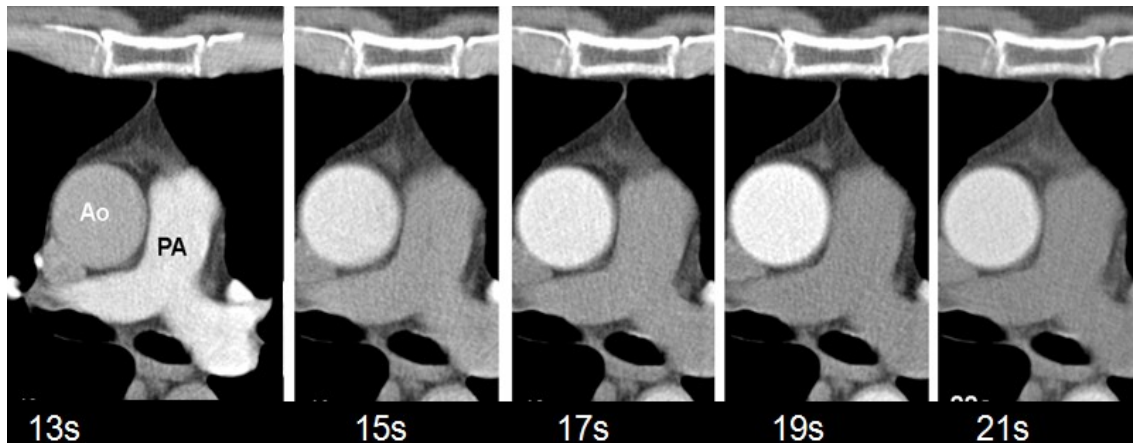


Abbildung 2: Bildreihe zur Bestimmung der Kontrastmittelpassagezeit.

Die Abbildung zeigt die zunehmende Anreicherung des Kontrastmittels mit wachsendem zeitlichem Abstand der Kontrastmittelgabe in der Aorta ascendens. Die erste Aufnahme wurde 13 Sekunden nach Kontrastmittelgabe akquiriert. Die nachfolgenden Bilder wurden alle zwei Sekunden erhoben. Die höchste Anreicherung (höchste HU) ist in der Sequenz nach 19 Sekunden gegeben. Anschließend fällt die Konzentration des Kontrastmittels wieder ab. Somit wird in diesem Fall die Kontrastmittelpassagezeit auf 19 Sekunden bestimmt.

2.2.1.5 Durchführung der CT-Koronarangiografie

Unter Berücksichtigung der zuvor ermittelten Kontrastmittelpassagezeit wurde im nächsten Schritt ein kontrastverstärkter CT-Scan in Spiral-Modus mit retrospektiven EKG-Gating oder prospektiven EKG-Triggern durchgeführt. Die Kollimation betrug, je nach Gerätegeneration, 2 x 64 x 0,6 Millimeter bzw. 2 x 128 x 0,6 Millimeter. Die angelegte Röhrenspannung lag bis zu einem Gewicht von 100 kg bei 100 kV. Für Patienten mit einem Körpergewicht von über 100 kg wurde eine gesteigerte Röhrenspannung von 120 kV verwendet, um eine gleichbleibende Bildqualität zu erreichen [1]. Zunächst wurde ein Kontrastmittelbolus von 60 ml (100% Kontrastmittel) appliziert und anschließend mit 60 ml einer Mischung aus isotonischer Kochsalzlösung und Kontrastmittel (80% NaCl, 20% Kontrastmittel) nachgespült. In beiden Fällen erfolgte die Applikation mit einem Fluss von 6 ml/s. Zur Vermeidung von atemexkursions-geschuldeten Bewegungsartefakten wurden die Patienten wie bei den vorangegangenen Belichtungen dazu aufgefordert, in Inspirationsstellung für etwa 15 Sekunden die Luft anzuhalten. Die ermittelten Rohdaten wurden unter Verwendung eines Standard-Rekonstruktionskernels (B26f) mit einer Schichtdicke von 0,6 mm und einem Inkrement von 0,4 mm rekonstruiert [1]. Dabei wählte ein automatischer Rekonstruktions-Algorithmus die optimale Herzphase mit den geringsten Bewegungsartefakten zur Bildrekonstruktion aus.

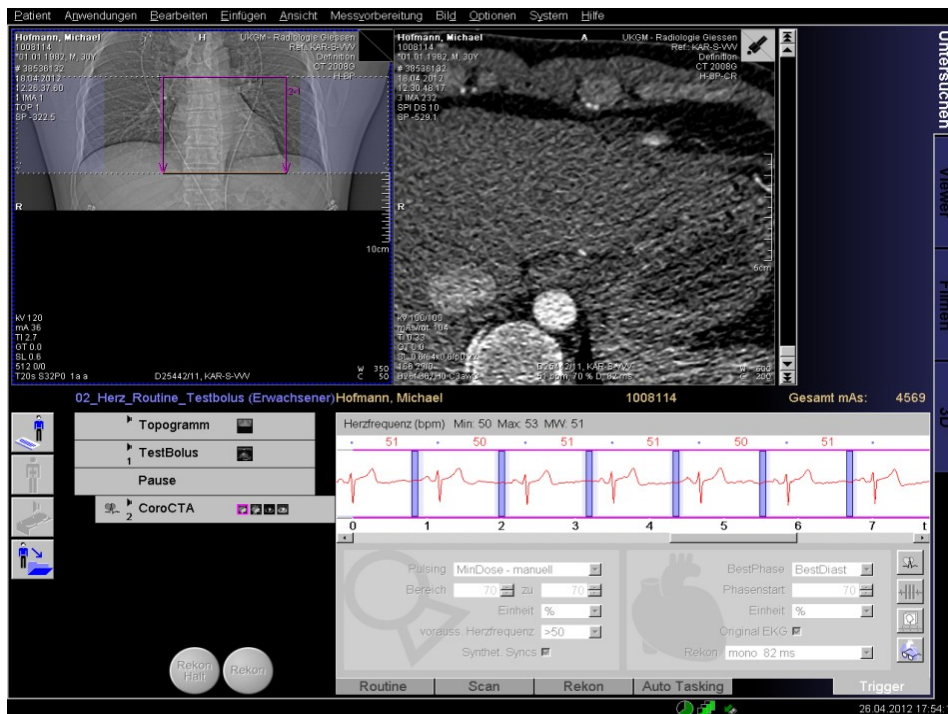


Abbildung 3: Bedienoberfläche der CT-Software mit Darstellung der EKG-getriggerten Datenakquisition.

In der linken oberen Bildecke findet sich das Topogramm mit dem eingestellten Scanvolumen. Die rechte obere Bildecke zeigt das aktuelle Schnittbild durch das Herz. In der unteren Bildhälfte ist das abgeleitete EKG zur EKG-getriggerten Datenakquisition dargestellt.

2.2.2 Ermittlung des Agatston-Scores

Die nicht-contrastverstärkten Datensätze wurden mithilfe einer handelsüblichen Analysesoftware (Syngo CaScore, Siemens, Forchheim, Deutschland) beurteilt und die Verkalkung mittels Agatston-Score [6] ermittelt. Dabei wurde koronarer Kalk als mindestens drei zusammenhängende Pixel mit 130 HU definiert. Der Untersucher musste die einzelnen hellauflauchenden, kalzifizierten Plaques in dem Softwarefenster markieren und deren jeweilige Lokalisation in Linken Hauptstamm (LM), Ramus interventricularis anterior (RIVA, engl. LAD), Ramus circumflexus (CX) oder Rechter Koronararterie (RCA) angeben. Anschließend berechnete die Software anhand der Datensätze die enthaltene kalzifizierte Plaquelast und beschrieb diese mit einem dimensionslosen Zahlenwert aufsteigend von 0. Eine Höchstgrenze ist hierbei nicht gegeben.

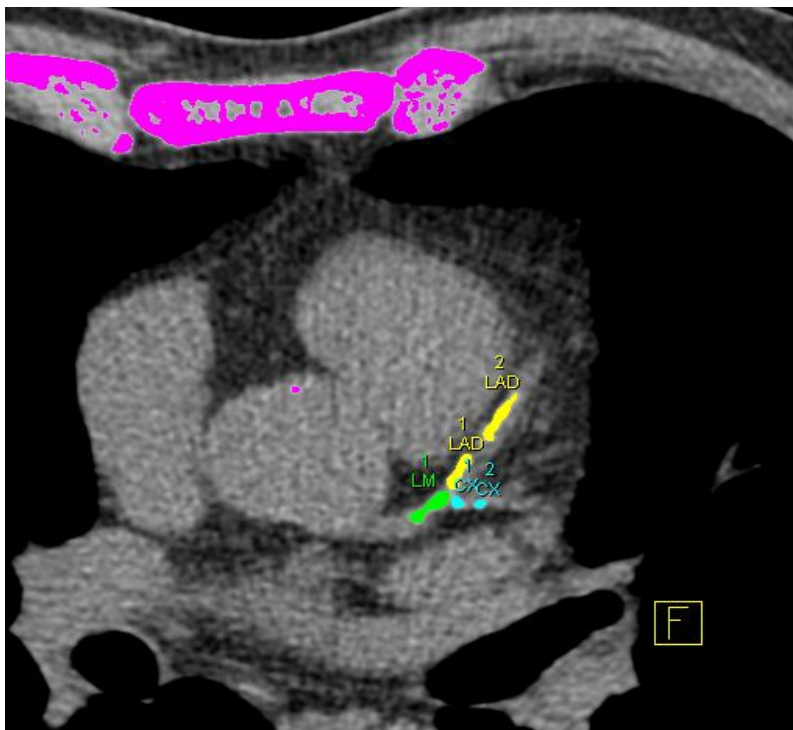


Abbildung 4: Ermittlung des Agatston-Scores.

Markierung und Lokalisierung der kalzifizierten Plaquelast in LM (grün), LAD (gelb), CX (blau) sowie RCA (in der Abbildung nicht dargestellt) zur Ermittlung des Agatston-Scores.

Threshold = 130 HU
(103.2 mg/cm³ CaHA)

Artery	Number of Lesions (1)	Volume [mm ³] (3)	Equiv. Mass [mg CaHA] (4)	Calcium Score (2)
LM	1	34.2	6.54	40.6
LAD	2	70.7	12.66	66.3
CX	2	9.0	1.59	7.2
RCA	0	0.0	0.00	0.0
Total	5	114.0	20.79	114.1

(1) Lesion is volume based
(2) Equivalent Agatston score
(3) Isotropic interpolated volume
(4) Calibration Factor: 0.794

Abbildung 5: Auswertung des Agatston-Scores.

Die Abbildung zeigt einen Screenshot der Softwareoberfläche, die die Ergebnisse der Auswertung darstellt. Es wird zum einen die Anzahl der registrierten Plaques, das Volumen sowie die dazugehörige äquivalente Masse nach Lokalisation und Gesamtzahl aufgeführt. Zum anderen wird der Calcium-Score nach Lokalisation und Gesamtergebnis angezeigt.

2.2.3 Ermittlung des Segment-Involvement-Scores

Der Segment-Involvement-Score (SIS) wurde von einem Untersucher, der unwissend gegenüber dem klinischen Verlauf der Patienten war, an einer Offline-Workstation (Siemens, Leonardo Multimodality Workplace, Siemens Healthcare, Forchheim, Deutschland) ermittelt.

Mithilfe von kontrastverstärkten axialen Schnittbildern konnte das Vorhandensein koronarer atherosklerotischer Plaque in multiplanarer Rekonstruktion in freier Angulierung ermittelt werden. Plaque wurde als klar gegenüber dem Gefäß und dem umliegenden perikardialen Gewebe abgrenzbare Struktur von $>1 \text{ mm}^2$ definiert [4]. Durch den Einsatz von Kontrastmittel konnten auch nicht-kalzifizierte Plaques identifiziert werden. Kalzifizierte Plaque wurde als jegliche Plaque mit einer Abschwächung von $> 130 \text{ HU}$ definiert. Dagegen wurden nicht-kalzifizierte Plaques als jegliche Plaque mit einer Abschwächung von $< 130 \text{ HU}$ festgelegt. Eine teilweise-kalzifizierte Plaque wies Anteile beider Merkmale auf [91; 100]. Anhand des 18 Segment Modells der Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT) [10], welches in Abbildung 6 zu sehen ist, erfolgte die Beurteilung und Graduierung der Plaquelast wie folgt: 0 = keine Plaque, 1 = kalzifizierte Plaque, 2 = nicht-kalzifizierte Plaque, 3 = kalzifizierte und nicht-kalzifizierte Plaque, 4 = Segment nicht beurteilbar, X = Segment nicht vorhanden.

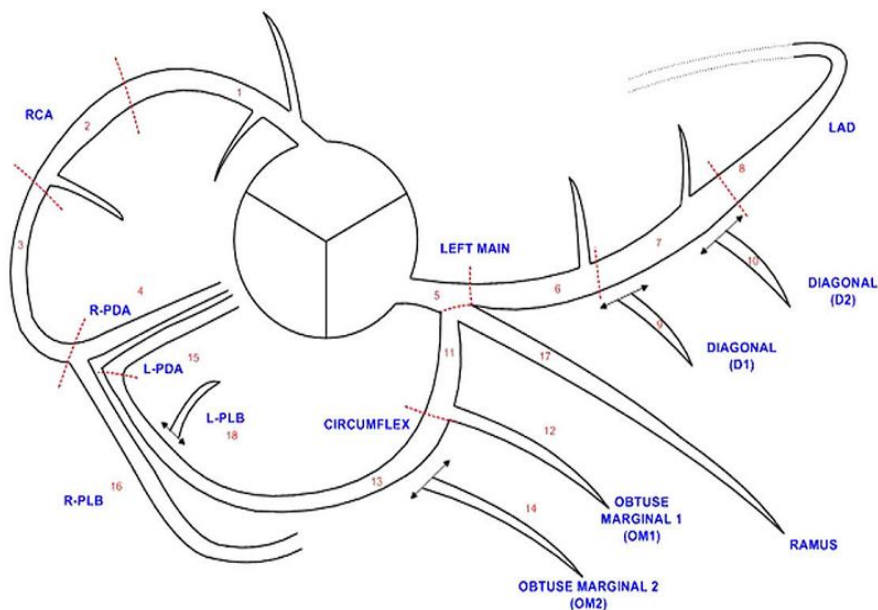


Abbildung 6: 18 Segment Modell der Koronararterien nach der Society of Cardiovascular Computed Tomography.

Der SIS berechnet sich aus der Anzahl der Koronarsegmente, in denen Plaque nachweisbar ist [79; 85]. Eine Unterscheidung zwischen kalzifizierter und nicht-kalzifizierter Plaque erfolgt bei der Berechnung des Segment-Involvement-Scores nicht. Ebenfalls unberücksichtigt bleiben die Anzahl und die Masse der Plaques in den einzelnen Segmenten. Der dimensionslose Score liegt zwischen 0 und maximal 18. Ein SIS von 0 bedeutet demnach, dass in keinem der möglichen 18 angelegten Koronarsegmente eine Plaque detektiert wurde. Dagegen entspricht der maximale SIS von 18 einer Plaquelast in jedem einzelnen Koronarsegment.

Folgend finden sich Beispiele für plaquefreie Segmente, kalzifizierte, nicht-kalzifizierte sowie teilweise kalzifizierte Plaque.

