

***Aus dem Institut für Radiologie der Universität Tübingen
Abteilung Radiologische Diagnostik
Direktor/Leiter: Professor Dr. C. D. Claussen***

***16- Zeiler Computertomographie des Herzens im
Vergleich zur konventionellen Koronarangiographie
unter besonderer Berücksichtigung der
Plaquemorphologie***

***Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin***

***der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen***

***vorgelegt von
Anja Feyer
aus
Ochsenhausen
2005***

Dekan:	Professor Dr. C. D. Claussen
1. Berichterstatter:	Professor Dr. C. D. Claussen
2. Berichterstatter:	

In Liebe und Dankbarkeit

meinen Eltern gewidmet

1. EINLEITUNG.....	10
2. MATERIAL UND METHODEN.....	13
2.1 Studiendesign	13
2.2 Studienplanung	14
2.3 Patientenkollektiv	14
2.4 Ein- und Ausschlusskriterien	15
2.4.1 Einschlusskriterien	15
2.4.2 Ausschlusskriterien.....	15
2.5 Cardio-CT-Untersuchung.....	17
2.5.1 CT-Arbeitsplatz	17
2.5.2 CT-Untersuchungsablauf.....	18
2.5.3 Nativ-CT und Test-Bolus	18
2.5.4 Bolus-Spiral-CT	19
2.5.5 EKG - gesteuerte Röhrenstrommodulation (ECG-Pulsing)	20
2.5.6 Rekonstruktion der Nativbilder und die Kalkgehaltbestimmung	20
2.6 Bildrekonstruktion	22
2.7 Computertomographie.....	23
2.7.1 CT-Auswertung	23
2.7.2 Segmenteinteilung	24
2.7.3 Bildqualität	26
2.7.4 Herzrhythmus	27
2.7.5 Verschiedene Parameter	28
2.8 Koronarangiographie.....	28
2.8.1 Vorbereitung.....	28
2.8.2 Technik der Koronarangiographie.....	29
2.8.3 Koronarangiographiedurchführung	29
2.8.4 Nachsorge	30

2.9 Koronarangiographie-Auswertung.....	30
2.10 Plaquemorphologie.....	31
2.10.1 Plaqueeinteilung	31
2.10.2 Plaque-Beurteilung	34
2.11 Statistik.....	34
3. ERGEBNISSE.....	36
3.1 Patientenkollektiv, Diagnosen	36
3.2 Diagnosen	36
3.3 Bildqualität.....	37
3.3.1 Herzfrequenz	39
3.3.2 Herzrhythmus	40
3.3.2.1 Regelmäßiger Rhythmus	42
3.3.2.2 Anfänglich unregelmäßiger Rhythmus.....	43
3.3.2.3 Unregelmäßiger Rhythmus.....	44
3.3.3 Scan-Längendifferenz.....	45
3.3.4 Bildhäufigkeit	45
3.3.5 Kontrastierung	46
3.4 Rekonstruktionszeitpunkt	47
3.4.1 Optimaler Rekonstruktionszeitpunkt.....	47
3.4.2 Rekonstruktionsvergleich	48
3.4.3 Diagnostische Bildqualität der verschiedenen Rekonstruktionen	49
3.5 Risikofaktoren für eine koronare Herzerkrankung.....	51
3.6 Ursachen für schlechte Bildqualität.....	52
3.7 Koronare Kalklast.....	53
3.8 Ergebnis der Multi-Slice-Computertomographie	54

3.9 Vergleich Koronarangiographie und CT hinsichtlich der korrekten Diagnose pro Patient.....	54
3.9.1 Sensitivität und Spezifität-Detektion höhergradiger Koronarstenosen	55
3.10 Plaquemorphologie.....	56
3.10.1 Stenosegrad der verschiedenen Plaques	57
3.11 Ausgewählte Beispiele	61
4. DISKUSSION	64
4.1 Koronare Herzerkrankung.....	64
4.1.1 Grundlagen	64
4.1.2 Klinische Bedeutung	67
4.2 Alternative Bildgebung	67
4.2.1 Elektronenstrahl-CT	68
4.2.2 MRT	68
4.2.3 Intravaskulärer Ultraschall (IVUS)	70
4.2.4 Nuklearmedizinische Untersuchungen.....	70
4.2.5 Mehrschicht-Spiral-CT (MSCT)	71
4.3 Diskussion der Ergebnisse	73
4.3.1 Patientenkollektiv, Diagnosen.....	73
4.3.2 Diagnosen	74
4.3.3 EKG - gesteuerte Röhrenstrommodulation (ECG-Pulsing)	74
4.3.4 Bildqualität	76
4.3.4.1 Herzfrequenz	76
4.3.4.2 Rhythmus.....	77
4.3.4.3 Kontrastierung	79
4.3.4.4 Kalzifizierung	80
4.3.5 Rekonstruktionszeitpunkt	81
4.3.6 Sensitivität und Spezifität bei der Detektion von Koronarstenosen.....	83
4.4 Koronare Plaque.....	86

4.4.1 Grundlagen	86
4.4.2 Plaquerupturen.....	88
4.4.3 Plaueklassifikation.....	89
4.4.4 Klinische Relevanz und Prädiktiver Wert	90
4.5 Material und Methodenkritik	92
4.5.1 Studiendesign und Ausschlusskriterien.....	92
4.5.2 Cardio-CT-Untersuchung	92
4.5.2.1 Segmenteinteilung	92
4.5.3 Koronarangiographie	93
4.5.4 Plaquemorphologie.....	93
4.6 Limitation der Studie	94
5. ZUSAMMENFASSUNG	95
6. TABELLENANHANG	97
6.1 CT-Auswertebogen.....	97
6.2 Patientenaufklärung.....	101
6.3 Einverständniserklärung	106
7. LITERATURVERZEICHNIS	107
8. DANKSAGUNG	125

Abkürzungen

ACVB	Aorto-koronarer Venenbypass
AHA	American Hear Associaton
AP	Angina pectoris
ASE	Agatson Score Equivalent
BMI	Body-Maß-Index
BPM	Beats per minute
BQ	Bildqualität
CaHA	Kalziumhydroxyapatit
CT	Computertomographie
EBCT	Elektronenstrahl-CT
ECG	EKG = Elektrokardiogramm
EKG	Elektrokardiogramm
G-KHK	Gefäßkrankung (1 G-KHK=Eingefäßkrankung)
HF	Herzfrequenz
HHF	Hauptherzfrequenz
HU/E	Hounsfield Units/Einheiten
KA	Koronarangiographie
KHK	Koronare Herzerkrankung
KM	Kontrastmittel
LAD	Linke Hauptkranzarterie
LAO	Left anterior oblique
MDCT	Multi-detektor-CT
MIP	Maximum intensity projection
MR(T)	Magnetresonanz(tomographie)
MSCT	Multischicht-CT
RCA	Rechte Koronararterie
RCX	Ramus circumflexum
Reko	Rekonstuktion
RIVA	Ramus interventrikularis anterior

Rpld	Ramus postolateralis dexter
S.	Sekunden
SPM	Schläge pro Minute
t-PA	tissue-type plasminogen activator
VR	Volume Rendering

1. Einleitung

In westlichen Industrieländern ist die koronare Herzerkrankung (KHK) immer noch die häufigste Todesursache. Während in den USA in den letzten 25 Jahren die KHK-Mortalität aus unterschiedlichen Gründen (bessere primäre und sekundäre Prävention, optimierte Therapie der akuten Syndrome und zunehmend weniger Raucher) um die Hälfte abgenommen hat, ist dieser Trend in den westeuropäischen Industriestaaten noch nicht eingetreten.

Etwa 25% aller Männer unter 65 Jahren erleiden kardiovaskuläre Ereignisse, 20% davon entfallen auf eine KHK und 3% auf periphere arterielle Verschlusskrankheiten. Bei den über 65 Jährigen leidet etwa die Hälfte an kardiovaskulären Beschwerden.

Allein im Jahr 1998 starben in Europa 600.000 Menschen an einer koronaren Herzerkrankung (1). Fast die Hälfte dieser Patienten starb ohne vorangegangene Symptome oder Vorboten. Die Erstmanifestation einer klinisch relevanten KHK ist bei über 40 % aller Patienten der Myokardinfarkt.

Etwa ein Viertel der Herzinfarkt-Patienten bleiben trotz multifaktorieller Risikostratifizierung ungeklärt und es ereignen sich „Herzattacken“ bei Patienten mit intermediärem Risiko. Der zugrunde liegende pathophysiologische Mechanismus scheint in Zusammenhang mit der Plaquemorphologie, der gestörten Endothelfunktion und einer Thrombogenität zu liegen. Vermutlich sind deswegen neben den klassischen Risikofaktoren und der sportlichen Belastbarkeit (2), sowie nicht invasiv quantifizierbare Indizes der Arteriosklerose (3,4), vielversprechende neue Parameter für eine bessere Stratifizierung von Risikopatienten. Ziel ist es dabei, eine individuelle Risikomodifikation jedes einzelnen Patienten zu erstellen.

Die Framingham-Studie (5) bezieht sich allein auf das Risiko eines Gesamtkollektivs, deshalb ist es schwierig, für den Einzelnen eine möglichst korrekte Prognose und sein individuelles Risiko zu bestimmen.

Die genaue Darstellung der Koronarien ist notwendig, um die Existenz und Lokalisation lumeneinengender Läsionen zu erkennen (1). Die konventionelle Koronarangiographie (KA) ist derzeit immer noch der Goldstandard in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung. Durch die steigende Inzidenz der KHK nimmt auch die invasive Diagnostik (KA) zu. Im Jahr 2001 wurden 611882 (Vorjahr 594898; +2,8%) diagnostische Herzkatheteruntersuchungen und 195280 (Vorjahr 180336; +8,3%) Koronarinterventionen gemeldet (6). Nur 32% der diagnostischen Katheter sind von einer Intervention gefolgt. Diese Daten zeigen, dass für die nähere Zukunft eine alternative, möglichst nicht invasive Möglichkeit zur Detektion koronarer Erkrankungen in der Routinediagnostik dringend benötigt wird.

Während des letzten Jahrzehnts wurden auf dem Feld der nicht invasiven Bildgebung der Koronarien durch die Magnetresonanztomographie (MRT), das Elektronenstrahl-CT (EBCT) und in letzter Zeit die Mehrschicht-CT (MSCT) beträchtliche Fortschritte erreicht.

Vielversprechende Resultate der nicht invasiven Technik zur Detektion koronarer Herzerkrankungen gibt es seit der Einführung des 4-Zeilen MSCT Scanners. Seit 1999 wurde das MSCT System mit der gleichzeitigen Akquisition von 4 Zeilen eingeführt (7). Die Entwicklung des MSCT ermöglicht seit kurzem die nicht invasive Darstellung der Herzkranzgefäße (8-13). Zur Verbesserung des MSCT trugen auch die schnellere Scan-Zeiten und die dünnere Schichten bei (14).

Im Jahre 2002 wurde die zweite Generation der MSCT-Scanner, mit einer schnelleren Gantry-Rotationsgeschwindigkeit (420ms) und 16-Zeilen-Detektor eingeführt. Erste Publikationen versprechen eine rasante Verbesserung der Bildqualität und demzufolge der nicht invasiven Diagnostik koronarer Herzerkrankungen (13;15-17).

Die ersten Erfahrungen mit dieser Methode zeigten, dass die Detektion koronarer Läsionen eine vielversprechende Sensitivität und Spezifität aufwies (9;18-25). Messungen der Dichte innerhalb der Plaques lassen Rückschlüsse

auf deren Zusammensetzung zu (26). Allerdings gibt es eine beträchtliche Anzahl von Faktoren, die sich negativ auf die Bildqualität auswirken, insbesondere ausgeprägte Kalzifizierungen der Koronarien und eine erhöhte Herzfrequenz (27).

Thema der vorliegenden Arbeit ist die Darstellung und Einschätzung koronarer Läsionen durch die neuen MSCT-Scanner Generation im Vergleich zum Standardverfahren, der konventionellen Koronarangiographie.

Folgende Fragestellungen sollen im Rahmen dieser Arbeit näher betrachtet werden:

1. Die diagnostische Einschätzung der Genauigkeit des neuen 16-Zeilen-MSCT in der Detektion koronarer Stenosen bezüglich der Sensitivität, der Spezifität bei relevanten, hochgradigen Läsionen (< 70%).
2. Bestimmung und Quantifizierung von Parametern, die die Bildqualität beeinträchtigen.
3. Entwicklung optimierter Rekonstruktionsalgorithmen.
4. Ob eine prognostische Wertigkeit der computertomographisch ermittelten Plaquemorphologie eine Bestimmung des Stenosegrads vorhersagen lässt.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

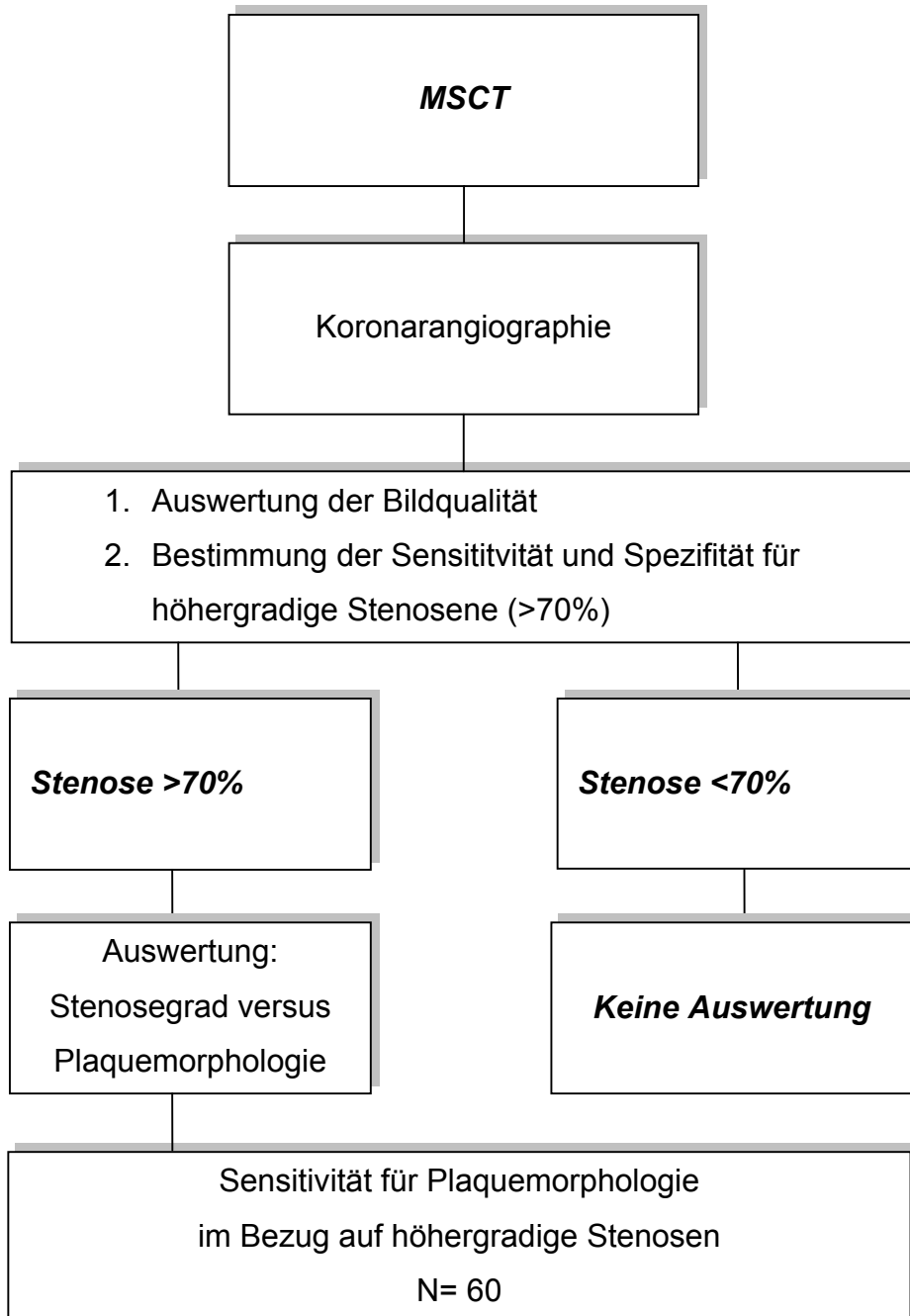


Abb.1: Organigramm des Studiendesigns

2.2 Studienplanung

Bei Patienten, die durch festgelegte Kriterien (Kapitel 2.3.2) nicht aus der Studie ausgeschlossen wurden und die durch ihre schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie eingewilligt haben, wurde eine nicht invasive Computertomographie (CT) des Herzens und eine Koronarangiographie (KA) durchgeführt. Die CT-Untersuchung erfolgte einen Tag vor der Koronarangiographie, um eine möglichst große Befundkongruenz zu erhalten. Die Auswertung der CT-Befunde erfolgte durch zwei erfahrene Radiologen in Unkenntnis des Resultats der Koronarangiographie mittels eines vorgefertigten Auswertungsbogens (s. Tabellenanhang). Den Untersuchern standen ebenfalls keine klinischen Angaben zu Verfügung, um einen Untersucherbias zu vermeiden.

2.3 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von April 2002 bis November 2002 wurden 60 Patienten (44 männliche, 16 weibliche) in der Abteilung für Diagnostische Radiologie des Universitätsklinikums Tübingen in die Studie aufgenommen.

Das mittlere Lebensalter der Patienten betrug 58,3 Jahre (Standardabweichung +/- 12,5 Jahre, Minimalalter 20 Jahre, Maximalalter 79 Jahre).

Die Untersuchung fand im Rahmen einer klinisch indizierten stationären Herzkatheteruntersuchung statt, d.h. bei allen Patienten bestand der klinische Verdacht einer koronaren Herzerkrankung oder der Progress einer bekannten KHK.

Die Studie wurde von der Ethik - Kommission genehmigt.

2.4 Ein- und Ausschlusskriterien

2.4.1 Einschlusskriterien

Haupteinschlusskriterium war die klinische Indikation zur Durchführung einer Koronarangiographie:

- Verdacht auf eine koronare Herzerkrankung (KHK).
- Progress einer bekannten KHK.
- Zustand nach Aorto-koronarem-Venenbypass (ACVB) oder IMA-Bypass
- Auftreten folgender Symptome oder diagnostischer Hinweise: Angina pectoris, atypischer Thoraxschmerz, pathologisches Belastungs-EKG, Hinweise in der Echographie oder in der Szintigraphie. Dabei bestand der Verdacht auf eine koronare Herzerkrankung, die aufgrund ihrer Symptome (retrosternale z. T. ausstrahlende Schmerzen, Besserung nach Nitratgabe) zur weiteren Abklärung der Beschwerden eine selektive Koronarangiographie erhalten sollten.

2.4.2 Ausschlusskriterien

Um die Patienten in die Studie aufnehmen zu können, erfolgte eine Überprüfung von Kriterien, die einen Ausschluss zur Folge hatten:

Ausschlusskriterien waren:

1. Ausgeprägte Arrhythmie (>3 Extrasystolen in 20 Sekunden, Bigeminie, Vorhofflimmern)
2. Bekannte allergische Reaktion auf jodhaltiges Röntgenkontrastmittel
3. Patienten mit implantiertem koronarem Gefäßstent
4. Metformin-Einnahme während der letzten 48 Stunden vor der Untersuchung
5. Gravidität

6. Nierenfunktionsstörung (Kreatinin > 1,5 mg/dL)
7. Alter unter 18 Jahren
8. Floride Hyperthyreose (TSH-basal <0,3 mU/L; fT₄ >23 pmol/L)

Potentielle Studienteilnehmer wurden vor Untersuchungsbeginn über die Untersuchung, die Durchführung und den Sinn dieser Studie aufgeklärt. Ein persönliches Aufklärungsgespräch des durchführenden Arztes, eine Aufklärungsbroschüre (siehe Vorlage im Tabellenanhang) trugen zum Aufschluss möglicher Risiken bei. Die Patienten erhielten eine Darstellung des Ablaufs der Computertomographie und eine Begründung der Dienlichkeit dieser Studie. Nach sorgfältigem Lesen und Beseitigung aller aufkommenden Fragen erfolgte die schriftliche Einverständniserklärung (siehe Vorlage im Tabellenanhang) und erst danach die Aufnahme der Patienten in die Studie.

2.5 Cardio-CT-Untersuchung

2.5.1 CT-Arbeitsplatz

Die Cardio-CT Untersuchung wurde mit einem 16-Schicht-Spiral-CT (Somatom Sensation 16®, Siemens AG Forchheim) durchgeführt.



Abb.2: 16-Schicht-Spiral-CT Somatom® Sensation 16 (Siemens AG Forchheim)



Abb. 3: Bedienkonsole am Somatom® Sensation 16 (Siemens AG Forchheim)

2.5.2 CT-Untersuchungsablauf

Zur Herzfrequenzkontrolle wurden alle Patienten mit einem β -Blocker (50-100 mg Metoprololtartat, Lopresor mite®, Novartis Pharma GmbH, Nürnberg) 45 Minuten vor Untersuchungsbeginn prämediziert. Kontraindikationen für β -Blocker waren AV-Block \geq II°, Bradykardie $<$ 50 Schläge/Minute (SPM), Hypotonie mit $<$ 120/80 mmHg, Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium $>$ III).

Die Lagerung des Patienten auf dem CT-Tisch erfolgte in Rückenlage. Zur intravenösen Kontrastmittelapplikation erhielten alle Patienten zunächst eine antekubitale venöse Verweilkanüle mit einem Durchmesser von 18-20 Gauge. Nach Platzierung der Venenverweilkanüle wurden die Arme über dem Kopf gelagert und EKG-Elektroden nach einer modifizierten Einthoven-Ableitung platziert.

Zunächst erfolgte eine Nativ-Untersuchung ohne Kontrastmittel-Applikation, dann ein Testbolus zur Kreislaufzeitbestimmung und danach die abschließenden Kontrastmittel-Aufnahmen des Herzens.

2.5.3 Nativ-CT und Test-Bolus

Um das Ausmaß an koronaren Kalzifizierungen zu bestimmen, entstand ein Nativ-CT des Herzens von der Aortenwurzel bis zum Zwerchfell. Die Schichtdicke betrug 1,5 mm, der Tischvorschub 3,8 mm/Rotation bei einer Röhrenspannung von 120 KV und einem Röhrenstrom von 133 eff. mAs. Synchron, aber unabhängig zum Spiral-CT, wurde das EKG-Signal des Patienten aufgezeichnet.

Es folgte ein Test-delay:

Um eine optimale Kontrastierung der Koronarien während des Computertomogramms zu erhalten, wurde vor der Applikation des eigentlichen Kontrastmittels die Zeit bis zum maximalen Dichteanstieg in der Aorta aufsteigend auf Höhe der Bifurkation der Vena pulmonalis gemessen, die sog. Kreislaufzeit. Dies erfolgte durch die Injektion eines Testbolus von 20 ml Kontrastmittel (20 ml bei einer Flussgeschwindigkeit von 4 ml/Sekunde (s), 400 mg Jod/ml, Imeron®, Altana Pharma, Konstanz, Deutschland), gefolgt von 20 ml Kochsalzlösung mit einer Flussgeschwindigkeit von ebenfalls 4 ml/s.

Die durchschnittliche Kreislaufzeit betrug ca. 22 Sekunden. Um strahlungsreduziert zu untersuchen, wurde frühestens nach 10 Sekunden mit der Messung begonnen. Danach erfolgte alle 2 Sekunden eine Messung der sog. Cycletime. Zur Berechnung der Kreislaufzeit wurde das Bild mit dem besten Kontrast herangezogen, 3 Sekunden als Reaktionszeit zusätzlich hinzugerechnet und nach folgender Formel berechnet:

$$(10 \text{ s} + ((X \text{ image}-1) \times 2 \text{ s})) + 3 \text{ s}$$

Abb. 4: Formel zur Berechnung der Kreislaufzeit

2.5.4 Bolus-Spiral-CT

Durch eine Zwei-Kolben Injektionspumpe (CT2™, Medtron, Saarbrücken, Deutschland) erhielt der Patient eine Gesamtkontrastmittelmenge von 80-100 ml und 20 ml Kochsalz-Nachinjektion (50 ml bei einer Flussgeschwindigkeit von 4ml/s und 30-50 ml bei 2,5 ml/s). Durch die verlängerte Scan-range verwendete man bei Patienten mit Bypass-Grafts 100 ml Kontrastmittel.

Die Spiral-Computertomographie erfasste das Volumen zwischen der Aortenwurzel und Zwerchfell in kaudokranieler Schichtrichtung, bei einer Schichtdicke von 0,75 mm. Der Tischvorschub betrug 3,8 mm/Rotation, die Röhrenspannung 120 kV und der Röhrenstrom betrug 500 mA.

2.5.5 EKG - gesteuerte Röhrenstrommodulation (ECG-Pulsing)

Um die Exposition der Patienten mit ionisierender Strahlung möglichst gering zu halten, wurde bei einigen Patienten das sog. ECG-Pulsing durchgeführt. Das bedeutet, dass der Röhrenstrom systolisch auf 20 % reduziert wurde. Im Bereich der besten zu erwartenden Bilddaten, also in der Diastole, wurde mit 100 % Soll-Röhrenstromstärke untersucht. Die Entscheidung über die Anwendung des ECG-Pulsing wurde dem Untersucher überlassen.

2.5.6 Rekonstruktion der Nativbilder und die Kalkgehaltbestimmung

Aus dem Scan entstehen die sog. Rohdaten. Daraus werden durch die Rekonstruktionen die Bilddaten.

Die Rohdaten des Nativscans wurden mit folgenden Parametern zu auswertbaren Bildern rekonstruiert:

- Schichtdicke 3 mm.
- Rekon increment 0,8 mm.
- Rekonstruktionszeitpunkt im RR-Intervall 60% fix für alle Patienten.

Zur Bestimmung des Kalkgehaltes der koronaren Gefäßwände diente eine Offline-Workstation (Leonardo, Siemens™, Forchheim), worauf die rekonstruierten Daten des Nativ-CT gespielt wurden. Die Bestimmung der absoluten Kalziummasse erfolgte in mg Kalziumhydroxyapatit (CaHA), sowie im Agatston-Score-Äquivalent durch die Standardsoftware des Geräteherstellers Siemens™, Forchheim.

Um eine Standardisierung der Auswertungsergebnis der Kalkbestimmung zu erreichen, sollte das Bildmaterial folgende Bedingungen erfüllen:

- Die Scans müssen ohne Gantry-Neigung aufgenommen werden (Gantry-Neigung = 0).
- Es dürfen nur Originalbilddaten verwendet werden.
- Die Schichten müssen bei unterschiedlicher Tischposition gescannt werden.
- Es dürfen nur lückenlose Sequenz- oder Spiraldatensätze mit gleichen Schichtabständen und gleicher Schichtdicke ausgewertet werden.
- Die Datenkapazität des Volumens darf 1024 Bilder mit einer Matrixgröße von 512 x 512 Pixel nicht überschreiten.
- Kontrastmitteluntersuchungen können nicht verwendet werden.

