

Aus dem Institut für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Stellenwert der Mehrschichtcomputertomographie des Herzens
bei stenosierenden und nichtstenosierenden Veränderungen der
Herzkranzgefäße**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Hans Hoffmann

aus Altdöbern/Niederlausitz

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. M. Dewey
2. Prof. Dr. med. A. H. Mahnken
3. Priv.-Doz. Dr. med. A. Becker

Datum der Promotion: 24.02.2012

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	1
ABSTRACT	2
EINLEITUNG	3
ZIELSTELLUNG	3
METHODIK	4
PATIENTEN	4
MEHRSCICHTCOMPUTERTOMOGRAPHIE DES HERZENS	4
MSCT vs. CATH: THERAPIEENTSCHEIDUNG BEI KORONARSTENOSEN	5
MSCT: DETEKTION UND QUANTIFIZIERUNG VON KORONARPLAQUES	6
MSCT: WACHSTUM VON KORONARPLAQUES	7
ERGEBNISSE	8
MSCT vs. CATH: ÜBEREINSTIMMUNG IN DER THERAPIEENTSCHEIDUNG	8
MSCT: INTEROBSERVERVARIABILITÄT IN DER DETEKTION VON KORONARPLAQUES	9
MSCT: INTRAOBSERVERVARIABILITÄT IN DER MESSUNG VON KORONARPLAQUES	9
MSCT: EINFLUSS EINER STATINTHERAPIE AUF DAS WACHSTUM VON KORONARPLAQUES	10
DISKUSSION	12
LITERATURVERZEICHNIS	15
ANTEILSERKLÄRUNG	18
LEBENS LAUF	
PUBLIKATIONS LISTE	
SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	
DANKSAGUNG	

Abstract

Die kontrastmittelgehobene EKG-getriggerte Mehrschichtcomputertomographie (MSCT) des Herzens ist ein neues diagnostisches Verfahren bei dem Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit (KHK). In einer Gruppe von 94 Patienten, die Teil einer vergleichenden Studie der konventionellen Herzkatheteruntersuchung (CATH) mit der MSCT waren, wurde eine Therapieentscheidung simuliert. An Hand der Befunde der CATH und der MSCT ergab sich gemäß den aktuellen Leitlinien zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit eine Übereinstimmung in der Entscheidung von 88% (82 von 94, $P = 0.319$).

Für die Behandlung der koronaren Herzkrankheit sind neben stenosierenden Veränderungen der Koronarien auch nichtstenosierende Veränderungen maßgeblich. Nach durchschnittlich 25 Monaten wurden 63 Patienten mittels MSCT nachuntersucht, 52 Patienten wiesen Koronarplaques auf. Zur Erhebung der Interobservervariabilität in der Erkennung von Koronarplaques erfolgte durch zwei Untersucher an 20 dieser Patienten eine Detektion auf Plaques. Die Übereinstimmung betrug als gewichteter kappa-Wert 0.88 (95% KI [0.76, 0.95]), unter Berücksichtigung der Klassifizierung als kappa-Wert 0.45 (95% KI [0.35, 0.61]). Ein Untersucher unterzog diese Plaques in zwei zeitlich voneinander unabhängigen Messungen einer volumetrischen Analyse. Das Ergebnis zeigte eine moderate Reproduzierbarkeit für das Plaquevolumen (Grenzen der Übereinstimmung waren $\pm 6 \text{ mm}^3$ bei einem Volumen von 10 mm^3 und $\pm 28 \text{ mm}^3$ bei einem Volumen von 100 mm^3). Die relative Abweichung nahm mit der Zunahme des Volumens signifikant ab.

Alle Plaques der Erst- und der Folgeuntersuchung wurden einer Charakterisierung und volumetrischen Analyse zugeführt. Unter einer medikamentösen Therapie mit einem HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statin) konnte gezeigt werden, dass nichtkalzifizierte Plaques signifikant verzögert anwachsen (Statinkoeffizient $\beta_2 = -0.0036$, $P = 0.01$), auf die Wachstumsrate der kalzifizierten oder gemischten Plaques ergab sich kein signifikanter Einfluss.

Die Auswertung dieser Untersuchungen veranschaulicht, dass die MSCT das Potential hat, ein wichtiges nichtinvasives Diagnostikum bei atherosklerotischen Veränderungen der Herzkranzarterien zu werden.

Einleitung

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist eine der bedeutendsten Erkrankungen der industrialisierten Länder (1). Sie kann nichtinvasiv mittels Elektrokardiographie (EKG), Szintigraphie, Echokardiographie und Magnetresonanztomographie (MRT), ggf. unter Belastungsbedingungen, diagnostiziert werden. Diese Diagnosetests variieren in ihrer Sensitivität und Spezifität (2). Der aktuelle Goldstandard ist die konventionelle Herzkatheteruntersuchung (CATH), mit der eine KHK bestätigt oder ausgeschlossen werden kann. Diese invasive Untersuchung ist auch als elektive diagnostische Prozedur mit einer geringen, jedoch nicht zu vernachlässigenden Morbidität und Mortalität behaftet (3). Die kontrastmittelangehobene EKG-getriggerte Mehrschichtcomputertomographie (MSCT) als nichtinvasive Untersuchung kann bei niedrigerer Strahlenexposition (4) Koronargefäße mit einer Sensitivität von 97,2% für den Ausschluss einer KHK detektieren. Für das Vorhandensein von hämodynamisch relevanten Stenosen ergibt sich eine Spezifität von 87,4% (5, 6) (s. Publikation 1). Anders als die CATH kann die MSCT zusätzlich atherosklerotische Veränderungen in der Wand der Herzkranzarterien darstellen (7) (s. Publikation 2). Nichtstenosierende Veränderungen durch nicht-kalzifizierte oder gemischte Plaques sind im Unterschied zu den stenosierenden, die eine belastungsinduzierte Ischämie hervorrufen, häufig das Substrat akuter kardialer Ereignisse (instabile Angina pectoris, Herzinfarkt) (8, 9). Medikamentös lassen sich Koronarplaques am wirkungsvollsten mit HMG-CoA Reduktasehemmern (Statine) beeinflussen (10) (s. Publikation 3).

Zielstellung

Mit den in dieser Arbeit zusammengefassten Publikationen soll folgende Frage untersucht werden:

Welchen Stellenwert hat die MSCT möglicherweise für therapeutische Entscheidungen bei stenosierender und nichtstenosierender KHK?

Methodik

Patienten

Die vorliegende Studie basiert zum Teil auf Untersuchungen einer vorherigen Studie (11). Hierbei waren 123 Patienten (92 Männer und 31 Frauen, mittleres Lebensalter 62.3 ± 8.7 Jahre) mit dem Verdacht auf eine KHK vergleichend mit einer Herzkatheteruntersuchung vs. Mehrschichtcomputertomographie vs. Magnetresonanztomographie untersucht worden.

