

Quantifizierung von Koronarkalk zur Risikostratifizierung kardialer Ereignisse

Quantification of coronary artery calcifications in the risk stratification of cardiac events

Koronarkalzifizierungen sind identisch mit einer Atherosklerose der Koronararterien. Sie treten ausschließlich im Rahmen atherosklerotischer Veränderungen der Intima auf und finden sich nicht in der gesunden Gefäßwand (6,53–55). Umgekehrt weisen atherosklerotisch veränderte Koronararterien in der Regel, aber nicht zwingend, Kalzifizierungen auf. Das Ausmaß der Koronarkalzifizierungen korreliert mit dem Ausmaß der gesamten koronaren Plaquelast (54,55,68). Die Koronarkalzifizierung ist weder ein Indikator für Stabilität noch für Instabilität einer atherosklerotischen Plaque (10–12,66). Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom lässt sich fast immer Koronarkalk nachweisen. Das Ausmaß der Kalzifizierung ist dabei deutlich stärker ausgeprägt als in Kontrollkollektiven ohne bekannte koronare Herzkrankung (51,56,59). Beim akuten Koronarsyndrom wird neuerdings besonders die inflammatorische Komponente betont (9), die das Konzept der Erfassung der gesamten koronaren Plaquelast mittels Koronarkalkquantifizierung unterstreicht (11,69).

Nachweismethoden

Der Nachweis koronarer Kalzifizierungen anhand von empfindlichen Röntgenmethoden bietet erstmals die Möglichkeit, die koronare Atherosklerose frühzeitig nichtinvasiv zu erkennen und zu quantifizieren. Andere, ausgereifte und klinisch einsetzbare nichtinvasive Verfahren zur Erkennung und Quantifizierung der koronaren Plaquelast gibt es bislang nicht (18).

Der Nachweis von Koronarkalk mittels Durchleuchtung ist viel zu unempfindlich, um klinisch relevante Informationen zu liefern (37,71). Die sensitive Erfassung einer kalzifizierenden Koronarsklerose erfolgte in den letzten 10 Jahren anhand der Elektronenstrahl-Computertomographie (EBCT = EBT), bei der sich die Röntgenröhre nicht bewegt und daher keinen mechanischen Limitationen unterworfen ist (Aufnahmezeit: 100ms/Bild). So stammt auch der größte Teil an wissenschaftlichen Daten zum Stellenwert des Nachweises und Ausmaßes einer kalzifizierten

Koronarsklerose (Agatston-Score) aus den Erfahrungen mit dem EBT. Die größte Limitation des EBT ist jedoch der hohe Anschaffungspreis, der diese Methode von einer weiten Verbreitung abhält. Weiterentwicklungen in der Technologie des klassischen CTs führten zu Multi-Slice-CT-Geräten mit zwar noch mechanischen, aber „ultraschnellen“ (UCT) Rotationen bei Umlaufzeiten von 250ms/180°, also z.B. 250ms pro 4 Schichten (34). Diese Multi-Slice-CTs können wie das EBT die gesamte Untersuchung während eines einzigen Atemanhaltens durchführen (ohne Kontrastmittel). Die entscheidenden Vorteile des MSCT sind der geringere Anschaffungspreis und die daraus resultierende größere Verfügbarkeit. Im Gegensatz zum EBT ist die Durchführung des Koronarscannings mit dem Multi-Slice-CT (noch) nicht standardisiert, zumal es beim MSCT auch mehr Variationsmöglichkeiten der Aufnahmeparameter gibt. Minimale Voraussetzung ist eine EKG-Triggerung, die, wenn sie prospektiv durchgeführt wird, einerseits die Strahlenexposition reduziert (ca. 0,8 – 1,0 mSv) und andererseits zu einer guten Übereinstimmung der Multi-Slice-CT Werte mit denen des EBT führte (38, 58, 63, 64).

