

**Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik
(Department) Tübingen
Abteilung Innere Medizin III
(Schwerpunkte: Kardiologie und Kreislauferkrankungen)
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Gawaz**

**Einfluss einer lipidsenkenden Therapie auf
kalzifizierte und nicht-kalzifizierte koronare Plaques -
Ergebnisse der Mehrschicht-Spiral-CT**

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

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

vorgelegt von

Dorothee Baumann

aus

Balingen

2009

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: PD Dr. C. Burgstahler

2. Berichterstatter: Professor Dr. S. Schröder

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1 Koronare Herzerkrankung	1
1.2 Risikofaktoren für eine KHK.....	3
1.3 Diagnostik der KHK	4
1.3.1 Invasive Verfahren.....	4
1.3.1.1 Konventionelle Koronarangiographie.....	5
1.3.1.2 Intravaskulärer Ultraschall	5
1.3.2 Nichtinvasive Verfahren.....	6
1.3.2.1 MRT	6
1.3.2.2 Elektronenstrahl-CT	7
1.3.2.3 Computertomographie	7
1.4 Therapie der KHK.....	8
1.5 Ziel der Arbeit	11
2. MATERIAL UND METHODEN	12
2.1 Studiendesign/Studienablauf	12
2.2 Patientenkollektiv.....	15
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien	15
2.3.1 Einschlusskriterien.....	15
2.3.2 Ausschlusskriterien.....	16
2.4 Aufnahmeuntersuchung.....	16
2.5 Mehrschicht-Spiral-Computertomographie	17
2.5.1 CT-Arbeitsplatz.....	17
2.5.2 CT-Untersuchungsablauf.....	18
2.5.3 Nativ-CT	19
2.5.4 Test-Bolus.....	20
2.5.5 Kontrastmittel-Aufnahme	20
2.5.6 Bildrekonstruktion	21
2.5.6.1 MPR (Multiplanare Rekonstruktion)	21
2.5.6.2 MIP (Maximale Intensitätsprojektion)	21
2.5.6.3 Retrospektives EKG-Gating.....	22
2.6 Auswertung der Bilddaten.....	22

2.6.1	Gruppeneinteilung	24
2.6.2	Bestimmung der koronaren Plaquelast.....	24
2.6.2.1	Bestimmung des Kalkgehaltes und des Agatson-Scores	24
2.6.2.2	Messung der koronaren Plaquelast	24
2.6.3	Definitionen.....	26
2.7	Studienmedikation	27
2.7.1	Kontrastmittel.....	27
2.7.2	Atorvastatin.....	27
2.7.3	Azetylsalizylsäure	28
2.7.4	Metoprolol.....	28
2.8	Statistik.....	29
3.	ERGEBNISSE.....	30
3.1	Studienpopulation.....	30
3.2	Erste CT-Untersuchung.....	30
3.3	Gruppeneinteilung	31
3.3	Folgeuntersuchung.....	32
3.4	Studienmedikation	33
3.5	Ergebnisse der Folgeuntersuchung bei Patienten mit CSE-Hemmer- Therapie	34
3.5.1	Veränderungen des Lipidprofils	34
3.5.2	Veränderung des Agatson-Scores.....	34
3.5.3	Veränderungen der totalen Plaquelast	35
3.5.4	Veränderungen der nicht-kalzifizierten Plaques.....	35
3.6	Ergebnisse der Folgeuntersuchung bei Patienten ohne CSE-Hemmer- Therapie	37
3.7	Schwerwiegende koronare Ereignisse.....	38
4.	DISKUSSION.....	39
4.1	MSCT als Screeningmethode.....	39
4.2	Koronare Plaques und primäre Prävention.....	40
4.3	Koronare Plaques und Sekundäre Prävention.....	41
4.4	Therapie mit einem CSE-Hemmer.....	41
4.4.1	Einfluss einer medikamentöse Therapie auf das Lipidprofil.....	42

4.4.2 Einfluss der Therapie auf koronare Plaques.....	43
4.5 Limitationen der MSCT Technologie.....	44
4.5.1 Kontrastmittel.....	44
4.5.2 Strahlenexposition	44
4.5.3 Bildqualität	45
4.6 Limitationen der Studie	46
4.7 Schlussfolgerung	48
4.8 Zukünftige Perspektiven der MSCT/Ausblick.....	48
5. ZUSAMMENFASSUNG	49
6. ABBILDUNGEN UND TABELLEN.....	51
7. ANHANG.....	52
8. LITERATUR	56
9. DANKSAGUNG.....	65
10. LEBENS LAUF.....	66

1. Einleitung

Herz- und Kreislauferkrankungen stehen weltweit an der Spitze der Todesursachen. Im Jahr 2004 erlag fast jeder zweite Verstorbene (46,8%) in Deutschland den Folgen einer Erkrankung des Herz-Kreislauf-Systems (ICD 100-199) (92). Betroffen waren insbesondere ältere Menschen: 90% der Verstorbenen waren über 65 Jahre alt. Unter den kardiovaskulären Erkrankungen weist die koronare Herzkrankheit (KHK) die höchste Prävalenz auf und bedingt jährlich weltweit mehr als 17 Millionen Todesfälle.

Die Haupttodesursache der KHK ist das akute Koronarsyndrom (89;92). Bei vielen Patienten tritt dieses ohne jede Vorwarnung auf und nur etwa die Hälfte der Betroffenen berichten über typische pektanginöse Beschwerden vor dem Ereignis (17;74). Diese akuten Ereignisse sind in ca. 70% der Fälle das Ergebnis der plötzlichen Ruptur einer lipidhaltigen Plaque (60) und finden häufig bei Patienten mit geringem und mittlerem Risiko statt (63).

Um die Morbidität und die Mortalität zu senken ist es daher entscheidend, eine KHK in frühen asymptomatischen Stadien zu erkennen und die Patienten einer entsprechenden Therapie zuzuführen.

1.1 Koronare Herzerkrankung

Die koronare Herzerkrankung ist die Manifestation der Atherosklerose in den Herzkranzgefäßen. Bedingt durch flusslimitierende Koronarstenosen kommt es zur Koronarinsuffizienz. Dies bedeutet, dass ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot im Herzmuskel besteht. Die dadurch hervorgerufene Myokardischämie äußert sich in einer Angina pectoris, einem Herzinfarkt, Herzrhythmusstörungen oder dem plötzlichen Herztod. Sie kann aber auch klinisch stumm verlaufen (34).

Laut WHO ist die Atherosklerose definiert als eine variable Kombination von Veränderungen der Intima der Arterien. Sie kann mit einer herdförmigen Anhäufung

von Lipiden, komplexen Kohlehydraten, Blut und Blutbestandteilen sowie mit der Bildung eines fibrösen Gewebes und mit Kalkablagerungen einhergehen und mit Veränderungen der Arterienmedia verbunden sein.

Die Koronarsklerose ist keine degenerative Erkrankung, sondern kann als eine Kombination einer entzündlich, fibroproliferativen Reaktion auf eine initiale Endotheldysfunktion, gefolgt von reparativen Mechanismen und einer intimalen Lipidakkumulation verstanden werden. Die morphologische Pathogenese der atherosklerotischen Plaque wird in Stadien unterteilt, die 1994 von H. C. Stary erarbeitet wurden (90). Stadium I zeigt lediglich intimale Verdickungen mit mikroskopischen LDL-Einlagerungen an Stellen hoher mechanischer Belastung (z.B. an Gefäßabzweigungen). In Stadium II häufen sich vermehrt Schaumzellen (mit LDL beladene Monozyten) mehrlagig in den Intimaverdickungen an und bilden die sog. „fatty streaks“. Stary I und II manifestieren sich in der Regel schon vor dem 30. Lebensjahr und bleiben klinisch stumm. Auch Stary III ist noch asymptomatisch, tritt aber meist erst nach dem 30. Lebensjahr auf. In diesem Stadium entwickeln sich sog. Präatherome, die sich histologisch durch zerfallene Schaumzellen und freie Lipide charakterisieren lassen. Der Übergang zum Stadium IV, dem Atherom, ist fließend: Durch die kontinuierliche Freisetzung von Lipiden entsteht ein Lipidpool innerhalb einer bereits deutlich verdickten, strukturell geschädigten Intima. Obwohl die Wanddicke der Gefäße durch die Atherombildung bereits beträchtliche Ausmaße annehmen kann, ist durch Umbauvorgänge innerhalb des Gefäßes die Einschränkung des Lumens zunächst relativ gering. Diese Umbauvorgänge laufen nach dem Prinzip des „positiven remodelings“ ab: Die koronarsklerotischen Herde wachsen zunächst extraluminal, nach außen, und wölben Intima und Media gegen die Adventitia vor. Erst wenn die Läsionen ca. 40% der Querschnittsfläche der Lamina elastica interna einnehmen beginnt die Phase des „positiven remodelings“, in der die Herde dann lumeneinengend wachsen (26;30). Das V. Stadium wird aufgrund morphologischer Unterschiede der Plaques in unterschiedliche Untergruppen aufgeteilt. Im Stadium Va setzt die Proliferation glatter Muskelzellen und die Zunahme von kollagenem Bindegewebe ein, welche die Zusammensetzung der Intima verändern und das Fibroatherom entstehen lassen. Die Proliferation wird durch die Lipide selbst und ihre Interaktion mit Blutbestandteilen bedingt und die vermehrte Größenzunahme der Plaque bewirkt nun auch eine Reduktion des Gefäßlumens. Das Stadium Stary Vb bezeichnet atherosklerotische Plaques, die

zum Teil mineralisiert sind (Kalziumphosphat, Apatit) und Stadium Vc ist gekennzeichnet durch einen fehlenden Lipidkern, einen allgemein geringen Lipidgehalt und starke Kalzifizierungen. Plaques im Stadium Stary VI sind aufgebrochene Typ IV- oder V-Plaques mit intramuraler Hämorrhagie und/oder aufgelagerten Thromben (91).

Es ist allgemein akzeptiert, dass vor allem die lipidhaltigen Plaques potentiell gefährlich sind (18;20;60;85). Die Gefahr besteht in ihrer Instabilität und ihrer Tendenz zu rupturieren. Aus einer Vielzahl histopathologischer Studien weiß man heute, dass rupturgefährdete „vulnerable“ Plaques typische morphologische Kennzeichen aufweisen: Sie zeichnen sich aus durch einen Lipidkern, der mehr als 40% des Plaquevolumens einnimmt, eine hohe Makrophagendichte, eine geringe Dichte an glatten Muskelzellen, eine dünne Deckplatte, einen geringen Gehalt an Kollagenfasern und eine hohe Endothelinkonzentration. Kommt es zur Ruptur der fibrösen Deckplatte, wird der Kontakt von Gerinnungsfaktoren im Blut mit dem hochthrombogenen Gewebefaktor, der von den Schaumzellen im lipidreichen Kern des Plaques exprimiert wird, ermöglicht: Es bildet sich ein Thrombus. Dieser führt dann zu einem kompletten oder teilweisen Gefäßverschluss (20).

Da die atherosklerotischen Gefäßveränderungen initial extraluminal wachsen („positives remodeling“ oder Glagov-Phänomen) und somit ohne hämodynamische Auswirkungen bleiben, führen sie auch nicht zu einer Bildung von Kollateralen, welche im Falle eines teilweisen oder kompletten Gefäßverschlusses das Herzmuskelgewebe noch mit Sauerstoff versorgen könnten (29;31). Eine komplette Gefäßokklusion führt deshalb häufig zu einer massiven Myokardischämie mit einer daraus resultierenden Herzmuskelnekrose und es kann zum plötzlichen Herztod kommen. Nur in einem Drittel aller Herzinfarkte entstehen durch eine signifikante Stenose der Herzkranzgefäße (19) und in nur 2-7% der Fälle ist ein plötzlicher Herztod ätiologisch durch eine kalzifizierte Plaque bedingt (54;100;101).

1.2 Risikofaktoren für eine KHK und Risikoscores

Für die Entstehung von arteriosklerotischen Gefäßveränderungen sind verschiedene Faktoren von Bedeutung. Besonders gefährdet, eine Atherosklerose bzw. eine KHK

zu entwickeln, sind Patienten, die unter einer Dyslipidämie (hohes LDL-Cholesterin und niedriges HDL-Cholesterin), einer arteriellen Hypertonie oder Diabetes mellitus leiden. Auch Adipositas, eine positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen, sowie Rauchen zählen zu den Hauptrisikofaktoren.

Zur Identifikation von Risikopatienten und Risikofaktoren wurden seit Mitte der 50er Jahre etliche Studien durchgeführt. Die erste Studie in diesem Rahmen war die Framingham-Studie (Beginn 1948), welche auch erstmals den Begriff „Risikofaktor“ nannte. Die im Jahre 1979 in Münster begonnene PROCAM-Studie hatte zum Ziel, durch breitgefächerten Einsatz klinischer Untersuchungen und Labortests Hochrisikopatienten zu identifizieren und einer individuellen Behandlung zuzuführen. Es wurde ein Algorithmus konstruiert, mit dem Anhand der Kenntnis verschiedener Parameter (Alter, Blutdruck, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Gesamtcholesterin, Zigarettenrauchen, familiäre Belastung und Diabetes mellitus) Aussagen über das Risiko ein akutes Koronarsyndrom innerhalb der nächsten 10 Jahre zu erleiden, gemacht werden können (86).

1.3 Diagnostik der KHK

Die oben genannten Risikoabschätzungen erlauben allerdings keine Aussage über das tatsächliche Vorhandensein von atherosklerotischen Gefäßveränderungen und durch die Erhebung der oben genannten Risikofaktoren lassen sich bei Männern nur etwa 50% der KHK-Fälle voraussagen, bei Frauen deutlich weniger (32;56;97). Außerdem ist der PROCAM-Score nur für männliche Patienten validiert.

Um die tatsächliche Existenz koronarer Plaques nachzuweisen, ist ihre Visualisierung erforderlich. Hierfür stehen heute unterschiedliche diagnostische Verfahren zur Verfügung:

1.3.1 Invasive Verfahren

1.3.1.1 Konventionelle Koronarangiographie

Goldstandard in der Diagnostik der KHK ist nach wie vor die, von Mason Sones 1959 erstmals eingeführte, Koronarangiographie mit linksventrikulärer Angiographie mittels Linksherzkatheter (42). Sie erlaubt seit fast 40 Jahren eine Beurteilung stenosierender Prozesse der Koronarien, sowie der Herzmorphologie und -funktion. Einige Jahre später wurde sie dann durch zusätzliche minimal invasive, interventionelle Therapieverfahren (Ballondilatation, Stentimplantation) ergänzt.

Eine Aussage über die Morphologie der Plaques kann bei dieser Methode jedoch nicht gemacht werden, und es kann nur das durchflossene Gefäßlumen beurteilt werden. Aussagen über die Struktur der Gefäßwand sind nicht möglich. Durch die zahlreichen Indikationen und die steigende Prävalenz und Inzidenz der KHK stieg die Anzahl der Herzkatheteruntersuchungen in Deutschland in den vergangenen 20 Jahren, um mehr als das 15-fache, auf über 700 000 pro Jahr an (98). Bei einem finanziellen Aufwand von mehr als 800 Euro für eine rein diagnostische Untersuchung und etwa 3400 Euro im Falle einer Intervention entstehen so jährlich Kosten in Höhe von etwa 1,5 Milliarden Euro (7).

Auch die Risiken, die dieser invasive Eingriff mit sich bringt, sind neben den Kosten nicht zu vernachlässigen. Die Mortalität liegt bei 0,12% und die Gesamtkomplikationsrate beträgt 0,8% (14). Im Anbetracht der Kosten und Risiken und der Tatsache, dass nur bei etwa 30% der Herzkatheteruntersuchungen letztlich eine therapeutische Intervention stattfindet, ist die Suche nach einem alternativen diagnostischen Verfahren verständlich.

1.3.1.2 Intravaskulärer Ultraschall

Als weiteres invasives Verfahren hat sich der intravaskuläre Ultraschall (IVUS) etabliert. Über einen Führungskatheter im Koronarostium wird ein Draht vorgebracht, über den der Ultraschallkatheter geleitet wird. Anhand der vom Schallkopf an der Katheterspitze gesendeten und empfangenen Ultraschallsignale kann man in vivo die Lumenquerschnittsfläche sowie der Strukturen von Intima, Media und Adventitia

beurteilen. Darüber hinaus sind eine Differenzierung der Plaquemorphologie und eine Einschätzung des Plaquevolumens möglich (25;36). Der IVUS konnte sich jedoch in der Routinediagnostik bisher nicht durchsetzen, da sich die Untersuchung auf die großlumigen Gefäße beschränkt und somit nicht der gesamte Koronarbaum beurteilt werden kann. Hinzu kommen auch bei dieser diagnostischen Maßnahme ein hoher Kostenaufwand und ein nicht zu vernachlässigendes Komplikationsrisiko (Gefäßdissektion, Gefäßverschluss) durch ihren invasiven Charakter.

1.3.2 Nichtinvasive Verfahren

Aufgrund der verschiedenen Risiken, die die invasiven Verfahren mit sich bringen, werden zunehmend nicht invasive Verfahren zur Visualisierung der Herzkranzgefäße erprobt.

1.3.2.1 Magnetresonanztomographie - MRT

Seit etwa 20 Jahren spielt die Magnetresonanztomographie eine Rolle in der Herzdiagnostik. Ohne ionisierender Strahlung und unter der Verwendung gut verträglicher Kontrastmittel ermöglicht sie inzwischen exakte Bestimmungen der Anatomie, der Funktion, der Flussmessung und der Durchblutung des Herzens in Ruhe und unter Stressbedingungen (61). Für die Erkennung und genaue Beurteilung von Stenosen in den Koronararterien reicht die diagnostische Genauigkeit allerdings noch nicht ganz aus (69). Dies ist durch lange Messzeiten pro Herzzyklus, ungenügende räumliche Auflösung, unzureichende Korrektur der Atembewegung sowie ein ungenügendes Signal-zu-Rausch-Verhältnis bedingt (46). Bisher können nur atherosklerotisch bedingte Stenosen der proximalen und mittleren Gefäße detektiert werden (70). Deshalb kann die Kardio-MRT einen vollständigen Ersatz der invasiven Koronarangiographie derzeit nicht erbringen und der klinische Einsatz beschränkt sich daher heutzutage eher auf die Darstellung von Koronararterienanomalien, die postinterventionelle Kontrolle nach Angioplastie und die Offenheitsbeurteilung von Bypassgefäßen (38;73).

