Dual-Source CT-Koronarangiografie und kardiale Biomarker

Inauguraldissertation

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

vorgelegt von Koch, Alexander
aus Fürstenfeldbruck

Gießen (2016)

Aus der Kerckhoff – Klinik GmbH
Bad Nauheim

Klinik für Kardiologie
Direktor: Prof. Dr. med. Christian W. Hamm

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Thorsten Dill

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Christian Hamm

Tag der Disputation: 22.08.2017

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 1

1.1 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit 5

1.2 Koronare Herzerkrankung 6

1.2.1 Einführung 6

1.2.2 Atherosklerose - Inflammation als zugrundeliegender Prozess 7

1.2.3 Morphologie der koronaren Plaque und das Prinzip der vulnerablen Plaque 11

1.2.4 Bildgebende Darstellung der vulnerablen Plaque 14

1.3 Kardiale Biomarker 16

1.3.1 Kardiales Troponin-T 16

1.3.1.1 Einführung 16

1.3.1.2 cTnT in der Diagnostik kardialer Erkrankungen 17

1.3.2 Hochsensitives C-reaktives Protein 23

1.3.2.1 Einführung 23

1.3.2.2 hs-CRP als Marker chronischer Inflammation 25

1.3.2.3 hs-CRP in der Diagnostik kardialer Erkrankungen 27

1.3.3 Myeloperoxidase 35

1.3.3.1 Einführung 35

1.3.3.2 Rolle der Myeloperoxidase in der koronaren Plaqueentwicklung 36

1.3.3.3 Myeloperoxidase in der Diagnostik kardialer Erkrankungen 40

1.3.4 NT-proBNP 43

1.3.4.1 Einführung 43

1.3.4.2 NT-proBNP in der Diagnostik kardialer Erkrankungen 45

1.4 Grundlagen der computertomographischen Diagnostik 48

1.4.1 Historisches 48

1.4.2 Technische Grundlagen 49

1.4.3 Kardiale Computertomographie 52

1.4.4 Dual-Source Computertomographie 59

1.4.5 Risiken der kardialen Computertomographie 63

2. Material und Methoden 67

2.1 Patientenkollektive 67

2.1.1 Einschlusskriterien 67

2.1.2 Ausschlusskriterien 67

2.1.3 Studienpopulation 68

2.2 CT-Untersuchungsprotokoll 69

2.3 Analyse der CT-Daten 72

2.4 Analyse der kardialen Biomarker 77

2.5 Statistische Methodik 78

3. Ergebnisse 80

3.1 Analyse der Altersabhängigkeit des koronaren Plaquevolumens 81

3.2 Kardiale Biomarker und koronare Plaque 84

3.2.1 Myeloperoxidase 84

3.2.2 Kardiales Troponin-T 86

3.2.3 Nt-proBNP 88

3.2.4 Hochsensitives C-reaktives Protein 91

3.3 Koronares Plaquevolumen und kardiovaskuläre Risikofaktoren 93

3.3.1 Koronares Plaquevolumen in der Subgruppe „Arterielle Hypertonie“ 94

3.3.2 Koronares Plaquevolumen in der Subgruppe „Nikotinabusus“ 94

3.3.3 Koronares Plaquevolumen in der Subgruppe „Diabetes Mellitus“ 96

3.3.4 Koronares Plaquevolumen in der Subgruppe „Hyperlipoproteinämie“ 97

3.3.5 Koronares Plaquevolumen in der Subgruppe „Adipositas“ 98

4. Diskussion 99

4.1 Das Patientenkollektiv 99

4.2 Gegenüberstellung mit vergleichbaren Studien 106

4.3 Hochsensitives C-reaktives Protein 113

4.4 NT-proBNP 116

4.5 Myeloperoxidase 120

4.6 Kardiales Troponin-T 123

4.7 Ergebnisse des ESC im Jahr 2009 126

4.8 Limitationen der vorliegenden Studie 127

4.9 Standardisierte Klassifikation koronarer Plaque 129

5. Zusammenfassende Beurteilung 132

Abkürzungsverzeichnis I

Abbildungs-und Tabellenverzeichnis IV

Literaturverzeichnis VI

Publikationsverzeichnis XLIV

Ehrenwörtliche Erklärung XLV

Danksagung XLVII

1. Einleitung

Mit ca. 20% aller Todesfälle ist die koronare Herzerkrankung (KHK) die häufigste Todesursache in den Industrieländern[1]. Die Inzidenz der koronaren Herzerkrankung ist im Alter zunehmend, für Männer über dem 65. Lebensjahr lag die Prävalenz der KHK in Deutschland im Jahr 2009, bei 28,3%, für Frauen bei 19,1%[2]. Den Prognosen zur Folge wird die KHK auch in der Zukunft die wichtigste Todesursache in den Industrienationen und weltweit sein[1]. Sowohl medizinisch als auch ökonomisch stellen Diagnostik und Therapie der KHK für die moderne Industriegesellschaft daher eine erhebliche Herausforderung dar.

Der diagnostische Goldstandard ist die Koronarangiographie. Sie ermöglicht invasiv den Nachweis oder Ausschluss einer KHK und bietet darüber hinaus die Möglichkeit einer interventionellen Therapie[3]. Die Zahl der in Deutschland durchgeführten Herzkatheteruntersuchungen stieg in den letzten Jahren stetig an, dabei weist Deutschland im innereuropäischen Vergleich die meisten Untersuchungen pro Kopf auf[4,5]. Bundesweit wurden im Jahr 2012 ca. 850.000

Herzkatheteruntersuchungen durchgeführt, wobei ca. 40% der Koronarangiographien eine therapeutische Intervention oder einen koronarchirurgischen Eingriff zur Folge hatten[6]. In ca. 60% der Fälle war das empfohlene therapeutische Procedere jedoch konservativ[6]. Der insgesamt hohen Zahl an invasiven Koronarangiographien steht demnach eine relativ niedrige Anzahl an Prozeduren mit therapeutischer Konsequenz gegenüber. Diese Zahlen zeigen deutlich wie wichtig eine qualitativ hochwertige Selektionierung der zu untersuchenden Patienten ist. Zwar ist die Herzkatheteruntersuchung eine lange etablierte Standarduntersuchung, mögliche Risiken müssen jedoch beachtet werden. Die möglichen schwerwiegenden Komplikationen (sog. Major Adverse Cardiac/Cerebral Events: MACCE) sind Schlaganfall, postprozeduraler Myokardinfarkt und Tod. Die deutsche Herzstiftung gibt dabei für das Jahr 2012 folgende postprozeduralen Komplikationswahrscheinlichkeiten an. Bei solitärer Koronarangiografie traten TIA/Schlaganfälle in 0,08%, Herzinfarkte in 0,09% und Tod in 1,8% auf. Bei zusätzlicher perkutaner Koronarintervention (PCI) kamen TIA/Schlag-anfälle in 0,09%, Herzinfarkte

in 0,19% und Tod in 2,73% vor [6]. Weitere mögliche Folgen sind eine Nierenfunktionsverschlechterung, allergische Reaktionen auf das Kontrastmittel oder lokale Komplikationen (z.B. Blutung, Infektion oder Aneurysma spurium). Komplikationsärmere diagnostische Alternativen sind damit von zentraler Bedeutung.

Eine wichtige Alternative zur interventionellen Koronarangiographie ist dabei die kardiale Computertomografie (CT), die in der Vergangenheit eine außerordentliche Entwicklung genommen hat. Sie erlaubt dabei die Beurteilung der Koronarien und hat bei geeigneten Patienten einem sehr hohen negativen prädiktiven Wert (NPV) von 96%-100%, was den Ausschluss einer relevanten KHK erlaubt[7,8,9,10]. Aufgrund dieser technischen Voraussetzungen hat sich die kardiale CT einen festen Stellenwert in der Darstellung der Koronarien erworben und wurde 2006 erstmals in die aktuellen Empfehlungen der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Therapie der koronaren Herzerkrankung aufgenommen[11].

Obwohl es sich um eine nicht invasive Technik handelt, bestehen auch bei computertomografischen Verfahren

gesundheitliche Risiken, die im Folgenden noch ausführlich beschrieben werden.

Im Gegensatz zur invasiven Koronarangiographie erlaubt die CT-Koronarangiographie, neben der Diagnose bzw. dem Ausschluss einer KHK, auch eine Beurteilung der Gefäßwand. Frühe Stadien einer KHK können damit detektiert werden, da auch Plaque, die nicht das Gefäßlumen reduzieren in ihrer Zusammensetzung und Morphologie dargestellt werden können, z.B. Läsionen die ein positives Remodelling aufweisen, jedoch nicht zur Stenosierung des Gefäßes führen[12]. Außerdem gestattet die CT die Differenzierung der koronaren Plaque anhand ihrer physikalischen Eigenschaften in unterschiedliche Gruppen, z.B. in „kalzifiziert“, „gemischt“ und „weich“ wodurch ein zusätzlicher Diagnoseparameter zur Verfügung steht[13,12,14].

Dabei ließ sich in der Vergangenheit darstellen, dass mit einer unterschiedlichen CT-angiografisch ermittelten Plaquezusammensetzung, ein unterschiedliches kardiovaskuläres Risiko einher-geht[12]. Vor allem „gemischte“ und „weiche“ Plaque müssen als instabile atherosklerotische Plaque angesehen werden, die ein

erhöhtes Risiko für Rupturen und konsekutiv einen Myokardinfarkt aufweisen[12,15,16]. Als pathophysiologische Grundlage der erhöhten Plaquevulnerabilität werden verstärkte Inflammationsprozesse innerhalb der Plaque angesehen[17,18,19]. Als Ausdruck einer solchen floriden Entzündungsreaktion zeigen sich unter anderem aktivierte Effektorzellen des Immunsystems, zusätzlich werden vermehrt Zytokine (z.B. Interferon-y) und proteolytische Enzyme produziert. Diese Faktoren senken die Plaquestabilität, indem sie unter anderem Strukturproteine der fibrösen Kappe, oder stabilisierende Kollagenstrukturen innerhalb der Plaque, abbauen[20,19].

1.1 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Basierend auf den in der Einleitung beschriebenen Inflammationsprozessen, die eine zentrale Rolle in der Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung spielen und der Möglichkeit der CT-Koronarangiografie Plaque in den Koronarien darzustellen und zu differenzieren, soll untersucht werden, inwieweit sich die im Blut gemessene Konzentration von Biomarkern, die ein Inflammations-

geschehen, oder einen myokardialen Schaden anzeigen, mit dem Koronarstatus korrelieren lassen, der mittels Dual-Source-CT bestimmt wird.

Zeigt sich eine Übereinstimmung in der Konzentration der bestimmten Biomarker und im Nachweis einer KHK und Korreliert die Konzentration eines oder mehrerer Biomarker mit der Größe, dem Volumen, der Anzahl oder der Zusammensetzung der koronaren Plaque?

1.2 Koronare Herzerkrankung

1.2.1 Einführung

Die koronare Herzerkrankung (KHK) ist die kardiale Manifestation der Atherosklerose, sie führt durch Stenosierung der Koronarien zu einer Flusslimitation und bewirkt somit ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot im Myocard[21]. Der akute Myokardinfarkt, als Verlaufsform der koronaren Herzerkrankung, ist definiert als myokardialer Zelluntergang, hervorgerufen durch eine anhaltende myokardiale Ischämie[22].

1.2.2 Atherosklerose - Inflammation als zugrundeliegender Prozess

Erstmalig beschrieben wurde das Phänomen der Atherosklerose 1904 durch F. Marchand[23].

Grundlegend für unser heutiges Verständnis sind jedoch die Arbeiten von Ross und Glomset, die die Zusammenhänge zwischen Atherosklerose und Lipoproteinen untersuchten[24]. Bis in die 70er Jahre des vorigen Jahrhunderts wurde vor allem die Beziehung zwischen Hypercholesterinämie und Atherombildung in den Vordergrund der Forschung gestellt. Im darauffolgenden Jahrzehnt gelangten Wachstumsfaktoren und die Proliferation der glatten Gefäßmuskulatur in den Fokus der Forschung. Schlussendlich wurde im vergangenen Jahrzehnt die Bedeutung inflammatorischer Prozesse für die Artherogenese deutlich[20,25]. Nach dem heutigen Verständnis ist die Atherosklerose ein komplexes Zusammenspiel zwischen Risikofaktoren und den Zellen der arteriellen Gefäßwände und des Blutes, die alle untereinander auf molekularer Ebene interagieren. Dabei spielen Inflammationsprozesse eine Schlüsselrolle auf allen Ebenen der Atherogenese[18].

Die Entwicklung einer atherosklerotischen Läsion kann dabei in drei Stadien eingeteilt werden:

1. Frühe Läsion: Sie wurde von Ross als sog. „Fatty streak“ (Fettstreifen) bezeichnet und ist entzündlicher Genese[26,27]. Als grundlegendes pathophysiologisches Korrelat wird eine endotheliale Dysfunktion angesehen, die durch physikalische oder chemische Reize wie hohen Blutdruck (und damit akzentuierte turbulente Strömung an Gefäßabgängen), Hyperlipoproteinämie oder Nikotineinwirkung bedingt ist. Es entwickelt sich dadurch eine endotheliale Dysfunktion, sie ermöglicht den im Blut enthaltenen Lipoproteinen, sich an die freiliegenden subendothelialen Gefäßstrukturen anzulagern und damit umschriebene Gefäßwandbezirke zu schädigen[28]. Das Endothel reagiert darauf indem es unter anderem verschiedene Adhäsionsmoleküle sowie Stickstoffmonoxid (NO) und Prostaglandin I2 (PGI2) freisetzt, was zu einer verstärkten leukozytären Adhärenz am Endothel führt und im

Verlauf eine vermehrte Diapedese von T-Lymphozyten und Monozyten erlaubt[24,28,29,30]. Die eingewanderten Monozyten phagozytieren anschließend die vorhandenen Lipoproteine, vor allem das LDL-Cholesterin, und werden dadurch zu sog. Schaumzellen. Diese aktivierten Makrophagen exprimieren Histokompatibilitäts-antigene und lösen so zusätzlich T-Zell vermittelt die Freisetzung weiterer proinflammatorischer Zytokine aus[24,28,29,30,31,].

2. Intermediäre Läsion: Das Entzündungs-geschehen in der Gefäßwand schreitet dabei weiter fort und induziert die Proliferation glatter Muskelzellen in der Gefäßmedia. Glatte Muskelzellen produzieren nun eine komplexe extrazelluläre Matrix mit der zusammen sie die sog. „bindegewebige Verschlusskappe“ bilden[31,32,33]. Es resultiert eine fortschreitende Verdickung der Gefäßwand, einhergehend mit einer Dilatation der Muskelschichten, dem sog. Remodeling. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Komplikationen im Rahmen der

Atherosklerose hängt im weiteren Verlauf von der Integrität der o.g. bindegewebigen Kappe ab, deren Stabilität durch eine Balance von Vitalität, Funktion und Zelltod der glatten Gefäßmuskelzellen bestimmt wird[31,33].

3. Fortgeschrittene Läsion: In diesem Stadium besteht die Läsion im Wesentlichen aus Makrophagen/Schaumzellen, glatten Muskelzellen und aktivierten T-Lymphozyten, die sich vor allem in der Schulterregion der Plaque ansiedeln[28]. Sie setzen dabei eine Vielzahl hydrolytischer Enzyme und proinflammatorischer Mediatoren frei. Einen wesentlichen Volumenanteil der fortgeschrittenen Läsion stellen neben der zellulären Komponente auch die für die strukturelle Integrität der bindegewebigen Verschlusskappe wichtigen extrazellulären Matrixproteine wie Kollagen, Elastin, Fibrin und Fibrinogen dar. Atherosklerotische Läsionen sind darüber hinaus häufig sekundär mineralisiert[18,32]. Diese komplex strukturierte Läsion, auch als fibröse Plaque bezeichnet, nimmt an Größe zu

und wächst in das Gefäßlumen hinein, wodurch es zur Lumeneinengung kommt.

1.2.3 Morphologie der koronaren Plaque und das Prinzip der vulnerablen Plaque

Koronare Plaque lassen sich CT-Angiographisch anhand der jeweiligen Dichtewerte, gemessen in Hounsfield-Units, unterscheiden. Dabei ist die Differenzierung in 3 Untergruppen am gängigsten. So kann in weich, gemischt/fibrös und kalzifiziert unterschieden werden. Welche HU-Werte dabei zur Unterscheidung der verschiedenen Typen verwendet werden ist momentan nicht standardisiert, Motoyama et al. machen unter Verwendung ihrer eigenen Daten, sowie der Daten von Schroeder et al., folgenden Einteilungsvorschlag: Weich (≤ 50 HU), Fibrös (50-119 Hu), Kalzifiziert (≥ 120 HU)[14].

Die Bezeichnung der vulnerablen Plaque wurde erstmalig vor ungefähr 25 Jahren verwendet. Letztmalig wurde 2003 die Definition vulnerabler Plaque überarbeitet. Seitdem werden solche Plaque als „vulnerabel“

bezeichnet, die eine hohe Anfälligkeit haben eine Thrombose auszulösen oder sich schnell zu einer „culprit lesion“ zu entwickeln, also derjenigen Läsion, die zum Infarkt führt[34]. Eine vulnerable Plaque wird dabei durch mehrere Kriterien definiert. Als Hauptkriterien gelten dabei eine hohe inflammatorische Aktivität innerhalb des Plaque, eine dünne fibröse Kappe (<65µm), ein großer Lipidkern (mind. 40% des Plaquevolumens), eine Endothelschädigung mit superfizieller Thrombozyten-aggregation, sowie Fissuren der Kappe oder höhergradige Gefäßstenosierungen die zur verstärkten Einwirkung von Scheerkräften auf die Plaque führen, oder als Indikator für das Vorhandensein von vulnerabler Plaque angesehen werden können[34,35]. Des Weiteren existieren Nebenkriterien wie oberflächlich-kalzifizierte Knötchen (Mikrokalzifikationen) innerhalb der Plaque, eine Gelbfärbung als Hinweis auf einen großen Lipidkern, eine Einblutung innerhalb des Plaque, eine Dysfunktion des Endothels sowie ein positives Remodelling[34,35]. Bezüglich der genannten Definition gilt zu erwähnen, dass den Mikrokalzifikationen in den letzten Jahren eine noch wichtigere Rolle zugeordnet wurde, da Sie zur

Verstärkung/ Induktion der Scheerkräfte führen und somit eine wichtige Rolle einnehmen[36].

Neben diesen lokalen Faktoren spielen auch systemische Faktoren eine Rolle in der Entwicklung einer Plaqueinstabilität, so z.B. systemische Inflammations-prozesse. Gegebenenfalls erlaubt die Messung von inflammatorischen Biomarkern somit neben der Beurteilung der lokalen Plaque auch die Beurteilung des Patienten als „vulnerablen Patienten“[34]. Die eigentliche Plaqueruptur, die dann zum Myokardinfarkt führen kann, entwickelt sich im Verlauf durch Fortschreiten der benannten Faktoren. Die fortschreitende Ausdünnung der Kappe, eine Vergrößerung des nekrotischen Kerns, eine fortschreitende Schwächung der Schulterregion der Plaque, ebenso wie eine plötzliche Freisetzung von Proteasen durch inflammatorische Zellen, können zur Plaqueruptur führen. Die Ruptur der „vulnerablen Plaque“ ist jedoch nur zu ungefähr 70-80% der Ausgangspunkt eines akuten Myokardinfarktes, im Rest der Fälle sind nicht rupturierte Plaque die „culprit lesion“[37].

1.2.4 Bildgebende Darstellung der vulnerablen Plaque

Goldstandard bei der in vivo Diagnostik koronarer Plaque ist die IVUS-Technik (intravaskulärer Ultraschall), die im Rahmen einer invasiven Koronarangiographie durchgeführt wird[38]. Als VH-IVUS („virtual histology intravascular ultrasound“) ist sie zu einer detaillierten Charakterisierung der koronaren Plaque in der Lage. Die Plaque können beispielsweise folgendermaßen klassifiziert werden: Fibrokalzifiziert, fibroatheromatös, fibroatheromatös mit dünner Kappe, sowie als Plaque mit pathologischer Intimaverdickung[15]. Die Zusammensetzung der Plaque kann dabei in fibrotisch, fibrotisch-fettig („fibrotic-fatty), Plaque mit nekrotischem Kern oder als kalzifiziert unterschieden werden. Diese Unterteilung korreliert gut mit den histopathologischen Untersuchungsergebnissen der Plaque[39]. Vulnerable Plaque stellen sich dabei signifikant häufiger als fibroatheromatös mit dünner Kappe dar, darüber hinaus haben sie häufiger einen nekrotischen Kern[15,40]. Die rasante technische Entwicklung der Computertomographie hat dazu geführt, dass die

Evaluation der koronaren Plaque mittels CT-Koronarangiographie nahezu gleichwertig mit der IVUS-Technik ist[13]. CT-angiographisch stellt sich die typische „vulnerable Plaque“ als nicht-kalzifizierte/gemischte bzw. softe Plaque dar, unter anderem bedingt durch einen großen Lipidkern[15,16,41,42]. Sie weist meist ein positives Remodelling auf. Dieses kann CT-Angiografisch durch einen Vergleich des Gefäßdurchmessers auf Höhe der Plaque mit einem normalen Koronarabschnitt nachgewiesen werden[12]. Darüber hinaus lassen sich Mikrokalzifikationen innerhalb der Plaque darstellen[36]. Eine Studie von Sudarski et al., die Patienten mit NSTEMI sowie mit stabiler KHK mittels CT-Koronarangiografie und IVUS untersuchte, konnte in diesem Zusammenhang jedoch keine Unterschiede in der quantitativen Plaque-zusammensetzung darstellen[43].

Somit scheint in Zukunft neben der „konventionellen“ Computertomografie eine PET-CT- Untersuchung noch mehr Informationen, bezüglich der Vulnerabilität koronarer Plaque, zu liefern. Durch Darstellung der Aufnahme von ^{18}F-NaF und von ^{18}F-FDG scheint die

Inflammationsaktivität innerhalb einer Plaque noch besser und früher abgebildet zu werden, als bei der solitären CT. Möglicherweise können somit risikobehaftete Plaque identifiziert werden, noch bevor morphologische und somit mittels CT sichtbare Veränderungen darstellbar sind [44].

1.3 Kardiale Biomarker

1.3.1 Kardiales Troponin-T

1.3.1.1 Einführung

Troponin T ist ein Eiweiß aus der Gruppe der kardialen Troponine. Troponine im Allgemeinen, sind Proteinkomplexe die in der Skelett- und Herzmuskulatur vorkommen. Sie kontrollieren die kalziumvermittelten Interaktionen von Aktin und Myosin die zur Muskelkontraktion führen[45]. Der Großteil des intrazellulären Troponins ist im sogenannte Troponinkomplex gebunden, darüber hinaus gibt es ungebundenes intrazelluläres Troponin, man spricht vom sogenannten „zytosolischen Pool“, das bei akuten Ereignissen sehr schnell freigesetzt werden kann. In

diesem Pool sind, je nach Literaturangabe, 6% bzw. 4-10% des intrazellulären Troponins zu finden[46,47]. Da die Troponine auf die jeweiligen Kontraktions-eigenschaften der verschiedenen Muskeltypen optimiert sind, unterscheiden sich die kardialen Troponine von denen der Skelettmuskulatur und sind absolut spezifisch für die Myokardmuskulatur. Durch hochspezifische Antikörper ist es möglich die kardialen Troponine zu detektieren, sodass beim Nachweis keine Kreuzreaktionen mit dem skeletalen Troponin-T entstehen[45].

1.3.1.2 cTNT in der Diagnostik kardialer Erkrankungen

Seit Anfang der 90er Jahre des vorigen Jahrhunderts, werden die kardialen Troponine in der Diagnostik des akuten Myokardinfarktes verwendet, wobei sie vor allem bei atypischen Symptomen oder nur unspezifischen EKG-Veränderungen einen sehr großen diagnostischen Wert haben. Sie sind wichtiger Bestandteil der durch ESC (European Society of Cardiology), ACC (American College of Cardiology) und AHA (American Heart Association) gemeinsam formulierten Diagnosekriterien

eines akuten Myokardinfarktes[48]. Der Bestimmung der Troponin-T-Konzentration liegt zugrunde, dass im Falle eines myokardialen Schadens, zum Beispiel im Rahmen eines Myokardinfarktes, eine konsekutive Freisetzung intrazellulärer Proteine stattfindet. Das freigesetzte Troponin entstammt zunächst aus dem schon oben erwähnten zytosolischen Pool, danach wird das Troponin aus dem Troponinkomplex in das Serum freigesetzt und zuletzt gelangt das strukturell gebundene Troponin in die Zirkulation[45]. Die Kinetik der Freisetzung ist variabel, da sie davon abhängt, ob es zu einer Reperfusion kommt oder nicht. Im Fall einer frühen Reperfusion, zum Beispiel nach erfolgreicher Intervention im Rahmen einer Koronarangiografie, kommt es zu einem schnellen Anstieg mit Konzentrationspeak (sog. „wash out“) 18-24 Stunden nach Schmerzbeginn. Bleibt eine frühe Reperfusionstherapie aus und kommt es auch zu keiner spontanen frühen Reperfusion, werden erst nach mehreren Tagen maximale TnT-Konzentrationen erreicht[49,50].

Troponin-T besitzt damit einen herausragenden Stellenwert in der Diagnostik des akuten

Myokardinfarktes. Es hat zusätzlich dazu geführt, dass der Begriff des „minor myocardial damage“ durch Katus et al. und Hamm et al. eingeführt werden konnte[47]. Im Gegensatz zu den „klassischen“ Markern wie CK, CK-MB können durch die Bestimmung des Troponins auch minimale myokardiale Schäden detektiert werden, sodass in gewisser Weise eine zusätzliche Form des myokardialen Schadens, durch Bestimmung des Troponins, etabliert werden konnte[47]. Die Zuverlässigkeit des Tests wurde in einer Vielzahl von Studien belegt, sowohl als Bedside-Test als auch in der konventionellen Labordiagnostik. Hierbei liegt die Sensitivität nach 6-12 Stunden bei bis zu 100%, ebenso beträgt die Spezifität nach 12 Stunden 86-99%, je nach Studie[45,51,52]. Der negative prädiktive Wert, bei Patienten mit Verdacht auf Myokardinfarkt, liegt beim Eintreffen im Krankenhaus bei ca. 88% und steigt nach 12 Stunden auf 99% an[45]. Neben der Rolle in der Diagnose des akuten Myokardinfarktes erlaubt die Bestimmung des Troponin-T weitere wichtige Aussagen. So lässt sich bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (Instabile Angina Pectoris oder akuter Myokardinfarkt) durch die Konzentrations-

höhe eine Aussage bezüglich des Mortalitätsrisikos treffen[53,54,55,56]. Auch bei Patienten mit klinisch stabiler KHK gehen erhöhte TNT-Werte mit einem schlechteren kardialen Outcome in der Zukunft einher[57]. Neben der Rolle des Prädiktors für das Mortalitätsrisiko lässt die Höhe der Troponin-Konzentration auch eine fundierte Aussage bezüglich des Ausmaßes der Infarktarealgröße zu[58,59]. Dazu passend zeigten Tanaka et al. an einem Kollektiv von Patienten mit Myokardinfarkt und erfolgreicher Reperfusion, dass die Spitzenkonzentration von Troponin-T exzellent mit dem Ausmaß an echokardiografisch beschriebener Hypokinesie im Infarktareal korreliert[60].

Wallace et al. zeigten an einem Kollektiv von 3557 Personen, Teilnehmer der Dallas Heart Study, die kreiert wurde um subklinische Verläufe einer KHK zu studieren, dass schon eine minimal erhöhte Troponinkonzentration signifikant mit dem Vorliegen eines hohen KHK-Risikos (Diabetes Mellitus, chron. Niereninsuffizienz, linksventrikuläre Hypertrophie und kongestiver Herzinsuffizienz) oder dem Vorhandensein einer KHK assoziiert sind[61]. De Fillipi et al. zeigten in ihrer Studie

von 474 Personen mit Thorax-schmerzen, bei denen von einem niedrigen KHK-Risiko ausgegangen wurde, dass Patienten mit erhöhtem Troponin-T, aber unauffälligem EKG, zu 90% eine KHK aufwiesen, bei normwertigem Troponin-T nur zu 23%[62].