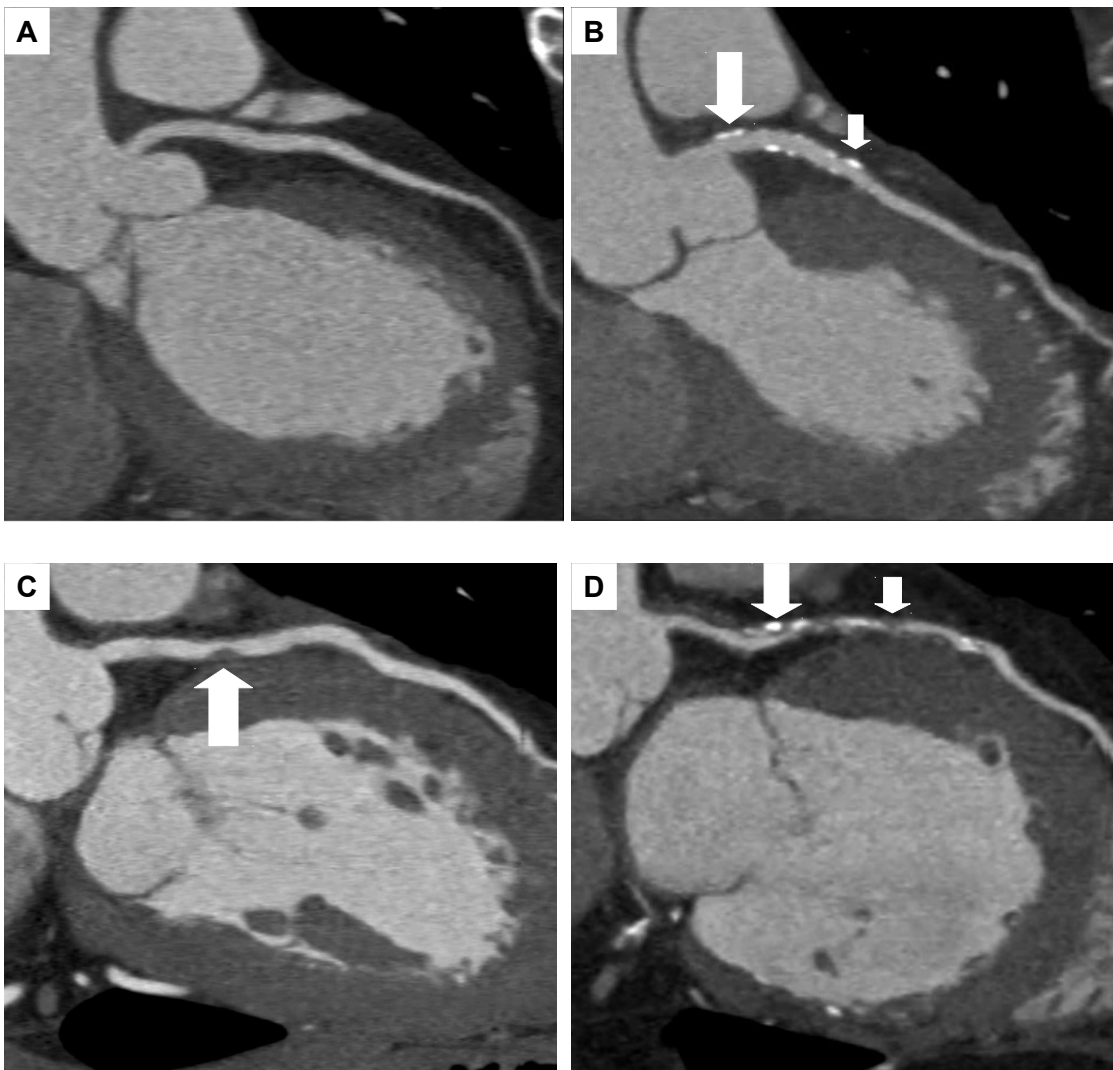


Abbildung 7: A Beispiel für ein Koronargefäß ohne Plaquelast.

Gezeigt ist der linke Hauptstamm mit dem daraus hervorgehenden Ramus interventricularis anterior. Nach der angewandten Codierung zur Bewertung der Plaquezusammensetzung entspricht dieser Befund einer 0.

Abbildung 7: B Beispiel für ein Koronargefäß mit kalzifizierter Plaque.

Erkennbar sind mehrere kalzifizierte Plaque im linken Hauptstamm (großer Pfeil) und im Anfangsbereich des Ramus interventricularis anterior (kleiner Pfeil). Nach der angewandten Codierung entspricht dieser Befund einer 1 für eine kalzifizierte Plaque und einem SIS nur bezogen auf das gezeigte Bild von 2, da sowohl Anteile des linken Hauptstammes als auch des Ramus interventricularis anterior eine Plaquelast aufweisen.

Abbildung 7: C Beispiel für ein Koronargefäß mit nicht-kalzifizierter Plaque.

Der Pfeil deutet auf eine nicht-kalzifizierte Plaque im Ramus interventricularis anterior. Nach der angewandten Codierung zur Bewertung der Plaquezusammensetzung entspricht dieser Befund einer 2 für eine nicht-kalzifizierte Plaque.

Abbildung 7: D Beispiel für ein Koronargefäß mit kalzifizierter und nicht-kalzifizierter Plaque.

Zum einen ist eine Plaque mit kalzifizierten sowie nicht-kalzifizierten Anteilen (großer Pfeil) und zum anderen nicht-kalzifizierte Plaque (kleiner Pfeil) auf der Abbildung zu erkennen. Nach der angewandten Codierung zur Bewertung der Plaquezusammensetzung entspricht dieser Befund einer 3.

2.2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte in Microsoft Excel, Graph Pad Prism Version 5.01 (Graph Pad Software, San Diego California, USA) sowie in PASW statistics Version 18 (SPSS, Inc., an IBM Company, Chicago, IL, USA). Zum Vergleich von numerischen Werten wurde der Mann-Whitney-U-Test für unpaare Stichproben verwendet. Kategorische Variablen wurden anhand des Chi-Square Test verglichen. Ab $p < 0,05$ galten die Ergebnisse als signifikant.

Die multivariate Regressionsanalyse erfolgte ebenfalls in PASW statistics Version 18 (SPSS, Inc., an IBM Company, Chicago, IL, USA). Hierbei wurden die Parameter Alter, BMI, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes, Nikotinkonsum, familiäre Belastung und Anzahl an Risikofaktoren eingeschlossen und nach möglichen geschlechtsspezifischen Prädiktoren für einen Agatston-Score sowie Segment-Involvement-Score größer 0 gesucht.

3 ERGEBNISSE

3.1 Patientenkollektiv

Bei 500 Patienten, davon 241 Männer (48%) und 259 Frauen (52%), wurden ein Koronarkalknachweis und eine CT-Angiografie der Koronararterien durchgeführt.

Das Alter lag im Mittel bei $60,7 \pm 10,8$ Jahren. Es ergab sich aus einer mittleren Größe von $1,68 \pm 0,10$ m und einem mittleren Gewicht von $79,6 \pm 16,2$ kg ein BMI im Mittel von $28,2 \pm 5,0$ kg/m². Jeder Patient besaß im Durchschnitt $1,7 \pm 1,1$ Risikofaktoren. Die Risikofaktoren verteilten sich wie folgt: Arterielle Hypertonie lag bei 307 (61,4%), Hypercholesterinämie bei 174 (34,8%), Diabetes mellitus bei 84 (16,8%), Nikotinabusus bei 129 (25,8%) und eine familiäre Belastung bei 126 (25,2%) Patienten vor. Der Großteil des Patientenkollektivs mit 431 (86,2%) Patienten gab atypische AP Beschwerden an. 54 (10,8%) Patienten klagten dagegen über eine typische AP Symptomatik. Nur 13 (2,6%) Patienten klagten über keinerlei Schmerzen und bei 2 Patienten lagen nicht-anginöse Thoraxschmerzen vor. Die durchschnittliche Herzfrequenz bei der CT-Datenaufnahme lag bei $65,6 \pm 13,2$ /Minute. Das mittlere DLP (mGy*cm) betrug $409,4 \pm 243,7$ und die effektive Dosis $5,7 \pm 3,4$ mSv.

Parameter	Männliche Patienten	Weibliche Patientinnen	Signifikanz p-Wert
Anzahl	241 (48%)	259 (52%)	
Alter	59 ± 11	62 ± 10	0,0002
Gewicht (kg)	$86 \pm 15,4$	$73,5 \pm 14,6$	< 0,0001
Größe (m)	$1,75 \pm 0,08$	$1,61 \pm 0,08$	< 0,0001
BMI (kg/m²)	$28,2 \pm 4,3$	$28,2 \pm 5,5$	n.s.
Anzahl Risikofaktoren	$1,7 \pm 1,1$	$1,6 \pm 1,1$	n.s.
Risikofaktoren			
Arterielle Hypertonie	141 (58,5%)	166 (64,1%)	n.s.
Hypercholesterinämie	77 (32,0%)	97 (37,4%)	n.s.
Diabetes mellitus	45 (18,7%)	39 (15,1%)	n.s.
Nikotinkonsum	80 (33,2%)	49 (18,9%)	0,0003
Familiäre Belastung	60 (24,9%)	66 (25,5%)	n.s.

Beschwerden			
Keine Beschwerden	6 (2,5%)	7 (2,7%)	n.s.
Unklarer Thoraxschmerz	2 (0,8%)	0	n.s.
Atypische AP	221 (91,7%)	210 (81,1%)	0,0007
Typische AP	12 (5,0%)	42 (16,2%)	< 0,0001

Tabelle 2: Klinische Parameter der Studienkohorte.

3.2 Ergebnisse des Agatston-Scores

Der mittlere Agatston-Score lag bei dem ausgewählten Patientenkollektiv von 500 Patienten bei $117,0 \pm 194,9$. Insgesamt wiesen 205 (41,0%) Studienteilnehmer (133 weibliche Teilnehmer, 72 männliche Teilnehmer) einen Agatston-Score von 0 auf. 288 (57,6%) Studienteilnehmer (125 weibliche Studienteilnehmer, 163 männliche Studienteilnehmer) hatten einen Kalzium-Score über 0. Bei 7 Patienten konnte der Kalzium-Score nicht erhoben werden.

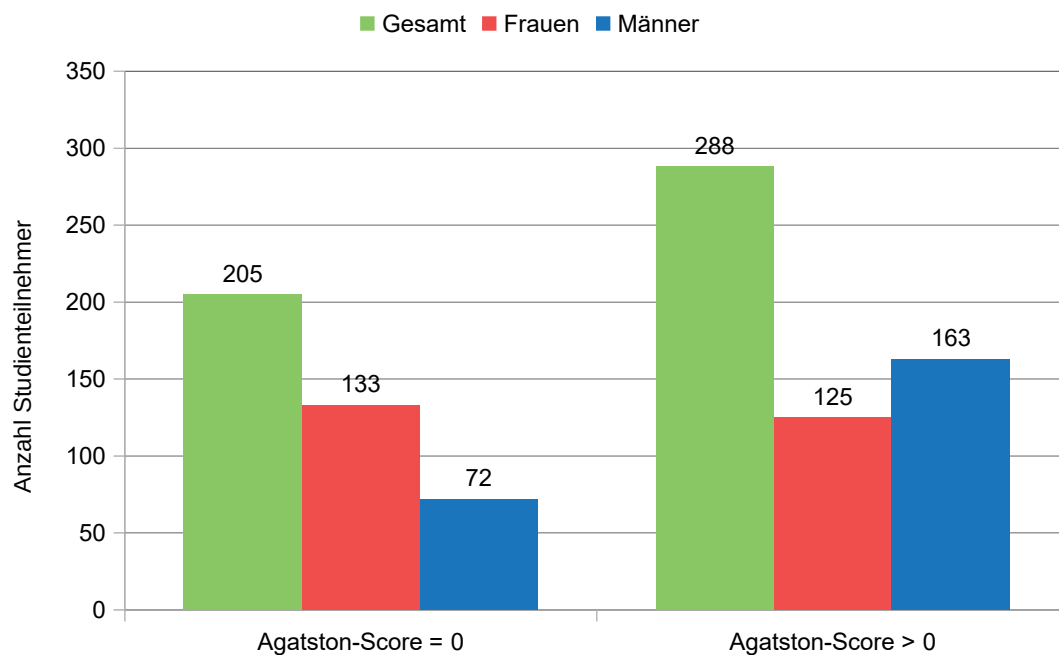


Diagramm 1: Gesamtzahl der Patienten mit einem Agatston-Score von 0 und einem Agatston-Score größer 0 sowie geschlechterspezifische Aufteilung.

3.3 Ergebnisse des Segment-Involvement-Scores

Der SIS lag im Mittel bei allen Patienten bei $3,3 \pm 3,5$. Dabei wurden 209 (41,8%) Patienten mit mindestens einer kalzifizierten Plaque registriert. 183 (36,6%) Patienten hatten mindestens eine nicht-kalzifizierte Plaque und bei 233 (46,6%) konnte mindestens eine teilweise kalzifizierte Plaque festgestellt werden. Insgesamt zeigten 163 Patienten (110 weibliche Patienten, 53 männliche Patienten) einen SIS von 0. Folglich wurde 337-mal (149 weibliche Teilnehmer, 188 männliche Teilnehmer) ein SIS größer 0 erhoben.

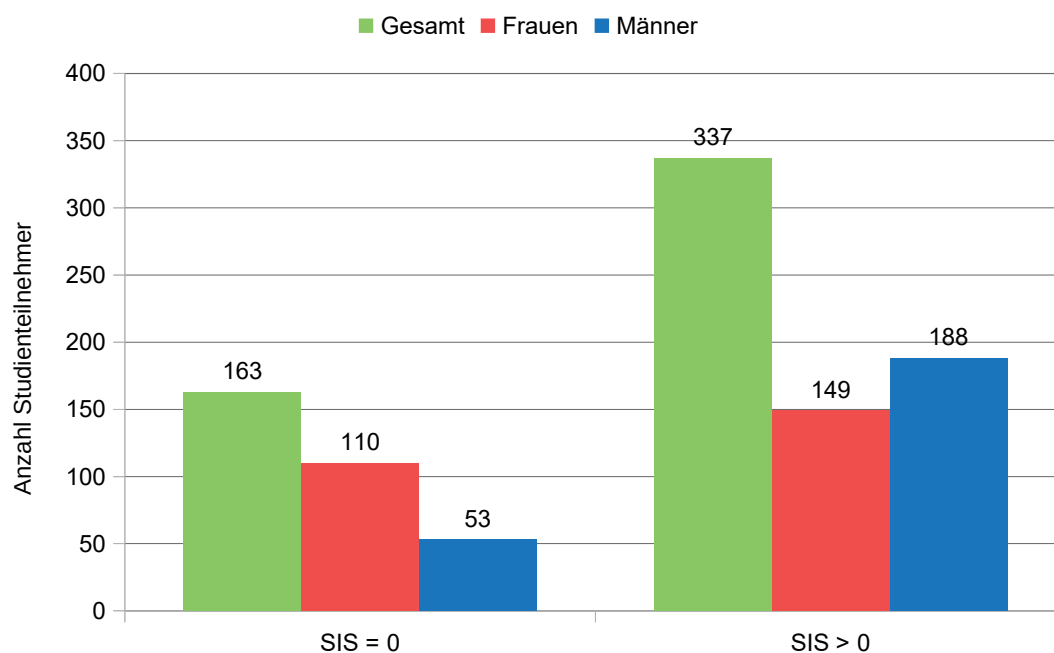


Diagramm 2: Gesamtzahl der Studienteilnehmer mit einem SIS von 0 und einem SIS größer 0 sowie geschlechterspezifische Verteilung.

