

S. Achenbach
A. Schmermund
R. Erbel
S. Silber
R. Haberl
W. Moshage
W.G. Daniel

Klinische Bedeutung des quantitativen Nachweises von Koronarkalk mit Elektronenstrahltomographie (EBT) und Mehrzeilen-Spiral-Computertomographie (MSCT)

Detection of coronary calcifications by electron beam tomography and multislice spiral CT: clinical relevance

Eingegangen: 6. August 2003
Akzeptiert: 22. August 2003

Priv.-Doz. Dr. med. Stephan Achenbach (✉)
CIMIT, Massachusetts General Hospital
100 Charles River Plaza, Suite 400
Boston, MA 02114, USA
Fax: 001-617-724-4152
E-Mail: Stephan.Achenbach@rzmail.uni-erlangen.de

Stephan Achenbach · Werner G. Daniel
Medizinische Klinik II mit Poliklinik
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg, Germany

Axel Schmermund · Raimund Erbel
Klinik für Kardiologie
Medizinische Klinik und Poliklinik
Universität Essen, Germany

Sigmund Silber
Kardiologische Gemeinschaftspraxis
und Herzdiagnostikzentrum (hdz)
München, Germany

Ralph Haberl
Abteilung Kardiologie
Kreisklinik Pasing, Germany

Werner Moshage
Medizinische Abteilung
(Kardiologie, Pneumologie, Angiologie,
Intensivmedizin)
Klinikum Traunstein, Germany

■ **Summary** Coronary calcifications can be detected and quantified using electron beam tomography (EBT) or newer generation multi-slice spiral CT (MSCT) scanners. An abundance of data has been acquired by EBT. It could be shown that the amount of coronary calcium correlates to the coronary plaque burden. The detection of coronary calcium with CT imaging methods therefore provides a unique opportunity to detect and quantify coronary atherosclerosis in a subclinical stage. Consequently, the presence and amount of coronary calcium has been shown to be indicative for an increased coronary event risk in symptomatic and asymptomatic individuals. Several clinical studies found a predictive value that was superior to conventional risk factors. Clinically, the use of coronary calcification assessment may therefore be beneficial in patients who, based on traditional risk factors, seem to be at „intermediate risk“ for coronary events (10-year event risk 10–20%) in order to decide on the aggressiveness of risk factor modification. The role of coronary calcium quantification to monitor the progression of disease has not been clarified yet. Large, ongoing trials will provide further data as to the relative merit of coronary calcium assessment for risk stratification

and will help to more clearly define its clinical role. The relationship between coronary calcium and coronary stenoses is more complex. While the absence of coronary calcifications makes significant coronary stenoses unlikely, even large amounts of coronary calcium do not necessarily indicate the presence of coronary artery stenoses. Pronounced coronary calcifications as an isolated finding should therefore not be the motivation for invasive diagnostic procedures in the absence of other evidence of ischemic heart disease.

■ Key words

Coronary calcification –
electron beam tomography –
multislice spiral CT –
computed tomography –
atherosclerosis –
coronary artery disease

■ **Zusammenfassung** Die Elektronenstrahltomographie (Electron Beam Tomography, EBT) und Mehrzeilen-Spiral-CT (MSCT) Geräte neuerer Generation erlauben den Nachweis und die Quantifizierung koronarer Kalzifizierungen. Koronare Kalzifizierungen sind praktisch immer durch Atherosklerose bedingt und es besteht ein quantitativer Zusammenhang zwischen der Menge des Koronarkalks und dem Ausmaß der koronaren Atheromathose. Große, mit-

tels EBT durchgeführte Untersuchungen belegen eine hohe prognostische Aussagekraft des Koronarkalknachweises. Daten in selektierten Kollektiven und in jüngster Zeit auch in unselektierten Personen aus der Allgemeinbevölkerung zeigen eine gegenüber der alleinigen Risikofaktoranalyse überlegene, hohe prädiktive Wertigkeit bezüglich Herzinfarkt und Herztod. Insbesondere gelingt es, Hochrisikopersonen zu identifizieren. Ein Einsatz zur Risikostratifizierung ist bei solchen Patienten denkbar, die aufgrund der Analyse traditioneller Risikofaktoren einem „intermediären

Risiko“ (10-Jahres-Risiko koronarer Ereignisse 10–20%) zugeordnet werden. Während das völlige Fehlen von Koronarkalk das Vorliegen signifikanter Koronarstenosen sehr unwahrscheinlich macht, lassen auch ausgeprägte Verkalkungen beim asymptomatischen Patienten nicht zwingend auf das Vorhandensein von Koronarstenosen schließen. Der Nachweis von Koronarkalk kann deshalb per se keine Indikation zur invasiven Diagnostik sein. Die prognostische Aussagekraft dieser Untersuchung steht ganz im Vordergrund. Übereinstimmend mit dieser Einschätzung hebt die

„Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice“ in ihren jüngst erschienenen Empfehlungen hervor, dass durch den Koronarkalknachweis eine unabhängige und additive Aussage im Vergleich mit traditionellen Risikofaktoren erreicht wird.

■ **Schlüsselwörter** Koronarkalk – Elektronenstrahltomographie – Mehrzeilen-Spiral-CT – Computertomographie – Atherosklerose – Koronare Herzerkrankung

Einleitung

Die Elektronenstrahltomographie (Electron Beam Tomography, EBT) und die Mehrzeilen-Spiral-Computertomographie (MSCT) mit EKG-Gating ermöglichen den Nachweis von Kalzifizierungen der Koronararterien. Diese Methoden werden zunehmend verfügbar, die Einordnung der diagnostischen Möglichkeiten in das zur Verfügung stehende Spektrum erfordert jedoch Kenntnisse der technischen Grundlagen, der pathophysiologischen Prinzipien und der bisher gewonnenen klinischen Daten. Im Folgenden soll deshalb eine Übersicht über den Erkenntnisstand bezüglich des Nachweises koronarer Kalzifizierungen gegeben werden.

