

Bedeutung der EKG-Triggerung mit dem Multi-Slice-CT zum Ausschluss einer Koronararterienverkalkung bei Personen ohne bekannte KHK

Sigmund Silber¹ für das MUNICH-Register²

Hintergrund: Zur Vermeidung überflüssiger Herzkatheter kommt dem Ausschluss einer Koronararterienverkalkung ein hoher Stellenwert zu. Andererseits ist der Nachweis einer Koronararterienverkalkung beweisend für das Vorliegen einer Koronarsklerose und erfordert nach den NCEP-Richtlinien eine Absenkung des LDL-Cholesterins unter 100 mg/dl. Als „Goldstandard“ für das „Kalzium-Scanning“ gilt die EKG-getriggerte Elektronenstrahltomographie (EBT). Seit über 6 Jahren werden zum „Kalzium-Scanning“ auch mechanische Mehrzeilen-Spiral-CTs (MSCT) ohne EKG-Triggerung eingesetzt.

Patienten und Methode: Um die Bedeutung der EKG-Triggerung für das MSCT zu untersuchen, verglichen wir bei 1 206 (57 ± 10 Jahre, 75% männlich) Personen ohne bekannte koronare Herzkrankheit Vorhandensein und Ausmaß einer Koronararterienverkalkung in Abhängigkeit von der EKG-Triggerung mit einem Mx-8000-Vier-Schicht-CT (Fa. Marconi). Die Aufnahmen ohne EKG-Triggerung erfolgten im Spiralmodus bei 120 kV und 249 mAs mit einer Kollimation von 2,5 mm entsprechend einer effektiven Schichtdicke von 3,2 mm. Die prospektive EKG-Triggerung erfolgte im sequentiellen („axialen“) Modus bei 120 kV und 165 mAs mit einer kollimierten und effektiven Schichtdicke von 2,5 mm. Der Triggerzeitpunkt wurde bei 333 ms vor 90% des zu erwartenden RR-Intervalls gesetzt.

Ergebnisse: Bei guter Vergleichbarkeit der Ausgangsdaten für beide Gruppen hinsichtlich Alter, Geschlecht und Risikofaktoren wurde eine kalzifizierende Koronarsklerose in 51,5% der Patienten ohne und in 34% der Personen mit EKG-Triggerung ausgeschlossen ($p < 0,001$). Ein Agatston-Score > 100 fand sich ohne EKG-Triggerung in 14,2%, mit EKG-Triggerung in 33,1%. Die \log_e -transformierten Kalziumscores waren mit $1,7 \pm 2,2$ bei Personen ohne und mit $2,9 \pm 2,6$ bei Personen mit EKG-Triggerung signifikant unterschiedlich ($p < 0,001$). Die Multivarianzanalyse ergab, dass das Vorhandensein einer EKG-Triggerung ein eigenständiger „Risikofaktor“ und sogar der wichtigste Prädiktor für den Nachweis von Koronarkalk war. Die getrennte Analyse der größeren Koronararteriengebiete (Hauptstamm, LAD, RCx und RCA) ergab, dass mit EKG-Triggerung Koronarkalk in $1,51 \pm 1,42$ (Median 1,0) Koronararteriensegmenten nachgewiesen wurde, während ohne EKG-Triggerung Koronarkalk nur in $1,03 \pm 1,33$ (Median 0,0) Koronararteriensegmenten entdeckt wurde ($p < 0,001$).

Schlussfolgerung: Da ohne EKG-Triggerung jeder fünfte Kranke irrtümlicherweise als gesund eingestuft wird und andererseits nur der möglichst sensitive Ausschluss von Koronarkalk Herzkatheter einsparen kann, ist die Verwendung einer EKG-Triggerung zum „Kalzium-Scanning“ mit dem MSCT obligatorisch.

Schlüsselwörter: Multi-Slice-CT · EBT · EKG-Triggerung · Koronararterienverkalkung · Kalzium-Score · Agatston-Score

Herz 2001;26:260–72

DOI 10.1007/s00059-001-2305-z

Importance of ECG-Triggering for Ruling Out Coronary Calcification with the Multi-Slice-CT in Individuals Asymptomatic for Ischemic CAD: data from the MUNICH-Registry

Background: To avoid unnecessary cardiac catheterization, ruling out coronary calcification has become increasingly important. On the other hand, the detection of coronary calcification is proof of coronary atherosclerosis and therefore re-

quires a reduction of the LDL-cholesterol < 100 mg/ml according to the NCEP guidelines. The “gold standard” for calcium scanning is traditionally ECG-triggered electron beam tomography (EBT). In addition, mechanical multi-slice CTs (MSCT)

¹Herzdiagnostikzentrum (hdz), München,

²MULTIslice Normal Incidence of Coronary Health (MUNICH)

have been used without ECG-triggering for more than 6 years for calcium scanning.

Patients and Methods: The importance of ECG-triggering was assessed by examining apparently healthy subjects referred by their physicians ($n = 1,206$, 57 ± 10 years, 75% male) using an Mx-8000 four-slice CT (Marconi, USA). Data were obtained from the MUNICH-Registry (MULTIslice Normal Incidence of Coronary Health). Image acquisition without ECG-triggering was performed in spiral mode at 120 kV and 249 mAs using a collimation of 2.5 mm, resulting in an effective slice width of 3.2 mm. Prospective ECG-triggering was achieved in sequential ("axial") mode at 120 kV and 165 mAs using an effective collimation of 2.5 mm. The trigger was set at 333 ms prior to 90% of the expected RR-interval.

Results: With both groups well comparable regarding age, sex and risk factors, calcium was ruled out in 51.5% of the individuals without and in 34% of the persons with ECG-triggering ($p <$

0.001). An Agatston score > 100 was detected in 14.2% without and in 33.1% with ECG-trigger. The \log_e -transformed calcium scores were 1.7 ± 2.2 for persons without and 2.9 ± 2.6 with ECG-trigger ($p < 0.001$). Multivariate linear regression analysis showed that the application of ECG-triggering was an independent and the strongest predictor for the proof of calcium. With ECG-triggering, calcium was detected in 1.51 ± 1.42 major coronary arteries (median 1.0), whereas without ECG-triggering, calcium was detected in 1.03 ± 1.33 major coronary arteries (median 0.0, $p < 0.001$).

Conclusion: Since without ECG-triggering every fifth patient with coronary atherosclerosis is erroneously classified as "healthy" and only the sensitive exclusion of coronary calcium is helpful in avoiding unnecessary cardiac catheterizations, the use of ECG-triggering for calcium scanning with MSCT is mandatory.

Key Words: Multi-Slice-CT · EBT · ECG-Triggering · Coronary calcification · Calcium score · Agatston score

Einleitung

Der sensitive Ausschluss bzw. Nachweis einer Koronararterienverkalkung ist in zweierlei Hinsicht von praktischer Bedeutung: Wie kürzlich gezeigt werden konnte, kommt der Ausschluss einer Koronararterienverkalkung dem nicht invasiven Ausschluss einer signifikanten Koronarstenose gleich [37, 38]. Andererseits wird beim Nachweis einer Atherosklerose (z.B. Koronarsklerose) unabhängig vom Vorhandensein anderer Risikofaktoren entsprechend den Richtlinien in den USA [63, 64] und auch in Europa [102, 109] empfohlen, das LDL-Cholesterin unter 100 mg/dl abzusenken, was in der Regel einer Statintherapie gleichkommt.

Früher erfolgte die sensitive Erfassung einer kalzifizierenden Koronarsklerose ausschließlich anhand der Elektronenstrahl-Computertomographie (EBCT = EBT), bei der sich die Röntgenröhre nicht bewegt und daher keinen mechanischen Limitationen unterworfen ist. So stammt auch der größte Teil an wissenschaftlichen Daten zum Stellenwert des Nachweises und Ausmaßes einer 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 abhielt.