Da nicht bei allen Patienten jedes einzelne Segment der möglichen 18 angelegt ist, lag die Gesamtzahl nicht bei 9000 Segmenten, sondern bei 7412. Hiervon war in 22,2% (1645) der Segmente Plaque nachweisbar. Bezogen auf die Gesamtzahl wiesen 6,0% (443) der Segmente kalzifizierte Plaques, 4,9% (363) nicht-kalzifizierte Plaques und 11,3% (839) teilweise-kalzifizierte Plaques auf. Die differenzierte Betrachtung der

enthaltenen Plaquezusammensetzung in Bezug auf die Anzahl der belasteten Segmente ergab, dass 26,9% dieser Segmente kalzifizierte Plaques, 22,1% nicht-kalzifizierte Plaques und 51,0% teilweise kalzifizierte Plaques enthielten.

Insgesamt 117 der 7412 Segmente waren aufgrund von Artefakten nicht zu beurteilen.

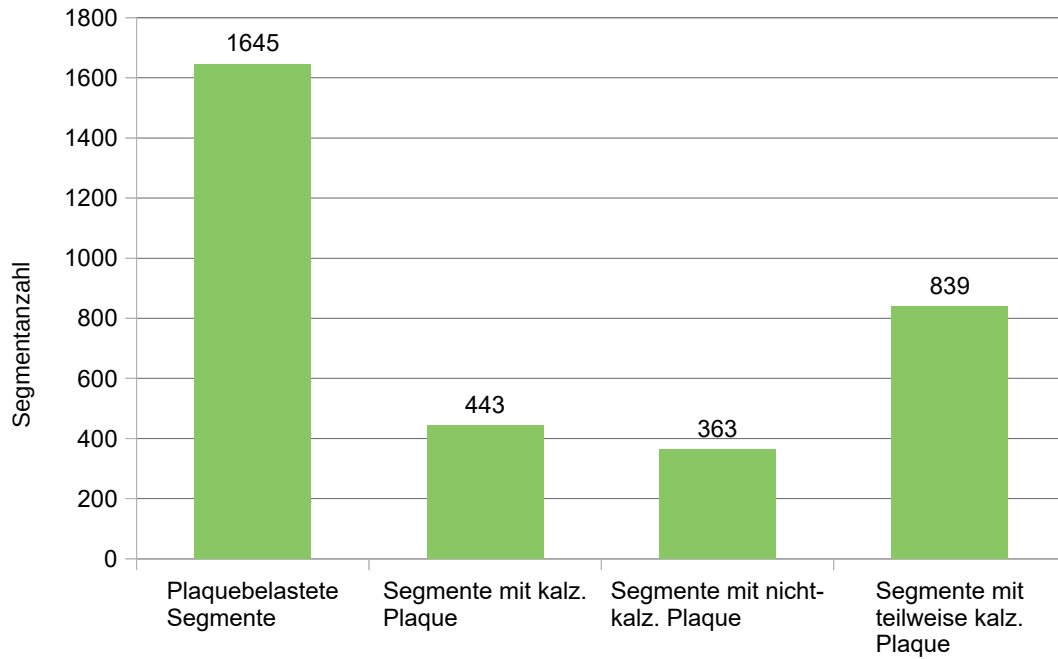


Diagramm 3: Gesamtzahl der plaquelasteten Koronarsegmente und die Verteilung der Plaquezusammensetzung.

3.4 Ergebnisse der Korrelation zwischen Segment-Involvement-Score und Agatston-Score

Es zeigte sich lediglich ein moderater Zusammenhang zwischen dem Agatston-Score als Maß der koronaren Verkalkung und dem Segment-Involvement-Score als Maß der gesamten koronaren Plaquelast von $R^2 = 0,571$.

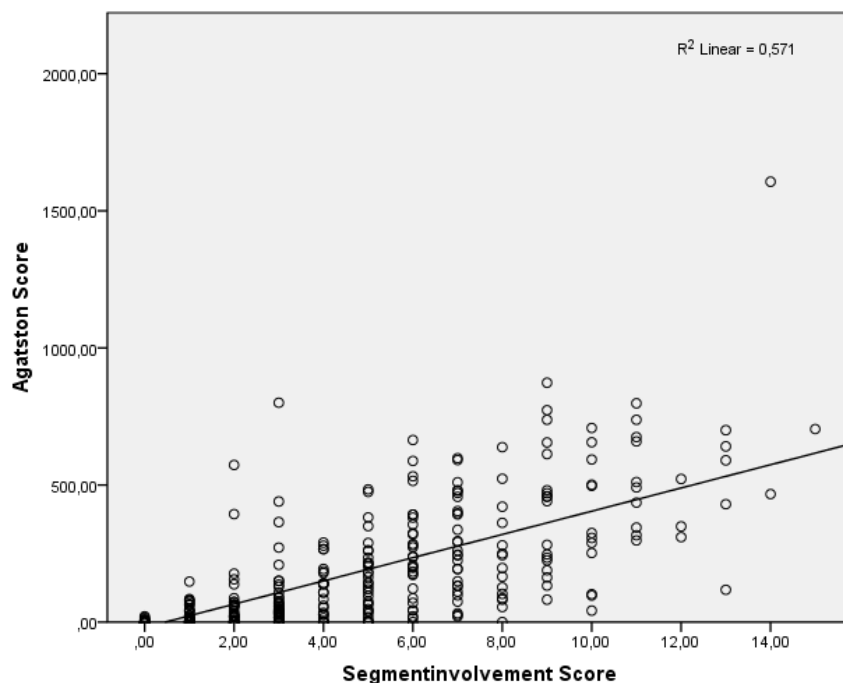


Diagramm 4: Korrelation von Agatston-Score und Segment-Involvement-Score.

Der Kalzium-Score und der SIS lagen in 150 (30,0%) Fällen gemeinsam bei 0. In 275 (95,5%) von 288 Fällen ging ein Kalzium-Score von über 0 ebenfalls mit einem SIS von größer 0 einher. Nur in 13 (8%) Fällen stimmte ein SIS von 0 nicht mit dem dazugehörigen Kalzium-Score überein. Dabei handelte es sich bis auf zwei Ausnahmen (einmal Agatston-Score = 16, einmal Agatston-Score = 21) um eine geringe Kalziumlast mit einem Agatston-Score jeweils < 10 . Bezieht man die 13 Fälle auf die gesamte Studienkohorte, entspricht dies 2,6%.

Dagegen lag der SIS in 55 (26,8%) von insgesamt 205 Fällen über 0, obwohl der Kalzium-Score 0 entsprach. Der SIS betrug bei diesen Patienten im Mittel $2,1 \pm 1,4$.

Hierbei wiesen 39 Testpersonen ausschließlich nicht-kalzifizierte Plaquelast auf. Dies entspricht 19% der 205 Fälle, die einen Agatston-Score von 0 aufwiesen. Dagegen konnte bei 9 (4,4%) Fällen kalzifizierte Plaque nachgewiesen werden, die durch den Agatston-Score nicht detektiert wurde. In den restlichen 7 (3,4%) Fällen zeigten sich kalzifizierte, nicht-kalzifizierte sowie teilweise kalzifizierte Plaque. Auf die gesamte Studienkohorte bezogen entsprechen die 55 Patienten 11% (55/500).

Dies lässt darauf schließen, dass fast jeder positive Kalzium-Score einen positiven SIS mit sich bringt, aber umgekehrt ein positiver SIS nicht zwingend mit einer positiven kalzifizierten Plaquelast und somit auch mit einem positiven Agatston-Score einhergeht.

3.5 Geschlechtsspezifische Unterschiede bei Agatston- und Segment-Involvement-Score

Sowohl für den Agatston-Score als auch für den Segment-Involvement-Score zeigen sich bei der Auswertung der gesammelten Daten geschlechtsspezifische Unterschiede.

Der Agatston-Score lag bei Männern im Mittel bei $154,2 \pm 219,8$ und bei Frauen bei $83,1 \pm 162,1$. Daraus resultiert ein signifikanter Unterschied für die beiden Geschlechter ($p < 0,0001$). Die Anzahl der männlichen Patienten mit einem Agatston-Score von 0 mit 72 (29,9%) von 241 Teilnehmern ist signifikant geringer ($p < 0,0001$) als die Anzahl der Frauen, die etwa zur Hälfte einen unauffälligen Kalzium-Score von 0 aufwiesen (51,4%; 133/259).

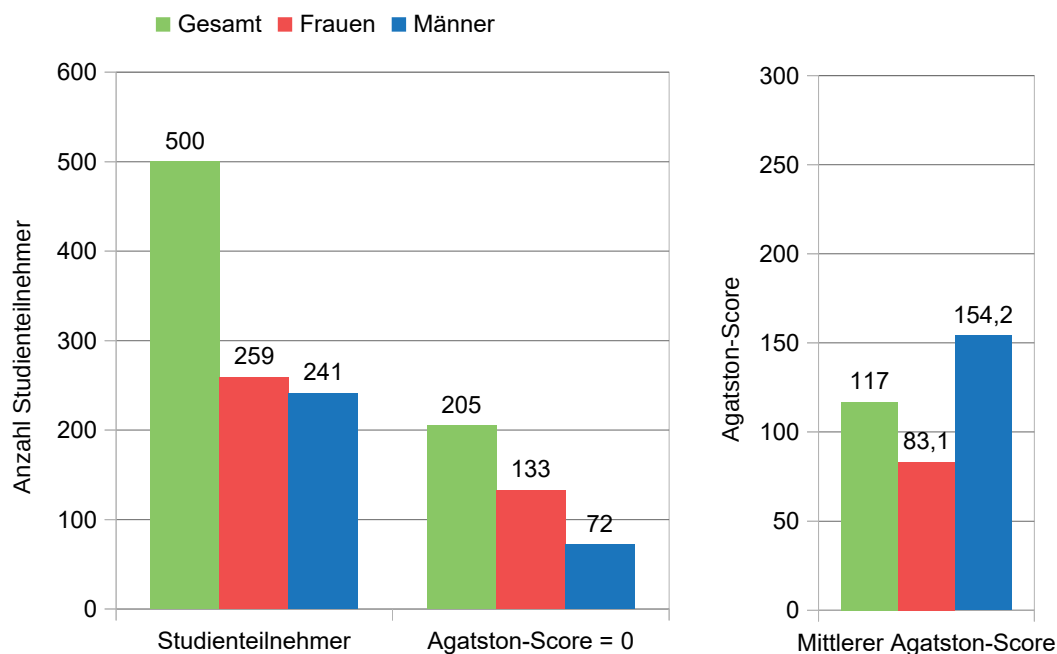


Diagramm 5: Geschlechterabhängige Unterschiede des Agatston-Scores.

Ein ähnliches Bild ergibt sich für den Segment-Involvement-Score. Es zeigte sich ein signifikant niedriger Segment-Involvement-Score der Frauen im Vergleich der Männer. Bei den Männern lag er im Mittel bei $4,4 \pm 3,8$. Bei den Frauen hingegen bei $2,2 \pm 2,9$ ($p < 0,0001$). Mit 110 (42,7%) weiblichen Patienten wiesen mehr als doppelt so viele

Frauen gegenüber den Männern einen SIS von 0 auf. Gerade einmal 53 (22%) männliche Patienten zeigten einen unauffälligen SIS.

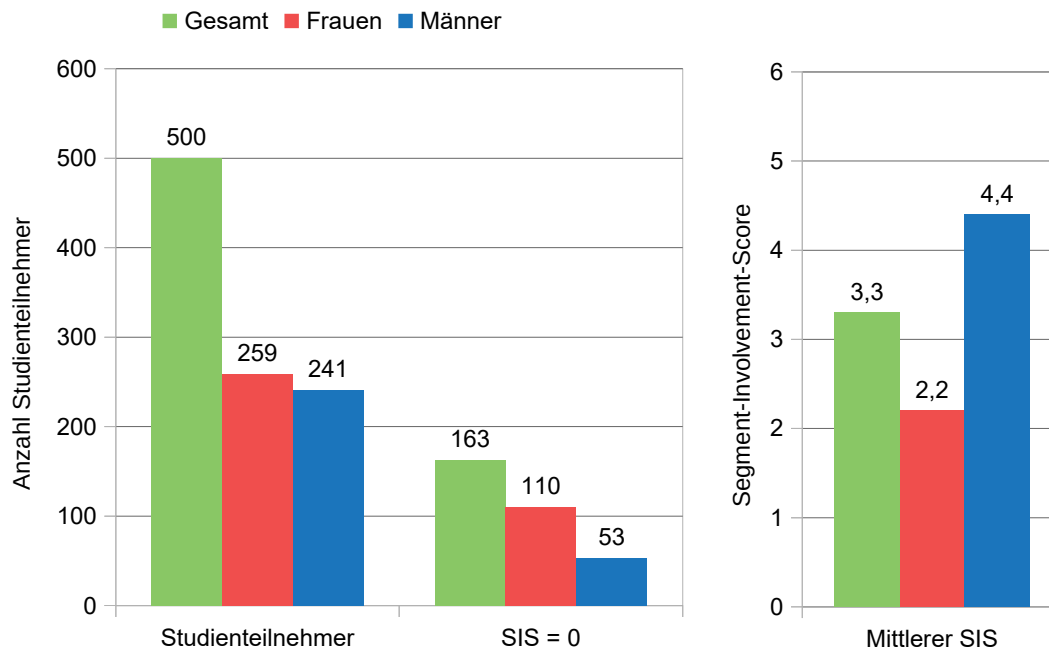


Diagramm 6: Geschlechterabhängige Unterschiede des SIS.

Auch innerhalb des SIS zeigten sich geschlechtsspezifische Unterschiede. 118 (49,0%) Männer wiesen mindestens eine kalzifizierte Plaque auf. Im Gegensatz dazu konnte nur bei 91 (35,1%) Frauen mindestens eine kalzifizierte Plaque gefunden werden. Dies entspricht einem signifikant höherem Nachweis von kalzifizierter Plaque bei Männern ($p=0,002$).

Ein ähnliches Bild findet man auch bei Betrachtung der Anzahl an Patienten mit nicht-kalzifizierten Plaques. Männer waren in 102 (42,3%) Fällen und Frauen in 81 (31,2%) Fällen betroffen ($p=0,012$). Ein noch deutlicherer geschlechtsspezifischer Unterschied ergab sich in der Betrachtung der Anzahl von Studienteilnehmern, die mindestens eine teilweise kalzifizierte Plaque aufwiesen. Im Gegensatz zu den Frauen mit 88 (34,0%) Fällen zeigten die männlichen Patienten mit 145 (60,2%) Fällen eine signifikant höhere Anzahl ($p<0,0001$).

Parameter	Männliche Patienten	Weibliche Patienten	Signifikanz p-Wert
Anzahl	241 (48%)	259 (52%)	
Alter	59±11	62±10	0,0002
Agatston-Score	154,2±219,8	83±162,1	< 0,0001
Segment- Involvement-Score	4,4±3,8	2,2±2,9	< 0,0001
Teilnehmer mit kalzifizierte Plaque	118 (49,0%)	91 (35,1%)	0.002
Teilnehmer mit nicht-kalzifizierte Plaque	102 (42,3%)	81 (31,2%)	0,012
Teilnehmer mit teilweise kalzifizierte Plaque	145 (60,2%)	88 (34,0%)	< 0,0001

Tabelle 3: Geschlechtsspezifische Unterschiede des Agatston-Score sowie des SIS.