1.3.2.2 Elektronenstrahl-CT

In den 80er Jahren wurde dann eigens für die Koronardiagnostik die Elektronenstrahlcomputertomographie (EBCT) entwickelt. Der Unterschied zum konventionellen CT besteht darin, dass die Röntgenstrahlen nicht von einer rotierenden Röhre erzeugt werden, sondern ein Elektronenstrahl auf eine halbkreisförmige Anordnung von Anoden unter dem Patienten umgelenkt wird. Der Vorteil dieser Technik bestand vor allem in der geringen Untersuchungszeit von nur 30-40s und der Möglichkeit koronare Verkalkungen zu quantifizieren. Die Detektion von Gefäßveränderungen beschränkt sich allerdings nur auf kalzifizierte Ablagerungen und schließt somit die nicht-kalzifizierten Plaques in der Diagnostik aus. Einen weiteren Nachteil stellt die schlechte Bildqualität bei extrem verkalkten Gefäßen und bei Venenüberlagerungen dar (57;58;77). Diese Nachteile, sowie auch hier hohe Untersuchungskosten, stehen den Vorteilen gegenüber und sind seit der Entwicklung der MSCT nicht mehr überzeugend genug, um die Weiterentwicklung der EBCT voranzutreiben (72).

1.3.2.3 Computertomographie

Die von Houndsfield Ende der 70er Jahre eingeführte Computertomographie als Röntgenschnittverfahren hat sich im Laufe der Zeit zu einer der führenden Methoden der diagnostischen Bildgebung entwickelt. Schon seit vielen Jahren wird sie in der angiographischen Diagnostik der thorakalen, abdominellen und cerebralen Gefäße routinemäßig verwendet (39). In der Herzdiagnostik konnte die Computertomographie zur Beurteilung der Herzfunktion herangezogen werden, die Darstellung der Herzkranzgefäße war bisher jedoch aufgrund der benötigten räumlichen und zeitlichen Auflösung schwierig und es konnten lediglich Schnittbilder mit einer Dicke zwischen 1,25 und 10 Millimeter erzeugt werden (10). Außerdem erforderte die Untersuchung lange Messzeiten, welche wiederum die Aussagekraft der entstandenen Bilder bei der Verwendung von i.v.- Kontrastmitteln beeinträchtigten.

Anfang der 90er Jahre kamen dann die ersten Einschnitt-Spiral-Computertomographen zum Einsatz. Bei diesen CT-Geräten rotieren Röntgenröhre und

Detektor kontinuierlich bei synchronem Tischvorschub, wobei sich eine spiral- oder helixförmige Bahn in Relation zum Patient ergibt (44). Der Vorteil dieser neuen Untersuchungsmethode bestand darin, dass erstmals eine lückenlose Volumenerfassung des Patienten möglich war, welche eine dreidimensionale Rekonstruktion aus den gewonnenen Daten erlaubte. Aus diesem Fortschritt ergaben sich neue klinische Anwendungsmöglichkeiten, wie z.B. die CT-Angiographie (CTA).

Die Forschung und Weiterentwicklung dieser neuen viel versprechenden Technik wurde forciert und 1998 kam der 4-Zeilen-Mehrschicht-Computertomograph als erster Multi-slice-Computertomograph (MSCT) zur klinischen Anwendung. Dieser Scanner arbeitet durch das gleichzeitige Auslesen von vier Schichten während einer Rotation von 0,5s auf der Basis der achtfachen Datenaquisition und lieferte erfolgversprechende Ergebnisse. Im Laufe der Zeit wurden Geräte mit 16, 32 und 64 Zeilen entwickelt. Die Bildqualität und sowohl die zeitliche als auch die örtliche Auflösung dieser Scanner ist noch besser und koronare Läsionen können inzwischen mit einer hohen Sensitivität und Spezifität detektiert werden (2;3;47;48). Der große Vorteil der MSCT gegenüber anderen nicht-invasiven bildgebenden Verfahren besteht in der Fähigkeit sowohl kalzifizierte als auch nicht-kalzifizierte Plaques zu visualisieren. Somit können mit der MSCT auch frühe subklinische Stadien der KHK erkannt werden (6).

Auch der Einsatz von Computertomographen mit zwei Strahlenquellen und zwei Detektorsystemen wird derzeit erprobt und zeigt aussichtsreiche Ergebnisse (5;22)

1.4 Therapie der KHK

Ebenso wie zur Diagnostik der KHK stehen zur Therapie zahlreiche Optionen zur Verfügung. Die Grundlage der Therapie ist die Progredienz der Atherosklerose zu verzögern oder zu verhindern sowie im Falle eines akuten Angina pectoris-Anfalls das Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -bereitstellung auszugleichen, um einerseits die Lebensqualität der Patienten zu steigern und auf der anderen Seite die Morbidität und Mortalität zu senken. Am Anfang der Therapie steht meist die Korrektur und Beeinflussung der Risikofaktoren, wie zum Beispiel Ernährungsumstellung, Einstellen des Nikotinkonsums, vermehrte körperliche

Bewegung. Hinzu kommen, je nach ursächlichem Krankheitsbild und unter Berücksichtigung des individuellen Risikos eines Patienten, verschiedene Medikamente. Ziele der medikamentösen Langzeittherapie sind die Verbesserung der myokardialen Sauerstoffversorgung, die Verminderung des Sauerstoffbedarfs des Herzens, die Reduktion des Risikos eines thrombotischen Koronarverschlusses und die Senkung des LDL-Cholesterins als wichtigen Risikofaktor der KHK.

Um die Entstehung eines okkludierenden Thrombus im Bereich der atherosklerotischen Plaques zu verhindern wird prophylaktisch die Thrombozytenaggregation gehemmt: Die Standardmedikation ist die niedrig dosierte Gabe von Azetylsalicylsäure (50-100 mg tgl.). ASS wird aufgrund der zahlreichen Belege zur Wirksamkeit und auch hinsichtlich der geringen Kosten als Substanz der ersten Wahl für die Prävention kardiovaskulärer Ereignisse angesehen (15).

Zur Verbesserung der myokardialen O₂-Versorgung werden Nitrate eingesetzt. Durch ihre vasodilatatorische Wirkung senken sie langfristig die Vor- sowie die Nachlast und vermindern den Gefäßtonus der Koronarien. Kurzwirksame Nitrate kommen beim akuten Angina pectoris-Anfall als Spray oder also Zerbeißkapsel zum Einsatz. Zu beachten ist jedoch, dass die Applikation von Nitraten bei der stabilen Angina pectoris lediglich eine symptomatische Therapieform darstellt.

Betarezeptorenblocker, wie z.B. Atenolol, Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol, führen zu einer Reduktion der adrenergen Stimulation des Herzens, insbesondere bei starker Anstrengung oder Aufregung, ohne die basale Aktivität des Herzens stark zu beeinflussen und reduzieren somit den Sauerstoffverbrauch des Herzens. Da sie nachgewiesenermaßen die Morbidität und Letalität senken, gehören sie damit zur Standardtherapie der KHK (88).

Kalziumkanalblocker (z. B. Diltiazem, Verapamil, Amlodipin, Nifedipin, Nisoldipin) wirken bei der Behandlung der Angina pectoris insbesondere durch die Verringerung der Nachlast und der Kontraktilität. Da verschiedene Studien aber keine Letalitätssenkung bei Kalziumkanalblockern nachweisen konnten, werden sie lediglich zur symptomatischen Therapie der Angina pectoris eingesetzt.

ACE-Hemmer, wie z. B. Captopril, Enalapril, Ramipril, senken den Blutdruck und verringern die Nachlast. Sie haben ferner positiven Einfluss auf das myokardiale Remodeling und sind wichtiger Bestandteil der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie. Aufgrund ihrer zusätzlichen antiproliferativen Wirkung durch die Inhibition der Angiotensin II-Bildung verbessern sie die Prognose bei Patienten

mit einem hohen Risiko für atherothrombotische kardiovaskuläre Komplikationen (104).

Das Herzinfarkttrisiko korreliert positiv mit steigenden LDL-Cholesterinwerten (91;99). In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass eine lipidsenkende Therapie mit Statinen die Progression einer Koronarsklerose verlangsamen kann oder sogar eine Regression der Plaques bewirkt. Statine bewirken durch die Hemmung des Enzyms β -HMG-CoA-Reduktase eine Reduktion der körpereigenen Cholesterinsynthese. Durch die verminderte Syntheseleistung erhöht sich kompensatorisch die Anzahl der LDL-Rezeptoren auf den Körperzellen. Dadurch wird mehr im Blut zirkulierendes LDL-Cholesterin in die Zellen aufgenommen und folglich senkt sich der Gesamtcholesterinspiegel im Blut, was zu einer reduzierten Ablagerung von LDL-Cholesterin in der Intima der Gefäße führt (62). Über die lipidsenkende Wirkung hinaus haben Statine, insbesondere Atorvastatin, eine beachtliche Anzahl an pleiotropen Effekte, die in unterschiedlichem Maße zu der Verminderung des vaskulären Risikos beitragen. Zu diesen lipidunabhängigen positiven Effekten zählen z. B. die Verbesserung der Endothelfunktion und die Reduktion der Sauerstoffradikale, die Hemmung von Migration und Proliferation von Zellbestandteilen der Plaques, die Verringerung der Inflammation sowie die antithrombotische Potenz (13;65;87). Diese Effekte leisten einen wesentlichen Beitrag bei der Stabilisierung der atherosklerotischen Plaques.

Im Falle stark lumeneinengender Stenosen oder eines Akuten Koronarsyndroms kommen invasive Eingriffe, wie die Ballondilatation (PTCA) oder die Implantation eines Stents, als Therapieoptionen in Frage. Bei einer stabilen, asymptomatischen KHK sind diese Verfahren einer reinen optimierten medikamentösen Therapie auf längere Sicht allerdings nicht überlegen (102). Auch die Mortalität, das Risiko für einen Myokardinfarkt oder ein schwerwiegendes koronares Ereignis können bei asymptomatischen Patienten durch diese invasiven Methoden nicht reduziert werden (11).

Für Patienten mit einer relevanten Hauptstammstenose oder einer symptomatischen Mehr-Gefäß-KHK steht die Koronarchirurgie (Bypass-Operation) als primäre therapeutische Möglichkeit zur Verfügung (45;95).

1.5 Ziel der Arbeit

Thema der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung der Koronarien von asymptomatischen männlichen Patienten mit unterschiedlichem kardiovaskulären Risikoprofil auf das Vorliegen von atherosklerotischen Gefäßläsionen mit Hilfe von MSCT-Bildern im Rahmen der „New-Age-II Pilotstudie“.

Des Weiteren soll untersucht werden, welchen Effekt eine Langzeittherapie mit lipidsenkenden Medikamenten auf kalzifizierte und nicht-kalzifizierte Plaques hat und ob Veränderungen der Gefäßläsionen unter der Verwendung von MSCT visualisierbar und messbar sind.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign/Studienablauf

Die New-Age-II-Studie wurde als prospektive, offene, unizentrische Studie angelegt. Bisher kardial gesunde männliche Patienten mit ausgeprägtem kardiovaskulärem Risikoprofil kamen als Studienteilnehmer in Frage. Zusätzlich zu der Erhebung konventioneller Risikofaktoren wie Nikotinkonsum, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, familiäre Disposition wurde eine Computertomographie zur Darstellung der Herzkranzgefäße durchgeführt, um durch ein nicht invasives bildgebendes Verfahren den Koronarstatus zu erheben. Ein „ausgeprägtes Risikoprofil“ lag vor, wenn der Patient mindestens in die 4.Quintile der *PROCAM-Risiko-Berechnung* (www.chd-taskforce.de) für das Auftreten eines akuten Myokardinfarktes einzuordnen war. Es wurden außerdem Patienten mit unklarer pectanginöser Beschwerdesymptomatik eingeschlossen, bei denen aufgrund der unklaren klinischen und apparativen Befunde zunächst keine Indikation für eine invasive Abklärung des Koronarstatus vorgesehen war.

Wie in Grafik 1 dargestellt, haben diese Patienten ein jährliches Risiko von 0.86% ein akutes Koronarsyndrom zu erleiden und ein Risiko von 8,6% für einen Myokardinfarkt in den kommenden 10 Jahren.

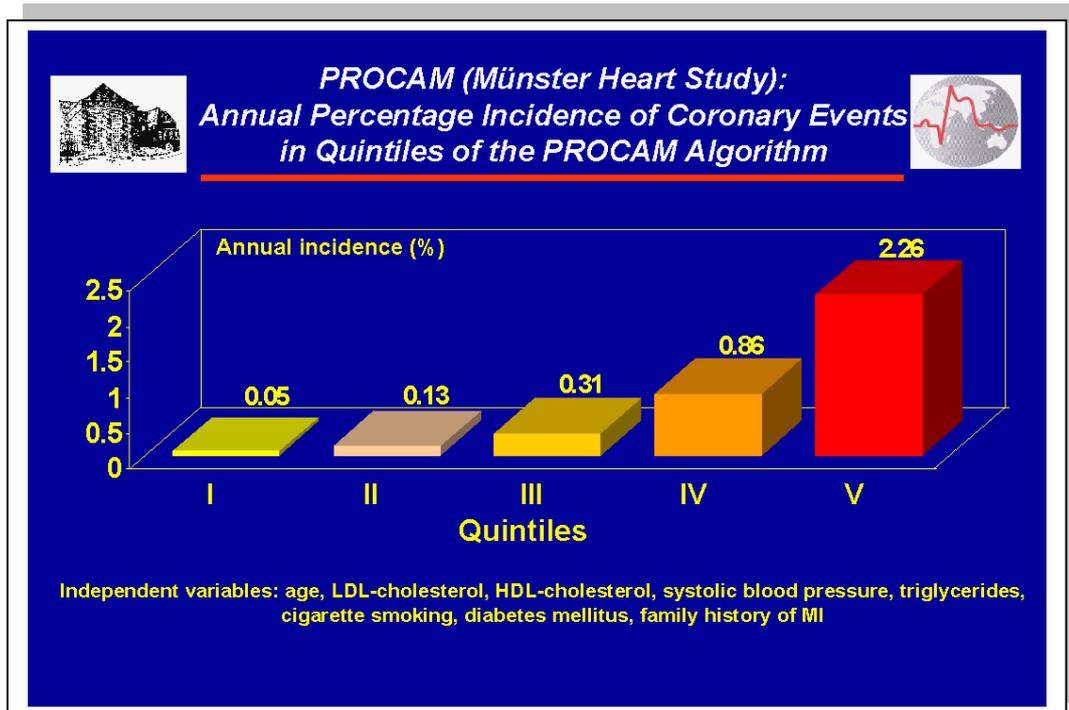


Abbildung 1: PROCAM-Risiko-Berechnung (aus: www.chd-taskforce.de)

Bei allen Patienten wurde zunächst eine Nativ-CT-Untersuchung hinsichtlich des Vorhandenseins koronarer Kalzifizierungen durchgeführt. Zudem wurde eine kontrastangehobene Darstellung der Koronararterien durchgeführt, um nicht-kalzifizierte Plaques darzustellen.

Patienten mit kalzifizierten aber ohne Nachweis nicht-kalzifizierter Plaques wurden medikamentös behandelt und als Gruppe 1 zusammengefasst. Patienten mit nicht-kalzifizierten Plaques ohne Nachweis relevanter koronarer Kalzifizierungen (Agaston-Score < 10) wurden zur Gruppe 2 zusammengefasst und ebenfalls medikamentös behandelt. Patienten ohne kalzifizierte- (Agaston-Score: 0) und ohne nicht-kalzifizierte Plaques werden ohne medikamentöse Therapie als Kontrollgruppe für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse fortgeführt (Gruppe 3).

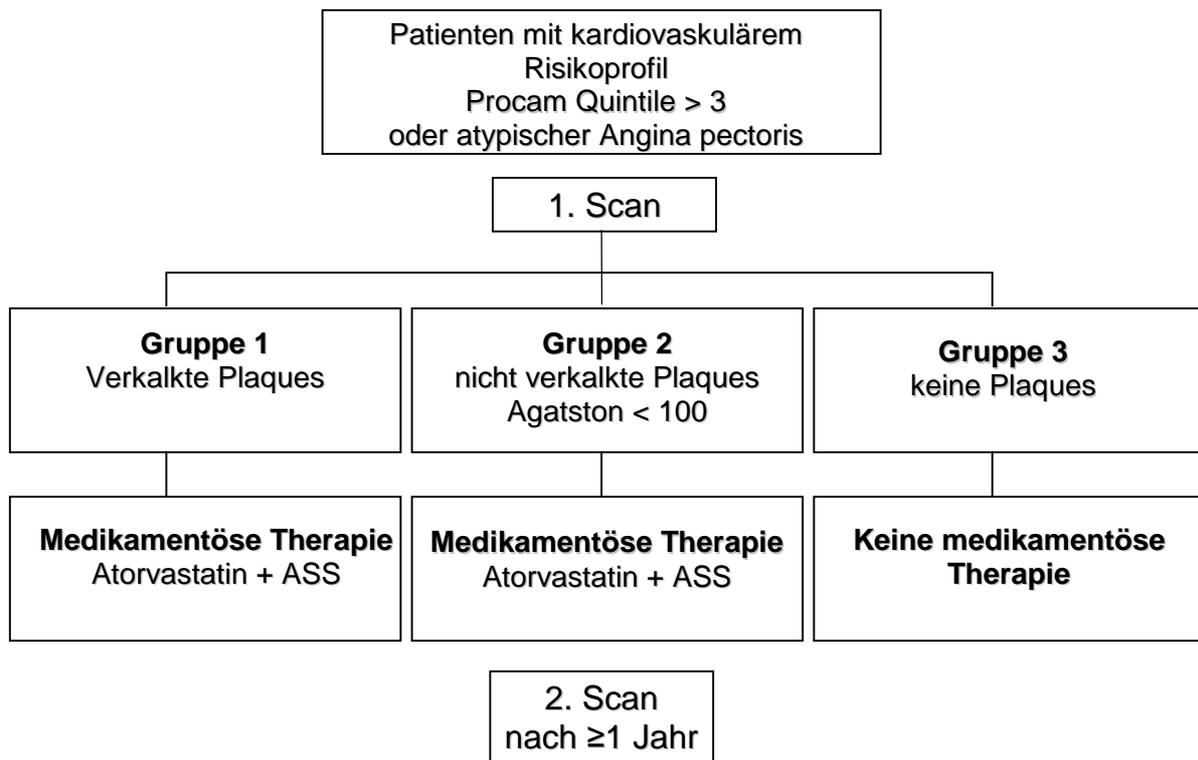


Abbildung 2: Untersuchungsalgorithmus der New-Age II-Studie

Die Durchführung der Studie wurde von der Ethik-Kommission der Universität Tübingen genehmigt. Alle Probanden wurden vor den Untersuchungen ausführlich aufgeklärt und gaben ein schriftliches Einverständnis über die Teilnahme an der Studie.