Das Ausmaß der Koronararterienverkalkung wird seit über 10 Jahren als „Agatston-Score“ angegeben, der in einfacher Weise sowohl die Fläche als auch die Dichte der Verkalkungen ab einer Masse von ca. 1 mg berücksichtigt (2). In letzter Zeit wird vorgeschlagen, den Agatston-Score durch „volumetrische“ Parameter zu ersetzen, die das gesamte Kalkvolumen (in mm³) bzw. die Kalkmasse (in mg) oder die Kalkdichte (in mg/mm³) messen. Ob diese neuen Parameter dem Agatston-Score hinsichtlich der prognostischen Aussagekraft überlegen sind, ist noch nicht untersucht (13). Da dies noch viele Jahre in Anspruch nehmen wird, sollte bis dahin in der Routinediagnostik der Agatston-Score im Befund an die behandelnden Ärztinnen und Ärzte weitergegeben werden.

Die Aussagekraft des Agatston-Scores nimmt weiter zu, wenn nicht nur der „absolute“ Score sondern Alter und Geschlecht anhand entsprechender Perzentilen berücksichtigt werden

Institut

Herzkatheterlabor, München

Korrespondenz

Prof. Dr. med. S. Silber · Kardiologische Praxis
Klinik Dr. Müller · Am Isarkanal 36 · 81379 München · Tel.: 089/74215130 · E-Mail: ssliber@med.de

eingereicht: 23.9.2001 · akzeptiert: 25.10.2002

Bibliografie

Dtsch Med Wochenschr 2002; 127: 2575–2578 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

(33, 51). So liegt z.B. ein Agatston-Score von 10 bei einer 30-jährigen Frau in der 99. Perzentile, der gleiche Score bei einem 70-jährigen Mann dagegen in der 25. Perzentile.

kurzgefasst: Die Koronarkalkbestimmung mit dem Cardio-CT ist das einzige klinisch einsetzbare Verfahren zur nichtinvasiven Erkennung und Quantifizierung der koronaren Plaquelast. Der Nachweis von Koronarkalk ist identisch mit dem Nachweis einer Atherosklerose der Koronararterien.

Aussagekraft des Koronarkalks hinsichtlich des Vorliegens bzw. Ausschlusses relevanter Koronarstenosen

Der Nachweis von Koronarkalk (**Abb. 1**) ist keinesfalls gleichbedeutend mit dem Vorliegen relevanter Koronarstenosen, da seine Spezifität bezogen auf das Vorliegen $\geq 50\%$ -iger Stenosen nur ca. 50% beträgt, also dem des Werfens einer Münze entspricht (8, 48, 61, 71). Die Missverständnisse in den vergangenen Jahren sind durch die Verwechslung der Definitionen entstanden: Während der Nachweis von Koronarkalk eine „Koronarerkrankung“ (Koronarsklerose) beweist, muss noch lange keine „koronare Herzerkrankung“ (definiert als eine $\geq 50\%$ -ige Stenose) bestehen. Bei unsachgemäßer Anwendung des Koronarscannings ist zu befürchten, dass der Nachweis von Koronarkalk zu einem unnötigen Anstieg von diagnostischen Herzkathetern und sogar von Koronarinterventionen bei asymptomatischen Personen führen könnte. Daher muss auch im Falle eines Nachweises von Koronarkalk die Entscheidung zum Herzkatheter unverändert vom Vorhandensein einer Angina pectoris und/oder eines objektiven Ischämienachweis abhängig gemacht werden.

Im Gegensatz hierzu ist der negative prädiktive Wert des Koronarscannings, also des Ausschlusses einer relevanten Koronarstenose bei einem Agatston-Score von 0 (**Abb. 2**) mit nahezu 100% sehr hoch (7, 24, 62). Somit kann bei atypischer thorakaler Symptomatik und einem Agatston-Score von 0 mit gutem Gewissen auf eine Herzkatheteruntersuchung verzichtet werden. Der Agatston-Score eignet sich daher auch gut zur Unterscheidung und falsch positiven von richtig positiven Belastungs-EKGs (40). In sehr seltenen Fällen kann es auch ohne oder mit nur wenig Koronarkalk zum Herzinfarkt kommen (39, 42).