Weiterentwicklungen in der Technologie des klassischen CTs führten zu Multi-Slice-CT-Geräten mit zwar noch mechanischen, aber „ultraschnellen“ Rotationen mit Umlaufzeiten von 250 ms/180° und machten diese zu einer weniger kostenintensiven Alternative. Diese

Geräte sind heute bereits weit verbreitet und werden zur allgemeinen radiologischen Bildgebung genutzt. Im Gegensatz zum EBT gibt es allerdings beim Multi-Slice-CT keinen allgemein akzeptierten Standard zur Erfassung der Koronararterienverkalkung.

Da anders als beim EBT ein Multi-Slice-CT auch im Spiralmodus betrieben werden kann, ist eine EKG-Triggerung grundsätzlich nicht erforderlich, um Bilder des Herzens zu erhalten. Die ungetriggerte Datenaufnahme mit dem Multi-Slice-CT wurde in mehreren wissenschaftlichen Studien verwendet [88–91] und ist heute im klinischen Einsatz, wenn auf die Option einer EKG-Triggerung zur Senkung der Anschaffungskosten verzichtet wird.

Ziel unserer Studie war es, die Ergebnisse unserer Personen zu vergleichen, die mit und ohne EKG-Triggerung untersucht wurden und die klinische Relevanz zu diskutieren.

Patientengut und Methodik Patienten

Analysiert wurden alle konsekutiven Patienten ohne bekannte koronare Herzerkrankung, die zwischen Juli 1999 (nach Installation des CTs) und Mai 2000 im Herzdiagnostikzentrum (hdz, München, www.herzdiagnostik.com) im Rahmen des MUNICH-Registers (MULTIslice Normal Incidence of Coronary Health) untersucht worden waren. Es wurden nur Personen ohne Anamnese, Zeichen oder Symptome einer ischämischen koronaren Her-

zerkrankung eingeschlossen. Die ausführliche Anamnese umfasste eine differenzierte Analyse der klinischen Symptome und der bekannten Risikofaktoren. Abgesehen von Alter und Geschlecht wurden die Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, gegenwärtiger oder früherer Nikotinkonsum, Hypercholesterinämie und positive Familienanamnese befragt.

Eine arterielle Hypertonie wurde gewertet, wenn die Personen mehrfache Blutdruckmessungen der systolischen und/oder diastolischen Werte ≥ 140 mm Hg bzw. ≥ 90 mm Hg berichteten, insbesondere bei drei und mehr Messungen, und/oder wenn die Patienten eine antihypertensive Medikation erhielten. Ein Diabetes mellitus war definiert als ein Nüchternblutzucker ≥ 126 mg/dl (anamnestisch) und/oder die Verabreichung von antidiabetischen Medikamenten. Rauchen wurde eingestuft als nie, früher oder gegenwärtig. Eine Hypercholesterinämie war definiert als ein Gesamtcholesterin über 240 mg/dl (anamnestisch) und/oder die Einnahme einer lipidsenkenden Medikation. Eine positive Familienanamnese war definiert als das Vorliegen einer klinisch relevanten koronaren Herzerkrankung bei Verwandten ersten Grades. Genaue Informationen über das Alter der Verwandten zu Beginn der koronaren Herzerkrankung waren oft nicht möglich, sodass eine koronare Herzerkrankung bei Verwandten in jüngeren Jahren nicht separat erfasst wurde.

Multi-Slice-CT

Von den insgesamt 1 206 analysierten Personen war bei den ersten 384 Patienten (32%) die Option der EKG-Triggerung noch nicht verfügbar. Bei allen folgenden 822 Patienten (68%) erfolgte eine EKG-Triggerung in prospektiver Technik.

Die Aufnahmen erfolgten mit dem Mx-8000-Vier-Schicht-CT (Fa. Marconi, Cleveland, Ohio). Die Patienten wurden auf dem CT-Tisch mit den Füßen voraus positioniert, Kontrastmittelapplikationen erfolgten nicht. Das Herz wurde zunächst anhand einer niedrig dosierten Lungenaufnahme exakt lokalisiert. Dann wurde die Aufnahme der hochauflösenden Herzbilder auf der Höhe der Bifurkation des Pulmonalarterienstammes gestartet und nach kaudal bis zur Herzspitze fortgesetzt. Die Patienten wurden gebeten, den Atem in Inspiration während der Aufnahme anzuhalten. Aufgrund der schnellen Rotationszeit und der Verwendung eines Vier-Schicht-CTs lag die erforderliche Atemhaltezeit in Abhängigkeit von der Herzfrequenz unter 20 s.

Bei der ersten Patientengruppe erfolgte die Auf-

nahme im Spiralmodus ohne EKG-Triggerung bei 120 kV und 249 mAs mit einer Kollimation von 2,5 mm entsprechend einer effektiven Schichtdicke von 3,2 mm. Der Tischvorschub betrug 5,6 mm/s. Die Rekonstruktion erfolgte „Schicht an Schicht“ ohne Überlappung. In der zweiten Gruppe erfolgte die prospektive EKG-Triggerung im sequentiellen („axialen“) Modus bei 120 kV und 165 mAs. Die kollimierte und im Sequentialmodus gleichzeitig effektive Schichtdicke betrug 2,5 mm. Der Tischvorschub war 10 mm ($4 \times 2,5$ mm) pro aufgenommene Serie von vier Schichten, die sich lückenlos aneinander reihten. Der Triggerzeitpunkt wurde bei 333 ms vor 90% des zu erwartenden RR-Intervalls gesetzt (AccuSync, Milford, Connecticut, USA). Aufgrund der systeminhärenten „Ladezeit“ erfolgte die Triggerung für die Aufnahme bei Herzfrequenzen oberhalb von 58/min bei jeder zweiten R-Zacke, bei niedrigeren Herzfrequenzen führte jede einzelne R-Zacke zur Datenaufnahme. Patienten mit Vorhofflimmern wurden ausgeschlossen.

Die Rekonstruktion erfolgte für ein Gesichtsfeld von 18×18 cm; zur Auswertung der Bilder wurde die Firmensoftware (HeartBeat CS, Version 2.7) benutzt. In Übereinstimmung mit den Agatston-Kriterien [1] war Kalk definiert als eine strahlungsabschwächende Struktur von einem Dichtewert von ≥ 130 Hounsfield-Einheiten [HE] in einer Fläche von mindestens $0,5$ mm². Die kalzifizierten Läsionen wurden manuell umfahren und nur dann in die Analyse aufgenommen, wenn sie sich in der Projektionslinie der Koronararterien befanden. Verkalkungen an den Koronarostien, der Aorta, Herzklappen oder extrakardialen Strukturen wurden ausgeschlossen. Der Kalziumscore wurde als Produkt der Läsionsfläche und den Faktoren 1–4 berechnet, der sich aus der maximalen Dichte der gemessenen Läsionen ergab [1]. Die Summe aller Einzelscores ergab den gesamten Kalziumscore (Agatston-Score).

Statistik

Die statistische Analyse wurde mit der SPSS-Software (Version 9.0.1 SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Die Ergebnisse sind (wenn nicht anders beschrieben) als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Unterschiede im Vorhandensein von Koronarkalk zwischen den beiden Gruppen wurden durch Vergleich der Proportionen, die Unterschiede in den Kalziumscores anhand des nicht parametrischen Mann-Whitney-Tests berechnet. Um den Einfluss der unter-

schiedlichen Parameter auf den Kalziumscore zu testen, erfolgte eine Multivarianzanalyse (lineare Regression). Hierfür wurde eine $\log_e\{x + 1\}$ -Transformation des Kalziumscores durchgeführt, um die fehlende Normalverteilung zu berücksichtigen. Als signifikant galt ein zweiseitiger p-Wert von $< 0,05$.

Ergebnisse

Mit Ausnahme des BMI (Body-Mass-Index) waren beide Gruppen hinsichtlich ihrer demographischen Daten vergleichbar (Tabelle 1).

Abbildung 1 zeigt ein typisches Beispiel für eine ungetriggerte, Abbildung 2 für eine getriggerte Aufnahme. Bei Personen ohne EKG-Triggerung wurde signifikant seltener (48,5%) eine Koronarsklerose entdeckt als bei Patienten mit EKG-Triggerung (66%, Tabelle 1). Dementsprechend wurde bei Personen ohne EKG-Triggerung signifikant häufiger eine Koronarsklerose „ausgeschlossen“ (51,5%) als bei Personen mit EKG-Triggerung (34%). So fand sich auch ohne EKG-Triggerung nur in 14,2%, mit EKG-Triggerung in 33,1% eine höhergradige (Agatston-Score > 100) Koronarsklerose.