Neben seiner Rolle in der Infarktdiagnostik wird die Bestimmung der Troponin-T-Konzentration auch bei anderen kardialen Krankheitsbildern genutzt. So zeigt sich schon früh nach Symptombeginn einer Myokarditis ein Enzymanstieg, ebenso kann auch eine Perikarditis mit erhöhten Werten einhergehen[46,63,64]. Auch im Rahmen einer Herzinsuffizienz ist ein Anstieg möglich, sowohl in Phasen der Kompensation, als auch bei Dekompensation, wobei erhöhte Werte mit einer schlechteren Prognose einhergehen[65]. Auch von prognostischer Bedeutung ist die Bestimmung bei einer idiopathischen Kardiomyopathie[66]. Bei einer Amyloidose kann eine Troponinerhöhung eine myokardiale Beteiligung anzeigen[67,68]. Bei Contusio Cordis zeigt eine Troponin-erhöhung den Myokardschaden an[69,70]. Im Rahmen einer Lungenembolie geht die Troponinerhöhung mit dem Ausmaß der rechtsventrikulären Dysfunktion einher,

zusätzlich ergeben sich Hinweise auf eine Korrelation von kurz- und langfristiger Mortalität der Patienten mit der Höhe des Enzymanstiegs[71].

Weitere kardiologische Krankheitsbilder die mit einer Troponinerhöhung einhergehen können sind Tachy- oder Bradyarrhythmien, hypertensive Krise, Aortendissektion, Aortenklappenvitien, hyper-trophe Kardiomyopathie oder eine Tako-Tsubo-Kardiomyopathie[72].

Differenziert zu betrachten ist die Troponin-T-Bestimmung bei niereninsuffizienten Patienten. So können auch im Rahmen einer akuten- oder chronischen Niereninsuffizienz Konzentrationsanstiege auftreten[72]. Aber auch bei niereninsuffizienten Patienten spiegeln Troponinerhöhungen meist einen myokardialen Schaden wider, dies gilt vor allem für Patienten mit bekannter koronarer Herzerkrankung[73,74]. Troponin-T ist somit auch bei Niereninsuffizienz der Biomarker der Wahl, um kardiale Schäden zu detektieren, dies gilt auch falls die Patienten langfristig dialysiert werden[46,75,76]. Wie auch bei nierengesunden Patienten ist eine Troponinerhöhung ein unabhängiger Prädiktor für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse[73].

Abschließend ist zu erwähnen, dass in den letzten Jahrzehnten die Testverfahren zum TNT-Nachweis eine permanente Fortentwicklung durchgemacht haben. Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Troponine der „4.Generation“ sind in den letzten Jahren von den „hochsensitiven“ Troponinen abgelöst worden, die noch bessere Ergebnisse erbringen[59].

Bis zum heutigen Tage ist jedoch noch nicht abschließend geklärt, ob eine Troponinfreisetzung spezifisch für einen irreversiblen Myokardschaden ist. Denkbar ist auch, dass durch eine Affektion der Zellmembran eine vorübergehende Undichtigkeit des zytosolischen Pools, mit konsekutiver Troponinfreisetzung, entstehen könnte, die jedoch nicht mit einer irreversiblen Zellverletzung assoziiert ist[59].

1.3.2 Hochsensitives C-reaktives Protein

1.3.2.1 Einführung

Atherosklerotische Gefäßveränderungen beruhen zu einem großen Teil auf entzündlichen Prozessen[77,78]. Dadurch gelangt auch das Akute-Phase-Protein CRP,

1930 durch Tillet und Francis erstbeschrieben, in den Fokus der kardiologischen Forschung[79]. Die Akute-Phase-Reaktion ist Teil der unspezifischen Immunantwort des Körpers bei Schädigungen des Gewebes, Infektionsgeschehen oder anderen Verletzungen. Eine CRP-Messung erlaubt dabei Inflammationsprozesse und Gewebeschädigungen im Körper sehr spezifisch zu erfassen[80]. Die Synthese von CRP findet vornehmlich in der Leber statt, es gibt jedoch auch Hinweise darauf, dass eine Produktion in arteriosklerotischer Plaque stattfindet[81]. Die Serumkonzentration wird durch die Plasmaspiegel der Zytokine IL-6, IL-1 und TNF-α maßgeblich reguliert[82]. Wichtigster Mediator ist dabei das IL-6, das vor allem von Makrophagen aber auch von Adipozyten synthetisiert wird[78,82]. Im Alter zeigt sich ein kontinuierlicher Anstieg des CRP-Spiegels der wohl auf die steigende Inzidenz von subklinischen Krankheits-geschehen zurückzuführen ist[83].

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Messung des hsCRP-Wertes vorgenommen, hierbei handelt es sich um das schon oben beschriebene CRP-Molekül, es findet

jedoch eine andere labordiagnostische Bestimmung statt, die es ermöglicht, sehr geringe Serumkonzentration nachzuweisen, aufgrund dieser Nachweismethode kann der Konzentrationsbereich zwischen 0,05mg/l-10mg/l abgebildet werden[84].

1.3.2.2 hs-CRP als Marker chronischer Inflammation

Grundlegende Annahme für die Bestimmung des hsCRP ist es, dass es sich bei der Arteriosklerose um eine chronische, vaskuläre Entzündung handelt[77]. In den letzten Jahren konnte eine Vielzahl von prospektiven Studien aufzeigen, dass ein starker Zusammenhang zwischen systemisch messbaren Inflammationsmarkern, wie Zytokinen (IL-6, TNF-a), Adhäsionsmolekülen (ICAM-1, VCAM-1, E-Selektin) und Akute-Phase-Proteinen wie dem CRP und konsekutiven kardiovaskulären Endpunkten besteht[84].

Dementsprechend wurde in vielen Untersuchungen gezeigt, dass geringgradige Erhöhungen von Inflammationsparametern bei klinisch gesunden Personen, aber auch bei Patienten mit einer manifesten

Arteriosklerose, starke Prädiktoren für kardiovaskuläre Ereignisse darstellen[85,86,87]. CRP spielt dabei eine aktive Rolle im Rahmen des Inflammationsgeschehen. Schon in der frühen Phase der Plaqueentstehung interagiert es (Kolokalisation) in der Gefäßintima mit dem terminalen Komplementkomplex dem wahrscheinlich eine entscheidende Rolle im Fortschreiten der Plaqueentwicklung zukommt[88,89]. Durch vermehrte Expression von Adhäsionsmolekülen scheint CRP den Entzündungsprozess zu verstärken[90]. Auf Monozyten wirkt es stimulierend, indem es diese chemotaktisch und auch rezeptorvermittelt anlockt[91,92]. Des Weiteren induziert es MCP-1, welches eine Schlüsselrolle bei der Migration von Monozyten und T-Zellen in die arterielle Gefäßwand spielt, die dann wichtige Funktionen bei der Arterioskleroseentstehung übernehmen[92,93,30]. Darüber hinaus ist es in der Lage LDL zu opsonieren und damit dessen Aufnahme durch Makrophagen zu stimulieren[94]. Zusätzlich vermag es die Freisetzung von pro-inflammatorischen Zytokinen zu stimulieren und die Entwicklung von Thromben durch Stimulation des Gewebsfaktors zu begünstigen[95]. Eine Erhöhung der

CRP-Konzentration geht außerdem mit einer verstärkten endothelialen Dysfunktion einher, die bei der Plaqueentstehung eine wichtige Rolle spielt[96].

Ein verstärktes Inflammationsgeschehen und damit einhergehend erhöhte CRP-Plasmaspiegel finden sich vermehrt wenn vulnerable Plaque vorliegen, konsekutiv zeigt sich ein vermehrtes Auftreten akuter thrombotischer Ereignisse [84,97].

1.3.2.3 hs-CRP in der Diagnostik kardialer Erkrankungen

In den letzten Jahren ist das hoch-sensitive C-reaktive-Protein in den Fokus vieler kardiologischer Studien gerückt. So ergaben sich einerseits Hinweise, dass hs-CRP bei Patienten mit bekannter KHK sowohl in der kurzfristigen, als auch in der langfristigen Prognoseabschätzung ein wertvoller Prädiktor seien könnte. Darüber hinaus scheint im Rahmen eines Myokardinfarktes eine Bestimmung Hinweise für das Outcome liefern zu können. Auch bei klinisch gesunden Probanden können möglicherweise Hinweise auf das kardiovaskuläre Outcome gegeben werden. Zu guter

Letzt könnten möglicherweise auch Empfehlungen zur medikamentösen Therapie, durch hs-CRP-Bestimmung, sinnvoll beeinflusst werden.

In den letzten Jahren ließ sich nachweisen, dass die Konzentration von hs-CRP mit dem zukünftigen kardiovaskulären Risiko korreliert. Es zeigte sich dabei als unabhängiger Risikofaktor neben den schon seit Jahrzehnten beschriebenen „klassischen Risikofaktoren“ wie Alter, Rauchen, Diabetes, Bluthochdruck oder dem Cholesterinspiegel[98]. Teilweise scheint es Diesen, wie der Hyperlipoproteinämie, überlegen zu sein[99]. Dementsprechend zeigte auch eine Metaanalyse, die die Ergebnisse von 11 epidemiologischen Langzeitstudien seit 1996 zusammenfasst, die CRP zur Risikoevaluation bezüglich koronarer Ereignisse in der Zukunft untersucht haben, folgendes Ergebnis: Personen im obersten Tertil der Verteilung (> 3 mg/L hs-CRP) hatten ein doppelt so hohes Risiko für zukünftige koronare Ereignisse als diejenigen im untersten Tertil (≤ 1 mg/l hs-CRP)[84]. In der Physicians’ Health Study (PHS) wurden Männer ohne KHK in der Vorgeschichte untersucht. Es zeigte sich, dass diejenigen mit den höchsten hs-CRP-Spiegeln, ein

dreifach erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte in der Zukunft aufwiesen[87]. Ein vergleichbares Ergebnis zeigte die „MONICA“-Augsburg-Untersuchung (Data from European Monitoring Trends and Determinants of Cardiovascular Disease) in die 936 Männer mittleren Alters eingeschlossen waren. Im Rahmen des achtjährigen Follow-UPs ließ sich zeigen, dass für jede Standardabweichung der gemessenen hs-CRP Baseline-Konzentration, das Risiko für Myokardinfarkte um 19% anstieg[100]. Auch für Frauen ließ sich im Rahmen der Women’s Health Study (WHS), einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie mit postmenopausalen Frauen, zeigen das sich hs-CRP als bester Prädiktor kardiovaskulärer Ereignisse, im Vergleich zu anderen inflammatorischen Markern, Lipidkonzentrationen und Homocystein eignete. Frauen in der höchsten Quartile der hs-CRP-Konzentration hatten ein 4,4fach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse im Vergleich zu Frauen mit Konzentrationen innerhalb der niedrigsten Quartile[99]. Anhand der Daten aus WHS- und PHS-Studie ließ sich errechnen, dass das relative Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse in der Zukunft für jede höhere Quartile der hs-

CRP-Konzentration ansteigt, bei Männern um 26% und bei Frauen um 33%[99].

In der PREVEND-Studie wurden zwischen 1997 und 2003 8139 Männer und Frauen, ohne KHK in der Vorgeschichte, eingeschlossen. Im Verlauf erfolgten bei diesem Kollektiv 216 Koronarangiografien, bei 201 Personen traten kardiale Ereignisse (Myokardinfarkt und kardiovaskulär bedingter Tod) ein. Es zeigte sich auch hier eine Korrelation zwischen hs-CRP-Konzentration und der Anzahl kardialer Ereignisse. Darüber hinaus korrelierte die Konzentrationshöhe zusätzlich mit dem Ausmaß der angiografisch nachgewiesenen KHK[101].

Neben dieser Eigenschaft, als Prädiktor kardiovaskulärer Ereignisse bei gesunden Patienten, erbringt die hs-CRP-Bestimmung auch bei Patienten mit KHK zusätzliche Informationen. So zeigten Nakamura et al. bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und erhöhtem hs-CRP-Spiegel signifikant häufiger Fibroatherome mit dünner Kapsel, somit potentiell „vulnerable Plaque“, als bei niedrigen hs-CRP-Konzentra-tionen[102]. Mouridsen et al. beschrieben in ihrer Studie eine signifikante Korrelation zwischen der hs-CRP-Konzentration und dem Vorliegen

stummer, myokardialer Ischämien[103].

Viele Studien untersuchten den Nutzen einer hs-CRP-Bestimmung im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes beziehungsweise bei Patienten mit pektanginösen Beschwerden. Dabei kommt es im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes augenscheinlich zu einem signifikanten Anstieg der hs-CRP-Konzentration[104,105]. Unter anderem in der erweiterten TRUTH-Studie zeigte sich ein Zusammenhang zwischen hs-CRP-Konzentration und dem kardiovaskulären Outcome in der Zukunft bei Patienten mit pektanginösen Beschwerden[106].

Bei 7108 Patienten mit akutem Koronarsyndrom, die keiner frühen Revaskularisation unterzogen wurden, konnte im Rahmen einer Substudie der Global Use of Strategies to open Occluded arteries IV (GUSTO-IV) gezeigt werden, dass eine hs-CRP-Erhöhung mit einer erhöhten 30-Tage-Mortalität assoziiert ist, unabhängig von der ebenfalls gemessenen TnT-Konzentration. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zu neuerlichen, nicht letalen, myokardialen Ischämien ließ sich jedoch nicht nachweisen[107]. Ridker et al. fanden in ihrem Kollektiv mit 391 Patienten nach Myokardinfarkt (3-20

Monate zuvor), ein signifikant höheres Risiko auch für neuerliche nicht-letale sowie für letale kardiovaskuläre Ereignisse bei erhöhten hs-CRP-Konzentrationen in einem Follow-Up-Zeitraum von durchschnittlich 9 Monaten[108]. Piechota et al. fanden bei Männer mit pektanginösen Beschwerden eine Korrelation von hs-CRP-Spiegel zum Ausmaß der Koronaren Herzerkrankung[109]. Avanzas et al. stellten bei Patienten mit Nicht-ST-Hebungsinfarkt und angiografisch bekannter koronarer Herzerkrankung vermehrt komplexe Koronarstenosen im Rahmen erhöhter hs-CRP-Spiegel dar[110]. Nozari et al. sahen in ihrem Kollektiv eine Korrelation der hs-CRP-Konzentration von Myokardinfarktpatienten mit der echokardiografisch gemessen LV-Funktion[111]. Darüber hinaus scheint bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt ein erhöhter hs-CRP-Wert mit einer schlechteren myokardialen Perfusion einher zu gehen[112,113]. Correira et al. publizierten eine Untersuchung bei der die Integration des hs-CRP-Spiegels in den TIMI-Score, die Risikostratifizierung für Myokardinfarktpatienten verbesserte[114].

Aufgrund der genannten Ergebnisse schlossen sich in der

Vergangenheit auch pharmakologische Studien an, in denen untersucht wurde, wie zum Beispiel Statine oder Acetylsalicylsäure auf die hs-CRP-Konzentration einwirken und ob dies zu einer Risikoreduktion für kardiale Ereignisse führt. In der sogenannten PROVE-IT-Studie (PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy) ließ sich zeigen, dass eine Statintherapie, die die hs-CRP-Konzentration unter 2mg/l senkte, zu einer Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse in der Zukunft führte. Dieses Ergebnis war unabhängig vom Ausmaß der LDL-Cholesterin-Senkung[99]. Im Rahmen der „JUPITER“-Untersuchung, einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Multicenterstudie mit 17802 klinisch gesunden Probanden die niedrige LDL-Spiegel (<130 mg/dl) aber hohe hs-CRP-Spiegel aufwiesen wurde eine Therapie mit Rosuvastatin (20mg/die) getestet [99]. Es ließ sich zeigen, dass sich in der therapierten Gruppe das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse signifikant reduzieren ließ. Hs-CRP scheint somit Patientenkollektive identifizieren zu können, die unabhängig von der LDL-Konzentration durch eine

Statintherapie profitieren könnten.

In der schon zuvor zitierten PHS-Studie erfolgte auch eine Analyse bezüglich der Wirkung von Acetylsalicylsäure (ASS). Es ließ sich zeigen, dass Männer deren hs-CRP-Konzentration in der höchsten Quartile lag durch die ASS-Gabe (325mg/die) signifikant weniger Myokardinfarkte entwickelten. Personen deren hs-CRP-Konzentration in der niedrigsten Quartile lag, wiesen keine statistisch signifikante Risikoreduktion auf[87,99]. Die aufgezeigten Ergebnisse liefern möglicherweise wichtige Hinweise im Rahmen der primären und sekundären Prävention.

Insgesamt ist die Studienlage relativ homogen, einzelne Untersuchung zeigen jedoch abweichende Ergebnisse. Zum Beispiel fanden Leistner et al., in ihrem Kollektiv von 4775 Probanden ohne KHK in der Vorgeschichte, keine Korrelation zwischen der hs-CRP-Höhe und dem kardiovaskulären Outcome im Rahmen eines fünfjährigen Follow-Ups[99].

1.3.3 Myeloperoxidase

1.3.3.1 Einführung

Beschrieben wurde das Enzym Myeloperoxidase (MPO) erstmals 1868 durch Klebs, der erste Nachweis in einem arteriosklerotischen Plaque gelang durch Daugherty et al. vor zirka 20 Jahren[115,116]. Die MPO ist ein Enzym das als Effektormolekül der unspezifischen Immunantwort auftritt und dadurch bei Inflammationsprozessen eine wichtige Rolle spielt. Sie wird in neutrophilen Granulozyten, Monozyten und vielen unterschiedlichen Gewebsmakrophagen gebildet[99]. Leukozyten sind durch die MPO in der Lage mikrobielle Proteine zu halogenieren, was zur Abtötung von phagozytierten, pathogenen Mikroorganismen beiträgt[117]. Die Freisetzung erfolgt dabei im Rahmen des sogenannten „oxidativen Burst“[118]. Die MPO bildet Reaktionsprodukte, die nach der Phagozytose in Zusammenarbeit mit anderen Enzymen und Radikalen zur Abtötung der Bakterien in den Phagozytenvakuolen führen[116,118].

1.3.3.2 Rolle der Myeloperoxidase in der koronaren Plaqueentwicklung

Neben dieser aktiven Rolle im Prozess der Infektabwehr besitzt die MPO zahlreiche Mechanismen, die einen Einfluss auf die Entstehung einer Arteriosklerose haben[119]:

(1) Modulierung von Lipoproteinen, die dadurch verstärkt zur Entstehung eines arteriellen Atheroms beitragen

(2) Generierung einer endothelialen Dysfunktion

(3) Die Förderung von oxidativem Stress auf die Endothelien

(4) Modulation der Kaskade von Proteasen mit konsekutivem Einfluss auf Plaquestabilität und das ventrikuläre Remodelling

(5) Verstärkte Thrombozytenaktivierung mit resultierender erhöhter Thrombusneigung

Die Myeloperoxidase ist in der Lage Lipoproteine zu modifizieren, die in ihrer veränderten Form eine wichtige Rolle in der Entstehung der Arteriosklerose spielen. Denn vor allem modifizierte Lipoproteine, weniger die nativen

Lipoproteinformen, scheinen die Formierung von frühen Läsionen der arteriellen Intima zu fördern[77,119,120]. Von besonderer Bedeutung sollen dabei die durch die MPO gebildeten Hypochlorite und Hypobromite sein, da sie stark oxidative Eigenschaften besitzen und dadurch mit allen Bestandteilen der Lipoproteine reagieren können, wichtig scheint vor allem die Reaktivität mit LDL[120,121]. Die Konzentration der MPO und von hypochlorid modifizierten Proteinen in arteriosklerotisch veränderten Gefäßen ist erhöht [115,122].

Mittels zweier Hauptmechanismen modifiziert die MPO Lipoproteine:

Beim sogenannten „molecular mechanism“ kommt es ohne die Anwesenheit von freien Radikalen zur Modifikation von Lipoproteinen. Über die Zwischenstufe von Lysophospholipide entstehen Lysophosphatidylcholine, die eine Vielzahl pathophysiologischer Prozesse regulieren. Sie sind einerseits chemotaktisch aktiv, wodurch T-Lymphozyten und Monozyten „angelockt“ werden und vermehrt Schaumzellen entstehen, andererseits werden mehrere Reaktionsprodukte gebildet, die in arteriosklerotischen

Plaque nachgewiesen werden können[120,123,124,125,126,127]. Der zweite Modifikationsmechanismus beruht auf der Abgabe freier Radikale („free radical mechanism“) und betrifft eine Vielzahl von Lipoproteinen. Die verschiedenen Reaktionen führen unter anderem zur Initialisierung der Lipoxygenase, was zur Oxidation von HDL führt und somit zu einem eingeschränkten, ABCA-1 abhängigen Rück-transport von Cholesterin, was die Plaquentstehung begünstigt[128,129,130].

Die durch MPO bewirkte endotheliale Dysfunktion beruht auf mehreren Mechanismen. Primär führt die Aktivität der MPO zu einem Verbrauch des potenten Vasodilatators NO. Darüber hinaus führen die erzeugten Oxidanzien zu einer Inhibierung der Aktivität von NO-Syntethase und deren Co-Faktoren[131,132].

Ein weiterer Aspekt ist die Erzeugung von „oxidativem Stress“ auf das Endothel durch die Generierung von Nitrotyrosinen und Verbindungen von Oxidanzien mit Stickstoff. Es resultieren vermehrte Gefäßverletzungen und eine vesträrkte Atheromneigung[119].

Des Weiteren erhöht die MPO die Thrombozyten-aggregationsneigung und damit die Gefahr

intraluminaler Thromben, verantwortlich dafür sind MPO-generierte Oxidanzien, die zur Apoptose von Endothelzellen führen[133].

Auch für die Plaquevulnerabilität scheint die Myeloperoxidase-Aktivität eine wichtige Rolle zu spielen. Es konnte gezeigt werden, dass die MPO-Konzentration, sowie ihre Produkte, in arteriellen Artheromen deutlich erhöht sind[134]. In arteriosklerotischen Plaque von Patienten mit plötzlichem Herztod findet sich eine verstärkte Expression der MPO im Rupturgebiet, außerhalb dieses Gebietes in den sog. „fatty streaks“ ist die MPO-Konzentration geringer[134]. Makrophagen die MPO enthalten bewirken vermehrt eine Apoptose von Endothelzellen[133]. Dabei geht eine erhöhte Konzentrationen von apoptotischen Endothelzellen mit einer vermehrten Rate an symptomatischer KHK einher[135,136].

Kutter et al. konnten zeigen, dass Patienten mit einem MPO-Mangel, erzeugt durch unterschiedliche Mutationen, signifikant weniger an Koronarer Herzerkrankung leiden[137]. Farb et al. fanden in ihrem Kollektiv von Patienten mit plötzlichem Herztod, dass

über 40% aller Fälle auf oberflächliche Erosionen koronarer Plaque mit nachfolgender Koronarthrombose zurückzuführen waren, ohne dass es zu einer kompletten Plaqueruptur gekommen war[138]. Diese Plaqueerosionen waren häufiger bei jungen Patienten und Frauen zu finden und wiesen vermehrt MPO und durch MPO modifizierte Proteine auf, was ein geschlechts-spezifisches Phänomen sein könnte[138,139].

1.3.3.3 Myeloperoxidase in der Diagnostik kardialer Erkrankungen

Höhere MPO-Konzentrationen scheinen mit einem fortgeschrittenerem Krankheitsbild einer KHK einher zu gehen[140]. Darüber hinaus lieferten weitere Untersuchungen Hinweise dafür, dass die MPO auch als Prädiktor für das Auftreten einer KHK in der Zukunft, dienen könnte. Im Rahmen der prospektiven EPIC-NORFOLK-Studie, mit achtjährigem Follow-Up bei klinisch gesunden Patienten, gingen erhöhte MPO-Konzentrationen mit größerem Risiko für das Auftreten einer KHK in der Zukunft einher[141]. In Anbetracht des

langen Beobachtungszeitraumes könnten diese Ergebnisse darauf hindeuten, dass die zugrundeliegende Entzündungsaktivität der Manifestation einer KHK, um Jahre vorausgehen kann. Bei akutem Koronarsyndrom scheinen erhöhte MPO-Konzentrationen mit einer erhöhten Inzidenz von kardialen Ereignissen in der Zukunft einher zu gehen[142,143,144]. Für Patienten mit stabiler KHK zeigen sich diesbezüglich widersprüchliche Studienergebnisse[145,146].

Im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes scheinen sich erhöhte MPO-Plasmaspiegel zu zeigen[119,147]. Des Weiteren ließ sich bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom zeigen, dass die MPO als Prädiktor für neuerliche Myokardinfarkte in der Zukunft geeignet sein könnte, so gehen höhere Konzentrationen mit einem schlechteren kurzfristigen und langfristigen Outcome einher[148,149,142]. Beim Vergleich von Patienten mit instabiler Angina Pectoris und Patienten mit stabilen pektanginösen Beschwerden finden sich bei instabiler Beschwerdesymptomatik höhere Plasmaspiegel, möglicherweise als Ausdruck der Rolle der MPO bei der Entwicklung instabiler/vulnerabler Plaque[119]. Daran

anknüpfend fanden sich in einer Studie von Ndrepepa et al., in die 874 Patienten mit angiografisch nachgewiesener KHK eingeschlossen wurden, beim Fortschreiten des Krankheitsbildes von KHK zu KHK mit pektanginösen Beschwerden zu NSTEMI und STEMI jeweils höhere MPO-Plasmaspiegel[150].

Es existieren jedoch auch konträre Studienergebnisse, so konnten Kubala et al. in einem Kollektiv mit 557 elektiv koronarangiografierten Patienten keinen Zusammenhang zwischen MPO-Konzentration und dem Vorhandensein einer KHK feststellen[151]. Stefanescu et al. konnten in ihrem Kollektiv bei Patienten mit stabiler KHK (n=382 Pat.) nicht nachweisen, dass die MPO-Konzentration unabhängig von anderen kardiovaskulären Risiko-faktoren ein Prädiktor für die kardiovaskuläre Sterblichkeit darstellt. Es zeigte sich lediglich eine Assoziation von MPO-Konzentration und dem Ausmaß an „klassischen“ kardiovaskulären Risikofaktoren[145]. In einer prospektiven Kohortenstudie mit 115 Patienten fanden Borges et al. keine Hinweise dafür, dass sich die MPO als Prädiktor zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse, im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes,

eignen könnte[147].

1.3.4 NT-proBNP

1.3.4.1 Einführung

Das brain natriuretic peptide (BNP) wurde 1988 erstmals aus einem Schweinehirn isoliert. Der Hauptsyntheseort ist jedoch nicht das Gehirn sondern das Herz, das als endokrines Organ neben dem BNP auch das atriale natriuretische Peptid (ANP) bildet[152,153]. Neben Herz und Hirn findet zudem eine Synthese in Nieren und Lunge statt[154]. Beim NT-proBNP handelt es sich um das aminoterminale Fragment des Hormons proBNP, es entsteht, wenn das Peptid proBNP nach seiner Freisetzung zu gleichen Teilen in das physiologisch aktive BNP und das N-terminale NT-proBNP gespalten wird. Syntheseort ist vorwiegend der linke Ventrikel des Herzens[155]. Die Freisetzung von BNP und damit auch von NT-proBNP findet kontinuierlich statt, jedoch gibt es Stimuli, die zur Sekretionserhöhung führen[153,156,]. Wichtigster Stimulus ist die myokardiale Wandspannung, die wesentlich durch die kardialen Füllungsdrücke

determiniert wird. Die Plasmaspiegel steigen damit neben einer systolischen, auch bei einer diastolischen Funktionsstörung an[157]. Weitere Stimuli sind die Druck- und Volumenbelastung der Herzmuskulatur, außerdem führt auch eine Natriumbelastung beim Gesunden zur Sekretionserhöhung. Ebenso gibt es Hinweise, dass im Rahmen einer Ischämie Kardiomyozyten offenbar verstärkt NT-proBNP sezernieren[158,159].

Das physiologisch wirksame BNP hat eine Vielzahl von biochemischen Aufgaben, die es durch Bindung an den „Natriuretischen Peptid Rezeptor A“ erfüllt. Es resultiert eine Steigerung des intrazellulären cGMP-Spiegels, der zur Vasodilatation der Koronarien und damit zu einer verstärkten Koronardurchblutung führt[160]. Des Weiteren ist eine Wirkung als Inhibitor des sympathischen Nervensystems beschrieben[161]. In Summe sinken somit Blutvolumen und Blutdruck[154,162]. An den Nieren führt BNP zu einer Natriurese durch Inhibition der Natriumresorption in den Sammelrohren, sowie zu einer Diurese und einer Vasodilatation durch Erhöhung des intrazellulären cGMP-Spiegels[160,161]. Darüber hinaus wirkt BNP als Antagonist des Renin-Angiotensin-

Aldosteron-Systems an der Niere indem es die Aldosteronfreisetzung inhibiert[161].