Prognostische Aussagekraft der Koronarkalkquantifizierung

Eine vorausgegangene, nicht hochgradige (so genannte „nicht signifikante“, genauer „hämodynamisch nicht signifikante“) Stenose konnte an 1091 Patienten in 31–72% der Herzinfarkte dokumentiert werden (3, 17, 19, 25, 26, 41, 43, 45, 50, 75). Mittels des Nachweises koronarer Kalzifizierungen kann bei asymptomatischen Patienten mit erhöhtem Risiko, aber ohne bisher bekannte koronare Herzerkrankung, geprüft werden, ob die Exposition über die Zeit bereits im Einzelfall tatsächlich schon zur Ausbildung atherosklerotischer Läsionen der Koronararterien geführt hat: So konnte in mehreren prospektiven Untersuchungen gezeigt werden, dass der Nachweis koronarer Kalzifizierungen, abhängig von ihrem Ausmaß, bei asymptomatischen Patienten ohne bekannte KHK eine prognostische Bedeutung besitzt. (4, 5, 16, 47, 51, 70). Sogar bei Pa-



Abb 1 Bei diesem 58-jährigen Patienten mit atypischen stechenden Brustschmerzen konnten keine kardiovaskulären Risikofaktoren eruiert werden. Überraschend fand sich eine deutliche kalzifizierende Koronarsklerose (weiß) im Bereich des Ramus interventricularis anterior (LAD). Da der Agatston-Score mit 502 oberhalb der geschlechts- und altersentsprechenden 75. Perzentile lag, empfiehlt sich die Gabe eines Statins auch bei fehlender Hypercholesterinämie.

tienten, die sich bereits einer Herzkatheteruntersuchung unterzogen, liefert die Koronarkalkbestimmung wertvolle zusätzliche prognostische Informationen (35).

Unter Berücksichtigung der Perzentilenverteilung gelingt es sogar, Patienten mit einem „KHK-Äquivalent“ zu identifizieren (72). Dieses „KHK-Äquivalent“ (definiert als jährliches Risiko, ein fatales kardiales Ereignis zu erleiden von $>2\%$ /Jahr) wurde in einer Studie an 1173 Patienten mit 1,8% (5), in einer anderen an 1196 Patienten mit 2,3% (16) und in einer weiteren Studie an 962 Patienten mit sogar 4,5% (51) dokumentiert. Möglicherweise profitiert gerade diese Patientengruppe besonders von einer gezielten Statintherapie – auch bei „normalen“ Lipidwerten (1, 14, 27). Unabhängig hiervon sind die Bilder des Koronarkalks eine enorme Patiententherapie – auch bei „normalen“ Lipidwerten (1, 14, 27). Unabhängig hiervon sind die Bilder des Koronarkalks eine enorme Patiententherapie – auch bei „normalen“ Lipidwerten (1, 14, 27). Unabhängig hiervon sind die Bilder des Koronarkalks eine enorme Patiententherapie – auch bei „normalen“ Lipidwerten (1, 14, 27).

Obwohl heute die prognostische Aussagekraft des Agatston-Scores unbestritten ist, muss man die „Gretchenfrage“ stellen, ob der Agatston-Score von den klassischen Risikofaktoren unabhängig ist, d.h. eine über die klassischen Risikofaktoren hinausgehende Zusatzinformation liefert (23, 36, 46, 60, 69). Aufgrund neuerer Publikationen ist dies weitgehend zu bejahen: Unabhängig von anderen Risikofaktoren ist der Agatston-Score sowohl in Hinblick auf die Ausdehnung der Koronarerkrankung (28, 29, 31, 52, 57, 60, 67) als auch bezüglich der Prognose (5, 47, 66, 74) ein unabhängiger Parameter: so haben z.B. zwei gleich alte Männer mit identischem Risikoprofil in Abhängigkeit vom Agatston-Score ein 8-fach unterschiedliches Risiko eines koronaren Ereignisses (74). Abgesehen von einer Studie an älteren Hochrisikopatienten (16) zeigten alle entsprechenden Studien, dass der prognostische Wert koronarer Kalzifizierungen über den der konventionellen Risikofaktoren hin-