Durch die Standardsoftware ist ein Gewebedichte-Schwellenwert von 130 Hounsfield - Einheiten (HU) vorgegeben. Wird dieser Schwellenwert überschritten, erfolgt eine automatische Einfärbung durch die Software. Um aber nur die Kalzifizierungen der Koronarien zu gewinnen, müssen vorher manuell Startpunkte gesetzt werden, um damit die Arterienbezeichnung zu gewinnen. Die Kalzium-Scoring-Software wertet alle Pixel innerhalb einer Läsion, deren HU-Werte über dem Schwellenwert (130 HU) liegen, automatisch aus. Die daraus resultierenden Messwerte werden in der Ergebnistabelle aufgeführt:

1. Anzahl der Läsionen je Koronararterie
2. Volumen der gekennzeichneten Läsionen je Koronararterie
3. Äquivalenzmasse von Kalzium in Kalziumhydroxyapatit
4. Agatson-Score-Äquivalent (Kapitel 4.3.4.4)

2.6 Bildrekonstruktion

Bei der Herzbildgebung mit Spiral-CT wurde parallel zu den Scandaten das EKG-Signal der Patienten aufgezeichnet. Für das retrospektive EKG-Gating wurden nur aus einer Phase des Herzzyklus (der diastolischen Phase) Scandaten zur Spiralrekonstruktion von Einzelschichten herangezogen. Zuerst wurde bei allen Patienten die Datenintervalle in jedem Herzzyklus mit einer fixen Phasenlage relativ zu den R-Zacken im EKG-Signal ausgewählt (meistens der 60 % Rekonstruktionszeitpunkt) und eine Testserie gefahren.

Das Rekonstruktionsfenster wurde für alle Bilder in das 60 % RR-Intervall gelegt. Falls die 60 % Rekonstruktion nicht optimal war, wurde eine Test-Serie in 5 %-Schritten erstellt, um den optimalen Rekonstruktionszeitpunkt zu finden. Des weiteren erfolgte eine Bearbeitung in 50 - und 70 %-Rekonstruktion am Volume Navigator™ (Siemens, Forchheim, Deutschland), um anschließend am Volume Wizard mittels CD archiviert zu werden.

2.7 Computertomographie

2.7.1 CT-Auswertung

Von zwei erfahrenen Cardio-CT Untersuchern wurde die Auswertung in Konsens ausgewertet. Die Auswertung erfolgte untereinander verblindet und ohne Kenntnisse der Ergebnisse des Goldstandards bezüglich Stenosedetektion (Koronarangiographie) mittels Auswertebogen (siehe Tabellenanhang).

Abhängig von jedem Fall wurde zur besseren Darstellung und Beurteilung der einzelnen Gefäßabschnitte verschiedene Techniken verwendet (MIP, VR, 3D).

- Bei MIP (Maximum Intensity Projections) wird der Punkt mit dem höchsten CT-Wert entlang jedes Suchstrahls bestimmt. Es bleibt also ein Minimum an CT-Informationen erhalten. Das einzelne MIP-Bild ist eine 2D-Darstellung; um einen räumlichen Zusammenhang zu gewinnen, sollten mehrere MIP-Bilder im Bewegten Ablauf betrachtet werden.
- Das VR (Volume Rendering) erzeugt aus einem 3D-Modell ein 2D-Bild. So ist es z.B. möglich, Weichteilgewebe transparent erscheinen zu lassen und die zu beurteilenden kontrastierten Gefäße opak.
- Die gezielten 3D-Darstellungen werden verwendet, um einen anatomischen Überblick zu erhalten. Für die Detektion der Stenose wird auf die 2D-Bilder zurückgegriffen.

Die Untersucher bewerteten nur signifikante Läsionen $\geq 50\%$. Einer modifizierten Segmenteinteilung der American Heart Association (AHA) (Kapitel 2.7.2) diene der Auswertung. Die Resultate wurden separat für jedes Segment dokumentiert. Jeder Bypass wurde als zusätzliches Segment angesehen.

Die Resultate eines jeden Patienten wurden mit den Ergebnissen der konventionellen Koronarangiographie verglichen. Die CT-Diagnose erwies sich als korrekt, wenn das Multidetektor-CT (MDCT) eine signifikante Stenose $\leq 50\%$ ausschloss oder zumindest eine Läsion $\geq 50\%$ korrekt detektierte. Die Richtigkeit zeigte sich in der Angiographie.

2.7.2 Segmenteinteilung

Das Ergebnis der Auswertung wurde durch eine modifizierte Segmenteinteilung der American Heart Association (AHA) dokumentiert (28).

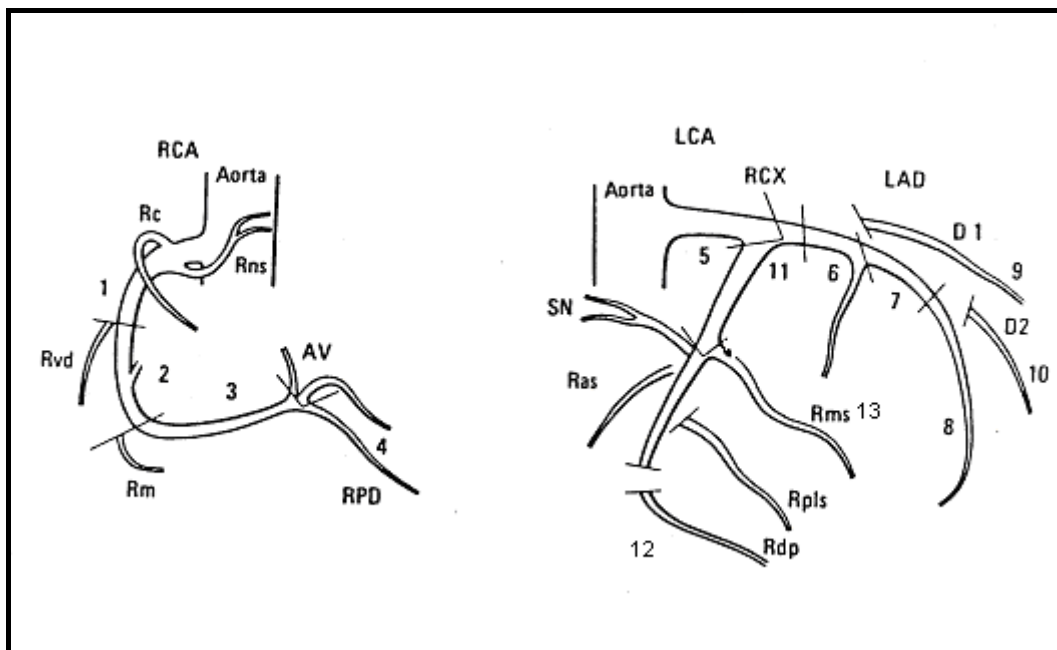


Abb. 5: Modifizierte koronare Segmenteinteilung nach der AHA

Diese koronare Segmenteinteilung erfolgte zur vergleichenden Dokumentation der Koronarangiographieergebnisse. Aufgrund der Variabilität des Ramus circumflexus wurde folgende Modifizierung vorgenommen:

- Insgesamt 13 Segmente anstatt ursprüngliche 15 Segmente
- Nur Modifikation des RCX: Reduktion von 5 auf 3 Segmente, zur Vereinheitlichung wurde das System von RIVA übernommen:
 - Segment 11: Proximaler Anteil
 - Segment 12: Distaler Anteil
 - Segment 13: Erster Marginalast

Zur Bewertung der MDCT-Ergebnisse diente schließlich folgende Segmenterteilung:

- RCA: 1 = proximaler Anteil, Pars horizontalis
 2 = mittlere Anteil, Pars deszendens
 3 = distaler Anteil, Crux cordis
 4 = rechter postolateraler und interventrikularer posteriorer Ast (RPLD+RIVA)
- LA: 5 = Stamm der linken Herzkranzarterie
- RIVA: 6 = proximaler Anteil,
 7 = mittlere Anteil (nach Abgang des ersten Diagonalastes)
 8 = distaler Anteil (nach Abgang des zweiten Diagonalastes)
 9 = erster Diagonalast
 10 = zweiter Diagonalast
- RCX: 11 = proximaler Anteil
 12 = distaler Anteil
 13 = erster Marginalast

2.7.3 Bildqualität

Um die Bildqualität (BQ) der verschiedenen Rekonstruktionszeitpunkte beurteilen und objektiv vergleichen zu können, wurde eine Einteilung der Bildqualität entwickelt.

Die Bildqualität für die Einzelsegmente wurde in fünf Gruppen eingeteilt und jedes der 13 Segmente damit beurteilt:

- 1 sehr gute Bildqualität, keine Artefakte vorhanden
- 2 gute Bildqualität, geringgradige Artefakte, keine Auswirkung auf die Beurteilung
- 3 noch diagnostisch verwertbar
- 4 eingeschränkt beurteilbar aufgrund massiver Kalzifizierungen
- 5 eingeschränkt verwertbar, Beurteilung zweifelsfrei nicht mehr möglich aufgrund von Bewegungsartefakten (Atmung und Bewegung des Patienten)

Diese Bildqualitätsbeurteilung wurde für alle 13 Segmente in den jeweiligen verschiedenen Rekonstruktionszeitpunkten (50%, 60% und 70%) durchgeführt.

Als nächsten Schritt wurde der Mittelwert der Bildqualität der 13 Segmente ermittelt. Durch die ganzen Zahlen der Bildqualitätseinteilung entstanden Werte mit Kommastellen. Die Mittelwerte wurde in drei Kategorien untergliedert:

- Sehr gut: Bildqualitätsmittelwert der 13 Segmente (Range: 1-1,4), keine Artefakte vorhanden
- Gut: Bildqualitätsmittelwert der 13 Segmente (Range: 1,5-2,4), geringgradige Artefakte, keine Auswirkung auf die Beurteilung.
- Auswertbar: Bildqualitätsmittelwert der 13 Segmente (Range: 2,5-3,4), Höhergradige Artefakte, die die Beurteilung einschränken.

Bei einer durchschnittlichen Bildqualität schlechter als 3,5 wurden Parameter bestimmt, die als mögliche Ursachen für eine schlechte Bildqualität in Frage kämen:

- 1 Erhöhter Kalkgehalt
- 2 BMI >25
- 3 Herzfrequenz (erhöht, Arrhythmien, Sprünge)
- 4 Einstromartefakte
- 5 Atem-, und Bewegungsartefakte
- 6 Sonstiges (ECG-Pulsing, Gefäßverschlüsse und kleine Gefäße)

Dabei konnte bei jedem einzelnen Patienten mehrere Ursachen für die eingeschränkte Bildqualität verantwortlich sein.

2.7.4 Herzrhythmus

Da der Herzrhythmus entscheidende Einwirkungen auf die Bildqualität hat, wurde bei allen Patienten der Rhythmus während des Scans untersucht.

Dazu diente eine vorgefertigte Einteilung in folgende drei Gruppen:

- regelmäßig (Sprünge nicht größer als 3 Schläge/Minute)
- anfänglich unregelmäßig (respiratorische Arrhythmien; ersten drei Schläge mit einem Frequenzsprung >3 Schläge/Minute)
- unregelmäßig (intermittierende Frequenzsprünge >3 Schläge/Minute)

57 Patienten konnten in diesen drei Gruppen eingeteilt werden und danach die durchschnittliche Bildqualität des besten Rekonstruktionszeitpunktes (Kapitel 2.7.3) dazu korreliert werden.

Bei einer durchschnittlichen Bildqualität von $\geq 3,5$ wurde versucht eventuelle zusätzlich bedeutende Einflüsse, die die schlechte Bildqualität verursachen könnten, zu ermitteln (Kapitel 2.7.3).

2.7.5 Verschiedene Parameter

Von jedem Patienten wurden folgende Parameter dokumentiert:

- Die minimale, maximale und mittlere Herzfrequenz
- Die Bildanzahl
- Der Kontrast in der Aorta ascendens, sowie im kranialen und kaudalen linken Ventrikel
- Laborparameter
- Risikofaktoren einer koronaren Herzerkrankung
- Patientendaten: Alter, Größe, Gewicht, Body-Mass-Index (BMI), Blutdruck und Puls.
- Der Rhythmus (Kapitel 2.7.4)

2.8 Koronarangiographie

2.8.1 Vorbereitung

Am Vorabend der geplanten Herzkatheteruntersuchung wurden die Patienten stationär aufgenommen. Es erfolgte ein ausführliches Aufklärungsgespräch über Nutzen, Ablauf, Alternativen und Risiken des Eingriffes.

Die Patienten sollten mindestens sechs Stunden vor Untersuchungsbeginn keine Nahrung zu sich genommen haben, längere Zeiten ohne Flüssigkeitszufuhr sollten jedoch wegen der Gefahr der Dehydratation vermieden werden. Koronartherapeutika oder andere antihypertensive Dauermedikationen sollten am Untersuchungstag unverändert eingenommen werden. Die Punktionsstelle wurde gründlich rasiert und gesäubert.

Zur unmittelbaren Untersuchungsvorbereitung gehörte die Anlage einer intravenösen Verweilkanüle, bei bestehender Kontrastmittel-Allergie Antihistaminika (bei 75 kg 8 ml Fenistil® und 4ml Tagamet®), Palpation und

Markierung der Punktionsstelle, die Erstellung eines individuellen Untersuchungsplans sowie die erforderliche Materialauswahl.

2.8.2 Technik der Koronarangiographie

Nach erfolgter Rasur und Desinfektion der Punktionsstelle, wurde eine Lokalanästhesie mit Lidocain 1% durchgeführt.

Nach Applikation des Lokalanästhetikums erfolgte die kutane Stichinzision mit einem spitzen Skalpell. Die Punktionskanüle (Größe 1,4 x 70mm) wurde in die Arterie vorgeschoben, bis pulsierendes Blut austrat; anschließend wurde durch die liegende Kanüle der Führungsdraht in die Arteria femoralis vorgeschoben. Unter Kompression der Punktionsstelle wurde die Kanüle zurückgezogen und die Schleuse mit einliegendem Dilatator vorgeschoben. Nach Entfernung des Dilatators konnte ein 4-French Katheter eingebracht werden.

2.8.3 Koronarangiographiedurchführung

Nach angelegter Schleuse wurde der Katheter mit dem Führungsdraht, der etwa 5-10cm aus dem Katheter herausragt, bis in die Aorta ascendens unter Durchleuchtungskontrolle vorgeführt.

Die eigentliche Darstellung der Koronararterien erfolgte mittels nachfolgend beschriebener Judkins-Technik. Zur Sondierung des linkskoronaren Ostiums musste der Katheter in den meisten Fällen ohne weitere Manipulation lediglich unter Durchleuchtung langsam vorgeschoben werden, die Katheterspitze erreichte dann von selbst das linkskoronare Ostium. Zur Sondierung der rechten Koronararterie wurde der rechte Judgkins-Katheter 2-4 cm oberhalb der Aortenklappe platziert, ohne Retraktion im Uhrzeigersinn gedreht oder bis zur Aortenklappe vorgebracht und unter leichtem Zurückziehen im Uhrzeigersinn gedreht.

Nach selektiver Sondierung der Koronararterien und bei Kontrolle der Druckkurve und der EKG-Registrierung erfolgte die Kontrastmittelgabe mit der an die Hahnbank angeschlossenen 10ml Spritze. Die Injektionsgeschwindigkeit und Kontrastmittelmenge pro Injektion sollte dem Koronarfluss angepasst werden. Die Injektionsdauer betrug ca. 1-2 Sekunden, die Kontrastmittelmenge für die rechte Koronararterie ca. 4-8 ml, für die linke ca. 7-10 ml. Die KM-Gabe erfolgte in tiefer Inspiration unter Durchleuchtung, um eine Verschattung der Koronarien durch das Zwerchfell zu vermeiden.

2.8.4 Nachsorge

Nach Abschluss der Untersuchung wurde durch den Seitenarm der Schleuse Blut aspiriert und die Schleuse mit heparinisierte, physiologische Kochsalzlösung gespült.

Unter Aspiration wird die Schleuse gezogen und je nach Größe die Punktionsstelle zwischen 10 und 30 Minuten komprimiert, um eine sichere Hämostase zu erzielen.

2.9 Koronarangiographie-Auswertung

Die Auswertung der Koronarangiographie erfolgte unmittelbar nach der Untersuchung durch den Untersucher. Im Katheterprotokoll wurden neben den Patientendaten, den klinischen Angaben, der speziellen Indikation, Prämedikation, Kathetermaterial, der Gefäßzugang, der koronarangiographische und laevokardiographische Befund, die endgültige Diagnose, das therapeutische Procedere und mögliche Komplikationen dokumentiert.

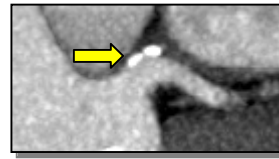
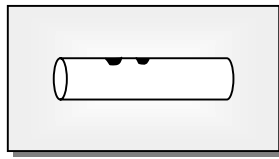
2.10 Plaquemorphologie

Um die Plaquemorphologie und den Zusammenhang mit höhergradigen Stenosen herauszufinden, wurden bei allen 60 Patienten die Segmente 1-13 (Modifizierte Einteilung der American Heart Association, Kapitel 2.7.2) von zwei unabhängigen Personen begutachtet und anschließend ein joint-reading durchgeführt. Die Beurteilung erfolgte aus der bildlichen Darstellung der Plaquemorphologie bei einem B30f Kernel, einer Schichtdicke von einem Millimeter und anschließender MIP-Bearbeitung. Jeder Plaque bestand aus einem der 11 Plaquetypen (Kapitel 2.10.1). Die Klassifizierung erfolgte verblindet in Unkenntnis der Ergebnisse der Koronarangiographie-Untersuchung.

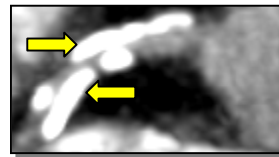
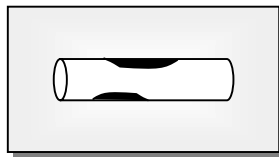
2.10.1 Plaqueeinteilung

Um eine detaillierte Plaqueeinteilung zu gewinnen, wurde nach eingehender Betrachtung vieler Plaques versucht, die sehr unterschiedlichen Plaquemorphologien in ein Schema zu fassen. Die gesamten Plaques ließen sich in folgende 11 Gruppen einteilen:

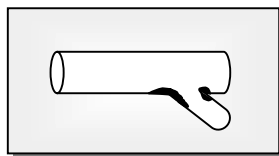
- 1 Kleine wandständige Kalkplaque-Noduli, Relation der Plaquelänge zur Plaquadicke < 2



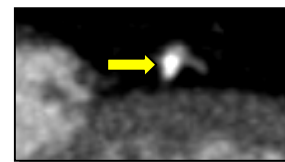
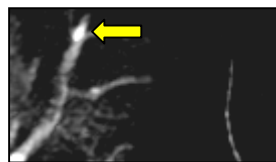
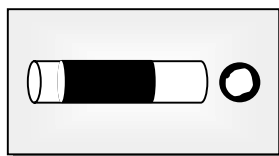
- 2 Größere, wandständige Kalkplaques, Relation Plaquelänge zur Plaquadicke > 3



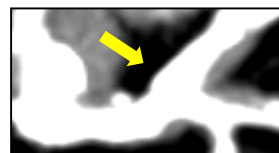
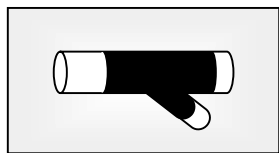
- 3 Wandständige Kalkplaques an Gefäßbifurkationen



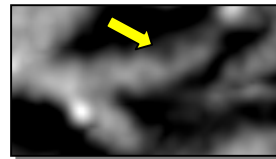
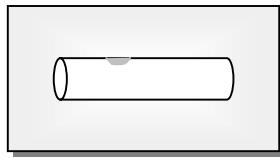
- 4 Mit Kalk ausgekleidetes Gefäß, kein Verschluss (im Querschnitt nur randständiger Kalk)



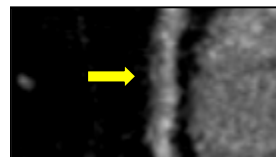
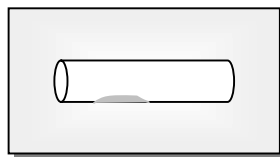
- 5 Kalkkonglomerat, Kalkanreicherung an Bifurkationen, kein Lumen im Querschnitt mehr abgrenzbar



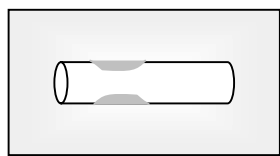
6 Kleiner, wandständiger Softplaque, die Plaquelänge zur Plaquedicke < 2



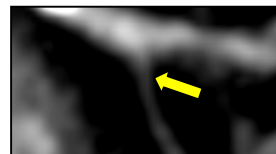
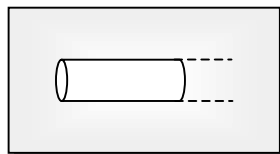
7 Größere, wandständige Softplaques, Plaquelänge zur Plaquedicke > 3



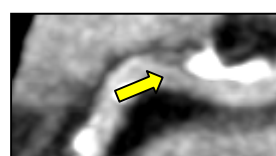
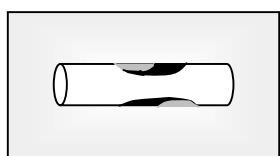
8 Twin-Softplaque



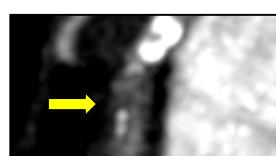
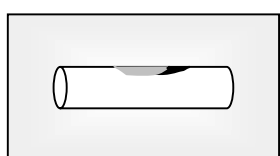
9 Softplaqueverschluß



10 Mischplaque mit überwiegenderem Kalkanteil



11 Mischplaque mit Softplaqueüberschuß



2.10.2 Plaque-Beurteilung

Das primäre Ziel dieser Pilotstudie war es, herauszufinden ob eine Korrelation zwischen der Plaquemorphologie und dem Vorkommen höhergradigen Stenose in Bezug auf den Stenosegrad besteht. Zwei unabhängige verblindete Personen betrachteten jedes Segment eines Patienten und versuchten, die Plaques in obenstehende Einteilung (Kapitel 2.10.1) zu klassifizieren.

Als Vergleichsmethode diente der Koronarangiographiebericht. Angegeben war der Stenosegrad der einzelnen Koronarien und die entsprechende Diagnose. Es wurde unterschieden zwischen <30 %-, <50 %-, 50-70 %-, >70 %- und 100 %-Stenosen. Das Ergebnis wurde mit den einzelnen Plaquearten verglichen, um herauszufinden, welcher Zusammenhang zwischen den verschiedenen Plaquemorphologien und den höhergradigen Stenosen besteht.

2.11 Statistik

Die Studie wurde als prospektive Studie, als Doppel-Blindversuch ausgelegt und von zwei unabhängigen Personen ausgewertet. Ungeachtet der Bildqualität wurden alle Patienten mit allen Segmenten einbezogen. Wenn ein Gefäßsegment mehr als eine Läsion aufwies, wurde die höhergradige zur Festlegung der Diagnose verwendet.

Die Plaquestudie wurde als Pilotstudie geplant, um einen möglichen Zusammenhang zwischen der Plaquezusammensetzung und der Inzidenz von höhergradigen Stenosen zu detektieren. Beschreibende Standardstatistik wurde verwendet und die Genauigkeit aller Parameter mit einem Konfidenzintervall von 95 % festgelegt.

Die Verteilung der konstanten Variablen erfolgte durch ihre Mediane und der Range (wenn nicht normal verteilt) bzw. mit dem Mittelwert und der Standardabweichung. Kategorische Daten wurden durch ihre absolute Häufigkeit und ihren prozentualen Anteil dargestellt.

Da es sich bei dieser Studie, die der Plaquemorphologieuntersuchung und Stenosedetektion diente, um eine Pilotstudie handelt, wurde zu Beginn der Untersuchung keine Nullhypothese aufgestellt.

Für die statistische Auswertung diente der Ermittlung der Sensitivität, der Spezifität und dem positiven wie negativen prädiktiven Wert eine Vierfeldertafel. Als klinisch relevant wurde ein p-Wert $\leq 0,05$ angesehen.

Da zu Beginn keine Nullhypothese aufgestellt wurde, konnten alle statistisch definierten Daten nur mit einer beschreibenden Statistik analysiert werden. Aufgrund des Studiendesigns konnte keine Aussage über die statistische Signifikanz gemacht werden.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv, Diagnosen

Insgesamt wurden 60 Patienten, 44 männliche und 16 weibliche Patienten in die Studie aufgenommen.

Von den 60 Patienten konnte bei allen eine Cardio-CT-Untersuchung sowie eine Koronarangiographie (KA) durchgeführt werden und eine Korrelation der Untersuchungen erfolgen. Das Durchschnittsalter betrug 58,3 (\pm 12,5) Jahre (Range 20-79 Jahre).

Anhand der Größe und des Gewichts konnte der Body-Maß-Index (BMI in kg/m^2) ermittelt werden. Er betrug durchschnittlich 27,7 (\pm 4,1) kg/m^2 . Die Range lag zwischen 18,3 und 40,4 kg/m^2 .

Bei Aufnahme wiesen die Patienten einen durchschnittlichen Puls von 68 ± 9 , Schläge pro Minute (SPM), (Range 50-100 SPM).

3.2 Diagnosen

Die selektive Koronarangiographie wurde bei der Diagnosestellung als Goldstandard und Referenz verwendet. Bei allen 60 Patienten konnte die Herzkatheteruntersuchung komplikationslos durchgeführt werden.

Bei 24 der 60 Patienten konnte eine koronare Herzerkrankung durch die selektive Koronarangiographie ausgeschlossen werden. Eine 1-Gefäß-erkrankung hatten 11 der Untersuchten, 15 Patienten zeigten eine 2-Gefäß-, und 5 Patienten eine 3-Gefäß-erkrankung. Bei den 4 Bypasspatienten mit insgesamt 9 Bypässen konnten jegliche Bypassstenosen ausgeschlossen werden.

Ein Patient wies eine Hauptstammstenose auf.

Tabelle 1: Häufigkeit der klinischen Diagnosen

Klinische Diagnosen	Häufigkeit
Ausschluss KHK	24
1-Gefäßerkrankung	11
2-Gefäßerkrankung	15
3-Gefäßerkrankung	5
Untersuchte Bypässe	9
➤ Höhergradige Stenosen	0
Singuläre Hauptstammstenose	1

3.3 Bildqualität

Zur objektiven Beurteilung der Beeinflussung verschiedener Faktoren auf die Bildqualität diente eine Skala von 1-5 (Kapitel 2.7.3).

Jedes der 13 Segmente wurde anhand der Skala beurteilt und ein Durchschnittswert für die BQ ermittelt. Die Beurteilung erfolgte jeweils für die 50-, 60- und 70 % Rekonstruktionsintervalle. Für die Ermittlung des Durchschnittswertes der 13 Segmente wurde jeweils das beste Rekonstruktionsfenster verwendet. Ab einer durchschnittlichen Bildqualität von $\geq 3,5$ wurde die Darstellung der Koronarien als nicht diagnostisch auswertbar bewertet.

Es wurden insgesamt 3104 Segmente damit beurteilt. Diese Zahl ergibt sich aus den 59 Patienten (bei einem Patienten war die Rekonstruktion nicht möglich) mit je 13 Segmenten und vier verschiedenen Rekonstruktionszeitpunkten plus neun zusätzliche Bypässe.