Studienbeginn war der 1.10.2002, der letzte Patient wurde im April 2004 eingeschlossen.

In den Gruppen 1 und 2 wurde eine medikamentöse Therapie im Sinne einer Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse durchgeführt.

Diesbezüglich wurde eine Senkung des LDL-Cholesterins auf Werte < 100 mg/dl unter Verwendung eines CSE-Hemmers (Atorvastatin 20 mg/Tag) sowie eine Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure 100 mg/Tag durchgeführt.

Die behandelnden Hausärzte wurden angehalten, Retentions- und Schilddrüsenwerte 1 und 4 Wochen nach Kontrastmittelexposition zu kontrollieren. In den Behandlungsgruppen mit Atorvastatin sollten zusätzlich CK, GOT, GPT, γ -GT, und LDH bestimmt werden. Eine Lipidelektrophorese sollte 4 Wochen, sowie 3, 6, 12, 18 und 24 Monate nach Studienbeginn durchgeführt werden, um eine optimale Einstellung des LDL-Cholesterins auf Werte < 100 mg/dl zu gewährleisten.

Nach einem Intervall von mindestens 12 Monaten erfolgte eine Kontroll-CT-Untersuchung der Herzkranzgefäße, um den weiteren Verlauf der KHK zu untersuchen.

2.2 Patientenkollektiv

Bei den Probanden handelte es sich um Personen, die im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung durch ihr erhöhtes Risikoprofil für eine atherosklerotische koronare Herzerkrankung aufgefallen waren (Procam-Score \geq 4.Quintile). Zudem wurden Patienten, die der interdisziplinären Herz-CT-Sprechstunde der medizinischen Klinik zugewiesen wurden, auf einen möglichen Einschluss in die Studie überprüft.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

2.3.1 Einschlusskriterien

Bislang herzgesunde männliche Personen mit noch nicht diagnostizierter KHK, bei denen ein erhöhtes Risikoprofil für das Auftreten einer KHK besteht (Procam-Score \geq

4.Quintile), wurde in diese Studie eingeschlossen. Das Mindestalter zur Teilnahme an dieser Studie betrug 30 Jahre, das Höchstalter 75 Jahre.

2.3.2 Ausschlusskriterien

Probanden, die bereits zuvor mit Thrombozytenaggregationshemmern und Lipidsenkern medikamentös behandelt wurden, bei denen bekannte persistierenden Vorhofftachykardien bestanden, wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren: Niereninsuffizienz (Kreatinin >1.3 mg/dl), instabile Angina pectoris, bekannte koronare Herzerkrankung, bekannte Kontrastmittelallergie, bekannte Klaustrophobie, erhöhte Strahlenexposition in den letzten 12 Monaten (>15 mSv), latente Hyperthyreose (TSH basal < 0.5 mU/l und Erhöhung der peripheren Schilddrüsenwerte), zerebrales Krampfleiden, schwere Leberfunktionsstörungen (GOT,GPT > als der dreifache Normalwert aufgrund der potentiellen Lebertoxizität des Kontrastmittels und von Atorvastatin) sowie Herzinsuffizienz Stadium NYHA III-IV.

2.4 Aufnahmeuntersuchung

Die Aufnahmeuntersuchung bestand aus einer klinischen körperlichen Untersuchung, einem Routinelabor mit Blutbild, Gerinnungswerten, Retentionswerten, Entzündungsparameter, Lipidelektrophorese, HbA1c und Schilddrüsenwerten. Außerdem wurde ein EKG geschrieben und ein Belastungs-EKG sowie eine Echokardiographie durchgeführt. Diese Untersuchungen wurden bei allen Patienten entsprechend dem Standard der interdisziplinären Herz-CT-Sprechstunde bereits durch den zuweisenden Arzt durchgeführt um bereits im Vorfeld der Untersuchungen die Indikation zum Einschluss in die Studie und mögliche Ausschlusskriterien zu überprüfen.

2.5 Mehrschicht-Spiral-Computertomographie

2.5.1 CT-Arbeitsplatz

Die Cardio-CT Untersuchung wurde mit einem 16 Schicht- oder einem 64 Schicht-Spiral-CT (Sensation 16 bzw. Sensation 64, Siemens Medical Engineering, Forchheim, Deutschland) durchgeführt.

Bei diesen CT-Geräten rotieren Röntgenröhre und Detektor kontinuierlich bei synchronem Tischvorschub. So ergibt sich eine, in Relation zum Patient, spiral- oder helixförmige Bahn (44).

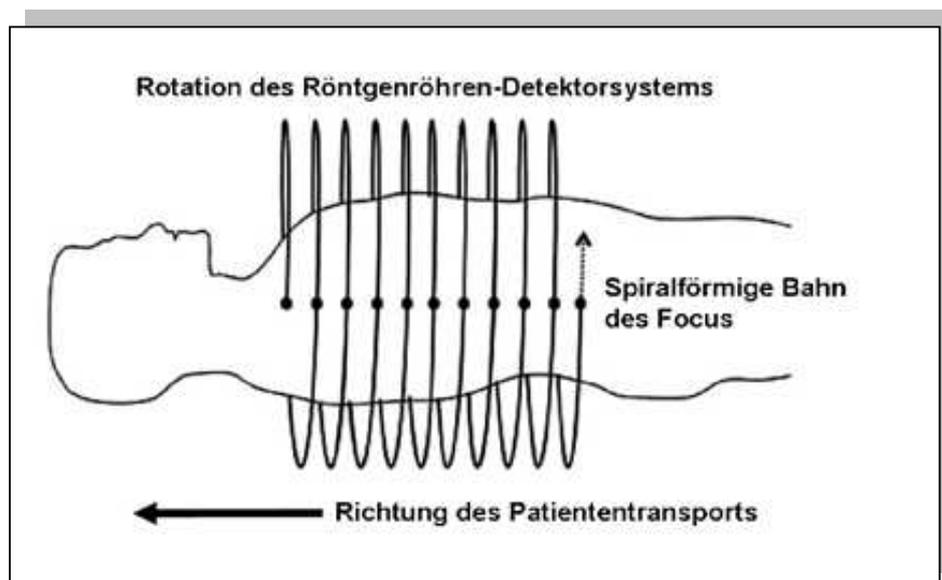


Abbildung 3: Schematischer Aufbau eines Mehrzeilen-Spiral-CT (aus: www.hdz-nrw.de)

Als Detektorsystem benutzten die in der Studie verwendeten Geräte einen Adaptive-Array-Detektor, der aus in z-Richtung unterschiedlich breiten Detektorelementen aufgebaut war.

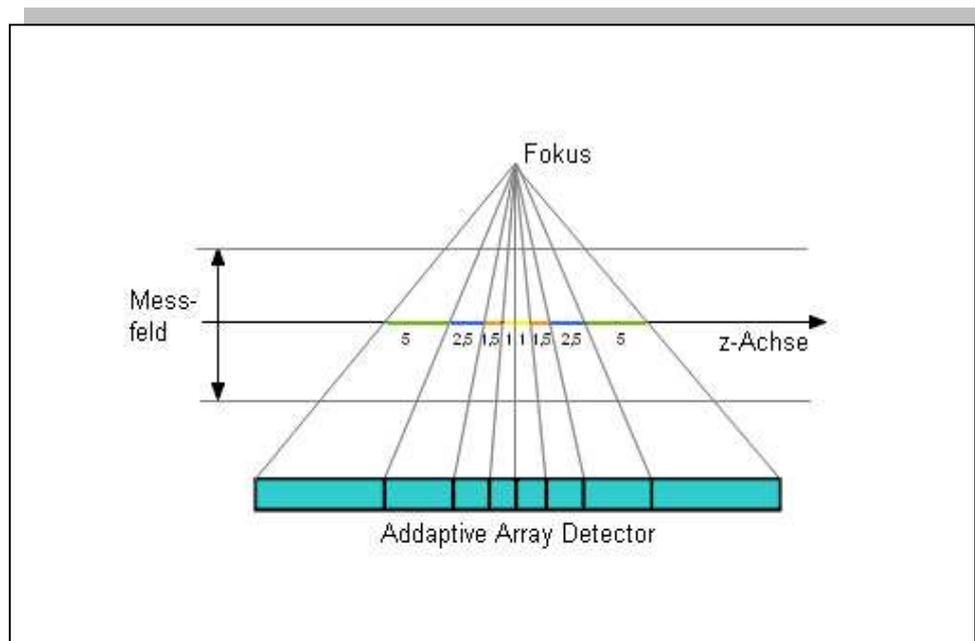


Abbildung 4: Konstruktionsprinzip des Adaptive-Array-Detektors

(modifiziert nach einer Grafik aus *Computertomographie von W. Kalender*)

2.5.2 CT-Untersuchungsablauf

Um eine aussagekräftige Bildqualität mit wenig Bewegungsartefakten zu erreichen, sollte die Herzfrequenz während der Untersuchung unter 65 Schlägen pro Minute liegen (1;28;67;82). Deshalb wurde allen Patienten 30 Minuten vor Untersuchungsbeginn zur Frequenzkontrolle ein β -Blocker (50-100 mg Metoprolol-tert-butyl, Lopresor mite®, Novartis Pharma GmbH, Nürnberg) verabreicht. Der Patient wurde in Rückenlage auf dem CT-Tisch gelagert und erhielt eine antekubitale venöse Verweilkanüle mit einem Durchmesser von 18 Gauge zur Injektion des Kontrastmittels. Anschließend wurden die EKG-Elektroden nach einer modifizierten Einthoven-Ableitung platziert.

Als erstes erfolgte eine Nativ-CT-Aufnahme, dann ein Testbolus zur Kreislaufzeitbestimmung und zuletzt die abschließenden Kontrastmittel-Aufnahmen des Herzens.

Um die Strahlenbelastung für die Patienten zu reduzieren, wurde bei allen Patienten ein sogenanntes EKG-Pulsing durchgeführt: Während der kompletten Untersuchung wurde simultan ein EKG des Patienten aufgezeichnet. In früheren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass während der Diastole die besten Bilddaten erzielt werden können (80). Deshalb wurde während der Systole stets der Röhrenstrom auf 20% reduziert, da diese Daten von geringerer Relevanz sind, und in der Diastole wieder auf 100% erhöht. Damit lässt sich die effektive Strahlungs-dosis jedes Patienten auf im Mittel 4,3 mSv senken (40).

2.5.3 Nativ-CT

Zunächst wurde ein Nativ-CT des Herzens aufgezeichnet um das Ausmaß an koronaren Kalzifizierungen zu bestimmen. Das für die Untersuchung notwendige Volumen wurde in caudo-kranialer Richtung abgefahren und der Tisch wurde pro Rotation um 3,8 bzw. 2,8 mm vorgeschoben.

Gescannt wurde nach folgendem Scanprotokoll:

- Kollimation 12x1,5 mm bzw. 16x1,5 mm bzw. 64x0,5 mm
- Gantry-Rotationszeit 420 ms/375 ms/330 ms
- effektive Schichtdicke 0.6 bis 1.0 mm
- Röhrenspannung von 120 kV
- Röhrenstrom 133 mAs bzw. 100 mAs.

Synchron, aber unabhängig zum Spiral-CT, wurde das EKG-Signal des Patienten aufgezeichnet.

2.5.4 Test-Bolus

Um eine optimale Kontrastierung der Koronarien während der CT-Aufnahme zu erhalten wurde dann die Kreislaufzeit bestimmt. Hierfür wurde ein Testbolus bestehend aus 20 ml Kontrastmittel (400 mg Jod/ml, Imeron®, Altana Pharma, Konstanz, Deutschland) gefolgt von 20 ml physiologischer Kochsalzlösung injiziert und anschließend ohne Tischvorschub alle 2s eine Aufnahme über der Aorta ascendens auf Höhe der Haupt-Koronararterie in Atemstillstand erzeugt. Die Scanverzögerung ließ sich als Abstand zwischen dem Start der Injektion bis zur maximalen Anflutung des Kontrastmittels in der Aorta ascendens festlegen.

2.5.5 Kontrastmittel-Aufnahme

Während der Kontrastmittel-Aufnahme erhielt der Patient über eine Injektionspumpe 80 ml Kontrastmittel (400 mg Jod/ml, Imeron®, Altana Pharma, Konstanz, Deutschland) nach einem monophasischen Injektionsprotokoll (80 ml bei einer Flussgeschwindigkeit von 4-5 ml/s).

Die Untersuchung erfolge in kaudo-kranialer Richtung nach folgendem Scanprotokoll:

- Kollimation 12x0.75 mm/16x0.75 mm/64x0.6 mm
- Gantry-Rotationszeit 420 ms/370 ms/330 ms
- temporal resolution 210ms/188ms/165 ms
- effektive Schichtdicke 0.6 bis 1.0 mm
- Röhrenspannung 120 kV
- Röhrenstrom 650 bis 900 mAs.

Die Untersuchung dauerte zwischen 15 und 35 s, so dass es bei allen Probanden genügte einmal den Atem anzuhalten.

2.5.6 Bildrekonstruktion

Die Rekonstruktion der Rohdaten (axiale Schnitte) erfolgte mithilfe eines EKG-gesteuerten Partialscan-Bildberechnungsalgorithmus (24):

- zeitliche Auflösung 83-165 ms
- Schichtdicke 0,6 mm(3mm)
- Inkrement 0,4mm (3mm)
- Filterfunktion B30f

Für die Bilddarstellung wurden die zweidimensionalen Verfahren MPR (multiplanare Rekonstruktion) und MIP (maximale Intensitätsprojektion) angewandt. Diese beiden Verfahren eignen sich besonders gut für die Darstellung von Gefäßen.

2.5.6.1 MPR (Multiplanare Rekonstruktion)

Diese Technik ermöglicht die Darstellung von coronaren, sagittalen und gekrümmt orientierten Bildebenen. Es handelt sich dabei um rekonstruierte multiplanare Tomogramme. So lassen sich aus den Daten mehrerer aufeinander folgender Transversalschichten Schichtrekonstruktionen von allen Ebenen des Körpers anfertigen, so dass sich das zu untersuchende Volumen von verschiedenen Richtungen her beurteilen lässt.

2.5.6.2 MIP (Maximale Intensitätsprojektion)

Bei diesem Verfahren wird aus einem drei-dimensionalen Schichtstapel ein zwei-dimensionales Bild berechnet, wobei nur der CT-Wert mit der jeweils höchsten (maximalen) Intensität berücksichtigt und auf das zwei-dimensionales Bild projiziert wird. Bei Betrachtung dieser zwei-dimensionalen Bilder aus verschiedenen Blickwinkeln erhält man einen drei-dimensionalen Eindruck der abgebildeten Strukturen (43).

2.5.6.3 Retrospektives EKG-Gating

Bei der kontrastmittelverstärkten CT-Angiographie ist es bei der Bildrekonstruktion wichtig, Bilder zu erhalten, auf denen die Koronarien optimal kontrastiert sind und die Herzbewegung ausreichend kompensiert wird. Nur so erzielt man eine qualitativ hochwertige Darstellung des Herzens als Basis für die genaue Beurteilung der Gefäße. Um dies zu erreichen, bedient man sich der retrospektiven EKG-Triggerung (71). Hierbei scannt der Computertomograph während der Untersuchung kontinuierlich. Eine Bildrekonstruktion kann dann an einem gewünschten Zeitpunkt der Herzphase erfolgen. Bei dieser Untersuchung wurde diese zunächst bei einem Triggerpunkt von 60% des RR-Intervalls vorgenommen. Zu diesem Zeitpunkt befindet sich das Herz in der Diastole und weist die geringste Eigenbewegung auf, was zur Verbesserung der Bildqualität beiträgt (12;37;53). Falls die Rekonstruktion an diesem Punkt nicht optimal war und die Bildqualität nicht ausreichte, wurde zusätzlich eine Test-Serie erstellt, um den optimalen Rekonstruktionszeitpunkt zu finden.

Für die Untersuchung des Kalzifizierungsgrades der Koronarien kann sowohl ein retrospektives EKG-Gating als auch eine prospektive EKG-Triggerung (Triggerpunkt in der Diastole wird bereits vor der Untersuchung festgelegt) durchgeführt werden. Bei den Nativ-Aufnahmen wurde in dieser Untersuchung wie bei der MSCT-Angiographie das retrospektive EKG-Gating verwendet.

2.6 Auswertung der Bilddaten

Für die Auswertung der Gefäßläsionen wurden die rekonstruierten Daten der MSCT-Koronarangiographie auf eine Offline-Workstation (Leonardo, Siemens™, Forchheim, Deutschland oder Vitrea 2™, Vital Images, Minnetoka, USA) gespielt und von erfahrenen Radiologen beurteilt.

Eingeteilt wurden die Plaques dann nach Morphologie (kalzifiziert/nicht-kalzifiziert), Lokalisation und Stenosegrad.

Die Bestimmung der Lokalisation erfolgte nach dem modifizierten 13-Segmentmodell der American Heart Association (49).