Abb.2 Repräsentative Schicht einer MSCT-(UCT)-Serie des Herzens auf Höhe des Ramus interventricularis anterior (LAD). Bei dieser 58-jährigen Patientin mit unklarer thorakaler Symptomatik und Nikotinkonsum als einzigem Risikofaktor konnte kein Koronarkalk nachgewiesen (Agatston-Score=0). Somit liegt mit höchster Wahrscheinlichkeit keine koronare Herzerkrankung vor.

ausgeht (4,5,51,74 Rotterdam-Studie). Ferner scheint das Ausmaß der Koronararterienverkalkung auch genetische Komponenten abzubilden (49). Sogar psychosoziale Faktoren scheinen das Vorhandensein und das Ausmaß einer Koronararterienverkalkung zu beeinflussen (15,32)

kurzgefasst: Die prognostische Aussagekraft des Agatston-Scores hinsichtlich des Auftretens eines koronaren Ereignisses ist unbestritten. Neuere Untersuchungen konnten sogar zeigen, dass der Kalkscore unabhängig von den klassischen Risikofaktoren ist und somit eine wertvolle Zusatzinformation in der Abschätzung des kardialen Risikos liefert.

Klinische Indikationen

Obwohl das „Kalzium-Scanning“ heute weit verbreitet ist, sollte es nicht unkritisch als Screeningmethode angewendet werden. Die Anwendung wird deshalb nicht in unselektierten Bevölkerungsgruppen, sondern nur bei sorgfältiger Vorauswahl der Patienten empfohlen. 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 allerdings nicht vor. Möglicherweise werden solche Studien aufgrund des heutigen Wissensstandes auch als unethisch angesehen. Entsprechend neuer ACC/AHA Richtlinien kann die Koronarkalkbestimmung bei ausgewählten asymptomatischen Personen eingesetzt werden, wenn eine über die klassische Risikofaktorenanalyse hinausgehende Entscheidungshilfe hinsichtlich weiterer therapeutischer Strategien zu erwarten ist (48), insbesondere bei Pati-

enten mit „mittlerem“ Risiko (20,21,22,23,48,65). Bei Männern wird heute ein Alter ab 45 Jahren, bei Frauen ab 55 Jahren als Risikofaktor angesehen (44). Die US-amerikanische „Society of Atherosclerosis Imaging“ empfiehlt die Koronarkalkbestimmung sogar als initialen diagnostischen Test bei unter 65-Jährigen mit atypischer Symptomatik ohne bekannte kardiovaskuläre Erkrankung (30). Falls kein Koronarkalk bzw. keine Atherosklerose nachweisbar ist, fallen die Entscheidungen über Notwendigkeit und Ausmaß einer Primärprävention über die Analyse der klassischen Risikofaktoren.

Die Indikationsstellung zum Koronarkalknachweis muss durch einen internistisch-kardiologisch ausgebildeten Arzt unter Gesamtschau des klinischen Bildes und der Laborbefunde erfolgen. Die Interpretation des Ergebnisses bezieht zwingend das individuelle klinische Bild des Patienten und die Beurteilung der konventionellen Risikofaktoren mit ein.