NT-proBNP wird vor allem renal ausgeschieden[161]. Bezüglich der Serumkonzentration von NT-proBNP ist zu beachten, dass sich die diagnostischen Referenzbereiche je nach Alter unterscheiden und dass bei Frauen höhere Plasmaspiegel physiologisch sind.

1.3.4.2 NT-proBNP in der Diagnostik kardialer Erkrankungen

In der Diagnostik der Herzinsuffizienz ist NT-proBNP ein schon viele Jahre verwendeter Biomarker. Es besitzt dabei das gleiche Aussagepotential wie das physiologisch aktive BNP, jedoch ist es wegen seiner viel höheren Probenstabilität für die Labordiagnostik, geeigneter[161,163]. Es konnte in vielen Studien gezeigt werden, dass die Serumkonzentration nicht nur das Vorliegen einer Herzinsuffizienz anzeigen kann, sondern darüber hinaus auch mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert[161,164]. So zeigt sich eine Korrelation mit dem NYHA-Stadium der Erkrankung, sowie der systolischen-

und diastolischen linksventrikulären Funktion[161]. Des Weiteren findet sich, dass NT-proBNP ein sehr wichtiger Prädiktor für Patienten mit Herzinsuffizienz ist, es zeigen sich Korrelationen mit den unterschiedlichen Studienendpunkten wie Tod, kardiovaskulärer Tod, neuerliche Krankenhausaufnahme sowie kardiale Ereignisse[161,165,166].

Auch in der Diagnostik eines akuten Koronarsyndroms kann es eingesetzt werden. In großen klinischen Untersuchungen (OPUS-TIMI 16, TACTICS-TIMI 18, FRISC II, GUSTO IV, PRISM) von Patienten mit NSTEMI konnte gezeigt werden, dass sich die NT-proBNP-Konzentrationen dieses Kollektivs beständig erhöht zeigten[161]. Zusätzlich zeigte sich NT-proBNP als Prädiktor für ein schlechteres Outcome[161]. Estrada et al. fanden bei Patienten mit NSTEMI eine signifikante Korrelation zwischen Biomarkerkonzentration und der Schwere der koronaren Herzerkrankung[167].

Auch als Prädiktor einer KHK scheint eine NT-proBNP-Bestimmung sinnvoll zu sein. So untersuchten Wolber et al. ein Kollektiv von 781 Patienten mit normaler LVEF, die bei Zeichen einer KHK koronarangiografiert wurden.

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der NT-proBNP-Konzentration und dem Vorliegen einer KHK[168]. Ein vergleichbares Ergebnis fanden auch Hong et al., sie stellten in ihrem Kollektiv von 161 Patienten mit instabiler AP, aber normaler systolischer LVEF ohne regionale WBS und normwertigem Troponin-I dar, dass die NT-proBNP-Konzentration bei nachweisbarer KHK signifikant höher war, als beim Ausschluss einer KHK[169].

Bibbins-Domingo et al. zeigten für ein Kollektiv von Patienten mit stabiler KHK, dass bei induzierbarer Ischämie, mittels Stress-Echokardiographie oder Myokardszintigragfie, signifikant höhere NT-proBNP-Konzentrationen nachweisbar waren, als bei Patienten bei denen sich keine Ischämie induzieren ließ[170]. Weber et al. fanden darüber hinaus, dass eine signifikante Korrelation zwischen der NT-proBNP-Serum-konzentration und der Anzahl an stenosierten Gefäßen (Stenosendurchmesser mind. 70%) bestand, wobei Patienten mit einer Dreigefäßerkrankung die höchsten Plasmaspiegel aufwiesen[164]. Ein vergleichbares Ergebnis fanden auch Yesil et al.[171].

Leistner et al. zeigten in einer Untersuchung von 4775 Patienten (ohne KHK, klinische Anzeichen einer Herzinsuffizienz, Schlaganfall oder dialysebedürftige Niereninsuffizienz in der Vorgeschichte) mit 5-jährigem Follow-Up, eine Korrelation zwischen dem initial gemessen NT-proBNP-Spiegel und dem kardiovaskulären Outcome[172]. Weitere Studien, von denen 3 mehr als 900 Patienten inkludierten, mit einem Follow-UP-Zeitraum von 2-9 Jahren, konnten das genannte Ergebnis bestätigen[161].

1.4 Grundlagen der Computertomographischen Diagnostik

1.4.1 Historisches

Im Jahr 1972 wurde der erste CT-Scanner im Londoner Atkinson Morley Hospital in Betrieb genommen[173]. Grundlegend waren die Arbeiten des Physikers Allan M. Cormack und des Elektrotechnikers G.N. Hounsfield, wofür beide Forscher im Jahre 1979 den Nobelpreis für Medizin erhielten[173,174]. Die Technik der Computer-

tomographie hat innerhalb der letzten drei Jahrzehnte eine rasante Entwicklung genommen, wobei vor allem Bildqualität und Aufnahmedauer verbessert wurden. Grundlegend für die moderne Computertomographie war die Einführung von CT-Scannern mit Schleifenringtechnik im Jahr 1987, sowie die Einführung des ersten Spiral-CT durch die Firma Siemens 1989. Dabei bewegt sich die Röntgenröhre kontinuierlich um den Patienten und gleichzeitig fährt der Patiententisch mit konstanter Geschwindigkeit durch das Messfeld, sodass der Verlauf des Röntgenstrahlbündels eine spiralförmige Abtastung des Patienten ausführt. Das Spiral-CT erzeugt damit einen dreidimensionalen Datensatz und ermöglicht es große anatomische Strukturen mit annähernd isotroper, für alle Raumachsen identischer Auflösung, zu erfassen[175].

1.4.2 Technische Grundlagen

Die bei der computertomographischen Untersuchung verwendeten Röntgenstrahlen werden fächerförmig von einer Röntgenröhre emittiert und treffen auf ihrem Weg

zum Detektor auf den Patienten. Dies führt zur Abschwächung ihrer Intensität und auf dem Detektorring trifft ein abgeschwächtes Signal auf. Dieses wird dann auf Grundlage eines logarithmischen Zusammenhangs in digitale Daten verarbeitet, die dann durch ein Rechnersystem weiterverarbeitet werden. Es entsteht ein spezifisches Abschwächungsprofil für jede beliebige „Patientenschicht“, jeweils in einem 90° Winkel zur Patientenachse. Des Weiteren dienen Rekonstruktions-algorithmen der Erstellung axialer Bilder, zumeist mit einer Matrix von 512 x 512 Pixel. Diese werden durch eine sogenannte Rückfilterung mit einem Hochpassfilter versehen, dieser sogenannte Rekonstuktionskernel definiert Trennschärfe und Hintergrundrauschen der entstandenen Bilder. Es wird dadurch möglich, aus den vielen Röntgenbildern des Objektes, die aus den unterschiedlichen Richtungen angefertigt worden sind, eine Volumenstruktur des gescannten Objektes zu rekonstruieren. Die CT-Diagnostik zählt somit zu den Schnittbildverfahren, da die 3-Dimensionale Re-konstruktion aus den jeweiligen Einzelschnitten zusammengesetzt wird. Zusätzlich werden die

Abschwächungskoeffizienten eines Pixels in eine Abschwächungseinheit, die sogenannte Hounsfield-Unit (HU), überführt. Sie repräsentieren die relative Dichte eines Körpergewebes in Abhängigkeit von einer fixierten Graustufenskala. Der fixierte Wert für Luft beträgt -1000 HU, für Wasser 0 HU und für Knochen 1000 HU[176].

Der Untersuchungstisch auf dem die Patienten liegen wird kontinuierlich durch die sogenannte CT-Gantry geschoben und erlaubt damit eine kontinuierliche Datenakquisition[175,177]. In der CT-Gantry rotieren die Röntgenröhre und deren Detektor. Dabei gilt, umso höher deren Rotationsgeschwindigkeit ist und je mehr parallel angeordnete Detektorelemente der Detektor besitzt, desto höher sind räumliches und zeitliches Auflösungs-vermögen. Das erste sogenannte Spiral-CT wurde im Jahr 1989 von Kalender eingeführt. Die Entwicklung auf diesem Sektor vollzog sich innerhalb der letzten zwei Jahrzehnte rasant, wobei die Anzahl der pro Umlauf aufgenommenen Axialebene stetig gesteigert wurde, bis zu einem Maximum von 640-Zeilen. Dies ist die Leistung des neuesten von Toshiba hergestellten Scanners „Aquilion One“. Aufgrund der Tatsache, dass

die 320 Zeilen doppelt ausgelesen werden, wird rechnerisch ein CT mit 640 Zeilen möglich. Damit sind Volumendatensätze die Basis der generierten Rekonstruktionen, seit der Einführung der 64-Zeilen CT-Scanner ist es möglich dabei eine isotrope Ortsauflösung zu erreichen, es ist also für alle Raumachsen ein identisches Auflösungsvermögen darstellbar[178].

1.4.3 Kardiale Computertomographie

Die Möglichkeit der Durchführung einer nichtinvasiven Koronarangiographie ist seit der Einführung der 16-Detektorzeilen-CT-Scanner, zu Beginn des neuen Jahrtausends, gegeben. Sie weisen ein örtliches Diskriminationsvermögen von < 1,0 mm auf, sowie eine zeitliche Auflösung von 180 ms (Rotationszeit 375 ms). So konnten unter anderem Nieman et al. und Kopp et al. in ihren Publikationen zeigen, dass der Einsatz in der klinischen Routinediagnostik seitdem möglich ist[179,180]. Im Jahr 2004 wurden dann die ersten 64-Zeilen-CT-Scanner mit einer Ortsauflösung von 0,6mm, einer Rotationszeit von 330 ms und einem zeitlichen

Auflösungsvermögen von 165 ms eingeführt. Aber auch Sie waren der konventionellen Koronarangiographie mit ihrem Auflösungsvermögen von 0,2 mm und wegen deutlich eingeschränkter Bildqualität, bei Herzfrequenzen › 65/m und bei Arrhythmien noch deutlich unterlegen.

Die kardiale CT-Diagnostik ist aufgrund der kontinuierlichen, sehr komplexen Bewegung des Organs, sowie den relativ kleinen anatomischen Strukturen, diffizil. Die Durchführung findet in Atemanhaltetechnik statt um keine Bewegungsartefakte, die durch die Bewegung des Atemapparates entstehen würden, zu erzeugen. Dies macht eine kurze Aquisitionszeit notwendig. Wesentlich ist, dass im RR-Zyklus des Herzens zwei Zeitpunkte bestehen, in denen die myokardiale Kontraktion minimal ist, sodass hier die Wahrscheinlichkeit für Bewegungsartefakte am geringsten ist. Es handelt sich dabei um die Enddiastole und einen kurzen Anteil der Endsystole. Die Untersuchung mittels Dual-Source CT zeigt in diesem Punkt eine wesentliche Verbesserung, die im Folgenden noch erläutert wird.

Die nichtinvasive Koronarangiografie mittels

Computertomographie hat sich in den letzten Jahren zu einem zuverlässigen Verfahren in der Diagnostik der Koronarien entwickelt. Dabei ist vor allem der hervorragende negative prädiktive Wert von entscheidender Bedeutung, so konnten eine Vielzahl von Studien für das Dual-Source-CT, ausnahmslos Werte zwischen 98-100% ermitteln[7,8, 9,10]. Sie ist damit für den Einsatz bei bestimmten Patientengruppen sehr gut geeignet, dem trägt auch die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) Rechnung, indem sie das Verfahren der nichtinvasiven Koronarangiographie mittels CT, im Jahr 2006, als Diagnostikum der Wahl zum „Management der stabilen Angina pectoris“, bei niedriger Vortestwahrscheinlichkeit und inklusivem Belastungstest, empfiehlt[11].

Mit der immer weiter fortschreitenden technischen Entwicklung, bis zum gerade eingeführten 640-Zeiler von Toshiba, wird auch der Stellenwert des Verfahrens mutmaßlich weiter zunehmen. Erste Untersuchungs-ergebnisse dieses neuen Scanners, der mit 16 cm Scanbreite das Herzens in nur einer Rotation scannen kann, zeigen eine exzellente Bildqualität, auch bei

Patienten mit Herzfrequenzen über 75/min und Übergewicht[181]. Dafür zeigt sich nur eine sehr niedrige Strahlenexposition mit einer medianen Strahlendosis von 0,93 mSv, die deutlich unter den durchschnittlichen Werten einer konventionellen Koronarangiografie (2 bis 16 mSv) liegen[181,182].

In der kardialen CT-Diagnostik werden mehrere Verfahren verwendet um eine möglichst optimale Bildqualität zu erzeugen:

Durch das Prinzip der Half Scan-Rekonstruktion kann das zeitliche Auflösungsvermögen verbessert werden, dabei wird aus den Informationen, die durch das fächerförmige Röntgenbündel erzeugt werden, durch „Rebinning“-Algorithmen eine parallele Geometrie erzeugt.

Zur Überwindung des sogenannten Cone Beam-Phänomens, einem technischen Problem von Mehrzeilen-CT-Scannern das zur Ablenkung der Röntgenstrahlen um einen spezifischen Winkel von der Senkrechten zum untersuchten Objekt führt, wurden mehrere Mechanismen entwickelt: „Primäre Filterung“, “dreidimensionale Rückprojektion“ spezifische

Rekonstruktionstechniken und eine kontinuierliche elektromagnetische Ablenkung des Elektronenstrahls in der Röntgenröhre [183,184,185].

Eine weiteres Verfahren zur Optimierung der kardialen Bildgebung ist das retrospektive EKG-Gating, wobei der Tischvorschub durch das CT-Gantry mit dem abgeleiteten EKG des Patienten synchronisiert wird[186,187]. Dieses Verfahren ermöglicht eine bewegte Darstellung des Herzens und damit auch eine Beurteilung von Ventrikel und Herzklappen. Neben dem retrospektiven EKG-Gating gibt es auch noch die Möglichkeit der prospektiven EKG-Triggerung. Üblicherweise wurde dieses Verfahren zur Bestimmung der Koronar-kalzifizierung verwendet[188]. Es wird dabei ein bestimmter Zeitpunkt im Herzzyklus gewählt, bei dem das CT scannt, meist liegt dieser bei ungefähr 60 % des RR-Intervalls, es handelt sich dabei um die schon oben beschriebene Enddiastole, in der die myokardiale Bewegung gering ist. Es ist dann allerdings nur möglich die Bilder dieses Zeitpunktes zu rekonstruieren, wodurch ein konsekutiver Informationsverlust entsteht. Aufgrund der Tatsache, dass diese Technik eine deutliche

Strahlendosisreduktion ermöglicht wird dieses Verfahren zur Durchführung einer Koronarangiographie, zum Beispiel mittels Dual-Source CT, eingesetzt. Sie ermöglicht bei reduzierter Strahlendosis, sogar in schwierigen Kollektiven wie Patienten mit absoluter Arrhythmie bei Vorhofflimmern ohne medikamentöse Rhythmuskontrolle, eine hervorragende diagnostische Aussagekraft mit Sensitivitätswerten >99% und Spezifitätswerten >97%[189]. Auch auf Softwareebene konnten in der Vergangenheit Fortschritte erzielt werden, um die Bildqualität zu verbessern. So wurde bisher sog. FBP (Filtered back Projection)- Algorithmen zur Bildrekonstruktion verwendet. Eine verbesserte Rekonstruktion der Bilder, durch die neuerdings eingeführte IR (Iterative Reconstruction), führt zu einer deutlich besseren Bildqualität bei sehr niedriger Strahlendosis sogar bei einem bildgebungstechnisch kritischen Patientenkollektiv mit stattgehabter, koronarer Stentimplantation[190]. Es handelt sich hierbei um einen rekursiven Algorithmus, der die Berechnung mit einem ungefähren Bild beginnt und dieses dann aufbereitet. Diese Berechnungen werden mit den im Scan erhobenen

Daten verglichen und nach vordefinierten Regeln angeglichen. Dieser Vorgang wird mehrfach wiederholt bis es zwischen den gescannten Daten und den durch den Algorithmus errechneten Daten eine nahezu vollständige Übereinstimmung gibt. Verglichen mit dem den zuvor verwendeten FBP-Algorithmen kann durch die IR Technik bei deutlich niedriger Strahlendosis ein qualitativ besseres Bild erreicht werden[191].

Im Jahr 2015 wurden erstmals zwei große prospektive Studien veröffentlicht, die bei Kollektiven von jeweils ca. 10000 Patienten den Stellenwert der CT-Koronarangiografie bei pektanginöser Beschwerde-symptomatik untersuchten. In der sogenannten Promise-Studie von Douglas et al. ließ sich, im Vergleich zum Kollektiv welches einer herkömmlichen Ischämie-diagnostik unterzogen wurde, demonstrieren, dass innerhalb der ersten 90 Tage die Rate an Koronarangiografien, die eine nicht stenosierende KHK zeigten, in der CT-Gruppe signifikant geringer waren[277]. Eine Verbesserung des klinischen Outcomes nach 2 Jahren bei durchgeführter CT, im Vergleich zur herkömmlichen Ischämiediagnostik, ließ sich jedoch

nicht nachweisen. In der sogenannten Scot-Heart Trial von Newby et al. fand sich in der CT-Gruppe, im Vergleich zur herkömmlichen Diagnostik, eine Reduktion an tödlichen und nicht-tödlichen Myokardinfarkten um 38%, eine statistische Signifikanz wurde knapp verfehlt[278].

1.4.4 Dual-Source Computertomographie

Der erste Dual-Source-Scanner wurde im Jahr 2005 durch die Firma Siemens vorgestellt. Dabei werden zwei Röhren-Detektor-Röntgensysteme verwendet, die in einem Winkel von 90° zueinander angeordnet sind und eine simultane Datenakquisition betreiben. Dies ermöglicht die Halbierung der Untersuchungszeit, was vor allem in der kardialen Bildgebung ein sehr großer Entwicklungsschritt ist. Zusätzlich agieren beide Systeme mittels eines „Half-Scan“-Algorithmus, der sich konsekutiv ergebende „Quarter-Scan“-Algorithmus führt zu einem zeitlichen Auflösungsvermögen von nur noch ca. 83 ms, unabhängig von der Herzfrequenz[192]. Des Weiteren ermöglicht die Technik mit zwei voneinander unabhängigen Röntgensystemen, die Systeme mit jeweils

unterschiedlicher Energie laufen zu lassen und damit der unterschiedlichen Strahlenabsorption der Gewebe, mit einer abgestimmten Strahlenhärte, Rechnung zu tragen. Eine verbesserte Diskrimination der Gewebe wird somit möglich[193].

Die Entwicklung der Dual-Source-CT-Technologie trug unter anderem dem Problem Rechnung, dass zuvor bei Patienten mit einer Herzfrequenz über 65/min, häufig Bewegungsartefakte auftraten, die der nicht ausreichenden zeitlichen Auflösung geschuldet waren. Durch die Reduktion auf ca.83 ms sinkt insgesamt die Anzahl der Koronarsegmente, die aufgrund von Bewegungsartefakten nicht beurteilt werden können[194,195,196].

So konnte eine große Metaanalyse von Westwood et al., die die Performance des Dual-Source-CTs bei schwierigen Patientengruppen untersuchte, auch bei Patienten mit hoher Herzfrequenz und absoluter Arrhythmie im Schnitt eine Sensitivität von 97,7% eine Spezifität von 86,3% aufzeigen[197]. Für das große Patientenkollektiv mit absoluter Arrhythmie existieren weitere Studien, die allesamt eine exzellenten negativen

prädiktiven Wert bis 99%, bezüglich eines KHK-Ausschlusses, nachweisen[198,199,200]. Eine Metaanalyse von Sun et al. bestätigt den Stellenwert der Methode zum Ausschluss einer relevanten KHK, weist jedoch auch auf eine niedrigere diagnostische Genauigkeit auf Segmentebene des Gefäßsystems hin[201].

In Zusammenschau der vorliegenden Studienergebnisse scheint eine kardiale CT, auch ohne vorhergehende medikamentöse Frequenzsenkung mittels ß-Blockern, möglich[10,202,203]. Diese Tatsache ist in der täglichen Praxis von erheblicher Bedeutung, da die Gabe von herzfrequenzsenkenden Medikamenten den Untersuchungsablauf mitunter erheblich verzögert. Somit wird die Untersuchung der Patienten unter „first line“ Bedingungen möglich. Der als „Triple Rule Out“ bekannte Untersuchungsgang zum Ausschluss signifikanter koronarer Stenosen, einer Lungenembolie, oder einer Dissektion der Aorta Thorakalis bei akuten Thoraxschmerzen, könnte somit auch mittels Dual-Source CT durchgeführt werden[204].

Die schon zitierte Untersuchung von Westwood et al. untersuchte auch die Performance bei anderen, für die

kardiale CT, schwierigen Patientenkollektiven. So ließen sich ebenso bei Adipositas, hohem koronarem Kalkscore, sowie stattgehabter koronarer Bypass-OP robuste Daten mittels Dual-Source-CT erheben[197]. Die Sensitivität für dieses Kollektiv lag in 21 von 22 Studien größer 90% bei einer Spezifität zwischen 79% und 100%[197]. Auch für Patienten mit der Frage nach In-Stent-Restenosen finden sich für Sensitivität, Spezifität und negativen prädiktiven Wert Ergebnisse deutlich über 90%[205,206,207]. Die vorgelegten Studienergebnisse zum Dual-Source CT lassen erwarten, dass in Zukunft ein vermehrter Einsatz dieser Technik zu beobachten sein wird. Denn neben dem beschriebenen hervorragenden negativen prädiktiven Wert, zeigen weitere objektive Parameter die Stärken des Systems. So ergeben sich auch in „Normalkollektiven“ bezüglich der Sensitivität mit Werten von 92-100%[7,8,202,208] und der Spezifität mit Werten zwischen 79-99%[7,8,202,208] sehr gute Ergebnisse, die die hohe Qualität der Darstellungen unterstreichen.

1.4.5 Risiken der kardialen Computertomographie

Unabhängig von bedienerabhängigen Risiken, zu nennen ist hier zum Beispiel das Auftreten eines Kontrastmittelparavasats bei Fehllage des intravenösen Zugangs, sind folgende Risiken bei der Durchführung einer kardialen Computertomographie zu beachten:

Da es sich um ein röntgenologisches Diagnoseverfahren handelt resultiert konsekutiv eine Exposition gegenüber ionisierender Strahlung. Die Koronarangiographie mittels eines 16-Zeilen-CT führt zu einer Strahlenbelastung von 8-11 mSv[209,210]. Bei Untersuchungen mittels eines 64-Zeilen-CT ist dieser Wert etwas höher und beträgt zwischen 11 und 14 mSv[211,212] durch spezielle Reduktionstechnicken kann jedoch wiederum eine annähernd äquivalente Strahlendosis erzielt werden[213]. Der Wert für die Strahlenbelastung bei Koronar-angiographien mittels Dual-Source-CT liegt, ohne besondere Techniken zur Strahlenreduktion sowie einem unselektionierten Patientengut, bei ungefähr 13 mSv bis 29mSv[213,214,215]. Zwischenzeitlich wurden jedoch viele Verfahren zur Dosisreduktion erfolgreich getestet, auf Sie

wird im Folgenden eingegangen.

Einerseits ist die stark verbesserte zeitliche Auflösung beim Dual-Source CT ein Schlüssel zur Strahlenreduktion. Bei konventionellen Mehrzeilen-CTs müssen eine niedrige Herzfrequenz und eine niedrige Geschwindigkeit des Tischvorschubs gewährleistet sein, um „Lücken“ bei der Untersuchung bestimmter anatomischer Strukturen zu vermeiden. Die verbesserte zeitliche Auflösung ermöglicht nun den Tischvorschub/Pitch an die Patientenherzfrequenz anzupassen und so die Strahlendosis zu reduzieren[216,217]. Bei nicht adipösen Patienten kann durch eine Spannungsreduktion von 120 kV auf 100 kV die Strahlendosis signifikant reduziert werden[218,219]. Ein weiteres Verfahren ist die schon oben beschriebene „prospektive EKG-Triggerung“, sie zeigt im Vergleich zur „retrospektive EKG-Triggerung“ ein noch größeres Potential Strahlendosis einzusparen, dies ließ sich sogar beim möglicherweise schwierigsten Patientenkollektiv, für Patienten mit Vorhofflimmern, nachweisen[189,220,221,222,223]. Unter Einsatz einiger der genannten Techniken, sowie bei Patienten mit

Sinusrhythmus und einer stabilen Herzfrequenz, optimal unter 70 Schlägen/Minute, lässt sich insgesamt eine massive Strahlenreduktion erzielen. Es können Strahlendosen von lediglich 1-3 mSv erreicht werden [223,224,225]. Vor allem ein hoher Body-Mass-Index sowie koronare Kalzifikationen führen zum Dosisanstieg[226,214,227,228]. In großen, nicht vor-selektionierten Patientenkollektiven liegt die tatsächliche Strahlendosis mittels Dual-Source-CT zwischen 5 und 9 mSv[229]. Im Vergleich dazu wird bei der invasiven kardiovaskulären Diagnostik, zur ausschließlichen Darstellung der Koronararterien, lediglich eine errechnete Strahlendosis von 3 mSv bis 6 mSv benötigt[209,230]. Die hohe Relevanz für einen gezielten Umgang mit ionisierender Strahlung zeigen Schätzungen, die das Risiko aufgrund einer 64-Zeilen-CT ein strahleninduziertes Karzinom während des weiteren Lebens zu erleiden, für eine 40-jährige Frau auf 0,35 Prozent und für einen 40-jährigen Mann auf 0,1 Prozent schätzen[182].

Neben der Strahlenexposition stellt die kontrast-mittelinduzierte Nephropatie eine wichtige Komplikation

dar. Labordiagnostisch ist sie als Anstieg der Kreatininkonzentration im Serum um > 25%, oder des Ausgangswertes um 0,5 mg/dl definiert. In Europa und den USA ist sie die dritthäufigste Ursache einer Hospitalisation aufgrund eines akuten Nieren-versagens[231,232]. Für Patienten ohne Risikofaktoren, wie zum Beispiel präexistente, renale Funktions-einschränkungen oder Diabetes Mellitus, liegt das Risiko bei 1-2%. Bestehen allerdings Risikofaktoren erhöht sich die Quote auf bis zu 50%[232]. Pathophysiologisch liegt der Nephropathie neben einer direkt zytotoxischen Wirkung der Kontrastmittel wohl auch eine Ischämie zugrunde, die möglicherweise auf veränderte Flussbedingungen innerhalb der renalen Gefäße zurückführen lässt[233].

Die dritte wichtige Komplikation ist die anaphylaktoide Reaktion auf die applizierten, nichtionischen Kontrastmittel. Sie tritt bei 1-3% der Patienten auf, schwerwiegende Reaktionen zeigen sich jedoch nur in 0,03% der Fälle und nur einer von 100.000 Untersuchungsgängen endet tödlich[234].

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektive

2.1.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden weibliche und männliche Patienten mit einem Mindestaler von 18 Jahren. Alle Patienten erklärten ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Untersuchung, mindestens 24 Stunden vor der Computertomografie, in schriftlicher Form.

2.1.2 Ausschlusskriterien

(1) Ablehnung der Teilnahme an der Untersuchung durch den Patienten
(2) Bekannte Unverträglichkeit gegenüber iodhaltigen Kontrastmitteln
(3) Eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin i.S. > 1,4 mg/dl, errechnete glomeruläre Filtrationsrate < 60 ml/min), akutes Nierenversagen
(4) Schwangerschaft oder Stillzeit
(5) (Potentielle) hämodynamische Instabilität, z.B. LV – EF < 20%, AV – Block III° u.a.

