

Aus der Klinik für Innere Medizin / Kardiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Ist die Koronarsklerose mittels nicht-invasiver  
Untersuchungstechniken anderer Gefäßbezirke  
vorhersagbar**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Alke Kamke

aus Nordenham

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. H. Völler  
2. Prof. Dr. med. K.-L. Schulte  
3. Prof. Dr. med. M. Pauschinger

Datum der Promotion: 7.12.2007

INHALTSVERZEICHNIS:	Seite
1. EINLEITUNG	1
2. METHODIK	3
2.1. Patientencharakterisierung	3
2.1.1. Risikofaktoren	3
2.1.2. Definition der Risikofaktoren	4
2.1.3. Verteilung der Risikofaktoren	4
2.2. Untersuchungsmethoden	6
2.2.1. Transösophageale Echokardiographie	6
2.2.2. Doppler- und Duplex-Sonographie der extra- kraniellen Gefäße	10
2.2.2.1. Intima-Media-Komplex	10
2.2.2.2. Plaque	12
2.2.2.3. Stenose/Verschluss	13
2.3. Statistik	13
3. ERGEBNISSE	14
3.1. Untersuchungsbefunde	14
3.1.1. Doppler- und Duplex-Sonographie der extra- kraniellen Gefäße	14
3.1.2. Transösophageale Echokardiographie	15
3.2. Korrelation sonographisch erhobener Befunde zum Risiko einer koronaren Herzerkrankung	16
3.3. Prädiktion einer KHK anhand pathologischer sono- graphischer Untersuchungsbefunde in der DEG und TEE	20
3.4. Risikostratifizierung	22

4.	DISKUSSION	25
4.1.	Erfassung und Bedeutung atherosklerotischer Veränderungen der extrakraniellen Gefäße	25
4.1.1.	Intima-Media-Komplex	25
4.1.2.	Plaques und Stenosen	29
4.2.	Erfassung und Bedeutung atherosklerotischer Veränderungen in der thorakalen Aorta	30
4.3.	Wertung der sonographisch erhobenen Befunde in Bezug zum Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung	33
4.3.1.	Doppler- und Duplexsonographie der extrakraniellen Gefäße	33
4.3.1.1.	Intima-Media-Komplex	33
4.3.1.2.	Plaques	36
4.3.1.3.	Stenosen/Verschlüsse	37
4.3.2.	Transösophageale Echokardiographie der thorakalen Aorta	38
4.4.	Risikofaktorenmodelle und koronare Herzerkrankung	40
5.	ZUSAMMENFASSUNG	43
6.	LITERATURVERZEICHNIS	45
7.	ERKLÄRUNG	60
8.	DANKSAGUNG	61
9.	LEBENS LAUF	62

## 1. EINLEITUNG

Klinisch bleibt die Atherosklerose oft jahrzehntelang asymptomatisch und manifestiert sich als generalisierter Gefäßprozess in differenten Stromgebieten.

Myokardinfarkt, Schlaganfall und periphere arterielle Verschlusskrankheit sind klinische Endpunkte, denen eine längere Phase von der Endothelschädigung bis zur Entwicklung atherosklerotischer Veränderungen vorausgeht.

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose liegt häufig bereits ein ausgedehnter spätatherosklerotischer Gefäßbefall vor.

Es sind Methoden wünschenswert, welche die Detektion von gefährdeten Patienten erlauben. Neben Risikofaktorenmodellen ist es mit Hilfe der sonographischen Technik und dem immer höheren Auflösungsvermögen der Ultraschallgeräte möglich, auch frühe atherosklerotische Prozesse, z. B. eine veränderte Intima/Media-Dicke darzustellen.

Zur Erfassung kardiovaskulärer Risikopatienten spielt der sonographische Nachweis der noch klinisch inapparenten Atherosklerose in der modernen, auf die kardiovaskuläre Prävention ausgerichteten Diagnostik eine zunehmende Rolle. In der klinischen Alltagssituation werden die einzelnen Gefäßabschnitte überwiegend gesondert betrachtet. Die Befunderhebung in der Doppler- und Duplex-Sonographie der extrakraniellen Gefäße und Beinarterien erfolgt im Hinblick auf hämodynamisch wirksame Stenosen bezüglich eines Schlaganfall-Risikos oder einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Die Beurteilung der thorakalen Aorta in der transösophagealen Echokardiographie als mögliche Emboliequelle bei peripheren oder zerebralen ischämischen Ereignissen ist erst in den letzten Jahren ins Zentrum des Interesses gerückt [39,40,77].

Da sich die Atherosklerose als generalisierter Gefäßprozess manifestiert, sollten regionale Gefäßveränderungen nicht isoliert gewertet, sondern im Zusammenhang mit anderen Gefäßabschnitten betrachtet werden.

Die Komplexität pathologischer Gefäßveränderungen zeigt sich z.B. in der hohen Inzidenz von Myokardinfarkten während Thrombendarterektomien der Karotiden sowie in dem Auftreten von zerebrovaskulären Ereignissen während oder nach operativen Koronar-revaskularisationen [14,45,77] und diagnostischer oder interventioneller Katheterisierungen des Herzens und des Aortenbogens [77].

Ein akutes Koronarsyndrom, wie instabile Angina pectoris, Nicht-ST-Hebungs- und ST-Hebungs-Myokardinfarkt wird häufig durch Ruptur eines nicht stenosierenden koronaren Plaque verursacht. Die prognostische Wertigkeit des Ischämienachweises und damit die Indikationsstellung zur invasiven Diagnostik mittels Belastungs-EKG, Stressechokardiographie oder Myokardszintigraphie ist somit begrenzt. Daher werden zunehmend Methoden herangezogen, welche die frühzeitige Detektion eines koronaren Risikos erlauben. Diesbezüglich bieten sich die Doppler- und Duplex-Sonographie der extrakraniellen Gefäße sowie die transösophageale Echokardiographie der thorakalen Aorta als mögliche Untersuchungsverfahren an.

Gegenstand der vorliegenden Untersuchung war, inwieweit angiographisch nachgewiesene höhergradige Koronarstenosen (> 60%) anhand sonographisch erhobener Befunde der thorakalen Aorta und der extrakraniellen Gefäße vorhersagbar sind und welche klinische Bedeutung damit verbunden ist.

Hieraus resultieren folgende Fragestellungen:

1. Wie häufig werden atherosklerotische Veränderungen in der Doppler- und Duplex-sonographie der extrakraniellen Gefäße und in der transösophagealen Echokardiographie bei Patienten mit und ohne koronare Herzerkrankung detektiert?
2. Besteht eine Korrelation zwischen pathologischen Befunden in den Karotiden bzw. in der Aorta und einer koronaren Herzerkrankung?
3. Welche Konsequenzen ergeben sich für den klinischen Alltag und die nicht-invasive Vorhersagbarkeit signifikanter Koronarstenosen?

## 2. METHODIK

In die Untersuchung wurden 145 konsekutive Patienten aufgenommen, bei denen während einer kardiologischen Anschlussheilbehandlung die Indikation zur transösophagealen Echokardiographie (TEE) gestellt wurde. Bei allen Patienten lag der Befund einer im Akutkrankenhaus durchgeführten Koronarangiographie vor, wobei als relevante Stenosierung höhergradige Einengungen ( $> 60\%$ ) gewertet wurden und eine Hauptstammstenose als Zweigefäßerkrankung galt. Ergänzt wurden die Untersuchungen durch eine Doppler- und Duplexsonographie der extrakraniellen Gefäße (DEG). Den jeweiligen Untersuchern waren die Vorbefunde nicht bekannt.

### 2.1. Patientencharakterisierung

Der Anteil der Frauen betrug 36,6 % (n=53), der Männer 63,4 % (n=92). Das Alter der Patienten lag zwischen 30 und 79 Jahren, im Mittel bei 60 +/- 13,6 Jahren (Tabelle 1). 68 Patienten (46,9%) wiesen eine koronare Herzerkrankung auf. Davon zeigten 29 Patienten (20,0%) eine koronare Eingefäßerkrankung, 14 Patienten (9,7%) eine Zweigefäßerkrankung und 25 Patienten (17,2%) eine Dreigefäßerkrankung. Bei 24 Patienten dieser Gruppe bestand zusätzlich eine valvuläre Erkrankung.

Die weiteren 77 Patienten (53,1%) der Gesamtpopulation wiesen einen unauffälligen Koronarstatus auf. Die Diagnosen dieser Patientengruppe beinhalteten valvuläre Erkrankungen (n=71; 49,0%) und sonstige Kardiomyopathien (n=6; 4,1%).

#### 2.1.1. Risikofaktoren

Durch Erhebung einer vollständigen Anamnese sowie durch laborchemische Blutuntersuchungen wurden die kardiovaskulären Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen, Adipositas und Nikotinabusus bei jedem Patienten bestimmt.

### 2.1.2. Definition der Risikofaktoren

Als arterielle Hypertonie wurde ein systolischer Blutdruck  $> 140$  mmHg bzw. ein diastolischer Blutdruck  $> 90$  mmHg oder eine bestehende antihypertensive Therapie gewertet.

Ein Diabetes mellitus lag zum Untersuchungszeitpunkt bei Nüchternblutzuckerwerten  $\geq 6,7$  mmol ( $\geq 120$ mg/dl) oder einer bestehenden medikamentösen oder mit Insulin geführten Diabetes-Therapie vor.

Das Vorhandensein von Fettstoffwechselstörungen basierte auf erhöhten Cholesterin- oder Triglyceridparametern oder die Kombination beider Formen. Eine Hypercholesterinämie lag bei Gesamtcholesterinwerten  $\geq 5,2$  mmol/l ( $\geq 200$  mg/dl) bzw. LDL-Cholesterinwerten  $\geq 2,6$  mmol/l ( $\geq 100$  mg/dl) vor, eine Hypertriglyceridämie bei Werten  $\geq 2,3$  mmol/l ( $\geq 200$  mg/dl).

Der Risikofaktor Übergewicht/Adipositas wurde durch den Body-Mass-Index (BMI)  $> 24,9$  kg/m<sup>2</sup> definiert.

Nikotinabusus wurde bei Vorliegen eines aktuellen Zigarettenkonsums oder anhand eines Abusus von  $\geq 10$  Packungsjahren erfaßt.

### 2.1.3. Verteilung der Risikofaktoren

67 Patienten (46,2%) wiesen eine arterielle Hypertonie, 34 Patienten (23,4%) einen Diabetes mellitus, 73 Patienten (50,3%) einen Nikotinabusus, 64 Patienten (44,1%) eine Fettstoffwechselstörung und 79 Patienten (54,5%) ein Übergewicht / Adipositas auf.

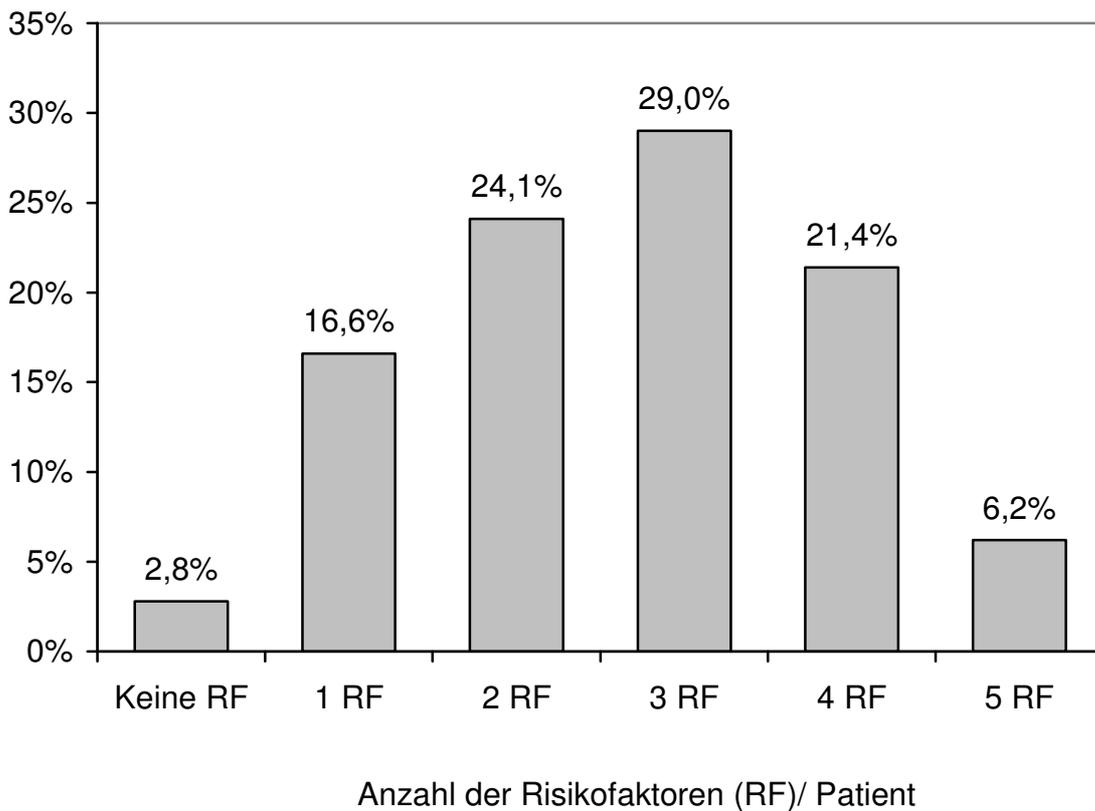
Von den 64 Patienten mit einer Hyperlipoproteinämie zeigten 45 Patienten eine isolierte Hypercholesterinämie und 17 Patienten eine Kombination aus erhöhten Cholesterin- und Triglyceridparametern. 2 Patienten wiesen ausschließlich erhöhte Triglyceridwerte auf. Bezieht man die Hypercholesterinämie isoliert auf das LDL-Cholesterin, so zeigten 110 Patienten (75,9%) Werte  $\geq 2,6$  mmol/l ( $\geq 100$  mg/dl).