Männer hatten insgesamt 3579 und Frauen 3833 Segmente angelegt. In Bezug auf die geschlechtsspezifische Gesamtzahl der angelegten Segmente und deren Plaquebelastung sowie -zusammensetzung ergaben sich folgende Unterschiede:

Männer zeigten mit 29,7% (1064/3579) befallener Segmente eine signifikant ($p < 0,0001$) höhere Belastung auf, als Frauen mit 15,2% (581/3833). Die Testung der Anzahl der kalzifizierten, der nicht-kalzifizierten und der teilweise kalzifizierten Plaques mit dem Chi-Square Test ergab ebenfalls eine signifikant höhere Belastung der Männer im Gegensatz zu den Frauen. Genauere Werte finden sich in Tabelle 4 sowie Diagramm 7.

Parameter	Männer	Frauen	Signifikanz p-Wert
Anzahl der Patienten	241	259	
Anzahl von Segmenten	3579	3833	

Anzahl Segmente mit Plaque	1064 (29,7%)	581 (15,2%)	< 0,0001
Anzahl Segmente mit kalz. Plaque	266 (7,4%)	177 (4,6%)	< 0,0001
Anzahl Segmente mit nicht-kalz. Plaque	218 (6,1%)	145 (3,8%)	< 0,0001
Anzahl Segmente mit teilweise kalz. Plaque	580 (16,2%)	259 (6,8%)	< 0,0001

Tabelle 4: Anzahl und prozentualer Anteil der Segmente und deren enthaltene Plaquelast bezogen auf die geschlechtsabhängige Gesamtzahl an Segmenten.

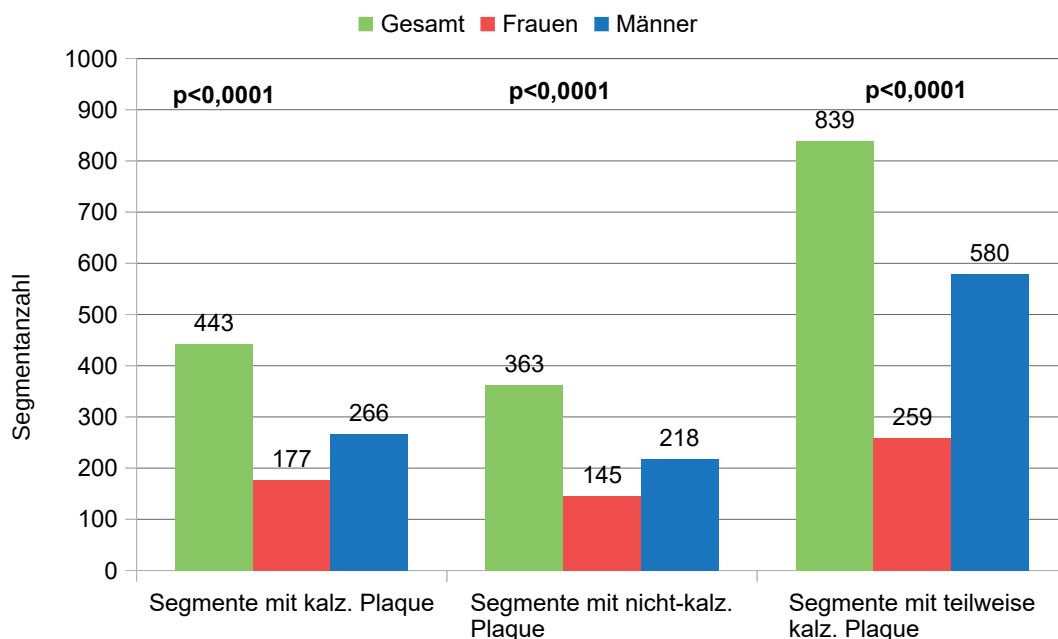


Diagramm 7: Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Plaquezusammensetzung bezogen auf Segmente.

Bei Betrachtung der Plaquezusammensetzung bezogen auf die geschlechtsspezifische Anzahl an belasteten Segmenten ergab sich folgende Datenlage: Frauen wiesen einen höheren Prozentsatz an Segmenten mit kalzifizierten (30,5%) und nicht-kalzifizierten (25,0%) Plaques auf. Bei Männern konnte dagegen mit 54,5% (580/1064) der

Segmente eine signifikant höhere Zahl an Segmenten mit teilweise kalzifizierter Plaque ermittelt werden. Die ausführlichen Daten finden sich in Tabelle 5.

Parameter	Männer	Frauen	Signifikanz p-Wert
Anzahl der Patienten	241	259	
Anzahl von Segmenten	3579	3833	
Anzahl Segmente mit Plaque	1064 (29,7%)	581 (15,2%)	< 0,0001
Anzahl Segmente mit kalz. Plaque	266 (25,0%)	177 (30,5%)	0,0001
Anzahl Segmente mit nicht-kalz. Plaque	218 (20,5%)	145 (25,0%)	0,04
Anzahl Segmente mit teilweise kalz. Plaque	580 (54,5%)	259 (44,5%)	0,0001

Tabelle 5: Anzahl und prozentualer Anteil der Segmente und die enthaltene Plaquelast bezogen auf die geschlechtsabhängige Anzahl an belasteten Segmenten.

3.6 Analyse von geschlechtsspezifischen Prädiktoren für den Agatston- und Segment-Involvement-Score

Mithilfe einer multivariaten Regressionsanalyse, die die Parameter Alter, BMI, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes, Nikotinkonsum, familiäre Belastung und Anzahl an Risikofaktoren beinhaltet, wurde nach möglichen geschlechtsspezifischen Prädiktoren für Score-Werte größer 0 gesucht. Dabei ergaben sich deutliche Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern.

Für Männer zeigte sich, dass das Alter ($p < 0,0001$) den einzigen unabhängigen Prädiktor für einen Agatston-Score über 0 darstellt. Bei Frauen hingegen ist neben dem Alter ($p < 0,0001$) auch ein Diabetes mellitus ($p = 0,002$) ein unabhängiger Prädiktor. Für einen Segment-Involvement-Score größer 0 zeigten sich bei den Männern ebenfalls das Alter ($p < 0,0001$), Nikotinabusus ($p = 0,046$) sowie ein erhöhter BMI ($p = 0,005$) und bei den Frauen ein erhöhtes Alter ($p < 0,0001$) sowie ein Diabetes mellitus ($p < 0,0001$) als unabhängige Prädiktoren.

Weitergehend wurde auch nach Prädiktoren für das Vorhandensein und die Anzahl von kalzifizierter, nicht-kalzifizierter und teilweise kalzifizierter Plaque gesucht. Vor allem bei Männern konnten ein erhöhtes Alter ($p < 0,0001$), Nikotinkonsum ($p = 0,0018$) und ein erhöhter BMI ($p = 0,004$) als unabhängige Prädiktoren für das Vorhandensein von kalzifizierter Plaque gewertet werden.

Als unabhängige Prädiktoren für die Anzahl der belasteten Segmente mit kalzifizierter Plaque stellten sich ebenfalls ein erhöhtes Alter ($p < 0,0001$), Nikotinkonsum ($p = 0,002$) und ein erhöhter BMI ($p = 0,002$) dar.

Bei Frauen fand sich ein erhöhtes Alter ($p < 0,0001$) und die Anzahl an Risikofaktoren ($p = 0,011$) als Prädiktor für das Vorhandensein von kalzifizierter Plaque. Dagegen ergab sich für die Anzahl der belasteten Segmente mit kalzifizierter Plaque einzig Alter ($p < 0,0001$) als unabhängiger Prädiktor.

Für die Anwesenheit von nicht-kalzifizierter Plaque fand sich jeweils nur ein Prädiktor, für Frauen ein bestehender Diabetes mellitus ($p = 0,004$) und für Männer ein erhöhtes Alter ($p = 0,014$).

Männer wiesen keinen Prädiktor für die Anzahl von Segmenten mit nicht-kalzifizierter Plaque auf. Bei Frauen wurde wie schon für das Bestehen von nicht-kalzifizierter

Plaque ein Diabetes mellitus ($p < 0,0001$) als ein vorhersagender Parameter ausgemacht.

Bei Männern wird die Anwesenheit von partiell kalzifizierter Plaque von einem erhöhten Alter ($p < 0,0001$) und Nikotinkonsum ($p = 0,041$) beeinflusst. Bei Frauen spielt ein erhöhtes Alter ($p < 0,0001$), ein Diabetes mellitus ($p = 0,003$) und die Anzahl der vorhandenen Risikofaktoren ($p = 0,037$) eine wichtige Rolle.

Die Anzahl an teilweise kalzifizierten Plaques wird bei Männern und Frauen gleichermaßen von einem fortgeschrittenen Lebensalter ($p < 0,0001$) und bei den Frauen zusätzlich von einem Diabetes mellitus ($p < 0,0001$) beeinflusst.

4 DISKUSSION

4.1 Ergebnisse dieser Arbeit

Bei einem Patientenkollektiv von 500 Patienten wurden sowohl kontrastmittelverstärkte als auch nicht-kontrastmittelverstärkte CT-Aufnahmen des Herzens akquiriert. Anhand der gewonnenen Bilddaten wurde zum einen der Agatston-Score und zum anderen der Segment-Involvement-Score ermittelt und deren Korrelation überprüft. Der mittlere Agatston-Score lag bei $117,0 \pm 194,9$ und der SIS im Mittel bei $3,3 \pm 3,5$. Insgesamt ergab sich ein nur moderater Zusammenhang ($R^2=0,571$) zwischen den beiden Scores.

In 55 (26,8%) von insgesamt 205 Fällen wurde ein positiver SIS bei einem dazugehörigen Kalzium-Score von 0 ermittelt. Dabei wurde bei 39 (19%) Studienteilnehmern ausschließlich nicht-kalzifizierte Plaque detektiert. Nur in 13 (8%) von 163 Fällen stimmte ein SIS von 0 nicht mit dem dazugehörigen Agatston-Score überein. Dieser Umstand kann durch zwei mögliche Szenarien bedingt sein. Möglicherweise wurden bei der Erhebung des SIS die kalzifizierten Plaques durch den Untersucher übersehen und nicht erkannt. Die zweite und wahrscheinlichere Erklärung für den oben beschriebenen Umstand ist, dass bei der Ermittlung des Agatston-Scores fälschlicherweise Bildrauschen/ Artefakte für kalzifizierte Plaque gehalten wurde. Diese Umstände lassen insgesamt darauf schließen, dass fast jeder positive Kalzium-Score einen positiven SIS mit sich bringt, aber umgekehrt ein positiver SIS nicht zwingend mit einer positiven kalzifizierten Plaquelast und somit auch mit einem positiven Agatston-Score einhergeht. Die vorliegenden Daten scheinen somit eine Überlegenheit des SIS gegenüber Agatston-Score zu zeigen.

Weiterhin wiesen Männer im Gegensatz zu Frauen im Mittel einen höheren Agatston- sowie Segment-Involvement-Score auf. Auch war sowohl die Anzahl, als auch der prozentuale Anteil der mit Plaque belasteten Segmente bei Männern (1064/3579) im Vergleich zu Frauen (581/3833) deutlich erhöht. Zusätzlich ergaben sich geschlechterabhängige Unterschiede in der Plaquezusammensetzung. Bezogen auf die geschlechtsspezifische Gesamtzahl an Segmenten wiesen Männer im Vergleich zu Frauen für alle drei Plaquetypen einen signifikant höheren Anteil an belasteten Segmenten auf. Dagegen zeigten Frauen bezogen auf die geschlechtsabhängige

Anzahl an belasteten Segmenten einen höheren Anteil an Segmenten mit kalzifizierter (30,5%) oder nicht-kalzifizierter (25,0%) Plaque. Männer dagegen wiesen einen höheren Anteil an Segmenten mit teilweise-kalzifizierter Plaque (54,5%) auf.

Zu diesen Ergebnissen konnte ebenfalls ein geschlechtsspezifischer Einfluss der Risikofaktoren (Alter, BMI, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes, Nikotinkonsum, familiäre Belastung und Anzahl an Risikofaktoren) auf die folgenden Parameter aufgezeigt werden; Agatston-Score, SIS, Anwesenheit von kalzifizierter Plaque, Anwesenheit von nicht-kalzifizierter Plaque, Anwesenheit von partiell-kalzifizierter Plaque, Anzahl an kalzifizierter Plaque, Anzahl an nicht-kalzifizierter Plaque, Anzahl an teilweise-kalzifizierter Plaque. Besonders ein erhöhtes Alter bewies sich geschlechtsunabhängig für fast alle oben genannten Parameter als ein unabhängiger Prädiktor. Bei Frauen zeigte sich zudem Diabetes mellitus als starker Prädiktor für die meisten genannten Parameter.

4.2 Vergleich mit anderen Arbeiten

Die Arbeit von Kim et al. (2012) untersuchte die Aussagekraft eines Kalzium-Scores von 0 im Vergleich zu einer CTA bei 2088 symptomatischen Patienten [65]. Dazu wurde per 64-Zeilen Kardio-CT der Kalzium-Score ermittelt sowie eine CTA durchgeführt. Mit 47% der Studienteilnehmer wies ein geringerer Anteil einen positiven Kalzium-Score auf als in der vorliegenden Arbeit. Durchschnittlich lag dieser bei 100 ± 311 . Bei 1114 (53%) Patienten konnte ein Kalzium-Score von Null detektiert werden. Von diesen hatten, trotz des Kalzium-Scores von Null, 48 Patienten (4,3%) eine obstruktive Koronare Herzkrankheit in Folge von nicht-kalzifizierter Plaque. Eine frühzeitige elektive Revaskularisierung war bei 25 Teilnehmern aus dieser Gruppe indiziert. Im weiteren Verlauf kam es unter den 48 Patienten zu 14 schwerwiegenden kardialen Ereignissen, die sich aus drei Fällen von plötzlichem Herztod, einem nicht-fatalen Myokardinfarkt, drei Fällen von instabiler Angina Pectoris mit notwendiger Hospitalisierung und später Revaskularisierung bei 7 Patienten zusammensetzten. Weitere 110 Patienten (9,9%) wiesen eine nicht-obstruktive KHK auf. Insgesamt wurde bei 158 Studienteilnehmern (14,1%) mit einem Kalzium-Score von Null nicht-kalzifizierte Plaque detektiert. Diese Studie konnte ähnlich wie die vorliegende Arbeit zeigen, dass ein Kalzium-Score von Null nicht über eine nötige Aussagekraft verfügt, um eine koronare Herzkrankheit bei symptomatischen Patienten auszuschließen. Zudem deuten die Ergebnisse an, dass die Prävalenz einer obstruktiven KHK bei Patienten mit einem Kalzium-Score von Null nicht vernachlässigbar und der in der CTA ermittelte Schweregrad der KHK mit einer gesteigerten Häufigkeit an ungünstigen kardialen Ereignissen assoziiert ist.

Auch Büyükterzi et al. (2013) haben sich mit der Frage nach der Häufigkeit und dem Ausmaß von nicht-kalzifizierter Plaque in Patienten mit einem Kalzium-Score von Null auseinandergesetzt [21]. In 50 von 288 Fällen (17,4%) wurde hierbei nicht-kalzifizierte Plaque in Patienten mit einem Kalzium-Score von Null detektiert. Dies deckt sich annähernd mit den ermittelten Häufigkeiten für Patienten mit nicht-kalzifizierter Plaque bei einem Kalzium-Score von Null von Ergün et al. (2011) [36] mit 20,4% und der vorliegenden Arbeit mit 19%. Andere Arbeiten zeigten zu dieser Fragestellung stärker variierende Ergebnisse: Kim et al. (2012) [65] 14,1%, Sosnowski et al. (2011) [105] 12%. Choi et al. (2008) [24] ermittelten eine Häufigkeit von 4% und Kelly et al. (2008) [63] gar von 51%. Diese Diskrepanz der Ergebnisse könnte durch unterschiedliche

Patientenkollektive mit ungleichen Risikogruppen in den einzelnen Studien verursacht sein.