(6) Laufende orale antidiabetische Therapie mit Biguaniden (z.B. Metformin) mit letzter Applikation $\leq$ 36 h vor Durchführung der Untersuchung
(7) Bekannte koronare Herzerkrankung
(8) hs - CRP - Werte > 10 mg/l (Es ist davon auszugehen, dass eine infektiöse Genese zugrundeliegt und die erhöhten hs - CRP - Werte nicht im Rahmen des Inflammationsgeschehens bei Atherosklerose zu erklären sind[235]

2.1.3 Studienpopulation

Das Patientenkollektiv bestand aus 146 konsekutiven Patienten, bei denen eine CT Koronarangiographie mittels Dual Source – CT durchgeführt wurde. Der Zeitraum, innerhalb dessen sich das Patientenkollektiv rekrutierte, betrug ca. 15 Monate. Eingeschlossen wurden Patienten mit niedriger bis intermediärer Prätest-wahrscheinlichkeit für eine KHK und folgenden leitliniengerechten Indikationen: atypische pektanginöse

Beschwerden, stabile Angina pectoris, kardiale Beschwerdefreiheit bei ausgeprägtem kardiovaskulären Risikoprofil, präoperative Koronarangiographie vor Klappenoperationen. Das mittlere Alter betrug 57 ± 11 Jahre (minimal 23 Jahre, maximal 80 Jahre). Patienten mit bekannter koronarer Herzerkrankung wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Eine Gabe von Betablockern (oral, intravenös oder als Kombination) zur Senkung der Herzfrequenz unter 65/min erfolgte nicht. Die Verteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren unter den 142 quantitativ ausgewerteten Patienten war wie folgt:

Tab. 1: Kardiovaskuläre Risikofaktoren der Studienpopulation

Arterieller Hypertonus	66 (46,5%)
Hyperlipoproteinämie	63 (44,4%)
Positive Familienanamnese	37 (26,1%)
Adipositas	33 (23,2%)
Nikotinkonsum	20 (14,1%)
Diabetes Mellitus	13 (9,2%)

2.2 CT - Untersuchungsprotokoll

Die CT - Koronarangiographie erfolgte bei allen Patienten mittels eines Dual Source - Scanners der Firma

Siemens (Somatom Defintion©, Siemens Healthcare, Forchheim, Deutschland). Nach Anlage eines peripherven̈osen Zugangs (standardisiert Vasofix© Braunüle© 18G (1,3 x 45 mm), BBraun Melsungen AG, Deutschland) und der EKG – Elektroden in Standardposition wurden zunächst bei jedem Patient 0,8 ml Glyceroltrinitrat sublingual verabreicht (entsprechend 2 Hub Nitrolingual© Spray). Anschließend wurde der Patient zentral in der Scannergantry platziert. Nun schlossen sich standardisiert die im Folgenden aufgeführten drei Untersuchungsgänge in kraniokaudaler Untersuchungsrichtung an:

a) Thoraxübersichtsaufnahme a.p. („Topogram“); 120 kV, 36 mAs
b) Messung der Kontrastmittel – Passagezeit („Testbolus approach“): Kontrastmittelmenge(Testbolus) 10 ml (Fluss 5 ml/s), nachfolgend 50 ml NaCl 0,9% („Chaser“, Fluss 5 ml/s): 120 kV, 45 mAs, Kollimation 1 x 1,0 mm, Tischvorschub /

Pitch = 0, Dicke der rekonstruierten Schichten: 10,0 mm

c) CT – Koronarangiographie („Coronary CTA“):
Kontrastmittelmenge 60 ml (Fluss 5 ml/s), nachfolgend 50 ml NaCl 0,9% (Fluss 5 ml/s): 100/120 kV, 360 – 420 mAs, Kollimation 64 x 0,6 mm, manuelle Anpassung des Pitches an die Herzfrequenz des Patienten (0,2 – 0,5), Dicke der rekonstruierten Schichten: 0,75 mm (Bei Patienten mit einem BMI <30 kg/m² wurde ein Protocol mit 100 kV verwendet)[236]

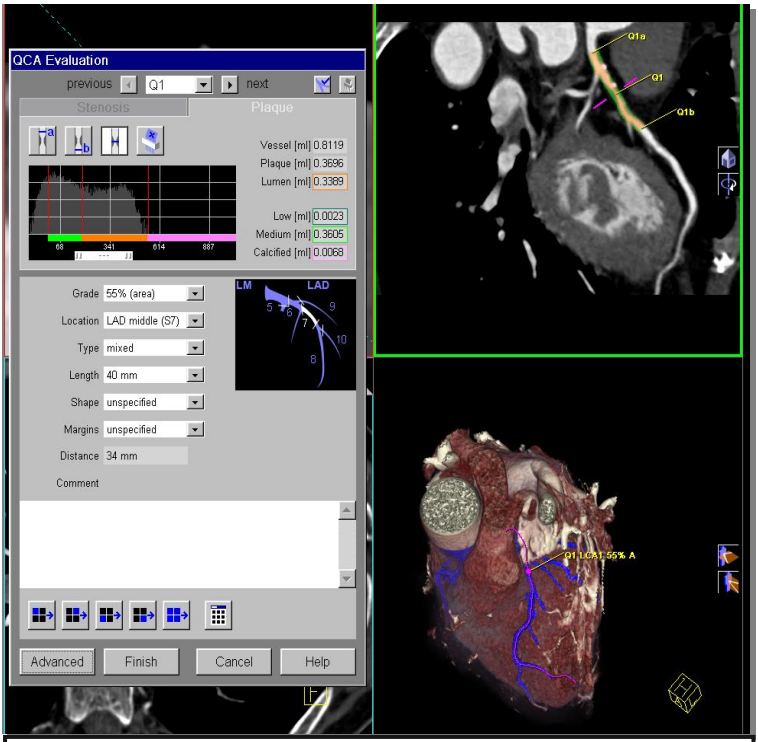
Die Untersuchungsgänge erfolgten in Atem-anhaltetechnik (Inspiration). Hierfür wurde ein biphasisches Atemkommando gewählt, wobei die Atemanhaltephase zirka 13 Sekunden dauerte. Um eine Synchronisation von Herzbewegung und Bildakquisition zu erreichen wurde für den Untersuchungsdurchgang „Coronary CTA“ ein retrospektives EKG – Gating verwendet. Verwendetes Kontrastmittel war das Präparat Solutrast© 370 (Hersteller Altana Pharma AG, Konstanz,

Deutschland). Bestandteil dieses Präparates sind 755 mg Iopamidol/ml Lösung, was 370 mg Iodid/ml Lösung entspricht. Um die Strahlendosis zu reduzieren, wurde für die CT – Koronarangiographie ein EKG Pulsing – Fenster festgelegt. Für Patienten mit einer Herzfrequenz < 75/min wurde das RR-Intervall 65% - 75% verwendet. Für den Fall einer Herzfrequenz > 75/min wurde das RR-Intervall 40% - 70% genutzt. Des Weiteren wurden 2 Rekonstruktionskernel verwendet, ein weicher (B26F) und ein harter (B46F), der qualitativ bessere Datensätze zur Auswertung verwendet.

2.3 Analyse der CT - Datensätze

Die erhobenen Datensätze wurden an einer Offline - Workstation (LEONARDO ©, Siemens Healthcare, Forchheim, Deutschland) ausgewertet. Die Analyse der CT-Daten erfolgte mittels der Syngo Circulation© Software von Siemens. Mit Hilfe dieser Software wurden die koronaren Plaque bezüglich ihrer Ausdehnung (Plaquevolumen) halbautomatisch vermessen und hinsichtlich der Zusammensetzung (kalzifiziert,

gemischt, soft) analysiert (Abb.1).



Im rechten Oberfeld erfolgt die beispielhafte Darstellung einer Stenose. Q1 markiert das Maximum der Lumenreduktion, Q1a und Q1b sind die proximalen und distalen Endpunkte der Läsion.
Der linke Anteil der Grafik zeigt die errechneten Größen, wobei die verwendeten Variablen Plaquevolumen und - Zusammensetzung einzusehen sind. Im rechten Unterfeld zeigt sich die dreidimensionale Rekonstruktion des Herzens wobei der Ramus interventricularis anterior, mit seinen Diagonalästen blau angefärbt ist.

Abb. 1: Anwenderoberfläche der Syngo Circulation© Software (Siemens Healthcare)

Im Rahmen der Datennachverarbeitung wurden gerade und gekrümmte MPR (multiplanare Reformationen, rekonstruierte Schichtdicke: 0,75mm) verwendet. Es handelt sich um ein zweidimensionales Bild-rekonstruktionsverfahren, mit dessen Hilfe aus den zunächst erzeugten transversalen Schnittbildern frontale, sagittale, schräge und kurvenförmige Schnitte errechnet werden. Darüber hinaus wurde das sog. MIP - Verfahren („Maximum intensity projections“, rekonstruierte Schichtdicke 3,0 - 5,0mm) verwendet, bei dem dreidimensionale Datensätze zweidimensional kalkuliert und nur die Punkte mit dem höchsten Dichtewert dargestellt werden.

Die Bilddaten der Patienten wurden zunächst in die genannten Softwareformate überführt. Hiernach erfolgte die semiautomatische Detektion der Koronargefässe mittels initialer Markierung der Aortenwurzel durch den Anwender. In 11 Fällen war aufgrund suboptimaler Gefässkontrastierung eine manuelle Markierung des Gefässverlaufs notwendig. Abschliessend wurde das Gefäßsystem isoliert ohne umgebendes Gewebe dargestellt (Abb. 2).

Abb. 2: Darstellung der Koronarien nach Subtraktion des umgebenden Gewebes

Nun wurden nach einem standardisierten Schema die Koronarien von Segment 1 bis 15 visuell beurteilt[237]. Im Fall einer visuell erkennbaren Stenosierung oder Nachweis einer wandständigen Plaque wurde eine weiterführende Beurteilung mittels Circulation© - Software vorgenommen. Hierzu wurde zunächst manuell eine Begrenzungsmarkierung vor und hinter der erkannten Läsion gesetzt. Die quantitative Beurteilung des entsprechenden Gefäßabschnitts erfolgte dann vollautomatisch, wobei von Seiten des Anwenders in

87% manuelle Korrekturen notwendig waren (Plaquevolumina, Zusammensetzungen der Plaque). Die Software berechnete dabei die Länge des Abschnitts, das Volumen der Plaque, im Fall einer relevanten Stenosierung den Grad der Gefäßeinengung (in % der Gesamtquerschnittsfläche, relevante Stenose: > 50% Reduktion des Gefäßquerschnitts) und differenzierte die Plaque anhand ihrer Dichtewerte. Die Einteilung in die verschiedenen Gruppen erfolgte automatisch anhand der Hounsfield - Units, die eine Plaque aufwies. Eine Unterteilung der Plaque in die Typen „kalzifiziert“, „gemischt“ und „soft“ erfolgte anhand des folgenden Schemas: Als „soft“ wurden Plaqueanteile bewertet, die ≤ 50 Hounsfield - Units aufwiesen. Als gemischt wurden diejenigen Plaqueanteile eingestuft, die 51 bis 140 Hounsfield - Units aufwiesen und als „kalzifiziert“ diejenigen Plaqueanteile mit mehr als 140 Hounsfield - Units. Die Software errechnete nun für jede Plaque den Anteil an kalzifiziertem, gemischtem und nicht kalzifiziertem Volumen. Ließ sich nun ein Anteil identifizieren, der mindestens doppelt so viel Volumen aufwies wie die Summe der beiden anderen Anteile,

wurde der Plaque in die jeweilige der drei Kategorien eingeteilt. Waren die Anteile hinsichtlich ihres Volumens gleichmäßig verteilt, kein Anteil mindestens doppelt so groß wie die Summe der beiden anderen Anteile, wurde die Plaque als gemischt bezeichnet.

2.4 Analyse der kardialen Biomarker

Die Blutentnahme erfolgte unmittelbar vor der Untersuchung über den zuvor angelegten periphervenösen Zugang. Zur Bestimmung der Serum- bzw. Plasmakonzentrationen der Biomarker wurden insgesamt 30ml Venenblut in jeweils zwei 7,5ml Heparin S - Monovetten® (Lithium - Heparin, 16iE/ml Vollblut, 92 x 15mm, orangefarbene Verschlusskappe, Sarstedt AG & Co, Nümbrecht, Deutschland) und zwei 7,5ml Serum - Monovetten® (Serum mit Gerinnungsaktivator auf Kunststoffgranulat, 92 x 15mm, weiße Verschlusskappe, Sarstedt AG & Co, Nümbrecht, Deutschland) entnommen.

Die Bestimmung der Serum- bzw. Plasmakonzen-

trationen erfolgte unter Verwendung handelsüblicher und in der klinischen Routine verwendeter Immunoassays.

1. Myeloperoxidase: Enzymaktivität i. Plasma; CardioMPO® Test, Prognostix, Cleveland, Ohio, USA
2. Kardiales Troponin T: Konzentration in Plasma oder Serum; Elecsys® Troponin T, Roche Diagnostics, Rotkreuz, Schweiz
3. N - terminales pro BNP: Konzentration in Plasma oder Serum; Elecsys® proBNP Immunoassay; Roche Diagnostics, Rotkreuz, Schweiz
4. Hochsensitives CRP: Konzentration in Plasma oder Serum, Roche / Hitachi Tina - quant®, Roche Diagnostics, Rotkreuz, Schweiz

2.5 Statistische Methodik

Die Angabe des Patientenalters und der Biomarkerkonzentrationen erfolgte als Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwertes sowie als Median ±

Standardabweichung. Die Anzahl der koronaren Plaque wurde in ganzen Zahlen und als Prozentangabe von der Gesamtplaqueanzahl dargestellt. Zur Berechnung der statistischen Beziehung von Biomarkern zum koronaren Plaquevolumen erfolgte die Angabe des Korrelations-koeffizientens mittels Spearman-Rank-Correlation. Darüber hinaus erfolgte die Berechnung des two-tailed p-Wertes. Grund für die Wahl beider Instrumente war die Annahme, dass die ermittelten Messwerte keiner Normalverteilung unterliegen. Zur visuellen Darstellung der Beziehung von gesamtem Plaquevolumen zu einer der vier Biomarkerkonzentrationen wurde darüber hinaus eine grafische Darstellung gewählt. Auf der x - Achse wurden die Biomarkerkonzentrationen aufgetragen, auf der y - Achse das Plaquevolumen in mm^3.

Die statistischen Berechnungen erfolgten unter Zuhilfenahme der Software „Graphpad Instat 3.0“ (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA) und Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA).

3. Ergebnisse

Alle CT - Koronarangiographien wurden komplikationslos durchgeführt. 146 Patienten wurden in das Patientenkollektiv eingeschlossen. Es gingen 142 Patienten in die finale Auswertung ein (104 Männer und 38 Frauen), da bei 4 Patienten, aufgrund eingeschränkter Bildqualität auf eine Auswertung verzichtet werden musste. In 3 Fällen lag ein mangelhaftes Signal - Rausch-Verhältnis durch Adipositas vor, in einem Fall traten Bewegungsartefakte auf, die eine Bewertung der Koronarien nicht möglich machten. Alle Patienten waren vor und während der Untersuchung subjektiv beschwerdefrei. Insgesamt wurden damit 142 Patienten ausgewertet, deren Durchschnittsalter bei 56 ± 11 Jahren lag (Männer 56 ± 12 Jahre, Frauen 58 ± 9 Jahre).

Fünfundachtzig Patienten (59,9%) wiesen koronare Plaque auf (18 Frauen und 67 Männer). Insgesamt gingen 469 Plaque in die Auswertung ein, durchschnittlich 5,5 Plaque / Patient. Die max. Plaqueanzahl lag bei 19 Plaque / Patient. Die Plaque unterteilten sich in 377 (80,3%) „kalzifizierte“, 83 (17,7%) „gemischte“ und 9 (1,9%) „softe“ Plaque. Das durchschnittliche

Plaquevolumen für alle Patienten betrug 0,17 ± 0,34mm³, wobei Männer und Frauen ein ähnliches Plaquevolumen aufwiesen (Frauen 0,167 ± 0,47mm³ vs. Männer 0,17 ± 0,28mm³).

Wie schon zu Beginn der Arbeit erwähnt, handelt es sich bei der Koronaren Herzerkrankung um die Manifestation der Atherosklerose an den Koronararterien. Ein koronarer Plaquenachweis wurde somit als Nachweis einer Koronaren Herzerkrankung beim betreffenden Patienten definiert.

3.1 Analyse der Altersabhängigkeit des koronaren Plaquevolumens

Die Prävalenz der KHK in der Studienpopulation (59,9%) überschritt diejenige der Normalbevölkerung in diesen Altersgruppen bei Weitem (BRD im Jahr 2010: Männer zwischen 45 und 64 Jahren: 9,6%, Männer > 65 Jahre: 28,2; Frauen zwischen 45 und 64 Jahre: 4,3, Frauen > 65 Jahre: 18,4%) und ist am ehesten Ausdruck des präselektionierten Patientenkollektivs[238]. In diesem Kollektiv, mit hoher KHK-Prävalenz, fand sich unter

Annahme einer nichtilinearen Parameterverteilung eine mässige Korrelation zwischen Plaquevolumen und Patientenalter (r = 0,535, p < 0,0001). Die folgende Grafik trägt das Alter in Jahren gegen das Plaquevolumen in mm³ auf. In ihr sind alle Patienten des Studienkollektivs erfasst.

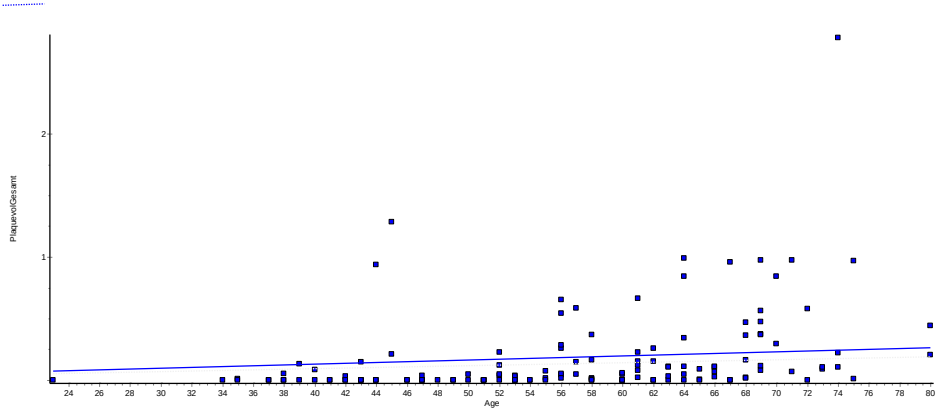


Abb. 3: Altersabhängigkeit des „Plaquevolumens – Gesamt“

Eine Betrachtung von Altersabhängigkeit zu Plaquevolumen bei den weiblichen Probanden zeigte ein nahezu identisches Ergebnis. Über die Spearman-Rank-Correlation ließ sich ein Korrelationskoeffizient r = 0,555 errechnen (p = 0,0003).

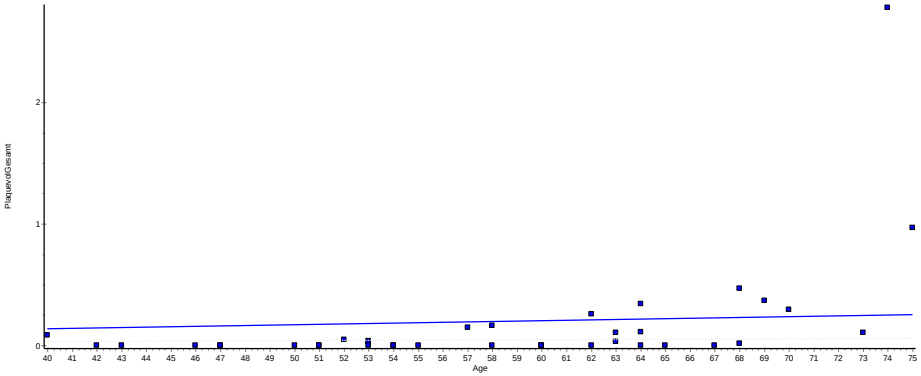


Abb. 4: Altersabhängigkeit des „Plaquevolumens – Gesamt“ (weibliches Kollektiv)

In der Subgruppe der männlichen Studienteilnehmer fand sich ebenfalls eine mässige, wenngleich statistisch signifikante Korrelation: $r = 0{,}549$, $p < 0{,}0001$.

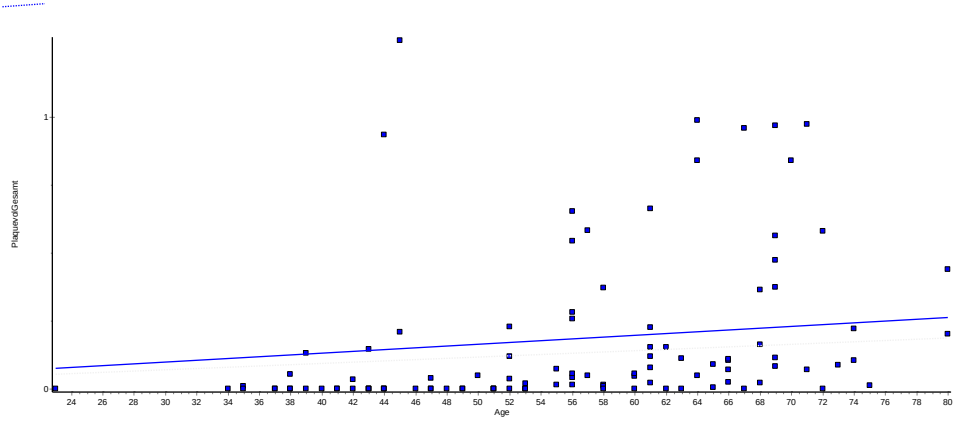


Abb. 5: Altersabhängigkeit des „Plaquevolumens – Gesamt“ (männliches Kollektiv)

Eine Analyse des Kollektivs mit Nachweis koronarer Plaque erbrachte eine formal schlechtere, wenngleich signifikante Korrelation zwischen koronarem Plaquevolumen und Patientenalter ($r = 0,3$; $p = 0,005$).

3.2 Kardiale Biomarker und koronare Plaque

3.2.1 Myeloperoxidase

Die durchschnittliche Myeloperoxidase – Plasma-konzentration bei Patienten mit koronaren Plaque war höher als bei Patienten ohne Plaquenachweis.

	Alle Pat.	Pat. mit Plaque	Pat. ohne Plaque
MPO (pmol/L)	313,1±51,6	368±75,6	231,2 ± 60,65
MPO (pmol/L)	143,71±614,4	143±697,3	149,6 ± 457

Obere Zeile mit Angabe des Mittelwertes ± Standarfehlers und untere Zeile mit Angabe der medianen Konzentration ± Standardabweichung.

Eine Analyse der medianen MPO-Konzentration der Patienten mit koronaren Plaque zeigte keinen signifikanten Unterschied zur Gruppe der Patienten ohne

koronare Plaque. Hinweise auf einen signifikanten Zusammenhang beider Parameter fanden sich somit formal nicht (r = -0,1828, p = 0,8290). In der Grafik wird die MPO-Konzentration in pmol/l gegen das Plaquevolumen in mm³ gegen aufgetragen.

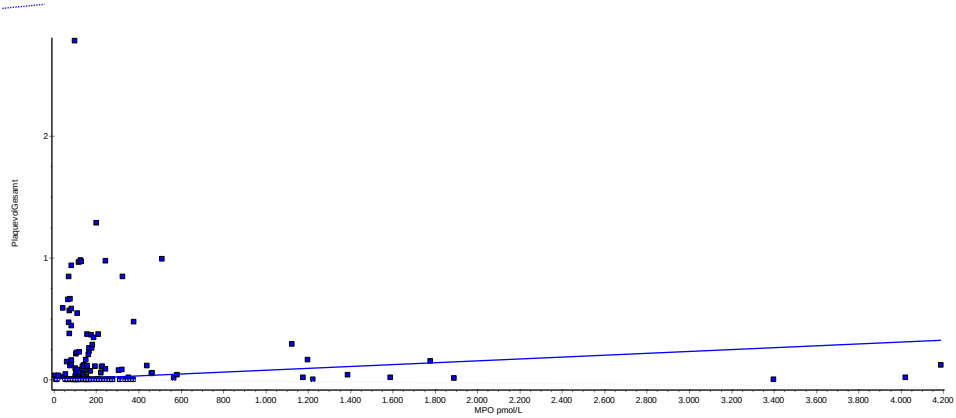


Abb. 6: Beziehung der Myeloperoxidase-Konzentration zum „Plaquevolumen – Gesamt“

Die Aktivität der Myeloperoxidase im Plasma zeigte in der Subanalyse verschiedener Plaquemorphologien ebenfalls keine siginifikante Korrelation mit den korrespondierenden Plaque - Subtypen:

a) MPO - Konzentration und „Plaquevolumen Kalzifizierte Plaque“:
r = -0,015, p = 0,85
b) MPO - Konzentration und „Plaquevolumen Gemischte Plaque“:
r = -0,034, p = 0,69

c) MPO - Konzentration und „Plaquevolumen Softe Plaque“:
r = -0,08, p = 0,35

3.2.2 Kardiales Troponin-T

Die durchschnittliche cTNT - Serumkonzentration bei Patienten mit koronaren Plaque lag oberhalb derjenigen von Patienten ohne koronare Plaque.

	Alle Pat.	Pat. mit Plaque	Pat. ohne Plaque
cTNT (ng/ml)	0,012 ±0,0085	0,018 ±0,0085	0,0034 ± 0,0008
cTNT (ng/ml)	0,002 ±0,0085	0,002 ±0,078	0,001 ± 0,06

Obere Zeile mit Angabe des Mittelwertes ± Standarfehlers und untere Zeile mit Angabe der medianen Konzentration ± Standardabweichung.

Der Median für Patienten mit Plaque lag oberhalb dem Median für Patienten ohne Plaque. Bei insgesamt 4 Patienten zeigten sich eine formal „positive“ cTnT -

Konzentration oberhalb des Referenzbereiches von 0,1 ng/ml (0,695ng/ml; 0,15ng/ml; 0,116ng/ml; 0,115ng/ml). Bei allen 4 Patienten ließen sich CT - morphologisch koronare Plaque darstellen. Wie für die MPO-Konzentration fand sich beim kardialen Troponin-T jedoch ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen Plaquevolumen und Troponin-T Serumkonzentrationen: (r = - 0,1227, p = 0,146).

In der folgenden Grafik sind cTNT – Serumkonzentration und Plaquevolumen gegeneinander aufgetragen.

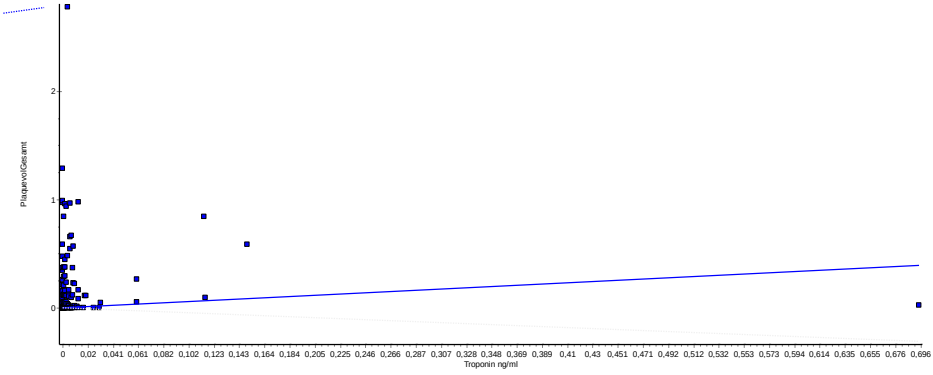


Abb. 7: Beziehung der Troponin-T – Konzentration zum „Plaquevolumen – Gesamt“

Auch in der Analyse, inwiefern die TNT-Konzentration mit dem Volumen der unterschiedlichen Plaquearten korreliert, zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang. Die mittels Spearman-Rank-Correlation errechneten Werte für Korrelationskoeffizient und Two-tailed p-value sind im Folgenden aufgetragen:

a) TNT-Konzentration und „Plaquevol-Kalzifizierte-Plaque“:
r=-0,14. Two-tailed p-value= 0,09.

b) MPO-Konzentration und „Plaquevol-Gemischte-Plaque“:
r=-0,08. Two-tailed p-value= 0,33

c) MPO-Konzentration und „Plaquevol-Softe-Plaque“:
r=-0,37. Two-tailed p-value=0,66

3.2.3 Nt-proBNP

Die durchschnittliche NT-proBNP-Konzentration bei Patienten mit koronaren Plaque lag deutlich oberhalb der Kontzentration bei Patienten ohne koronare Plaque. Die Konzentration in der KHK-Gruppe lag deutlich oberhalb derer, die für die Normalbevölkerung angegeben wird[239].

	Alle Pat.	Pat. mit Plaque	Pat. ohne Plaque
NT-proBNP (ng/ml)	72,24 ± 9,62	90,65 ± 15,03	44,78 ± 7,31
NT-proBNP (ng/ml)	33,9 ± 114,7	42,3 ± 90,65	24,2 ± 44,78

Obere Zeile mit Angabe des Mittelwertes ± Standarfehlers und untere Zeile mit Angabe der medianen Konzentration ± Standardabweichung.