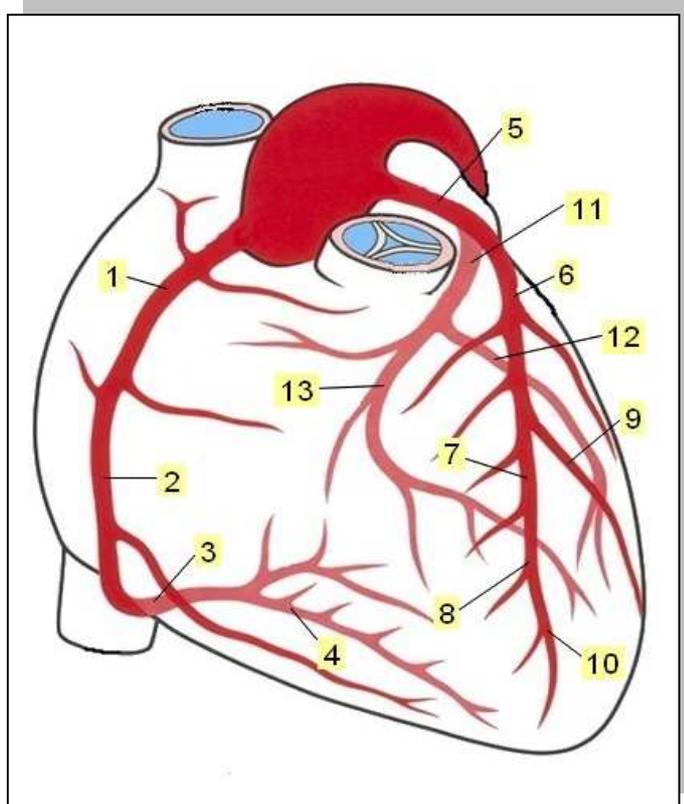


Abbildung 5: Modifiziertes 13-Segmentmodell

Segmenteinteilung:

- RCA: 1 = proximaler Anteil, Pars horizontalis
2 = mittlere Anteil, Pars descendens
3 = distaler Anteil, Crux cordis
4 = rechter postolateraler und interventrikularer posteriorer Ast (RPLD+RIVA)
- LM: 5 = Stamm der linken Herzkranzarterie
- RIVA: 6 = proximaler Anteil,
7 = mittlerer Anteil (nach Abgang des ersten Septalastes)
8 = distaler Anteil

- 9 = erster Diagonalast
- 10 = zweiter Diagonalast
- RCX: 11 = proximaler Anteil
- 12 = erster Marginalast
- 13 = distaler Ramus circumflexus

Die Stenosegrade wurden folgendermaßen festgelegt: Stenosegrad < 50%, Stenosegrad 50-75% und Stenosegrad > 75%.

2.6.1 Gruppeneinteilung

Nach der Auswertung der ersten MSCT-Angiographie wurden die teilnehmenden Probanden anhand der Charakteristika ihrer Gefäßläsionen in die in 2.1 genannten Gruppen 1-3 eingeteilt.

2.6.2 Bestimmung der koronaren Plaquelast

2.6.2.1 Bestimmung des Kalkgehaltes und des Agatston-Scores

Zur Bestimmung des Kalkgehaltes der Koronarien wurden die rekonstruierten Daten des Nativ-CT auf eine Computer-Workstation (Leonardo, Siemens™, Forchheim) übertragen. Die Bestimmung der absoluten Kalziummasse erfolgte in mg Kalziumhydroxyapatit (CaHA), sowie im Agatston-Score-Äquivalent durch die Standardsoftware des Geräteherstellers Siemens™, Forchheim. Diese Standardsoftware wertet alle Läsionen deren Dichte über dem Schwellenwert von 130 HU als kalzifizierte Veränderungen aus und quantifiziert diese entsprechend.

2.6.2.2 Messung der koronaren Plaquelast

Die Messung der koronaren Plaquelast wurde von einem unabhängigen Beobachter durchgeführt. Ausgemessen wurden alle kalzifizierten und nicht-kalzifizierten Plaques

auf axialen Querschnitten (rekonstruierte Schichtdicke 1mm), wobei ein Plaquegebiet sich über mindestens zwei aneinandergrenzende Schnitte erstrecken musste. Das von der Plaque eingenommene Gebiet wurde mit dem Cursor umfahren und seine Fläche in cm² von der Software errechnet. Anschließend wurde die Fläche mit der Schichtdicke multipliziert woraus sich ein Volumen in ml ergab. Zuletzt wurden die einzelnen Volumina jeder Plaque entsprechend aufaddiert. Die totale Plaquelast errechnete sich dann folgend aus der Summe aller berechneten Volumina des jeweiligen Patienten. Die folgenden Abbildungen zeigen die Flächenmessung einer Schicht im CT für die Volumetrie der Plaques.



Abbildung 6: Flächenmessung einer lipidhaltigen Plaque im RIVA



Abbildung 7: Flächenmessung einer kalzifizierten Plaque im RIVA

2.6.3 Definitionen

Gefäßläsionen mit einer Dichte von weniger als 130 HU auf den kontrastmittelverstärkten MSCT-Koronarangiographien wurden als nicht-kalzifizierte Plaques definiert. Ihre Dichte ist höher als die des umliegenden Gewebes, jedoch niedriger als die des kontrastmittelgefüllten Gefäßlumens.

Kalzifizierte Plaques entsprechen Gefäßläsionen, deren Dichte 130 HU auf den Nativ-Aufnahmen überschreitet (79).

2.7 Studienmedikation

2.7.1 Kontrastmittel

Als Kontrastmittel wurde für die Computertomographie ca. 100-150 ml Ultravist 300 (0,623 g Iodpromid/ ml) verwendet, welches über eine periphere Vene über einen hierfür zu legenden Gefäßzugang injiziert wurde. Sollten es bereits in der Vorgeschichte des Probanden zu Kontrastmittelreaktionen gekommen sein, wurde die Untersuchung nicht durchgeführt. Als wichtige Nebenwirkung ist bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention eine weitere Verschlechterung der Nierenfunktion möglich. Um dies zu vermeiden, wurden Patienten mit einem Kreatininwert $> 1,3$ mg/dl nicht in diese Studie eingeschlossen und alle Patienten angehalten, nach Kontrastmittelexposition 2000 ml Flüssigkeit zu trinken. Aufgrund des Jodgehaltes des Kontrastmittels kann es bei einer latenten Hyperthyreose zu einer manifesten Hyperthyreose durch die Kontrastmittelapplikation kommen, daher wurden Patienten mit einem TSH basal $< 0,5$ mU/l nicht in diese Studie eingeschlossen.

2.7.2 Atorvastatin

Die Behandlung von primären Hypercholesterinämien mit β -HMG-CoA-Reduktase-Hemmern ist Standard in der Primär- und Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen. Bei der in dieser Studie verwendeten Atorvastatindosis (20 mg/Tag) handelt es sich um eine Standarddosis. Häufige potentielle Nebenwirkungen (1-10%) unter Atorvastatin sind gastrointestinale Beschwerden (Blähungen, Dyspepsie, Übelkeit, Durchfall), allergische Reaktionen, eine Erhöhung der Leberwerte, Pruritus, Hautauschlag, periphere Ödeme, Kopfschmerzen, Arthralgien, Schlaflosigkeit. Gelegentlich (0,1-1%) kommt es zu Myopathien, Pankreatitis, Erbrechen, Hyperglykämie, Hypoglykämie oder peripheren Neuropathien. In seltenen Fällen (0,01-0,1%) wird eine Hepatitis, eine cholestatische Ikterus, eine Myositis oder eine Rhabdomyolyse beobachtet.

2.7.3 Azetylsalizylsäure

In einer Dosis von 100 mg/Tag ist ASS ein Standardmedikament in der Behandlung einer koronaren Herzerkrankung. Mögliche Nebenwirkungen sind: Gelegentliches Auftreten von Erythema und Urtikaria, Schwere Hautreaktionen bis zum Erythema exsudativum, ZNS-Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen, Tinnitus, Sehstörungen oder Somnolenz, Gastrointestinale Beschwerden wie Magenschmerzen, Magenblutungen und Magenukzerationen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, Leberfunktionsstörungen, Elektrolytstörungen, Stoffwechselstörungen, Störungen des Säure-Basen-Haushaltes, Natrium- und Wasserretention (Ödeme), Hypoglykämie, Herz-Kreislauf-Beschwerden, Blutdruckabfall bis hin zum Schock (Einzelfälle bei rheumatologischer Anwendung), Bronchospasmus, Analgetikaasthma, Eisenmangelanämie (selten bei rheumatologischer Anwendung), Thrombozytopenie, Agranulozytose, Panzytopenie, aplastische Anämie (Einzelfälle bei rheumatologischer Anwendung), Urogenitaltrakt, Nierenfunktionsstörungen (Einzelfälle), Verminderung der Harnsäureausscheidung (Auslösung eines Gichtanfalls bei hierfür gefährdeten Patient unter Umständen möglich).

2.7.4 Metoprolol

Zur Senkung der Ruheherzfrequenz vor den MSCT und MRT –Untersuchungen auf < 65 (zur Verbesserung der Bildqualität) wurde der β -Blocker Metoprolol in einer einmaligen Dosis von 50 bis 100 mg (Lopresor 50 mite®) verwendet. Mögliche Nebenwirkungen sind: Psoriasiforme Exantheme, Auslösung oder Verschlechterung einer Psoriasis (Einzelfälle), Hautreaktionen, Muskelkrämpfe (Wadenkrämpfe), Muskelschwäche, Zentralnervöse Störungen (Müdigkeit, Kopfschmerzen, Benommenheit, Schwitzen, Schwindel) (gelegentlich), Schlafstörungen (z. T. mit Alpträumen) (selten), Halluzinationen, Depressive Verstimmungen, Einschränkung des Tränenflusses, Konjunktivitis, Mundtrockenheit, Gastrointestinale Störungen, Verschlechterung einer prädiabetischen oder diabetischen Stoffwechsellage, Verstärkung einer Hypoglykämieeigung Verstärkung einer Herzinsuffizienz (selten),

Bradykardie, AV-Überleitungsstörungen (selten), Verstärkung von Angina-pectoris-Anfällen (Einzelfälle), Unerwünschte Blutdrucksenkung. Empfindungsstörungen und Kältegefühl in den Gliedmassen, Verstärkung von peripheren Durchblutungsstörungen, Obstruktive Ventilationsstörungen (selten), Potenzstörungen (selten), Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Hautreaktionen). Diese Nebenwirkungen waren bei einer einmaligen Gabe jedoch nicht zu erwarten.

Die Angaben über die in der Studie eingesetzten Medikamente wurden aus der Fachinformation der Roten Liste übernommen.

2.8 Statistik

Die stetigen Variablen werden als arithmetische Mittel und Standardabweichungen beschrieben. Kategoriale Daten werden als absolute Werte und Prozentzahlen dargestellt. Die Ergebnisse der beiden MSCT-Untersuchungen wurden mit zweiseitigen t-Tests auf signifikante Unterschiede überprüft. Bei allen Tests wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ als signifikant betrachtet.

Alle statistischen Analysen und graphischen Darstellungen wurden mit Prism 4.0™ (GraphPad Software INC., San Diego, Kalifornien, USA) erstellt.

Zur graphischen Darstellung des Vergleichs der Plaquevolumina vor und nach der Statintherapie kam der sog. Box-Plot zur Anwendung.

3. Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Insgesamt konnten 46 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Das mittlere Alter lag bei 61 ± 10 Jahren (34-78 Jahre). Mit einem mittleren Bodymass-Index von $26,7 \pm 3,4$ kg/m² war das Gesamtkollektiv übergewichtig (BMI normal 20-25 kg/m²). Die Probanden-/Patientencharakteristika sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Probanden-/Patientenanzahl	46
Mittleres Alter	61 \pm 10 Jahren (34-78)
Mittlerer Bodymass-Index	26,7 \pm 3,4 kg/m ²
Mittleres Risiko nach PROCAM	15 \pm 9 % (4-40)
Pathologische Belastungs-EKG	6/46 (13%)
Diabetiker	8/46 (17%)
Familiäre Disposition für KHK	8/46 (17%)
Arterielle Hypertonie	21/46 (46%)
Bekannter Hyperlipidämie	32/46 (69%)
Mittlere Cholesterinwerte bei Einschluss (Gesamt/HDL/LDL)	221/50/147 mg/dl

Tabelle 1: Patientencharakteristika

3.2 Erste CT-Untersuchung

Die erste CT-Untersuchung konnte bei allen Patienten ohne Komplikationen durchgeführt werden. Die mittlere Herzfrequenz lag bei 60 ± 8 Schlägen/min. 19 von 46 Patienten (41%) wurde aufgrund eines Stenosenachweises die Durchführung einer konventionellen Koronarangiographie angeraten. Bei einem Patienten wurde aufgrund mangelnder Bildqualität einzelner Koronarsegmente die invasive Aklärung des Koronarstatus empfohlen. Bei 26 der 46 Patienten (57%) konnte CT-

morphologisch keine signifikante Koronarstenose nachgewiesen werden, so dass zu keiner invasiven Abklärung geraten wurde.

Die Ergebnisse der ersten CT-Untersuchung sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Mittlere Herzfrequenz	60 ± 8 Schlägen/min
Auswertbare Segmente von 13 (Durchschnitt)	12,6 (10-13)
Anzahl der diagnostisch verwertbaren Scans	46/46 (100%)
Agatston-Score	257 ± 464 (0-1799)
Calcium-Masse	46,8 ± 86 mg (0-387)
Zuordnung Gruppe 1	24/46 (52%)
Zuordnung Gruppe 2	14/46 (30%)
Zuordnung Gruppe 3	8/46 (17%)

Tabelle 2: Ergebnisse der ersten CT-Untersuchung

3.3 Gruppeneinteilung

Gruppe 1:

24 von 46 Patienten (52%) zeigten in der ersten CT-Untersuchung deutliche koronare Kalzifizierungen mit einem Agatstonwert über 100 oder einen Agatstonwert unter 100 ohne Nachweis von nicht-kalzifizierter Plaques, aber mit dem Nachweis kalzifizierter Plaques. Der jüngste Patient dieser Gruppe war 52 Jahre alt, der älteste 77 Jahre (mittleres Alter 66 Jahre). 16 von 24 Patienten (67%) wurde aufgrund eines Stenosenachweises die Durchführung einer konventionellen Koronarangiographie angeraten. Bei einem Patienten wurde aufgrund mangelnder Bildqualität die invasive Aklärung des Koronarstatus empfohlen. 7/24 Patienten (29%) zeigten CT-morphologisch keine signifikante Koronarstenose, so dass zu keiner invasiven Abklärung geraten wurde.

Die gemittelten Cholesterinwerte betragen 220 mg/dl, 51 mg/dl und 145 mg/dl (Gesamtcholesterin, HDL-Cholsterin, LDL-Cholesterin).

Gruppe 2:

14 von 46 Patienten (30 %) wiesen in der ersten CT-Untersuchung entweder keine koronare Kalzifizierungen, jedoch nicht kalzifizierte Plaques auf, oder man konnte geringe koronare Kalzifizierungen mit einem Agaston-Score von weniger als 100 und Soft-Plaques feststellen (Agaston-Score 18 ± 22).

Der jüngste Patient dieser Gruppe war 48 Jahre alt, der älteste 71 Jahre (mittleres Alter 56 Jahre).

Die gemittelten Cholesterinwerte lagen für das Gesamtcholesterin bei 235 mg/dl, für das HDL-Cholesterin bei 51 mg/dl und für das LDL-Cholesterin bei 152 mg/dl. In dieser Gruppe wurde 3 der 14 Patienten (21%) aufgrund des CT-Befundes eine invasive Diagnostik angeraten.

Gruppe 3:

8 von 46 Patienten (17%) zeigten in der ersten CT-Untersuchung weder koronare Kalzifizierungen noch Soft-Plaques. Der jüngste Patient dieser Gruppe war 34 Jahre alt, der älteste 78 Jahre (mittleres Alter 57 Jahre). Die gemittelten Cholesterinwerte betragen 199 mg/dl, 41 mg/dl und 138 mg/dl (Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin).

3.3 Folgeuntersuchung

Alle 46 Teilnehmer der Studie wurden per Telefon kontaktiert und zur Teilnahme an der Follow-up Untersuchung aufgefordert. Eine Folgeuntersuchung wurde bei 27/46 (59%) Patienten durchgeführt (Gruppe 1: 16/24 [67%], Gruppe 2: 9/14 [64%], Gruppe 3: 2/8 [25%]). Sechs Patienten der Gruppe 3 wurden bei fehlendem Nachweis koronarer Kalzifizierungen oder nicht-kalzifizierter Plaques nicht erneut untersucht, um sie keiner unnötigen Strahlenexposition auszusetzen. 6/46 Patienten lehnten eine erneute CT-Untersuchung ab. 7/46 Patienten fielen unter die Kategorie „lost for follow-up“.

3.4 Studienmedikation

Allen Patienten mit Nachweis einer koronaren Arteriosklerose wurde die Einnahme von 100 mg Acetylsalicylsäure und 20 mg Atorvastatin empfohlen bzw. die Studienmedikation ausgehändigt.

19 von 25 Patienten aus den Gruppen 1 und 2 nahmen bei Wiedervorstellung beide Medikamente unverändert ein. 1 Patient hatte die Medikation mit Atorvastatin nach 6 Monaten beendet. 1 Patient nahm auf Anraten des Hausarztes nur noch 5 mg Atorvastatin ein, bei 1 Patient wurde vom Hausarzt Atorvastatin auf 10 mg Simvastatin umgesetzt und insgesamt drei Patienten mussten die Medikation aufgrund von Nebenwirkungen absetzen (jeweils ein Patient mit Übelkeit, CK-Anstieg und Leberwerterhöhung). Drei Patienten mit Nachweis koronarer Kalzifizierungen wollten bei Gesamtcholesterinwerten von weniger als 180 mg/dl keine Therapie mit einem CSE-Hemmer durchführen.

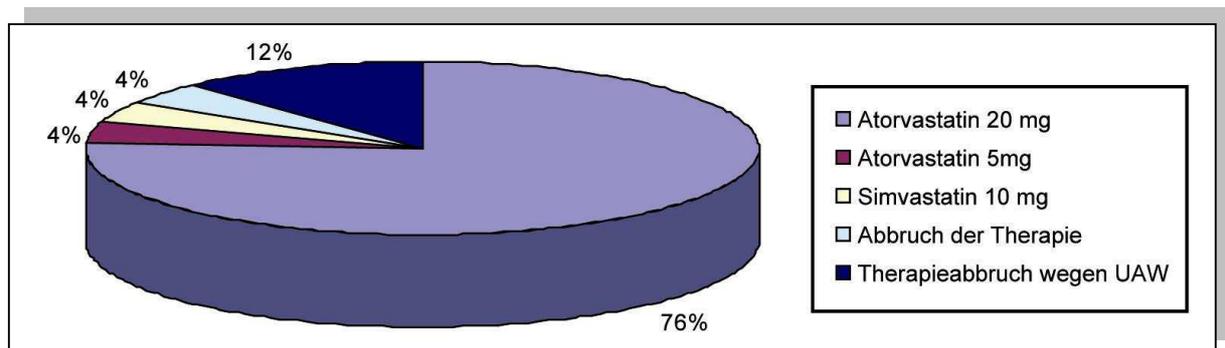


Abbildung 8: Medikation der Probanden bei der Follow-up-Untersuchung

3.5 Ergebnisse der Folgeuntersuchung bei Patienten mit CSE-Hemmer-Therapie

Insgesamt 19 Patienten nahmen bis zur erneuten CT-Untersuchung unverändert den CSE-Hemmer ein.