Tabelle 2: Durchschnittliche Bildqualität der Segmente bei allen Patienten
Segmenteinteilung (Kapitel 2.7.2)

Segment	Durchschnittliche Bildqualität
1	2,32±1,28
2	2,47±1,29
3	2,62±1,4
4	3,22±1,66
5	2,01±1,17
6	2,38±1,19
7	2,25±1,15
8	2,52±1,23
9	2,71±1,31
10	3,1±1,48
11	2,67±1,33
12	3,08±1,4
13	3,11±1,39

3.3.1 Herzfrequenz

Während der gesamten CT-Untersuchung wurde die Herzfrequenz (HF) der Patienten aufgenommen; anschließend wurde von folgenden Parametern der Mittelwert, der minimale und der maximale Wert, der Median und die Standardabweichung ermittelt und dokumentiert:

- minimale Herzfrequenz
- maximale Herzfrequenz
- Mittlere Herzfrequenz (MHF)
- Herzfrequenz-Differenz (Beginn und Ende der Untersuchung)

Tabelle 3: Verteilung der Herzfrequenz

HF: Herzfrequenz

MHF: Mittlere Herzfrequenz

	Mittelwert	Minimum	Maximum	Median	Stand.abw.
HF min.	58,71	40,00	111,00	58,00	11,40
HF max.	69,17	48,00	124,00	69,00	12,83
MHF	63,74	46,00	116,00	63,00	11,18
HF-Differenz	10,47	2,00	38,00	8,00	6,91

Die Range aller Patienten reichte von minimal 40 bis maximal 124 SPM. Die mittlere Herzfrequenz betrug durchschnittlich $63,8 \pm 11,2$ SPM. Die Herzfrequenz-Differenz zwischen Anfang und Ende der Untersuchung ergab einen durchschnittlichen Wert von 10,5 mit einer Standardabweichung von $\pm 6,9$.

3.3.2 Herzrhythmus

Bei der Detektion der Herzfrequenzen wurde auch der Rhythmus beurteilt und in drei Gruppen (regelmäßig, anfänglich unregelmäßig und unregelmäßig) eingeteilt (Definition siehe Kapitel 2.7.4).

Tabelle 4: Häufigkeit der verschiedenen Herzrhythmen

Rhythmus	Häufigkeit	Prozentualer Anteil [%]
Regelmäßig	33	57,90
Anfänglich unregelmäßig	12	21,05
Unregelmäßig	12	21,05

Der Herzrhythmus der Patienten war während der Untersuchung bei 33 (57,9 %) Patienten regelmäßig, bei 12 (21,05 %) anfänglich unregelmäßig und bei weiteren 12 (21,05 %) Patienten unregelmäßig (**Tabelle 4**).

Die anschließende Korrelation mit der durchschnittlichen Bildqualität erbrachte folgende Ergebnisse:

Tabelle 5: Durchschnittsbildqualität der verschiedene Herzrhythmen und ihre mittlere HF
BQ=Bildqualität

Rhythmus	Durchschnitt. BQ	Stand.abweich.	Mittlere HF
Regelmäßig	2,81	1,00	63,4
Anfänglich unregelmäßig	2,20	0,99	56,4
Unregelmäßig	2,90	1,25	74,6

Bei den drei Gruppen (regelmäßig, anfänglich unregelmäßig und unregelmäßig) wurde bei einer durchschnittlichen Bildqualität der 13 Segmente von $\geq 3,5$ der Hauptgrund der eingeschränkten Bildqualität ermittelt. Bei einzelnen Patienten lagen auch mehrere Ursachen zugrunde.

Als Ursachen der nicht diagnostischen Bildqualität ließen sich bestimmen:

1. Ausgeprägte Kalzifizierung der Koronararterie
2. Erhöhter Body-Mass-Index (BMI)
3. Arrhythmie oder hohe Herzfrequenz
4. Einstromartefakte des Kontrastmittels
5. Atem-/Bewegungsartefakte bei inkomplettem Atemanhalteverfahren
Sonstiges (ECG-Pulsing, Verschlüsse und kleine Gefäße)

Zusammenfassend ergibt sich folgende Verteilung:

Tabelle 6: Häufigkeit der verschiedenen Ursachen einer schlechten Bildqualität ($>3,5$)

BMI: Body-Mass-Index in kg/m^2

HF : Herzfrequenz, Arrhythmie

Ursache	Regelmäßig	Anfänglich unregelmäßig	Unregelmäßig
Kalk	9	1	0
BMI	3	1	0
HF	0	0	5
Einstromartefakte	4	0	0
Atem-/Bewegungsartefakte	1	0	1
Sonstiges	4	1	0

Die Definitionen und Grenzwerte der angesprochenen Ursachen werden in Kapitel 3.6 dargelegt.

3.3.2.1 Regelmäßiger Rhythmus

Bei der Analyse der 33 Patienten mit regelmäßigem Rhythmus hatten 11 (33,3 %) eine durchschnittlich schlechtere Bildqualität als 3,5. Die Aufteilung wird in **Abbildung 7** dargestellt:

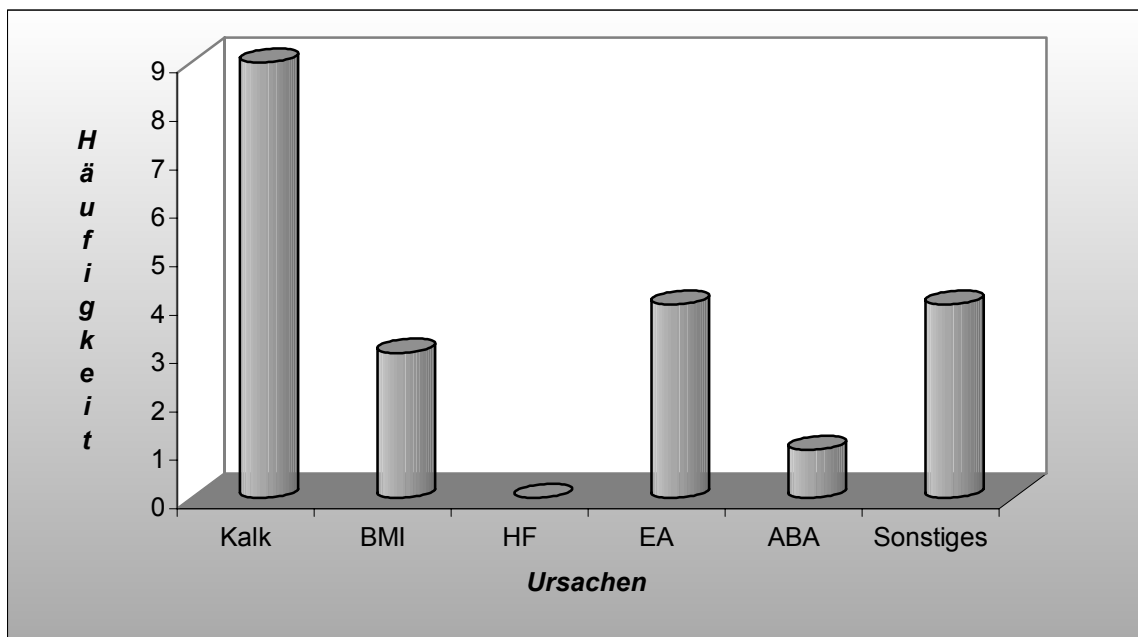


Abb. 7: Häufigkeit der Ursachen bei einer Bildqualität > 3,5 bei regelmäßigem Rhythmus

- BMI: Body-Maß-Index
- HF: Herzfrequenz
- EA: Einstromartefakte
- ABA: Atem-/ Bewegungsartefakte

3.3.2.2 Anfänglich unregelmäßiger Rhythmus

12 Patienten hatten anfänglich aufgrund des Atemkommandos Frequenzsprünge (respiratorische Arrhythmien, ersten drei Schläge mit einem Frequenzsprung >3), danach eine regelmäßige Herzfrequenz. Von diesen 12 hatten zwei eine schlechte Bildqualität (durchschnittlich $>3,5$); Gründe hierfür waren je einmal der Kalk, der erhöhter BMI und das ECG-Pulsing.

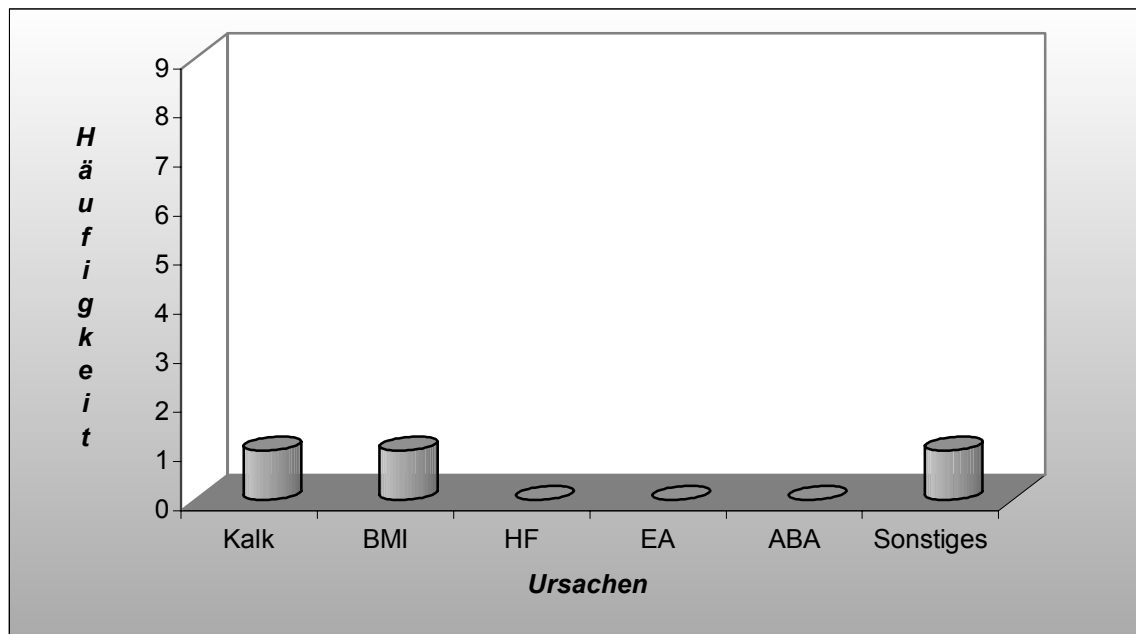


Abb. 8: Häufigkeit der Ursachen bei einer Bildqualität $>3,5$ bei anfänglich unregelmäßigem Rhythmus

- BMI: Body-Maß-Index
- HF: Herzfrequenz
- EA: Einstromartefakte
- ABA: Atem-/ Bewegungsartefakte

3.3.2.3 Unregelmäßiger Rhythmus

Unregelmäßige Herzfrequenzen (intermittierende Frequenzsprünge >3 Schläge/Minute) ließen sich bei 12 Patienten detektieren, 4 davon hatten eine als nicht mehr zweifelsfrei beurteilbare Bildqualität (>3,5). Einmal war der Grund ein erhöhter Kalkgehalt, ansonsten die Arrhythmien.

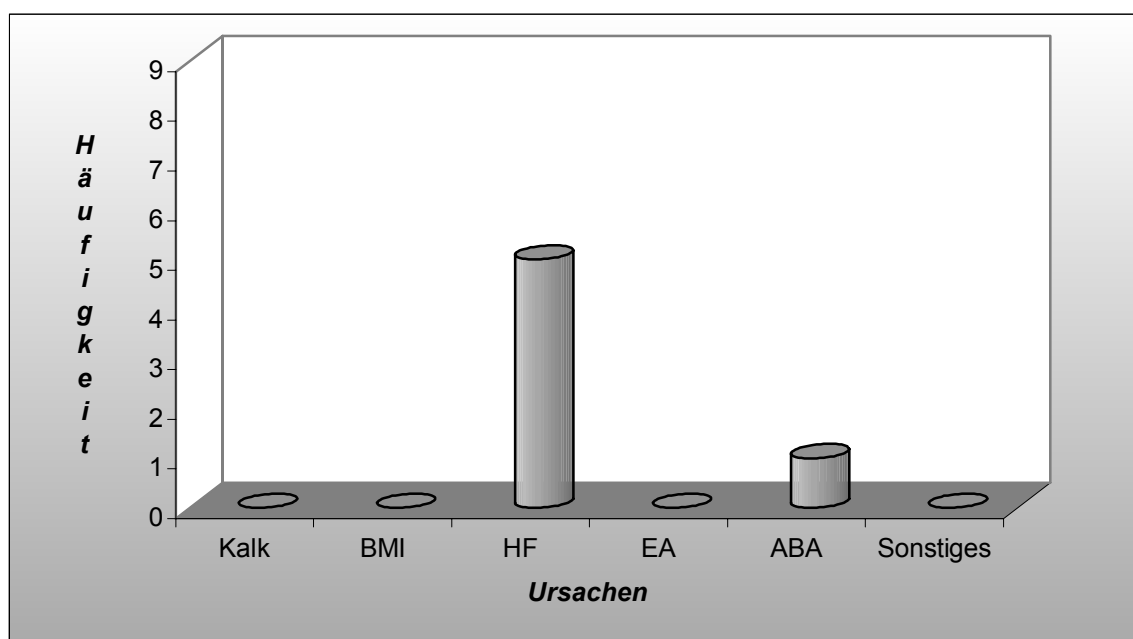


Abb. 9: Häufigkeit der Ursachen bei einer Bildqualität>3,5 bei anfänglich unregelmäßigem Rhythmus

- BMI: Body-Maß-Index
- HF: Herzfrequenz
- EA: Einstromartefakte
- ABA: Atem-/ Bewegungsartefakte

Offensichtlich spielt die für die Bildqualität die Höhe der Herzfrequenz die geringste Rolle. Ausnahmen dabei stellen Arrhythmien dar.

Aufgrund der kleinen Patientenzahl wurde hier auf die Statistik verzichtet.

Bei der Gruppe mit einer regelmäßigen Herzfrequenz war die Kalzifizierungen der häufigste Grund einer schlechten Bildqualität. Bei der zweiten Gruppe mit anfänglichen Arrhythmien gab es keine Präferenz für einen Grund. Und bei der arrhythmischen Gruppe war die Arrhythmie der hauptsächliche Grund.

3.3.3 Scan-Längendifferenz

Es wurden bei allen CT-Aufnahmen die Höhe des Scan Start und des Endes im Thoraxbereich aufgezeichnet und dokumentiert.

Die durchschnittliche Scan-Längen-Differenz betrug 12,4 cm (\pm 1,5 cm). Die Range der Untersuchungslänge reichte von minimal 9,6 cm bis maximal 18,1 cm. Der Median lag bei einer Höhe von 11,9 cm.

Tabelle 7: Scan-Länge

Werte	Länge [cm]
Minimum	9,60
Maximum	18,10
Mittelwert	12,35
Standardabweichung	1,54
Median	11,95

3.3.4 Bildhäufigkeit

Bei allen Scans erfolgte eine Bestimmung der Bildhäufigkeit jedes einzelnen Scans pro Patient. Durchschnittlich wurden von jedem Patienten 246 Bildern \pm 33 Bilder gefertigt, minimal 161 und maximal 363 Bildern. Der Median betrug 239 Bilder.

Tabelle 8: Bildhäufigkeit der einzelnen Scans

Werte	Häufigkeit [Bilder]
Minimum	161
Maximum	363
Mittelwert	246
Standardabweichung	33
Median	239

3.3.5 Kontrastierung

In der aufsteigenden Aorta, im kranialen und im kaudalen linken Ventrikel wurde die Kontrastierung gemessen. Sie betrug im Durchschnitt in der Aorta 298 ± 47 Hounsfield Unit (HU), im linken kranialen Ventrikel 281 ± 40 HU und im kaudalen linken Ventrikel 291 ± 52 HU.

Tabelle 9: Kontrastdichte in der Aorta ascendens, im linken kranialen Ventrikel (LV) und im linken kaudalen Ventrikel, angegeben in Hounsfield-Unit (HU)

	Aorta asc.	Kranialer LV	Kaudaler LV
Mittelwert	298	281	291
Minimum	209	207	197
Maximum	422	373	400
Median	294	272	281
Standardabweichung	47	40	52

Als homogene Kontrastierung wurde ein Kontrastierungsunterschied < 50 HU angesehen.

3.4 Rekonstruktionszeitpunkt

3.4.1 Optimaler Rekonstruktionszeitpunkt

Ein Ziel dieser Studie war, den optimalen Rekonstruktionszeitpunkt (bestimmte Phase des Herzzyklus, relativ zu den R-Zacken im EKG-Signal) für die gleichzeitige Darstellung aller drei Koronarien zu finden.

Im Durchschnitt betrug der Rekonstruktionszeitpunkt 58 %. Der häufigste Rekonstruktionszeitpunkt war 60 %, dieser eignete sich bei 35 der 60 Patienten (58,3 %) zur besten Illustration der Koronarien. Die Range reichte von 35 % bis 70 %. Die Verteilung der Rekonstruktionszeitpunkte im einzelnen war:

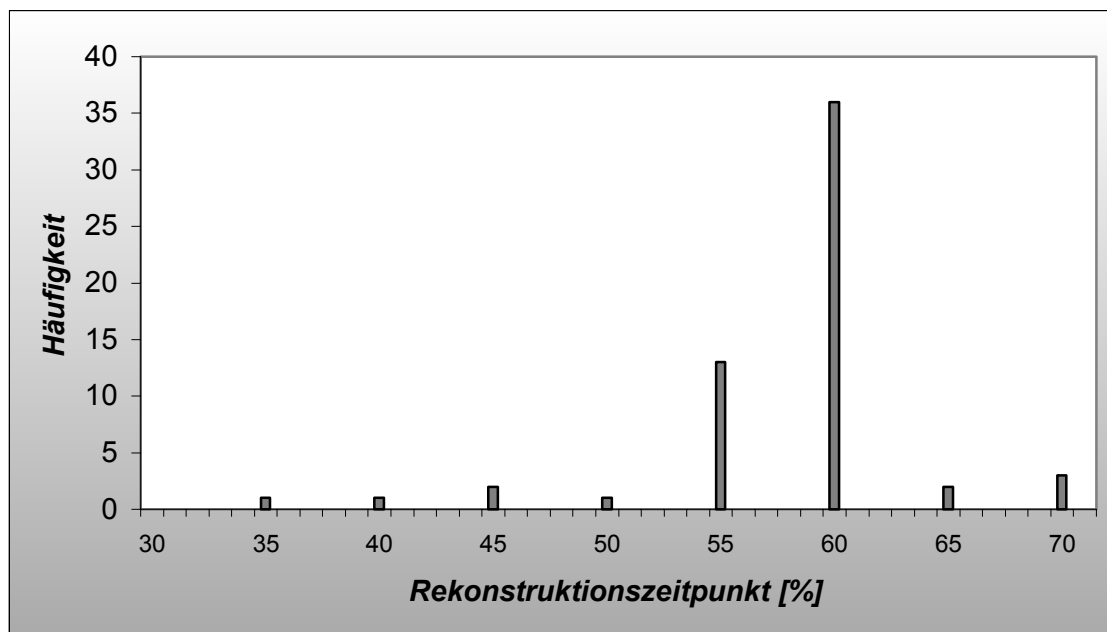


Abb. 10: Häufigkeit der verschiedenen Rekonstruktionszeitpunkte

Bei den jeweiligen Rekonstruktionszeitpunkte wurde der Mittelwert der Bildqualität der 13 Segmente bestimmt. Dies ermöglichte die Korrelation zu den jeweiligen Rekonstruktionszeitpunkten:

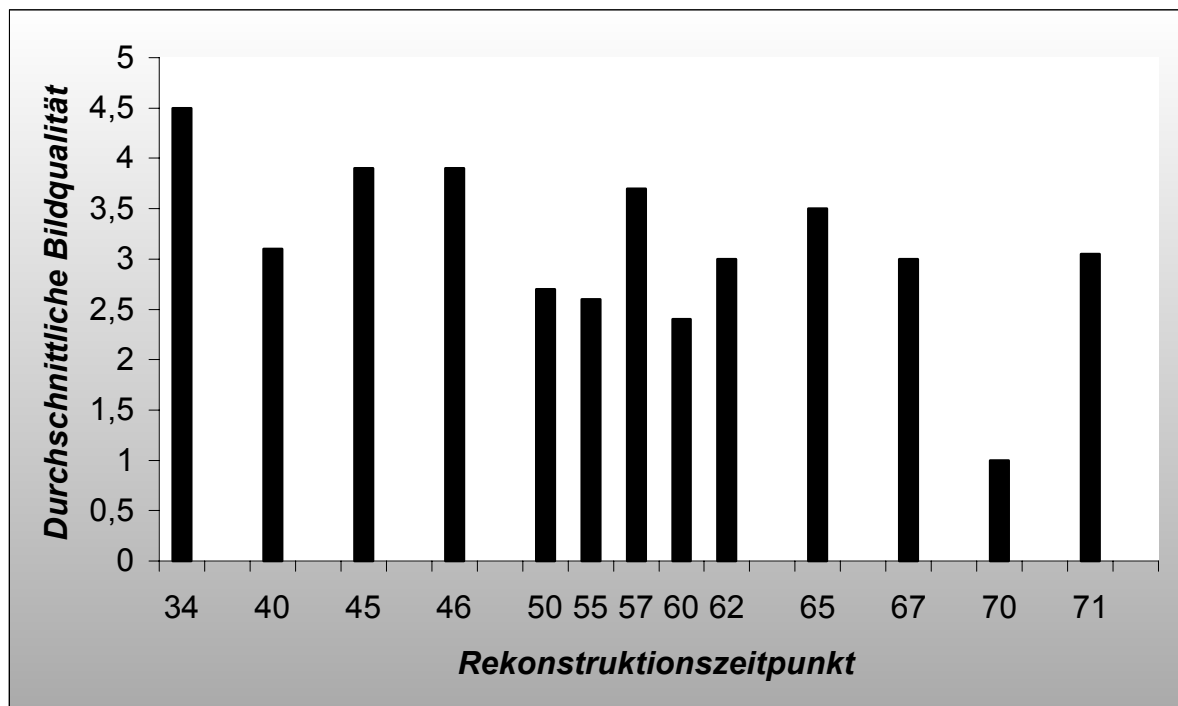


Abb. 11: Korrelation des Rekonstruktionszeitpunktes mit der durchschnittlichen Bildqualität der 13 Segmente

Es zeigte sich, dass die Bildqualität, unabhängig vom Rekonstruktionszeitpunkt, durchschnittlich $3,1 \pm 0,82$ betrug.

Signifikant häufiger wurde das 60 % Rekonstruktionsintervall als bestes Intervall zur Rekonstruktion der Daten herangezogen. Beim Vergleich der absoluten Bildqualität der so rekonstruierten Datensätze der besten Rekonstruktionszeitpunkte untereinander konnte kein absolut bester Rekonstruktionszeitpunkte ermittelt werden.

3.4.2 Rekonstruktionsvergleich

Bei $n=56$ Patienten konnten (die Wiederherstellung der Rohdaten gelang bei 4/60 Patienten nicht) 50-, 60- und 70 % Rekonstruktionen vorgenommen werden. Zum Rekonstruktionsvergleich wurde bei den jeweiligen Rekonstruktionen die durchschnittliche Bildqualität aller Segmente beurteilt, die

Mittelwerte bestimmt und die verschiedenen Rekonstruktions-Bildqualitätsdaten miteinander verglichen. Es ließ sich feststellen, dass bei n=37/56 Patienten eine Änderung der Bildqualität bei den unterschiedlichen Zeitpunkten stattfand. D.h. die durchschnittliche Bildqualität der 13 Segmente waren im 50-, 60- und 70 % Zeitintervall nicht identisch. Eine unveränderte Bildqualität in allen drei Rekonstruktionszeitpunkten zeigte sich bei n=19 Patienten. Eine veränderte Bildqualität wurde bereits bei einer Abweichung der durchschnittlichen Bildqualität der 13 Segmente von $\pm 0,1$ angesehen.

Bei den 19 Patienten mit unveränderten Rekonstruktionspunkten waren vier arhythmisch, der Mittelwert der Bildqualität betrug 2,8 und die mittlere Herzfrequenz lag bei 59,3.

3.4.3 Diagnostische Bildqualität der verschiedenen Rekonstruktionen

Um die Bildqualität, die eine klinische Diagnostik dieses Verfahrens zulassen, zu beurteilen, wurden bei dem besten Rekonstruktionszeitpunkt die Bildqualität (Kapitel 2.7.3) der 13 Segmente bestimmt und sie

- in diagnostisch (BQ 1-3),
- eingeschränkt diagnostisch (BQ 4-5)

eingeteilt. Diese Einteilung erfolgte bei 59/60 Patienten, da sich bei einem Patienten die Rekonstruktion der Daten nicht durchführen ließ.

Insgesamt waren es 776 Segmente (die Zahl ergibt sich aus 59 Patienten mit je 13 Segmenten und 9 Bypässen), 579/776 diagnostisch (74,6 %) und 197/776 eingeschränkt diagnostisch (25,4 %).

Die 197 eingeschränkt diagnostizierbaren Segmente sind zum einen begründet in den starken Kalzifizierungen und zum anderen in den Bewegungsartefakten. Die durch Kalzifizierungen eingeschränkte Beurteilbarkeit der Koronarien zeigte sich bei 48 (6,2 %) Segmenten. 149 Segmente (19,2 %) waren eingeschränkt beurteilbar aufgrund von Bewegungsartefakten (**Tabelle 10**).

In einer weiteren Auswertung wurden die distalen Segmente (4, 9, 10, 12 und 13, Segmenteinteilung Kapitel 2.7.2) ausgeschlossen und somit 462 Segmente beurteilt. Bei 374/462 (81 %) war die Bildqualität diagnostisch aussagefähig. 88/462 (19 %) zeigten eine eingeschränkt diagnostische Aussagefähigkeit. Darunter wiesen 29/462 (6,3 %) Kalzifizierungen und 58/462 (12,6 %) starke Bewegungsartefakte (Kapitel 2.7.3) auf (**Tabelle 10**).

Die gleiche Auswertung wurde bei allen Patienten mit einem Agatson-Score <1000 ermittelt:

Diagnostisch gut beurteilbar waren 423/547 Segmente (77,3 %) und eingeschränkt 124/547 (22,7 %) Segmente. Nach der Aufteilung der eingeschränkten diagnostizierbaren Segmente zeigte sich folgende Verteilung: 12/547 Segmente (2,2 %) waren kalzifiziert und bei 112/547 Segmente (20,5 %) lagen Bewegungsartefakte vor (**Tabelle 10**).

Zusätzlich wurde bei diesen Patienten mit einem Agatson-Score von kleiner 1000 die distalen Segmente (4,9,10,12,13; Segmenteinteilung Kapitel 2.7.2) ausgeschlossen. Es ergaben sich dadurch 336 Segmente, wovon 287 (85,4 %) gut diagnostisch waren. Die verbleibenden 14,6% eingeschränkten diagnostischen Segmente wiesen bei 7 (2,1 %) Segmenten Kalzifizierungen und bei 42 (12,5 %) Segmente Bewegungsartefakte auf (**Tabelle 10**).

Ferner erfolgte ein Ausschluss des Segments 3 (distaler Anteil des RCA) und des Segments 8 (distaler Anteil des RIVA, nach Abgang des zweiten Diagonalastes, Kapitel 2.7.2):

hierbei zeigte sich von insgesamt 252 Segmenten eine diagnostische Bildqualität bei 220 Segmente (87,3 %), kalzifiziert eingeschränkt waren 5 Segmente (2 %) und Artefakt bedingt 27 Segmente (10,7 %) (**Tabelle 10**).

