

Aus dem CharitéCentrum 6
für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin,
Klinik für Radiologie mit dem Bereich Kinderradiologie
Direktor: Professor Dr. med. Bernd Hamm

Habilitationsschrift

Bildgebung von subklinischer Atherosklerose zur Personalisierung der Risikoabschätzung in der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach
Radiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von
Omar Dzaye

Eingereicht: Juli 2021
Dekan: Professor Dr. med. Axel R. Pries
1. Gutachter: Professor Dr. med. Konstantin Nikolaou
2. Gutachter: Professor Dr. med. Joachim Lotz

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	3
Einleitung und Fragestellungen	4
Traditionelle Risikobewertung versus individuelle Risikobewertung	4
Calcium-Bildgebung der Koronararterien	6
CAC-Bewertung	7
Erste Studien zum Zusammenhang zwischen CAC und CAD	9
CAC in Leitlinien	10
Koronare Computertomographie-Angiographie	10
CCTA versus CAC	11
Struktur und Fragestellungen dieser Arbeit	12
Eigene Arbeiten	13
Originalarbeit 1 - Plaquebelastung versus Stenose	13
Originalarbeit 2 - Garantzeit eines CAC-Wertes von Null	26
Originalarbeit 3 - Risikofaktoren und CAC bei jungen Patienten	41
Originalarbeit 4 - CAC und das Risiko für Tumorerkrankungen	53
Originalarbeit 5 - CAC zur Risikobestimmung der Mortalität	64
Diskussion	75
Zusammenfassung und Ausblick	85
CAC-Wert von Null	85
CAC zur Risikobestimmung von Nicht-CVD Ereignissen	86
Risikobewertung mit CAC	86
Liste der in dieser Habilitationsschrift zusammengefassten Veröffentlichung	87
Literaturverzeichnis	89
Danksagung	95
Erklärung	96

Abkürzungsverzeichnis

ACC/AHA	American College of Cardiology/American Heart Association
ACS	Acute coronary syndrome
ASCVD	Atherosclerotic cardiovascular disease
AUC	Area under the curve
CAC	Coronary artery calcium
CAD	Coronary artery disease
CCTA	Coronary computed tomography angiography
CHD	Coronary heart disease
CI	Confidence interval
CT	Computed tomography
CVD	Cardiovascular disease
ESC	European Society of Cardiology
HR	Hazard ratio
MDCT	Multidetector computed tomographic scanners
MESA	Multi Ethnic-Study of Atherosclerosis
MI	Myocardial infarction
NNT	Number needed to treat
PCE	Pooled cohort equations
USPSTF	United States Preventive Services Task Force

Einleitung und Fragestellungen

Traditionelle Risikobewertung versus individuelle Risikobewertung

Die traditionelle kardiovaskuläre Risikobewertung ist definiert durch das routinemäßige Screening auf Risikofaktoren von Personen ohne Symptome einer kardiovaskulären Erkrankung (CVD = cardiovascular disease), um frühzeitig ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko zu erkennen (1). Die Erkennung des Risikos und nicht der Ausschluss einer klinische manifesten CVD ist der Fokus. Dieser traditionelle Screening-Ansatz wird weithin von Leitlinien für die allgemeine Praxis, einschließlich der Leitlinien der United States Preventive Services Task Force (USPSTF), unterstützt. Diese Leitlinien empfehlen ein routinemäßiges Screening von Erwachsenen mittleren Alters, bei dem nur weit verbreitete traditionelle Risikofaktoren für arteriosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen (ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease) verwendet werden, wie Bluthochesterinspiegel und Blutdruck (2). Zur Quantifizierung der traditionellen kardiovaskulären Risikobewertung wurden mehrere Risikomodelle entwickelt. In den Vereinigten Staaten häufig verwendet sind die Richtlinien des American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) aus dem Jahr 2013, nämlich die Pooled Cohort Equations (PCE), die das 10-Jahres-Risiko eines ersten ASCVD-Ereignisses (Herzinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod) modellieren (3). Dementsprechend haben die aktuellen ACC/AHA-Richtlinien zum Cholesterinmanagement von 2018 und die ACC/AHA-Richtlinien zur Primärprävention von 2019 die PCE weiter aufgeführt (4, 5). Ähnlich wie bei den meisten anderen kardiovaskulären Risikobewertungsscores berechnet die PCE das Risiko unter Berücksichtigung traditioneller Risikofaktoren, wie zum Beispiel Raucherstatus, Geschlecht, Rasse, systolischer Blutdruck, Cholesterin, Diabetes und Alter.

Basierend auf diesen traditionellen Risikofaktoren wurden auch Risikorechner für das kardiovaskuläre Risikoprofil entwickelt, um präventive Therapieentscheidungen für Einzelpersonen zu unterstützen. Diese schätzen jedoch das durchschnittliche Risiko einer Population mit ähnlichen Risikofaktoren und könnten daher eher für die Einschätzung des Nettonutzens einer präventiven Therapie für eine breite Populationsbasis geeignet sein (1). Die Risikoabschätzung und die daraus resultierende klinische Entscheidungsfindung für das Individuum dagegen – nicht für die Bevölkerung insgesamt – könnte unter Verwendung dieser populationsbasierten Modelle weniger akkurat sein (1). Aus diesem Grund empfehlen die ACC/AHA-Leitlinien sowie die Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) Anweisungen für eine individuellere Herangehensweise an die Risikobewertung. Die individualisierte Risikobewertung zielt darauf ab, die Risikobewertung des einzelnen

Patienten zu optimieren, anstatt sich ausschließlich auf die Schätzung des breiten Bevölkerungsdurchschnitts zu verlassen (**Abbildung 1**). Mit diesem Ansatz kann der Risikostatus eines Patienten aus den traditionellen reinen Risikofaktormodellen neu klassifiziert werden. Dies ist nach traditionellen Risikomodellen besonders nützlich bei Personen mit mittlerem kardiovaskulären Risiko, bei denen die risikobasierte klinische Entscheidungsfindung unsicher sein kann.

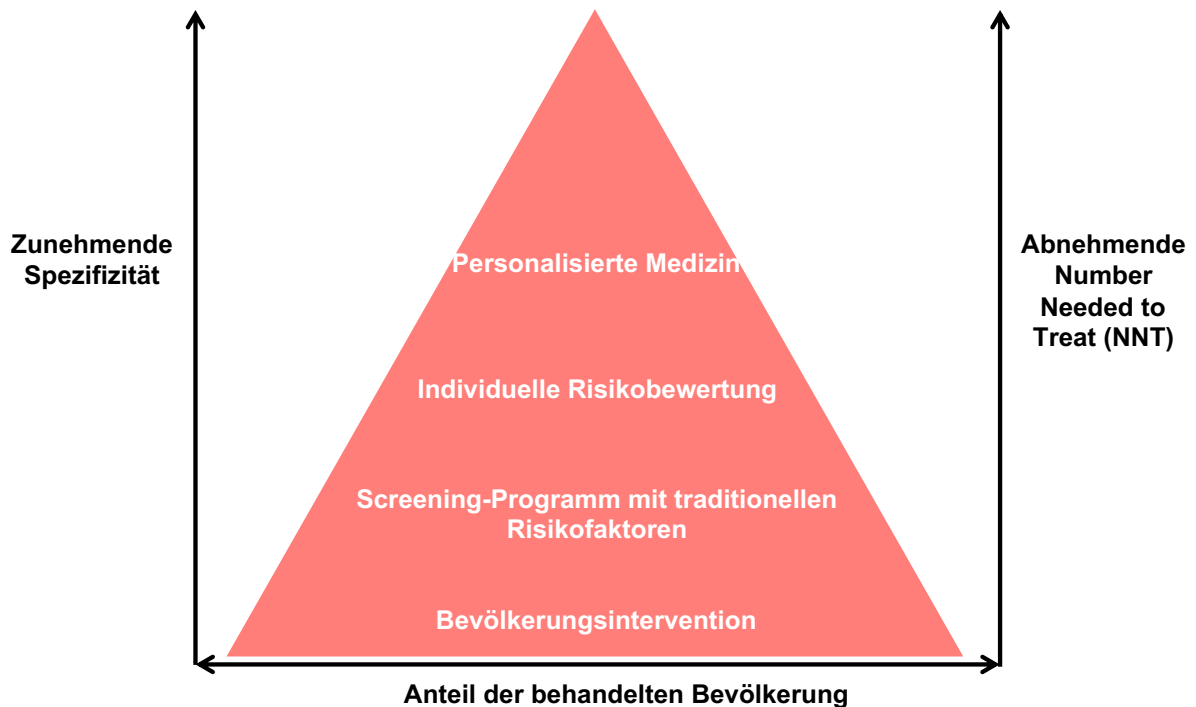


Abbildung 1. Nach Michos et al. (1) Screening for atherosclerotic cardiovascular disease in Asymptomatic Individuals, 2018, Chronic Coronary Artery Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease (S. 459-478)

Populationsbasierte versus individuelle präventive Therapieansätze: Auswahl der Zielgruppen. Die number needed to treat (NNT) nimmt ab und die Spezifität nimmt zu, wenn sich das Behandlungsspektrum von bevölkerungsbasierten zu individualbasierten Ansätzen verengt. NNT= number needed to treat.

Zum Beispiel könnte für Patienten, bei denen ein stärker individualisierter Ansatz zu einer Risikominderung führt (Verringerung der Risikoschätzung nach dem Test nach Anwendung des individualisierten Ansatzes), pharmakologische Primärprävention sicher vermieden werden, obwohl sie sich aufgrund der traditionellen Risikobewertung mit herkömmlichen Risikofaktoren für eine aggressive Behandlung qualifiziert hätten. Ebenfalls kann ein

individualisierter Ansatz ein nicht erwartetes Risiko identifizieren, das durch konventionelle Risikofaktoren allein nicht möglich wäre, und das eine aggressive präventive pharmakologische Intervention erfordert.

Die vorliegende Habilitationsschrift konzentriert sich auf die Bildgebung der subklinischen Atherosklerose, um die Personalisierung der Risikoabschätzungen zu optimieren. Dies liegt daran, dass die Bildgebung den direkten Nachweis der Vorläuferläsion (atherosklerotische Plaque) in einem Individuum im jeweiligen Arterienbett ermöglicht. Die Bildgebung führt zu Ergebnissen, die eher einem „Krankheits-Score“ als einem traditionellen Risikofaktor ähneln. Obwohl es mehrere bildgebende Verfahren gibt, scheint die diagnostische Wertigkeit der Computertomographie (CT) zur Quantifizierung der atherosklerotischen Belastung am besten zu sein. Zugleich ist diese Methode auch für die routinemäßige klinische Praxis geeignet. Der Nachweis von Koronararterienkalzium (CAC) durch eine kardiale CT ohne Kontrastmittelapplikation oder die Darstellung der Koronararterien durch eine kontrastierte CT-Angiographie (CCTA) kann das kardiovaskuläre Risiko effektiv quantifizieren.

Calcium-Bildgebung der Koronararterien

Frühe bildgebende Verfahren stützten sich auf Röntgenaufnahmen des Brustkorbs sowie Fluoroskopie oder digitale Subtraktionsfluoroskopie, um CAC zu bestimmen (6). Später wurde eine genauere Quantifizierung von CAC mit der Einführung des kardialen Gatings für die electron-beam computed tomography (EBCT) möglich (7). EBCT bot auch eine ausreichende Auflösung, um CAC in einem sich bewegenden Herzen angemessen zu erfassen. Die EBCT war jedoch für die allgemeine CT-Bildgebung unzureichend und wurde durch moderne multidetector computed tomographic (MDCT) Scanner ersetzt. Die Gantry-Rotation erzeugt ein Querschnittsbild des Herzens, indem mehrere tausend Bilder von verschiedenen Winkeln aufgenommen werden (8). Dies erzeugt ein hochauflösendes Bild des Herzens einschließlich der Koronararterien. Die meisten Scans werden mit 0,5 – 1,5 mSv Strahlung durchgeführt (vergleichbare Strahlendosis mit ca. 10 Röntgenaufnahmen des Brustkorbs) (1).

CAC-Scans werden mit kontrastfreien CT-Scannern mit Herz-Gating durchgeführt. CAC ist in nicht verstärkten Bildern sichtbar, da kalzifizierte Ablagerungen in Koronararterien Röntgenstrahlen stark abschwächen (1). Moderne MDCTs mit schnelleren Gantry-Rotationen und mehr Detektorzeilen ermöglichen die CAC Erkennung sogar in MDCT-Scans ohne Gate.

Obwohl die MDCT ohne Gating nicht offiziell für die quantitative CAC-Bewertung verwendet wird, deutet dies darauf hin, dass die visuelle Beurteilung von CAC in einer routinemäßigen Thorax-CT ohne Gating die Agatston Score-Bereiche (0, 1 bis 100, 101 bis 400 und > 400) wahrscheinlich genau vorhersagt (9, 10). Ungated MDCT sind von Vorteil, da sie wahrscheinlich die Kombination von CAC Scoring und Lungenkarzinom-Screening ermöglichen (11). Die Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT)/Society of Thoracic Radiology sprach eine Empfehlung der Klasse I aus für die Bewertung der qualitativen CAC Bewertung in Nichtkontrast-CT Aufnahmen des Thorax. (12)

CAC-Bewertung

Im Allgemeinen wird der Agatston Score verwendet, um CAC Scans zu quantifizieren. Der Agatston Score ist eine Summe aller verkalkten Läsionen der Koronararterien durch die Z-Achse des Herzens, gewichtet nach der Dichte des Kalziums (13). Der Score für eine einzelne Läsion wird durch Multiplikation der Läsionsfläche mit dem density weighting factor (DWF) berechnet, der aus der größten Schwächung innerhalb der kalzifizierten Läsion resultiert (14). Der individuelle Agatston-Score aller Läsionen in allen Koronararterien wird summiert, um den Agatston-Gesamtscore zu erhalten (14) (**Abbildung 2**). Andere Bewertungsmethoden umfassen den Volumenscore, der dem Agatston Score ähnlich ist, aber nicht auf der Läsionsdichte beruht, sondern das Läsionsvolumen durch Multiplikation der Anzahl der Voxel mit dem Volumen jedes Voxels berechnet (14). Derzeit wird der Agatston-Score aufgrund seiner Simplität als der Goldstandard des CAC Scorings angesehen.