Die mediane NT-proBNP-Konzentration bei Patienten mit Plaque lag deutlich oberhalb derer bei Patienten ohne Plaque. Trotz dieses deutlichen Unterschiedes zwischen Patienten mit und ohne KHK ließ sich mittels Spearman-Rank-Correlation ein Korrelationskoeffizient von r=-0,29 errechnen, der keinen Hinweis auf eine signifikante Korrelation gibt.

Der two-tailed p-value beträgt 0,0005. Er deutet daraufhin, dass die Nullhypothese (kein Zusammenhang von Plaquevolumen und NT-proBNP-Konzentration) zu verwerfen ist. Möglicherweise spielen eine oder mehrere Drittvariablen eine Rolle, die die Plaquevolumina und NT-proBNP-Konzentration gleichermaßen beeinflussen und damit den niedrigen p-Wert erklären. In der Grafik werden die NT-proBNP-Konzentration in pg/ml gegen das Plaquevolumen in mm^3 aufgetragen.

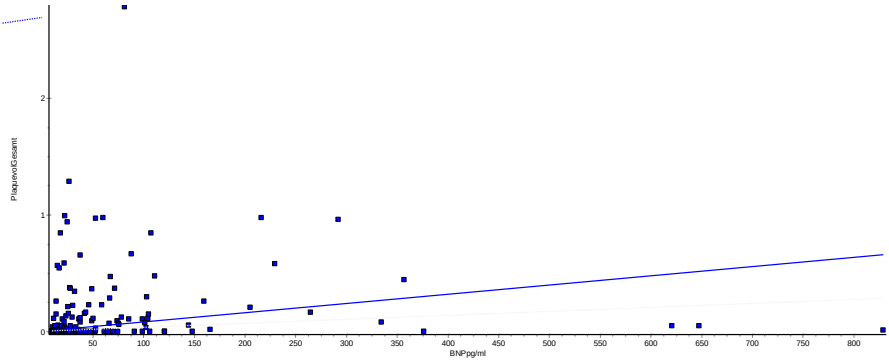


Abb. 8: Beziehung der NT-proBNP-Konzentration zum „Plaquevolumen – Gesamt“

Die Analyse, inwiefern die NT-proBNP-Konzentration mit dem Volumen der unterschiedlichen Plaquearten korreliert, lieferte die im Folgenden genannten Ergebnisse. Die mittels Spearman-Rank-Correlation errechneten Werte für den Korrelationskoeffizient ergaben keinen Hinweis auf einen signifikanten Zusammenhang beider Parameter. Der Two-tailed p-value bei kalzifizierten- und gemischten Plaque zeigte wie schon beim gesamten Plaquevolumen sehr niedrige Werte. Auch hier scheinen weitere Einflussfaktoren eine signifikantere Abhängigkeit zu überlagern:

a) NT-proBNP-Konzentration und „Plaquevol-Kalzifizierte-Plaque“: r=0,29. Two-tailed p-value= 0,0004

b) NT-proBNP-Konzentration und „Plaquevol-Gemischte-Plaque“: r=0,18. Two-tailed p-value= 0,037

c) NT-proBNP-Konzentration und „Plaquevol-Softe-Plaque“: r=0,02. Two-tailed p-value=0,08

3.2.4 Hochsensitives C-reaktives Protein

Die durchschnittliche hs-CRP-Konzentration bei Patienten mit koronaren Plaque lag diskret oberhalb der durchschnittlichen Konzentration in der Gruppe ohne Plaque.

	Alle Pat.	Pat. Mit Plaque	Pat. Ohne Plaque
hs-CRP (ng/ml)	2,05 ± 0,16	2,06 ± 0,212	2,02 ± 0,243
hs-CRP (ng/ml)	1,28 ± 1,9	1,24 ± 1,95	1,3 ± 1,84

Obere Zeile mit Angabe des Mittelwertes ± Standardfehlers und untere Zeile mit Angabe der medianen Konzentration ± Standardabweichung.

Der Median der Patienten mit koronaren Plaque lag unterhalb derer von Patienten ohne Plaque. Mittels

Spearman-Rank-Correlation ließ sich für das Verhältnis vom gesamten Plaquevolumen zur hs-CRP-Konzentration ein Korrelationskoeffizient von r= -0,04 errechnen, der two-tailed p-value betrug 0,6444. Es ergab sich somit kein Hinweis für das Vorliegen eines statistisch signifikanten Zusammenhangs. In der Grafik werden die hsCRP-Konzentration in mg/l gegen das Plaquevolumen in mm³ aufgetragen.

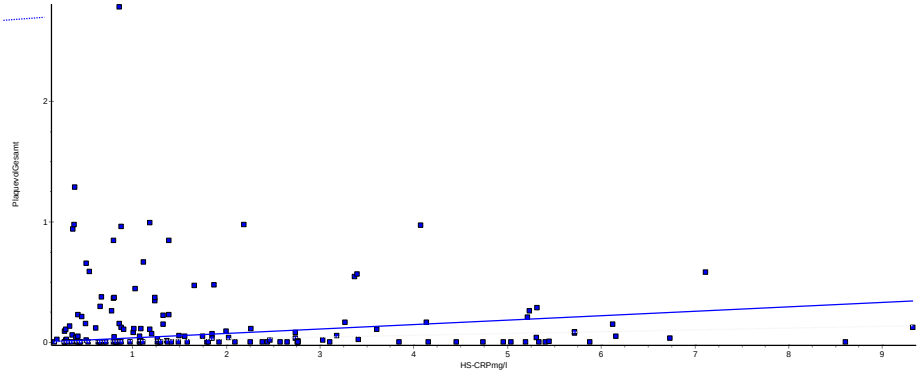


Abb. 9: Beziehung der hs-CRP-Konzentration zum „Plaquevolumen – Gesamt“

Die Datenanalyse bezüglich des Zusammenhangs von hs-CRP-Konzentration mit dem Volumen der unterschiedlichen Plaquearten lieferte ebenso keine

Hinweise für eine relevante Korrelation.

a) hs-CRP-Konzentration und „Plaquevol-Kalzifizierte-Plaque“:
r=0,057. Two-tailed p- value= 0,497

b) hs-CRP-Konzentration und „Plaquevol-Gemischte -Plaque“:
r=0,061. Two-tailed p-value= 0,47

c) hs-CRP-Konzentration und „Plaquevol-Softe-Plaque“:
r=0,09. Two-tailed p-value=0,29

3.3 Koronares Plaquevolumen und kardiovaskuläre Risikofaktoren

Im untersuchten Patientenkollektiv findet sich keine Abhängigkeit koronarer Plaquevolumina von den Serumkonzentrationen inflammatorischer bzw. ischämiedetektierender Biomarker und auch keine signifikante Korrelation zwischen Patientenalter und Plaquevolumina.

Im Folgenden sind Analysen von Patientensubgruppen mit jeweils einem kardiovaskulären Risikofaktor aufgeführt.

3.3.1 Koronares Plaquevolumen in der Subgruppe „Arterielle Hypertonie“

Es wurden 66 Patienten, die ausschließlich den kardiovaskulären Risikofaktor „Arterieller Hypertonie“ aufwiesen, ausgewertet. Die Ergebnisse sind in Tabellenform aufgetragen:

Tab. 2: Beziehung der Biomarkerkonzentrationen zum „Plaquevolumen – Gesamt“ in der Subgruppe „Arterielle Hpertonie“

Variable	*r*	*p - value*
MPO (pmol/L)	-0.2281	0.0655
Troponin (ng/ml)	0.126	0.314
NT - proBNP (pg/ml)	0.21	0.091
HS - CRP (mg/l)	-0.087	0.485

3.3.2 Koronares Plaquevolumen in der Subgruppe „Nikotinabusus“

Es wurden 20 Patienten, die den kardiovaskulären Risikofaktor „Nikotinabusus“ aufwiesen, ausgewertet. Die Beziehung zwischen dem Gesamtvolumen der

koronaren Plaque und der jeweiligen Markerkonzentration wurde mittels dem Korrelations-koeffizienten r und dem two-tailed-p-value berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabellenform aufgetragen:

Tab. 3: Beziehung der Biomarkerkonzentrationen zum „Plaquevolumen – Gesamt“ in der Subgruppe „Nikotinabusus“

Variable	*Korrelations-koeffizient r*	*two-tailed-p-value*
MPO pmol/L	0.323	0.165
Troponin ng/ml	-0.046	0.848
NT-proBNP pg/ml	0.397	0.083
HS-CRP mg/l	-0.083	0.728

Ergebnis: Für eine statistisch hochsignifikante Korrelation ergaben sich keine Hinweise. Für NT-proBNP lässt sich, in Zusammenschau mit dem p-Wert, eine sehr diskrete Korrelation vermuten. Bezüglich valider Aussagen ist jedoch die Subgruppe mit n=20 Patienten zu klein.

3.3.3 Koronares Plaquevolumen in der Subgruppe „Diabetes Mellitus“

Es wurden 13 Patienten, die den kardiovaskulären Risikofaktor „Diabetes Mellitus“ aufwiesen, ausgewertet. Die Beziehung zwischen dem Gesamtvolumen der koronaren Plaque und der jeweiligen Marker-konzentration wurde mittels dem Korrelations-koeffizienten r und dem two-tailed-p-value berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabellenform aufgetragen:

Tab. 4: Beziehung der Biomarkerkonzentrationen zum „Plaquevolumen – Gesamt“ in der Subgruppe „Diabetes Mellitus“

Variable	*Korrelations-koeffizient r*	*two-tailed-p-value*
MPO pmol/L	-0.16	0.601
Troponin ng/ml	-0.182	0.551
NT-proBNP pg/ml	0.116	0.706
HS-CRPmg/l	-0.155	0.614

Ergebnis: Es ergaben sich keine Hinweise auf eine statistisch signifikante Korrelation.

3.3.4 Koronares Plaquevolumen in der Subgruppe „Hyperlipoproteinämie“

Es wurden 63 Patienten, die den kardiovaskulären Risikofaktor „Hyperlipoproteinämie“ aufwiesen, ausgewertet. Die Beziehung zwischen dem Gesamtvolumen der koronaren Plaque und der jeweiligen Markerkonzentration wurde mittels dem Korrelationskoeffizienten r und dem two-tailed-p-value berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabellenform aufgetragen:

Tab. 5: Beziehung der Biomarkerkonzentrationen zum „Plaquevolumen – Gesamt“ in der Subgruppe „Hyperlipoproteinämie“

Variable	*Korrelations-koeffizient r*	*two-tailed-p-value*
MPO pmol/L	-0.14	0.272
Troponin ng/ml	-0.064	0.616
NT-proBNP pg/ml	0.215	0.09
HS-CRPmg/l	-0.003	0.981

Ergebnis: Es ergaben sich keine Hinweise auf eine statistisch signifikante Korrelation.

3.3.5 Koronares Plaquevolumen in der Subgruppe „Adipositas“

Es wurden 33 Patienten, die den kardiovaskulären Risikofaktor „Adipositas“ (BMI>30 kg/m²) aufwiesen, ausgewertet. Die Beziehung zwischen dem Gesamtvolumen der koronaren Plaque und der jeweiligen Markerkonzentration wurde mittels dem Korrelationskoeffizienten r und dem two-tailed-p-value berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabellenform aufgetragen:

Tab. 6: Beziehung der Biomarkerkonzentrationen zum „Plaquevolumen – Gesamt“ in der Subgruppe „Adipositas“

Variable	*Korrelations-koeffizient r*	*two-tailed-p-value*
MPO pmol/L	-0.107	0.557
Troponin ng/ml	0.098	0.586
NT-proBNP pg/ml	0.096	0.591
HS-CRPmg/l	-0.051	0.78

Ergebnis: Es ergaben sich keine Hinweise auf eine statistisch signifikante Korrelation.

4. Diskussion

4.1 Das Patientenkollektiv

Die untersuchte Studienpopulation zeigt insgesamt eine deutlich höhere KHK-Prävalenz als dies in der Gesamtbevölkerung der Fall ist[238]. Die Indikationen für eine kardiale CT waren atypische pektanginöse Beschwerden, stabile Angina Pectoris, kardiale Beschwerdefreiheit bei ausgeprägtem kardiovaskulärem Risikoprofil oder präoperative Koronarangiographie vor Klappenoperationen. Die Vortest-wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK liegt somit deutlich über dem der Normalbevölkerung. Die hohe KHK- Prävalenz von 59,9% entspricht somit den Erwartungen.

Bezüglich des kardiovaskulären Risikoprofils erfolgte ein Vergleich der Studienpopulation mit dem Kollektiv der Heinz-Nixdorf- Recall-Studie[240]. Sie schloss Bürgerinnen und Bürger der Städte Essen, Mühlheim an der Ruhr und Bochum zwischen 45-75 Jahre ein. Bei den Teilnehmern handelte es sich um eine Zufallsstichprobe. Unter Zuhilfenahme der Einwohnermeldeämter wurden die Probanden ermittelt und eingeladen. Schlussendlich

nahmen zirka 4800 Personen teil. Dieses Kollektiv wurde als Annäherung an die „Normalbevölkerung“ ausgewählt. Trotz der Tatsache, dass es sich in Anbetracht des großen industriellen Wirtschaftssektors und der hohen Arbeitslosenquote um eine spezielle Studienpopulation handelt, wurde aufgrund der guten Vergleichbarkeit dieses Kollektiv herangezogen. Bezüglich des kardiovaskulären Risikofaktors arterielle Hypertonie zeigte sich, für die Studienpopulation der Heinz-Nixdorf Recall Studie, eine Prävalenz von 46,3 % für männliche Studienteilnehmer und 30,8% für die weiblichen Teilnehmerinnen. Im vorliegenden Patientenkollektiv ergibt sich, bezüglich des männlichen Kollektivs, mit 46,5% eine sehr gute Übereinstimmung. Bei Frauen ist der kardiovaskuläre Risikofaktor einer arteriellen Hypertonie mit 52,6% überrepräsentiert. Raucher sind, mit 14,4% der männlichen Probanden und 13,2% der weiblichen Probandinnen, im Vergleich zur herangezogenen Referenzstudie, mit einer Quote von 26,3% bei Männern und 21,3% bei Frauen, etwas unterrepräsentiert. Ein bekannter Diabetes Mellitus findet sich in der Referenzstudie bei 9,3% der Männer und bei

6,3% der Frauen. In der vorliegenden Arbeit weisen 8,7% der Männer diesen Risikofaktor auf, was somit nahezu der Quote der „Normalbevölkerung“ entspricht. Frauen weisen zu 10,5% einen Diabetes Mellitus auf und sind damit, ähnlich wie bei der arteriellen Hypertonie, überrepräsentiert. Eine Hyperlipoproteinämie findet sich in der Population der Heinz-Nixdorf-Recall-Studie bei Männern zu 50,5% und bei Frauen zu 49,5%. In der untersuchten Population weisen Männer zu 45,2% den Risikofaktor auf, bei Frauen sind es 42,1%. Insgesamt liegt somit für beide Geschlechter eine leichte Unterrepräsentation vor. Der kardiovaskuläre Risikofaktor der „familiären Disposition“ wurde in der Heinz-Nixdorf-Recall-Studie nicht erhoben und ist damit nicht zu vergleichen. In der Zusammenschau zeigt sich vor allem für die männliche Gruppe der vorliegenden Studienpopulation eine sehr hohe Übereinstimmung mit der „Normalbevölkerung“ der Heinz-Nixdorf-Recall-Studie, lediglich der Anteil der Raucher ist deutlich unterrepräsentiert. Für Frauen ergibt sich bei der arteriellen Hypertonie sowie dem Vorliegen eines Diabetes Mellitus eine deutliche Überrepräsentation in

der verwendeten Studienpopulation. Bei den Männern ist die Quote der Raucher deutlich niedriger. Diesbezüglich ist zu erwähnen, dass die Gruppe der Frauen in der vorliegenden Arbeit Studie mit 38 Patientinnen relativ klein war, sodass deutlichere statistische Abweichungen schon bei sehr kleinen Veränderungen auftreten. Beispielsweise wäre, bei einer Diabetikerin weniger, die Quote nur noch bei 7,9% und damit derjenigen in der Vergleichsgruppe mit 6,3% relativ nahe. Möglicherweise ist aufgrund der genannten Risikofaktorverteilung, wie auch der Größe der weiblichen Studienpopulation, die allgemeine Aussagekraft bezüglich des männlichen Geschlechts höher.

Auch das Patientenalter ist ein wichtiger Risikofaktor/Prognosefaktor der koronaren Herzerkrankung und wurde als solcher schon zu Beginn des 20. Jahrhunderts definiert[241]. Zu Beginn des Ergebnisteils wurde daher die Beziehung des Alters zum Vorliegen/Ausmaß der koronaren Herzerkrankung, repräsentiert durch das koronare Plaquevolumen, untersucht. Die Analyse der KHK-Gruppe zeigte, dass von insgesamt 85 Patienten 17 jünger als 55 Jahre waren.

Bei den 57 Patienten ohne KHK waren 42 Patienten jünger als 55 Jahre. Die berechnete Altersabhängigkeit des koronaren Plaquevolumen zeigte anhand des Korrelationskoeffizient r= 0,535 und des two-tailed p-value von <0,0001 eine mäßige Korrelation von koronarem Plaquevolumen und dem Patientenalter. Eine statistisch signifikantere Korrelation scheint durch die Patienten ohne koronare Plaque, die sich in allen Altersgruppen finden, verhindert zu werden. Auch die in der Studienpopulation bestehende Altersabhängigkeit weist darauf hin, dass die erhaltenen Ergebnisse, zumindest mit Einschränkungen, auf die Normalbevölkerung übertragen werden können, obwohl es sich, wie schon zuvor erwähnt aufgrund der Einschlusskriterien des Patientenkollektivs, um eine Studienpopulation mit sehr hoher KHK-Prävalenz handelt.

Neben der Gegenüberstellung der Studienpopulation mit der „Normalbevölkerung“ lässt sich auch ein Vergleich mit den Kollektiven ähnlicher Studien durchführen. Unerlässlich ist hierbei ein Vergleich mit der Studie von Laufer et al., aus dem Jahr 2010. Es wurden die

Biomarkerkonzentrationen von hs-CRP, NT-pro-BNP und hs-TNT mit den Ergebnissen einer CT-Koronarangiografie verglichen[242]. Im Unterschied zur vorliegenden Studie wurden die Untersuchungen an einem 64-Zeilen-CT vorgenommen. Ein weiterer Unterschied war, dass die Patienten lediglich in 5 Subgruppen unterteilt wurden (keine KHK, milde KHK, moderate KHK, schwere KHK und Multigefäß-KHK). Es erfolgte dort weder eine quantitative Bestimmung des Plaquevolumens, noch eine Unterteilung der Plaque in verschiedene Entitäten anhand der Hounsfield-Einheiten. Ein Vergleich des mittleren Alters der Patienten zeigt einen nahezu identischen Wert von zirka 57 Jahren. Der Anteil männlicher Studienteilnehmer bei Laufer war im Vergleich zum hier untersuchten Patientenkollektiv geringer (ca. 73% vs. 58%). Bezüglich der kardiovaskulären Risikofaktoren zeigen sich für den Nikotinabusus, der in der Studie von Laufer et al. auf 27% der Patienten zutraf, sowie die positive Familienanamnese die von 40% (vs. 26% in vorliegender Studie) der Studienteilnehmer bei Laufer et al. angegeben wurde, höhere Quoten in der genannten Vergleichsstudie.

Bezüglich des Risikofaktors Diabetes Mellitus sind die Populationen sehr ähnlich (9,2% in dieser Studie vs. 9,7% bei Laufer et al.). Ein Vergleich der Quote von Adipositas sowie arterieller Hypertonie ist nicht direkt möglich, da diese Risikofaktoren von Laufer et al. quantitativ erfasst wurden, von uns jedoch nur qualitativ.
Der Vergleich der vorliegenden Studienpopulation mit den Populationen anderer Studien erbringt folgendes Ergebnis: Lingdong et al. untersuchten den Effekt von Herzfrequenz und das Ausmaß koronarer Kalzifikationen auf die diagnostische Genauigkeit des Dual-Source-CTs bei Patienten mit vermuteter koronarer Herzerkrankung[243]. Sie schlossen 109 Patienten ein. Ihr Kollektiv wies für alle von Ihnen erhobenen kardiovaskulären Risikofaktoren eine höhere Quote als die hier zugrundeliegende Studienpopulation auf (Diabetes Mellitus=14%, arterielle Hypertonie=69%, Hyperlipoproteinämie=79%, Raucher/-innen waren 42%). 78% der Patienten in dieser Studie wiesen eine KHK auf, womit auch die KHK-Quote deutlich über der hier verwendeten lag. Brodoefel et al. untersuchten den Effekt von Herzfrequenz, Herzfrequenzvariabilität und

Kalzifikationsgrad auf diagnostische Genauigkeit einer Untersuchung mittels Dual-Source-CT[244]. Auch in ihrem Kollektiv mit 100 Patienten waren die kardiovaskulären Risikofaktoren häufiger repräsentiert als in meiner Arbeit (Diabetes Mellitus=24%, Hyperlipoproteinämie=64%, arterielle Hypertonie=85%, Raucher/-innen=16%). Vergleichbar mit dem Kollektiv bei Lingdong et al. wies auch diese Population eine deutlich höhere KHK-Prävalenz auf (78%) als das Kollektiv der vorliegenden Arbeit, möglicherweise als Ausdruck der gehäufter auftretenden Risikofaktoren.

4.2 Gegenüberstellung mit vergleichbaren Studien

Auffällig an den Ergebnissen der vorliegenden Studie ist der Anteil der unterschiedlichen Plaquetypen mit einem vergleichsweise hohen Prozentsatz an kalzifizierten Plaque. Bei insgesamt 53,5% des Gesamtkollektivs ließen sich kalzifizierte Plaque nachweisen, bei 26,1% fanden sich gemischte Plaque, in 5,6% der Fälle stellten sich softe Plaque in der Computertomografie dar. Wie

schon zuvor beschrieben wurden die Plaque einer der drei Kategorien zugeordnet, wenn ein Anteil identifiziert werden konnte, der volumenmäßig mindestens doppelt so groß war, wie die jeweils beiden anderen Anteile. Waren die Anteile volumenmäßig ungefähr gleich verteilt, wurde der Plaque als gemischt bezeichnet.

Ein Vergleich mit anderen Studien gibt Hinweise darauf, warum in dem vorliegenden Kollektiv verhältnismäßig viele kalzifizierte Plaque und wenig gemischte und softe Plaque ermittelt wurden. Ein wesentlicher Punkt scheint die Zusammensetzung des Patientenkollektivs zu sein. Trotz der Tatsache, dass sich in diesem Kollektiv eine deutlich höhere KHK-Prävalenz findet, als in der vergleichbaren Normalbevölkerung, wurden viele Untersuchungen bei mittlerer oder niedriger Vortestwahrscheinlichkeit durchgeführt. Beispielsweise wurden viele Patienten mit „atypischen“, pektanginösen Beschwerden untersucht. So wurden des Öfteren belastungsunabhängige, thorakale Beschwerden geäußert. Patienten mit „klassischer“ Angina Pectoris waren demgegenüber unterrepräsentiert. In vorangegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit

akutem Koronarsyndrom vermehrt nicht-kalzifizierte Plaque bzw. Plaque mit niedrigen Dichtewerten (niedrige HU) aufweisen[245,246,247]. Im Vergleich mit anderen Studien, bei denen häufig Patienten mit akutem Koronarsyndrom oder hoher Vortestwahrscheinlichkeit für eine KHK eingeschlossen wurden, liegt ein Erklärungsansatz für die hohe Rate an kalzifizierter Plaque in der Zusammensetzung des Patientenkollektivs.
Ein weiterer wichtiger Punkt scheint zu sein, dass keine allgemeingültige Klassifikationsrichtlinie existiert. Konsekutiv werden unterschiedliche Klassifikationen durchgeführt, dies betrifft einerseits die Frage, in wie viele „Arten" von Plaque unterteilt wird, andererseits wie diese „Arten" unterschieden werden. He et al. unterteilten beispielsweise folgendermaßen: als „super soft spot" wurde eine Plaque zwischen 0-35 HU bezeichnet, als „soft plaque" Werte zwischen 36 und 60 HU. Zwischen 60 und 150 HU bezeichnete man die Läsion als „fibre plaque", von 600-2000 HU wurde von kalzfizierten Plaque gesprochen. Bei HU-Werten von 150-600 erfolgte keine Einteilung, da man hier vom kontrast-mittelgefüllten Lumen ausging[248]. Ein Vergleich mit der

vorliegenden Studie ist aufgrund der differenzierteren Plaquegraduierung schwierig, da He et al. von kalzifizierten Plaque erst ab 600 HU spricht. Dies erklärt, warum in der vorliegenden Studie ihr Anteil sehr viel höher ist. Häufig finden sich in der Literatur Studien, bei denen die Plaque in kalzifiziert und nicht-kalzifiziert unterteilt wird, wobei zumeist eine feste Grenze an HU beide Arten trennt. Als gemischt wird dann häufig diejenige Plaque bezeichnet, in der Anteile mit hoher und niedriger Dichte vereint sind. Der in der vorliegenden Arbeit separat ermittelte gemischte Plaqueanteil, zwischen 51-140 HU, fällt weg. Die Gruppe der Patienten mit soften/nicht-kalzifizierten Plaque wird hiermit deutlich größer. So wählten beispielsweise Min et al. eine Einteilung ihrer Plaque in kalzifiziert und nicht-kalzifiziert bei einer Grenze von 130. Lag nun der Anteil des Volumens einer der beiden Kategorien größer als 70%, wurde der Plaque in die jeweilige Kategorie eingestuft, war dies nicht der Fall, galt der Plaque als gemischt[249]. Rivera et al. klassifizierten für den Fall, dass >50% der Fläche Dichtewerte >130 HU aufwiesen, den Plaque als kalzifiziert. Lag der kalzifizierte Anteil unter

50%, wurde der Plaque als gemischt eingestuft. Ließen sich keine Kalzifikationen (>130 HU) in einer Plaque darstellen, wurde sie als nicht-kalzifiziert eingestuft. Das Gesamtkollektiv wies 8% nicht-kalzifizierte Plaque, 9% kalzifizierte Plaque und 10% gemischte Plaque auf[250]. Im Vergleich zur vorliegenden Studie wird auch bei dieser Klassifikation die gemischte Plaque häufiger auftreten. Zeigte eine Läsion einen geringen Prozentsatz an Kalzifikation auf und gleichzeitig einen großen Anteil an softer Masse, wäre er in der vorliegenden Studie als „soft“ klassifiziert worden, bei Rivera et al. wurde er als gemischt bezeichnet. Nance et al. ermittelten den durchschnittlichen Dichtewert der kardialen Plaque folgendermaßen. Über 130 HU beschrieben sie die Plaque als kalzifiziert, unter 130 HU als nicht-kalzifiziert[251]. Schlussendlich klassifiziert wurden ausschließlich komplette Koronarsegmente. Fanden sich ausschließlich Plaque einer „Art“ wurde das gesamte Koronarsegment entsprechend klassifiziert, fanden sich Plaque beider „Arten“ innerhalb eines Segmentes wurde es als „gemischt“ bezeichnet. Anhand dieser Nomenklatur ermittelten sie für mehr als die Hälfte der

Segmente „gemischte Plaque“[251]. Hausleiter et al. klassifizierten in ihrem Kollektiv von 161 Patienten ebenso in kalzifizierte und nicht-kalzifizierte Plaque[252]. Als nicht-kalzifizierte Plaque wurden Strukturen in der Gefäßwand bezeichnet, deren Dichte unterhalb der Dichte des Kontrastmittels aufnehmenden Gefäßlumens lag, aber oberhalb der Dichte des umgebenden Gewebes. Sie führten einen Nativscan zum Calciumscoring durch, der bei 98 Patienten positiv auffiel. Von diesen Patienten wiesen wiederum 61% kalzifizierte Plaque auf, 39% wiesen nicht-kalzifizierte Plaque auf[252]. Das Ergebnis dieser Studie kommt dem vorliegenden Ergebnis, in Bezug auf die Häufigkeit kalzifizierter Plaque, am nächsten.