63 Patienten wurden auf Grund von erneut auftretenden Symptomen von ihren Hausärzten in einem Abstand von 18-36 Monaten zu einer Folgeuntersuchung mittels MSCT überwiesen.

Mehrschichtcomputertomographie des Herzens

Die EKG-getriggerte MSCT-Koronarangiographie erfolgte mit einem Gerät der Firma Toshiba, Japan mit einer Schichtdicke von 0,5 mm und einer Auflösung von 10 Linienpaare entsprechend einer Voxelgröße von $0.35 \times 0.35 \text{ mm}^2$. (Aquilion 16 und Aquilion 64 in der Folgeuntersuchung, 120 kV und 300-400 mA (körpergewichtsadaptiert) nach einer sublingualen Gabe von Nitroglycerin zur Aufweitung der Koronargefäße (12, 13), einem Tischvorschub von 0,2 und einer resultierenden Strahlenexposition von $17 \pm 5 \text{ mSV}$, Median: 15 mSV). Die Stenosedetektion und Plaqueanalyse wurde an einer workstation (Vitrea 2, Version 3.7.0.2. Vital Images, US) durchgeführt. Koronarplaques wurden visuell einer von drei Kategorien zugeordnet: nichtkalzifiziert, kalzifiziert oder gemischt. Auf Grund der bekannten Überlappungen zwischen lipidreichen und fibrotischen Plaques in MSCT-Darstellungen (14) erfolgte keine Unterscheidung zwischen beiden Kategorien, sondern eine Zusammenfassung als nichtkalzifiziert. Die Plaquevolumina wurden manuell in allen 15 Koronarsegmenten (15) in axialer, koronarer oder sagittaler Richtung in der gesamten Ausdehnung der Plaque in Schritten von 0,5 mm Dicke gemessen. Der Untersucher wählte jeweils die optimale orthogonale Darstellung des Gefäßes für die Messung aus. Segmente mit Stent, distal von Stents, nicht auswertbare Segmente und verschlossene Gefäße wurden von der Analyse ausgeschlossen. Es ergab sich eine Gesamtzahl von 239 Gefäßen und 831 Segmenten bei 63 Patienten.

MSCT vs. CATH: Therapieentscheidung bei Koronarstenosen

Anhand des Koronarbefundes, erhoben mittels CATH und MSCT, ergaben sich Therapieentscheidungen gemäß eines Flussdiagrammes, welches auf der Grundlage der Leitlinien zur Behandlung der KHK erstellt worden war (16-18). Therapieoptionen waren die koronare Bypass-Operation (CABG), die perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) sowie ein konservatives, medikamentöses Management. Der Grenzwert für eine signifikante Stenose betrug 70%, für Stenosen im Bereich des Hauptstammes 50%.

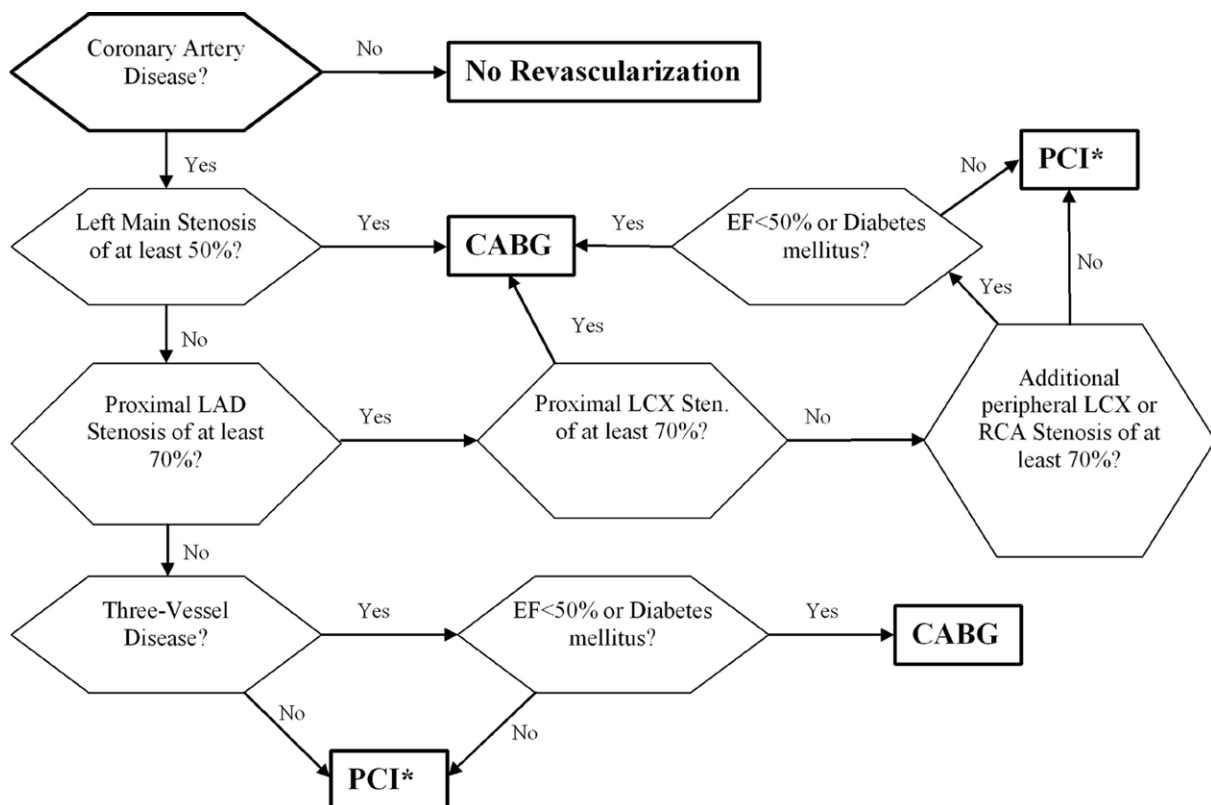


Abbildung 1: Flussdiagramm für die Triage von Patienten mit koronarer Herzkrankheit, erstellt auf der Grundlage der Leitlinien zur Behandlung der Koronaren Herzkrankheit des American College of Cardiology/American Heart Association(“For the Management of Patients With Chronic Stable Angina,” “Update for Coronary Artery Bypass Graft Surgery,” and “For Percutaneous Coronary Intervention, Recommendations I and Level of Evidence A and B.”) (CABG: coronary artery bypass graft; EF: ejection fraction; LAD: left anterior descending coronary artery; LCX: left circumflex coronary artery; PCI: percutaneous coronary intervention; RCA: right coronary artery).