Um auszuschließen, dass die auch nur geringen Unterschiede in den Risikofaktoren diesen Effekt verursachen könnten, wurden alle in Tabelle 1 aufgeführten Risikofaktoren einschließlich des Parameters „EKG-Triggerung vorhanden/ nicht vorhanden“ einer Multivarianzregressionsanalyse unterzogen. Die \log_e -transformierten Kalziumscores waren mit $1,7 \pm 2,2$ bei Personen ohne und mit $2,9 \pm 2,6$ bei Personen mit EKG-Triggerung signifikant unterschiedlich ($p < 0,001$). Wie aus Tabelle 2 hervorgeht war das Vorhandensein einer EKG-Triggerung der wichtigste Prädiktor für den Nachweis von Koronarkalk und unabhängig von den kardiovaskulären Risikofaktoren. Die enge Beziehung zwischen Koronarkalk und EKG-Triggerung war von der gleichen Größenordnung wie der Risikofaktor „männliches Geschlecht“ (Tabelle 2).

Die getrennte Analyse der größeren Koronararteriengebiete

Tabelle 1. Charakterisierung der Patientengruppen ohne und mit EKG-Triggerung (* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$). Bei guter Vergleichbarkeit der Gruppen zeigte sich ein hoch signifikant unterschiedliches Ergebnis im Kalknachweis bzw. Ausschluss.

Table 1. Baseline characteristics in patients without or with ECG-triggering (* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$). Although both groups were well comparable, the results for the calcium score showed highly significant differences.

	Ohne EKG-Trigger (n = 384)	Mit EKG-Trigger (n = 822)
Alter (Jahre)	57 ± 10	57 ± 10
Männlich	73%	75%
Arterielle Hypertonie	42%	44%
Hypercholesterinämie	52%	54%
Diabetes mellitus	7%	6%
Nikotin	26%	22%
Positive Familienanamnese	44%	45%
Body-Mass-Index (kg/m ²)	25,6 ± 3,6	26,4 ± 3,8*
Agatston-Score (Mittel)	66,7 ± 201,8	226,0 ± 534,6**
Agatston-Score = 0	51,5%	34%**
Agatston Score > 0	48,5%	66%**

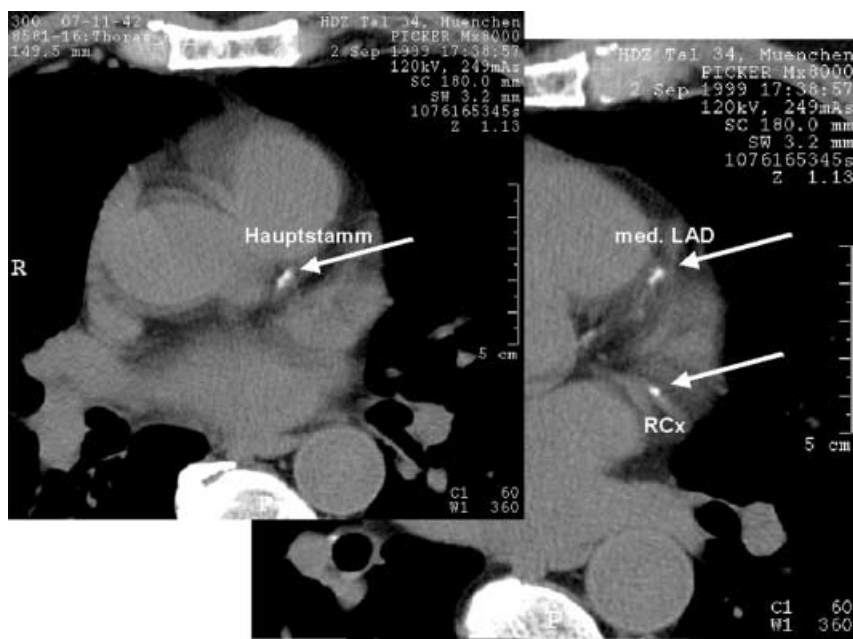


Abbildung 1. Ungetriggerte Aufnahmen im Spiralmodus mit effektiver Schichtdicke von 3,2 mm. Bei dem 56-jährigen Patienten ist als Risikofaktor lediglich eine arterielle Hypertonie bekannt. Man erkennt die deutlichen Kalkablagerungen (weiss) im Hauptstamm, LAD und RCx. Der Agatston-Score liegt mit 46 noch unterhalb der 75. Perzentile.

Figure 1. Spiral acquisition without ECG-triggering with an effective slice width of 3.2 mm. The only risk factor of this 56-year-old male is arterial hypertension. Calcified plaques are clearly visible (white) in the left main stem, LAD and RCx. The Agatston-score is 46 and below the 75th percentile.

(Hauptstamm, LAD, RCx und RCA) ergab, dass mit EKG-Triggerung Koronarkalk in $1,51 \pm 1,42$ (Median 1,0) Koronararteriensegmenten nachgewiesen wurde, während ohne EKG-Triggerung Koronarkalk nur in $1,03 \pm 1,33$ (Median 0,0) Koronararteriensegmenten entdeckt wurde ($p < 0,001$).

Tabelle 2. Multivarianzanalyse der Prädiktoren des Kalkscores. Auflistung lediglich der Variablen, die das Signifikanzniveau erreichten. Der r^2 -Wert betrug 0,32.

Table 2. Multivariate regression analysis for the factors predicting the calcium score. Only those factors reaching the level of significance were listed. The r^2 -value was 0,32.

Variable	Koeffizient	Standardfehler	T	p
EKG-Triggerung	1,27	0,193	9,13	< 0,001
Alter (Jahre)	0,13	0,007	19,35	< 0,001
Männlich	1,27	0,154	8,23	< 0,001
Nikotin	0,74	0,156	4,76	< 0,001
Positive Familienanamnese	0,60	0,133	4,50	< 0,001
Diabetes mellitus	0,78	0,265	2,94	0,003



Abbildung 2. Prospektiv getriggerte Aufnahmen im Sequentialmodus mit einer effektiven Schichtdicke von 2,5 mm. Bei der 57-jährigen Patientin liegt als einziger Risikofaktor eine positive Familienanamnese vor. Deutliche Kalkablagerungen vor allem in LAD und RCA. Der Agatston-Score liegt mit 815 oberhalb der 75. Perzentile.

Figure 2. Prospective ECG-triggering in sequential mode with an effective slice width of 2.5 mm. The only risk factor of this 57-year-old female is a family history of coronary artery disease. Calcified plaques are clearly visible (white) predominantly in the LAD and RCA. The Agatston-score is 815 and above the 75th percentile.

Diskussion

Unsere Ergebnisse zeigen, dass der sensitive Nachweis einer kalzifizierenden Koronarsklerose die Verwendung einer EKG-Triggerung voraussetzt. Anderenfalls wird ungefähr jeder fünfte Kranke als gesund eingestuft. Der Verzicht auf eine EKG-Triggerung [90] schmälert den hohen negativen prädiktiven Wert der Untersuchung zur Vermeidung überflüssiger Herzkatheter [37, 94]. Gleichzeitig beinhaltet der Verzicht auf eine EKG-Triggerung die irrtümliche Vorenthaltung wichtiger Strategien zur Sekundärprävention bei ca. 20% der Patienten.