Tabelle 10: Diagnostische Beurteilung der Segmente

Segmente	Alle Patienten	Ausschluß Seg. 4,9,10, 12,13	Pat. Agatson <1000	Ag.<1000 Ausschluß 4,9,10, 12,13	Ag.<1000 Ausschluß 3,4,8,9, 10,12,13
Insgesamt	776 (100%)	472 (100%)	547 (100%)	336 (100%)	252 (100%)
Diagnostische	579 (74,6%)	384 (81,4%)	423 (77,3%)	287 (85,4%)	220 (87,3%)
Nicht diagnostische	197 (25,4%)	88 (18,6%)	124 (22,7%)	49 (14,6%)	32 (12,7%)
davon Kalzifizierte	48 (24,4%)	30 (34,1%)	12 (9,7%)	7 (14,3%)	5 (15,6%)
davon Artefakte	149 (75,6%)	58 (65,9%)	112 (90,3%)	42 (85,7%)	27 (84,4%)

3.5 Risikofaktoren für eine koronare Herzerkrankung

Retrospektiv wurde das kardiale Risiko (durch Diabetes mellitus, Rauchen, Hyperlipidämie, familiäre Disposition) ermittelt. Dabei konnten bei 45 der 60 Patienten die Risikofaktoren ermittelt werden, bei 15 Patienten waren die Daten nicht verfügbar. Dies bedeutet, dass bei diesen 15 Patienten zwar bekannt war, ob ein Risikoprofil vorlag oder nicht, aber keine genaue Auflistung der einzelnen Risikofaktoren dokumentiert war.

Bei den 45/60 Patienten waren 10 (22,2 %) Raucher, 8 (17,7 %) Ex-Raucher und 27 (60 %) Nichtraucher. Lediglich zwei (4,4%) der 45 Patienten hatten einen Diabetes mellitus, Typ II. Von Hyperlipidämie, einem weiteren Risikofaktor, waren 24 (53,3 %) Patienten betroffen. Nur einer (2,2 %) wies eine familiäre KHK Disposition auf. 29 Patienten (64,4%) war mit einer arteriellen Hypertonie bekannt.

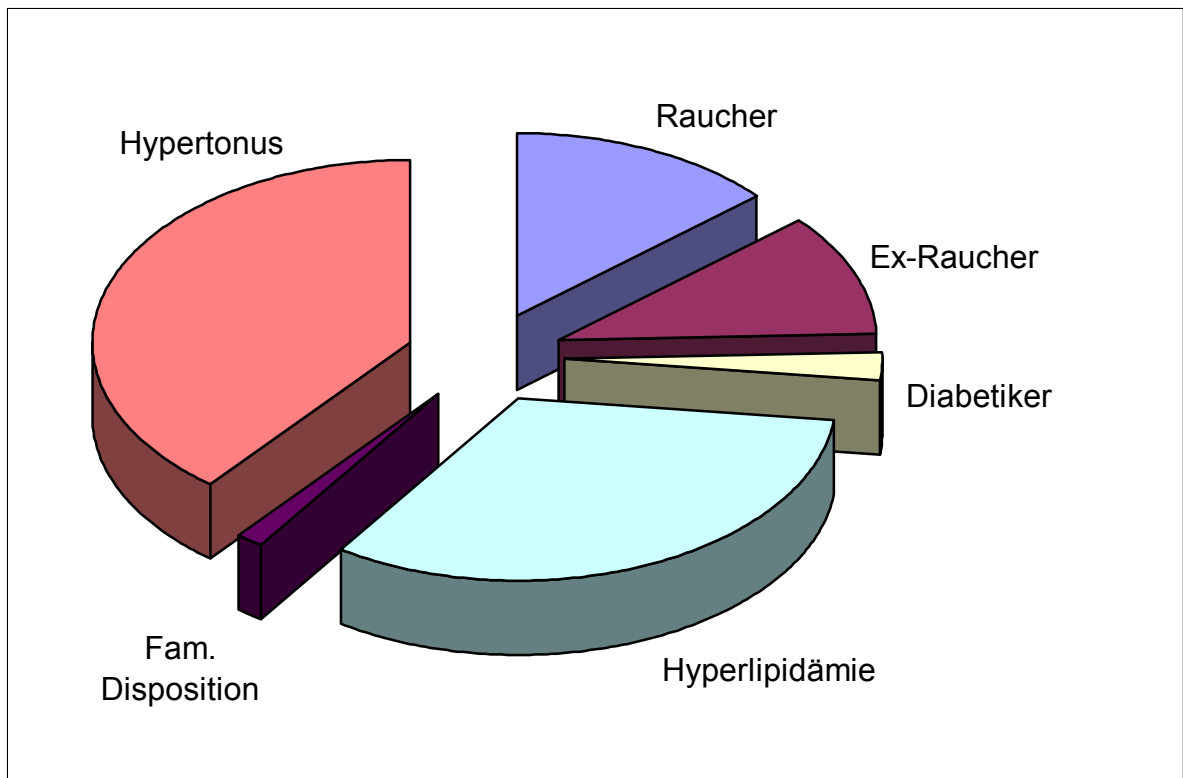


Abb.12: Häufigkeit der Risikofaktoren

3.6 Ursachen für schlechte Bildqualität

Bei der Detektion der Bildqualität, stellte sich bei 17/60 Patienten eine schlechtere durchschnittliche Bildqualität als 3,5 (Kapitel 2.7.3) und damit nur eingeschränkt diagnostisch, heraus.

Gründe waren:

1. Ausgeprägte Kalzifizierung der Koronararterie
2. Erhöhter Body-Maß-Index (BMI)
3. Arrhythmie oder hohe Herzfrequenz
4. Einstromartefakte des Kontrastmittels
5. Atem-/Bewegungsartefakte bei inkomplettem Atemanhalteverfahren
6. Sonstiges (ECG-Pulsing, Verschlüsse und kleine Gefäße)

Tabelle 11: Häufigkeit der Ursachen der schlechten Bildqualität

Ursache	Häufigkeit
Kalzifizierungen	9
BMI	4
Arrhythmie	5
Einstromartefakte	3
Atem-/Bewegungsartefakte	2
Sonstiges	5

Bei den Patienten mit starker Kalzifizierung (1. Zeile der **Tabelle 11**) betrug der mittlere Kalkgehalt im Agatston-Score $1475,4 \pm 960,8$ mg und im Kalzium-Score $244,9 \pm 192,2$ mg Kalziumhydroxyapatit.

Der BMI (2. Zeile der **Tabelle 11**) dieser Patienten lag im Mittel bei $32,3 \pm 2,1$ kg/m².

Die Herzfrequenz der 5 Patienten mit Arrhythmie (3. Zeile der **Tabelle 11**) oder zu hoher Herzfrequenz betrug 79 ± 19 SPM.

3.7 Koronare Kalklast

Die koronare Kalklast-Bestimmung wurde bei 58/60 Patienten erfolgreich durchgeführt. Bei zwei Patienten konnte aufgrund defekter Datenträger nicht mehr auf die Daten zurückgegriffen werden. Der mittlere Kalziumgehalt betrug $83,7 \pm 129,5$ mg Kalziumhydroxyapatit (CaHA). Im Agatston-Score-Äquivalent (ASE) lag er bei 506 ± 743 .

13/58 (22 %) Patienten hatten Werte über 1000. In dieser Gruppe war die Gesamtdurchschnittsmasse $296,1 \pm 122,4$ mg CaHA und im ASE 1718 ± 579 , wohingegen bei den restlichen 45 Patienten mit einem ASE <1000 die Gesamtkalziummasse im Durchschnitt $25,8 \text{ mg} \pm 39,9 \text{ mg CaHA}$, 147 ± 231 im ASE betrug.

3.8 Ergebnis der Multi-Slice-Computertomographie

Eine Multi-Slice-Computertomographie konnte bei allen 60 Patienten ohne Komplikationen durchgeführt werden. Zwei Patienten mussten wegen Tachykardie bzw. Atemartefakte von der Analyse der Sensitivität und Spezifität zur Ermittlung signifikanter Koronarstenosen ausgeschlossen werden.

Insgesamt wurden 763 Koronararteriensegmente gescannt (58 Patienten mit 13 Segmenten und 9 Bypässen). Bei 189 konnte eine exzellente Bildqualität erzielt werden, 198 hatten eine gute und 218 Segmente waren befriedigend bzw. noch diagnostisch beurteilbar. Eingeschränkt diagnostizierbar aufgrund von Kalzifizierungen waren 46 Segmente, aufgrund von Bewegungsartefakte waren es 112 Segmente.

Insgesamt zeigten 606 (79,3%) der Segmente eine diagnostische Bildqualität, in allen anderen Segmenten war die Lumen-Einschätzung beeinträchtigt.

3.9 Vergleich Koronarangiographie und CT hinsichtlich der korrekten Diagnose pro Patient

Nach Durchführung beider Untersuchungsmethoden wurden die Diagnosen der Patienten miteinander verglichen. Unterschieden wurde bei der Multi-Slice-Computertomographie unter korrekt gestellter Diagnose, Hauptdiagnose erkannt und falscher Diagnose. Unter Hauptdiagnose wurde definiert, ob eine Gefäßerkrankung vorhanden war oder ausgeschlossen werden konnte. Dabei war die Anzahl der Gefäßerkrankung nicht von Bedeutung.

Bei 37 (63,8 %) Patienten war die Diagnose exakt richtig, d.h. die Anzahl und Lokalisation der Gefäßerkrankung war mit der Koronarangiographie identisch. Zusätzlich wurde bei 19 Patienten (32,8 %) die richtige Hauptdiagnose gestellt. Dabei wurden 17 Läsionen übersehen und 13 fälschlicherweise hinzugefügt.

Bei 2 Patienten (3,4 %) wurde mittels CT die falsche Diagnose im Vergleich zur Koronarangiographie diagnostiziert.

Bei einem der nicht richtig diagnostizierten Patienten wurden zwei Läsionen falsch positiv bewertet, bei dem anderen, mit totaler Arrhythmie und hohem Kalziumgehalt, konnte kein Ausschluss einer Stenose >50% befundet werden.

Insgesamt konnten bei 56 von 58 Patienten (96,6%) die richtige Hauptdiagnose mittels Mehrzeilen-Computertomographie gestellt wurde.

3.9.1 Sensitivität und Spezifität-Detektion höhergradiger Koronarstenosen

Die statistische Analyse von Sensitivität und Spezifität erfolgte bei insgesamt 58 Patienten, zwei wurden ausgeschlossen aufgrund der Entwicklung einer Tachykardie bzw. Atemartefakte. In insgesamt 763 Segmenten konnten mittels Koronarangiographie 75 Läsionen >50 % diagnostiziert werden. Die Multi-Slice-Computertomographie detektierte korrekt 54 (72 %) davon. 21 Läsionen wurden entweder übersehen oder der Schweregrad unterschätzt (3 wegen Bewegungsartefakte, 9 wegen ausgeprägter Kalzifizierungen und 9 Läsionen wurden trotz guter diagnostischer Bildqualität übersehen). Weitere 21 Läsionen wurden in ihrem Stenosegrad überschätzt und als falsch positiv gewertet.

Die Sensitivität lag bei 72 %, die Spezifität bei 97 %. Der positiv prädiktive Wert betrug 72 % und der negativ prädiktive Wert 97 %.

Wenn ein Ausschluss der Patienten mit einem Agatston-Score größer 1000 erfolgte (n=46), wurden durch die Koronarangiographie 40 Stenosen >50 % entdeckt. Die Multi-Slice-Computertomographie erkannte 39 (95 %) davon. Eine Läsion wurde in einem Marginalast übersehen und 9 wurden überschätzt und als falsch positiv gezählt.

Die Sensitivität betrug dadurch 98 %, die Spezifität 98 %, der positiv prädiktive Wert 80 % und der negativ prädiktive Wert 100 %.

Tabelle 12: Sensitivität und Spezifität bei unterschiedlichen Agatson-Scores

	Sensitivität	Spezifität	Pos. präd. Wert	Neg. präd. Wert
Alle Patienten	72	97	72	97
Agatson <1000	98	98	80	100

3.10 Plaquemorphologie

Die Plaques wurden in 11 verschiedene Gruppen (Kapitel 2.10.1) eingeteilt. Es wurden bei 58/60 Patienten insgesamt 479 Plaques detektiert. Die Anzahl der verschiedenen Plaquearten war wie folgt:

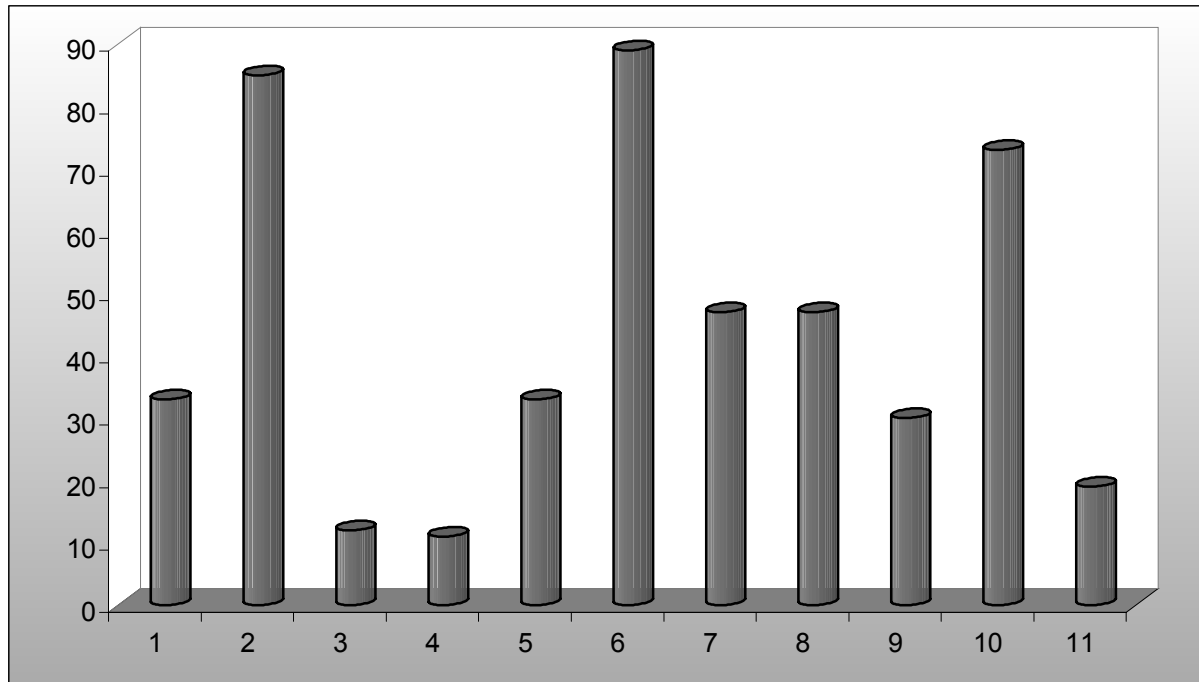


Abb.13: Häufigkeit der verschiedenen Plaquemorphologien

Die 479 Plaques wurden mit dem Stenosegrad der Koronarangiographie korreliert. Bei der Angiographie wurden zwischen den Stenosegrade 0%, <30 %, <50 %, 50 – 70 %, >70 % und 100 % unterschieden. Die Läsionen verteilten sich anteilmäßig im Bezug auf den Stenosegrad wie folgt:

Table 13: Häufigkeit der Stenosegrade der Plaques

Stenosegrad	Anzahl
0%	92
<30%	58
30-50%	151
50-70%	113
> 70%	49
Verschluss	20

Bei der Auswertung in Kapitel (3.9.1) wurde eine segmentale Auswertung zugrunde gelegt, d.h. innerhalb eines Segmentes wurde die höchstgradige Läsion gewertet.

In der hier vorliegenden Auswertung (Kapitel 3.10) bezog sich die Anzahl der Stenosen auf die im CT abgrenzbaren Plaques, d.h. pro Segment konnten mehrere Stenosen gewertet werden. Dadurch liegt die Gesamtzahl der Stenosen hier höher.

3.10.1 Stenosegrad der verschiedenen Plaques

Die untersuchten 479 Plaques (eingeteilt in 11 verschiedene Plaquearten, Kapitel 2.10.1) wurden mit dem Stenosegrad der Koronarangiographie korreliert. Dabei wurde unterschieden in <70%, >70% und 100% Stenosen.

Tabelle 14: Anzahl der Plaques, aufgeteilt in die verschiedenen Stenosegrade

	Kalzifiziert					Nicht kalzifiziert				Gemischt	
Plaquetart	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
< 70%	33	84	12	10	27	89	46	38	20	45	6
> 70%	0	1	0	1	3	0	1	9	6	20	8
100%	0	0	0	0	3	0	0	0	4	8	5

Die Auswertung erfolgte hier erst ab einem Stenosegrad von 70%, um die statistischen Unterschiede besser verdeutlichen zu können. Ziel war nicht, eine diagnostische Aussage zu erlangen, sondern die prinzipielle Durchführbarkeit zu prüfen.

Bei Betrachtung der **Tabelle 14** kann festgestellt werden, dass die Plaquetarten Nr. 1, Nr. 3 und Nr. 6 keine höhergradige (>70 %) Stenose verursachten. Die Plaquemorphologie Nr. 2 bewirkten von den insgesamt 85 Plaques mit dieser Morphologie nur einmal (1,2 %) eine höhergradige Stenose.

Die mit Kalk ausgekleideten Gefäße (Plaquet-Nr. 4) führten in einem (9,1 %) von 11 Fällen zu einer Stenose >70 %.

Sechs (18 %) der 33 Kalkkonglomerate (Plaquemorphologie Nr. 5) stellten eine höhergradige Stenose dar. Drei davon (9,1 %) waren komplette Verschlüsse.

Größere wandständige Softplaques (Nr. 7) verschuldeten einmal (2,1 %) von 47 Plaques diesen Typs Stenosen.

Bei den insgesamt 47 Twinsoftplaques (Nr. 8) riefen 9 (19,2 %) eine Stenose >70% hervor, Verschlüsse sind aber in dieser Plaquetart keine vorhanden.

Softplaqueverschlüsse (Nr. 9) wurden makroskopisch 30 entdeckt. 10 (33 %) waren nach der Korrelation mit dem Herzkatheterbericht eine höhergradige Stenose oder ein Verschluss.

Als bedeutendste Plaquetart, die für höhergradige Stenosen und Verschlüsse wahrscheinlich verantwortlich ist, ließen sich die Mischplaques detektieren. Unterteilt wurden sie in eine Gruppe mit Kalküberschuss (Nr. 10) und eine mit Softplaqueüberschuss (Nr. 11).

Bei den Mischplaques mit überwiegendem Softplaqueanteil (Nr. 11) verursachten 68 % der insgesamt 19 Plaques eine höhergradige Stenose oder einen Verschluss. Nicht ganz so hoch war der prozentuale Anteil bei den kalküberwiegenden Mischplaques: bei insgesamt 73 Plaques waren 20 (27,4 %) für höhergradige Stenosen verantwortlich und für 8 Verschlüsse (11 %). Zusammenfassend waren bei dieser Mischplaqueart 28 Plaques (38,4 %) an höhergradigen Stenosen oder Verschlüssen verantwortlich.

In **Tabelle 15** wurden die oben beschriebene Ergebnisse, d.h. der prozentuale Anteil jeder einzelnen Plaquemorphologie bezogen auf Stenosegrad, in der ersten Zeile nochmals aufgelistet und zusammengefasst.

In der zweiten Zeile der **Tabelle 15** wurden die Stenosen >70 % und die Kompletterschlüsse analysiert, um die Verteilung auf die unterschiedlichen Plaquemorphologien aufzuzeigen.

Bei der Analyse dieser höhergradigen Stenosen zeigte sich, dass 41 % davon Mischplaques mit Kalküberschuss, 19 % Mischplaques mit Softplaqueüberschuß, 14 % Softplaqueverschlüsse und 13 % Twinplaques sind. 60 % aller höhergradigen Stenosen oder Verschlüsse wurden durch Mischplaques unterschiedlicher Zusammensetzung verursacht. Werden die makroskopischen Softplaqueverschlüsse und die Twinplaques, die beide keinen Kalk beinhalten, betrachtet, verursachen diese vier Plaquetypen 87 % aller angiographisch gesicherten signifikanten Stenosen.

Tabelle 15: Plaquemorphologie korreliert mit höhergradigen Stenosen

Plaquestyp	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Anteil höhergradiger Stenosen >70+100%	0	1,2	0	9,1	18	0	2,1	19	33	38	68
Anteil aller Stenosen >70+100%	0	1,4	0	1,4	8,7	0	1,4	13	14	41	19

Tabelle 16: Stenose-Ausschluß

Typ	Anzahl Plaques	Anzahl Stenosen	Rel.in % in Bezug auf Plaques	Rel.in % bezogen auf Ausschluß Stenosen	Pos.präd. Wert zum Ausschluß einer Stenose	Pos.präd. Wert zum Ausschluß einer Stenose
I	33	0	100	100	1,00	0,82
II	85	1	98,8	98,5	0,99	
III	12	0	100	100	0,99	
IV	11	1	90,9	98,5	0,91	
V	33	6	81,8	91,3	0,82	
VI	89	0	100	100	1,00	0,75
VII	47	1	97,9	98,5	0,98	
VIII	45	9	80	87	0,81	
IX	30	10	66,6	85,5	0,67	
X	74	29	60,8	58	0,62	0,55
XI	18	12	33,3	82,6	0,32	

Zusammenfassend wurde in **Tabelle 16** die Anzahl der Plaquetypen, die Anzahl der Stenosen, die Relation in bezug auf die Plaques und in Bezug zum Ausschluß einer Stenose, sowie der dazugehörige positiv prädiktive Wert zum Ausschluß einer Stenose dargestellt.

3.11 Ausgewählte Beispiele

a)



b)



c)

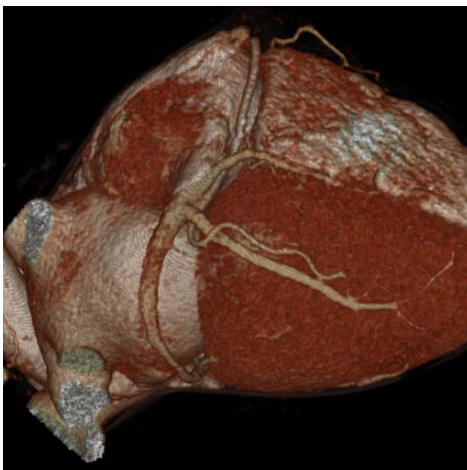
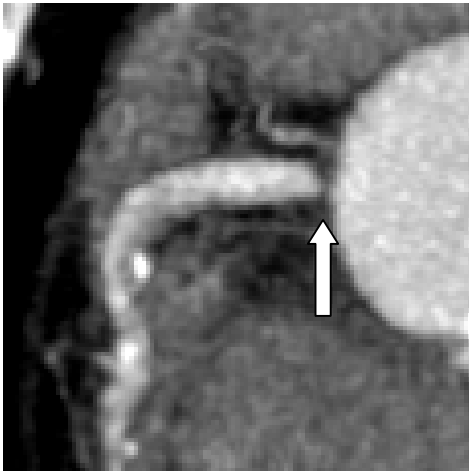


Abb. 14: 59-jähriger Patient mit bekannter Gefäßwandveränderung im proximalen LAD ohne signifikanten Verschluss. Alle drei Koronarien konnten gut dargestellt werden (a)+(b). Exzellente Bildqualität des dargestellten Koronarbaumes mit nur geringfügiger Kalzifizierungen (Agatson-Score 257). (c) Darstellung der gesamten RCA bis in die Peripherie.

a)



b)

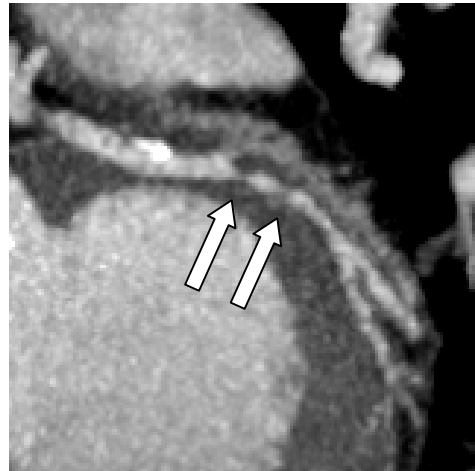
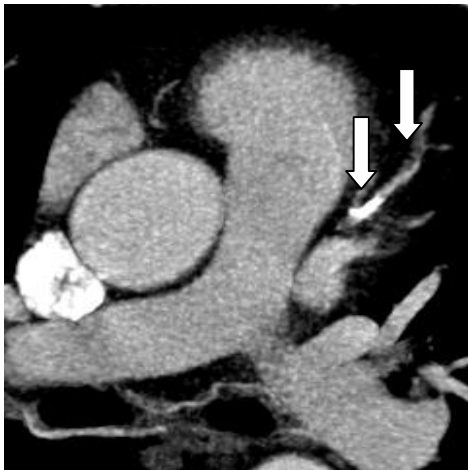


Abb. 15: 58-jähriger Patient mit einer Zwei-Gefäß-KHK. Es zeigt sich eine hochgradige Stenose, geringe Kalzifizierungen bei einer gute Bildqualität.

(a) Hochgradige Abgangsstenose der RCA

(b) Tandem-Läsion im proximalen RCX

a)



b)

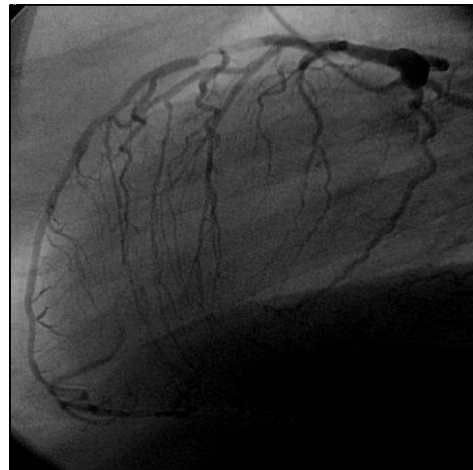
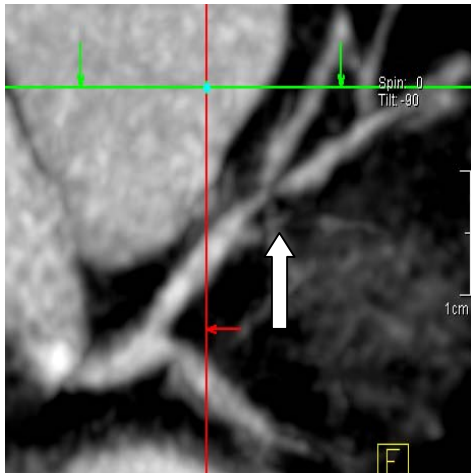


Abb. 16: 57-jähriger Patient mit bekannter Zwei-Gefäß-KHK und vorangehender mehrmaliger RCX und LAD-PTCAs. Durch geringe Kalzifizierungen (ASE=39) und einer niedrigen Herzfrequenz (<65 SPM) konnte eine hervorragende Bildqualität mittels axialer MIP gewonnen werden.

(a) Mehrere LAD-Läsionen sind sichtbar

(b) Korrespondierende Koronarangiographie in LAO-Projektion

a)



b)

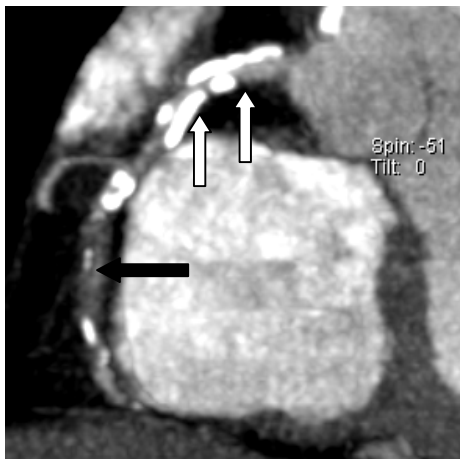


Abb. 17: 57-jährige Patientin mit Verdacht auf eine signifikante Stenose. Keine Kalzifizierungen sichtbar.