Bedeutung koronarer Kalzifizierungen

Koronarkalk ist Ausdruck einer Atherosklerose der Koronararterien. Mit der möglichen Ausnahme von Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz [21, 68] tritt Koronarkalk beim gängigen Patientenkollektiv ausschließlich im Rahmen atherosklerotischer Veränderungen der Intima auf, er findet sich nie in der gesunden Gefäßwand [13, 57–59]. Umgekehrt weisen atherosklerotische Veränderungen der Koronararterien zwar häufig, aber nicht zwingend Kalzifizierungen auf. Ein genereller Schluss vom quantitativen Ausmaß des Koronarkalks auf das Ausmaß der koronaren Plaquebelastung ist möglich [58], es besteht jedoch nur eine mäßige, nichtlineare Korrelation zwischen dem Ausmaß koronarer Kalzifizierungen und dem angiographischen Schweregrad der koronaren Herzerkrankung [15, 62]. Beim Fehlen

von Koronarkalk ist aber das Vorliegen signifikanter Koronarstenosen äußerst unwahrscheinlich [15, 34, 53].

Kalzifizierung ist weder ein Zeichen für Stabilität, noch für Instabilität einer atherosklerotischen Plaque [18–20, 63, 73]. Bei Patienten mit akuten Koronarsyndromen lässt sich, entsprechend der meist ausgeprägten koronaren Atherosklerose, fast immer Koronarkalk nachweisen und das Ausmaß der Kalzifizierung ist deutlich stärker ausgeprägt als in Kontrollkollektiven ohne bekannte Koronare Herzerkrankung [55, 56, 61].

Nachweis koronarer Kalzifizierungen

Wegen der kleinen Abmessungen der Koronararterien und der schnellen Bewegung des Herzens ist eine hohe Orts- und Zeitauflösung unabdingbare Voraussetzung zum zuverlässigen Nachweis koronarer Kalzifizierungen. Konventionelle CT-Verfahren sind deshalb nicht geeignet. Die Elektronenstrahltomographie (Electron Beam Tomography, EBT) ist eine CT-Technologie mit sehr hoher Zeitauflösung, ein Schnittbild kann in 100 ms angefertigt werden (siehe Abb. 1). Nach Phantomuntersuchungen lassen sich Kalzifizierungen ab etwa $0,8 \text{ mm}^3$ Volumen nachweisen [74]. Vergleichende Untersuchungen zum intrakoronaren Ultraschall belegen, dass die Elektronenstrahltomographie nichtinvasiv mit hoher Sensitivität (97%) und Spezifität die Detektion koronarer Kalzifizierungen [7] erlaubt. Im Vergleich zur Histologie zeigte sich eine Korrelation von $r=0,96$ zwischen Kalkmenge in der Elektronenstrahltomographie und morphometrisch kalzifizierter Fläche [44].



Abb. 1 Nachweis von Koronarkalk mittels Elektronenstrahltomographie (a) und Mehrzeilen-Spiral-CT (b). Der Pfeil deutet jeweils auf Kalkablagerungen im Ramus interventricularis anterior (Abb. 1a und 1b zeigen unterschiedliche Patienten)

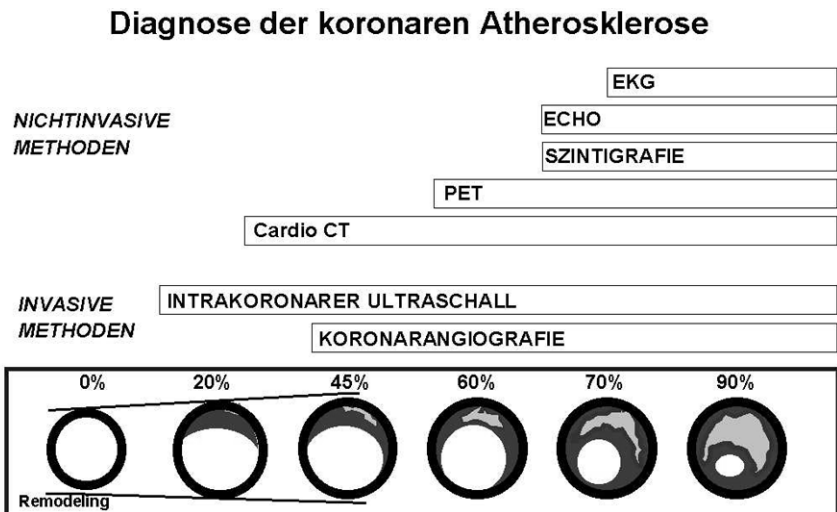
Zur Quantifizierung koronarer Kalzifizierungen mittels Elektronenstrahltomographie werden neben dem seit 1990 etablierten und standardisierten „Agatston-Score“ [4, 25] zunehmend auch volumetrische Parameter angegeben. Die Bestimmung von Scores, die Volumen und Dichte der Kalzifizierungen berücksichtigen („Masse“), könnte vorteilhaft sein. Diese sind aber bisher nicht standardisiert. Ebenso liegen nur für den „Agatston-Score“ große Referenzkollektive in der Literatur vor [36, 38, 56]. Die Reproduzierbarkeit der Kalk-Quantifizierung mittels Elektronenstrahltomographie hängt stark vom Ausmaß der Kalzifizierung ab, der Median der Variabilität wiederholter Messungen betrug 7% bis 15% [2, 3, 11, 22].

Die Strahlenexposition für den Koronarkalknachweis mittels Elektronenstrahltomographie beträgt etwa 1,0 mSv [37].

