

Technische Universität München

Deutsches Herzzentrum München
Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen
(Klinischer Direktor: Univ.-Prof. Dr. H. Schunkert)

Kardiovaskuläre Risikoabschätzung anhand des in der koronaren CT-Angiographie bestimmten koronaren Verkalkungsgrades

Claudia Beatrice Kramer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender:	Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny
Prüfer der Dissertation:	1. apl. Prof. Dr. J. Hausleiter
	2. Univ.-Prof. Dr. K.-L. Laugwitz

Die Dissertation wurde am 08.12.2014 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 17.06.2015 angenommen.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	VI
1. Einleitung und Grundlagen	1
1.1 Koronare Herzerkrankung	1
1.1.1 Epidemiologie der koronaren Herzerkrankung	1
1.1.2 Ätiologie der Atherosklerose	1
1.1.3 Pathogenese der Atherosklerose	2
1.1.4 Klinische Symptome und Diagnostik	3
1.1.5 Therapie der koronaren Herzerkrankung	4
1.2 Diagnostik der koronaren Herzerkrankung mittels Computertomographie	6
1.2.1 Computertomographie	6
1.2.1.1 Historischer Überblick	6
1.2.1.2 Technische Grundlagen	7
1.2.1.3 Spezielle CT-Systeme	11
1.2.1.3.1 Spiral-Computertomographie	11
1.2.1.3.2 Dual-Source-Computertomographie	14
1.2.1.4 Besonderheiten der kardialen Computertomographie	16
1.2.2 Koronare CT-Angiographie	16
1.2.3 Quantifizierung von Koronarkalk	17
1.2.3.1 Bedeutung von Koronarkalk	17
1.2.3.2 Messmethoden zur Quantifizierung von Koronarkalk	18
1.2.4 Strahlenexposition durch Computertomographie	19
1.3 Ziele der aktuellen Untersuchung	21
2. Material und Methoden	22
2.1 Studiendesign	22
2.1.1 Datenerhebung	22
2.1.2 Patientenkohorten	22
2.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien	22
2.2 Patientenvorbereitung	23
2.3 Untersuchungsablauf	26
2.4 Bildaufnahmetechnik und Bildrekonstruktion	26
2.5 Quantifizierung der Koronarverkalkung in dem nativen Scan	28

2.6	Bestimmung des optimalen Schwellenwerts für Kalkscoring anhand der koronaren CT-Angiographie	28
2.7	Berechnung eines Kalibrationsfaktors für das Kalkscoring in der koronaren CT-Angiographie	31
2.8	Quantifizierung der Koronarverkalkung in der koronaren CT-Angiographie	33
2.9	Validierung der Methode	34
2.10	Kardiovaskuläre Risikostratifizierung	35
2.11	Statistische Analyse	36
3.	Ergebnisse	37
3.1	Patientenmerkmale	37
3.2	Scanparameter	38
3.3	Ermittelte Kalkscores	39
3.4	Kardiovaskuläre Risikoklassifizierung nach absolutem Kalkscore	42
3.5	Kardiovaskuläre Risikoklassifizierung nach alters- und geschlechtsabhängigen Perzentilen	44
4.	Diskussion	46
4.1	Diskussion der Ergebnisse	46
4.2	Diskussion der Ergebnisse in Bezug auf vorhandene Literatur	49
4.3	Limitationen	50
4.4	Schlussfolgerung	51
5.	Zusammenfassung	52
6.	Literaturverzeichnis	54
7.	Abbildungsverzeichnis	60
8.	Tabellenverzeichnis	61
9.	Danksagung	62

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ALARA	<i>As Low As Reasonably Achievable</i>
AP	Angina pectoris
AS	Agatston-Score
ASE	Agatston-Score Äquivalent
bpm	<i>beats per minute</i>
C	Fenstermitte bei Fenstereinstellung der Computertomographie
CCTA	kardiale computertomographische Angiographie
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
CTA	computertomographische Angiographie
CTDI vol	volumenbezogener CT-Dosisindex
CRP	C-reaktives Protein
d	Tischvorschub pro 360° Röhrenumlauf
DLP	Dosis-Längen-Produkt
DSCT	Dual-Source-Computertomograph
E	effektive Strahlendosis
EBCT	Elektronenstrahl-Computertomographie
EKG	Elektrokardiogramm
et al.	et alia
HDL	<i>high density lipoprotein</i>
HU	<i>Hounsfield Unit</i>
IQR	Interquartilsabstand
k	Organwichtungsfaktor

kg	Kilogramm
KHK	koronare Herzerkrankung
kV	Kilovolt
LDL	<i>low density lipoprotein</i>
Lp(a)	Lipoprotein a
M	Anzahl der simultan erfassten Detektorzeilen des Spiral-CT
m	Meter
mm	Millimeter
mm ²	Quadratmillimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mAs	Milliamperesekunde
MDCT	Multidetektor Computertomograph
mg	Milligramm
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
mg/l	Milligramm pro Liter
mGy*cm	Milli-Gray*Zentimeter
MI	Myokardinfarkt
ml	Milliliter
ml/s	Milliliter pro Sekunde
ms	Millisekunde
mSv	Millisievert
n	Anzahl der Merkmalsausprägung in einer Stichprobe
NCEP	<i>National Cholesterol Education Program</i>
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie

p-Wert	Signifikanzwert
r	Korrelationskoeffizient
RIVA	Ramus interventricularis anterior
RR	Blutdruck nach Riva Rocci
S	Schichtdicke in der Computertomographie
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
W	Fensterweite bei Fenstereinstellung der Computertomographie
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1. Einleitung und Grundlagen

1.1 Koronare Herzerkrankung

Die koronare Herzerkrankung (KHK) ist die Manifestation der Atherosklerose in den arteriellen Herzkranzgefäßen. Durch atherosklerotische Prozesse in der Gefäßwand kommt es zu flußlimitierenden Stenosen der Koronarien, die zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und –angebot im Herzmuskel führen. Diese Myokardischämie äußert sich klinisch am häufigsten als Angina pectoris, kann nachfolgend zu einer Schädigung und dem Untergang von Myokard führen und somit langfristig die Funktionsfähigkeit des Herzens beeinträchtigen (Bundesärztekammer, 2011).

1.1.1 Epidemiologie der koronaren Herzerkrankung

Laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sind kardiovaskuläre Erkrankungen weltweit die häufigste Todesursache. Im Jahr 2008 starben schätzungsweise 17.3 Millionen Menschen an kardiovaskulären Erkrankungen, 7.3 Millionen davon an den Folgen einer koronaren Herzerkrankung. Auch in Deutschland waren Krankheiten des Kreislaufsystems im Jahr 2010 die häufigste Todesursache. Beinahe jeder zweite Todesfall war durch dieser Ursache bedingt, wobei über 92% der Gestorbenen über 65 Jahre alt waren und die größte Untergruppe die koronare Herzerkrankung war. Nach Schätzungen der WHO werden im Jahr 2030 bereits 23.6 Millionen Menschen ursächlich an kardiovaskulären Erkrankungen versterben. Im Anbetracht der immer älter werdenden Gesellschaft wird die Notwendigkeit von Prävention und Diagnostik deutlich (WHO, 2011; Statistisches Bundesamt, 2011).

1.1.2 Ätiologie der Atherosklerose

Für das Auftreten einer Atherosklerose und deren Verlauf sind im Laufe der Jahre durch epidemiologische Langzeitstudien, wie die Framingham Heart Study in den USA (Wilson et al., 1998) oder die PROCAM-Studie in Europa (Assmann et al., 2002), eine Vielzahl von Risikofaktoren identifiziert worden. Diese Risikofaktoren werden als kardiovaskuläre Risikofaktoren bezeichnet und erhöhen das Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden. Ihre Beeinflussung, sofern beeinflussbar, kann

zu einer Reduktion des individuellen kardiovaskulären Risikos führen. Zu den klassischen, modifizierbaren Risikofaktoren zählen arterielle Hypertonie, Nikotinkonsum, pathologisch erhöhte LDL-Cholesterinwerte, Diabetes mellitus beziehungsweise eine pathologische Glukosetoleranz, Adipositas und körperliche Inaktivität. Höheres Lebensalter, männliches Geschlecht, familiäre Disposition für kardiovaskuläre Erkrankungen und postmenopausaler Lebensabschnitt dagegen sind nicht beeinflussbare Risikofaktoren für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Schlussendlich gibt es die sogenannten „Innocent-bystander“ Risikofaktoren, die therapeutisch beeinflussbar sind, für die jedoch kein prognoseverbessernder Effekt gezeigt werden konnte, wie zum Beispiel Homocystein- und Lp(a)-Erhöhung, Triglyzeriderhöhung, Infektionen, chronisch erhöhtes C-reaktives Protein oder erhöhter Alkoholkonsum. Dabei kommen den kardiovaskulären Risikofaktoren zur Entstehung atherosklerotischer Läsionen große Bedeutung zu, wobei noch nicht hinreichend geklärt ist, durch welche Prozesse diese Risikofaktoren zur Bildung und Progression atherosklerotischer Läsionen beitragen. Bekannt ist jedoch, dass die Risikofaktoren nicht unabhängig voneinander zu betrachten sind, sondern dass sie sich im Sinne eines Synergismus gegenseitig verstärken (Schneider, 2009).

1.1.3 Pathogenese der Atherosklerose

Die pathogenetischen Prozesse, welche den atherosklerotischen Veränderungen zugrunde liegen, sind bis heute nur unzureichend geklärt. Während früher eine rein vaskuläre Lipidspeicherkrankheit als Ursache angenommen wurde, scheint eher eine Imbalance zwischen pro- und antiinflammatorischen Mechanismen von Bedeutung zu sein. Ausgangspunkt für eine atherosklerotische Läsion ist eine lokale endotheliale Dysfunktion. Als Antwort auf diese Dysfunktion verändert das Gefäßendothel seine Adhäsions- und Permeabilitätseigenschaften für Plasmabestandteile, wie etwa Lipoproteine, und für Entzündungszellen. Die Adhäsion und Einwanderung von Monozyten, Makrophagen und T-Lymphozyten in die Gefäßwand wird durch Botenstoffe vermittelt und führt zur Akkumulation von Lipiden, sogenannten „fatty streaks“. Hierbei speichern Makrophagen oxidiertes beziehungsweise modifiziertes LDL-Cholesterin und wandeln sich in Schaumzellen um. Durch chemotaktische Reize wandern weitere Entzündungszellen ein und es kommt zu einer Migration glatter Gefäßmuskelzellen aus der Gefäßmedia in die Gefäßintima. Diese Zellen proliferieren

und bilden eine fibröse Matrix innerhalb der Läsion und sezernieren zusammen mit Endothelzellen und Monozyten Matrixmetalloproteinasen, die eine Reihe zellulärer Reaktionen wie Aktivierung, Proliferation, Chemotaxis und Apoptose modulieren. Diese Vorgänge unterhalten und verstärken den inflammatorischen Prozess. Im Verlauf der Erkrankung kommt es zur Ausbildung von komplizierten Plaques, die einen nekrotischen Kern mit einer Mixtur aus angesammelten Makrophagen, Leukozyten, Lipiden und Zelldebris ausbilden, der von einer fibrösen Membran gegenüber dem Gefäßlumen abgedeckt wird und mit zunehmendem Größenwachstum das Gefäßlumen progredient stenosieren kann. Auch Kalziumphosphat-Ablagerungen gehören zu diesem Prozess, was zu einer zunehmenden Verkalkung der Plaques führt. In einer stabilen Plaque kann es im Laufe der Zeit durch fortlaufende Entzündungsprozesse zu einer Degradation von Matrixproteinen und einer Ausdünnung der fibrösen Membran kommen. Die Folge ist eine Plaqueinstabilität („instabiler Plaque“), die schließlich zu einer Plaqueruptur führen kann. Durch eine Plaqueruptur gelangt thrombogener Plaqueinhalt in das Gefäßlumen und kann dort akut zu einer Thrombosierung führen. Atherosklerotische Veränderungen der Koronararterien führen also zu mehr oder weniger ausgeprägten Koronarstenosen. Ab einem Stenosegrad von ca. 75% des Gefäßlumens spricht man von einer kritischen Stenose, die mit einer Minderperfusion in Ruhe einhergeht und entsprechende Symptome bedingt. Neben dem Stenosegrad sind auch die Stenosemorphologie, wie Länge und Kontur, Stenoselokalisierung und Plaquekalzifizierung für die Prognose und Therapieentscheidung von Bedeutung. Bei zunehmendem Stenosegrad oder einem thromboembolischen Ereignis in den Koronararterien kommt es durch die Minderperfusion des Myokards zu dem Bild eines akuten Koronarsyndroms und gegebenenfalls zu Untergang von vitalem Myokard (Baer et Rosenkranz, 2009).

1.1.4 Klinische Symptome und Diagnostik

Eine myokardiale Ischämie äußert sich klinisch meist als Angina pectoris (AP), einem meist linksthorakalen oder retrosternalem Druck- beziehungsweise Engegefühl, das in Arme, Kiefer oder in den Rücken ausstrahlen kann. Pectanginöse Beschwerden treten typischerweise unter Belastung auf; handelt es sich um eine stabile Angina pectoris, so lassen sich die Beschwerden unter gleicher Belastung reproduzieren, eine instabile Angina pectoris dagegen ist jede, die in Intensität und Frequenz zunimmt oder bereits

in Ruhe oder neu auftritt. Auch Dyspnoe, Herzinsuffizienzzeichen und Herzrhythmusstörungen sind typische Symptome einer Myokardischämie. Eine Ischämie kann auch „stumm“ verlaufen, also asymptomatisch voranschreiten und sich dann erstmalig als akuter Myokardinfarkt oder plötzlicher Herztod manifestieren.

Am Anfang der Diagnostik stehen neben der Erhebung der Anamnese die körperliche Untersuchung, die Bestimmung der kardiovaskulären Risikofaktoren, sowie Veränderungen im Ruhe-EKG wie ST-Strecken-Veränderungen und T-Negativierungen. Eine auffällige Ergometrie oder der Nachweis einer Ischämie mit Belastungsuntersuchungen wie der Myokardszintigraphie und der Stressechokardiographie können ebenfalls diagnostische Anhalte geben. Ein laborchemischer Anstieg der myokardialen Marker Troponin T und Kreatinkinase kann auf das Vorliegen eines akuten Koronarsyndroms hinweisen. Durch die direkte Bildgebung der Herzkranzgefäße mittels der invasiven Koronarangiographie oder der computertomographischen Angiographie (CTA) gelingt die Diagnosesicherung. Die invasive Koronarangiographie bietet neben der Diagnosefindung auch die Möglichkeit einer gleichzeitigen therapeutischen Intervention. Mit der CT-Angiographie gelingt neben der Beurteilung des koronaren Gefäßlumens auch die Beurteilung der Gefäßwand und der vorhandenen Plaques, beziehungsweise eine Messung der Verkalkung (Kalk-Score) als Hinweis auf das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung. So können z.B. anhand der koronaren CT-Angiographie asymptotische Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein kardiovaskuläres Event frühzeitig identifiziert werden (Baer et Rosenkranz, 2009).

1.1.5 Therapie der koronaren Herzerkrankung

Die Therapie der KHK richtet sich nach dem aktuell durch den Patienten gebotenen Stadium der Erkrankung, also danach ob es sich um eine stabile Angina pectoris oder ein akutes Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris oder Myokardinfarkt) handelt. Bei der Therapie der stabilen Angina Pectoris steht eine „Lifestyle-Modifikation“ und die optimale medikamentöse Einstellung mit konsequenter Kontrolle der beeinflussbaren kardiovaskulären Risikofaktoren der Patienten im Vordergrund, um die Progression der Atherosklerose zu reduzieren. Zu einer Änderung des Lebensstils gehören Gewichtsreduktion mit Umstellung der Essgewohnheiten und Erhöhung des Aktivitätsniveaus, sowie Nikotinkarenz und eine Beschränkung des Alkoholkonsums.

Arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie und Diabetes Mellitus sollten zusätzlich zu den nötigen Lebensstiländerungen optimal medikamentös eingestellt werden. Neben diesen Allgemeinmaßnahmen sollte eine gezielte medikamentöse Therapie der stabilen KHK zur positiven Beeinflussung der myokardialen Ischämieschwelle eingeleitet werden. Als Arzneimittel der ersten Wahl gilt die Gruppe der adrenergen β -Rezeptorenblocker, die über eine Ökonomisierung der Herzarbeit die kardiovaskuläre Ereignisrate senken. Zur symptomatischen Therapie und zur Besserung der Belastungstoleranz bei Angina pectoris werden kurz- oder langwirksame organische Nitrate eingesetzt. Auch Kalziumkanalblocker wirken antianginös und sind in der Anfallsprophylaxe der Angina pectoris gebräuchlich. Zur Reduktion akuter Koronarereignisse im Rahmen einer Sekundärprophylaxe eignen sich Thrombozytenaggregationshemmer und Statine. Letztere werden auch unabhängig von einer Hyperlipoproteinämie empfohlen.

Neben den Allgemeinmaßnahmen und der medikamentösen Einstellung ermöglicht die interventionelle Therapie bei Patienten mit eingeschränkter koronarer Perfusion eine Myokardrevaskularisierung. Die perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) bietet die Möglichkeit, über einen Katheter, der in das betroffene Koronargefäß im Bereich der Stenose eingeführt wird, durch Aufdehnen eines Ballons beziehungsweise durch das Einsetzen eines Stents die koronare Durchblutung zu verbessern. Auch die Bypass-Operation verfolgt als Ziel die Myokardrevaskularisation. Hierbei werden relevante Stenosen durch Einsetzen von Bypass-Gefäßen umgangen und so die Perfusion von distal der Stenosen gelegenen Abschnitten des Myokards wiederhergestellt.

Da das akute Koronarsyndrom ein lebensbedrohliches Ereignis darstellt, unterscheidet sich die Akuttherapie von der einer stabilen AP. Bei vorhandenem akutem Koronarsyndrom steht die schnelle Revaskularisierung der okkludierten Koronargefäße und so der Erhalt von möglichst viel funktionsfähigem Myokard im Vordergrund. Grundsätzlich sollte neben antiischämischer Medikation, Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung eine revaskularisierende Therapie angestrebt werden. Wie bei Patienten mit stabiler KHK sind bei Patienten mit abgelaufenem Myokardinfarkt und Zustand nach Myokardrevaskularisation sekundärpräventive Maßnahmen angezeigt, um ein Voranschreiten der Atherosklerose und somit der KHK zu verhindern. Diese sekundärpräventiven Maßnahmen

entsprechen hierbei den angesprochenen Therapiestrategien der koronaren Herzerkrankung (Baer et Rosenkranz, 2009).

1.2 Diagnostik der koronaren Herzerkrankung mittels Computertomographie

1.2.1 Computertomographie

Die Computertomographie (CT) ist ein bildgebendes Verfahren, welches eine überlagerungsfreie Querschnittsdarstellung von Körperabschnitten mit hoher räumlicher Auflösung ermöglicht. Dabei besteht das Prinzip der Computertomographie darin, die räumliche Verteilung einer physikalischen Eigenschaft eines untersuchten Objektes aus verschiedenen Richtungen zu messen und daraus überlagerungsfreie Bilder zu errechnen (Kalender, 2006).