Die per-patient Übereinstimmung, die Übereinstimmung in der Entscheidung zwischen CABG und PTCA und die Übereinstimmung in der Entscheidung Revaskularisation vs. Nichtrevaskularisation basierend auf den Ergebnissen der CATH und der MSCT wurden mit dem gepaarten McNemar Test verglichen. Zusätzlich wurde der Kappa-Wert erhoben (Publikation 1).

MSCT: Detektion und Quantifizierung von Koronarplaques

Zwei Untersucher evaluierten unabhängig voneinander 20 MSCT der Folgeuntersuchung auf das Vorhandensein und die Charakteristik von Koronarplaques. In diesem Consensusreading wurde jeweils die Präsenz und Eigenschaft der Plaques festgelegt, um die Inter-Observer-Übereinstimmung in Bezug auf Detektion und Klassifikation zu quantifizieren. Für die Berechnung der Übereinstimmung in der Erkennung von Plaques erfolgte eine Kategorisierung auf Segmentebene („1 Plaque“, „2 Plaque“, „> 2 Plaques“) und die Berechnung eines gewichteten kappa-Wertes. Die Interobservervariabilität für die Übereinstimmung in der Klassifizierung (nichtkalzifiziert, gemischt, kalzifiziert) wurde in Bezug auf die im Consensusreading festgelegte Klassifizierung berechnet (ungewichteter kappa-Wert).

Ein Untersucher unterzog die determinierten Plaques einer volumetrischen Analyse. Koronarplaques, die die Grenze eines Segmentes überschritten, galten als eine Plaque. Plaques in mit Stent oder Bypass versorgten Segmenten wurden ausgeschlossen. Bei gemischten Plaques erfolgte die Bestimmung des Gesamtvolumens, das Volumen des nichtkalzifizierten Anteils wurde durch die Subtraktion des Volumens des kalzifizierten Anteiles ermittelt. In einem zeitlichen Abstand von mindestens vier Wochen wiederholte derselbe Untersucher diese volumetrische Analyse, um die Intraobservervariabilität in Bezug auf die Volumenmessung zu ermitteln. 77 Plaques konnten analysiert werden. Die absoluten und relativen Differenzen der gemessenen Plaquevolumina wurden in Abhängigkeit vom mittleren Volumen analysiert. Unter Berücksichtigung der Abhängigkeitsstruktur (mehrere Messungen pro Patient) erfolgte mittels eines Bootstrapsatzes die Berechnung des 95%-Konfidenzintervalls für die kappa-Werte (19). Die absoluten Differenzen und die Intraobservervariabilität der gemessenen Volumina ($IOV = \text{absolute Differenz} / \text{mittlere Volumen der beiden Messungen}$) wurden in Relation zu den mittleren Volumina analysiert. Gesamtvolumina, kalzifizierte und nichtkalzifizierte Volumina betrachtete man getrennt. Mittels eines Likelihood Ratio Tests wurde die Hypothese, ob die Abweichungen vom mittleren Plaquevolumen abhängen, auf Signifikanz getestet (Publikation 2).

MSCT: Wachstum von Koronarplaques

In der Folge- und der korrespondierenden Erstuntersuchung wurden alle 63 Patienten auf das Vorhandensein von Koronarplaques untersucht und einer volumetrischen Analyse unterzogen. Da der Effekt der Statintherapie auf die Wachstumsrate von Koronarplaques von der Art und der Dosis des Statin abhängig ist (20) erschien uns die einfache Angabe „Statingabe“ als Variable für die Analyse des Plaquewachstums nicht ausreichend. Wir definierten eine Standarddosis für jedes der verschiedenen Statine, von der ein ähnlicher Effekt angenommen werden konnte, basierend auf den Zulassungsstudien und einer Metaanalyse (10, 21-25): Atorvastatin 10 mg, Simvastatin 40 mg, Lovastatin 40 mg, Pravastatin 40 mg und Fluvastatin 80 mg. Für die Zielsetzung dieser Studie wurde die jedem Patienten verordnete Statindosis als ein Mehrfaches der Standarddosis betrachtet (Standarddosisfaktor). Um die Unterschiede in der Dauer der Statintherapie der einzelnen Patienten zu berechnen, führten wir einen Zeitfaktor in die statistische Berechnung ein. Dieser Faktor war definiert als die Dauer der Statintherapie dividiert durch die Zeit zwischen den beiden MSCT-Untersuchungen. Diese beiden Faktoren (Standarddosisfaktor und Zeitfaktor) wurden zu einem Statindosisäquivalent multipliziert. Dieses wurde als unabhängige Variable in die statistische Analyse eingeführt.

Die Wachstumsrate wurde definiert als die Differenz zweier Volumina einer Plaque, dividiert durch die Zeit zwischen den Messungen. Im statistischen Modell wurde die Wachstumsrate in Abhängigkeit vom Startvolumen (V_0) und der Statinverordnung (Statindosisäquivalent) beschrieben. Um den Normalitätsannahmen an die Residuen der Regression gerecht zu werden, wurden die gemessenen Volumina transformiert ($\text{trans}V = \log(V+1)$). Somit ergab sich folgende Gleichung:

$$(\text{trans}V_1 - \text{trans}V_0)/(t_1 - t_0) = \beta_0 + \beta_1 \times \text{trans}V_0 + \beta_2 \times \text{Statindosisäquivalent.}$$

Während β_0 den Effekt der Zeit auf das Plaquevolumen beschreibt ($\beta_0 > 0$ bedeutet eine positive Wachstumsrate, d.h. ein ansteigendes Volumen über die Zeit) beschreibt $\beta_1 \times \text{trans}V_0$ die mögliche Abhängigkeit vom initialen Plaquevolumen (baseline-Adjustierung). Der Einfluss des Statin wird durch den Koeffizienten β_2 beschrieben. Ein negativer Koeffizient ist gleichbedeutend mit einem hemmenden Effekt der Statine auf die Wachstumsrate von Koronarplaques. Im Unterschied zu einem naiven statistischen Vergleich reflektiert dieses Modell eine Baseline-abhängige, statindosisadjustierte, monatliche Wachstumsrate. Um den Einfluss anderer kardialer Risikofaktoren auf die Progression der KHK zu messen, wurde jeder Risikofaktor separat im statistischen Modell hinzugefügt und ein Koeffizient β_3 bestimmt (Publikation 3).