Tabelle 1: Patientencharakteristik

	n	%
<u>Alter:</u> 60,1 +/- 13,6 Jahre		
<u>Geschlecht:</u>		
weiblich	53	36,6
männlich	92	63,4
<u>Diagnose:</u>		
KHK gesamt	68	46,9
- 1 KHK	29	20,0
- 2 KHK	14	9,7
- 3 KHK	25	17,2
Vitium (invasiver Ausschluss einer KHK)	71	49,0
Kardiomyopathien (invasiver Ausschluß einer KHK)	6	4,1
<u>Risikofaktoren:</u>		
Arterielle Hypertonie	67	46,2
Diabetes mellitus	34	23,4
Nikotinabusus	73	50,3
Fettstoffwechselstörungen	64	44,1
Übergewicht / Adipositas	79	54,5

Betrachtet man die Anzahl der Risikofaktoren pro Patient, so können bei über 50% der Patienten drei oder mehr Risikofaktoren nachgewiesen werden (Abbildung 1).

Abbildung 1: Verteilung der Risikofaktoren



## 2.2. Untersuchungsmethoden

### 2.2.1. Transösophageale Echokardiographie (TEE)

Die Durchführung der TEE erfolgte mit einem multiplanen 5 MHz Schallkopf (phased array) und dem dazugehörigen System der Firma Acuson XP10. Nach Rachenanästhesie mit Xylocain-Spray und bei Bedarf intravenöser Sedierung mit 2,5 mg Dormicum wurde die transösophageale Sonde plziert. Während der Untersuchung

erfolgte eine kontinuierliche EKG-Aufzeichnung sowie die intermittierende Registrierung des Blutdruckes.

Nach Beurteilung der linksventrikulären Funktion, der Herzhöhlen und Herzklappen wurde bei jedem Patienten der sonomorphologische Status der Aorta descendens erhoben. Die transösophageale Sonde befand sich dabei zwischen 35 und 40 cm distal der vorderen Zahnreihe im Ösophagus des Patienten. Der Transducer wurde um 180 Grad zum distalen Ösophagus anguliert und die Aorta descendens in der Transversal- und Longitudinalachse dargestellt. Unter langsamem Zurückziehen der Sonde erfolgte die Beurteilung der Aorta descendens.

Die erhobenen Befunde wurden in Anlehnung an die Arbeiten von Khoury [64], Mitusch [77], Pitsavos [92] und Tribouilloy [104,105,106] in 4 Stadien eingeteilt (Abbildung 2):

#### Stadium I:

Blande Aorta mit glatter Intimaoberfläche, ohne Unregelmäßigkeiten, keine erhöhte Echogenität, Intimadicke < 1 mm.

#### Stadium II:

Einfache atherosklerotische Plaque mit einer fokal oder linear erhöhten Echogenität der Intima und einer in das Lumen der Aorta hineinragenden Plaquedicke < 4 mm.

#### Stadium III:

Plaque mit einer Dicke von  $\geq 4$  mm ohne komplexe Anteile und mit diffus erhöhter Echogenität.

#### Stadium IV:

Plaque mit einer Dicke  $\geq 4$  mm mit komplexen Anteilen, die in das Gefäßlumen der Aorta hineinragen und mögliche thrombotische Auflagerungen oder Ulzerationen aufweisen.

Abbildung 2: Stadieneinteilung atherosklerotischer Veränderungen der Aorta descendens in der TEE

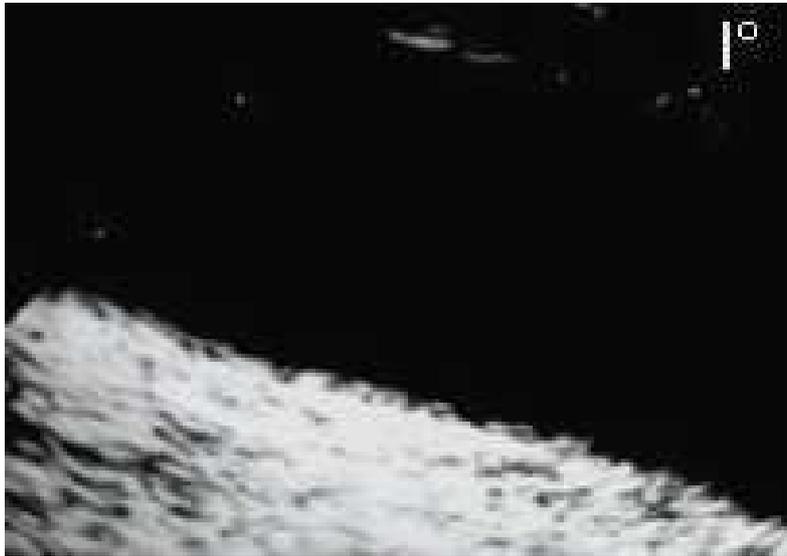


Abbildung 2a: Stadium I (Intima-Dicke < 1 mm)

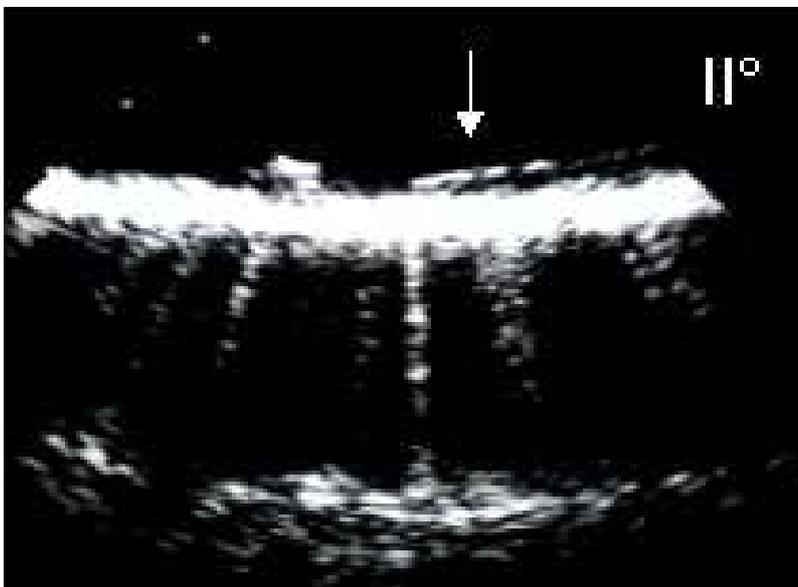


Abbildung 2b: Stadium II (Plaquedicke < 4 mm)



Abbildung 2c: Stadium III (Plaquedicke  $\geq 4$  mm)

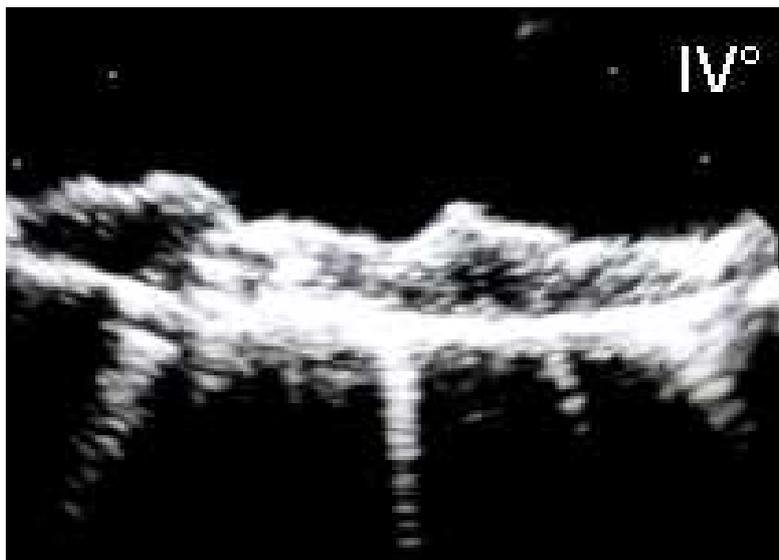


Abbildung 2d: Stadium IV (Plaquedicke  $\geq 4$  mm mit komplexen Anteilen)

Es erfolgte eine Zusammenfassung der komplexen Veränderungen mit und ohne flottierende Anteile (Stadium III und IV) entsprechend der Empfehlungen von Mitusch [76,77] und Montgomery [79], da diese Subgruppen bezüglich zerebrovaskulärer Ereignisse keine wesentlichen prognostischen Unterschiede aufwiesen.

### 2.2.2. Doppler- und Duplexsonographie der extrakraniellen Gefäße (DEG)

An 133 Patienten des Gesamtkollektives erfolgte mit dem Ultraschallgerät XP 10 der Firma Acuson unter Nutzung des 5 und 7 MHz Schallkopfes (linear array) die Untersuchung der Arteria carotis communis, des Bulbusbereiches, der Arteria carotis externa und der Arteria carotis interna beidseits. Zunächst erfolgte im B-Mode in der Longitudinalachse die Beurteilung der Gefäßwandbeschaffenheit. Zur Quantifizierung des Stenosegrades wurde der pulsed wave (PW)- und der Farbdoppler eingesetzt. Die Beurteilung der Gefäßmorphologie erfolgte anhand des Intima-Media-Komplexes, weicher und harter Plaques sowie von Stenosen bzw. Verschlüssen.

#### 2.2.2.1. Intima – Media – Komplex (IMK)

Im sonographischen B-Bild stellt sich die Karotiswand in der Längsachse als eine echogene Doppellinie mit einem echoarmen Zwischenraum dar. Eine vollständige Ausmessung der Karotiswand setzt eine Abgrenzung der Grenzflächen voraus: Periadventitia/Adventitia, Adventitia/Media, Media/Intima und Intima/Lumen (Abbildung 3). Die Distanz vom Lumen der Intima (Leading edge) bis zur Oberfläche der Media/Adventitia (Leading edge) wurde im longitudinalen Standbild an der dorsalen Wand in der Arteria carotis communis, ca. 1 cm proximal des Bulbus rechts und links mit 3 konsekutiven Messungen bestimmt. Werte  $\geq 0,6$  mm galten als pathologisch, einbezogen wurde der maximale Wert.

Abbildung 3: Intima-Media-Komplex der Arteria carotis communis in der DEG

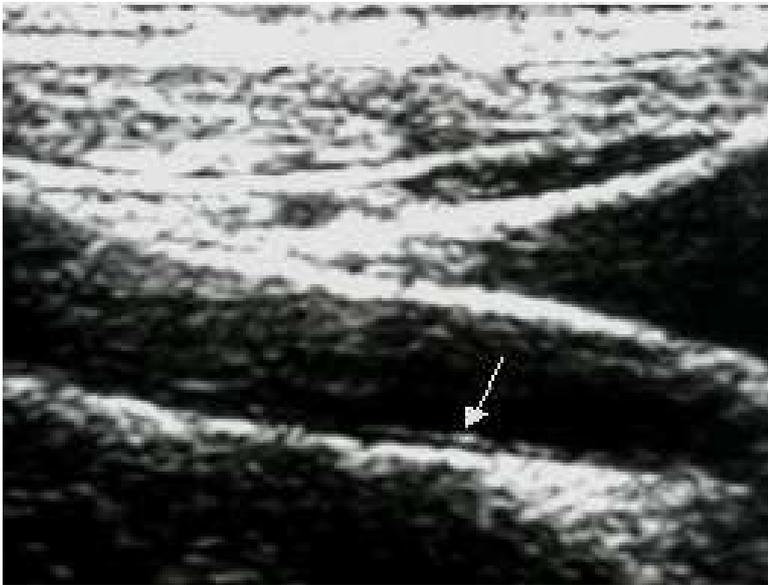


Abbildung 3a: Normaler IMK

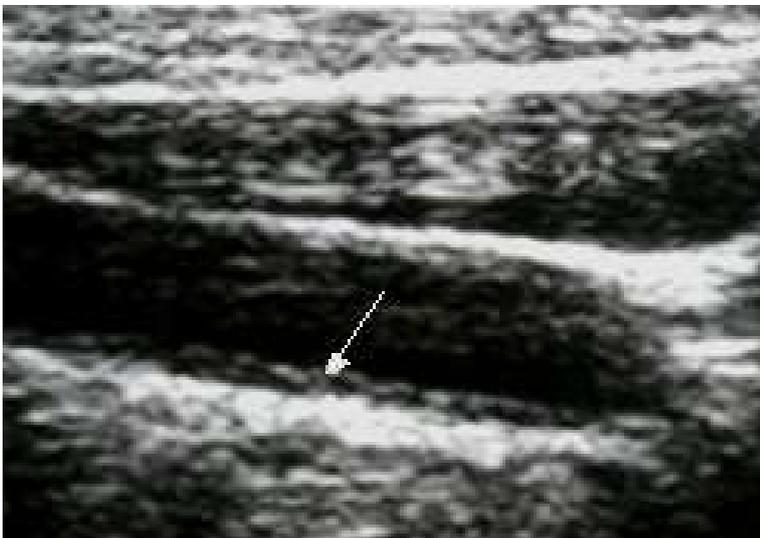


Abbildung 3b: Pathologischer IMK

### 2.2.2.2. Plaque

Eine Plaque wurde definiert, wenn die Intima/Media-Dicke  $> 1\text{mm}$  gemessen wurde. Zur weiteren Plaquecharakteristik wurde die Echogenität herangezogen. In Anlehnung an die Gray-Weale Klassifikation [7] erfolgte die Einteilung in weiche Plaques mit einem echoarmen Anteil  $> 50\%$  und harte Plaques mit einem echoreichen Anteil  $> 50\%$  (Abbildung 4).