(a) Hochgradige Läsion an der Bifurkation LAD/D₁, angulierte MIP

(b) Korrespondierendes Koronarangiogramm

a)



b)

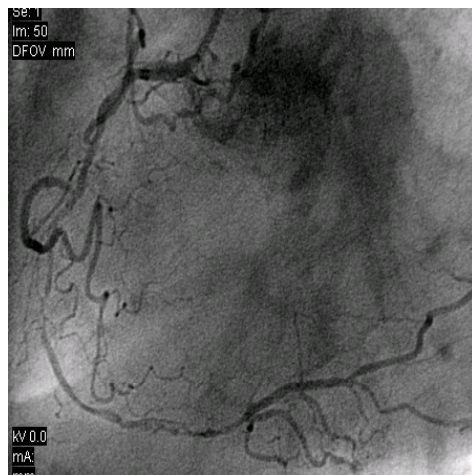


Abb. 18: 71-jähriger Patient mit einer Drei-Gefäß-KHK

(a) Prominente Kalzifizierungen im proximalen RCA, ohne signifikanter Lumeneinengung (weiße Pfeile). Im Pars descendens des RCA wird ein Kompletverschluss durch einen Mischplaque mit geringen Kalzifizierungen verursacht (schwarzer Pfeil).

(b) Korrespondierendes Angiogramm.

4. Diskussion

4.1 Koronare Herzerkrankung

4.1.1 Grundlagen

Die koronare Herzerkrankung (KHK) ist die häufigste Todesursache in Europa und den USA. Bei 600.000 Toten war im Jahr 1998 in Europa die Todesursache die koronare Herzerkrankung (29). Fast die Hälfte dieser Patienten starben ohne jegliche Andeutung koronarspezifischer Symptome. Die KHK ist eine ischämische Herzerkrankung uneinheitlicher Ätiologie, die pathophysiologisch durch eine primär Koronarinsuffizienz (Missverhältnis zwischen dem Bedarf des Herzmuskels an energieliefernden Substraten bzw. Sauerstoff und dem tatsächlichen Angebot) gekennzeichnet ist (30).

Leitsymptom der Koronarinsuffizienz ist die stabile Angina pectoris: vorwiegend retrosternal lokalisierte Schmerzen, die durch körperliche oder psychische Belastungen ausgelöst werden und in der Regel durch Ruhe innerhalb von 5-15 Minuten sistieren. Die Schmerzen können zum Hals, Unterkiefer Schultergegend, linken Arm bis in die ulnaren Fingerspitzen ausstrahlen. Kalte Außentemperatur und postprandiale Situationen können die Schmerzen verstärken. Die Schmerzen verschwinden typischerweise nach Nitratgabe und nach Beendigung der körperlichen Anstrengung.(30).

Differentialdiagnostisch weisen Brustschmerzen eine große Bandbreite möglicher anderer Ursachen auf. Möglich wären pleurale und pulmonale Ursachen, Erkrankungen an Mediastinum oder Aorta, Ösophaguserkrankungen, Erkrankungen an Rippen, Wirbelsäule, Nerven und Abdominalerkrankungen mit thorakaler Schmerzausstrahlung (31).

Pathophysiologische Grundlage der koronaren Herzerkrankung ist die Atherosklerose der Herzkranzgefäße.

Nach der Definition der WHO (1957) versteht man unter Atherosklerose die variable Kombination von Intimaveränderungen, bestehend aus herdförmigen Ansammlungen von Lipiden, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen (Kalkablagerungen) verbunden mit Veränderungen der Tunica media der Arterien (30).

Die Koronarsklerose ist keine degenerative Erkrankung, sondern eine entzündlich – fibroproliferative Reaktion auf eine initiale Endothelschädigung, gefolgt von reparativen Mechanismen (30).

Der Zusammenhang dieser Schädigungen mit bestimmten Risikofaktoren wurde in großen Studien (32-36) untersucht. Mit einigen Faktoren besteht eine große Korrelation (sog. Klasse I), mit anderer eine geringere (Klasse II). Zu den Risikofaktoren der Klasse I gehören Fettstoffwechselstörungen mit Hyperlipidämie, erhöhtem Triglycerid- und gehärteten Fettsäuregehalt im Blut, sowie eine arterielle Hypertonie, mit meist erhöhter Konzentration des Angiotensin II, was über die Aktivierung der Phospholipase C zu einer Muskelhypertrophie und zu gesteigerter Oxidation des LDL (Low density lipoproteins) führt. Ein weiterer Faktor der Klasse I ist die Stoffwechselerkrankung Diabetes mellitus, die durch hyperglykämische Verhältnisse Endothelschäden verursacht und der Nikotinabusus. Nach einer Studie von Kawachie et al. (37) birgt auch das Passivrauchen ein gewisses Risiko, atherosklerotische Veränderungen in den Gefäßen zu entwickeln.

Zu den Risikofaktoren der Gruppe II wird die Hyperhomocysteinämie ($>12 \mu\text{mol/l}$) gezählt, die auf das Endothel schädigend wirkt und die Kollagenproduktion fördert. Eine Reduktion des Homocysteins durch Folsäure und Vitamin B12 wurde bei hämodialysepflichtigen Patienten bereits erreicht (38). Zu weiteren Risikofaktoren dieser Klasse II gehören erhöhtes Lipoprotein (a), eine Hyperfibrinogenämie, Antiphospholipidantikörper, genetisch bedingte t-PA-Defekte, Bewegungsmangel und psychosoziale Risikofaktoren, wie negativer Stress und niedriger sozialer Status (30).

Sind zwei Risikofaktoren der Klasse I gegeben, ist das Infarktrisiko im Vergleich zu einer Normalperson vierfach erhöht, beim Vorliegen von drei Risikofaktoren erster Klasse zehnfaches Risiko.

Derzeit wird die Frage untersucht, ob die Arteriosklerose auch eine entzündlich-infektiöse Genese hat. Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder Herzinfarkt zeigen signifikant häufiger eine Infektion mit *Chlamydia pneumoniae* (39). Ob hier ein wirklicher Zusammenhang zwischen der koronaren Herzerkrankung und einer Chlamydieninfektion besteht wird derzeit noch diskutiert (40;41).

Assmann et al. (42) untersuchte in einer großen Studie (PROCAM) mit 5389 Patienten, den Zusammenhang von 8 Risikofaktoren und den damit vorhersehbaren Risiko an einem akuten Koronarsyndrom zu erkranken. Zu den acht unabhängigen Risikofaktoren wurden gezählt: das Alter, LDL, Rauchen, HDL, Systolischer Blutdruck, familiäre Belastung bezüglich eines Herzinfarktes, Diabetes mellitus und Triglyzeride. Durch diese Risikofaktorenauswertung konnte bei 82,4% ein akutes Koronarsyndrom vorhergesagt werden.

Obwohl mehrere Theorien und Hypothesen zur Entstehung der Atherosklerose existieren, konnte bisher noch nicht der vollständige Prozess der Pathogenese der Atherosklerose erläutert werden. Trotz dieser Tatsache ist es mittlerweile akzeptiert, dass die Atherosklerose einen spezifischen, chronisch-entzündlichen Prozess darstellt, der durch Interaktionen von Plasmalipoproteine, zellulären Komponenten (Monozyten/Makrophagen, T-Lymphozyten, Endothel und glatten Muskelzellen) und extrazellulärer Matrix der Arterienwand entsteht (43-45).

4.1.2 Klinische Bedeutung

Derzeit durchläuft ein Patient mit typischen koronaren Symptomen, wie thorakales Enge-/Druckgefühl und Dyspnoe eine diagnostische Kaskade:

Ruhe- und Belastungs-EKG, Echokardiographie, Stress-Echokardiographie und eventuell ein Myokard-Szintigraphie. Bei gesichertem klinischen Verdacht (typische Symptome, pathologisches EKG) wird anschließend auf eine invasive diagnostische Methode, der Koronarangiographie, zurückgegriffen.

Die Koronarangiographie ist derzeit der diagnostischer Goldstandard zur Detektion von Koronarstenosen. Die Zahl der diagnostischen Herzkatheter stieg in den letzten Jahren kontinuierlich an: 1991 waren es 214 267 Herzkatheter und 44 528 Koronarinterventionen, 2001 betrug die Anzahl der diagnostischen Herzkatheter 611 882 und die Koronarintervention 195 280 (46). Dies zeigt, dass lediglich bei 31,9% der Herzkatheter eine Intervention (davon bei 75,2% eine „adjuvante Stent-Implantation“) erfolgte (46). Diese Fakten illustrieren die Notwendigkeit zur Einführung einer nicht invasiven Bildgebung der Koronargefäße in der klinischen Routine. Diese Zahlen weisen auch auf den hohen Anteil von symptomatischen Patienten hin, die keine Läsionen der Koronarien aufweisen und damit möglicherweise einer entbehrlichen Untersuchung unterzogen werden. Für diese Patienten wäre eine nicht-invasive diagnostische Methode zum schnellen und sicheren Ausschluss koronarer Läsionen von Bedeutung.

4.2 Alternative Bildgebung

Zu den alternativen Möglichkeiten der Koronararteriendarstellung gehören:

- Elektronenstrahl-CT (EBCT)
- Magnetresonanz (MRT)
- Intravaskulärer Ultraschall (IVUS)
- Nuklearmedizinische Methoden: SPECT, PET
- Mehrschicht-Spiral-CT

4.2.1 Elektronenstrahl-CT

Das Elektronenstrahl-CT (EBCT) beinhaltet keine klassische Röntgenröhre, sondern eine Elektronenkanone, aus der Elektronen bei einer Hochspannung von 120 KV in einem Vakuumtunnel beschleunigt werden. Die Elektronen produzieren an einem Targethalbkreis unter dem Patienten Röntgenstrahlung, deren Schwächung von einem Detektorenhalbkreis über dem Patienten gemessen werden kann.

Vorteil dieses Verfahrens ist die extrem kurze Scanzeit für Einzelschichten und dadurch geringere Bewegungsartefakte. Das EBCT ermöglicht eine sehr sensitive Erfassung von Gefäßlumen und Verkalkungen sowohl der Koronararterien als auch der Bypässen (47). Es gilt derzeit als Goldstandard bei der Detektion und Quantifizierung koronarer Kalkläsionen.

Nachteil dieses Verfahrens ist, dass bei kurzen Scanzeiten das Rauschen die Beurteilung von Stenosegrade und die Detaildarstellung des gesamten Koronarsystems sich schwierig gestaltet. Mehrfachmessungen zur Verbesserung der Bildqualität bewirken längere Scanzeiten und Dosissteigerungen. Die Detektion stenotischer Koronargefäße durch das EBCT wird durch starke Kalzifizierungen eingeschränkt und ist auf ein Gefäßdiameter von <1,5mm beschränkt (48). Diese Methode ist für nur für die Kardiologie anwendbar und bringt hohe Investitionskosten mit sich.

Initial wurde versucht mittels EBCT die Herzmorphologie darzustellen. Mittlerweile wird diese Methode nur noch zur Koronarkalkmessung verwendet. Prinzipiell ist die Detektion von Stenosen möglich, sie ist aber in der klinischen Routine nicht etabliert.

4.2.2 MRT

Eine weitere Methode in der Koronararterien-Diagnostik stellt die Magnetresonanztomographie (MRT) dar. Sie hat seit ihrer Einführung 1993 (49) zahlreiche technische Verbesserungen und Neuerungen (50) erfahren. Die

Entwicklung schnellerer Gradienten-Echo-Sequenzen und stärkerer Magnetfelder haben zu besseren zeitlichen und räumlichen Auflösung geführt. Die MRT ermöglicht eine genaue Untersuchung der myokardialen Morphologie und eine genaue Gewebedifferenzierung, wie die Darstellung der Myokardgesamtmasse und postmyokardial entstandenes Narbengewebe mittels Kontrastmittelanwendung. Des Weiteren können genaue Aussagen über die kardiale Funktion wie Volumen und Blutflussquantifizierungen, d.h. eine genaue Berechnung der linksventrikulären Funktionsparameter (endsystolisches und enddiastolisches Volumen, Ejektionsfraktion) gemacht werden. Die 3D-MRT lässt auch eine Beurteilung großer Koronarien und Bypässen zu, jedoch derzeit noch keine Beurteilung des Stenosegrads, koronarer Kolateralen oder In-Stent-Stenosen.

Die Koronardarstellung ist durch die immer fortwährende Entwicklung besser geworden, aber derzeit der konventionellen Koronarangiographie, sowie der Computertomographie noch unterlegen (51).

Der große Vorteil gegenüber der konventionellen Koronarangiographie wäre die Möglichkeit beim MRT die genaue Zusammensetzung der Plaques mit der dazugehörigen Mikroanatomie darstellen zu können (52) und bereits asymptomatische Plaques zu diagnostizieren (53). Weitere Vorteile dieser Methode ist die fehlende Strahlenbelastung für den Patienten und die exzellente räumliche Darstellung.

Nachteil bzw. Problem des MRT stellt bei einigen Patienten ihre Agoraphobie dar, sowie die Untersuchungsdauer von einer Stunde. Kontraindikationen für diese Methode sind Patienten mit Herzschrittmacher oder implantierbaren automatischen Kardioverter-Defibrillatoren (ICD), Schwangere, Patienten mit Gefäßclips, manche Herzklappenprothesen sowie Metallsplinter.

Etablierte Indikationen sind derzeit anatomische oder pathologische Prozesse wie zum Beispiel Myokard- oder Perikardveränderungen, Herztumore oder Aortenerkrankungen, Klappenstenosen oder -insuffizienzen und funktionelle Krankheitsbilder.

4.2.3 Intravaskulärer Ultraschall (IVUS)

Der Intravasale Ultraschall (IVUS) ist ein invasives Verfahren, welches mittels Angiographie hochauflösende Querschnittsbilder vom gesamten Gefäß, Detektion von Plaques, Kalzifikationen, Plaquelokalisation, ihre Verteilung und ihre Zusammensetzung und deren Wand ermöglicht (54;55). Vorteil dieses Verfahrens ist die exakte Darstellung atherosklerotischer Plaquezusammensetzung und deren Charakterisierung (56).

Die konventionelle Koronarangiographie liefert zwar ein zweidimensionales Bild der Plaqueoberfläche, jedoch wenig über die Plaqueausdehnung, deren Aufbau oder frühe Stadien atherosklerotischer Plaques. Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt bieten gehäuft typische Plaques mit sog. Instabilitätsmarker: Thromben, positives Remodeling und eine ausgedehnte Plaquemasse (57).

Nachteil dieser Methode ist ihre Invasivität und die fehlende Beurteilbarkeit distal der Sonde gelegenen Gefäßabschnitte.

4.2.4 Nuklearmedizinische Untersuchungen

Das Prinzip nuklearmedizinischer Untersuchungen beruht auf der Verabreichung von radioaktiven Isotopen, um deren Verteilung über die nach außen reichende Strahlung mittels Gammakamera abzubilden. Die wichtigsten am Herzen angewandten Verfahren sind:

1. Myokard-Perfusionsszintigraphie

Durch Gabe von Isotope reichern sich diese je nach Myokarddurchblutung an und werden in tomographischer Technik (Single-Photon-Emissions-Computertomographie) dargestellt (58). Zum Nachweis einer Ischämie ist eine Untersuchung vor und nach Belastung notwendig. Sie ermöglicht damit die Darstellung und Beurteilbarkeit vital perfundiertem, nekrotisch infarziertem Myokardgewebe, Ventrikelfunktionsverhältnisse und die Stoffwechselaktivität des

Herzmuskels. Nachteil der Perfusionsszintigraphie ist die mangelnde Spezifität, d.h. es werden zu viele falsch positiv bewertet.

2. Radionuklidventrikulographie

Mit dieser nuklearmedizinischen Methode werden durch die Verabreichung von Technetium markierte Erythrozyten globale und refraktäre Auswurffraktion quantitativ erfasst, sowie das Phasenverhalten der Wandbewegung, Kontraktilität und Relaxation qualitativ beurteilt.

Die rasante Entwicklung der Echokardiographie hat dieses Verfahren in den letzten Jahren in den Hintergrund gedrängt.

3. Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Die PET erlaubt durch die Gabe von ¹⁸F-Desoxyglykose einen Einblick in die Stoffwechsellage des Myokards und eine sichere Unterscheidung zwischen Infarkt Narbe und akinetischem aber noch vitalen Myokard (59). Dieses Verfahren erlaubt eine prognostische Aussage, inwieweit akinetische aber noch vitale Myokardbezirke nach Revaskularisierungsmaßnahmen ihre Kontraktionsfunktion wieder aufnehmen. Diese Methode ist hochspezifisch bei der Beurteilung der Gewebektivität und ihrer Stoffwechselaktivität. Nachteil dieser Methode ist, dass die Untersuchung relativ lange dauert, technisch mit einem Kreisbeschleuniger (Zyklon) sehr aufwendig ist und hohe Kosten verursacht. Sie wird nur an großen Zentren durchgeführt.

4.2.5 Mehrschicht-Spiral-CT (MSCT)

Eine weitere Alternative zur konventionellen Koronarangiographie ist die in dieser Studie angewendete Mehrschicht-Spiral-Computertomographie (MSCT). In den letzten 10 Jahren hat sich die Computertomographie rasant entwickelt. 1998 wurde ein entscheidender technologischer Fortschritt mit der Einführung der MSCT erreicht. Sie ermöglicht die simultane Aufnahme von mehreren CT-Schichten gleichzeitig. Die Weiterentwicklung dieser Technologie führte

2002 zur Einführung des 16-Zeilen MSCT. Derzeit liegt der Entwicklungsstand bei 64 Zeilen.

Vorteil dieser Entwicklungen waren größeren Scan-Geschwindigkeiten und die höhere zeitliche Auflösung. Sie ermöglichten eine bessere Ausnutzung des Kontrastmittelbolus und die Reduktion von Atem- und Bewegungsartefakte. Überdies konnten größere Datenvolumina bei geringerer Schichtdicke erfasst werden und so z.B. bei Polytraumen in kurzer Zeit ein Ganzkörper-CT durchgeführt werden. Nicht nur eine hohe zeitliche, sondern auch eine hohe räumliche Auflösung (dünnere Kollimation) konnte durch die Weiterentwicklung des CT erreichen werden. Die Verbesserung führte zu dünneren Schichten (<1mm) und isotropen Voxel, d.h. eine gleiche Auflösung in allen drei Raumebenen. Dadurch ist diese Methode ideal für zwei- oder dreidimensionale Rekonstruktionen.

Diese Verbesserungen ermöglichten der MSCT den Einzug in die nicht invasive Diagnostik koronarer Gefäße. Der Vorteil gegenüber dem Elektronenstrahl-CT ist das geringere Bildrauschen und die bessere räumliche Auflösung. Es ermöglicht sekundäre Rekonstruktionen in unterschiedlicher Projektionen mit hoher Ortsauflösung. Durch die MSCT ist eine Darstellung der gesamten Koronarien, sowohl distale Gefäßabschnitte als auch Bypässe, möglich. Bei der Detektion koronarer Läsionen lag die Sensitivität und Spezifität der MSCT im Vergleich zur Koronarangiographie in Publikationen des Jahres 2001 im Bereich von 76-91% und 84-97% (60).

Nativ kann die MSCT auch zur Erfassung von Koronarkalk und nach Kontrastmittelgabe zur Morphologiebeurteilung angewandt werden.

Mittels Ekg-Synchronisation können Aufnahmen während umschriebener Phasen (Systole oder Diastole) des Herzzyklus aufgenommen werden.

Vorteil der MSCT sind die kurze Untersuchungszeiten, die schnelle Durchführbarkeit, die lückenlose Erfassung von Volumendatensätze in einer Atempause, Möglichkeit zur dreidimensionalen Rekonstruktion, die Berechnung

von unterschiedlichen Schichtebenen und die im Vergleich zur konventionellen Koronarangiographie geringen Menge an Kontrastmittel.

Nachteil dieser Methode, ist die leicht erhöhte Strahlenexposition im Vergleich zur konventionellen Koronarangiographie (61), sowie die Kontrastmittelanwendung. Des Weiteren sind bei pathologischen Ergebnissen keine Therapieoptionen gegeben, d.h. es muss auf die konventionelle Koronarangiographie zurückgegriffen werden.

Probleme stellen für die Cardio-CT-Untersuchung In-stent-Restenose dar, da sie derzeit noch nicht beurteilbar sind; auch endotheliale Dysfunktionen als Ursache thorakaler Schmerzen lässt sich derzeit auch durch Cardio-MSCT nicht ausschließen.

Für die Patienten ein wichtiger Faktor ist die Frage der Kostenübernahme dieser Cardio-CT-Untersuchung. Momentan übernehmen die Krankenkassen keine Kosten, obwohl eine Cardio-CT-Untersuchung weniger Kosten verursacht als eine konventionelle Koronarangiographie.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

4.3.1 Patientenkollektiv, Diagnosen

Die 60 in die Studie eingeschlossenen Patienten (44 männliche und 16 weibliche) hatten ein Durchschnittsalter von 58,3 Jahren. Diese Patientengruppe kann als repräsentatives Kollektiv für eine Pilotstudie mit charakteristischem Alter (62;63) mit abzuklärender KHK angesehen werden. Die Verteilung Männer zu Frauen entspricht der typischen Relation bei Patienten mit KHK. Diese Patienten wurden vor der geplanten Koronarangiographie in die Studie aufgenommen. Keine Aussage ist allerdings möglich über asymptomatische Patienten oder Patienten mit atypischen Angina pectoris Beschwerden.

4.3.2 Diagnosen

Bei der Auswertung der klinischen Hauptdiagnosen zeigte sich bei 36 Patienten eine Ein- bis Drei-Gefäßerkrankung. Darunter waren auch Bypässe und eine Hauptstammstenose. Eine KHK konnte bei 24 Patienten ausgeschlossen werden. In nur 3,4% war die in der CT gestellte Diagnose falsch, das bedeutet, dass bei 96,6% der Patienten eine vorhandene Gefäßerkrankung oder ein Ausschluss einer KHK korrekt diagnostiziert werden konnte. Immer weiterentwickelte CT-Geräte und die ständige Verbesserung der Rahmenbedingungen (z.B. Herzfrequenzoptimierung) tragen mitunter zu diesen vielversprechenden Ergebnissen bei. Welche Verbesserung letztendlich diesen Fortschritt gebracht hat, wurde in dieser Studie nicht evaluiert, aber sicherlich trägt die Summe aller Verbesserungen zu diesem Erfolg bei.

4.3.3 EKG - gesteuerte Röhrenstrommodulation (ECG-Pulsing)

Da bei der Datenrekonstruktion nur selektiv bestimmte Bereiche des RR-Intervalls, meist die Diastole, zur Rekonstruktion der Bilder herangezogen werden, werden große Teile des Spiraldatensatzes verworfen. Für den Patienten bedeutet dies eine Strahlenexposition ohne diagnostischen Nutzen. Unter ECG-Pulsing versteht man die EKG-synchronisierte Modulation des Röhrenstroms während einer Herz-CT-Untersuchung, d.h. nur in dem zu erwartenden Rekonstruktionsintervall wird auch 100% des Röhrenstroms verwendet, in allen anderen Phasen wird die Stromstärke auf 20% zur Dosisreduktion herabgesetzt. Anhand dieser Methode lässt sich die Strahlendosis um bis zu 47% pro Untersuchung reduzieren (64)

Diese Methode ist allerdings nur bei rhythmischen Patienten sinnvoll.

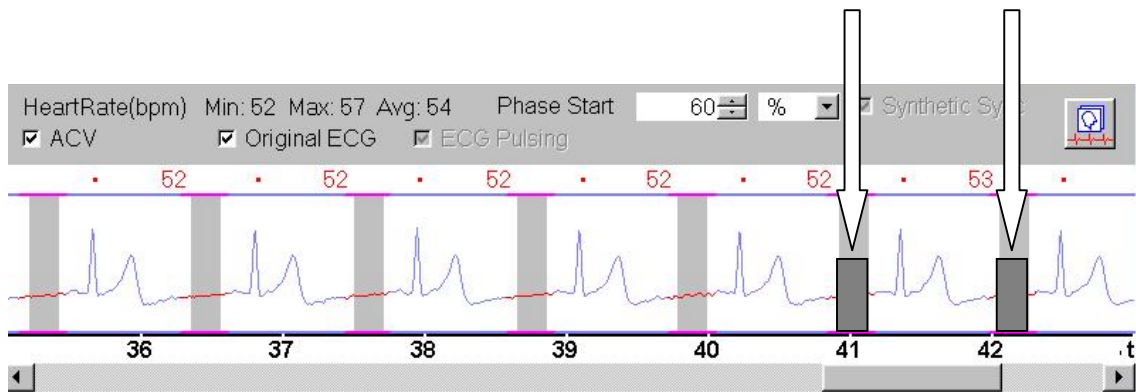


Abb.19: EKG gesteuerte Röhrenstromreduktion bei rhythmischen Patienten

Bei Arrhythmien kann diese Reduktion in die falsche Herzzyklusphase fallen, da das CT die Reduktion des Röhrenstroms aus den vorhergehenden RR-Abständen berechnet und auf jedes folgende RR-Intervall interpoliert (**Abb.2**). Da Arrhythmien nicht vorhergesehen werden können, ist das ECG-Pulsing deswegen nur bei rhythmischen Patienten sinnvoll.

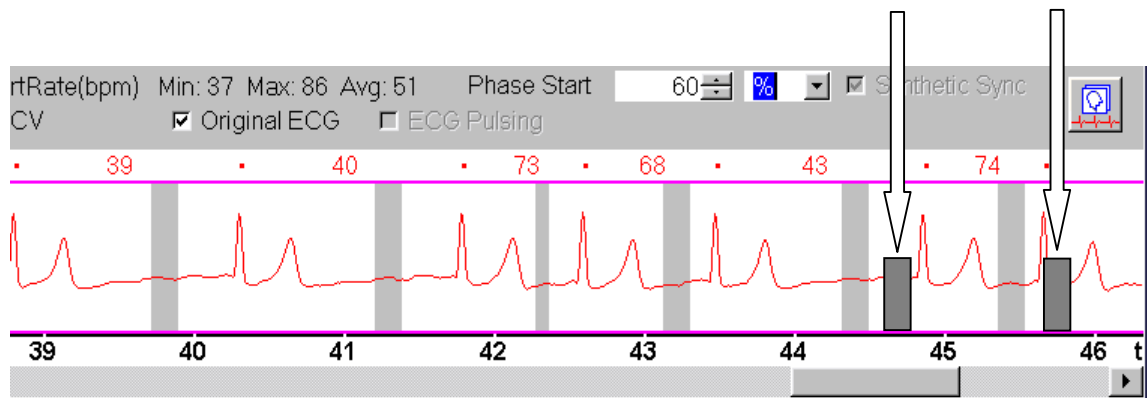


Abb.20: EKG gesteuerte Röhrenstromreduktion bei Arrhythmien

Außerdem ist die Modulation des Röhrenstroms und damit die Höhe der Strahlenexposition auch von der Herzfrequenz abhängig. Das Volldosis-Plateau ist auf 400ms fixiert. Je höher die Herzfrequenz, desto kürzer die Länge des RR-Intervalls: Damit nimmt die relative Länge des Volldosis-Plateau zu und die

Dosisersparnis nimmt ab. Bei einer Herzfrequenz von 150 bpm z.B. beträgt das RR-Intervall genau 400 ms, selbst mit ECG-Pulsing käme es zu keiner Dosisersparnis (65).