1.2.1.1 Historischer Überblick

Im Jahr 1895 legte die Entdeckung der Röntgenstrahlen durch W.C. Röntgen den Grundstein für die Technologie der Computertomographie. Gut zwanzig Jahre später, im Jahr 1917, entwickelte der böhmische Mathematiker J.H. Radon die mathematische Grundlage zur Errechnung von Querschnittsbildern aus Transmissionsmessungen. Darauf folgte 1963 die Beschreibung eines Verfahrens zur Berechnung der Absorptionsverteilung im menschlichen Körper durch A.M. Cormack. In den sechziger Jahren wurde die Computertomographie dann durch die Neuentwicklung der modernen Computertechnik praktisch möglich. Als Erfinder der Computertomographie gilt der englische Ingenieur G.N. Hounsfield, dem 1972 zusammen mit J. Ambrose erstmals die funktionsfähige Implementierung dieser neuen Technologie gelang. Die ersten klinischen Bilder wurden im gleichen Jahr im Atkinson Morley's Hospital in London angefertigt. Dabei erbrachte der Nachweis einer intrakraniellen Zyste bereits bei der ersten Patientenuntersuchung einen überzeugenden Beweis für die Leistungsfähigkeit des neuen Verfahrens. Die Computertomographie wurde in der medizinischen Welt schnell und enthusiastisch aufgenommen und oft als wichtigste Neuentwicklung in der Röntgentechnik seit der Entdeckung der Röntgenstrahlen bezeichnet. Die zugrunde liegenden Arbeiten von G.N. Hounsfield und A.M. Cormack wurden im Jahr 1979 mit dem Nobelpreis der Medizin ausgezeichnet. Im Jahr 1989 wurde durch die Einführung der Spiral-CT

durch W.A. Kalender ein weiterer Innovationsschub auf dem Gebiet der Computertomographie ausgelöst, welcher zu der Entwicklung von Mehrzeilendetektorsystemen, PET/CT-Kombinationsscannern und vielen anderen technischen Neuerungen auf diesem Gebiet führte. Seit 2004 existieren bereits über 40.000 klinische CT-Installationen, wobei es sich fast immer um Ganzkörperscanner handelt (Kalender, 2006).

1.2.1.2 Technische Grundlagen

Bei modernen Computertomographen rotiert eine fest miteinander gekoppelte Einheit aus Röntgenröhre und Strahlendetektor um die Längsachse (z-Achse) eines auf einem verschiebbaren Tisch liegenden Patienten. Zusätzlich zu der Röntgenquelle und den Detektoren besteht diese rotierende Einheit (im Englischen als Gantry bezeichnet) aus einem Hochspannungsgenerator, Kontrollsystemen und einem Kollimator vor dem Röntgenstrahler. (Kalender, 2006). Abbildung 1 zeigt den vereinfachten Aufbau eines Computertomographen.

Abbildung 1: Aufbau eines modernen Computertomographen

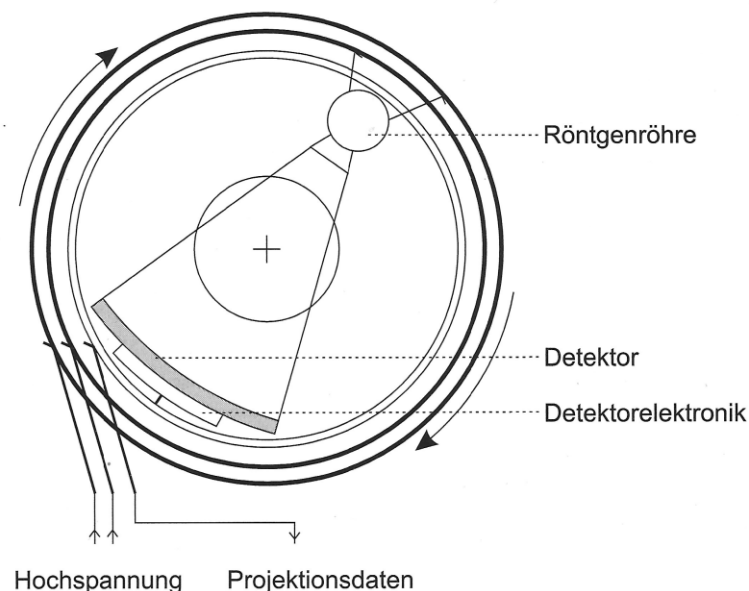


Abb.1 Schematische Darstellung des rotierenden Röntgenquellen- und Detektorsystems um die Patientenachse (+). Ein Hochspannungsgenerator liefert die nötige elektrische Energie. Die Signale (Projektionsdaten) von dem Detektorsystem werden schließlich zum Bildrechner abgeführt. (Abb.1 aus W.A.Kalender (2006): Computertomographie. Grundlagen, Gerätetechnologie, Bildqualität, Anwendungen, S.45)

Der Strahlendetektor misst während der Rotation der Gantry die Intensität des Röntgenstrahls hinter dem Messobjekt. Zusammen mit der Primärintensität berechnet sich daraus die Schwächung der Strahlung entlang jedes Strahls vom Fokus der Röntgenröhre bis zum Empfänger. Der berechnete Schwächungswert wird auch als Projektion bezeichnet. Da die Information über die Verteilung des Schwächungskoeffizienten μ nach der Messung nur in Form der Projektionswerte vorliegt, muss eine Rücktransformation erfolgen, um μ selbst zu erhalten. In der CT wird so die räumliche Verteilung des Schwächungskoeffizienten μ gemessen und berechnet. Hierfür wird das Verfahren der Faltung und der Rückprojektion eingesetzt (Kalender, 2006). Abbildung 2 stellt das Prinzip der Intensitätsmessung der Computertomographie dar.

Abbildung 2: Prinzip der Intensitätsmessung

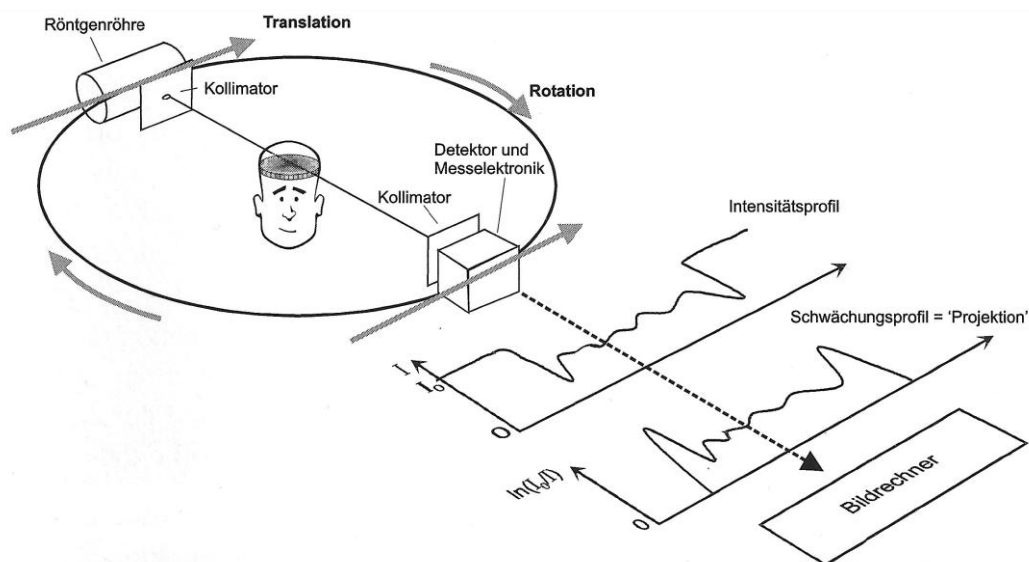


Abb. 2 Vereinfacht dargestellt wird der Patient für unterschiedliche Winkelstellungen mit einem Nadelsstrahl linear abgetastet. Hierbei wird das Intensitätsprofil hinter dem Patienten erfasst und daraus das Schwächungsprofil errechnet. Diese Projektion wird dann an den Bildrechner weitergegeben. (Abb. 2 aus W.A.Kalender (2006): Computertomographie. Grundlagen, Gerätetechnologie, Bildqualität, Anwendungen, S.27)

Um Messwerte aus allen Richtungen zu erhalten, ist es erforderlich, Projektionen aus einem Winkelbereich von mindestens 180° zu erfassen und für jede Blickrichtung möglichst viele Projektionswerte in engen Abständen zu bestimmen. Bei den heute eingesetzten CT-Geräten wird zugunsten der Bildqualität typischerweise ein

Winkelbereich von 360° in Fächerstrahlgeometrie gemessen. Moderne CT-Geräte messen zwischen 800-1500 Projektionen mit etwa 600-1200 Messwerten pro Projektion. Der Datensatz von Projektionen wird dann an einen Bildrechner weitergegeben (Kalender, 2006).

Der berechnete Schwächungskoeffizient im CT-Bild wird über so genannte CT-Werte relativ zu der Schwächung durch Wasser angegeben. CT-Werte werden nach dem Erfinder der Computertomographie international gebräuchlich als Hounsfield Units (HU) bezeichnet. Dabei gilt für ein beliebiges Gewebe mit Schwächungskoeffizient μ_G :

$$\text{CT-Wert} = (\mu_G - \mu_{\text{Wasser}}) / \mu_{\text{Wasser}} \cdot 1000 \text{ HU}$$

Bei der so genannten Hounsfield-Skala entspricht Wasser als Bezugswert definitionsgemäß dem Wert 0 HU. Als zweiter Bezugspunkt dient Luft mit einem Dichtewert von -1000 HU. In Abhängigkeit von diesen zwei Fixpunkten lassen sich die relativen Schwächungskoeffizienten der Gewebe auf einer Dichteskala anordnen (Kalender, 2006). Abbildung 3 zeigt die Hounsfield-Skala.

Abbildung 3: Hounsfield-Skala



Abb. 3 Die CT-Werte geben den linearen Schwächungskoeffizienten des Gewebes relativ zu dem μ -Wert von Wasser an. Wasser entspricht als Bezugswert definitionsgemäß dem Wert 0 HU, Luft einem Dichtewert von -1000 HU. In Bezug zu diesen zwei Fixpunkten richtet sich die restliche Skala aus (Abb. 3 aus Kalender 2006: Computertomographie. Grundlagen, Gerätetechnologie, Bildqualität, Anwendungen, S. 32).

Üblicherweise wird für medizinische Scanner der Bereich von -1024 HU bis $+3071$ HU vorgegeben. Das entspricht 4096 Graustufen. Das menschliche Auge kann jedoch nur etwa 60 bis 80 Graustufen unterscheiden, weshalb gemäß der klinischen Fragestellung ein relevanter Fensterbereich, das heißt ein bestimmter HU-Bereich, ausgewählt und der gesamten Grauscala zugeordnet wird. Werte oberhalb dieses Fensters werden weiß dargestellt, Werte unterhalb des Fensters schwarz. Durch die Breite des Fensters wird der Bildkontrast eingestellt: eine weite HU-Wertspanne, also ein breites Fenster, ist kontrastärmer als ein schmales Fenster mit einer geringen HU-Wert Spannbreite (Kalender, 2006). Abbildung 4 veranschaulicht die Fensterung bei der Darstellung von CT-Bildern.

Abbildung 4: Veranschaulichung der CT-Bild Fensterung

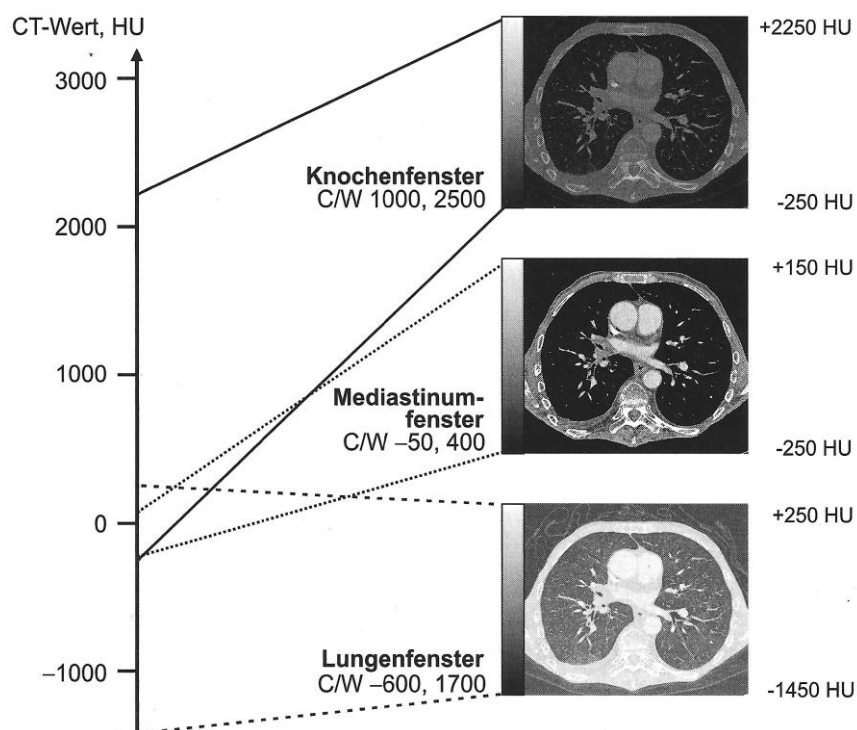


Abb. 4 Beispiel für die Fensterung bei der Darstellung von CT-Bildern. Durch die Wahl von Zentrum (C) und Weite (W) des Fensters in HU-Werten wird der jeweils diagnostisch relevante Wertebereich der Hounsfield-Skala festgelegt. Dieser ausgewählte Bereich wird anhand der gesamten Grauwertskala auf einem Monitor oder einem Film abgebildet (Abb. 4 aus Kalender (2006): Computertomographie. Grundlagen, Gerätetechnologie, Bildqualität, Anwendungen, S.34).

Bei der konventionellen Computertomographie wird eine Anzahl aufeinander folgender Einzelschichten erstellt, um ein bestimmtes Volumen, z.B. ein ganzes Organ, abzubilden. Hierbei wird in der Regel nach der Aufnahme jeder Einzelschicht der Untersuchungstisch mit dem Patienten um eine Schichtdicke vorgeschoben. Die für den Tischvorschub erforderliche Zeit zusätzlich zu der Summe der einzelnen Aufnahmezeiten verlängert jedoch die Zeit der gesamten Untersuchung. Dies führt zu Problemen bei der Darstellung von sich bewegenden oder von der Atemlage des Patienten abhängigen Strukturen oder Organen, da die Bildqualität und damit die diagnostische Aussagekraft hierbei wesentlich von der Aufnahmezeit abhängig sind (Kalender, 2006). In den achtziger Jahren wurden deshalb Lösungen gesucht um kürzere Scanzzeiten zu erreichen. Drei unterschiedliche Ansätze sind zu erwähnen. Konventionelle Systeme mit kontinuierlicher Rotation und Datenerfassung, Elektronenstrahlscanner und Volumen-CT-Scanner. Von diesen haben sich inzwischen die kontinuierlich rotierenden, konventionellen Systeme durchgesetzt. Elektronenstrahlscanner und andere alternative Konzepte konnten sich nicht etablieren (Kalender, 2006).

1.2.1.3 Spezielle CT-Systeme

1.2.1.3.1 Spiral-Computertomographie

Im Jahr 1989 wurde die Spiral-Computertomographie durch Arbeiten der Wissenschaftler Willi A. Kalender und P. Vock erstmals der wissenschaftlichen Welt vorgestellt. Mit dem Siemens SOMATOM PLUS wurde 1990 der erste Scanner mit einer speziellen Spiral-CT-Option verfügbar. Bei dem Spiralverfahren erfolgt der Tischvorschub mit konstanter Geschwindigkeit entlang der Längsachse (z-Achse) des Patienten, während die Einheit aus Röntgenquelle und Detektoren in einer spiralenförmigen Bahn um den Körper des Patienten rotiert. Damit ist eine lückenlose Erfassung des Körpers als Volumendatensatz möglich. Auch die Scanzzeit wird im Vergleich mit der konventionellen Computertomographie deutlich verkürzt, was eine Reduktion von Bildschärfeverlusten und Artefakten bedeutet. Aus diesem Rohdatensatz können retrospektiv durch einen zusätzlichen Rekonstruktionsalgorithmus, der z-Interpolation, Schichten in beliebiger Dicke und in variablem Abstand zueinander rekonstruiert werden (Kalender, 2006). Abbildung 5

zeigt das Prinzip der computertomographischen Abtastung bei Spiralaufnahmetechnik.

Abbildung 5: Aufnahmeprinzip der Spiral-CT

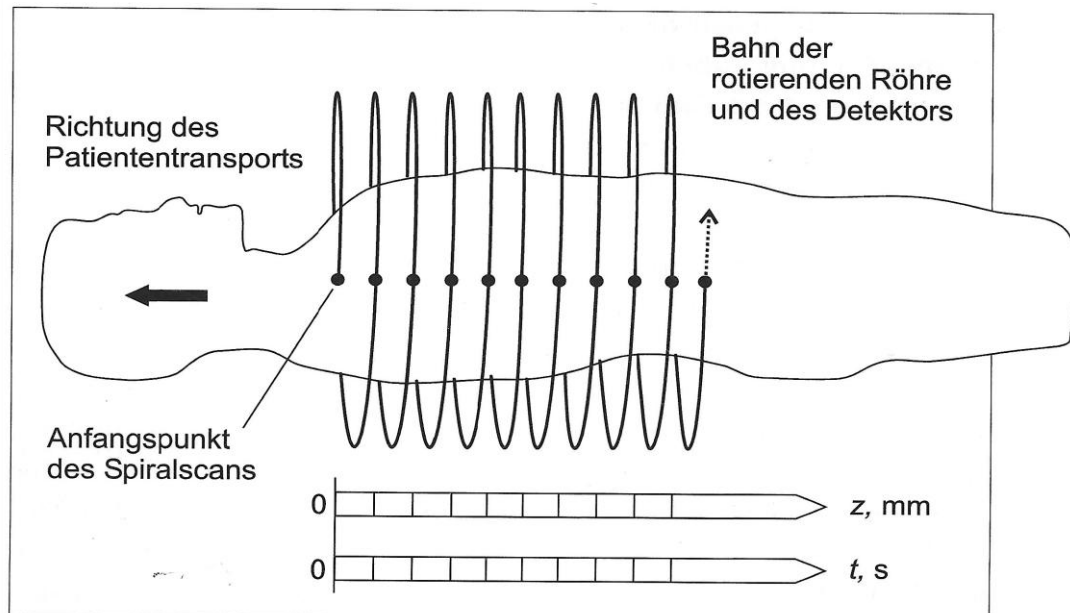


Abb.5 Zeitlich und räumlich kontinuierliche Abtastung des Patientenvolumens durch spiralförmige Bahn der rotierenden Gantry (Röntgenquelle und Detektor) mittels Tischvorschub (t), zeitgleich mit der Bewegung des Patienten in die Gegenrichtung (z -Richtung). (Abb. 5 aus W.A.Kalender (2006): Computertomographie. Grundlagen, Gerätetechnologie, Bildqualität, Anwendungen, S. 81).