Abbildung 4: Plaquemorphologie in der DEG

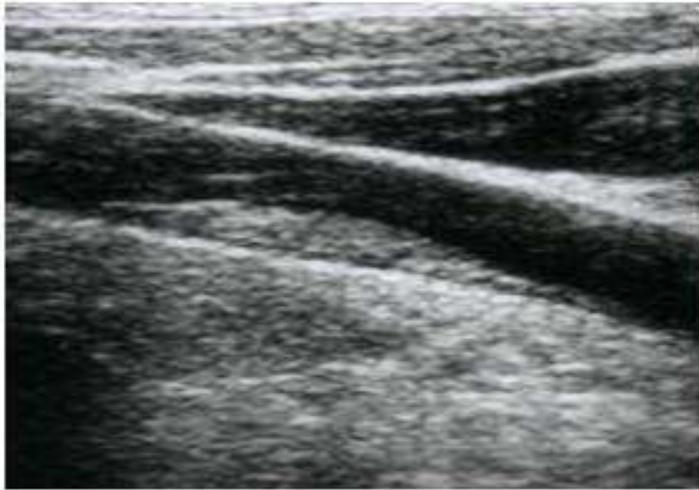


Abbildung 4a: Weicher Plaque in der A. carotis communis

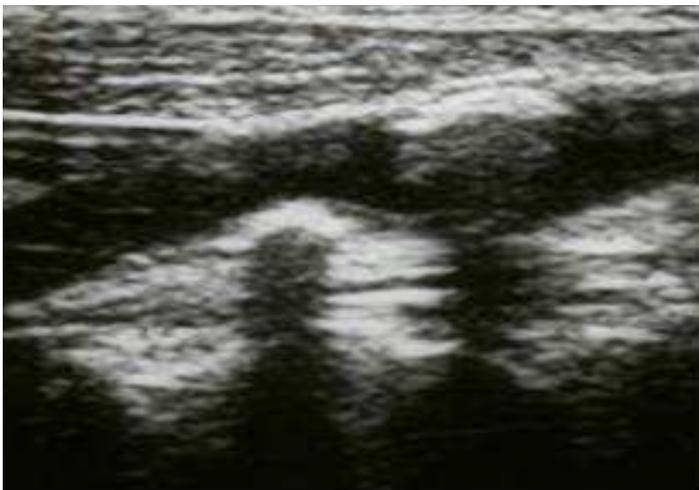


Abbildung 4b: Harter Plaque im Bulbus mit Schallschatten

### 2.2.2.3. Stenose / Verschluss

Der Stenosegrad wurde mittels PW- und Farbdoppler wie in den vorbeschriebenen Literaturangaben [28,95] ermittelt. Flussgeschwindigkeiten  $> 1,2$  m/sec erbrachten einen Stenosegrad  $> 50\%$ . Eine Stenose von 100% bezeichnete einen Verschluss.

## 2.3. Statistik

Die diagnostische Wertigkeit der verglichenen Untersuchungstechniken bezüglich der Koronaren Herzerkrankung wurde mit Hilfe einer Serie logistischer Regressionsmodelle [66] beurteilt. Zunächst wurde univariat der Befund jeder Methode für sich als erklärende Variable in ein Modell genommen. In einem multivariaten Modell wurde nach Adjustierung von Alter, Geschlecht und bekannten Risikofaktoren die zusätzliche diagnostische Potenz jeder Methode anhand der Odds Ratios beurteilt. Schließlich wurden die nicht invasiven Befunde in einem Supermodell zusammengeführt. Aus den Modellierungsergebnissen wurden letztlich die Definitionen von Risikokollektiven abgeleitet, in die die anamnestischen Risikofaktoren nur über ihre Anzahl eingehen. Für alle Analysen wurde ein Signifikanzniveau von 5% festgelegt. Odds Ratios werden mit 95%-Konfidenzintervallen berichtet. Eine multiple Absicherung der p-Werte wurde lediglich zwischen den Kategorien einer Variablen vorgenommen. Die Durchführung aller Berechnungen erfolgte mit SPSS 8.0.

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1. Untersuchungsbefunde

##### 3.1.1. Doppler- und Duplex-Sonographie der extrakraniellen GefäÙe (DEG)

In der DEG zeigten 97 Patienten (72,9%) einen pathologischen Befund (Tabelle 2). Entsprechend des Schweregrades wiesen 13 Patienten (9,8%) eine alleinige Intima-Media-Verdickung  $\geq 0,60$  mm auf. Ein Plaquenachweis gelang bei 66 Patienten (49,6%). Nach Beurteilung der Plaquemorphologie waren bei 32 Patienten weiche Plaques und bei 34 Patienten harte Plaques nachweisbar. Stenosen bzw. Verschlüsse wurden bei 18 Patienten (13,5%) gefunden.

Tabelle 2: Anteil pathologischer Befunde in der DEG

	n	%
<u>Gesamt</u>	97	72,9
<u>Im Einzelnen:</u>		
Intima/Media-Komplex	13	9,8
Plaques (gesamt)	66	49,6
weiche Plaques	32	24,1
harte Plaques	34	25,5
Stenosen/Verschlüsse	18	13,5

### 3.1.2. Transösophageale Echokardiographie (TEE)

Einen blanden Befund (Stadium I) der Aorta descendens in der TEE wiesen 87 Patienten (60,0%) auf. 58 Patienten (40,0%) mit einem pathologischen Befund zeigten in 13,1% (n=19) Plaques < 4 mm (Stadium II). Plaques mit einer Ausdehnung  $\geq$  4 mm konnten bei 39 Patienten (26,9%) dargestellt werden. Davon zeigten 17 Patienten keine komplexen Anteile (Stadium III) und 22 Patienten komplexe Plaques mit oder ohne Thromben und Ulzerationen (Stadium IV) (Tabelle 3).

Tabelle 3: Anteil pathologischer Befunde in der TEE

	n	%
<u>Gesamt:</u>	58	40,0
<u>Im Einzelnen:</u>		
Stadium II	19	13,1
Stadium III/IV	39	26,9

### 3.2. Korrelation sonographisch erhobener Befunde zum Risiko einer koronaren Herzerkrankung

Die Korrelation pathologischer Befunde in der DEG und der TEE mit dem Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung wurde in der multivariaten Analyse nach Adjustierung vorhandener Risikofaktoren bestimmt (Tabelle 4).

Tabelle 4: KHK-Risiko auf der Basis pathologischer Befunde in der DEG sowie der TEE

Methoden / Befund	Odds-Ratio	CI	p
<b>DEG</b>			
Gesamt	3,1	0,9 – 10,5	0,0662
Intima-Media-Komplex	1,9	0,6 – 5,7	n.s.
Weiche Plaques	0,8	0,2 – 3,0	n.s.
Harte Plaques	1,4	0,4 – 5,3	n.s.
Stenosen/Verschlüsse	8,9	1,4 – 57,4	0,0210
<b>TEE</b>			
gesamt			0,0486
Stadium II	2,3	0,6 – 8,7	n.s.
Stadium III/IV	3,6	1,3 – 10,0	0,0157

In der DEG sind Stenosen und Verschlüsse mit einem neunfach erhöhten KHK-Risiko (OR 8,9 [CI 1,4-57,4];  $p=0,021$ ) verbunden. Wurden in der TEE Plaques  $\geq 4$  mm mit oder ohne komplexe Anteile erfaßt, so ist das Risiko für das Vorliegen einer KHK fast vierfach erhöht (OR 3,6 [CI 1,3-10,0];  $p=0,0157$ ).

In den folgenden Abbildungen 5 und 6 ist das Risiko einer KHK in Abhängigkeit der pathologischen Befunde in der DEG und der TEE dargestellt. Adjustiert nach kardiovaskulären Risikofaktoren erscheinen die Odds-Ratio sowie das 95% Konfidenzintervall auf einer logarithmischen Skala.

Abbildung 5: Risiko einer KHK in Abhängigkeit atherosklerotischer Veränderungen in der transösophagealen Echokardiographie

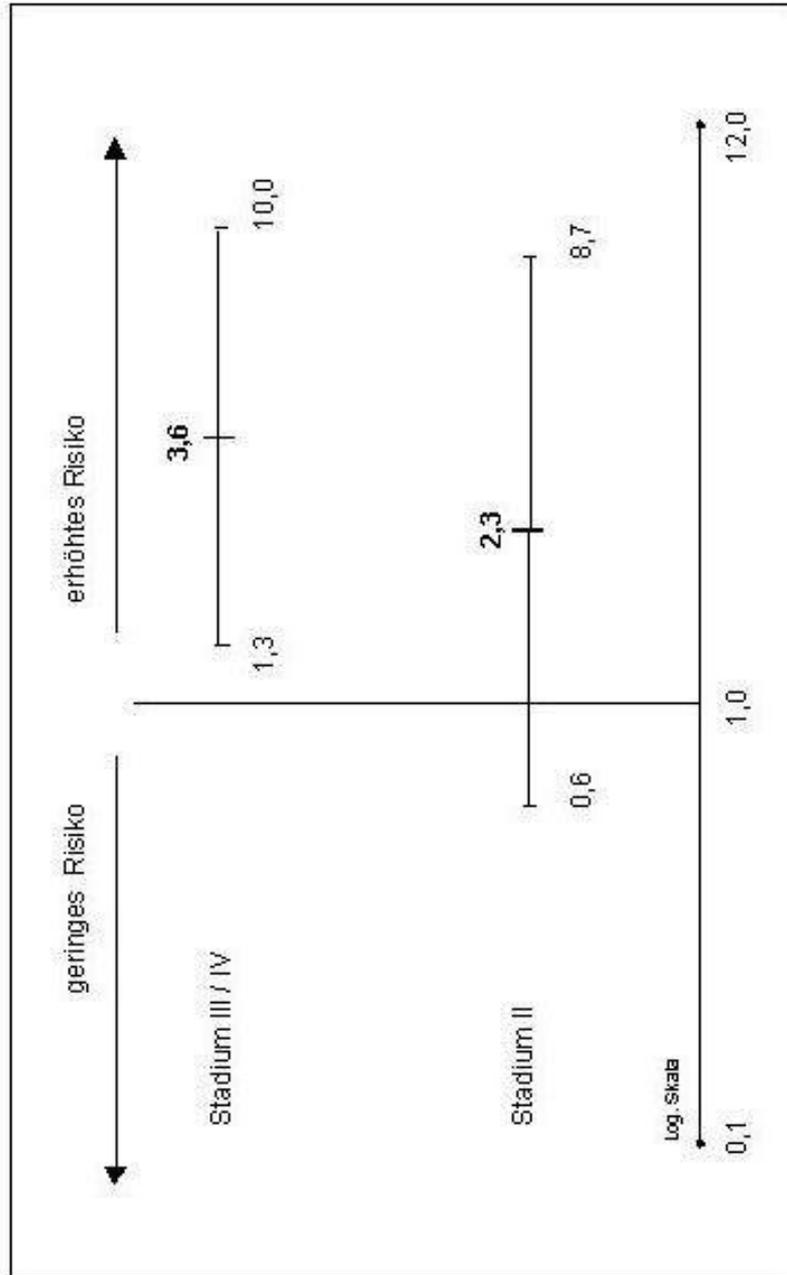
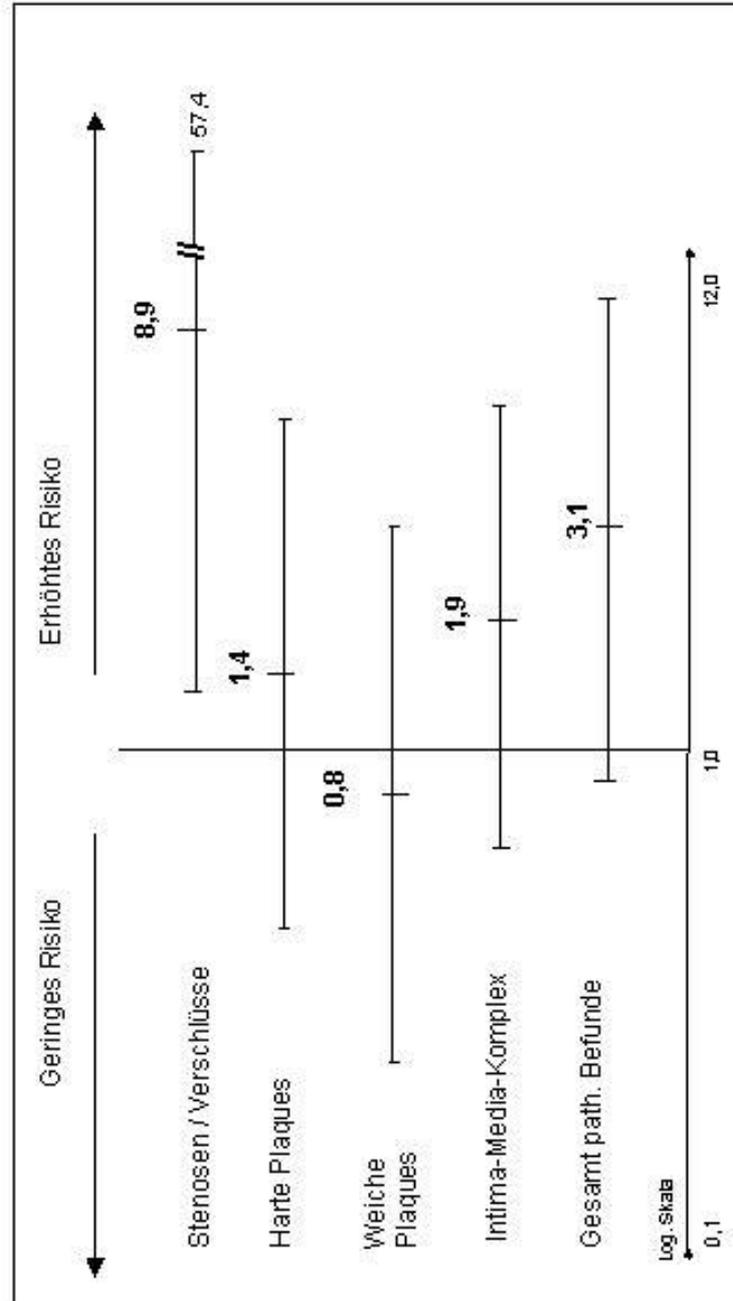


Abbildung 6: Risiko einer KHK in Abhängigkeit atherosklerotischer Veränderungen in der Duplex-/Duplexsonographie der Karotiden



### 3.3. Prädiktion einer KHK anhand pathologischer sonographischer Untersuchungsbefunde in der DEG und TEE

Stenosen und Verschlüsse in der DEG sowie Plaques  $<$  und  $\geq$  4 mm (Stadium II und III/IV) in der TEE wurden in Bezug zum Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung gesetzt (Tabelle 7).

Tabelle 7: Vorhersagewert einer KHK durch pathologische, nicht invasive Untersuchungsbefunde in der DEG und der TEE

Sonographie	Koronarangiographie	
	ja	nein
Befund	KHK	
	ja	nein
DEG		
keine Stenosen / Verschlüsse	47	68
Stenosen / Verschlüsse	15	3
TEE		
Stadium I (blande)	29	58
Stadium II + III/IV	39	19

DEG:

Bei sonographischem Nachweis von Stenosen und Verschlüssen in der DEG liegt zu 83% (positiv prädiktiver Wert) eine KHK vor. Der negativ prädiktive Wert wurde mit 59% ermittelt.