Ergebnisse

MSCT vs. CATH: Übereinstimmung in der Therapieentscheidung

Die leitliniengerechten Entscheidungen basierend auf den Ergebnissen der MSCT zeigten eine Übereinstimmung mit den Entscheidungen basierend auf den Ergebnissen der CATH von 88% (83 von 94, kappa = 0.798). Bezüglich der Entscheidung Revaskularisation vs. Nichtrevaskularisation betrug die Übereinstimmung 93% (87 von 94). Für die Entscheidung CABG vs. PTCA betrug die Übereinstimmung 90% (36 von 40) (Publikation 1). Hierbei wurden alle Hauptstammstenosen durch die MSCT richtig erkannt und keine Hauptstammstenose übersehen. Die fehlenden Übereinstimmungen erklären sich über die nicht korrekte Diagnose von Hauptstammäquivalenten (hochgradige Stenose im proximalen Ramus interventricularis anterior (RIVA) und im proximalen Ramus circumflexus (RCX)).

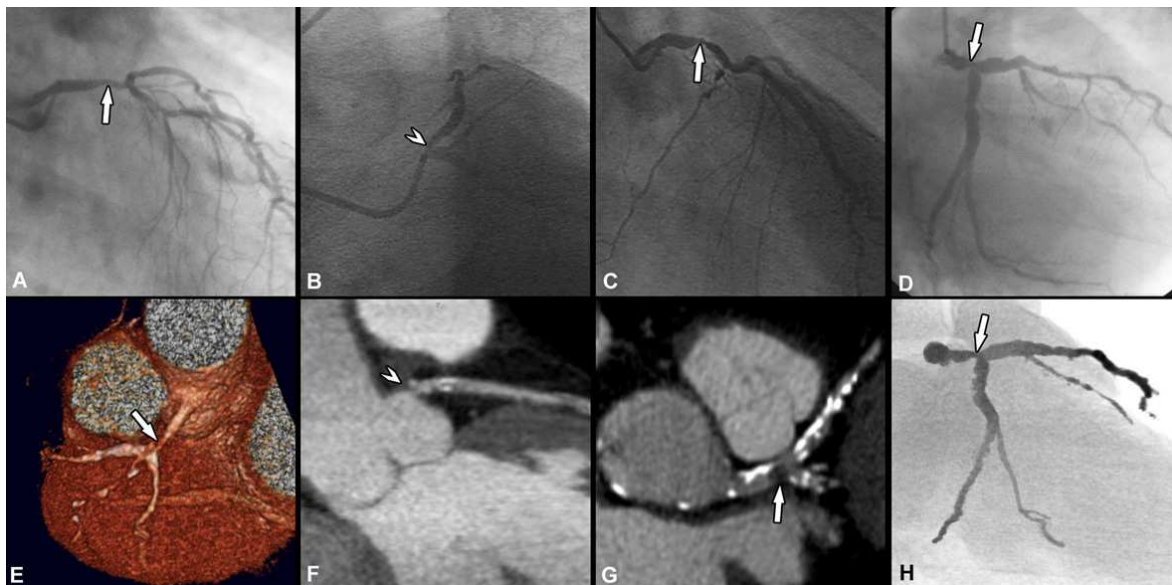


Abbildung 2: Beispiele von Hauptstammstenosen, dargestellt mit der MSCT im Vergleich zur CATH.

1) Die CATH zeigt eine 55% distale Hauptstammstenose (A, Pfeil) eines 69-jährigen Patienten. Die MSCT diagnostizierte eine 65% Stenose (E, Pfeil, 3D Ansicht). 2) Proximale Hauptstammstenose, demonstriert durch die CATH (B, Pfeilspitze) und als multiplanare Reformation in der MSCT (F, Pfeilspitze). 3) Hochgradige Stenose des Hauptstammes (C, Pfeil), welche sich in der MSCT bestätigt. Gezeigt wird eine große Plaque, die diese Stenose hervorruft (G, Pfeil). 4) 63-jähriger Patient mit einer 85% igen Stenose des distalen Hauptstammes in der CATH (D, Pfeil) verglichen mit einer angiographischen Emulation der MSCT (H, Pfeil). (CATH = conventional coronary angiography; MSCT = multislice computed tomography)

MSCT: Interobservervariabilität in der Detektion von Koronarplaques

Die Interobserverübereinstimmung in der Detektion von Koronarplaques auf Segmentebene betrug als gewichteter kappa-Wert 0.88 (95% KI [0.76, 0.95]), die Übereinstimmung unter Berücksichtigung der Klassifizierung als kappa-Wert 0.45(95% KI [0.35, 0.61]).

MSCT: Intraobservervariabilität in der Messung von Koronarplaques

Die Streuung der absoluten Differenzen nahm mit anwachsendem Volumen zu. Für das Gesamtvolumen ebenso wie für die kalzifizierten und nichtkalzifizierten Anteile wurde die Modellform signifikant verbessert, wenn es erlaubt war, die Streuung der Differenzen mit der mittleren Größe anwachsen zu lassen (Gesamtvolumina: $P < 0.0001$, kalzifizierte Anteile: $P < 0.0001$, und nichtkalzifizierte Anteile $P = 0.0013$). Die assoziierten Grenzen der Übereinstimmung reichten von $\pm 6 \text{ mm}^3$ bei 10 mm^3 zu $\pm 28 \text{ mm}^3$ bei 100 mm^3 , wenn das Gesamtvolumen gemessen wurde, im Fall der kalzifizierten Anteile von 7 mm^3 bei 10 mm^3 zu 46 mm^3 bei 100 mm^3 und im Fall der nichtkalzifizierten Anteile von 9 mm^3 bei 10 mm^3 bis zu 28 mm^3 bei 100 mm^3 . Die Anwendung derselben Methode auf die relativen Differenzen war für die Gesamtvolumina und die nichtkalzifizierten Anteile signifikant ($P < 0.0001$), für die kalzifizierten Anteile nicht eindeutig signifikant ($P = 0.055$) (Publikation 2).