Bei der Spiral-CT wird als zusätzlicher Parameter der Tischvorschub d in mm pro 360° Rotation gewählt. Dieses Verhältnis wird allgemein als Pitch bezeichnet und ist eine dimensionslose Größe, die von Bedeutung ist für Bildgüte und Dosis. Für diesen Zusammenhang wird die Anzahl simultan erfasster Schichten M in Verhältnis zu der einzelnen Schichtdicke S und dem Tischvorschub d gesetzt. Üblicherweise wird ein Pitch zwischen 0,5 und 2 gewählt. Ein Pitch kleiner 1 wird für hochauflösende Aufnahmen verwendet; eine lückenlose Volumenabtastung wird mit einem Pitch von 1,0 bis 1,5 erreicht, während es beim Überschreiten von 2 bereits zu erheblichen Lücken in der Abtastung kommen kann. Die Wahl des Pitches orientiert sich meist an der Frage, welche Untersuchungszeit für eine gewünschte Untersuchung gerade noch akzeptabel ist, da sich hieraus die gewünschte Tischgeschwindigkeit ergibt (Kalender,

2006). Bei der Spiral-CT erfolgt die Bildrekonstruktion im Wesentlichen anhand derselben Algorithmen, Faltungskerne und Hardware wie bei der konventionellen CT auch, wobei ein zusätzlicher Verarbeitungsschritt zunächst zusätzlich erfolgen muss: die sogenannte z-Interpolation. Dieser Schritt ist essenziell, da zu Beginn einer Gantryrotation bei konstantem Tischvorschub ein anderer Bereich erfasst wird als zum Ende der 360° Rotation. Dadurch werden inkonsistente Daten erfasst, was in der konventionellen CT als klassisches Bewegungsartefakt bekannt ist. Die z-Interpolation erlaubt es, für jede gewünschte Bildposition einen in sich möglichst konsistenten planaren Datensatz aus den Spiraldaten zu berechnen. Dies ist auch im Nachhinein möglich, sodass der direkte Zusammenhang zwischen Scanposition und Bildposition bei der Spiral-CT nicht mehr gegeben ist (Kalender, 2006).

Ein Meilenstein der Weiterentwicklung der Spiral-CT war 1998 die Einführung von Mehrschicht- beziehungsweise Mehrzeilen-CT Systemen (Kalender, 2006). In einem Mehrschicht-Computertomographen besteht der Detektor aus mehreren, in Richtung der Patientenlängsachse angeordneten Detektorzeilen mit je 700-900 Detektorelementen. Diese erlauben die Aufnahme mehrerer Schichten während eines einzigen Röntgenröhrenumlaufes. Die Möglichkeit, mehrere Schichten simultan zu erfassen, erlaubt auch bei hohen Volumengeschwindigkeiten dünne Schichtdicken. Somit gelingen Aufnahmen bei hoher Geschwindigkeit und Auflösung (Kalender, 2006). Während der erste Computertomograph mit Mehrzeilentechnik zwei Schnitte gleichzeitig aufnehmen konnte, sind heute bis zu 320 Schnitte pro Röntgenröhrenrotation möglich. Eine weitere technische Besonderheit, welche für die Spiral-CT-Technologie entwickelt wurde, führt zu der doppelten Anzahl möglicher Schnitte pro Rotation der Gantry: die so genannten Springfokustechnologie. Bei der Erzeugung des Röntgenstrahls wird der Elektronenstrahl durch ein Magnetfeld geformt und auf die Anodenfläche geleitet. Die Fokusposition kann so in Fächer- wie auch z-Richtung kontrolliert werden. Die Fokusposition kann so innerhalb Mikrosekunden verändert werden und erlaubt es, für jede Aufnahmeschicht des Detektors zwei sich überlappende Schichten gleichzeitig zu messen und die Abtastrate in z-Richtung im Endeffekt zu verdoppeln (Kalender, 2006). Abbildung 6 verdeutlicht das Prinzip der Springfokustechnologie.

Abbildung 6: Springfokustechnologie

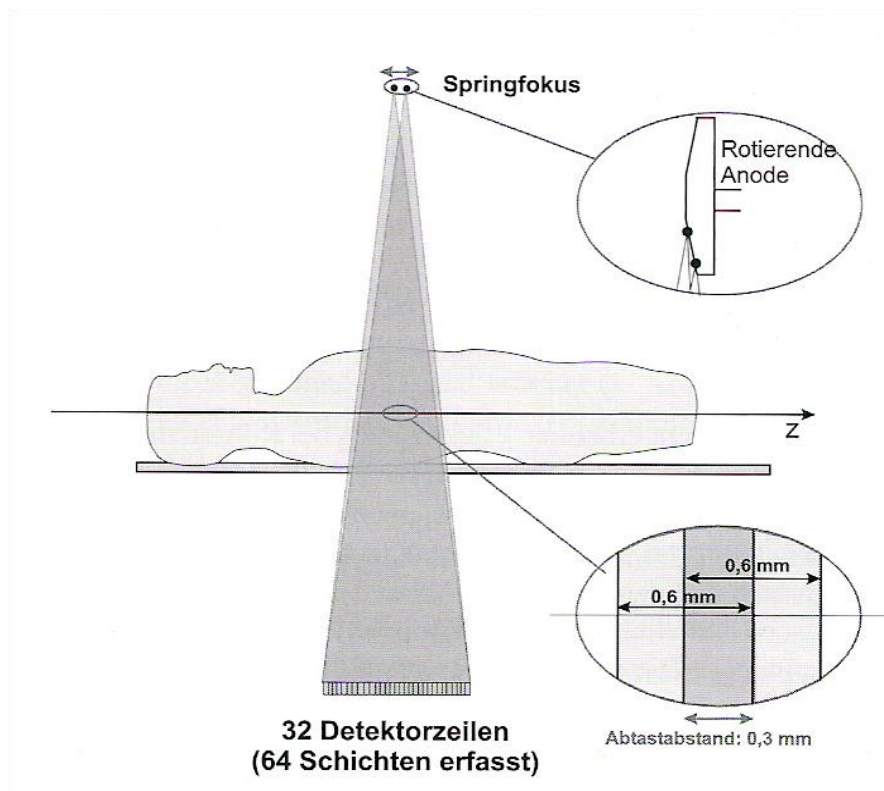


Abb. 6 Doppelte Abtastung in z-Richtung durch Springfokustechnologie (Abb. 6 aus Kalender, 2006, S. 50)

1.2.1.3.2 Dual-Source-Computertomographie

Der erste Dual-Source-Computertomograph (DSCT) wurde im Jahr 2005 von Siemens für den klinischen Einsatz vorgestellt. Bei der Dual-Source Technologie rotieren zwei um 90 Grad versetzt angeordnete Einheiten aus Röntgenstrahlenquellen und Detektoren gleichzeitig um den Patienten, um den gesamten Datensatz zu erfassen.

Beide Detektorsysteme rotieren simultan um den Patienten, erzeugen zwei steile Spiralen und können so Bilddaten im Vergleich zu der konventionellen Technologie in der Hälfte der Zeit produzieren. Dies ist möglich, da anhand der Daten, welche durch das zweite Detektorsystem gesammelt werden, ein Pitch größer als 1,5 und bis zu 3,4 gewählt werden kann und trotzdem eine lückenlose Volumenabtastung gewährleistet ist. Die erfasste Datenmenge einer Rotation um 90 Grad pro Detektorsystem genügt zur Bildrekonstruktion. Somit hat jedes einzelne axiale Bild

die zeitliche Auflösung einer viertel Umdrehung. Die Strahlenbelastung in Bezug zu den üblichen 1-Detektorsystemen bleibt je nach Modus hierbei ähnlich oder kann durch Anwendung von sogenannten „smart exposure control Techniken“ sogar signifikant gesenkt werden.

In der klinischen Anwendung ergeben sich deutliche Vorteile für die Bildqualität zum einen bei schwergewichtigen Patienten durch die doppelte Röntgenleistung, und zum anderen bei kardiovaskulären-, pädiatrischen- und Notfalluntersuchungen aufgrund der höheren Tischvorschubgeschwindigkeit und damit höheren zeitlichen Auflösung (Kalender, 2006). Abbildung 7 zeigt den schematischen Aufbau eines Dual-Source-CT-Systems.

Abbildung 7: Schematischer Aufbau eines modernen Dual-Source-CT Systems

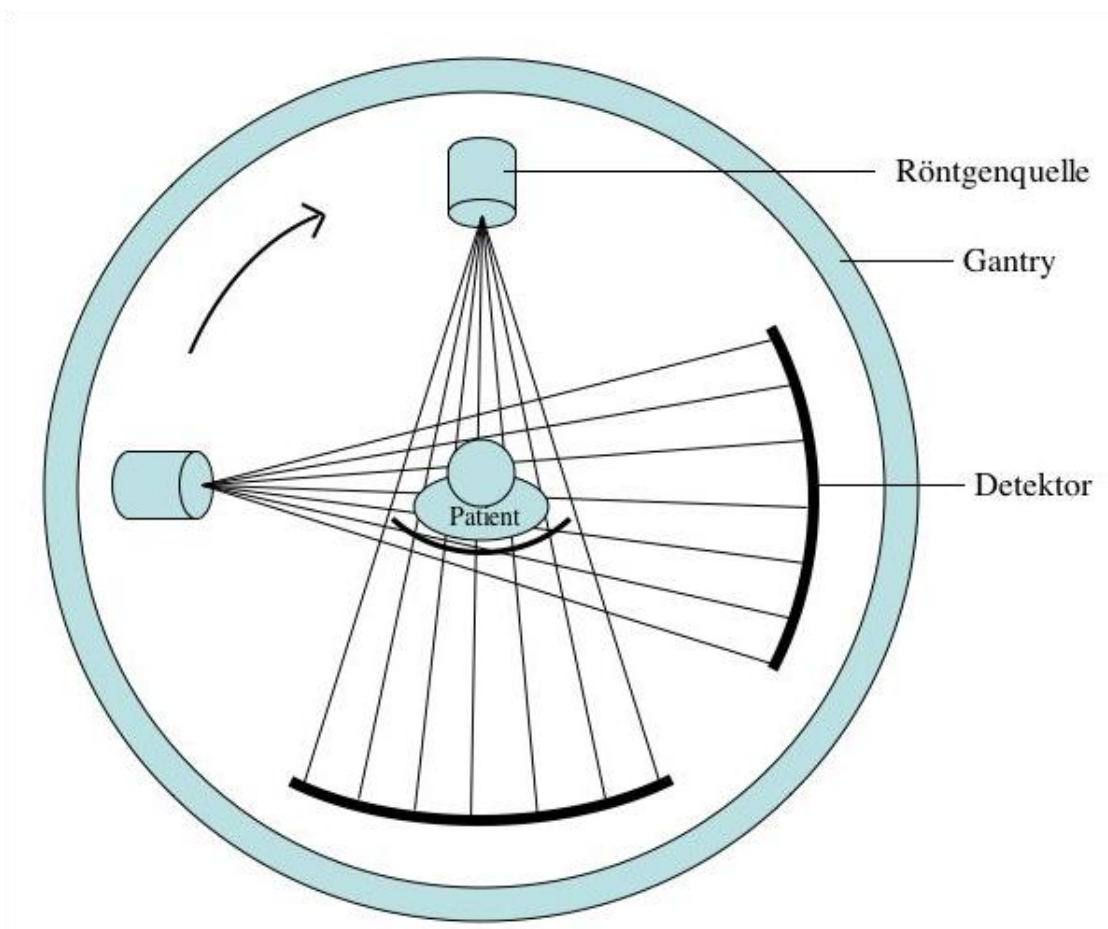


Abbildung 7 zeigt ein Dual-Source-CT System mit zwei um 90° versetzt angeordneten Röntgenquellen und Detektoreinheiten, die gleichzeitig um den Patienten rotieren.

1.2.1.4 Besonderheiten der kardialen Computertomographie

Um eine Darstellung des Herzens in guter Bildqualität zu erreichen, muss die bewegte Anatomie des Herzens möglichst schnell und in einer möglichst bewegungsarmen Phase des Herzzyklus erfasst werden. Die Diastole bietet sich an, da sich das Herz in dieser Zeit am wenigsten aus seiner anatomischen Lage heraus bewegt. Hierzu wird parallel zu der CT-Untersuchung ein EKG des Patienten abgeleitet, damit die Bildaufnahmen als Teilscans genau in der Diastole erfolgen können. Hierbei gibt es zwei grundlegende Untersuchungstechniken für die kardiale Computertomographie: die prospektiv EKG-getriggerte Sequenzuntersuchung und die retrospektiv EKG-synchronisierte Spiraluntersuchung. Die zuerst genannte Methode geht mit einer geringeren Strahlenexposition für den Patienten einher als die zweite Methode, weil die Bildaufnahmen nacheinander EKG-getriggert nur während der passenden Herzphase aufgenommen werden. Der Patient wird also nur in den Untersuchungsphasen den Röntgenstrahlen ausgesetzt. Bei der retrospektiv EKG-synchronisierten Spiraluntersuchung dagegen erfolgt ein durchgehender Scan des Zielvolumens, wobei bei der Rekonstruktion nur die Aufnahmen des gewünschten Ausschnitts des Herzzyklus verwendet werden (Flohr, 2009).

1.2.2 Koronare CT-Angiographie

Native CT-Bilder des Herzens lassen Aussagen über den Verlauf von Gefäßen, sowie über Gefäßverkalkung zu. Für weiterführende Fragestellungen, wie der Wandbeschaffenheit der Herzkranzgefäße, wird die koronare CT-Angiographie (CCTA) mit Kontrastmittelinjektion angewandt. Die CCTA ermöglicht eine nicht-invasive Darstellung der Koronararterien und lässt Beurteilungen bezüglich der Beschaffenheit der Gefäßwand und eventueller Thromben- und Plaquebildung zu.

Die Kontrastmittelgabe erfolgt über einen peripheren venösen Zugang. Um eine optimale Kontrastierung der Koronarien zu erreichen, muss die Kontrastmittelapplikation bei jedem Patienten individuell angepasst werden. Mithilfe eines sogenannten Testbolus kann die Zeit zwischen Injektion des Kontrastmittels und dessen Anflutung in den Koronararterien ermittelt werden, damit diese zum Zeitpunkt der Bildaufnahme optimal kontrastiert sind. Die Kontrastmittelapplikation wird dann über eine Injektionspumpe gesteuert, die eine bestimmte Flussrate der

Kontrastmittelinjektion während der eigentlichen koronaren CT-Angiographie gewährleistet. (Koch, 2007). Bei der Beurteilung von Koronaranomalien gilt die CCTA als Referenzstandard mit Vorteilen gegenüber der invasiven Herzkatheteruntersuchung (Alkadhi, 2009; Taylor et al., 2011).

1.2.3 Quantifizierung von Koronarkalk

1.2.3.1 Bedeutung von Koronarkalk

Verkalkungen der Koronararterien sind präzise Marker für das Vorliegen einer koronaren Atherosklerose. In histopathologischen Studien konnte gezeigt werden, dass das Ausmaß der Koronarverkalkung eine direkte Korrelation mit der absoluten atherosklerotischen Plaquebelastung der Koronarien zeigt (Sangiorgi et al., 1998), jedoch nur etwa einem Fünftel des Plaquevolumens entspricht (Rumberger et al., 1995). Das Vorhandensein von Koronarkalk gilt als beweisend für ein atherosklerotisches Geschehen in den Koronarien, wohingegen ein Fehlen von Verkalkungen kein Ausschluss einer Atherosklerose bedeutet (Sangiorgi et al., 1998). Es ist bekannt, dass die Koronarverkalkung früh im Leben beginnt und nachweisbar ist, bevor eine koronare Herzerkrankung klinisch manifest wird (Rose, 1991). Das Ausmaß der Koronarverkalkung korreliert signifikant mit der Wahrscheinlichkeit für einen zukünftigen Myokardinfarkt bei symptomatischen- wie auch asymptomatischen Patienten (Detrano et al., 1996; Taylor et al., 2005). In Studien konnte gezeigt werden, dass Koronarkalk einen unabhängigen Vorhersagewert in Bezug auf das Eintreten einer KHK, zusätzlich zu den traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren, darstellt (Taylor et al., 2005; Yeboah et al., 2012). Zudem zeigten die Ergebnisse der MESA-Studie (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), dass Koronarkalk zusammen mit den herkömmlichen Risikofaktoren, wie zum Beispiel den Framingham-Risikofaktoren, zu einer signifikanten Verbesserung der Risikoklassifizierung in Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse führt (Detrano et al., 2008 ; Polonsky et al., 2010).

Rumberger et al. postulierten 1999 eine Richtlinie zur Interpretation des Kalk-Scores nach Agatston mit Empfehlungen zu weiterem diagnostischen und therapeutischen Vorgehen und beschrieben fünf kardiovaskuläre Risikogruppen anhand des Agatston-

Scores: „sehr geringes kardiovaskuläres Risiko“ bei einem Agatston-Score (AS) von 0, „geringes Risiko“ bei AS 1-10, „moderates Risiko“ bei AS 11-100, „moderat bis hohes Risiko“ bei AS 101-400, und „hohes Risiko“ bei AS > 400 (Rumberger et al., 1999). Desweiteren ist es üblich, das kardiovaskuläre Risiko eines Patienten anhand der 75. Perzentile eines alters- und geschlechtsadjustierten Kalk-Scores abzuschätzen (Schmermund et al., 2002). Das National Cholesterol Education Program (NCEP) schlug in seinen Leitlinien vor, dass Patienten mit einem Kalk-Score über der alters- und geschlechtsabhängigen 75. Perzentile mit einem intensivierten LDL-reduzierenden Therapieschema behandelt werden sollten (NCEP, 2002). Daher bietet die Quantifizierung von Koronarkalk eine Möglichkeit, asymptotische Patienten mit einem erhöhten Myokardinfarktrisiko frühzeitig zu identifizieren und somit die Progression der Erkrankung zu verlangsamen, eine mögliche Regression zu induzieren und das Risiko von klinischen Manifestation zu reduzieren (Graham et al., 2007).

1.2.3.2 Messmethoden zur Quantifizierung von Koronarkalk

Um koronare Verkalkung zu quantifizieren gibt es drei gebräuchliche Methoden: den Agatston-Score, den Volumen-Score und den Massen-Score. Allen drei Methoden ist gemeinsam, dass die Auswertung semiautomatisch mit Hilfe von spezieller Computersoftware anhand nativer CT-Aufnahmen erfolgt. Koronare Verkalkungen werden in diesen Herz-CT-Aufnahmen als hyperdense Areale entlang der Lumina der Koronararterien sichtbar. Die erwähnten Computerprogramme markieren Strukturen in den Koronarien ab CT-Dichtewerten von 130 HU als mögliche Verkalkungen. Tatsächliche Verkalkungen müssen dann durch den Untersucher von anderen Dichteanhebungen, wie Koronarstents, Metallclips und Artefakten abgegrenzt und verifiziert werden. Die Berechnung der Kalklast erfolgt dann automatisch durch die jeweilige Computersoftware (Leschka, 2009).