Bei 39 der 60 untersuchten Patienten wurde ein ECG-Pulsing verwendet.. Die Entscheidung über die Anwendung des ECG-Pulsing wurde dem Untersucher überlassen. Diese Daten zeigen, dass eine konsequente Senkung der Herzfrequenz angestrebt werden sollte damit nahezu alle Patienten mit ECG-Pulsing untersucht werden können.

4.3.4 Bildqualität

Der entscheidende Qualitätsfaktor bei der CT-Untersuchung der Koronarien ist die Bildqualität. Die beeinflussenden Hauptfaktoren sind Herzfrequenz, Rhythmus und Kalzifizierungen.

4.3.4.1 Herzfrequenz

Die Durchblutung und die geringste Herzbewegung (66) des Herzens und der Koronararterien erfolgt fast ausschließlich in der Diastole. Um bestmögliche Darstellung der Koronarien durch das MSCT zu erreichen, wird diese Untersuchung nur in der diastolischen Herzphase erstellt. Um die Diastole zu verlängern, und die Koronarien damit besser und genauer darstellen zu können, wurde die Herzfrequenz (HF) bei fehlenden Kontraindikationen (wie AV-Block \geq II°, Bradykardie, Hypotonie mit $< 120/80$ mmHg und Herzinsuffizienz NYHA-Stadium $> III$) durch Betablocker (50-100 mg Metoprolol tartat) gesenkt.

Die dabei anzustrebende Herzfrequenz ist derzeit noch ungeklärt. Prinzipiell gilt aber, je niedriger, desto besser. Bei Hong et al. (67) wird eine Herzfrequenz von 74,5 beschrieben, Giesler et al. (68) berichtet von einer Frequenz unter 70. Nieman et al. (69) hat bei 78 Patienten die Analysierbarkeit, die Sensitivität und

die Spezifität bei unterschiedlichen Herzfrequenzen untersucht und verglichen. Bei einer durchschnittlichen Frequenz von 55,8 waren 78% der Segmente analysierbar, die Sensitivität war in dieser Gruppe bei 97% und die Spezifität lag bei 96%.

Schroeder et al. (70) strebt eine Herzfrequenz von 65 an.

Die durchschnittliche Herzfrequenz betrug in unserer Studie 63,8 +/- 11,2. Bei dieser HF lag die Sensitivität und Spezifität bei 98% (Patienten mit Agatston-Score < 1000).

Trotz der individuellen Unterschiede in den Studien, wird die Bedeutung und Notwendigkeit der Herzfrequenzsenkung offensichtlich.

Der Grund für die Herzfrequenzsenkung besteht in der Limitation der zeitlichen Bildauflösung und des Rekonstruktionssystem des CT - Gerätes. Um ein Bild zu rekonstruieren ermöglicht das System, bei einer Gantry-Rotation von 420 ms, eine zeitliche Auflösung von 210 ms in einem Mono-Phasen Algorithmus. Bei höheren Herzraten (>65 BPM) wird ein Bi-Phasen Rekonstruktionsalgorithmus verwendet und erhält damit eine zeitliche Auflösung bis zu 125 ms (71). Bei einer HF von 65 BPM wird der Rekonstruktionsalgorithmus von der Mono-Phasen zur Bi-Phasen Rekonstruktion gewechselt. Das verbessert die zeitliche Auflösung, führt aber nicht automatisch zu einer besseren Bildqualität. Es sind zwei genau gleiche Herzzyklen notwendig, um ein bewegungsfreies Bild zu generieren. Diese Bedingung ist während des Scans nicht immer zu finden. Unsere Daten unterstützen das Konzept, dass ein Mono-Phasen Rekonstruktionsalgorithmus für bessere diagnostische Bildqualität sorgt, wenn eine Herzrate gegeben ist, bei der die zeitliche Auflösung von 210 ms ausreicht, um ein Bild pro Herzrate zu gewinnen. Um diese Limitation zu überwinden gibt es zwei mögliche Strategien: entweder muss die Gantry-Rotation erhöht werden oder negativ chronotrope Substanzen, wie Betablocker, die die Herzrate in die gewünschte Frequenz bringen, verwendet werden.

4.3.4.2 Rhythmus

Tabelle 17: Durchschnittsbildqualität der verschiedene Herzrhythmen und ihre mittlere HF
BQ=Bildqualität

Rhythmus	Durchschnitt. BQ	Stand.abweich.	Mittlere HF
Regelmäßig	2,81	1,00	63,4
Anfänglich unregelmäßig	2,20	0,99	56,4
Unregelmäßig	2,90	1,25	74,6

Eine weitere ungünstigen Ausgangsposition für die MSCT - Darstellung der Herzkranzgefäße stellen höhergradige Arrhythmien, wie Vorhofflimmern und massive ventrikuläre Extrasystolen, dar (70;72).

In unserer Studie ließen sich bei der Analyse des Herzrhythmen bei 44/60 Patienten Arrhythmien detektieren. Bei dieser Analyse konnten zwei Gruppen ausgemacht werden. Eine mit anfänglicher und eine mit durchgehender Arrhythmie.

Die erste Gruppe bestand aus 12 der 44 arhythmischen Patienten. Die anfängliche Arrhythmie lässt sich auf das vorhergehende Atemkommando zurückführen und als respiratorische Arrhythmie deklarieren. Darunter versteht man eine expiratorische Frequenzabnahme und eine inspiratorische Frequenzzunahme. Die Beeinflussung des Atemkommandos auf die Herzrate wurde bereits 1996 von Mao et al. (73) beschrieben.

In der zweiten Gruppe waren 12/60 Patienten mit einer durchgehenden Arrhythmie, die nicht näher differenziert wurde.

Bei allen arhythmischen Patienten wurde die dabei erreichte Bildqualität (BQ) untersucht und diejenigen mit einer durchschnittlich schlechteren BQ von 3,5 genauer analysiert.

In unserer Studie war bei 2 der 12 beschriebenen Fälle mit respiratorischer Arrhythmie (Gruppe 1) die durchschnittliche Bildqualität (BQ) schlechter als 3,5 (Skala von 1-5, Kapitel 2.7.3). Dies lässt vermuten, dass die Beeinflussung der respiratorischen Arrhythmie keine oder nur geringe Auswirkung auf die Bildqualität hat. Dieser negative Beeinflussungsfaktor lässt sich durch richtige und rechtzeitige Atemkommandos minimieren oder ganz ausschließen.

Im Vergleich mit den rhythmischen Patienten fällt auf, dass diese 1. Gruppe eine bessere durchschnittliche Bildqualität aller Segmente hat. Dies kann auch auf eine geringe Herzfrequenz in dieser Gruppe zurückgeführt werden. Die Patientenanzahl ist aber zu gering um eine Signifikanz feststellen zu können und diese Beobachtung sollte in zukünftigen Studien ermittelt werden.

Auch bei den Patienten mit durchgehender Arrhythmie wurde die durchschnittliche Bildqualität der 13 koronaren Segmente ermittelt. Von den 12 arhythmischen Patienten (Gruppe 2) existierte bei 4 eine schlechte Bildqualität (durchschnittliche Bildqualität (BQ) schlechter als 3,5).

Ob die technischen Verbesserungen dazu beigetragen haben die Untersuchung weniger Arrhythmie abhängig zu machen, ist derzeit noch nicht beurteilbar und sollte in weiteren Studien geklärt werden.

4.3.4.3 Kontrastierung

In der aufsteigenden Aorta, im kranialen und im kaudalen linken Ventrikel wurde die Kontrastierung in Hounsfield Unit (HU) gemessen. Sie betrug im Durchschnitt in der Aorta 298 ± 47 HU, im linken kranialen Ventrikel 281 ± 40 HU und im kaudalen linken Ventrikel 291 ± 52 HU.

Die Messpunkte der Kontrastierung wurde deshalb in diese drei Bereiche (Aorta ascendens, linker kranialer und linker kaudaler Ventrikel) gewählt, da bei einem möglichen Verschluss der Koronarien diese sich schlecht kontrastiert. Die Hämodynamik stellt sich ab der Stenose kompliziert dar und bietet deshalb keine zuverlässigen Werte.

Ob das Kontrastmittel-Protokoll geeignet ist um eine sinnvolle Kontrastierung zu erreichen, sollte durch die Homogenität innerhalb der Patienten untersucht werden. Der Unterschied der Kontrastierung stellte sich gering dar, so dass es keinen Einfluss auf die Kontrastierung hatte.

4.3.4.4 Kalzifizierung

Viele Studien haben sich schon mit dem möglichen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Kalzifizierungen in Koronarien und der daraus resultierenden Koronaren Herzerkrankung beschäftigt (74-79). Die Einschränkung der Diagnostik durch vermehrten Kalzifizierungen wurde von Budoff et al. (80) vorgestellt. Die Sensitivität betrug in dieser Studie 95% und nahm je nach Anteil der Kalzifizierung. Bei einem Kalzifizierungsanteil von 20 lag die Sensitivität bei 90%, lag der Anteil bei >80 war die Sensitivität 79% und bei 76% wenn es eine vollständige Kalzifizierung vorlag. Zum ähnlichen Ergebnis kam auch Haberl et al. (81) in einer ausführlichen Studie mit 1764 Patienten.

Zur quantitativen Erfassung des koronaren Kalziumgehaltes wurde von Agatson et al. (82) ein Verfahren mittels EBCT entwickelt. In jüngeren Studien wurde die Genauigkeit der Kalziumgehaltmessung des MSCT im Vergleich zum EBCT korreliert (83-85). Im Gegensatz zu Goldin et al. (85) ist für Becker et al. (83;84) die Kalkbestimmung durch die MSCT durchaus eine gute und zufriedenstellende Alternative zum EBCT. Der Kalkgehalt wurde in unserer Studie mittels retrospektive EKG-gating bestimmt.

Der Kalziumgehalt wurde bei allen Patienten in mg Kalziumhydroxyapatit (CaHA) und im Agatson-Score-Äquivalent (ASE) bestimmt.

Der mittlere Kalziumgehalt betrug $83,7 \pm 129,5$ mg Kalziumhydroxyapatit. Im Agatson-Score-Äquivalent lag er bei 506 ± 143 .

Die Patienten wurden in zwei Gruppen (Patienten mit einem Agatson-Score >1000 und <1000) eingeteilt. Diese Agatson-Score-Grenze wurde willkürlich festgelegt. In der ersten Gruppe lag der ASE bei durchschnittlich 1718 ± 579 , in der Zweiten bei 147 ± 231 .

Die Detektion im Agatson-Score erfolgte zum möglichen internationalen Vergleich mit anderen Studien und Publikationen. Die Bestimmung im mg-Äquivalent ist derzeit am besten zu reproduzierbare Score (83;84).

4.3.5 Rekonstruktionszeitpunkt

Weitere Störfaktoren des Cardio-CT stellen die kardialen Bewegungsartefakte dar, die durch die schnelle Koronararterienbewegung ausgelöst werden. Diese besteht aus einer komplexen dreidimensionalen Bewegung mit Rotation und Kontraktion. Die Koronarien bewegen sich im gesamten Herzzyklus, deswegen war es ein Hauptpunkt herauszufinden, bei welchem Zeitpunkt sich die Koronararterien am geringsten bewegen.

Die kardialen Bewegungsartefakte werden hauptsächlich durch die Vorhofkontraktion während der Enddiastole verursacht (86). Diese Tatsache korreliert mit den Ergebnissen der Elektronenstrahl - CT-Studien. Diese zeigten, dass im Bezug auf kardiale Bewegungsartefakte die rechte Koronararterie signifikant schlechtere Bildqualität hat, als das vordere linke Herzkranzgefäß (RIVA) (86;87). Achenbach et al (66) analysierte, dass jede der drei Herzkranzgefäße während des Herzzyklusses verschiedene Artefakte verursacht. Deswegen war es bisher erforderlich, dass jedes Gefäß individuell in bezug auf den Herzzyklusstandes rekonstruiert werden musste.

Um alle drei Koronargefäße exzellent mit dem CT darzustellen, wurde bisher jedes Gefäß der drei Herzkranzgefäße in einem anderen RR-Intervall Zyklus untersucht (88-90). In der vorliegenden Studie wurde versucht, nicht drei Rekonstruktionspunkte für jeweils eine der drei Herzkranzgefäße zu erhalten, sondern einen Zeitpunkt für die beste, gemeinsame Darstellung der drei Koronarien zu gewinnen.

Die Literatur weist darauf hin, dass die RCA zu einem früheren Zeitpunkt, als die restlichen Koronarien rekonstruiert werden sollte. Noch nicht einig ist man sich über den einen Zeitpunkt, in dem alle Koronarien möglichst gut zu beurteilen sind.

Tabelle 18: Rekonstruktionszeitpunkte der drei Koronarien

	RCA	RIVA	RCX
Kopp AF et al(88)	40%	60-70%	50%
Hong C. et al(89)	50%	60%	50-60%
Mao S et al (90)	40-50% bei allen		
Georg C. et al (91)	55%	bei allen	45%

In unserer Studie wurden in 5% Intervallen Rekonstruktionen zwischen 35-70% erstellt und ihre Bildqualität bestimmt. Korreliert wurde die Bildqualität der drei Rekonstruktionspunkte 50, 60 und 70%. Diese Rekonstruktionspunkte wurde willkürlich festgelegt um einen standardisierten Vergleich zu erhalten. Untersucht werden sollte, ob verschiedene Rekonstruktionspunkte überhaupt Unterschiede in der Bildqualität liefern.

Während der Studie kristallisierte sich heraus, dass sich einem Rekonstruktionszeitpunkt von 60% die beste Darstellung alle drei Koronargefäße darstellte. Der Median der Rekonstruktionszeitpunkt lag bei

60%. Der häufigste Rekonstruktionszeitpunkt war 60%, dieser wurde bei 35 der 60 Patienten verwendet.

Statistisch auffällige Unterschiede der Bildqualität ergaben sich nicht bei verschiedenen Rekonstruktionszeitpunkten. Dies bedeutet, dass es in Zukunft nicht mehr notwendig sein wird, für jedes Koronargefäß verschiedene Zeitpunkte zu erarbeiten. Das bedeutet, dass es bei sehr guter und vor allem bei sehr schlechter Bildqualität keine Verbesserungen durch Rekonstruktionsveränderungen ermöglicht wird.

Diese Tatsache tritt bei der zunehmende Bedeutung des Cardio-CT im klinischen Alltag in den Vordergrund. Insbesondere bedeuten zusätzliche Rekonstruktionen einen großen zeitlichen Aufwand, die den Workflow deutlich verlangsamen.

4.3.6 Sensitivität und Spezifität bei der Detektion von Koronarstenosen

Untersuchungen zwischen der konventionellen Koronarangiographie und Cardio-CT-Studien zeigten, dass diese neue diagnostische Möglichkeit eine Sensitivität zwischen 78-95% und eine Spezifität von 76-98% besitzt.

Tabelle 19: Sensitivität und Spezifität verschiedener Studien

	CT- Gerät	Stenose Grad [%]	Gefäß .- Diam. [mm]	Pat.- Anzahl	Sensi- tivität.	Spezi- fität	Pos. präd. Wert	Neg. präd. Wert
Knez et al. '01(48;59)	4- Zeiler	>50	> 2	44	78	98	84	96
Achenbach et al.	4- Zeiler	>70 >50	>2 -	64 -	91 85	84 76	59 -	98 -
Nieman et al.'01	4- Zeiler	>50	>2	31	81	97	-	-
Becker er al. '02 (62)	4- Zeiler	>50	>1,5	28	81	90	-	97
Kopp et al. '02 (63)	4- Zeiler	>50	--	102	90	97	-	99
Giesler et al. '02 (64)	4- Zeiler	>70	>2	100	91	89	-	-
Nieman et al. '02 (65)	16- Zeiler	>50	>2	59	95	86	80	97
Ropers et al. '03 (66)	16- Zeiler	>50	>1,5	77	92	93	79	97

Die Sensitivität in unserer Studie lag bei 72%, die Spezifität bei 97%, der positiv prädiktive Wert bei 0,72% und der negativ prädiktive Wert bei 0,97%. Es gab keine Diameter-Limitation, d.h. es wurde im Gegensatz zu allen vorigen Studien auch die distalen Segmente <2 mm Durchmesser beurteilt.

Als deutliche Einschränkung der Beurteilbarkeit erwies sich das Vorhandensein massiver Kalkablagerungen in den Koronarien. Diese Einschränkung wird deutlich beim Ausschluss der Patienten mit einem Agatson-Score > 1000.

Dabei stieg die Sensitivität auf 98%, die Spezifität auf 98%, der positiv prädiktive Wert auf 80% und der negative auf 100%.

Bei der Korrelation mit der konventionellen Koronarangiographie stellte sich heraus, dass durch die MSCT bei 97% der Patienten die richtige Hauptdiagnose gestellt wurde. Bei 65% davon war die Diagnose exakt richtig, d.h. die Anzahl und die Lokalisation der Stenosen wurden genau gefunden.

Studien, wie die von Ropers et al. (92) und Nieman et al. (93) wurden ebenfalls mit dem vergleichbaren Gerätetyp durchgeführt.

Nieman et al. (93) schloss bei seiner Studie die kleineren Gefäße $\geq 2\text{mm}$ aus und erzielte eine Sensitivität von 95%, eine Spezifität von 86% und bei 97% der Patienten die richtige Diagnose. Ursächlich trug der Ausschluss der kleinen Gefäße $<2\text{mm}$ und eine im Vergleich niedrigere Herzfrequenz seiner Patienten während der Untersuchung zu den besseren Ergebnis bei. Sie lag im Durchschnitt bei $56 \pm 6\text{ BPM}$.

Ropers et al. (92) untersuchte bei seinen 77 Patienten alle Segmente mit einem Diameter $\geq 1,5\text{ mm}$ auf einen Stenosegrad $>50\%$. 41 der 77 Patienten hatten eine durch konventionelle Koronarangiographie nachgewiesen Stenose. Bei 35 (85%) Patienten wurde die Diagnose durch MSCT richtig detektiert (Sensitivität: 85%, Spezifität 78%, positiv und negativer prädiktiver Wert: 82% und 81%). Die genaue Anzahl und Lokalisation wurde bei 73% der koronaren Läsionen bestimmt. Nach Ausschluss von 38 der insgesamt 308 Segmenten (12,4%) konnte eine Sensitivität von 92%, eine Spezifität von 93% und positiv und negativ prädiktiver Wert von 79% und 97% erreicht werden.

Der Vergleich der vorliegenden Studien zeigt, dass die Detektion von Koronarstenosen durch das MSCT mit zunehmender Robustheit gelingt. Dennoch stellen starke Kalzifizierungen der Koronargefäße Limitationen der Bildqualität dar.

Die limitierte Beurteilung durch zu starken Kalkeinlagerungen wird deutlich bei der Untersuchung der Sensitivität im Vergleich von allen Patienten und den Patienten mit einem Agatston-Score <1000. Diese Grenze von 1000 wurde willkürlich gewählt. Die Sensitivität steigt in diesem Vergleich von 72% auf 98%.

Weitere Aspekte, die für einen klinischen Routineeinsatz wichtig sind, wie die Verfügbarkeit, Untersuchungskosten wurde in dieser Studie nicht beurteilt. Weitere Punkte für Folgestudien sollten Strahlenexpositionsuntersuchungen beinhalten.

4.4 Koronare Plaque

4.4.1 Grundlagen

Trotz Identifikation zahlreicher kardiovaskulärer Risikofaktoren ist die Inzidenz des plötzlichen Herztodes sehr hoch. Etwa ein viertel der schweren kardiovaskulären Ereignisse bleiben trotz multifaktorellen Risikenstratifizierung ungeklärt und ereignen sich bei Patienten mit intermediäre Risiko (94). Dies hängt zusammen mit dem komplexen Zusammenspiel der Pathophysiologie der Koronarsklerose. Entscheidende Faktoren sind die gestörte endotheliale Funktion, die chronische Entzündung, Thrombogenität und der Lipidstoffwechsel. Eine ausschlaggebende Funktion zur Detektion der koronaren Herzerkrankung (KHK) ist die Zusammensetzung der Plaques, die Plaquemorphologie.

In bezug auf diese Plaquemorphologie zeigt die Computertomographie entscheidende Vorteile: sie kann nicht nur eine luminographische, sondern auch koronaren Wände und deren Plaques darstellen (95-97).

Die Gefäßwanddarstellung ist aus zwei Gesichtspunkten für die Bildgebung interessant: zum einen kann die Plaquemorphologie eventuell als Hinweis für die Plaquestabilität angesehen werden. Zweitens kann eventuell eine Aussage

gemacht werden, welche Plaquetypen die morphologische Grundlage für höhergradige Stenosen darstellt.

Die histologische Einteilung von Stary et al (98-102) kann nicht auf das CT übertragen werden. Stary unterschied sechs histologische Gruppen:

Typ-I-Läsionen gehören zum Initialstadium und beinhalten vermehrte intimale Makrophagen, die gefüllt mit Lipidtropfen zu den sog. Schaumzellen werden. Typ-II-Läsionen bestehen aus Schichten von Schaumzellen und Lipidtropfen, die innerhalb der glatten Muskelzellen liegen, und geringe grobkörnige Partikel extrazellulärem Lipidtropfen. Typ-III-Läsionen scheinen zu den Komponenten des Typ-II zusätzlich Pools aus extrazellulären Lipiden zu haben. Eine dichte Ansammlung von extrazellulärem Lipid, welches sich extensiv und nur an bestimmten Regionen der Intima anlagert, charakterisieren Typ-IV-Läsionen. Diese Anhäufung von extrazellulärem Lipid wurde als Lipidkern beschrieben. Typ-V-Läsionen wurden als prominente neu geformte Fibrinablagerungen mit zusätzlichem Lipidkern beschrieben. Zusätzliche Unterbrechung der Läsionsoberfläche mit anschließender Hämatom oder Hämorrhagiebildung und Thrombozytenanlagerung werden als Typ VI klassifiziert. Ferner wird in neueren Veröffentlichungen von Stary et al. (103) Typ VII (kalzifizierter Typ V) und Typ VIII (Typ V ohne Lipidkern) eingeführt. Ein hohes Potential zur Rupturierung haben Typ IV und V, während bei Repetitionen des Typs VI Verschlüsse drohen.

Für das CT gibt es auch Einteilungskriterien hinsichtlich der Plaques (95). Mittels Dichtekriterien wird dabei in weiche, intermediäre und kalzifizierte Plaques unterschieden (104). Eine genauere Einteilung der Plaquearten besteht bisher für das CT nicht. Deshalb war es ein zentrales Anliegen dieser Arbeit die Verteilung und Lokalisation der Plaques zu untersuchen, diese Daten einzuordnen und eine sinnvolle Einteilung zu ermitteln (siehe Kapitel 2.10.1) Grundlagen für die vorgenommene Einteilung war die Tatsache, dass nicht

immer die Kalzifizierung Ort höhergradiger Stenosen ist, sondern sich die relevanten Stenosen hinter nichkalzifizierten Plaques verbergen Eine Frage die sich dabei auftat, ob es einen Zusammenhang zwischen der CT-Morphologie der Plaques und dem Stenosegrad gibt.

4.4.2 Plaquerupturen

Einen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Kalzifizierungen und einer Plaqueruptur untersuchte Farb et al. (105) und kam zu dem Ergebnis, dass bei 70% der Plaquerupturen Kalk beteiligt war (106;107).

Histopathologische Studien haben nachgewiesen, dass Plaquerupturen die häufigste Ursache des akuten Koronarsyndroms sind (108-111). Diese Erkenntnis wurde durch in vivo Studien mittels Intravasalem Ultraschall (IVUS) bestätigt.

Es wurde auch nachgewiesen, dass das Auffinden von Plaquerupturen weder sensitiv noch spezifisch für Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom ist. Auch bei stabiler Angina pectoris kamen in $\leq 25\%$ der Patienten Plaquerupturen vor (108).

Neuere Studien zeigen, dass nicht allein der Kalk für die gefährlichen Plaquerupturen verantwortlich gemacht werden kann, sondern die genaue Zusammensetzung der entstandenen Plaques (112). Immer noch nicht ganz geklärt ist bis heute die Bedeutung des Vorhandenseins von Kalk . Huang et al. (113) stellte fest, dass das Risiko für Plaquerupturen nicht in Zusammenhang mit dem Prozentanteil an Kalk korreliert, sondern mit dem Lipidanteil. Der biomechanische Stress reduzierte sich, wenn der Lipidanteil durch Fibrin ausgetauscht wurde. Huang et al. (113) kam zum Schluss, dass der Stress durch Kalzifizierungen der Fibrincaps in artherosklerotisch veränderten Koronarien nicht ansteigen lässt. Im Gegensatz zum Lipidpool findet sich kein Anhalt, das Kalzifizierungen die biomechanische Stabilität senkt und somit ein Risiko für Rupturen darstellt.

Die unterschiedlichen Resultate der oben angeführten Studien können zum Teil durch die Tatsache erklärt werden, dass es an den verschiedenen Methoden, dem unterschiedlichen Patientenalter und der ungleichen Selektion der Patienten lag (114).

4.4.3 Plaqueklassifikation

Die Tatsache, dass Plaquerupturen von der Plaquemorphologie abhängig ist, gilt als bekannt (113). Die Rupturgefährdung einzelner Plaques wurde in dieser Studie nicht untersucht. Da aufgrund technischer Limitationen derzeit rupturgefährdete Plaques nicht erkannt werden können, sollte das Augenmerk dieser Studie auf dem Zusammenhang zwischen Plaques und Stenosegrad liegen.

Da bisher noch keine Plaqueklassifikation bekannt war, wurde durch diese Studie versucht, eine Klassifizierung der Plaques anhand einer nicht invasiven Methode, dem MSCT; zu erstellen. Diese vorgenommene Klassifikation (siehe Kapitel 2.10.1) ist eine willkürlich vorgenommene Einteilung und beruht ausschließlich auf der Beobachtung unterschiedlicher Plaquetypen. Es wurde untersucht, welche unterschiedlichen Plaquemorphologien in dem Patientengut vorkamen.

Die Analyse der hochgradigen Stenosen und der dazugehörigen Plaquemorphologien ergab, dass bestimmte Morphologien deutlich häufiger höhergradige Läsionen verursachen. Offensichtlich verursachen gemischte Plaquearten häufiger höhergradige Stenosen, als kalzifizierte Plaques oder Kalkkonglomerate.

Als Test für die Vorhersage wurde dieser Wert bestätigt. Bestimmte Plaquetypen können im Vergleich zu anderen Plaquemorphologien das Vorhandensein von Stenosen ausschließen. Wird eine solche Morphologie in einer Untersuchung detektiert, sollte zur konventionellen Koronarangiographie geraten werden und gegebenenfalls eine anschließende Intervention (Ballondilatation, Stentimplantation) erfolgen.

Diese Ergebnisse sollten in Zukunft in prospektiven Test getestet werden.

4.4.4 Klinische Relevanz und Prädiktiver Wert

Eine Frage die sich in dieser Studie auftut, ist die Frage nach der klinischen Relevanz dieser zahlreichen Daten. Haben diese Ergebnisse eine praktische Relevanz im klinischen Alltag?