In Zusammenschau der Ergebnisse zeigt sich zunächst, dass zumeist differierende Klassifikationen für kardiale Plaque gewählt wurden. Konsekutiv ergeben sich sehr unterschiedliche Häufigkeitsverteilungen. Des Weiteren existiert keine einheitliche Klassifikationsrichtlinie für koronare Plaque. So werden Plaque in einer Studie ab 150 HU als kalzifiziert bezeichnet, in einer anderen Studie ab 130 HU, wie oben genannt, teilweise aber auch

erst ab 600 HU, da zwischen 150-600 HU das kontrastierte Gefäßlumen angenommen wird. Innerhalb der letzten Jahre führte zusätzlich die schnell fortschreitende technische Entwicklung, mit immer leistungsfähigeren CT-Geräten zu einer sehr differenzierten Darstellung der Plaque. Ein Vergleich der Ergebnisse aus den letzten Jahren ist somit aufgrund der vielen unterschiedlichen Computertomographen, mit unterschiedlichen Scanprotokollen, nur eingeschränkt möglich. Neben der „Hardware“ ist auch die Softwareentwicklung zur Auswertung rasant fortgeschritten, so konnte die verwendete Software sehr kleine Anteile der unterschiedlichen Plaquebestandteile berechnen, was eine sehr differenzierte Unterteilung der Plaque ermöglichte. In der Vergangenheit war dies nicht so detailliert möglich, teilweise wurde für eine Plaque nur ein repräsentativer Punkt bzw. ein Flächenanteil bzgl. seiner Dichteeigenschaften bestimmt und der Plaque anhand dessen klassifiziert. Des Weiteren existieren Programme die für einen Plaque den durchschnittlichen Dichtewert berechnen und nicht die einzelnen Anteile ausweisen, die eine Plaque aufweist[251]. Im Vergleich zu

den für die vorliegende Arbeit verwendeten Auswertungsalgorithmus werden somit vermehrt gemischte Plaque ausgewiesen, da beispielsweise eine Plaque mit 20% softem Anteil in dieser Analyse durchaus als kalzifizierter Plaque ausgewiesen werden kann, wenn ein Großteil der verbleibenden 80% „kalzifiziert“ ist. Bei Betrachtung der durchschnittlichen HU wird eine solche Plaque wahrscheinlich eher als gemischt bewertet.

4.3 Hochsensitives C-reaktives Protein

In der Vergangenheit konnten viele Studien zeigen, dass eine erhöhte hsCRP-Konzentration als unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse in der Zukunft dient[84,85,86,172,253]. Des Weiteren korreliert die hs-CRP-Konzentration mit dem kardiovaskulären Outcome bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom[114,254].

Neben diesen Eigenschaften als Prädiktor fand sich in vorherigen Studien auch mehrfach eine Beziehung zum, mit bildgebenden Techniken darstellbaren, Koronarstatus. So konnte durch die Analyse der Daten aus der Prevend-

Studie, die über 8000 Teilnehmer einschloss, gezeigt werden, dass die Höhe der hs-CRP-Konzentration mit dem angiografisch darstellbaren Ausmaß einer KHK korrelierte[101]. Auch Piechota et al. errechneten in ihrer männlichen Studienpopulation mit pektanginösen Beschwerden eine signifikante Korrelation zwischen dem hs-CRP-Level und dem angiografischen Schweregrad der koronaren Herzkrankheit[109]. Avanzas et al. fanden in ihrer Untersuchung bei Patienten mit bekannter koronarer Herzerkrankung und Nicht-ST-Hebungsinfarkt angiografisch vermehrt komplexe Koronarstenosen bei erhöhten hs-CRP-Spiegeln[110].

Neben den genannten Studien, bei denen konventionelle Koronarangiografien durchgeführt wurden, existieren analog zur vorliegenden Studie weitere Untersuchungen, bei denen die Koronarangiografien mittels Computertomografie vollzogen wurden. Beispielsweise fanden Nakamura et al. bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und erhöhtem hs-CRP-Spiegel signifikant häufiger Fibroatherome mit dünner Kapsel, womit es sich um potentiell „vulnerablere Plaque“ handelt, als bei niedrigen hs-CRP-Konzentrationen[102].

Lai et al. zeigten in ihrer Population eine Korrelation der hs-CRP-Konzentration zum Vorliegen einer KHK. Vergleichbar mit den Daten von Nakamura et al. zeigten sie bei Patienten mit soften und gemischten Plaque, also vunerableren Plaque, signifikant höhere hs-CRP-Spiegel[255].

Demgegenüber existieren jedoch auch Untersuchungen die keine signifikante Korrelation von hs-CRP-Konzentration zum Koronarstatus ausweisen. Im Rahmen der „Dallas Heart Study“ bei der, vergleichbar mit der vorliegenden Untersuchung, auch eine CT-Koronarangiografie durchgeführt und zusätzlich kardiale Biomarker bestimmt wurden. Dabei ließ sich in der multivariaten Datenanalyse keine Korrelation von CRP-Konzentration zur koronaren Kalzifikation zeigen[256]. Laufer et al. führten eine zur vorliegenden Studie sehr ähnliche Untersuchung durch. Abweichend von dem hier benutzten Design, wurde die CT-Koronarangiografie mittels 64-Zeiler-CT durchgeführt und zuvor die Biomarker hs-CRP, nt-proBNP und hs-TnT bestimmt. Auch Laufer et. al. konnten keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Höhe der hs-CRP-

Konzentration und dem Vorliegen, beziehungsweise dem Ausmaß einer KHK ermitteln[242].

Die Analyse der Daten im hier verwendeten Patientenkollektiv stützt die These anderer Arbeiten, die keine, beziehungsweise ein allenfalls geringes Abhängigkeitsverhältnis zwischen der Höhe der hs-CRP-Konzentration und dem Vorliegen einer KHK, beziehungsweise auch deren Ausmaß, fanden[257,256,242]. In der vorliegenden Studie zeigt sich im Speziellen keine Abhängigkeit zum gesamten Plaquevolumen oder dem Volumen der verschiedenen Plaquearten. Insgesamt ist die Datenlage, vor allem im Hinblick auf die Beziehung der unterschiedlichen Arten koronarer Plaque zur hs-CRP-Konzentration, nicht ausreichend. Weiter Studien mit großen Patientenkollektiven wären nötig, um eine schlussendliche Klärung herbei zu führen.

4.4 NT-proBNP

Wie schon im Ergebnisteil dargestellt lagen die durchschnittliche NT-proBNP-Konzentration und der Median in der KHK-Gruppe oberhalb der Konzentration

bei Patienten mit CT-morphologischem KHK-Ausschluss. Allerdings ließ sich in der weiteren Datenanalyse keine statistisch hoch-signifikante Korrelation zwischen der NT-proBNP-Konzentration und dem Plaquevolumen bzw. der Plaqueanzahl finden. Dies zeigte sich sowohl für das gesamte Plaquevolumen als auch für die unterschiedlichen Plaqueentitäten in Bezug auf die jeweiligen Markerkonzentrationen. Einzig für kalzifizierte Plaque fand sich mit einem two-tailed p-value von 0,0004 und einem Korrelationskoeffizienten von r=0,29 eine geringe Korrelation von Markerkonzentration zu Plaquevolumen.

Die Ergebnisse der vorgelegten Arbeit können die Aussage manch anderer Studie damit nicht bestätigen. So zeigten Weber et al. eine statistisch signifikante Korrelation von NT-proBNP-Konzentration zu Vorliegen und Ausmaß einer KHK[164]. Im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchung erfolgte die Untersuchung der Patienten mittels konventioneller Koronarangiografie und Myokardszintigrafie, nicht mittels kardialer CT-Untersuchung. Die Erhebungen wurde jedoch an Patienten mit bekannter KHK durchgeführt, einem

anderem als dem in dieser Studie. Auch Wolber et al. fanden in ihrem Kollektiv mit 781 konsekutiven Patienten eine Korrelation zwischen NT-proBNP-Konzentration und dem Vorliegen, beziehungsweise dem Ausmaß einer koronaren Herzerkrankung[168]. Die Untersuchungen wurden ebenso mittels konventioneller Koronarangiografie durchgeführt.

Sehr aufschlussreich ist die Studie von Ikeda et al., die 110 Patienten einschloss und ebenso die Beziehung von Laborparametern zum Ergebnis der konventionellen Koronarangiografie untersuchte[258]. Hervorzuheben ist die Studie, da nur Patienten eingeschlossen wurden, die keinen der folgenden, potenziell die NT-proBNP-Konzentration verändernden, Faktoren aufwiesen: Patienten mit Symptomen einer Herzinsuffizienz, Wandbewegungsstörungen in Echokardiographie oder Laevokardiographie, Vorhofflimmern, stattgehabtem Myokardinfarkt, Erkrankungen der Herzklappen, Lungenerkrankungen, mit Anämie oder Nierenfunktionsstörungen. Somit sollte erreicht werden, dass sich keine andere Einflussgröße als der Koronarstatus auf die NT-proBNP-Konzentration

auswirkt. Ikeda et al. fanden unter diesen Voraussetzungen eine statistisch signifikante Beziehung von der NT-proBNP-Konzentration und der Frage ob eine KHK vorlag. Darüber hinaus ermittelten sie für ihr Kollektiv eine Cut-off-Konzentration von 64,3 pg/ml NT-proBNP zur Vorhersage einer koronaren Herzerkrankung. Für diesen Wert wiesen sie eine relativ hohe Sensitivität von 82,5% bei 34% „falsch positiven“ Ergebnissen. Auf das hier zugrundeliegende Kollektiv angewendet zeigt sich für Patienten oberhalb des Wertes in 75% das Vorliegen einer KHK. Unterhalb dieser Konzentration findet sich in 52% eine KHK. Dieses Ergebnis bestätigt im Trend das Ergebnis von Nobutaka et al. obwohl hier nicht die genannten Patienten aus dem Kollektiv ausgeschlossen wurden. In der schon im hs-CRP-Teil genannten Studie von Laufer et al. fanden sich gegenüber den zuvor beschriebenen Ergebnissen keine Beziehung von NT-proBNP-Konzentration zum Vorliegen einer KHK bzw. deren Ausmaßes[242]. Dieses Ergebnis unterstützt die in der vorgelegten Arbeit ermittelten Daten.

4.5 Myeloperoxidase

In den letzten Jahren wurden einige Studien publiziert die für Patienten mit akutem Koronarsyndrom zeigten, dass erhöhte MPO-Konzentrationen mit einem schlechteren Outcome verbunden sind[142,148,259]. So fanden auch Kaya et al. diesen Zusammenhang in ihrem Kollektiv von Patienten mit ST-Hebungsinfarkt[144]. Darüber hinaus existieren Arbeiten die einen Zusammenhang von MPO-Konzentration zum Koronarstatus zeigen konnten. So zeigten Ndrepepa et al. in ihrem Kollektiv von 874 Patienten, dass eine KHK mit erhöhten MPO-Leveln einherging. Umso schwerer die KHK ausgeprägt war, umso höher lag die MPO-Konzentration[150]. Rebeiz et al. untersuchten Patienten mit Thoraxschmerzen aber laborchemisch negativem Troponin-T[260]. Für ihr Kollektiv mit 389 Patienten stellten sie dar, dass bei höhergradigen Stenosen (>70% des Gefäßdiameters) das Vorliegen koronarer Thromben oder ulzerierter Plaque, sowie die Notwendigkeit einer koronarangiografischen Intervention mit höheren MPO-Konzentrationen korrelierten. Heslop et al. untersuchten ein Kollektiv von 885 Patienten, die sich einer Koronarangiografie

unterzogen und mehr als 13 Jahre im Follow-Up nachbeobachtet wurden[261]. Sie ermittelten dabei die MPO als unabhängigen Prädiktor für das Vorliegen einer KHK. Darüber hinaus zeigten sie in diesem Kollektiv, dass hohe MPO-Konzentrationen mit einer erhöhten kardiovaskulären Sterblichkeit einhergingen. Wong et al. untersuchten 1302 asymptomatische Patienten ohne KHK in der Vorgeschichte mittels Computertomografie und Labordiagnostik[262]. Sie fanden eine mit einem höheren Agatston-Score einhergehende höhere MPO-Konzentration. Des Weiteren erlitten Personen mit einem MPO-Spiegel oberhalb des Medians im Follow-Up-Zeitraum von 3,8 Jahren signifikant häufiger kardiovaskuläre Ereignisse. Roman et al. verglichen Patienten mit instabiler Angina Pectoris und Patienten mit stabilen pektanginösen Beschwerden. Bei instabiler Beschwerdesymptomatik fanden sich höhere MPO-Plasmaspiegel, möglicherweise als Ausdruck der Rolle der MPO bei der Entwicklung instabiler/vulnerabler Plaque[263]. Diese Ergebnisse würden die Vermutung zulassen, dass erhöhte MPO-Konzentrationen dann auch

bei Patienten mit nicht-kalzifizierten Plaque, also potentiell instabileren Läsionen, zu finden seien müssten. Neben diesen Untersuchungen existieren jedoch auch Publikationen die für vergleichbare Fragestellungen keine Korrelation ermitteln konnten. Stefanescu et al. konnten beispielsweise in ihrem Kollektiv mit 382 Patienten die Myeloperoxidase nicht als unabhängigen Mortalitäts-Prädiktor für Patienten mit stabiler KHK identifizieren[145]. Chen et al. untersuchten über 3000 Teilnehmer der Dallas Heart Study und konnten keine Korrelation von hohen MPO-Konzentrationen zum Vorliegen einer KHK finden[264]. De Azevedo et al. untersuchten Patienten mit NSTEMI, sie konnten keine Beziehung zwischen MPO-Konzentration und dem angiografischen Ausmaß der KHK feststellen[265]. Wiersma et al. arbeiteten mit einem Kollektiv von Patienten mit Typ II-Diabetes mittels Myokard-szintigrafie. Sie konnten keine Korrelation von auffälligen Szintigrammen zur MPO-Konzentration finden[266]. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen an einem kausalen Zusammenhang zwischen der MPO-Konzentration und dem Vorliegen einer KHK, sowie

deren Ausmaß, zweifeln. Auch für spezielle Plaqueentitäten zeigt sich keine Korrelation mit den MPO-Spiegeln. Wie auch bei den anderen Markern scheinen aufgrund der heterogenen Studienlage weitere Untersuchungen zu diesem Thema nötig um ein abschließendes Urteil fällen zu können.

4.6 Kardiales Troponin-T

Wie schon im Abschnitt über die kardialen Biomarker dargestellt, kommt dem Troponin-T eine zentrale Rolle in der Diagnosestellung des Myokardinfarktes zu[48]. Darüber hinaus nimmt es auch eine herausragende Rolle als Prädiktor für das Outcome von Patienten mit akutem Koronarsyndrom ein[53,54,55,56,267]. Bei klinisch herz-gesunden Patienten oder Patienten mit klinisch stabiler KHK gehen erhöhte Troponin-T-Werte mit einer deutlich höheren KHK-Prävalenz einher[57,62,61]. Des Weiteren lieferten vorangegangene Studien Hinweise, dass der Troponinspiegel mit dem Koronarstatus der Patienten korreliert. So untersuchten Panthegini et al Patienten mit instabiler Angina Pectoris und ermittelten bei erhöhten

TNT-Werten vermehrt komplexe Koronarstenosen[268]. Jurlander et al. zeigten bei Patienten mit erhöhtem Troponin-Wert eine höhere Inzidenz einer koronaren Dreigefäßerkrankung, einer Haupstammbeteiligung und sichtbarer Thromben, im Vergleich zum Kollektiv mit normwertigem Troponin-T[269]. Auch Heeschen et al. werteten Daten der CAPTURE-Studie aus und fanden ebenso eine signifikante Korrelation von TNT-Erhöhung zum Vorliegen komplexer Koronarstenosen sowie sichtbarer koronarer Thrombusformationen[270]. Die Ergebnisse von Ohtani et al. legten auch eine Beziehung zum angiograpischen Befund dar[271]. Neben diesen Studien, die konventionell-koronarangiografische Ergebnisse und den TNT-Wert verglichen existieren analog zur vorliegenden Studie weitere Untersuchungen, bei denen TNT-Konzentration und CT-Koronarangiografiebefund ermittelt werden. Uetani et al. untersuchten 189 Patienten, die vor einer elektiven Stentimplantation mittels CT-Koronarangiografie gescannt wurden[272]. Postinterventionell wurde eine TNT-Messung vorgenommen wobei sich zeigte, dass Patienten mit größerem Plaquevolumen von soften-(< 50 HU)

sowie gemischten Plaque (50-150 HU) vermehrt ein postinterventionell positives Troponin-T aufwiesen. Das Volumen der soften Plaque war ein unabhängiger Prädiktor eines positiven Troponin-T nach Koronarangiografie. Das Ergebnis lässt eine Assoziation zwischen Plaquezusammensetzung und der Höhe des TNT-Spiegels vermuten. Watabe et al. fanden ein vergleichbares Ergebnis[273]. Patienten mit positivem TNT nach PCI hatten Plaque mit durchschnittlich signifikant niedrigeren Dichtewerten. Darüber hinaus waren der Remodelingindex signifikant größer und es gab signifikant mehr „spotty calcifications“ in der Gruppe mit positivem Troponin-T.

Sowohl Uetani et al., als auch Watabe et al. untersuchten Patienten in Zusammenhang mit einer PCI. Trotz intensiver Literaturrecherche ließ sich, keine vergleichbare Untersuchung analog zur vorgelegten Studie finden. Lediglich für hoch-sensitives-Troponin existiert eine gut vergleichbare Studie von Laufer et al.[242]. Diese Arbeitsgruppe fand eine statistisch signifikante Korrelation von der Konzentration des hoch-

sensitiven-TNT zum Vorliegen sowie dem Ausmaß einer KHK.

Für das in dieser Arbeit untersuchte TNT der 4. Generation ließ sich, wie im Ergebnisteil ausgeführt, keine Korrelation zum gesamten Plaquevolumen oder dem Volumen der unterschiedlichen Plaquearten, nachweisen.

4.7 Ergebnisse des ESC im Jahr 2009

Im Jahr 2009 wurden erste Ergebnisse von Teilen der Studienpopulation auf dem ESC-Kongress in Barcelona veröffentlicht. Eine initiale Analyse der Daten zeigte für hs-CRP bei Patienten mit nicht-kalzifizierten Plaque eine deutlich höhere Durchschnittskonzentration als bei Patienten ohne koronare Plaque oder mit gemischten bzw. kalzifizierten Plaque. Anhand der zuvor ausgeführten statistischen Untersuchungen ergaben sich keine sicheren Hinweise für den initial vermuteten Bezug der hs-CRP-Konzentration zu soften Plaque.

4.8 Limitationen der vorliegenden Studie

Einschränkend ist zu erwähnen, dass zu allen CT-Koronarangiografien kein invasives Korrelat ausgewertet wurde, formell fehlt damit der Goldstandard in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung. In Anbetracht der sehr hohen diagnostischen Genauigkeit verwendeten Dual-Source-CT, unter anderem sichtbar am sehr hohen negativen prädiktiven Wert zwischen 98-100% handelt es sich jedoch um sehr robuste Daten bezüglich der Beurteilungsfähigkeit der Koronarien[7,9,8,10]. Dies gilt auch in Bezug auf die Qualität der Darstellung der verschiedenen Plaquearten. Entsprechend konnten schon einige Studien im Vergleich zum Goldstandard, dem intravaskulären Ultraschall (IVUS), die hohe Genauigkeit von MSCT bzw. dem DSCT zeigen[39,274]. Eingeschränkt wird die diagnostische Aussagekraft vor allem bei sehr starken Kalzifikationen, beziehungsweise bei kalzifizierten Läsionen mit niedrigen Dichtewerten, oder bei sehr kleinen Gefäßen[243,275,276]. So wurde das ausgewählte Patientenkollektiv um 4 Patienten reduziert, da eine sichere Auswertung bei erheblich eingeschränkter Bildqualität nicht möglich war.

Des Weiteren wirkt einschränkend, dass in 11 der 142 Fälle die halbautomatische Markierung des Koronarbaums fehlschlug. Die verwendete Software (Circulation© der Firma Siemens) färbte normalerweise den auszuwertenden Koronarbaum nach Markierung des Aortenstumpfes automatisch an, in 11 Fällen gelang dies nicht, hier wurde diese Markierung manuell durchgeführt.

Eine weitere Einschränkung bezüglich der Studienqualität entstand in 10 Fällen aufgrund sehr niedriger NT-proBNP-Werte. Diese Patienten wiesen alle einen Spiegel kleiner 10 pg/ml auf, eine genauere Bestimmung von Werten kleiner als 10 pg/ml war jedoch aus messtechnischen Gründen nicht möglich. Für die vorliegende Arbeit wurde entschieden, für all diese Patienten eine Konzentration von 10 pg/ml anzunehmen, die Qualität dieser Daten wird dadurch gemindert.

Die Auswertung der Datensätze erfolgte nur durch einen Untersucher. Die Datensätze wurden im Rahmen der Auswertung nicht verblindet.

4.9 Standardisierte Klassifikation koronarer Plaque

Wie schon im Voraus erwähnt, ermöglicht der heutige Stand der kardialen Computertomografie, mitsamt der computergestützten Analysesoftware, eine sehr detaillierte Betrachtung koronarer Plaque. Kleinste Bestandteile können erfasst und kategorisiert werden, was eine sehr differenzierte Beschreibung koronarer Läsionen möglich macht. Wie die Literaturrecherche zur dargelegten Arbeit zeigt, existiert bisher keine Standardisierung in der Einteilung koronarer Plaque. Die Vergleichbarkeit von wissenschaftlichen Arbeiten wird somit immens eingeschränkt. Darüber hinaus würden Standards in der Klassifikation eine höhere statistische Signifikanz ermöglichen. Risikofaktoren, die in kleineren Studien aus statistischer Sicht schnell zu nicht mehr signifikanten Ergebnissen führen, könnten durch eine Zusammenfassung verschiedener Untersuchungen wieder eine ausreichende Signifikanz ergeben. Anhand großer Metaanalysen könnte die in der vorliegenden Arbeit behandelte Fragestellung dann noch eingehender analysiert werden.

Im Rahmen der Auswertung ließ sich feststellen, dass nahezu jede Plaque Bestandteile mit ganz unterschiedlichen Dichteeigenschaften besitzt, die in der vorliegenden Arbeit als kalzifiziert, gemischt und soft bezeichnet wurden. Unter dieser Voraussetzung erscheint es sinnvoll, anhand festgelegter Grenzwerte eine Kategorisierung vorzunehmen und die Plaque als „überwiegend kalzifiziert“, „überwiegend soft“ sowie „überwiegend gemischt“ zu bezeichnen. In der vorgelegten Arbeit wurde definiert, dass mindestens 50% des Volumens einer der drei Kategorien angehören müssen, um die Plaque in eine Kategorie einzustufen. War dies nicht möglich, wurde die Plaque als gemischt bezeichnet. In anderen Untersuchungen wird die Grenze höher angesetzt, beispielsweise bei 70%[249]. Für vulnerable Plaque ist definiert, dass das histologische Klassifikationskriterium eines „großen Lipidkern“ erfüllt wird, wenn der Lipidkern mindestens 40% des Gesamtvolumens ausmacht. CT-morphologisch würde sich solch ein Plaque durch mindestens 40% soften Anteil abbilden. Die in der Studie gewählte Grenze von 50% des Plaquevolumens scheint somit ein

konsensfähiger Mittelwert zu sein. Bezüglich des mittels Hounsfield-Units beschriebenen Grenzwertes für die einzelnen Kategorien ließen sich, wie zuvor dargestellt, ebenso uneinheitliche Grenzwerte finden. Softe Plaque wurden von 0-35 HU, aber auch von 0-50 HU beschrieben. Von kalzifizierten Plaque wurde zumeist ab 130-150 HU gesprochen. Die in der vorliegenden Dissertation gewählten Werte für softe Plaque von 0-49 HU, für gemischte Plaque von 50-140 HU und für kalzifizierte Plaque ab 141 HU scheinen ebenso konsensfähig zu sein. Aufgrund der genannten Erfahrungen und unter Berücksichtigung schon vorliegender Arbeiten könnte folgende Einteilung vorgeschlagen werden: Koronare Plaque sollten in überwiegend kalzifiziert/gemischt/soft eingeteilt werden, wenn mindestens 50 % des Gesamtvolumens einer der drei Kategorien zuzuordnen sind. Ist dies nicht möglich, soll die Plaque als überwiegend gemischt bezeichnet werden. Plaqueanteile zwischen 0-49 HU sollten als soft bezeichnet werden. Für gemischte Plaquebestandteile kann eine Grenze von 50-140 HU angenommen werden.

Ab 141 HU wird von einem kalzifizierten Plaquebestandteil gesprochen.

5. Zusammenfassende Betrachtung

Die koronare Herzerkrankung ist in industrialisierten Ländern die führende Todesursache und wird dies nach Prognosen auch in der Zukunft bleiben[1]. Diagnostischer Goldstandard zur KHK-Diagnostik ist die invasive Koronarangiografie, wobei in den letzten Jahren ein starker Anstieg der Untersuchungszahlen in Deutschland zu verzeichnen war. Nur in zirka 40% der Fälle erfolgte hierbei auch eine therapeutische Intervention[6]. Dabei liegt das Risiko für schwerwiegende Komplikationen (MACE) bei rund 2-3%[6]. In Anbetracht dieser Tatsache kommt der CT-Koronarangiografie eine wichtige Rolle zu. Mit einem sehr hohen negativen prädiktiven Wert (NPV) von 96%-100% erlaubt sie den nichtinvasiven Ausschluss einer relevanten KHK[7,8,9,10]. Darüber hinaus können mittels Computertomografie frühe Krankheits-stadien, die das Gefäßlumen nicht reduzieren,

diagnostiziert werden[12]. Zusätzlich kann die Zusammensetzung koronarer Plaque beurteilt werden. Potenziell vulnerable Plaque, die sich CT-morphologisch vor allem durch niedrige Dichtewerte auszeichnen, können so identifiziert werden[12,16]. Die pathophysiologische Grundlage der erhöhten Plaquevulnerabilität sind verstärkte Inflammationsprozesse, konsekutiv finden sich innerhalb der Plaque aktivierte Effektorzellen des Immunsystems und mit ihnen einhergehende Zytokine und Enzyme die zur Destabilisation der Plaque führen[17,18,32]. Vorangegangenen Studien gaben Hinweise darauf, dass bei einen myokardialen Schaden frei werdende Biomarker bei einer KHK vermehrt nachzuweisen sind[62,164,168,171]. Ziel der vorliegenden Arbeit war zu untersuchen ob sich ein Zusammenhang zwischen kardialen Biomarker und dem CT-morphologisch erhobenen Koronarstatus zeigt. Final wurden 142 Patienten ausgewertet, zunächst waren ihnen die Biomarker TNT, hs-CRP, MPO sowie NT-proBNP abgenommen worden, danach schloss sich eine CT-Koronarangiografie an. Die KHK-Prävalenz in der Studienpopulation lag bei 59,9%, insgesamt gingen 469

Plaque in die Auswertung ein. Sowohl in einer uni-als auch einer multivariaten Analyse ließ sich kein relevanter Zusammenhang vom Koronarstatus zu den Biomarkern zeigen. Dies galt für das Gesamtkollektiv als auch für diverse untersuchte Subgruppen. Auffallend zeigte sich eine hohe Prävalenz kalzifizierter Plaque. Möglicherweise erklärt sich dies einerseits durch den verwendeten Analysealgorithmus der Plaque, des Weiteren scheint auch die Zusammensetzung des Patientenkollektivs verantwortlich dafür zu sein. Viele Untersuchungen wurden bei mittlerer oder niedriger Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK durchgeführt. In vorangegangenen Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass Patienten mit akutem Koronarsyndrom vermehrt nicht-kalzifizierte Plaque bzw. Plaque mit niedrigen Dichtewerten (niedrige HU) aufweisen[245,246,247]. Eine Vielzahl der zum Vergleich vorliegenden Studien untersuchten Patienten mit ACS.

Summary

Coronary heart disease is the leading cause of death in

the industrialized world. It is predicted that this fact will remain in the future[314]. The gold standard in diagnostic of coronary heart disease is the invasive coronary angiography. In the last years there has been an enormous increase of numbers of performed coronary angiographies in germany but only 40% of the examinations lead to therapeutical interventions although the risk of major adverse cardiac events is about 1%[315]. In consideration of this coronary angiography by computed tomography plays an important role. With it´s high negative predictive value of 96%-100% it permits the noninvasive exclusion of relevant coronary heart disease[9,26,27,28]. In addition computed tomography enables to diagnose early stages of disease that don´t narrow the vessels lumen[319]. Furthermore the composition of coronary plaque can be evaluated. Potentially vulnerable Plaque with CT-morphological low density values can be identified[319,325]. Pathophysiological basic of raised plaque vulnerability are increased inflammatory processes that lead to more effector cells of immune system as well as cytokines and enzymes in vulnerable plaque that disequilibrate them[295,296,297]. Previous studies showed that

in case of coronary heart disease biological markers of myocardial damage are more frequently found in blood samples of these patients[96,248,258,260]. The aim of this work is to research if there is a correlation between cardiac biomarkers and patients coronary status investigated by computed tomography. 142 patients were included in the following analysis. Blood samples were taken to analyse the concentrations of Troponin-T, high-sensitive-CRP, Myeloperoxidase and NT-proBNP afterwards coronary angiographies were perfomed by dual-source computed tomography. The prevalence of coronary artery disease was 59,9% and 469 plaque have been analyzed. In univariate as well as in multivariate analyses no relevant correlation between the coronary status and the concentrations of biomarkers were found. Even analyses of multiple subgroups didn´t change this achievement. Remarkable in the results is a high prevalence of calcified plaque which is probably explained by the used algorhythm to evaluate the plaque. Furthermore the composition of the patients collective might be responsible for this result. Most of the examinations were conducted by an intermediate or low pretest probability

of having a coronary artery disease. A plenty of previous comparable studies examinated patients with acute coronary syndromes. It has been shown that these collective more frequently have non-calcified/low density plaque[143,175,176].