Die gebräuchlichste Methode zur Quantifizierung von Koronarkalk, das Kalk-Scoring, wurde von Agatston et al. für die Elektronenstrahl-Computertomographie (EBCT) eingeführt (Graham et al., 2007). Bei diesem Algorithmus ist der Schwellenwert für eine kalzifizierte Läsion in einer CT-Aufnahme auf eine Dichte von 130 HU und eine Fläche von $\geq 1\text{mm}^2$ festgelegt. Um das Ausmaß der Koronarverkalkung zu bestimmen, wird die Fläche jeder Läsion mit ihrem

Dichtefaktor multipliziert und anschließend die Summe der Einzelscores der Läsionen gebildet. Der Dichtefaktor der jeweiligen Läsion hängt von ihrer maximalen Dichte in HU ab: Dichtefaktor 1 = 130 – 199 HU, 2 = 200 – 299 HU, 3 = 300 – 399 HU und 4 \geq 400 HU. Die resultierende Summe der einzelnen Scores ergibt den Kalk-Score, nach dem Beschreiber auch oft als Agatston-Score bezeichnet (Agatston et al., 1999). Da der Agatston-Score ursprünglich für EBCT mit einer Schichtdicke von 3 mm definiert wurde, wird für die Durchführung des Kalk-Scorings in nativen CT-Scans moderner, mehrzeiliger CT-Systeme dieser Agatston-Score modifiziert angewandt (Agatston et al., 1999). Werden Untersuchungen mit anderen CT-Systemen und deren Scanparametern durchgeführt, wird von der entsprechenden Software ein sogenanntes „Agatston-Score Äquivalent“ (ASE) verwendet, welches die Unterschiede zwischen den Parametern der Scanner berücksichtigt. Eine weitere Methode zur Quantifizierung von Koronarkalk ist die Bestimmung des Volumen-Scores nach Callister et al. Hierbei wird das Volumen aller Voxel eines Plaques, welche einen CT-Dichtewert von mindestens 130 HU haben, durch eine Software nach einem speziellen Algorithmus bestimmt. Die Berechnung basiert dabei auf isotropischer Interpolation (Callister et al., 1998). Der Massen-Score hingegen beruht auf dem Vergleich der CT-Dichte einer bekannten Äquivalentmasse Calciumhydroxylapatit mit derjenigen der Läsion und errechnet sich aus der durchschnittlichen CT-Dichte eines Plaques und seines Volumens multipliziert mit einem gerätespezifischen Kalibrationsfaktor.

Tatsächlich weisen der Massen-Score und der Volumen-Score eine bessere Reproduzierbarkeit im Vergleich mit dem Agatston-Score auf, allerdings besteht die beste Datenlage im Hinblick auf Risikostratifizierung und Prognose für den Agatston-Score, der auch traditionell die gebräuchlichste Methode für die Koronarkalkmessung darstellt (Leschka, 2009).

1.2.4 Strahlenexposition durch Computertomographie

Da das Prinzip der Computertomographie auf der Durchleuchtung eines Patienten mit Röntgenstrahlen beruht, wird dieser bei jeder Untersuchung einer gewissen Menge ionisierender Strahlung ausgesetzt. Die Computertomographie zählt hierbei zu den sogenannten Hochdosisverfahren, wobei ihr relativer Beitrag zur pro-Kopf-Dosis der Bevölkerung auch deshalb hoch ist, weil die Untersuchungszahl stetig steigt. So beträgt ihr Anteil an der kollektiven effektiven Dosis in Deutschland etwa 63 Prozent,

obgleich nur etwa acht Prozent aller radiologischer Untersuchungen CT-Untersuchungen sind (BfS, BMU, 2014). Die natürliche Strahlenexposition beträgt in Deutschland pro Jahr etwa 2,1 mSv (BfS, BMU, 2014). Die effektive Strahlendosis bei konventionell durchgeführten Kalkscoring-Untersuchungen liegt zwischen 0,8 und 10,5 mSv und im Durchschnitt bei etwa 3,1 mSv (Kim et al., 2009). Die effektive Strahlendosis für die koronare CT-Angiographie liegt zwischen 5 und 30 mSv und im Mittel bei 12 mSv (Hausleiter et al., 2009).

Die individuelle Patientendosis ist grundsätzlich von mehreren Faktoren abhängig. Hierbei spielen neben den gewählten Untersuchungsparametern und den technischen Gegebenheiten des CT-Systems vor allem auch Patientengröße und der gewählte anatomische Untersuchungsbereich eine Rolle. Um eine Reduktion der individuellen Patientendosis zu erreichen, kommt im klinischen Alltag die Modulation der gewählten Röhrenspannung, der Filterung, des verwendeten Röhrenstroms, der Untersuchungszeit und des Aufnahmevermögens in Frage. Je höher die gewählte Röhrenspannung in kV sowie der gewählte Röhrenstrom, und je länger die Aufnahmezeit, desto höher ist die Strahlendosis. Eine höhere Filterung reduziert hingegen die Strahlenbelastung. Auch zwischen dem exponierten Patientenvolumen und der Patientendosis besteht ein Zusammenhang: die integrale Dosis steigt linear mit der Größe des Untersuchungsvolumens an. Es gilt jedoch keine strenge Linearität, da der menschliche Körper inhomogen aufgebaut ist. Hierbei spielt die effektive Dosis als Produkt aus dem Dosis-Längen-Produkt und einem Organwichtungsfaktor eine wichtige Rolle. Prinzipiell gilt bei der Indikationsstellung und Durchführung von computertomographischen Aufnahmen das sogenannte ALARA Prinzip: die individuelle Patientendosis muss so niedrig wie möglich gehalten werden, „As Low As Reasonably Achievable“ (Kalender, 2006).

1.3 Ziele der aktuellen Untersuchung

Das Ausmaß der koronaren Verkalkung wird in der Regel aus nativen CT-Aufnahmen als Kalk-Score ermittelt. Im Gegensatz zu der mit Kontrastmittel verstärkten koronaren CT-Angiographie ist es anhand der nativen Aufnahmen jedoch nicht möglich, Stenosen oder nicht-verkalkte Plaques der Koronararterien zu ermitteln. Die Koronarverkalkung aus der koronaren CT-Angiographie zu bestimmen war bisher nicht möglich. Als Konsequenz daraus führen viele Zentren beide Untersuchungen durch, um den Status der Koronararterien eines Patienten umfassend beurteilen zu können. Dies geht mit einer erheblich höheren Strahlenbelastung einher. Ziel dieser Arbeit war es, eine Methode zur Messung der Kalklast durch Kalkscoring aus Aufnahmen der koronaren CT-Angiographie zu entwickeln und zu validieren. Ein vorstellbarer Ansatz könnte dann in Zukunft sein, auf das koronare Kalkscoring anhand nativer CT-Aufnahmen zu verzichten und so eine Reduktion der Gesamtstrahlendosis für Patienten zu ermöglichen.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse. Es wurden die, in einem Zeitraum von Oktober 2006 bis Februar 2009, aquirierten Daten von insgesamt 600 Patienten, die sich jeweils Untersuchungen zum Kalk-Scoring mittels nativer CT-Scans sowie kontrastierten Scans mit koronarer CT-Angiographie unterzogen hatten, ausgewertet.

2.1.1 Datenerhebung

Aus einer internen Oracle-Datenbank des Deutschen Herzzentrum München wurden nach zuvor festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (s.u.) Patienten zur Analyse extrahiert. Bei den Patientendaten handelte es sich um Daten eines standardisierten Patientenfragebogens, das Medikationsprotokoll der Untersuchungen, sowie dem nativen CT-Scan des Herzens und der koronaren CT-Angiographie der Patienten.

2.1.2 Patientenkohorten

Die untersuchte Patientenpopulation bestand aus zwei Kohorten; eine erste Kohorte aus 100 Patienten, um die Methode zur Bestimmung des Kalkscore aus Aufnahmen der koronaren CT-Angiographie zu entwickeln. Eine zweite Kohorte aus 500 weiteren Patienten wurde zur Validierung der entwickelten Methode analysiert.

2.1.3 Ein-und Ausschlusskriterien

Für die vorliegende Studie wurden nur die Daten von Patienten analysiert, die vorher festgelegte Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten. Es wurden nur Patienten in die Studie aufgenommen, bei denen der Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit vorlag. Die Patienten wiesen in nativen CT-Aufnahmen Kalkscores zwischen 1 und 800 ASE auf und für alle 600 Patienten (Kohorte 1 und Kohorte 2) lagen sowohl eine native CT-Aufnahme des Herzens sowie eine koronare CT-Angiographie vor. Da CCTA im klinischen Alltag mit unterschiedlichen Röhrensparnungen durchgeführt werden

(meist 100 und 120 kV), wurde die Methode für beide Gegebenheiten entwickelt und validiert.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit Koronarstents, Bypass-Grafts, oder Kontraindikationen gegen die Gabe von Kontrastmittel.

2.2 Patientenvorbereitung

Die Patientenvorbereitung sowie die Untersuchungsdurchführung und die Einspeisung der Daten in die interne Oracle-Datenbank erfolgte im Rahmen des klinischen Alltags des Deutschen Herzzentrum München durch das diensthabende Personal. Vor Durchführung der beiden CT-Untersuchungen wurde die Anamnese der Patienten anhand eines standardisierten Fragebogens erhoben (Abbildung 8). Zu erfassende Daten beinhalteten Angaben zu Körpergröße und –gewicht, sowie Indikationsstellung, das kardiovaskuläre Risikoprofil (arterieller Hypertonus, Nikotinabusus, Hypercholesterinämie, Diabetes Mellitus, positive Familienanamnese), eine Medikamentenanamnese und aktuelle Laborwerte (Kreatinin, TSH, Cholesterin, LDL, HDL, Triglyceride, CRP).

Zu Beginn der Untersuchungen wurde den Patienten eine Venenverweilkanüle entweder in die rechte oder linke Kubitalvene gelegt und der Blutdruck gemessen. Bei einem systolischen Druck über 100 mmHg wurde den Patienten 0.8 mg Nitroglycerin sublingual verabreicht, um eine Vasodilatation der Koronararterien zu erreichen. Nach der Positionierung auf dem Untersuchungstisch wurde den Patienten ein 3-Kanal-EKG angelegt und für die gesamte Dauer der Untersuchung abgeleitet. Um die Herzfrequenz für die CT-Untersuchungen zu vermindern, wurde bei Patienten mit Überschreitung der Zielherzfrequenz von <60 bpm bis zu 4 x 5 mg Metoprolol intravenös verabreicht und dies entsprechend dokumentiert.

Abbildung 8 zeigt den zweiseitigen, standardisierten Patientenfragebogen.

2.3 Untersuchungsablauf

Zunächst wurde ein anterior-posteriore Topogramm zur genauen Lokalisation des Herzens aufgenommen. Danach folgte eine native sequentielle EKG-abhängige Aufnahme des Herzens mit einem Dual-Source CT System (Somatom Definition, Siemens Healthcare, Forchheim, Deutschland) zur Bestimmung des Kalkscores. Vor der Ausführung der koronaren CT-Angiographie wurde ein Testbolus von 10 ml Kontrastmittel mit einer Flußrate von 6 ml/s als Bolus über die Verweilkanüle injiziert, gefolgt von einer Injektion von 50 ml Kochsalzlösung. Gleichzeitig erfolgte die sequentielle Aufnahme einer Schicht des Herzens auf Höhe der Aorta ascendens im Sekundentakt, um die Kreislaufzeit des Kontrastmittels vom Injektionsort bis zur Aorta ascendens zu ermitteln. Ausgehend von der Kontrastmittel-Durchflußzeit wurde der optimale Scanzeitpunkt bestimmt. Danach erfolgte die Aufnahme der koronaren CT-Angiographie. Die Menge des individuell benötigten Kontrastmittels wurde der Scan-Dauer angepasst. Es wurden etwa 80 bis 120 ml Kontrastmittel mit einer Flußrate von 6 ml/s über einen automatischen Injektor intravenös injiziert, gefolgt von einem Bolus mit 50 ml Kochsalzlösung. Bei dem verwendeten jodhaltigen Kontrastmittel handelte es sich um Iomeprol (Imeron 350, Bracco Altana Pharma GmbH, Konstanz, Deutschland).

2.4 Bildaufnahmetechnik und Bildrekonstruktion

Die Nativaufnahme erfolgte über eine sequentiell EKG-abhängige Aufnahme mit einem Dual-Source Computertomographie System (Somatom Definition, Siemens Healthcare, Forchheim, Deutschland). Die zeitliche Auflösung des Dual Source CT (DSCT) war 83 ms bei einer Gantry-Rotationszeit von 330 ms. Die Schichtdicke der Rekonstruktion für den nativen Scan betrug 3,0 mm. Die Aufnahmen der koronaren CT-Angiographie wurden ebenfalls EKG-abhängig mit dem DSCT durchgeführt und hatten eine Schichtdicke von 0,6 mm mit einem Inkrement von 0,4 mm bei einer Rotationszeit von 330 ms.

In diese Studie wurden für das Kalkscoring mit der koronaren CT-Angiographie sowohl Aufnahmen mit einer Röhrenspannung von 100 kV als auch einer Röhrenspannung von 120 kV aufgenommen und analysiert. Zum Zwecke der Strahlenreduktion wurden Patienten mit einem Körpergewicht < 90kg mit einer Röhrenspannung von 100 kV untersucht, die restlichen Patienten mit einer Röhrenspannung von 120 kV.

Die effektive Strahlendosis (E) wurde nach einer allgemeinen Schätzmethode der European Working Group for Guidelines on Quality Criteria in CT (McCullough et al., 2008) ermittelt. Um die effektive Strahlendosis zu ermitteln wurde das Produkt aus dem Dosis-Längen-Produkt (DLP) und einem Organ-Wichtungsfaktor (k) für den Thorax als die zu untersuchende anatomische Region genommen.

$$E \text{ (mSv)} = \text{DLP} \times k$$

Wobei das Dosis-Längen-Produkt aus dem Produkt der durchschnittlich absorbierten Strahlungsdosis in einem standardisierten Scanvolumen (CTDI vol) und der Scanlänge (cm) berechnet wird:

$$\text{DLP (mGy*cm)} = \text{CTDI vol} \times \text{Scanlänge (cm)}$$

Der Organ-Wichtungsfaktor (k) für den Thorax als Zielregion ist $k = 0,014 \text{ mSv}/(\text{mGy*cm})$.

Die axialen Bilder der nativen Aufnahme wurden mit einem scharfen Rekonstruktionskernel B35f (Siemens Healthcare, Forchheim, Deutschland) rekonstruiert. Für die Bildrekonstruktion der koronaren CT-Angiographie wurde der Rekonstruktionskernel B36f (Siemens Healthcare, Forchheim, Deutschland) verwendet.

2.5 Quantifizierung der Koronarverkalkung in dem nativen Scan

Zur Bestimmung des Kalkscores in den nativen Aufnahmen wurde die semiautomatische Software syngo Calcium Scoring (Siemens Healthcare, Forchheim, Deutschland) verwendet. Der Kalkscore wurde anhand eines Algorithmus nach Agatston et al. berechnet. Da die Daten dieser Studie einem modernen Dual Source CT System entstammen, und nicht wie bei der Entwicklung dieses Algorithmus einem Elektronenstrahl Computertomographen, wurde ein modifizierter Algorithmus verwendet, der Agatston-Äquivalent-Score (ASE). Bei diesem Algorithmus ist der Schwellenwert für eine kalzifizierte Läsion in einer CT-Aufnahme auf eine Dichte von 130 Hounsfield Einheiten (HU) und einer Fläche von $\geq 1 \text{ mm}^2$ festgelegt. Die Fläche jeder Läsion wird mit ihrem Dichtefaktor multipliziert und anschließend die Summe der Einzel-Scores der Läsionen gebildet. Der Dichtefaktor der jeweiligen Läsion hängt von ihrer maximalen Dichte in HU ab: Dichtefaktor 1 = 130 – 199 HU, 2 = 200 – 299 HU, 3 = 300 – 399 HU und 4 ≥ 400 HU (Agatston et al., 1999). Für Kalkscoring anhand nativer Aufnahmen wurde, der konventionellen Methode entsprechend, ein Standardschwellenwert von 130 HU gewählt. Die Software markiert alle Bereiche des Scans farbig, die einen Dichteschwellenwert oberhalb 130 HU aufweisen. Die intravasalen verkalkten Läsionen der Koronararterien wurden danach manuell anmarkiert. Daraus erfolgte die Berechnung des Gesamt-Kalkscores in ASE durch die Software.

2.6 Bestimmung des optimalen Schwellenwerts für Kalkscoring in der koronaren CT-Angiographie

Um das Ausmaß der Koronarverkalkung als Kalkscore in der koronaren CT-Angiographie analog zu dem Agatston-Äquivalent-Score (ASE) zu bestimmen, musste zunächst der optimale Schwellenwert in Hounsfield-Einheiten (HU) ermittelt werden. Ein optimaler Schwellenwert für diesen Zweck muss hoch genug angesetzt werden, damit intravasales Kontrastmittel und Bildrauschen nicht als Kalzifizierung misinterpretiert werden; gleichzeitig muss ein solcher Schwellenwert niedrig genug sein, damit kalzifizierte Läsionen nicht übersehen werden. Um einen solchen

optimalen individuellen Dichteschwellenwert zu ermitteln wurde der CT-Datensatz der ersten Patientenkohorte aus 100 Patienten analysiert.

In den Bildaufnahmen der koronaren CT-Angiographie dieser Patienten wurde zunächst die Signalintensität in Hounsfield-Einheiten (HU) im Bereich der Aorta ascendens ermittelt. Um den Kalkscore in der koronaren CT-Angiographie zu bestimmen, wurde der HU-Schwellenwert für kalzifizierte Läsionen in 10 % Schritten auf Werte zwischen 120 % und 160 % der mittleren intravaskulären Dichte in der aufsteigenden Aorta festgelegt (120 % der mittleren intravaskulären Dichte, 130 % der mittleren intravaskulären Dichte, und so weiter). Dann wurde die halbautomatische Scoring Software benutzt, um für jeden der potentiellen Schwellenwerte (120 % bis 160 % der mittleren intravasalen Dichte der Aorta ascendens) den Kalkscore zu berechnen und so denjenigen HU-Schwellenwert zu ermitteln, welcher eine korrekte Erkennung von kalzifizierten Plaques ohne Fehlinterpretation von Kontrastmittel als Koronarkalk ermöglicht. Auf diese Weise wurde für jeden Patienten, in Abhängigkeit der jeweilig gemessenen Kontrastmittelabschwächung in der Aorta ascendens, ein individueller HU-Schwellenwert festgelegt. Abbildung 9 demonstriert das Prinzip der Bestimmung des optimalen HU-Schwellenwertes anhand eines Beispielpatienten.