Autorenerklärung: Der Autor erklärt, dass er keine finanziellen Verbindungen zu einer Firma hat, deren Produkt in dem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder zu einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Literatur

- Achenbach S, Ropers D, Pohle K, Leber A, Thilo C, Knez A, Menendez T, Maefert R, Kusus M, Regenfus M, Bickel A, Haberl R, Steinbeck G, Moshage W, Daniel WG. Influence of Lipid-Lowering Therapy on the Progression of Coronary Artery Calcification: A Prospective Evaluation. *Circulation* 2002; 106: 1077-1082
- Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 827-832
- Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjelm Dahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, Borrico S, Gorlin R, Fuster V. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 56-62
- Arad Y, Spadaro L, Goodman K, Lledo-Perez A, Sherman S, Lerner G, Guerci AD. Predictive value of electron beam computed tomography of the coronary arteries. *Circulation* 1996; 93: 1951-1953
- Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Newstein D, Guerci AD. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1253-1260
- Blankenhorn DH, Stern D. Coronary arterial calcification. A review. *Am J Med Sci* 1961; 242: 41-49
- Budoff MJ, Diamond GA, Raggi P, Arad Y, Guerci AD, Callister TQ, Berman D. Continuous Probabilistic Prediction of Angiographically Significant Coronary Artery Disease Using Electron Beam Tomography. *Circulation* 2002; 105: 1791-1796
- Budoff MJ, Georgiou D, Brody A, Agatston AS, Kennedy J, Wolfkiel C, Stanford W, Shields P, Lewis RJ, Janowitz WR, Rich S, Brundage BH. Ultrafast computed tomography as a diagnostic modality in the detection of coronary artery disease: a multicenter study. *Circulation* 1996; 93: 898-904
- Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread Coronary Inflammation in Unstable Angina. *NEJM* 2002; 347: 5-12
- Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Malcolm GT, Smialek J, Virmani R. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation* 2001; 103: 934-940
- Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Virmani R. Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 297-303
- Burke AP, Taylor A, Farb A, Lacombe GT, Virmani R. Coronary calcification: insights from sudden coronary death victims. *Z Kardiol* 2000; 89 (Suppl 2): 49-53
- Callister TQ, Cooil B, Raya SP, Lippolis NJ, Russo DJ, Raggi P. Coronary Artery Disease: Improved Reproducibility of Calcium Scoring with an Electron-Beam CT Volumetric Method. *Radiology* 1998; 208: 807-814
- Callister TQ, Raggi P, Cooil B, Lippolis NJ, Russo DJ. Effect of HMG-CoA Reductase Inhibitors on Coronary Artery Disease as Assessed by Electron-Beam Computed Tomography. *N Engl J Med* 1998; 339: 1972-1978
- Colhoun HM, Rubens MB, Underwood SR, Fuller JH. Cross sectional study of differences in coronary artery calcification by socioeconomic status. *BMJ* 2000; 321: 1262-1263
- Detrano RC, Wong ND, Shavelle R, Tang W, Doherty TM, Ginzton LE, Budoff MJ, Narahara KA. Coronary calcium does not accurately predict near-term future coronary events in high-risk adults. *Circulation* 1999; 99: 2633-2638
- Devereux RB, Alderman MH. Role of Preclinical Cardiovascular Disease in the Evolution From Risk Factor Exposure to Development of Morbide Events. *Circulation* 1993; 88: 1444-1455
- Erbel R, Schmermund A, Möhlenkamp S, Sack S, Baumgart D. Electron-beam computed tomography for detection of early signs of arteriosclerosis. *Eur Heart J* 2000; 21: 720-732
- Giroud D, Li JM, Urban P, Meier B, Rutishauer W. Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am J Cardiol* 1992; 69: 729-732