Abkürzungsverzeichnis

ABCA-1 = ATP-binding Cassette Transporter A 1
ACC = American College of Cardiology
AHA = American Heart Association
ASS = Acetylsalicylsäure
AP = Angina Pectoris
BMI = Body Maß Index
BNP = Brain Natriuretic Peptide
BRD = Bundesrepuplik Deutschland
cGMP = zyklisches Guanosinmonophosphat
CK = Creatinkinase
CK-MB = Creatinkinase Muscle and Brain
CRP = C-reaktives Protein
CT = Computertomografie
D.M. = Diabetes Mellitus
DS-CT = Dual-source Computertomografie
EKG = Elektrokardiogramm
ESC = European Society of Cardiology
FBP = Filtered Back Projection
Hs-CRP = Hoch-sensitives C-reaktives Protein

hs-TNT = hoch sensitives- Troponin-T
HU = Hounsfield Unit
ICAM = Intercellular adhesion molecule
IL = Interleukin
IR = Iterative Reconstruction
IVUS = Intravaskulärer Ultraschall
KHK = Koronare Herzerkrankung
LDL = Low density lipoprotein
LVF = Linksventrikuläre Funktion
MACE = Major adverse cardiac ecents
MCP = Monocyte chemoattractant Protein
MPO = Myeloperoxidase
MSCT = Multi-slice Computertomografie
NO = Stickstoffmonoxid
NPV = Negativer prädiktiver Wert
NSTEMI = Nicht-ST-Strecken-Elevationsmyokardinfarkt
NT-proBNP = Amino-Terminales-pro Brain Natriuretic Peptide
NYHA-Klassifikation = New York Heart Association-

Klassifikation

OP	= Operation
PET	= Positronen-Emissions-Tomografie
PGI2	= Prostaglandin I2
STEMI	= ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt
TIMI-Score	= Thrombolysis In Myocardial Infarction
TNF	= Tumornekrosefaktor
TNT	= Troponin-T
WBS	= Wandbewegungsstörung

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Anwenderoberfläche der Syngo Circulation© Software (Siemens) S. 73

Abb. 2: Darstellung der Koronarien nach Subtraktion des umgebenden Gewebes S. 75

Abb. 3: Altersabhängigkeit des „Plaquevolumens – Gesamt“ S. 82

Abb. 4: Altersabhängigkeit des „Plaquevolumens – Gesamt“ (weibliches Kollektiv) S. 83

Abb. 5: Altersabhängigkeit des „Plaquevolumens – Gesamt“ (männliches Kollektiv) S. 83

Abb. 6: Beziehung der Myeloperoxidase-Konzentration zum „Plaquevolumen – Gesamt“ S. 85

Abb. 7: Beziehung der Troponin-T – Konzentration zum „Plaquevolumen – Gesamt“ S. 87

Abb. 8: Beziehung der NT-proBNP-Konzentration zum „Plaquevolumen – Gesamt“ S. 90

Abb. 9: Beziehung der hs-CRP-Konzentration zum „Plaquevolumen – Gesamt“ S. 92

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Kardiovaskuläre Risikofaktoren der Studienpopulation S. 69

Tab. 2: Beziehung der Biomarkerkonzentrationen zum „Plaquevolumen – Gesamt“ in der Subgruppe „Arterielle Hpertonie“ S. 94

Tab. 3: Beziehung der Biomarkerkonzentrationen zum „Plaquevolumen – Gesamt“ in der Subgruppe „Nikotinabusus“ S. 95

Tab. 4: Beziehung der Biomarkerkonzentrationen zum „Plaquevolumen – Gesamt“ in der Subgruppe „Diabetes Mellitus“ S. 96

Tab. 5: Beziehung der Biomarkerkonzentrationen zum „Plaquevolumen – Gesamt“ in der Subgruppe „Hyperlipoproteinämie“ S. 97

Tab. 6: Beziehung der Biomarkerkonzentrationen zum „Plaquevolumen – Gesamt“ in der Subgruppe „Adipositas“ S. 98

Literaturverzeichnis

1. Murray, C. J. & Lopez, A. D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* **349,** 1498–504 (1997).

2. Lange, C., Allen, J., Eckardt, B., Busch, M. & Dölle, R. *Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2009"*. 84 (Robert-Koch-Institut, 2011).

3. Hamm, C. W. *et al.* [Diagnostic heart catheterization]. *Clin. Res. Cardiol.* **97,** 475–512 (2008).

4. F, van B. & D, H. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. *Der Kardiol.* **3,** 512–518 (2009).

5. Van Buuren, F. & Horstkotte, D. [21st report about the statistics of the heart catheterization laboratory in the German Federal Republic. Results of the joint inquiry of the Commission for Clinical Cardiology and of the Working Groups for Interventional Cardiology and Angiology of the G. *Clin. Res. Cardiol.* **95,** 383–7 (2006).

6. Meinertz, T. *et al. Deutscher Herzbericht 2013: 25. Bericht / Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie und Herzchirurgie in Deutschland*. (2014).

7. Tsiflikas, I. *et al.* Coronary CT angiography with dual source computed tomography in 170 patients. *Eur. J. Radiol.* **74,** 161–5 (2010).

8. Johnson, T. R. C. *et al.* Diagnostic accuracy of dual-source computed tomography in the diagnosis of coronary artery disease. *Invest. Radiol.* **42,** 684–91 (2007).

9. Johnson, T. R. C. *et al.* Dual-source CT for chest pain assessment. *Eur. Radiol.* **18,** 773–80 (2008).

10. Scheffel, H. *et al.* Accuracy of dual-source CT coronary angiography: First experience in a high pre-test probability population without heart rate control. *Eur. Radiol.* **16,** 2739–47 (2006).

11. Fox, K. *et al.* [Guidelines on the management of stable angina pectoris; the experts of the European Society of Cardiology on the management of stable angina pectoris]. *Kardiol. Pol.* **64,** 823–80 (2006).

12. Motoyama, S. *et al.* Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* **54,** 49–57 (2009).

13. Yang, X. *et al.* Diagnostic accuracy of dual-source CT angiography and coronary risk stratification. *Vasc. Health Risk Manag.* **6,** 935–41 (2010).

14. Motoyama, S. *et al.* Atherosclerotic plaque characterization by 0.5-mm-slice multislice computed tomographic imaging. *Circ. J.* **71,** 363–6 (2007).

15. Pundziute, G. *et al.* Evaluation of plaque characteristics in acute coronary syndromes: non-invasive assessment with multi-slice computed tomography and invasive evaluation with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Eur. Heart J.* **29,** 2373–81 (2008).

16. Motoyama, S. *et al.* Multislice computed tomographic characteristics of coronary lesions in acute coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.* **50,** 319–26 (2007).

17. Libby, P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* **91,** 2844–50 (1995).

18. Libby, P. & Theroux, P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* **111,** 3481–8 (2005).

19. Falk, E., Shah, P. K. & Fuster, V. Coronary plaque disruption. *Circulation* **92,** 657–71 (1995).

20. Libby, P. The molecular mechanisms of the thrombotic complications of atherosclerosis. *J. Intern. Med.* **263,** 517–27 (2008).

21. Dietz, R. *et al.* Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK). **521,** 501–521 (2003).

22. Thygesen, K. *et al.* Third universal definition of myocardial infarction. *Eur. Heart J.* **33,** 2551–67 (2012).

23. F, M. Über Arteriosklerose (Athero-Sklerose). in *Verh dtsch Congr inn Med* (1904).

24. Ross, R. & Harker, L. Hyperlipidemia and atherosclerosis. *Science* **193,** 1094–100 (1976).

25. Libby, P. Molecular and cellular mechanisms of the thrombotic complications of atherosclerosis. *J. Lipid Res.* **50 Suppl,** S352–7 (2009).

26. Napoli, C. *et al.* Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J. Clin. Invest.* **100,** 2680–90 (1997).

27. Stary, H. C. *et al.* A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* **89,** 2462–78 (1994).

28. Ruberg, F. L., Leopold, J. A. & Loscalzo, J. Atherothrombosis: plaque instability and thrombogenesis. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **44,** 381–94 (2002).

29. Cybulsky, M. I. & Gimbrone, M. A. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science* **251,** 788–91 (1991).

30. Gu, L. *et al.* Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Mol. Cell* **2,** 275–81 (1998).

31. Virmani, R., Kolodgie, F. D., Burke, A. P., Farb, A. & Schwartz, S. M. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **20,** 1262–75 (2000).

32. Stary, H. C. *et al.* A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on

Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* **92,** 1355–74 (1995).

33. Virmani, R., Burke, A. P., Farb, A. & Kolodgie, F. D. Pathology of the unstable plaque. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **44,** 349–56 (2002).

34. Alsheikh-Ali, A. A., Kitsios, G. D., Balk, E. M., Lau, J. & Ip, S. The vulnerable atherosclerotic plaque: scope of the literature. *Ann. Intern. Med.* **153,** 387–95 (2010).

35. Narula, J., Finn, A. V & Demaria, A. N. Picking plaques that pop ... *J. Am. Coll. Cardiol.* **45,** 1970–3 (2005).

36. Rambhia, S. H. *et al.* Microcalcifications increase coronary vulnerable plaque rupture potential: a patient-based micro-CT fluid-structure interaction study. *Ann. Biomed. Eng.* **40,** 1443–54 (2012).

37. Shah, P. K. Pathophysiology of coronary thrombosis: role of plaque rupture and plaque erosion. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **44,** 357–68 (2002).

38. Mintz, G. S. *et al.* American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Do. *J. Am. Coll. Cardiol.* **37,** 1478–92 (2001).

39. Pundziute, G. *et al.* Head-to-head comparison of coronary plaque evaluation between multislice computed tomography and intravascular ultrasound

radiofrequency data analysis. *JACC. Cardiovasc. Interv.* **1,** 176–82 (2008).

40. Rodriguez-Granillo, G. A. *et al.* In vivo intravascular ultrasound-derived thin-cap fibroatheroma detection using ultrasound radiofrequency data analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* **46,** 2038–42 (2005).

41. Feuchtner, G. *et al.* Is there a relation between non-calcifying coronary plaques and acute coronary syndromes? A retrospective study using multislice computed tomography. *Cardiology* **110,** 241–8 (2008).

42. Higashi, M. Noninvasive assessment of coronary plaque using multidetector row computed tomography: does MDCT accurately estimate plaque vulnerability? (Con). *Circ. J.* **75,** 1522–8 (2011).

43. Sudarski, S. *et al.* Quantitative Analysis of Coronary Plaque Composition by Dual-Source CT in Patients with Acute Non-ST-Elevation Myocardial Infarction Compared to Patients with Stable Coronary Artery Disease Correlated with Virtual Histology Intravascular Ultrasound. *Acad. Radiol.* **20,** 995–1003 (2013).

44. Chen, W. & Dilsizian, V. Targeted PET/CT imaging of vulnerable atherosclerotic plaques: microcalcification with sodium fluoride and inflammation with fluorodeoxyglucose. *Curr. Cardiol. Rep.* **15,** 364 (2013).

45. Daubert, M. A. & Jeremias, A. The utility of troponin measurement to detect myocardial infarction: review of the current findings. *Vasc. Health Risk Manag.* **6,** 691–9 (2010).

46. Babuin, L. & Jaffe, A. S. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *CMAJ* **173,** 1191–202 (2005).

47. Penttilä, I., Penttilä, K. & Rantanen, T. Laboratory diagnosis of patients with acute chest pain. *Clin. Chem. Lab. Med.* **38,** 187–97 (2000).

48. A, C., T, L. & P, S. No Title. *ESC Textb. Cardiovasc. Med.* 350–353 (2009).

49. Mair, J., Dienstl, F. & Puschendorf, B. Cardiac troponin T in the diagnosis of myocardial injury. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* **29,** 31–57 (1992).

50. Burlina, A., Zaninotto, M., Secchiero, S., Rubin, D. & Accorsi, F. Troponin T as a marker of ischemic myocardial injury. *Clin. Biochem.* **27,** 113–21 (1994).

51. Panteghini, M., Pagani, F. & Bonetti, G. The sensitivity of cardiac markers: an evidence-based approach. *Clin. Chem. Lab. Med.* **37,** 1097–106 (1999).

52. Tucker, J. F. *et al.* Early diagnostic efficiency of cardiac troponin I and Troponin T for acute myocardial infarction. *Acad. Emerg. Med.* **4,** 13–21 (1997).

53. Ravkilde, J. *et al.* Diagnostic performance and prognostic value of serum troponin T in suspected acute myocardial infarction. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* **53,** 677–85 (1993).

54. 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* **93,** 1651–7 (1996).

55. Christenson, R. H. *et al.* Cardiac troponin T and cardiac troponin I: relative values in short-term risk stratification of patients with acute coronary syndromes. GUSTO-IIa Investigators. *Clin. Chem.* **44,** 494–501 (1998).

56. Lindahl, B., Toss, H., Siegbahn, A., Venge, P. & Wallentin, L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N. Engl. J. Med.* **343,** 1139–47 (2000).

57. Hsieh, B. P. C. *et al.* Prevalence and prognostic significance of incidental cardiac troponin T elevation in ambulatory patients with stable coronary artery disease: data from the Heart and Soul study. *Am. Heart J.* **158,** 673–9 (2009).

58. Kragten, J. A., Hermens, W. T. & van Dieijen-Visser, M. P. Cardiac troponin T release into plasma after acute myocardial infarction: only fractional recovery compared with enzymes. *Ann. Clin. Biochem.* **33 (Pt 4),** 314–23 (1996).

59. Mueller, M., Vafaie, M., Biener, M., Giannitsis, E. & Katus, H. A. Cardiac troponin T. *Circ. J.* **77,** 1653–61 (2013).

60. Tanaka, H. *et al.* Serum levels of cardiac troponin I and troponin T in estimating myocardial infarct size soon after reperfusion. *Coron. Artery Dis.* **8,** 433–9 (1997).

61. Wallace, T. W. *et al.* Prevalence and determinants of troponin T elevation in the general population. *Circulation* **113,** 1958–65 (2006).

62. deFilippi, C. R. *et al.* Cardiac troponin T in chest pain unit patients without ischemic electrocardiographic changes: angiographic correlates and long-term clinical outcomes. *J. Am. Coll. Cardiol.* **35,** 1827–34 (2000).

63. Jaffe, A. Use of cardiac biomarkers for detection of myocarditis. In: Cooper LT, editor. Myocarditis: from bench to bedside. *Humana Press Inc* 283–294 (2002).

64. Lauer, B. *et al.* Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J. Am. Coll. Cardiol.* **30,** 1354–9 (1997).

65. Perna, E. R. *et al.* Ongoing myocardial injury in stable severe heart failure: value of cardiac troponin T monitoring for high-risk patient identification. *Circulation* **110,** 2376–82 (2004).

66. Sato, Y. *et al.* Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin t in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes. *Circulation* **103,** 369–74 (2001).

67. Miller, W. L. *et al.* Troponin levels in patients with amyloid cardiomyopathy undergoing cardiac transplantation. *Am. J. Cardiol.* **88,** 813–5 (2001).

68. Dispenzieri, A. *et al.* Survival in patients with primary systemic amyloidosis and raised serum cardiac troponins. *Lancet* **361,** 1787–9 (2003).

69. Adams, J. E. *et al.* Improved detection of cardiac contusion with cardiac troponin I. *Am. Heart J.* **131,** 308–12 (1996).

70. Mair, P. *et al.* Cardiac troponin T in the diagnosis of heart contusion. *Lancet* **338,** 693 (1991).

71. Ng, A. C. C. *et al.* Cardiac troponin-T and the prediction of acute and long-term mortality after acute pulmonary embolism. *Int. J. Cardiol.* **165,** 126–33 (2013).

72. Hamm, C. W. *et al.* ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevatio. *Eur. Heart J.* **32,** 2999–3054 (2011).

73. Wang, A. Y.-M. & Lai, K.-N. Use of cardiac biomarkers in end-stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* **19,** 1643–52 (2008).

74. Goicoechea, M. *et al.* Clinical significance of cardiac troponin T levels in chronic kidney disease patients: predictive value for cardiovascular risk. *Am. J. Kidney Dis.* **43,** 846–53 (2004).

75. Aviles, R. J. *et al.* Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N. Engl. J. Med.* **346,** 2047–52 (2002).

76. Collinson, P. & Gaze, D. Cardiac biomarkers in chronic renal disease. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* **241,** 104–108 (2008).

77. Ross, R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* **340,** 115–26 (1999).

78. Pepys, M. B. & Hirschfield, G. M. C-reactive protein: a critical update. *J. Clin. Invest.* **111,** 1805–12 (2003).

79. Tillett, W. S. & Francis, T. SEROLOGICAL REACTIONS IN PNEUMONIA WITH A NON-PROTEIN SOMATIC FRACTION OF PNEUMOCOCCUS. *J. Exp. Med.* **52,** 561–71 (1930).

80. Pepys, M. B. & Baltz, M. L. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv. Immunol.* **34,** 141–212 (1983).

81. Yasojima, K., Schwab, C., McGeer, E. G. & McGeer, P. L. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am. J. Pathol.* **158,** 1039–51 (2001).

82. Lau, D. C. W., Dhillon, B., Yan, H., Szmitko, P. E. & Verma, S. Adipokines: molecular links between obesity and atheroslcerosis. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **288,** H2031–41 (2005).

83. Hutchinson, W. L. *et al.* Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: age-related values in the adult general population. *Clin. Chem.* **46,** 934–8 (2000).

84. Koenig, W., Hoffmeister, A., Khuseyinova, N. & Imhof, A. Atherosklerose als inflammatorischer Prozess: C-reaktives Protein und koronares Risiko. *Dtsch. Arztebl.* A–117 / B–108 / C–105 (2003). at <http://www.aerzteblatt.de/archiv/35196/Atherosklerose-als-inflammatorischer-Prozess-C-reaktives-Protein-und-koronares-Risiko>

85. Ridker, P. M., Hennekens, C. H., Buring, J. E. & Rifai, N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular

disease in women. *N. Engl. J. Med.* **342,** 836–43 (2000).

86. Sabatine, M. S. *et al.* Prognostic significance of the Centers for Disease Control/American Heart Association high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* **115,** 1528–36 (2007).

87. Ridker, P. M., Cushman, M., Stampfer, M. J., Tracy, R. P. & Hennekens, C. H. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N. Engl. J. Med.* **336,** 973–9 (1997).

88. Torzewski, J. *et al.* C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **18,** 1386–92 (1998).

89. Torzewski, J., Bowyer, D. E., Waltenberger, J. & Fitzsimmons, C. Processes in atherogenesis: complement activation. *Atherosclerosis* **132,** 131–8 (1997).

90. Pasceri, V., Willerson, J. T. & Yeh, E. T. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* **102,** 2165–8 (2000).

91. Torzewski, M. *et al.* C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **20,** 2094–9 (2000).

92. Pasceri, V., Cheng, J. S., Willerson, J. T., Yeh, E. T. & Chang, J. Modulation of C-reactive protein-mediated

monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* **103,** 2531–4 (2001).

93. Boring, L., Gosling, J., Cleary, M. & Charo, I. F. Decreased lesion formation in CCR2-/- mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature* **394,** 894–7 (1998).

94. Zwaka, T. P., Hombach, V. & Torzewski, J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* **103,** 1194–7 (2001).

95. Cermak, J. *et al.* C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* **82,** 513–20 (1993).

96. Hingorani, A. D. *et al.* Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. *Circulation* **102,** 994–9 (2000).

97. Van der Wal, A. C., Becker, A. E., van der Loos, C. M. & Das, P. K. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* **89,** 36–44 (1994).

98. Corrado, E. & Novo, S. [High sensitivity of C-reactive protein in primary prevention]. *G. Ital. Cardiol. (Rome).* **8,** 327–34 (2007).

99. Zakynthinos, E. & Pappa, N. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. *J. Cardiol.* **53,** 317–33 (2009).

100. Blankenberg, S. *et al.* Contribution of 30 biomarkers to 10-year cardiovascular risk estimation in 2 population cohorts: the MONICA, risk, genetics, archiving, and monograph (MORGAM) biomarker project. *Circulation* **121,** 2388–97 (2010).

101. Geluk, C. A. *et al.* C-reactive protein and angiographic characteristics of stable and unstable coronary artery disease: data from the prospective PREVEND cohort. *Atherosclerosis* **196,** 372–82 (2008).

102. Nakamura, T. *et al.* Plaque characteristics of the coronary segment proximal to the culprit lesion in stable and unstable patients. *Clin. Cardiol.* **32,** E9–12 (2009).

103. Mouridsen, M. R., Intzilakis, T., Binici, Z., Nielsen, O. W. & Sajadieh, A. Prognostic value of high sensitive C-reactive protein in subjects with silent myocardial ischemia. *J. Electrocardiol.* **45,** 260–4 (2012).

104. Khan, H. A., Alhomida, A. S. & Sobki, S. H. Lipid profile of patients with acute myocardial infarction and its correlation with systemic inflammation. *Biomark. Insights* **8,** 1–7 (2013).

105. Yip, H.-K. *et al.* Levels and values of serum high-sensitivity C-reactive protein within 6 hours after the onset of acute myocardial infarction. *Chest* **126,** 1417–22 (2004).

106. Nozue, T. *et al.* C-Reactive Protein and Future Cardiovascular Events in Statin-Treated Patients with Angina Pectoris: The Extended TRUTH Study. *J. Atheroscler. Thromb.* (2013). at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23748166>

107. James, S. K. *et al.* Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV substudy. *J. Am. Coll. Cardiol.* **41,** 916–24 (2003).

108. Ridker, P. M. *et al.* Inflammation, Pravastatin, and the Risk of Coronary Events After Myocardial Infarction in Patients With Average Cholesterol Levels. *Circulation* **98,** 839–844 (1998).

109. Piechota, W. & Piechota, W. [Correlation of high-sensitivity CRP concentration with the extent of coronary atherosclerosis in men with symptoms of ischemic heart disease]. *Pol. Merkur. Lekarski* **18,** 511–5 (2005).

110. Avanzas, P. *et al.* Markers of inflammation and multiple complex stenoses (pancoronary plaque vulnerability) in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Heart* **90,** 847–52 (2004).

111. Nozari, Y. & Geraiely, B. Correlation between the serum levels of uric acid and HS-CRP with the occurrence of early systolic failure of left ventricle following acute myocardial infarction. *Acta Med. Iran.* **49,** 531–5 (2011).

112. Cağli, K. E. *et al.* [The significance of admission hs-CRP in patients undergoing primary percutaneous intervention for acute myocardial infarction]. *Türk Kardiyol. Derneği arşivi Türk Kardiyol. Derneğinin yayın organıdır* **37,** 19–25 (2009).

113. Celik, T. *et al.* The impact of admission C-reactive protein levels on the development of poor myocardial

perfusion after primary percutaneous intervention in patients with acute myocardial infarction. *Coron. Artery Dis.* **16,** 293–9 (2005).

114. Correia, L. C. L., Lima, J. C., Rocha, M. S., D'Oliveira Junior, A. & Péricles Esteves, J. Does high-sensitivity C-reactive protein add prognostic value to the TIMI-Risk Score in individuals with non-ST elevation acute coronary syndromes? *Clin. Chim. Acta.* **375,** 124–8 (2007).

115. Daugherty, A., Dunn, J. L., Rateri, D. L. & Heinecke, J. W. Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions. *J. Clin. Invest.* **94,** 437–44 (1994).

116. Petrides, P. E. & Nauseef, W. M. Molecular and clinical aspects of neutrophil peroxidase deficiency: multidisciplinary approaches on an international scale. *J. Mol. Med. (Berl).* **76,** 659–60 (1998).

117. Arnhold, J., Furtmüller, P. G., Regelsberger, G. & Obinger, C. Redox properties of the couple compound I/native enzyme of myeloperoxidase and eosinophil peroxidase. *Eur. J. Biochem.* **268,** 5142–8 (2001).

118. Deby-Dupont, G., Deby, C. & Lamy, M. Neutrophil myeloperoxidase revisited: it's role in health and disease. *Intensivmed. und Notfallmedizin* **36,** 500–513 (1999).

119. Roman, R. M., Wendland, A. E. & Polanczyk, C. A. Myeloperoxidase and coronary arterial disease: from research to clinical practice. *Arq. Bras. Cardiol.* **91,** e11–9 (2008).

120. Panasenko, O. M. *et al.* Role of myeloperoxidase-mediated modification of human blood lipoproteins in atherosclerosis development. *Bull. Exp. Biol. Med.* **144,** 428–31 (2007).

121. Panasenko, O. M., Briviba, K., Klotz, L. O. & Sies, H. Oxidative modification and nitration of human low-density lipoproteins by the reaction of hypochlorous acid with nitrite. *Arch. Biochem. Biophys.* **343,** 254–9 (1997).

122. Malle, E. *et al.* Immunologic detection and measurement of hypochlorite-modified LDL with specific monoclonal antibodies. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **15,** 982–9 (1995).

123. Panasenko, O. M., Spalteholz, H., Schiller, J. & Arnhold, J. Myeloperoxidase-induced formation of chlorohydrins and lysophospholipids from unsaturated phosphatidylcholines. *Free Radic. Biol. Med.* **34,** 553–62 (2003).

124. Spalteholz, H., Panasenko, O. M. & Arnhold, J. Formation of reactive halide species by myeloperoxidase and eosinophil peroxidase. *Arch. Biochem. Biophys.* **445,** 225–34 (2006).

125. Podrez, E. A., Abu-Soud, H. M. & Hazen, S. L. Myeloperoxidase-generated oxidants and atherosclerosis. *Free Radic. Biol. Med.* **28,** 1717–25 (2000).

126. Zhang, R. *et al.* Myeloperoxidase functions as a major enzymatic catalyst for initiation of lipid peroxidation at sites of inflammation. *J. Biol. Chem.* **277,** 46116–22 (2002).

127. Heinecke, J. W. Mechanisms of oxidative damage by myeloperoxidase in atherosclerosis and other inflammatory disorders. *J. Lab. Clin. Med.* **133,** 321–5 (1999).

128. Malle, E., Marsche, G., Panzenboeck, U. & Sattler, W. Myeloperoxidase-mediated oxidation of high-density lipoproteins: fingerprints of newly recognized potential proatherogenic lipoproteins. *Arch. Biochem. Biophys.* **445,** 245–55 (2006).

129. Nicholls, S. J., Zheng, L. & Hazen, S. L. Formation of dysfunctional high-density lipoprotein by myeloperoxidase. *Trends Cardiovasc. Med.* **15,** 212–9 (2005).

130. Zheng, L. *et al.* Apolipoprotein A-I is a selective target for myeloperoxidase-catalyzed oxidation and functional impairment in subjects with cardiovascular disease. *J. Clin. Invest.* **114,** 529–41 (2004).

131. Abu-Soud, H. M. & Hazen, S. L. Nitric oxide is a physiological substrate for mammalian peroxidases. *J. Biol. Chem.* **275,** 37524–32 (2000).

132. Baldus, S. *et al.* Endothelial transcytosis of myeloperoxidase confers specificity to vascular ECM proteins as targets of tyrosine nitration. *J. Clin. Invest.* **108,** 1759–70 (2001).

133. Sugiyama, S. *et al.* Hypochlorous acid, a macrophage product, induces endothelial apoptosis and tissue factor expression: involvement of myeloperoxidase-mediated oxidant in plaque erosion and thrombogenesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **24,** 1309–14 (2004).

134. Sugiyama, S. *et al.* Macrophage myeloperoxidase regulation by granulocyte macrophage colony-stimulating factor in human atherosclerosis and implications in acute coronary syndromes. *Am. J. Pathol.* **158,** 879–91 (2001).