Dabei zeigen sich eine hohe Spezifität (95,8%) bei niedriger Sensitivität (24,1%).

TEE:

Ein nahezu identischer positiv (67,2%) und negativ (66,7%) prädiktiver Wert zeigt das Vorhandensein einer KHK bei Vorliegen von Stadium II und III/IV in der TEE bei einer Spezifität von 75,3% und einer Sensitivität von 57,4%.

Bei weiterer Differenzierung der erhobenen sonographischen Befunde in der DEG und TEE, erhält man Informationen zum Schweregrad einer KHK. Diese sind der Tabelle 8 zu entnehmen.

Tabelle 8: Vorhersagewert zum Schweregrad einer KHK durch pathologische Untersuchungsbefunde in der DEG und der TEE

Sonographie	Koronarangiographie			
	Befund	KHK		
	keine KHK	1-KHK	2-KHK	3-KHK
<b>DEG</b>				
keine Stenosen / Verschlüsse	68	23	11	13
Stenosen / Verschlüsse	3	2	2	11
<b>TEE</b>				
Stadium I (blande)	58	18	6	5
Stadium II + III/IV	19	11	8	20

DEG:

Von den 18 Patienten mit Stenose und/oder Verschlüssen weisen 11 Patienten eine koronare Dreigeßerkrankung auf.

TEE:

In der TEE zeigen von 87 Patienten mit blandem Befund 29 Patienten eine KHK, wobei überwiegend eine 1-Gefäßerkrankung (18 Patienten) vorliegt und seltener eine 2-KHK (6 Patienten) oder eine 3-KHK (5 Patienten). Dies bedeutet, dass 2/3 der Patienten mit Stadium I in der TEE eine koronare 1-Gefäßerkrankung aufweisen. Der negativ prädiktive Wert für eine 2-KHK liegt bei 93% und für eine 3-KHK bei 94%.

### 3.4. Risikostratifizierung

Für die klinische Alltagssituation ist es bedeutend zu wissen, bei welcher Befundkonstellation bei asymptomatischen Patienten von einer koronaren Herzerkrankung auszugehen ist bzw. wie hoch das Risiko einer koronaren Gefäßerkrankung ist.

Zur Beantwortung dieser Frage wurden Risikogruppen anhand der erhobenen Befunde in der DEG und der TEE und in Kombination mit der Anzahl von Risikofaktoren in Patientengruppen mit geringem, mäßigem und hohem Risiko unterteilt (Tabelle 9).

**Tabelle 9:** Bildung von Patientengruppen infolge der Anzahl von Risikofaktoren und erhobener nicht invasiver Untersuchungsbefunde

Patientengruppe	Risikofaktoren	Untersuchungsbefund		
		DEG		TEE
geringes Risiko	0 - 1	regelrecht	und	Stadium I
mäßiges Risiko	2	weiche Plaques	u./o.	Stadium II
hohes Risiko	≥ 3	Stenosen / Verschluss	u./o.	Stadium III/IV

Infolge der Einteilung der Patienten in Risikogruppen konnte eine Stratifizierung erfolgen. Tabelle 10 gibt Auskunft über den Bezug der Risikogruppen zum Vorliegen einer KHK.

**Tabelle 10:** Bezug der Risikogruppen zum Vorliegen einer KHK

Patient	n	KHK	keine KHK
Geringes Risiko	13	2	11
Mäßiges Risiko	26	12	14
Hohes Risiko	37	27	10

Bei Vorliegen eines geringen Risikos mit weniger als zwei kardiovaskulären Risikofaktoren und blandem Befund in der DEG und in der TEE liegt mit einer Wahrscheinlichkeit von 84,6% keine koronare Herzerkrankung vor. Das Risiko einer KHK ist jedoch nicht sicher auszuschließen, da zwei Patienten eine KHK aufweisen. In der Gruppe mit hohem Risiko zeigt sich ein positiv prädiktiver Wert von 73,0%. Dies bedeutet, dass Patienten mit mehr als zwei Risikofaktoren, Stenosen/Verschlüssen in der DEG und/oder Plaques  $\geq 4$  mm in der TEE mit einer Wahrscheinlichkeit von 73,0% eine KHK aufweisen, bei hoher Spezifität von 93,1% und einer Sensitivität von 52,4%. Normale ultrasonographische Befunde in der transösophagealen Echokardiographie und in der Doppler- und Duplexsonographie der extrakraniellen Gefäße schließen somit eine koronare Herzerkrankung nicht mit Sicherheit aus.

## 4. DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit geht der Nachweis atherosklerotischer Gefäßveränderungen in nicht invasiven Untersuchungstechniken in hohem Maße mit in der Koronarangiographie erhobenen höhergradigen Stenosen einher. Nach Graduierung der sonographischen Befunde korrelieren komplexe Plaques der Aorta descendens in der TEE und/oder Stenosen und Verschlüsse in der DEG mit einer koronaren Herzerkrankung. Die Stenosen und Verschlüsse der Karotiden sind mit einem bis zu neunfach erhöhten KHK-Risiko und die komplexen Plaques der Aorta descendens mit einem bis zu vierfach erhöhten KHK-Risiko verbunden. Bei geringeren pathologischen Befunden besteht keine sichere Vorhersagbarkeit einer KHK.

### 4.1. Erfassung und Bedeutung atherosklerotischer Veränderungen der extrakraniellen Gefäße

Für die Detektion einer Frühatherosklerose ist die sonographische Untersuchung der Intima-Media-Dicke, besonders die der A. carotis communis, eine akzeptierte, gut reproduzierbare Methode [89,90]. Demgegenüber steht der sonographische Nachweis von Plaques und/oder Stenosen als Prädiktoren einer Spätatherosklerose [90].

#### 4.1.1. Intima-Media-Komplex

Pignoli und Mitarbeiter [91] zeigten durch Ultraschalluntersuchungen an Autopsiearterien, dass der sonographisch gefundene dreischichtige Grenzzonenreflex eindeutig anatomischen Strukturen zugeordnet werden kann.

Die bei standardisierten Bedingungen festgestellte hohe Reproduzierbarkeit [15,93] sowie die simple Durchführung und der nicht invasive Charakter der Untersuchung haben zu einer rasch ansteigenden Anwendung dieser Methode bei der Beurteilung des individuellen Gefäßrisikos geführt.

In der vorliegenden Publikation wurde bei 13 Probanden (9,8%) des Patientenkollektives ein alleiniger pathologischer IMK detektiert. Diese Patienten zeigten ein fast zweifach erhöhtes Risiko einer KHK. In der multivariaten Analyse nach Adjustierung vorhandener Risikofaktoren war dieser Zusammenhang nicht signifikant.

Dieses Ergebnis deckt sich mit den von Nowak und Mitarbeiter [84] erhobenen Befunden. Demgegenüber belegen eine Vielzahl von Studien eine Korrelation zwischen pathologischer Intima-Media-Dicke und einer koronaren Herzerkrankung [2,29,32,34,42,47,49,53,78,81,86,100,110].

Allen Arbeiten gemeinsam ist die fehlende Vergleichbarkeit der Ergebnisse, da die Evaluierung der Daten auf unterschiedlichen Normwerten, Messlokalisationen, Messverfahren und Auswertungsmodi basiert.

Mehrere Arbeiten zeigen eine große Variationsbreite bezüglich der Vorhersagbarkeit einer KHK anhand des IMK-Wertes. So berichtet Simon [100] über ein erhöhtes Risiko eines Myokardinfarktes und/oder zerebrovaskuläre Erkrankung wenn der IMK  $\geq 1,0$  mm beträgt. In der Publikation von Modi [78] ist ein IMK  $> 0,75$  mm ein Prädiktor für das Vorliegen einer KHK, ebenso bei Geroulakos [47], hier liegt das Kriterium für das Vorhandensein einer KHK bei einem IMK  $\geq 0,8$  mm und bei Visona [110] bei einem IMK  $\geq 1,1$  mm. Kablak-Ziembicka [59] konnten aufzeigen, dass ab einer Intima-Media-Dicke von mehr als 1,15 mm eine KHK mit einer Wahrscheinlichkeit von 94% (Spezifität 80%, Sensitivität 65%) vorhersagbar ist.

Für die exakte Wertung der Messergebnisse ist es erforderlich, Referenzbereiche für den IMK zu formulieren. Ein Grund für die in der vorliegenden Untersuchung fehlende Assoziation des IMK mit einer koronaren Herzerkrankung könnte darin zu sehen sein, dass der Normwert ( $\geq 0,6$  mm) zum Zeitpunkt der Untersuchung zu niedrig angesetzt wurde. Weiterhin erfolgte keine Unterscheidung zwischen Alter und Geschlecht und der IMK wurde als maximaler Wert ausschließlich an der posterioren Wand in der Arteria carotis communis gemessen.

Erst in nachfolgenden Untersuchungen wurde eine Standardisierung der Normwerte für den IMK evaluiert.

Temelkova-Kurktschiev und Mitarbeiter [102] ermittelten in der deutschen Bevölkerung bei einer Kohorte streng definierter Personen ohne Risikofaktoren für Atherosklerose Normwerte für den IMK der A. carotis communis. Zusätzlich zeigten die Autoren sowohl eine Alters- als auch Geschlechtsabhängigkeit. Von einem pathologisch erhöhten IMK der Arteria carotis communis kann bei Männern im Alter von 40-70 Jahren dann ausgegangen werden, wenn der IMK an einer Stelle  $\geq 1$  mm gemessen wird. Für die Frauen im Alter von 40-54 Jahren wird der IMK als pathologisch angenommen, wenn Werte von  $> 0,85$  mm vorliegen. Bei den 55-70 jährigen Frauen liegt der Grenzwert wie bei den Männern bei  $\geq 1$  mm. In einer weiteren Arbeit bestätigten Kablak-Ziembicka [60] diese Geschlechtsabhängigkeit, welche sich aber bei pathologischen IMK-Werten von 1,3 mm aufhebt. Eine Altersabhängigkeit des IMK belegt auch die Arbeit von Ludwig [72]. Demnach liegt der IMK im jüngeren Lebensalter (20-30 Lebensjahre) im Durchschnitt bei 0,5 mm, während der IMK bei älteren Personen (60-70 Lebensjahre) durchschnittlich 0,9 mm beträgt. Bots und Mitarbeiter [18] beschreiben eine kontinuierliche, physiologische Zunahme des IMK um 0,1 mm pro Lebensdekade.

Anhand der aufgeführten Arbeiten ist aufgrund der Alters- und Geschlechtsabhängigkeit weiterhin keine einheitliche Normalwertangabe möglich. Gemeinsam beschrieben wird jedoch die Korrelation mit dem Vorhandensein einer kardiovaskulären Erkrankung ab einem IMK  $\geq 1,0$  mm [100,102].

In neueren Untersuchungen wird der IMK als Diameter zur Beurteilung einer Progression oder Regression der Atherosklerose verwendet. Im Mannheimer Konsensus-Papier [103] ist zusammengefasst, dass es nicht sinnvoll ist, einen einzelnen IMK-Wert zu bewerten und zu therapieren. Viel wichtiger ist das Monitoring des IMK über einen bestimmten Zeitraum, um ein Fortschreiten oder ggf. eine erfolgreiche Behandlung der Atherosklerose zu beurteilen.

Bezüglich der Messlokalisationen Arteria carotis communis, Arteria carotis interna oder Bifurkation, liegen differente Meinungen vor. Ebrahim und Mitarbeiter [41] konnten aufzeigen, dass der IMK der Arteria carotis communis mehr mit dem Auftreten von Schlaganfällen assoziiert ist und dass der IMK der Bifurkation eine bessere Korrelation mit der ischämischen Herzerkrankung zeigt.

Demgegenüber belegten Hulthe und Kollegen [56], dass der IMK des Bulbus besser mit einer koronaren Herzerkrankung korreliert und Ali und Kollegen [5] konnten in einer Verlaufsbeobachtung nachweisen, dass der IMK des Bulbus und der A. carotis interna, aber nicht der A. carotis communis, mit dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen korreliert. Hinsichtlich des Risikos für das Auftreten eines Myokardinfarktes konnten del Sol und Mitautoren [38] keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Meßpunkte des IMK im Bereich der Arteria carotis communis, Arteria carotis interna oder der Bifurkation detektieren. Aufgrund der besseren Durchführung sollte die Messung des IMK im Bereich der Arteria carotis communis 1 cm distal des Bulbus erfolgen, wie in den meisten Studien [9,32,38,51,52, 69,95] und auch in der vorliegenden Arbeit durchgeführt wurde. Das allerdings die Befunde einer kombinierten Messung der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis und Arteria carotis interna das Risiko eines Myokardinfarktes erhöhen kann, stellte O'Leary [87] in seiner Arbeit dar.

Bots und Kollegen [16] konnten zeigen, dass hinsichtlich der Messung „near“ (anterior) oder „far wall“ (dorsal, posterior) kein Unterschied hinsichtlich der generalisierten Atherosklerose und dem Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen besteht. Im Vergleich mit histologischen Aufarbeitungen entspricht die dorsale, posteriore Wand jedoch mehr der realen Wanddicke [19].

Die Messung des einfachen maximalen Wertes des IMK zeigt zwar eine gute Praktikabilität, scheint aber in Wertung neuerer Arbeiten [9,37,55], welche einen maximalen und mittleren Wert für den IMK angaben, nicht ausreichend. Allerdings konnte sich bisher kein Standardverfahren herauskristallisieren [18].

Die fehlende statistische Korrelation zwischen IMK und KHK in dieser Arbeit könnte durch eine zu geringe Patientenzahl aber auch durch die Untersuchungsmethodik bedingt sein.

#### 4.1.2. Plaques und Stenosen

Dopplersonographisch erfasste Stenosen der Karotiden identifizieren Patienten mit einem hohen Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden. Diese Patienten profitieren von einem aggressiven Therapiemanagement der Risikofaktoren und/oder einer Karotidendarteriektomie [58,67,96]. Die Wertung von Plaques sowie die Plaquemorphologie fand zunehmende Bedeutung, um bei zunächst klinisch asymptomatischen Patienten die Entwicklung von cerebralen Symptomen zu beobachten.