Der Verwendung einer EKG-Triggerung kam in unserer Untersuchung zum Nachweis von Koronarkalk ein höherer Stellenwert zu als der Existenz der bekannten Risikofaktoren (Tabelle 2). Die Unterschiede in der Datenaufnahme hinsichtlich der effektiven Schichtdicke mit ($4 \times 2,5$ mm) bzw. ohne ($4 \times 3,2$ mm) EKG-Triggerung können nicht ausreichend die unterschiedlichen Agatston-Scores erklären (Tabelle 1). Bei größerer Schichtdicke kommen auch Partialvolumeneffekte stärker zum Tragen. Eine randomisierte Studie derselben Personen mit und ohne EKG-Triggerung wäre sicher aussagekräftiger, allerdings ethisch nicht oder nur schwer vertretbar. Es bleibt die Tatsache, dass bei Verwendung einer EKG-Triggerung bei mehr Patienten in mehr Koronargefäßen Koronarkalk erkannt wurde als ohne EKG-Triggerung und die Menge des Kalziums um ca. 70% anstieg (basierend auf den \log_e -transformierten Werten).

Bei prospektiver EKG-Triggerung erfolgt die Aufnahme innerhalb der Diastole. Der Triggerpunkt wurde 333 ms vor 90% des (zu erwartenden) RR-Intervalls gesetzt, um Bewegungsartefakte zu vermeiden bzw. zu reduzieren. Es war unser Ziel, die vollständige Aufnahme von vier Schichten noch vor der Vorhofkontraktion zu beenden, die bei annähernd 90% des RR-Intervalls (in Abhängigkeit von der PQ-Zeit) anzunehmen ist. Da die effektive Aufnahmezeit 250 ms betrug und 83 ms für das Hochfahren der Röntgenröhre benötigt wurden

(„Ladezeit“), ergab sich der Wert von 333 ms als minimaler Zeitabstand vor der Vorhofkontraktion. Ein Triggerzeitpunkt zu einer früheren Phase des Herzzyklus hätte zu einer teilweisen Datenaufnahme während der Systole geführt, was vor allem bei Patienten mit höheren Herzfrequenzen Bewegungsunschärfen mit sich bringt.

Die mechanische CT ohne EKG-Triggerung wird schon seit über 6 Jahren zur Koronarkalkquantifizierung eingesetzt: Der „Zweizeiler“ weist eine Rotationszeit von 1 s auf, in Spiraltechnik wurde mit einer kollimierten Schichtdicke von $2 \times 2,5$ mm aufgenommen [88]. Vergleichsuntersuchungen zum „Goldstandard“ des getriggerten EBT liegen nicht vor und wären auch schwer zu interpretieren, da beim „Twin“ nicht nur die EKG-Triggerung fehlte, sondern auch ein Schwellenwert von 90 HE gewählt wurde [88–91]. Ob ein Schwellenwert von 90 HE wirklich dem von 130 HE überlegen ist [13] wird kontrovers diskutiert und ist durch keine prognostischen Daten gesichert.

1999 berichteten Becker et al. [10] eine überraschend gute Korrelation ($r = 0,956$) zwischen dem mittels EBT (getriggert) und dem mit einem ungetriggerten konventionellen Einschicht-CT bestimmten gesamten Kalziumscore. In einer Folgestudie derselben Arbeitsgruppe fanden die Autoren im Vergleich zum EBT eine bessere Übereinstimmung der Scores für die getriggerten sequentiellen Scans als für die ungetriggerten [9]. Nachteil dieses Einschichtverfahrens war allerdings die lange Untersuchungszeit, sodass das Herz nicht während eines einzigen Atemanhaltens aufgenommen werden konnte [9].

Die neue Generation der Vier-Schicht-CTs erreicht eine Umlaufzeit vom 500 ms, sodass das gesamte Herz – auch bei prospektiver EKG-Triggerung – während eines einzigen Atemanhaltens aufgenommen werden kann [48, 53, 72]. Die bei diesen Geräten für 180° benötigte Belichtungszeit von ca. 250 ms kann unter maximaler Ausnutzung der Spiraltechnik noch weiter herabgesetzt werden, z.B. auf 125 ms, wenn eine Schicht in mehreren Sektoren, also in mehreren Herzschlägen aufgenommen wird. Hierbei fand sich für diese Multi-Sector-Methode ein im Vergleich zur Single-Sector-Methode ca. 15% niedrigerer Kalziumscore [19]. Die klinische Bedeutung dieser Daten ist unklar (Übersehen von Kalk mit der Multi-Sector-Methode?), unterstreicht aber die Notwendigkeit eines Standards für das Multi-Slice-CT:

Während die Agatston-Score-Bestimmung mit dem EBT standardisiert ist (40 Schichten à 3 mm,

EKG-getriggert bei 80% des RR-Intervalls [28]), gibt es für das Mehrschicht-CT keine Standardisierung. Kompliziert wird diese Problematik weiterhin dadurch, dass beim Mehrschicht-CT eine höhere Zahl an Variationsmöglichkeiten der Aufnahmeparameter besteht als beim EBT: Das Mehrschicht-CT kann entweder in Analogie zum EBT sequentiell („axial“, diskontinuierlich, Schicht für Schicht bzw. jeweils ein Satz von vier Schichten) oder im Spiralmodus gefahren werden. Eine Spirale ist mit dem EBT nicht möglich. Unser Ziel war es, dem „Goldstandard“ EBT möglichst nahe zu kommen, daher wählten wir für die EKG-Triggerung den sequentiellen Aufnahmemodus. Diese prospektive EKG-Triggerung bietet noch einen weiteren Vorteil: Aufgrund der diskontinuierlichen Bestrahlung ist die Strahlenexposition niedriger als im Spiralmodus mit kontinuierlicher Bestrahlung. Um die Strahlenexposition noch weiter zu reduzieren könnte bei den meisten Patienten der Röhrenstrom sogar auf maximal 100 mAs reduziert werden, ohne dass die Bildqualität darunter leidet (persönliche Mitteilung von Dr. Christoph Becker, Ludwig Maximilians Universität München).

Gegenwärtig werden Standards entwickelt um das Ergebnis der Koronarkalkuntersuchung bei verschiedenen Mehrschicht-CT-Modellen untereinander zu vergleichen. Wir meinen, dass das von uns verwendete Protokoll eine vernünftige Basis bietet und möglichst nahe an den ursprünglichen Agatston-Score herankommt: so erhielten wir eine gute Übereinstimmung unserer Ergebnisse für die Agatston-Score-Perzentilen mit den für das EBT publizierten Daten [85].

In letzter Zeit wird vorgeschlagen, den klassischen Agatston-Score durch „volumetrische“ Parameter zu ersetzen, die das gesamte Kalkvolumen (in mm^3), die Kalkmasse (in mg) oder die Kalkdichte (in mg/mm^3) unabhängig von der Schichtdicke messen und hierbei die Dichteunterschiede des Kalks kontinuierlich (nach Agatston: stufenweise) berücksichtigen. Ob diese neuen Parameter grundsätzlich reproduzierbarer sind [16] und ob die Reproduzierbarkeit der mittels Spiral-CT bestimmten volumetrischen Scores höher ist als die der sequentiellen EBT, ist noch nicht ausreichend untersucht [11, 16]. Da dies noch viele Jahre in Anspruch nehmen wird, sollte bis dahin in der Routinediagnostik der Agatston-Score in möglichst naher Anlehnung an seine ursprüngliche Definition [1] im Befund an die behandelnden Ärzte weitergegeben werden [95].

Bedeutung des Koronarkalks

Der Nachweis einer Koronararterienverkalkung ist beweisend für das Vorliegen einer koronaren Atherosklerose. Die Menge des Koronarkalks korreliert direkt mit der gesamten koronaren Plaquelast (kalzifizierte und nicht kalzifizierte Plaques), ist also Ausdruck des Schweregrades und der Ausdehnung der Koronarerkrankung [83, 84]. Kalk kommt sowohl in stabilen als auch in vulnerablen Plaques am plötzlichen Herztod Verstorbener gleich häufig (zu jeweils ca. 50%) und mit vergleichbarer Intensität vor [15]. Die viel gehörte Meinung, verkalkte Plaques seien „abgeheilt“ und somit stabil, während sich die vulnerablen Plaques dem UCT entziehen, ist also nicht richtig.

Aufgrund des Nachweises einer Atherosklerose anhand von Koronarkalk sind die sensitive Erfassung und exakte Quantifizierung des koronaren Kalziums eine wichtige Voraussetzung für klinisch wichtige Informationen [8, 80–83]. So verwundert es nicht, dass sich der unsensitive Nachweis mittels Durchleuchtung klinisch nicht durchsetzte [51].