Die Arbeit von Plank et al. [90] aus dem Jahr 2014 setzt sich mit der Frage nach dem prognostischen Wert der CTA in der Gruppe der asymptomatischen Hochrisikopatienten im Vergleich zum Agatston-Score auseinander. Hierzu wurde bei 880 asymptomatische Patienten der Kalzium-Score erhoben, eine CTA durchgeführt und der SIS ermittelt. Von 880 Patienten konnten 711 über einen mittleren Zeitraum von $2,65 \pm 1,5$ Jahren weiterverfolgt werden. Dabei wurden als primäre Endpunkte schwerwiegende kardiale Ereignisse (MACE) wie ST-Hebungsinfarkt (STEMI), Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) und akuter Herztod festgelegt. Eine Revaskularisierung und Stenosen über 50% in der invasiven Koronarangiografie entsprachen sekundären Endpunkten. In 98 Fällen von insgesamt 306 (32%) Patienten, die einen Kalzium-Score von 0 aufwiesen, konnte nicht-kalzifizierte Plaque detektiert werden. Ferner wurden bei 37 Patienten (12,1%) mit einem Agatston-Score von 0 eine Obstruktion kleiner 50%, bei 14 (4,6%) eine Obstruktion zwischen 50 und 70% sowie bei 7 (2,3%) Patienten eine Obstruktion über 70% des Koronarlumens detektiert. Insgesamt entsprach der Anteil der durch nicht-kalzifizierten Plaques hervorgerufenen hochgradigen Stenosen 19% (29/153). Letztendlich kam es nur in 6 von 711 Fällen zu einem schwerwiegenden kardialen Ereignis, die sich aus 4 STEMI und 2 NSTEMI zusammensetzten. In zwei der vier Fälle führte ein STEMI zum kardialen Tod. Die MACE-Rate lag bei 0,8%. Davon zeigten 3 Patienten eine hochgradige Stenose, 2 Patienten eine mittelgradige und 1 Patient eine niedriggradige Stenose auf. In der Gruppe der Patienten mit einem vollständig unauffälligen CTA-Befund kam es zu keinem schwerwiegenden kardialen Ereignis.

Die Revaskularisierungsrate lag bei 5,5% (39/711): 29-mal in Form einer Stentimplantation und 10-mal in Form einer Bypass-Operation. Hierbei wies der Großteil der Patienten eine hochgradige Stenose auf (35 Patienten hochgradige, 1 Patient mittelgradige, 2 Patienten niedriggradige, 1 Patient keine Stenose). Abschließend präsentierte sich ein SIS von ≥ 5 als signifikanter Prädiktor für ein schwerwiegendes kardiales Ereignis ($p < 0,05$) sowie ein SIS von ≥ 1 als Prädiktor für eine Revaskularisierung ($p < 0,0001$). Im Vergleich konnte der Agatston-Score erst ab hohen Werten ≥ 400 als signifikanter Prädiktor für ein schwerwiegendes kardiales Ereignis ($p < 0,05$) und eine koronare Revaskularisierung ($p < 0,0001$) herangezogen werden.

Zusammengefasst veranschaulicht die Studie von Plank et al. [90], dass durch einen unauffälligen Agatston-Score eine koronare Herzkrankheit bei asymptomatischen

Hochrisikopatienten nicht mit ausreichender Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Durch den Einsatz der CTA und Erhebung des SIS erscheint dies sehr präzise zu gelingen. Weitergehend können diese bei bestehender koronarer Herzkrankheit Aussagen über den weiteren Krankheitsverlauf treffen [11].

Die Arbeit von Gu et al. (2017) [43] untersuchte geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich der koronaren Atherosklerose, deren Progress und das Auftreten von klinischen Ereignissen. Ähnlich zu der vorliegenden Arbeit wiesen Männer einen signifikant höheren SIS auf. Zusätzlich zeigte sich der atherosklerotische Progress der Koronargefäße in Bezug auf den SIS und Agaston-Score bei Männern signifikant stärker ausgeprägt. Hierbei wies die Gruppe der Frauen ebenfalls ein signifikant höheres Alter und Männer einen häufigeren Nikotinabusus auf. Insgesamt stellte sich ein Progress der koronaren Atherosklerose mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für ein MACE dar. Der Baseline-SIS wurde als unabhängiger Prädiktor für ein MACE in der männlichen Gruppe identifiziert. Bemerkenswerterweise stellte sich in der Arbeit von Gu et al. für beide Geschlechter das Alter nicht als Prädiktor für ein MACE dar. Jedoch ist bei Begutachtung der gesammelten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit das fortschreitende Alter als einer der wichtigsten geschlechts-unabhängigen Prädiktoren für das Vorhandensein von koronarer Plaque identifiziert worden. Trotz signifikant erhöhtem Alter der Frauen, ist im Geschlechtervergleich der SIS als auch der Agaston-Score signifikant niedriger. Dies lässt darauf schließen, dass Frauen besonders prämenopausal protektive Faktoren besitzen, die in der Regel die Ausprägung der koronaren Artherosklerose vermindern und zeitlich in das höhere Lebensalter verlagern [112]. Diese Überlegung wird zusätzlich durch die sich mit zunehmendem Alter immer mehr angleichende Erkrankungshäufigkeit für eine KHK gestützt [106]. Auch die Framingham Heart Study beschreibt, dass die frühe Manifestationen einer KHK bei Frauen etwa 10 Jahre und der Myokardinfarkt circa 20 Jahre später als bei Männern auftreten [68].

Ist der Schweregrad oder die Ausprägung der koronaren Artherosklerose jedoch identisch einzuordnen, zeigen Schulman-Marcus et al. [101] in ihrer 2016 veröffentlichten Studie, dass keine geschlechtsabhängigen Unterschiede in Bezug auf die MACE-Rate bestehen. Insgesamt war eine fortgeschrittene koronare Artherosklerose in der CTA ebenfalls mit einer gesteigerten MACE-Rate assoziiert. Hierbei spielte bis auf eine Ausnahme die Plaquezusammensetzung (kalzifiziert/ teilweise-kalzifiziert/ nicht-kalzifiziert) keine Rolle. Einzig eine erhöhte Anzahl an Segmenten mit kalzifizierter Plaque war für Frauen mit einer erhöhten MACE-Rate assoziiert. Dieses Ergebnis lässt sich bemerkenswert mit der vorliegenden Arbeit

verknüpfen. Hierbei wiesen Frauen zwar insgesamt signifikant weniger plaque-belastete Segmente als Männer auf, jedoch in der Analyse der Plaquezusammensetzung auf die Zahl der belasteten Segmente einen signifikant erhöhten Anteil an kalzifizierter Plaque. Dies lässt die These zu, dass Frauen mit koronarer Plaquelast grundsätzlich ein höheres Risiko für ein klinisches Ereignis besitzen.

Weitergehend zeigen eine Vielzahl von Studien für die geschlechtsspezifischen Unterschiede der KHK, dass Frauen nach stattgehabten Myokardinfarkt im Vergleich zu Männern eine höhere Mortalität aufweisen [87; 104; 108; 121].

Bei Betrachtung der multivariaten Regressionsanalyse fällt auf, dass in der weiblichen Gruppe Diabetes mellitus im Vergleich zu der männlichen Gruppe eine übergeordnete Rolle für das Vorhandensein einer KHK spielt. Hierbei ist dieser grundsätzlich ein unabhängiger Prädiktor für einen Agatston-Score sowie ein $SIS > 0$ identifiziert worden, aber auch für die Anwesenheit sowie Ausprägung von nicht-kalzifizierter Plaque als auch für partiell kalzifizierter Plaque. Einzig für die Anwesenheit und Anzahl an kalzifizierter Plaque bestätigte sich ein Diabetes mellitus nicht als Prädiktor. Die daliegende Diskrepanz zum Agatston-Score lässt sich womöglich dadurch erklären, dass es sich häufig um partiell-kalzifizierte Plaque handelt und nicht um rein kalzifizierte.

Im Vergleich zu den Frauen stellte sich in der männlichen Gruppe Diabetes mellitus als kein starker unabhängiger Prädiktor dar. Hier spielten Faktoren wie Nikotinkonsum und BMI neben dem Alter eine Rolle als unabhängige Prädiktoren. Diese Befunde decken sich mit Arbeiten, die ein Diabetes mellitus für Frauen als einen stärkeren koronaren Risikofaktor mit schlechterem Outcome nach einem kardialen Ereignis als für Männer beschreiben [34; 71; 77; 112].

Nach Barrett-Connor et al. aus dem Jahr 1991 besitzen Frauen mit Diabetes mellitus ein drei- bis siebenfach erhöhtes Risiko für die KHK-Inzidenz und -Mortalität. Im Vergleich weisen Männer nur ein zwei bis dreifach erhöhtes Risiko auf [13]. Auch die European Society of Cardiology (ESC) hat diesen Aspekt in ihrer aktuellen Leitlinie zum Themengebiet des Diabetes mellitus aus dem Jahr 2013 erfasst [95]. Andere Analysen kommen zu ähnlichen Ergebnissen. So auch Huxley et al. aus dem Jahr 2006. Bei dieser Metaanalyse mit Einschluss von insgesamt 37 Studien mit insgesamt etwa 447 000 Patienten zeigte sich zusammenfassend für Frauen im Vergleich zu Männern ein um etwa 50% erhöhtes relatives Risiko für eine KHK mit Todesfolge [59].

4.3 Limitationen der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Patientenkollektiv von insgesamt 500 Patienten eingeschlossen. 415 Datensätze wurden aus der vorhergegangenen multizentrischen MEDIC-Studie verwendet. Die restlichen 85 Datensätze wurden in der klinischen Routine des Universitätsklinikums Gießen erhoben. Hierbei ergaben sich leichte Abweichungen in den Untersuchungsabläufen. Patienten der MEDIC-Studie erhielten keine herzfrequenzsenkende Medikation, um eine Herzfrequenz unter 65 Schlägen pro Minute zu erreichen. Dieser Sachverhalt könnte einen Einfluss auf die Vergleichbarkeit der Bildqualität der einzelnen Aufnahmen haben. Zudem wurden in den Zentren unterschiedliche CT-Geräte verschiedener Generationen zur Datenakquisition verwendet, was zusätzlich Unterschiede auf die Vergleichbarkeit der Bildqualität haben könnte.

Da die Ermittlung des SIS auf Basis von kontrastverstärkten CT-Aufnahmen stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängig ist und die gesamten Datensätze nur von einem Untersucher auf Koronarplaque ausgewertet wurde, muss man die Interobservervariabilität als mögliche Fehlerquelle dieser Arbeit ansehen [57; 67; 88; 89].

Weiterhin muss angemerkt werden, dass sich die Gruppen zwischen Frauen und Männern bei der Betrachtung der geschlechtsspezifischen Unterschiede nicht vollkommen glichen. Das Alter der Frauen lag im Mittel mit 62 Jahren um 3 Jahre höher als bei den männlichen Studienteilnehmern ($p=0,0002$). Neben einem signifikant geringeren Körpergewicht sowie einer geringeren Körpergröße konsumierten weniger Frauen (18,9%) als Männer (33,2%) Nikotin ($p=0,0003$). Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Unterschiede einen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse der geschlechtsspezifischen Datenanalyse hatten.

4.4 Klinische Bedeutung

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass der SIS einen Mehrwert an Informationen gegenüber dem Agatston-Score beinhaltet und beide Scores nur moderat miteinander korrelieren. Durch den Einsatz des SIS konnte die kalzifizierte Plaquelast gleichwertig zum Agatston-Score detektiert werden. In einer nicht vernachlässigbaren Anzahl von Fällen wurde bei einem Kalzium-Score von 0 ein positiver SIS ermittelt. Hierin liegt der deutliche Vorteil des SIS gegenüber dem Agatston-Score, dessen Aussagekraft über die Plaquezusammensetzung der Koronargefäße auf eine kalzifizierte Plaquelast limitiert ist und nicht-kalzifizierte Plaque gänzlich vernachlässigt. Durch den Einsatz der CTA und der Erhebung des SIS kann eine gesamtheitliche Aussage über die Plaquebelastung sowie -zusammensetzung getroffen werden. Diese Tatsachen sprechen stark dafür, dass bei symptomatischen Patienten mit einer intermediären Prä-Test Wahrscheinlichkeit für eine koronare Herzerkrankung und einem Agatston-Score von Null eine weitergehende Erhebung des Koronarstatus durch bildgebende Verfahren wie der CTA und der Ermittlung des SIS durchaus als sinnvoll zu erachten ist, da es durch den Agatston-Score nicht möglich erscheint eine KHK sicher auszuschließen. Insgesamt sprechen die Ergebnisse auf Ebene der reinen Informationsgewinnung über die Plaquebelastung der Koronargefäße bei Patienten mit intermediärer Prä-Test Wahrscheinlichkeit für eine koronare Herzerkrankung, unabhängig der klinischen Kosten, für die Durchführung einer CTA mit Beurteilung der Koronargefäße und Erhebung des SIS. Dies führt zu der Frage nach der Notwendigkeit der zusätzlichen Ermittlung des Agatston-Scores bei dem in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektel, die durch weitere Studien untersucht werden sollte.

Die in der vorliegenden Arbeit festgestellten geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Plaquezusammensetzung sowie der Prädiktoren für das Vorhandensein und die Ausprägung der koronaren Plaquelast, lassen eine bewusster geschlechtsspezifische Risikostratifizierung auch im klinischen Alltag als notwendig erscheinen. Besonders der stärker wirkende Einfluss eines Diabetes mellitus bei Frauen, gibt Anlass im klinischen Alltag eine adäquate und leitlinienkonforme Prävention sowie Therapie mit besonderem Nachdruck durchzuführen. Hierdurch könnten womöglich schwerwiegende kardiale Ereignisse verhindert oder zumindest vermindert werden und somit zum einen die Lebensqualität auf der Patientenebene steigern. Zum anderen könnten Folgekosten eines solchen Ereignisses gesenkt werden und zu einer finanziellen Entlastung des Kollektivsystems führen.

Weiterführend spricht der allübergreifende Prädiktor des Alters für eine KHK bei der immer weiter steigenden Lebenserwartung dafür, dass in der nahen Zukunft das Krankheitsbild der Koronaren Herzkrankheit und deren Folgeerscheinungen das Bild der Gesellschaft und somit auch des klinischen Alltags weiterhin prägen wird.

4.5 Ausblick

Die rasche technische Weiterentwicklung der Computertomografen und die daraus resultierenden verbesserten Möglichkeiten der koronaren CT-Angiografie werden dieser und dem SIS in Zukunft mehr Relevanz in der klinischen Routine zukommen lassen. Hierbei ist die immer geringer werdende Strahlenbelastung besonders positiv zu erachten.