- 20 Greenland P, Smith SC, Grundy SM. Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people. *Circulation* 2001; 104: 1863–1867
- 21 Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Fuster V. Assessment of Cardiovascular Risk by Use of Multiple-Risk-Faktor Assessment Equations. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1348–1359
- 22 Grundy SM. Coronary Calcium as a Risk Factor: Role in Global Risk Assessment. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1512–1515
- 23 Grundy SM. Age as a risk factor: you are as old as your arteries. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1455–1457
- 24 Haberl R, Becker A, Leber A, Knez A, Becker C, Lang C, Brünig R, Reiser M, Steinbeck G. Correlation of Coronary Calcification and Angiographically Documented Stenoses in Patients With Suspected Coronary Artery Disease: Results of 1,764 Patients. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 451–457
- 25 Hackett D, Davies G, Maseri A. Pre-existing coronary stenoses in patients with first myocardial infarction are not necessarily severe. *European Heart Journal* 1988; 9: 1317–1323
- 26 Hackett D, Verwilghen J, Davies G, Maseri A. Coronary stenoses before and after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1517–1518
- 27 Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22
- 28 Hecht HS, Superko HR. Electron Beam Tomography and National Cholesterol Education Program Guidelines in Asymptomatic Women. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1506–1511
- 29 Hecht HS, Superko HR, Smith LK, McColgan BP. Relation of Coronary Artery Calcium Identified by Electron Beam Tomography to Serum Lipoprotein Levels and Implications for Treatment. *Am J Cardiol* 2001; 87: 406–412
- 30 Hecht HS. Practice Guidelines for Electron Beam Tomography: A Report of the Society of Atherosclerosis Imaging. *Am J Cardiol* 2000; 86: 705–706
- 31 Hunt ME, O'Malley GO, Vernalis MN, Feuerstein IM, Taylor AJ. C-reactive protein is not associated with the presence or extent of calcified subclinical atherosclerosis. *Am Heart J* 2001; 141: 206–210
- 32 Iribarren C, Sidney S, Bild DE, Liu K, Markovitz JH, Roseman JM, Matthews K. Association of Hostility With Coronary Artery Calcification in Young Adults. *JAMA* 2000; 283: 2546–2551
- 33 Janowitz WR, Agatston AS, Jr. Viamonte M. Comparison of serial quantitative evaluation of calcified coronary artery plaque by ultrafast computed tomography in persons with and without obstructive coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1–6
- 34 Kachelrieß M, Kalender WA. ECG-correlated image reconstruction from subsecond spiral CT scans of the heart. *Med Phys* 1998; 25: 2417–2431
- 35 Keelan PC, Bielak LF, Ashai K, Jamjoum LS, Denktas AE, Rumberger JA, Sheedy PF, Peyser PA, Schwartz RS. Long-Term Prognostic Value of Coronary Calcification Detected by Electron-Beam Computed Tomography in Patients Undergoing Coronary Angiography. *Circulation* 2001; 104: 412–417
- 36 Kennedy J, Shavelle R, Wang S, Budoff M, Detrano RC. Coronary calcium and standard risk factors in symptomatic patients referred for coronary angiography. *Am Heart J* 1998; 135: 696–702
- 37 Klein U, Locher D, Silber S. Röntgendiagnostische und nuklearmedizinische Untersuchungen im Deutschen Herzzentrum München. *Herz* 1976; 1: 108–117
- 38 Knez A, Becker C, Becker A, Leber A, White C, Reiser M, Steinbeck G. Determination of coronary calcium with Multi-slice Spiral Computed tomography: a comparative study with Electron-beam CT. *Int J Cardiovasc Imaging* 2002; 18: 295–303
- 39 Lai S, Lai H, Meng Q, Tong W, Vlahov D, Celentano D, Strathdee S, Nelson K, Fishman EK, Lima JAC. Effect of cocaine use on coronary calcium among black adults in Baltimore, Maryland. *Am J Cardiol* 2002; 90: 326–328
- 40 LaMont DH, Budoff MJ, Shavelle DM, Shavelle R, Brundage BH, Hagar JM. Coronary calcium scanning adds incremental value to patients with positive stress tests. *Am Heart J* 2002; 143: 861–867