Sicherlich nicht durchsetzbar ist es, alle Plaques einer Cardio-CT-Untersuchung in oben genannte Klassifikation einzuteilen. Dies wäre zu zeitintensiv und zu teuer, um diese neue Methode in den klinischen Alltag einbinden zu können. Zur Vereinfachung wurde diese Klassifikation in drei Gruppen eingeteilt:

- alle kalzifizierten (Plaquetyp 1-5)
- alle nicht-kalzifizierten (Plaquemorphologie 6-9)
- gemischten Plaques (Nr. 10 und 11).

Von den insgesamt 69 relevanten (>70 %) Stenosen verursachte die erste kalzifizierte Gruppe 8 (11,6 %) der Stenosen, davon bestanden 6 (75 %) aus der Konglomeratplaquemorphologie Nr.5.

20 (29 %) Stenosen wurden von den nicht kalzifizierten Plaques und 41 (59,4 %) von den gemischten Plaques verursacht.

Für die klinische Relevanz bedeutet dies, dass je nach der genannten Gruppe eine gewisse Voraussage hinsichtlich der Relevanz der Plaquetyp gemacht werden kann. Bei mehrere kleinen Kalzifizierungen muss nicht unbedingt eine koronare Angiographie erfolgen. Dagegen ist bei der Darstellung der gemischten Plaques eine Koronarangiographie dringend anzuraten.

Die Cardio-CT-Untersuchung könnte bei asymptomatischen oder gering symptomatischen Patienten vor einer Koronarangiographie erfolgen und eine Einschätzung zur Notwendigkeit einer Angiographie abschätzen. Dies könnte eine Reduktion der steigenden Anzahl von Koronarangiographien (46) entgegenwirken.

Bestehen bestimmte Plaquemorphologien in der Cardio-CT-Untersuchung aber keine Einsicht ins Gefäßlumen, dann kann eine Aussage über die Vorhersehbarkeit gemacht werden.

Der prädiktive Wert ist für eine neue Methode von belangreicher Bedeutung. Er besagt, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein positiver Test auch tatsächlich einen kranken Patienten detektiert. Ermittelt wird dieser Wert aus der Vierfeldertafel. Von allen 11 Plaquemorphologien wurde der positive prädiktive Wert berechnet. Wenn dieser Vorhersagewert getestet wurde, hat er auch einen statistischen Aussagewert.

Statistische Analysen zeigten, dass kein einziger Plaquetyp zuverlässig eine höhergradige Stenose vorhersagen kann. Allerdings schließen 6 der elf Plaquearten mit einem positiven prädiktiven Wert von >91 % einer höhergradigen Läsion aus, 5 der 11 mit einem positiv prädiktiven Wert von >98 %.

Zur Vereinfachung wurde auch hier drei Gruppen (Kapitel 4.4.3) bestehend aus kalzifiziert, nicht kalzifizierten und gemischten Plaquetypen verwendet.

Analysen bekräftigen noch einmal, dass außer den gemischten Plaques, Kalkkonglomerate oder obstruktive nicht kalzifiziert praktisch das Vorhandensein einer höhergradigen Stenose mit einem positiven prädiktiven Wert von >99 % ausschließen. Somit könnte diese Klassifikation eine zusätzliche Möglichkeit zur Beurteilung koronarer Plaques darstellen.

In dieser Studie bestand aufgrund des neuen CT-Gerätes (16-Schicht-Spiral-CT -Somatom Sensation 16®) keinerlei Vorkenntnisse wie die Sensitivität, die Spezifität, der negativ und positiv prädiktive Wert sein sollten. Aus diesem Grund konnte keine Nullhypothese aufgestellt werden. Deswegen wurde nur eine beschreibende Statistik verwendet.

4.5 Material und Methodenkritik

4.5.1 Studiendesign und Ausschlusskriterien

In der vorliegenden Studie konnte ein repräsentatives Patientenkollektiv eingeschlossen werden.

Als Ausschlusskriterien galten Sicherheitsparameter wie Kontrastmittelallergien, floride Hyperthyreose, Schwangerschaft und eine bekannte Niereninsuffizienz. Bei Stents- oder Arrhythmiepatienten war bekannt, dass diese Methode nicht funktionieren würde.

Zu Beginn der Studie galt die Metformin - Einnahme während der letzten 48 Stunden als Ausschlusskriterium (115;116). Neue Studien belegen, dass bei normaler Nierenfunktion das Auftreten einer Laktatazidose sehr gering ist (117-119). Aus Sicherheitskriterien wurde der Ausschluss aller Metformin einnehmenden Patienten während der ganzen Studie beibehalten.

Bei einer möglichen Schilddrüsenerkrankung sollte zur Schilddrüsenblockade bei Verabreichung eines nierengängigen Kontrastmittel 3x20 Tropfen Perchlorate (Irenat ®) geben werden.

4.5.2 Cardio-CT-Untersuchung

Zur Cardio-CT-Untersuchung wurden im Vergleich zu bereits publizierten Studien ein Standardprotokoll verwendet. Dieses Untersuchungsprotokoll unterschied sich nicht zu anderen etablierten Protokollen. Es konnte damit eine maximal gute Bildqualität erzielt werden.

4.5.2.1 Segmenteinteilung

Eine Einteilung der Koronargefäße wurde von der American Heart Association (AHA) 1975 zur weltweit einheitlichen Segmentbeschreibung eingeführt (120)

(siehe Kapitel 2.7.2). Wegen der Variabilität des Ramus circumflexum wurde bei dieser Studie diese Segmententeilung variiert. Es erfolgte eine Reduktion von den ursprünglich 15 Segmenten in 13 Segmente. Segment 1-4 beinhaltet die rechte Koronarie, Segment 6-10 den Ramus interventricularis anterior mit seinen zwei Diagonalästen und Segment 11-13 des Ramus circumflexum. Um Studien und Ergebnisse vergleichen zu können, sollte eine einheitliche Segmententeilung angewandt werden.

4.5.3 Koronarangiographie

Die Koronarangiographie ist derzeit der Goldstandard in der Detektion koronarer Läsionen. Kritisch anzumerken ist dennoch, dass auch bei dieser Methode durchaus Stenosen übersehen werden können. Die Abschätzung des Stenosegrades erfolgt dabei in einer quantitativen Koronaranalyse.

Die Koronarangiographie hat eine hohe Observerqualität (121).

4.5.4 Plaquemorphologie

Die vorgenommenen Plaqueeinteilung und die Plaqueabgrenzung (siehe Kapitel 2.10.1) erfolgte willkürlich, insbesondere bei diffus veränderten Gefäßen. Zur Abgrenzung wurden die Segmentgrenzen der AHA verwendet (siehe Kapitel 2.7.2).

Statistisch wurden die Plaques als unverbundene Stichproben behandelt. Dieses Vorgehen zeigt keine statistische Signifikanz, da bei einem Patienten mehrer Plaques ausgewertet wurden und somit tatsächlich nicht alle unverbunden sind. Die statistische Aussage ist dadurch limitiert und es lässt sich keine Aussage über die statistische Signifikanz, sondern nur eine Aussage über den statistischen Trend machen.

4.6 Limitation der Studie

Das Ziel der Studie bestand aus der Testung der Durchführbarkeit, sowie die technische Verbesserung im Vergleich zum 4-Zeilen-CT. Die Genauigkeit des neuen 16-Zeiler Computertomographen ,mit einer Rotationsgeschwindigkeit von 420 ms, sollte außerdem untersucht werden. Die geringe Patientenzahl (n=60) und die Tatsache einer Single-Center-Studie begrenzt eine befriedigende statistische Aussagefähigkeit. Deshalb wurde auf statistische Signifikanzen in dieser Studie verzichtet.

Die vielversprechenden Daten sollten in einem größeren Kollektiv und in einer Multi-Center-Studie bestätigt und überprüft werden.

Besonders unseren retrospektive Bestimmung des Agatson-Score Schwellenwert von 1000 kann nicht als der Standard-Schwellenwert angesehen werden. Es soll vielmehr aufgezeigt werden, dass höhere Kalzifizierungen eine genaue Diagnostik immer noch das größte Hindernis in der nicht-invasiven Darstellung der Koronargefäße darstellen.

5. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die diagnostische Wertigkeit des neuen 16-Zeilen-MSCT in der Detektion koronarer Stenosen zur möglichen Einsetzung in der klinischen Routinediagnostik zu beurteilen.

Ein besonderes Augenmerk lag dabei auf der Bildqualität, Identifikation von einwirkenden Störfaktoren, sowie die Entwicklung optimierter und klinisch einsetzbarer Auswertalgorithmen.

Zweiter Schwerpunkt der Arbeit war die computertomographische Darstellung koronarer Plaques, Etablierung einer Plaqueklassifikation, sowie die Korrelation der Plaquemorphologie zum zugrundeliegenden Stenosegrad.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass:

1. durch das neue 16-Zeilen-MSCT deutliche Fortschritte in der Detektion koronarer Stenosen erzielt werden konnte. Bei 97% der Patienten konnte die korrekt klinische Diagnose gestellt werden. Die Sensitivität lag bei 72% und die Spezifität bei 97%. Berücksichtigt man den Agatston-Score von <1000 als Treshold, konnte die Sensitivität und Spezifität auf jeweils 98% gesteigert werden. Patienten mit einem Agatston-Score >1000 ist es nicht sinnvoll, eine Kontrastmittel angehobene Cardio-CT-Untersuchung durchzuführen. Bei diesem Patientengut sollte auf eine konventionelle Koronarangiographie zurückgegriffen werden.
2. alle Untersuchungen komplikationslos durchgeführt werden konnten. Es traten keine Probleme bei der Betablocker-Einnahme auf.
3. während der gesamten Untersuchungszeit keine systemischen Nebenwirkungen oder allergische Komplikationen durch das Kontrastmittel beobachtet werden konnte. Es gab keinerlei Probleme bei der Durchführung des Scans. Es traten keinerlei Kontrastmittel-Zwischenfälle auf. Einziges Hindernis stellte für einige Patienten das

Atemkommando dar. Störfaktoren waren Arrhythmien, nicht eingehaltene Atemstops, starke Kalzifizierungen (Agatston-Score >1000) und kleine Gefäße. Die aus früheren Studien bekannten Limitationen durch erhöhte Herzfrequenzen konnten durch die Einnahme von Betablocker deutlich reduziert werden.

4. bei einem Rekonstruktionszeitpunkt von 60% des RR-Intervalls alle drei Koronarien am Besten zur Darstellung gelangen. Durch die neue 16-Zeilen Technik ist es nicht mehr erforderlich, jedes Gefäß in einem anderen RR-Intervall zu rekonstruieren.
5. durch die immer besser werdende Bildqualität eine Einteilung der Plaques erfolgen konnte. Somit gelang es zum ersten Mal eine Korrelation zwischen den computertomographisch ermittelter Plaquesmorphologie und dem zugrundeliegendem Stenosegrad herzustellen. Es konnten vier Plaquetypen ermittelt werden, die das Vorhandensein von Stenosen nicht ausschließen: Mischplaques, Kalziumkonglomerate und obstruktive nicht kalzifizierte Plaques.

Kritisch anzumerken ist, dass diese Studie lediglich bei 60 Patienten in einer Single-Center Pilotstudie durchgeführt wurde. Um die vorliegenden Ergebnisse klinisch zu validieren, sollten weitere Untersuchungen in prospektiven Multi-Center-Studien durchgeführt werden.

Die Ergebnisse dieser Studie lassen hoffen, dass die kardiale Computertomographie als nicht-invasive Methode in naher Zukunft Einzug in die kardiologische Routinediagnostik halten kann.

6. Tabellenanhang

6.1 CT-Auswertebogen

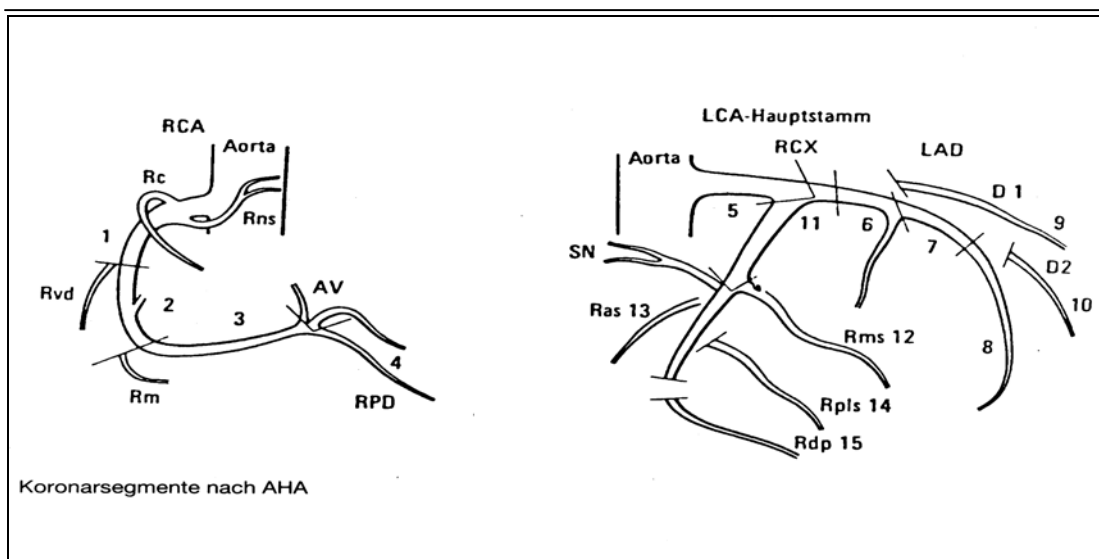
Patient-Name:

geb.:

Angio-Nr:

CT-Datum:

	Auswerter 1	Auswerter 2	Joint Reading
Angio blind			
Angio mit CT			
CT blind			
CT mit Angio			



	Plaque <50%	Stenose 50 – 70%	Stenose >70%	Kalk	Besonderheiten + Kommentare
RCA					
Anzahl Plaques:					
Segment: 1					
Segment: 2					
Segment: 3					
Segment: 4					
Stamm (Seg. 5)					
LAD					
Anzahl Plaques:					
Segment: 6					
Segment 7					
Segment 8					
Segment: 9					
Segment: 10					
RCX					
Anzahl Plaques:					
Segment: 11					
Segment: 12					
Segment: 13					

Bildqualität	Best	50%	60%	70%	0.75 B46f
RCA					
Segment: 1					
Segment: 2					
Segment: 3					
Segment: 4					
Stamm (Seg. 5)					
LAD					
Segment: 6					
Segment 7					
Segment 8					
Segment: 9					
Segment: 10					
RCX					
Segment: 11					
Segment: 12					
Segment: 13					

Herzfrequenz:

Mittlere Herzfrequenz Range: ,

Herzrhythmus: regelmäßig
 einzelne Extrasystolen (<3)
 multiple Extrasystolen
 Arrhythmie

Kontrast:

Höhe Aorta ascendens: HE
Höhe oberer linker Ventrikel: HE
Höhe unterer linker Ventrikel HE

Arbeitsliste:

Best Reko 1.0 B30f
Reko 50% 1.0 B30f
Reko 60% 1.0 B30f
Reko 70% 1.0 B30f
Best Reko 0.75 B46f
Send to Leonard
Pacs Archivierung
Bilder-CD

6.2 Patientenaufklärung

***Abteilung für Radiologische Diagnostik; Radiologische Universitätsklinik
Tübingen**

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. C. D. Claussen

**Abteilung Innere Medizin III, Medizinische Klinik und Poliklinik,
Universitätsklinikum Tübingen**

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. L. Seipel

**Hoppe-Seyler-Str. 3
72076 Tübingen**

Patientenaufklärung

zur Studie

Nicht invasive Darstellung von Koronarstenosen und Wandveränderungen
durch hochauflösende Computertomographie:

Vergleich von Cardio-CT und Koronarangiographie (NEW-AGE-STUDIE)

1. Warum überhaupt „Studien“?

Studien dienen dazu, herauszufinden, ob neue Methoden in der Diagnostik oder Behandlung von Krankheiten alten Verfahren gegenüber wirklich überlegen sind. Diese Fragen werden im Rahmen standardisierter Protokolle überprüft, damit Missbrauch weitestgehend ausgeschlossen werden kann und die Ergebnisse allgemein überprüft werden können. Nur so kann zum Nutzen der Patienten wirklich ein Fortschritt erfolgen.

2. Warum diese Studie ?

Bei Ihnen ist eine Koronarangiographie geplant. Über diesen Eingriff sind Sie schon gesondert aufgeklärt worden. Wie Sie gelesen haben, ist es bei dieser Untersuchung notwendig, einen Gefäßzugang in die Beinarterie zu legen um mit einem Katheter über die Hauptschlagader (Aorta) bis zu den Herzkranzgefäßen zu gelangen. Komplikationen kommen bei dieser

Untersuchung nur selten vor, diese sind jedoch, da es sich um ein invasives Verfahren handelt, nicht sicher auszuschließen.

Aus diesem Grund werden im Moment neue Verfahren untersucht, welche die Darstellung der Herzkranzgefäße ganz ohne einen invasiven Eingriff erlauben.

In der Abteilung für Radiologische Diagnostik der Universitätsklinik Tübingen steht seit kurzem eine neuer Mehrzeilen-Detektor Computertomograph (CT) zur Verfügung. Aufgrund einer Neuentwicklung lässt sich eine bisher nicht erreichte Auflösung erzielen, so dass bei diesem Gerät zu erwarten ist, dass die Herzkranzgefäße und die linke Herzkammer ähnlich gut wie mit der konventionellen Herzkatheteruntersuchung dargestellt werden können.

Hintergrund dieser Studie ist nun, die Frage zu untersuchen, ob CT und Herzkatheteruntersuchung tatsächlich vergleichbare Ergebnisse liefern.

3. Wem nützt diese Studie ?

Mit Ihrer Teilnahme an dieser Studie helfen Sie mit, dass in der Zukunft möglicherweise in vielen Fällen auf eine invasive Koronarangiographie verzichtet werden kann. Sollte sich die Computertomographie in dieser Studie als der Herzkatheteruntersuchung vergleichbar und gleichwertig erweisen, wären die Ergebnisse der jetzigen computertomographischen Untersuchung in Ihrem Falle als Ausgangsbefund vor eventuell erforderlich werdenden weiteren Untersuchungen in der Zukunft zu werten, so dass Sie hierdurch einen Vorteil hätten.

4. Bestehen Risiken durch die Teilnahme an der Studie ?

Das für die CT verwendete Kontrastmittel entspricht dem Kontrastmittel, welches auch bei der Koronarangiographie verwendet wird. Hier sind Überempfindlichkeitsreaktionen möglich, aber sehr selten. Da bei Ihnen bislang keine Kontrastmittelallergie bekannt ist, ist eine solche Reaktion auch nicht zu erwarten. Es können jedoch Übelkeit, Erbrechen, Hautrötung, allgemeines Hitzegefühl, Schmerzempfinden oder Geschmacks- und Empfindungsstörungen, Schwitzen, Kopfschmerzen, beschleunigter Herzschlag, Juckreiz, Nesselsucht (Urtikaria), Flüssigkeitseinlagerungen (Ödeme) oder auch schwere Kreislaufreaktionen (anaphylaktischer Schock), die eine

Notfallbehandlung erforderlich machen auftreten. Da das Kontrastmittel jodhaltig ist, kann es bei einer schon vorbestehenden Schilddrüsenerkrankung zu einer Schilddrüsenüberfunktion kommen. Daher wird bei Ihnen eine sogenannte Schilddrüsenblockade mit Carbimazol und Perchlorat (Irenat) durchgeführt. Da auch bei der Koronarangiographie Kontrastmittel verwendet wird, ist diese Vorbehandlung auch außerhalb der Studie erforderlich.

Darüber hinaus kann es - vor allem bei schon vorbestehenden Nierenfunktionsstörungen - zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion durch das Kontrastmittel kommen. In sehr seltenen Fällen ist eine künstliche Blutwäsche (Dialyse) erforderlich. Auch diese Nebenwirkung ist sehr selten, da Sie nach den Untersuchungen ausreichend Flüssigkeit zu trinken (2000 ml/6h) oder als Infusion bekommen, so dass das Kontrastmittel verdünnt wird und ausgeschieden werden kann.

Um Kontrastmittel in Ihren Körper einbringen zu können, wird Ihnen eine sog. Venenverweilkanüle („Nadel“) gelegt werden. Bei der Punktion einer Armvene oder beim Entfernen der Venenverweilkanüle kann es zur Bildung eines Hämatoms („Bluterguss“), einer Entzündung, einer Blutung oder eine Verletzung einer Arterie oder eines Nerven kommen. Trotz sorgsamer Anlage und Kontrolle kann es ebenfalls zu einer versehentlichen Einbringung des Kontrastmittels in das Armgewebe kommen („Paravasat“). Diese Risiken sind allgemein vorhanden und unabhängig von dieser Studie.

Sie dürfen nicht an dieser Studie teilnehmen wenn eines der folgenden Punkte auf Sie zutrifft:

- bekannte allergische Reaktion auf Röntgenkontrastmittel
- Metformin-Einnahme während der letzten 48h vor der Untersuchung (Medikament zur Diabetes-mellitus-Behandlung, Handelsnamen: z. B.: Glucophage®, Metformin Basics®, Diabetase®, Siofor®, Mediabet®, Meglucon®, Mescorit® etc.)
- Sollte eine Schwangerschaft bei Ihnen nicht sicher ausgeschlossen werden können, würden wir ggf. nach Rücksprache mit Ihnen einen Schwangerschaftstest durchführen.
- Nierenfunktionsstörung
- Bekannte Schilddrüsenfunktionsstörung

Die Entscheidung, ob Sie an der Studie teilnehmen können, trifft der zuständige Prüfarzt.

Grundsätzlich ist das medizinische Risiko, eine Kontrastmittelallergie, eine Nierenschädigung oder eine andere untersuchungsbedingte Nebenwirkung zu erleiden, durch die Teilnahme an der Studie im Vergleich zu einer „normalen“ Herz-CT-Untersuchung in keinem Fall erhöht !

5. Wie läuft die Studie ab ?

Im Falle Ihrer Teilnahme an dieser Studie wäre es erforderlich, zusätzlich zu der Koronarangiographie eine Computertomographie der Herzregion durchzuführen. Diese Untersuchung dauert insgesamt etwa 10 Minuten (Vorbereitung 5 Minuten, Untersuchung 5 Minuten). Während der Untersuchung wird über einen Zugang in eine Armvene Kontrastmittel injiziert.

Zur Durchführung der Herz-CT im einzelnen:

Wie bei einer regulären Herz-CT-Untersuchung auch, erfolgt die Untersuchung in 4 Untersuchungs-Abschnitten:

- 1. Nach Anlage von drei EKG-Elektroden und der Venenverweilkanüle für die Kontrastmittelgabe wird zuerst ein sog. Topogramm erstellt, das eine Übersicht über die im Brustkorb befindlichen Organe erlaubt. Die Erstellung des Topogramms dauert ca. 6 sec unter Verwendung niedrigstdosierter Strahlung.**
- 2. Danach erfolgt die sog. Kalkgehaltbestimmung des Herzens. Hierzu wird eine Aufnahme des Herzens ohne Kontrastmittel gemacht, die Atemanhaltezeit beträgt ca. 10 sec.**
- 3. Anschließend erfolgt eine Kreislaufzeitbestimmung, d.h. die Verteilungsgeschwindigkeit des Kontrastmittels wird in Ihrem Körper gemessen, damit die anschließende kontrastmittelangehobene Darstellung des Herzens optimal erfolgen kann. Hierzu wird 20 ml Kontrastmittel gespritzt und dessen Verteilung im Körper beobachtet. Ein Atemanhalteverfahren ist hierzu nicht notwendig.**
- 4. Im Anschluss hieran erfolgt die eigentliche Darstellung des Herzens. Unter der Gabe von 150 ml Kontrastmittel wird die Aufnahme in ca. 18 sec. angefertigt, wofür ebenfalls erforderlich, den Atem anzuhalten.**

Insgesamt dauert die Untersuchung 5-10 min, die Gesamtstrahlenexposition beträgt ca. 10-15 mSv, was in etwa der dreifachen jährlichen natürlichen Hintergrundstrahlung entspricht.

6. Wer bezahlt die anfallenden Kosten?

Selbstverständlich entsteht für Sie durch die Teilnahme an dieser Studie keine Kosten. Alle anfallenden Kosten werden durch die Universität Tübingen gedeckt.

7. Was passiert mit meinen persönlichen Daten und den Untersuchungsergebnissen?

Wie für alle anderen Studien gilt auch hier, dass außer Ihnen, dem behandelten Arzt, ihrem Hausarzt oder behandelnden Kardiologen niemand sonst Ihre persönlichen Daten mitgeteilt bekommt. Für die Studienanalyse werden nur anonymisierte Daten verwendet, d.h. medizinische Daten wie Alter, Geschlecht, Diagnose usw. werden ohne Angaben von Namen oder sonstigen persönlichen Angaben verwendet..

8. Was ist, wenn ich nicht teilnehmen möchte ? Gibt es evtl. diagnostische Alternativen?

Die Entscheidung an einer Studie teilzunehmen oder nicht, ist vollkommen freiwillig und eine ganz persönliche. Sie wird von allen MitarbeiterInnen des Klinikums respektiert. Es ergeben sich daher für Sie persönlich keinerlei Veränderungen in Ihrer Betreuung an unserer Klinik, wenn Sie nicht an dieser Studie teilnehmen möchten. Sollten Sie sich zunächst für eine Teilnahme entschieden haben und möchten dies später Zurücknehmen, so ist auch dies ohne Nachteile für Sie möglich.

Im Falle einer Ablehnung der Studienteilnahme werden wir wie geplant eine Herzkatheter-untersuchung durchführen

6.3 Einverständniserklärung

Einverständniserklärung

zur Studie

Nicht invasive Darstellung von Koronarstenosen und Wandveränderungen durch hochauflösende Computertomographie:

Vergleich von Cardio-CT und Koronarangiographie (NEW-AGE-STUDIE)

Ich,, geboren am....., wurde von meinem Arzt vollständig über Wesen, Bedeutung, Tragweite sowie über die mit der Teilnahme an der Studie verbundenen Risiken und den möglichen Nutzen der oben genannten Studie umfassend aufgeklärt.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme an dieser klinischen Prüfung freiwillig ist. Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig auf die spätere Behandlung durch meinen Arzt auswirken wird.

Ich bin darüber unterrichtet worden, dass die Untersuchungsergebnisse außer in der persönlichen Krankenakte auch auf einem sogenannten Prüfbogen festgehalten werden, der – anstatt des Namens – nur mit einer anonymen Kennziffer versehen ist. Ich stimme der Weitergabe der anonymisierten Daten zu.

Ich habe eine Kopie der Patienteninformation und dieser Einwilligungserklärung erhalten. Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme an dieser Studie.