Ein Herzinfarkt bzw. Mikroembolien – und somit der Untergang von Herzmuskel – beginnen meist mit einer Plaqueruptur bzw. Plaquesfissur oder -erosion [24, 27, 29, 30, 55, 101]. Das Konzept der sensitiven Koronarkalkbestimmung beruht auf der Tatsache, dass der Großteil der zum Herzinfarkt führenden Plaques bis zum akuten Ereignis der Plaqueruptur (leider) keine höhergradige Lumeneinengung erzeugte [32, 97]. Daher hatten diese Patienten keine Chance, „ihre“ Angina pectoris als Warnsymptom zu verspüren, sämtliche Belastungstests mussten unauffällig bleiben [26, 58]. Oft wird der dann „aus heiterem Himmel“ eintretende Herzinfarkt den Ärzten als „im Vorfeld übersehen“ vorgeworfen, aber weder dem Belastungs-EKG noch der Stressechokardiographie bzw. Myokardszintigraphie kann die Nichterfassung hämodynamisch nicht wirksamer Koronarveränderungen angelastet werden [26, 92].

Eine vorausgegangene nicht hochgradige (so genannte „nicht signifikante“, genauer „hämodynamisch nicht signifikante“) Stenose konnte an 1091 Patienten in 31% bis 72% (im Mittel 47%) der Herzinfarkte dokumentiert werden [2, 31, 39, 40, 56, 62, 67, 74, 110]. Somit lag es nahe, dem sensitiven Nachweis einer präklinischen Koronarsklerose eine prognostische Aussage zukommen zu lassen: In zahlreichen Untersuchungen konnte der prognostische Stellenwert einer kalzifizierenden Koronarsklerose in Hinblick auf ein in den fol-

genden Jahren auftretendes Koronarereignis gesichert werden [5, 6, 70, 77, 79, 86, 93, 105]. Die Aussagekraft nimmt weiter zu, wenn nicht nur der „absolute“ Agatston-Score, sondern Alter und Geschlecht anhand entsprechender Perzentilen berücksichtigt werden [47, 77]. 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. In einer an über 2 200 Patienten über ca. 12 Jahre durchgeführten Studie ergab sich für die Agatston-Scores in der höchsten Perzentilengruppe (76–100) eine im Vergleich zur niedrigsten Perzentilengruppe (0–25) 3,5-fach höhere Sterblichkeit [14]. In diesem Perzentilenbereich fand sich eine Rate von „harten“ Manifestationen einer KHK (Herzinfarkt und Koronartod) von jährlich 1,8–4,5% [6, 77].

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 [87]. Aufgrund neuerer Publikationen ist dies zu bejahen: Unabhängig von anderen Risikofaktoren ist der Agatston-Score sowohl in Hinblick auf die Ausdehnung der Koronarerkrankung [42, 43, 45, 78, 83, 100] als auch bezüglich der Prognose [6, 50, 70, 89, 99, 107] ein unabhängiger Parameter: So haben z.B. zwei gleich alte Männer mit identischem Risikoprofil in Abhängigkeit vom Agatston-Score ein achtfach unterschiedliches Risiko eines koronaren Ereignisses [107]. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass die Häufigkeit des plötzlichen Herztodes bei jungen Erwachsenen von 1989–1996 sowohl bei Frauen als auch bei Männern kontinuierlich angestiegen ist [111].

Richtlinien zur effektiven Prävention

Entsprechend den alten [63] und neuen [65] US-amerikanischen NCEP-Richtlinien muss unabhängig vom Vorliegen klassischer Risikofaktoren das LDL-Cholesterin unter 100 mg/dl abgesenkt werden, wenn eine bekannte koronare Herzerkrankung vorliegt (Sekundärprävention). Das gleiche gilt auch, wenn eine andere Form der Atherosklerose („other atherosclerotic disease“) [64] vorliegt (so genannte Primärprävention, eigentlich genauer eine Sekundärprävention) (Tabelle 3). In der Regel ist ein LDL-Cholesterin unter 100 mg/dl mit Diät alleine nicht zu erreichen und die Gabe eines Statins erforderlich. Neben der LDL-Senkung bewir-

Tabelle 3. Behandlungsrichtlinien nach dem Nationalen Cholesterin-Erziehungsprogramm (NCEP) [63, 64]. Näheres siehe Text.

Table 3. Treatment decisions according to NCEP-guidelines. In patients with atherosclerosis, an LDL-cholesterol level below 100 mg/dl is desirable – independent of other risk factors [63, 64].

	Ohne Atherosklerose		Mit Atherosklerose
	max. 1 Risikofaktor	≥ 2 Risikofaktoren	
LDL Zielwert:			
mg/dl	< 160	< 130	< 100
mmol/l	< 4,1	< 3,4	≤ 2,6

ken die Statine einen hiervon unabhängigen protektiven Effekt („Plaquestabilisierung“) [103] und scheinen auch das Fortschreiten der Koronarsklerose zu bremsen [17]. Auch in Europa wird empfohlen, bei Patienten mit nachgewiesener Atherosklerose unabhängig vom Vorliegen klassischer Risikofaktoren ein Statin zu verabreichen, insbesondere bei Männern < 70 Jahren und

in der Primärprävention zu erhöhen [52, 54, 59, 73]. Somit lässt sich aus der Literatur [63–65] und [102] das in Abbildung 3 dargestellte Flussdiagramm ableiten. Falls keine Atherosklerose bzw. kein Koronarkalk nachweisbar ist, fallen die Entscheidungen über Notwendigkeit und Ausmaß einer Primärprävention über die Analyse der klassischen Risikofaktoren (Tabelle 3, Abbildung 3).

Man kann diesem Vorgehen entgegenhalten, dass die mit den klassischen Risikofaktoren bereits als „hohes Risiko“ eingestuft Patienten keinen Nachweis des Vorliegens einer Koronarsklerose mehr benötigen und nur Patienten mit „mittlerem Risiko“ einer Koronarkalkuntersuchung zugeführt werden sollten [35, 36]. Die Einstufung als „hohes Risiko“ nach Framingham ist aber umstritten: Während einerseits die Framingham-Risikokalkulation als „zu empfindlich“ kritisiert wurde [61], unterschätzt andererseits die klassische Risikofaktorenanalyse das wahre Ausmaß einer subklinischen Koronarsklerose [100]. Neben dem Framingham-Modell [3, 4, 20, 49] gibt es derzeit zur Abschätzung des kardialen Risikos anhand der etablierten Risikofaktoren eine Vielzahl von anderen Modellen, wie z.B. die Europäischen Richtlinien [109], die Sheffield-Tabellen in Großbritannien [104], das EPOZ-Modell in Holland [44] und PROCAM aus Münster [7]. Leider gehen nicht alle etablierten Risikofaktoren in alle Modelle ein,

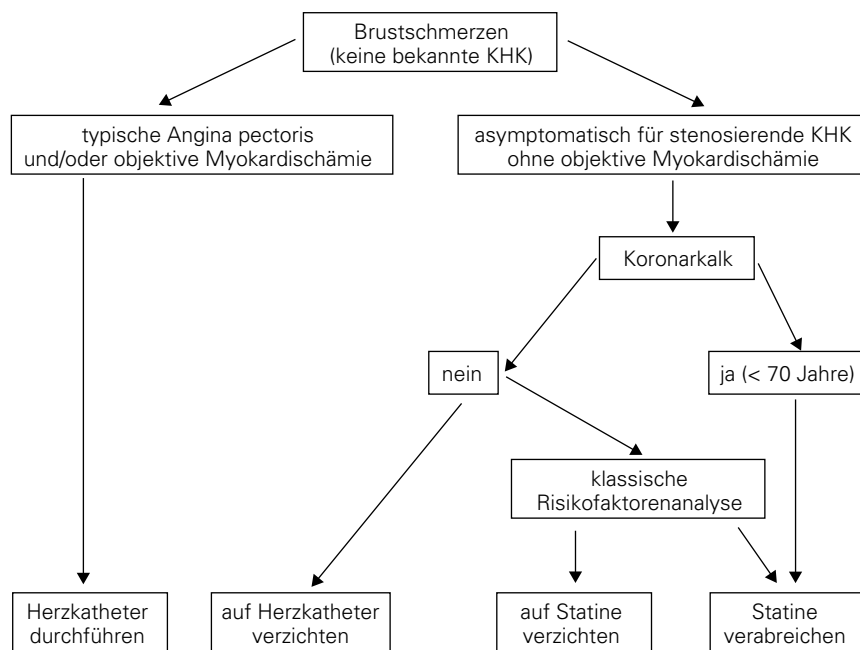


Abbildung 3. Flussdiagramm zur Abklärung von Brustschmerzen bei Patienten ohne bekannte koronare Herzerkrankung basierend auf den neuesten Ergebnissen bzw. Richtlinien.