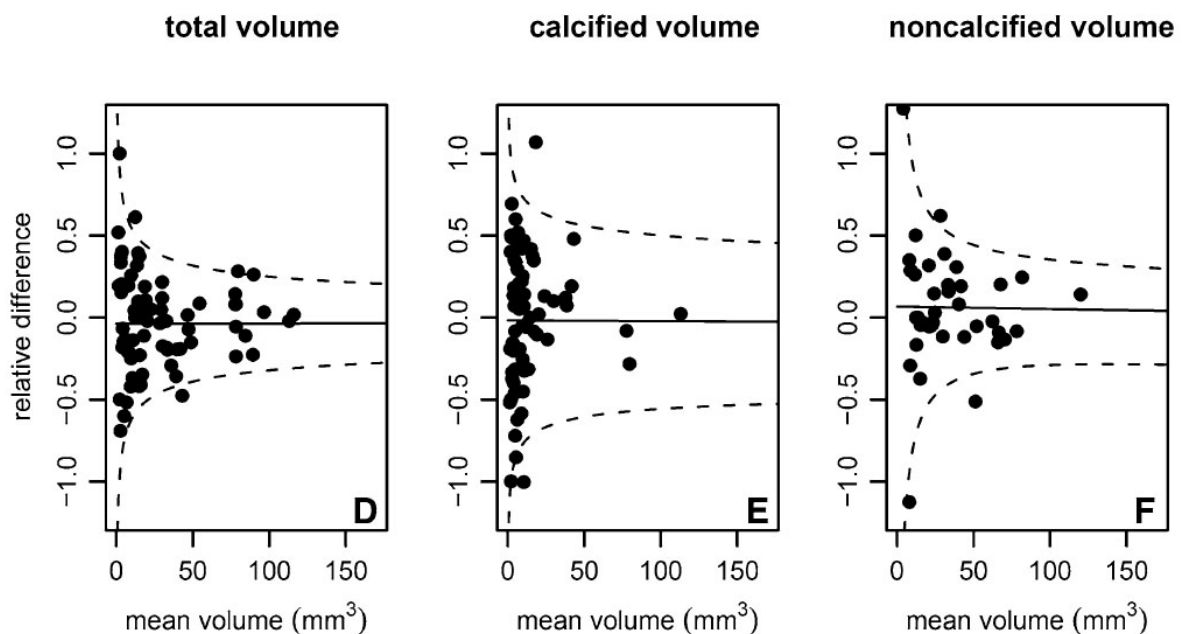


Abbildung 3: Übereinstimmung der volumetrischen Analyse (Intraobservervariabilität) unter Berücksichtigung der Plaquesvolumina. Die Abbildung zeigt die relativen Differenzen in Bezug auf die gemessenen Volumina.

MSCT: Einfluss einer Statintherapie auf das Wachstum von Koronarplaques

Der Statinkoeffizient β_2 für nichtkalkifizierte Plaques war negativ, die Wachstumsrate war durch eine Statintherapie somit signifikant verlangsamt ($\beta_2 = -0.0036$, $P = 0.01$). Für gemischte oder kalkifizierte Plaques war der Statinkoeffizient β_2 leicht positiv, aber nicht signifikant (kalkifiziert: $\beta_2 = +0.0009$, $P = 0.56$; gemischt: $\beta_2 = +0.0005$, $P = 0.74$). Bezogen auf das Gesamtvolumen aller Plaques ergab sich kein signifikanter Effekt ($\beta_2 = +0.0006$, $P = 0.62$). Die rein nichtkalkifizierten Plaques sind die einzigen Plaques, auf die ein wachstumshemmender Effekt der Statine nachgewiesen werden konnte (Publikation 3).

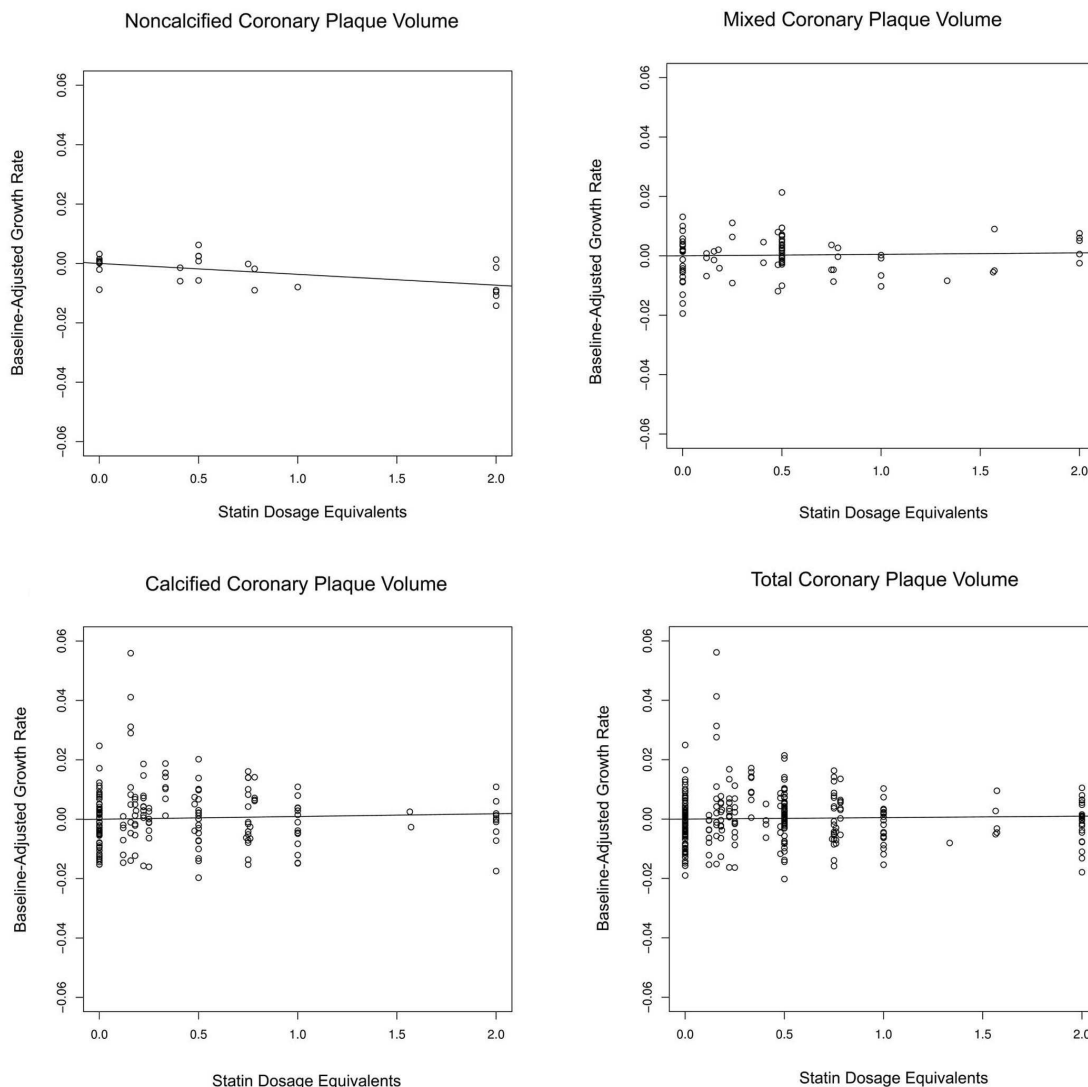


Abbildung 4: Die y-Achse repräsentiert die Ausgangsvolumen-adjustierte Wachstumsrate der verschiedenen Plaquetypen, die x-Achse das Statindosisäquivalent (Standarddosisfaktor x Zeitdauer der Einnahme) und der β_2 -Koeffizient den Einfluss der Statingabe. So zeigt der negative Anstieg der Regressionslinie einen hemmenden Einfluss der Statine auf nichtkalkifizierte Plaques an ($\beta_2 = -0.0036$, $P = 0.01$).