Der SIS scheint, zum einen ein zuverlässiges Mittel zur systematischen Detektion von Plaque und der Beurteilung der Zusammensetzung zu sein. Zum anderen ermöglicht die CT-Angiografie der Koronarien einem erfahrenen Untersucher eine Aussage über den Grad von möglichen Stenosen zu treffen. Weiterhin könnte durch die Entwicklung von computergesteuerten Algorithmen zur automatischen Beurteilung der CTA-Datensätze und Bestimmung des SIS die noch starke Untersucherabhängigkeit ausgeschaltet werden und diese damit flächendeckender verfügbar machen. Zudem könnte dies insgesamt die Reliabilität und die Wertigkeit der CTA zusätzlich anheben. Jedoch benötigt es in Zukunft noch weitere Untersuchungen, um die Studienlage zur Risikostratifizierung anhand der CTA und des SIS und dessen Benefit im klinischen Alltag weiter zu klären.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund und Zielsetzung

Die koronare CT-Angiografie (CTA) erhält einen immer größeren Einzug in die Kardiologie und ermöglicht, nicht-invasiv Aussagen über den Koronarstatus zu treffen sowie eine koronare Herzkrankheit (KHK) mit einer hohen Zuverlässigkeit auszuschließen. Ziel dieser Arbeit war es, den Zusammenhang zwischen Agatston-Score (AS) und Segment-Involvement-Score (SIS) zu analysieren und den diagnostischen sowie klinischen Zusatznutzen des SIS zu untersuchen.

Methoden

Bei Datensätzen von 500 Patienten (259 Frauen, 241 Männer) mit intermediärer Prä-Test Wahrscheinlichkeit für eine KHK wurde retrospektiv der AS sowie der SIS nach dem 18 Segment Modell der Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT) ermittelt. Dabei wurde zwischen kalzifizierter Plaque (KP), nicht-kalzifizierter Plaque (NKP) und teilweise kalzifizierter Plaque (TKP) unterschieden.

Ergebnisse

Das Durchschnittsalter betrug $60,7 \pm 10,8$ Jahre. Der mittlere AS lag bei $117,0 \pm 194,9$. 205 Patienten zeigten einen AS von 0. Der SIS lag im Mittel bei $3,3 \pm 3,5$. 163-mal wurde ein SIS von 0 detektiert. In 22,2% von 7412 Segmenten war Plaque nachweisbar. Bei beiden Scores zeigten Männer signifikant höhere Werte als Frauen (AS $p < 0,0001$, SIS $p < 0,0001$). Die Korrelation zwischen AS und SIS ergab einen nur moderaten Zusammenhang ($R^2 = 0,571$). Bei 55 (26,8%) von 205 Patienten präsentierte sich trotz Kalzium-Score von 0 eine positive Plaquelast im SIS (39 Fälle mit ausschließlich NKP). Für Frauen und Männer wurde das Alter als gemeinsamer unabhängige Prädiktor sowohl für einen SIS > 0 als auch einen AS > 0 ausgemacht ($p < 0,0001$).

Schlussfolgerung

Der SIS ist in seiner Aussagekraft über die Plaquezusammensetzung der Koronargefäße bei Patienten mit intermediärer Prä-Test-Wahrscheinlichkeit für eine KHK dem AS deutlich überlegen. Unter alleiniger Zuhilfenahme des AS konnte eine KHK, in diesem Patientenkollektiv nicht sicher ausgeschlossen werden.

ABSTRACT

Background and Objective

Coronary CT angiography (CTA) is gaining importance in the field of cardiology enabling non-invasive statements about coronary status as well as the reliable exclusion of coronary heart disease (CHD). The aim of this dissertation is to analyze the correlation between Agatston score (AS) and segment involvement score (SIS) and to examine the diagnostic and clinical benefits of SIS.

Methods

The analyzed data set compiled 500 patients (259 women, 241 men) with intermediate pre-test probability for CHD for whom the AS and the SIS were determined retrospectively according to the 18-segment model of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT). A distinction between calcified plaque (CP), non-calcified plaque (NCP) and partially calcified plaque (PCP) was made.

Results

The average age was $60,7 \pm 10,8$ years. The mean AS was at $117,0 \pm 194,9$. 205 patients showed an AS of 0. The average SIS was at $3,3 \pm 3,5$. In 163 cases, a SIS of 0 was detected. Plaque was found in 22,2% of 7412 segments. With both scores, men showed significantly higher values than women (AS $p < 0,0001$, SIS $p < 0,0001$). The correlation between AS and SIS showed a moderate relation ($R^2 = 0,571$). Out of 205 patients, 55 (26,8%) showed a positive plaque-burden in SIS despite a calcium score of 0 (39 cases displayed exclusively NCP). Age is a common independent predictor for a SIS > 0 as well as an AS > 0 for both men and women ($p < 0,0001$).

Conclusion

The SIS is clearly superior to AS in its validity to prove plaque composition in the coronary vessels in patients with intermediate pre-test probability for a CHD. Under the sole aid of AS, a CHD could not be safely excluded within this patient collective.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

(m)	männlich
(w)	weiblich
AP	Angina Pectoris
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CT	Computertomografie/ Computertomograf/ computertomografisch/e/er
CTA	Computertomografische Angiografie
CX	Ramus Circumflexus
dl	Deziliter
DLP	Dosis-Längen-Produkt
DSCT	Dual Source Computertomografie
EBT	Elektronenstrahltomografie
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
G	Gauge (Kaliber)
HDL	High Density Lipoprotein
hs-CRP	high sensitive C-reaktives Protein
HU	Hounsfield-Unit
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
kV	Kilovolt
LAD	Left anterior descending Artery
LDL	Low Density Lipoprotein
Lj.	Lebensjahres
LM	Linker Hauptstamm
m	Meter
m ²	Quadratmeter
mAs	Milliamperesekunden
MDCT	Multidetektorcomputertomografen
MEDIC	Multicenter Evaluation of Coronary Dual Source Computed Tomography Angiography in Patients with intermediate Risk of Coronary Artery Stenoses
mg	Milligramm

mGy	Milli-Gray
mm ²	Quadratmillimeter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
mSV	Millisievert
NaCl	Natriumchlorid
n.s.	nicht signifikant
OP	Operation
PAI	Plasminogen-Aktivator Inhibitor
PCI	Perkutane Koronarintervention
p-Wert	Signifikanzwert
RCA	Rechte Koronararterie
RCX	Ramus circumflexus
RIVA	Ramus interventricularis anterior
s	Sekunde
SCCT	Society of Cardiovascular Computed Tomography
SIS	Segment-Involvement-Score
WHO	World Health Organisation

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- S. 18** **Abbildung 1:** Topgramm.
- S. 21** **Abbildung 2:** Bildreihe zur Bestimmung der Kontrastmittelpassagezeit.
- S. 23** **Abbildung 3:** Bedienoberfläche der CT-Software mit Darstellung der EKG-getriggerten Datenakquisition.
- S. 24** **Abbildung 4:** Ermittlung des Agatston-Scores.
- S. 25** **Abbildung 5:** Auswertung des Agatston-Scores.
- S. 26** **Abbildung 6:** 18 Segment Modell der Koronararterien nach der Society of Cardiovascular Computed Tomography.
- S. 27** **Abbildung 7: A** Beispiel für ein Koronargefäß ohne Plaquelast.
- S. 27** **Abbildung 7: B** Beispiel für ein Koronargefäß mit kalzifizierter Plaque.
- S. 27** **Abbildung 7: C** Beispiel für ein Koronargefäß mit nicht-kalzifizierter Plaque.
- S. 27** **Abbildung 7: D** Beispiel für ein Koronargefäß mit kalzifizierter und nicht-kalzifizierter Plaque.

DIAGRAMMVERZEICHNIS

- S. 32** **Diagramm 1:** Gesamtzahl der Patienten mit einem Agatston-Score von 0 und einem Agatston-Score größer 0 sowie geschlechterspezifische Aufteilung.
- S. 33** **Diagramm 2:** Gesamtzahl der Studienteilnehmer mit einem SIS von 0 und einem SIS größer 0 sowie geschlechterspezifische Verteilung.
- S. 34** **Diagramm 3:** Gesamtzahl der plaquebelasteten Koronarsegmente und die Verteilung der Plaquezusammensetzung.
- S. 35** **Diagramm 4:** Korrelation von Agatston-Score und Segment-Involvement-Score.
- S. 37** **Diagramm 5:** Geschlechterabhängige Unterschiede des Agatston-Scores.
- S. 38** **Diagramm 6:** Geschlechterabhängige Unterschiede des SIS.
- S. 40** **Diagramm 7:** Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Plaquezusammensetzung bezogen auf Segmente.

TABELLENVERZEICHNIS

- S. 5** **Tabelle 1:** CCS Klassifikation nach Herold, Innere Medizin 2012.
- S. 30** **Tabelle 2:** Klinische Parameter der Studienkohorte.
- S. 39** **Tabelle 3:** Geschlechtsspezifische Unterschiede des Agatston-Score
sowie des SIS.
- S. 39** **Tabelle 4:** Anzahl und prozentualer Anteil der Segmente und deren
enthaltene Plaquelast bezogen auf die geschlechtsabhängige
Gesamtzahl an Segmenten.
- S. 41** **Tabelle 5:** Anzahl und prozentualer Anteil der Segmente und die
enthaltene Plaquelast bezogen auf die geschlechtsabhängige Anzahl
an belasteten Segmenten.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Abbara, Suhny; Blanke, Philipp; Maroules, Christopher D.; Cheezum, Michael; Choi, Andrew D.; Han, B. Kelly et al.: *SCCT guidelines for the performance and acquisition of coronary computed tomographic angiography: A report of the society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee: Endorsed by the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI)*. Journal of cardiovascular computed tomography (2016), 10 (6), S. 435–449.
- 2) Achenbach, Stephan: *Cardiac CT: state of the art for the detection of coronary arterial stenosis*. Journal of cardiovascular computed tomography (2007), 1 (1), S. 3–20.
- 3) Achenbach, Stephan; Marwan, Mohamed; Ropers, Dieter; Schepis, Tiziano; Pflederer, Tobias; Anders, Katharina et al.: *Coronary computed tomography angiography with a consistent dose below 1 mSv using prospectively electrocardiogram-triggered high-pitch spiral acquisition*. Eur Heart J (2010), 31 (3), S. 340–346.
- 4) Achenbach, Stephan; Moselewski, Fabian; Ropers, Dieter; Ferencik, Maros; Hoffmann, Udo; MacNeill, Briain et al.: *Detection of calcified and noncalcified coronary atherosclerotic plaque by contrast-enhanced, submillimeter multidetector spiral computed tomography: a segment-based comparison with intravascular ultrasound*. Circulation (2004), 109 (1), S. 14–17.
- 5) Achenbach, Stephan; Raggi, Paolo: *Imaging of coronary atherosclerosis by computed tomography*. Eur Heart J (2010), 31 (12), S. 1442–1448.
- 6) Agatston, A. S.; Janowitz, W. R.; Hildner, F. J.; Zusmer, N. R.; Viamonte, M.; Detrano, R.: *Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography*. Journal of the American College of Cardiology (1990), 15 (4), S. 827–832.
- 7) Arad, Y.; Spadaro, L. A.; Goodman, K.; Lledo-Perez, A.; Sherman, S.; Lerner, G.; Guerci, A. D.: *Predictive value of electron beam computed tomography of the coronary arteries. 19-month follow-up of 1173 asymptomatic subjects*. Circulation (1996), 93 (11), S. 1951–1953.
- 8) Arad, Yadon; Goodman, Kenneth J.; Roth, Marguerite; Newstein, David; Guerci, Alan D.: *Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and*

atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. Journal of the American College of Cardiology (2005), 46 (1), S. 158–165.

9) Ardissino, D.; Merlini, P. A.; Ariëns, R.; Coppola, R.; Bramucci, E.; Mannucci, P. M.: *Tissue-factor antigen and activity in human coronary atherosclerotic plaques*. Lancet (1997), 349 (9054), S. 769–771.

10) Austen, W. G.; Edwards, J. E.; Frye, R. L.; Gensini, G. G.; Gott, V. L.; Griffith, L. S. et al.: *A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association*. Circulation (1975), 51 (4 Suppl), S. 5–40.

11) Ayoub, Chadi; Erthal, Fernanda; Abdelsalam, Mahmoud A.; Murad, M. Hassan; Wang, Zhen; Erwin, Patricia J. et al.: *Prognostic value of segment involvement score compared to other measures of coronary atherosclerosis by computed tomography: A systematic review and meta-analysis*. Journal of cardiovascular computed tomography (2017), 11 (4), S. 258–267.

12) Bamberg, Fabian; Sommer, Wieland H.; Hoffmann, Verena; Achenbach, Stephan; Nikolaou, Konstantin; Conen, David et al.: *Meta-analysis and systematic review of the long-term predictive value of assessment of coronary atherosclerosis by contrast-enhanced coronary computed tomography angiography*. Journal of the American College of Cardiology (2011), 57 (24), S. 2426–2436.

13) Barrett-Connor, E. L.; Cohn, B. A.; Wingard, D. L.; Edelstein, S. L.: *Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study*. JAMA (1991), 265 (5), S. 627–631.

14) Bassand, Jean-Pierre; Hamm, Christian W.; Ardissino, Diego; Boersma, Eric; Budaj, Andrzej; Fernández-Avilés, Francisco et al.: *Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes*. European heart journal (2007), 28 (13), S. 1598–1660.

15) Becker, C. R.; Knez, A.; Jakobs, T. F.; Aydemir, S.; Becker, A.; Schoepf, U. J. et al.: *Detection and quantification of coronary artery calcification with electron-beam and conventional CT*. Eur Radiol (1999), 9 (4), S. 620–624.

16) Berrington de Gonzalez, Amy; Hartge, Patricia; Cerhan, James R.; Flint, Alan J.; Hannan, Lindsay; MacInnis, Robert J. et al.: *Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults*. N. Engl. J. Med. (2010), 363 (23), S. 2211–2219.

- 17) Braunwald, E.: *Unstable angina. A classification*. Circulation (1989), 80 (2), S. 410–414.
- 18) Brodoefel, Harald; Burgstahler, Christof; Tsiflikas, Ilias; Reimann, Anja; Schroeder, Stephen; Claussen, Claus D. et al.: *Dual-source CT*. Radiology (2008), 247 (2), S. 346–355.
- 19) Budoff, Matthew J.; Dowe, David; Jollis, James G.; Gitter, Michael; Sutherland, John; Halamert, Edward et al.: *Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial*. Journal of the American College of Cardiology (2008), 52 (21), S. 1724–1732.
- 20) Burke, Allen P.; Virmani, Renu; Galis, Zorina; Haudenschild, Christian C.; Muller, James E.: *34th Bethesda Conference: Task force #2--What is the pathologic basis for new atherosclerosis imaging techniques?* Journal of the American College of Cardiology (2003), 41 (11), S. 1874–1886.
- 21) Büyükterzi, Meral; Türkvatan, Aysel; Büyükterzi, Zafer: *Frequency and extent of coronary atherosclerotic plaques in patients with a coronary artery calcium score of zero: assessment with CT angiography*. Diagn Interv Radiol (2013), 19 (2), S. 111–118.
- 22) Callister, T. Q.; Coil, B.; Raya, S. P.; Lippolis, N. J.; Russo, D. J.; Raggi, P.: *Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method*. Radiology (1998), 208 (3), S. 807–814.
- 23) Chen, Marcus Y.; Shanbhag, Sujata M.; Arai, Andrew E.: *Submillisievert median radiation dose for coronary angiography with a second-generation 320-detector row CT scanner in 107 consecutive patients*. Radiology (2013), 267 (1), S. 76–85.
- 24) Choi, Eue-Keun; Choi, Sang Il; Rivera, Juan J.; Nasir, Khurram; Chang, Sung-A; Chun, Eun Ju et al.: *Coronary computed tomography angiography as a screening tool for the detection of occult coronary artery disease in asymptomatic individuals*. Journal of the American College of Cardiology (2008), 52 (5), S. 357–365.
- 25) Chow, Benjamin J. W.; Small, Gary; Yam, Yeung; Chen, Li; Achenbach, Stephan; Al-Mallah, Mouaz et al.: *Incremental prognostic value of cardiac computed tomography in coronary artery disease using CONFIRM*. Circulation. Cardiovascular imaging (2011), 4 (5), S. 463–472.