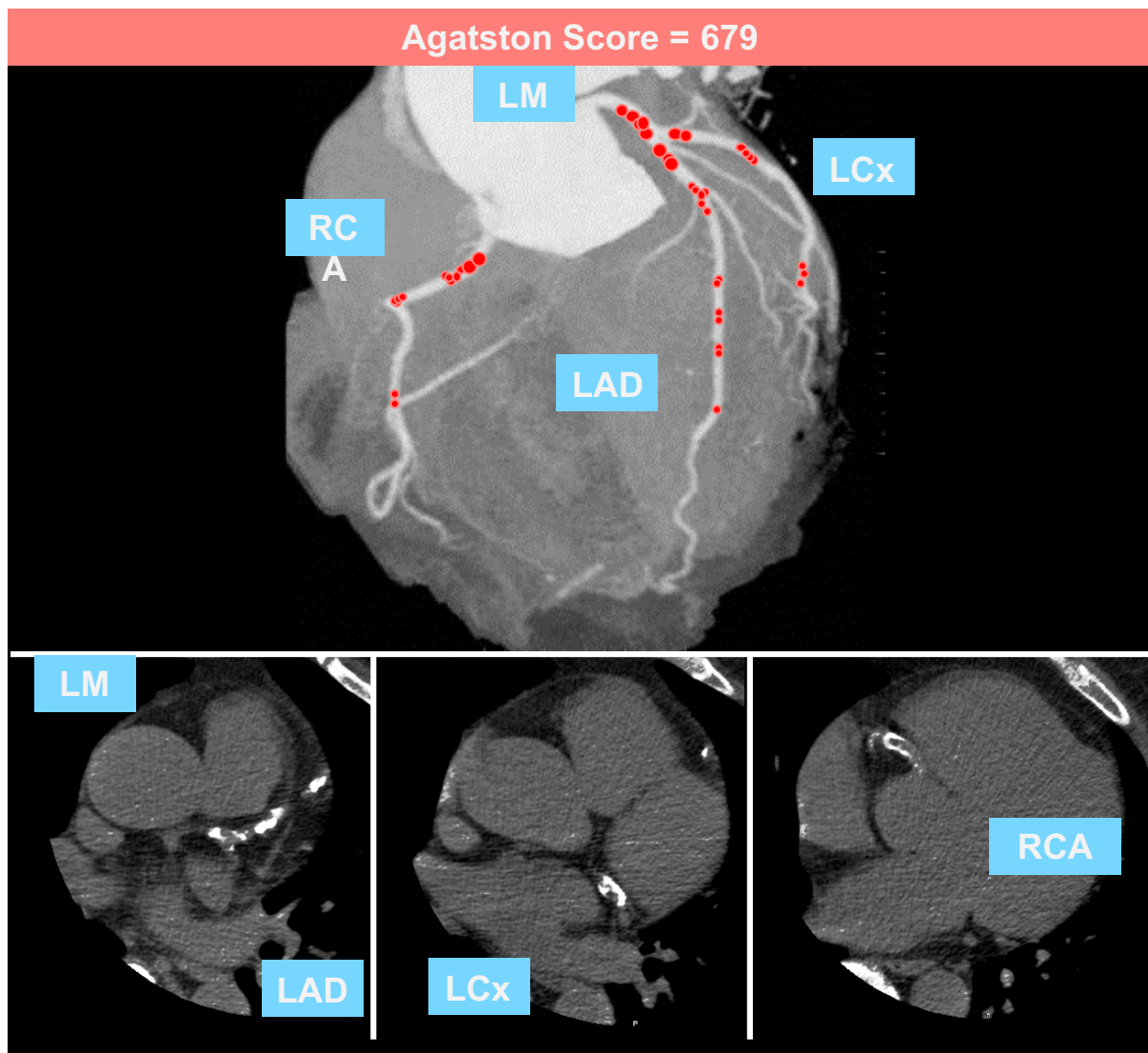


Abbildung 2. Angepasst von CAC-DRS: Coronary Artery Calcium Data and Reporting System. An expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), 2018, Journal of Cardiovascular Computed Tomography (15) Agatston-Score-Beispiel. CAC=coronary artery calcium; LAD=left anterior descending; LCx=left circumflex; LM=left main; RCA=right coronary artery.

Der „ideale“ CAC Messwert wird jedoch noch diskutiert, da Kritiker argumentieren, dass er in vielerlei Hinsicht fehlt. Potenzielle Verbesserungen können aus der Berücksichtigung der regionalen Verteilung von Calcium und der extrakoronaren Verkalkung sowie aus unterschiedlichen Berechnungen der Calciumdichte resultieren (14) (**Abbildung 3**). Die Implementierung von Merkmalen wie Kalziumvolumen, Dichte und Plaque-Eigenschaften in CAC-Rechner könnte die Risikodiskriminierung für jüngere und ältere Personen verbessern, deren besondere Risikomerkmale in traditionellen Modellen nicht optimal berücksichtigt werden (14, 16).

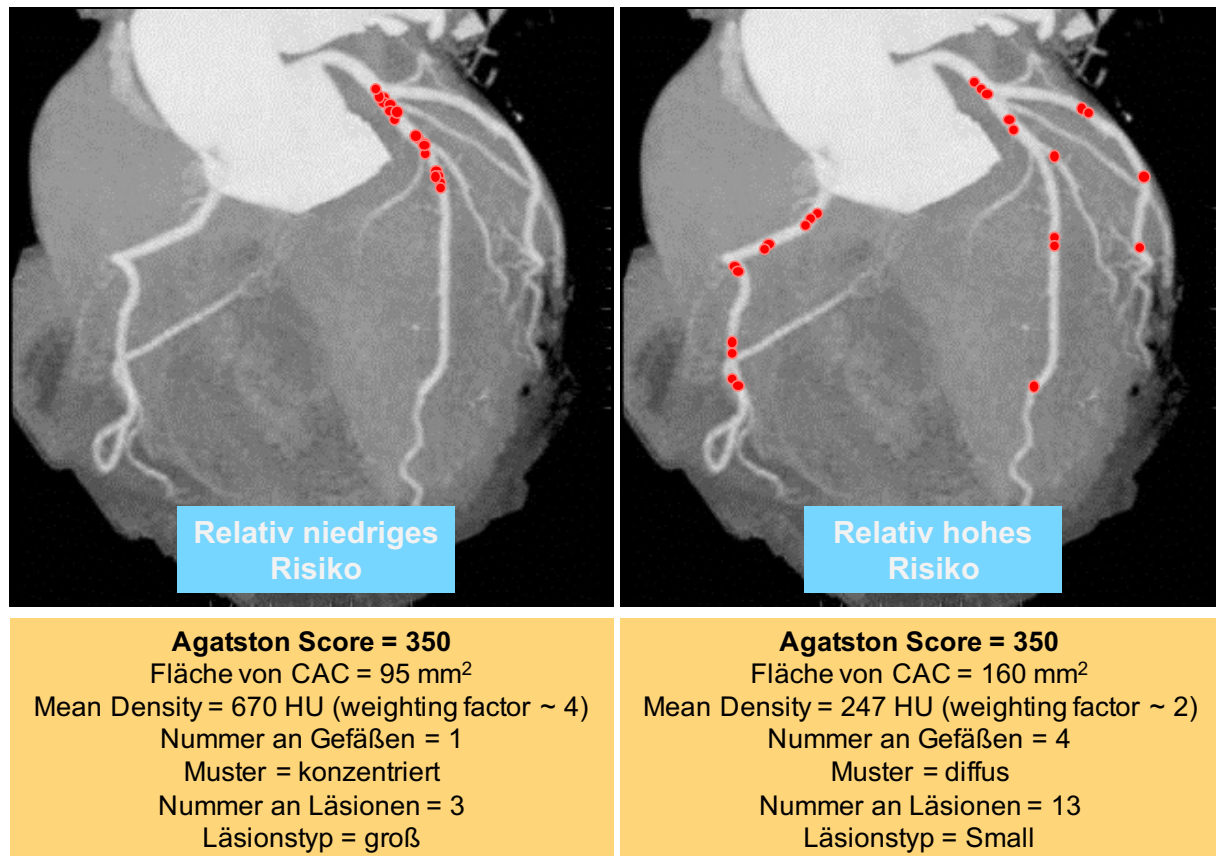


Abbildung 3. Nach Blaha et al. Coronary Artery Calcium Scoring Is It Time for a Change in Methodology 2017, JACC Imaging (14)

Beide Scans haben einen Agatston CAC Score von 350. CAC-Fläche, Dichte, CAC-Verteilung, Anzahl der verkalkten Läsionen und durchschnittliche Läsionsgröße unterscheiden sich jedoch in den Scans. CAC=coronary artery calcium.

Erste Studien zum Zusammenhang zwischen CAC und CAD

Eine Reihe von frühen, kleinen Studien untersuchte den Zusammenhang zwischen CAC und der Erkennung einer obstruktiven koronaren Herzkrankheit (coronary artery disease = CAD). Hier korrelierte die CAC Belastung mit atherosklerotischer Plaque und das CAC Scoring war hochsensibel für CAD und mit einem sehr hohen negativen Vorhersagewert assoziiert (17-21). Das Verständnis von CAC verlagerte sich jedoch schnell von der Erkennung obstruktiver CAD zu einer Quantifizierung der Plaquebelastung. Sangiogni et al. zeigten in einer histopathologischen Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen Plaquefläche und CAC, aber keine Assoziation zwischen CAC und Lumenfläche (22). In einer anderen histopathologischen Studie, die Koronararterien aus Autopsieherzen untersuchte, konnten Rumberger et al. zeigen, dass CAC- und Koronararterien Plaquebereiche stark korrelierten (23). Der positive risikoprädiktive Wert von CAC wurde auch schon früh durch kleinere

Studien nachgewiesen. Zum Beispiel zeigten Daten von 4.903 asymptomatischen Patienten in der St. Francis Heart-Studie nach 4,3 Jahren Beobachtung, dass CAC CAD Ereignisse unabhängig von Standardrisikofaktoren vorhersagte und dem Framingham-Risikoscore überlegen war (area under the curve (AUC) 0,79 versus 0,69) (24). Weitere Publikationen verdeutlichten den positiven risikoprädiktiven Wert von CAC für bestimmte Subpopulationen, wie Patienten mit Diabetes (25), Raucher (26) sowie ältere und junge Menschen. (27)

CAC in Leitlinien

Der CAC-Score als Instrument zur Risikovorhersage wurde in den ACC/AHA-Richtlinien 2013 neben einer Vielzahl anderer potenzieller Tests erwähnt. In den aktuellen ACC/AHA-Leitlinien zum Cholesterinmanagement von 2018 und den ACC/AHA-Richtlinien zur Primärprävention von 2019 wird der CAC Score für asymptomatische Personen in der grenzwertigen und mittleren 10-Jahres-ASCVD-Risikogruppe (5-20 %) empfohlen, bei denen die Risikoschätzungen unsicher sind. Bei Patienten mit sehr hohem (>20 %) oder niedrigem Risiko (< 5 %) ist eine CAC-Bewertung nicht gerechtfertigt, da sie die Risikovorhersage in dieser Gruppe nicht wesentlich verändert (28).

Koronare Computertomographie-Angiographie

Die koronare Computertomographie-Angiographie (CCTA) wird mit einem Multidetektor-CT-System durchgeführt und erfordert im Gegensatz zum CAC-Scanning die Injektion von jodhaltigem Kontrastmittel. Das endgültige Bild wird durch eine Reihe von axialen Schnitten gebildet, die die gesamte Länge des Herzens abdecken. Mit modernen Scannern kann CCTA mit einer Strahlung von 1-5 mSv durchgeführt werden, was derzeit immer noch höher ist als die 0,5-1,5 mSv, die mit CAC-Scans verbunden sind. Betablocker werden häufig vor dem Scannen verabreicht, um die Strahlenbelastung und Bewegungsartefakte zu reduzieren (29). Isotrope Voxel ermöglichen die 3D-Rekonstruktion von Plaques.

Der CAC-Score ist ein weit verbreiteter, kostengünstiger und einfacher Test zur Quantifizierung der Atherosklerosebelastung. Dieser Marker ist jedoch nicht ausreichend, um vollständige Informationen über die Morphologie der koronaren Plaque zu erhalten. Die native CT-Untersuchung zur Ermittlung des CAC Scores dient der Diagnose von verkalkten Plaques und kann weder das Vorhandensein noch das Ausmaß von gemischten oder nicht verkalkten Plaques oder den damit verbundenen Grad an luminaler Stenose erkennen.