Wachstumsrate der Koronarplaques

Vor der Untersuchung des Einflusses einer Statintherapie wurde die Wachstumsrate der Koronarplaques untersucht. Die Mittelwerte der Volumina aller Plaques (nichtkalzifiziert, kalzifiziert und gemischt) wuchsen im Vergleich der Folgeuntersuchung mit der baseline-Untersuchung signifikant an. (Median/Interquartilebereich = 21/15–39, 7/3–20 und 36/16–69mm³ vs. 29/17–44, 13/6–29 und 41/20–75mm³ in der Folgeuntersuchung)

Einfluss kardialer Risikofaktoren

Die Analyse des Einflusses anderer kardialer Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Tabakkonsum, positive Familienanamnese und body mass index) auf das Wachstum von Koronarplaques (β_3) sowie der Einschluss der LDL-Werte zum Zeitpunkt der baseline und der Folgeuntersuchung in die Analyse des Wachstums der nichtkalzifizierten Plaques ergaben keinen signifikanten Effekt ($-0.0001 < \beta_3 < 0.0001$, $P = 0.60$), so dass von einem direkten LDL-unabhängigen Effekt der Statine (pleiotrope Effekte) ausgegangen werden kann.

Diskussion

Die MSCT des Herzens hat in mehreren Studien eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Erkennung von Koronarstenosen nachgewiesen (6). In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss auf die therapeutische Entscheidung untersucht. Neben der Gesamtübereinstimmung von 88% (83 von 94) unterstreicht die Übereinstimmung von 93% (87 von 94) in der Frage Revaskularisation vs. Nicht-Revaskularisation den hohen Wert der MSCT im Ausschluss einer KHK bzw. einer interventionsbedürftigen Stenose. Gleichzeitig konnte belegt werden, dass therapeutische Entscheidungen, die sich auf Grund von Stenosen im Hauptstamm oder proximalen RIVA getroffen werden, ebenfalls eine hohe Übereinstimmung aufweisen 90% (36 von 40). Erkrankungen des Hauptstammes sind ein unabhängiger Faktor für das Ansteigen der Mortalität während diagnostischer Herzkatheteruntersuchungen auf 0.7% (26). Die Tatsache, dass alle Hauptstammstenosen in der MSCT korrekt erkannt wurden, unterstreicht den Vorteil dieser nichtinvasiven Untersuchung (siehe Abb. 2 aus Publikation 1). Im Jahr 2007 wurden in Deutschland 830.000 Patienten in Krankenhäusern oder kardiologischen Praxen einer rein diagnostischen Herzkatheteruntersuchung unterzogen (27). 40% dieser Eingriffe wurde unter dem neu aufgetretenen Verdacht auf eine KHK durchgeführt, bei 2/3 der Patienten erfolgte keine weitere invasive Prozedur (3, 28). Die Anzahl der Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events (MACCE, definiert als Todesfall, Schlaganfall oder Herzinfarkt peri- oder postprozedural) betrug 0,47% (3), die Inzidenz für periphere Gefäßkomplikationen 0,23% (29). Die Anwendung der MSCT als diagnostischer Test bei dem Verdacht auf eine KHK kann solche katheterassoziierten Komplikationen vermeiden, wenn keine weitere Intervention notwendig ist. Die große Anzahl an rein diagnostisch durchgeführten Untersuchungen unterstreicht hier das große Potential der MSCT.

Die Erkennung bzw. der Ausschluss von Koronarstenosen ist die vorerst wichtigste Leistung, die die MSCT im Vergleich zur CATH in der Diagnostik der KHK erbringen muss. Darüber hinaus kann die MSCT jedoch Stadien atherosklerotischer Veränderungen der Koronarien sichtbar machen, die die CATH nicht darstellen kann, da hierbei nur das durchflossene Lumen, jedoch nicht die Charakteristik der Wandveränderungen (Koronarplaques) sichtbar wird. Eine Möglichkeit, diese Veränderungen darzustellen, ist die Durchführung eines intravaskulären Ultraschalls. Die MSCT als alternatives Verfahren im Vergleich zum IVUS bietet eine gute Übereinstimmung in der Detektion, Klassifizierung und Quantifizierung von Koronarplaques (30-32). In der vorliegenden Untersuchung konnte eine gute Erkennung und

Abgrenzbarkeit der nichtkalzifizierten Plaques von anderen Plaques dargestellt werden. Problematisch ist die Abgrenzung von gemischten Plaques und kalzifizierten Plaques. Weiterhin ist die Reproduzierbarkeit der volumetrischen Bestimmung von Koronarplaques von der Größe der Plaques abhängig (siehe Abb. 3 aus Publikation 2). Dieser Effekt wurde bereits von Pflederer et.al. beschrieben (33), im Gegensatz zu dieser Arbeit fanden wir jedoch keine geradlinige inverse Abhängigkeit der Intraobservervariabilität von der Plaquegröße, sondern eine hohe Streubreite bei kleinen Plaques und eine geringere Streubreite bei größeren Plaques (siehe Abb. 3). Die klinische Relevanz der größeren nichtkalzifizierten Plaques an den proximalen Anteilen der Herzkranzgefäße ist weitaus höher als die von kleineren, häufig kalzifizierten Plaques an peripheren Anteilen, so dass die mangelndere Genauigkeit (Erkennung und Volumetrie) in diesem Bereich die klinische Anwendung der MSCT zur Risikoabschätzung nicht einschränkt. Erwähnenswert in diesem Zusammenhang ist die Tatsache, dass mit dem IVUS im allgemeinen nur die proximalen Abschnitte der Koronararterien dargestellt werden.

Im retrospektiven Teil der Studie konnte bei 63 Patienten erstmals mit der MSCT gezeigt werden, dass eine Statintherapie das Wachstum der nichtkalzifizierten, jedoch nicht der gemischten oder kalzifizierten Plaques, verlangsamt (siehe Abb. 4 aus Publikation 3). Dieser Effekt konnte in invasiven Untersuchungen (IVUS) bereits demonstriert werden (20, 34). Im Vergleich mit dem calciumscore und dessen Limitierung im klinischen Alltag (35, 36) heben diese Ergebnisse das Potential des Monitoring der nichtkalzifizierten Plaques mit kontrastmittelgehobenem MSCT in größeren Studien hervor. Gleichwohl ist eine Variabilität in den Messungen von 25-30% zu berücksichtigen. Diese ist gering kleiner als das relative Plaquewachstum über den Beobachtungszeitraum von 25 ± 3 Monaten. Somit müssen die Ergebnisse mit Vorsicht und als bevölkerungsbasierte Untersuchung gesehen werden und nicht als sichere Beurteilung von individuellen Patienten. Limitierend ist die geringe Patientenzahl und somit geringe Anzahl an Plaques. Weiterhin fehlt die Korrelation zum intravaskulären Ultraschall, die in diesem Studiendesign nicht durchgeführt wurde.