3.5.1 Veränderungen des Lipidprofils

Unter der Medikation kam es zu einer signifikanten Reduktion des Gesamtcholesterins und des LDL-Cholesterins:

- Gesamtcholesterin 225 ± 41 mg/dl vs. 162 ± 37 mg/dl, $p < 0,0001$
- LDL Cholesterin 148 ± 7 mg/dl vs. 88 ± 5 mg/dl, $p < 0,001$

Beim HDL-Cholesterin kam es jedoch zu keiner ausschlaggebenden Änderung: HDL-Cholesterin 52 ± 3 mg/dl vs. 50 ± 2 mg/dl, p-Wert nicht signifikant.

3.5.2 Veränderung des Agatston-Scores

Bei den Patienten dieser Gruppe zeigte sich eine leichte Erhöhung des Agatston-Score zwischen der ersten und der zweiten CT-Untersuchung: 261 ± 301 vs. 282 ± 360 . Dies entspricht einem durchschnittlichen Anstieg von 17%, welcher sich statistisch als nicht signifikant erweist ($p=0,59$).

Bei einem Patienten aus dieser Gruppe kam es sogar zu einem deutlichen Rückgang des Agatston-Wertes (686 vs. 92,2). Die beiden Patienten, die in der ersten Untersuchung keine koronaren Kalzifizierungen jedoch Softplaques aufwiesen, zeigten unverändert einen Agatston-Wert von 0.

3.5.3 Veränderungen der totalen Plaquelast

Die durchschnittliche totale Plaquelast hat sich bei den Patienten, die eine lipidsenkende Therapie erhalten haben, nicht signifikant verändert ($0,149 \pm 0,108$ vs. $0,128 \pm 0,075$ ml ($p=0,228$)). Bei 3 der 20 Patienten (15%) nahm die totale Plaquelast unter der Therapie zu.

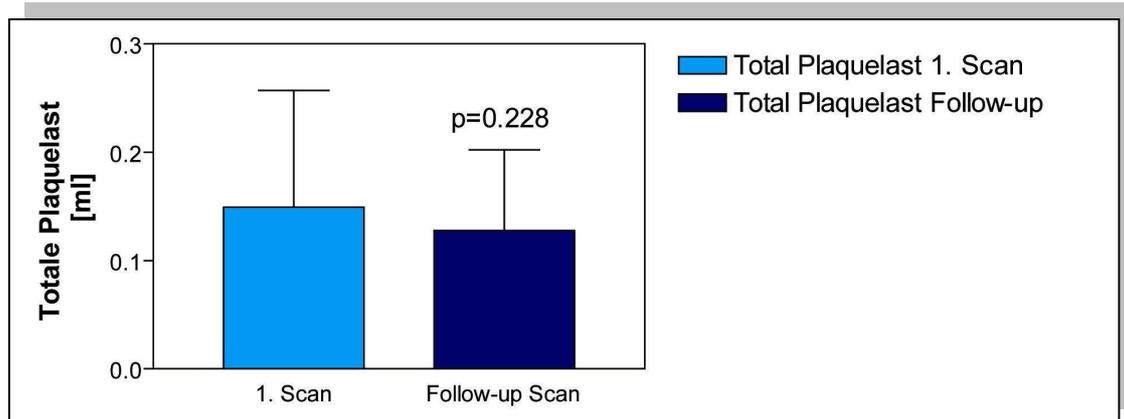


Abbildung 9: Einfluss der lipidsenkenden Therapie auf die totale Plaquelast

3.5.4 Veränderungen der nicht-kalzifizierten Plaques

In den Patienten der Gruppen 1 und 2 wurden insgesamt 22 nicht-kalzifizierte Plaques nachgewiesen und ausgewertet (Gruppe 1: 9 Plaques, Gruppe 2: 13 Plaques). Durch die Therapie konnte eine Reduktion des Volumens aller Plaques von durchschnittlich $0,042 \pm 0,029$ ml auf $0,030 \pm 0,014$ erzielt werden ($p<0,05$). Die durchschnittliche Volumenabnahme der Plaques lag bei $0,012 \pm 0,017$ ml bzw. bei $24 \pm 13\%$.

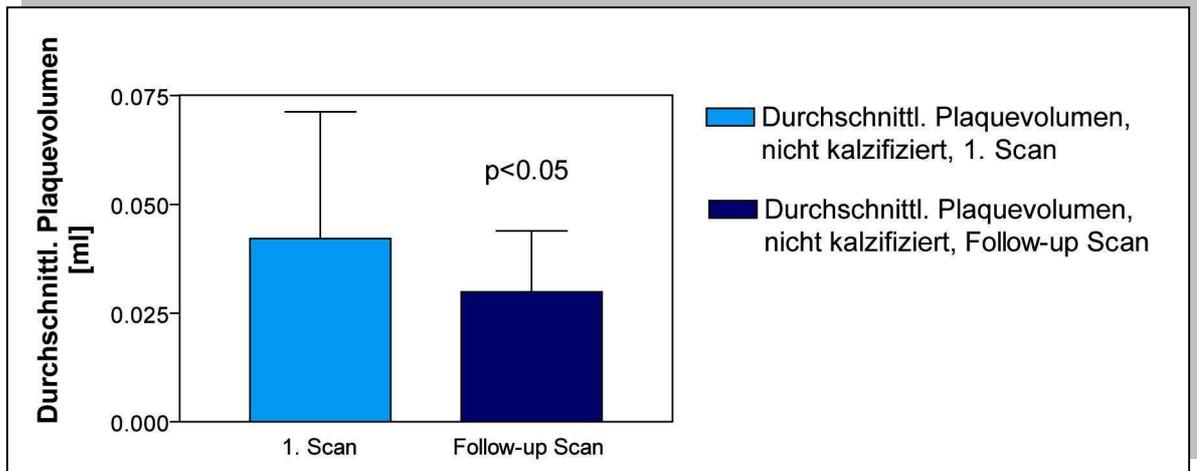


Abbildung 10: Volumenveränderung (in ml) der nicht-kalzifizierten Plaques unter einer Therapie mit CSE-Hemmern.

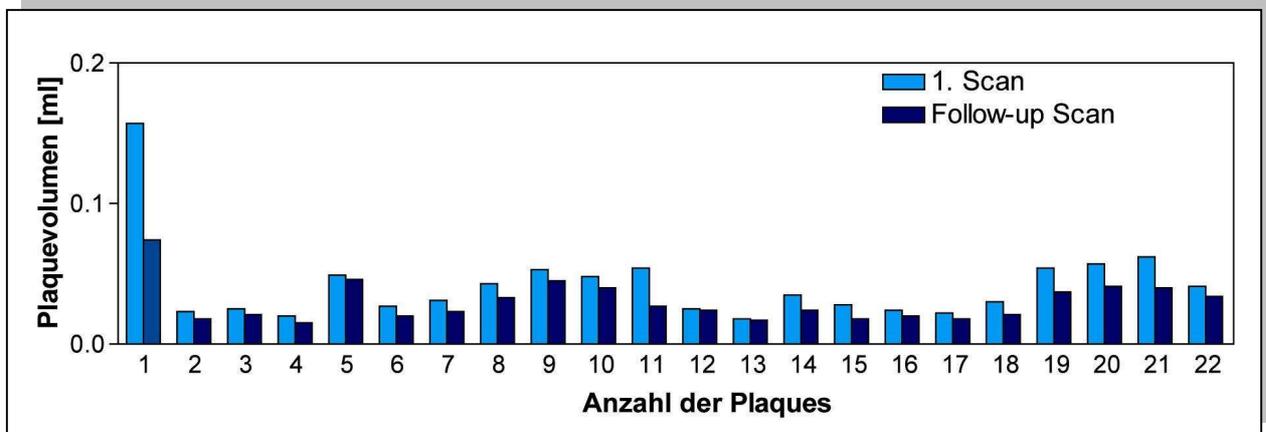


Abbildung 11: Volumenabnahme (in ml) der einzelnen untersuchten nicht-kalzifizierten Plaques unter der Therapie.

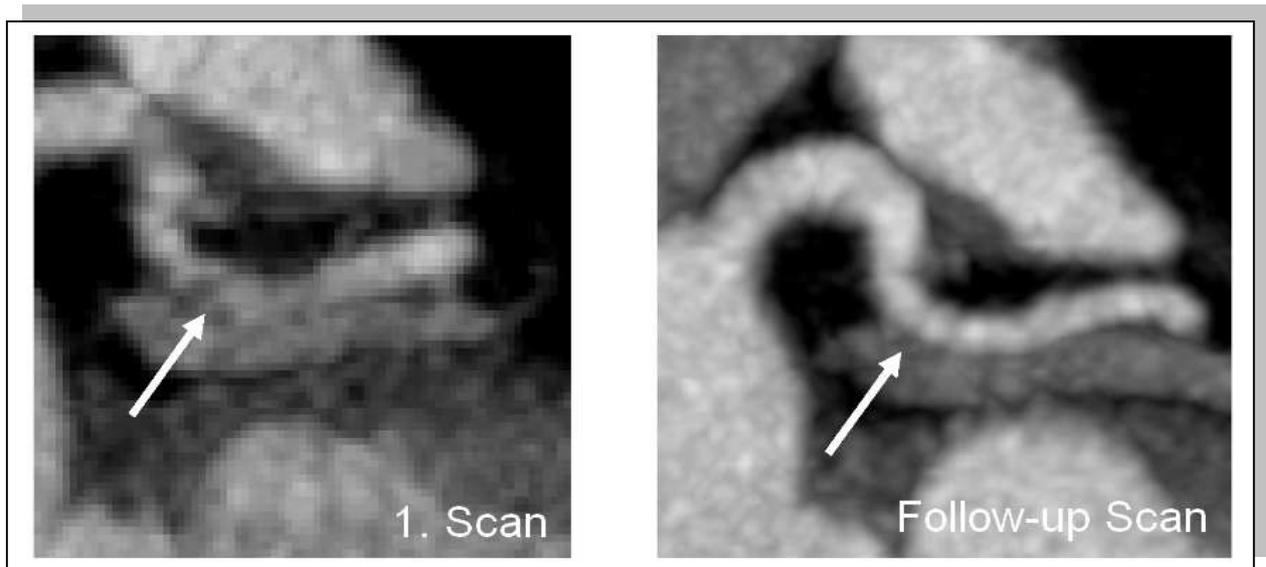


Abbildung 12: Nicht-kalzifizierte Plaque im Ramus circumflexus und Regression unter Lipidtherapie im Follow-up 12 Monate später.

3.6 Ergebnisse der Folgeuntersuchung bei Patienten ohne CSE-Hemmer-Therapie

Insgesamt 7 Patienten, bei denen ein Follow-up-CT durchgeführt wurde, waren ohne lipidsenkende Therapie geblieben (Gruppe 1: n=2, Gruppe 2: n=3, Gruppe 3: n=3). Die Gesamtcholesterinwerte unterschieden sich zwischen erster und zweiter Untersuchung nicht signifikant (214 ± 64 mg/dl vs. 230 ± 62 mg/dl). 5 von diesen 7 Patienten war aufgrund des Nachweises einer koronaren Arteriosklerose die Einnahme eines CSE-Hemmers angeraten worden. Bei Betrachtung dieser Patientengruppe zeigte sich bei allen Patienten eine Zunahme des Agatston-Scores von 873 ± 1101 auf 1017 ± 1268 , der jedoch nicht signifikant war. Bei der Bestimmung der totalen Plaquelast war ebenfalls keine signifikante Veränderung zu beobachten ($0,647 \pm 0,607$ ml vs. $0,628 \pm 0,523$ ($p=0.81$)).

Die nicht-kalzifizierten Plaques zeigten jedoch eine Volumenzunahme bei den Patienten, die ohne lipid-senkende Therapie blieben.

Bei den beiden der 8 Patienten der Gruppe 3, bei denen ein Follow-up-CT durchgeführt wurde, zeigten sich auch in der Folgeuntersuchung unverändert weder koronare Kalzifizierungen noch nicht-kalzifizierte Plaques.

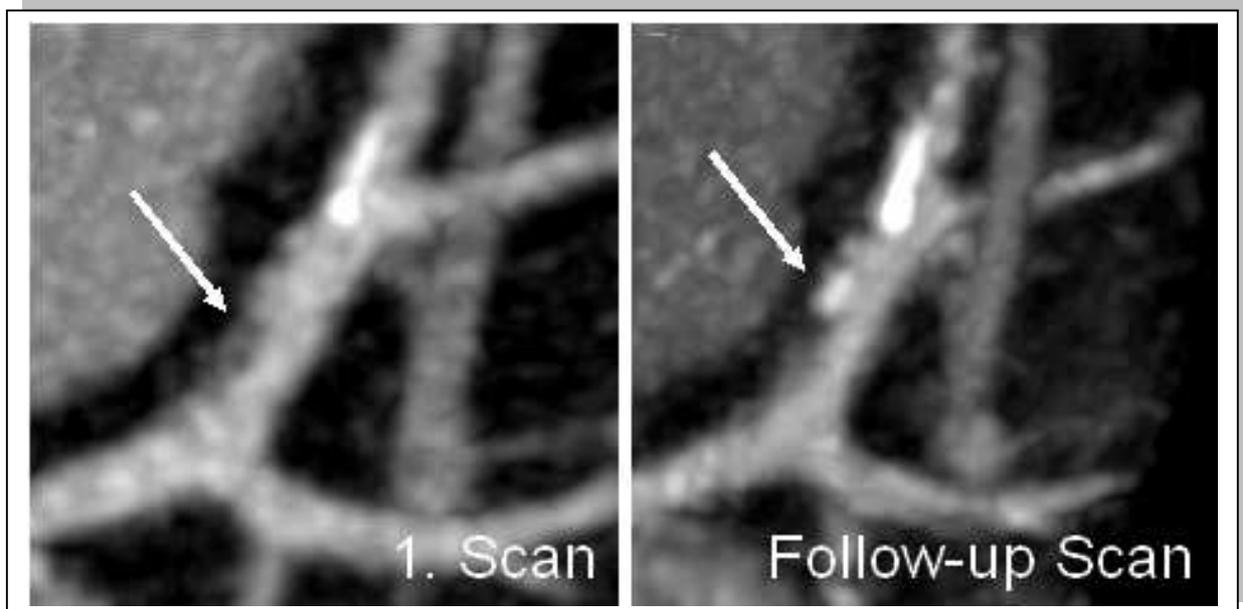


Abbildung 12: Veränderung einer Plaque im RIVA bei einem Patienten, der keine lipidsenkende Therapie einnahm: Im ersten Bild kann man proximal eine nicht-kalzifizierte erkennen und weiter distal eine weitere leicht kalzifizierte Plaque. Im Follow-up Scan zeigen sich dann angedeutete Kalzifizierungen in der vormals nicht-kalzifizierten Plaque und eine deutliche Größenzunahme der weiter distal gelegenen kalzifizierten Plaque.

3.7 Schwerwiegende koronare Ereignisse

Während der Nachbeobachtungsphase kam es zu keinem Infarkt und kein Patient verstarb. Eine invasive Untersuchung mit PTCA wurde bei 4 Patienten (9%) durchgeführt. Ein Patient wurde aufgrund des Koronarstatus einer ACVB-Operation zugeführt (2%).

4. Diskussion

4.1 MSCT als Screeningmethode

Die koronare Herzerkrankung fordert weltweit jährlich viele Millionen Tote und bei nahezu der Hälfte der Patienten ist der Myokardinfarkt die Erstmanifestation einer KHK und tritt ohne Vorwarnung ein. Im Anbetracht der Tatsache, dass man mit Risikoeinschätzungsalgorithmen wie zum Beispiel dem PROCAM-Risiko-Score nicht auf das tatsächliche Vorhandensein von koronaren Läsionen bei Risikopatienten schließen kann, wurden in den letzten Jahren große Anstrengungen unternommen neue Möglichkeiten zur Detektion von Risikopatienten zu finden (59).

Im Jahr 2001 wurde erstmals beschrieben, dass man mit Mehrschicht-Spiral-CT koronare Läsionen detektieren und klassifizieren kann (78;81;84). In den darauffolgenden Jahren wurden weitere Studien durchgeführt, in denen diese Ergebnisse verifiziert wurden (4;50). Durch stetige Verbesserung der Geräte und deren technische Weiterentwicklung kommen kontinuierlich neue Geräte auf den Markt, die mit verbesserter zeitlicher und räumlicher Auflösung sehr genaue Darstellungen der Koronarien liefern können und die CT-Angiographie hat sich inzwischen als klinisch bedeutsame Technik für die nicht-invasive Bildgebung von Gefäßerkrankungen etabliert (8). Die neuen Scanner (64-Zeiler, DSCT) brauchen nur eine sehr kurze Zeit zur Untersuchungsdurchführung und folglich wird auch der Kontrastmittelverbrauch und die Strahlenexposition verringert (21). Ein weiterer großer Vorteil der CTA ist ihr Potential die unterschiedlichen Plaquemorphologien und Plaquestadien zu visualisieren. Es konnte gezeigt werden, dass sowohl kalzifizierte als auch nichtkalzifizierte koronare Plaques mit guter Sensitivität und Spezifität detektiert werden können (48;67;83;84). In der Vergangenheit war diese Differenzierung der Plaquemorphologie nur mit IVUS möglich, dessen Einsatz durch seinen invasiven Charakter und die hohen Kosten allerdings limitiert ist.

Im Rahmen der New-Age II-Studie konnte bei 38 von 46 Patienten (83%) eine Koronarsklerose nicht-invasiv nachgewiesen werden. Alle Patienten waren entweder asymptomatisch oder hatten atypische Thoraxschmerzen, so dass primär keine Indikation für eine invasive Diagnostik gestellt wurde. Bei 8 der 46 Patienten (17%) konnte eine Koronare Herzerkrankung nicht invasiv mit der MSCT ausgeschlossen

werden. Bei 5 der 46 Patienten (11%) wurden ausschließlich lipidhaltige, nicht-kalzifizierte Plaques mit negativem Agatston-Score nachgewiesen. Dieses Ergebnis macht deutlich dass die MSCT die Möglichkeit bietet, diese frühe Form der Atherosklerose nicht invasiv nachzuweisen. Die alleinige Durchführung eines Nativ-Scans zur Bestimmung des Calcium-Scores reicht also nicht aus um eine koronare Herzerkrankung auszuschließen, wie bereits in früheren Untersuchungen gezeigt werden konnte (33;84).