- 41 Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR, Santamore WP. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation* 1988; 78: 1157–1166
- 42 McLaughlin VV, Balogh T, Rich S. Utility of Electron Beam Computed Tomography to Stratify Patients Presenting to the Emergency Room With Chest Pain. *Am J Cardiol* 1999; 84: 327–328
- 43 Moise A, Lesperance J, Theroux P, Taeymans Y, Goulet C, Bourassa MG. Clinical and angiographic predictors of new total coronary occlusion in coronary artery disease: analysis of 313 nonoperated patients. *Am J Cardiol* 1984; 54: 1176–1181
- 44 National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497
- 45 Nobuyoshi M, Tanaka M, Nosaka H, Kimura T, Yokoi H, Hamasaki N, Kim K, Shindo T, Kimura K. Progression of Coronary Atherosclerosis: Is Coronary Spasm Related to Progression? *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 904–910
- 46 Oei HHS, Vliegenterhart R, Hak E, del Sol AI, Hofman A, Oudkerk M, Witteman JCM. The Association Between Coronary Calcification Assessed by Electron Beam Computed Tomography and Measures of Extracoronary Atherosclerosis. *JACC* 2002; 39: 1745–1751
- 47 O'Malley PG, Taylor AJ, Jackson JL, Doherty TM, Detrano RC. Prognostic value of coronary electron-beam computed tomography for coronary heart disease events in asymptomatic populations. *Am J Cardiol* 2000; 85: 945–948
- 48 O'Rourke RA, Brundage B, Froelicher VF, Greenland P, Grundy SM, Hachamovitch R, Pohost G, Shaw LJ, Weintraub WS, Winters WL. ACC/AHA Expert Consensus Document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102: 126–140
- 49 Peyser PA, Bielak LF, Chu JS, Turner ST, Ellsworth DL, Boerwinkle E, Sheedy PF. Heritability of Coronary Artery Calcium Quantity Measured by Electron Beam Computed Tomography in Asymptomatic Adults. *Circulation* 2002; 106: 304–308
- 50 Proudft WL, Bruschke VG, Jr. Sones FM. Clinical course of patients with normal or slightly or moderately abnormal coronary arteriograms: 10-year follow-up of 521 patients. *Circulation* 1980; 62: 712–717
- 51 Raggi P, Callister TQ, Coil B, He ZX, Lippolis N, Russo D, Zelinger A, Mahmarian J. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. *Circulation* 2000; 101: 850–855
- 52 Redberg RF, Rifai N, Gee L, Ridker PM. Lack of Association of C-Reactive Protein and Coronary Calcium by Electron Beam Computed Tomography in Postmenopausal Women: Implications for Coronary Artery Disease Screening. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 39–43
- 53 Rifkin RD, Parisi AF, Folland E. Coronary calcification in the diagnosis of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1979; 44: 141–147
- 54 Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS. Coronary Calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. *Circulation* 1995; 92: 2157–2162
- 55 Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, Edwards WD, Gregoire J, Fitzpatrick LA, Schwartz RS. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: A histologic study of 723 coronary artery segments using noncalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 126–133
- 56 Schmermund A, Baumgart D, Gorge G, Seibel R, Gronemeyer D, Ge J, Haude M, Rumberger J, Erbel R. 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* 1997; 96: 1461–1469
- 57 Schmermund A, Denktas AE, Rumberger JA, Christian TF, Sheedy II PF, Bailey KR, Schwartz RS. Independent and Incremental Value of Coronary Artery Calcium for Predicting the Extent of Angiographic Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 777–786
- 58 Schmermund A, Erbel R, Silber S for the MUNICH Registry Study Group. Age and gender distribution of coronary artery calcium measured by four-slice computed tomography in 2,030 persons with no symptoms of coronary artery disease. *American J Cardiol* 2002; 90: 168–173