Grundsätzlich ist die quantitative Erfassung koronarer Kalzifizierungen auch mit der in den letzten Jahren entwickelten Mehrzeilen-Spiral-CT möglich (siehe Abb. 1) [8, 10, 14, 31, 39, 41, 48, 50, 51, 71, 78]. Diese Geräte sind wesentlich breiter verfügbar als die Elektronenstrahltomographie und weisen in der Regel ein höheres Signal-zu-Rausch-Verhältnis auf. Entsprechende Untersuchungen zeigten bei geeigneter Technik eine der Elektronenstrahltomographie zumindest gleichwertige Reproduzierbarkeit. Bei ungeeigneter Technik ist ein falsch-negatives Ergebnis des Koronarkalknachweis möglich [17, 31, 70]. Als technische Mindestvoraussetzung ist die Verwendung von Mehrzeilen-Spiral-CT-Geräten zu fordern, die eine Umlaufzeit von höchstens 500 ms und die Möglichkeit zur Akquisition zumindest 2 paralleler Schichten aufweisen. Eine EKG-Triggerung ist unabdingbar [69]. Im Spiral-Modus mit retrospektivem EKG-Gating ist zudem die Anwendung geeigneter Techniken zur Minimierung der Strahlenexposition anzustreben, da ohne Verwendung spezieller Methoden die Dosis (ca. 3,0–6,2 mSv) in der Regel wesentlich höher als bei sequentiellen Aufnahmeprotokollen (ca. 1,5–1,8 mSv) oder bei der Elektronenstrahltomographie liegt [9, 37]. Direkte Vergleiche mechanischer CT-Verfahren zu Referenzmethoden wie Histologie oder intravaskulärem Ultraschall liegen bisher nicht vor. Ebenso liegen für den Kalknachweis mit mechanischen CT-Verfahren bisher keine prospektiven Daten zur Abschätzung des Ereignisrisikos vor. Eine generelle Übertragung der mit der Elektronenstrahltomographie erarbeiteten Daten auf Untersuchungen mit konventionellen CT-Geräten, auch unter Ausnutzung retrospektiver EKG-Triggerung, ist wegen der unterschiedlichen Aufnahmeparameter vermutlich nur eingeschränkt möglich, unter gewissen Umständen sind die Ergebnisse aber vergleichbar [66]. Eine Standardisierung der Datenakquisitions- und auswerteparameter ist zu fordern. Entsprechende Protokolle werden derzeit von der Arbeitsgruppe Cardio-CT der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung gemeinsam mit der Deutschen Röntgengesellschaft erarbeitet.

Insgesamt bietet der Nachweis koronarer Kalzifizierungen mittels schneller computertomographischer Methoden erstmals die Möglichkeit, koronare Atherosklerose frühzeitig nichtinvasiv zu detektieren und zu quantifizieren (siehe Abb. 2). Andere ausgereifte und klinisch einsetzbare Verfahren zum direkten nichtinvasiven Nachweis und zur Quantifizierung der koronaren Atherosklerose existieren bisher nicht [27].

Abb. 2 Sequenz der Entwicklung der koronaren Atherosklerose und Nachweisbarkeit mit nichtinvasiven und invasiven diagnostischen Verfahren (modifiziert nach [25])



Klinische Bedeutung koronarer Kalzifizierungen

Der Nachweis koronarer Kalzifizierungen mittels EBT zeigt eine hohe Sensitivität (95–100%) – bei allerdings geringer Spezifität (23–44%) – für das Vorliegen signifikanter Koronarstenosen [15, 53, 34]. Umgekehrt erlaubt das Fehlen koronarer Kalzifizierungen, insbesondere bei Patienten ohne typische Beschwerdsymptomatik, signifikante Koronarstenosen mit hoher Sicherheit auszuschließen. Da auch eine ausgeprägte koronare Atherosklerose nicht zwingend mit signifikanten Stenosen assoziiert ist, bedeutet aber das Vorliegen selbst großer Mengen koronarer Kalzifizierungen nicht notwendigerweise, dass relevante Koronarstenosen vorliegen müssen und sollte daher beim asymptomatischen Patienten ohne Ischämienachweis keine Indikation zu invasiver Diagnostik darstellen [15, 53].

In drei Untersuchungen wurde die Wertigkeit des Kalknachweises mittels EBT bei Patienten, welche sich zur Abklärung thorakaler Beschwerden in der Notaufnahme („Emergency Room“) vorstellten, untersucht. Ein negativer Koronarkalknachweis im EBT erwies sich als zuverlässiger Parameter zum Ausschluss einer KHK und zur Selektion von Patienten mit guter Langzeitprognose (negativ prädiktiver Wert für das Auftreten koronarer Ereignisse 97–100%) [29, 42, 45].

Die Korrelation zwischen Koronarkalk und koronarer Plaquebelastung lässt einen Zusammenhang zwischen Koronarkalk und dem Risiko koronarer Ereignisse auch bei asymptomatischen Patienten plausibel erscheinen [53, 72]. Dies wurde in mehreren Kohortenstudien belegt, welche einen hohen prädiktiven

Wert des Koronarkalknachweises bezüglich des Auftretens „harter“ koronarer Ereignisse (Myokardinfarkt, Tod) nachwies [5, 6, 24, 40, 52, 55, 68 a, 75–77]. Voraussetzung für eine klinisch sinnvolle Anwendung wäre der Nachweis, dass sich hieraus prognostisch relevante therapeutische Konsequenzen ableiten ließen. Verlaufs- und insbesondere Interventionsstudien, die diese Annahme schlüssig belegen oder verwerfen, sind zeitaufwendig, fordern hohe Patientenzahlen mit repräsentativer Alters- und Geschlechterverteilung der Prävalenz der koronaren Herzerkrankung und werden derzeit erarbeitet [67]. Bisher publizierte Untersuchungen zu dieser Thematik kommen ganz überwiegend zu der Aussage, dass der Nachweis koronarer Kalzifizierungen ein prognostisch ungünstiges Zeichen für künftige koronare Ereignisse darstellt und dass der prädiktive Wert koronarer Kalzifizierungen deutlich über den der konventionellen Risikofaktoren hinausgeht [5, 6, 46, 47, 55, 68 a, 75, 76]. Eine einzelne Arbeit aus dem Jahr 1999 sieht keine zusätzliche Wertigkeit über die traditionelle Risikoanalyse hinaus, allerdings auf der Grundlage von Daten, welche an einem Kollektiv von Hochrisiko-Patienten gewonnen wurden [24]. Wichtig scheint über die Beurteilung der absoluten Menge des Koronarkalks hinaus die Bezugnahme auf alters- und geschlechtskorrigierte Referenzwerte („Perzentilen“) [55, 56, 66]. Bei Patienten ohne nachweisbaren Koronarkalk in der Elektronenstrahltomographie ist das Risiko eines koronaren Ereignisses in den folgenden Jahren sehr gering [6, 24, 29, 55]. Umgekehrt findet sich bei Vorliegen ausgeprägten Koronarkalks (obere 10–20% der Verteilung des Kalkscores) ein stark erhöhtes Risiko, das >2%/Jahr zu liegen scheint [6, 55, 75]. In einer Stellungnahme nimmt eine Expertengruppe des American