Figure 3. Flow chart for the evaluation of patients presenting with chest pain and no history of CAD based on latest results and guidelines: in patients with typical angina and/or objective signs of myocardial ischemia, the indication for cardiac catheterization is clear – so testing for coronary calcium is unnecessary in the decision process. In individuals without angina (“asymptomatic for coronary artery disease”), the detection of coronary calcium proves the existence of atherosclerosis and therefore an LDL-cholesterol level below 100 mg/dl is desirable (NCEP guidelines). Usually, the prescription of a statin will be necessary in these patients. On the other hand, if coronary calcium is ruled out and no objective myocardial ischemia is present, cardiac catheterization can be omitted. In these persons with no calcium, risk assessment according to the “traditional approach” provides further information regarding the need of statins.

neuere Risikofaktoren werden noch nicht berücksichtigt [98, 108].

In einer vergleichenden Studie an über 1000 Patienten (SAPHIR-Studie, persönliche Mitteilung von B. Paulweber, Salzburg) konnte gezeigt werden, dass ein nach Framingham als „niedriges Risiko“ eingestuft Patient nach PROCAM häufig als „mittleres Risiko“ und in Einzelfällen sogar als „hohes Risiko“ klassifiziert wird. Andererseits werden viele nach PROCAM als „hohes Risiko“ eingestufte Patienten nach Framingham dem „mittleren Risiko“ zugeordnet. So verwundert es nicht, wenn der Stellenwert der klassischen Risikofaktoren zur individuellen Risikoerkennung kritisch hinterfragt wird [33, 100]. Attraktiv ist der Vorschlag von Grundy [34], im Punktesystem des Framingham-Scores das aktenkundliche Lebensalter der Patienten durch ein – in Abhängigkeit vom Kalkscore modifiziertes biologisches – also „wahres“ Alter zu ersetzen.

Insgesamt ist die Einstufung des Risikos einer Koronarerkrankung bei Personen mittleren Alters sehr komplex und schwierig zu berechnen [21]; besonders bei asymptomatischen Frauen ist die Aussagekraft der klassischen Risikofaktoren enttäuschend [43]. Vorteil der sensitiven Erfassung von Koronarkalk gegenüber den klassischen Risikofaktoren ist der direkte und individuelle Beweis des Vorliegens einer Atherosklerose.

Der Nachweis einer Atherosklerose kann selbstverständlich auch anhand anderer nicht invasiver Methoden geführt werden, z.B. mittels Karotissonographie. Hierbei muss zwischen dem Nachweis von Karotisplaques einerseits und einer erhöhten Dicke des Intima/Media-Komplexes unterschieden werden. Während der Nachweis von Karotisplaques beweisend ist für das Vorliegen einer Atherosklerose und ihm eine prognostische Bedeutung zukommt [23], muss sich die Methodik der erhöhten Intima/Media-Dicke der gleichen kritischen Analyse unterziehen wie der Agatston-Score: Eine im Bereich der Carotis communis erhöhte Intima/Media-Dicke korreliert zwar mit künftigen zerebro- und kardiovaskulären Ereignissen [12, 96], der im Vergleich zu den klassischen Risikofaktoren zusätzliche prognostische Gewinn ist aber allenfalls marginal [22]. Abgesehen von den nicht unerheblichen methodischen Problemen wurde der Stellenwert der erhöhten Intima/Media-Dicke lediglich bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) untersucht, die ohnehin schon ein erhöhtes vasculäres Risiko aufweisen [66, 68]. Bei fehlendem Nach-

weis von Karotisplaques ist eine Koronarkalkuntersuchung immer noch wichtig, sodass die Gesamtkosten zur Früherkennung einer Atherosklerose unnötig erhöht werden.

Heutiger Stellenwert des sensitiven Nachweises bzw. Ausschlusses von Koronarkalk

Shemesh et al. [90] schlugen bereits 1996 vor, bei Frauen ohne Nachweis von Koronarkalk auf eine invasive Diagnostik zu verzichten: Bei einer Spezifität von 100% hatte keine der Frauen eine angiographisch nachweisbare relevante Koronarstenose [90]. In einer neueren Untersuchung betrug der negative prädiktive Wert (Ausschluss Koronarkalk mit EKG-getriggertem EBT) bei unter 60-jährigen Männern 98% und bei über 60-jährigen Männern und allen Frauen 100% [37]. In sehr seltenen Fällen kann es auch ohne Koronarkalk zum Herzinfarkt kommen, der jedoch nicht auf dem Boden einer Atherosklerose, sondern aufgrund eines kokainbedingten Koronarereignisses zu erklären war [57, 60, 75].

Der Nachweis von Koronarkalk ist keinesfalls gleichbedeutend mit relevanten Koronarstenosen, da seine Spezifität nur ca. 50% beträgt [38, 88]. Die Entscheidung zum Herzkatheter muss dann vom Ischämie-nachweis abhängig gemacht werden (Abbildung 3). Immerhin beträgt die Prävalenz der koronaren Herzerkrankung mit signifikanten Stenosen in der Altersgruppe von 40–70 Jahren und einem mittleren Cholesterinspiegel von 238 mg/dl 7,3% [25]. Bei positivem Kalknachweis, insbesondere bei unter 70-jährigen [102], folgt zwingend die Risikomodifikation entsprechend den allgemeinen Richtlinien zur Sekundärprävention. Möglicherweise wird der Agatston-Score zukünftig in die Berechnung des 10-Jahres-Risikos („Alterskorrektur“?) mit einbezogen [34, 65]. Dem Kalknachweis kommt zusätzlich zugute, dass er die Motivation und Compliance der Patienten zur Risikomodifikation fördert [106]. Auffälligerweise haben „Hypochonder“ deutlich weniger Koronarkalk als Personen mit geringer Somatisierungstendenz [69]; die Beziehung zwischen Koronarkalk und sozioökonomischem Status ist umstritten [18, 46].

Obwohl das „Kalzium-Scanning“ heute weit verbreitet ist [76, 79, 82], sollte es nicht unkritisch als Screeningmethode angewendet werden. 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 [71]. Die US-amerikanische „Society of Atherosclerosis Imaging“ empfiehlt die Koronarkalkbestimmung sogar als initialen diagnostischen Test bei ≤ 65 -Jährigen mit atypischer Symptomatik ohne bekannte kardiovaskuläre Erkrankung [41].

Danksagung

Wir danken den Herren Dr. A. Schmermund und Dr. M. Rauwolf (Abteilung für Kardiologie der Universitätsklinik Essen, Direktor: Prof. Dr. R. Erbel) für die statistische Auswertung sowie Fr. Dr. B. Gruschka-Hellemann für ihre Mitarbeit im Bereich Radiologie und Herrn H.P. Hellemann für die Betreuung des Bereiches Medizinphysik.