Eine weitere wichtige Erkenntnis dieser Untersuchung war, dass man mit Hilfe von MSCT den Einfluss einer lipidsenkenden Therapie auf koronare Plaques beurteilen kann. Es konnte dargestellt werden, dass das Volumen der lipidhaltigen Plaques unter einer Therapie mit dem CSE-Hemmer Atorvastatin abnahm und dies auch anhand der gewonnenen Bilddaten gemessen werden konnte. Daraus kann man schließen, dass die Mehrschichtcomputertomographie das Potential hat eine wichtige Rolle in der Überwachung asymptomatischer Patienten mit erhöhtem Myokardinfarktrisiko zu spielen.

4.2 Koronare Plaques und primäre Prävention

Laut der „St. Francis Heart-Studie“ ist das Vorhandensein von verkalkten Läsionen der Koronarien ein genauerer Parameter für die Vorhersage für ein koronares Ereignis als die Standardrisikofaktoren oder eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins im Blut (64). Auch in dieser Studie wurde, vergleichbar zur „St. Francis Heart-Studie“, ein Agatston-Score von 100 als Schwellenwert gewählt um Patienten mit geringerem Kalzifizierungsgrad von Patienten mit einer relevanten Kalzifizierung zu unterscheiden. Diejenigen, die den Schwellenwert überschritten, hatten in der „St. Francis Heart-Studie“ ein relatives Risiko von 9,6 % ein koronares Ereignis zu erleiden (64). Dies bedeutet allerdings nicht, dass Patienten, die keine Kalzifizierungen aufweisen, keine KHK haben bzw. auch kein Risiko haben einen Myokardinfarkt zu erleiden. In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit geringem Kalzifizierungsgrad eine beachtliche Menge an nicht-kalzifizierten Läsionen aufweisen können. Wie bereits oben angeführt gab es auch Patienten, bei denen ein Calcium-Score von 0 vorlag und dennoch nicht-kalzifizierte Plaques in den Aufnahmen nachgewiesen werden konnten. Diese Erkenntnis ist von Bedeutsamkeit,

seit man weiß, dass nicht-kalzifizierte Plaques wahrscheinlich eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von Akuten Koronarsyndromen spielen.

Ob eine medikamentöse Therapie oder eventuell auch eine intrakoronare Applikation von Medikamenten eine Reduktion des Risikos der Patienten bewirken und sich somit positiv auf die Morbidität und Mortalität auswirken könnte, ist bisher nicht abschließend geklärt. Mit der MSCT steht aber eine Methode zur Verfügung, die bei der Beantwortung dieser wichtiger Fragen einen bedeutsamen Anteil beitragen könnte.

Darüber hinaus muss noch untersucht werden ob bei Patienten, bei denen mit MSCT eine KHK ausgeschlossen wurde, und die dennoch, gemäß der traditionellen Risikoberechnungen als Risikopatienten einzustufen sind, eine präventive medikamentöse Therapie sinnvoll ist oder nicht.

4.3 Koronare Plaques und Sekundäre Prävention

Welche Bedeutung nicht-kalzifizierte Plaques, die mit Hilfe von MSCT detektiert werden konnten, im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms haben, wurde erstmals von Leber et al. beschrieben (52). Sie konnten eine signifikant höhere Anzahl nicht-kalzifizierter Plaques in Patienten mit einer instabilen Angina pectoris nachweisen als in Patienten mit einer stabilen Angina pectoris. Die Kalzifizierung kann also als eine Art Stabilisierung der Plaque angesehen werden und daraus lässt sich schließen, dass Patienten mit ausschließlich nicht-kalzifizierten Läsionen ebenfalls ein Risiko für die Entwicklung eines koronaren Ereignisses haben. Aus diesem Grund scheint es ratsam, sie einer konsequenten medikamentösen Therapie zuzuführen.

4.4 Therapie mit einem CSE-Hemmer

Gemäß dem Studienprotokoll wurde allen Patienten mit koronarer Atherosklerose die tägliche Einnahme von 100 mg Acetylsalicylsäure und 20 mg Atorvastatin empfohlen. Die totale Plaquelast vor und nach der Therapie wurde auf den axialen MSCT-Schnittbildern untersucht und die Cholesterinwerte im Blut bestimmt.

4.4.1 Einfluss einer medikamentösen Therapie auf das Lipidprofil

Große randomisierte placebokontrollierte Subgruppenanalysen konnten zeigen, dass eine Absenkung des LDL-Spiegels im Serum zu einer signifikanten Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen und zu einer Senkung der Morbidität und Mortalität führt (103). Die aktualisierten Leitlinien der American Heart Association (AHA) und des American College of Cardiology (ACC) empfehlen bei allen Patienten eine lipidsenkende Therapie mit dem Ziel den LDL-Serumspiegel unter 100 mg/dl zu halten, besser noch unter 70 mg/dl (88).

Atorvastatin ist ein gutentwickeltes und gutverträgliches Statin, das sich im klinischen Alltag als ein effizientes und sicheres Medikament erwiesen hat. Dennoch, wenn auch relativ selten, treten bei einer gewissen Anzahl von Patienten unerwünschte Nebenwirkungen auf. Bekannte Nebenwirkungen sind zum Beispiel gastrointestinale Beschwerden, eine Erhöhung der Leberwerte und Myalgien bis hin zur Gefahr einer Rhabdomyolyse. Im Gegensatz zu anderen Medikamenten erhöht sich bei Atorvastatin die Inzidenz von unerwünschten Nebenwirkung nicht mit steigender Dosierung. Jones et al. erhielten bei 10, 20, 40 und 80 mg Atorvastatin pro Tag ähnliche Häufigkeiten für das Auftreten der unterschiedlichen Nebenwirkungen (41).

In dieser Studie wurde wie oben bereits erwähnt allen Patienten, bei denen eine koronare Atherosklerose im CT nachgewiesen wurde, die Einnahme eines CSE-Hemmers empfohlen. Dies wurde jedoch von 3 der 25 Patienten (12%) mit koronaren Kalzifizierungen, die erneut untersucht wurden, bei einem Gesamtcholesterinwert unter 180 mg/dl abgelehnt. Insgesamt nahmen demnach 20 Studienteilnehmer bis zum erneuten Follow-up unverändert 20 mg Atorvastatin täglich ein. Unter dieser Medikation kam es zu einer signifikanten Reduktion des Gesamtcholesterins von 225 ± 41 mg/dl auf 162 ± 37 mg/dl und des LDL-Cholesterins von 148 ± 7 mg/dl auf 88 ± 5 mg/dl und somit wurde bei allen Patienten der von den Leitlinien empfohlene Wert erzielt. Wie aus anderen Studien bereits bekannt (41), kam es beim HDL-Cholesterin zu keiner signifikanten Änderung der Serumspiegels. Bei den 7 Patienten, die ohne lipidsenkende Therapie blieben, kam es erwartungsgemäß zu keiner signifikanten Veränderung des Lipidprofils.

Drei Patienten (12%) mussten die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen beenden. Die in dieser Studie erfasste Inzidenz von Nebenwirkungen liegt über der im klinischen Alltag festgestellten Inzidenz. Man kann allerdings nicht genau sagen, inwieweit alle Nebenwirkungen (insbesondere Laborveränderungen) außerhalb klinisch kontrollierter Studien erfasst werden. Zudem wurde in anderen Studien von ähnlich hohe Inzidenzen berichtet.

4.4.2 Einfluss der Therapie auf koronare Plaques

Vorausgegangene Studien zeigten, dass die totale Plaquelast nicht-invasiv mit MSCT berechnet werden kann. Im Vergleich zum IVUS werden die Volumina der nicht-kalzifizierten Läsionen tendenziell eher unterschätzt und die der kalzifizierten Plaques eher überschätzt (4;51).

In dieser Untersuchung zeigte sich bei den Patienten, die eine lipidsenkende Therapie mit einem CSE-Hemmer erhielten, eine signifikante Verringerung der nicht-kalzifizierten Plaquelast von 24 %. Auf die totale Plaquelast hatte diese Verringerung allerdings keine signifikante Auswirkung.

Der tatsächliche Effekt der Therapie kann aber nicht vorausgesagt werden: In dieser Studienpopulation gab es Fälle, bei denen es unter einer Therapie mit Atorvastatin zu einer Regression der Plaques kam, Patienten, deren Plaques weitgehend unverändert blieben, und Patienten, bei denen es auch unter Therapie zu einem Progress der Koronarsklerose kam. Diese Entwicklung war erstaunlicherweise unabhängig von der Absenkung der Cholesterinwerte.

Der Kalzifizierungsgrad stieg bei den Patienten, die eine lipidsenkende Therapie erhielten (n=18), nicht signifikant um 17% im Vergleich zum 1. Scan an. Bei den Patienten, die ohne Therapie blieben (n=5), um 32%. Die Patienten, die lediglich nicht-kalzifizierte Plaques aufwiesen, verzeichneten einen Anstieg der totalen Plaquelast um durchschnittlich 15%, wohingegen die restlichen Patienten eine Zunahme von 23% hatten.

Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie kann man sagen, dass die ausschließliche Erfassung des Calcium-Scores nicht für die Beurteilung der Auswirkungen einer medikamentösen Therapie ausreicht. Diese Feststellung gilt allerdings nur für kurze

bis mittelfristige Follow-up-Perioden. Inwieweit sich diese Ergebnisse auch auf den Langzeitverlauf übertragen lassen, bleibt unklar.

Auch in anderen kürzlich durchgeführten Studien kam man zu dieser Erkenntnis (Schmermund et al.): In einer prospektiven Studie wurden die Auswirkungen einer hochdosierten lipidsenkenden Therapie auf kalzifizierte Plaques nach einer 12-monatigen Follow-up-Periode untersucht, wobei keine signifikante Veränderung nachgewiesen werden konnte. Nicht-kalzifizierte Plaques wurden in dieser Studie allerdings nicht berücksichtigt (76).

Bei zwei Patienten, bei denen der Befund für eine KHK im 1. Scan negativ war, ergab auch die zweite Untersuchung ein Jahr später keine Anzeichen für Läsionen der Herzkranzgefäße. Bei Risikopatienten mit negativem CT-Befund scheint ein Kurzzeit-Follow-up also nicht sinnvoll. Es ist jedoch nicht klar, ob diese Patienten nach einer längeren Zeit nochmals untersucht werden sollten, zumal man bei jeder CTA mit einer Strahlendosis von ca. 5-6 mSv ausgehen kann und mit unerwünschten Nebenwirkungen des Kontrastmittels gerechnet werden muss.

4.5 Limitationen der MSCT Technologie

4.5.1 Kontrastmittel

Um die Visualisierung und Quantifizierung der nicht-kalzifizierten Plaques zu ermöglichen ist die Verwendung von jodhaltigem Kontrastmittel unerlässlich. Das in den jeweiligen Untersuchungen verwendete Kontrastmittel Ultravist® 300 enthält 0,623 g Iodpromid/ml und den Patienten wurden 100-150 ml injiziert. Aufgrund dieser Jodmenge ist es erforderlich vor jeder Untersuchung eine gründliche Anamnese hinsichtlich Schilddrüsenfunktionsstörungen durchzuführen und beim Vorliegen einer Hyperthyreose auf die kontrastmittelgehobene CTA zu verzichten. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen kann es durch die Kontrastmittelgabe zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion kommen. Zur Reduktion des Risikos wird die Hydrierung des Patienten und die Reduktion der KM-Menge empfohlen. Weitere dosisunabhängige Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Juckreiz oder allergische Reaktionen .

Generell ist bei allen Patienten darauf zu achten, die Kontrastmittelmenge auf das diagnostisch vertretbare Maß zu senken auch wenn die heute verwendeten Kontrastmittel kaum akut toxisch sind, von den Patienten meist gut vertragen werden und insgesamt relativ schnell eliminiert werden (9;55).

4.5.2 Strahlenexposition

Eine weitere wichtige Problemstellung ist die relativ hohe Strahlenexposition, der ein Patient während einer MSCT-Angiographie ausgesetzt ist. Im Vergleich zu einem Nativ-CT zur Bestimmung des Calcium-Scores, ist bei der kontrastmittelgehobenen CTA eine höhere Strahlendosis notwendig. Bei einem Nativ-CT des Thorax erhält der Patient im Durchschnitt eine effektive Dosis von 2-3 mSv, bei einer CT-Angiographie hingegen 6-10mSv (27;96), wohingegen er bei einer konventionellen Koronarangiographie einer durchschnittlichen Dosis von 2-3 mSv ausgesetzt ist. Mit der EKG-gesteuerten Dosismodulation, die auch bei den CT-Untersuchungen in dieser Studie durchgeführt wurde, kann die Strahlenexposition allerdings signifikant reduziert werden: Trabold et al. konnten zeigen, dass beim 16-Zeilen-MSCT die Dosis beim Nativ-CT auf bis zu 1,6 mSv und bei der CTA auf bis zu 4,3 mSv gesenkt werden kann (96). Vor allem bei den neuen Dual-Source-CT-Geräten wird derzeit wieder der Ansatz des Step-and-Shoot verfolgt. Bei dieser Methode wird der Röhrenstrom in der diastolischen Phase komplett ausgeschaltet und die durchschnittliche Dosis kann somit auf bis zu 2,5 mSv reduziert werden (75;93). Dennoch ist die erhöhte Strahlenexposition vermutlich die hauptsächliche Limitation dieser Technik. Auch wenn die maximal erlaubte effektive Gesamtdosis pro Jahr bei 50 mSv liegt, ist die MSCT der Koronarien als reine Screening-Untersuchung bei Patienten mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen derzeit nicht einsetzbar.

4.5.3 Bildqualität

Ein entscheidender Faktor für die Beurteilbarkeit der CT-Bilder ist die Qualität der Bilder. Mit den Scannern der ersten Generation (4-Zeiler) konnten in der

Herzdiagnostik nur die proximalen Segmente der Herzkranzgefäße ausreichend gut beurteilt werden, da für eine Auswertung der distalen Segmente die Auflösung nicht hoch genug war. Durch die höhere zeitliche Auflösung der neuen Geräte (16- und 64-Zeiler) ist auch eine Beurteilung der distalen Segmente, bis auf wenige Ausnahmen, möglich und auch in dieser Studie konnten bei den meisten Patienten alle Segmente ausgewertet werden (Durchschnitt 12,6 Segmente) (68).

Neben der Leistung der CT-Geräte sind auch die Herzfrequenz und der Rhythmus für die Bildqualität von Bedeutung. Eine zu hohe Frequenz und eine Arrhythmie führen durch mangelnde zeitliche Auflösung der Geräte zu Bewegungsartefakten. In früheren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass man durch das Senken der Herzfrequenz unter 65 Schläge pro Minute die Bildqualität erheblich verbessern und dadurch die Sensitivität und Spezifität erhöhen kann (67;82). Deshalb erhielten in dieser Studie alle Patienten 50-100 mg Metoprolol vor den MSCT-Untersuchungen und es konnte eine durchschnittliche Herzfrequenz von 60 ± 8 Schläge/min. erzielt werden.

Auch zu starke Kalzifizierungen können zu Artefakten führen und die Beurteilung der Gefäße einschränken. Bei Patienten, bei denen sich in der CT-Koronarkalkmessung ein hoher Agatston-Score (>1000) ergibt, stellt sich deshalb die Frage ob die Durchführung einer CT-Angiographie überhaupt sinnvoll ist, da durch die erhöhte Anzahl an Artefakten keine diagnostische Untersuchungsqualität zu erwarten ist (16). Im vorliegenden Patientenkollektiv lag nur bei 2 Teilnehmern (8%) der Agatston-Score über 1000 . Die Beurteilbarkeit der Bilddaten war allerdings nur leicht eingeschränkt.

4.6 Limitationen der Studie

Durch die lange Laufzeit der Studie kam es während der Studienphase zu einem MSCT-Geräte-Wechsel. Bei einigen Patienten wurden die beiden Untersuchungen deshalb mit unterschiedlichen Computertomographen durchgeführt (16- und 64-Zeiler). Dies hatte zur Folge, dass die besser aufgelösten Bilder genauere Messungen im Vergleich zu den schlechteren Bildern ergaben und somit mehr Fehler auftreten konnten.

Eine weitere Schwierigkeit bei der Auswertung der Bilder war die Differenzierung zwischen nicht-kalzifizierten Plaques und thrombotischem Material, eine bekannte Limitation der MSCT. Da die Patienten aber alle asymptomatisch waren, kann man eher von atherosklerotischen Läsionen als von thrombotischem Material ausgehen.

Wegen ethischer Gründe war im Studienprotokoll keine Kontrollgruppe vorgesehen, die aus Patienten bestand, bei denen die Diagnose koronare Herzerkrankung gestellt wurde und die trotzdem keine Therapie erhielten. Die Kontrollgruppe bestand deshalb nur aus den wenigen Patienten, welche die Therapie mit Atorvastatin aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen abbrachen.

Die Follow-up-Periode dieser Studie war lediglich ein Jahr lang. Zum jetzigen Zeitpunkt ist noch unklar ob die Ergebnisse auch auf größere Zeiträume übertragbar sind oder ob nach einer längeren Follow-up-Periode andere Resultate zu erwarten sind. Hierfür müssten mehrere Jahre dauernde Studien durchgeführt werden.

Für die Beurteilung der Plaquezusammensetzung und der Morphologie der Arterienwand gilt bisher noch der intravaskuläre Ultraschall als Goldstandard (94). Im Rahmen dieser Studie wurden die Koronarien allerdings nicht mit dieser Methode zum Vergleich ausgewertet, da nur manche Patienten, bei denen ein Verdacht auf hochgradige Stenosen vorlag, zusätzlich invasiv untersucht wurden. Man stützte sich bewusst nur auf die Ergebnisse der nicht invasiven CT-Angiographien.

4.7 Schlussfolgerung

Die Mehrschicht-Spiral-Computertomographie ist ein nicht-invasives diagnostisches Mittel um eine Koronare Herzerkrankung bei Patienten mit erhöhtem Risiko zu detektieren oder auszuschließen. Wenn keine koronaren Kalzifizierungen nachzuweisen sind, bedeutet dies nicht, dass eine KHK ausgeschlossen werden kann, da es auch Patienten gibt, die ausschließlich nicht-kalzifizierte Läsionen aufweisen. Im Rahmen dieser Untersuchung konnte mit Hilfe der MSCT der Einfluss einer lipidsenkenden Therapie auf die koronare Plaquelast demonstriert werden.

Unter einer lipidsenkenden Therapie mit 20 mg Atorvastatin pro Tag kam es zu einer signifikanten Reduktion der nicht-kalzifizierten Plaquelast. Koronare Kalzifizierungen änderten sich nicht signifikant. Diese Ergebnisse sind möglicherweise eine Erklärung

dafür, dass mit einer Statin-Therapie die Morbidität und Mortalität der Koronaren Herzerkrankung gesenkt werden kann.