Die klinische Bedeutung des Nachweises nicht-kalzifizierter Plaques wird derzeit diskutiert. Eine Studie beobachtete, dass Personen mit niedrigem CAC Score (≤ 100) eine hohe Prävalenz von nicht verkalkten Plaques hatten (30). Nicht-kalzifizierte Plaques haben prinzipiell ein höheres Risiko für Plaquerupturen, die in der Folge schwere kardiale Ereignisse verursachen. Stabile Plaques sind ursächlich für eine Koronararterienstenose und bestehen überwiegend aus verkalkten oder gemischten Plaques (31). Allerdings ist die Prävalenz von ausschließlich nicht-kalzifizierten Plaques in Patientenpopulationen nach mehreren Studien gering. In einer Veröffentlichung wurde nachgewiesen, dass 1-2% der symptomatischen Patienten mit Angina und einem CAC Score von 0 nicht verkalkte CAD aufweisen (32, 33). Die COroNary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes: An InteRnational Multicenter Registry (CONFIRM) Registerstudie mit 10.037 Patienten zeigte, dass nur 3,5 % der Patienten eine obstruktive CAD mit einem CAC-Score von 0 aufwiesen. Diese Patienten hatten keine erhöhte Gesamtmortalität (34). Neben dem Nachweis des Verkalkungsgrades konnten CCTA- Untersuchungen charakteristische atherosklerotische Läsionen identifizieren, die insbesondere zur Entwicklung eines akuten Koronarsyndroms (ACS) beitragen (35). Daten aus der Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain (PROMISE) Studie zeigten, dass durch CCTA (positives Remodeling, niedrige CT-Abschwächung oder „napkin ring“ Zeichen) nachgewiesene Hochrisiko-Plaques signifikant mit major adverse cardiovascular events (MACE) (HR 1,73, 95 % CI 1,13-2,26) assoziiert waren (36). Ferencik et al. stellten in ähnlicher Weise fest, dass die CT basierte Plaquemorphologie, wie beispielsweise positives Remodeling, fleckiges Kalzium, Stenosenlänge und geringes Plaquevolumen einen hohen diskriminierenden Wert für die Erkennung von ACS bei Patienten mit akuten Brustschmerzen aufweist (37). Die SCCT Richtlinien empfehlen einen einfachen Ansatz zur Beschreibung von Plaque-Typen in CCTA (38). Alle 17 Koronarsegmente werden visuell nach Stenoseschwere und Plaquetyp klassifiziert. Entsprechend der relativen Verkalkungsmenge werden Plaques in drei Kategorien eingeteilt: nicht-verkalkte Plaques, gemischte Plaques oder verkalkte Plaques.

CCTA versus CAC

Gegenwärtig ist die CCTA anscheinend die effektivste Methode, um eine CAD bei symptomatischen Hochrisikopatienten mit bekannter oder vermuteter CAD auszuschließen. Der Zusatznutzen einer CCTA über die CAC hinaus für asymptotische Patienten ist noch nicht bestätigt. Die zentrale Frage bleibt, wie die prognostischen Informationen aus weniger schlüssigen CCTA verbessert werden könnte, insbesondere bei Patienten mit ausgedehntem

CAC. Zugleich ist eine optimale Auswahl an Risikomeerkmalen erforderlich, die mit ausreichender Prätestwahrscheinlichkeit die Patienten identifiziert, die sich einer weiteren bildgebenden Untersuchung unterziehen sollten. Ergebnisse eines Beobachtungsregisters mit 27.125 Patienten verglichen den Vorhersagewert von CCTA und CAC zur Diagnose von CAD bei Patienten ohne Brustschmerzsyndrom (39). Während beide Bildgebungsmodalitäten die Leistung von Standard Risikofaktor Vorhersagemodellen für die Gesamtmortalität verbesserten, lieferte das CAC-Scoring einen höheren inkrementellen diskriminierenden Wert als die CCTA (39). Die große randomisierte klinische Studie SCOT-HEART II wird untersuchen, ob die kardiovaskulären Ergebnisse bei asymptomatischen Patienten durch das CCTA-Screening im Vergleich zur Standardbehandlung verbessert werden.

Struktur und Fragestellungen dieser Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wird Bildgebung der subklinischen Atherosklerose zur Personalisierung der Risikoabschätzung in der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen untersucht. Zu diesem Zweck werden fünf Originalarbeiten vorgestellt, die sich unterschiedlichen Fragestellungen widmen:

1. Stellt die obstruktive CAD ein unabhängiges Risiko für die atherosklerotische Krankheitslast (gemessen durch CAC) für CVD-Ereignisse (Herzinfarkt, Schlaganfall und Mortalität) dar?
2. Was ist die Garantieperiode eines Calcium-Wertes von Null?
3. Was sind die Prädiktoren für CAC bei 18- bis 45-jährigen symptomatischen Patienten sowie deren Assoziation mit obstruktive CHD und inzidente CHD Ereignisse bei unterschiedlichen Risikofaktorbelastungen?
4. Ist CAC unterschiedlich prädiktiv für das Risiko verschiedener Tumorentitäten?
5. Besteht eine alters-und geschlechtsspezifisch Beziehung von CAC mit CVD gegenüber der Tumorsterblichkeit?

Eigene Arbeiten

Originalarbeit 1 - Plaquebelastung versus Stenose

CAD hat eine lange präklinische Phase, in der sie sich langsam über Jahre oder Jahrzehnte entwickelt, bevor sie sich klinisch entweder durch Stenosen oder Thrombosen manifestieren kann. Patienten mit symptomatischer, obstruktiver CAD haben bekanntlich ein hohes Risiko für nachfolgende schwerwiegende kardiovaskuläre Erkrankungen und werden daher lebenslang sekundär präventiv behandelt mit Statinen und Aspirin. Es bleibt jedoch unklar, ob die prognostischen Informationen der obstruktiven CAD auf die Stenose per se oder auf ihre Korrelation mit der gesamten atherosklerotischen Plaquebelastung zurückzuführen sind.

Die nachfolgende *Originalarbeit 1* (40) nutzte die Western Denmark Heart Registry (WDHR), um die prognostische Fähigkeit von obstruktiver CAD im Vergleich zur durch CAC bestimmten Plaquelast für CVD Ereignisse (Herzinfarkt, Schlaganfall und Mortalität) zu bewerten. Die WDHR bietet einzigartige Möglichkeiten, diese Frage zu beantworten, da bei allen Patienten CAC-Messungen sowie angiographische Auswertungen im Rahmen einer vollständigen Nachsorge und Ermittlung von Herz-Kreislauf-Ereignissen durchgeführt wurden. Wir stellten die Hypothese auf, dass Patienten mit nicht-obstruktiver CAD ein ähnliches Risiko für CVD Ereignisse aufweisen wie Patienten mit obstruktiver CAD, wenn die Gesamtbelastung durch Atherosklerose-Plaques vergleichbar ist.

Der nachfolgende Text entspricht dem originalsprachigen Abstrakt der Publikation

Mortensen MB*, Dzaye O*, Steffensen FH, Bøtker HE, Jensen JM, Rønnow Sand NP, Kragholm KH, Sørensen HT, Leipsic J, Mæng M, Blaha MJ, Nørgaard BL. Impact of Plaque Burden Versus Stenosis on Ischemic Events in Patients With Coronary Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Dec 15;76(24):2803-2813. doi: 10.1016/j.jacc.2020.10.021. PMID: 33303068.

*geteilte Erstautorenschaft

DOI: [10.1016/j.jacc.2020.10.021](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.10.021)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33303068/>

Background

Patients with obstructive coronary artery disease (CAD) are at high risk for cardiovascular disease (CVD) events. However, it remains unclear whether the high risk is due to high atherosclerotic disease burden or if presence of stenosis has independent predictive value.

Objectives

The purpose of this study was to evaluate if obstructive CAD provides predictive value beyond its association with total calcified atherosclerotic plaque burden as assessed by coronary artery calcium (CAC).

Methods

Among 23,759 symptomatic patients from the Western Denmark Heart Registry who underwent diagnostic computed tomography angiography (CTA), we assessed the risk of major CVD (myocardial infarction, stroke, and all- cause death) stratified by CAC burden and number of vessels with obstructive disease.

Results

During a median follow-up of 4.3 years, 1,054 patients experienced a first major CVD event. The event rate increased stepwise with both higher CAC scores and number of vessels with obstructive disease (by CAC scores: 6.2 per 1,000 person-years (PY) for CAC 0 to 42.3 per 1,000 PY for CAC >1,000; by number of vessels with obstructive disease: 6.1 per 1,000 PY for no CAD to 34.7 per 1,000 PY for 3-vessel disease). When stratified by 5 groups of CAC scores (0, 1 to 99, 100 to 399, 400 to 1,000, and >1,000), the presence of obstructive CAD was not associated with higher risk than presence of nonobstructive CAD.

Conclusions

Plaque burden, not stenosis per se, is the main predictor of risk for CVD events and death. Thus, patients with a comparable calcified atherosclerosis burden generally carry a similar risk for CVD events regardless of whether they have nonobstructive or obstructive CAD.

Originalarbeit 2 - Garantiezeit eines CAC-Wertes von Null

Das Fehlen einer koronaren Verkalkung (d. h. CAC = 0) ist ein starker negativer Risikoprädiktor, da das Auftreten von CVD Ereignissen ohne koronare Verkalkung äußerst selten ist. Angesichts der prognostischen Aussagekraft eines CAC-Wertes von 0 und der klinischen Signifikanz der CAC Progression ist es wichtig zu wissen, wann ein initialer CAC = 0 Scan wiederholt werden sollte (hier definiert als die sogenannte „Garantieperiode“), um den richtigen Zeitpunkt für erneute Scans zu bestimmen. Ziel der vorliegende *Originalarbeit* 2 (41) war es, eine umfassende Analyse der Garantiezeit von CAC = 0 zu gewinnen. Um politischen Entscheidungsträgern, Leitlinienautoren und Klinikern die notwendigen Daten für eine genauere und individuellere Garantieschätzung zur Verfügung zu stellen, haben wir die Auswirkungen von Rasse/Ethnie, kardiovaskulären Risikofaktoren und unterschiedlichen Schwellenwerten für neu nachweisbare CAC berücksichtigt. Das Ziel bestand darin, präzise und dennoch einfach zu verwendende Nachschlagetabellen für eine individuelle Risikoabschätzung und ein angemessenes Timing von CAC Re-scans zu entwickeln.

Der nachfolgende Text entspricht dem originalsprachigen Abstrakt der Publikation

Dzaye O, Dardari ZA, Cainzos-Achirica M, Blankstein R, Agatston AS, Duebgen M, Yeboah J, Szklo M, Budoff MJ, Lima JAC, Blumenthal RS, Nasir K, Blaha MJ. Warranty Period of a Calcium Score of Zero: Comprehensive Analysis From MESA. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021 May;14(5):990-1002. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.06.048. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33129734; PMCID: PMC8076346.

DOI: [10.1016/j.jcmg.2020.06.048](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.06.048)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33129734/>

Objectives

This study sought to quantify and model conversion of a normal coronary artery calcium (CAC) scan to an abnormal CAC scan.

BACKGROUND

Although the absence of CAC is associated with excellent prognosis, progression to CAC >0 confers increased risk. The time interval for repeated scanning remains poorly defined.

Methods

This study included 3,116 participants from the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) with baseline CAC = 0 and follow-up scans over 10 years after baseline. Prevalence of incident CAC, defined by thresholds of CAC >0, CAC >10, or CAC >100, was calculated and time to progression was derived from a Weibull parametric survival model. Warranty periods were modeled as a function of sex, race/ethnicity, cardiovascular risk, and desired yield of repeated CAC testing. Further analysis was performed of the proportion of coronary events occurring in participants with baseline CAC = 0 that preceded and followed repeated CAC testing at different time intervals.

Results

Mean participants' age was 58.9 years, with 63% women, and mean 10-year cardiovascular risk of 14%. Prevalence of CAC >0, CAC >10, and CAC >100 was 53%, 36%, and 8%, respectively, at 10 years. Using a 25% testing yield (number needed to scan [NNS] = 4), the estimated warranty period of CAC >0 varied from 3 to 7 years depending on sex and race/ethnicity. Approximately 15% of participants progressed to CAC >10 in 5 to 8 years, whereas 10-year progression to CAC >100 was rare. Presence of diabetes was associated with significantly shorter warranty period, whereas family history and smoking had small effects. A total of 19% of all 10-year coronary events occurred in CAC = 0 prior to performance of a subsequent scan at 3 to 5 years, whereas detection of new CAC >0 preceded 55% of future events and identified individuals at 3-fold higher risk of coronary events.

Conclusions

In a large population of individuals with baseline CAC = 0, study data provide a robust estimation of the CAC = 0 warranty period, considering progression to CAC >0, CAC >10, and CAC >100 and its impact on missed versus detectable 10-year coronary heart disease events. Beyond age, sex, race/ethnicity, diabetes also has a significant impact on the warranty period. The study suggests that evidence-based guidance would be to consider rescanning in 3 to 7 years depending on individual demographics and risk profile.

Originalarbeit 3 - Risikofaktoren und CAC bei jungen Patienten

Während viele Daten zum Nutzen von CAC in den Altersgruppen 40-75 Jahre vorliegen, haben nur wenige Studien die Bedeutung von CAC bei jungen Erwachsenen unter 45 Jahren untersucht. Das Verständnis des Zusammenspiels von Risikofaktoren und CAC bei jungen Erwachsenen ist angesichts von Daten wichtig, die darauf hindeuten, dass eine frühzeitige pharmakologische Präventivbehandlung die Entwicklung von Atherosklerose bei jungen Erwachsenen reduzieren kann. Die Prävalenz von CAC und ihr Einfluss auf das CHD-Risiko bei Personen unter 45 Jahren ist nicht gut belegt. Darüber hinaus wurden Bedenken geäußert, dass das Fehlen von CAC bei jungen Erwachsenen mit mehreren Risikofaktoren aufgrund einer potenziell hohen Prävalenz von nicht-kalzifizierten Plaques bei jungen Erwachsenen möglicherweise kein niedriges Risiko anzeigt.