Literatur

1. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827–32.
2. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjemdahl-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.
3. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality 30 years of follow-up from the Framingham Study. *JAMA* 1987;257:2176–80.
4. Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile: a statement for health professionals. *Circulation* 1991;83:356–62.
5. Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Lledo-Perez A, Sherman S, Lerner G, Guerci AD. Predictive value of electron beam computed tomography of the coronary arteries. 19 month follow-up of 1173 asymptomatic subjects. *Circulation* 1996;93:1951–3.
6. Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Newstein D, Guerci AD. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1253–60.
7. Assmann G, Carmena R, Cullen P, Fruchart J-C, Jossa F, Lewis B, Mancini M, Paoletti R for the International Task Force for the Prevention of Coronary Heart Disease. Coronary heart disease: reducing the risk – a worldwide view. *Circulation* 1999;100:1930–8.
8. Baumgart D, Schmermund A, GÖrge G, et al. Comparison of electron beam computed tomography with intracoronary ultrasound and coronary angiography for the detection of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:57–64.
9. Becker CR, Jacobs TF, Aydemir S, Becker A, Knez A, Schoepf UJ, Bruening R, Haberl R, Reiser MF. Helical and single-slice conventional CT versus electron beam CT for the quantification of coronary artery calcification. *Am J Roentgenol* 2000;174:543–7.
10. Becker CR, Knez A, Jakobs TF, Aydemir S, Becker A, Schoepf UJ, Bruening R, Haberl R, Reiser MF. Detection and quantification of coronary artery calcification with electron-beam and conventional CT. *Eur Radiol* 1999;9:620–4.
11. Becker CR, Knez A, Ohnesorge B, Schoepf UJ, Flohr T, Bruening R, Haberl R, Reiser MF. Visualization and quantification of coronary calcifications with electron beam and spiral computed tomography. *Eur Radiol* 2000;10:629–35.
12. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997;96:1432–7.
13. Broderick LS, Shemesh J, Wilensky RL, Eckert GJ, Zhou X-H, Torres WE, Balk WE, Rogers WJ, Conces DJ Jr, Kopecky KK. Measurement of coronary artery calcium with dual-slice spiral CT compared

- with coronary angiography: evaluation of CT scoring methods, interobserver variation, and reproducibility. *Am J Roentgenol* 1996;167:439–44.
14. Buenano AI, Lopez-Jimenez F, King DJ, Lamas GA, Agatston AS. Coronary calcium score and all cause mortality. *Circulation* 2000;102:11-338.
15. Burke AP, Taylor A, Farb A, Malcom GT, Virmani R. Coronary calcification: insights from sudden coronary death victims. *Z Kardiol* 2000;89:Suppl 2 II/49–53.
16. 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;208:807–14.
17. 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;339:1972–8.
18. Colhoun HM, Rubens MB, Underwood SR, Fuller JH. Cross sectional study of differences in coronary artery calcification by socioeconomic status. *BMJ* 2000;321:1262–3.
19. Coulam CH, Chan FP, Gao SZ, Schroeder JS, Pan TS, Iatrou M, Betts BJ, Rubin GD. Coronary artery calcium scoring with a multiple row detector CT scanner: comparison of single-sector (SSR) and multi-sector (MSR) reconstruction methods. *Circulation* 2000;102:11-603.
20. D’Agostino RB, Russell MW, Huse DM, Ellison RC, Silbershatz H, Wilson PWF, Hartz SC. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham Study. *Am Heart J* 2000;139:272–81.
21. de Backer G, de Bacquer D. Lifetime-risk prediction: a complicated business. *Lancet* 1999;353:82–83.
22. del Sol AI, Bots ML, Hollander M, Grobbee DE, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB, Witteman JCM. Is it useful to measure carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease? The Rotterdam Study. *Circulation* 2000;102:718.
23. del Sol AI, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE, Witteman JCM. Plaques in the carotid artery and risk of myocardial infarction. The Rotterdam Study. *Circulation* 2000;102:718.
24. Devereux RB, Alderman MH. Role of preclinical cardiovascular disease in the evolution from risk factor exposure to development of morbid events. *Circulation* 1993;88:1444–55.
25. Enbergs A, Bürger R, Reinecke H, Borggreffe M, Breithardt G, Kerber S. Prevalence of coronary artery disease in a general population without suspicion of coronary artery disease: angiographic analysis of subjects aged 40 to 70 years referred for catheter ablation therapy. *Eur Heart J* 2000;21:45–52.
26. Erbel R. The dawn of a new era – non-invasive coronary imaging. *Herz* 1996;21:75–7.
27. Erbel R, Heusch G. Coronary microembolization. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:22–4.
28. Erbel R, Moshage W. Tätigkeitsbericht Arbeitsgruppe Elektronenstrahl-tomographie. *Z Kardiol* 1999;88:459–65.
29. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657–71.
30. Farb A, Burke AP, Tang AL, Liang TY, Mannan P, Smialek J, Virmani R. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 1996;93:1354–64.
31. 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;69:729–32.
32. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316:1371–75.

33. Grover SA, Coupal L, Hu X. Identifying adults at risk of coronary disease: how well do the current cholesterol guidelines work? *JAMA* 1995;274:801-6.
34. Grundy SM. Age as a risk factor: you are as old as your arteries. *Am J Cardiol* 1999;83:1455-7.
35. Grundy SM. Cholesterol management in the era of managed care. *Am J Cardiol* 2000;85:3A-9A.
36. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1348-59.
37. Haberl R, Becker A, Lang C, Becker C, Knez A, Leber A, Brüning R, Reiser M, Steinbeck G. Ausschluss von Koronarkalk mit Elektronenstrahltomographie: Geeignet als Filter vor invasiver Diagnostik bei symptomatischen Patienten? *Z Kardiol* 2001;90:21-7.
38. Haberl R, Becker A, Leber A, Knez A, Becker C, Lang C, Brüning 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;37:451-7.
39. Hackett D, Davies G, Maseri A. Pre-existing coronary stenoses in patients with first myocardial infarction are not necessarily severe. *Eur Heart J* 1988;9:1317-23.
40. Hackett D, Verwilghen J, Davies G, Maseri A. Coronary stenoses before and after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989;63:1517-8.
41. Hecht HS. Practice guidelines for electron beam tomography: a report of the Society of Atherosclerosis Imaging. *Am J Cardiol* 2000;86:705-6.
42. 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;87:406-12.
43. Hecht HS, Superko HR. Electron beam tomography and national cholesterol education program guidelines in asymptomatic women. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1506-11.
44. Hoes AW, Grobbee DE, Valkenburg HA, Lubsen J, Hofman A. Cardiovascular risk and all-cause mortality: a 12 year follow-up study in the Netherlands. *Eur J Epidemiol* 1993;9:285-92.
45. 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;141:206-10.
46. 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;283:2546-51.
47. Janowitz WR, Agatston AS, Viamonte M Jr. 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.
48. Kachelrieß M, Kalender WA. ECG-correlated image reconstruction from subsecond spiral CT scans of the heart. *Med Phys* 1998;25:2417-31.
49. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J. Factors of risk in the development of coronary heart disease - XIX year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1961;55:33-50.
50. Keelan PC, Bielak LF, Ashai K, Jamjoum L, Sheedy PF, Peyser PA, Schwartz RS. Long-term prognostic value of coronary calcification detected by electron beam computed tomography in patients with indications for coronary angiography. *Circulation* 2000;102:II-397.
51. Klein U, Locher D, Silber S. Röntgendiagnostische und nuklearmedizinische Untersuchungen im Deutschen Herzzentrum München. *Herz* 1976;1:108-17.
52. Klever-Deichert G, Hinzpeter B, Hunsche E, Lauterbach KW. Kosten koronarer Herzkrankheiten über die verbleibende Lebenszeit von KHK-Fällen - Eine Analyse des aktuellen Bestandes an KHK-Fällen in Deutschland aus gesellschaftlicher Perspektive. *Z Kardiol* 1999;88:991-1000.
53. Klingenbeck-Regn K, Schaller S, Flohr T, Ohnesorge B, Kopp AF, Baum U. Subsecond multi-slice computed tomography: basics and applications. *Eur J Radiol* 1999;31:110-24.
54. Kübler W, Kreuzer J. Primäre und sekundäre Prävention der koronaren Herzerkrankung: Was können wir uns leisten? *Z Kardiol* 1999;88:85-9.
55. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-50.
56. 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;78:1157-66.
57. Lange RA, Cigarroa RG, Yancy CW Jr, Willard JE, Popma JJ, Stills MN, McBride W, Kim AS, Hillis LD. Cocaine-induced coronary-artery vasoconstriction. *N Engl J Med* 1989;321:1557-62.
58. Livschitz S, Sharabi Y, Yushin J, Bar-On Z, Chouraqui P, Burstein M, Eldad A. Limited clinical value of exercise stress test for the screening of coronary artery disease in young, asymptomatic adult men. *Am J Cardiol* 2000;86:462-4.
59. Luepker RV. Cholesterol reduction: what can we afford? *Eur Heart J* 2001;22:720-21.
60. 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;84:327-8.
61. Menotti A, Puddu PE, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J* 2000;21:365-70.
62. 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;54:1176-81.
63. National Cholesterol Education Program Expert Panel. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993;269:3015-23.
64. National Cholesterol Education Program: Second report of the Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994;89:1329-45.
65. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
66. Nichols WM, Pepine CJ, O'Rourke MF. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke. *N Engl J Med* 1999;340:1762-63.
67. 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;18:904-10.
68. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr for the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Carotid-artery intima and medial thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999;340-14-22.
69. O'Malley PG, Jones DL, Feuerstein IM, Taylor AJ. Lack of correlation between psychological factors and subclinical coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;343:1298-1304.