- 59 Schmermund A, Schwartz RS, Adamzik M, Sangiorgi G, Pfeifer EA, Rumberger JA, Burke AP, Farb A, Virmani R. Coronary atherosclerosis in unheralded sudden coronary death under age fifty: histo-pathologic comparison with „healthy“ subjects dying out of hospital. *Atherosclerosis* 2001; 155: 499–508
- 60 Shaw LJ, O'Rourke RA. Editorial Comment. The Challenge of Improving Risk Assessment in Asymptomatic Individuals: The Additive Prognostic Value of Electron Beam Tomography? *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1261–1264
- 61 Shemesh J, Apter S, Rozenman J, Lusky A, Rath S, Itzhak Y, Motro M. Calcification of Coronary Arteries: Detection and Quantification with Double-Helix CT. *Radiology* 1995; 197: 779–783
- 62 Shemesh J, Tenenbaum A, Fisman EZ, Apter S, Rath S, Rozenman J, Itzhak Y, Motro M. Absence of Coronary Calcification on Double-Helical CT Scans: Predictor of Angiographically Normal Coronary Arteries in Elderly Women? *Radiology* 1996; 199: 665–668
- 63 Silber S für das MUNICH-Register. Bedeutung der EKG-Triggeerung mit dem Multi-Slice-CT zum Ausschluss einer Koronararterienverkalkung bei Personen ohne bekannte KHK. *Herz* 2001; 26: 260–272
- 64 Silber S. Comparison of spiral and electron beam tomography in the evaluation of coronary calcification in asymptomatic persons, letter to the editor. *Int J Cardiol* 2002; 82: 297
- 65 Smith SC, Greenland P, Grundy SM. Prevention Conference V. Beyond secondary prevention. Identifying the high-risk patient for primary prevention: Executive summary. *Circulation* 2000; 101: 111–116
- 66 Taylor A, Burke AP, O'Malley P, Farb A, Malcom GT, Smialek J, Virmani R. A Comparison of the Framingham Risk Index, Coronary Artery Calcification, and Culpit Plaque Morphology in Sudden Cardiac Death. *Circulation* 2001; 101: 1243–1248
- 67 Taylor AJ, Feuerstein I, Wong H, Barko W, Brazaitis M, O'Malley PG. Do conventional risk factors predict subclinical coronary artery disease? Results from the Prospective Army Coronary Calcium Project. *Am Heart J* 2001; 141: 463–468
- 68 Tinana A, Mintz GS, Weissman NJ. Volumetric intravascular ultrasound quantification of the amount of atherosclerosis and calcium in nonstenotic arterial segments. *Am J Cardiol* 2002; 89: 757–760
- 69 Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Kupka MJ, Manning WJ, Clouse ME, D'Agostino RB, Wilson PWF, O'and Donnell CJ. C-Reactive Protein Is Associated With Subclinical Epicardial Coronary Calcification in Men and Women. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2002; 106: 1189–1191
- 70 Wayhs R, Zelinger A, Raggi P. High Coronary artery calcium scores pose an extremely elevated risk for hard events. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 225–230
- 71 Wexler L, Brundage B, Crouse J, Detrano R, Fuster V, Maddahi J, Rumberger J, Stanford W, White R, Taubert K. Coronary Artery Calcification: Pathophysiology, Epidemiology, Imaging Methods, and Clinical Implications. *Circulation* 1996; 94: 1175–1192
- 72 Wong ND, Budoff MJ, Pio J, Detrano RC. Coronary calcium and cardiovascular event risk: Evaluation by age- and sex-specific quartiles. *Am Heart J* 2002; 143: 456–459
- 73 Wong ND, Detrano RC, Diamond G, Rozayat C, Mahmoudi R, Chong EC, Tang W, Puentes G, Kang X, Abrahamson D. Does Coronary Artery Screening by Electron Beam Computed Tomography Motivate Potentially Beneficial Lifestyle Behaviors? *Am J Cardiol* 1996; 78: 1220–1223
- 74 Wong ND, Hsu JC, Detrano RC, Diamond G, Eisenberg H, Gardin JM. Coronary Artery Calcium Evaluation by Electron Beam Computed Tomography and Its Relation to New Cardiovascular Events. *Am J Cardiol* 2000; 86: 495–498
- 75 Yokoya K, Takatsu H, Suzuki T, Hosokawa H, Ojio S, Matsubara T, Tanaka T, Watanabe S, Morita N, Nishigaki K, Takemura G, Noda T, Minatoguchi S, Fujiwara H. Process of Progression of Coronary Artery Lesions From Mild or Moderate Stenosis to Moderate or Severe Stenosis. A Study Based on Four Serial Coronary Arteriograms per Year. *Circulation* 1999; 100: 903–909