_____ Ort und Datum
des Patienten

Unterschrift

_____ Ort und Datum
des aufklärenden Arztes

Unterschrift

7. Literaturverzeichnis

- (1) Wielopolski PA, van Geuns RJ, de Feyter PJ, Oudkerk M. Coronary arteries. *Eur Radiol* 1998; 8(6):873-885.
- (2) Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002; 346(11):793-801.
- (3) Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, Crouse JR, III, Friedman L, Fuster V, Herrington DM, Kuller LH, Ridker PM, Roberts WC, Stanford W, Stone N, Swan HJ, Taubert KA, Wexler L. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation* 2000; 101(1):E16-E22.
- (4) Pearson TA. New tools for coronary risk assessment: what are their advantages and limitations? *Circulation* 2002; %19;105(7):886-892.
- (5) Dawber TR, Kannel WB. The Framingham study. An epidemiological approach to coronary heart disease. *Circulation* 1966; 34(4):553-555.
- (6) Mannebach H, Hamm C, Horstkotte D. [18th report of the statistics of heart catheter laboratories in Germany. Results of a combined survey by the Committee of Clinical Cardiology and the Interventional Cardiology and Angiology Working Group (for ESC) of the German Society of Cardiology-Heart- and Cardiovascular Research 2001]. *Z Kardiol* 2002; 91(9):727-729.
- (7) Klingenberg-Regn K, Schaller S, Flohr T, Ohnesorge B, Kopp AF, Baum U. Subsecond multi-slice computed tomography: basics and applications. *Eur J Radiol* 1999; 31(2):110-124.

- (8) Nieman K, Oudkerk M, Rensing BJ, van Ooijen P, Munne A, van Geuns RJ, de Feyter PJ. Coronary angiography with multi-slice computed tomography. *Lancet* 2001; 357(9256):599-603.
- (9) Kopp AF, Schroeder S, Kuettner A, Baumbach A, Georg C, Kuzo R, Heuschmid M, Ohnesorge B, Karsch KR, Claussen CD. Non-invasive coronary angiography with high resolution multidetector-row computed tomography. Results in 102 patients. *Eur Heart J* 2002; 23(21):1714-1725.
- (10) Achenbach S, Giesler T, Ropers D, Ulzheimer S, Derlien H, Schulte C, Wenkel E, Moshage W, Bautz W, Daniel WG, Kalender WA, Baum U. Detection of coronary artery stenoses by contrast-enhanced, retrospectively electrocardiographically-gated, multislice spiral computed tomography. *Circulation* 2001; 103(21):2535-2538.
- (11) Knez A, Becker CR, Leber A, Ohnesorge B, Becker A, White C, Haberl R, Reiser MF, Steinbeck G. Usefulness of multislice spiral computed tomography angiography for determination of coronary artery stenoses. *Am J Cardiol* 2001; 88(10):1191-1194.
- (12) Vogl TJ, Abolmaali ND, Diebold T, Engelmann K, Ay M, Dogan S, Wimmer-Greinecker G, Moritz A, Herzog C. Techniques for the detection of coronary atherosclerosis: multi-detector row CT coronary angiography. *Radiology* 2002; 223(1):212-220.
- (13) Nieman K, Cademartiri F, Lemos PA, Raaijmakers R, Pattynama PM, de Feyter PJ. Reliable noninvasive coronary angiography with fast submillimeter multislice spiral computed tomography. *Circulation* 2002; 106(16):2051-2054.
- (14) Schroeder S, Kopp AF, Ohnesorge B, Loke-Gie H, Kuettner A, Baumbach A, Herdeg C, Claussen CD, Karsch KR. Virtual coronary angioscopy using multislice computed tomography. *Heart* 2002; 87(3):205-209.

- (15) Nieman K, Ligthart JM, Serruys PW, de Feyter PJ. Images in cardiovascular medicine. Left main rapamycin-coated stent: invasive versus noninvasive angiographic follow-up. *Circulation* 2002; 105(18):e130-e131.
- (16) Nieman K, Rensing BJ, van Geuns RJ, Munne A, Ligthart JM, Pattynama PM, Krestin GP, Serruys PW, de Feyter PJ. Usefulness of multislice computed tomography for detecting obstructive coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002; 89(8):913-918.
- (17) Ropers D, Baum U, Pohle K, Anders K, Ulzheimer S, Ohnesorge B, Schlundt C, Bautz W, Daniel WG, Achenbach S. Detection of coronary artery stenoses with thin-slice multi-detector row spiral computed tomography and multiplanar reconstruction. *Circulation* 2003; 107(5):664-666.
- (18) Kopp AF, Ohnesorge B, Flohr T, Georg C, Schroder S, Kuttner A, Martensen J, Claussen CD. [Cardiac multidetector-row CT: first clinical results of retrospectively ECG-gated spiral with optimized temporal and spatial resolution]. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 2000; 172(5):429-435.
- (19) Achenbach S, Ulzheimer S, Baum U, Kachelriess M, Ropers D, Giesler T, Bautz W, Daniel WG, Kalender WA, Moshage W. Noninvasive coronary angiography by retrospectively ECG-gated multislice spiral CT. *Circulation* 2000; 102(23):2823-2828.
- (20) Achenbach S, Daniel WG. Noninvasive coronary angiography--an acceptable alternative? *N Engl J Med* 2001; 345(26):1909-1910.
- (21) Achenbach S, Ropers D, Regenfus M, Pohle K, Giesler T, Moshage W, Daniel WG. Noninvasive coronary angiography by magnetic resonance imaging, electron-beam computed tomography, and multislice computed tomography. *Am J Cardiol* 2001; 88(2A):70E-73E.

- (22) Achenbach S, Giesler T, Ropers D, Ulzheimer S, Derlien H, Schulte C, Wenkel E, Moshage W, Bautz W, Daniel WG, Kalender WA, Baum U. Detection of coronary artery stenoses by contrast-enhanced, retrospectively electrocardiographically-gated, multislice spiral computed tomography. *Circulation* 2001; 103(21):2535-2538.
- (23) Knez A, Becker CR, Leber A, Ohnesorge B, Becker A, White C, Haberl R, Reiser MF, Steinbeck G. Usefulness of multislice spiral computed tomography angiography for determination of coronary artery stenoses. *Am J Cardiol* 2001; 88(10):1191-1194.
- (24) Ropers D, Ulzheimer S, Wenkel E, Baum U, Giesler T, Derlien H, Moshage W, Bautz WA, Daniel WG, Kalender WA, Achenbach S. Investigation of aortocoronary artery bypass grafts by multislice spiral computed tomography with electrocardiographic-gated image reconstruction. *Am J Cardiol* 2001; 88(7):792-795.
- (25) Ropers D, Moshage W, Daniel WG, Jessl J, Gottwik M, Achenbach S. Visualization of coronary artery anomalies and their anatomic course by contrast-enhanced electron beam tomography and three-dimensional reconstruction. *Am J Cardiol* 2001; 87(2):193-197.
- (26) Becker CR, Knez A, Ohnesorge B, Schoepf UJ, Reiser MF. Imaging of noncalcified coronary plaques using helical CT with retrospective ECG gating. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175(2):423-424.
- (27) Giesler T, Baum U, Ropers D, Ulzheimer S, Wenkel E, Mennicke M, Bautz W, Kalender WA, Daniel WG, Achenbach S. Noninvasive visualization of coronary arteries using contrast-enhanced multidetector CT: influence of heart rate on image quality and stenosis detection. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179(4):911-916.
- (28) Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, McGoon DC, Murphy ML, Roe BB. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee

- for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation* 1975; 51(4 Suppl):5-40.
- (29) Wielopolski PA, van Geuns RJ, de Feyter PJ, Oudkerk M. Coronary arteries. *Eur Radiol* 2000; 10(1):12-35.
- (30) Harrison TR. *Principles of Internal Medicine*. 15th Edition, 2001; 1399-1403.
- (31) Harrison TR. *Principles of Internal Medicine*. 15th Edition, 2001; 60-66.
- (32) Dawber TR, Kannel WB. The Framingham study. An epidemiological approach to coronary heart disease. *Circulation* 1966; 34(4):553-555.
- (33) Kardinaal AF, Kok FJ, Ringstad J, Gomez-Aracena J, Mazaev VP, Kohlmeier L, Martin BC, Aro A, Kark JD, Delgado-Rodriguez M, . Antioxidants in adipose tissue and risk of myocardial infarction: the EURAMIC Study. *Lancet* 1993; 342(8884):1379-1384.
- (34) Aro A, Kardinaal AF, Salminen I, Kark JD, Riemersma RA, Delgado-Rodriguez M, Gomez-Aracena J, Huttunen JK, Kohlmeier L, Martin BC, . Adipose tissue isomeric trans fatty acids and risk of myocardial infarction in nine countries: the EURAMIC study. *Lancet* 1995; 345(8945):273-278.
- (35) Kahn HA, Dawber TR. The development of coronary heart disease in relation to sequential biennial measures of cholesterol in the Framingham study. *J Chronic Dis* 1966; 19(5):611-620.
- (36) Hense HW, Schulte H, Lowel H, Assmann G, Keil U. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany-results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *Eur Heart J* 2003; 24(10):937-945.

- (37) Kawachi I, Colditz GA, Speizer FE, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of passive smoking and coronary heart disease. *Circulation* 1997; 95(10):2374-2379.
- (38) Karpati I, Balla J, Szoke G, Bereczky Z, Pall D, Ben T, Toma K, Katona E, Mohacsi A, Paragh G, Varga Z, Kakuk G, Muszbek L. [Frequency of hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients with folic acid supplementation]. *Orv Hetil* 2002; 143(27):1635-1640.
- (39) Saikku P, Leinonen M, Tenkanen L, Linnanmaki E, Ekman MR, Manninen V, Manttari M, Frick MH, Huttunen JK. Chronic Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Ann Intern Med* 1992; 116(4):273-278.
- (40) Kalayoglu MV, Libby P, Byrne GI. Chlamydia pneumoniae as an emerging risk factor in cardiovascular disease. *JAMA* 2002; 288(21):2724-2731.
- (41) Fernandez-Miranda C, Paz M, Aranda JL, Fuertes A, Gomez DLC. [Chronic Chlamydia pneumoniae infection in patients with coronary disease. Relation with increased fibrinogen values]. *Med Clin (Barc)* 2002; 119(15):561-564.
- (42) Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105(3):310-315.
- (43) Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 1992; 326(4):242-250.
- (44) Fan J, Watanabe T. Inflammatory Reactions in the pathogenesis of Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2003; 10(2):63-71.

- (45) Martinez-Gonzalez J, Llorente-Cortes V, Badimon L. [Cellular and molecular biology of atherosclerotic lesions]. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54(2):218-231.
- (46) Mannebach H, Hamm C, Horstkotte D. [18th report of the statistics of heart catheter laboratories in Germany. Results of a combined survey by the Committee of Clinical Cardiology and the Interventional Cardiology and Angiology Working Group (for ESC) of the German Society of Cardiology-Heart- and Cardiovascular Research 2001]. *Z Kardiol* 2002; 91(9):727-729.
- (47) Achenbach S, Moshage W, Ropers D, Nossen J, Daniel WG. Value of electron-beam computed tomography for the noninvasive detection of high-grade coronary-artery stenoses and occlusions. *N Engl J Med* 1998; 339(27):1964-1971.
- (48) Schmermund A, Rensing BJ, Sheedy PF, Bell MR, Rumberger JA. Intravenous electron-beam computed tomographic coronary angiography for segmental analysis of coronary artery stenoses. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(7):1547-1554.
- (49) Manning WJ, Li W, Edelman RR. A preliminary report comparing magnetic resonance coronary angiography with conventional angiography. *N Engl J Med* 1993; 328(12):828-832.
- (50) Duerinckx AJ. Coronary MR angiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2001; 17(6):467-469.
- (51) Fayad ZA, Fuster V, Nikolaou K, Becker C. Computed tomography and magnetic resonance imaging for noninvasive coronary angiography and plaque imaging: current and potential future concepts. *Circulation* 2002; 106(15):2026-2034.
- (52) Choudhury RP, Fayad ZA. Imaging of atherosclerosis. Coronary wall imaging with MRI. *J Cardiovasc Risk* 2002; 9(5):263-270.

- (53) Fayad ZA, Fuster V, Nikolaou K, Becker C. Computed tomography and magnetic resonance imaging for noninvasive coronary angiography and plaque imaging: current and potential future concepts. *Circulation* 2002; 106(15):2026-2034.
- (54) Schoenhagen P, White RD, Nissen SE, Tuzcu EM. Imaging of coronary atherosclerotic plaque. *Z Kardiol* 2003; 92(6):429-437.
- (55) Schoenhagen P, Tuzcu EM, Stillman AE, Moliterno DJ, Halliburton SS, Kuzmiak SA, Kasper JM, Magyar WA, Lieber ML, Nissen SE, White RD. Non-invasive assessment of plaque morphology and remodeling in mildly stenotic coronary segments: comparison of 16-slice computed tomography and intravascular ultrasound. *Coron Artery Dis* 2003; 14(6):459-462.
- (56) Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Nissen SE, Vince DG. Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation* 2002; 106(17):2200-2206.
- (57) Kotani J, Mintz GS, Castagna MT, Pinnow E, Berzinger CO, Bui AB, Pichard AD, Satler LF, Suddath WO, Waksman R, Laird JR, Jr., Kent KM, Weissman NJ. Intravascular ultrasound analysis of infarct-related and non-infarct-related arteries in patients who presented with an acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107(23):2889-2893.
- (58) Okudan B, Smitherman TC. The Value and Throughput of Rest Thallium-201/Stress Technetium -99m Sestamibi Dual-Isotope Myocardial SPECT. *Anadolu Kardiyol Derg* 2004; 4(2):161-168.
- (59) Keng FY. Clinical applications of positron emission tomography in cardiology: a review. *Ann Acad Med Singapore* 2004; 33(2):175-182.
- (60) Haberl R. New Perspectives of Non-Invasive Imaging with Cardiac CT. *J Clin Basic Cardiol* 2001; 4:241-243.

- (61) Peebles CR. Non-invasive coronary imaging: computed tomography or magnetic resonance imaging? *Heart* 2003; 89(6):591-594.
- (62) Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald PJ, Siscovick DS, de Korte CL, Aikawa M, Airaksinen KE, Assmann G, Becker CR, Chesebro JH, Farb A, Galis ZS, Jackson C, Jang IK, Koenig W, Lodder RA, March K, Demirovic J, Navab M, Priori SG, Rekhter MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull W, Jr., Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah PK, Willerson JT. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation* 2003; 108(15):1772-1778.
- (63) Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald PJ, Siscovick DS, de Korte CL, Aikawa M, Juhani Airaksinen KE, Assmann G, Becker CR, Chesebro JH, Farb A, Galis ZS, Jackson C, Jang IK, Koenig W, Lodder RA, March K, Demirovic J, Navab M, Priori SG, Rekhter MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull W, Jr., Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah PK, Willerson JT. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003; 108(14):1664-1672.
- (64) Trabold T. Estimation of Radiation Exposure in 16-Detector Row Computed Tomography of the Heart with Retrospective ECG-gating. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 2003;(175(8)):1051-1055.

- (65) Poll LW, Cohnen M, Brachten S, Ewen K, Modder U. Dose reduction in multi-slice CT of the heart by use of ECG-controlled tube current modulation ("ECG pulsing") phantom measurements. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 2002; 174(12):1500-1505.
- (66) Achenbach S, Ropers D, Holle J, Muschiol G, Daniel WG, Moshage W. In-plane coronary arterial motion velocity: measurement with electron-beam CT. *Radiology* 2000; 216(2):457-463.
- (67) Hong C, Becker CR, Huber A, Schoepf UJ, Ohnesorge B, Knez A, Bruning R, Reiser MF. ECG-gated reconstructed multi-detector row CT coronary angiography: effect of varying trigger delay on image quality. *Radiology* 2001; 220(3):712-717.
- (68) Giesler T, Baum U, Ropers D, Ulzheimer S, Wenkel E, Mennicke M, Bautz W, Kalender WA, Daniel WG, Achenbach S. Noninvasive visualization of coronary arteries using contrast-enhanced multidetector CT: influence of heart rate on image quality and stenosis detection. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179(4):911-916.
- (69) Nieman K, Rensing BJ, van Geuns RJ, Vos J, Pattynama PM, Krestin GP, Serruys PW, de Feyter PJ. Non-invasive coronary angiography with multislice spiral computed tomography: impact of heart rate. *Heart* 2002; 88(5):470-474.
- (70) Schroeder S, Kopp AF, Kuettner A, Burgstahler C, Herdeg C, Heuschmid M, Baumbach A, Claussen CD, Karsch KR, Seipel L. Influence of heart rate on vessel visibility in noninvasive coronary angiography using new multislice computed tomography: experience in 94 patients. *Clin Imaging* 2002; 26(2):106-111.
- (71) 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* 2001; 25(6):907-923.

- (72) Becker CR, Knez A, Leber A, Hong C, Treede H, Wildhirt S, Ohnesorge B, Flohr T, Schoepf UJ, Reiser MF. [Initial experiences with multi-slice detector spiral CT in diagnosis of arteriosclerosis of coronary vessels]. *Radiologe* 2000; 40(2):118-122.
- (73) Mao SS, Oudiz RJ, Bakhsheshi H, Wang SJ, Brundage BH. Variation of heart rate and electrocardiograph trigger interval during ultrafast computed tomography. *Am J Card Imaging* 1996; 10(4):239-243.
- (74) Bielak LF, Rumberger JA, Sheedy PF, Schwartz RS, Peyser PA. Probabilistic model for prediction of angiographically defined obstructive coronary artery disease using electron beam computed tomography calcium score strata. *Circulation* 2000; 102(4):380-385.
- (75) Budoff MJ, Diamond GA, Raggi P, Arad Y, Guerci AD, Callister TQ, Berman D. Continuous probabilistic prediction of angiographically significant coronary artery disease using electron beam tomography. *Circulation* 2002; 105(15):1791-1796.
- (76) Keelan PC, Bielak LF, Ashai K, Jamjoum LS, Denktas AE, Rumberger JA, Sheedy II PF, Peyser PA, Schwartz RS. Long-term prognostic value of coronary calcification detected by electron-beam computed tomography in patients undergoing coronary angiography. *Circulation* 2001; 104(4):412-417.
- (77) O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, Greenland P, Grundy SM, Hachamovitch R, Pohost GM, Shaw LJ, Weintraub WS, Winters WL, Jr. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus Document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(1):326-340.
- (78) Haberl R, Becker A, Leber A, Knez A, Becker C, Lang C, Bruning R, Reiser M, Steinbeck G. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected

- coronary artery disease: results of 1,764 patients. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(2):451-457.
- (79) Raggi P, Callister TQ, Cooil B, He ZX, Lippolis NJ, Russo DJ, Zelinger A, Mahmorian JJ. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. *Circulation* 2000; 101(8):850-855.
- (80) Budoff MJ, Diamond GA, Raggi P, Arad Y, Guerci AD, Callister TQ, Berman D. Continuous probabilistic prediction of angiographically significant coronary artery disease using electron beam tomography. *Circulation* 2002; 105(15):1791-1796.
- (81) Haberl R, Becker A, Leber A, Knez A, Becker C, Lang C, Bruning R, Reiser M, Steinbeck G. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1,764 patients. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(2):451-457.
- (82) Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15(4):827-832.
- (83) Becker CR, Jakobs TF, Aydemir S, Becker A, Knez A, Schoepf UJ, Bruening R, Haberl R, Reiser MF. Helical and single-slice conventional CT versus electron beam CT for the quantification of coronary artery calcification. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174(2):543-547.
- (84) Becker CR, Kleffel T, Crispin A, Knez A, Young J, Schoepf UJ, Haberl R, Reiser MF. Coronary artery calcium measurement: agreement of multirow detector and electron beam CT. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176(5):1295-1298.
- (85) Goldin JG, Yoon HC, Greaser LE, III, Heinze SB, McNitt-Gray MM, Brown MS, Sayre JW, Emerick AM, Aberle DR. Spiral versus electron-

- beam CT for coronary artery calcium scoring. *Radiology* 2001; 221(1):213-221.
- (86) Achenbach S, Moshage W, Ropers D, Nossen J, Daniel WG. Value of electron-beam computed tomography for the noninvasive detection of high-grade coronary-artery stenoses and occlusions. *N Engl J Med* 1998; 339(27):1964-1971.
- (87) Schmermund A, Rensing BJ, Sheedy PF, Bell MR, Rumberger JA. Intravenous electron-beam computed tomographic coronary angiography for segmental analysis of coronary artery stenoses. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(7):1547-1554.
- (88) Kopp AF, Schroeder S, Kuettner A, Heuschmid M, Georg C, Ohnesorge B, Kuzo R, Claussen CD. Coronary arteries: retrospectively ECG-gated multi-detector row CT angiography with selective optimization of the image reconstruction window. *Radiology* 2001; 221(3):683-688.
- (89) Hong C, Becker CR, Huber A, Schoepf UJ, Ohnesorge B, Knez A, Bruning R, Reiser MF. ECG-gated reconstructed multi-detector row CT coronary angiography: effect of varying trigger delay on image quality. *Radiology* 2001; 220(3):712-717.
- (90) Mao S, Lu B, Oudiz RJ, Bakhsheshi H, Liu SC, Budoff MJ. Coronary artery motion in electron beam tomography. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24(2):253-258.
- (91) Georg C, Kopp A, Schroder S, Kuttner A, Ohnesorge B, Martensen J, Clausen CD. [Optimizing image reconstruction timing for the RR interval in imaging coronary arteries with multi-slice computerized tomography]. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 2001; 173(6):536-541.
- (92) Ropers D, Baum U, Pohle K, Anders K, Ulzheimer S, Ohnesorge B, Schlundt C, Bautz W, Daniel WG, Achenbach S. Detection of coronary

- artery stenoses with thin-slice multi-detector row spiral computed tomography and multiplanar reconstruction. *Circulation* 2003; 107(5):664-666.
- (93) Nieman K, Cademartiri F, Lemos PA, Raaijmakers R, Pattynama PM, de Feyter PJ. Reliable noninvasive coronary angiography with fast submillimeter multislice spiral computed tomography. *Circulation* 2002; 106(16):2051-2054.
- (94) Mohlenkamp S, Lehmann N, Schmermund A, Pump H, Moebus S, Baumgart D, Seibel R, Gronemeyer DH, Jockel KH, Erbel R. Prognostic value of extensive coronary calcium quantities in symptomatic males--a 5-year follow-up study. *Eur Heart J* 2003; 24(9):845-854.
- (95) Schroeder S, Kopp AF, Baumbach A, Meisner C, Kuettner A, Georg C, Ohnesorge B, Herdeg C, Claussen CD, Karsch KR. Noninvasive detection and evaluation of atherosclerotic coronary plaques with multislice computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(5):1430-1435.
- (96) Becker CR, Knez A, Ohnesorge B, Schoepf UJ, Reiser MF. Imaging of noncalcified coronary plaques using helical CT with retrospective ECG gating. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175(2):423-424.
- (97) Leber AW, Knez A, Becker A, Becker C, von Ziegler F, Nikolaou K, Rist C, Reiser M, White C, Steinbeck G, Boekstegers P. Accuracy of multidetector spiral computed tomography in identifying and differentiating the composition of coronary atherosclerotic plaques: a comparative study with intracoronary ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(7):1241-1247.
- (98) Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, Glagov S, Insull W, Jr., Richardson M, Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, . A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the

- Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb* 1992; 12(1):120-134.
- (99) Sary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Jr., Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. 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* 1994; 89(5):2462-2478.
- (100) Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Jr., Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15(9):1512-1531.
- (101) Sary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(5):1177-1178.
- (102) Sary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(5):1177-1178.
- (103) Sary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(5):1177-1178.
- (104) Becker CR, Nikolaou K, Muders M, Babaryka G, Crispin A, Schoepf UJ, Loehrs U, Reiser MF. Ex vivo coronary atherosclerotic plaque characterization with multi-detector-row CT. *Eur Radiol* 2003; 13(9):2094-2098.

- (105) Farb A, Burke AP, Tang AL, Liang TY, Mannan P, Smialek J, Virmani R. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 1996; 93(7):1354-1363.
- (106) Leber AW, Knez A, White CW, Becker A, von Ziegler F, Muehling O, Becker C, Reiser M, Steinbeck G, Boekstegers P. Composition of coronary atherosclerotic plaques in patients with acute myocardial infarction and stable angina pectoris determined by contrast-enhanced multislice computed tomography. *Am J Cardiol* 2003; 91(6):714-718.
- (107) Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Nissen SE, Vince DG. Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation* 2002; 106(17):2200-2206.
- (108) Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985; 71(4):699-708.
- (109) Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90(4):2126-2146.
- (110) Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(5):1262-1275.
- (111) Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring--the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J* 1985; 53(4):363-373.

- (112) Gronholdt ML, Dalager-Pederson S, Falk E. Coronary atherosclerosis:determinants of plaque ruptur. Eur Heart J 1998; 19 Suppl C:C24-C29.
- (113) Huang H, Virmani R, Younis H, Burke AP, Kamm RD, Lee RT. The impact of calcification on the biomechanical stability of atherosclerotic plaques. Circulation 2001; 103(8):1051-1056.
- (114) Schmermund A, Erbel R. Unstable coronary plaque and its relation to coronary calcium. Circulation 2001; 104(14):1682-1687.
- (115) Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and metformin: guidelines to diminish the risk of lactic acidosis in non-insulin-dependent diabetics after administration of contrast media. ESUR Contrast Media Safety Committee. Eur Radiol 1999; 9(4):738-740.
- (116) Nawaz S, Cleveland T, Gaines PA, Chan P. Clinical risk associated with contrast angiography in metformin treated patients: a clinical review. Clin Radiol 1998; 53(5):342-344.
- (117) Heupler FA, Jr. Guidelines for performing angiography in patients taking metformin. Members of the Laboratory Performance Standards Committee of the Society for Cardiac Angiography and Interventions. Cathet Cardiovasc Diagn 1998; 43(2):121-123.
- (118) Thomsen HS. Guidelines for contrast media from the European Society of Urogenital Radiology. AJR Am J Roentgenol 2003; 181(6):1463-1471.
- (119) Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Eur Radiol 1999; 9(8):1602-1613.
- (120) Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, McGoon DC, Murphy ML, Roe BB. 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

- (121) Foley DP, Escaned J, Strauss BH, di Mario C, Haase J, Keane D, Hermans WR, Rensing BJ, de Feyter PJ, Serruys PW. Quantitative coronary angiography (QCA) in interventional cardiology: clinical application of QCA measurements. *Prog Cardiovasc Dis* 1994; 36(5):363-384.

8. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. C.D. Claussen danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. Axel Küttner für die engagierte Betreuung und stets motivierende Hilfe bei der Durchführung und Fertigstellung der Arbeit. Ebenso möchte ich mich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, sowie Herrn PD Dr. Kopp für die vertrauensvolle Zusammenarbeit und die außergewöhnliche Hilfsbereitschaft bedanken.

Ferner danke ich all denen, die durch Anregungen, Korrekturlesen sowie sonstige Unterstützung zur Erstellung dieser Dissertation beigetragen haben.

Ohne die ausdauernde und vielseitige Unterstützung meiner Eltern wäre das Studium und die Umsetzung meiner Promotion kaum möglich gewesen. Besonders bei ihnen möchte ich mich von ganzen Herzen bedanken.

Lebenslauf

Name: *Anja Feyer*
Geburtsdatum/-ort: 09.08.1977 in Ochsenhausen
Familienstand: ledig

Schulbildung:

1984 – 1988 Gebhard-Müller Grund- und
Hauptschule in Eberhardzell
1988 – 1997 Gymnasium Ochsenhausen

Berufsbildung:

1997 – 1998 Freiwillig Soziales Jahr in der Klinik/
Praxis Dr. Haerer in Ulm
1998 – 1999 Ausbildung zu Chemielaborantin bei
Boehringer Ingelheim, Biberach

Studium:

1999 – 2004 Studium der Humanmedizin an der
Eberhard-Karls-Universität Tübingen
2004- 2005 Praktisches Jahr an den Städtischen
Kliniken Esslingen,
Wahlfach: Anästhesiologie