Abbildung 9: Prinzip der Bestimmung des optimalen HU-Schwellenwertes

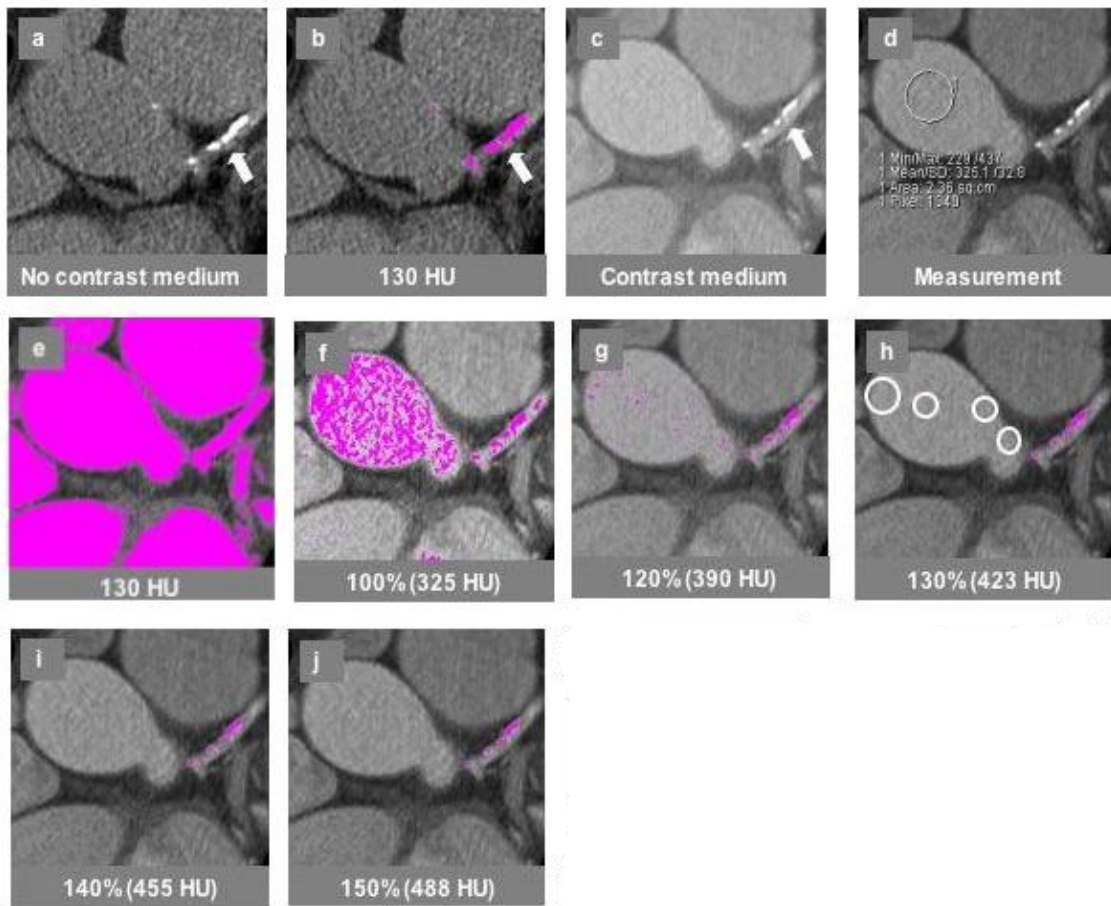


Abb.9 Bestimmung des optimalen HU-Schwellenwertes für das Kalkcoring in der koronaren CT-Angiographie eines Beispielpatienten. Die Bilder zeigen die axiale Sicht auf eine kalzifizierte Läsion (Pfeil) in dem Hauptstamm und der A. anterior descendens der linken Koronararterie in einer nativen Aufnahme(a-b) und in kontrastierten Aufnahmen (c-j). In den nativen Aufnahmen werden bei einem Schwellenwert von 130 HU nur die verkalkten Läsionen (pinkes Areal) von dem halbautomatischen Algorithmus erkannt (b). In der kontrastierten Aufnahme, mit einer mittleren Dichte der Aorta ascendens von 325 HU (d), resultierte ein Schwellenwert von 130 HU bzw. ein Schwellenwert von 100 % der mittleren intravaskulären Dichte der Aorta ascendens (325 HU) in einer deutlichen Fehlinterpretation von Kontrastmittel als Kalzifikationen (e, f). Die Dichte-Schwellenwerte wurden in 10 % Schritten von 120% bis 150% (g, h, i, j) festgelegt. Unter den Bildern ist der entsprechende Dichtewert festgehalten. In diesem Beispiel zeigt sich, dass unterhalb eines HU-Schwellenwertes von 140% der mittleren Dichte der Aorta ascendens Bildrauschen als Kalzifizierungen verkannt werden. Bei einem Schwellenwert oberhalb 140% konnte keine Fehlinterpretation von Bildrauschen als kalzifizierte Läsion beobachtet werden.

In der Analyse konnte bei HU-Schwellenwerten von mindestens 140 % der mittleren intravaskulären Dichte keine Fehlinterpretationen von intravaskulärem Kontrastmittel als Kalzifizierung beobachtet werden. Zur Berücksichtigung von Patienten mit höherem Bildrauschen wurde 150 % der individuellen mittleren intravaskulären Dichte der Aorta ascendens als optimaler HU-Schwellenwert zum Kalkscoring anhand der koronaren CT-Angiographie festgelegt.

2.7 Berechnung eines Kalibrationsfaktors für das Kalkscoring in der koronaren CT-Angiographie

Wie oben beschrieben, werden umso mehr kalzifizierte Plaques nicht erkannt und als kleiner erfasst, je höher der HU-Schwellenwert für kalzifizierte Läsionen für das Kalk-Scoring in der koronaren CT-Angiographie festgelegt wird. Daraus folgt, dass bei höheren HU-Schwellenwerten der kontrastierten Aufnahmen niedrigere kalkulierte Kalkscores im Vergleich zu den entsprechenden nativen Aufnahmen des Standardverfahrens resultieren. Um Kalkscores, die in der koronare CT-Angiographie mit unterschiedlichen HU-Schwellenwerten bestimmt wurden, vergleichbar zu machen zu solchen, die durch die herkömmliche Methode nach Agatston ermittelt werden (Agatston et al., 1999), wird ein Kalibrationsfaktor benötigt. Ein solcher Kalibrationsfaktor muss deshalb von dem jeweiligen individuellen HU-Schwellenwert abhängig sein. Abbildung 10 stellt das Prinzip der Bestimmung eines Kalibrationsfaktors schematisch dar.

Abbildung 10: Prinzip der Bestimmung eines Kalibrationsfaktors

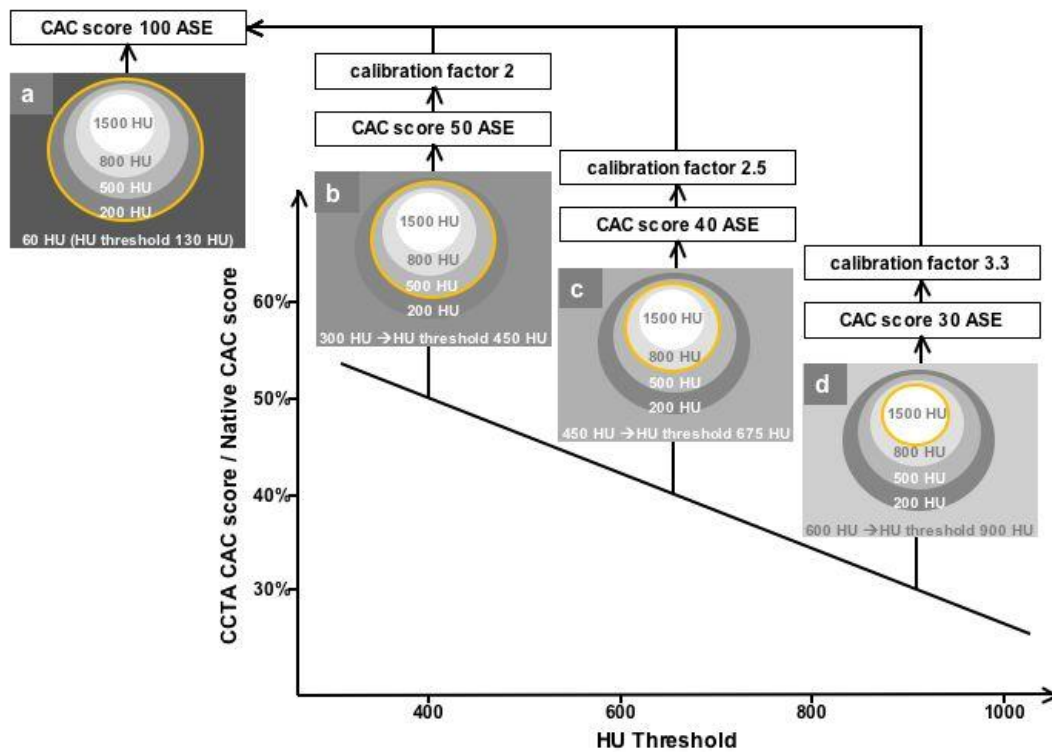


Abb. 10 Die Darstellung links oben (a) zeigt eine kalzifizierte Plaque in einem nativen Scan mit unterschiedlich dichten Bereichen (200 – 1500 HU, umgebendes Gewebe 60 HU). In diesem Modell errechnet die halbautomatische Software bei dem Standard-HU-Schwellenwert von 130 HU für diese Läsion 100 ASE Einheiten. Alle Bereiche innerhalb des orangenen Kreises werden als Kalzifizierung identifiziert. Die übrigen Darstellungen (b-d) zeigen die entsprechende Läsion in der kontrastierten Aufnahme bei unterschiedlichen Dichteschwellenwerten. Bei einer intravasalen Dichte von 300 HU würde bei einem HU-Schwellenwert von 450 HU (150 % der mittleren intravaskulären Dichte) ein Kalkscore von 50 ASE resultieren. Dieser Kalkscore muss mit einem Kalibrationsfaktor von 2 multipliziert werden, um mit dem Wert eines nativen Scans vergleichbar zu sein. Bei Patienten mit höherer intravasaler Dichte und somit höheren HU-Schwellenwerten (c,d), ergibt das Kalkscoring niedrigere Werte. Deshalb muss der Kalibrationsfaktor bei der Verwendung von höheren HU-Schwellenwerten höher sein.

Um diese Kalibrationsfaktoren zu bestimmen, wurde zunächst das Ausmaß der koronaren Verkalkung als Kalkscore in ASE in den kontrastierten Aufnahmen der koronaren CT-Angiographie der ersten Kohorte bestimmt. Diese Kalkscores wurden dann mit den Kalkscores aus den nativen Scans korreliert. Mit den Daten dieser 100 Patienten wurde dann eine lineare Regressionsanalyse in Abhängigkeit des jeweils verwendeten HU-Schwellenwertes (150 % der mittleren intravaskulären Dichte) und

dem Verhältnis zwischen den Kalkscores der koronaren CT-Angiographie und der nativen Aufnahmen durchgeführt. Ausgehend von der Steigung und dem Schnittpunkt der berechneten Regressionslinie mit der Y-Achse wurden die, von den individuellen HU-Schwellenwerten abhängigen, Kalibrationsfaktoren bestimmt.

Die ermittelte Regressionslinie zeigte eine Steigung von $-0,0003$ und einen Schnittpunkt mit der Y-Achse bei $0,4028$. Der Kalibrationsfaktor für das Kalk-Scoring anhand der koronaren CT-Angiographie wurde wie folgt bestimmt:

$$\text{Kalibrationsfaktor} = \frac{1}{[(\text{individueller HU-Schwellenwert} * \text{Steigung}) + \text{Schnittpunkt Y-Achse}]}$$

Anhand der auf diese Art errechneten Kalibrationsfaktoren wurden die Kalkscores der koronaren CT-Angiographie mit denen des Standardverfahrens nach Agatston vergleichbar gemacht.

2.8 Quantifizierung der Koronarverkalkung in der koronaren CT-Angiographie

Die Berechnung des Kalkscore mittels der koronaren CT-Angiographie erfolgte ähnlich zum Kalkscoring aus den nativen Aufnahmen. Durch die semiautomatische Software syngo Calcium Scoring (Siemens Healthcare, Forchheim, Deutschland) wurden alle Areale der Aufnahme, die eine Dichte oberhalb des individuell festgelegten HU-Dichteschwellenwert aufwiesen (150 % der individuellen mittleren intravaskulären Dichte) farbig markiert. Danach wurden die intravasal gelegenen Läsionen manuell markiert und der Kalkscore durch die Software berechnet. Der so ermittelte Kalkscore wurde dann mit dem individuell festgelegten, von dem jeweiligen Dichteschwellenwert abhängigen Kalibrationsfaktor multipliziert, um so einen Kalkscore zu erhalten, der mit dem konventionellen Kalkscoring aus nativen Aufnahmen vergleichbar ist. Abbildung 11 demonstriert das Kalkscoring in einem nativen Scan sowie einer koronaren CT-Angiographie Aufnahme beispielhaft.

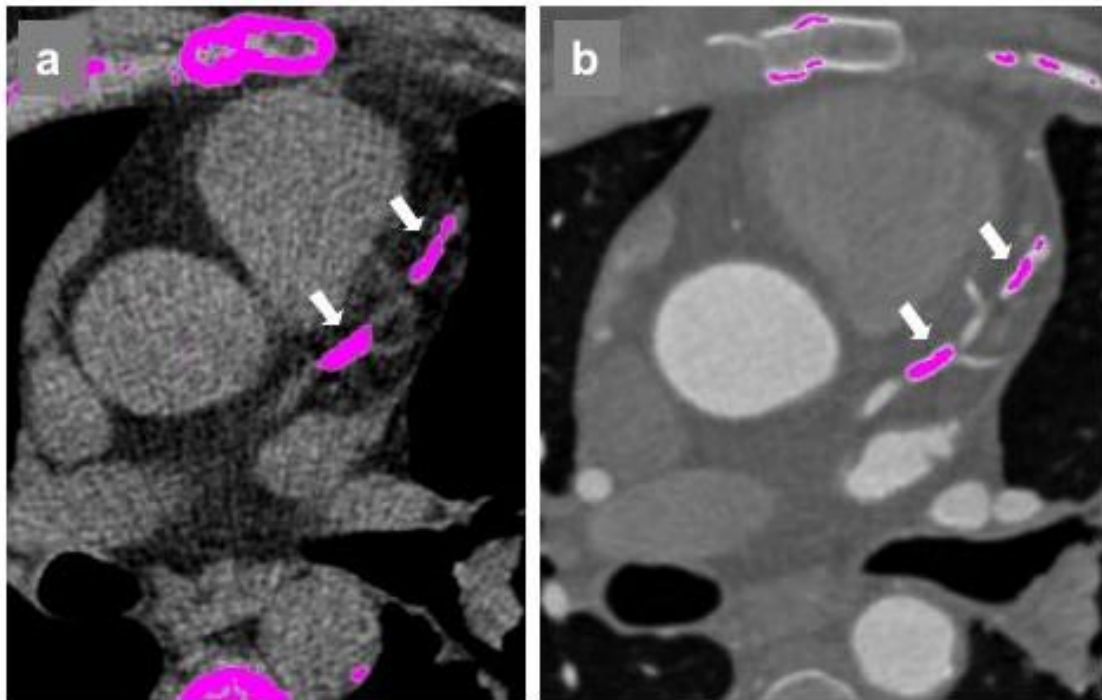


Abbildung 11: Beispiel eines Kalkscorings in einem nativen- (a) und CCTA scan (b)

Abb 11 Beispiel eines Kalkscorings in einem nativen Scan (a) und einer kontrastmittelverstärkten Aufnahme (b). In der nativen Aufnahme wurde der Standardschwellenwert von 130 HU verwendet. In der kontrastierten Aufnahme war die mittlere Dichte der Aorta ascendens 600 HU und der daraus resultierende HU-Schwellenwert 900 HU (150 % der mittleren Dichte der Aorta ascendens). Die kalzifizierten Läsionen in der RIVA sind auf beiden Abbildungen mit Pfeilen markiert. Aufgrund des höheren HU-Schwellenwertes in der koronaren CT-Angiographie sind die identifizierten Läsionen kleiner als in der nativen Aufnahme.

2.9 Validierung der Methode

Um die oben beschriebene Methode zur Bestimmung des Kalkscores in der koronaren CT-Angiographie zu validieren, wurde das Ausmaß der Koronarverkalkung in den nativen- sowie den kontrastmittelverstärkten Aufnahmen einer zweiten Patientenkohorte bestimmt. Diese zweite Kohorte bestand aus 500 weiteren Patienten. Die Kalkscores der nativen- sowie der kontrastierten Aufnahmen wurden gemäß der oben beschriebenen Schritte 2.5 bis 2.8 bestimmt.

2.10 Kardiovaskuläre Risikostratifizierung

Aufgrund der Kalkscores aus den nativen Scans und den Aufnahmen aus der koronaren CT-Angiographie wurden die Patienten nach Alter und Geschlecht in Risikoperzentilen nach Schmermund et al. (Schmermund et al., 2002) gruppiert. Die in dieser Studie beschriebene europäische Patientenkohorte wurde als Referenzgruppe benutzt, da es sich auch bei unserer Studie um eine vorwiegend europäische Patientenkohorte handelte.

Zudem wurden die Patienten nach ihrem absoluten Kalkscore in Risikogruppen nach aufsteigendem Risiko kategorisiert. Hierbei wurde eine gängige Methode der Risikostratifizierung angewendet, wobei ein Kalkscore von 0 ASE ein sehr niedriges Risiko darstellt, Scores zwischen 1 – 100 ein niedriges Risiko, Scores von 101 – 400 ein intermediäres Risiko, und ein hohes Risiko Patienten mit einem Kalkscore ≥ 400 (Budoff, 2009). Die Tabellen 1a und 1b fassen die Risikostratifizierung nach absolutem Kalkscore, beziehungsweise nach alters- und geschlechtsspezifischen Perzentilen, zusammen.

Tabelle 1a: Risikostratifizierung nach absolutem Kalkscore

Absoluter Kalkscore	Risikogruppe
0 ASE	Sehr niedriges Risiko
1-100 ASE	Niedriges Risiko
101-400 ASE	Intermediäres Risiko
≥ 400 ASE	Hohes Risiko

Tabelle 1b: Risikostratifizierung nach alters- und geschlechtsspezifischen Perzentilen

Alters- und Geschlechtsspezifische Perzentilen*	Risikogruppe**
< 75. Perzentile %	Niedriges relatives Risiko
≥ 75 . Perzentile %	Hohes relatives Risiko

*Perzentilen nach Agatston-Äquivalent-Score (ASE)

**relatives Risiko für kardiale Ereignisse

In der anschließenden Analyse wurde die Risikogruppierung der Patienten zwischen den nativen Scans und den Aufnahmen der koronaren CT-Angiographie in Bezug auf die absoluten Kalkscores, wie auch die alters- und geschlechtsspezifischen Perzentilen verglichen, um ein Maß der Übereinstimmung zu finden.

2.11 Statistische Analyse

Die Kalkscores der nativen Bildaufnahmen wurden mit denen der koronaren CT-Angiographie verglichen. Kontinuierliche Variablen wurden hierbei als Median [Interquartilsabstand, (IQR)] ausgedrückt und mittels des Wilcoxon-Rangsummentest verglichen. Um den Zusammenhang zwischen zwei kontinuierlichen Variablen zu ermitteln, wurde der Pearson-Korrelationskoeffizient bestimmt. Kategorische Variablen wurden anhand des Student t-Tests miteinander verglichen und als Frequenzen oder als Prozente ausgedrückt. Sowohl der systematische Fehler als auch die Schwankungsbreite der Übereinstimmung der Messwerte beider Verfahren wurde nach einer Methode von Bland und Altman (Bland et Altman, 1986) analysiert. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Alle statistischen Analysen wurden mit der Software SPSS (Version 16.0.1, SPSS Inc., Chicago, USA) durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenmerkmale

Es wurden die Daten von insgesamt 600 Patienten, welche den Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen, analysiert. Davon befanden sich 100 Patienten in der ersten Kohorte und 500 Patienten in der zweiten Kohorte.