Daher haben wir in der vorliegenden *Originalarbeit 3* (42) die WDHR genutzt, um die Prädiktoren von CAC bei 20-45-jährigen Personen sowie ihre Assoziation mit obstruktiver koronarer Herzkrankheit und zukünftigen CHD Ereignissen zu bewerten.

Der nachfolgende Text entspricht dem originalsprachigen Abstrakt der Publikation

Mortensen MB*, Dzaye O*, Bødtker H, Steffensen FH, Bøtker HE, Jensen JM, Rønnow Sand NP, Maeng M, Warnakula Olesen KK, Sørensen HT, Kanstrup H, Blankstein R, Blaha MJ, Nørgaard BL. Interplay of Risk Factors and Coronary Artery Calcium for CHD Risk in Young Patients. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021 Jun 16:S1936-878X(21)00374-0. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.05.003. Epub ahead of print. PMID: 34147446.

*geteilte Erstautorenschaft

DOI: [10.1016/j.jcmg.2021.05.003](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.05.003)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34147446>

Objectives

The aim of this study was to examine prevalence, predictors, and impact of coronary artery calcium (CAC) across different risk factor burdens on the prevalence of obstructive coronary artery disease (CAD) and future coronary heart disease (CHD) risk in young patients.

Background

The interplay of risk factors and CAC for predicting CHD in young patients aged ≤ 45 years is not clear.

Methods

The study included 3,691 symptomatic patients (18-45 years of age) from the WDHR (Western Denmark Heart Registry) undergoing coronary computed tomographic angiography. CHD events were myocardial infarction and late revascularization.

Results

During a median of 4.1 years of follow-up, 57 first-time CHD events occurred. In total, 3,180 patients (86.1%) had CAC = 0 and 511 patients (13.9%) had CAC > 0. Presence of CAC increased with number of risk factors (odds ratio:4.5 [95% CI: 2.7-7.3] in patients with >3 vs 0 risk factors). The prevalence of obstructive CAD at baseline and the rate of future CHD events increased in a stepwise manner with both higher CAC and number of risk factors. The CHD event rate was lowest at 0.5 (95% CI: 0.1-3.6) per 1,000 person-years in patients with 0 risk factors and CAC = 0. Among patients with >3 risk factors, the event rate was 3.1 (95% CI: 1.0-9.7) in patients with CAC = 0 compared with 36.3 (95% CI: 17.3-76.1) in patients with CAC >10.

Conclusions

In young patients, there is a strong interplay between CAC and risk factors for predicting the presence of obstructive CAD and for future CHD risk. In the presence of risk factors, even a low CAC score is a high-risk marker. These results demonstrate the importance of assessing risk factors and CAC simultaneously when assessing risk in young patients.

Originalarbeit 4 - CAC und das Risiko für Tumorerkrankungen

Mehrere mögliche Überschneidungen zwischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Tumorerkrankungen wurden aufgezeigt. Ein erheblicher Anteil der durch Tumorerkrankungen bedingten Todesfälle kann auf modifizierbare Risikofaktoren zurückgeführt werden.

Interessanterweise überschneiden sich viele der tumorbezogenen Risikofaktoren mit CVD-Risikofaktoren. Tabak ist mit der Inzidenz mehrerer Malignome verbunden und stellt immer noch das häufigste modifizierbare Risiko unter allen Malignomen dar. In ähnlicher Weise ist Fettleibigkeit ein hochrelevanter modifizierbarer Risikofaktor, der mit der Prävalenz von Dickdarmkarzinomen in Verbindung steht. Da sowohl CVD als auch Tumorerkrankungen zahlreiche Risikofaktoren aufweisen, stellten wir die Hypothese auf, dass eine besondere Assoziation von CAC mit Tumorerkrankungen im Zusammenhang mit modifizierbaren Risikofaktoren bestehen könnte. Durch die Kategorisierung von Tumorerkrankungen nach zugrunde liegenden Assoziationen mit modifizierbaren

Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen/Tumorerkrankungen (Lungen- und Dickdarmkarzinome) und geschlechtsspezifischen Entitäten in Bezug auf hormonelle Prozesse (Brust-, Eierstock-, Gebärmutter- und Prostatakarzinome) wollten wir den prädiktiven Wert von CAC für diese Tumorsubgruppen evaluieren.

Daher untersuchten wir in der vorliegenden *Originalarbeit 4* (43), ob CAC Ausgangswerte in der Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) für die jeweiligen Tumorentitäten über die langfristige Nachbeobachtung prädiktiv waren. Wir sind davon überzeugt, dass die Ergebnisse unserer Studie zu einem besseren Verständnis der am stärksten mit CAC assoziierten Tumorsubtypen beitragen und bei der Erforschung potenzieller synergistischer Ansätze zur CVD- und Tumorrisikobewertung hilfreich sein könnten.

Der nachfolgende Text entspricht dem originalsprachigen Abstrakt der Publikation

Dzaye O, Berning P, Dardari ZA, Mortensen MB, Marshall CH, Nasir K, Budoff MJ, Blumenthal RS, Whelton SP, Blaha MJ. Coronary artery calcium is associated with increased risk for lung and colorectal cancer in men and women: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021 Jun 4;jeab099. doi: 10.1093/ehjci/jeab099. Epub ahead of print. PMID: 34086883.

DOI: [10.1093/ehjci/jeab099](https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab099)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34086883/>

Aims

This study explored the association of coronary artery calcium (CAC) with incident cancer subtypes in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). CAC is an established predictor of cardiovascular disease (CVD), with emerging data also supporting independent predictive value for cancer. The association of CAC with risk for individual cancer subtypes is unknown.

Methods and results

We included 6271 MESA participants, aged 45–84 and without known CVD or self-reported history of cancer. There were 777 incident cancer cases during mean follow-up of 12.9 ± 3.1 years. Lung and colorectal cancer (186 cases) were grouped based on their strong overlap with CVD risk profile; prostate (men) and ovarian, uterine, and breast cancer (women) were considered as sex-specific cancers (in total 250 cases). Incidence rates and Fine and Gray competing risks models were used to assess relative risk of cancer-specific outcomes stratified by CAC groups or $\text{Log}(\text{CAC}+1)$. The mean age was 61.7 ± 10.2 years, 52.7% were women, and 36.5% were White. Overall, all-cause cancer incidence increased with CAC scores, with rates per 1000 person-years of 13.1 [95% confidence interval (CI): 11.7–14.7] for $\text{CAC} = 0$ and 35.8 (95% CI: 30.2–42.4) for $\text{CAC} \geq 400$. Compared with $\text{CAC} = 0$, hazards for those with $\text{CAC} \geq 400$ were increased for lung and colorectal cancer in men [subdistribution hazard ratio (SHR): 2.2 (95% CI: 1.1–4.7)] and women [SHR: 2.2 (95% CI: 1.0–4.6)], but not significantly for sex-specific cancers across sexes.

Conclusion

CAC scores were associated with cancer risk in both sexes; however, this was stronger for lung and colorectal when compared with sex-specific cancers. Our data support potential synergistic use of CAC scores in the identification of both CVD and lung and colorectal cancer risk.

Originalarbeit 5 - CAC zur Risikobestimmung der Mortalität

Die Messung von CAC kann als wertvolles Instrument zur Risikostratifizierung sowohl für CVD als auch für Tumorerkrankungen dienen, da sie die lebenslange Exposition einer Person gegenüber gemeinsamen Risikofaktoren integriert und auch als Marker für den allgemeinen Gesundheitszustand einer Person dient. Frühere Studien haben gezeigt, dass CAC nicht nur mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden ist, sondern auch mit einem erhöhten Risiko für Tumorerkrankungen. Es gibt jedoch wichtige geschlechtsspezifische Unterschiede in der Epidemiologie von CVD und Tumorerkrankungen. Zum Beispiel entwickeln Frauen im Allgemeinen etwa 10 Jahre später im Leben eine Herz-Kreislauf-Erkrankung versus Männer und die Tumorentitäten unterscheiden sich erheblich zwischen Frauen und Männern. Darüber hinaus haben Frauen ein etwa zweifach höheres Risiko für CVD-Mortalität im Vergleich zu Männern mit der gleichen CAC-Belastung. Daher haben wir in der folgenden *Originalarbeit* 5 (44) die alters- und geschlechtsspezifische Beziehung von CAC mit CVD und Krebssterblichkeit untersucht.

Der nachfolgende Text entspricht dem originalsprachigen Abstrakt der Publikation

Dzaye O, Al Rifai M, Dardari Z, Shaw LJ, Al-Mallah MH, Handy Marshall C, Rozanski A, Mortensen MB, Duebgen M, Matsushita K, Rumberger JA, Berman DS, Budoff MJ, Miedema MD, Nasir K, Blaha MJ, Whelton SP. Coronary Artery Calcium as a Synergistic Tool for the Age- and Sex-Specific Risk of Cardiovascular and Cancer Mortality: The Coronary Artery Calcium Consortium. *J Am Heart Assoc.* 2020 Apr 21;9(8):e015306. doi: 10.1161/JAHA.119.015306. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32310025; PMCID: PMC7428523. DOI: [10.1161/JAHA.119.015306](https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015306)
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32310025/>

Background

Coronary artery calcium (CAC) is a predictor for the development of cardiovascular disease (CVD) and to a lesser extent cancer. The age-and sex-specific relationship of CAC with CVD and cancer mortality is unknown.

Methods and results

Asymptomatic patients aged 40 to 75 years old without known CVD were included from the CAC Consortium. We calculated sex-specific mortality rates per 1000 person-years' follow-up. Using parametric survival regression modeling, we determined the age-and sex-specific CAC score at which the risk of death from CVD and cancer were equal. Among the 59 502 patients included in this analysis, the mean age was 54.9 (± 8.5) years, 34% were women, and 89% were white. There were 671 deaths attributable to CVD and 954 deaths attributable to cancer over a mean follow-up of 12 ± 3 years. Among patients with CAC=0, cancer was the leading cause of death, the total mortality rate was low (women, 1.8; men, 1.5), and the CVD mortality rate was exceedingly low for women (0.3) and men (0.3). The age-specific CAC score at which the risk of CVD and cancer mortality were equal had a U-shaped relationship for women, while the relationship was exponential for men.

Conclusion

The age-and sex-specific relationship of CAC with CVD and cancer mortality differed significantly for women and men. Our age-and sex-specific CAC score provides a more precise estimate and further facilitates the use of CAC as a synergistic tool in strategies for the prediction and prevention of CVD and cancer mortality.

Diskussion

Originalarbeit 1 basiert auf der Grundlage einer zeitgenössischen konsekutiven Kohorte, die sich einer CCTA-Testung unterzieht. Diese liefert neue Erkenntnisse über den relativen Beitrag der atherosklerotischen Plaquebelastung für das Risiko nachfolgender schwerer CVD-Ereignisse im Vergleich zu obstruktiven Stenosen. In der aktuellen klinischen Praxis und den Leitlinien konzentriert sich die Diagnose und Behandlung der koronaren Herzkrankheit auf das Vorliegen mindestens einer epikardialen Koronarstenose $> 50\%$ oder das Vorliegen einer provozierbaren Ischämie mit Belastungstest (45, 46). Diese Patienten haben bekanntlich ein hohes Risiko für schwerwiegende CVD-Ereignisse, sodass in diesen Fällen intensive Sekundärpräventionstherapien und engmaschige Nachsorge empfohlen werden (47). Im Gegensatz dazu wird davon ausgegangen, dass Patienten ohne obstruktive CAD ein geringeres Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse tragen. Klare Empfehlungen für die Präventivbehandlung gibt es für diese Patienten allerdings nicht. Mit der CCTA können nun sowohl obstruktive als auch nicht-obstruktive atherosklerotische Plaques nachgewiesen und quantifiziert werden. Die Auswirkungen unterschiedlicher Ausprägungsgrade einer nicht-obstruktiven CAD auf das spätere Risiko (und wie sich das Risiko im Vergleich zu Patienten mit obstruktiver CAD verhält), bleibt jedoch unklar. Wie in *Originalarbeit 1* gezeigt, besteht eine hohe Korrelation zwischen CAC und dem Vorhandensein obstruktiver Stenosen mit höherer Plaquebelastung, die die Wahrscheinlichkeit einer obstruktiven Mehrgefäß-CAD erhöht. Ähnliche Ergebnisse wurden in früheren angiographischen Studien berichtet (48). Somit kann der bekannte Zusammenhang zwischen der Anzahl der Gefäße mit obstruktiven Stenosen und dem anschließenden Risiko für schwere CVD-Ereignisse prinzipiell durch 1) die obstruktiven Stenosen allein, 2) die gesamte Plaquebelastung allein (aufgrund der hohen Korrelation) oder 3) durch eine Kombination aus beidem erklärt werden (49). *Originalarbeit 1* zeigt, dass das Risiko für schwere CVD-Ereignisse bei gleicher Arteriosklerose-Belastung durch das Vorliegen einer obstruktiven CAD nicht signifikant beeinflusst wird. Dies war über das gesamte Spektrum der Atherosklerosebelastung hinweg konsistent, das von nicht-nachweisbarem CAC-Werten bis zu $CAC > 1000$ reichte. Bei Patienten mit geringer CAC (1-99) hatten diejenigen mit obstruktiver CAD höhere Ereignisraten als Patienten mit nichtobstruktiver CAD. In dieser CAC-Gruppe hatten Patienten mit obstruktiver CAD jedoch einen um 85 % höheren medianen CAC-Wert als Patienten mit nicht-obstruktiver CAD, was zumindest teilweise die erhöhte Ereignisrate erklären könnte. Darüber hinaus zeigten Patienten mit ausgedehnter nicht-obstruktiver CAD (d. h. $CAC 400-1000$) höhere