College of Cardiology (ACC) und der American Heart Association (AHA) einen Nutzen des koronaren Kalknachweises für die Risikostratifizierung insbesondere bei asymptomatischen Patienten mit „intermediärem“ Risiko an und unterstützt weitere Untersuchungen zu diesem Thema [53]. Auch andere Expertengruppen sehen hier eine mögliche Indikation des Koronarkalknachweises zur Detektion und Quantifizierung der subklinischen Atherosklerose. [23 a, 33, 49].

Aus einer Reihe von Studien, welche mittels Elektronenstrahltomographie durchgeführt wurden, ist bekannt, dass das Ausmaß des Koronarkalks im Lauf der Zeit zunimmt. Im Mittel wurde bei unbehandelten Personen der Allgemeinbevölkerung eine jährliche Progressionsrate von 24% gefunden [43]. Das Ausmaß der Progression ist dabei abhängig vom Ausgangswert [65, 79], und es wurde ein signifikanter Einfluss der LDL-Cholesterinwerte auf das Ausmaß der Koronarkalk-Progression beschrieben [16, 23]. In Untersuchungen an Patientengruppen ließ sich ein Effekt pharmakologischer Interventionen und der Lipid-Apherese auf die durchschnittliche Koronarkalkprogression nachweisen [2, 48]. Die Aussagekraft zur Therapiekontrolle des individuellen Patienten ist noch unklar.

Indikationen zur quantitativen Erfassung koronarer Kalzifizierungen

Die nichtinvasive, sensitive und quantitative Erfassung koronarer Kalzifizierungen mit einem validierten Verfahren bietet die Möglichkeit, eine koronare Atherosklerose bereits in einem frühen, hämodynamisch noch nicht wirksamen und damit klinisch asymptomatischen Stadium zu diagnostizieren. In Bereichen, in denen die prognostische Bedeutung koronarer Kalzifizierungen nachgewiesen ist, können sich sinnvolle Indikationen zur quantitativen Erfassung koronarer Kalzifizierungen ergeben. Dabei sollte die Indikation immer unter Berücksichtigung der individuellen Situation des Patienten – insbesondere der kardiovaskulären Risikofaktoren – von einem/r auf diesem Gebiet kundigen Arzt/Ärztin gestellt werden. Ein ungezieltes Screening breiter Bevölkerungsschichten ist weder medizinisch sinnvoll noch volkswirtschaftlich finanzierbar. Zur Klärung der klinischen Relevanz der Koronarkalkbestimmung laufen derzeit große, prospektive Studien [12, 67]. Bis zum definitiven Erkenntnisgewinn sollten die Patientenkollektive kontinuierlich wissenschaftlich aufgearbeitet werden, um den Stellenwert dieser Diagnostik weiter zu evaluieren.

Aus den oben genannten Daten ergeben sich folgende mögliche Indikationsbereiche für den Nachweis und die Quantifizierung koronarer Kalzifizierungen:

■ A) Risikoabschätzung

Risikoabschätzung bei asymptomatischen Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren und „intermediärem“ Risiko für koronare Ereignisse

Aufgrund der Daten aus den oben angegebenen Untersuchungen besteht ein signifikant erhöhtes relatives Risiko für koronare Ereignisse bei positivem Koronarkalknachweis. Gemäß des Consensus V Statement der American Heart Association [32] und der neuesten Empfehlungen des Adult Treatment Panel III des National Cholesterol Education Program (NCEP-ATP III) [49] sowie der Europäischen Fachgesellschaften [23 a] kann die Anwendung bildgebender Verfahren zur Abschätzung der atherosklerotischen Plaquebelastung insbesondere bei Patienten sinnvoll sein, bei denen auf der Basis traditioneller Risikofaktoren ein „intermediäres Risiko“ angenommen wird (10-Jahres-Ereignisrisiko zwischen 10 und 20%). Durch den Nachweis einer koronaren Atherosklerose können solche Patienten als Hochrisikopatienten identifiziert und entsprechend behandelt werden [33]. Dies entspricht der Stellungnahme des American College of Cardiology (ACC) und der American Heart Association (AHA) („selected use of coronary calcium scores when a physician is faced with the patient with intermediate coronary disease risk may be appropriate“) [53]. Die europäischen Fachgesellschaften heben in den kürzlich erschienenen Leitlinien zur Prävention der KHK hervor, dass eine unabhängige und additive Aussage im Vergleich mit den traditionellen Risikofaktoren erreicht wird [23 a]. Prospektive Studien, welche den Nutzen des Kalknachweises eindeutig belegen und auf die sich eine „Klasse-I-Indikation“ mit Evidenzklasse A für bestimmte Fragestellungen stützen könnte, liegen derzeit allerdings noch nicht vor. Die Anwendung wird deshalb nicht in unselektierten Bevölkerungsgruppen, sondern nur bei sorgfältiger Vorauswahl der Patienten empfohlen. Zur Interpretation müssen die traditionellen Risikofaktoren, ggf. auch Ergebnisse anderer Untersuchungen (Belastungs-EKG, Echokardiographie) mit berücksichtigt werden.