Zu dem Zeitpunkt der Datenerhebung betrug das Durchschnittsalter (\pm Standardabweichung) der Patienten 64 ± 9 für die erste Kohorte, sowie 60 ± 11 für die zweite Kohorte. Der männliche Anteil der Patienten der ersten Kohorte lag bei 79% (79 Männer) und bei der zweiten Kohorte bei 64,6% (318 Männer). Das durchschnittliche Gewicht in kg betrug 83 ± 15 bei einer Durchschnittsgröße von $1,73 \pm 0,1$ m für Kohorte 1 beziehungsweise 80 ± 16 kg und $1,74 \pm 0,1$ m für Kohorte 2.

Die Prävalenz der anamnestisch erhobenen kardiovaskulären Standardrisikofaktoren betrug für arterielle Hypertonie in der ersten Kohorte 81% (n=81), für die zweite Kohorte 66,4% (n=332). Als weiterer Risikofaktor fand sich ein Diabetes Mellitus bei 12% (n=12) der Patienten der ersten, sowie bei 9,2% (n=46) der zweiten Kohorte. 15% (n=15) der ersten Kohorte, beziehungsweise 34,2% (n=171) der zweiten Kohorte gaben an, aktive Raucher zu sein; 72% (n=72) der Patienten der Kohorte 1 boten eine Hypercholesterinämie, in der zweiten Kohorte waren dies 51,4% (n=257). Der Risikofaktor einer positiven Familienanamnese fand sich bei 29% (n=29) der Kohorte 1, sowie bei 27,8% (n=139) der Kohorte 2.

Die durchschnittliche Herzfrequenz in Schlägen pro Minute (bpm) betrug in der ersten Kohorte 59 ± 8 und in der zweiten Kohorte 59 ± 9 . In der ersten Kohorte wurden 99% (n=99) der Patienten und in der zweiten Kohorte 97,8% (n=489) der Patienten Nitroglycerin sublingual bei einem systolischen Blutdruck von über 100 mmHg verabreicht. Bei einer Herzfrequenz > 60 bpm wurden 67% (n=67) der Patienten der Kohorte 1, beziehungsweise 61% (n=305) der Patienten der zweiten Kohorte Metoprolol zur Frequenzkontrolle intravenös appliziert.

Tabelle 2: Patientenmerkmale

		Kohorte 1	Kohorte 2
Patienten	n	100	500
Alter	Jahre	64 ± 9	60 ± 11
Männliches Geschlecht	n (%)	79 (79)	318 (64,6)
Gewicht	kg	83 ± 15	80 ± 16
Größe	m	1,73 ± 0,1	1,74 ± 0,1
Arterielle Hypertonie	n (%)	81 (81)	332 (66,4)
Diabetes Mellitus	n (%)	12 (12)	46 (9,2)
Aktive Raucher	n (%)	15 (15)	171 (34,2)
Hypercholesterinämie	n (%)	72 (72)	257 (51,4)
Positive Familienanamnese	n (%)	29 (29)	139 (27,8)
Nitrate p.o.	n (%)	99 (99)	489 (97,8)
Metoprolol i.v.	n (%)	67 (67)	305 (61)
Herzfrequenz	bpm	59 ± 8	59 ± 9

Tabellarische Darstellung von Patientenmerkmalen der ersten und zweiten Kohorte. Aufgeführt sind erhobene Grunddaten (Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe), Prävalenz von kardiovaskulären Risikofaktoren, der Anteil an Patienten, die aufgrund ihrer Herzfrequenz oder ihres systolischen Blutdrucks mediziert wurden sowie die durchschnittliche Herzfrequenz. Daten sind in n (Prozentsatz) oder Mittelwert ± Standardabweichung angegeben.

3.2 Scanparameter

42% (n=42) der Bildaufnahmen der ersten Kohorte wurden mit einer Röhrenspannung von 100 kV durchgeführt, 58% (n=58) mit einer Röhrenspannung von 120 kV. Für die zweite Kohorte wurden jeweils 50% (n=250) der Aufnahmen mit einer Röhrenspannung von 100 kV, beziehungsweise mit einer Röhrenspannung von 120 kV aufgenommen.

Das Dosis-Längen-Produkt für die Bildaufnahmen des native Kalkscorings betrug in der ersten Kohorte durchschnittlich 78 ± 99 mGy*cm und in der zweiten Kohorte 68 ± 34 mGy*cm. Für die Aufnahmen des Kalkscorings mittels der koronaren CT-Angiographie (CCTA) belief sich das durchschnittliche Dosis-Längen-Produkt auf 552 ± 389 mGy*cm für Kohorte 1, sowie auf 469 ± 325 mGy*cm für die zweite Kohorte.

Tabelle 3: Scanparameter

		Kohorte 1	Kohorte 2
Röhrenspannung			
-100	kV	42 (42)	250 (50)
-120	kV	58 (58)	250 (50)
Dosis-Längen-Produkt (Nativ Scan)	mGy*cm	78 ± 99	68 ± 34
Dosis-Längen-Produkt (CCTA)	mGy*cm	552 ± 389	469 ± 325

Tabellarische Auflistung technischer Scanparameter zu den Aufnahmen der ersten und zweiten Kohorte. Daten sind in n (Prozentsatz) oder Mittelwert ± Standardabweichung angegeben.

3.3 Ermittelte Kalkscores

Die Validierung der entwickelten Methode erfolgte anhand der Daten der zweiten Kohorte. Deshalb beziehen sich die folgenden Ergebnisse auf die Daten dieser Patientenpopulation.

Die mittlere intravasale Dichte der Aorta ascendens betrug im Durchschnitt 448 ± 107 HU. Der für das Kalkscoring in der CCTA angewandte HU-Schwellenwert (150 % der mittleren Dichte der Aorta ascendens) lag durchschnittlich bei 672 ± 154 HU.

Die geschätzte mittlere Strahlendosis belief sich auf $1,0 \pm 0,5$ mSv für einen nativen Scan, sowie $6,6 \pm 4,6$ mSv für einen Scan mit Kontrastmittel der koronaren CT-Angiographie.

Der mittlere Kalkscore in den nativen Aufnahmen betrug 108 ± 170 ASE und in den Aufnahmen der koronaren CT-Angiographie 94 ± 162 ASE.

In dem nativen Scan wurde bei 37,6 % (n = 188) der untersuchten Patienten ein ASE 0 festgestellt. Im Vergleich dazu zeigte sich in den kontrastierten Aufnahmen ein ASE

0 bei 38,6 % (n = 193) der Patienten. Bei 31,2 % (n = 156) der Nativaufnahmen wurde ein ASE 1 – 99 berechnet, mittels der kontrastierten Aufnahmen zeigte sich diese Kalkscore Einteilung bei 32,4 % (n = 162). Ein ASE 100 – 399 wurde bei 22,8 % (n = 114) der nativen Scans ermittelt, in den Aufnahmen der koronaren CT-Angiographie waren es 21,0 % (n = 105). In dem nativen Scan wurde bei 8,2 % (n = 42) der Patienten ein ASE \geq 400 berechnet, vergleichend hierzu wurde bei 8,0 % (n = 40) der kontrastierten Aufnahmen ein solcher ASE erhoben. Tabelle 4 fasst die Daten systematisch zusammen.

Tabelle 4: Verteilung der Kalkscores

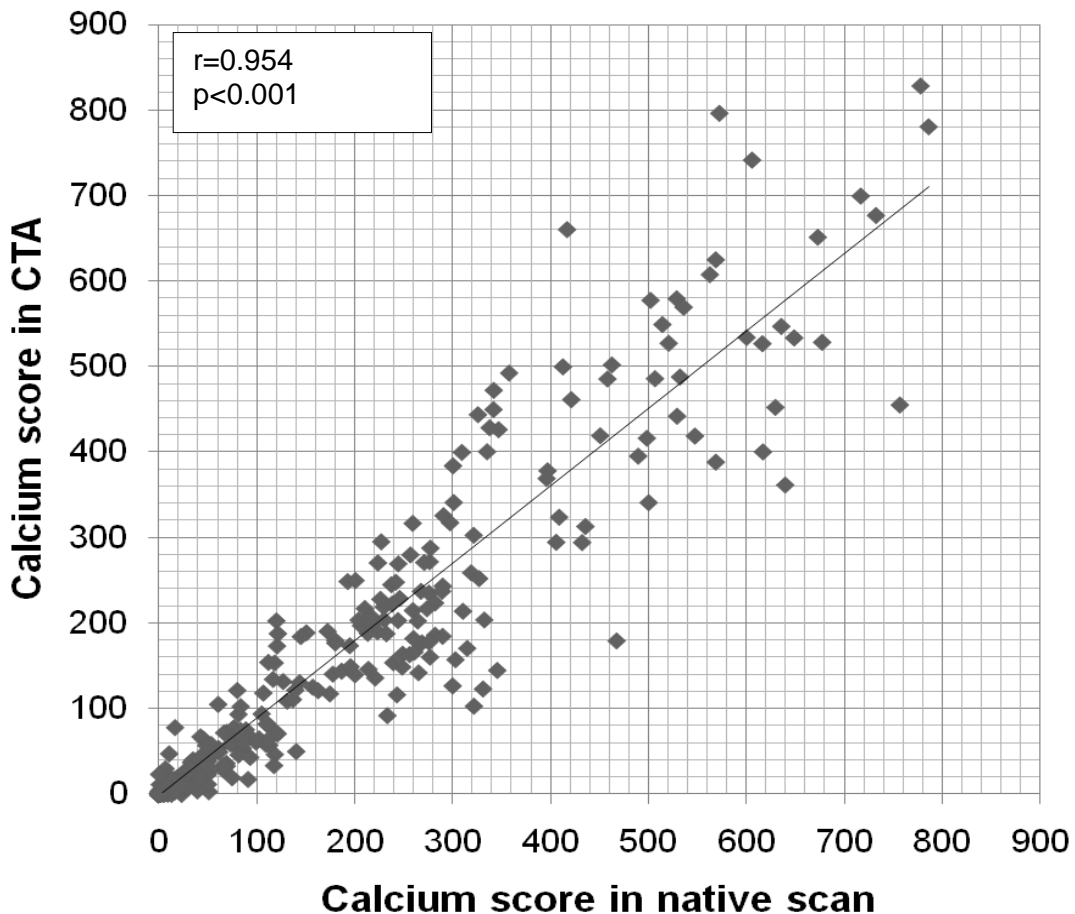
Kalkscore in ASE*		Nativer Scan	Kontrastierter Scan
ASE 0	n (%)	188 (37,6)	193 (38,6)
ASE 1 - 99	n (%)	156 (31,2)	162 (32,4)
ASE 100 - 399	n (%)	114 (22,8)	105 (21,0)
ASE \geq 400	n (%)	42 (8,4)	40 (8,0)

Daten sind in n (Prozentsatz) angegeben.

**Agatston Score Äquivalent*

Zwischen den Kalkscores der Nativaufnahmen sowie den Kalkscores der kontrastierten Aufnahmen zeigte sich eine hohe Korrelation. Abbildung 12 zeigt ein Streudiagramm, welches die Kalkscores der Nativ- sowie der kontrastierten Aufnahmen aller 500 Patienten zeigt ($r = 0,954$; $p < 0,001$). Die x-Achse zeigt die Kalkscores der Nativaufnahmen, die y-Achse die Scores der kontrastierten Aufnahmen. Die schwarze Linie repräsentiert eine Trendlinie.

Abbildung 12: Kalkscores in den nativen- sowie den kontrastierten Scans



Kalkscores aller 500 Patienten der zweiten Kohorte, aufgetragen in einem Streudiagramm. Die x-Achse stellt die Kalkscores der Nativaufnahmen dar, auf der y-Achse sind die Scores der kontrastierten Aufnahmen abgebildet. Die schwarze Linie repräsentiert eine Trendlinie. Es zeigt sich eine hohe Korrelation.

r - Korrelationskoeffizient

p - Wahrscheinlichkeitswert

Die Bestimmung der Kalkscores anhand der koronaren CT-Angiographie wies im Vergleich zu der Standardmethode einen systematischen Messfehler von $-13,6$ Kalkscore-Einheiten auf. Die Schwankungsbreite der Übereinstimmung der beiden Methoden (2 Standardabweichungen) lag zwischen $-128,3$ und $101,1$ Kalkscore-Einheiten. Abbildung 13 zeigt ein Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der Messwerte der Standardmethode und der hier entwickelten Methode.

Abbildung 13: Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der Messwerte beider Methoden

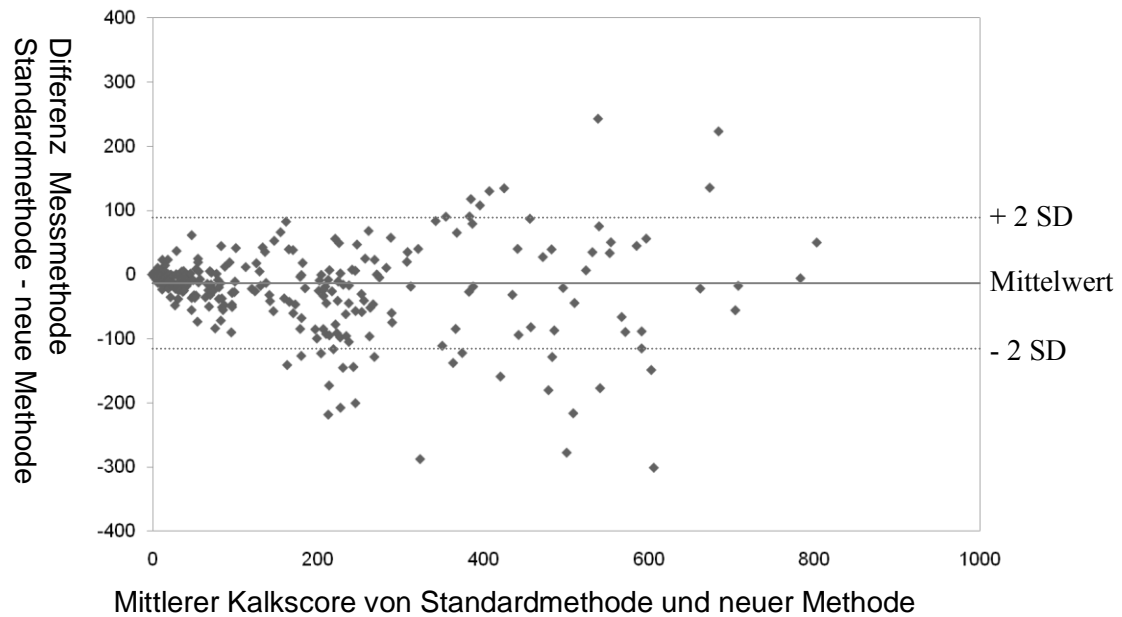


Abb. 13: Bland-Altman-Diagramm zur Darstellung der Übereinstimmung von Messwerten zwischen der konventionellen Methode des Kalkscoring anhand nativer Aufnahmen und der hier entwickelten Methoden mittels der koronaren CT-Angiographie.

SD - Standardabweichung

3.4 Kardiovaskuläre Risikoklassifizierung nach absolutem Kalkscore

Bei der kardiovaskulären Risikoklassifizierung anhand der absoluten Kalkscores in sehr niedriges Risiko (Score 0), niedriges Risiko (Score 1 – 99), intermediäres Risiko (100 – 399) oder hohes Risiko (≥ 400), wurden 90% der Patienten aufgrund der kontrastierten Aufnahmen der CCTA korrekt in die entsprechenden Risikokategorien der nativen Aufnahmen klassifiziert.

Im Vergleich zu der Standardmethode des Kalkscorings mit nativen Aufnahmen wurden durch die hier entwickelte Methode 7 Patienten (1,4%) in die

Hochrisikogruppe mit Kalkscore Einheiten ≥ 400 klassifiziert, die in der Standardmethode einen Kalkscore von unter 400 aufwiesen. 9 Patienten (1,8%) mit konventionellen Kalkscores unter 400 wurden aufgrund der kontrastierten Aufnahmen in Bezug auf die Standardmethode in die Hochrisikogruppe (≥ 400 ASE) klassifiziert. 14 Patienten (2,8%), die im nativen Scan Kalkscores von 100 – 399 (intermediäres Risiko) aufwiesen, zeigten im kontrastierten Scan lediglich Scores zwischen 1 – 99 (niedriges Risiko). Im Gegensatz dazu wurden bei 3 Patienten (0,6%) mit der Standardmethode Kalkscores von 1 – 99 berechnet, mit der hier entwickelten Methode wurden diese Patienten aber in die nächsthöhere Risikogruppe (Kalkscore 100-399) gruppiert.

Nur 8 Patienten (1,6%) zeigten Koronarkalk in der Nativaufnahme, jedoch keine Kalzifizierung in den kontrastierten Aufnahmen der CCTA. Diese 8 Patienten wiesen niedrige Kalkscores auf, mit einem Mittelwert von 5,5 ASE. Bei 4 Patienten (0,8%), die im Kalkscoring mittels der nativen Aufnahmen keine Verkalkung zeigten, konnte mit der hier entwickelten Methode Koronarkalk festgestellt werden.

Insgesamt wurden 31 Patienten (6,2%) durch die Standardmethode des Kalkscorings in jeweils eine höhere Risikogruppe eingestuft als mit der Methode basierend auf kontrastierter Aufnahmen. Bei 16 Patienten (3,2%) dagegen wurde mittels der koronaren CT-Angiographie ein höherer Kalkscore gemessen als mit der Standardmethode. Diese Patienten wurden somit nach der Standardmethode jeweils eine Risikogruppe niedriger eingestuft. Abbildung 14 zeigt die Unterschiede in der Risikostratifizierung zwischen den beiden Methoden.

Abbildung 14: Unterschiede der Risikostratifizierung zwischen der Standardmethode und der hier entwickelten Methode zur Bestimmung des koronaren Kalkscores

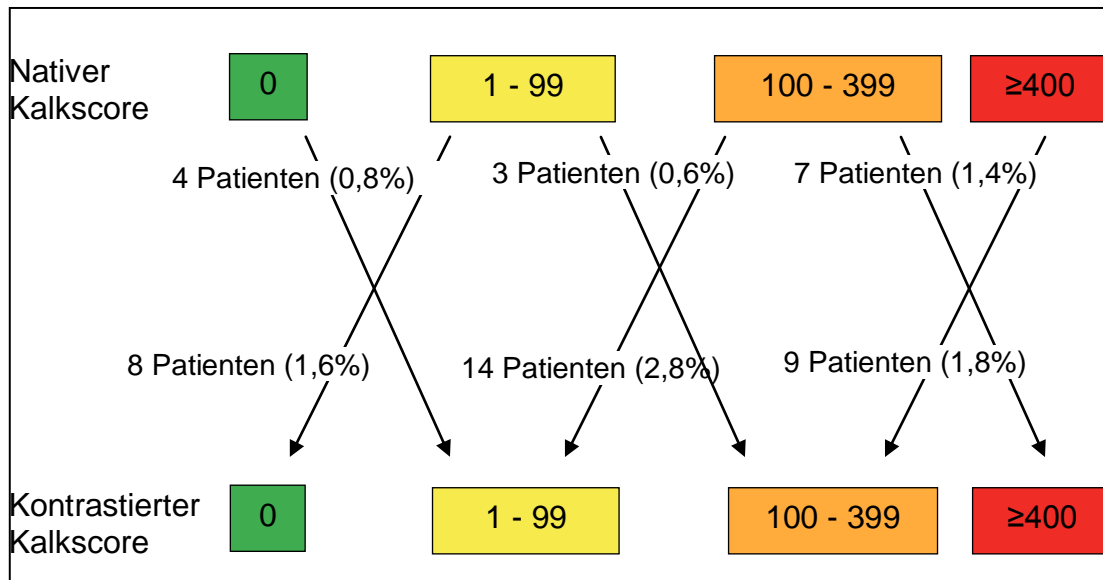


Abb. 14 Unterschiede der Risikostratifizierung zwischen der Standardmethode zur Messung des Koronarkalks und der hier entwickelten Methode mittels koronarer CT-Angiographie. Die Balken sind in Risikogruppen abhängig von der absoluten Kalkscore (ASE) unterteilt. ASE 0 (sehr niedriges Risiko), ASE 1-99 (niedriges Risiko), ASE 100-399 (intermediäres Risiko), ASE ≥ 400 (hohes Risiko). Die Pfeile zeigen an, wieviele Patienten aufgrund der jeweils gemessenen absoluten Kalkscores in eine andere Risikokategorie gruppiert wurden.