In weiterführenden Studien wird derzeit die Genauigkeit der MSCT im Vergleich zum IVUS getestet. Bisher besteht noch keine Übereinkunft in der Messweise der Plaques. Neben Messungen in axialen, sagittalen oder coronaren Schichten werden Messungen in multiplanaren Rekonstruktionen orthogonal zum Gefäßverlauf, adäquat der Messung im IVUS, durchgeführt. Es erfolgen Versuche mit automatischen oder semiautomatischen

Messtools (9, 31, 37-39). Limitierend bleibt die räumliche Auflösung, die eine Detektion von nichtkalzifizierten Plaques mit einer geringeren Dicke der Intima von 1 mm verweigert (32). Für die Beobachtung des Verlaufes von atherosklerotischen Veränderungen der Herzkranzgefäße wird in Zukunft die breite Anwendbarkeit und die Nichtinvasivität der Untersuchung ausschlaggebend sein und die geringere Genauigkeit im Vergleich mit dem IVUS ausgleichen. Ein weiteres Absinken der Strahlenexposition kann die Akzeptanz der MSCT verbessern (4). Etablierte Medikamente wie Statine oder neue Medikamente, die die Atherosklerose hemmen, können in größeren Studienkollektiven getestet werden. Weitere Möglichkeiten der MSCT zur Diagnostik von In-Stent-Stenosen, Herzfunktion, Myokardperfusion oder der Quantifizierung von Aorten- oder Mitralklappendysfunktionen werden Einzug in die klinische Praxis finden (40).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die MSCT nicht nur Therapieentscheidungen bei stenosierender KHK ermöglicht. Die Darstellung von Koronarplaques eröffnet die Chance, frühe Stadien der Atherosklerose darzustellen und auch hier therapeutische Entscheidungen zu beeinflussen.

Literaturverzeichnis

1. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet*. 1999;353(9164):1547-57.
2. Dewey M, Richter WS, Lembcke A, Hamm B, Borges AC. Noninvasive diagnosis of coronary artery disease. *Med Klin (Munich)*. 2004;99(2):57-64.
3. gGmbH BBQ. Koronarangiographie und perkutane Koronarangioplastie. http://www.bqs-outcome.de/2006/ergebnisse/leistungsbereiche/PCI/buaw/index_html/0009_QI_MACCE.html; Accessed September 2007.
4. Dewey M, Zimmermann E, Deissenrieder F, et al. Noninvasive coronary angiography by 320-row computed tomography with lower radiation exposure and maintained diagnostic accuracy: comparison of results with cardiac catheterization in a head-to-head pilot investigation. *Circulation*. 2009;120(10):867-75.
5. Schuetz GM, Zacharopoulou NM, Schlattmann P, Dewey M. Meta-analysis: noninvasive coronary angiography using computed tomography versus magnetic resonance imaging. *Ann Intern Med*;152(3):167-77.
6. Hamon M, Biondi-Zoccai GG, Malagutti P, Agostoni P, Morello R, Valgimigli M. Diagnostic performance of multislice spiral computed tomography of coronary arteries as compared with conventional invasive coronary angiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(9):1896-910.
7. Leber AW, Knez A, Becker A, et al. Visualising noncalcified coronary plaques by CT. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2005;21(1):55-61.
8. Motoyama S, Kondo T, Sarai M, et al. Multislice computed tomographic characteristics of coronary lesions in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(4):319-26.
9. van Velzen JE, Schuijf JD, de Graaf FR, et al. Plaque type and composition as evaluated non-invasively by MSCT angiography and invasively by VH IVUS in relation to the degree of stenosis. *Heart*. 2009;95(24):1990-6.
10. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344(8934):1383-9.
11. Dewey M, Teige F, Schnapauß D, et al. Noninvasive detection of coronary artery stenoses with multislice computed tomography or magnetic resonance imaging. *Ann Intern Med*. 2006;145(6):407-15.
12. Dewey M, Hoffmann H, Hamm B. CT Coronary Angiography Using 16 and 64 Simultaneous Detector Rows: Intraindividual Comparison. *Rofo*. 2007;179(6):581-6.
13. Dewey M, Hoffmann H, Hamm B. Multislice CT coronary angiography: effect of sublingual nitroglycerine on the diameter of coronary arteries. *Rofo*. 2006;178(6):600-4.
14. Pohle K, Achenbach S, Macneill B, et al. Characterization of non-calcified coronary atherosclerotic plaque by multi-detector row CT: comparison to IVUS. *Atherosclerosis*. 2007;190(1):174-80.
15. Austen WG, Edwards JE, Frye RL, et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation*. 1975;51(4 Suppl):5-40.
16. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice

- Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation*. 2003;107(1):149-58.
17. Smith SC, Jr., Dove JT, Jacobs AK, et al. ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines)-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty) endorsed by the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation*. 2001;103(24):3019-41.
 18. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation*. 2004;110(14):e340-437.
 19. Efron B, Tibshirani R. *An Introduction to the Bootstrap*. Monographs on Statistics and Applied Probability. Chapman & Hall, 1993;New York.
 20. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(9):1071-80.
 21. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339(19):1349-57.
 22. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;287(24):3215-22.
 23. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9364):1149-58.
 24. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *Jama*. 1998;279(20):1615-22.
 25. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326(7404):1423.
 26. Devlin G, Lazzam L, Schwartz L. Mortality related to diagnostic cardiac catheterization. The importance of left main coronary disease and catheter induced trauma. *Int J Card Imaging*. 1997;13(5):379-84; discussion 385-6.
 27. van Buuren F, Horstkotte D. 24. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. *Der Kardiologe*. 2009;3:512-517.
 28. Levenson B, Albrecht A, Gohring S, et al. [5th Report of the German Association of Cardiologists in Private Practice (BNK) on Quality Assurance in Cardiac Catheterization and Coronary Intervention 2003-2005]. *Herz*. 2007;32(1):73-84.
 29. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(6):1756-824.