Untersuchung der Progression des Koronarkalks

Das Ausmaß der Koronarkalkzifizierung ist im Zeitverlauf progredient, wobei sich ein Zusammenhang insbesondere zum Serum-Cholesterinspiegel nachweisen lässt. Es ist aber nicht genau bekannt, wie Veränderungen der Menge des Koronarkalks mit Veränderungen von Menge und Struktur koronaren Plaquegewebes korrelieren. Auch ist ungeklärt, in welchen Abständen eine Wiederholungsuntersuchung möglicherweise sinnvoll wäre. Die Wertigkeit solcher Untersuchungen

für den individuellen Patienten ist deshalb derzeit noch unklar. Das Konsensuspapier von ACC und AHA hebt das Potential wiederholter Untersuchungen zur Bestimmung der Kalkprogression hervor, erklärt aber auch, dass weitere Daten notwendig sind [53].

■ B) Diagnostik einer stenosierenden KHK

Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung bei Patienten mit atypischen Symptomen und geringer bis intermediärer Wahrscheinlichkeit einer koronaren Herzerkrankung

Bei diesen Patienten ist gemäß der oben angegebenen Daten im Falle eines negativen Koronarkalknachweises die Wahrscheinlichkeit einer stenosierenden Herzerkrankung äußerst gering (<1%). Dies kann die Entscheidung bezüglich der weiteren Diagnostik beeinflussen. Es sei aber darauf hingewiesen, dass es eindeutige Empfehlungen zur Durchführung der Koronarangiographie gibt, welche bei *typischen* Symptomen eine „Klasse-I-Indikation“ zur invasiven Diagnostik sehen [28, 60], ein Koronarkalknachweis wäre hier in der Regel nicht hilfreich. Amerikanische Expertengremien stufen die Untersuchung mit EBT in Leitlinien zur Betreuung von Patienten mit stabiler Angina pectoris als „Klasse-IIb-Indikation“ ein [30], diese Einschätzung wurde vom Consensus Statement der ACC und AHA zur Elektronenstrahltomographie übernommen [53].

Indikationsstellung zur invasiven Koronarangiographie beim asymptomatischen Patienten

Der Nachweis auch großer Mengen koronarer Kalzifizierungen bei asymptomatischen Patienten stellt alleine keine Indikation zu invasiver Diagnostik dar, da auch eine ausgeprägte koronare Atherosklerose

nicht notwendigerweise mit signifikanten Stenosen assoziiert ist [15, 34, 53]. Die Leitlinien der DGK bezüglich der Indikationsstellung zur Herzkatheteruntersuchung werden nicht berührt (<http://www.dgkardio.de/Leitlinien/InterventionelleKoronartherapie.html>). Der Nachweis von Koronarkalk erlaubt eine Risikoabschätzung und hat nichts mit der Indikationsstellung zur Herzkatheteruntersuchung zu tun.

Schlussfolgerungen

Insgesamt bietet die Detektion und Quantifizierung koronarer Kalzifizierungen mit geeigneten CT-Verfahren erstmals die nichtinvasive Möglichkeit zum Nachweis einer „subklinischen“ koronaren Atherosklerose. Es kann so für den individuellen, asymptomatischen Patienten mit Risikofaktoren geprüft werden, ob die Risikoexposition über die Zeit tatsächlich zur Ausbildung atherosklerotischer Veränderungen der Koronararterien geführt hat. Derzeitige Daten belegen eine hohe prognostische Aussagekraft koronarer Kalzifizierungen – und zwar zusätzlich zu den traditionellen Risikofaktoren. Laufende Studien werden weiter helfen, die genaue Wertigkeit des Koronarkalknachweises im Vergleich zu traditionellen und neuen Risikofaktoren [74a] und anderen Verfahren zu validieren. Eine Indikationsstellung zum Koronarkalknachweis muss auf jeden Fall die Gesamtschau des klinischen Bildes und der konventionellen Risikofaktoren mit einbeziehen und sollte durch einen entsprechend kompetenten, internistisch-kardiologisch ausgebildeten Arzt erfolgen. Weitere wissenschaftliche Untersuchungen zum Nachweis und zur Quantifizierung koronarer Kalzifizierungen, zu ihrem zeitlichen Verlauf und zur prognostischen Bedeutung werden nachhaltig unterstützt.

Literatur

1. Achenbach S, Ropers D, Möhlenkamp S, Schmermund A, Muschiol G, Groth J, Kusus M, Regenfus M, Daniel WG, Erbel R, Moshage W (2001) Variability of repeated coronary artery calcium measurements by electron beam tomography. *Am J Cardiol* 87:210–213
2. Achenbach S, Ropers D, Pohle K, Leber A, Thilo C, Knez A, Menendez T, Maeffert R, Kusus M, Regenfus M, Bickel A, Haberl R, Steinbeck G, Moshage W, Daniel WG (2002) Influence of lipid-lowering therapy on the progression of coronary artery calcification: a prospective evaluation. *Circulation* 106:1077–1082
3. Adamzik M, Schmermund A, Reed JE, Adamzik S, Behrenbeck T, Sheedy PF (1999) Comparison of two different software systems for electron-beam CT-derived quantification of coronary calcification. *Invest Radiol* 34:767–773
4. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R (1990) Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 15:827–832