Ereignisraten als Patienten mit obstruktiver CAD, aber geringerer Arteriosklerose-Belastung (d. h. CAC 100-399). Zusammenfassend deutet dies darauf hin, dass die prognostischen Informationen der obstruktiven CAD in erster Linie durch ihre Korrelation mit der Arteriosklerosebelastung und nicht durch die Stenosen an sich verursacht werden. Dies steht im Einklang mit pathologischen und klinischen Studien, die zeigen, dass die meisten atherosklerotischen Läsionen, die akute thrombotische Ereignisse (d.h. Myokardinfarkte) auslösen, eine Lumenverengung von <50 % vor dem Ereignis aufwiesen (35, 50-53). Einige Limitationen sollten berücksichtigt werden: Erstens basiert unsere Studie auf einer prospektiven Kohorte. Obwohl wir in Cox-Analysen die Ausgangsmerkmale und die post-CCTA Anwendung von Statinen und Aspirin adjustiert haben, könnten noch potentielle, nicht adjustierte Störfaktoren vorhanden sein. Zweitens hatten wir keinen Zugang zu anderen Markern der atherosklerotischen Plaquebelastung/-verteilung wie dem Segmentbeteiligungs-Score. Solche zusätzlichen Informationen können die Risikostratifizierung für Patienten mit CAD weiter verbessern. Eine große Stärke unserer Studie ist, dass die Daten aus einer großen Kohorte aus der Praxis stammen. Darüber hinaus fehlten nur für wenige Patienten Nachsorgeparameter. Schließlich waren die Ergebnisse robust in allen Sensitivitätsanalysen. Die Gesamtbelastung durch koronare atherosklerotische Plaques, nicht das Vorhandensein von Stenosen, ist der Hauptrisikofaktor für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit CAD. Somit tragen Patienten mit nicht-obstruktiver CAD ein ähnliches Risiko für Ereignisse wie Patienten mit obstruktiver CAD, vorausgesetzt die Gesamtplaquebelastung ist ähnlich. Diese Ergebnisse stellen das derzeitige Paradigma der Sekundärprävention in Frage, bei dem Patienten aufgrund des Vorhandenseins von obstruktiven Stenosen und anschließenden Revaskularisationsverfahren hauptsächlich für die größte pharmakologische Prävention ausgewählt werden. Darüber hinaus unterstützen sie die Erstlinienanwendung von CCTA bei der diagnostischen Abklärung von Patienten mit Symptomen, die auf eine CAD hindeuten, da sie wichtige Möglichkeiten bietet, individualisierte präventive Interventionen für Patienten mit hohem Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse zu empfehlen.

Als Ausgangspunkt für die *Originalarbeit 2* betonte die ACC/AHA/MS-Cholesterin-Leitlinien von 2018 die klinische Bedeutung von CAC=0 und stellte fest, dass es sinnvoll sei, die Statintherapie auszusetzen und den Risikostatus in 5 bis 10 Jahren mit CAC Scoring neu zu bewerten (4). Angesichts der klinischen Bedeutung von CAC=0 ist es wichtig zu wissen, wann ein initialer CAC=0 Scan wiederholt werden sollte, um das Risiko bei diesen Patienten neu zu stratifizieren. In unserer Studie haben wir dies als „Garantiezeitraum“ von CAC=0

definiert. Zwei Studien haben zuvor die Konversion in Scoring $CAC > 0$ nach anfänglicher $CAC = 0$ untersucht. Die erste Studie wurde 2007 von Gopal et al. veröffentlicht und analysierte 710 Patienten mit $CAC = 0$ zu Studienbeginn und einer Nachuntersuchung mindestens 12 Monate später. Sie berichteten, dass 62 % der Patienten im Verlauf der Studie keine Progression zu $CAC > 0$ zeigten (jeweils etwa ein Drittel wurde über 1–3 Jahre, 3–5 Jahre bzw. > 5 Jahre beobachtet). Basierend auf ihren Ergebnissen schlugen Gopal et al. vor, dass eine CAC Nachuntersuchung frühestens 5 Jahre nach Studienbeginn durchgeführt werden sollte (54). Min et al. führten 2010 eine prospektive Studie durch, in der 422 Patienten mit einem unauffälligen CAC Ausgangsscan und eine Vergleichsgruppe von 621 Patienten mit einem Ausgangs $CAC > 0$ untersucht wurden. Sie zeigten, dass die Inzidenz von $CAC > 0$ während der ersten 2 Jahre 0,5-1,2 % betrug und in den folgenden drei Jahren auf 5,7 %, 6,2 % bzw. 11,6% anstieg. In Anbetracht dieses nichtlinearen Anstiegs neuer Kalzifikation empfahlen Min et al. einen Zeitrahmen von etwa 4 Jahren für die Wiederholung des CAC-Scans (55). Beide oben genannten Studien hatten Limitationen aufgrund einer relativ kleinen Studienpopulation, fehlender ethnischer Vielfalt und der Überweisung von Patienten durch Ärzte, was wahrscheinlich zu einem signifikanten Selektionsbias führte. Außerdem war keine dieser beiden Studien in der Lage, in ihren Empfehlungen zwischen Geschlecht, Alter, Rasse/Ethnie und dem kardiovaskulären Ausgangsrisikoprofil zu unterscheiden. Schließlich berücksichtigte keine der beiden Studien die gewünschte „desired yield of testing“, ein wichtiges Element der gemeinsamen Entscheidungsfindung bei der Berechnung der jeweiligen Garantiefrieten für $CAC = 0$. Die Frage der Gewährleistungsfrist von $CAC = 0$ ist klinisch bedeutsam, da sich $CAC = 0$ mittlerweile als starker negativer Risikoprädiktor etabliert hat, der mit dem ereignisfreien CAD Überleben und dem Gesamtüberleben assoziiert ist (33, 56, 57). Darüber hinaus haben Studien gezeigt, dass CAC ein wertvolles Instrument in der Arzt-Patient-Interaktion sein kann, indem sie entweder Patienten dazu motiviert, einen gesunden Lebensstil zu berücksichtigen, um eine Umwandlung von $CAC = 0$ zu $CAC > 0$ zu verhindern, oder Patienten in der Entscheidung zur Initiation einer Statin- oder einer anderen Pharmakotherapie unterstützt (58). Daher befürwortet die neueste ACC/AHA/MS-Cholesterin-Leitlinie von 2018 den CAC Score als Entscheidungshilfe in verschiedenen klinischen Szenarien und stellt fest, dass es adäquat ist, die Statintherapie bei Personen mit $CAC = 0$ in Abwesenheit von Diabetes, Familienanamnese von CAD und aktuellem Rauchen zu verschieben (4). Im Gegensatz dazu wird der Beginn einer Statintherapie bei Personen mit einer Konversion auf $CAC > 0$ bevorzugt und ist angezeigt, wenn $CAC > 75$. Perzentile ist oder $CAC > 100$. Daher hat die Progression von der Baseline $CAC = 0$ zu $CAC > 0$ erhebliche

Auswirkungen auf das Patientenmanagement. Um die Garantieschätzungen von CAC=0 weiter zu verbessern, haben wir unsere Ergebnisse nach Rasse/Ethnie sowie weiteren Risikofaktoren stratifiziert. Wir fanden heraus, dass Weiße die kürzeste Garantiezeit von CAC=0 hatten, welches mit bekannten höheren CAC Werten bei Weißen im Vergleich zu Schwarzen und anderen Rassen/Ethnien übereinstimmt. Obwohl die zugrunde liegenden biologischen Gründe für diese Unterschiede weitgehend unbekannt sind, unterstreichen sie die Bedeutung der Rasse/Ethnizität für die Einschätzung der Garantiezeit und des gesamten individuellen CAD Risikoprofils. Diabetes hatte einen großen Einfluss auf die Garantiezeit von CAC=0 in unserer Studienpopulation, was einer um 40 % kürzeren Garantiezeit bei beiden Geschlechtern entspricht. Diese Ergebnisse sprechen für eine genaue Berücksichtigung des Diabetesstatus bei der Schätzung der Garantiezeit von CAC=0. Interessanterweise hatten sowohl die Familienanamnese von CAD als auch das Rauchen nur einen geringen Einfluss, mit nur etwa 10 % kürzeren Garantiezeiten für Männer und Frauen. Unseres Wissens ist MESA die einzige große Studienpopulation, die diese Art von Berechnungen zulässt, da sie einen prospektiven Datensatz liefert, der die Bewertung des ASCVD Basisrisikos und CAC Scans in verschiedenen Intervallen erlaubt. Unsere Studie hat einige Limitationen. In MESA wurden nicht alle Teilnehmer bei jedem Besuch gescannt. Obwohl MESA eine große Studienpopulation mit 6.814 Personen ist, von denen 3.116 in diese Studie eingeschlossen wurden, war die Gesamtzahl der CAD Ereignisse in jeder jeweiligen Scangruppe relativ gering, und wir können nicht bestätigen, dass alle Ereignisse atherosklerotischer Natur waren. Obwohl dies die statistische Aussagekraft der in dieser Studie präsentierten Ergebnisse einschränkt, sind bei einer gesunden Studienpopulation mit Baseline CAC=0 niedrige CAD Ereignisraten zu erwarten. Darüber hinaus ist eine CAC-Untersuchung nicht in der Lage, frühe nicht-kalzifizierte Plaques zu diagnostizieren. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese Studie 3-7 Jahre als gute Schätzung für den Garantiezeitraum der Baseline CAC=0 vorschlägt. Neben Geschlecht, Alter, ASCVD Ausgangsrisiko und gewünschtem „desired yield of testing“ zeigen wir, dass Rasse/Ethnizität sowie Diabetes Hauptrisikofaktoren sind, die die Garantiezeit von CAC=0 beeinflussen.

Originalarbeit 3 basiert auf der zeitgenössischen WDHR Kohorte. Drei wesentliche Erkenntnisse lassen sich unserer Studie entnehmen. Erstens nahm der Anteil junger Personen mit kalzifizierten Plaques mit zunehmender Belastung durch Risikofaktoren zu, was die Rolle traditioneller Risikofaktoren als Hauptverursacher der atherosklerotischen Erkrankung bei jungen Menschen unterstützt. Zweitens haben mehr als 9 von 10 jungen symptomatischen

Patienten mit CAC=0 keine nachweisbare CAD. Dies ist ein beruhigender Befund und stützt nicht die allgemeine Besorgnis hinsichtlich eines potenziell hohen Anteils an nicht verkalkten Plaques in symptomatischen jungen Erwachsenen. Drittens stieg die CAD-Ereignisrate selbst bei minimaler CAC Belastung dramatisch an und wurde bei Vorhandensein mehrerer traditioneller Risikofaktoren verstärkt. Viertens ist bei Patienten mit CAC=0 das Risiko für CAD Ereignisse gering, selbst wenn mehrere Risikofaktoren vorliegen. Zusammenfassend deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass bei jungen Erwachsenen zwischen 20 und 45 Jahren selbst eine minimale Verkalkung mit einem erheblich höheren Risiko für CAD-Ereignisse verbunden ist und dass traditionelle Risikofaktoren eine wichtige Rolle bei der Modulation dieses Risikos spielen, wenn Hinweise auf eine koronare Atherosklerose vorliegen. Derzeit liegen nur begrenzte Daten zu CAC bei jungen Erwachsenen mit Risikofaktoren vor. Eine Querschnittsstudie mit 96.166 Koreanern, die sich einer regelmäßigen Gesundheitsuntersuchung unterzogen, beobachtete bei jungen Erwachsenen (20-39 Jahre) mit hohem Blutdruck ein höheres CAC (59). CAC war bei 3,9 % der jungen Erwachsenen zwischen 20 und 39 Jahren vorherrschend. In unserer Population symptomatischer Erwachsener beobachteten wir eine Prävalenz von 13,9% der Personen mit abnormalem CAC. In einer kürzlich durchgeführten Kohortenstudie des CAC Konsortiums mit 22.346 Erwachsenen im Alter zwischen 30 und 49 Jahren hatten 34,4% eine CAC und 7,4% hatten eine hohe CAC (CAC > 100). Trotz eines hohen Anteils an Teilnehmern mit vorherrschender CAC war das durchschnittliche 10-Jahres-Risiko für ASCVD gering (2,2 %) (60). Frühere Veröffentlichungen haben auf die signifikante Heterogenität der Risikofaktorbelastung bei den CAC Scores hingewiesen. In einer prospektiven Kohortenstudie mit 6.698 Teilnehmern hatten beispielsweise fast 30 % der Personen mit ≥ 3 Risikofaktoren kein nachweisbares CAC, aber 10 % der Teilnehmer mit 0 Risikofaktoren hatten ein CAC > 100 (61). In unserer Studie korrelierte der Schweregrad des CAC Scores mit der Risikofaktorbelastung. Von den Patienten mit CAC > 10 hatten 15 % der Patienten > drei Risikofaktoren im Vergleich zu 7 % mit > 3 Risikofaktoren ohne CAC. Andere Studien stellten in ähnlicher Weise einen Anstieg des CAC fest, wenn die Zahl der CVD Risikofaktoren zunahm (62). Darüber hinaus korrelierte die CAD-Ereignisrate in unseren Daten mit der atherosklerotischen Belastung sowie mit der Anzahl der Risikofaktoren. Insbesondere die Konversion von CAC = 0 in CAC > 0 war über alle Risikofaktorkategorien hinweg mit einer höheren Ereignisrate verbunden. Diese Ergebnisse entsprechen den Ergebnissen früherer Studien, die den stark negativen Vorhersagewert des Fehlens von CAC beschrieben (56, 63). Beispielsweise zeigte eine Studie, die das Zusammenspiel zwischen