- 26) Chun, Eun Ju; Lee, Whal; Choi, Young Hoon; Koo, Bon-Kwon; Choi, Sang Il; Jae, Hwan Jun et al.: *Effects of nitroglycerin on the diagnostic accuracy of electrocardiogram-gated coronary computed tomography angiography*. J Comput Assist Tomogr (2008), 32 (1), S. 86–92.
- 27) Church, Timothy S.; Levine, Benjamin D.; McGuire, Darren K.; Lamonte, Michael J.; Fitzgerald, Shannon J.; Cheng, Yiling J. et al.: *Coronary artery calcium score, risk factors, and incident coronary heart disease events*. Atherosclerosis (2007), 190 (1), S. 224–231.
- 28) Davies, S. W.: *Clinical presentation and diagnosis of coronary artery disease: stable angina*. Br. Med. Bull. (2001), 59, S. 17–27.
- 29) Decramer, Isabel; Vanhoenacker, Piet K.; Sarno, Giovanna; van Hoe, Lieven; Bladt, Olivier; Wijns, William; Parizel, Paul M.: *Effects of sublingual nitroglycerin on coronary lumen diameter and number of visualized septal branches on 64-MDCT angiography*. AJR Am J Roentgenol (2008), 190 (1), S. 219–225.
- 30) Deseive, Simon; Chen, Marcus Y.; Korosoglou, Grigorios; Leipsic, Jonathon; Martuscelli, Eugenio; Carrascosa, Patricia et al.: *Prospective Randomized Trial on Radiation Dose Estimates of CT Angiography Applying Iterative Image Reconstruction: The PROTECTION V Study*. JACC Cardiovasc Imaging (2015), 8 (8), S. 888–896.
- 31) Deseive, Simon; Pugliese, Francesca; Meave, Aloha; Alexanderson, Erick; Martinoff, Stefan; Hadamitzky, Martin et al.: *Image quality and radiation dose of a prospectively electrocardiography-triggered high-pitch data acquisition strategy for coronary CT angiography: The multicenter, randomized PROTECTION IV study*. Journal of cardiovascular computed tomography (2015), 9 (4), S. 278–285.
- 32) Devries, S.; Wolfkiel, C.; Shah, V.; Chomka, E.; Rich, S.: *Reproducibility of the measurement of coronary calcium with ultrafast computed tomography*. Am. J. Cardiol. (1995), 75 (14), S. 973–975.
- 33) Dill, T.; Hamm, C. W.: *Koronare Herzkrankheit*. Duale Reihe Innere Medizin, Georg Thieme Verlag: Stuttgart (2009),, S. 57–63.
- 34) Donahue, R. P.; Goldberg, R. J.; Chen, Z.; Gore, J. M.; Alpert, J. S.: *The influence of sex and diabetes mellitus on survival following acute myocardial infarction*. Journal of clinical epidemiology (1993), 46 (3), S. 245–252.
- 35) Erbel, Raimund; Möhlenkamp, Stefan; Moebus, Susanne; Schmermund, Axel; Lehmann, Nils; Stang, Andreas et al.: *Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary*

atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall study. Journal of the American College of Cardiology (2010), 56 (17), S. 1397–1406.

36) Ergün, Elif; Koşar, Pınar; Oztürk, Cansu; Başbay, Elif; Koç, Fatma; Koşar, Uğur: *Prevalence and extent of coronary artery disease determined by 64-slice CTA in patients with zero coronary calcium score*. Int J Cardiovasc Imaging (2011), 27 (3), S. 451–458.

37) Finkel, Jonathan B.; Duffy, Danielle: *2013 ACC/AHA cholesterol treatment guideline*. Trends in cardiovascular medicine (2015), 25 (4), S. 340–347.

38) Flohr, Thomas G.; McCollough, Cynthia H.; Bruder, Herbert; Petersilka, Martin; Gruber, Klaus; Süß, Christoph et al.: *First performance evaluation of a dual-source CT (DSCT) system*. Eur Radiol (2006), 16 (2), S. 256–268.

39) Genders, Tessa S. S.; Steyerberg, Ewout W.; Alkadhi, Hatem; Leschka, Sebastian; Desbiolles, Lotus; Nieman, Koen et al.: *A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease*. European heart journal (2011), 32 (11), S. 1316–1330.

40) Gibbons, R. J.; Chatterjee, K.; Daley, J.; Douglas, J. S.; Fihn, S. D.; Gardin, J. M. et al.: *ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina)*. Journal of the American College of Cardiology (1999), 33 (7), S. 2092–2197.

41) Greenland, Philip; LaBree, Laurie; Azen, Stanley P.; Doherty, Terence M.; Detrano, Robert C.: *Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals*. JAMA (2004), 291 (2), S. 210–215.

42) Groen, Jaap M.; Greuter, Marcel J. W.; Vliegenthart, R.; Suess, C.; Schmidt, B.; Zijlstra, F.; Oudkerk, M.: *Calcium scoring using 64-slice MDCT, dual source CT and EBT: a comparative phantom study*. The international journal of cardiovascular imaging (2008), 24 (5), S. 547–556.

43) Gu, Hui; Gao, Yang; Wang, Haiping; Hou, Zhihui; Han, Lei; Wang, Ximing; Lu, Bin: *Sex differences in coronary atherosclerosis progression and major adverse cardiac events in patients with suspected coronary artery disease*. Journal of cardiovascular computed tomography (2017), 11 (5), S. 367–372.

44) Guo, Shun-Lin; Guo, You-Min; Zhai, Ya-Nan; Ma, Bin; Wang, Ping; Yang, Ke-Hu: *Diagnostic accuracy of first generation dual-source computed tomography in the*

assessment of coronary artery disease: a meta-analysis from 24 studies. Int J Cardiovasc Imaging (2011), 27 (6), S. 755–771.

45) Haberl, R.; Becker, A.; Leber, A.; Knez, A.; Becker, C.; Lang, C. et al.: *Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1,764 patients.* Journal of the American College of Cardiology (2001), 37 (2), S. 451–457.

46) Hadamitzky, Martin; Distler, Roland; Meyer, Tanja; Hein, Franziska; Kastrati, Adnan; Martinoff, Stefan et al.: *Prognostic value of coronary computed tomographic angiography in comparison with calcium scoring and clinical risk scores.* Circ Cardiovasc Imaging (2011), 4 (1), S. 16–23.

47) Hadamitzky, Martin; Freissmuth, Barbara; Meyer, Tanja; Hein, Franziska; Kastrati, Adnan; Martinoff, Stefan et al.: *Prognostic value of coronary computed tomographic angiography for prediction of cardiac events in patients with suspected coronary artery disease.* JACC Cardiovasc Imaging (2009), 2 (4), S. 404–411.

48) Hadamitzky, Martin; Täubert, Sebastian; Deseive, Simon; Byrne, Robert A.; Martinoff, Stefan; Schömig, Albert; Hausleiter, Jörg: *Prognostic value of coronary computed tomography angiography during 5 years of follow-up in patients with suspected coronary artery disease.* Eur Heart J (2013), 34 (42), S. 3277–3285.

49) Halliburton, Sandra; Arbab-Zadeh, Armin; Dey, Damini; Einstein, Andrew J.; Gentry, Ralph; George, Richard T. et al.: *State-of-the-art in CT hardware and scan modes for cardiovascular CT.* Journal of cardiovascular computed tomography (2012), 6 (3), S. 154–163.

50) Hamm, C. W.; Braunwald, E.: *A classification of unstable angina revisited.* Circulation (2000), 102 (1), S. 118–122.

51) Hamm, C. W.; Goldmann, B. U.; Heeschen, C.; Kreymann, G.; Berger, J.; Meinertz, T.: *Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I.* The New England journal of medicine (1997), 337 (23), S. 1648–1653.

52) Hamm, C. W.; Heeschen, C.; Falk, E.; Fox, K. A.A.: *Acute coronary syndromes: pathophysiology, diagnosis and risk stratification.* The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine, A. Camm, et al, Editors, Blackwell Publishing: Oxford: UK (2006),, S. 333–366.

53) Haslam, David W.; James, W. Philip T.: *Obesity.* Lancet (2005), 366 (9492), S. 1197–1209.

- 54) Hausleiter, Jörg; Meyer, Tanja S.; Martuscelli, Eugenio; Spagnolo, Pietro; Yamamoto, Hiroaki; Carrascosa, Patricia et al.: *Image quality and radiation exposure with prospectively ECG-triggered axial scanning for coronary CT angiography: the multicenter, multivendor, randomized PROTECTION-III study*. JACC Cardiovasc Imaging (2012), 5 (5), S. 484–493.
- 55) Hausmann, D.; Mügge, A.; Daniel, W. G.: *Koronare Herzkrankheit*. Thiemes Innere Medizin, Georg Thieme Verlag: Stuttgart (1999),
- 56) Herzog, Christopher; Arning-Erb, Maric; Zangos, Stefan; Eichler, Kathrin; Hammerstingl, Renate; Dogan, Selami et al.: *Multi-detector row CT coronary angiography: influence of reconstruction technique and heart rate on image quality*. Radiology (2006), 238 (1), S. 75–86.
- 57) Hoffmann, Hans; Frieler, Katja; Hamm, Bernd; Dewey, Marc: *Intra- and interobserver variability in detection and assessment of calcified and noncalcified coronary artery plaques using 64-slice computed tomography: variability in coronary plaque measurement using MSCT*. The international journal of cardiovascular imaging (2008), 24 (7), S. 735–742.
- 58) Husmann, Lars; Valenta, Ines; Gaemperli, Oliver; Adda, Olivier; Treyer, Valerie; Wyss, Christophe A. et al.: *Feasibility of low-dose coronary CT angiography*. European heart journal (2008), 29 (2), S. 191–197.
- 59) Huxley, Rachel; Barzi, Federica; Woodward, Mark: *Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women*. BMJ (Clinical research ed.) (2006), 332 (7533), S. 73–78.
- 60) Janowitz, W. R.; Agatston, A. S.; Kaplan, G.; Viamonte, M.: *Differences in prevalence and extent of coronary artery calcium detected by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women*. Am. J. Cardiol. (1993), 72 (3), S. 247–254.
- 61) Jiang, B.; Wang, J.; Lv, X.; Cai, W.: *Dual-source CT versus single-source 64-section CT angiography for coronary artery disease: A meta-analysis*. Clinical radiology (2014), 69 (8), S. 861–869.
- 62) Kalender, Willi A. (2006): *Computertomographie*. Grundlagen, Gerätetechnologie, Bildqualität, Anwendungen. 2., überarb. und erw. Aufl. Erlangen: Publicis Corporate Publ.
- 63) Kelly, Jason L.; Thickman, David; Abramson, Simeon D.; Chen, Pei R.; Smazal, Stanley F.; Fleishman, Matthew J.; Lingam, Sharmila C.: *Coronary CT angiography*

findings in patients without coronary calcification. AJR Am J Roentgenol (2008), 191 (1), S. 50–55.

64) Khan, Atif; Nasir, Khurram; Khosa, Faisal; Saghir, Amina; Sarwar, Sheryar; Clouse, Melvin E.: *Prospective gating with 320-MDCT angiography: effect of volume scan length on radiation dose*. AJR Am J Roentgenol (2011), 196 (2), S. 407–411.

65) Kim, Young Jin; Hur, Jin; Lee, Hye-Jeong; Chang, Hyuk-Jae; Nam, Ji Eun; Hong, Yoo Jin et al.: *Meaning of zero coronary calcium score in symptomatic patients referred for coronary computed tomographic angiography*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging (2012), 13 (9), S. 776–785.

66) Lamonte, Michael J.; Fitzgerald, Shannon J.; Church, Timothy S.; Barlow, Carolyn E.; Radford, Nina B.; Levine, Benjamin D. et al.: *Coronary artery calcium score and coronary heart disease events in a large cohort of asymptomatic men and women*. Am. J. Epidemiol. (2005), 162 (5), S. 421–429.

67) Leber, Alexander W.; Becker, Alexander; Knez, Andreas; Ziegler, Franz von; Sirol, Marc; Nikolaou, Konstantin et al.: *Accuracy of 64-slice computed tomography to classify and quantify plaque volumes in the proximal coronary system: a comparative study using intravascular ultrasound*. Journal of the American College of Cardiology (2006), 47 (3), S. 672–677.

68) Lerner, D. J.; Kannel, W. B.: *Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes*. American heart journal (1986), 111 (2), S. 383–390.

69) Leschka, Sebastian; Scheffel, Hans; Husmann, Lars; Gämperli, Oliver; Marincek, Borut; Kaufmann, Philipp A.; Alkadhi, Hatem: *Effect of decrease in heart rate variability on the diagnostic accuracy of 64-MDCT coronary angiography*. AJR Am J Roentgenol (2008), 190 (6), S. 1583–1590.

70) Leschka, Sebastian; Wildermuth, Simon; Boehm, Thomas; Desbiolles, Lotus; Husmann, Lars; Plass, André et al.: *Noninvasive coronary angiography with 64-section CT: effect of average heart rate and heart rate variability on image quality*. Radiology (2006), 241 (2), S. 378–385.

71) Liao, Y.; Cooper, R. S.; Ghali, J. K.; Lansky, D.; Cao, G.; Lee, J.: *Sex differences in the impact of coexistent diabetes on survival in patients with coronary heart disease*. Diabetes care (1993), 16 (5), S. 708–713.

72) Libby, P.: *Molecular bases of the acute coronary syndromes*. Circulation (1995), 91 (11), S. 2844–2850.

- 73) Libby, Peter: *Inflammation in atherosclerosis*. Nature (2002), 420 (6917), S. 868–874.
- 74) Libby, Peter; Ridker, Paul M.; Hansson, Göran K.: *Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice*. Journal of the American College of Cardiology (2009), 54 (23), S. 2129–2138.
- 75) Lindahl, B.; Venge, P.; Wallentin, L.: *Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. The FRISC study group*. Circulation (1996), 93 (9), S. 1651–1657.
- 76) Meijboom, W. Bob; Meijjs, Matthijs F. L.; Schuijf, Joanne D.; Cramer, Maarten J.; Mollet, Nico R.; van Mieghem, Carlos A. G. et al.: *Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography*. Journal of the American College of Cardiology (2008), 52 (25), S. 2135–2144.
- 77) Miettinen, H.; Lehto, S.; Salomaa, V.; Mähönen, M.; Niemelä, M.; Haffner, S. M. et al.: *Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group*. Diabetes care (1998), 21 (1), S. 69–75.
- 78) Min, James K.; Dunning, Allison; Lin, Fay Y.; Achenbach, Stephan; Al-Mallah, Mouaz; Budoff, Matthew J. et al.: *Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes)*. Journal of the American College of Cardiology (2011), 58 (8), S. 849–860.
- 79) Min, James K.; Shaw, Leslee J.; Devereux, Richard B.; Okin, Peter M.; Weinsaft, Jonathan W.; Russo, Donald J. et al.: *Prognostic value of multidetector coronary computed tomographic angiography for prediction of all-cause mortality*. Journal of the American College of Cardiology (2007), 50 (12), S. 1161–1170.
- 80) Montalescot, Gilles; Sechtem, Udo; Achenbach, Stephan; Andreotti, Felicità; Arden, Chris; Budaj, Andrzej et al.: *2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease*. European heart journal (2013), 34 (38), S. 2949–3003.
- 81) Nordestgaard, Børge G.; Chapman, M. John; Ray, Kausik; Borén, Jan; Andreotti, Felicità; Watts, Gerald F. et al.: *Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status*. Eur Heart J (2010), 31 (23), S. 2844–2853.
- 82) Okada, Munemasa; Nakashima, Yoshiteru; Nomura, Takafumi; Miura, Toshiro; Nao, Tomoko; Yoshimura, Masayuki et al.: *Coronary vasodilation by the use of*

sublingual nitroglycerin using 64-slice dual-source coronary computed tomography angiography. J Cardiol (2015), 65 (3), S. 230–236.