In der vorliegenden Arbeit konnten doppler- und duplexsonographisch bei 66 Patienten (49,6%) Plaques in der A. carotis communis dargestellt werden, wobei 32 Patienten (24,1%) weiche Plaques und 34 Patienten (25,5%) harte Plaques aufwiesen. Eine Stenose / Verschluss wurde bei 18 Patienten (13,5%) detektiert.

In der multivariaten Analyse nach Adjustierung vorhandener Risikofaktoren zeigten lediglich die Stenosen und Verschlüsse ein nahezu neunfach erhöhtes Risiko einer koronaren Herzerkrankung.

In einer Vielzahl von Studien [7,48,52,61,73,95] wurden unterschiedliche Methoden zur Plaquebeurteilung herangezogen. Eine häufig verwendete Einteilung ist die Gray-Weale Klassifikation, welche die Plaquemorphologie in 4 Stadien einteilt.

Arnold und Mitarbeiter [7] konnten zeigen, dass diese Klassifikation eine nur geringe Reproduzierbarkeit aufweist und empfiehlt die Reduktion der Beurteilung auf 2 Stadien, in überwiegend echoarme (weiche) und überwiegend echoreiche (harte) Plaques. Diese Unterteilung der Plaquemorphologie war auch Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

Plaques und Stenosen bzw. Verschlüsse wurden in der vorliegenden Arbeit im Bereich der Arteria carotis communis, Arteria carotis interna, Arteria carotis externa und im Bulbus detektiert. Die einzelnen Gefäßabschnitte wurden nicht getrennt bewertet. Demgegenüber wiesen Kallikazaros und Mitarbeiter [61] nach, dass Plaques am häufigsten im Bulbus, gefolgt von der Arteria carotis interna und der Arteria carotis communis auftreten.

Bei der Beurteilung des Stenosegrades in den Karotiden zeigten sich übereinstimmende Messverfahren. Eine Flussgeschwindigkeit  $> 1,2$  m/sec mittels PW- und Farbdopplersonographie ermittelt eine Stenose  $> 50\%$  [3,28,95].

#### 4.2. Erfassung und Bedeutung atherosklerotischer Veränderungen in der thorakalen Aorta

In der vorliegenden Arbeit zeigten 58 Patienten (40%) pathologisch atherosklerotische Veränderungen in der Aorta descendens, wobei 19 Patienten (13,1%) das Stadium II mit Plaques  $< 4$  mm aufwiesen, 39 Patienten (26,9%) zeigten das Stadium III/IV mit Plaques  $\geq 4$  mm mit oder ohne komplexe Anteile. Zur Detektion dieser atherosklerotischen Veränderungen wurde die transösophageale Echokardiographie gewählt. Diese Untersuchungsmethode ermöglicht die komplette Beurteilung der atherosklerotischen Veränderungen der thorakalen Aorta von leichten Intimaverdickungen bis zu komplexen Plaques mit und ohne mobile Anteile.

Vaduganathan [109] konnte aufzeigen, dass die während einer Aorten-Operation mittels transösophagealer Echokardiographie erhobenen atherosklerotischen Veränderungen der Aorta in 73% mit den nachfolgend pathologisch aufgearbeiteten Befunden übereinstimmten. Diskrepanzen gab es lediglich in der Beurteilung von flachen Ulzerationen. Die Unterbrechung der Intimaoberfläche konnte in der transösophagealen Echokardiographie nicht ausreichend erfasst werden. Dies ist insofern von Bedeutung, dass sich an diesen Stellen möglicherweise Thromben befanden, die bereits embolisiert sind und so eine Zuordnung zu den komplexen Plaques nicht erfolgte, bzw. diese unterbewertet wurden.

Im Vergleich zum TEE dient das Röntgenbild nur als Screening-Methode für grobe calcifizierende atherosklerotische Veränderungen, insbesondere des Aortenknopfes [77]. In der Computertomographie ebenso wie in der Magnetresonanztomographie können atherosklerotische Plaques der Aorta quantitativ und qualitativ zwar beurteilt werden, jedoch ist die Sensitivität für mobile oder adhaerente Thromben gering [77,108].

Die Beurteilung der atherosklerotischen Veränderungen der thorakalen Aorta erfolgte in der Aorta descendens. Einige Studien konnten zeigen, dass in diesem Segment die Prävalenz der Veränderungen am höchsten ist [4,13]. Lediglich Khoury [64] beschreibt eine gleichmäßige Verteilung von einfachen Plaques (Stadium II) in der Aorta ascendens (37%), im Aortenbogen (39%) und in der Aorta descendens (35%), wobei die komplexen Plaques (Stadium III/IV) eindeutig in der Aorta descendens vermehrt detektiert wurden (58%). Das Fehlen von Plaques (Stadium I) konnte in der Aorta ascendens am häufigsten aufgezeigt werden (63%). Bestätigt wurden diese Befunde durch eine Autopsie-Studie von Khatibzadeh [63]. Hier befanden sich die komplexen bzw. schwersten atherosklerotischen Veränderungen in der Aorta descendens und im Aortenbogen. Die Ursache dieser Verteilung der atherosklerotischen Läsionen ist wahrscheinlich durch die komplexe Flußdynamik, bedingt durch die Abgänge der großen Arterien und der damit verbundenen Strömungsumkehr, gegeben [77].

Ein Teil der ascendierenden Aorta wird durch die Trachea überlagert und die atherosklerotischen Läsionen an dieser Stelle könnten unterschätzt werden [106]. Bisher sind allerdings keine Standards zur Beurteilung der thorakalen Aorta und ihrer Segmente verfügbar [43].

Weinberger und Mitarbeiter zeigten in ihrer Arbeit [112], dass Plaques in der Aorta ascendens und im Aortenbogen durchaus von transthorakal nachweisbar sind. Durch Ansetzen der Ultraschallsonde in der Supraklavikulargrube konnten insbesondere Plaques in der distalen Aorta ascendens nachgewiesen werden, welche mittels TEE nicht ausreichend dargestellt werden konnten. Mit Hilfe dieser Methode gelang es Couturier und Mitarbeitern [29] sogar die Intima-Media-Dicke des Aortenbogens zu bestimmen und eine Korrelation zum Vorliegen einer KHK herzustellen. Diese interessante nicht-invasive Untersuchung bedarf aber weiterer prospektiver Studien, um das Risiko einer KHK zu evaluieren. Eine Kombination des transkutanen Ultraschalls mit der TEE könnte die Vorhersagbarkeit einer KHK oder kardiovaskulärer Ereignisse verbessern.

Zur Erfassung von atherosklerotischen Veränderungen ist weiterhin der intravaskuläre Ultraschall zu erwähnen [108]. Mit dieser invasiven Methode ist es möglich durch einen in die Aorta eingeführten Ultraschallkatheter einen detaillierten Einblick in die Architektur der Gefäßwand zu erhalten. Es erfolgt eine Messung von Gefäß-, Lumen- und Plaquedimensionen sowie die Beurteilung der transmuralen Gefäßbeschaffenheit. Hierbei spielt die Identifizierung von drohenden Plaquerupturen eine große Rolle [82]. Der intravaskuläre Ultraschall ist jedoch nicht routinemäßig an einem größeren Patientenkollektiv durchzuführen, da er zu kostenaufwendig und noch nicht ausreichend standardisiert ist.

Die transösophageale Echokardiographie als eine semiinvasive, kostengünstige Untersuchungsmethode, ist mit geringem Aufwand, seltenen Komplikationen und mit ausreichender Aussagefähigkeit sowohl bei stationären als auch bei ambulanten Patienten durchführbar. Allerdings ist der Einsatz als Screeningverfahren fragwürdig und sollte nur bei Patienten mit gezielter Indikation gewählt werden.

Nach Einführung der transösophagealen Echokardiographie konnte die Bedeutung atherosklerotischer Veränderungen in der thorakalen Aorta in Bezug auf andere Organerkrankungen, insbesondere Embolien, dargestellt werden. Insgesamt wurde evaluiert, dass Plaques  $\geq 4$  mm mit und ohne komplexe Anteile mit dem Auftreten von arteriellen Embolien korrelierten [6,27,46,107].

Weiterhin wurde belegt, dass die Atherosklerose der Aorta ein Marker für eine generalisierte Atherosklerose darstellt und mit einem erhöhten Risiko von Morbidität und Mortalität verbunden ist [35,44,79]. In der „French Study of Aortic Plaques in Stroke Group“ [6] wurde empfohlen, die Atherosklerose der Aorta mit einer Plaquedicke  $\geq 4$  mm als unabhängigen Prädiktor für vaskuläre Erkrankungen jeglicher Art anzusehen und sie als Marker zur Selektierung von Patienten mit erhöhtem Risiko für vaskuläre Erkrankungen einzusetzen.

#### 4.3. Wertung sonographisch erhobener Befunde in Bezug zum Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war zu untersuchen, inwieweit die atherosklerotischen Veränderungen zweier Gefäßregionen, der Aorta descendens und der Karotiden, auf das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung hinweisen.

Die erhobenen Daten wurden in einer multivariaten Analyse nach Risikofaktoren adjustiert, da die unabhängigen Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Nikotinabusus und Adipositas eine generalisierte Atherosklerose anzeigen und gemeinsame Risikofaktoren der Atherosklerose der Aorta, der Karotiden und auch der koronaren Herzerkrankung darstellen [105].

##### 4.3.1. Doppler-/ Duplexsonographie der extrakraniellen Gefäße

Eine enge Beziehung zwischen der Atheromatose der Karotiden und einer koronaren Herzerkrankung zeigt sich z.B. darin, dass bei mehr als 12% der Patienten mit koronarer Herzerkrankung eine hochgradige, operationswürdige Stenose der A. carotis interna vorliegt [45]. Bei Patienten mit einer Herzklappenerkrankung kann präoperativ mittels routinemäßig durchgeführter Koronarangiographie eine koronare Herzerkrankung mit einer Prävalenz von ca. 30% nachgewiesen werden [80]. Dieses Ergebnis wird in der vorliegenden Arbeit bestätigt. 25% der Patienten mit einer Klappenerkrankung zeigen eine koronare Herzerkrankung.

##### 4.3.1.1. Intima-Media-Komplex

In der vorliegenden Arbeit stellt eine pathologische Intima-Media-Dicke kein erhöhtes Risiko einer koronaren Herzerkrankung dar (OR 1,9; CI 0,6-5,7).

Dieses Ergebnis deckt sich mit dem von Nowak und Mitarbeitern [82] erhobenen Befund, obwohl eine Vielzahl von Studien belegen konnten, dass eine signifikante Korrelation zwischen pathologischer Intima-Media-Dicke und einer koronaren Herzerkrankung besteht [2,30,32,34,42,47,53,78,81,86,100,110]. Ein pathologischer IMK der Karotiden korreliert auch mit einer Myokardischämie im Belastungs-EKG bei sonst asymptomatischen Patienten [81]. Darüberhinaus konnte Geroulakos [47] in seiner Arbeit belegen, dass ein IMK  $\geq 0,85$  mm einen signifikanten linearen Trend zur Anzahl der erkrankten Koronararterien darstellt.

In verschiedenen Publikationen wurde nicht nur die Korrelation eines pathologischen IMK mit dem Vorhandensein einer koronaren Herzerkrankung untersucht, zusätzlich wurden auch Zusammenhänge mit klinischen Symptomen und Ereignissen evaluiert.

Verlaufsbeobachtungen zeigten, dass ein pathologischer IMK mit dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen korreliert [50,21]. O'Leary und Mitarbeiter [87] konnten belegen, dass über einen Zeitraum von 6,2 Jahren bei Patienten älter als 65 Jahren ohne kardiovaskuläre Anamnese ein pathologischer IMK nach Adjustierung von Risikofaktoren direkt mit einem erhöhten Risiko für Myokardinfarkt und Schlaganfall assoziiert ist. Zum gleichen Ergebnis kamen Bots und Mitarbeiter [17] im Rahmen der Rotterdam Studie. Chambless und Mitarbeiter [23,24] zeigten in der ARIC-Studie (the Atherosclerosis Risk in Communities), dass der IMK ein nicht invasiver Prädiktor für ein zukünftiges Auftreten einer koronaren Herzerkrankung sowie eines Schlaganfalles darstellt. Weiterhin konnten Crouse und Mitarbeiter [34] aufzeigen, dass eine Progression des IMK im Beobachtungszeitraum von 3 Jahren bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung dreimal so schnell verläuft wie bei Patienten ohne KHK und dass eine Progression des Intima-Media-Komplexes mit einem erhöhten Risiko von Myokardinfarkt und plötzlichem Herztod verbunden ist [54].

In einer großen Metaanalyse von 8 Studien wurde bei 37197 Patienten über einen mittleren Zeitraum von 5,5 Jahren das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen in Abhängigkeit von dem IMK der Carotiden untersucht. Es zeigte sich, dass sich mit einer Zunahme des IMK um 0,1 mm das Herzinfarktrisiko um 10-15% und das Schlaganfallrisiko um 13-18% erhöht [71].

Adams und Kollegen [2] zeigten eine signifikante Korrelation des IMK mit dem Vorhandensein und der Schwere einer koronaren Herzerkrankung. Aufgrund der geringen Spezifität und Sensitivität sollte der IMK klinisch jedoch nicht zur Identifizierung von Patienten mit oder ohne koronare Herzerkrankung eingesetzt werden.

Einige Studien [19,52,69,111] konnten demonstrieren, dass nicht nur der IMK der Karotiden, sondern auch der IMK anderer Gefäßregionen herangezogen werden kann, um einen Zusammenhang mit dem Vorhandensein einer KHK zu evaluieren.

Der IMK der Arteria femoralis wies eine signifikante Korrelation mit kardiovaskulären Erkrankungen [19], dem Risiko einer operativen Koronarrevaskularisation [52] und dem Vorhandensein und der Schwere einer koronaren Herzerkrankung [69] auf. Bezüglich des IMK der Arteria brachialis evaluierten Weidinger und Mitarbeiter [111], dass dieser einen unabhängigen Prädiktor für das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung darstellt. Demgegenüber zeigten Bucciarelli und Kollegen [19] keine Korrelation des IMK der Arteria brachialis zu kardiovaskulären Erkrankungen.

Aufgrund der geringen Datenlage hat sich der IMK der A. femoralis und der A. brachialis bisher nur selten zur Risikostratifizierung durchgesetzt.