CAC und Risikofaktoren zur Vorhersage der CVD Mortalität untersuchte, dass Personen mit CAC=0 extrem niedrige CVD Mortalitätsraten aufwiesen (62). Unsere Ergebnisse erweitern vorherige Studienergebnisse, indem sie die Zunahme der obstruktiven Erkrankung mit CAC Belastung bei sehr jungen Erwachsenen aufzeigt. Während bereits gezeigt wurde, dass CAC mit obstruktiven Erkrankungen bei Erwachsenen mittleren Alters korreliert (48), wurde dies bei sehr jungen Patienten noch nicht untersucht. Niedrige CAC Werte bei jungen Erwachsenen sollten aufgrund der exponentiellen Progression der atherosklerotischen Belastung ernst genommen werden. Schätzungen gehen davon aus, dass die Verkalkung pro Jahr um etwa 25 % zunimmt (57, 64). Dies unterstreicht die Bedeutung der frühzeitigen Erkennung von CAC, um die Manifestation negativer gesundheitlicher Folgen im späteren Leben zu verhindern. Unsere Ergebnisse, dass selbst sehr niedrige CAC Werte mit CAD Ereignissen und obstruktiven Erkrankungen bei jungen Erwachsenen assoziiert sind, haben klinische Auswirkungen. Empfehlungen beziehen sich im Allgemeinen auf CAC Schwellenwerte von 100, 300 oder 400 oder empfehlen CAC Tests für ältere Altersgruppen. Angesichts unserer Ergebnisse können CAC Tests jedoch bei niedrigeren Schwellenwerten bei jüngeren Erwachsenen hilfreich sein. Ein Screening aller Personen im Alter von 20 bis 45 Jahren ist nicht zwangsläufig zu empfehlen, da CAC in dieser Alterskategorie immer noch selten ist. Im Hinblick auf unsere Ergebnisse zur Korrelation zwischen Risikofaktorbelastung und CAC Score können CAC Tests jedoch bei jungen Erwachsenen mit hohem Risikoprofil wahrscheinlich nützlich sein. Es sollten die Limitation unserer Studie berücksichtigt werden, dass alle Patienten in dieser Analyse manifeste CVD aufwiesen und infolgedessen die praktische Anwendung bei asymptomatischen junge Erwachsenen eingeschränkt sein könnte.

Es gab drei Hauptergebnisse in *Originalarbeit 4*. Zunächst beschreiben wir eine unabhängige Assoziation von CAC mit der Inzidenz von Lungen- und Dickdarmkarzinomen, jedoch nicht für geschlechtsspezifische Malignome wie das Prostatakarzinom (Männer), Brust-, Gebärmutter- und Eierstockkarzinome (Frauen). Zweitens wurde der prädiktive Wert von CAC für Lungen- und kolorektale Karzinome sowohl bei Männern als auch bei Frauen beobachtet. Schließlich zeigten wir die gemeinsamen Auswirkungen von CAC, Alter und Geschlecht auf das Langzeitrisiko von Lungen- und kolorektalen Karzinomen und unterstrichen die Bedeutung der Berücksichtigung aller drei Variablen bei der Vorhersage Malignom-spezifischer Risiken. Unsere Ergebnisse unterstützen unsere Hypothese, dass CAC überwiegend mit Lungen- und kolorektalen Karzinomen assoziiert ist, wobei Letztere mit modifizierbaren Risikofaktoren wahrscheinlich in Zusammenhang stehen, die wiederum

starke Überschneidungen mit CVD Risikofaktorprofilen aufweisen. Während die CVD Sterblichkeit in den letzten Jahrzehnten zurückgegangen ist, wird vorhergesagt, dass die Tumormortalität die häufigste Todesursache in naher Zukunft sein wird (65).

Leitlinienempfehlungen für mögliche kombinierte Karzinom- und CVD-Präventionsstrategien fehlen jedoch. Durch die Aufteilung der Tumorentitäten in 1) Tumorarten im Zusammenhang mit modifizierbaren Risikofaktoren (Lungen- und kolorektale Karzinome) und 2) geschlechtsspezifische Tumorarten glauben wir, die potenzielle prädiktive Rolle von CAC bei den Tumorarten, die wahrscheinlich am ehesten für Präventivmaßnahmen qualifizieren, gezeigt zu haben. Modifizierbare Risikofaktoren wie Tabakkonsum, Fettleibigkeit, Alkoholkonsum und körperliche Aktivität sind für fast die Hälfte der tumorbedingten Todesfälle verantwortlich (66-68). Da Lungen- und kolorektale Karzinome stark mit diesen modifizierbaren Risikofaktoren verbunden sind, die eine relevante Überschneidung mit dem Risikofaktorprofil der CVD aufweisen und auch für einen erheblichen Anteil der Tumormortalität verantwortlich sind, haben wir diese Entitäten entsprechend gruppiert (66, 69, 70). Islami et al. zeigten kürzlich, dass diese beiden spezifischen Tumorentitäten, die auf modifizierbare und damit vermeidbare Risikofaktoren zurückzuführen sind, den größten Anteil an der gesamten Tumorinzidenz und -mortalität ausmachen (66). Andererseits ist das Risikofaktorprofil für geschlechtsspezifische Malignomarten, die im Allgemeinen mit hormonellen Prozessen zusammenhängen, weniger eindeutig abhängig vom Lebensstil. Höhere Östrogenspiegel haben eine protektive Wirkung gegen Herz-Kreislauf-Erkrankungen, beispielsweise bei Ovarial- und Mammakarzinomen (71, 72).

Darüber hinaus verweist die Literatur auf einen möglichen Pathomechanismus-Querschnitt zwischen CVD und Tumorerkrankungen, die auf chronische Entzündungen und verwandte zelluläre Prozesse hinweist einschließlich erhöhter Zellproliferation, Hemmung des Zelltods und Fortschreiten des Zellzyklus (73). Diese überlappenden Mechanismen könnten die Risikovorhersagemodelle für beide Krankheiten weiter verbessern und schließlich in kombinierte therapeutische Überlegungen übergehen (73). Unsere Studie trägt zum Verständnis dieser Zusammenhänge bei, indem sie aufzeigt, dass CAC-Scores insbesondere mit Tumorentitäten assoziiert sind, die auf modifizierbare Risikofaktoren zurückzuführen sind. Wir zeigen weiter, dass die Risiken für diese Tumorarten mit CAC bei beiden Geschlechtern und im Alter anstiegen, während geschlechtsspezifische Tumorarten nur eine begrenzte CAC-Assoziation zu haben schienen.

Bei geschlechtsspezifischen Tumorerkrankungen ist die Abhängigkeit von modifizierbaren Risikofaktoren und risikofaktorbezogenen Organschäden insgesamt weniger ausgeprägt (32).

Dies erklärt wahrscheinlich das Fehlen einer unabhängigen Assoziation mit CAC. Es gibt einige Limitationen dieser Studie. Erstens basiert die Tumordiagnostik und die Diagnostik verschiedener Tumorentitäten während der Studiennachbeobachtung auf ICD-9-Codes aus Krankenhausaufenthalten. Daher können Teilnehmer, die ausschließlich ambulant versorgt wurden, nicht vollständig erfasst werden. Zweitens haben wir zwar für das Rauchen und ein gesundes Ernährungsmuster adjustiert, dies sind jedoch komplexe Expositionen. Drittens lagen uns keine Informationen hinsichtlich des histopathologischen Subtyps vor und es war auch nicht bekannt, ob es eine Tumorthherapie gab und ob eine Bestrahlung/Operation Teil des Behandlungsverfahrens waren. Unsere Ergebnisse zeigen einen Zusammenhang von CAC mit einem erhöhten Malignomrisiko, das auf modifizierbare Risikofaktoren zurückzuführen ist.

In *Originalarbeit 5* beschreiben wir den alters- und geschlechtsspezifischen Zusammenhang von CAC mit CVD und Tumormortalität. Während CVD und Tumormortalität mit höheren CAC-Werten für beide Geschlechter zunehmen, unterschied sich der altersspezifische CAC-Schwellenwert, bei dem CVD Tumorerkrankungen als Haupttodesursache überholt, zwischen Frauen und Männern erheblich. Unsere alters- und geschlechtsspezifischen CAC-Gleichungen liefern eine solide Schätzung für das konkurrierende Risiko einer Person für CVD- und Tumormortalität, was den Nutzen von CAC als synergistisches Werkzeug für die Vorhersage und Prävention von CVD- und Tumorrisiko weiter verbessert. In dem neuen Kontext der sich verändernden Mortalitätsrisiken (Tumorerkrankungen > CVD) kann die individuelle Risikoabschätzung und die Auswahl geeigneter Primärpräventionsstrategien eine Herausforderung darstellen. Derzeit gibt es keine leitlinienbasierten Empfehlungen zur kombinierten CVD- und Tumorrisikovorhersage und in der klinischen Praxis werden Risikoabschätzungen für beide Krankheitsentitäten häufig isoliert durchgeführt. Die Abschätzung konkurrierender Mortalitätsrisiken ist besonders schwierig, da altersabhängige CVD- und Tumormortalitätsraten zwischen Männern und Frauen erheblich voneinander abweichen (74) und deutliche geschlechtsspezifische Unterschiede in der Tumorzinzidenz und -mortalität bekannt sind (75). Es fehlen klinische Studien, die klare Leitlinien liefern; insofern dürfte eine globale geschlechts- und altersspezifische CVD- und Tumorrisikostratifizierung sowie eine geeignete Auswahl von Primärpräventionsstrategien im typischen klinischen Alltag suboptimal sein. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass Frauen bei höheren CAC Werten eine höhere Sterblichkeitsrate durch CVD und Tumorerkrankungen haben als Männer mit der gleichen CAC Belastung. Obwohl höhere Östrogenspiegel vor CVD schützen, wird angenommen, dass sie die Inzidenz von hormonsensitiven Malignomen wie z.B. Mamma-

und Ovarialkarzinomen erhöht (71, 72, 76-78). Dies legt nahe, dass die in unserer Studie beschriebenen charakteristischen CAC und altersabhängigen Sterblichkeitsrisiken von Frauen zumindest teilweise auf unterschiedliche Effekte von Östrogen im Hinblick auf die Entstehung CVD und Tumorerkrankungen zurückzuführen sind. Die Ergebnisse dieser Studie haben eine Reihe klinischer Implikationen. Sowohl Männer als auch Frauen mit sehr niedrigem oder keinem CAC hatten, unabhängig vom Alter, ein höheres Risiko, an Tumorerkrankungen als an CVD zu sterben. Dies unterstreicht die Bedeutung einer altersgerechten Tumurvorsorge bei Personen mit niedrigem CAC. Die Identifizierung der Personen, die im Allgemeinen gesund sind, aber dennoch ein höheres Risiko haben, an Tumorerkrankungen zu sterben als an einer Herz-Kreislauf-Erkrankung, kann im Arzt-Patienten-Gespräch hilfreich sein, indem eine konkretere, individualisierte Risikoabschätzung geboten wird, die wiederum zu einer erhöhten Teilnahme an Tumorpräventionsprogrammen führen kann. Dies ist besonders wichtig, da die Teilnahme an Tumorpräventionsprogrammen immer noch deutlich hinter den nationalen Zielen zurückbleibt (79). Bei Personen mit erhöhten CAC-Werten zeigen die Ergebnisse unserer Studie, dass jüngere Männer mit selbst leicht erhöhten CAC-Werten eher an Herz-Kreislauf-Erkrankungen als an Malignomen erkranken, während bei jüngeren Frauen im Alter von 40-65 Jahren erhöhte CAC-Werte weniger stark mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen assoziiert sind und stärker mit Tumormortalität korrelieren. Im Gegensatz dazu zeigen unsere Ergebnisse bei älteren Personen im Alter von > 65 Jahren, dass während selbst Männer mit relativ hohen CAC Werten weniger wahrscheinlich an CVD sterben, Frauen mit nur moderaten CAC-Werten eher ein tödliches CVD-Ereignis erleiden. Dementsprechend haben intensivierete CVD Präventionsbehandlungsstrategien eine viel höhere Wahrscheinlichkeit, das Leben zu verlängern und die CVD-Mortalität bei Personen mit erhöhten CAC-Werten zu reduzieren. Umgekehrt ist es bei Personen mit CAC=0 unwahrscheinlich, dass CVD-Präventionstherapien die CVD-Mortalität reduzieren; und weniger strenge Behandlungsziele für CVD-Risikofaktoren können in einem gemeinsamen Entscheidungsprozess berücksichtigt werden. Die in dieser Studie präsentierten Ergebnisse sind im Kontext folgender Einschränkungen zu betrachten: Erstens sind die meisten Teilnehmer des CAC-Konsortiums Kaukasier und wir konnten daher nicht untersuchen, ob es ethnische Unterschiede in der beobachteten Beziehung gibt. Zweitens lagen uns keine Informationen über die Tumorprävalenz zum Zeitpunkt der CAC-Ausgangsuntersuchung vor. Drittens gibt es Einschränkungen bei der Feststellung der Todesursache, indem man sich nur auf die von den Sterbeurkunden vorgelegten Angaben stützt. Viertens haben wir keine Informationen über

nachgelagerte Verfahren und mögliche Medikationen. Zusammenfassend liefern diese Ergebnisse ein genaueres Verständnis für den Zusammenhang von CAC mit CVD- und Tumormortalität und verbessern dadurch den Nutzen von CAC als synergistisches Werkzeug für die Risikovorhersage und Präventionsstrategien von CVD und Tumorerkrankungen. Somit können diese Ergebnisse eine personalisierte Schätzung des kardiovaskulären Sterberisikos einer Person im Vergleich zur Tumormortalität ermöglichen, was einen Fokus auf prognostisch günstige Präventionsstrategien ermöglicht.

Zusammenfassung und Ausblick

Die 2019 veröffentlichten ACC/AHA-Leitlinien zur Primärprävention sowie die USPSTF von 2017 legen mehr Wert auf die Berücksichtigung des Patienten-Arzt-Gesprächs und Patientenpräferenzen. Diese Leitlinien befürworten einen kollaborativen Ansatz zwischen Klinikern und Patienten, um über präventive Therapiestrategien zu entscheiden (5, 12). In der Diskussion zur gemeinsamen Entscheidungsfindung sollte das medizinische Personal die neuesten Erkenntnisse und Evidenzen in Bezug auf Risikobewertung und präventive Therapien erläutern, während die Patienten ihre Präferenzen und Wertvorstellungen äußern können (5, 12, 80). Eine Risikodiskussion ist besonders für Patienten mit mittlerem Risiko relevant, da hier risikobasierte Entscheidungen oft unklar sind und wichtige Entscheidungen ein detailliertes Verständnis des ASCVD Risikos voraussetzen. Aktuelle Leitlinien empfehlen die Individualisierung von Risikoentscheidungen durch die Bewertung risikosteigernder Faktoren sowie von CAC nach der anfänglichen Risikobewertung mit PCE. Mehrere Publikationen zeigen, dass CAC andere Biomarker in der Fähigkeit zur weiteren Stratifizierung des ASCVD Risikos durchweg übertrifft (28, 81). Zum ersten Mal erkennen aktuelle Leitlinien die Wirksamkeit eines CAC-Scores von Null eindeutiger an. Beim Vergleich von 13 Risikomarkern mit Daten aus der MESA Studie war CAC der Biomarker, der mit der stärksten Abwärtsklassifizierung des ASCVD Risikos assoziiert war (81).

CAC-Wert von Null

Während umfangreiche Evidenz gezeigt hat, dass CAC=0 mit einer ausgezeichneten Prognose verbunden ist, müssen in Zukunft mehrere Fragen bezüglich CAC=0 angegangen werden. Zum einen ist der Garantiezeitraum eines CAC=0 nicht vollständig erforscht und ausreichende Zeitintervalle für das erneute Scannen bleiben unklar. Die in der MESA Studie durchgeführte *Originalarbeit 2* umfasste 3.116 Teilnehmer mit einem CAC=0 zu Studienbeginn und Nachuntersuchungen über einen Verlauf von über 10 Jahren. Bei einem „testing yield“ von 25% (Number needed to scan = 4) variierte die geschätzte Garantiezeit von CAC>0 je nach Geschlecht und Rasse/Ethnie zwischen 3 und 7 Jahren. Ungefähr 15% schritten in 5 bis 8 Jahren zu CAC>10 fort, während eine Progression nach 10 Jahren zu CAC > 100 selten war. Das Vorliegen von Diabetes war mit einer deutlich kürzeren Garantiezeit verbunden, während Familienanamnese und Rauchen geringe Auswirkungen hatten (41, 82).

CAC zur Risikobestimmung von Nicht-CVD Ereignissen

Möglicherweise könnte das CAC Scoring in Zukunft als synergistisches Instrument zur Vorhersage von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und von nicht-kardiovaskulären Ereignissen verwendet werden. Die Diskussion von CAC als Maß für das „biologische Alter“ führt zu der Idee, dass CAC als Risikomarker für Nicht-CVD ebenso wie möglicherweise zur Risikobestimmung von altersbedingten Krankheiten wie Malignomen und neurodegenerativen Erkrankungen verwendet werden kann. Wie in den *Originalarbeiten 4 und 5* präsentiert, ist das Sterberisiko durch Nicht-CVD-Ursachen mit hohen CAC Werten verbunden (43, 44, 83). Im Gegensatz dazu scheint CAC=0 sowohl gegen CVD- als auch gegen Nicht-CVD-Ereignisse zu schützen (84). Irgendwann wird wahrscheinlich das Multi-Krankheits-Screening zur Norm, wie die Kombination von Screening auf subklinische Lungenerkrankungen und subklinische kardiovaskuläre Erkrankungen mit CAC-Scoring. Da Tumorerkrankungen neben CVD die häufigste Todesursache darstellen, ist der Zusammenhang zwischen CAC Scoring und dem Tumormortalitätsrisiko von besonderem Interesse. Eine weitere MESA Analyse zeigte, dass Personen mit CAC>400 ein signifikant höheres Malignomrisiko (HR 1,53, 95% CI 1,18-1,99) aufwiesen als Personen mit CAC=0 (84). Zukünftige Leitlinien werden wahrscheinlich versuchen, CVD- und Nicht-CVD-Ereignisse nach CAC Scans vorherzusagen.

Risikobewertung mit CAC

Derzeit gibt es nur einen bestehenden Risikorechner, der CAC beinhaltet. Der 2015 veröffentlichte MESA-CHD-Risikoscore war der erste Risikorechner, bei dem Nutzer die Möglichkeit hatten, das Risiko unter Integration des CAC Scores zu berechnen (85). Unter Verwendung von 10-Jahres-Follow-up-Daten von MESA haben McClelland et al. einen CHD-Risikoscore erstellt, der sowohl traditionelle Risikofaktoren als auch CAC Informationen berücksichtigt. Der MESA-Risikorechner wurde von der Dallas Heart Study (DHS) und der Heinz-Nixdorf Recall Studie (HNR) validiert. Die externe Validierung durch die HNR ergab eine ausgezeichnete Kalibrierung und Diskriminierung (8). Online oder per Smartphone verfügbar, geben Benutzer Informationen zu Alter, Geschlecht, Rasse/Ethnie, traditionellen Framingham-Risikofaktoren, Familienanamnese von CHD und CAC Score ein, um das 10-Jahres-CHD-Risiko mit und ohne Einbeziehung von CAC-Daten zu berechnen. Für Ärzte und Patienten verfügbare Risikorechner würden dazu beitragen, den Patienten das kardiovaskuläre Risiko zu vermitteln und ein hilfreiches Instrument bei gemeinsamen Entscheidungsgesprächen zwischen Klinikern und Patienten darstellen.

Liste der in dieser Habilitationsschrift zusammengefassten Veröffentlichung

Mortensen MB*, **Dzaye O***, Steffensen FH, Bøtker HE, Jensen JM, Rønnow Sand NP, Kragholm KH, Sørensen HT, Leipsic J, Mæng M, Blaha MJ, Nørgaard BL. Impact of Plaque Burden Versus Stenosis on Ischemic Events in Patients With Coronary Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Dec 15;76(24):2803-2813. doi: 10.1016/j.jacc.2020.10.021. PMID: 33303068.

*geteilte Erstautorenschaft

Dzaye O, Dardari ZA, Cainzos-Achirica M, Blankstein R, Agatston AS, Duebgen M, Yeboah J, Szklo M, Budoff MJ, Lima JAC, Blumenthal RS, Nasir K, Blaha MJ. Warranty Period of a Calcium Score of Zero: Comprehensive Analysis From MESA. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021 May;14(5):990-1002. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.06.048. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33129734; PMCID: PMC8076346.

Mortensen MB*, **Dzaye O***, Bødtker H, Steffensen FH, Bøtker HE, Jensen JM, Rønnow Sand NP, Maeng M, Warnakula Olesen KK, Sørensen HT, Kanstrup H, Blankstein R, Blaha MJ, Nørgaard BL. Interplay of Risk Factors and Coronary Artery Calcium for CHD Risk in Young Patients. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021 Jun 16:S1936-878X(21)00374-0. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.05.003. Epub ahead of print. PMID: 34147446.

*geteilte Erstautorenschaft

Dzaye O, Berning P, Dardari ZA, Mortensen MB, Marshall CH, Nasir K, Budoff MJ, Blumenthal RS, Whelton SP, Blaha MJ. Coronary artery calcium is associated with increased risk for lung and colorectal cancer in men and women: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021 Jun 4;jeab099. doi: 10.1093/ehjci/jeab099. Epub ahead of print. PMID: 34086883.

Dzaye O, Al Rifai M, Dardari Z, Shaw LJ, Al-Mallah MH, Handy Marshall C, Rozanski A, Mortensen MB, Duebgen M, Matsushita K, Rumberger JA, Berman DS, Budoff MJ, Miedema MD, Nasir K, Blaha MJ, Whelton SP. Coronary Artery Calcium as a Synergistic Tool for the Age- and Sex-Specific Risk of Cardiovascular and Cancer Mortality: The

Coronary Artery Calcium Consortium. J Am Heart Assoc. 2020 Apr 21;9(8):e015306. doi: 10.1161/JAHA.119.015306. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32310025; PMCID: PMC7428523.

Literaturverzeichnis

1. Michos ED, Blaha MJ, Martin SS, Blumenthal RS. 29 - Screening for Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Asymptomatic Individuals. In: de Lemos JA, Omland T, editors. *Chronic Coronary Artery Disease*: Elsevier; 2018. p. 459-78.
2. Force USPST. Using nontraditional risk factors in coronary heart disease risk assessment: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2009;151(7):474-82.
3. Goff DC, Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S49-73.
4. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):3168-209.
5. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(10):e177-e232.
6. Detrano R, Markovic D, Simpfendorfer C, Franco I, Hollman J, Grigera F, et al. Digital subtraction fluoroscopy: a new method of detecting coronary calcifications with improved sensitivity for the prediction of coronary disease. *Circulation*. 1985;71(4):725-32.
7. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(4):827-32.
8. Greenland P, Blaha MJ, Budoff MJ, Erbel R, Watson KE. Coronary Calcium Score and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(4):434-47.
9. Blair KJ, Allison MA, Morgan C, Wassel CL, Rifkin DE, Wright CM, et al. Comparison of ordinal versus Agatston coronary calcification scoring for cardiovascular disease mortality in community-living individuals. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014;30(4):813-8.
10. Azour L, Kadoch MA, Ward TJ, Eber CD, Jacobi AH. Estimation of cardiovascular risk on routine chest CT: Ordinal coronary artery calcium scoring as an accurate predictor of Agatston score ranges. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2017;11(1):8-15.
11. Budoff MJ, Nasir K, Kinney GL, Hokanson JE, Barr RG, Steiner R, et al. Coronary artery and thoracic calcium on noncontrast thoracic CT scans: comparison of ungated and gated examinations in patients from the COPD Gene cohort. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2011;5(2):113-8.
12. Hecht H, Blaha MJ, Berman DS, Nasir K, Budoff M, Leipsic J, et al. Clinical indications for coronary artery calcium scoring in asymptomatic patients: Expert consensus statement from the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2017;11(2):157-68.
13. Alluri K, Joshi PH, Henry TS, Blumenthal RS, Nasir K, Blaha MJ. Scoring of coronary artery calcium scans: history, assumptions, current limitations, and future directions. *Atherosclerosis*. 2015;239(1):109-17.
14. Blaha MJ, Mortensen MB, Kianoush S, Tota-Maharaj R, Cainzos-Achirica M. Coronary Artery Calcium Scoring: Is It Time for a Change in Methodology? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(8):923-37.

15. Hecht HS, Blaha MJ, Kazerooni EA, Cury RC, Budoff M, Leipsic J, et al. CAC-DRS: Coronary Artery Calcium Data and Reporting System. An expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT). *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2018;12(3):185-91.
16. Criqui MH, Denenberg JO, Ix JH, McClelland RL, Wassel CL, Rifkin DE, et al. Calcium density of coronary artery plaque and risk of incident cardiovascular events. *JAMA*. 2014;311(3):271-8.
17. Rumberger JA, Schwartz RS, Simons DB, Sheedy PF, 3rd, Edwards WD, Fitzpatrick LA. Relation of coronary calcium determined by electron beam computed tomography and lumen narrowing determined by autopsy. *Am J Cardiol*. 1994;73(16):1169-73.
18. Margolis JR, Chen JT, Kong Y, Peter RH, Behar VS, Kisslo JA. The diagnostic and prognostic significance of coronary artery calcification. A report of 800 cases. *Radiology*. 1980;137(3):609-16.
19. Shavelle DM, Budoff MJ, LaMont DH, Shavelle RM, Kennedy JM, Brundage BH. Exercise testing and electron beam computed tomography in the evaluation of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(1):32-8.
20. Budoff MJ, Diamond GA, Raggi P, Arad Y, Guerci AD, Callister TQ, et al. Continuous probabilistic prediction of angiographically significant coronary artery disease using electron beam tomography. *Circulation*. 2002;105(15):1791-6.
21. Simons DB, Schwartz RS, Edwards WD, Sheedy PF, Breen JF, Rumberger JA. Noninvasive definition of anatomic coronary artery disease by ultrafast computed tomographic scanning: a quantitative pathologic comparison study. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(5):1118-26.
22. Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, Edwards WD, Gregoire J, Fitzpatrick LA, et al. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(1):126-33.
23. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation*. 1995;92(8):2157-62.
24. Arad Y, Goodman KJ, Roth M, Newstein D, Guerci AD. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(1):158-65.
25. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(9):1663-9.
26. McEvoy JW, Blaha MJ, Rivera JJ, Budoff MJ, Khan AN, Shaw LJ, et al. Mortality rates in smokers and nonsmokers in the presence or absence of coronary artery calcification. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(10):1037-45.
27. Tota-Maharaj R, Blaha MJ, McEvoy JW, Blumenthal RS, Muse ED, Budoff MJ, et al. Coronary artery calcium for the prediction of mortality in young adults <45 years old and elderly adults >75 years old. *Eur Heart J*. 2012;33(23):2955-62.
28. Nasir K, Bittencourt MS, Blaha MJ, Blankstein R, Agatson AS, Rivera JJ, et al. Implications of Coronary Artery Calcium Testing Among Statin Candidates According to American College of Cardiology/American Heart Association Cholesterol Management Guidelines: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(15):1657-68.
29. Eckert J, Schmidt M, Magedanz A, Voigtlander T, Schmermund A. Coronary CT angiography in managing atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2015;16(2):3740-56.
30. Kim KJ, Choi SI, Lee MS, Kim JA, Chun EJ, Jeon CH. The prevalence and characteristics of coronary atherosclerosis in asymptomatic subjects classified as low risk