5. Arad Y, Spadaro L, Goodman K, Lledo-Perez A, Sherman S, Lerner G, Guerci AD (1996) Predictive value of electron beam computed tomography of the coronary arteries. *Circulation* 93:1951-1953
6. Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Newstein D, Guerci AD (2000) Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 36:1253-1260
7. Baumgart D, Schmermund A, Goerge G, Haude M, Junbo G, Adamzik M, Sehnert C, Altmaier K, Groenemeyer D, Seibel R, Erbel R (1997) Comparison of electron beam computed tomography with intracoronary ultrasound and coronary angiography for detection of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 30:57-64
8. Becker CR, Knez A, Ohnesorge B, Schoepf UJ, Flohr T, Bruening R, Haberl R, Reiser MF (2000) Visualization and quantification of coronary calcifications with electron beam and spiral computed tomography. *Eur Radiol* 10:629-635
9. Becker C, Schatzl M, Feist H, Bauml A, Schopf OJ, Michalski G, Lechel U, Hengge M, Bruning R, Reiser M (1999) Abschätzung der effektiven Dosis für Routineprotokolle beim konventionellen CT, Elektronenstrahl-CT und bei der Koronarangiographie. *Röfo Fortschr Röntgenstr* 170:99-104
10. Becker CR, Kleffel T, Crispin A, Knez A, Young J, Schoepf UJ, Haberl R, Reiser MF (2001) Coronary artery calcium measurement: agreement of multirow detector and electron beam CT. *Am J Roentgenol* 176:1295-1298
11. Bielak LF, Sheedy PF, Peyser PA (2001) Coronary artery calcification measured at electron-beam CT: agreement in dual scan runs and change over time. *Radiology* 218:224-229
12. Bild DE, Bluemke DA, Burke GL, Detrano R, Diez Roux AV, Folsom AR, Greenland P, Jacob DR Jr, Kronmal R, Liu K, Nelson JC, O'Leary D, Saad ME, Shea S, Szklo M, Tracy RP (2002) Multi-ethnic study of atherosclerosis: objectives and design. *Am J Epidemiol* 156:871-881
13. Blankenhorn DH, Stern D (1961) Coronary arterial calcification. A review. *Am J Med Sci* 242:41-49
14. Broderick LS, Shemesh J, Wilensky RL, Eckert GJ, Zhou X, Torres WE, Balk MA, Rogers WJ, Conces DJ, Kopecky KK (1996) Measurement of coronary artery calcium with dual-slice helical CT compared with coronary angiography: evaluation of CT scoring methods, interobserver variations, and reproducibility. *Am J Roentgenol* 167:439-444
15. Budoff MJ, Georgiou D, Brody A, Agatston AS, Kennedy J, Wolfkiel C, Stanford W, Shields P, Lewis RJ, Janowitz WR, Ricj S, Brundage BH (1996) Ultrafast computed tomography as a diagnostic modality in the detection of coronary artery disease: a multicenter study. *Circulation* 93:898-904
16. Budoff MJ, Lane KL, Bakhsheshi H, Mao S, Grassmann BO, Friedman BC, Brundage BH (2000) Rates of progression of coronary calcium by electron beam tomography. *Am J Cardiol* 86:8-11
17. Budoff MJ, Mao S, Zalace CP, Bakhsheshi H, Oudiz RJ (2001) Comparison of spiral and electron beam tomography in the evaluation of coronary calcification in asymptomatic persons. *Int J Cardiol* 77:181-188
18. Burke AP, Taylor A, Farb A, Lacom GT, Virmani R (2000) Coronary calcification: insights from sudden coronary death victims. *Z Kardiol* 89(Suppl 2):49-53
19. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Malcolm GT, Smialek J, Virmani R (2001) Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation* 103:934-940
20. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Virmani R (2002) Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis. *Circulation* 105:297-303
21. Burke AP, Virmani R, Galis Z, Haudenschild CC, Muller JE (2003) Task Force #2 - What is the pathologic basis for new atherosclerosis imaging techniques? *J Am Coll Cardiol* 41:1874-1886
22. Callister TQ, Cooil B, Raya SP, Lippolis NJ, Russo DJ, Raggi P (1998) Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method. *Radiology* 208:807-814
23. Callister TQ, Raggi P, Cooil B, Lippolis NJ, Russo DJ (1998) Effect of HmG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by electron-beam computed tomography. *N Engl J Med* 339:1972-1978
- 23 a. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnson K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Manger Cats V, Orth-Gomer K, Perk J, Pyorala K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D (2003) Executive summary. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 24:1601-1610
24. Detrano RC, Wong ND, Shavelle R, Tang W, Doherty TM, Ginzton LE, Budoff MJ, Narahara KA (1999) Coronary calcium does not accurately predict near-term future coronary events in high-risk adults. *Circulation* 99:2633-2638
25. Erbel R (1996) The dawn of a new era - non-invasive coronary imaging. *Herz* 21:75-77
26. Erbel R, Moshage W (1999) Tätigkeitsbericht Arbeitsgruppe Elektronenstrahl-tomographie. *Z Kardiol* 88:459-465
27. Erbel R, Schmermund A, Möhlenkamp S, Sack S, Baumgart D (2000) Electron-beam computed tomography for detection of early signs of atherosclerosis. *Eur Heart J* 21:720-732
28. Erbel R, Engel HJ, Kübler W, Meinerz T, Neuhaus KL, Sauer G, Strauer BE, Bonzel T, Ewen K. Richtlinien der interventionellen Koronartherapie. Im Auftrag der Kommission für Klinische Kardiologie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung. (<http://www.dgkardio.de/Leitlinien/InterventionelleKoronartherapie.html>)
29. Georgiou D, Budoff MJ, Kaufer E, Kennedy JM, Lu B, Brundage BH (2001) Screening patients with chest pain in the emergency department using electron beam tomography: a follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 38:105-110
30. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM, Grunwald MA, Levy D, Lytle BW, O'Rourke RA, Schafer WP, Williams SV (1999) ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: Executive summary and recommendations. *Circulation* 99:2829-2848
31. Goldin JG, Yoon HC, Greaser LE 3rd, Heinze SB, McNitt-Gray MM, Brown MS, Sayre JW, Emerick AM, Aberle DR (2001) Spiral versus electron-beam CT for coronary artery calcium scoring. *Radiology* 221:213-221

32. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, Crouse JR, Friedman L, Fuster V, Herrington DM, Kuller L, Ridker PM, Roberts WC, Stanford W, Stone N, Swan J, Taubert KA, Wexler L (2000) Prevention Conference V. Beyond secondary prevention: Identifying the high-risk patient for primary prevention. Noninvasive tests of atherosclerotic burden. *Circulation* 101:e16-e22
33. Greenland P, Smith SC, Grundy SM (2001) Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people. *Circulation* 104:1863-1867
34. Haberl R, Becker A, Leber A, Knez A, Becker C, Lang C, Brüning R, Reiser M, Steinbeck G (2001) Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1,764 patients. *J Am Coll Cardiol* 37:451-457
35. Hecht HS, for the Society of Atherosclerosis Imaging (2000) Practice guidelines for electron beam tomography: A report of the Society of Atherosclerosis Imaging. *Am J Cardiol* 86:705-706
36. Hoff JA, Chomka EV, Krainik AJ, Daviglus M, Rich S, Kondos GT (2001) Age and gender distribution of coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 35246 adults. *Am J Cardiol* 87:1335-1339
37. Hunold P, Vogt FM, Schmermund A, Debatin JF, Kerkhoff G, Budde T, Erbel R, Ewen K, Barkhausen J (2003) Radiation Exposure during Cardiac CT: Effective Doses at Multi-Detector Row CT and Electron-Beam CT. *Radiology* 226:145-152
38. Kaufman RB, Sheedy PF, Maher JE, Bielak LF, Breen JF, Schwartz RS, Peyser PA (1995) Quantity of coronary artery calcium detected by electron beam computed tomography in asymptomatic subjects and angiographically studied patients. *Mayo Clin Proc* 70:223-232
39. Knez A, Becker C, Becker A, Leber A, White C, Reiser M, Steinbeck G (2002) Determination of coronary calcium with multi-slice spiral computed tomography: a comparative study with electron-beam CT. *Int J Cardiovasc Imaging* 18:295-303
40. Kondos GT, Hoff JA, Sevrukov A, Daviglus ML, Garside DB, Devries SS, Chomka EV, Liu K (2003) Electron-beam tomography coronary artery calcium and coronary events. A 37-month follow-up of 5635 initially asymptomatic low- to intermediate-risk adults. *Circulation* 107:2571-2576
41. Kopp AF, Ohnesorge B, Becker C, Schroder S, Heuschmid M, Kuttner A, Kuzo R, Claussen CD (2002) Reproducibility and accuracy of coronary calcium measurements with multi-detector row versus electron-beam CT. *Radiology* 225:113-119
42. Laudon DA, Vukov LF, Breen JF, Rumberger JA, Wollan PC, Sheedy PF (1999) Use of electron-beam computed tomography in the evaluation of chest pain patients in the emergency department. *Ann Emerg Med* 23:15-21
43. Maher JE, Bielak JF, Raz JA, Sheedy PF, Schwarz RS, Peyser PA (1999) Progression of coronary artery calcification: A pilot study. *Mayo Clin Proc* 74:347-355
44. Mautner SL, Mautner GC, Froehlich J, Feuerstein IM, Proschan MA, Roberts WC, Doppmann JL (1994) Coronary artery disease: prediction with in vitro electron beam CT. *Radiology* 192:625-630
45. McLaughlin VV, Balogh T, Rich S (1999) Utility of electron beam computed tomography to stratify patients presenting to the emergency room with chest pain. *Am J Cardiol* 84:327-328
46. Möhlenkamp S, Lehmann N, Schmermund A, Pump H, Moebus S, Baumgart D, Seibel R, Grönemeyer DHW, Jöckel KH, Erbel R (2003) Prognostic value of extensive coronary calcium quantities in symptomatic males - a 5 year follow-up study. *Eur Heart J* 24:845-854
47. Möhlenkamp S, Schmermund A, Kerkhoff G, Budde T, Erbel R (2003) Prognostischer Nutzen der nicht-invasiv bestimmten koronaren Plaquelast bei Patienten mit Risikofaktoren. *Z Kardiol* 92(5):351-361
48. Motro M, Shemesh J (2001) Calcium channel blocker nifedipine slows down progression of coronary calcification in hypertensive patients compared with diuretics. *Hypertension* 37:1410-1413
49. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report (2002) *Circulation* 106:3143-3421
50. Ohnesorge B, Flohr T, Becker C, Kopp AF, Schoepf UJ, Baum U, Knez A, Kligenbeck-Regn K, Reiser MF (2000) Cardiac imaging by means of electrocardiographically gated multi-section spiral CT: initial experience. *Radiology* 217:564-571
51. Ohnesorge B, Flohr T, Fischbach R, Kopp AF, Knez A, Schroder S, Schopf UJ, Crispin A, Klotz E, Reiser MF, Becker CR (2002) Reproducibility of coronary calcium quantification in repeat examinations with retrospectively ECG-gated multisection spiral CT. *Eur Radiol* 12:1532-1540
52. O'Malley PG, Taylor AJ, Jackson JL, Doherty TM, Detrano RC (2000) Prognostic value of coronary electron-beam computed tomography for coronary heart disease events in asymptomatic patients. *Am J Cardiol* 85:945-948
53. O'Rourke RA, Brundage B, Froelicher VF, Greenland P, Grundy SM, Hachamovitch R, Pohost G, Shaw LJ, Weintraub WS, Winters WL (2000) ACC/AHA Expert Consensus Document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Circulation* 102:126-140
54. Park R, Detrano R, Xiang M, Fu P, Ibrahim Y, LaBree L, Azen S (2002) Combined use of computed tomography coronary calcium scores and C-reactive protein levels in predicting cardiovascular events in nondiabetic individuals. *Circulation* 106:2073-2077
55. Raggi P, Callister TQ, Cooil B, He ZX, Lippolis N, Russo D, Zelinger A, Mahmarian J (2000) Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. *Circulation* 101:850-855
56. Raggi P (2001) Coronary calcium on electron beam tomography as a surrogate marker of coronary artery disease *Am J Cardiol* 87(suppl):27A-34A
57. Rifkin RD, Parisi AF, Folland E (1979) Coronary calcification in the diagnosis of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 44:141-147
58. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS (1995) Coronary Calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. *Circulation* 92:2157-2162
59. Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, Edwards WD, Gregoire J, Fitzpatrick LA, Schwartz RS (1998) Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: A histologic study of 723 coronary artery segments using noncalciating methodology. *J Am Coll Cardiol* 31:126-133

60. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, Legako RD, Leon DF, Murray JA, Nissen SE, Pepine CJ, Watson RM (1999) ACC/AHA Guidelines for Coronary Angiography; Executive Summary and Recommendations. *Circulation* 99:2345–2357
61. Schmermund A, Baumgart D, Gorge G, Seibel R, Gronemeyer D, Ge J, Haude M, Rumberger J, Erbel R (1997) Coronary Calcium in acute coronary syndromes. A comparative study of electron beam computed tomography, coronary angiography, and intracoronary ultrasound in survivors of acute myocardial infarction and unstable angina. *Circulation* 96:1461–1469
62. Schmermund A, Denktas AE, Rumberger JA, Christian TF, Sheedy PF 2nd, Bailey KR, Schwartz RS (1999) Independent and incremental value of coronary artery calcium for predicting the extent of angiographic coronary artery disease: comparison with cardiac risk factors and radionuclide perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol* 34:777–786
63. Schmermund A, Erbel R (2001) Unstable coronary plaque and its relation to coronary calcium. *Circulation* 104:1682–1687
64. Schmermund A, Schwartz RS, Adamzik M, Sangiorgi G, Pfeifer EA, Rumberger JA, Burke AP, Farb A, Virmani R (2001) Coronary atherosclerosis in unheralded sudden coronary death under age fifty: histo-pathologic comparison with “healthy” subjects dying out of hospital. *Atherosclerosis* 155:499–508
65. Schmermund A, Baumgart D, Möhlenkamp S, Kriener P, Pump H, Grönemeyer D, Seibel R, Erbel R (2001) Natural history and topographic pattern of progression of coronary calcification in symptomatic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21:421–426
66. Schmermund A, Erbel R, Silber S, MUNICH Registry Study Group (2002) Age and gender distribution of coronary artery calcium measured by four-slice computed tomography in 2030 persons with no symptoms of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 90:168–173
67. Schmermund A, Möhlenkamp S, Stang A, Grönemeyer D, Seibel R, Hirche H, Mann K, Siffert W, Lauterbach K, Siegrist J, Jockel KH, Erbel R (2002) Assessment of clinically silent atherosclerotic disease and established and novel risk factors for predicting myocardial infarction and cardiac death in healthy middle-aged subjects: rationale and design of the Heinz Nixdorf RECALL Study. Risk Factors, Evaluation of Coronary Calcium and Lifestyle. *Am Heart J* 144:212–218
68. Schoenhagen P, Tuzcu M (2002) Coronary artery calcification and end-stage renal disease: Vascular biology and clinical implications. *Cleve Clin J Med*. 69(Suppl 3):S12–S20
- 68 a. Shaw LJ, Raggi P, Schistermann E, Berman DS, Callister TQ (2003) Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality. *Radiology* 228:826–833
69. Silber S (2001) Bedeutung der EKG-Triggerung mit dem Multi-Slice-CT zum Ausschluss einer Koronararterienverkalkung bei Personen ohne bekannte KHK. *Herz* 26:260–272
70. Silber S (2002) Comparison of spiral and electron beam tomography in the evaluation of coronary calcification in asymptomatic persons (Letter to the editor) *Int J Cardiol* 82:297
71. Shemesh J, Stroh CI, Tenenbaum A, Hod H, Boyko V, Fisman EZ, Motro M (1998) Comparison of coronary calcium in stable angina pectoris and in first acute myocardial infarction utilizing double helical computerized tomography. *Am J Cardiol* 81:271–275
72. Smith SC, Greenland P, Grundy SM (2000) Prevention Conference V. Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention. Executive summary. *Circulation* 101:111–116
73. Taylor A, Burke AP, O’Malley P, Farb A, Malcom GT, Smialek J, Virmani R (2001) A comparison of the Framingham risk index, coronary artery calcification, and culprit plaque morphology in sudden cardiac death. *Circulation* 101:1243–1248
74. Ulzheimer S, Kalender WA (2003) Assessment of calcium scoring performance in cardiac computed tomography. *Eur Radiol* 13:484–497
- 74 a. van der Meer IM, de Maat MPM, Kiliaan AJ, van der Kuip DAM, Hofman A, Witteman JCM (2003) The value of C-reactive protein in cardiovascular risk prediction. *Arch Intern Med* 163:1323–1328
75. Vliegenthart R, Oudkerk M, Song B, van der Kuip DAM, Hofman A, Witteman JCM (2002) Coronary calcification detected by electron-beam computed tomography and myocardial infarction. The Rotterdam Coronary Calcification Study. *Eur Heart J* 23:1596–1603
76. Wayhs R, Zelinger A, Raggi P (2002) High coronary artery calcium scores pose an extremely elevated risk for hard events. *J Am Coll Cardiol* 39:225–230
77. Wong ND, Hsu JC, Detrano RC, Diamond G, Eisenberg H, Gardin JM (2000) Coronary artery calcium evaluation by electron beam computed tomography and its relation to new cardiovascular events. *Am J Cardiol* 86:495–498
78. Woodhouse CE, Janowitz WR, Viarmonte M (1997) Coronary arteries: retrospective cardiac gating technique to reduce cardiac motion artifact at spiral CT. *Radiology* 204:566–569
79. Yoon HC, Emerick AM, Hill JA, Gjertson DW, Goldin JG (2002) Calcium begets calcium: progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects. *Radiology* 224:236–241