Dass in der vorliegenden Arbeit der IMK der Karotiden keinen Prädiktor einer koronaren Herzerkrankung darstellt, könnte darin zu sehen sein, dass mit der Koronarangiographie und dem Ultraschall zwei Methoden mit unterschiedlichen Meßsubstraten gegenübergestellt wurden. Der pathologische IMK zeigt eine Frühatherosklerose an, welche in den Koronarien mittels Angiographie nicht sicher darzustellen ist [32]. Weiterhin liegen dem IMK und der Plaqueformation zwei unterschiedliche pathologische Prozesse zu Grunde [2,101]. Der IMK beinhaltet zu 20% die Intima und zu 80% die Media. Ein Plaque ist größtenteils auf eine Veränderung der Intima zurückzuführen. Zwei Publikationen [36,85] verglichen die Ultraschallbefunde der Karotiden wie IMK und Plaques mit der Kalzifizierung der Koronargefäße mittels Elektronenstrahltomographie (EBT) und belegten eine deutliche Assoziation. Heute ist aufgrund der technischen Entwicklung das EBT von der Kardio-Computertomographie (Kardio-CT) aufgrund der schnelleren zeitlichen Auflösung nahezu abgelöst.

Mit Hilfe des Kardio-CT ist es möglich einen sogenannten koronaren Kalkscore zu bestimmen, um eine prognostische Aussage zum Vorliegen bzw. zur Entwicklung einer KHK zu treffen [99]. Ob in Zukunft das Kardio-CT zur Risikostratifizierung einer KHK die Doppler- und Duplexsonographie der Karotiden verdrängt, erscheint aufgrund der Kosten und der Strahlenbelastung fraglich.

#### 4.3.1.2. Plaques

In der vorliegenden Untersuchung fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Nachweis von weichen (OR 0,8; CI 0,2-3,0) und harten (OR 1,4; CI 0,4-5,3) Plaques in den Karotiden und dem Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung.

Demgegenüber konnten einige Publikationen eine enge Beziehung zwischen Plaques in den Karotiden und einer koronaren Herzerkrankung evaluieren [48,83,84,97]. Giral und Mitarbeiter [48] zeigten in einer multivariaten Analyse, dass bei Nachweis von Plaques in den Karotiden das Risiko einer KHK um bis zu 15-fach erhöht ist (OR 15,2; CI 5,0-54,5), wobei ein Plaque ab einer Intima-Media-Dicke > 1 mm definiert wurde und keine Unterscheidung bezüglich der Morphologie erfolgte.

Ebenso belegten Nowak und Kollegen [84], dass Patienten mit einer koronaren Mehrgefäßerkrankung eine höhere Inzidenz von beidseitigen Plaques aufweisen, als Patienten mit einer koronaren Eingefäßerkrankung. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Nossen und Mitarbeiter [83]. Sie konnten belegen, dass kalzifizierte Plaques nicht nur mit einer koronaren Herzerkrankung korrelieren, sondern dass auch zwischen der Anzahl der kalzifizierten Plaques und dem Schweregrad einer koronaren Herzerkrankung eine signifikante Korrelation besteht. Plaques in den Karotiden stellen im Vergleich zum IMK einen besseren Prädiktor für das Risiko eines Myokardinfarktes dar [97].

Nicht nur die Plaquemorphologie kann hinweisend für das Vorhandensein einer koronaren Herzerkrankung sein.

Spence [101] evaluierte, dass auch die Plaquefläche und das Plaquevolumen, gemessen im 3D-Ultraschall, mit dem Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung korrelieren. Die 3D-Ultraschallmessung ist ein neues nicht-invasives Untersuchungsverfahren zur Bestimmung des Plaquevolumens [68] und der Stenose [113] in den Carotiden. Keberle und Mitautoren [62] konnten jedoch zeigen, dass insbesondere die Detektion von Karotisstenosen keine diagnostischen Vorteile gegenüber der 2D-Sonographie bietet und vergleichbare Ergebnisse wie die digitale Subtraktionsangiographie liefert.

#### 4.3.1.3. Stenosen / Verschlüsse

Stenosen und/oder Verschlüsse in den Karotiden sind mit einem bis zu neunfach erhöhten Risiko einer koronaren Herzerkrankung verbunden (OR 8,9; CI 1,4-57,4).

Es zeigt sich ein akzeptabler positiv prädiktiver Wert (83,0%), eine hohe Spezifität (95,8%), eine niedrige Sensitivität (24,1%) und ein mäßiger negativ prädiktiver Wert (59,1%). Dieses Ergebnis lässt den Schluss zu, dass auch bei fehlenden Stenosen eine koronare Herzerkrankung nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Setzt man das Vorhandensein einer Stenose/Verschluss in Bezug zur Schwere einer koronaren Herzerkrankung, so besteht bei Nachweis einer Stenose und/oder Verschluss ein Trend zum Vorliegen einer koronaren Dreifäßerkrankung.

Die erhobenen Befunde stimmen mit den Ergebnissen von Chimowitz [25] und Sanguigni [98] überein. Chambers und Norris [22] konnten aufzeigen, dass Patienten mit einer Karotisstenose von > 75% ein höheres Risiko einer koronaren Herzerkrankung (8%/Jahr) aufweisen, als an einem Schlaganfall zu erkranken (6%/Jahr). Kallikazaros und Mitarbeiter [61] stellten einen signifikanten Zusammenhang zwischen Karotisstenosen und der Schwere einer koronaren Herzerkrankung (Hauptstammstenose oder koronare Dreifäßerkrankung) dar. Zusätzlich bezogen die Autoren die linksventrikuläre Auswurfraction mit in die Beurteilung ein. Bei Patienten mit einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion reflektiert die Karotisstenose das Vorhandensein einer schweren koronaren Herzerkrankung.

Demgegenüber zeigen Patienten mit einer normalen linksventrikulären Funktion ohne Karotisstenose keine schwere koronare Herzerkrankung.

Eine Stenose, ob in der Doppler- und Duplexsonographie oder in der Koronarangiographie nachgewiesen, ist nur eine von mehreren strukturellen Manifestationen der Atheromatose, die im Zusammenhang mit kardiovaskulären Ereignissen stehen [31]. Die Stenose zeigt eine späte Manifestation der diffusen Atherosklerose, welche zunächst die Basis des Gefäßbettes befällt und nicht unbedingt das Lumen einengt [33]. Es wird insbesondere am akuten Koronarsyndrom zunehmend ersichtlich, dass vor allem die Plaquecharakteristik und nicht nur die Existenz eines Plaque mit Lumeneinengung für kardiovaskuläre Ereignisse verantwortlich ist.

Der sogenannte vulnerable Plaque mit einem großen Lipidkern, einer fibrösen Kappe und einer hohen aktiven inflammatorischen Komponente, ist verantwortlich für die plötzliche Ruptur und den folgenden klinischen Ereignissen.

#### 4.3.2. Transösophageale Echokardiographie der thorakalen Aorta

Plaques  $\geq 4$  mm mit oder ohne komplexe Anteile (Stadium III/IV) sind in dieser Untersuchung mit einem vierfach erhöhten Risiko für das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung verbunden (OR 3,6; CI 1,3-10,0;  $p=0,0157$ ).

Dieses Ergebnis bestätigen vorangegangene Arbeiten [1,43,64,65,74,88]. In einer prospektiven Studie bezeichnete Tribouilloy [104] die Atherosklerose der Aorta als hochsensitiven unabhängigen Risikofaktor einer KHK (OR 20,3; CI 8,2-49,9;  $p=0,0001$ ). Iribarren [57] konnte belegen, dass auch computertomographisch detektierte atherosklerotische Veränderungen des Aortenbogens mit einem Risiko von 1,27 bei Männern (CI 1,11-1,45) und 1,22 bei Frauen (CI 1,07-1,38) mit einer KHK assoziiert ist. Betrachtet man die Wertigkeit der erhobenen Befunde, so ergibt sich für die Stadien II,III und IV der Atherosklerose der Aorta descendens in Bezug auf das Vorliegen einer KHK ein nahezu identischer positiv prädiktiver Wert (67%) und negativ prädiktiver Wert (66%) und eine Spezifität von 75% bzw. Sensitivität von 57%.

Dies bedeutet, dass von den in der TEE erhobenen pathologischen Befunden, 2/3 der Patienten eine KHK aufweisen, von denen wiederum ca. 50% eine koronare Dreigefäßerkrankung beinhalten. Wird in der TEE ein blander Befund erhoben, kann eine KHK jedoch nicht sicher ausgeschlossen werden, da 1/3 der Patienten eine KHK aufweisen. Hierbei zeigt sich überwiegend eine koronare 1-Gefäßerkrankung. Eine koronare Zwei- oder Dreigefäßerkrankung kann mit einem negativ prädiktiven Wert von 93 bzw. 94% nahezu ausgeschlossen werden.

Für die erhobenen sonographischen Daten lassen sich nur Wahrscheinlichkeiten ableiten. Bei sonographisch blanden Befunden sollten insbesondere bei klinisch symptomatischen Patienten und/oder bestehenden atherosklerotischen Risikofaktoren weitere Untersuchungsmethoden wie Ergometrie, Stressechokardiographie, Myokardszintigraphie und ggf. eine Koronarangiographie erfolgen. Bei atherosklerotischen Veränderungen in der TEE, insbesondere Stadium III und IV, ist die Durchführung einer Koronarangiographie aufgrund des fast vierfach erhöhten Risikos einer KHK indiziert.

Im Vergleich zur vorliegenden Studie konnten Tribouilloy [104], Kim [65], Parthenakis [88] und Leskinen [70] aufzeigen, dass bei Abwesenheit von atherosklerotischen Plaques in der Aorta thorakalis eine KHK wenig wahrscheinlich (negativ prädiktiver Wert zwischen 90 und 100%) ist. Demgegenüber berichtet Fazio [43] über einen positiv prädiktiven Wert von 95% versus negativ prädiktiven Wert von 82%. Die differierenden Befunde in diesen Studien bestätigen die Aussage der vorliegenden Arbeit, dass bei sonographisch blanden Befunden eine KHK nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Der relativ niedrige positiv prädiktive Wert könnte dadurch bedingt sein, dass die atherosklerotischen Veränderungen mit zwei unterschiedlichen Methoden erfasst werden. Dabei ist die Koronarangiographie im Vergleich zum Ultraschall nicht in der Lage, frühe atherosklerotische Läsionen zu erfassen. Demgegenüber steht der intravaskuläre Ultraschall der Koronarien, wo frühe atherosklerotische Veränderungen erfasst und die Plaque- und Stenosemorphologien besser beurteilt werden können [12,82]. So konnten Mintz und Mitarbeiter [75] in ihrer Arbeit belegen, dass von 884 Patienten mit unauffälligem Befund in der Koronarangiographie nur 6,8% auch im intravaskulären Ultraschall einen blanden Befund aufzeigten.

Vielleicht zeigen in Zukunft Befunde des intravaskulären Ultraschalls (IVUS) der Koronarien eine bessere Korrelation mit atherosklerotischen Veränderungen der transösophagealen Echokardiographie, denn beide Untersuchungsmethoden beruhen auf dem gleichen diagnostisch-physikalischen Prinzip. Der intravaskuläre Ultraschall ist aber zu kostenintensiv und auch eine invasive Methode, so dass ein routinemäßiger Einsatz nicht durchzusetzen sein wird. Er steht zur Zeit nur speziellen, wissenschaftlichen Fragestellungen wie der Restenose nach Ballonangioplastie, Stentoptimierung und der Transplantatvaskulopathie zur Verfügung [82].

Durch eine ständig sich weiterentwickelnde Technik wird es in Zukunft neuere Ultraschallmethoden zur Detektion der Atherosklerose geben. Die TEE, eine semiinvasive Untersuchungsmethode, könnte von dem nicht-invasiven Verfahren der 3D-Ultraschallmessung der Aorta abgelöst werden.

Bainbridge [8] berichtet im Rahmen der intraoperativen Echokardiographie von der Überlegenheit des 3D- gegenüber dem 2D-Ultraschall in der Lokalisierung, Identifizierung und Definierung von Plaques in der Aorta. In der Entwicklung befinden sich auch die 3D-TEE und der intravaskuläre 3D-Ultraschall der Aorta [20].

#### 4.4. Risikofaktorenmodelle und koronare Herzerkrankung

Da die Atherosklerose eine Systemerkrankung mit individuell unterschiedlicher Akzentuierung darstellt, kann man sich die Koinzidenz des peripher-vaskulären, zerebralen und koronaren Befalls zur Beurteilung der Atherosklerose zunutze machen. Zahlreiche Publikationen befassen sich mit sonographisch fassbaren Läsionen der extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße und der Aorta thorakalis als Screeningmarker für Koronararterienstenosen. Rohani und Mitarbeiter [94] konnten zeigen, dass die kombinierte Untersuchung der Carotiden und der Aorta thorakalis die Diagnostik und Prognose einer KHK verbessert. In den meisten Untersuchungen wurde jedoch nur eine Gefäßprovinz auf das Vorhandensein einer KHK evaluiert.

Um die Vorhersagbarkeit der KHK zu verbessern, wurden in der vorliegenden Arbeit neben den Ultraschallbefunden kardiovaskuläre Risikofaktoren zur Beurteilung auf das Vorliegen einer KHK mit herangezogen.

Aus den vorliegenden Daten könnte folgendes Procedere von Patienten mit Verdacht auf koronare Herzerkrankung vorgeschlagen werden:

Zeigen Patienten weniger als 2 kardiovaskuläre Risikofaktoren und einen unauffälligen sonographischen Befund in der DEG und der TEE, liegt der negativ prädiktive Wert für das Vorliegen einer KHK bei 84,6%. Damit ist bei dieser Befundkonstellation der Nachweis einer KHK unwahrscheinlich.

Demgegenüber weisen Patienten mit mehr als zwei Risikofaktoren, Stenosen/Verschlüssen in der DEG und/oder Plaques  $\geq 4$  mm in der TEE mit einer Wahrscheinlichkeit von 73,0% eine koronare Herzerkrankung auf. Bei hoher Spezifität von 93,1% sollte bei allen diesen Patienten eine weitere invasive Diagnostik durchgeführt werden.