- based on traditional risk stratification algorithm: assessment with coronary CT angiography. *Heart*. 2013;99(15):1113-7.
31. Leber AW, Knez A, White CW, Becker A, von Ziegler F, Muehling O, et al. Composition of coronary atherosclerotic plaques in patients with acute myocardial infarction and stable angina pectoris determined by contrast-enhanced multislice computed tomography. *Am J Cardiol*. 2003;91(6):714-8.
 32. Hulten E, Bittencourt MS, Ghoshhajra B, O'Leary D, Christman MP, Blaha MJ, et al. Incremental prognostic value of coronary artery calcium score versus CT angiography among symptomatic patients without known coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2014;233(1):190-5.
 33. Sarwar A, Shaw LJ, Shapiro MD, Blankstein R, Hoffmann U, Cury RC, et al. Diagnostic and prognostic value of absence of coronary artery calcification. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(6):675-88.
 34. Villines TC, Hulten EA, Shaw LJ, Goyal M, Dunning A, Achenbach S, et al. Prevalence and severity of coronary artery disease and adverse events among symptomatic patients with coronary artery calcification scores of zero undergoing coronary computed tomography angiography: results from the CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter) registry. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(24):2533-40.
 35. Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, Anno H, Inoue K, Hara T, et al. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1):49-57.
 36. Hemal K, Pagidipati NJ, Coles A, Dolor RJ, Mark DB, Pellikka PA, et al. Sex Differences in Demographics, Risk Factors, Presentation, and Noninvasive Testing in Stable Outpatients With Suspected Coronary Artery Disease: Insights From the PROMISE Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(4):337-46.
 37. Ferencik M, Schlett CL, Ghoshhajra BB, Krieger MF, Joshi SB, Maurovich-Horvat P, et al. A computed tomography-based coronary lesion score to predict acute coronary syndrome among patients with acute chest pain and significant coronary stenosis on coronary computed tomographic angiogram. *Am J Cardiol*. 2012;110(2):183-9.
 38. Leipsic J, Abbara S, Achenbach S, Cury R, Earls JP, Mancini GJ, et al. SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary CT angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2014;8(5):342-58.
 39. Cho I, Chang HJ, Sung JM, Pencina MJ, Lin FY, Dunning AM, et al. Coronary computed tomographic angiography and risk of all-cause mortality and nonfatal myocardial infarction in subjects without chest pain syndrome from the CONFIRM Registry (coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry). *Circulation*. 2012;126(3):304-13.
 40. Mortensen MB, Dzaye O, Steffensen FH, Botker HE, Jensen JM, Ronnow Sand NP, et al. Impact of Plaque Burden Versus Stenosis on Ischemic Events in Patients With Coronary Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(24):2803-13.
 41. Dzaye O, Dardari ZA, Cainzos-Achirica M, Blankstein R, Agatston AS, Duebgen M, et al. Warranty Period of a Calcium Score of Zero: Comprehensive Analysis From the Multiethnic Study of Atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020.
 42. Mortensen MB, Dzaye O, Botker H, Steffensen FH, Botker HE, Jensen JM, et al. Interplay of Risk Factors and Coronary Artery Calcium for CHD Risk in Young Patients. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021.
 43. Dzaye O, Berning P, Dardari ZA, Mortensen MB, Marshall CH, Nasir K, et al. Coronary artery calcium is associated with increased risk for lung and colorectal cancer in

- men and women: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021.
44. Dzaye O, Al Rifai M, Dardari Z, Shaw LJ, Al-Mallah MH, Handy Marshall C, et al. Coronary Artery Calcium as a Synergistic Tool for the Age- and Sex-Specific Risk of Cardiovascular and Cancer Mortality: The Coronary Artery Calcium Consortium. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(8):e015306.
 45. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77.
 46. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, Bittl JA, Byrne JG, Fletcher BJ, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(18):1929-49.
 47. Mortensen MB, Blaha MJ, Nordestgaard BG. Eligibility and Preventive Potential for New Evidence-Based Cardiovascular Drugs in Secondary Prevention. *JAMA Cardiol*. 2020;5(2):209-15.
 48. Nakagomi A, Celermajer DS, Lumley T, Freedman SB. Angiographic severity of coronary narrowing is a surrogate marker for the extent of coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 1996;78(5):516-9.
 49. Arbab-Zadeh A, Fuster V. The Risk Continuum of Atherosclerosis and its Implications for Defining CHD by Coronary Angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(22):2467-78.
 50. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjendahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12(1):56-62.
 51. Falk E, Fuster V. Angina pectoris and disease progression. *Circulation*. 1995;92(8):2033-5.
 52. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364(3):226-35.
 53. Motoyama S, Ito H, Sarai M, Kondo T, Kawai H, Nagahara Y, et al. Plaque Characterization by Coronary Computed Tomography Angiography and the Likelihood of Acute Coronary Events in Mid-Term Follow-Up. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(4):337-46.
 54. Gopal A, Nasir K, Liu ST, Flores FR, Chen L, Budoff MJ. Coronary calcium progression rates with a zero initial score by electron beam tomography. *Int J Cardiol*. 2007;117(2):227-31.
 55. Min JK, Lin FY, Gidseg DS, Weinsaft JW, Berman DS, Shaw LJ, et al. Determinants of coronary calcium conversion among patients with a normal coronary calcium scan: what is the "warranty period" for remaining normal? *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(11):1110-7.
 56. Blaha M, Budoff MJ, Shaw LJ, Khosa F, Rumberger JA, Berman D, et al. Absence of coronary artery calcification and all-cause mortality. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(6):692-700.
 57. Budoff MJ, Young R, Lopez VA, Kronmal RA, Nasir K, Blumenthal RS, et al. Progression of coronary calcium and incident coronary heart disease events: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(12):1231-9.
 58. Gupta A, Lau E, Varshney R, Hulten EA, Cheezum M, Bittencourt MS, et al. The Identification of Calcified Coronary Plaque Is Associated With Initiation and Continuation of

- Pharmacological and Lifestyle Preventive Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(8):833-42.
59. Kang J, Chang Y, Kim S, Sung KC, Shin H, Ryu S. Increased burden of coronary artery calcium from elevated blood pressure in low-risk young adults. *Atherosclerosis*. 2019;282:188-95.
 60. Miedema MD, Dardari ZA, Nasir K, Blankstein R, Knickelbine T, Oberembt S, et al. Association of Coronary Artery Calcium With Long-term, Cause-Specific Mortality Among Young Adults. *JAMA Netw Open*. 2019;2(7):e197440.
 61. Silverman MG, Blaha MJ, Krumholz HM, Budoff MJ, Blankstein R, Sibley CT, et al. Impact of coronary artery calcium on coronary heart disease events in individuals at the extremes of traditional risk factor burden: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2014;35(33):2232-41.
 62. Grandhi GR, Mirbolouk M, Dardari ZA, Al-Mallah MH, Rumberger JA, Shaw LJ, et al. Interplay of Coronary Artery Calcium and Risk Factors for Predicting CVD/CHD Mortality: The CAC Consortium. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(5):1175-86.
 63. Budoff MJ, McClelland RL, Nasir K, Greenland P, Kronmal RA, Kondos GT, et al. Cardiovascular events with absent or minimal coronary calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am Heart J*. 2009;158(4):554-61.
 64. McEvoy JW, Blaha MJ, Defilippis AP, Budoff MJ, Nasir K, Blumenthal RS, et al. Coronary artery calcium progression: an important clinical measurement? A review of published reports. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(20):1613-22.
 65. Weir HK, Anderson RN, Coleman King SM, Soman A, Thompson TD, Hong Y, et al. Heart Disease and Cancer Deaths - Trends and Projections in the United States, 1969-2020. *Prev Chronic Dis*. 2016;13:E157.
 66. Islami F, Goding Sauer A, Miller KD, Siegel RL, Fedewa SA, Jacobs EJ, et al. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):31-54.
 67. Gapstur SM, Drope JM, Jacobs EJ, Teras LR, McCullough ML, Douglas CE, et al. A blueprint for the primary prevention of cancer: Targeting established, modifiable risk factors. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):446-70.
 68. Goding Sauer A, Siegel RL, Jemal A, Fedewa SA. Current Prevalence of Major Cancer Risk Factors and Screening Test Use in the United States: Disparities by Education and Race/Ethnicity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019;28(4):629-42.
 69. Batty GD, Kivimaki M, Gray L, Smith GD, Marmot MG, Shipley MJ. Cigarette smoking and site-specific cancer mortality: testing uncertain associations using extended follow-up of the original Whitehall study. *Ann Oncol*. 2008;19(5):996-1002.
 70. Moghaddam AA, Woodward M, Huxley R. Obesity and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 31 studies with 70,000 events. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(12):2533-47.
 71. Trabert B, Brinton LA, Anderson GL, Pfeiffer RM, Falk RT, Strickler HD, et al. Circulating Estrogens and Postmenopausal Ovarian Cancer Risk in the Women's Health Initiative Observational Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(4):648-56.
 72. Travis RC, Key TJ. Oestrogen exposure and breast cancer risk. *Breast Cancer Res*. 2003;5(5):239-47.
 73. Narayan V, Thompson EW, Demissei B, Ho JE, Januzzi JL, Jr., Ky B. Mechanistic Biomarkers Informative of Both Cancer and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(21):2726-37.
 74. Bots SH, Peters SAE, Woodward M. Sex differences in coronary heart disease and stroke mortality: a global assessment of the effect of ageing between 1980 and 2010. *BMJ Glob Health*. 2017;2(2):e000298.

75. Cook MB, McGlynn KA, Devesa SS, Freedman ND, Anderson WF. Sex disparities in cancer mortality and survival. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20(8):1629-37.
76. Lukanova A, Kaaks R. Endogenous hormones and ovarian cancer: epidemiology and current hypotheses. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(1):98-107.
77. Endogenous H, Breast Cancer Collaborative G, Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Travis RC, et al. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. *Lancet Oncol.* 2013;14(10):1009-19.
78. Zhang X, Tworoger SS, Eliassen AH, Hankinson SE. Postmenopausal plasma sex hormone levels and breast cancer risk over 20 years of follow-up. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;137(3):883-92.
79. Hall IJ, Tangka FKL, Sabatino SA, Thompson TD, Graubard BI, Breen N. Patterns and Trends in Cancer Screening in the United States. *Prev Chronic Dis.* 2018;15:E97.
80. Kianoush S, Mirbolouk M, Makam RC, Nasir K, Blaha MJ. Coronary Artery Calcium Scoring in Current Clinical Practice: How to Define Its Value? *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2017;19(11):85.
81. Blaha MJ, Cainzos-Achirica M, Greenland P, McEvoy JW, Blankstein R, Budoff MJ, et al. Role of Coronary Artery Calcium Score of Zero and Other Negative Risk Markers for Cardiovascular Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation.* 2016;133(9):849-58.
82. Dzaye O, Dardari ZA, Cainzos-Achirica M, Blankstein R, Szklo M, Budoff MJ, et al. Incidence of New Coronary Calcification: Time to Conversion From CAC = 0. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(13):1610-3.
83. Desai CS, Ning H, Kang J, Folsom AR, Polak JF, Sibley CT, et al. Competing cardiovascular outcomes associated with subclinical atherosclerosis (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Am J Cardiol.* 2013;111(11):1541-6.
84. Handy CE, Desai CS, Dardari ZA, Al-Mallah MH, Miedema MD, Ouyang P, et al. The Association of Coronary Artery Calcium With Noncardiovascular Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9(5):568-76.
85. McClelland RL, Jorgensen NW, Budoff M, Blaha MJ, Post WS, Kronmal RA, et al. 10-Year Coronary Heart Disease Risk Prediction Using Coronary Artery Calcium and Traditional Risk Factors: Derivation in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) With Validation in the HNR (Heinz Nixdorf Recall) Study and the DHS (Dallas Heart Study). *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(15):1643-53.

Danksagung

Ich bedanke mich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Radiologie, die mich in meinem akademischen und klinischen Vorankommen begleitet und unterstützt haben. Zuerst möchte ich im Besonderen bei Herrn Prof. Dr. med. Bernd Hamm danken, der mir als Direktor des CharitéCentrum 6 für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin die Möglichkeiten einer hervorragenden klinischen und wissenschaftlichen Ausbildung bot und mit seiner Unterstützung die Entstehung dieser Arbeit förderte.

Mein größter Dank gilt Drs. Alison Gemmlli, Wendy Post, Leslee Shaw, Erin Michos und Michael J. Blaha, die mich in meiner wissenschaftlichen und klinischen Ausbildung entscheidend geprägt und stets unterstützt haben. Ich danke Ihnen für die ununterbrochene Inspiration und für die exzellenten Ratschläge.

Mein besonderer Dank gebührt meinen Eltern und meinen Geschwistern, die mir stets Rückhalt gaben und ohne die diese Arbeit letztlich nicht möglich gewesen wäre.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Berlin, den 27.06.2021

Omar Dzaye