70. 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;85:945-8.
71. O'Rourke RA, Brundage BH, Froehlicher VF, Greenland P, Grundy SM, Hachamovitch R, Pohost GM, Shaw LJ, Weintraub WS, Winters WL (Committee Members). Forrester JS, Douglas PS, Faxon DP, Fisher JD, Gregoratos G, Hochman JS, Hutter AM, Kaul S, O'Rourke RA, Weintraub WS, Winters WL, Wolk MJ (American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents). American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus Document on Electron-Beam Computed Tomography for the Diagnosis and Prognosis of Coronary Artery Disease. *Circulation* 2000;102:126-40.
72. Ohnesorge B, Flohr T, Schaller S, et al. The technical bases and uses of multi-slice CT. *Radiologe* 1999;39:923-31.
73. Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2000;321:983-6.
74. Proudfit WL, Brusckhe VG, Sones FM Jr. Clinical course of patients with normal or slightly or moderately abnormal coronary arteriograms: 10-year follow-up of 521 patients. *Circulation* 1980;62:712-7.
75. Qureshi AI, Suri FK, Guterman LR, Hopkins LN. Cocaine use and the likelihood of nonfatal myocardial infarction and stroke: data from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2001;103:502-6.
76. Rabin DN, Rabin S, Mintzer RA. A pictorial review of coronary artery anatomy on spiral CT. *Chest* 2000;118:488-91.
77. Raggi P, Callister TQ, Cooil B, He Z-H, Lippolis NJ, Russo DJ, Zelinger A, Mahmarijan JJ. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. *Circulation* 2000;101:850-5.
78. 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.
79. Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc* 1999;74:243-52.
80. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation* 1995;92:2157-62.
81. Sangiorgi G, Rumberger J, Severson A, et al. Arterial calcification and not lumen stenosis is correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalfying methodology. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:126-33.
82. Schmermund A, Baumgart D, Adamzik M, et al. Comparison of electron-beam computed tomography and intracoronary ultrasound in detecting calcified and non-calcified plaques in patients with acute coronary syndromes and no or minimal to moderate angiographic coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998;81:141-46.
83. Schmermund A, Denktas AE, Rumberger JA, et al. 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* 1999;34:777-86.
84. Schmermund A, Möhlenkamp S, Baumgart D, Kriener P, Pump H, Grönemeyer D, Seibel R, Erbel R. Usefulness of topography of coronary calcium by electron-beam computed tomography in predicting the natural history of coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2000;86:127-32.
85. Schmermund A, Hellemann HP, Gruschka-Hellemann B, Rauwolf M, Erbel R, Silber S. Multi row spiral CT for quantification of coronary calcification in 1,000 asymptomatic subjects. *Circulation* 2000;102:11-339.
86. Shah A, Sorochinsky B, Mao S, Naik TK, Budoff MJ. Cardiac events and progression of coronary calcium score using electron beam tomography. *Circulation* 2000;102:11-604.
87. 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;36:1261-4.
88. Shemesh J, Apter S, Rozenman J, Lusky A, Rath S, Itzchak Y, Motro M. Calcification of coronary arteries: detection and quantification with double-helix CT. *Radiology* 1995;197:779-83.
89. Shemesh J, Motro M. Coronary calcium predict coronary events in hypertensive patients: three years follow-up. *Circulation* 1999;100:1-535.
90. Shemesh J, Tenenbaum A, Fisman EZ, Apter S, Rath S, Rozenman J, Itzchak Y, Motro M. Absence of coronary calcification on double-helical CT scans: predictor of angiographically normal coronary arteries in elderly women? *Radiology* 1996;199:665-8.
91. Shemesh J, Weg N, Tenenbaum A, Apter S, Fisman EZ, Stroh CI, Itzchak Y, Motro M. Usefulness of spiral computed tomography (dual-slice mode) for the detection of coronary artery calcium in patients with chronic atypical chest pain, in typical angina pectoris, and in asymptomatic subjects with prominent atherosclerotic risk factors. *Am J Cardiol* 2001;87:226-8.
92. Silber S. Streßchokardiographie versus Myokardszintigraphie: Vergleichende Wertigkeit bei koronarer Herzerkrankung. *Herz* 1996;21:136-41.
93. Silber S. Notwendigkeit neuer nichtinvasiver diagnostischer Verfahren zur Beurteilung der Koronararterienwand. *Aktuelle Trends in der invasiven Kardiologie* 2000:AKA 84-102.
94. Silber S. 2. Bericht über die Mengenzunahme diagnostischer und interventioneller Herzkatheter im krankenhausärztlichen und vertragsärztlichen Bereich in Deutschland 1990-1999. *Herz* 2001;2:161-5.
95. Silber S. Agatston-Score und nicht invasive Koronarangiographie: Ersatz für den Herzkatheter? *Editorial, MMW-Fortschr Med* 2001;16:25-6.
96. Simons PCG, Algra A, Bots ML, Grobbee DE, van der Graaf Y, for the SMART Study Group. Common carotid intima-media thickness and arterial stiffness. Indicators of cardiovascular risk in high-risk patients. The SMART Study (Second Manifestations of ARterial disease). *Circulation* 1999;100:951-7.
97. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92:1355-74.
98. Swan HJC. The Framingham Offspring Study: a commentary. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:13B-17B.
99. Taylor AJ, Burke AP, O'Malley PG, Farb A, Malcom GT, Smialek J, Virmani R. A comparison of the Framingham risk index, coronary artery calcification, and culprit plaque morphology in sudden cardiac death. *Circulation* 2000;101:1243-8.
100. 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;141:463-8.
101. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of inti-

- mal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994;89:36–44.
102. van Hout BA, Simoons ML. Cost-effectiveness of HMG coenzyme reductase inhibitors. Whom to treat? *Eur Heart J* 2001;22:751–61.
103. Vaughan CJ, Gotto AM Jr, Basson CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1–10.
104. Wallis EJ, Ramsay LE, Haq IU, Ghahramani P, Jackson PR, Rowland-Yeo K, Yeo WW. Coronary and cardiovascular risk estimation for primary prevention: validation of a new Sheffield table in the 1995 Scottish health survey population. *BMJ* 2000;320:671–6.
105. 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;94:1175–92.
106. Wong ND, Detrano RC, Diamond G, Rezayat 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;78:1220–3.
107. 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;86:495–8.
108. Wood D. Established and emerging cardiovascular risk factors. *Am Heart J* 2001;141:S49–57.
109. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998;19:1434–1503.
110. 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;100:903–9.
111. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in US young adults, 1989–1996. *Circulation* 2001;103:1345.

Korrespondenzanschrift

Prof. Dr. Sigmund Silber
Am Isarkanal 36
81379 München
Deutschland
Telefon (+49/89) 742151-30, Fax -31
E-Mail: ssilber@med.de