4.8 Zukünftige Perspektiven der MSCT/Ausblick

Die Mehrschicht-Computertomographie entwickelte sich innerhalb der letzten Jahre rasant weiter und immer noch wird an der Verbesserung der Leistungsfähigkeit der Geräte gearbeitet. Wichtigstes Ziel ist die Verbesserung der zeitlichen Auflösung durch Verkürzung der Rotationszeit und um eine verbesserte diagnostische Bildqualität zu erreichen und Bewegungsartefakte zu minimieren. Mit dem 64-Zeilen Spiral-CT konnte bei einer Gantry-Rotationszeit von 330 ms mit dem Partialscan-Bildberechnungsalgorithmus eine zeitliche Auflösung von 165 ms erreicht werden. Diese reagiert allerdings auf Veränderungen der Herzfrequenz während der Datenaquisition sensibel und deshalb kann auf eine Frequenzkontrolle nicht verzichtet werden (23).

Mittlerweile sind neue CT-Geräte verfügbar, welche über zwei Strahlenquellen und zwei Detektorensysteme verfügen. Die beiden Systeme sind in einem Winkel von 90° zueinander positioniert und somit ist nur eine Rotation der Röhre um 90° notwendig um 180°-Projektion zu erlangen. Demzufolge kann man unter Verwendung des Partialscan-Bildberechnungsalgorithmus eine zeitliche Auflösung von einem Viertel der Gantry-Rotationszeit erzielen (5). In einigen Studien wurde gezeigt, dass dieses höhere zeitliche Auflösungsvermögen von bis zu 83 ms qualitativ hochwertige Bilder auch bei höheren Herzfrequenzen liefert und eine Prämedikation somit nicht mehr unerlässlich ist (5;22;35;66).

Ob die quantitative Messung der Plaques und deren Entwicklung im Krankheitsverlauf außerhalb von Studien im klinischen Alltag durchführbar ist, bleibt fraglich. Die Einschätzung der Plaquegrenzen in den rekonstruierten Bilddaten zur Berechnung der Volumina ist stark vom jeweiligen Untersucher abhängig. Kalzifizierte Läsionen werden dabei in der Regel eher überschätzt und nicht-kalzifizierte Läsionen eher unterschätzt. Leber et al. beschrieben eine Variabilität der Plaquevolumina zwischen den verschiedenen Untersuchern von 37%. Die Reproduzierbarkeit der Messergebnisse ist also derzeit noch eingeschränkt (50).

5. Zusammenfassung

Die Koronare Herzerkrankung (KHK) ist die häufigste Todesursache in den westlichen Industriestaaten. Etwa die Hälfte aller akuten Koronarsyndrome tritt unerwartet ohne jegliche Vorboten auf. Ursächlich ist meistens die plötzliche Ruptur einer vulnerablen lipidhaltigen Plaque.

Neue bildgebende Verfahren zur Detektion der subklinischen koronaren Herzerkrankung sind deshalb in den vergangenen Jahren in den Mittelpunkt des Interesses gerückt.

Die vorliegende „New-Age-II Pilotstudie“ befasste sich mit der Diagnostik der KHK bei einem asymptomatischem Risikokollektiv mittels Mehrschicht-Spiral-Computertomographie (MSCT).

Die MSCT ist eine nicht invasive Methode, die unterschiedliche Stadien der koronaren Arteriosklerose detektieren und klassifizieren kann. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden asymptomatische Patienten mit einem erhöhten Risikoprofil für kardiovaskuläre Erkrankungen auf das Vorliegen von koronarsklerotischen Läsionen untersucht. Ein Ziel der Studie war, Läsionen auch in frühen Stadien nachzuweisen. Des Weiteren wurde der Effekt einer einjährigen lipidsenkenden Therapie mit 20 mg Atorvastatin auf die koronaren Plaques evaluiert. In die Studie wurden 46 männliche Patienten (61 ± 10 Jahre) mit einem erhöhtem Risiko für eine KHK eingeschlossen (PROCAM-Score >3 . Percentile). Bei allen Patienten wurden ein Nativ-Scan und ein kontrastmittel-angehobener Scan mittels 16- oder 64-Zeilen-Mehrschicht-Spiral-CT durchgeführt. Nach 12 Monaten konnten 27 der 46 Patienten, von denen insgesamt 20 die lipidsenkende Therapie erhielten, im Rahmen einer Wiedervorstellung nochmals untersucht werden. Die koronare Plaquelast wurde anhand der gewonnenen Bilddaten volumetrisch ermittelt. Dabei wurde zwischen kalzifizierten und nicht-kalzifizierten Läsionen differenziert.

Nach der ersten Untersuchung konnte bei 83% (38/46) der Probanden eine koronare Herzerkrankung nachgewiesen werden. 5 Patienten (11%) hatten keine koronaren Kalzifizierungen, wiesen jedoch nicht-kalzifizierte Plaques auf.

Nach einem Jahr konnte bei den Probanden unter lipidsenkender Therapie ein signifikanter Rückgang des Gesamtcholesterins und des LDL-Cholesterins

nachgewiesen werden (225 ± 41 mg/dl vs. 162 ± 37 mg/dl, $p < 0.0001$, 148 ± 7 mg/dl vs. 88 ± 5 mg/dl, $p < 0.001$). Der Grad der koronaren Kalzifizierung und die totale Plaquelast zeigten sich bei der Follow-up-Untersuchung allerdings weitgehend unverändert (Agatston Score: 261 ± 301 vs. 282 ± 360 ; Totale Plaquelast: 0.149 ± 0.108 ml vs. 0.128 ± 0.075 ml, $p > 0.05$). Das mittlere Volumen der nicht-kalzifizierten Plaques hingegen, verringerte sich unter der Medikation signifikant um durchschnittlich $24 \pm 13\%$ (0.042 ± 0.029 ml vs. 0.030 ± 0.014 ml, $p < 0.05$)

Die Ergebnisse der Studie konnten zeigen, dass es unter einer lipidsenkenden Therapie mit Atorvastatin zu einer signifikanten Reduktion der nicht-kalzifizierten Plaquelast kam. Diese spiegelte sich jedoch nicht in einer Veränderung des Calcium-Scores oder der totalen Plaquelast wider. Diese deutliche Volumenabnahme der nicht-kalzifizierten Läsionen kann eine Erklärung dafür sein, dass eine lipidsenkende Therapie das Potential hat, das Risiko für ein akutes Koronarsyndrom zu senken. Darüber hinaus konnte festgestellt werden, dass sich die Mehrschicht-Spiral-Computertomographie als diagnostisches Mittel eignet, um den Verlauf einer koronaren Herzerkrankung zu verfolgen und einen eventuellen Effekt einer medikamentösen Therapie nachzuweisen.

6. Abbildungen und Tabellen

Abbildung 1: PROCAM-Risiko-Berechnung (aus: www.chd-taskforce.de)

Abbildung 2: Untersuchungsalgorithmus der New-Age II-Studie

Abbildung 3: Schematischer Aufbau eines Mehrzeilen-Spiral-CT (aus: www.hdz-nrw.de)

Abbildung 4: Konstruktionsprinzip des Adaptive-Array-Detektors

(modifiziert nach einer Grafik aus *Computertomographie von W. Kalender*)

Abbildung 5: Modifiziertes 13-Segmentmodell

Abbildung 6: Flächenmessung einer lipidhaltigen Plaque im RIVA

Abbildung 7: Flächenmessung einer kalzifizierten Plaque im RIVA

Abbildung 8: Medikation der Probanden bei der Follow-up-Untersuchung

Abbildung 9: Einfluss der lipidsenkenden Therapie auf die totale Plaquelast

Abbildung 10: Volumenveränderung (in ml) der nicht-kalzifizierten Plaques unter einer Therapie mit CSE-Hemmern.

Abbildung 11: Volumenabnahme (in ml) der einzelnen untersuchten nicht-kalzifizierten Plaques unter der Therapie.

Abbildung 12: Nicht-kalzifizierte Plaque im Ramus circumflexus und Regression unter Lipidtherapie im Follow-up 12 Monate später.

Abbildung 12: Veränderung einer Plaque im RIVA bei einem Patienten, der keine lipidsenkende Therapie einnahm: Im ersten Bild kann man proximal eine nicht-kalzifizierte erkennen und weiter distal eine weitere leicht kalzifizierte Plaque. Im Follow-up Scan zeigen sich dann angedeutete Kalzifizierungen in der vormals nicht-kalzifizierten Plaque und eine deutliche Größenzunahme der weiter distal gelegenen kalzifizierten Plaque.

Tabelle 1: Patientencharakteristika

Tabelle 2: Ergebnisse der ersten CT-Untersuchung

7. Anhang

Tabelle 1: Cholesterinwerte

Patient	Gesamchol. 1. Untersuch. in mg/dl	Gesamchol. Follow-up in mg/dl	HDL 1. Untersuch. in mg/dl	HDL Follow-up in mg/dl	LDL 1. Untersuch. in mg/dl	LDL Follow-up in mg/dl
H-A	200	124	44	38	142	70
P-B	175	159	34	n.a.	121	n.a.
G-B	203	228	46	<40	132	<100
S-B	292	255	84	n.a.	174	106
T-F	190	124	n.a.	55,6	n.a.	58
D-G	222	258	49	44	166	197
M-H	236	151	55	47	153	86
P-H	176	177	28	33	126	114
G-K	161	n.a.	62	n.a.	87	n.a.
M-P	196	136	52	52	121	63
Y-K	191	144	41	43	142	86
E-K	208	134	65	54	132	68
L-L	250	138	47	44	176	75
N-M	176	135	39	39	112	82
N-MO	158	161	36	38	102	101
J-M	292	183	55	59	189	110
A-R	244	226	59	60	162	139
E-R	225	137	55	61	132	71
E-RU	336	327	46	41	204	208
G-S	196	161	48	n.a.	143	n.a.
J-S	266	138	51	45	186	83
H-W	214	208	56	55	134	136
HG-W	199	134	66	49	82	68
H-WE	273	174	38	n.a.	179	n.a.

Tabelle 2: Ergebnisse Plaquevolumen

Totale Plaquelast
 Plaquelast nicht-
 kalzifiziert

Patient	1. CT-Untersuchung	Plaque-Nr.	Lokalisation	Kalz./nicht-kalz.	Volumen (ml)	CT Follow-up	Volumen (ml)	Veränderung in %
H-A	18.03.03	1	6	nk	0,157	08.05.04	0,074	
		2	6	nk	0,023		0,018	
		3	6	k	0,059		0,086	
		4	12	k	0,033		0,027	
		5	6	k	0,040		0,037	
							0,180	0,092
				0,312	0,242	-22,44		
P-B	14.01.03	1	5;11	k	0,247	22.07.04	0,257	
		2	6	k	0,586		0,679	
		3	5	k	0,099		0,077	
		4	6	k	0,042		0,041	
							0,974	1,054
G-B	03.02.04	1	6	nk	0,025	09.06.05	0,021	
		2	6	k	0,018		0,019	
					0,025		0,021	-16,00
					0,043		0,040	-6,98
S-B	04.11.03	1	7	k	0,005	07.06.05	0,040	
		2	6	nk	0,020		0,015	
					0,020		0,015	-25,00
					0,025		0,055	120,00
D-G	14.05.03	0			0,000	17.08.04	0,000	
M-H	12.06.03	1	6	nk	0,049	20.07.04	0,046	
		2	6	k	0,013		0,011	
		3	6	k	0,019		0,019	
		4	7	k	0,011		0,008	
		5	7	nk	0,027		0,020	
		6	11	k	0,012		0,011	
		7	11	nk	0,031		0,023	
		8	1	k	0,010		0,009	
				0,107	0,089	-17,20		
				0,172	0,147	-14,77		
P-H	12.11.02	1	5	k	0,038	02.09.04	0,045	
		2	6	k	0,035		0,042	
		3	11	k	0,006		0,013	
		4	11	k	0,013		0,012	
		5	6	nk	0,051		0,022	
		6	1	nk	0,025		0,023	
		7	1	k			0,009	
				0,076	0,045	-40,79		
				0,168	0,166	-1,19		
G-K	12.03.03	1	1	k	0,595	08.06.05	0,609	
		2	5;11	k	0,075		0,057	
		3	6	k	0,208		0,164	
		4	6	k	0,374		0,197	
		5	11	k	0,072		0,072	
		6	1	nk	0,014		0,007	

					0,014		0,007	-50,00
					1,338		1,106	-17,34
Y-K	13.08.03	1	6	nk	0,043	01.12.04	0,033	
		2	6	nk	0,053		0,045	
					0,096		0,078	-18,75
					0,096		0,078	-18,75
E-K	13.03.03	1	11	nk	0,048	06.04.04	0,040	
		2	6	k	0,011		0,010	
		3	6	nk	0,054		0,027	
					0,102		0,067	-34,31
					0,113		0,077	-31,86
L-L	14.04.03	1	7	nk	0,025	29.04.04	0,024	
		2	7	nk	0,018		0,017	
		3	6	k	0,016		0,039	
		4	7	k	0,010		0,013	
		5	7	k	0,080		0,057	
		6	7	k	0,028			
					0,043		0,041	-4,65
					0,177		0,150	-15,25
N-M	01.07.03	1	6	nk	0,035	18.02.05	0,024	
		2	6	k	0,012		0,015	
		3	5	k	0,010		0,011	
		4	11	k	0,009		0,017	
		5	6	k	0,032		0,021	
		6	7	k	0,005		0,008	
					0,035		0,024	-31,43
					0,103		0,096	-6,80
N-MO	29.04.03	1	3	k	0,045	11.05.04	0,048	
		2	11	k	0,060		0,090	
					0,000		0,000	
					0,105		0,138	31,43
J-M	24.07.03	1	6	nk	0,028	31.08.04	0,018	
		2	5	nk	0,024		0,020	
		3	11	k	0,072		0,090	
					0,052		0,038	-26,92
					0,124		0,128	3,23
A-R	17.02.04	1	6	k	0,031	20.05.05	0,018	
					0		0,000	
					0,031		0,018	-41,94
E-R	12.05.03	1	6	nk	0,022	18.05.04	0,018	
		2	6	nk	0,030		0,021	
		3	1	k	0,060		0,056	
		4	6	k	0,117		0,116	
					0,053		0,039	-26,60
					0,229		0,211	-8,00
E-RU	14.04.03	1	6	nk	0,049	02.11.04	0,027	
		2	7	nk	0,031		0,140	
		3	1	nk	0,027		0,018	
					0,107		0,185	72,90
					0,107		0,185	72,90
G-S	25.02.03	1	6	k	0,158	06.06.05	0,088	
		2	D1	k	0,037		0,018	
		3	11	k	0,016		0,019	
		4	6	nk	0,054		0,037	
		5	1+Aorta	nk	0,057		0,041	
		6	1	k	0,048		0,000	
		7	2	k	0,035		0,000	

					0,111		0,078	-29,73
					0,405		0,203	-49,88
J-S	14.04.03	1	6	nk	0,062	21.04.04	0,040	
		2	5	k	0,054		0,055	
		3	8	k	0,023		0,026	
		4	7	k	0,025		0,062	
					0,062		0,040	-35,48
					0,164		0,183	11,59
H-W	06.06.03	1	5	k	0,540	22.06.04	0,111	
		2	7	k			0,051	
		3	6	nk	0,041		0,034	
					0,041		0,034	-17,07
					0,581		0,196	-66,27
H-WE	09.05.03	0		-	0,000	28.05.04	0,000	
								0,00

8. Literatur

- (1) Achenbach S. [Clinical Use of Multi-Slice CT Coronary Angiography]. *Herz* 2003; 28(2):119-125.
- (2) Achenbach S, Daniel WG. Noninvasive coronary angiography--an acceptable alternative? *N Engl J Med* 2001; 345(26):1909-1910.
- (3) Achenbach S, Giesler T, Ropers D, Ulzheimer S, Derlien H, Schulte C et al. Detection of coronary artery stenoses by contrast-enhanced, retrospectively electrocardiographically-gated, multislice spiral computed tomography. *Circulation* 2001; 103(21):2535-2538.
- (4) Achenbach S, Moselewski F, Ropers D, Ferencik M, Hoffmann U, Macneill B et al. Detection of calcified and noncalcified coronary atherosclerotic plaque by contrast-enhanced, submillimeter multidetector spiral computed tomography: a segment-based comparison with intravascular ultrasound. *Circulation* 2004; 109(1):14-17.
- (5) Achenbach S, Ropers D, Kuettner A, Flohr T, Ohnesorge B, Bruder H et al. Contrast-enhanced coronary artery visualization by dual-source computed tomography--initial experience. *Eur J Radiol* 2006; 57(3):331-335.
- (6) Achenbach S, Schmermund A, Erbel R, Silber S, Haberl R, Moshage W et al. [Detection of coronary calcifications by electron beam tomography and multislice spiral CT: clinical relevance]. *Z Kardiol* 2003; 92(11):899-907.
- (7) Aumiller J. Kardiologische Versorgung in Zahlen/Herzbericht 2004. *Cardiovasc* 2005; 5:16-18.
- (8) Beck T, Burgstahler C, Reimann A, Kuettner A, Heuschmid M, Kopp AF et al. Technology insight: possible applications of multislice computed tomography in clinical cardiology. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2(7):361-368.
- (9) Becker C. [Prophylaxis and treatment of side effects due to iodinated contrast media relevant to radiological practice]. *Der Radiologe* 2007; 47(9):768-773.
- (10) Becker CR, Knez A, Jakobs TF, Aydemir S, Becker A, Schoepf UJ et al. Detection and quantification of coronary artery calcification with electron-beam and conventional CT. *Eur Radiol* 1999; 9(4):620-624.
- (11) Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356(15):1503-1516.
- (12) Budoff MJ, Cohen MC, Garcia MJ, Hodgson JM, Hundley WG, Lima JA et al. ACCF/AHA clinical competence statement on cardiac imaging with computed tomography and magnetic resonance. *Circulation* 2005; 112(4):598-617.