83) O'Rourke, R. A.; Brundage, B. H.; Froelicher, V. F.; Greenland, P.; Grundy, S. M.; Hachamovitch, R. et al.: *American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease*. Circulation (2000), 102 (1), S. 126–140.

84) Ostrom, Matthew P.; Gopal, Ambarish; Ahmadi, Naser; Nasir, Khurram; Yang, Eric; Kakadiaris, Ioannis et al.: *Mortality incidence and the severity of coronary atherosclerosis assessed by computed tomography angiography*. Journal of the American College of Cardiology (2008), 52 (16), S. 1335–1343.

85) Øvrehus, Kristian Altern; Marwan, Mohamed; Bøtker, Hans Erik; Achenbach, Stephan; Nørgaard, Bjarne Linde: *Reproducibility of coronary plaque detection and characterization using low radiation dose coronary computed tomographic angiography in patients with intermediate likelihood of coronary artery disease (ReSCAN study)*. Int J Cardiovasc Imaging (2012), 28 (4), S. 889–899.

86) Paech, Daniel C.; Weston, Adèle R.: *A systematic review of the clinical effectiveness of 64-slice or higher computed tomography angiography as an alternative to invasive coronary angiography in the investigation of suspected coronary artery disease*. BMC cardiovascular disorders (2011), 11, S. 32.

87) Papakonstantinou, Nikolaos A.; Stamou, Maria I.; Baikoussis, Nikolaos G.; Goudevenos, John; Apostolakis, Efstratios: *Sex differentiation with regard to coronary artery disease*. Journal of cardiology (2013), 62 (1), S. 4–11.

88) Petranovic, Milena; Soni, Anand; Bezzera, Hiram; Loureiro, Ricardo; Sarwar, Ammar; Raffel, Chris et al.: *Assessment of nonstenotic coronary lesions by 64-slice multidetector computed tomography in comparison to intravascular ultrasound: evaluation of nonculprit coronary lesions*. Journal of cardiovascular computed tomography (2009), 3 (1), S. 24–31.

89) Pflederer, T.; Schmid, M.; Ropers, D.; Ropers, U.; Komatsu, S.; Daniel, W. G.; Achenbach, S.: *Interobserver variability of 64-slice computed tomography for the quantification of non-calcified coronary atherosclerotic plaque*. Rofo (2007), 179 (9), S. 953–957.

90) Plank, Fabian; Friedrich, Guy; Dichtl, Wolfgang; Klauser, Andrea; Jaschke, Werner; Franz, Wolfgang-Michael; Feuchtner, Gudrun: *The diagnostic and prognostic value of*

coronary CT angiography in asymptomatic high-risk patients: a cohort study. Open Heart (2014), 1 (1), e000096.

91) Pohle, Karsten; Achenbach, Stephan; MacNeill, Briain; Ropers, Dieter; Ferencik, Maros; Moselewski, Fabian et al.: *Characterization of non-calcified coronary atherosclerotic plaque by multi-detector row CT: comparison to IVUS*. Atherosclerosis (2007), 190 (1), S. 174–180.

92) Raggi, P.; Callister, T. Q.; Coil, B.; He, Z. X.; Lippolis, N. J.; Russo, D. J. et al.: *Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography*. Circulation (2000), 101 (8), S. 850–855.

93) Rumberger, J. A.; Sheedy, P. F.; Breen, J. F.; Fitzpatrick, L. A.; Schwartz, R. S.: *Electron beam computed tomography and coronary artery disease: scanning for coronary artery calcification*. Mayo Clin. Proc. (1996), 71 (4), S. 369–377.

94) Rumberger, J. A.; Simons, D. B.; Fitzpatrick, L. A.; Sheedy, P. F.; Schwartz, R. S.: *Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study*. Circulation (1995), 92 (8), S. 2157–2162.

95) Rydén, Lars; Grant, Peter J.; Anker, Stefan D.; Berne, Christian; Cosentino, Francesco; Danchin, Nicolas et al.: *ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD*. European heart journal (2013), 34 (39), S. 3035–3087.

96) Salavati, Ali; Radmanesh, Farid; Heidari, Kazem; Dwamena, Ben A.; Kelly, Aine M.; Cronin, Paul: *Dual-source computed tomography angiography for diagnosis and assessment of coronary artery disease: systematic review and meta-analysis*. Journal of cardiovascular computed tomography (2012), 6 (2), S. 78–90.

97) Sarwar, Ammar; Shaw, Leslee J.; Shapiro, Michael D.; Blankstein, Ron; Hoffmann, Udo; Hoffman, Udo et al.: *Diagnostic and prognostic value of absence of coronary artery calcification*. JACC Cardiovasc Imaging (2009), 2 (6), S. 675–688.

98) Sarwar, Nadeem; Danesh, John; Eiriksdottir, Gudny; Sigurdsson, Gunnar; Wareham, Nick; Bingham, Sheila et al.: *Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies*. Circulation (2007), 115 (4), S. 450–458.

99) Scheske, Jonathan A.; O'Brien, Julie M.; Earls, James P.; Min, James K.; LaBounty, Troy M.; Cury, Ricardo C. et al.: *Coronary artery imaging with single-source rapid kilovolt peak-switching dual-energy CT*. Radiology (2013), 268 (3), S. 702–709.

- 100) Schmid, Michael; Pflederer, Tobias; Jang, Ik-kyung; Ropers, Dieter; Sei, Komatsu; Daniel, Werner G.; Achenbach, Stephan: *Relationship between degree of remodeling and CT attenuation of plaque in coronary atherosclerotic lesions: an in-vivo analysis by multi-detector computed tomography*. *Atherosclerosis* (2008), 197 (1), S. 457–464.
- 101) Schulman-Marcus, Joshua; Hartaigh, Bríain Ó.; Gransar, Heidi; Lin, Fay; Valenti, Valentina; Cho, Iksung et al.: *Sex-Specific Associations Between Coronary Artery Plaque Extent and Risk of Major Adverse Cardiovascular Events*. *JACC Cardiovasc Imaging* (2016), 9 (4), S. 364–372.
- 102) Secci, A.; Wong, N.; Tang, W.; Wang, S.; Doherty, T.; Detrano, R.: *Electron beam computed tomographic coronary calcium as a predictor of coronary events: comparison of two protocols*. *Circulation* (1997), 96 (4), S. 1122–1129.
- 103) Shim, Sung Shine; Kim, Yookyung; Lim, Soo Mee: *Improvement of image quality with beta-blocker premedication on ECG-gated 16-MDCT coronary angiography*. *AJR Am J Roentgenol* (2005), 184 (2), S. 649–654.
- 104) Solimene, Maria Cecília: *Coronary heart disease in women*. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)* (2010), 65 (1), S. 99–106.
- 105) Sosnowski, M.; Pysz, P.; Szymański, L.; Gola, A.; Tendera, M.: *Negative calcium score and the presence of obstructive coronary lesions in patients with intermediate CAD probability*. *Int. J. Cardiol.* (2011), 148 (1), e16-8.
- 106) Statistisches Bundesamt, Gesundheit: *Gesundheit: Todesursachen in Deutschland 2015*. Wiesbaden Statistisches Bundesamt (2017),
- 107) Stehli, Julia; Fuchs, Tobias A.; Bull, Sacha; Clerc, Olivier F.; Possner, Mathias; Buechel, Ronny R. et al.: *Accuracy of coronary CT angiography using a submillisievert fraction of radiation exposure: comparison with invasive coronary angiography*. *Journal of the American College of Cardiology* (2014), 64 (8), S. 772–780.
- 108) Tillmanns, Harald; Waas, Wolfgang; Voss, Reinhard; Grepfels, Erika; Hölschermann, Hans; Haberbosch, Werner; Waldecker, Bernd: *Gender differences in the outcome of cardiac interventions*. *Herz* (2005), 30 (5), S. 375–389.
- 109) Valensi, Paul; Lorgis, Luc; Cottin, Yves: *Prevalence, incidence, predictive factors and prognosis of silent myocardial infarction: a review of the literature*. *Arch Cardiovasc Dis* (2011), 104 (3), S. 178–188.
- 110) van den Hoogen, P. C.; Feskens, E. J.; Nagelkerke, N. J.; Menotti, A.; Nissinen, A.; Kromhout, D.: *The relation between blood pressure and mortality due to coronary*

heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group. The New England journal of medicine (2000), 342 (1), S. 1–8.

111) Vavere, Andrea L.; Arbab-Zadeh, Armin; Rochitte, Carlos E.; Dewey, Marc; Niinuma, Hiroyuki; Gottlieb, Ilan et al.: *Coronary artery stenoses.* Radiology (2011), 261 (1), S. 100–108.

112) Wenger, Nanette K.: *Clinical characteristics of coronary heart disease in women.* Cardiovascular research (2002), 53 (3), S. 558–567.

113) Wetzke, M.; Happle, C.: *Grundlagen der bildgebenden Diagnostik.* BASICS, Bildgebende Verfahren, Elsevier: München (2009), (2-17).

Wetzke, Martin; Behrens, Lars; Happle, Christine Kathrin (2009),: *Basics bildgebende Verfahren.* 2. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer (Basics).

115) Wexler, L.; Brundage, B.; Crouse, J.; Detrano, R.; Fuster, V.; Maddahi, J. et al.: *Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for health professionals from the American Heart Association. Writing Group.* Circulation (1996), 94 (5), S. 1175–1192.

116) Whitlock, Gary; Lewington, Sarah; Sherliker, Paul; Clarke, Robert; Emberson, Jonathan; Halsey, Jim et al.: *Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies.* Lancet (2009), 373 (9669), S. 1083–1096.

117) Wong, Nathan D.; Gransar, Heidi; Shaw, Leslee; Polk, Donna; Moon, Johanna H.; Miranda-Peats, Romalisa et al.: *Thoracic aortic calcium versus coronary artery calcium for the prediction of coronary heart disease and cardiovascular disease events.* JACC Cardiovasc Imaging (2009), 2 (3), S. 319–326.

118) World Health Organization: *Cardiovascular Disease: Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control.* WHO: Geneva (2012),

119) Zhang, PeiYing: *Influence of Nitroglycerin on Coronary Artery CT Imaging in Cardiovascular Diseases.* Cell Biochem. Biophys. (2015), 72 (2), S. 497–501.

120) Zheng, Wei; McLerran, Dale F.; Rolland, Betsy; Zhang, Xianglan; Inoue, Manami; Matsuo, Keitaro et al.: *Association between body-mass index and risk of death in more than 1 million Asians.* N. Engl. J. Med. (2011), 364 (8), S. 719–729.

121) Zimmermann, Stefan; Ruthrof, Susanne; Nowak, Kathrin; Alff, Anna; Klinghammer, Lutz; Schneider, Reinhard et al.: *Short-term prognosis of contemporary*

interventional therapy of ST-elevation myocardial infarction. Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society (2009), 98 (11), S. 709–715.

ANHANG

Plaque – Segmentinvolvement

Pat. Nummer
Name
Vorname
Alter

Größe
Gewicht

KV
mAs
DLP

HF

Beschwerden: keine/ atyp./ typ./ unkl.
Scanmodus: Spirale/ Sequenz/ Flash

			Bemerkung	
LM	5	LM		
LAD	6	LAD prox		
	7	LAD mid		
	8	LAD dist		
	9	D1		
	10	D2		
	LCX	17	Ramus	
	11	CX prox		
	12	OM1		
	13	CX mid		
	14	OM2		
	18	L-Plb		
	15	L-PDA		
RCX	1	RCA prox		
	2	RCA mid		
	3	RCA dist		
	4	RCA-PDA		
	16	RCA-Plb		

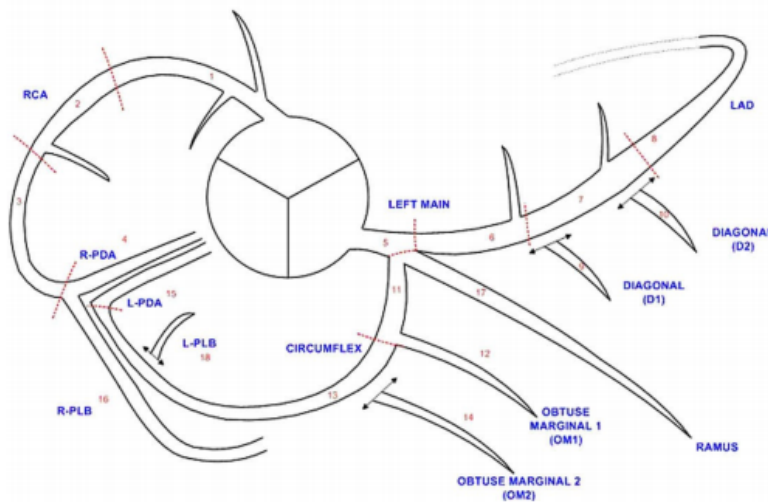
0 = keine Plaque
1 = kalifizierte Plaque
2 = nicht-kalifizierte Plaque
3 = kalz. Und nicht-kalz- Plaque
4 = nicht auswertbar
X = Segment nicht vorhanden

Risikofaktoren:	
aHT	
HLP	
D.m.	
Nikotin	
fam. Belastung	

Agatston-Score:

Segment-Involvement-Score:

AXIAL CORONARY ANATOMY
(See attached legend)



„Dokumentationsbogen zur Datenerhebung“

EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

DANKSAGUNG

Die Fertigstellung dieser Arbeit hat sich letztlich über einen deutlich längeren Zeitraum gezogen, als je von mir erwartet. Über all diese Jahre befanden sich immer wieder Menschen in meiner Nähe, die mich auch in schwierigen Situationen und Zeiten unterstützt und motiviert haben meine begonnene Arbeit zu beenden.

Zunächst bedanke ich bei meinem ehemaligen Doktorvater Prof. Dr. Achenbach und meiner ehemaligen Betreuerin Dr. Annika Schuhbäck, die mir immer unterstützend und mit Ihrem Rat zur Seite standen. Besonders zu Beginn der Arbeit mit wochenlangem Auswerten der Bilddaten, das es neben dem laufenden Studium zu bewältigen galt, wurden all meine Fragen immer nett und kompetent beantwortet. Weiterhin danke ich aufrichtig Prof. Dr. Bauer, ohne dessen Übernahme der Betreuerrolle die Arbeit nie hätte fertiggestellt werden können.

Natürlich gilt auch ein großer Dank an meine Familie. Zum einem meinem Bruder für seine Korrekturen und zum anderen meiner Freundin Karina Bernlöhr, die in jeder Situation verständnisvoll und unterstützend zur Seite stand.

Besonderen Dank jedoch gilt den beiden Menschen, die mir dies alles erst ermöglicht haben. Meiner Mutter und meinem Vater.

Vielen Dank dafür, dass ihr mich in jeder Lebenssituation gefördert und an mich geglaubt habt.

Familie -

*kostbarstes Kleinod
auf dieser Erde,
rettender, schützender
Hafen auch.
Im Glück
wirst du in ihr
geborgen sein,
im Unglück
bist du nicht allein.
Familie zieht
den schützenden Kreis.
Wohl dem,
der sich in ihr
geborgen weiß.*

Dr. Carl Peter Fröhling (*1933)