Durch die Erstellung von Risikomodellen konnten gegenüber der Einzelwertung der erhobenen sonographischen Befunde sowohl der positiv und negativ prädiktive Wert, als auch die Sensitivität und Spezifität verbessert werden.

Einige Autoren konnten durch die Kombination verschiedener Untersuchungen eine verbesserte Aussage bezüglich dem Vorliegen einer KHK erzielen.

Belhassen und Mitarbeiter [11] kombinierten die Messung des IMK der Karotiden mit dem IMK der thorakalen Aorta. Sie konnten belegen, dass ein IMK der Karotiden  $< 0,55$  mm und ein IMK der Aorta  $< 3$  mm Prädiktoren für eine fehlende KHK darstellen. Durch die Kombination beider Methoden erhöhte sich die Spezifität, der negativ prädiktive Wert und die Sensitivität blieben unverändert.

O'Leary [87] stellte in seiner Arbeit dar, dass sich das Risiko eines Myokardinfarktes durch eine kombinierte Messung der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis und Arteria carotis interna mit Erhebung eines pathologischen Befundes erhöht.

Obwohl der pathologische IMK einen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt [9,37] zeigte del Sol [37], dass ein erhöhter IMK der Arteria carotis im Vergleich zu konventionellen kardiovaskulären Risikofaktoren das Risiko einer KHK nicht erhöht.

In der vorliegenden Untersuchung lässt sich aus der Risikostratifizierung schlussfolgern, dass bei kardial asymptomatischen Patienten mit sonographisch erhobenen atherosklerotischen Gefäßveränderungen ein erhöhtes Risiko einer KHK besteht. Aus diesem Grund ist vor operativen Eingriffen, z.B. Gefäßchirurgie, eine Koronarangiographie anzuraten. Andererseits kann ein unauffälliger peripherer Gefäßstatus eine relevante KHK nicht sicher ausschließen, so dass bei Patienten mittleren und höheren Alters, z.B. vor einem Herzklappenersatz, nicht auf eine Koronarangiographie verzichtet werden sollte.

Weiterhin stellen die DEG und die TEE der Aorta descendens in der Abschätzung des Vorliegens flussrelevanter Koronararterienstenosen und der Indikationsstellung zur Invasivdiagnostik, insbesondere bei unklarer Befundkonstellation von Ischämietests, eine wertvolle Unterstützung dar.

Zusätzlich erhält man einen Informationsgewinn über eventuelle Karotisstenosen, deren Inzidenz beim koronarkranken Patienten erhöht ist, sowie über Aortenplaques, die für embolisch bedingte neurologische Defizite, z.B. intraoperativ oder im Rahmen einer Koronarangiographie mit Zugang über die Arteria femoralis, verantwortlich sein können.

Neue bildgebende Verfahren wie das Kardio-CT oder die Kardio-Magnetresonanztomographie ergänzen die nichtinvasive Diagnostik zur Evaluierung einer KHK und werden bei speziellen Fragestellungen zunehmend eingesetzt [99]. Limitierende Faktoren beider Untersuchungstechniken sind dabei der hohe Kostenaufwand, die lokale Verfügbarkeit sowie nicht verwertbare diagnostische Bilder bei Patienten mit Vorhofflimmern [99]. Die Durchführung der Magnetresonanztomographie ist bei Patienten mit implantiertem Schrittmacher und Defibrillator kontraindiziert. Nicht zu vernachlässigen ist bei der Anwendung der Computertomographie die Exposition von Röntgenstrahlen [10,99] sowie das Risiko der Kontrastmittelgabe [26].

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Die Arteriosklerose als generalisierter Gefäßprozeß manifestiert sich klinisch in differenten Stromgebieten. Inwieweit sonographisch erfaßte Veränderungen von thorakaler Aorta und Karotiden hämodynamisch wirksame Koronarstenosen voraussagen können, war Gegenstand dieser Untersuchung.

Bei 145 konsekutiven Patienten (37% Frauen, 63% Männer, mittleres Alter 60 Jahre) mit koronarer Herzkrankheit (n=61,42%), Klappenerkrankung (n=79,55%) und Kardiomyopathie (n=5,3%) wurde bei vorliegendem Koronarangiographiebefund eine transösophageale Echokardiographie und Doppler- und Duplexsonographie der Karotiden durchgeführt. Erfaßt wurden in der Doppler- und Duplexsonographie der Karotiden der Intima-Media-Komplex, weiche und harte Plaques, sowie Stenosen > 50% und Verschlüsse. In der transösophagealen Echokardiographie erfolgte die Unterscheidung in Plaques < 4 mm und  $\geq$  4 mm, mit oder ohne komplexe Anteile. In der Koronarangiographie wurde bei Stenosen  $\geq$  60% von einer hämodynamisch wirksamen koronaren Herzerkrankung ausgegangen.

In der Doppler- und Duplexsonographie der Karotiden wiesen 10% der Patienten einen alleinigen pathologischen Intima-Media-Komplex, 25% der Patienten harte Plaques und 13% Stenosen/Verschlüsse auf. Plaques  $\geq$  4 mm mit oder ohne komplexe Anteile wurden in der transösophagealen Echokardiographie in 27% der Patienten erfaßt. Nach Adjustierung vorhandener Risikofaktoren waren in der multivariaten Analyse Stenosen und Verschlüsse (Odds-Ratio 8,9; CI 1,4-57,4;p=0,02) in der Doppler- und Duplexsonographie der Karotiden und Plaques  $\geq$  4 mm mit oder ohne komplexe Anteile in der transösophagealen Echokardiographie (Odds-Ratio 3,6; CI 1,3-10,0; p<0,02) mit einem erhöhten Risiko einer koronaren Herzerkrankung verbunden.

Zur Risikostratifizierung wurden Risikokollektive mit typischer Befundkonstellation erstellt. Bei unauffälligem Befund in der transösophagealen Echokardiographie und in der Doppler- und Duplexsonographie der Karotiden sowie fehlenden Risikofaktoren liegt mit einer Wahrscheinlichkeit von 85% keine koronare Herzerkrankung vor.

Demgegenüber kann man bei Patienten mit einer Wahrscheinlichkeit von 73% von einer koronaren Herzerkrankung ausgehen, wenn mehr als zwei Risikofaktoren, Stenosen/Verschlüsse in den Karotiden und/oder Plaques  $\geq 4$  mm in der Aorta descendens vorliegen.

Aufgrund der erhobenen Befunde lässt sich darstellen, dass bei kardial asymptomatischen Patienten mit sonographisch erhobenen atherosklerotischen Gefäßveränderungen ein erhöhtes Risiko einer koronaren Herzerkrankung besteht. Aus diesem Grund ist vor operativen Eingriffen, z.B. Gefäßchirurgie, eine Koronarangiographie anzuraten. Andererseits kann ein unauffälliger peripherer Gefäßstatus eine relevante koronare Herzerkrankung nicht sicher ausschließen, so dass bei Patienten ab dem mittleren Alter, z.B. vor einem Herzklappenersatz, nicht auf eine Koronarangiographie verzichtet werden sollte.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Acaturk E, Demir M, Kanadas M. Aortic atherosclerosis is a marker for significant coronary artery disease. *Jpn Heart* 1999;40(6):775-781.
2. Adams MR, Nakagomi A, Keech A et al. Carotid intima-media thickness is only weakly correlated with the extent and severity of coronary artery disease. *Circulation* 1995;92:2127-2134.
3. Adler Y, Koren A, Fink M et al. Association between mitral annulus calcification and carotid atherosclerotic Disease. *Stroke* 1998;29:1833-1837.
4. Agmon Y, Khandheria B, Meissner I et al. Independent assoziation of high blood pressure and aortic atherosclerosis. *Circulation* 2000;102:2087-2092.
5. Ali YS, Rembold KE, Weaver B et al. Prediction of major adverse cardiovascular events by age-normalized carotid intimal medial thickness. *Atherosclerosis* 2006;187(1):186-190.
6. Amarenco P, Cohen A, Tzourio C et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. The french study of aortic plaques in stroke group. *N Engl J Med* 1996;334:1216-1221.
7. Arnold JAC, Modaresi KB, Thomas N, Taylor PR, Padayachee TS. Carotid Plaque Characterization by Duplex Scanning. *Stroke* 1999;30:61-65.
8. Bainbridge D. 3-D imaging for aortic plaque assessment. *Semin Cardiothoracic Vasc Anesth* 2005;9(2):163-165.
9. Baldassarre D, Amato M, Bondioli A, Sirtori CR, Tremoli E. Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice

correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke* 2000; 31:2426-2430.

10. Becker CR, Schätzl M, Feist H et al. Strahlenexposition bei der CT-Untersuchung des Thorax und Abdomens. *Der Radiologe* 2004;38(9):726-729.
11. Belhassen L, Carville C, Pelle G et al. Evaluation of carotid artery and aortic intima-media thickness measurements for exclusion of significant coronary atherosclerosis in patients scheduled for heart valve surgery. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1139-1144.
12. Birgelen v C, Hartmann M, Mintz GS, Baumgart D, Schmermund A, Erbel R. Relation between progression and regression of atherosclerotic left main coronary artery disease and serum cholesterol levels as assessed with serial longterm ( $\geq 12$  months) follow-up intravascular ultrasound. *Circulation* 2003;108:2757-2768.
13. Blackshear JL, Pearce LA, Hart R et al. Aortic plaque in atrial fibrillation. *Stroke* 1999;30:834-840.
14. Blauth CI, Cosgrove DM, Webb BW et al. Atheroembolism from the ascending aorta: an emerging problem in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:1104-1112.
15. Bots ML, Mulder PG, Hofman A, van Es GA, Grobbee DE. Reproducibility of carotid vessel wall thickness measurements. The Rotterdam Study. *J Clin Epidemiol* 1994;47:921-930.
16. Bots ML, deJong PT, Hofmann A, Grobbee DE. Left, right, near or far wall common carotid intima-media thickness measurements. associations with cardiovascular disease and lower extremity arterial atherosclerosis. *J Clin Epidemiol* 1997;50(7):801-807.

17. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. The Rotterdam Study. *Circulation* 1997;96:1432-1437.
18. Bots ML, Baldassarre D, Simon A et al. Carotid intima-media thickness and coronary atherosclerosis: weak or strong relations? *Eur Heart J* 2007;28:398-406.
19. Bucciarelli P, Sramek A, Reiber JHC, Rosendaal FR. Arterial intima-media thickness and its relationship with cardiovascular disease and atherosclerosis: a possible contribution of medium-sized arteries. *Thromb Haemost* 2002;88:961-966.
20. Buck T, Gorge G, Hunold P, Erbel R. Three-dimensional imaging in aortic disease by lighthouse transesophageal echocardiography using intravascular ultrasound catheters. Comparison to three-dimensional intra-aortic ultrasound imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11(3):243-258.
21. Burke GL, Evans GW, Riley WA et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in communities (ARIC) Study. *Stroke* 1995;26(3):386-391.
22. Chambers BR, Norris JW. Outcome in patients with asymptomatic neck bruits. *N Engl J Med* 1986;315:860-865.
23. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR et al. Association of CAD incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997;146:483-494.

24. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Study in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol* 2000;151:478-487.
25. Chimowitz MI, Weiss DG, Cohen SL et al. Cardiac prognosis of patients with carotid stenosis and no history of CAD. *Stroke* 1994;25:759-765.
26. Cochran ST. Anaphylactoid reactions to radiocontrast media. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005;5:28-31.
27. Cohen A, Tzourio C, Bertrand B et al. Aortic plaque morphology and vascular events. A follow-up study in patients with ischemic stroke. *Circulation* 1997;96:3838-3841.
28. Comess K, DeRook F, Beach K et al. Transesophageal echocardiography and carotid ultrasound in patients with cerebral ischemia: Prevalence of findings and recurrent stroke risk. *J Am Coll Cardiol* 1994;23: 1598-1603.
29. Couturier G, Voustantiok A, Weinberger J, Fuster V. Correlation between coronary artery disease and aortic arch plaque thickness measured by non-invasive B-mode ultrasonography. *Atherosclerosis* 2006;185(1):159-164.
30. Craven TE, Ryu JE, Espeland MA et al. Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis: a case control study. *Circulation* 1990;82:1230-1242.
31. Crouse JR, Thompson CJ. An evaluation of methods for imaging and quantifying coronary and carotid lumen stenosis and atherosclerosis. *Circulation* 1993;87(suppl. II):II17-II33.

32. Crouse JR, Craven TE, Hagaman AP. Association of coronary disease with segment-specific intimal-medial thickening of the extracranial carotid artery. *Circulation* 1995;92:1141-1147.
33. Crouse, JR. Predictive of carotid 2-dimensional ultrasound. *Am J Cardiol* 2001;88:27E-30E.
34. Crouse JR, Tang R, Espeland MA, Terry JG, Morgan T, Mercuri M. Associations of extracranial carotid atherosclerosis progression with coronary status and risk factors in patients with and without coronary artery disease. *Circulation* 2002;106:2061-2066.
35. Davila-Roman V, Murphy S, Nickerson N et al. Atherosclerosis of the ascending aorta is an independent predictor of long-term neurologic events and mortality. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1308-1316.
36. Davis PH, Dawson JD, Mahoney LT, Lauer RM. Increased Carotid intimal-medial thickness and coronary calcification are related in young and middle-aged adults. *Circulation* 1999;100:838-842.
37. Del Sol AI, Moons KGM, Hollander M et al. Is carotid intima-media thickness useful in cardiovascular disease risk assessment? The Rotterdam Study. *Stroke* 2001;32:1532-1538.
38. Del Sol AI, Bots ML, Grobbee DE, Hofmann A, Witteman JCM. Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2002;23:934-940.
39. Di Tullio MR, Sacco RL, Savoia MT, Sciacca E, Homma S. Aortic atheroma morphology and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *Am Heart J* 2000;139:329-336.