- (13) Corpataux JM, Naik J, Porter KE, London NJ. The effect of six different statins on the proliferation, migration, and invasion of human smooth muscle cells. *J Surg Res* 2005; 129(1):52-56.
- (14) de Bono D. Complications of diagnostic cardiac catheterisation: results from 34,041 patients in the United Kingdom confidential enquiry into cardiac catheter complications. The Joint Audit Committee of the British Cardiac Society and Royal College of Physicians of London. *Br Heart J* 1993; 70(3):297-300.
- (15) Dietz R, Rauch B. [Guidelines for diagnosis and treatment of chronic coronary heart disease. Issued by the executive committee of the German Society of Cardiology--Heart Circulation Research in cooperation with the German Society for Prevention and Rehabilitation of Cardiac Diseases and the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery]. *Z Kardiol* 2003; 92(6):501-521.
- (16) Donnelly PM, Higginson JD, Hanley PD. Multidetector CT coronary angiography: have we found the holy grail of non-invasive coronary imaging? *Heart* 2005; 91(11):1385-1388.
- (17) Epstein SE, Quyyumi AA, Bonow RO. Sudden cardiac death without warning. Possible mechanisms and implications for screening asymptomatic populations. *N Engl J Med* 1989; 321(5):320-324.
- (18) Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92(3):657-671.
- (19) Fayad ZA, Fuster V. Clinical imaging of the high-risk or vulnerable atherosclerotic plaque. *Circ Res* 2001; 89(4):305-316.
- (20) Fernandez-Ortiz A, Badimon JJ, Falk E, Fuster V, Meyer B, Mailhac A et al. Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: implications for consequences of plaque rupture. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23(7):1562-1569.
- (21) Flohr T, Ohnesorge B, Schaller S. [Current status and future potentials of multislice computed tomography]. *Radiologe* 2004; 44(2):113-120.
- (22) Flohr TG, McCollough CH, Bruder H, Petersilka M, Gruber K, Suss C et al. First performance evaluation of a dual-source CT (DSCT) system. *Eur Radiol* 2006; 16(2):256-268.
- (23) Flohr TG, Schaller S, Stierstorfer K, Bruder H, Ohnesorge BM, Schoepf UJ. Multi-detector row CT systems and image-reconstruction techniques. *Radiology* 2005; 235(3):756-773.
- (24) Flohr TG, Stierstorfer K, Ulzheimer S, Bruder H, Primak AN, McCollough CH. Image reconstruction and image quality evaluation for a 64-slice CT scanner with z-flying focal spot. *Med Phys* 2005; 32(8):2536-2547.

- (25) Ge J, Baumgart D, Haude M, Gorge G, von Birgelen C, Sack S et al. Role of intravascular ultrasound imaging in identifying vulnerable plaques. *Herz* 1999; 24(1):32-41.
- (26) Gerber TC, Erbel R, Gorge G, Ge J, Rupprecht HJ, Meyer J. Extent of atherosclerosis and remodeling of the left main coronary artery determined by intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 1994; 73(9):666-671.
- (27) Gerber TC, Stratmann BP, Kuzo RS, Kantor B, Morin RL. Effect of acquisition technique on radiation dose and image quality in multidetector row computed tomography coronary angiography with submillimeter collimation. *Invest Radiol* 2005; 40(8):556-563.
- (28) Giesler T, Baum U, Ropers D, Ulzheimer S, Wenkel E, Mennicke M et al. 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.
- (29) Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316(22):1371-1375.
- (30) Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316(22):1371-1375.
- (31) Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316(22):1371-1375.
- (32) Grover SA. Role of WHO-MONICA Project in unravelling of the cardiovascular puzzle. *Lancet* 2000; 355(9205):668-669.
- (33) Haberl R, Tittus J, Bohme E, Czernik A, Richartz BM, Buck J et al. Multislice spiral computed tomographic angiography of coronary arteries in patients with suspected coronary artery disease: an effective filter before catheter angiography? *Am Heart J* 2005; 149(6):1112-1119.
- (34) Herold G. et al. *Innere Medizin*. 2005. S. 198
- (35) Heuschmid M, Burgstahler C, Reimann A, Brodoefel H, Mysal I, Haeberle E et al. Usefulness of noninvasive cardiac imaging using dual-source computed tomography in an unselected population with high prevalence of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2007; 100(4):587-592.
- (36) Hodgson JM, Reddy KG, Suneja R, Nair RN, Lesnefsky EJ, Sheehan HM. Intracoronary ultrasound imaging: correlation of plaque morphology with angiography, clinical syndrome and procedural results in patients undergoing coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21(1):35-44.
- (37) Hoffmann U, Moselewski F, Cury RC, Ferencik M, Jang IK, Diaz LJ et al. Predictive value of 16-slice multidetector spiral computed tomography to detect significant obstructive coronary artery disease in patients at high risk for

- coronary artery disease: patient-versus segment-based analysis. *Circulation* 2004; 110(17):2638-2643.
- (38) Horstick G, Petersen SE, Voigtlander T, Mohrs OK, Schreiber WG. [Cardio-MRT. The multimodal functional analysis of the future].
- (39) Hu H, He HD, Foley WD, Fox SH. Four multidetector-row helical CT: image quality and volume coverage speed. *Radiology* 2000; 215(1):55-62.
- (40) Jakobs TF, Becker CR, Ohnesorge B, Flohr T, Suess C, Schoepf UJ et al. Multislice helical CT of the heart with retrospective ECG gating: reduction of radiation exposure by ECG-controlled tube current modulation. *Eur Radiol* 2002; 12(5):1081-1086.
- (41) Jones PH, McKenney JM, Karalis DG, Downey J. Comparison of the efficacy and safety of atorvastatin initiated at different starting doses in patients with dyslipidemia. *Am Heart J* 2005; 149(1):e1.
- (42) Judkins MP. Selective coronary arteriography. I. A percutaneous transfemoral technic. *Radiology* 1967; 89(5):815-824.
- (43) Kalender WA. Computertomographie: Grundlagen, Gerätetechnologie, Bildqualität, Anwendungen. 2006, Publicis Corporate Publishing. S. 153.
- (44) Kalender WA, Vock P, Polacin A, Soucek M. [Spiral-CT: a new technique for volumetric scans. I. Basic principles and methodology]. *Röntgenpraxis* 1990; 43(9):323-330.
- (45) Kappetein AP, Dawkins KD, Mohr FW, Morice MC, Mack MJ, Russell ME et al. Current percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting practices for three-vessel and left main coronary artery disease. Insights from the SYNTAX run-in phase. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29(4):486-491.
- (46) Kelle S, Nagel E, Fleck E. [Cardiovascular MRT--replacement of diagnostic invasive coronary angiography?]. *Internist (Berl)* 2006; 47(1):18-27.
- (47) Knez A, Becker CR, Leber A, Ohnesorge B, Becker A, White C et al. Usefulness of multislice spiral computed tomography angiography for determination of coronary artery stenoses. *Am J Cardiol* 2001; 88(10):1191-1194.
- (48) Kopp AF, Schroeder S, Kuettner A, Baumbach A, Georg C, Kuzo R et al. Non-invasive coronary angiography with high resolution multidetector-row computed tomography. Results in 102 patients. *Eur Heart J* 2002; 23(21):1714-1725.
- (49) Kuettner A, Kopp AF, Schroeder S, Rieger T, Brunn J, Meisner C et al. Diagnostic accuracy of multidetector computed tomography coronary angiography in patients with angiographically proven coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(5):831-839.

- (50) Leber AW, Knez A, Becker A, Becker C, von Ziegler F, Nikolaou K et al. 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.
- (51) Leber AW, Knez A, von Ziegler F, Becker A, Nikolaou K, Paul S et al. Quantification of obstructive and nonobstructive coronary lesions by 64-slice computed tomography: a comparative study with quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(1):147-154.
- (52) Leber AW, Knez A, White CW, Becker A, von Ziegler F, Muehling O et al. 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.
- (53) Leta R, Carreras F, Alomar X, Monell J, Garcia-Picart J, Auge JM et al. [Non-invasive coronary angiography with 16 multidetector-row spiral computed tomography: a comparative study with invasive coronary angiography]. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57(3):217-224.
- (54) Lusa A. Atherosclerosis. *Nature* 2000; 407(6801):233-241.
- (55) Maddox TG. Adverse reactions to contrast material: recognition, prevention, and treatment. *Am Fam Physician* 2002; 66(7):1229-1234.
- (56) Mizgala HF, Schulzer M. Coronary events and coronary care: MONICA project. *Lancet* 2000; 356(9227):431-432.
- (57) Moshage W, Achenbach S, Bachmann K. [Possibilities and limits of electron beam tomography]. *Z Kardiol* 1998; 87(7):522-527.
- (58) Moshage W, Ropers D, Daniel WG, Achenbach S. [Noninvasive imaging of coronary arteries with electron beam tomography (EBCT)]. *Z Kardiol* 2000; 89 Suppl 1:15-20.
- (59) Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation* 2003; 108(15):1772-1778.
- (60) Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003; 108(14):1664-1672.
- (61) Niendorf T, Sodickson DK. Highly accelerated cardiovascular magnetic resonance imaging: concepts and clinical applications. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2006; 1:373-376.
- (62) Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on

- progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(9):1071-1080.
- (63) Pitt B, Rubenfire M. Risk stratification for the detection of preclinical coronary artery disease. *Circulation* 1999; 99(20):2610-2612.
- (64) Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, McCulloch C, Callister TQ, Browner WS. What does my patient's coronary artery calcium score mean? Combining information from the coronary artery calcium score with information from conventional risk factors to estimate coronary heart disease risk. *BMC Med* 2004; 2:31.
- (65) Ray KK, Cannon CP. The potential relevance of the multiple lipid-independent (pleiotropic) effects of statins in the management of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(8):1425-1433.
- (66) Reimann AJ, Rinck D, Birinci-Aydogan A, Scheuering M, Burgstahler C, Schroeder S et al. Dual-source computed tomography: advances of improved temporal resolution in coronary plaque imaging. *Invest Radiol* 2007; 42(3):196-203.
- (67) Ropers D, Baum U, Pohle K, Anders K, Ulzheimer S, Ohnesorge B et al. Detection of coronary artery stenoses with thin-slice multi-detector row spiral computed tomography and multiplanar reconstruction. *Circulation* 2003; 107(5):664-666.
- (68) Rubinshtein R, Halon DA, Gaspar T, Jaffe R, Karkabi B, Flugelman MY et al. Usefulness of 64-slice cardiac computed tomographic angiography for diagnosing acute coronary syndromes and predicting clinical outcome in emergency department patients with chest pain of uncertain origin. *Circulation* 2007; 115(13):1762-1768.
- (69) Sakuma H, Ichikawa Y, Chino S, Hirano T, Makino K, Takeda K. Detection of coronary artery stenosis with whole-heart coronary magnetic resonance angiography. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(10):1946-1950.
- (70) Sakuma H, Ichikawa Y, Chino S, Hirano T, Makino K, Takeda K. Detection of coronary artery stenosis with whole-heart coronary magnetic resonance angiography. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(10):1946-1950.
- (71) Sandstede J. *Radiologische Diagnostik des Herzens - Ein Leitfaden für die Praxis*. 2004. UNI-MED Verlag. S. 30 ff.
- (72) Sandstede J. *Radiologische Diagnostik des Herzens - Ein Leitfaden für die Praxis*. 2004. UNI-MED Verlag. S. 13 ff.
- (73) Sandstede J. *Radiologische Diagnostik des Herzens - Ein Leitfaden für die Praxis*. 2004. UNI-MED Verlag. S. 59.
- (74) Santinelli V, Oppo I, Materazzi C, Rabuano A, Piscitelli MM, Basile F et al. Causal relation between silent myocardial ischemia and sudden death. *Am Heart J* 1994; 128(4):816-820.

- (75) Scheffel H, Alkadhi H, Leschka S, Plass A, Desbiolles L, Guber I et al. Low-dose CT coronary angiography in the step-and-shoot mode: diagnostic performance. *Heart* 2008; 94(9):1132-1137.
- (76) Schmermund A, Achenbach S, Budde T, Buziashvili Y, Forster A, Friedrich G et al. Effect of intensive versus standard lipid-lowering treatment with atorvastatin on the progression of calcified coronary atherosclerosis over 12 months: a multicenter, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2006; 113(3):427-437.
- (77) Schmermund A, Baumgart D, Gorge G, Seibel R, Gronemeyer D, Erbel R. Non-invasive visualization of coronary arteries with and without calcification by electron beam computed tomography. *Herz* 1996; 21(2):118-126.
- (78) Schroeder S, Kopp AF, Baumbach A, Kuettner A, Georg C, Ohnesorge B et al. Non-invasive characterisation of coronary lesion morphology by multi-slice computed tomography: a promising new technology for risk stratification of patients with coronary artery disease. *Heart* 2001; 85(5):576-578.
- (79) Schroeder S, Kopp AF, Baumbach A, Kuettner A, Herdeg C, Rosenberger A et al. Noninvasive detection of coronary lesions by multislice computed tomography: results of the New Age pilot trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 53(3):352-358.
- (80) Schroeder S, Kopp AF, Baumbach A, Kuettner A, Herdeg C, Rosenberger A et al. Noninvasive detection of coronary lesions by multislice computed tomography: results of the New Age pilot trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 53(3):352-358.
- (81) Schroeder S, Kopp AF, Baumbach A, Meisner C, Kuettner A, Georg C et al. Noninvasive detection and evaluation of atherosclerotic coronary plaques with multislice computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(5):1430-1435.
- (82) Schroeder S, Kopp AF, Kuettner A, Burgstahler C, Herdeg C, Heuschmid M et al. 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.
- (83) Schroeder S, Kuettner A, Beck T, Kopp AF, Herdeg C, Heuschmid M et al. Usefulness of noninvasive MSCT coronary angiography as first-line imaging technique in patients with chest pain: initial clinical experience. *Int J Cardiol* 2005; 102(3):469-475.
- (84) Schroeder S, Kuettner A, Kopp AF, Heuschmid M, Burgstahler C, Herdeg C et al. Noninvasive evaluation of the prevalence of noncalcified atherosclerotic plaques by multi-slice detector computed tomography: results of a pilot study. *Int J Cardiol* 2003; 92(2-3):151-155.
- (85) Schroeder S, Kuettner A, Leitritz M, Janzen J, Kopp AF, Herdeg C et al. Reliability of differentiating human coronary plaque morphology using contrast-enhanced multislice spiral computed tomography: a comparison with histology. *J Comput Assist Tomogr* 2004; 28(4):449-454.

- (86) Schulte H, Assmann G. [Results of the "Munster Prospective Cardiovascular" study]. *Soz Präventivmed* 1988; 33(1):32-36.
- (87) Simons LA, Sullivan D, Simons J, Celermajer DS. Effects of atorvastatin monotherapy and simvastatin plus cholestyramine on arterial endothelial function in patients with severe primary hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1998; 137(1):197-203.
- (88) Smith SC, Jr., Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006; 113(19):2363-2372.
- (89) Smith SC, Jr., Jackson R, Pearson TA, Fuster V, Yusuf S, Faergeman O et al. Principles for national and regional guidelines on cardiovascular disease prevention: a scientific statement from the World Heart and Stroke Forum. *Circulation* 2004; 109(25):3112-3121.
- (90) Strydom HC. Changes in components and structure of atherosclerotic lesions developing from childhood to middle age in coronary arteries. *Basic Res Cardiol* 1994; 89 Suppl 1:17-32.
- (91) Strydom HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Jr. et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92(5):1355-1374.
- (92) Statistisches BD. Todesursachen in Deutschland. *dstatist* 2004; Fachserie 12 (Reihe 4).
- (93) Stolzmann P, Leschka S, Scheffel H, Krauss T, Desbiolles L, Plass A et al. Dual-source CT in step-and-shoot mode: noninvasive coronary angiography with low radiation dose. *Radiology* 2008; 249(1):71-80.
- (94) Suzuki N, Costa MA. [Intravascular ultrasound volumetric quantification: the current "gold standard" for characterization of coronary artery disease]. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59(9):862-864.
- (95) Taggart DP, Thomas B, Ferguson Lecture. Coronary artery bypass grafting is still the best treatment for multivessel and left main disease, but patients need to know. *Ann Thorac Surg* 2006; 82(6):1966-1975.
- (96) Trabold T, Buchgeister M, Kuttner A, Heuschmid M, Kopp AF, Schroder S et al. Estimation of radiation exposure in 16-detector row computed tomography of the heart with retrospective ECG-gating. *Rofo* 2003; 175(8):1051-1055.
- (97) Tunstall-Pedoe H, Vanuzzo D, Hobbs M, Mahonen M, Cepaitis Z, Kuulasmaa K et al. Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000; 355(9205):688-700.

- (98) van Buuren F, Horstkotte D. [21st report about the statistics of the heart catheterization laboratory in the German Federal Republic. Results of the joint inquiry of the Commission for Clinical Cardiology and of the Working Groups for Interventional Cardiology and Angiology of the German Society for Cardiology and Circulatory Research in the year 2004]. *Clin Res Cardiol* 2006; 95(7):383-387.
- (99) Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C et al. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. *JAMA* 1995; 274(2):131-136.
- (100) Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(8 Suppl):C13-C18.
- (101) 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.
- (102) Weintraub WS, Spertus JA, Kolm P, Maron DJ, Zhang Z, Jurkowitz C et al. Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2008; 359(7):677-687.
- (103) Wenger NK, Lewis SJ, Herrington DM, Bittner V, Welty FK. Outcomes of using high- or low-dose atorvastatin in patients 65 years of age or older with stable coronary heart disease. *Ann Intern Med* 2007; 147(1):1-9.
- (104) Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342(3):145-153.

8. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. S. Schröder danke ich für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas.

Ebenfalls danke ich Herrn Dr. med. T. Beck aus der kardiologischen Abteilung für seine Hilfestellung bei der Einarbeitung in Thematik. Bei Frau Dr. med. A. Reimann aus der radiologischen Abteilung bedanke ich mich für die geduldige und freundliche Unterstützung bei der Beurteilung und Auswertung der Bilddaten.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Christof Burgstahler aus der kardiologischen Abteilung für die Betreuung meiner Arbeit. Seine zahlreichen Anregungen, Verbesserungsvorschläge und Korrekturen trugen einen entscheidenden Anteil zur Fertigstellung dieser Arbeit bei.

Meinen Eltern danke ich von ganzem Herzen für die ausdauernde rückhaltlose Unterstützung, die mir die Durchführung dieser Arbeit, mein Studium und so vieles mehr ermöglicht hat.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Dorothee Baumann
Geburtsdatum: 07.06.1983
Geburtsort: Balingen
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung

1989-1993 Kirchgraben-Grundschule in Albstadt
1993-1999 Gymnasium Albstadt-Ebingen
1999-2002 Wirtschaftsgymnasium der Walther-Groz-Schule Albstadt
27. Juni 2002 Abitur

Studium

seit April 2003 Medizinstudium an der Universität Tübingen
04. April 2005 Ärztliche Vorprüfung
März –Juli 2007 Auslandssemester an der Universidad de Guadalajara, Jalisco/Mexiko
01.12.2009 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung