

Aus dem Institut für Klinische Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität

München

Vorstand: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian F. Reiser

---

**Detektion und Quantifizierung von Koronarkalk  
mittels Elektronenstrahl-Tomographie  
und konventioneller Computertomographie**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Tobias Franz Jakobs

aus

Bad Laer

2004

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. h.c. M. Reiser

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Ch. Reithmann  
Priv. Doz. Dr. F. Tato

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Priv. Doz. Dr. C. R. Becker

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 11.03.2004

## Inhaltsangabe

<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>6</b>
<b>2. TECHNIK DER COMPUTERTOMOGRAPHIE (CT)</b>	<b>9</b>
2.1. Entwicklung der konventionellen Computertomographie	9
2.2. Entwicklung der Elektronenstrahl-Computertomographie (EBCT)	11
<b>3. ALLGEMEINE GRUNDLAGEN</b>	<b>12</b>
3.1. Atherosklerose der Koronararterien	12
3.2. Alternative bildgebende Verfahren der koronaren Herzkrankheit	14
3.2.1. Koronarangiographie	14
3.2.2. Fluoroskopie	14
3.2.3. Magnetresonanztomographie	15
3.2.4. Intravaskulärer Ultraschall (IVUS)	15
3.3. konventionelle CT (Einzelschicht-Modus)	17
3.3.1. Abtastprinzip	17
3.3.2. Bilddarstellung	19
3.3.3. CT-Wert	20
3.3.4. Fenstereinstellungen am Monitor	21
3.3.5. Tischvorschub	21
3.4. konventionelle CT (Spiralmodus)	22
3.4.1. Abtastprinzip	22
3.4.2. Tischvorschub und Pitchfaktor	22
3.5. Elektronenstrahl-Tomographie	24
3.5.1. Abtastprinzip	25
3.5.2. Tischvorschub und Einzelschichtmodus	26
3.6. Indikation zur Untersuchung	27
3.7. Prävalenz der Verkalkungen und Diagnose der KHK	28
3.7.1. Risikofaktoren	29
3.8. Diagnostische Sensitivität	31
3.9. Quantifizierung von Koronarkalk und Prognose der KHK	32
3.9.1. Agatston Methode	33
3.10. Besteht Bedarf zur Bestimmung des Verkalkungsgrades?	34
3.11. Bewertung und Konsequenzen des TCS [67]	35
3.11.1 Wann ist ein Kalk-Score erhöht?	36

<b>3.12. Gefäßstammbaum der Koronarien</b>	<b>37</b>
<b>4. MATERIAL UND METHODE</b>	<b>38</b>
<b>4.1. Genehmigung der Studie</b>	<b>39</b>
<b>4.2. Untersuchungsprotokoll des EBCT</b>	<b>43</b>
<b>4.3. Untersuchungsprotokolle der CT (Einzelschicht-Modus)</b>	<b>44</b>
4.3.1. Einzelschicht-Modus ohne EKG-Triggerung (SEQ)	44
4.3.2. Einzelschicht-Modus mit EKG-Triggerung (SEQ EKG)	45
<b>4.4. Untersuchungsprotokolle der CT (Spiralmodus)</b>	<b>46</b>
4.4.1. Spiralmodus mit Pitch 1 (SCT P1)	46
4.4.2. Spiralmodus mit Pitch 2 (SCT P2)	47
<b>4.5. Scan-Parameter aller Untersuchungsmodi</b>	<b>48</b>
<b>4.6. Studiendesign</b>	<b>49</b>
<b>4.7. EBCT vs. konv. CT (Einzelschicht-Modus ohne EKG-Triggerung)</b>	<b>50</b>
<b>4.8. EBCT vs. konv. CT (Einzelschicht-Modus mit EKG-Triggerung)</b>	<b>51</b>
<b>4.9. EBCT vs. konv. CT (Spiralmodus, Pitch 1)</b>	<b>52</b>
<b>4.10. EBCT vs. konv. CT (Spiralmodus, Pitch 2)</b>	<b>53</b>
<b>4.11. Statistische Evaluation</b>	<b>54</b>
<b>5. ERGEBNISSE</b>	<b>55</b>
<b>5.1. EBCT vs. konv. CT (Einzelschicht-Modus ohne EKG-Triggerung)</b>	<b>56</b>
<b>5.2. EBCT vs. konv. CT (Einzelschichtmodus mit EKG-Triggerung)</b>	<b>60</b>
<b>5.3. EBCT vs. konv. CT (Spiralmodus, Pitch 1)</b>	<b>63</b>
<b>5.4. EBCT vs. konv. CT (Spiralmodus, Pitch 2)</b>	<b>66</b>
<b>5.5. Ergebnisse (Überblick)</b>	<b>69</b>
<b>6. DISKUSSION</b>	<b>72</b>
<b>6.1. Limitationen der Koronargefäß-Diagnostik mit der CT</b>	<b>72</b>
6.1.1. Fehlende Kalibrierung	72
6.1.2. Bewegungsartefakte	73
6.1.3. EKG-Fehltriggerung	75
6.1.4. Partialvolumenartefakte	77
6.1.5. Bildrauschen	78

<b>7. ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNG</b>	<b>81</b>
<b>8. AUSBLICK</b>	<b>83</b>
<b>9. ABKÜRZUNGEN</b>	<b>85</b>
<b>10. DANKSAGUNG</b>	<b>86</b>
<b>11. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>87</b>
<b>12. CURRICULUM VITAE</b>	<b>95</b>

# 1. Einleitung

Die stenosierende koronare Herzerkrankung (KHK) mit einer ischämischen Schädigung des Herzmuskelgewebes ist sowohl bei Männern als auch bei Frauen die häufigste Todesursache in den westlichen Industrienationen[28]. Das WHO MONICA Projekt konnte zeigen, dass die prähospital Mortalität bei Patienten mit einem Myokardinfarkt, eine akute Komplikation der stenosierenden KHK, seit Jahren unverändert hoch ist (64 Prozent bei Frauen, 70 Prozent bei Männern) [76]. Dies zeigt, dass die Erkennung eines erhöhten Risikos für ein akutes koronares Ereignis, wie Myokardinfarkt oder plötzlicher Herztod, schwierig ist.

Kalzifikationen in den Herzkranzgefäßen sind erwiesenermaßen ein Indikator für das Vorhandensein atherosklerotischer Plaques und geben damit einen wichtigen Hinweis auf eine evtl. präklinische KHK [38]. Atherosklerose ist eine degenerative Erkrankung der Herzkranzgefäße, die nicht zwangsläufig mit einer stenosierenden KHK einhergehen muss.

Bei einsetzender klinischer Symptomatik in Form von Angina pectoris erfolgt in der Regel eine abgestufte Diagnostik von Laboruntersuchungen, EKG-Ableitung, Belastungs-EKG, Echokardiographie und ggf. nuklearmedizinische Methoden bis hin zur selektiven Koronarangiographie.

Ca. 60 Prozent der Patienten haben vor einem Myokardinfarkt keine typischen Beschwerden [51]. Der prädiktive Wert bekannter koronarer Risikofaktoren (z.B. mangelnde Bewegung, arterieller Bluthochdruck, Nikotinabusus, Hypercholesterinämie, Hyperfibrinogenämie, Diabetes mellitus, Geschlecht, Alter, familiäre Disposition usw.) und das daraus resultierenden Risikoprofil ist zwar statistisch bewiesen [57], kann jedoch beim individuellen Patienten das Ausmaß der Atherosklerose nicht genügend befriedigend vorhersagen [30; 31]. Dies zeigt die

Bedeutung, die eine schnelle, sichere, sensitive, kostengünstige (verglichen mit anderen Detektionstechniken wie z.B. die Koronarangiographie) und nicht-invasive Früherkennung von Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein kardiales Ereignis haben könnte.

Den zuverlässigen Nachweis bzw. Ausschluss und die präzise Beurteilung der KHK, ermöglicht derzeit nur die selektive Koronarangiographie. Obwohl sie in diesem Bereich den Goldstandard darstellt, ist sie aufgrund ihrer methodischen Nachteile (Komplikationsrisiko durch Apoplex, Herzinfarkt, Gefäßdissektion, Blutung, allergische Kontrastmittelreaktion usw.), ihres invasiven Charakters, der Strahlenbelastung und der hohen Untersuchungskosten für den Einsatz als Vorsorgeuntersuchung (Screening) oder als routinemäßige Verlaufsuntersuchung nicht geeignet.

Das Ziel der hier vorliegenden Arbeit ist es, Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine koronare Herzerkrankung mit einem ultraschnellen Elektronenstrahl-Computertomographen (EBCT) (C-150 XP Evolution Scanner, Imatron, San Francisco, California) und einem konventionellem Computertomographen (CT) (Somatom Plus4, Siemens, Erlangen, Deutschland) im Rahmen eines „Koronarscreenings“ vergleichend zu untersuchen und einen Calcium Score zu bestimmen. Dabei soll ermittelt werden, inwieweit die konventionelle Computertomographie ebenso wie die Elektronenstrahl-Tomographie in der Lage ist atherosklerotische Gefäßwandveränderungen zu erfassen und inwiefern die Ergebnisse des konventionellen CT an die des EBCT bei der Bestimmung des Verkalkungsgrades der Herzkranzgefäße heranreichen.

Dabei ist zu beachten, dass in dem Bereich der Bestimmung des Calcium Scores (TCS) die Elektronenstrahl-Computertomographie als Goldstandard gilt [61], die

konventionelle CT jedoch flächendeckend zur Verfügung steht und die Untersuchung der Herzkranzgefäße somit kostengünstig und ubiquitär angeboten werden kann.

## **2. Technik der Computertomographie (CT)**

### **2.1. Entwicklung der konventionellen Computertomographie**

Zu den größten technischen Errungenschaften der neueren Medizin werden die neuen bildgebenden Verfahren gerechnet, und hier ist u. a. die Computertomographie (CT) zu nennen. Verglichen wurde die Implementierung dieses bahnbrechenden Verfahrens in die klinische Diagnostik mit der Einführung der Röntgenuntersuchung in den medizinischen Sektor.

Die Ursprünge des sogenannten Schichtbildverfahrens, das der modernen Computertomographie zugrunde liegt, gehen weit zurück. Auf dem Röntgenkongress des Jahres 1935 hatte Paul Ott aus dem Werner-Siemens-Institut für Röntgenforschung in Berlin-Moabit erstmals über der Körperschichtdarstellung berichtet. Das Prinzip des Verfahrens ist noch älter; es war bereits 1921 von dem französischen Arzt Bocage in Frankreich zum Patent angemeldet worden. Erste Schichtaufnahmen des Schädels hatte 1930 der Italiener Alessandro Vallebona durchgeführt, der sein Verfahren „Stratigrafia“ nannte. Den ersten Tomographen, hergestellt von der Berliner Elektrizitätsgesellschaft „Sanitas“, stellte Oskar Vogt 1935 in Berlin vor. Im selben Jahr bezeichneten Grossmann und Chaoul die Schichtaufnahmetechniken als Tomographie und führten das Verfahren in die klinische Diagnostik ein.

Eine wesentliche Bereicherung erfuhren die Schichtverfahren erst in den letzten Jahrzehnten durch die sich stetig entwickelnde Computertechnologie. Es entstand die Computertomographie. Sie unterscheidet sich von der klassischen Röntgenschichtaufnahme durch seine Bildtechnik, in der Körperebenen abgebildet werden, die senkrecht zur Längsachse des Körpers angeordnet sind

(Transversalschichten). Die dabei gewonnenen Daten werden einem Computer übermittelt und in Form eines Graustufenbildes dargestellt.

Unter Computertomographie verstehen wir demnach ein Röntgen-Transversalschichtverfahren, das es gestattet, Schwächungswerte eines Körperquerschnittes räumlich als Rasterbild darzustellen.

Im Jahre 1967 hatten Godfrey N. Hounsfield und James Ambrose am Atkinson Morley Hospital bei London die ersten Apparate gebaut, die 1971 die ersten Aufnahmen lieferten. Die erste Hirnschichtaufnahme gelang 1973, das erste Ganzkörperbild 1974. Für die Entwicklung seines Computertomographen erhielt Hounsfield 1980 den Nobelpreis. Heute ist die konventionelle Computertomographie aus dem klinischen Alltag nicht mehr wegzudenken.



Abb. 1: Godfrey N. Hounsfield

## **2.2. Entwicklung der Elektronenstrahl-Computertomographie (EBCT)**

Bereits in den frühen 80er Jahren wurde ein neues computertomographisches Verfahren eingeführt, die Elektronenstrahl-Computertomographie. Die Elektronenstrahl-Computertomographie (Electron Beam Computed Tomography = EBCT) ist in der Literatur mit einer Reihe von Akronymen wie Ultrafast CT (UFCT), Cine CT oder „CT Scanner der fünften Generation“ belegt.

Hier wird anstelle der mechanischen Rotation der Röntgendetektor-Einheit bei der konventionellen CT ein feststehendes Elektronenbeschleunigerrohr verwendet. Dies geht auf die Entwicklung von D.B. Boyd aus dem Jahre 1983 zurück [50]. Dieses bildgebende Verfahren ermöglicht hochauflösende Schichtaufnahmen in sehr kurzer Akquisitionszeit mit bis zu 24 Bildern pro Sekunde und damit die artefaktarme Darstellung des Herzens. Initial wurde das Elektronenstrahl-CT zur Evaluierung von regionalen oder globalen Bewegungsstörungen des Herzmuskels, zur Bestimmung der kardialen Auswurfleistung und der Ventrikelvolumina sowie zur Beurteilung der Herzmuskeldurchblutung nach intravenöser Kontrastmittelgabe entwickelt [49]. Infolge dessen ist diese Methode zunehmend in das Interesse der kardiovaskulären Diagnostik gerückt und wurde schließlich zur Detektion und Quantifizierung von Herzkranzgefäßverkalkungen modifiziert [7; 54; 73].

### **3. Allgemeine Grundlagen**

#### **3.1. Atherosklerose der Koronararterien**

Die Verkalkungen von Herzkranzgefäßen ist ein Charakteristikum der Atherosklerose und, wenn nachweisbar, ein Phänomen, welches im fortgeschrittenen und nicht reversiblen Stadium der Erkrankung auftritt [9]. Atherosklerotische Plaques sind durch eine typische Morphologie und Zellpopulation gekennzeichnet. Innerhalb einer exzentrisch verdickten Gefäßintima findet sich eine zellreiche Schicht bestehend aus Makrophagen, glatten Muskelzellen, T-Lymphozyten und Mastzellen. Eng benachbart findet sich häufig der sogenannte „lipid core“, der aus Zelltrümmern, Lipiden, Cholesterinkristallen, Schaumzellen und Kalziumsalzen zusammengesetzt ist. Gegenüber dem Gefäßlumen ist ein atherosklerotischer Plaque durch eine sogenannte „Deckplatte“, die vornehmlich aus glatten Muskelzellen, Leukozyten und Bindegewebe besteht, abgegrenzt [37]. Das Ausmaß der Verkalkung ist eng mit der Ausdehnung der Erkrankung korreliert. Die koronare Atherosklerose ist einer kontinuierlichen Entwicklung unterworfen, die in sechs Stadien nach der American Heart Association (AHA) eingeteilt wird [75]. Bereits ab Stadium III werden intra- und extrazelluläre fein disperse Verkalkungen beobachtet [74]. Diese Plaques wandeln sich in Atherome (Stadium IV) und schließlich in Fibroatherome (Stadium V) um, die einen zunehmenden Gehalt an Kalk beinhalten. Dominiert die Kalkablagerung, wird die Läsion als Sary Vb bezeichnet, bei Dominanz der Fibrose als Sary Vc und bei einer Dominanz der Lipide als Sary Va (Fibroatherom). Durch eine Plaqueruptur können die akut klinischen Beschwerden einer instabilen Angina mit nachfolgender Thrombose des Koronargefäßes ausgelöst werden [25]. Rupturfährdete Plaques können einen Lipid-Core-Anteil von mehr als 40 Prozent,

eine hohe Makrophagendichte, eine geringe Dichte an glatten Muskelzellen, Kollagenfasern oder eine dünne Deckplatte haben. Die im Verlauf zunehmende Kalzifizierung der atherosklerotischen Veränderungen kann nicht als ein Ausdruck einer Stabilisierung der Gefäßplaques angesehen werden [58]. Andere Autoren beschreiben, dass das Risiko der Plaqueruptur mit einem dadurch verbundenen kardialen Ereignis bei gering- und mittelgradigem Verkalkungsgrad hoch, bei ausgedehnter Kalzifikation wieder rückläufig zu sein scheint [63]. Da die Koronargefäße in einem frühen Stadium der Atherosklerose einem „Remodelling“ unterworfen sind, das heißt, dass sich eine Ausdehnung des Gefäßlumens bei Zunahme der Plaquegröße bzw. des Plaquevolumens zeigt, treten aufgrund dieses Kompensationsmechanismus keine Lumeneinengungen bis zu einer Plaquefläche von 40 bis 45 Prozent der gesamten Gefäßfläche und einer Umfangszunahme um mehr als 80 Prozent auf [24; 27; 29; 84]. Erst wenn dieser Kompensationsmechanismus erschöpft ist, treten Einengungen des Lumens im Koronargefäß auf.

### **3.2. Alternative bildgebende Verfahren der koronaren Herzkrankheit**

Dieses Kapitel soll einen kurzen Überblick über Vor- und Nachteile der verschiedenen invasiven und nicht-invasiven Methoden geben, die zum Teil heute ihre Anwendung in der klinischen Diagnostik zum Nachweis von Herzkranzgefäßverkalkungen finden.

#### **3.2.1. Koronarangiographie**

Die Koronarangiographie stellt das Standardverfahren zur Beurteilung von Koronarstenosen- und Verschlüssen, Gefäßanomalien und Kollateralkreisläufen dar. Die Weiterentwicklung der koronarangiographischen Bildgebung gestattet heute eine weitgehend automatisierten Analyse evtl. stenosierter Segmente. So ist es computergestützt möglich Parameter wie den minimalen Stenosediameter und die prozentuale Lumenreduktion zu ermitteln. Die Angiographie stellt jedoch als Konturmethode nur das Gefäßlumen und nicht die Gefäßwand dar [18], daher werden Veränderungen der Gefäßwände nicht zwingend erkannt. Es besteht außerdem noch die Möglichkeit, dass das Ausmaß der Stenose durch diese Bestimmung der Gefäßkontur unterschätzt wird [53].

#### **3.2.2. Fluoroskopie**

Bei der Entdeckung von kalzifizierten atherosklerotischen Läsionen zeigte sich die Fluoroskopie in mehreren angiographischen Vergleichsstudien mit relativ guten Ergebnissen [77]. Die schlechte Auflösung dieses Verfahrens ermöglicht jedoch nur die Detektion sehr großer verkalkter Areale im Bereich der Herzkranzgefäße. Diese sind zudem nicht eindeutig zuzuordnen und somit ist die Fluoroskopie der Computertomographie diesbezüglich unterlegen. Außerdem fehlt bei der Fluoroskopie die Möglichkeit einer genauen und reproduzierbaren Quantifizierung

von Koronarkalzifikationen. Damit ist der Ausschluss einer Atherosklerose der Koronararterien mit der Fluoroskopie alleine nicht möglich [3]. Agatston et al. demonstrierten, dass die Fluoroskopie nur in 52% der Fälle die in der Elektronenstrahl-CT nachgewiesenen Verkalkungen der Herzkranzgefäße nachweisen konnte.

### 3.2.3. Magnetresonanztomographie

Die Stärke der Bildgebung mit dem Verfahren der Magnetresonanztomographie (MRT) ist weniger Verkalkungen oder fibrotische Areale darzustellen, sondern durch den guten Weichteilkontrast Atherome der Herzkranzgefäße signalreich abzubilden. Ein Nachteil der MRT ist, dass nur eine Beurteilung der proximalen Gefäßabschnitte der Koronararterien möglich ist, so dass Gefäßläsionen in peripheren Segmenten der Herzkranzgefäße der Detektion entgehen. Mit der fehlenden Abbildung des gesamten Koronarbaums können somit verkalkte Gefäßläsionen nicht suffizient quantifiziert werden [14; 17; 22; 45; 48].

### 3.2.4. Intravaskulärer Ultraschall (IVUS)

Die Methode der intravaskulären Ultraschalldiagnostik gehört zu den tomographischen Verfahren, die im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung durchgeführt werden kann. Mit Hilfe hochfrequenter Schallwellen bis zu 20 MHz gelingt es in vivo eine transmurale Abbildung der Gefäßwand zu gewinnen. Der IVUS ist in der Lage verkalkte und nicht-verkalkte Plaques darzustellen und gilt daher als eigentlicher Goldstandard zur in vivo Darstellung der koronaren Atherosklerose [24]. Mit ihm lässt sich das vollständige Ausmaß der Koronarsklerose erfassen. Im IVUS werden Verkalkungen mit hoher Genauigkeit nachgewiesen, da sie ab einer gewissen Größe zu einem „Schallschatten“ führen. Nur

Mikroverkalkungen, wie sie in der Nähe lipidreicher Plaques nachweisbar sind [42], können dem Nachweis entgehen. Nachteilig wirkt sich aus, dass im IVUS nur der proximale Gefäßabschnitt erfasst wird, während bei den computertomographischen Verfahren (EBCT und konventionelle CT) auch Seitenäste und alle distalen Gefäßabschnitte dargestellt werden können. Ein weiterer Nachteil des IVUS ist, dass er als hochinvasiv gelten muss und in vorgeschädigten stenosierten Arealen nicht ohne entsprechendes Risiko durchgeführt werden kann.

### 3.3. konventionelle CT (Einzelschicht-Modus)

Schon sehr bald nach der Einführung der konventionellen Computertomographie in die Diagnostik des Herzens wurde erkannt, dass Kalzifikationen der Koronararterien mit diesem Verfahren empfindlicher als mit der Fluoroskopie oder der konventionellen Koronarangiographie nachgewiesen werden können [5]. Aufgrund der bisher langen Scan-Zeiten der konventionellen CT und den daraus resultierenden Bewegungsartefakten war bisher jedoch keine befriedigende Reproduzierbarkeit der Quantifizierung des Koronarkalks möglich [5; 13; 43].

Mit dieser Arbeit soll nun festgestellt werden, dass das für das EBCT eingesetzte und etablierte Scoring-Verfahren nach Agatston zur Quantifizierung von Koronarkalzifikationen auch beim konventionellen CT mit einer Datenakquisitionszeit von 500ms zu vergleichbaren Ergebnissen führt.

#### 3.3.1. Abtastprinzip

Wie der Name aussagt, ist ein CT-Bild ein Querschnittsbild (Tomographie), das unter Verwendung dezidierter Rekonstruktionsalgorithmen mit Hilfe der Rechenleistung eines Computers erstellt wird.

Ein CT-Bild entsteht stark vereinfacht wie folgt: senkrecht zur Körperachse des Patienten (Kopf-Fuß-Richtung) dreht sich eine Röntgenröhre. Diese Röhre erzeugt mit einer Hochspannung von 80 bis 140kV (1kV = 1.000 Volt) einen fächerförmigen dünnen Röntgenstrahl, der den Körper aus verschiedenen Richtungen abtastet. Durch geeignete Kollimation (Einblendung) wird nur eine

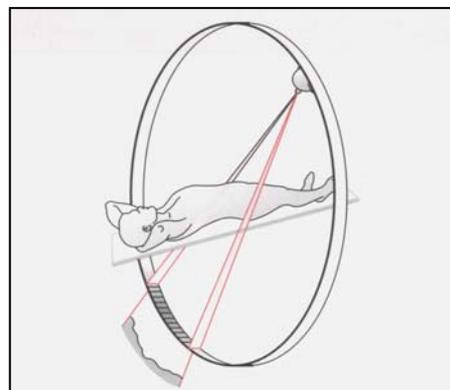


Abb. 2: Schema des Abtastprinzips eines CT

definierte Ebene (Scanebene) durchstrahlt. In Abhängigkeit von der Dichte, der Dicke sowie der Ordnungszahl der durchstrahlten Materie, also des Gewebes, wird der Strahl mehr oder weniger stark geschwächt. Gegenüber der Röhre befindet sich halbkreisförmig angeordnet eine Anzahl von Detektoren, die in Abhängigkeit von der auftreffenden Röntgenstrahlenintensität elektrische Signale erzeugen. Aus der für jede Richtung gemessenen Schwächung wird auf mathematische Weise (inverse Radon-Transformierung) die lokale Röntgenschwächung an jedem Punkt in der Untersuchungsschicht rekonstruiert. Die lokalen Röntgenschwächungs-Werte werden in sogenannte CT-Werte umgerechnet und später, in Graustufen kodiert, als Bild auf dem Bildschirm dargestellt. Die Abtastung des Untersuchungsvolumens erfolgt konsekutiv, in diesem Fall Schicht für Schicht.

Die Röhre mit den gegenüberliegenden Detektoren dreht sich also, z.B.  $1^\circ$  oder  $0,5^\circ$  weiter und sendet wieder einen Fächerstrahl aus, dessen Signal ebenfalls, wie vorher dem Rechner zugeführt wird. Dies geschieht z.B. 360 oder 720 mal. Der Rechner setzt die vielen einzelnen Schwächungswerte (CT-Rohdaten) dann zu einem Bild zusammen. Es entsteht ein in seiner Dicke einstellbares Querschnittbild des Körpers. Die Schichtdicke kann für den jeweiligen Untersuchungszweck zwischen etwa 0,5mm und 10mm vorgewählt werden (Kollimation).



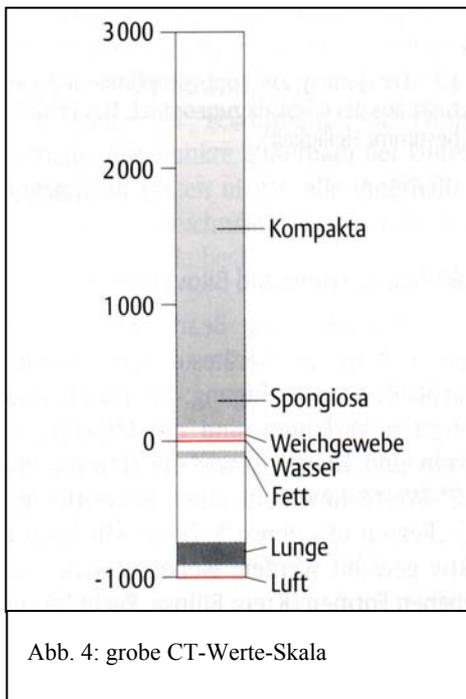
Abb. 3: Darstellung eines konventionellen Computertomographen (Siemens Plus4)

### 3.3.2. Bilddarstellung

Ein CT-Bild besteht aus einer quadratischen Bildmatrix, die in unserem Fall 512 x 512 Bildpunkte (Pixel) umfasst. Berücksichtigt man, dass ein CT-Bild eine Schicht definierter Dicke repräsentiert, so entspricht jeder Bildpunkt einem kleinen Volumenelement, welches als Voxel bezeichnet wird. Die Voxelgröße ergibt sich aus der Größe der Bildmatrix, dem dargestellten Bildausschnitt (Field of View, FOV) und der Schichtdicke. Die Pixelgröße und damit die Abmessungen in der Schichtebene (xy-Ebene) sind kleiner als die Schichtdicke (z-Ebene), woraus die Voxel zumindest bei einem Einzeilen-CT-System eine „Streichholzform“ annehmen. Diese Anisotropie der Voxel lässt sich nur durch starke Reduktion der Schichtdicke mindern, wie dies mit den seit 2002 auf dem Markt befindlichen 16-Mehrzeilen-CT Geräten mittlerweile nahezu erreicht wird.

### 3.3.3. CT-Wert

Jedem Voxel wird bei der Bildrekonstruktion ein Zahlenwert (CT-Wert) zugeordnet, der ein Maß für die Röntgenschwächung in diesem Voxel ist. Um die Abhängigkeit der Röntgenschwächung  $\mu$  von der Strahlungsenergie zu verringern und um



Zahlenwerte in einer handlichen Größenordnung zu erhalten, wurde nach Godfrey Hounsfield der CT-Wert wie folgt definiert:

$$CT = 1000 \times (\mu - \mu_{\text{Wasser}}) / \mu_{\text{Wasser}}$$

Die Einheit wurde nach Hounsfield benannt (Hounsfield Unit, HU). Die Hounsfield-Skala beginnt bei -1000 für Luft und besitzt den Wert 0 für Wasser. Nach oben ist sie offen.

Mit der Ausnahme von einigen in der

Abbildung gezeigten Strukturen, existieren keine definierten CT-Werte für Weichgewebe, die zu einer Charakterisierung herangezogen werden könnten.

Bei der quantitativen Auswertung der verkalkten Areale im Bereich der Herzkranzgefäße wurde der Schwellenwert von 130 Hounsfield Units (HU) gewählt, um computergestützt die verkalkten Strukturen in den Herzkranzgefäßen zu identifizieren. Eine Röntgendichte  $> 130$  HU bei einer Plaquegröße  $\geq$  vier Pixel im anatomischen Gebiet der Herzkranzgefäße wurde als Kalzifizierung der Koronarien gewertet und die Dichte und Fläche dieser Region bestimmt [7]. Die Festlegung der minimalen Plaquegröße auf vier Pixel dient der Unterscheidung eines tatsächlichen Plaques gegenüber dem Hintergrundrauschen.

### 3.3.4. Fenstereinstellungen am Monitor

Das menschliche Auge ist nur in der Lage eine bestimmte Anzahl von Graustufen zu unterscheiden. Aus diesem Grund ist es nicht sinnvoll, die gesamte CT-Werte-Skala dem aufnehmbaren Grauwertebereich zuzuordnen, sondern nur einen bestimmten Ausschnitt der CT-Skala. Dieses Fenster führt so zu einer sichtbaren Kontrastanhebung, die umso stärker ist, je geringer die Weite (Width) des Fensters gewählt wird. Die Schwärzung wird durch die Fensterlage (Center) bestimmt. Das Bild wird heller, wenn man das „Center“ verringert, und dunkler, wenn dieser Wert erhöht wird. In dieser Studie wurde zur Auswertung der Bilddaten an der MagicView Workstation (Siemens) der Wert 330 für die Weite und der Wert – 43 für das Center verwendet.

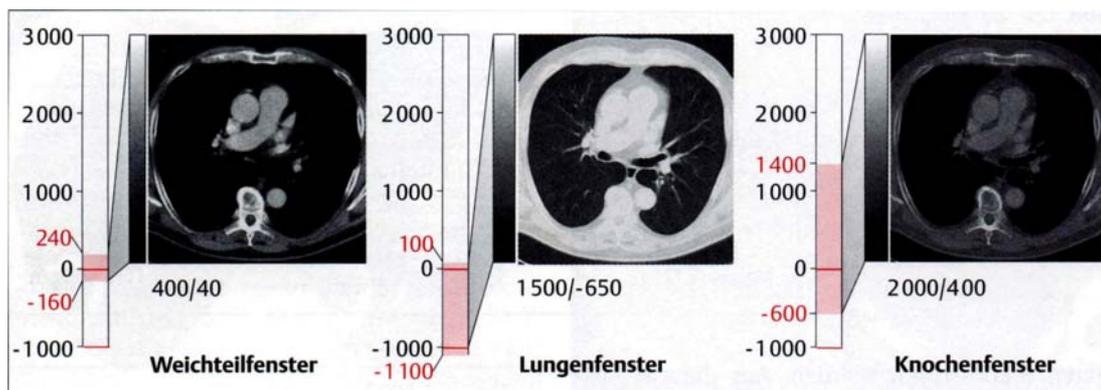


Abb. 5: auszugsweise Darstellung möglicher Fenstereinstellungen

### 3.3.5. Tischvorschub

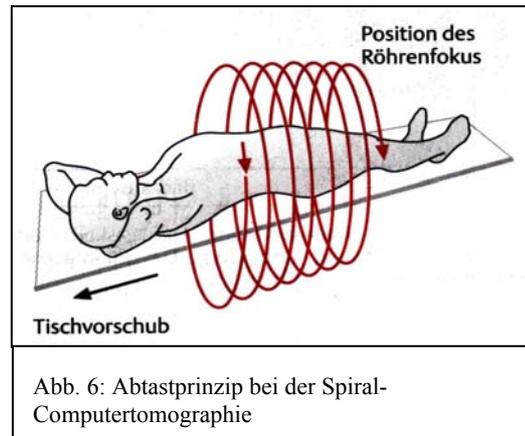
Wie schon zuvor erwähnt, erfolgt die Abtastung des Untersuchungsvolumens Schicht für Schicht (Einzelschichtmodus) oder spiralförmig (Spiralmodus). Dies geschieht dadurch, dass der Patiententisch um einen definierten Betrag verschoben wird bzw. im Spiralmodus einen kontinuierlichen Tischvorschub aufweist. In den Teilstudien im Einzelschichtmodus waren Tischvorschub und Schichtdicke identisch, so dass daraus unmittelbar angrenzende Schichten resultierten.

### 3.4. konventionelle CT (Spiralmodus)

#### 3.4.1. Abtastprinzip

Voraussetzung für die Spiral-Computertomographie sind Scanner mit kontinuierlich rotierender Röntgenröhre. Um über einen ausreichend langen Zeitraum Dauerstrahlung abgeben zu können, muss eine hohe Belastbarkeit der Röntgenröhre gewährleistet sein. Im Gegensatz zur

konventionellen Computertomographie im Einzelschicht-Modus wird der Patient hier nicht schichtweise abgetastet, sondern während der Rohdatenerfassung mit gleichmäßigem Tischvorschub durch die Scanebene in Richtung der z-Achse



bewegt. Daraus resultiert eine spiralförmige bzw. helikale Abtastbewegung, die dieser Methode die synonymen Bezeichnungen Spiral-CT bzw. Helikal-CT gegeben haben.

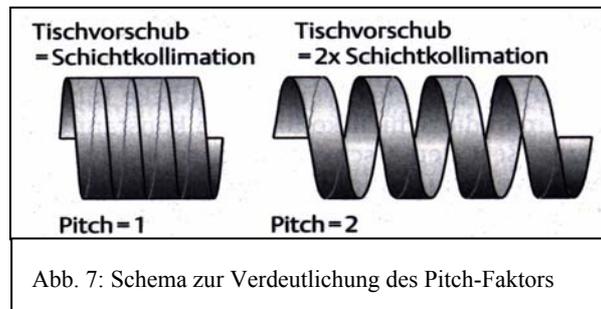
Bei der Spiral-Computertomographie können Schichtdicke und Tischvorschub unabhängig voneinander variiert werden. Das Verhältnis von Tischvorschub pro Rotation zur kollimierten Schichtdicke wird als „Pitch“-Faktor bezeichnet. Je höher der Pitch, desto länger der abtastbare Scanbereich und desto geringer die Strahlenbelastung für den Patienten.

#### 3.4.2. Tischvorschub und Pitchfaktor

Der Tischvorschub pro Umdrehung der Röntgenröhre kann, wie schon zuvor erwähnt, unabhängig von der Schichtkollimation gewählt werden. Das Verhältnis von Tischvorschub pro Rotation zur Schichtkollimation wird dabei als „Pitch“-

Faktor bezeichnet. Ein Pitch-Faktor von unter 1 führt zu einer überlappenden Abtastung des Patienten und damit zu einer erhöhten Strahlenexposition. Bei einem Pitch-Faktor von über 2 tritt zumindest bei Einzeilen-CT-Systemen eine Unterabtastung des zu untersuchenden Volumens auf, welches zu nicht korrigierbaren Bewegungsartefakten führen kann.

In dieser Studie wurde für die Ermittlung des Verkalkungsgrades der Patienten im Spiralmodus einmal



der Pitch-Faktor 1 und einmal der Pitch-Faktor 2 verwendet. Daraus resultiert, dass beim Pitch-Faktor 1 der Tischvorschub mit der Schichtkollimation identisch ist, während der Tischvorschub bei der Anwendung des Pitch-Faktors 2 doppelt so groß ist wie die Schichtkollimation, jeweils bezogen auf eine komplette Rotation der Röntgen-Detektoreinheit (360°).

### **3.5. Elektronenstrahl-Tomographie**

Bei der konventionellen Computertomographie wurde die zu lange Datenakquisitionszeit durch die um den Patienten rotierende Röntgenröhre als limitierender Faktor bei kardiovaskulären Diagnostik erörtert. Daher führte ein Entwicklungsschritt zu der eingesetzten ultraschnellen Computertomographie (UFCT), oder Electron Beam Computertomographie (EBCT). Boyd und Mitarbeiter entwickelten einen Scanner, der einen Elektronenstrahl zur Erzeugung der Röntgenstrahlung benutzt [1012].



Abb. 8: EBCT Scanner (Imatron C-150 Evolution)

### 3.5.1. Abtastprinzip

Während bei der konventionellen CT eine Röntgendetektoreinheit mit einer sehr großen Masse (ca. 1000kg) um den Patienten rotiert, wird beim EBCT lediglich ein Elektronenstrahl abgelenkt. Die Elektronen werden in einer speziell entwickelten doppelwandigen Beschleunigerkathode in einer Vakuum-Röhre erzeugt und auf nahezu Lichtgeschwindigkeit beschleunigt. Von elektromagnetischen Spulen fokussiert und gebündelt, werden sie auf vier 210° abdeckende Targetringe gelenkt, welche den Patienten von unten umschließen. Dieses semizirkuläre Kreissegment besteht aus 4 flüssigkeitsgekühlten Wolfram-Anoden. Die Röntgenstrahlen, die durch das Auftreffen des Elektronenstrahls auf die Wolfram-Anoden entstehen, werden kollimiert und auf der gegenüberliegenden Seite von 2 parallel angeordneten Detektorelementen (216° Halbring, über dem Patienten angebracht) erfasst. Der erste Detektorring enthält 864, der zweite 432 Detektorelemente. Diese Technik ermöglicht die sehr kurze Datenakquisitionszeit von 50-100ms.

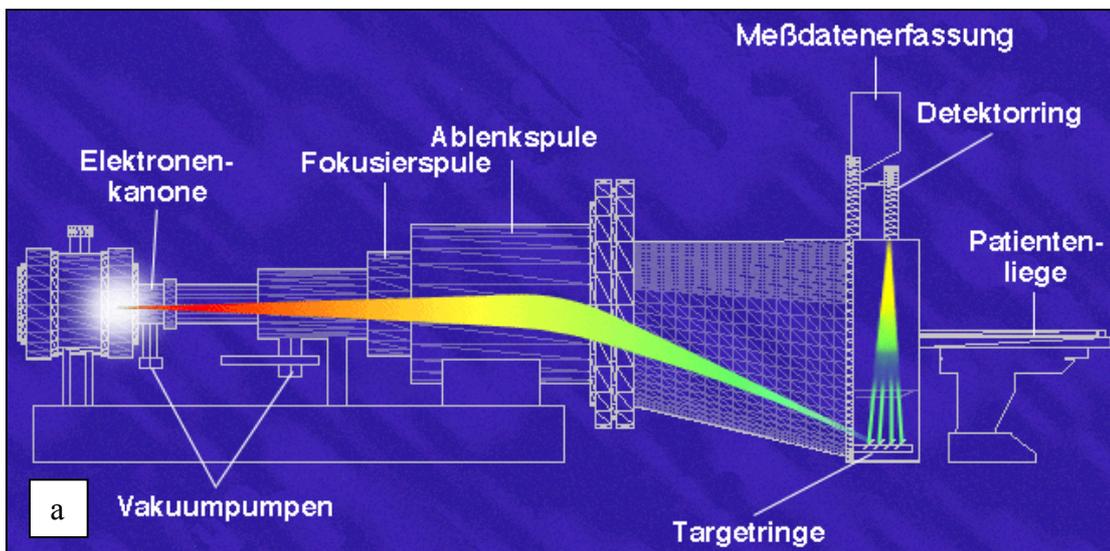


Abb. 9a: Schematische Darstellung des Aufbaus eines Elektronenstrahl-Computertomographen. In einer Elektronenkanone beschleunigte Elektronen werden in einem Vakuuntunnel fokussiert und auf Targetringe ausgelenkt.

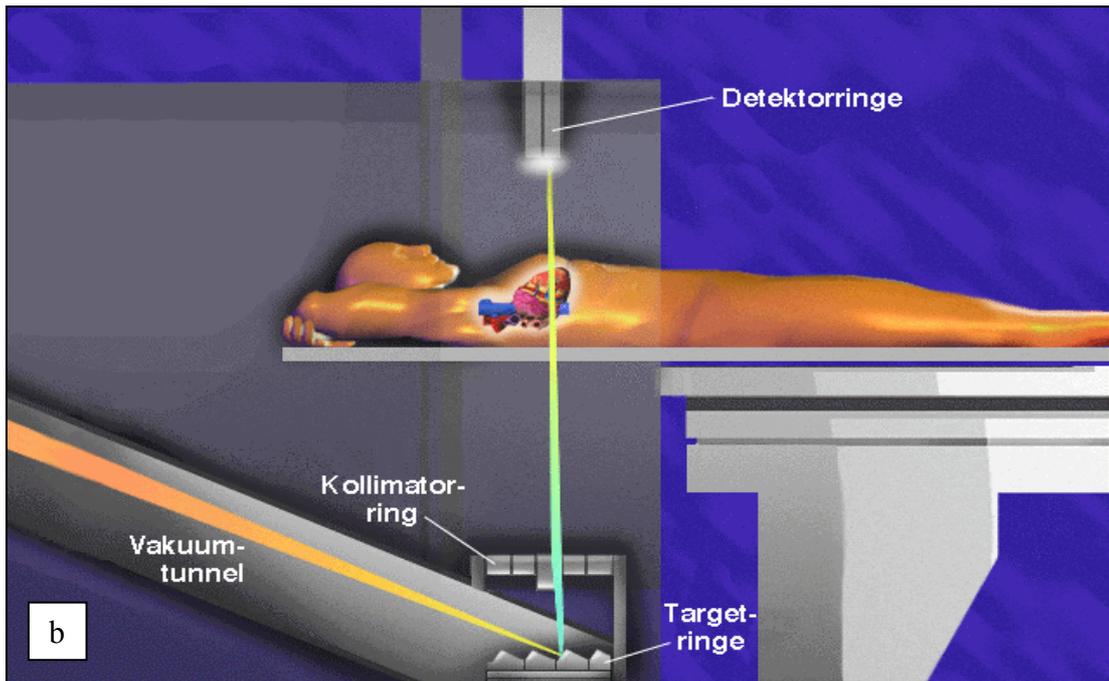


Abb. 9b: Schematische Darstellung des Aufbaus eines Elektronenstrahl-Computertomographen. Die von den Targetringen unterhalb des Patienten emittierte Röntgenstrahlung wird über dem Patienten von stationären Detektorringen aufgenommen.

### 3.5.2. Tischvorschub und Einzelschichtmodus

Im Einzelschicht-Modus (Single-Slice-Modus) wird der Elektronenstrahl-Computertomograph im Prinzip wie ein konventioneller CT-Scanner genutzt. Dieser Single-Slice-Modus ermöglicht die Abbildung von bewegten Strukturen (wie z.B. das Herz) mit hoher räumlicher Auflösung und der kürzesten möglichen Datenakquisitionszeit von 100 ms. Bei dieser Untersuchung wird nur eine der vier Anodeneinheiten, nämlich der flüssigkeitsgekühlte C-Targetring angesteuert, und es findet für jede Schichtaufnahme ein Tischvorschub statt. Die Abtastung erfolgt somit Schichtweise, wobei bei dieser Studie die vom Gerätehersteller für das Koronarscreening empfohlene Schichtdicke von 3 mm gewählt wurde. Die Datenakquisition erfolgte EKG-getriggert in der Diastole des Herzzyklus bei 80% des RR-Intervals.

### **3.6. Indikation zur Untersuchung**

Ebenso wie das Belastungs-EKG, die Streßchokardiographie und die Perfusionsszintigraphie dient der radiologische Nachweis von kalzifizierten Plaques in den Koronararterien der nicht-invasiven Diagnose oder Prognose einer koronaren Atherosklerose [65]. Die Diagnose einer Atherosklerose wird durch den Nachweis bzw. Ausschluss von Koronarkalzifikationen gestellt. Die Quantifizierung von Verkalkungen hat das Ziel prognostische Aussagen über das Risiko eines kardialen Ereignisses, z.B. Myokardinfarkt, Herzversagen oder plötzlichen Herztod, zu geben. Die American Heart Association [81] hat festgestellt, dass der Nachweis von koronaren Verkalkungen bei folgenden Patienten klinisch bedeutend ist:

1. Symptomatische Patienten mit atypischen thorakalen Schmerzen
2. Screening von asymptomatischen Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risikoprofil
3. Verlaufskontrolle einer bekannten koronaren Atherosklerose unter entsprechender Therapie

Das Screening der Koronargefäße von gesunden, asymptomatischen Patienten unter dem 40. Lebensjahr, die keine Risikofaktoren aufzeigen, ist dagegen nicht indiziert.

Neben den oben beschriebenen Indikationen ist die Untersuchung von herztransplantierten Patienten von besonderem Interesse. Es konnte festgestellt werden, dass der Nachweis von Koronarkalzifizierungen in transplantierten Herzen einen ähnlich hohen Vorhersagewert bezüglich des Eintretens eines kardialen Ereignisses hat, wie der Nachweis einer mehr als 25%igen Koronarstenose in der Angiographie. Des weiteren wäre zu erwägen, ob nicht auch bei Risikoberufen (Piloten, Zugführer, Busfahrer) die Personen einem Koronarscreening vorgenommen werden sollte, auch wenn hierzu bislang noch keine offizielle Empfehlung

ausgesprochen wurde. Ebenso sollte bei atypischem Thoraxschmerz diese Untersuchung durchgeführt werden, wenn z.B. die Ergometrie aus Gründen der geringen Belastbarkeit, eines Linksschenkelblocks oder einer Digitalis-Medikation zur Diagnosefindung ausscheidet. Das Koronarscreening ist bei dieser speziellen Fragestellung dem Belastungs-EKG und der Szintigraphie überlegen [46].

### **3.7. Prävalenz der Verkalkungen und Diagnose der KHK**

Die im EBCT nachweisbare Prävalenz von Kalzifikationen der Herzkranzgefäße nimmt mit zunehmendem Lebensalter und mit fortschreitender Atherosklerose der Koronararterien zu. Frauen weisen prämenopausal eine deutlich geringere Prävalenz von Koronarverkalkungen auf als Männer. Sie gleicht sich bei beiden Geschlechtern ab dem 60. Lebensjahr zunehmend an. Frühere EBCT-Studien zur Prävalenz von Koronarkalk haben belegt, dass Koronarkalzifikationen bereits in 30 Prozent der Fälle bei 30- bis 40jährigen nachweisbar sind. Die Inzidenz steigt auf über 70 Prozent bei den über 80jährigen an [19; 38].

Eine Untersuchung, bei der mittels EBCT keine Verkalkung der Herzkranzgefäße nachgewiesen werden konnte, hat einen hohen negativen prädiktiven Wert (95%) zum Ausschluss einer signifikanten koronaren Herzkrankheit (KHK) [38]. Daher ist der Nachweis von verkalkten Arealen im Bereich der Koronararterien bei Patienten mit unklaren thorakalen Beschwerden klinisch bedeutsam. Sollte also die Durchführung eines Ruhe- und Belastungs-EKG's und die Echokardiographie keine klinisch richtungsweisenden Befunde geliefert haben, so vermag die EBCT durch den Ausschluss oder den Nachweis von Koronarkalzifikationen wertvolle Informationen bezüglich der Wahrscheinlichkeit einer zugrundeliegenden Herzkrankheit (KHK) zu liefern [68; 69].

# Prävalenz Koronarkalk

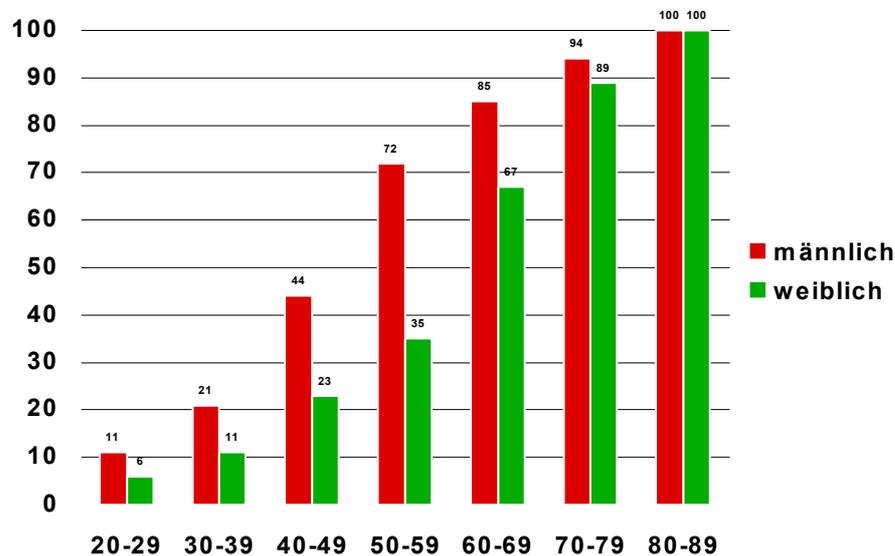


Abb. 11: Prävalenz von Herzkranzgefäßverkalkungen bei Männern und Frauen in den verschiedenen Altersstufen

## 3.7.1. Risikofaktoren

An dieser Stelle soll nochmals auf die Ursachen, bzw. die Risikofaktoren der Atherosklerose eingegangen werden, und verschiedene Kategorien der Risikofaktoren dargelegt werden.

### ◆ Unbeeinflussbare Risikofaktoren

- Familiäre Disposition (Myokardinfarkte in der Verwandtschaft 1. Grades)
- Lebensalter
- Männliches Geschlecht

### ◆ Beeinflussbare Risikofaktoren

#### ➤ Risikofaktoren der 1. Ordnung

- Fettstoffwechselstörungen: Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin erhöht, HDL-Cholesterin erniedrigt

- Arterieller Bluthochdruck
- Diabetes mellitus
- Metabolisches Syndrom: Stammfettsucht, Insulinresistenz und Hyperinsulinämie in Zusammenhang mit den assoziierten Erkrankungen (Fettstoffwechselstörungen, Arterieller Bluthochdruck und Diabetes mellitus)
- Hyperfibrinogenämie
- Nikotinabusus
- Risikofaktoren der 2. Ordnung
  - Bewegungsmangel
  - Negativer Stress
  - Typ A Persönlichkeitsstruktur (Aggressivität, Ehrgeiz, Hektik)

Sind zwei Risikofaktoren der 1. Ordnung vorhanden, so ist das Infarktisiko im Vergleich zu einer Normalperson vierfach erhöht, bei Vorliegen von drei Risikofaktoren der 1. Ordnung sogar um das zehnfache [26; 59; 70; 78].

### 3.8. Diagnostische Sensitivität

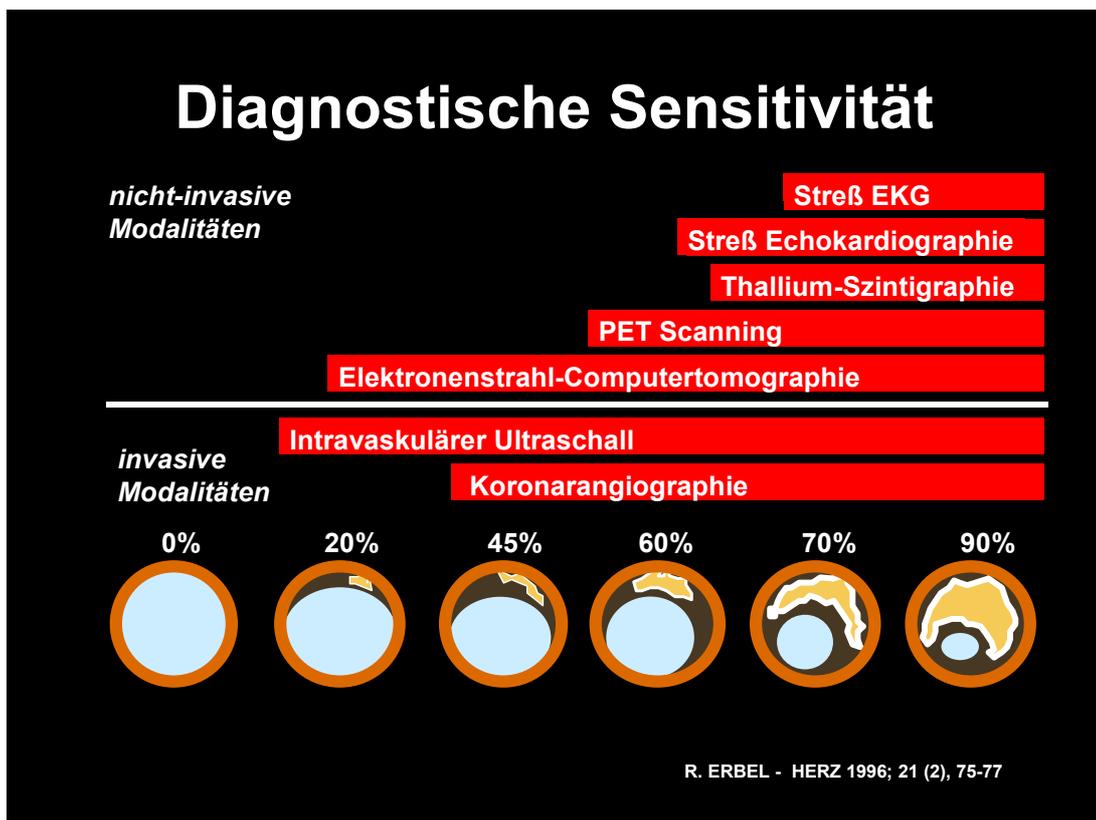


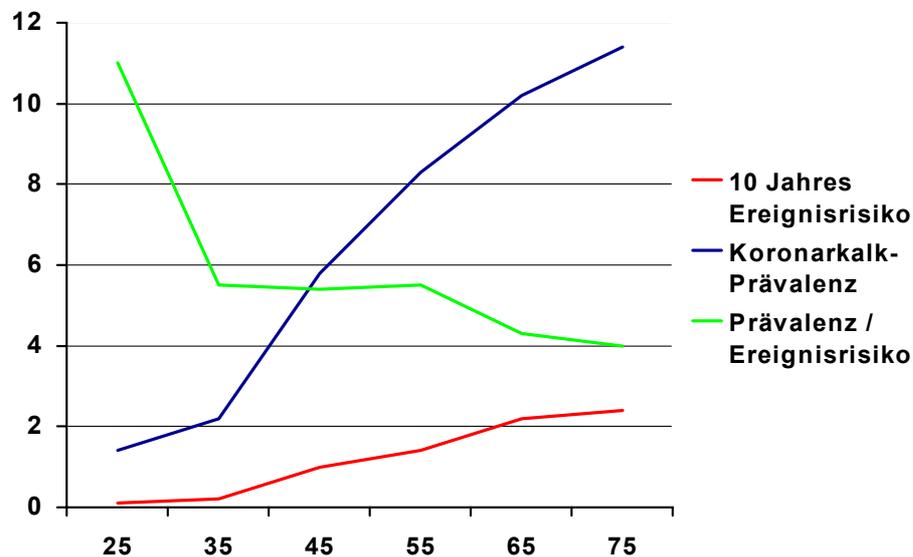
Abb. 10: Diagnostische Sensitivität verschiedener invasiver und nicht-invasiver Verfahren für die atherosklerotische Koronargefäßerkrankung

Dieses Diagramm zeigt, dass von allen angesprochenen Verfahren, die Elektronenstrahl-Computertomographie unter den nicht-invasiven Methoden bisher die eindeutig sensitivste zur Detektion von Koronarkalzifikationen ist und auch vom invasiven intravaskulären Ultraschall (IVUS) nur geringfügig übertroffen wird [23].

### 3.9. Quantifizierung von Koronarkalk und Prognose der KHK

Wird die Prävalenz von Koronarkalk bei asymptomatischen Individuen für die Abschätzung eines zukünftigen kardialen Ereignisses zugrunde gelegt, führt dieses bei jungen Individuen zu einer Überschätzung des koronaren Risikos [4; 35; 47; 62].

## Verhältnis Prävalenz / Risiko



Anderson et al., Circulation 1991; (83), p. 356-62

Abb. 12: Darstellung des Verhältnisses von Prävalenz des Koronarkalks und dem Risiko eines zukünftigen kardialen Ereignisses. Das koronare Ereignisrisiko steigt nicht in gleichem Maße wie die Prävalenz für Koronarkalzifikationen mit zunehmendem Alter.

Um dieser Einschränkung zu begegnen, wird versucht, das koronare Risiko durch die „Menge“ der koronaren Kalzifizierungen abzuschätzen. Zur Quantifizierung wird eine semiquantitative Bestimmung des Kalziumgehalts der Koronargefäße nach dem klinisch weit verbreiteten Verfahren nach Agatston durchgeführt.

### 3.9.1. Agatston Methode

In den Aufnahmen des EBCT und des konventionellen CT werden die Verkalkungen als Areale mit einer Dichte von mehr als 130 HU im Verlauf der Koronargefäße manuell identifiziert. Zur Messung der Fläche und des Spitzendichtewertes (Peak) aller detektierten Plaques wurde die „Region of Interest“ (ROI)–Funktion der externen Workstation MagicView (Siemens, Erlangen, Deutschland) verwendet. In Abhängigkeit von dem Spitzendichtewert des Plaques wurde die Fläche eines jeden Plaques mit einem der folgenden Faktoren multipliziert [3]:

1. Faktor 1 für Dichtewerte zwischen 130 – 199 HU
2. Faktor 2 für Dichtewerte zwischen 200 – 299 HU
3. Faktor 3 für Dichtewerte zwischen 300 – 399 HU und
4. Faktor 4 für Dichtewerte über 400 HU.

Die daraus errechneten Einzel-Scorewerte der Plaques werden anschließend zum totalen „Kalzium-Scorewert“ (TCS; Total Calcium Score) eines Patienten aufsummiert. Der TCS-Wert kann Werte zwischen 0 und mehr als 5000 annehmen.

Die Identifikation von asymptomatischen Patienten mit hohem koronarem Risiko setzt die Kenntnis von Schwellenwerten bezogen auf Alter und Geschlecht voraus. Bisher wird postuliert, dass das koronare Risiko eines asymptomatischen Patienten mit einem Scorewerte oberhalb der 75. Perzentile eines alters- und geschlechtsspezifischen Kollektivs über dem eines Koronargesunden liegt und entsprechende therapeutische Einflussnahme erfordert. Entsprechende Referenzwerte sind bereits für Anwender eines Elektronenstrahl-CT verfügbar, und auch schon in wissenschaftlichen Journalen publiziert [62; 67].

### **3.10. Besteht Bedarf zur Bestimmung des Verkalkungsgrades?**

Im Fall des Nachweises einer zumindest unter Belastung hämodynamisch wirksamen Koronargefäßstenose lassen die typischen klinischen Beschwerden, die ST-Streckensenkungen beim Belastungs-EKG, der zu erkennende reversible Speicherdefekt im Myokardszintigramm und die regionalen Wandbewegungsstörungen bei der Stressechokardiographie keinen Zweifel bei der Diagnose einer hochgradigen Verengung eines Herzkranzgefäßes zu. Demnach besteht also bei der Feststellung einer der o.g. pathologischen Untersuchungsergebnisse keine Indikation zur Bestimmung des Kalkgehaltes bei der Versorgung von Patienten mit chronischer Angina pectoris.

Anders stellt sich jedoch die Situation bei atypischen, akuten Thoraxschmerzen dar. Die Vorhersagegenauigkeit einer relevanten atherosklerotischen koronaren Herzkrankheit liegt beim Koronarscreening zusammen mit Berücksichtigung einer alters- und geschlechtskorrigierten Perzentile (TCS > 75% einer Kontroll-Population) über den schon oben erwähnten konventionellen Verfahren zur Ischämiediagnostik [44].

Mit dem EBCT steht somit eine schnell durchführbare, den Patienten wenig belastende Methode zur Verfügung, wenn das Belastungs-EKG z.B. schwer interpretierbar oder nicht durchführbar ist (Linksschenkelblock, Digitalis-Medikation, fehlende Belastbarkeit). Außerdem weist die Kalkbestimmung mit den hier erläuterten unterschiedlichen CT-Verfahren eine geringere Strahlenbelastung und bessere Kosteneffektivität als die Myokardszintigraphie und die Stressechokardiographie auf [66].

Eine andere Forschungsgruppe aus unserer Klinik korrelierte das Ergebnis des Koronarscreenings mit dem Ergebnis einer Herzkatheteruntersuchung. Dies zeigte,

dass bei Fehlen von koronarem Kalk mit ca. 95%iger Wahrscheinlichkeit eine signifikante Koronarstenose ausgeschlossen werden kann [32].

Des Weiteren ermitteln große, z. T. noch laufende prospektive Studien, ob die Bestimmung des Kalk-Scores zur Abschätzung des Risikos zukünftiger kardialer Ereignisse geeignet ist [44] und zur Verlaufskontrolle verwendet werden kann [16].

### 3.11. Bewertung und Konsequenzen des TCS [67]

	<b>Bewertung</b>	<b>Klinische Bedeutung</b>	<b>Aussage in Bezug auf Alter und Geschlecht</b>	<b>Empfohlene Behandlung</b>
<b>0</b>	Keine nachweisbare Verkalkung	KHK zu 90-95% ausgeschlossen	Zutreffend für Männer und Frauen > 40 Jahren, Ausnahme: jüngere Patienten	Allgemeine Präventionsmaßnahmen
<b>1 bis 10</b>	Minimale Verkalkung	Koronargefäß-Stenosen unwahrscheinlich	Zutreffend für Männer und Frauen > 40 Jahren, Ausnahme: jüngere Patienten	Allgemeine Präventionsmaßnahmen
<b>11 bis 100</b>	Geringe Verkalkung	KHK möglich	Größere Bedeutung bei Score > 75. Perzentile	Abklärung bzw. Reduktion der Risikofaktoren
<b>101 bis 400</b>	Mäßiggradige Verkalkung	Stenosierende KHK möglich	Größere Bedeutung bei Score > 75. Perzentile	Risikofaktorenbehandlung und kardiologische Untersuchung
<b>über 400</b>	Ausgedehnte Verkalkung	Hohe Wahrscheinlichkeit für signifikante Stenose	Größere Bedeutung bei Score > 75. Perzentile	Belastung-EKG, Streßecho bzw. Myokardszintigraphie und Risikofaktorenbehandlung, ggf. Herzkatheter

Tab. 1: Risikostratifizierung der American Heart Association (AHA) bei positivem Calcium Score (TCS)

### 3.11.1 Wann ist ein Kalk-Score erhöht?

Die Menge des koronaren Kalkgehalts ist u.a. auch vom Alter abhängig [19; 69]. Dies führte dazu, dass altersabhängig korrigierte Normalwerte berechnet und angegeben wurden. Zusammen mit diesen ist dann eine statistische Abschätzung des Risikos einer signifikanten koronaren Herzkrankheit beim Patienten möglich.

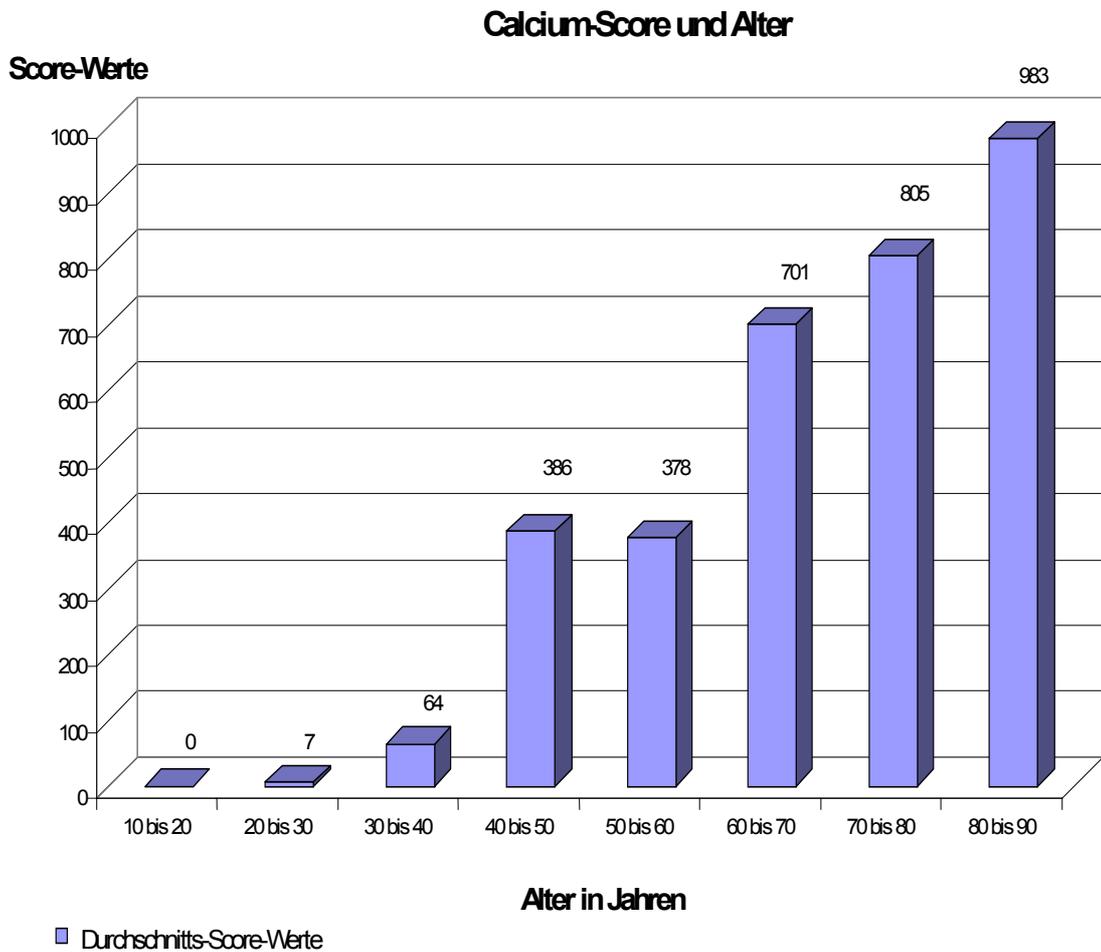


Abb. 13: Abhängigkeit des koronaren Kalkgehalts vom Alter

### 3.12. Gefäßstammbaum der Koronarien

Die nun folgende Skizze des Gefäßstammbaums der Herzkranzgefäße dient zur visuellen Darstellung der anatomischen Gegebenheiten. Sie soll es dem Betrachter vereinfachen eine Vorstellung über den Verlauf der Koronarien am Herzen zu erhalten.

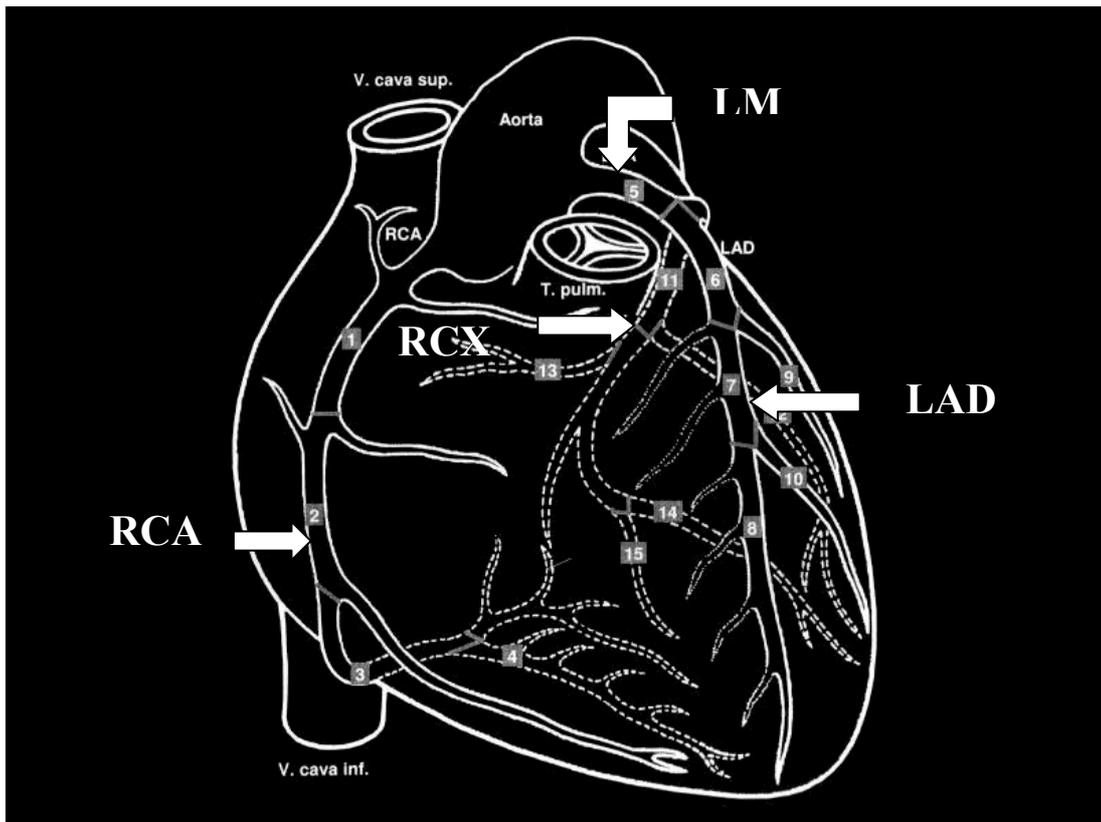


Abb. 14: schematische Darstellung der Herzkranzgefäße

- LM = Left Main ( $\triangleq$  Linker Hauptstamm)
- LAD = Left Anterior Descending Arterie ( $\triangleq$  Linke Herzkranzarterie oder RIVA [Ramus interventrikularis anterior])
- RCA = Right Coronary Arterie ( $\triangleq$  Rechte Herzkranzarterie)
- RCX = Ramus Circumflex

## 4. Material und Methode

Um zu überprüfen, ob sich mit der konventionellen Computertomographie (CT) ebenso gut reproduzierbare Ergebnisse bei der Bestimmung des Kalkscores (TCS) nach der Agatston-Methode wie mit der ultraschnellen Elektronenstrahl-Tomographie (EBCT) erzielen lassen, wurde hier eine klinische Vergleichsstudie zwischen diesen beiden unterschiedlichen Verfahren angestrengt.

Die Auswertung nach der Agatston-Methode erfolgte durch einen einzelnen Untersucher, welcher die Analyse der Bilddatensätze beider Modalitäten vornahm. Es wurde somit sowohl der Datensatz des EBCT als auch der des konventionellen CT durch einen Untersucher ausgewertet. Der Untersucher war dementsprechend gegenüber dem Ergebnis des anderen Datensatzes nicht geblindet. Die Bilddatensätze beider Modalitäten wurden auf eine externe Workstation (MagicView 1000, Siemens, Erlangen, Deutschland) überspielt und anschließend mit der dort implementierten Software ausgewertet. Durch den Untersucher wurden alle hyperdensen Areale im anatomischen Verlauf der Herzkranzgefäße mit einem CT-Dichtewert  $\geq 130$  Hounsfield Units (HU) mit einer „Region of Interest“ (ROI) umfahren. Die Software ermittelte daraufhin von jedem detektierten Plaque dessen Spitzendichtewerte in HU als auch dessen Fläche in  $\text{mm}^2$ . Diese Prozedur wurde für jeden einzelnen Plaque des Patienten wiederholt. Jeder identifizierte Plaque wurde einem Herzkranzgefäß (linker Hauptstamm, linke Herzkranzarterie, rechte Herzkranzarterie oder Ramus Circumflex) zugeordnet. Aus den aufgezeichneten Messwerten eines jeden Plaques wurde dann nach der schon zuvor beschriebenen Methode der Quantifizierung nach Agatston zunächst der Einzelscore eines Plaques und schließlich der Gesamtscore (TCS) des Patienten ermittelt.

Um die Ergebnisse des in dieser Beziehung als Goldstandard geltendem EBCT mit dem konventionellen CT zu vergleichen, wurden am konventionellen CT unterschiedliche Untersuchungsprotokolle herangezogen.

#### **4.1. Genehmigung der Studie**

Bevor mit der Durchführung dieser klinischen Vergleichsstudie begonnen werden konnte, musste das Verfahren erst durch verschiedene Behörden geprüft und begutachtet werden.

Die einmalige Untersuchung der Patienten war nicht genehmigungspflichtig, da diese medizinisch indiziert gewesen ist. Bei jedem Patienten, der an dieser Studie teilnahm, waren thorakale Schmerzen unklarer Genese gegeben und es sollte ermittelt werden, ob atherosklerotische Läsionen der Herzkranzgefäße nachgewiesen werden können. In einigen Fällen dienten diese Untersuchungen auch der Verlaufskontrolle der KHK unter Therapie.

Nachdem das Bundesamt für Strahlenschutz diese Studie begutachtet und positiv bewertet hat, stellte diese Behörde eine Expertise (siehe Tabellen 2 u. 3) aus, welche u.a. die Grundlage für die Genehmigung dieser Studie durch das Landesamt für Arbeitsmedizin darstellte.

Weiterhin wurde unsere Studie von der Ethik-Kommission einer eingehenden Prüfung unterworfen. Durch die positive Begutachtung der zwei zuvor genannten Behörden wurde unsere Studie dann unter der Einhaltung gewisser Einschlusskriterien genehmigt.

Diese Einschlusskriterien beinhalteten, dass die Patienten vor der Untersuchung aufgeklärt werden müssen. Sie wurden darüber in Kenntnis gesetzt, dass die Teilnahme an dieser Studie freiwillig ist, und sie bei Ablehnung mit keinerlei Konsequenzen für Diagnose, Behandlung oder Prognose zu rechnen hätten. Außerdem wurden die Patienten über die Strahlen-Doppelexposition durch die zweite Untersuchung mit dem konventionellen CT aufgeklärt.

Auflage der Ethik-Kommission war es, dass die Scan-Parameter am konventionellen CT denen des Elektronenstrahl-CT möglichst zu entsprechen hatten. Weiterhin durften ausschließlich nur Männer älter als 50 Jahre an dieser Studie partizipieren. Männer deshalb, da bei ihnen die zusätzliche Strahlenbelastung des weiblichen Brustdrüsenparenchyms nicht gegeben war. Aus strahlenhygienischer Sicht war die Untersuchung jüngerer Patienten nicht indiziert.

### Expertise des Bundesamtes für Strahlenschutz:

Die Expertise des Bundesamtes für Strahlenschutz beruht auf folgenden Scan-Parametern:

<b>Scanner</b>	Siemens Plus4
<b>Scanwinkel</b>	360°
<b>Fokus-Achsen-Abstand</b>	57,0 cm
<b>Zone</b>	1, von 39,0 bis 51,0
<b>Slice / Vorschub in mm/mm</b>	3/3
<b>Pitch</b>	1,00
<b>Anzahl der Scans</b>	ca. 40
<b>Scanzeit in Sekunden</b>	0,5
<b>Röhrenstrom in mA</b>	90
<b>mAs per Scan</b>	45
<b>Röhrenspannung in kV</b>	120
<b>Kerma System-Achse in mGy</b>	10,440

Tab. 2: Scan-Parameter konventionelles CT (Siemens Plus4)

Daraus ergaben sich dann für das Koronarscreening folgende Expositionsdaten:

<b>Dosimetrie Organ</b>	<b>mSv Organdosis</b>	<b>mSv Dosis in Zone</b>
<b>Haut</b>	0,668	8,429
<b>Skelett</b>	2,016	19,557
<b>Rotes Knochenmark</b>	0,697	-
<b>RK Gesichtsschädel</b>	0,015	-
<b>RK Halswirbel</b>	0,028	-
<b>RK Brustwirbel</b>	1,688	4,917

<b>RK Schlüsselbein</b>	0,121	-
<b>RK Armknochen</b>	1,407	7,525
<b>RK Rippen</b>	2,867	7,506
<b>RK Schulterblätter</b>	2,323	7,470
<b>RK Lendenwirbel</b>	0,064	-
<b>Schilddrüse</b>	0,106	-
<b>Lunge</b>	4,649	-
<b>Thymus</b>	1,325	-
<b>Leber</b>	0,740	-
<b>Magen</b>	0,495	-
<b>Nebennieren</b>	0,882	-
<b>Milz</b>	0,597	-
<b>Pankreas</b>	0,719	-
<b>Nieren</b>	0,198	-
<b>Kolon (asc. / trans.)</b>	0,039	-
<b>Dünndarm</b>	0,032	-
<b>Kolon (desc. / sigm.)</b>	0,002	-

Tab. 3: Expositionsdaten aufgeschlüsselt nach Organregion

<u>Effektivdosis (ICRP 60) in mSv</u>	<u>0,797</u>
---------------------------------------	--------------

Diese **Effektivdosis** von **0,797 mSv** beim Siemens Plus4 lag damit in dem Bereich der Effektivdosis des EBCT [6].

#### **4.2. Untersuchungsprotokoll des EBCT**

Unsere Untersuchungen wurden mit einem Imatron C-150 XP Evolution Scanner der Firma Imatron, San Francisco, USA nach einem standardisiertem Schema durchgeführt. Die Patienten wurden vor der Untersuchung eingehend informiert (siehe 4.1.) und gaben ihre Zustimmung. Während der Untersuchung wurden die Patienten in Rückenlage auf dem Untersuchungstisch gelagert. Nach der Anlage der EKG-Elektroden wurden die Patienten so innerhalb des Detektorringes positioniert, dass die Nullposition des Scanners im zweiten Intercostalraum lag. Nun wurde zunächst ein Übersichtsradiogramm angefertigt. Durch eine kurze Auslenkung des Elektronenstrahls zur Seite und nach unten kann das Übersichtsradiogramm gleichzeitig in anterior-posteriorem und im lateralen Strahlengang aufgenommen werden. Auf der bildlichen Darstellung dieses Übersichtsradiogramms konnte nun das Scanfeld eingerichtet werden. Das untersuchte anatomische Areal (Scanfeld) reichte von ca. 1 cm unterhalb der Carina (Teilung der Trachea in den linken und rechten Stammbronchus) in 30 bis 40 Schichten bis zur Basis des Herzens. Für die Datenakquisition war es notwendig, dass die Patienten für einen Zeitraum von 30 bis 35 Sekunden zweimal den Atem in endinspiratorischer Lage anhielten, um das Auftreten von Bewegungsartefakten (allein schon durch die Atemexkursion verursacht) zu minimieren. In dieser Zeit wurden ca. 30 - 40 Schnittbilder mit einer Schichtdicke von 3 mm im Single-Slice-Modus (Einzelschichtmodus = SSM) aufgenommen. Die Betriebsart „Single-Slice-Modus“ ermöglicht die Abbildung von bewegten Strukturen (wie z.B. das Herz) mit hoher räumlicher Auflösung und der kürzesten möglichen Datenakquisitionszeit von 100 ms. Bei dieser Untersuchung wird nur eine der vier Anodeneinheiten (C-Targetring) angesteuert, und es findet für jede Schichtaufnahme ein Tischvorschub statt. Die Elektronenkanone arbeitet

konstant bei 130 kV und 630 mA, und anders als bei der konventionellen Computertomographie wird daher zur Regulierung der Röntgendosis ausschließlich die Expositionszeit verändert, während beim konventionellen CT auch noch die Spannung und der Röhrenstrom variiert werden können. Zwischen den einzelnen Schichten gab es keine Lücken. Die Datenerfassung erfolgte mit einer 512 x 512 Bildmatrix und einer Feldgröße von 260 x 260 mm, so dass sich daraus eine Pixelgröße von 0,26 mm<sup>2</sup> und eine Voxelgröße von 0,78 mm<sup>3</sup> ergab. Die Aufnahme jeder einzelnen Schicht erfolgte mit prospektiver EKG-Triggerung bei 80 Prozent des R-R-Zacken Intervalls, so dass die Schnittbilder immer in der gleichen Phase des Herzzyklus (Enddiastole) gewonnen wurden. Bis zu einer Herzfrequenz von 120 Schlägen pro Minute wird der Aufnahmebeginn mit jeder R-Zacke ausgelöst, so dass die vollständige Untersuchung des Herzens in einer Atemanhaltephase möglich ist. Die gesamte Untersuchungszeit ist abhängig von der Herzfrequenz, da pro R-R Intervall nur je ein Schnittbild erzeugt wird.

### **4.3. Untersuchungsprotokolle der CT (Einzelschicht-Modus)**

#### **4.3.1. Einzelschicht-Modus ohne EKG-Triggerung (SEQ)**

Bei unserer vergleichenden Untersuchung wurde als konventioneller Computertomograph das Somatom Plus4, Siemens, Erlangen, Deutschland verwendet. Nach ausführlicher Informierung und Zustimmung des Patienten wurde die Untersuchung nach einem standardisiertem Schema vorgenommen. Während der Datenakquisition lagen die Patienten flach auf dem Rücken. Zur Bestimmung des Scanfeldes wurde ein Topogramm erstellt. Aufgrund eines minimalen „inter-scan-delay“ von 1,5 Sekunden zwischen zwei Schichtaufnahmen musste die Aufnahmeserie in zwei Serien (Cluster) zu je 20 Schichten unterteilt werden. Diese

Bildung von Clustern beruht auf dem Umstand, dass für einen kompletten Umlauf mit Tischvorschub das Siemens Plus4 CT-Scanner ca. 1,5 Sekunden benötigt. Bei 20 Schichten resultiert daraus eine effektive Atemhaltezeit von 30 Sekunden. Diese Zeitspanne erachteten wir als die maximal mögliche Zeiteinheit zur Vermeidung von Bewegungsartefakten durch Atemexkursionen der Patienten während der Untersuchung. Dies bedeutete für den Patienten, dass er somit zweimal für jeweils ca. 30 Sekunden den Atem anhalten musste, wobei zwischen den beiden Serien eine Pause von etwa einer Minute eingelegt wurde. Bei den beiden Datenakquisitionsserien wurden Schnittbildaufnahmen mit einer Schichtdicke von 3 mm vom anatomischen Areal zwischen der Carina und der Herzspitze erstellt. Dies geschah im 240° „partial view sequence scan mode“ bei 120 kV, 90 mA, 500 ms Aufnahmezeit ohne EKG-Triggerung in endinspiratorischer Atemlage. Auch hier wurde die Bildrekonstruktion und die anschließende Auswertung an der MagicView (Siemens) bei einer Matrixgröße von 512 x 512 Pixel bei einem Betrachtungsfeld von 26 cm<sup>2</sup> vorgenommen.

#### 4.3.2. Einzelschicht-Modus mit EKG-Triggerung (SEQ EKG)

Auch diese Untersuchung wurde am Somatom Plus4 vorgenommen. Nachdem auch hier die Patienten nach ihrer ausführlichen Informierung ihre Zustimmung gaben, wurden sie an ein EKG-Gerät angeschlossen und in Rückenlage auf dem Patiententisch positioniert. Die prospektive EKG-Triggerung erlaubte die Datenerfassung bei exakt 50 Prozent des R-R Intervalls, so dass auch hier die Schnittbilder immer in der gleichen Phase des Herzzyklus (Diastole) gewonnen werden konnten. Die Erstellung eines Topogramms ermöglichte die exakte Festlegung des Scanbereichs. Dieses Gebiet erstreckte sich von der Carina im Bereich der Trachealbifurkation bis zur Herzspitze. Bei dem Betriebsmodus mit

EKG-Triggerung musste die Datenakquisition ebenfalls in zwei Aufnahmeserien (Cluster) zu etwa 20 Schichten geteilt werden. Dies implizierte für den Patienten, dass er zweimal für einen Zeitraum von circa 30 Sekunden den Atem anhalten musste, so dass die Datenakquisition in endinspiratorischer Atemlage stattfand. Die so gewonnenen Schichtbildaufnahmen hatten eine Schichtdicke von 3 mm. Die technischen Parameter sahen eine Datenakquisition im 240° „partial view sequence scan mode“ bei 120 kV, 90 mA und 500 ms vor. Die anschließende Bildrekonstruktion und Auswertung der Schichtbildaufnahmen erfolgte an einer externen Workstation (MagicView, Siemens) mit einer 512 x 512 Bildmatrix und einer Feldgröße von 26 cm<sup>2</sup>.

#### **4.4. Untersuchungsprotokolle der CT (Spiralmodus)**

##### **4.4.1. Spiralmodus mit Pitch 1 (SCT P1)**

Bei der Untersuchung des Patienten in diesem Betriebs-Modus sind prinzipiell dieselben standardisierten Vorbedingungen gegeben, wie bei der zuvor beschriebenen Betriebsarten auch. Die Lagerung erfolgte wie zuvor beschrieben. Das Scanfeld erstreckt sich von der Carina bis zur Herzspitze. Der Unterschied bei der Untersuchung im Spiralmodus im Gegensatz zum zuvor beschriebenen Einzelschicht-Modus besteht darin, dass sich der Patiententisch bei der Datenakquisition einer 3 mm dicken Schicht gleichzeitig um dieselbe Wegstrecke (3 mm; Pitch 1) im Scanfeld bewegt, so dass ein größeres Volumen des zu untersuchenden anatomischen Areals in der gleichen Zeiteinheit (750 ms, 70 mA, 120 kV) untersucht werden kann. Der Vorteil ist der, dass auf die Unterteilung der Untersuchung in zwei Serien (Cluster) verzichtet werden kann, der Patient somit insgesamt kürzer den Atem anhalten muss, und damit auch die Gefahr der

Überlappung der beiden Bildserien durch unterschiedliche Atemtiefe bei den beiden Clustern entfällt.

#### 4.4.2. Spiralmodus mit Pitch 2 (SCT P2)

Auch die Untersuchung der Patienten mit dieser Geräteeinstellung erfolgte unter denselben standardisierten Bedingungen, wie bei den schon zuvor beschriebenen Untersuchungsmodi. Bei der Durchführung des Koronarscreenings mit dieser Betriebseinstellung wurde bei der Datenerfassung der 3 mm dicken Schicht gleichzeitig ein Tischvorschub von 6 mm (Pitch 2) realisiert. Somit lässt sich unter dieser Modalität ein sehr großes Gebiet in einer sehr kurzen Zeitspanne (750 ms, 110 mA, 120 kV) untersuchen. Damit kann auch hier auf die Unterteilung der Datenerfassung in zwei Serien verzichtet werden. Bei den beiden zuletzt genannten Untersuchungsmodi (SCT P1; SCT P2) stellt sich jedoch das Problem, dass aufgrund des Tischvorschubs bei der Datenakquisition ein zusätzliches Bewegungsmoment auftritt, welches die Bildqualität negativ zu beeinflussen droht. Dieser Problematik wird versucht mit speziellen Rekonstruktionsalgorithmen zu begegnen.

#### 4.5. Scan-Parameter aller Untersuchungsmodi

	<b>EBCT</b>	<b>SEQ</b>	<b>SEQ EKG</b>	<b>SCT P1</b>	<b>SCT P2</b>
<b>Pat.-Zahl (n)</b>	50	50	50	31	30
<b>mA</b>	630	90	90	70	110
<b>kV</b>	130	120	120	120	120
<b>EKG</b>	√	-	√	-	-
<b>Aufnahme - Zeit</b>	100 ms	500 ms	500 ms	750 ms	750 ms
<b>Schichtdicke</b>	3	3	3	3	3
<b>Tischvorschub</b>	-	-	-	3	6

Tab. 4: Scan-Parameter des EBCT als auch aller Teilstudien des konventionellen CT im Überblick

#### **4.6. Studiendesign**

Im Rahmen dieser Studie wurde die Detektion und Quantifizierung des Koronarkalks (Totalen Calcium Scores, TCS) mittels des Elektronenstrahl-Computertomographen der Ermittlung des TCS mit den unterschiedlichen Untersuchungsmodi der konventionellen Computertomographie gegenübergestellt. Als diese wären dort die zuvor beschriebenen Untersuchungsmodalitäten zu nennen: Einzelschicht-Modus ohne EKG-Triggerung / Einzelschicht-Modus mit EKG-Triggerung / Spiralmodus mit Pitch-Faktor 1 / Spiralmodus mit Pitch-Faktor 2. Daraus ergab sich eine Unterteilung dieser Studie in vier Untereinheiten:

1. Elektronenstrahl-Computertomographie versus konventioneller CT im Einzelschicht-Modus **ohne** EKG-Triggerung
2. Elektronenstrahl-Computertomographie versus konventioneller CT im Einzelschicht-Modus **mit** EKG-Triggerung.
3. Elektronenstrahl-Computertomographie versus konventioneller CT im Spiralmodus (Pitch 1)

Und schließlich:

4. Elektronenstrahl-Computertomographie versus konventioneller CT im Spiralmodus (Pitch 2).

Um eine vergleichbare Bildqualität von EBCT und konventioneller CT sicherzustellen, wurde ein Standard CT-Phantom (Catphan™, The Phantom Laboratory, NY, USA) zur Angleichung des Bildrauschens und der Hochkontrastauflösung untersucht. Daraufhin wurde die Bildqualität durch die Einstellung von 30 HU Bildrauschen und einer Auflösung von sieben Linienpaaren pro Zentimeter für beide Scanner festgelegt.

#### **4.7. EBCT vs. konv. CT (Einzelschicht-Modus ohne EKG-Triggerung)**

Im Rahmen dieser Studie wurden 50 männliche Patienten mit einem Alter von über 50 Jahren aus der kardiologischen Abteilung an das Institut für Klinische Radiologie überwiesen, um die Verkalkung der Herzkranzgefäße zu quantifizieren. Das Alter und das Geschlecht waren vorgegebene Einschlusskriterien, welche uns von der Ethik Kommission und der Bundesbehörde für Strahlenschutz auferlegt wurden.

Alle 50 Patienten wurden nach den zuvor unter 4.2. und 4.3.1. beschriebenen Protokollen untersucht. Anschließend wurden die gewonnenen Bilddaten vom EBCT und vom konventionellen CT an eine externe Workstation (MagicView 1000, Siemens, Erlangen, Deutschland) transferiert. Dort wurde dann an diesen Bilddaten die Quantifizierung des Total Calcium Scores (TCS) nach der Agatston Methode mit Hilfe einer dort implementierten Software vorgenommen [3].

Nach der schon zuvor beschriebenen Methode der Quantifizierung nach Agatston wurde für insgesamt **1379** identifizierte Plaques der Score bestimmt. Bezogen auf 50 Patienten in dieser Untergruppe war die Verteilung der Plaques in den Gefäßen wie folgt:

- Linker Hauptstamm (LM): 53 Plaques
- Linke Herzkranzarterie (LAD): 387 Plaques
- Rechte Herzkranzarterie (RCA): 599 Plaques
- Ramus Circumflex (RCX): 340 Plaques

Aus der Summe der einzelnen Plaque-Scores eines jeweiligen Patienten setzte sich schließlich der Gesamtscore (TCS) des Patienten zusammen. Dieser, aus den unterschiedlichen Bilddaten der verschiedenen Scanner ermittelte TCS, wurde dann zum statistischen Vergleich der unterschiedlichen Modalitäten herangezogen.

#### **4.8. EBCT vs. konv. CT (Einzelschicht-Modus mit EKG-Triggerung)**

Auch für diese Teilstudie wurden 50 männliche Patienten im Mindestalter von 50 Jahren von der kardiologischen Abteilung an das Institut für Klinische Radiologie zur Bestimmung der Verkalkung der Herzkranzgefäße überwiesen.

Anschließend wurden diese 50 Patienten jeweils einer Untersuchung am EBCT (Untersuchungsprotokoll 4.2.) und einer Untersuchung am Siemens Plus4 (Untersuchungsprotokoll 4.3.2.) unterzogen. Der zeitliche Abstand dieser beiden Untersuchungen lag bei durchschnittlich 10 bis 20 Minuten.

Nachdem die Daten der beiden Untersuchungsverfahren an die externe Workstation transferiert wurden, wurde auch hier die Bestimmung des Kalzium-Scores nach der Agatston-Methode durchgeführt.

Insgesamt wurden bei dieser Teilstudie **1020** kalzifizierte Areale identifiziert und quantifiziert. Die Verteilung der Plaques in dieser Teilstudie auf die verschiedenen Herzkranzgefäße stellte sich wie folgt dar:

- Linker Hauptstamm (LM): 59 Plaques
- Linke Herzkranzarterie (LAD): 354 Plaques
- Rechte Herzkranzarterie (RCA): 366 Plaques
- Ramus Circumflex (RCX): 241 Plaques

Die dabei erzielten Untersuchungsergebnisse wurden gespeichert und später statistisch ausgewertet.

#### **4.9. EBCT vs. konv. CT (Spiralmodus, Pitch 1)**

Hier wurden 31 männliche Patienten aus der kardiologischen Abteilung an die radiologische Abteilung überwiesen. Bei dieser Patientengruppe wurde der TCS nun aus den Daten errechnet, welche wir aus Untersuchung der Patienten nach den unter 4.2. und 4.4.1. genannten Untersuchungsprotokollen ermittelten.

Nachdem auch hier alle kalzifizierten Areale an der externen Workstation identifiziert werden konnten, wurde auch hier der Kalzium-Score ermittelt. Detektiert und ausgewertet wurden im Rahmen dieser Teilstudie **898** Plaques die folgendermaßen auf die verschiedenen Herzkranzgefäße verteilt waren:

- Linker Hauptstamm (LM): 31 Plaques
- Linke Herzkranzarterie (LAD): 267 Plaques
- Rechte Herzkranzarterie (RCA): 387 Plaques
- Ramus Circumflex (RCX): 213 Plaques

Die Daten dieser identifizierten Plaques fließen mit in die statistische Auswertung ein.

#### **4.10. EBCT vs. konv. CT (Spiralmodus, Pitch 2)**

Zu diesem nun letzten Abschnitt der Studie wurden erneut 30 männliche Patienten zur Bestimmung des Verkalkungsgrades der Herzkranzgefäße an unserem Institut untersucht. Zu diesem Zweck gingen wir hier nach den unter 4.2. und 4.4.2. geschilderten Protokollen für das Koronarscreening vor.

Die Identifizierung und quantitative Auswertung der detektierten Areale wurde an der MagicView Workstation nach der Agatston-Methode durchgeführt. Insgesamt kamen in dieser Teilstudie **839** verkalkte Areale zur Auswertung, wobei diese folgende Verteilung auf die einzelnen Herzkranzgefäße:

- Linker Hauptstamm (LM): 23 Plaques
- Linke Herzkranzarterie (LAD): 311 Plaques
- Rechte Herzkranzarterie (RCA): 330 Plaques
- Ramus Circumflex (RCX): 175 Plaques

Auch diese ermittelten Werte gingen in die statistische Auswertung ein.

Insgesamt wurden bei der Detektion und Quantifizierung der Herzkranzgefäßverkalkungen der Patienten aller vier Teilstudien **4136** kalzifizierte Plaques berücksichtigt.

#### **4.11. Statistische Evaluation**

Um die ermittelten Traditional Calcium Score Werte der beiden unterschiedlichen Modalitäten (EBCT und konventionelle CT) miteinander zu vergleichen, wurden folgende statistische Verfahren auf die TCS-Werte beider Modalitäten angewendet:

1. Regressionsanalyse für die TCS-Werte beider Modalitäten
2. Variabilität
3. Wilcoxon-Rangsummentest für verbundene Stichproben zur Testung auf Signifikanz für nicht normal-verteilte Daten
4. Bland-Altman-Verfahren zur Überprüfung der Übereinstimmung zweier unterschiedlicher Messverfahren.

## 5. Ergebnisse

Im Rahmen der statistischen Auswertung werden die Abschnitte der Gesamtstudie einzeln behandelt und ausgewertet. An dieser Stelle muss zuvor erwähnt werden, dass es sich bei den in dieser Studie gewonnenen Daten um nicht normal-verteilte sondern um asymmetrisch-verteilte Daten handelt.

Ein sehr wichtiges Kriterium für die Normalverteilung ist, dass die Daten symmetrisch sein müssen. Symmetrie liegt dann vor, wenn der Quotient aus Mittelwert und Median (der TCS-Werte beider Untersuchungsmodalitäten) zwischen 0,85 und 1,15 liegt. Weiterhin sollte die 2-fache Standardabweichung nicht größer als der Mittelwert der Daten sein. Beide Kriterien müssen gleichzeitig erfüllt werden. Um sich einer Normalverteilung der Daten anzunähern, bzw. sie zu erreichen, wurden die gewonnenen TCS-Werte einer logarithmischen Transformierung unterworfen. Dadurch konnten die oben genannten Kriterien erfüllt werden. Anschließend wurden folgende statistische Verfahren auf diese Daten angewendet:

1. Regressionsanalyse
2. Variabilität
3. Wilcoxon-Rangsummentest für verbundene Stichproben zur Testung auf Signifikanz für nicht normal-verteilte Daten
4. Bland-Altman-Verfahren zur Überprüfung der Übereinstimmung zweier unterschiedlicher Messverfahren.

Bei jedem der genannten statistischen Verfahren bildeten die logarithmisch transformierten Daten die Grundlage der Analyse, nur bei der Signifikanz-Prüfung durch den Wilcoxon-Rangsummentest und der Berechnung der Variabilität wurde auf die nicht logarithmierten Daten zurückgegriffen.

### **5.1. EBCT vs. konv. CT (Einzelschicht-Modus ohne EKG-Triggerung)**

Das Durchschnittsalter der 50 männlichen Patienten, die in dieser Teilstudie sowohl mit dem EBCT als auch mit dem konventionellen CT untersucht wurden, beträgt 61 Jahre  $\pm$  7,6 (eine Standardabweichung (SD)). Die durchschnittliche Herzfrequenz betrug 71 Schläge pro Minute (bpm)  $\pm$  14,5 SD. Bei 4 Patienten wurde ein negativer Score (TCS = 0), und bei 46 Patienten ein positiver Score-Wert (TCS > 0) bei beiden Untersuchungsmodalitäten ermittelt.

Bei dieser untersuchten Gruppe konnte eine sehr hohe lineare Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten nach Pearson von  $r = 0,967$  festgestellt werden (Abb. 15). Die Anwendung des sogenannten Produktmoment-Korrelationskoeffizienten nach Pearson ist hier gestattet, da bei den TCS-Daten durch eine vorherige logarithmische Transformierung nahezu eine Normalverteilung erreicht werden konnte. Um die Miteinbeziehung der negativen Score-Ergebnisse zu ermöglichen, wurde zu jedem TCS-Wert vor der logarithmischen Transformierung der Wert 1 addiert.

### Regression EBT / SEQ ohne EKG

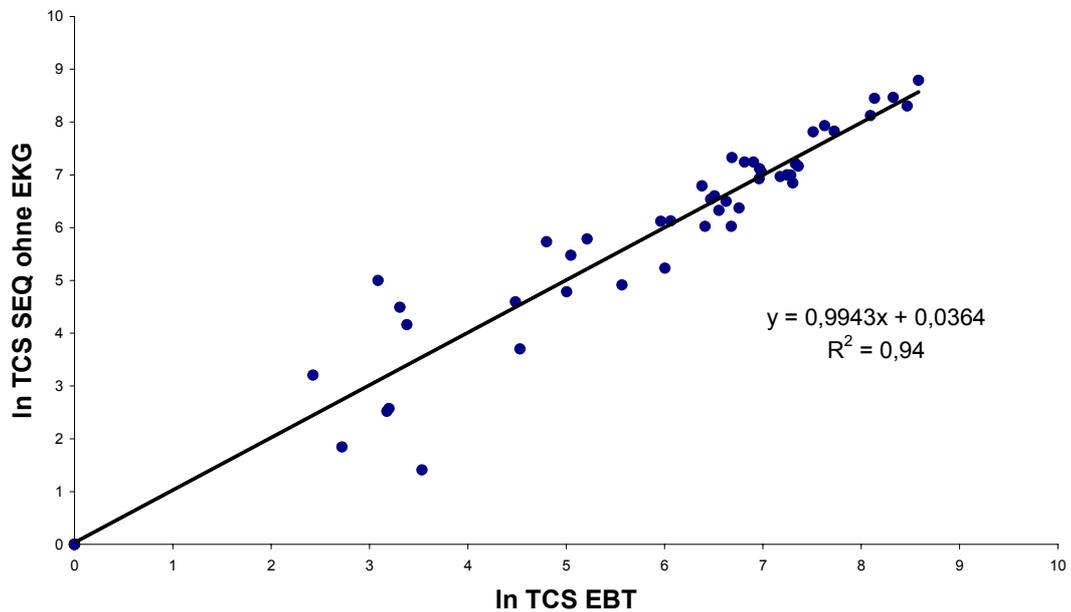


Abb. 15: Regressions-Analyse der logarithmisch transformierten TCS Daten, ermittelt sowohl mit der EBCT als auch mit konventioneller CT ohne EKG-Triggerung bei 50 männlichen Patienten.

Der Betrag des Korrelationskoeffizienten  $\underline{r}$  gibt an, wie eng die Beziehung zwischen den TCS-Werte-Paaren ist. Wenn der Korrelationskoeffizient den Wert 1 hat, lässt der eine aus dem anderen Wert nach dieser Gleichung ( $y = 0,9943x + 0,0364$ ) errechnen.

Die Variabilität der Messwerte, also der Vergleich der Genauigkeit der Übereinstimmung der mit den beiden Verfahren gewonnenen TCS-Werte, errechnete sich nach der folgenden Formel:

$$\text{Variabilität} = \frac{\text{Abs}(TCSEBT - TCSSEQ)}{\frac{1}{2} * (TCSEBT + TCSSEQ)}$$

Hieraus ergab sich in dieser Teilstudie eine mittlere Variabilität von **42,59%** für die Score-Werte aller Patienten mit positivem Kalkscore. Es gilt hier festzustellen, dass sich diese Berechnungen nur auf die 46 Patienten mit positivem Score bei beiden Untersuchungsmethoden stützen. Bei den vier Patienten mit einem negativem Score (TCS = 0) lässt sich die Variabilität nach der oben angegebenen Gleichung nicht berechnen, da bei Ihnen ein ungültiger Divisor (= 0) entsteht.

Bei dem Methodenvergleich nach Bland/Altman [8] handelt es sich um ein Mittelwert/Differenz-Diagramm. Der Mittelwert entspricht dem Mittelwert eines TCS-Werte-Paares (resultierend aus der Bestimmung am EBCT und am konventionellen CT) und als Differenz den Unterschied zwischen diesen beiden TCS-Werten. Das Verfahren nach Bland/Altman wurde angewendet, um die Streuung der Werte um den Mittelwert und das „limit of agreement“ (zweifache Standardabweichung im Diagramm) für diese Messungen zu bestimmen. Das „limit of agreement“ stellt das 95%-Vertrauensintervall dar, in dem somit 95% aller Werte liegen.

Die hohe Übereinstimmung der ermittelten TCS-Werte zeigt sich im Methodenvergleich nach Bland/Altman durch einen Mittelwert aus den TCS-Werten beider Modalitäten nahe 0, sowie einer geringen Streuung der Werte um den Mittelwert der TCS-Werte-Paare und damit Darstellung eines engen Vertrauensintervalls,

### Mittelwert / Differenz Diagramm

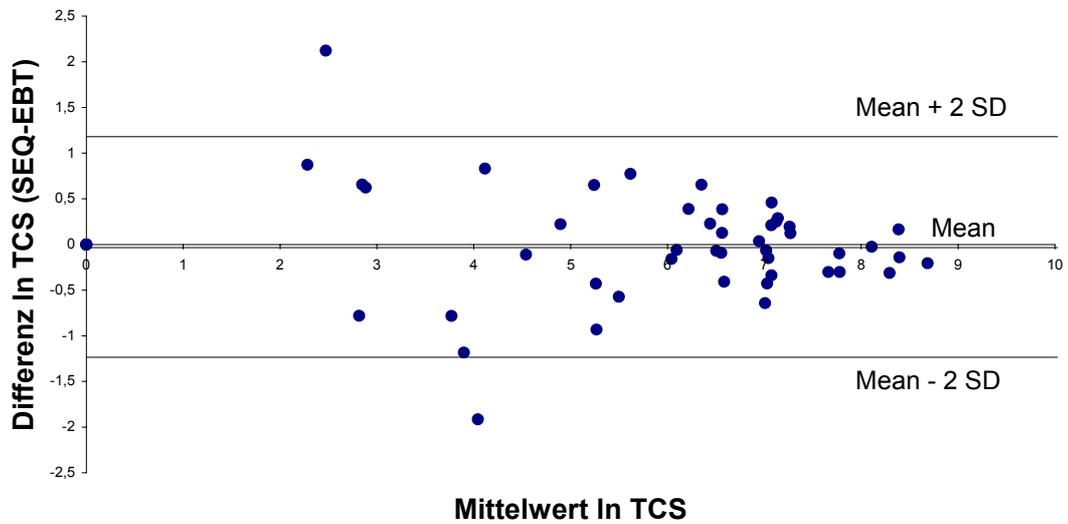


Abb. 16: Mittelwert/Differenz Diagramm nach Bland/Altman der TCS-Daten, ermittelt mit beiden Untersuchungsmodalitäten. Die hohe Übereinstimmung der ermittelten TCS-Werte zeigt sich durch einen Mittelwert aus den TCS-Werten beider Modalitäten nahe 0, sowie Darstellung eines engen „limit of agreement“, d.h. einer geringen Streuung der Werte um den Mittelwert der TCS-Werte-Paare.

Die Signifikanzprüfung nach Wilcoxon ergab  $p = 0,42$ . Per Definitionem gelten Ergebnisse als signifikant unterschiedlich, wenn  $p < 0,05$  ist. Demnach weisen unsere ermittelten Daten keinen signifikanten Unterschied auf.

## **5.2. EBCT vs. konv. CT (Einzelschichtmodus mit EKG-Triggerung)**

Das Durchschnittsalter der 50 männlichen Patienten, die im Rahmen dieser Teilstudie sowohl mit dem EBCT als auch mit dem konventionellen CT untersucht wurden, beträgt 62,0 Jahre  $\pm$  9,25 SD. Die durchschnittliche Herzfrequenz der Patienten betrug 72 bpm  $\pm$  15,7 SD. In dieser Gruppe wurde bei 44 Patienten bei beiden Untersuchungsmodalitäten ein positiver Score (TCS > 0) und bei fünf Patienten in beiden Fällen ein negativer Score (TCS = 0) festgestellt. Bei einem Patienten wurde nur bei der konventionellen Computertomographie ein positiver Score (TCS = 7,48) ermittelt, während der TCS-Wert dieses Patienten beim Elektronenstrahl-CT negativ (= 0) ausfiel.

Bei diesen untersuchten Patienten konnte ebenfalls eine sehr hohe lineare Korrelation erreicht werden. Der ermittelte Korrelationskoeffizient lag bei  $r = 0,981$  (Abb. 17). Da dieser Korrelationskoeffizient nur auf annähernd normal-verteilte Daten angewendet werden darf, wurden die TCS-Werte auch hier vor der statistischen Analyse logarithmisch transformiert und anschließend der Wert 1 addiert.

### Regression EBT / SEQ mit EKG

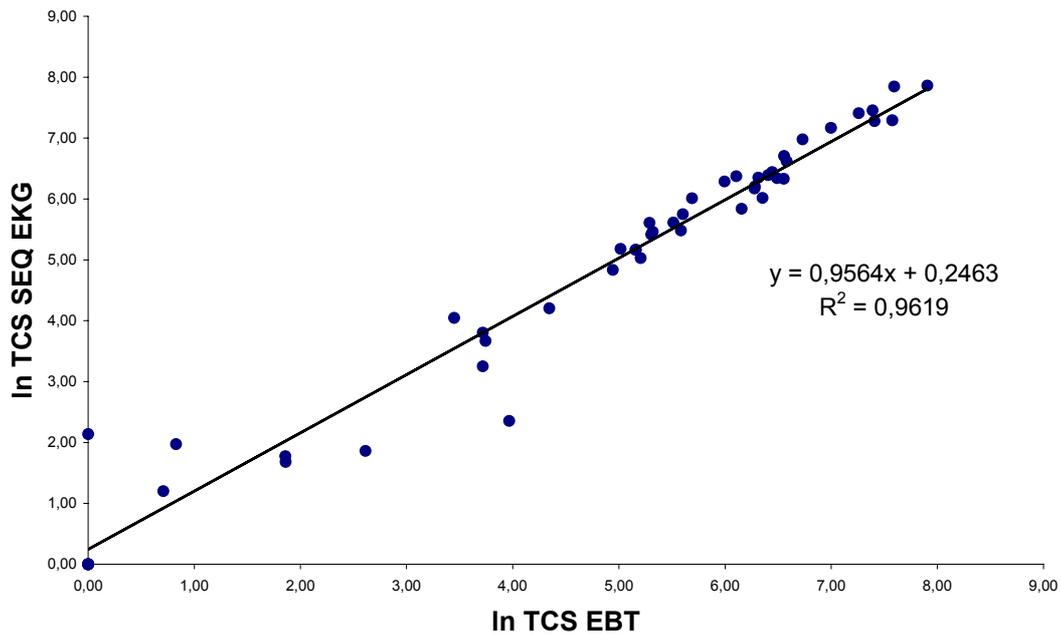


Abb. 17: Regressions-Analyse TCS Daten, ermittelt sowohl mit EBCT als auch mit konventioneller CT mit EKG-Triggerung bei 50 männlichen Patienten

Wenn der Korrelationskoeffizient  $r$  den Wert 1 hat, lässt der eine Wert aus dem anderen Wert nach folgender Gleichung ( $y = 0,9564x + 0,2463$ ) bestimmen.

Die mittlere Variabilität der TCS-Werte dieser Teilstudie lag mit **28,87%** deutlich unter der mittleren Variabilität der Teilstudie ohne EKG-Triggerung. Auch hier konnten zur Berechnung der Variabilität nur 45 der ursprünglich 50 Patienten herangezogen werden, da bei fünf Patienten dieses Kollektives bei beiden Untersuchungsmodalitäten jeweils ein negativer Score (TCS = 0) ermittelt wurde. Durch den daraus entstehenden ungültigen Divisor (= 0) ist die Einbeziehung dieser Daten in die Berechnung der Variabilität nach der oben genannten Formel nicht möglich.

Das nun folgende Diagramm ist wiederum ein Mittelwert/Differenz Diagramm nach Bland/Altman. Es dient zur Verdeutlichung des Erwartungswertes (Mittelwertes) und des 95%-Vertrauensintervalls. Es zeigt, inwiefern sich die ermittelten Werte innerhalb dieser Grenzen bewegen. In dieser Teilstudie bewegen sich die bestimmten Mittelwerte der TCS-Werte-Paare in sehr engen Grenzen um den Mittelwert 0, welches die hohe Übereinstimmung zwischen den beiden Modalitäten dokumentiert.

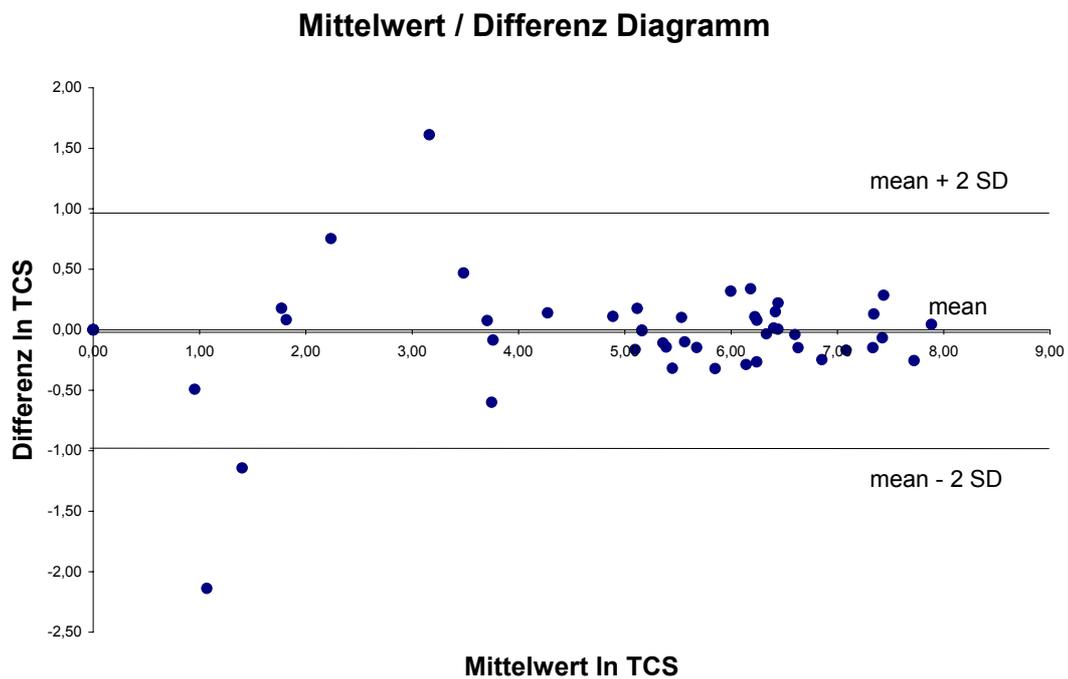


Abb. 18: Mittelwert/Differenz Diagramm nach Bland/Altman der TCS-Daten, ermittelt mit beiden Untersuchungsmodalitäten. Die exzellente Übereinstimmung der ermittelten TCS-Werte zeigt sich durch einen Mittelwert aus den TCS-Werte-Paaren von 0, sowie Darstellung eines sehr engen Vertrauensintervalls.

Die Signifikanzprüfung nach Wilcoxon ergab  $p = 0,55$ . Demnach weisen die ermittelten TCS-Werte-Paare dieser Teilstudie keinen signifikanten Unterschied auf.

### **5.3. EBCT vs. konv. CT (Spiralmodus, Pitch 1)**

Im Rahmen dieser Teilstudie wurden 31 männliche Patienten sowohl mit dem EBCT als auch mit dem konventionellen CT untersucht. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 63 Jahre  $\pm$  7,6 SD. Die durchschnittliche Herzfrequenz lag bei 71 bpm  $\pm$  10,4 SD.

Von diesen 31 Patienten konnte bei einem Patienten nur mit dem Elektronenstrahl-CT ein Kalkscore (TCS = 2,84) ermittelt werden, während mit der konventionellen CT der Kalkscore negativ (TCS = 0) ausfiel. Bei einem weiteren Patienten wiederum konnte nur mit der konventionellen CT im Spiralmodus ein positiver Score (11,61) ermittelt werden, während im EBCT nur ein negativer Score erzielt werden konnte.

Die statistische Analyse dieser Teilstudie errechnete eine hohe Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten nach Pearson von  $r = 0,923$  (Abb. 18). Die Bestimmung dieses Werte erfolgte nach vorangegangener logarithmischer Transformierung und Addition der Daten mit dem Wert 1.

### Regression EBT / SCT P1

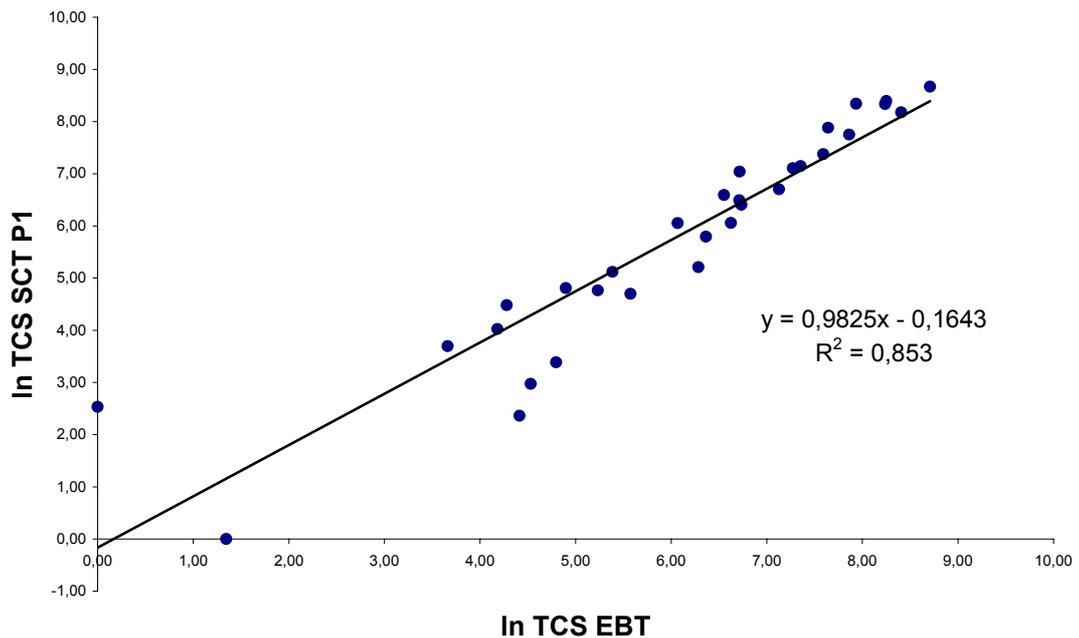


Abb. 18: Regressions-Analyse TCS-Daten, ermittelt mit beiden Untersuchungsmodalitäten

Mit der Annahme eines Korrelationskoeffizienten von  $r = 1$  ließe sich ein Wert durch die Formel ( $y = 0,9825x - 0,1643$ ) aus dem anderen errechnen.

In diesem Zusammenhang konnte für diese Teilstudie eine mittlere Variabilität von **49,87%** ermittelt werden. Diese mittlere Variabilität bezieht sich auf die TCS-Daten aller Patienten dieser Teilstudie.

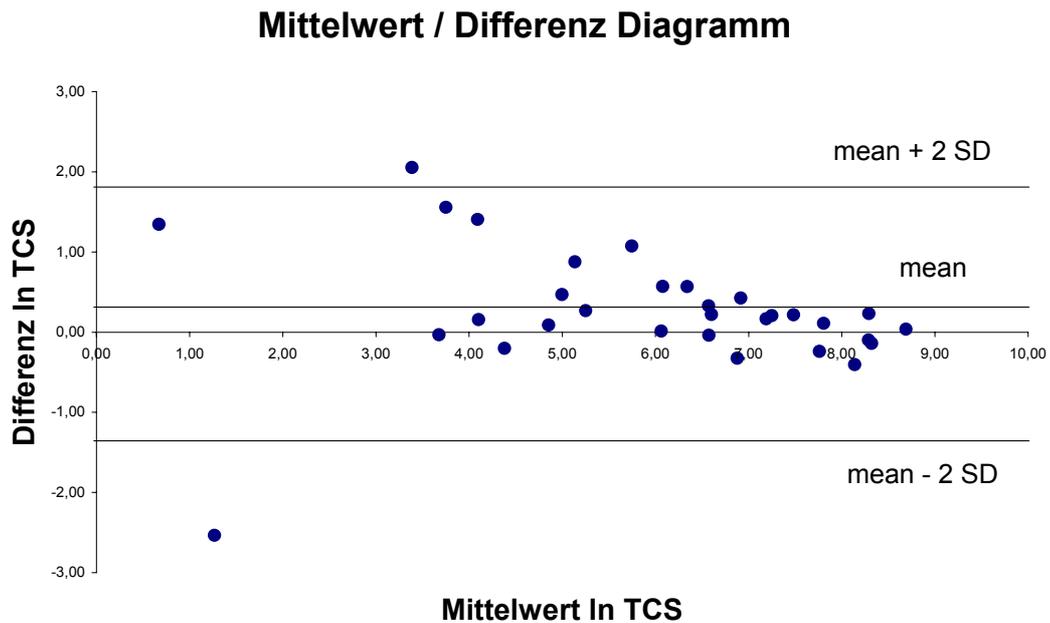


Abb. 19: Mittelwert/Differenz Diagramm nach Bland/Altman; der TCS-Daten, ermittelt mit beiden Untersuchungsmodalitäten. Die im Vergleich zur EKG-getriggerten Teilstudie reduzierte Übereinstimmung der ermittelten TCS-Werte zeigt sich durch einen off-set des Mittelwerts der TCS-Werte-Paare. Auch ist das „limit of agreement“, d.h. das Vertrauensintervall relativ weit aufgespreizt.

Dieses Diagramm verdeutlicht die Streuung um den Mittelwert und das Vertrauensintervall. Es beinhaltet alle Datenpunkte zwischen der 2-fachen Standardabweichung des Mittelwertes nach oben und nach unten. Dieser Raum stellt den Bereich des 95%igen Vertrauensintervalls dar. Die im Vergleich zur EKG-getriggerten Teilstudie reduzierte Übereinstimmung der ermittelten TCS-Werte zeigt sich durch einen off-set des Mittelwerts der TCS-Werte-Paare. Auch ist das Vertrauensintervall relativ weit aufgespreizt

Die Signifikanzprüfung nach Wilcoxon ergab  $p = 0,077$ . Per Definitionem gelten Ergebnisse als signifikant unterschiedlich, wenn  $p < 0,05$  ist. Demnach weisen unsere ermittelten Daten keinen signifikanten Unterschied auf.

#### 5.4. EBCT vs. konv. CT (Spiralmodus, Pitch 2)

Es wurden 30 männliche Patienten mit einem Durchschnittsalter von 61 Jahren  $\pm$  6,4 SD in diese Teilstudie eingeschlossen. Diese Patientengruppe wurde sowohl mit dem EBCT als auch mit dem konventionellen CT im Spiralmodus untersucht. Als durchschnittliche Herzfrequenz konnten 68 bpm  $\pm$  14,9 SD ermittelt werden.

Bei der Auswertung dieser Patientengruppe konnte festgestellt werden, dass bei drei Patienten ein positiver Kalk-Score (TCS > 0) mit dem EBCT ermittelt werden konnte, während die Untersuchung mit dem konventionellen CT im Spiralmodus Pitch 2 keine verkalkten Areale (TCS = 0) innerhalb der Herzkranzgefäße detektieren konnte.

Der für diese Teilstudie errechnete Korrelationskoeffizient nach Pearson lag bei  $r = 0,948$  und erreichte damit nicht ganz das Niveau der ausgezeichneten Korrelation der Teilstudien im Einzelschicht-Modus.

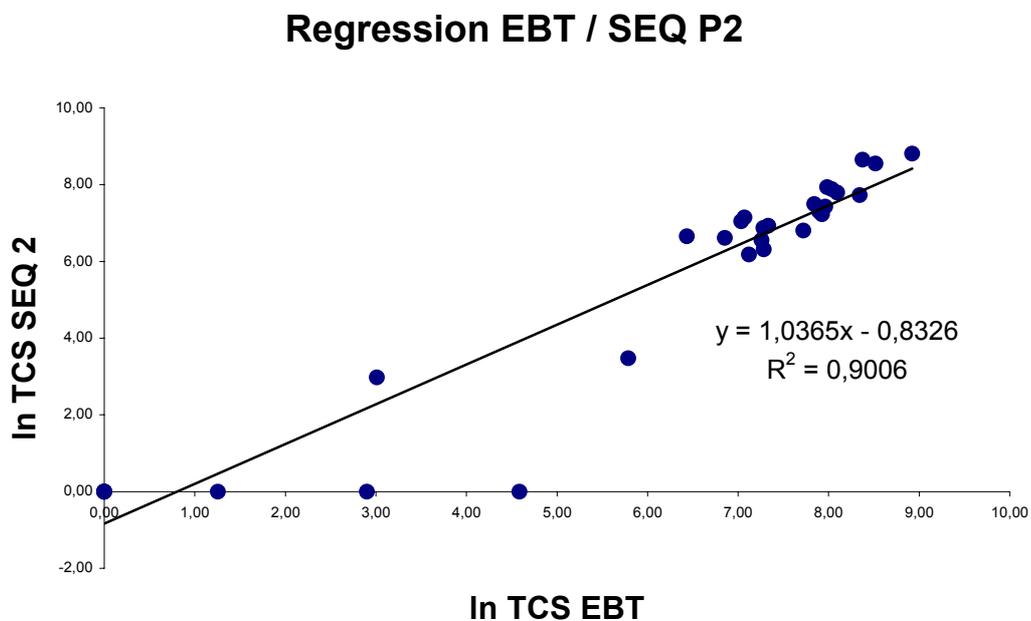


Abb. 20: Regressions-Analyse der TCS-Daten, ermittelt sowohl mit dem EBCT als auch mit konventioneller CT im Spiralmodus (SCT P2) bei 30 männlichen Patienten.

Aus der im Diagramm der Regressions-Analyse angegebenen Formel ( $y = 1,0365x - 0,8326$ ) lässt sich bei einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 1$  der TCS-Wert der SEQ Pitch 2 Untersuchung aus dem TCS-Wert der EBCT Untersuchung bestimmen.

Die mittlere Variabilität, welche aus den TCS-Werten bei beiden Untersuchungsmodalitäten bei diesem Patientenkollektiv bestimmt werden konnte lag bei **61,38%**. Damit wurden die für die anderen Teilstudien ermittelten mittleren Variabilitäten weit überschritten. Zu beachten ist, dass zur Berechnung der Variabilität nur 26 der ursprünglich 30 Patienten herangezogen werden konnten, da bei 4 Patienten dieses Kollektives mit beiden Untersuchungsmodalitäten nur ein negativer Score (TCS = 0) ermittelt wurde. Der daraus resultierende ungültige Divisor (siehe Formel) ermöglicht nicht die Miteinbeziehung diese Daten in die Berechnungen.

Die nachfolgende Abbildung ist eine Darstellung des Mittelwert/Differenz Diagramms nach Bland/Altman. Es dient zur Verdeutlichung des Erwartungswertes (Mittelwert) und des Vertrauensintervalls, innerhalb dessen Grenzen 95% der ermittelten Werte liegen. Die im Vergleich zu allen anderen Teilstudien reduzierte Übereinstimmung der ermittelten TCS-Werte zeigt sich durch einen deutlichen offset des Mittelwerts der TCS-Werte-Paare. Auch ist das Vertrauensintervall im Vergleich zu den zuvor beschriebenen Teilstudien am größten.

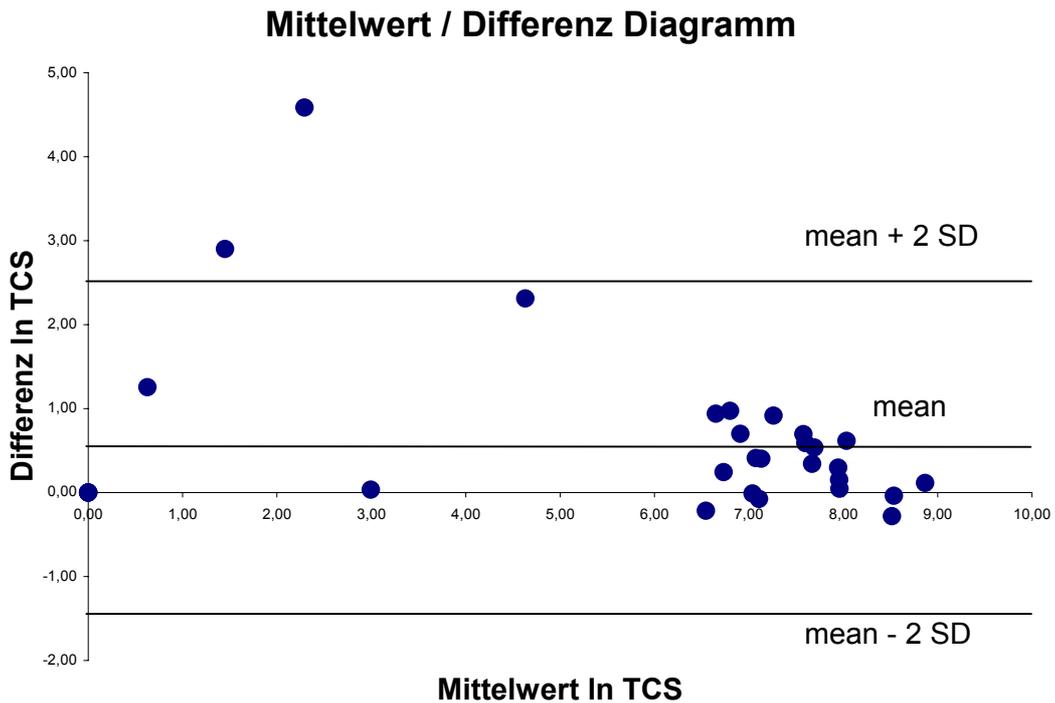


Abb. 21: Mittelwert/Differenz Diagramm nach Bland/Altman der TCS-Daten, ermittelt mit beiden Untersuchungsmodalitäten. Die im Vergleich zu allen anderen Teilstudien reduzierte Übereinstimmung der ermittelten TCS-Werte zeigt sich durch einen deutlichen off-set des Mittelwerts der TCS-Werte-Paare sowie durch das weit aufgespreizte Vertrauensintervall.

Die Signifikanzprüfung nach Wilcoxon ergab  $p = 0,0005$ . Demnach weisen die ermittelten TCS-Werte-Paare dieser Teilstudie einen signifikanten Unterschied auf.

## 5.5. Ergebnisse (Überblick)

	<b>EBCT / SEQ</b>	<b>EBCT / SEQ</b>	<b>EBCT / SCT</b>	<b>EBCT / SCT</b>
	<b>Ø EKG</b>	<b>+ EKG</b>	<b>P1</b>	<b>P2</b>
<b>r</b>	0,967	0,981	0,923	0,957
<b>p</b>	0,42	0,55	0,077	0,0005
<b>Variabilität</b>	42,59%	28,87%	49,87%	61,38%
<b>Vertrauensintervall</b>	1,21 bis -1,22	0,91 bis -0,99	1,84 bis -1,3	2,66 bis -1,39

Tab. 5: Ergebnisse der statistischen Auswertung aller vier Teilstudien im Überblick. Die Teilstudie EBCT versus SEQ in Verbindung mit der EKG-Triggerung zeigt die höchste Korrelation, die geringste Variabilität und das engste Vertrauensintervall.

Die Elektronenstrahltomographie gilt als etablierter Goldstandard für die Detektion und Quantifizierung von Koronarkalzifizierungen [21]. Die Studie zeigt mit der Verwendung der konventionellen Computertomographie einen neuen Ansatz für die Evaluierung des Calcium Scores nach Agatston bei Patienten mit Verdacht auf eine atherosklerotische koronare Herzkrankheit.

Andere Autoren zeigen bezüglich der Reproduzierbarkeit des Calcium Scores basierend auf der Agatston Methode Variabilitäten von 29% [80], 37% [83] und 46% [20] für den wiederholten Scan der Koronararterien unter Verwendung des EBCT. Die in dieser Studie ermittelte niedrigste Inter-Modalitäts-Variabilität zwischen EBCT und konventionellen CT für die Bestimmung des Total Calcium Score (TCS) lag bei 28,87% (EBCT vs. SEQ + EKG). Dieses Ergebnis zeigt somit eine

vergleichbare Reproduzierbarkeit mit den Ergebnissen der Interscan-Variabilität für das EBCT aus der Literatur.

Der Vergleich aller ausgewerteten Teilstudien zeigt, dass die Detektion und Quantifizierung von Kalzifikationen der Herzkranzgefäße durchgeführt mit dem konventionellen CT mit EKG-Triggerung eine sehr gute Übereinstimmung mit den Ergebnissen des EBCT zeigt. Die ausgezeichnete Korrelation der TCS-Daten beider Modalitäten ( $r = 0,981$ ) sowie der p-Wert ( $p = 0,55$ ) belegen, dass es zwischen diesen beiden Modalitäten mit den hier angewendeten Protokollen keinen signifikanten Unterschied zu verzeichnen gibt.

Der Methodenvergleich nach Bland/Altman zeigt eine geringe Streuung der TCS-Werte um den Mittelwert und illustriert somit eine moderate Ausdehnung des Vertrauensintervalls (0,91 bis  $-0,99$ ; zweifache Standardabweichung), also den Bereich in dem 95% der TCS-Werte liegen. Ebenso zeigt sich bei der Errechnung der Differenz aus den TCS-Werte-Paaren beider Modalitäten eine allenfalls marginale Abweichung vom 0-Wert. Dies verdeutlicht die hervorragende Reproduzierbarkeit der Calcium Score Werte des Goldstandards EBCT durch das konventionelle CT mit EKG-Triggerung.

Im Vergleich zu den exzellenten Daten aus der Teilstudie 4.8. zeigt der Vergleich der EBCT TCS-Werte mit den Werten des konventionellen CT im Spiralmodus (EBCT vs. SCT P2) deutliche Abstriche in nahezu allen statistisch evaluierten Bereichen. Es lässt sich zwar eine gute Korrelation der Wertepaare der beiden Modalitäten ermitteln ( $r = 0,957$ ), die Variabilität ist jedoch mit 61,38% deutlich höher als die bereits thematisierte Interscan-Variabilität beim EBCT. Auch im Kollektiv unserer Teilstudien ist dieser Wert deutlich erhöht. So drückt sich auch im p-Wert ( $p < 0,05$ ) ein signifikanter Unterschied der TCS-Werte-Paare beider Modalitäten aus.

Bei der Auswertung dieser Teilstudie nach dem von Bland/Altman etablierten Verfahren zeigt sich eine breite Ausdehnung des 95% Vertrauensintervalls (2,66 bis -1,39) und somit eine große Streuung der Wertepaare. Weiterhin kann man dieser Auswertung eine deutliche Abweichung der Differenz der TCS-Werte-Paare vom 0-Wert entnehmen, welche den Unterschied der TCS-Werte vom EBCT und konventionellen CT bei dieser Teilstudie demonstrieren.

Diese Arbeit demonstriert durch den direkten Vergleich der Elektronenstrahl-Computertomographie mit der konventionellen Computertomographie, dass die konventionelle CT bei der Detektion und Quantifizierung einer Atherosklerose der Herzkranzgefäße das Potential hat vergleichbare Ergebnisse wie die etablierte Elektronenstrahltomographie zu erzielen. Die hervorragende Übereinstimmung der Ergebnisse beider Modalitäten kann durch technische Weiterentwicklung (Verkürzung der Rotationszeit, Einführung von Mehrzeilen-Detektor-Systemen) weiter verbessert werden.

Dieser Umstand wird es in Zukunft den Patienten ermöglichen durch die ubiquitär vorhandenen konventionellen Computertomographen eine reproduzierbare Evaluierung des Verkalkungsgrades ihrer Herzkranzgefäße zu erhalten. Damit ist eine schnelle, sichere, sensitive, kostengünstige und nicht-invasive Identifizierung von Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein kardiales Ereignis möglich.

## 6. Diskussion

### 6.1. Limitationen der Koronargefäß-Diagnostik mit der CT

Die Bestimmung der Verkalkung der Herzkranzgefäße ist sowohl messtechnisch als auch in ihrer klinischen Bedeutung limitiert. Durch den Prozess des Remodelling (siehe 3.1.) lässt sich bei der Atherosklerose nicht auf den Stenosegrad des Gefäßes zurückschließen. Es konnte gezeigt werden, dass Kalzifikationen zwar mit dem Ausmaß der Atherosklerose, nicht aber zwangsläufig mit dem Schweregrad und der Lokalisation von Herzkranzgefäßstenosen korreliert [79]. Zudem konnte nachgewiesen werden, dass ausgedehnte atherosklerotische Plaques nicht zwangsläufig mit einem erhöhten Rupturrisiko und somit einer hohen Wahrscheinlichkeit eines koronaren Ereignisses einhergehen [72].

Folgende Faktoren stellen eine Limitation für die Reproduzierbarkeit der Bestimmung der Verkalkung der Herzkranzgefäße dar:

#### 6.1.1. Fehlende Kalibrierung

Bei der Quantifizierung der Herzkranzgefäßverkalkungen ist zur Zeit die Bestimmung der Hounsfield Units (Pixel Intensität) der Läsion der Goldstandard. Wie zuvor beschrieben gilt per definitionem ein Areal  $> 2 \text{ mm}^2$  mit einer CT-Zahl  $> 130$  Hounsfield Units als Nachweis von Kalkablagerungen innerhalb der Läsion.

Hieraus ergibt sich jedoch ein Problem. Es zeigte sich, dass es sowohl unter verschiedenen Scannern, als auch bei unterschiedlichen Scannern desselben Modells, als auch tageszeitabhängig eine Variabilität bei der Bestimmung der CT-Zahl feststellen lässt [55; 56]. So konnten Standard-Abweichungen der CT-Zahl für Areale bekannter Hydroxylapatit-Konzentration des Phantoms von bis zu 9 HU bestimmt werden. Diese Abweichung der CT-Zahl kann durchaus bei der Bestimmung des TCS nach der Agatston-Methode von entscheidender Relevanz

sein, da sich der Multiplikator der HU in Abhängigkeit von der CT-Zahl verändert und somit der TCS-Wert falsch positiv oder negativ verändert werden kann.

Die interindividuelle Messvarianz kann durch die Kalibrierung mit einem Messphantom um 25% gesenkt werden [6].

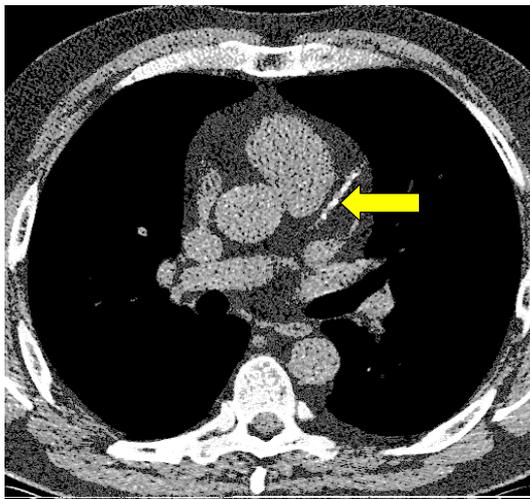
### 6.1.2. Bewegungsartefakte

Für Bilder, völlig frei von Bewegungsartefakten, wären Akquisitionszeiten von unter 41,8 ms notwendig [64], welche aber weder mit dem EBCT noch mit dem konventionellen Computertomographen möglich sind. Bewegungsartefakte werden hauptsächlich im Bereich des rechten Herzkranzgefäßes beobachtet. Die dadurch entstehende Verzerrung eines Plaques kann dessen Spitzendichte-Wert beeinflussen und dementsprechend auch den Agatston-Score positiv oder negativ verändern. Aufgrund relativer Bewegungsarmut des Herzmuskels in der diastolischen Phase des Herzzyklus, werden Bewegungsartefakte durch eine prospektive EKG-Triggerung bei 80 Prozent des R-R Intervalls reduziert. Demnach wurde bei der konventionellen CT ein Auslösezeitpunkt bei 50 Prozent des R-R Intervall gewählt, da hier eine längere Datenakquisitionszeit benötigt wird. So erreicht man bei der konventionellen CT, dass die Aufnahmen auch hier noch vor signifikanten Bewegungen des Myokards (Systole) in der diastolischen Phase des Herzens gemacht werden können. Bis zu einem gewissen Grad stellt die EKG-Triggerung auch sicher, dass das ganze Herz ohne Lücken oder Überlappungen durch axiale Bewegungen des Herzens während des Herzzyklus untersucht werden kann.

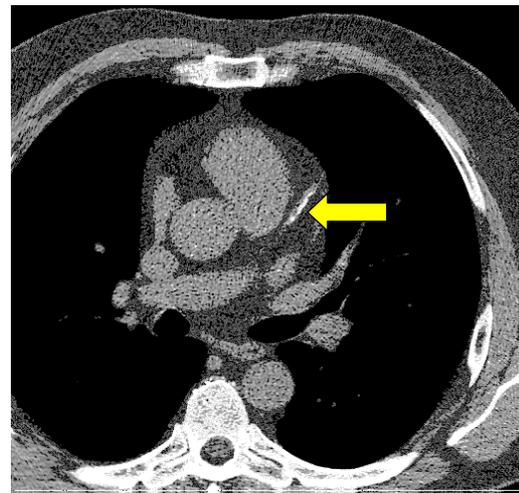
Durch den „inter-scan delay“ von 1,5 Sekunden zwischen zwei Schichtaufnahmen wird die Gesamt-Datenakquisitionszeit für das ganze Herz in einer Atemanhaltephase zu lang. Daher ist man gezwungen die Datenakquisition in zwei Aufnahmeserien (Cluster) zu je 20 Schichten zu teilen, um es den Patienten zu

ermöglichen zwischen den zwei Clustern zu atmen. Die Reproduzierbarkeit speziell bei extrem kalzifizierten Herzkranzgefäßen (Atherosklerose bis in die distalen Abschnitte der Herzkranzgefäße fortgeschritten) könnte durch spirometrisch kontrollierte CT verbessert werden [2].

## Kalzifizierte Plaque in der LAD (Riva)



**EBCT (100 ms)**



**SEQ EKG (500 ms)**

Abb. 22: links: 51 jähriger Patient (Herzfrequenz 70 bpm); mehrere kleine Kalzifizierungen in der linken Herzkranzarterie (Pfeil), EBCT-Daten; rechts: eine vergleichbare Schicht desselben Patienten, aufgenommen mit dem konventionellen CT mit EKG-Triggerung

### 6.1.3. EKG-Fehltriggerung

Aus einer EKG-Fehltriggerung resultiert eine Datenakquisition in einer suboptimalen Phase des Herzzyklus (Systole). Sie erzeugt eine Inhomogenität bei der Schichterfassung durch Lücken und Überlappung zwischen den Schichten.

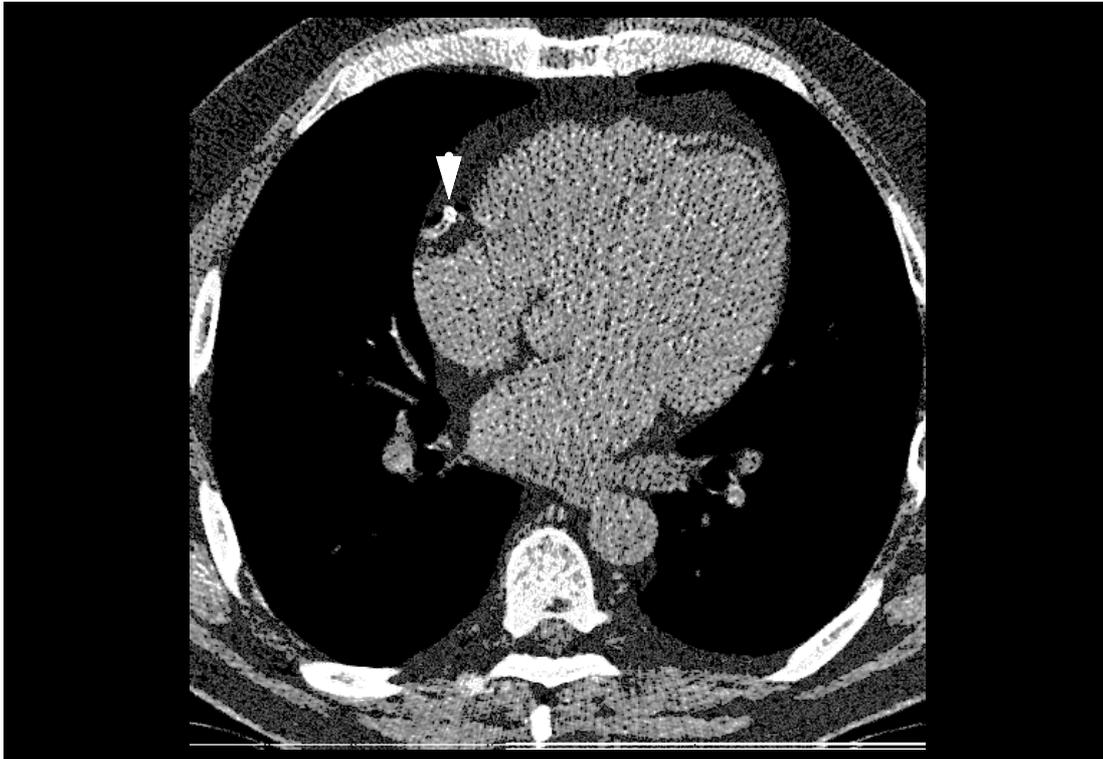


Abb. 23: Patient (siehe Abb. 22) mit einem kalzifizierten Areal im rechten Herzkranzgefäß (Pfeil), EBCT-Daten; Die Verwischung des Plaques kann Folge einer Fehlregistrierung des EKGs sein.

Da sich die Herzfrequenz während der Datenakquisition ändern kann, ist eine möglichst schnelle Adaptierung der EKG-Triggerung zum Herzfrequenzwechsel unabdingbar [52]. Beim EBCT wird die prospektive EKG-Triggerung dadurch erreicht, dass aus den letzten sieben R-R Intervallen ein Mittelwert gebildet wird, nach dem die folgende Schicht akquiriert wird. Im Gegensatz dazu wird bei der konventionellen Computertomographie das Trigger-Intervall auf der Basis der letzten drei R-R Intervalle errechnet.

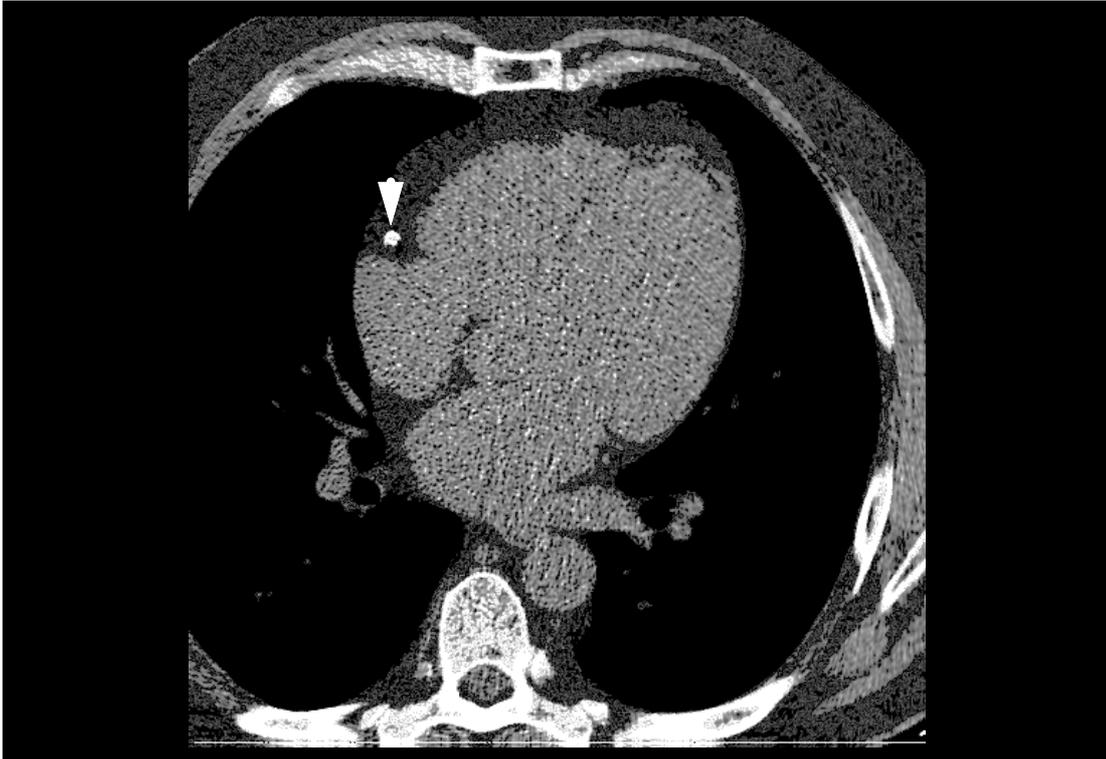


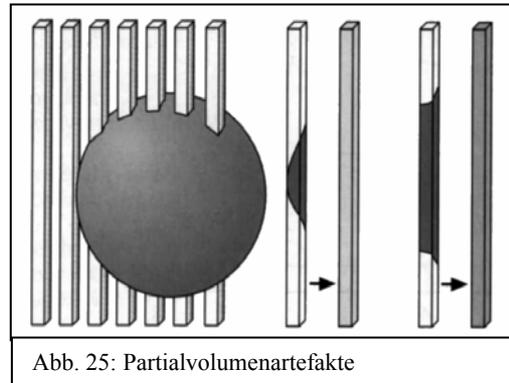
Abb. 24: Patient (siehe Abb. 23) mit einer vergleichbaren Schicht des SEQ EKG-Datensatzes. Keine Bewegungsartefakte im Bereich der RCA. Der TCS bestimmte sich zu 605 (EBCT) beziehungsweise 597 (SEQ EKG).

Mit der aktuellen Software-Version wird die Abstimmung des Triggers während das Scans nicht aufgezeichnet. Daher bleibt hier der Einfluss einer wechselnden Herzfrequenz oder Arrhythmie bei der Feststellung der koronaren Verkalkung unbekannt [34].

#### 6.1.4. Partialvolumenartefakte

Durch den durch die Agatston Methode vorgegebenen Grenzwert von 130 HU zur Detektion von koronaren Kalzifikationen, wird den Partialvolumenartefakten nicht Rechnung getragen.

Der CT-Wert eines Bildpunktes wird durch die Röntgenschwächung im zugehörigen Voxel bestimmt. Enthält dieses Voxel nicht



nur einen Gewebetyp, wie z.B. ein Gefäß, sondern zusätzlich auch noch z.B. Fettgewebe, so setzt sich der resultierende CT-Wert anteilmäßig aus den Werten der einzelnen Gewebe zusammen (= Partialvolumeneffekt). Aufgrund der größeren Ausdehnung eines Voxels in z-Richtung als in der xy-Ebene, tragen nicht nur interessierende Objekte (z.B. kalzifizierte Plaques) zum CT-Wert im Voxel bei, sondern entsprechend ihrem Volumenanteil auch die Umgebung (z.B. Bindegewebe oder Fettgewebe). Demnach ist der resultierende CT-Wert des Voxels verfälscht. Bei einer Festlegung des Grenzwertes für die Detektion von Koronarkalk auf 130 HU, können verkalkte Plaques der Identifikation ganz entgehen, bzw. kann der Spitzendichtewert des Plaques durch den Partialvolumeneffekt gemindert werden, so dass diesem Plaque bei der Quantifikation nach Agatston ein zu niedrigerer Wertungsfaktor zugeordnet werden würde bzw. die Läsion erst gar nicht detektiert wird. Dies hat natürlich einen gewissen Einfluss auf den TCS. Allein durch die Schichtkollimation kann man die Ausdehnung des Voxels in z-Richtung beeinflussen und somit den Partialvolumeneffekt reduzieren. Hier bieten mittlerweile Mehrschicht-CT-Systeme (MSCT) mit der Möglichkeit der Akquisition von bis zu

16 parallelen Schichten die Möglichkeit einen Volumendatensatz mit reduzierter Kollimation in kurzer Untersuchungszeit zu erhalten.

Ein weiterer Faktor, der die Detektion und Quantifizierung kalzifizierter Läsionen beeinflussen kann, sind Blooming Artefakte. Hierbei wird ein Kalkplaque durch die Ausspielung in einem Weichteilkern größer abgebildet als er wirklich ist. Dadurch wird die CT auch für sehr kleine Verkalkungen sehr sensitiv, bzw. kann der Läsion ein zu hoher Score zugeordnet werden.

Neuere alternative Scoring-Methoden, wie z. B. der „continuous volume score“ [15] bzw. die Bestimmung der absoluten Masse des Calciumhydroxyl-Apatits (CaHA) [36] haben gezeigt, dass durch sie die Reproduzierbarkeit des TCS verbessert werden kann. Diese Methoden basieren ebenfalls auf dem Grenzwert von 130 HU für die Quantifizierung kalzifizierter Areale. [40].

#### 6.1.5. Bildrauschen

Das Bildrauschen in CT-Bildern steht in enger Beziehung zur applizierten Strahlendosis. So kann eine geringe Strahlendosis durchaus die Identifikation von kleinsten kalzifizierten Arealen durch starkes Bildrauschen verhindern [7].

Insbesondere die Reproduzierbarkeit von sehr kleinen Kalzium-Score-Werten ( $< 10$ ) ist sehr gering [40]. Da die Reproduzierbarkeit einer wiederholten Untersuchung mit dem Elektronenstrahl-Computertomographen begrenzt ist, sind Verlaufsuntersuchungen mit diesem Verfahren nur in einem Zeitraum von mehr als zwei Jahren sinnvoll [7].

Wie zuvor beschrieben kann die interindividuelle Messvarianz durch die Kalibrierung mit einem Messphantom um 25 Prozent gesenkt werden. Initiale Studien zeigen, dass alternative Verfahren der Quantifizierung zur absoluten Bestimmung der Masse des Calciumhydroxyl-Apatits (mg) oder des Plaquevolumens

(mm<sup>3</sup>) der Herzkranzgefäße besser geeignet sein könnten das Ausmaß der Atherosklerose zu erfassen und die Reproduzierbarkeit zu erhöhen [15].

Die frühzeitige Erfassung der Atherosklerose der Herzkranzgefäße ist von zunehmender Bedeutung, da effektive Therapiekonzepte für die Behandlung und Verzögerung der Progression der koronaren Herzerkrankung zur Verfügung stehen [1; 33]. Daten der Framingham Studie zeigten, dass nahezu 50% der Individuen mit einem plötzlichen Herztod zuvor keine Vorgeschichte einer symptomatischen koronaren Herzerkrankung aufwiesen [57]. Daher ist die zuverlässige Abschätzung eines zukünftigen Risikos für ein akutes koronares Ereignis von zentraler Bedeutung für eine effektive Präventiv-Medizin. Die Elektronenstrahl-Computertomographie stellt in diesem Zusammenhang ein mehrfach propagiertes Werkzeug zur Detektion und Quantifizierung von Koronarverkalkungen als Marker für eine Atherosklerose dar [60; 71]. Wie die vorliegende Arbeit aufzeigt, ist die konventionelle Computertomographie mit EKG-Triggerung in der Lage die Ergebnisse der Elektronenstrahl-Computertomographie bei der Detektion und Quantifizierung atherosklerotischer Veränderungen der Herzkranzgefäße mit hoher Genauigkeit zu reproduzieren und stellt daher eine Alternative der als Goldstandard angesehenen EBCT dar. Kondos et al. berichten über 5635 initial asymptomatische Patienten, bei denen über einen Zeitraum von circa 3 Jahren, der mittels EBCT ermittelte Verkalkungsgrad der Herzkranzgefäße zu akuten koronaren Ereignissen in Bezug gestellt wurde [44]. Dabei konnte demonstriert werden, dass das Vorhandensein von Koronarverkalkungen deutlich mit dem Auftreten akuter koronarer Ereignisse bei initial asymptomatischen Patienten assoziiert ist. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Verkalkungen der Herzkranzgefäße in einem stärkeren Maße mit dem Auftreten eines kardialen Ereignisses in Zusammenhang stehen als die bekannten

konventionellen Risikofaktoren wie z. B. Nikotinabusus, Bluthochdruck und Hypercholesterinämie. Der Grad der Verkalkung korreliert mit der Wahrscheinlichkeit für den Patienten zukünftig ein kardialer Ereignis zu erleiden.

## **7. Zusammenfassung und Schlussfolgerung**

Als Goldstandard der nicht-invasiven Erfassung der Verkalkungen der Herzkranzgefäße gilt bisher die Elektronenstrahl-Computertomographie. Wie die vorliegende Arbeit aufzeigt, ist die konventionelle Computertomographie mit EKG-Triggerung in der Lage die Ergebnisse der Elektronenstrahl-Computertomographie bei der Detektion und Quantifizierung atherosklerotischer Veränderungen der Herzkranzgefäße mit hoher Genauigkeit zu reproduzieren und damit auch mit den flächendeckend vorhandenen und ubiquitär einsetzbaren konventionellen Subsekundenscannern durchgeführt werden kann.

Die konventionelle Koronarangiographie stellt den Goldstandard bei der Evaluation des Lumens der Herzkranzgefäße dar. Sie stellt jedoch eine invasive, mit seltenen Komplikationsrisiken behaftete Untersuchung dar, die gerade bei Patienten mit atypischem Brustschmerz, bzw. asymptomatischen Patienten mit einem niedrigen bis intermediären Risikoprofil einer genauen Abwägung bedarf. Das Ausmaß der verkalkten atherosklerotischen Wandveränderungen kann mit der konventionellen Katheterangiographie, einer Luminographie nur ungenügend erfasst werden. Möglichkeiten der Quantifizierung des Verkalkungsgrades fehlen vollständig.

Da die Sensitivität zur Erfassung der koronaren Kalzifikationen mit dem konventionellen CT dem EBCT ebenbürtig ist, ist zu erwarten, dass in klinischen Studien auch mittels der konventionellen Computertomographie eine Ausschlussdiagnostik zur atherosklerotischen koronaren Herzkrankheit möglich sein dürfte. Weiterhin erlaubt die exakte Reproduzierbarkeit der Untersuchungsergebnisse die Verlaufskontrolle der Herzkranzgefäßverkalkungen bei einer Therapie bekannter Risikofaktoren bzw. Modifizierung der Lebensweise.

Da effektive Therapiekonzepte für die Behandlung und Verzögerung der Progression der koronaren Herzerkrankung zur Verfügung stehen, ist und wird die frühzeitige Erfassung der Atherosklerose der Herzkranzgefäße von zunehmender Bedeutung sein [1; 33].

Daten der Framingham Studie belegen, dass nahezu 50% der Individuen, die an einem plötzlichen Herztod versterben zuvor keine kardiale Symptomatik in ihrer Krankengeschichte aufweisen [57]. Eine erst kürzlich veröffentlichte Studie [44] demonstriert, dass das Vorhandensein von Koronarverkalkungen deutlich mit dem Auftreten akuter koronarer Ereignisse bei initial asymptomatischen Patienten assoziiert ist. Zusätzlich scheint die Wertigkeit von Verkalkungen der Herzkranzgefäße stärker mit dem Auftreten kardialer Ereignisse assoziiert zu sein, als die bekannten konventionellen Risikofaktoren (Nikotinabusus, Bluthochdruck, Hypercholesterinämie, usw. ...). Der Grad der Verkalkung korreliert mit der Wahrscheinlichkeit für den Patienten zukünftig ein kardiales Ereignis zu erleiden.

Umso bedeutender ist daher eine zuverlässige Abschätzung eines zukünftigen Risikos für ein akutes koronares Ereignis für eine effektive und präventive Medizin. Wie die vorliegende Arbeit demonstriert, ist die konventionelle Computertomographie mit EKG-Triggerung in der Lage die Ergebnisse der Elektronenstrahl-Computertomographie bei der Detektion und Quantifizierung atherosklerotischer Veränderungen der Herzkranzgefäße mit hoher Genauigkeit zu reproduzieren und stellt daher eine Alternative der als Goldstandard angesehenen EBCT dar.

## 8. Ausblick

Mit der Einführung des Spiral-CT ist z.B. der Nachweis von kleinen Lungen- und Leberherden durch Reduzierung von Atemartefakten und durch Rekonstruktionen mit kleinem Schichtabstand zuverlässiger als mit dem Einzelschicht-Computertomographen möglich [41].

Übertragen auf den Nachweis von kleinen verkalkten Arealen im Bereich der Herzkranzgefäße könnte in Zukunft das Spiral-CT dem EBCT im Einzelschichtverfahren bei der Datenakquisition überlegen sein. Es wurde verschiedentlich über das retrospektive Gating von Spiral-CT Datensätzen berichtet [82]. Bei der Verwendung eines Spiral-CT Scanners mit einer einzelnen Detektorzeile kann mit dieser Technik keine lückenlose, bei Änderung der Herzfrequenz auch keine äquidistante, Abdeckung des Herzvolumens erreicht werden. Beim retrospektiven Gating der Spiral-CT-Untersuchung eines Einzelschicht-Computertomographen ist bei Änderung der Herzfrequenz mit einer Bildfolge mit ungleichem Schichtabstand und somit Scan-Lücken zu rechnen. Ein vielversprechender Ansatz ist in Interpolationsalgorithmen zu sehen, die es ermöglichen, an jeder beliebigen Position ein Bild eines bestimmten Intervalls des Herzzyklus zu rekonstruieren [39].

Der Schritt zu CT-Systemen mit Mehrzeilensystemen wird die Anwendbarkeit konventioneller CT-Geräte zur Koronarkalkmessung weiter verbessern. Im Gegensatz zu einzeiligen CT-Systemen ermöglicht das retrospektive Gating einer Mehrzeilen-CT-Untersuchung die lückenlose und äquidistante Abtastung des Herzvolumens. Zusätzlich bietet sich die Möglichkeit der Minimierung von Spiralartefakten durch geeignete Dateninterpolation zwischen den einzelnen

Detektorzeilen. Die mit retrospektivem Gating eines Spiraldatensatzes stark verkürzte Untersuchungsdauer vermindert das Auftreten von Atemartefakten. In einer Atemanhaltephase können Bilder bei reduzierter kollimierter Schichtdicke (z.B.: 1 mm) erzeugt werden, die eine verbesserte 3D basierte Auswertung des koronaren Kalkvolumens und der koronaren Anatomie ermöglichen.

Die zukünftigen Entwicklungen auf dem Gebiet der CT-Systeme lassen erwarten, dass die konventionelle Mehrzeilen-Spiral-CT die Anforderungen an räumliche und zeitliche Auflösung erfüllen kann, die nötig sind, um zuverlässig und reproduzierbar kalzifizierte Plaques der Koronararterien zu erfassen und damit der Elektronenstrahl-Computertomographie als alternatives Detektions-Konzept gegenüber stehen wird.

## 9. Abkürzungen

EBCT	Electron Beam Computed Tomographie
CT	Computertomograph (ie)
KHK	Koronare Herzerkrankung
TCS	Total Calcium Score
MR	Magnet Resonanz
IVUS	Intravaskulärer Ultraschall
FOV	Field of view
HU	Hounsfield Unit
EKG	Elektrokardiogramm
LDL	Low Density Lipoprotein
HDL	High Density Lipoprotein
ROI	Region of interest
SSM	Single Slice Modus
SEQ	Sequentiell (Einzelschicht Modus)
kV	Kilovolt
mA(s)	Milliamper (Sekunden)
mSv	Millisievert
SCT	Spiral CT
P2	Pitch 2
P1	Pitch 1

## **10. Danksagung**

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian F. Reiser, Direktor des Instituts für Klinische Radiologie an der Ludwig-Maximilians-Universität München für die Überlassung des Themas meiner Dissertationsarbeit sowie für die Möglichkeit an diesem Institut arbeiten zu können.

Herrn Dr. med. B. Wintersperger danke ich für die Unterstützung und Umsetzung vieler Ideen zur Gestaltung dieser Arbeit zum Erwerb des Doktorgrades in der Medizin.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. C. R. Becker für die freundliche Aufnahme in seine Forschungsgruppe, die tatkräftige Unterstützung und die fruchtbare Zusammenarbeit auf dem wissenschaftlichen Gebiet des Cardiac-Imaging.

Dankend erwähnen möchte ich meine Lebensgefährtin Dr. med. Ines-Maria Klenk, die mich in den Stunden der Stagnation motivierte und in den Stunden des Verzichts fest an meiner Seite stand.

Meinen Freunden danke ich für die Kurzweil in den notwendigen Stunden der Entspannung und der Erholung in denen die Arbeit ruhte.

Schließlich danke ich meinen Söhnen Fabian und Benjamin, dass Sie in den Nächten der schriftlichen Konsolidierung dieser Arbeit, das taten was vorgesehen war: schlafen.