3.5 Kardiovaskuläre Risikoklassifizierung nach alters- und geschlechtsabhängigen Perzentilen

Anhand der hier entwickelten Methode zur Bestimmung des koronaren Kalkscore mit CCTA im Vergleich zu der Standardmethode mit nativen Aufnahmen wurden mehr als 95 % aller untersuchten Patienten der 2. Kohorte korrekt anhand der 75. alters- und geschlechtsspezifischen Perzentilen klassifiziert.

6 Patienten (1,2 %) wurden entgegen der Standardmethode des Kalkscorings höher als die alters- und geschlechtsabhängige 75. Perzentile eingestuft. Gleichsam wurden durch die hier entwickelte Methode 18 Patienten (3,6%) unter die alters- und geschlechtsabhängige 75. Perzentile gruppiert, welche nach der Standardmethode Kalkscores oberhalb der 75. Perzentile aufwiesen. Abbildung 15 stellt diese

Unterschiede im Bezug auf die 75. alters- und geschlechtsabhängigen Perzentilen zwischen den zwei genannten Methoden graphisch dar.

Abbildung 15: Unterschiede der Risikostratifizierung nach der 75. alters- und geschlechtsabhängigen Perzentilen zwischen den beiden Methoden

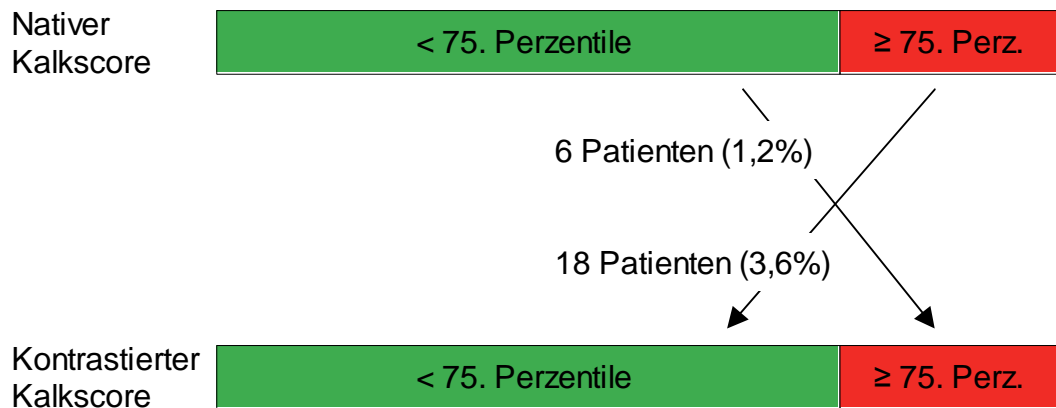


Abb. 15 Unterschiede der Risikoklassifizierung nach der alters- und geschlechtsabhängigen 75. Perzentile des Agatston-Scores zwischen der Standardmethode und der hier entwickelten Methode. Die Pfeile zeigen an, wie viele Patienten aufgrund von Unterschieden zwischen den Methoden in eine jeweils andere Risikokategorie klassifiziert wurden.

Die koronare CT-Angiographie wurde bei 50% der Patienten mit einer Röhrenspannung von 120 kV, bei den anderen 50% mit einer Röhrenspannung von 100 kV durchgeführt.

In dem Vergleich dieser zwei Gruppen in Bezug auf die korrekte Risikostratifizierung konnten ähnliche Korrelationskoeffizienten von 0,96 und 0,95 in Bezug auf die Standardmethode beobachtet werden. 95,4 % der mit 120 kV untersuchten Patienten wurden mittels der hier entwickelten Methode in die, in Bezug zu der Standardmethode, korrekte Risikogruppe klassifiziert; bei den Patienten mit 100 kV Röhrenspannung waren dies 95,6 %. Die Genauigkeit der Risikoklassifizierung bei Patienten mit 120 kV und 100 kV Röhrenspannung in der koronaren CT-Angiographie war vergleichbar ($p = 0,66$).

4. Diskussion

Für die Prävention und Diagnostik der koronaren Herzerkrankung im klinischen Alltag spielt die Beurteilung von kardiovaskulären Risikofaktoren, sowie die Zuordnung von Patienten in verschiedene Risikokategorien eine herausragende Rolle. In Studien konnte gezeigt werden, dass Koronarkalk ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse ist (Taylor et al., 2005; Yeboah et al., 2012). Außerdem zeigten die Ergebnisse der MESA-Studie (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), dass Koronarkalk zusammen mit den Framingham-Risikofaktoren die Risikovorhersage für koronare Ereignisse verbessern kann (Detrano et al., 2008; Polonsky et al., 2010).

Ziel dieser Arbeit war es, eine Methode zu entwickeln und zu validieren um die koronare Kalklast eines Patienten durch Kalkscoring aus Aufnahmen der koronaren CT-Angiographie zu ermitteln und nicht, wie herkömmlich, aus nativen CT-Aufnahmen.

4.1 Diskussion der Ergebnisse

Die hier durch die koronare CT-Angiographie ermittelten Kalkscores zeigten eine Treffsicherheit von über 95% im Rahmen der alters- und geschlechtsspezifischen Perzentilen und somit eine hohe Genauigkeit in Bezug auf die kardiovaskuläre Risikostratifizierung im Vergleich mit Kalkscoring anhand nativer CT-Aufnahmen.

Die durch die koronare CT-Angiographie ermittelten Kalkscores zeigten eine hohe Korrelation ($r = 0,954$; $p < 0,001$) zu den Scores aus nativen Aufnahmen. Trotz kleiner Abweichungen bei den berechneten Kalkscores zwischen den zwei Messverfahren konnten mit der koronaren CT-Angiographie über 90% aller Patienten anhand ihres Kalkscores, in Bezug auf die nativen Aufnahmen, in die korrekten kardiovaskulären Risikokategorien klassifiziert werden.

Hervorzuheben ist, dass es bei vier Patienten mit Aufnahmen der koronaren CT-Angiographie gelang, Koronarkalk darzustellen, der in den nativen Aufnahmen nicht nachweisbar war. Dies ist am ehesten mit der geringeren Schichtdicke der koronaren CT-Angiographie von 0,6 mm im Vergleich zu den nativen Aufnahmen mit 3,0 mm

zu erklären, die in einer höheren räumlichen Auflösung resultiert. Somit weist die koronare CT-Angiographie möglicherweise eine vergleichbare oder sogar höhere Präzision in der Erkennung und Beurteilung von kalzifizierten Plaques auf. In den kontrastierten Aufnahmen könnten somit kleine kalzifizierte Plaques erkannt werden, die sonst mit der Standardmethode möglicherweise übersehen werden.

Kalkscoring anhand der koronaren CT-Angiographie zeigte in unserer Analyse im Vergleich zu Kalkscoring mit nativen Aufnahmen einen systematischen Messfehler von $-13,6$ Kalkscore-Einheiten. Kalzifizierte Läsionen mit einem niedrigen Dichtewert werden möglicherweise von der koronaren CT-Angiographie nicht erfasst, da hierbei durch die Anreicherung von Kontrastmittel ein höherer HU-Dichteschwellenwert verwendet werden muss und dieser über dem Dichtewert der Läsionen liegt. Jedoch war lediglich bei 8 Patienten (1,6 %), welche kleine kalzifizierte Läsionen und somit einen sehr niedrigen Kalkscore (durchschnittlicher Kalkscore 5,5 ASE) in den nativen Aufnahmen aufwiesen, in der koronaren CT-Angiographie kein Koronarkalk darstellbar. Die Unterschätzung der Kalkscores könnte auch auf die Unterschiede in den Scanparametern der koronaren CT-Angiographie und den nativen CT-Aufnahmen hinweisen, vor allem in Bezug auf die unterschiedlichen Schichtdicken. Die höhere Schichtdicke der nativen CT-Aufnahmen und die daraus resultierenden erhöhten Partialvolumeneffekte und vermehrte Überstrahlung des Gefäßlumens (Blooming Artefakte) könnten zu einer Überschätzung der kalzifizierten Plaques führen, wobei kleine verkalkte Läsionen möglicherweise wegen der schlechteren räumlichen Auflösung in nativen CT-Aufnahmen übersehen werden könnten.

In dieser Studie wurden zwei Methoden zur kardiovaskulären Risikostratifizierung mit dem Risikofaktor der koronaren Verkalkung verwendet; zum einen eine Gruppierung der Patienten in vier Risikoklassen nach aufsteigendem Kalkscore und Risiko (Budoff et al., 2009) und zum anderen eine Klassifizierung der Patienten nach der alters- und geschlechtsadjustierten 75. Kalkscoreperzentile (Schmermund et al., 2002). In der Literatur gibt es einige Diskussion über die Wertigkeit der beiden Klassifizierungssysteme, in anderen Worten, ob es der absolute Kalkscore ist oder der Kalkscore in Relation zu anderen gleichaltrigen Patienten des gleichen Geschlechts und der gleichen Ethnizität, der am stärksten mit einem erhöhten kardiovaskulären

Risiko korreliert. Raggi et al. kamen zu dem Ergebnis, dass alters- und geschlechtsadjustierte Agatston-Score Perzentilen effektiver sind für die Beurteilung des individuellen kardiovaskulären Risikos als absolute Kalkscores (Raggi et al., 2000). Wong et al. schlussfolgerten aus ihren Daten von 928 asymptomatischen Männern und Frauen, dass beide Methoden der Risikostratifizierung ähnlich akkurat sind (Wong et al., 2002). Neuere Studien kamen zu dem Schluss, dass absolute Kalkscores in Bezug zur kardiovaskulären Risikostratifizierung in asymptomatischen Patienten besser abschneiden als alters-/geschlechts- und ethnizitätsspezifische Perzentilen (Budoff et al., 2009; Akram et Voros, 2007). Letztlich kommen im klinischen Alltag beide Klassifizierungssysteme zur Risikostratifizierung parallel zum Einsatz.

Ein großes Thema der kardialen Computertomographie bleibt nach wie vor die Belastung der Patienten durch die ionisierende Strahlung dieser Untersuchung. Um eine umfassende Beurteilung der koronaren Herzerkrankung eines Patienten zu erhalten, führen viele Zentren sowohl die native CT-Aufnahme des Herzens zum konventionellen Kalkscoring, wie auch die koronare CT-Angiographie für die Darstellung von Koronararterienstenosen und nicht-kalzifizierten Plaques durch. Durch die alleinige Durchführung der koronaren CT-Angiographie und die Ermittlung aller Informationen aus dieser einen Aufnahme könnte eine erhebliche Reduktion der Strahlenbelastung erreicht werden, insbesondere wenn die Strahlendosis der CTA durch neuere Untersuchungsmethoden weiter absinkt.

Die Höhe der anfallenden Strahlenexposition hängt von mehreren Faktoren ab, wie den gegebenen technischen Modalitäten. Wie weiter oben bereits erläutert, bedingt die Reduktion der Röhrenspannung der Aufnahmen für Kalkscoring bei geeigneten Patienten von 120 kV auf 100 kV eine Reduktion der anfallenden Strahlenexposition (Nakazato et al., 2009). Prospektiv EKG-getriggerte CT-Aufnahmen des Herzens, wie sie für diese Arbeit verwendet wurden, führen zu einer signifikant niedrigeren Strahlenbelastung der Patienten als retrospektive Aufnahme-Schemata. Die Schichtanzahl pro Rotation und die Anzahl der Strahlenquellen (Single vs. Dual Source) haben dagegen keinen signifikanten Effekt auf die Patientendosis (Efsthopoulos, 2011). Die effektive Strahlendosis bei konventionell durchgeführten Kalkscoring-Untersuchungen liegt, abhängig von dem verwendeten

Untersuchungsprotokoll, zwischen 0,8 und 10,5 mSv und durchschnittlich bei etwa 3,1 mSv (Kim et al., 2009). Die effektive Strahlendosis für die koronare CT-Angiographie wird zwischen 5 und 30 mSv und im Mittel mit 12 mSv beschrieben (Hausleiter et al., 2009). Geht man von diesen durchschnittlichen Werten aus, wäre durch die Möglichkeit eines Verzichts auf die native CT-Untersuchung des Herzens eine Strahlendosisreduktion für die Patienten im Mittel von 15,8 % zu erreichen. In unseren Patientenkohorten lag die Strahlendosis für die native CT-Aufnahme des Herzens bei lediglich 1,0 mSv. In der aktuellen Studie hätte der Verzicht auf eine native CT-Aufnahme des Herzens somit eine Strahlendosisreduktion von 13 % zur Folge gehabt. Durch die oben genannte Schwankungsbreite der effektiven Strahlendosen bei konventionellem Kalkscoring und einer optimalen Anpassung der Scanparameter wäre unter Umständen sogar noch eine weitaus höhere Senkung der Strahlenbelastung für die Patienten möglich.

Die alleinige Durchführung der koronaren CT-Angiographie zur Beurteilung der Koronararterien hinsichtlich Stenosierung und nicht-kalzifizierenden Läsionen wie auch zur Berechnung des Kalkscores könnte also im klinischen Alltag zu einer relevanten Reduktion der Strahlendosis für die Patienten führen.

4.2 Diskussion der Ergebnisse in Bezug auf vorhandene Literatur

Bereits im Jahr 2002 untersuchten Hong et al. mit einer Patientenkohorte von 50 Patienten die Möglichkeit, die absolute Masse des Koronarkalks mit Hilfe der koronaren CT-Angiographie zu bestimmen. Anhand einer Phantom-Studie legten die Forscher einen Kalibrationsfaktor fest und verwendeten einen Standard-Dichteschwellenwert von 350 HU für die koronare CT-Angiographie. Hong et al konnten mit dieser Methode eine hohe Korrelation ($r=0,977$) und eine niedrige mittlere Variabilität (19,7%) zwischen den Massen-Scores der nativen- sowie der kontrastierten Aufnahmen zeigen (Hong et al., 2002). Allerdings untersuchten die Autoren vor allem die Korrelation der Massen-Scores der beiden Aufnahme-Modalitäten und nicht den am häufigsten verwendeten Scoring-Algorithmus, den Agatston-Score.

Moselewski et al. untersuchten anhand einer kleinen Patientenkohorte von 30 Patienten die Möglichkeit, Koronarkalk aus kontrastierten Multidetektor-CT (MDCT) Aufnahmen zu quantifizieren (Moselewski et al., 2006). Sie kamen zu dem Schluss,

dass die Messung von Koronarkalk von dem gewählten Dichteschwellenwert abhängig ist und umso niedriger ausfällt je höher der Schwellenwert angesetzt ist. Unsere Daten bestätigen diese Beobachtungen. Außerdem beschrieben Moselewski et al., dass die CT-Abschwächung von Koronarkalk ähnlich der Abschwächung im Lumen von Koronararterien in kontrastierten Aufnahmen ist. Daraus folgerten sie, dass eine akkurate Quantifizierung von Koronarkalk mittels der kontrastierten MDCT der Koronarien schwierig durchführbar wäre. Allerdings gingen sie von 4 festgelegten Dichteschwellenwerten aus und nicht, wie hier beschrieben, von individuell festgelegten Dichteschwellenwerten, die genau auf diese Schwierigkeit eingehen. In den genannten Studien wurde eine geringere Variabilität der Koronarkalk-Messwerte zwischen Massen-Score Werten als zwischen Volumen- und Agatston-Score beobachtet und daraus gefolgert, dass der Massen-Score für eine akkurate Quantifizierung des Koronarkalks am geeignetsten wäre. Tatsächlich weist der Massen-Score, wie auch der Volumen-Score eine bessere Reproduzierbarkeit im Vergleich mit dem Agatston-Score auf, allerdings besteht die beste Datenlage im Hinblick auf Risikostratifizierung und Prognose für den Agatston-Score, der auch traditionell der gebräuchlichste Wert für die Koronarkalkmessung ist (Leschka, 2009).

4.3 Limitationen

In dieser Analyse wurde der Bildrekonstruktionskernel B35f für die nativen CT-Aufnahmen und der Bildrekonstruktionskernel B36f für die Aufnahmen der koronaren CT-Angiographie verwendet. Beide Kernel weisen hinsichtlich der Kantenbetonung ähnliche Eigenschaften auf. Viele Zentren verwenden jedoch weichere Rekonstruktionskernel für die Bildrekonstruktion der koronaren CT-Angiographie und diese sind möglicherweise nicht geeignet für eine akkurate Bestimmung der Kalkscore mittels der koronaren CT-Angiographie mit dem hier vorgeschlagenen Verfahren.

In unserer radiologischen Abteilung wurden alle Patienten zunächst anhand einer nativen CT-Aufnahme ohne Kontrastmittel untersucht und der Kalkscore berechnet. Nur Patienten mit einem Kalkscore von 800 ASE oder weniger wurden anschließend mit der koronaren CT-Angiographie untersucht. Diese Analyse wurde somit nur mit Patienten mit Kalkscores von 800 ASE oder weniger durchgeführt und die Leistung

der hier entwickelte Methode wurde somit nicht hinsichtlich Patienten mit sehr hoher koronarer Kalklast (> 800 ASE) untersucht. Solche Patienten weisen jedoch grundsätzlich ein hohes kardiovaskuläres Risiko auf, sodass diese Limitation der aktuellen Studie keine klinische Relevanz hat.

4.4 Schlussfolgerung

Die hier entwickelte Methode zum Kalkscoring mittels koronarer CT-Angiographie zeigt durch ihre hohe Korrelation zu Werten der Standardmethode nach Agatston das Potential, die Algorithmen im klinischen Alltag dahingehend zu verändern, dass auf die native CT-Aufnahme des Herzens zum Kalkscoring verzichtet werden kann und allein mit der koronaren CT-Angiographie eine umfassende Beurteilung der Koronargefäße im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risikoprofil eines Patienten möglich werden; somit könnte die Strahlenbelastung im Rahmen dieser Risikostratifizierung für die Patienten signifikant gesenkt werden.