40. Di Tullio MR, Sacco R, Savoia MT, Sciacca R, Homma S. Gender differences in the risk of ischemic stroke associated with aortic atheromas. *Stroke* 2000;31:2623-2627.
41. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women. *Stroke* 1999;30:841-850.
42. Enderle MD, Schroeder S, Meisner C, Baumbach A, Haering HU, Karsch KR. Comparison of peripheral endothelial dysfunction and intimal media thickness in patients with suspected coronary artery disease. *Heart* 1998;80:349-354.
43. Fazio GP, Redberg RF, Winslow T, Schiller NB. Transesophageal echocardiographically detected atherosclerotic aortic plaque is a marker for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:144-150.
44. Ferrari E, Vidal MD, Chevallier T, Baudouy M. Atherosclerosis of the thoracic aorta and aortic debris as a marker of poor prognosis: Benefit of oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1317-1322.
45. Gansera B, Schmidtler F, Angelis I, Weingartner J, Spiliopoulos K, Kemkes BM. Thrombendarteriektomie der Arteria carotis und simultane Herzoperation. *Z Kardiol* 2004;93:49-57.
46. Gardner TJ, Horneffer PJ, Manolio TA et al. Stroke following coronary artery bypass grafting: a ten year study. *Ann Thorac Surg* 1985;40:574-581.
47. Geroulakos G, O'Gorman DJ, Kalodiki E, Sheridan DJ, Nicolaidis AN. The carotid intima-media thickness as a marker of the presence of severe symptomatic coronary artery disease. *Eur Heart J* 1994;15:781-785.

48. Giral P, Bruckert E, Dairou F et al. Usefulness in predicting coronary artery disease by ultrasonic evaluation of the carotid arteries in asymptomatic hypercholesterolemic patients with positive exercise stress tests. *Am J Cardiol* 1999;84:14-17.
49. Graner M, Varpula M, Kahri J et al. Association of carotid intima-media thickness with angiographic severity and extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2006;97(5):624-629.
50. Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med* 1994;236:567-573.
51. Groot de E, Jukema W, Montauban van Swijndregt AD et al. B-mode ultrasound assessment of pravastatin treatment effect on carotid and femoral artery walls and its correlations with coronary arteriographic findings: A report of the Regression Growth evaluation Statin Study (REGRESS). *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1561-1567.
52. Held C, Hjerdahl P, Eriksson SV, Björkander I, Forslund L, Rehnqvist N. Prognostic implications of intima-media thickness and plaques in the carotid and femoral arteries in patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J* 2001;22:62-72.
53. Hijmering ML, Bots ML, Stroes ESG, Morrison P, Rabelink TJ. Non-invasive evaluation of vascular function. *Eur Heart J Supplements* 1999;1(Suppl M): M18-M26.
54. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L et al. The Role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998;128:262-269.

55. Homma S, Nobuyoshi H, Ishida H, Ishii T, Araki G. Carotid plaque and intima-media thickness assessed by B-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians. *Stroke* 2001;32:830-835.
56. Hulthe J, Wikstrand J, Emanuelsson H, Wiklund O, de Feyter PJ, Wendelhag I. Atherosclerotic changes in the carotid artery bulb as measured by B-mode ultrasound are associated with the extent of coronary atherosclerosis. *Stroke* 1997;28:1189-1194.
57. Iribarren C, Sidney S, Sternfeld B, Browner W. Calcification of the aortic arch. Risk factors and association with coronary heart disease, stroke, and peripheral vascular disease. *JAMA* 2000;283:2810-2815.
58. Jansen W, Koennecke HC. Prophylaxe zerebrovaskulärer Erkrankungen. *Psychoneuro* 2005;31(5):276-281.
59. Kablak-Ziembicka A, Tracz W, Przewlocki T, Pieniazek P, Sokolowski A, Konieczynska M. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease. *Heart* 2004;90(11):1286-1290.
60. Kablak-Ziembicka A, Przewlocki T, Tracz W, Pieniazek P, Musialek P, Sokolowski A. Gender differences in carotid intima-media thickness in patients with suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;96(9):1217-1222.
61. Kallikazaros I, Tsioufis C, Sideris S, Stefanadis C, Toutouzas P. Carotid artery disease as a marker for the presence of severe coronary artery disease in patients evaluated for chest pain. *Stroke* 1999;30:1002-1007.

62. Keberle M, Jenett M, Wittenberg G, Keßler C, Beisert M, Hahn D. Vergleich zwischen 3D-Power-Doppler-Ultraschall, farbcodierte Duplexsonographie und digitaler Subtraktionsangiographie bei Karotisstenosen. *Fortschr Röntgenstr* 2001;173:133-138.
63. Khatibzadeh M, Mitusch R, Stierle U, Gromoll B, Sheikhzadeh A. Aortic atherosclerotic plaques as a source of systemic embolism. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:664-669.
64. Khoury Z, Gottlieb S, Stern S, Keren, A. Frequency and distribution of atherosclerotic plaques in the thoracic aorta as determined by transesophageal echocardiography in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997;79:23-27.
65. Kim HY, Kim CJ, Rho TH et al. Transesophageal echocardiographic detection of thoracic aortic plaque could noninvasively predict significant obstructive coronary artery disease. *Korean J Intern Med* 1999;14(2):20-26.
66. Kleinbaum DG: *Logistic Regression*.-Springer, New York 1994.
67. Kniemeyer HW, Rudofsky G, Bongers V, Beckmann H, Soliman A. Chirurgie der Karotisstenose- heute noch indiziert? Derzeitige Indikationen und zukünftige Anforderungen – eine Übersicht. *Dtsch Med Wschr* 2006;131:1819-1824.
68. Landry A, Spence JD, Fenster A. Measurement of carotid plaque volume by 3-dimensional ultrasound. *Stroke* 2004;35:864-869.
69. Lekakis JP, Papamichael CM, Cimponeriu AT et al. Atherosclerotic changes of extracoronary arteries are associated with the extent of coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2000;85:949-952.

70. Leskinen Y, Groundstroem K, Virtanen V, Lehtimäki T, Huhtala H, Saha H. Prediction of coronary artery disease by transoesophageal echocardiographic detection of thoracic aortic plaque in patients with chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2006;103(4):c157-c161.
71. Lorenz M, Markus HS, Bots M, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-Analysis. *Circulation* 2007;115(4):459-467.
72. Ludwig M, Petzinger-Kruthoff v A, Buquoy v M, Stumpe KO. Intima media thickness of the carotid arteries: Early pointer to atherosclerosis and therapeutic endpoint. *Ultraschall Med* 2003;24:162-174.
73. Mathiesen EB, Bonna KH, Joakimsen O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis. *Circulation* 2001;103:2171-2175.
74. Matsumura Y, Takata J, Yabe T, Chikamori T, Doi YL. Nachweis atherosklerotischer Aortenplaques mit transösophagealer Echokardiographie. *Chest* 1997;112:81-86.
75. Mintz GS, Painter JA, Pichard AD et al. Atherosclerosis in angiographically normal coronary artery reference segments: an intravascular ultrasound study with clinical correlations. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(7):1479-1485.
76. Mitusch R, Doherty C, Wucherpfennig H et al. Vascular events during follow-up in patients with aortic arch atherosclerosis. *Stroke* 1997;28:36-39.
77. Mitusch R, Stierle U, Sheikhzadeh A. Die Atherosklerose der Aorta als Quelle arterieller Embolien. *Z Kardiol* 1998;87:789-796.

78. Modi N, Kapoor A, Kumar S, Tewari S, Garg N, Sinha N. Utility of carotid intimal medial thickness as a screening tool for evaluation of coronary artery disease in pre-transplant end stage renal disease. *J Postgrad Med* 2006;52(4):266-270.
79. Montgomery DH, Ververis JJ, McGorisk G. Natural history of severe atheromatous disease of the thoracic aorta: a transoesophageal study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:95-101.
80. Morrison GW, Thomas RD, Grimmer SF, Silverton PN, Smith DR. Incidence of coronary artery disease in patients with valvular heart disease. *Br Heart J* 1980;44:630-637.
81. Nagai Y, Metter EJ, Earley CJ et al. Increased carotid artery intimal-medial thickness in asymptomatic older subjects with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1998;98:1504-1509.
82. Nissen SE, Yock P. Intravascular Ultraschall. Novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation* 2001;103:604-616.
83. Nossen J, Vierzigmann T, Weiß W, Lang E. Kalzifizierte Plaques der extrakraniellen hirnersorgenden Gefäße im Vergleich mit traditionellen Risikofaktoren als Prädiktor für relevante Koronararterienstenosen. *Herz* 2001;26:454-460.
84. Nowak J, Nilsson T, Sylven C, Jogrstrand T. Potential of carotid ultrasonography in the diagnosis of coronary artery disease. A comparison with exercise test and variance ECG. *Stroke* 1998;29:439-446.

85. Oei HHS, Vliegenhart R, Hak AE et al. The association between coronary calcification assessed by electron beam computed tomography and measures of extracoronary atherosclerosis. The Rotterdam Coronary Calcification Study. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1745-1751.
86. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the cardiovascular Health study. *Stroke* 1992;23:1752-1760.
87. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA et al. Carotid-artery intima media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999;340:14-22.
88. Parthenakis F, Skolidis E, Simantrakis E, Kounali D, Vardas P, Nihoyannopoulos P. Absence of atherosclerotic lesions in the thoracic aorta indicates absence of significant coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996;77:1118-1121.
89. Persson J, Stavenow , Wikstrand , Israelsson B, Formgren J, Berglund G. Noninvasive quantification of atherosclerotic lesions. Reproducibility of ultrasonographic measurement of arterial wall thickness and plaque size. *Arterioscler Thromb* 1992;12(2):261-266.
90. Persson J, Formgren J, Israelsson B, Berglund G. Ultrasound-determined intima-media thickness and atherosclerosis. Direct and indirect validation. *Arterioscler Thromb* 1994;14:261-264.
91. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: A direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399-1406.

92. Pitsavos C, Aggeli K, Barbetseas J et al. Effects of pravastatin on thoracic aortic atherosclerosis in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1998;82:1484-1488.
93. Riley WA, Barnes RW, Applegate WB et al. Reproducibility of non invasive ultrasonic measurement of carotid atherosclerosis: the Asymptomatic Carotid Artery Plaque Study. *Stroke* 1992;23:1062-1068.
94. Rohani M, Jogestrand T, Ekberg M et al. Interrelation between the extent of atherosclerosis in the thoracic aorta, carotid intima-media thickness and the extent of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2005;179(2):311-316.
95. Rosfors S, Hallerstam S, Jensen-Urstad K, Zetterling M, Carlström C. Relationship between Intima-Media Thickness in the common carotid artery and atherosclerosis in the carotid bifurcation. *Stroke* 1998;29:1378-1382.
96. Rubio F, Martinez-Yélamos S, Cardona P, Krupinski J. Carotid Endarterectomy: Is it still a Gold Standard? *Cerebrovascular diseases* 2005;20:119-122.
97. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991;11:1245-1249.
98. Sanguigni V, Gallu M, Strano A. Incidence of carotid artery Atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *Angiology* 1993;44:34-38.
99. Silber S, Richartz BM. Evidenzbasierter Einsatz von Kardio-MR und Kardio-CT in der Primärdiagnostik der stabilen koronaren Herzkrankheit unter besonderer Berücksichtigung des Disease-Management-Programms (DMP) KHK und der Nationalen Versorgungsleitlinie. *Herz* 2007;32:139-58.

100. Simon A, Gariépy J, Chironi G, Megnien JL, Levenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J hypertension* 2002; 20:159-169.
101. Spence JD. Ultrasound measurement of carotid plaque as a surrogate outcome for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002;89(suppl):10B-16B.
102. Temelkova-Kurktschiev T, Fischer S, Koehler C, Mennicken G, Henkel E, Hanefeld M. Intima-Media-Dicke bei Gesunden ohne Risikofaktoren für Arteriosklerose. *Dtsch Med Wschr* 2001;126:193-197.
103. Touboul PJ, Heenerici MG, Meairs S et al. Mannheim Carotid Intima-Media-Thickness Consensus (2004-2006). An Update on Behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 2006;23(1):75-80.
104. Tribouilloy C, Peltier M, Colas L, Rida Z, Rey JL, Lesbre JP. Multiplane transesophageal echocardiographic absence of thoracic aortic plaque is a powerful predictor for absence of significant coronary artery disease in valvular patients, even in the elderly. *Eur Heart J* 1997; 18:1478-1483.
105. Tribouilloy C, Peltier M, Colas L et al. Fibrinogen is an independent marker for thoracic aortic atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1998;81:321-326.
106. Tribouilloy C, Peltier M, Iannetta-Peltier M, Zhu Z, Andréjak M, Lesbre JP. Relation between low-density lipoprotein cholesterol and thoracic aortic atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1999;84:603-605.
107. Tunick PA, Rosenzweig BP, Katz ES, Freedberg RS, Perez JL, Kronzon I. High risk for vascular events in patients with protruding aortic atheromas: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1085-1090.

108. Tunick PA, Kronzon I. Atheromas of the thoracic aorta: Clinical and therapeutic update. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:545-554.
109. Vaduganathan P, Ewton A, Nagueh S, Weilbaecher D, Safi H, Zoghbi W. Pathologic correlates of aortic plaques, thrombi and mobile "aortic debris" imaged in vivo with transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:357-363.
110. Visona A, Pesavento R, Lusiani L et al. Intimal medial thickening of common carotid artery as indicator of coronary artery disease. *Angiology* 1996;47:61-66.
111. Weidinger F, Frick M, Alber HF, Ulmer H, Schwarzacher SP, Pachinger O. Association of wall Thickness of the brachial artery measured with high-resolution ultrasound with risk factors and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002;89:1025-1029.
112. Weinberger J, Azhar S, Danisi F, Hayes R, Goldman M. A new non-invasive technique for imaging atherosclerotic plaque in the aortic arch of stroke patients by transcutaneous real-time B-Mode ultrasonography. *Stroke* 1998;29:673-676.
113. Wessels T, Harrer JU, Stetter S, Mull M, Klötzsch C. Three-Dimensional assessment of extracranial Doppler sonography in carotid artery stenosis compared with digital subtraction angiography. *Stroke* 2004;35:1847-1851.

## 7. ERKLÄRUNG

„Ich, Alke Kamke, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Ist die Koronarsklerose mittels nicht-invasiver Untersuchungstechniken anderer Gefäßbezirke vorhersagbar“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Burg, den 23.04.2007

## 8. DANKSAGUNG

Herrn Professor Dr. med. H. Völler danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie für die Betreuung und anregende Unterstützung während der gesamten Arbeit.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. K. Wegscheider für die Hilfestellung bei der statistischen Berechnung und Auswertung.

## 9. LEBENSLAUF

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.