## 11. Literaturverzeichnis

1. "Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)." *Lancet* (1994); 344 (8934): p. 1383-9.
2. Achenbach, S., Moshage, W. and Bachmann, K. "Noninvasive coronary angiography by contrast-enhanced electron beam computed tomography." *Clin Cardiol* (1998); 21 (5): p. 323-30.
3. Agatston, A. S., Janowitz, W. R., Hildner, F. J., Zusmer, N. R., Viamonte, M., Jr. and Detrano, R. "Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography." *J Am Coll Cardiol* (1990); 15 (4): p. 827-32.
4. Anderson, K. M., Wilson, P. W., Odell, P. M. and Kannel, W. B. "An updated coronary risk profile. A statement for health professionals." *Circulation* (1991); 83 (1): p. 356-62.
5. Becker, C. R., Knez, A., Jakobs, T. F., Aydemir, S., Becker, A., Schoepf, U. J., Bruening, R., Haberl, R. and Reiser, M. F. "Detection and quantification of coronary artery calcification with electron-beam and conventional CT." *Eur Radiol* (1999); 9 (4): p. 620-4.
6. Becker, C. R., Schatzl, M., Feist, H., Bauml, A., Bruning, R., Schopf, U. J. and Reiser, M. F. "[Radiation exposure during CT examination of thorax and abdomen. Comparison of sequential, spiral and electron beam computed tomography]." *Radiologe* (1998); 38 (9): p. 726-9.
7. Bielak, L. F., Kaufmann, R. B., Moll, P. P., McCollough, C. H., Schwartz, R. S. and Sheedy, P. F., 2nd. "Small lesions in the heart identified at electron beam CT: calcification or noise?" *Radiology* (1994); 192 (3): p. 631-6.
8. Bland, J. M. and Altman, D. G. "Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement." *Lancet* (1986); 1 (8476): p. 307-10.
9. Blankenhorn, D. H. and Stern, D. "Calcification of the coronary arteries." *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* (1959); 81 (5): p. 772-7.
10. Boyd, D. P. "New horizons in cardiac imaging. Screening for coronary artery disease using ultrafast computed tomography." *Invest Radiol* (1993); 28 Suppl 3: p. S148.
11. Boyd, D. P. "Computed tomography: physics and instrumentation." *Acad Radiol* (1995); 2 Suppl 2: p. S138-40.
12. Boyd, D. P., Gould, R., Quinn, J., Sparks, R., Stanley, R. and Herrmannsfeldt, W. "A proposed dynamic cardiac 3-D densitometer for early

- detection and evaluation of heart disease." *IEEE Trans Nucl Sci* (1979); (26): p. 2724-27.
13. Budoff, M. J., Mao, S., Zalace, C. P., Bakhsheshi, H. and Oudiz, R. J. "Comparison of spiral and electron beam tomography in the evaluation of coronary calcification in asymptomatic persons." *Int J Cardiol* (2001); 77 (2-3): p. 181-8.
  14. Bunce, N. H., Lorenz, C. H. and Pennell, D. J. "MR coronary angiography: 2001 update." *Rays* (2001); 26 (1): p. 61-9.
  15. Callister, T. Q., Cooil, B., Raya, S. P., Lippolis, N. J., Russo, D. J. and Raggi, P. "Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method." *Radiology* (1998); 208 (3): p. 807-14.
  16. Callister, T. Q., Raggi, P., Cooil, B., Lippolis, N. J. and Russo, D. J. "Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by electron-beam computed tomography." *N Engl J Med* (1998); 339 (27): p. 1972-8.
  17. Choi, C. J. and Kramer, C. M. "MR imaging of atherosclerotic plaque." *Radiol Clin North Am* (2002); 40 (4): p. 887-98.
  18. Conti, C. R. "Coronary arteriography." *Circulation* (1977); 55 (2): p. 227-37.
  19. Devries, S., Wolfkiel, C., Fusman, B., Bakdash, H., Ahmed, A., Levy, P., Chomka, E., Kondos, G., Zajac, E. and Rich, S. "Influence of age and gender on the presence of coronary calcium detected by ultrafast computed tomography." *J Am Coll Cardiol* (1995); 25 (1): p. 76-82.
  20. Devries, S., Wolfkiel, C., Shah, V., Chomka, E. and Rich, S. "Reproducibility of the measurement of coronary calcium with ultrafast computed tomography." *Am J Cardiol* (1995); 75 (14): p. 973-5.
  21. Dixon, A. K. and Couleden, R. A. "Coronary artery calcification on computed tomography." *Lancet* (1997); 350 (9087): p. 1265.
  22. Duerinckx, A. J. "Coronary MR angiography." *Int J Cardiovasc Imaging* (2001); 17 (6): p. 467-9; quiz 469.
  23. Erbel, R. "The dawn of a new era--non-invasive coronary imaging." *Herz* (1996); 21 (2): p. 75-7.
  24. Erbel, R., Ge, J., Gorge, G., Kearney, P., von Birgelen, C., Schmermund, A., Baumgart, D., Brennecke, R., Rupperecht, H. J. and Meyer, J. "[Intravascular ultrasonography in coronary heart disease. Current aspects in the pathogenesis]." *Dtsch Med Wochenschr* (1995); 120 (23): p. 847-54.

25. Falk, E. "Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi." *Br Heart J* (1983); 50 (2): p. 127-34.
26. Forrester, J. S., Charuzi, Y. and da Luz, P. "Risk factors and natural history of coronary artery disease." *Adv Cardiol* (1976); 17: p. 74-84.
27. Freudenberg, H. and Lichtlen, P. R. "[The normal wall segment in coronary stenoses--a postmortal study (author's transl)]." *Z Kardiol* (1981); 70 (12): p. 863-9.
28. Friedewald, S. T., Wyngaarden, J. B. and Smith, L. H. *Cecil's Textbook of Medicine*; WB Saunders, Philadelphia (1988); (18th ed.): p. 179-83.
29. Ge, J., Erbel, R., Zamorano, J., Koch, L., Kearney, P., Gorge, G., Gerber, T. and Meyer, J. "Coronary artery remodeling in atherosclerotic disease: an intravascular ultrasonic study in vivo." *Coron Artery Dis* (1993); 4 (11): p. 981-6.
30. Grundy, S. M. "Coronary calcium as a risk factor: role in global risk assessment." *J Am Coll Cardiol* (2001); 37 (6): p. 1512-5.
31. Grundy, S. M. "Coronary plaque as a replacement for age as a risk factor in global risk assessment." *Am J Cardiol* (2001); 88 (2A): p. 8E-11E.
32. Haberl, R., Knez, A., Becker, A., Becker, C., Maass, A., Bruning, R., Reiser, M. and Steinbeck, G. "[Significance of calcium detection with electron-beam tomography in coronary disease]." *Radiologe* (1998); 38 (12): p. 999-1005.
33. Heller, R. F., Chinn, S., Pedoe, H. D. and Rose, G. "How well can we predict coronary heart disease? Findings in the United Kingdom Heart Disease Prevention Project." *Br Med J (Clin Res Ed)* (1984); 288 (6428): p. 1409-11.
34. Hernigou, A., Challande, P., Boudeville, J. C., Sene, V., Grataloup, C. and Plainfosse, M. C. "Reproducibility of coronary calcification detection with electron-beam computed tomography." *Eur Radiol* (1996); 6 (2): p. 210-6.
35. Hoff, J. A., Chomka, E. V., Krainik, A. J., Daviglius, M., Rich, S. and Kondos, G. T. "Age and gender distributions of coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 35,246 adults." *Am J Cardiol* (2001); 87 (12): p. 1335-9.
36. Hong, C., Bae, K. T. and Pilgram, T. K. "Coronary Artery Calcium: Accuracy and Reproducibility of Measurements with Multi-Detector Row CT Assessment of Effects of Different Thresholds and Quantification Methods." *Radiology* (2003): p.
37. Ihling, C. "[Pathomorphology of coronary atherosclerosis]." *Herz* (1998); 23 (2): p. 69-77.

38. Janowitz, W. R., Agatston, A. S., Kaplan, G. and Viamonte, M., Jr. "Differences in prevalence and extent of coronary artery calcium detected by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women." *Am J Cardiol* (1993); 72 (3): p. 247-54.
39. Kachelriess, M., Ulzheimer, S. and Kalender, W. A. "ECG-correlated image reconstruction from subsecond multi-slice spiral CT scans of the heart." *Med Phys* (2000); 27 (8): p. 1881-902.
40. Kajinami, K., Seki, H., Takekoshi, N. and Mabuchi, H. "Quantification of coronary artery calcification using ultrafast computed tomography: reproducibility of measurements." *Coron Artery Dis* (1993); 4 (12): p. 1103-8.
41. Kalender, W. A. "Technical foundations of spiral CT." *Semin Ultrasound CT MR* (1994); 15 (2): p. 81-9.
42. Kerber, S., Link, T. M., Kleinen, T., Martinez-Rubio, A., Meier, N., Fahrenkamp, A., Bongartz, G., Block, M., Peters, P. E. and Breithardt, G. "[In vitro validation of intravascular ultrasound, computerized and magnetic resonance tomography in diagnosis of atherosclerotic vascular segments in comparison with direct magnification radiography]." *Z Kardiol* (1995); 84 (6): p. 423-35.
43. Knez, A., Becker, C., Becker, A., Leber, A., White, C., Reiser, M. and Steinbeck, G. "Determination of coronary calcium with multi-slice spiral computed tomography: a comparative study with electron-beam CT." *Int J Cardiovasc Imaging* (2002); 18 (4): p. 295-303.
44. Kondos, G. T., Hoff, J. A., Sevrukov, A., Daviglius, M. L., Garside, D. B., Devries, S. S., Chomka, E. V. and Liu, K. "Electron-beam tomography coronary artery calcium and cardiac events: a 37-month follow-up of 5635 initially asymptomatic low- to intermediate-risk adults." *Circulation* (2003); 107 (20): p. 2571-6.
45. Kramer, C. M. "Magnetic resonance imaging to identify the high-risk plaque." *Am J Cardiol* (2002); 90 (10C): p. 15L-17L.
46. Lazem, F., Barbir, M., Banner, N., Ludman, P., Mitchell, A. and Yacoub, M. "Coronary calcification detected by ultrafast computed tomography is a predictor of cardiac events in heart transplant recipients." *Transplant Proc* (1997); 29 (1-2): p. 572-5.
47. Lee, T. C., O'Malley, P. G., Feuerstein, I. and Taylor, A. J. "The prevalence and severity of coronary artery calcification on coronary artery computed tomography in black and white subjects." *J Am Coll Cardiol* (2003); 41 (1): p. 39-44.
48. Li, D. and Deshpande, V. "Magnetic resonance imaging of coronary arteries." *Top Magn Reson Imaging* (2001); 12 (5): p. 337-47.

49. Lipton, M. J., Higgins, C. B. and Boyd, D. P. "Computed tomography of the heart: evaluation of anatomy and function." *J Am Coll Cardiol* (1985); 5 (1 Suppl): p. 55S-69S.
50. Lipton, M. J., Higgins, C. B., Farmer, D. and Boyd, D. P. "Cardiac imaging with a high-speed Cine-CT Scanner: preliminary results." *Radiology* (1984); 152 (3): p. 579-82.
51. Lloyd-Jones, D. M., Larson, M. G., Beiser, A. and Levy, D. "Lifetime risk of developing coronary heart disease." *Lancet* (1999); 353 (9147): p. 89-92.
52. Mao, S. S., Oudiz, R. J., Bakhsheshi, H., Wang, S. J. and Brundage, B. H. "Variation of heart rate and electrocardiograph trigger interval during ultrafast computed tomography." *Am J Card Imaging* (1996); 10 (4): p. 239-43.
53. Marcus, M. L., Harrison, D. G., White, C. W., McPherson, D. D., Wilson, R. F. and Kerber, R. E. "Assessing the physiologic significance of coronary obstructions in patients: importance of diffuse undetected atherosclerosis." *Prog Cardiovasc Dis* (1988); 31 (1): p. 39-56.
54. Mautner, G. C., Mautner, S. L., Froehlich, J., Feuerstein, I. M., Proschan, M. A., Roberts, W. C. and Doppman, J. L. "Coronary artery calcification: assessment with electron beam CT and histomorphometric correlation." *Radiology* (1994); 192 (3): p. 619-23.
55. McCollough, C. H., Cunningham, I. A., Felmlee, J. P., Hangiandreou, N. J., Hasegawa, B. H., Kofler, J. M., Peppler, W. W. and Thomadsen, B. R. "Technical exhibits." *Radiology* (1994); 190 (3): p. 920-2.
56. McCollough, C. H., Kaufmann, R. B., Cameron, B. M., Katz, D. J., Sheedy, P. F., 2nd and Peyser, P. A. "Electron-beam CT: use of a calibration phantom to reduce variability in calcium quantitation." *Radiology* (1995); 196 (1): p. 159-65.
57. McKee, P. A., Castelli, W. P., McNamara, P. M. and Kannel, W. B. "The natural history of congestive heart failure: the Framingham study." *N Engl J Med* (1971); 285 (26): p. 1441-6.
58. Mohlenkamp, S., Lehmann, N., Schmermund, A., Pump, H., Moebus, S., Baumgart, D., Seibel, R., Gronemeyer, D. H., Jockel, K. H. and Erbel, R. "Prognostic value of extensive coronary calcium quantities in symptomatic males--a 5-year follow-up study." *Eur Heart J* (2003); 24 (9): p. 845-54.
59. Neurath, O. "Risk factors in coronary artery disease." *Heart Lung* (1982); 11 (2): p. 188-9.
60. O'Rourke, R. A., Brundage, B. H., Froelicher, V. F., Greenland, P., Grundy, S. M., Hachamovitch, R., Pohost, G. M., Shaw, L. J., Weintraub, W. S. and

- Winters, W. L., Jr. "American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus Document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease." *J Am Coll Cardiol* (2000); 36 (1): p. 326-40.
61. Raggi, P. "Coronary calcium on electron beam tomography imaging as a surrogate marker of coronary artery disease." *Am J Cardiol* (2001); 87 (4A): p. 27A-34A.
  62. Raggi, P., Callister, T. Q., Cooil, B., He, Z. X., Lippolis, N. J., Russo, D. J., Zelinger, A. and Mahmarian, J. J. "Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography." *Circulation* (2000); 101 (8): p. 850-5.
  63. Richardson, P. D., Davies, M. J. and Born, G. V. "Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques." *Lancet* (1989); 2 (8669): p. 941-4.
  64. Ritchie, C. J., Godwin, J. D., Crawford, C. R., Stanford, W., Anno, H. and Kim, Y. "Minimum scan speeds for suppression of motion artifacts in CT." *Radiology* (1992); 185 (1): p. 37-42.
  65. Rocchi, G., Fallani, F., Bracchetti, G., Rapezzi, C., Ferlito, M., Levorato, M., Reggiani, L. B. and Branzi, A. "Non-invasive detection of coronary artery stenosis: a comparison among power-Doppler contrast echo, 99Tc-Sestamibi SPECT and echo wall-motion analysis." *Coron Artery Dis* (2003); 14 (3): p. 239-45.
  66. Rumberger, J. A., Behrenbeck, T., Breen, J. F. and Sheedy, P. F., 2nd. "Coronary calcification by electron beam computed tomography and obstructive coronary artery disease: a model for costs and effectiveness of diagnosis as compared with conventional cardiac testing methods." *J Am Coll Cardiol* (1999); 33 (2): p. 453-62.
  67. Rumberger, J. A., Brundage, B. H., Rader, D. J. and Kondos, G. "Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons." *Mayo Clin Proc* (1999); 74 (3): p. 243-52.
  68. Rumberger, J. A., Sheedy, P. F., 2nd, Breen, J. F., Fitzpatrick, L. A. and Schwartz, R. S. "Electron beam computed tomography and coronary artery disease: scanning for coronary artery calcification." *Mayo Clin Proc* (1996); 71 (4): p. 369-77.
  69. Rumberger, J. A., Sheedy, P. F., 3rd, Breen, J. F. and Schwartz, R. S. "Coronary calcium, as determined by electron beam computed tomography, and coronary disease on arteriogram. Effect of patient's sex on diagnosis." *Circulation* (1995); 91 (5): p. 1363-7.

70. Scott, D. W., Gorry, G. A., Hoffman, R. G., Barboriak, J. J. and Gotto, A. M. "A new approach for evaluating risk factors in coronary artery disease: a study of lipid concentrations and severity of disease in 1847 males." *Circulation* (1980); 62 (3): p. 477-84.
71. Shaw, L. J. and O'Rourke, R. A. "The challenge of improving risk assessment in asymptomatic individuals: the additive prognostic value of electron beam tomography?" *J Am Coll Cardiol* (2000); 36 (4): p. 1261-4.
72. Shemesh, J., Stroh, C. I., Tenenbaum, A., Hod, H., Boyko, V., Fisman, E. Z. and Motro, M. "Comparison of coronary calcium in stable angina pectoris and in first acute myocardial infarction utilizing double helical computerized tomography." *Am J Cardiol* (1998); 81 (3): p. 271-5.
73. Shields, J. P., Mielke, C. H., Jr., Rockwood, T. H., Short, R. A. and Viren, F. K. "Reliability of electron beam computed tomography to detect coronary artery calcification." *Am J Card Imaging* (1995); 9 (2): p. 62-6.
74. Sary, H. C. "The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life." *Eur Heart J* (1990); 11 Suppl E: p. 3-19.
75. Sary, H. C., Chandler, A. B., Dinsmore, R. E., Fuster, V., Glagov, S., Insull, W., Jr., Rosenfeld, M. E., Schwartz, C. J., Wagner, W. D. and Wissler, R. W. "A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association." *Circulation* (1995); 92 (5): p. 1355-74.
76. Tunstall-Pedoe, H., Kuulasmaa, K., Mahonen, M., Tolonen, H., Ruokokoski, E. and Amouyel, P. "Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease." *Lancet* (1999); 353 (9164): p. 1547-57.
77. Uretsky, B. F., Rifkin, R. D., Sharma, S. C. and Reddy, P. S. "Value of fluoroscopy in the detection of coronary stenosis: influence of age, sex, and number of vessels calcified on diagnostic efficacy." *Am Heart J* (1988); 115 (2): p. 323-33.
78. Vlietstra, R. E., Frye, R. L., Kronmal, R. A., Sim, D. A., Tristani, F. E. and Killip, T., 3rd. "Risk factors and angiographic coronary artery disease: a report from the coronary artery surgery study (CASS)." *Circulation* (1980); 62 (2): p. 254-61.
79. von Smekal, A., Knez, A., Seelos, K. C., Pittermann, I., Haberl, R., Stehling, M. K., Steinbeck, G. and Reiser, M. "[Use of ultra-fast computerized tomography in diagnosis of coronary heart disease]." *Radiologe* (1995); 35 (12): p. 984-90.

80. Wang, S., Detrano, R. C., Secci, A., Tang, W., Doherty, T. M., Puentes, G., Wong, N. and Brundage, B. H. "Detection of coronary calcification with electron-beam computed tomography: evaluation of interexamination reproducibility and comparison of three image-acquisition protocols." *Am Heart J* (1996); 132 (3): p. 550-8.
81. Wexler, L., Brundage, B., Crouse, J., Detrano, R., Fuster, V., Maddahi, J., Rumberger, J., Stanford, W., White, R. and Taubert, K. "Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for health professionals from the American Heart Association. Writing Group." *Circulation* (1996); 94 (5): p. 1175-92.
82. Woodhouse, C. E., Janowitz, W. R. and Viamonte, M., Jr. "Coronary arteries: retrospective cardiac gating technique to reduce cardiac motion artifact at spiral CT." *Radiology* (1997); 204 (2): p. 566-9.
83. Yoon, H. C., Greaser, L. E., 3rd, Mather, R., Sinha, S., McNitt-Gray, M. F. and Goldin, J. G. "Coronary artery calcium: alternate methods for accurate and reproducible quantitation." *Acad Radiol* (1997); 4 (10): p. 666-73.
84. Zarins, C. K., Weisenberg, E., Kolettis, G., Stankunavicius, R. and Glagov, S. "Differential enlargement of artery segments in response to enlarging atherosclerotic plaques." *J Vasc Surg* (1988); 7 (3): p. 386-94.

## 12. Curriculum Vitae

Tobias Franz Jakobs

<b>Persönliche Daten</b>	Name	Tobias Franz Jakobs	
	Adresse	Weiglstraße 5 80636 München	
	Geburtstag	17. Februar 1973	
	Geburtsort	Bad Laer, Landkreis Osnabrück	
	Eltern	Josef Jakobs, geb. 26.11.1926, Geschäftsführer Jakobs Handelsvertretungen GmbH; Gertrud Jakobs, geb. Gode, geb. 22.07.1940, Hausfrau	
	<b>Schulbildung</b>	1979-1983	Grundschule
1983-1985		Orientierungsstufe	Bad Laer
1985-1992		Gymnasium	Bad Iburg
		• Abschluss mit der Allgemeinen Hochschulreife	
<b>Wehrersatzdienst</b>	Zivildienstleistender als Rettungssanitäter beim Deutschen Roten Kreuz, Landkreis Osnabrück		
<b>Studium der Humanmedizin</b>	04/1994-03/1996	Georg-August-Universität Göttingen	
	03/1996	Ärztliche Vorprüfung, Endnote 2,3	
	04/1996-10/1996	Universität Wien	
	11/1996-11/2000	Ludwig-Maximilians-Universität	München
	03/1997	I. Staatsexamen, Endnote 3,0	
	09/1999	II. Staatsexamen, Endnote 2,66	
	10/2000	III. Staatsexamen, Endnote 2,0	
	<b>Praktisches Jahr</b>	10/1999-02/2000	Department of Radiology, University of California San Francisco, US, H. Goldberg, M.D.
02/2000-05/2000		Gastroenterologische Abteilung, LMU, Klinikum Innenstadt, Med. Klinik, Prof. Dr. Loeschke	
05/2000-09/2000		Chirurgische Abteilung, Kantonsspital Glarus, Schweiz, Dr. H. Weber	

<b>Beruf</b>	01/2001-07/2002	Arzt im Praktikum (AiP), Institut für Klinische Radiologie, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität, München
	07/2002-dato	Assistenzarzt, Institut für Klinische Radiologie, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität, München
<b>Famulaturen</b>	06/1996	Innere Medizin, Onkologie, Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien (AKH), Prof. Dr. H. Huber
	07/1996	Innere Medizin, Pulmologie, Wilhelminenspital der Stadt Wien, Prof. Dr. F. Kummer
	09/1996	Innere Medizin, Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien (AKH), Prof. Dr. H. Huber
	04/1997	Unfallchirurgie, Wilhelminenspital der Stadt Wien, Prof. Dr. M. Wagner
	03/1998	Allgemeinmedizin, Niedergelassene praktische Ärztin, Dr. C. Klenk, Eichgraben, Österreich
	04/1998	Institut für Klinische Radiologie, Ludwig-Maximilians-Universität, München, Klinikum Großhadern, Prof. Dr. Dr. h.c. M. F. Reiser
	08/1998	Neuroradiologie, Hoag Memorial Hospital Newport Beach, Californien, USA B. Zawadzki, M.D.
<b>Originalarbeiten</b>	5/2002	Jakobs T. F., Becker C. R., Ohnesorge B., Flohr T., Suess C., Schoepf U. J., Reiser M. F.: Multislice helical CT of the heart with retrospective ECG gating: reduction of radiation exposure by ECG-controlled tube current modulation. Eur Radiol 2002 May; 12 (5): 1081-6
	07/2002	Jakobs T. F., Becker C. R., Wintersperger B. J., Herzog P., Ohnesorge B., Flohr T., Knez A., Reiser M. F.: CT angiography of the coronary arteries with a 16-row spiral tomograph. Effect of spatial resolution on image quality. Radiologe 2002 Sep; 42 (9): 733-8

- 08/2003 Jakobs T. F., Helmberger T. K., Reiser M. F.: Current situation and implementation of embolization of uterine leiomyomas in Germany.  
Radiologe. 2003 Aug;43(8):651-5
- 08/2003 Tobias F Jakobs, Bernd J Wintersperger, Peter Herzog, Thomas Flohr, Christoph Süß, Andreas Knez, Maximilian F Reiser, Christoph R Becker: Ultra Low Dose Coronary Artery Calcium Screening using Multislice CT with retrospective ECG-Gating.  
Eur Radiol 2003 Aug; 13 (8): 1923-30

Tobias F. Jakobs