5. Zusammenfassung

Der Grad der koronaren Verkalkung ist ein hoch akkurater und unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse. Er ist additiv zu den klassischen kardiovaskulären Standardrisikofaktoren und erlaubt eine Klassifizierung der Patienten in Risikokategorien. Um eine umfassende Beurteilung der koronaren Situation eines Patienten zu erhalten, führen viele Zentren sowohl die native CT-Aufnahme des Herzens zum konventionellen Kalkscoring, wie auch die koronare CT-Angiographie (CCTA) zur Darstellung von Koronararterienstenosen und nicht-kalzifizierten Plaques durch. Durch die alleinige Durchführung der CCTA zur Ermittlung aller Informationen aus einer Aufnahme wäre eine deutliche Reduktion der Strahlenbelastung für die Patienten möglich.

Ziel dieser Arbeit war es, eine präzise Methode für die Ermittlung des Kalkscores anhand der CCTA zu entwickeln und zu validieren, die eine korrekte Zuordnung der Patienten in kardiovaskuläre Risikokategorien erlaubt.

Es wurde eine retrospektive Analyse von insgesamt 600 Patienten durchgeführt, bei denen jeweils ein Datensatz aus nativem Herz-CT- und kontrastmittelverstärkten CCTA Aufnahmen vorhanden war. An einer Testserie von 100 Patienten wurde eine Methode entwickelt, das Ausmaß der koronaren Verkalkung und die damit assoziierte kardiovaskuläre Risikokategorie anhand der CCTA zu ermitteln. Mittels der Testserie wurde der optimale Dichteschwellenwert auf 150% der individuellen mittleren intravasalen Dichte in Hounsfield Einheiten (HU) festgelegt. Danach wurde mit Hilfe einer Regressionsanalyse eine Formel zur Berechnung eines individuellen Kalibrationsfaktors ermittelt, um die Kalkscores der CCTA mit denen der nativen CT-Aufnahmen vergleichbar zu machen. Die Genauigkeit der entwickelten Methode wurde dann anhand 500 weiterer Patienten überprüft und eine statistische Analyse durchgeführt.

Die Kalkscore Ergebnisse aus den nativen CT-Aufnahmen und der CCTA zeigten eine hohe Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,954 ($p < 0,001$). Anhand der CCTA konnten, im Vergleich zu den nativen CT-Aufnahmen, 98% der Patienten ohne Koronarkalk korrekt identifiziert werden (184 von 188 Patienten). Vier Patienten zeigten in der CCTA Koronarkalk, der in den nativen Aufnahmen nicht ermittelt werden konnte. Im Vergleich zu den nativen CT-Aufnahmen konnten 95%

der Hochrisikopatienten durch die Kalkscoremessung der CCTA in die richtige kardiovaskuläre Risikokategorie nach absolutem Kalkscore und der 75. alters- und geschlechtsspezifischen Perzentilen gruppiert werden.

Die Ergebnisse dieser Studie belegen, dass die Beurteilung des kardiovaskulären Risikos anhand des Kalkscorings der CCTA durchführbar und akkurat ist. Die hier entwickelte Methode wurde nicht für Patienten mit sehr hoher koronarer Kalklast (>800 ASE) untersucht. Solche Patienten weisen jedoch grundsätzlich ein hohes kardiovaskuläres Risiko auf, sodass diese Limitation der aktuellen Studie keine klinische Relevanz hat. Ein Weglassen der nativen Herz-CT-Aufnahmen in dieser Patientenpopulation hätte eine Reduktion der Strahlenexposition der Patienten von ca 13% zur Folge gehabt. Aus diesem Grund wäre es sinnvoll, zur umfassenden Beurteilung der kardiovaskulären Situation eines Patienten die kombinierte Untersuchung von nativer CT-Aufnahme und CCTA zu verlassen und stattdessen allein letztere durchzuführen. Somit wäre es möglich, bei gleichbleibendem diagnostischen Informationsgewinn die Strahlenexposition der Patienten signifikant zu reduzieren.

6. Literaturverzeichnis

- Agatston, A.S., Janowitz, W.R., Hildner, F.J., Zusmer, N.R., Viamonte, M. Jr., Detrano, R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 15 (1990) 827-832
- Akram, K., Voros, S. Absolute coronary artery calcium scores are superior to MESA percentile rank in predicting obstructive coronary artery disease. *Int J Cardiovasc Imaging.* 24 (2008) 743-749
- Alkhadi, H. CT-Koronarangiographie: Genauigkeit und Indikation, Indikation. In: „Praxisbuch Herz-CT“, Alkhadi, H., Leschka, S., Marincek, B., Flohr, T. (Hrsg), Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2009, 1. Auflage, S. 60-66
- Arad, Y., Goodman, K.J., Roth, M., Newstein, D., Guerci, A.D. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 46 (2005) 158-165
- Assmann, G., Cullen, P., Schulte, H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Muenster (PROCAM) study. *Circulation.* 105 (2002) 310-315
- Baer, F.M., Rosenkranz, S. Koronare Herzkrankheit und akutes Koronarsyndrom. In „Klinische Kardiologie“, Erdmann, E. (Hrsg.), Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2009, 7. Auflage, 13-69
- Bischoff, B., Kantert, C., Meyer, T., Hadamitzky, M., Martinoff, S., Schömig, A., Hausleiter, J. Cardiovascular risk assessment based on the quantification of coronary calcium in contrast-enhanced coronary computed tomography angiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 13 (2012) 468-475
- Bland, J.M., Altman, D.G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1 (1986) 307-310
- Budoff, M.J., Nasir, K., McClelland, R.L., Detrano, R., Wong, N., Blumenthal, R.S., Kondos, G., Kronmal, R.A. Coronary calcium predicts events better with absolute calcium scores than age-sex-race/ethnicity percentiles: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol.* 53 (2009) 345-352
- Bundesamt für Strahlenschutz (BfS), Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU). (2014) Umweltradioaktivität und Strahlenbelastung im Jahr 2012: Unterrichtung durch die Bundesregierung. (<http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:0221-2014040311384>) Stand: 24.06.2014
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). (2011) Nationale Versorgungs Leitlinie Chronische KHK – Langfassung. Version 1.11

(http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/khk/pdf/nvl_khk_lang.pdf) Stand: 14.05.2011

Callister, T.Q., Cooil, B., Raya, S.P., Lippolis, N.J., Russo, D.J., Raggi, P. Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method. *Radiology*. 208 (1998) 807-814

Detrano, R., Guerci, A.D., Carr, J.J., Bild, D.E., Burke, G., Folsom, A.R., Liu, K., Shea, S., Szklo, M., Bluemke, D.A., O'Leary, D.H., Tracy, R., Watson, K., Wong, N.D., Kronmal, R.A. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med*. 358 (2008) 1336-1345

Dual Source CT experts community (DSCT) (2014). Volume coverage at twice the speed. (www.dsct.com/index.php/dsct-basics/increased-speed-scanning-with-two-sources/volume-coverage-at-twice-the-speed/) Stand: 02.04.2014

Efstathopoulos, E.P., Pantos, I., Thalassinou, S., Argentos, S., Kelekis, N.L., Zografos, T., Panayiotakis, G., Katritsis, D.G. Patient radiation doses in cardiac computed tomography: comparison of published results with prospective and retrospective acquisition. *Radiat Prot Dosimetry*. (2012) 83-91

Flohr, T. Technische Grundlagen der Herz-CT. In: „Praxisbuch Herz-CT“, Alkhadi, H., Leschka, S., Marinček, B., Flohr, Th. (Hrsg), Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2009, 1. Auflage, S. 4-6

Graham, I., Atar, D., Borch-Johnsen, K., Boysen, G., Burell, G., Cifkova, R., Dallongeville, J., De Backer, G., Ebrahim, S., Gjelsvik, B., Herrmann-Lingen, C., Hoes, A., Humphries, S., Knapton, M., Perk, J., Priori, S.G., Pyörälä, K., Rainer, Z., Ruilope, L., Sans-Menendez, S., Op Reimer, W.S., Weissberg, P., Wood, D., Yarnell, J., Zamorano, J.L., Walma, E., Fitzgerald, T., Cooney, M.T., Dudina, A., Vahanian, A., Camm, J., De Caterina, R., Dean, V., Dickstein, K., Funck-Brentano, C., Filippatos, G., Hellemans, I., Kristensen, S.D., McGregor, K., Sechtem, U., Silber, S., Tendera, M., Widimsky, P., Zamorano, J.L., Altiner, A., Bonora, E., Durrington, P.N., Fagard, R., Giampaoli, S., Hemingway, H., Hakansson, J., Kjeldsen, S.E., Larsen, L., Mancina, G., Manolis, A.J., Orth-Gomer, K., Pedersen, T., Rayner, M., Ryden, L., Sammut, M., Schneiderman, N., Stalenhoef, A.F., Tokgözoğlu, L., Wiklund, O., Zampelas, A., European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR), Council on Cardiovascular Nursing, European Association for Study of Diabetes (EASD), International Diabetes Federation Europe (IDF-Europe), European Stroke Initiative (EUSI), Society of Behavioral Medicine (ISBM), European Society of Hypertension (ESH), WONCA Europe (European Society of General Practice/Family Medicine), European Heart Network (EHN), European Atherosclerosis Society (EAS). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*. 14 Supplement 2 (2007) S1-113

- Hausleiter, J., Meyer, T., Hermann, F., Hadamitzky, M., Krebs, M., Gerber, T.C., McCollough, C., Martinoff, S., Kastrati, A., Schömig, A., Achenbach, S. Estimated Radiation Dose Associated With Cardiac CT Angiography. *JAMA*. 301 (2009) 500 - 507
- Hong, C., Becker, C.R., Schoepf, U.J., Ohnesorge, B., Bruening, R., Reiser, M.F. Coronary artery calcium: absolute quantification in nonenhanced and contrast-enhanced multi-detector row CT studies. *Radiology*. 223 (2002) 474-480
- Kalender, W.A. Historischer Überblick. In: „Computertomographie, Grundlagen, Gerätetechnologie, Bildqualität, Anwendungen“, Publicis Corporate Publishing, Erlangen, 2006, 2. überarbeitete und erweiterte Auflage, S. 14-17
- Kalender, W.A. Prinzip der CT. In: „Computertomographie, Grundlagen, Gerätetechnologie, Bildqualität, Anwendungen“, Publicis Corporate Publishing, Erlangen, 2006, 2. überarbeitete und erweiterte Auflage, S. 24-36
- Kalender, W.A. Entwicklungsstufen und -ziele. In: „Computertomographie, Grundlagen, Gerätetechnologie, Bildqualität, Anwendungen“, Publicis Corporate Publishing, Erlangen, 2006, 2. überarbeitete und erweiterte Auflage, S. 37-40
- Kalender, W.A. Standardgerätekonfiguration. In: „Computertomographie, Grundlagen, Gerätetechnologie, Bildqualität, Anwendungen“, Publicis Corporate Publishing, Erlangen, 2006, 2. überarbeitete und erweiterte Auflage, S. 42-46
- Kalender, W.A. Aufnahmemodes und Untersuchungsparameter. In: „Computertomographie, Grundlagen, Gerätetechnologie, Bildqualität, Anwendungen“, Publicis Corporate Publishing, Erlangen, 2006, 2. überarbeitete und erweiterte Auflage, S. 64-68
- Kalender, W.A. Spiral-CT. In: „Computertomographie, Grundlagen, Gerätetechnologie, Bildqualität, Anwendungen“, Publicis Corporate Publishing, Erlangen, 2006, 2. überarbeitete und erweiterte Auflage, S. 79-99
- Kalender, W.A. Dosis. In: „Computertomographie, Grundlagen, Gerätetechnologie, Bildqualität, Anwendungen“, Publicis Corporate Publishing, Erlangen, 2006, 2. überarbeitete und erweiterte Auflage, S. 160-174
- Kim, K.W., Einstein, A.J., Berrington de Gonzalez, A. Coronary artery calcification screening: estimated radiation dose and cancer risk. *Arch Intern Med*. 169 (2009) 1188-1194
- Koch, K. CT-Angiographie der großen Gefäße. In: „Bildgebende Kardiagnostik mit MRT, CT, Echokardiographie und anderen Verfahren“, Thelen, M., Erbel, R., Kreitner, K.-F., Barkhausen, J. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2007, S. 85-90
- Leschka, S. Calcium Scoring: Bedeutung und Indikation, Messmethoden zur Quantifizierung der Koronarverkalkungen. In: „Praxisbuch Herz-CT“, Alkhadi,

H., Leschka, S., Marinček, B., Flohr, Th. (Hrsg), Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2009, 1. Auflage, S. 45

McCollough, C., Cody, D., Edyvean, S., Geise, R., Gould, B., Keat, N., Huda, W., Judy, P., Kalender, W., McNitt-Gray, M., Morin, R., Payne, T., Stern, S., Rothenberg, L., Shrimpton, P., Timmer, J., Wilson, C. "The Measurement, Reporting and Management of Radiation Dose in CT. Report of AAPM Task Group 23: CT Dosimetry. Diagnostic Imaging Council of CT Committee". American Association of Physicists in Medicine, College Park, Maryland, 2008

Moselewski, F., Ferencik, M., Achenbach, S., Abbara, S., Cury, R.C., Booth, S.L., Jang, I.K., Brady, T.J., Hoffmann, U. Threshold-dependent variability of coronary artery calcification measurements – implications for contrast-enhanced multi-detector row-computed tomography. *European Journal of Radiology*. 57 (2006) 390 – 395

Nakazato, R., Dey, D., Gutstein, A., Le Meunier, L., Cheng, V.Y., Pimentel, R., Paz, W., Hayes, S.W., Thomson, L.E., Friedman, J.D., Berman, D.S. Coronary artery calcium scoring using a reduced tube voltage and radiation dose protocol with dual-source computed tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 3 (2009) 394-400

National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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. *Circulation*. 106 (2002) 3143-3421

Polonsky, T.S., McClelland, R.L., Jorgensen, N.W., Bild, D.E., Burke, G.L., Guerci, A.D., Greenland, P. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease. *JAMA*. 303 (2010) 1610-1616

Raggi, P., Callister, T.Q., Coil, B., He, Z-X., Lippolis, N.J., Russo, D.J., Zelinger, A., Mahmarian, J.J. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. *Circulation*. 101 (2000) 850-855

Rose, G. ABC of vascular diseases. Epidemiology of atherosclerosis. *BMJ*. 303 (1991) 1537-1539

Rumberger, J.A., Brundage, B.H., Rader, D.J., Kondos, G. Electron beam computed tomography coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc*. 74 (1999) 243-253

Rumberger, J.A., Simons, D.B., Fitzpatrick, L.A., Sheedy, P.F., Schwartz, R.S. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation*. 92 (1995) 2157-2162

- Sangiorgi, G., Rumberger, J.A., Severson, A., Edwards, W.D., Gregoire, J., Fitzpatrick, L.A., Schwartz, R.S. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol.* 31 (1998) 126-133
- Schmermund, A., Erbel, R., Silber, S., MUNICH Registry Study Group. Multislice Normal Incidence of Coronary Health. Age and gender distribution of coronary artery calcium measured by four-slice computed tomographie in 2,030 persons with no symptoms of coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 90 (2002) 168-173
- Schneider, C.A. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und deren therapeutische Beeinflussung. In „Klinische Kardiologie“, Erdmann, E. (Hrsg.), Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2009, 7. Auflage, 1-12
- Statistisches Bundesamt. „Gesundheit. Todesursachen in Deutschland 2010“. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden. *Fachserie 12 Reihe 4.* 2011; S. 1
- Taylor, A.J., Bindeman, J., Feuerstein, I., Cao, F., Brazaitis, M., O'Malley, P.G. Coronary calcium independently predicts premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors. Mean three-year outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) Project. *J Am Coll Cardiol.* 46 (2005) 807-814
- Taylor, A.J., Cerqueira, M., Hodgson, J.M., Mark, D., Min, J., O'Gara, P., Rubin, G.D. ACCF/SCCT/ACR/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 Appropriate Use Criteria for Cardiac Computed Tomography: A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the American Society of Nuclear Cardiology, the North American Society for Cardiovascular Imaging, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circulation.* 122 (2010) e525-555
- Yeboah, J., McClelland, R.L., Polonsky, T.S., Burke, G.L., Sibley, C.T., O'Leary, D., Carr, J.J., Goff, D.C., Greenland, P., Herrington, D.M. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA.* 308 (2012) 788 - 795
- Wilson, P.W., D'Agostino, R.B., Levy, D., Belanger, A.M., Silbershatz, H., Kannel, W.B. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 97 (1998) 1837-1847
- Wong, N.D., Budoff, M.J., Pio, J., Detrano, R.C. Coronary calcium and cardiovascular event risk: evaluation by age- and sex-specific quartiles. *Am Heart J.* 143 (2002) 456-459

World Health Organization (2011). Cardiovascular diseases (CVDs), Fact sheet N°317. (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>) Stand: 08.01.2012

7. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Aufbau eines modernen Computertomographen	S.7
Abb. 2	Prinzip der Intensitätsmessung	S.8
Abb. 3	Hounsfield-Skala	S.9
Abb. 4	Veranschaulichung der CT-Bild Fensterung	S.10
Abb. 5	Aufnahmeprinzip der Spiral-CT	S.12
Abb. 6	Springfokustechnologie	S.14
Abb. 7	Schematischer Aufbau eines modernen Dual-Source-CT Systems	S.15
Abb. 8	zweiseitiger, standardisierter Patientenfragebogen	S.22
Abb. 9	Prinzip der Bestimmung des optimalen HU-Schwellenwertes	S.27
Abb. 10	Prinzip der Bestimmung eines Kalibrationsfaktors	S.28
Abb. 11a	Beispiel eines Kalkscorings im nativen Scan	S.30
Abb. 11b	Beispiel eines Kalkscorings im CCTA Scan	S.30
Abb. 12	Kalkscores in den nativen- sowie den kontrastierten Scans	S.37
Abb. 13	Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der Messwerte beider Methoden	S.38
Abb. 14	Unterschiede der Risikostratifizierung zwischen der Standardmethode und der hier entwickelten Methode zur Bestimmung des koronaren Kalkscores	S.40
Abb. 15	Unterschiede der Risikostratifizierung nach alters- und geschlechtsabhängigen Perzentilen zwischen den beiden Methoden	S.41

8. Tabellenverzeichnis

Tab. 1a	Risikostratifizierung nach absolutem Kalkscore	S.32
Tab. 1b	Risikostratifizierung nach alters- und geschlechts-spezifischen Perzentilen	S.32
Tab. 2	Patientenmerkmale	S.34
Tab. 3	Scanparameter	S.35
Tab. 4	Verteilung der Kalkscores	S.36

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Professor Dr. med. Jörg Hausleiter für die Überlassung des Promotionsthemas sowie für die stete fachliche und freundliche Unterstützung.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Bernhard Bischoff für die Betreuung und die Anleitung zum exakten, wissenschaftlichen Arbeiten bedanken.

Von ganzem Herzen möchte ich mich außerdem bedanken bei Frau Dr. med. Wiegand, die mich vor Jahren dazu inspirierte, den Weg in die Medizin einzuschlagen.

Meiner Familie und meinem Mann gilt besonderer Dank für ihre unschätzbare moralische Begleitung, ihre unendliche Geduld und den klaren Blick für das Wesentliche.