135. Tricot, O. *et al.* Relation between endothelial cell apoptosis and blood flow direction in human atherosclerotic plaques. *Circulation* **101,** 2450–3 (2000).

136. Mutin, M. *et al.* Direct evidence of endothelial injury in acute myocardial infarction and unstable angina by demonstration of circulating endothelial cells. *Blood* **93,** 2951–8 (1999).

137. Kutter, D. *et al.* Consequences of total and subtotal myeloperoxidase deficiency: risk or benefit ? *Acta Haematol.* **104,** 10–5 (2000).

138. Farb, A. *et al.* Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* **93,** 1354–63 (1996).

139. Arbustini, E. *et al.* Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction. *Heart* **82,** 269–72 (1999).

140. Düzgünçinar, O. *et al.* Plasma myeloperoxidase is related to the severity of coronary artery disease. *Acta Cardiol.* **63,** 147–52 (2008).

141. Meuwese, M. C. *et al.* Serum myeloperoxidase levels are associated with the future risk of coronary artery disease in apparently healthy individuals: the EPIC-

Norfolk Prospective Population Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* **50,** 159–65 (2007).

142. Baldus, S. *et al.* Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* **108,** 1440–5 (2003).

143. Mocatta, T. J. *et al.* Plasma concentrations of myeloperoxidase predict mortality after myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* **49,** 1993–2000 (2007).

144. Kaya, M., Yalcin, R. & Okyay, K. Potential Role of Plasma Myeloperoxidase Level. **39,** (2012).

145. Stefanescu, A. *et al.* Prognostic value of plasma myeloperoxidase concentration in patients with stable coronary artery disease. *Am. Heart J.* **155,** 356–60 (2008).

146. Tang, W. H. W., Wu, Y., Nicholls, S. J. & Hazen, S. L. Plasma myeloperoxidase predicts incident cardiovascular risks in stable patients undergoing medical management for coronary artery disease. *Clin. Chem.* **57,** 33–9 (2011).

147. Borges, F. K. *et al.* Serial analyses of C-reactive protein and myeloperoxidase in acute coronary syndrome. *Clin. Cardiol.* **32,** E58–62 (2009).

148. Cavusoglu, E. *et al.* Usefulness of baseline plasma myeloperoxidase levels as an independent predictor of myocardial infarction at two years in patients presenting with acute coronary syndrome. *Am. J. Cardiol.* **99,** 1364–8 (2007).

149. Brennan, M.-L. *et al.* Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N. Engl. J. Med.* **349,** 1595–604 (2003).

150. Ndrepepa, G. *et al.* Myeloperoxidase level in patients with stable coronary artery disease and acute coronary syndromes. *Eur. J. Clin. Invest.* **38,** 90–6 (2008).

151. Kubala, L., Lu, G., Baldus, S., Berglund, L. & Eiserich, J. P. Plasma levels of myeloperoxidase are not elevated in patients with stable coronary artery disease. *Clin. Chim. Acta.* **394,** 59–62 (2008).

152. Sudoh, T., Kangawa, K., Minamino, N. & Matsuo, H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* **332,** 78–81 (1988).

153. De Bold, A. J., Bruneau, B. G. & Kuroski de Bold, M. L. Mechanical and neuroendocrine regulation of the endocrine heart. *Cardiovasc. Res.* **31,** 7–18 (1996).

154. Stein, B. C. & Levin, R. I. Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am. Heart J.* **135,** 914–23 (1998).

155. Suttner, S. W. & Boldt, J. Natriuretic peptide system: physiology and clinical utility. *Curr. Opin. Crit. Care* **10,** 336–41 (2004).

156. Yoshibayashi, M., Saito, Y. & Nakao, K. Brain natriuretic peptide versus atrial natriuretic peptide--physiological and pathophysiological significance in children and adults: a review. *Eur. J. Endocrinol.* **135,** 265–8 (1996).

157. Haug, C., Metzele, A., Kochs, M., Hombach, V. & Grünert, A. Plasma brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide concentrations correlate with left ventricular end-diastolic pressure. *Clin. Cardiol.* **16,** 553–7 (1993).

158. Goetze, J. P. *et al.* Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia. *FASEB J.* **17,** 1105–7 (2003).

159. Goetze, J. P. *et al.* Acute myocardial hypoxia increases BNP gene expression. *FASEB J.* **18,** 1928–30 (2004).

160. Zellner, C. *et al.* Coronary vasodilator effects of BNP: mechanisms of action in coronary conductance and resistance arteries. *Am. J. Physiol.* **276,** H1049–57 (1999).

161. Weber, M., Mitrovic, V. & Hamm, C. B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide - Diagnostic role in stable coronary artery disease. *Exp. Clin. Cardiol.* **11,** 99–101 (2006).

162. Ationu, A., Burch, M., Elliott, M. & Carter, N. Brain natriuretic peptide and fluid volume homeostasis--studies during cardiopulmonary bypass surgery. *Clin. Auton. Res.* **3,** 275–80 (1993).

163. Peetz, D., Hafner, G. & Lackner, K. J. Patientennahe Bestimmung natriuretischer Peptide Near-patient testing of natriuretic peptides. *LaboratoriumsMedizin* **29,** 219–228 (2005).

164. Weber, M. *et al.* N-terminal B-type natriuretic peptide predicts extent of coronary artery disease and ischemia in patients with stable angina pectoris. *Am. Heart J.* **148,** 612–20 (2004).

165. Anand, I. S. *et al.* Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* **107,** 1278–83 (2003).

166. Schnabel, R. *et al.* Analysis of N-terminal-pro-brain natriuretic peptide and C-reactive protein for risk stratification in stable and unstable coronary artery disease: results from the AtheroGene study. *Eur. Heart J.* **26,** 241–9 (2005).

167. Navarro Estrada, J. L. *et al.* NT-probrain natriuretic peptide predicts complexity and severity of the coronary lesions in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Am. Heart J.* **151,** 1093.e1–7 (2006).

168. Wolber, T. *et al.* N-terminal pro-brain natriuretic peptide used for the prediction of coronary artery stenosis. *Eur. J. Clin. Invest.* **37,** 18–25 (2007).

169. Hong, S. N. *et al.* N-terminal pro-B-type natriuretic Peptide predicts significant coronary artery lesion in the unstable angina patients with normal electrocardiogram, echocardiogram, and cardiac enzymes. *Circ. J.* **69,** 1472–6 (2005).

170. Bibbins-Domingo, K., Ansari, M., Schiller, N. B., Massie, B. & Whooley, M. A. B-type natriuretic peptide and ischemia in patients with stable coronary disease: data from the Heart and Soul study. *Circulation* **108,** 2987–92 (2003).

171. Yeşil, M. *et al.* Can we predict the severity of coronary artery disease in patients with stable angina using NT-ProBNP? *Anadolu Kardiyol. Derg.* **6,** 235–8 (2006).

172. Leistner, D. M. *et al.* Prognostic value of NT-pro-BNP and hs-CRP for risk stratification in primary care: results from the population-based DETECT study. *Clin. Res. Cardiol.* **102,** 259–68 (2013).

173. Hendee, W. R. Cross sectional medical imaging: a history. *Radiographics* **9,** 1155–80 (1989).

174. Hounsfield, G. N. Computed medical imaging. *Science* **210,** 22–8 (1980).

175. Kalender, W. A., Seissler, W., Klotz, E. & Vock, P. Spiral volumetric CT with single-breath-hold technique, continuous transport, and continuous scanner rotation. *Radiology* **176,** 181–3 (1990).

176. Nackaerts, O. *et al.* Analysis of intensity variability in multislice and cone beam computed tomography. *Clin. Oral Implants Res.* **22,** 873–9 (2011).

177. Crawford, C. R. & King, K. F. Computed tomography scanning with simultaneous patient translation. *Med. Phys.* **17,** 967–82 (1990).

178. Nikolaou, K. *et al.* Advances in cardiac CT imaging: 64-slice scanner. *Int J Cardiovasc Imaging* **20,** 535–540 (2004).

179. Nieman, K. *et al.* Reliable noninvasive coronary angiography with fast submillimeter multislice spiral computed tomography. *Circulation* **106,** 2051–4 (2002).

180. Kopp, A. *et al.* Non-invasive coronary angiography with high resolution multidetector-row computed tomography. Results in 102 patients. *Eur Hear. J* **23,** 1714–1725 (2002).

181. Chen, M. Y., Shanbhag, S. M. & Arai, A. E. Submillisievert median radiation dose for coronary angiography with a second-generation 320-detector row CT scanner in 107 consecutive patients. *Radiology* **267,** 76–85 (2013).

182. Flachskampf, F. A. Deutsches Ärzteblatt: Koronare Herzkrankheit: Der Ischämienachweis ist der Angelpunkt der Diagnostik (30.08.2010). C1423–C1425 (2010). at <http://www.aerzteblatt.de/archiv/78082/Koronare-Herzkrankheit-Der-Ischaemienachweis-ist-der-Angelpunkt-der-Diagnostik>

183. Flohr, T., Stierstorfer, K., Raupach, R., Ulzheimer, S. & Bruder, H. Performance evaluation of a 64-slice CT system with z-flying focal spot. *Rofo* **176,** 1803–10 (2004).

184. Flohr, T. *et al.* Image reconstruction and image quality evaluation for a 16-slice CT scanner. *Med. Phys.* **30,** 832–45 (2003).

185. Hsieh, J. Analytical models for multi-slice helical CT performance parameters. *Med. Phys.* **30,** 169–78 (2003).

186. Ohnesorge, B. *et al.* Cardiac imaging by means of electrocardiographically gated multisection spiral CT: initial experience. *Radiology* **217,** 564–71 (2000).

187. Flohr, T. & Ohnesorge, B. Heart rate adaptive optimization of spatial and temporal resolution for electrocardiogram-gated multislice spiral CT of the heart. *J. Comput. Assist. Tomogr.* **25,** 907–23 (2001).

188. Silber, S. [Importance of ECG-triggering with the multi-slice CT for ruling out coronary calcification in individuals without diagnosed coronary disease]. *Herz* **26,** 260–72 (2001).

189. Pan, C.-J., Qian, N., Wang, T., Tang, X.-Q. & Xue, Y.-J. Adaptive prospective ECG-triggered sequence coronary angiography in dual-source CT without heart rate control: Image quality and diagnostic performance. *Exp. Ther. Med.* **5,** 636–642 (2013).

190. Eisentopf, J. *et al.* Low-dose dual-source CT angiography with iterative reconstruction for coronary artery stent evaluation. *JACC. Cardiovasc. Imaging* **6,** 458–65 (2013).

191. Morsbach, F. *et al.* Stenosis quantification in coronary CT angiography: impact of an integrated circuit detector with iterative reconstruction. *Invest. Radiol.* **48,** 32–40 (2013).

192. Achenbach, S., Anders, K. & Kalender, W. A. Dual-source cardiac computed tomography: image quality and dose considerations. *Eur. Radiol.* **18,** 1188–98 (2008).

193. Coursey, C. A. *et al.* Dual-energy multidetector CT: how does it work, what can it tell us, and when can we use it in abdominopelvic imaging? *Radiographics* **30,** 1037–55 (2010).

194. Achenbach, S. Computed tomography coronary angiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* **48,** 1919–28 (2006).

195. Flohr, T. G. *et al.* First performance evaluation of a dual-source CT (DSCT) system. *Eur. Radiol.* **16,** 256–68 (2006).

196. Johnson, T. R. C. *et al.* Dual-source CT cardiac imaging: initial experience. *Eur. Radiol.* **16,** 1409–15 (2006).

197. Westwood, M. E. *et al.* Systematic review of the accuracy of dual-source cardiac CT for detection of arterial stenosis in difficult to image patient groups. *Radiology* **267,** 387–95 (2013).

198. Rist, C. *et al.* Noninvasive coronary angiography using dual-source computed tomography in patients with atrial fibrillation. *Invest. Radiol.* **44,** 159–67 (2009).

199. Wolak, A. *et al.* Dual-source coronary computed tomography angiography in patients with atrial fibrillation: initial experience. *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.* **2,** 172–80 (2008).

200. Oncel, D., Oncel, G. & Tastan, A. Effectiveness of dual-source CT coronary angiography for the evaluation of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation: initial experience. *Radiology* **245,** 703–11 (2007).

201. Sun, G. *et al.* Diagnostic accuracy of dual-source CT coronary angiography in patients with atrial fibrillation: Meta analysis. *Eur. J. Radiol.* (2013). doi:10.1016/j.ejrad.2013.04.034

202. Rixe, J. *et al.* Detection of relevant coronary artery disease using dual-source computed tomography in a high probability patient series: comparison with invasive angiography. *Circ. J.* **73,** 316–22 (2009).

203. De Cecco, C. N. *et al.* Global cardiac evaluation without heart rate control: preliminary experience with

dual source CT (DSCT). *Minerva Cardioangiol.* **56,** 587–97 (2008).

204. Gallagher, M. J. & Raff, G. L. Use of multislice CT for the evaluation of emergency room patients with chest pain: the so-called "triple rule-out". *Catheter. Cardiovasc. Interv.* **71,** 92–9 (2008).

205. Pugliese, F. *et al.* Dual source coronary computed tomography angiography for detecting in-stent restenosis. *Heart* **94,** 848–54 (2008).

206. Oncel, D., Oncel, G., Tastan, A. & Tamci, B. Evaluation of coronary stent patency and in-stent restenosis with dual-source CT coronary angiography without heart rate control. *AJR. Am. J. Roentgenol.* **191,** 56–63 (2008).

207. Lell, M. M. *et al.* Evaluation of coronary stents and stenoses at different heart rates with dual source spiral CT (DSCT). *Invest. Radiol.* **42,** 536–41 (2007).

208. Weustink, A. C. *et al.* Reliable high-speed coronary computed tomography in symptomatic patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* **50,** 786–94 (2007).

209. Dill, T. *et al.* Radiation dose exposure in multislice computed tomography of the coronaries in comparison with conventional coronary angiography. *Int. J. Cardiol.* **124,** 307–11 (2008).

210. Trabold, T. *et al.* Estimation of radiation exposure in 16-detector row computed tomography of the heart with retrospective ECG-gating. *Rofo* **175,** 1051–5 (2003).

211. Deetjen, A. *et al.* Use of automatic exposure control in multislice computed tomography of the coronaries: comparison of 16-slice and 64-slice scanner data with conventional coronary angiography. *Heart* **93,** 1040–3 (2007).

212. Hausleiter, J. *et al.* Radiation dose estimates from cardiac multislice computed tomography in daily practice: impact of different scanning protocols on effective dose estimates. *Circulation* **113,** 1305–10 (2006).

213. Rixe, J. *et al.* Radiation dose exposure of computed tomography coronary angiography: comparison of dual-source, 16-slice and 64-slice CT. *Heart* **95,** 1337–42 (2009).

214. Blankstein, R. *et al.* Radiation dose and image quality of prospective triggering with dual-source cardiac computed tomography. *Am. J. Cardiol.* **103,** 1168–73 (2009).

215. Weustink, A. C. *et al.* Preserved diagnostic performance of dual-source CT coronary angiography with reduced radiation exposure and cancer risk. *Radiology* **252,** 53–60 (2009).

216. Achenbach, S. *et al.* High-pitch spiral acquisition: a new scan mode for coronary CT angiography. *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.* **3,** 117–21 (2009).

217. McCollough, C. H. *et al.* Dose performance of a 64-channel dual-source CT scanner. *Radiology* **243,** 775–84 (2007).

218. Pflederer, T. *et al.* Image quality in a low radiation exposure protocol for retrospectively ECG-gated

coronary CT angiography. *AJR. Am. J. Roentgenol.* **192,** 1045–50 (2009).

219. Leschka, S. *et al.* Low kilovoltage cardiac dual-source CT: attenuation, noise, and radiation dose. *Eur. Radiol.* **18,** 1809–17 (2008).

220. Earls, J. P. *et al.* Prospectively gated transverse coronary CT angiography versus retrospectively gated helical technique: improved image quality and reduced radiation dose. *Radiology* **246,** 742–53 (2008).

221. Arnoldi, E. *et al.* Adequate image quality with reduced radiation dose in prospectively triggered coronary CTA compared with retrospective techniques. *Eur. Radiol.* **19,** 2147–55 (2009).

222. Srichai, M. B. *et al.* Prospective-triggered sequential dual-source end-systolic coronary CT angiography for patients with atrial fibrillation: a feasibility study. *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.* **7,** 102–9 (2013).

223. Xu, L. *et al.* Prospectively ECG-triggered sequential dual-source coronary CT angiography in patients with atrial fibrillation: comparison with retrospectively ECG-gated helical CT. *Eur. Radiol.* **23,** 1822–8 (2013).

224. Fink, C. *et al.* Radiation dose at coronary CT angiography: second-generation dual-source CT versus single-source 64-MDCT and first-generation dual-source CT. *AJR. Am. J. Roentgenol.* **196,** W550–7 (2011).

225. H, S. *et al.* Diagnostische Genauigkeit der niedrig-dosis dual-source CT Koronarangiographie. Fortschr Röntgenstr. *Fortschr Röntgenstr* **181,** 181–VO227 (2009).

226. Hein, F. *et al.* Prospective ECG-triggered sequential scan protocol for coronary dual-source CT angiography: initial experience. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* **25,** 231–239 (2009).

227. Ketelsen, D. *et al.* Dual-source computed tomography: estimation of radiation exposure of ECG-gated and ECG-triggered coronary angiography. *Eur. J. Radiol.* **73,** 274–9 (2010).

228. Gutstein, A. *et al.* Predicting success of prospective and retrospective gating with dual-source coronary computed tomography angiography: development of selection criteria and initial experience. *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.* **2,** 81–90 (2008).

229. Moon, J. H. *et al.* The diagnostic accuracy, image quality and radiation dose of 64-slice dual-source CT in daily practice: a single institution's experience. *Korean J. Radiol.* **12,** 308–18 (2011).

230. Coles, D. R. *et al.* Comparison of radiation doses from multislice computed tomography coronary angiography and conventional diagnostic angiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* **47,** 1840–5 (2006).

231. Briguori, C. *et al.* Nephrotoxicity of low-osmolality versus iso-osmolality contrast agents: impact of N-acetylcysteine. *Kidney Int.* **68,** 2250–5 (2005).

232. Finn, W. F. The clinical and renal consequences of contrast-induced nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant* **21,** i2–10 (2006).

233. Haller, C. & Hizoh, I. The cytotoxicity of iodinated radiocontrast agents on renal cells in vitro. *Invest. Radiol.* **39,** 149–54 (2004).

234. Cochran, S. Anaphylactoid reactions to radiocontrast media. *Curr Allergy Asthma Rep.* **5,** 28–31 (2005).

235. Pfützner, A. & Forst, T. High-sensitivity C-reactive protein as cardiovascular risk marker in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther.* **8,** 28–36 (2006).

236. Rixe, J. *et al.* Is There any Correlation Between Coronary Plaque Burden Assessed by Cardiac CT and Levels of Inflammatory Biomarkers for the Detection of Coronary Atherosclerosis? *ESC Barcelona 2009* (2009). at <http://spo.escardio.org/eslides/view.aspx?eevtid=33&id=1257>

237. Austen, W. G. *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* **51,** 5–40 (1975).

238. Robert-Koch-Institut. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2010" - GEDA2010. *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes* (2012). at <http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/GEDA2010.pdf?__blob=publicationFile>

239. Cosín Aguilar, J. *et al.* [Value of NTproBNP concentration in an out-of-hospital adult population]. *Rev. Esp. Cardiol.* **56,** 236–44 (2003).

240. Hoffmann, B. *et al.* Residence close to high traffic and prevalence of coronary heart disease. *Eur Hear. J.* **27,** 2696–2702 (2006).

241. J, M. Angina Pectoris. *Oxford Med. Publ. (Henry Frowde Hodder Stought.* (1923).

242. Laufer, E. M. *et al.* The extent of coronary atherosclerosis is associated with increasing circulating levels of high sensitive cardiac troponin T. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **30,** 1269–75 (2010).

243. Meng, L. *et al.* Effect of heart rate and coronary calcification on the diagnostic accuracy of the dual-source CT coronary angiography in patients with suspected coronary artery disease. *Korean J. Radiol.* **10,** 347–54 (2009).

244. Brodoefel, H. *et al.* Dual-source CT: effect of heart rate, heart rate variability, and calcification on image quality and diagnostic accuracy. *Radiology* **247,** 346–55 (2008).

245. Ozaki, Y. *et al.* Coronary CT angiographic characteristics of culprit lesions in acute coronary syndromes not related to plaque rupture as defined by optical coherence tomography and angioscopy. *Eur. Heart J.* **32,** 2814–23 (2011).

246. Moroi M, Nakazato R, Jesmin S, Akter S, Kunimasa T, Masai H, Furuhashi T, Fukuda H, Kohda E, S. K. Coronary artery CT low-density plaque area and its ratio to the whole area of a non-calcified plaque at the culprit lesion in patients with unstable and stable coronary artery disease. *Int Hear. J.* **53,** 341–346 (2012).

247. Meijs, M. F. L. *et al.* Comparison of frequency of calcified versus non-calcified coronary lesions by computed tomographic angiography in patients with

stable versus unstable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* **104,** 305–11 (2009).

248. He, B. *et al.* Correlation between major adverse cardiac events and coronary plaque characteristics. *Exp. Clin. Cardiol.* **18,** e71–6 (2013).

249. Min, J. K. *et al.* Relationship of coronary artery plaque composition to coronary artery stenosis severity : Results from the prospective multicenter ACCURACY trial. *Atherosclerosis* **219,** 573–578 (2011).

250. Rivera, J. J. *et al.* Association of traditional cardiovascular risk factors with coronary plaque subtypes assessed by 64-slice computed tomography angiography in a large cohort of asymptomatic subjects. *Atherosclerosis* **206,** 451–7 (2009).

251. Nance, J. W. *et al.* Incremental prognostic value of different Components of Coronary Atherosclerotic Plaque at Cardiac CT Angiography beyond Coronary Calcification in Patients with Acute Chest Pain 1. **264,** (2012).

252. Hausleiter, J. *et al.* Prevalence of noncalcified coronary plaques by 64-slice computed tomography in patients with an intermediate risk for significant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* **48,** 312–318 (2006).

253. Ridker, P. M. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *J. Am. Coll. Cardiol.* **49,** 2129–38 (2007).

254. Trepels, T., Zeiher, A. M. & Fichtlscherer, S. [Acute coronary syndrome and inflammation. Biomarkers for

diagnostics and risk stratification]. *Herz* **29,** 769–76 (2004).

255. Lai, C.-L., Ji, Y.-R., Liu, X.-H., Xing, J.-P. & Zhao, J.-Q. Relationship between coronary atherosclerosis plaque characteristics and high sensitivity C-reactive proteins, interleukin-6. *Chin. Med. J. (Engl).* **124,** 2452–6 (2011).

256. Khera, A. *et al.* Relationship between C-reactive protein and subclinical atherosclerosis: the Dallas Heart Study. *Circulation* **113,** 38–43 (2006).

257. Wang, T. J. *et al.* Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N. Engl. J. Med.* **355,** 2631–9 (2006).

258. Ikeda, N. *et al.* A slightly elevated level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide can predict coronary artery disease in a population with normal left ventricular function. *Heart Vessels* **26,** 473–9 (2011).

259. Khan, S. Q., Kelly, D., Quinn, P., Davies, J. E. & Ng, L. L. Myeloperoxidase aids prognostication together with N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in high-risk patients with acute ST elevation myocardial infarction. *Heart* **93,** 826–31 (2007).

260. Rebeiz, A. G. *et al.* Plasma myeloperoxidase concentration predicts the presence and severity of coronary disease in patients with chest pain and negative troponin-T. *Coron. Artery Dis.* **22,** 553–8 (2011).

261. Heslop, C., Frohlich, J. & Hill, J. Myeloperoxidase and C-reactive protein have combined utility for long-term prediction of cardiovascular mortality after coronary

angiography. *J Am Coll Cardiol.* **55,** 1102–1109 (2010).

262. Wong, N. *et al.* Myeloperoxidase, subclinical atherosclerosis, and cardiovascular disease events. *JACC Cardiovasc Imaging* **9,** 1093–1099 (2009).

263. Roman, R. M., Camargo, P. V., Borges, F. K., Rossini, A. P. & Polanczyk, C. A. Prognostic value of myeloperoxidase in coronary artery disease: comparison of unstable and stable angina patients. *Coron. Artery Dis.* **21,** 129–36 (2010).

264. Chen, L. Q. *et al.* Race-specific associations of myeloperoxidase with atherosclerosis in a population-based sample: the Dallas Heart Study. *Atherosclerosis* **219,** 833–8 (2011).

265. De Azevedo, Lucio E Gonçalves, S. *et al.* Lack of association between plasma myeloperoxidase levels and angiographic severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome. *Inflamm Res* **60,** 137–142 (2011).

266. Wiersma, J. J. *et al.* Myeloperoxidase is not associated with scintigraphic myocardial perfusion abnormalities in type 2 diabetic patients with mild stable anginal complaints. *Clin. Chim. Acta.* **412,** 86–90 (2011).

267. Ohman, E. M. *et al.* Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N. Engl. J. Med.* **335,** 1333–41 (1996).

268. Panteghini, M. *et al.* Coronary angiographic findings in patients with clinical unstable angina according to

cardiac troponin I and T concentrations in serum. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **126,** 448–51 (2002).

269. Jurlander, B. *et al.* Coronary angiographic findings and troponin T in patients with unstable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* **85,** 810–4 (2000).

270. Heeschen, C., van Den Brand, M., Hamm, C. & ML, S. Angiographic findings in patients with refractory unstable angina according to troponin T status. *Circulation* **100,** 1509–1514 (1999).

271. Ohtani, T. *et al.* Association between cardiac troponin T elevation and angioscopic morphology of culprit lesion in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am. Heart J.* **150,** 227–33 (2005).

272. Uetani, T. *et al.* The association between plaque characterization by CT angiography and post-procedural myocardial infarction in patients with elective stent implantation. *JACC. Cardiovasc. Imaging* **3,** 19–28 (2010).

273. Watabe, H. *et al.* Impact of coronary plaque composition on cardiac troponin elevation after percutaneous coronary intervention in stable angina pectoris: a computed tomography analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* **59,** 1881–8 (2012).

274. Ugolini, P. *et al.* Evaluation of coronary atheroma by 64-slice multidetector computed tomography: Comparison with intravascular ultrasound and angiography. *Can. J. Cardiol.* **25,** 641–7 (2009).

275. Artmann, A. *et al.* [Image quality of CT angiography of coronary arteries depending on the degree of coronary

calcification using a dual source CT scanner]. *Rofo* **181,** 863–9 (2009).

276. Toepker, M. *et al.* Accuracy of dual-source computed tomography in quantitative assessment of low density coronary stenosis--a motion phantom study. *Eur. Radiol.* **20,** 542–8 (2010).

277. Douglas, P *et al.* Outcomes of Anatomical versus Functional Testing for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* **372**, 1291–1300.

278. Newby, D *et al*. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. *Lancet.* **385**, 2383–2391.

Publikationsverzeichnis

- Johannes Rixe, Alexander Koch, Andreas Rolf, Holger Nef, Helge Moellmann, Holger Steiger, Damir Erkapic, Christian W. Hamm and Thorsten Dill (2009): *Is there a correlation between coronary artery plaque burden assessed by cardiac CT and serum levels of inflammatory biomarkers for the detection of coronary atherosclerosis?* Department of Cardiology, Kerckhoff Klinik GmbH, Bad Nauheim, Germany. Publiziert am 30. Aug. 2009 auf dem ESC Barcelona.
  Online veröffentlicht unter: ESC Congress 2009 resources about Nuclear cardiology, CMR & CT. Abrufbar unter: http://spo.escardio.org/eslides/view.aspx?eevtid=33&id=1257

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

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die mich im Rahmen meiner Doktorarbeit begleitet haben.
Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Thorsten Dill, der mir die Möglichkeit gegeben hat, unter seiner Leitung die Arbeit durchzuführen und mich mit großer Expertise, Geduld, Hilfsbereitschaft und konstruktiven Vorschlägen stets unterstützt hat.
Meinem Betreuer Herrn Dr. med. Johannes Rixe danke ich für die vielseitige Unterstützung und Begleitung im Rahmen des Projektes.
Auch für die Mitarbeit und freundliche Hilfe der MTRAs und Arzthelferinnen in der radiologischen Abteilung der Kerckhoff Klinik Bad Nauheim möchte ich mich herzlich bedanken.
Widmen möchte ich diese Arbeit meiner Familie, die mir immer liebevoll zur Seite stand, mich motiviert und tatkräftig unterstützt hat.