30. Leber AW, Becker A, Knez A, et al. Accuracy of 64-slice computed tomography to classify and quantify plaque volumes in the proximal coronary system: a comparative study using intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(3):672-7.
31. Sun J, Zhang Z, Lu B, et al. Identification and quantification of coronary atherosclerotic plaques: a comparison of 64-MDCT and intravascular ultrasound. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190(3):748-54.
32. van der Giessen AG, Toepker MH, Donnelly PM, et al. Reproducibility, accuracy, and predictors of accuracy for the detection of coronary atherosclerotic plaque composition by computed tomography: an ex vivo comparison to intravascular ultrasound. *Invest Radiol.* 2010;45(11):693-701.
33. Pflederer T, Schmid M, Ropers D, et al. Interobserver Variability of 64-Slice Computed Tomography for the Quantification of Non-Calcified Coronary Atherosclerotic Plaque. *Rofo.* 2007.
34. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA.* 2006;295(13):1556-65.
35. Houslay ES, Cowell SJ, Prescott RJ, et al. Progressive coronary calcification despite intensive lipid-lowering treatment: a randomised controlled trial. *Heart.* 2006;92(9):1207-12.
36. Schmermund A, Achenbach S, Budde T, et al. Effect of intensive versus standard lipid-lowering treatment with atorvastatin on the progression of calcified coronary atherosclerosis over 12 months: a multicenter, randomized, double-blind trial. *Circulation.* 2006;113(3):427-37.
37. Brodoefel H, Burgstahler C, Sabir A, et al. Coronary plaque quantification by voxel analysis: dual-source MDCT angiography versus intravascular sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192(3):W84-9.
38. Lehman SJ, Schlett CL, Bamberg F, et al. Assessment of coronary plaque progression in coronary computed tomography angiography using a semiquantitative score. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2(11):1262-70.
39. Schepis T, Marwan M, Pflederer T, et al. Quantification of non-calcified coronary atherosclerotic plaques with dual-source computed tomography: comparison with intravascular ultrasound. *Heart.* 2010;96(8):610-5.
40. de Graaf FR, Schuijf JD, Delgado V, et al. Clinical application of CT coronary angiography: state of the art. *Heart Lung Circ.* 2010;19(3):107-16.

Erklärung über den Eigenanteil der Publikationen

Der Promovend Hans Hoffmann hatte folgenden Anteil an den eingereichten Publikationen:

Publikation 1: Hoffmann H, Dübel HP, Laube H, Hamm B, Dewey M.

Triage of patients with suspected coronary artery disease using multislice computed tomography. Acad Radiol. 2007 Aug;14(8):901-9. Impact Faktor: 0,904

Herr Hans Hoffmann leistete gemeinsam mit Herrn PD Dr. Marc Dewey die administrative, technische und logistische Durchführung der Studie. Er war als Doktorand für die Auswertung, Sammlung und Interpretation der vorliegenden Daten verantwortlich. Als federführender Autor erstellte er ca. 70 Prozent des publizierten Manuskripts Herr PD Dr. Dewey trug hierzu mit 30 Prozent als Letztautor durch seine Revision und intellektuellen Beiträge bei.

Publikation 2: Hoffmann H, Frieler K, Hamm B, Dewey M.

Intra- and interobserver variability in detection and assessment of calcified and noncalcified coronary artery plaques using 64-slice computed tomography: variability in coronary plaque measurement using MSCT. Int J Cardiovasc Imaging. 2008 Oct;24(7):735-42. Impact Faktor: 2,151

Herr Hans Hoffmann leistete gemeinsam mit Herrn PD Dr. Marc Dewey die administrative, technische und logistische Durchführung der Studie. Er hatte als Doktorand großen Anteil an der Auswertung, Sammlung und Interpretation der erhobenen Daten. Als federführender Autor erstellte er ca. 70 Prozent des publizierten Manuskripts. Frau Dr. rer. nat. Katja Frieler erbrachte durch die Mitarbeit an der statistischen Auswertung einen Anteil von 10 Prozent, Herr PD Dr. Dewey trug hierzu mit 20 Prozent als Letztautor durch seine Revision und intellektuellen Beiträge bei.

Publikation 3: Hoffmann H, Frieler K, Schlattmann P, Hamm B, Dewey M.

Influence of statin treatment on coronary atherosclerosis visualised using multidetector computed tomography. Eur Radiol. 2010 Dec;20(12):2824-33. Epub 2010 Jul 18. - Impact Faktor: 3,589

Herr Hans Hoffmann leistete gemeinsam mit Herrn PD Dr. Marc Dewey die administrative, technische und logistische Durchführung der Studie. Er hatte als Doktorand großen Anteil an der Auswertung, Sammlung und Interpretation der erhobenen Daten. Als federführender Autor erstellte er ca. 50 Prozent des publizierten Manuskripts, Frau Dr. rer. nat. Katja Frieler erbrachte durch die Mitarbeit an der statistischen Auswertung einen Anteil von 10 Prozent, Herr PD Dr. Dewey trug hierzu mit 40 Prozent als Letztautor durch seine Revision und intellektuellen Beiträge bei.

Lebenslauf

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

Publikationen

Hoffmann H, Frieler K, Schlattmann P, Hamm B, Dewey M.

Influence of statin treatment on coronary atherosclerosis visualised using multidetector computed tomography.

Eur Radiol. 2010 Dec;20(12):2824-33. Impact Faktor: 3,589

Hoffmann H, Frieler K, Hamm B, Dewey M.

Intra- and interobserver variability in detection and assessment of calcified and noncalcified coronary artery plaques using 64-slice computed tomography: variability in coronary plaque measurement using MSCT.

Int J Cardiovasc Imaging. 2008 Oct;24(7):735-42. Impact Faktor: 2,151

Hoffmann H, Dübel HP, Laube H, Hamm B, Dewey M.

Triage of patients with suspected coronary artery disease using multislice computed tomography.

Acad Radiol. 2007 Aug;14(8):901-9. Impact Faktor: 0,904

Dewey M, Hoffmann H, Hamm B.

CT coronary angiography using 16 and 64 simultaneous detector rows: intraindividual comparison.

Rofo. 2007 Jun;179(6):581-6. Impact Faktor: 2,026

Dewey M, Hoffmann H, Hamm B.

Multislice CT coronary angiography: effect of sublingual nitroglycerine on the diameter of coronary arteries.

Rofo. 2006 Jun;178(6):600-4. Impact Faktor: 2,026

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Hans Hoffmann, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Stellenwert der Mehrschichtcomputertomographie des Herzens bei stenosierenden und nichtstenosierenden Veränderungen der Herzkranzgefäße“ 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.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Marc Dewey, für die Überlassung des Themas dieser Dissertation und für die lange und konsequente Zusammenarbeit und Anleitung danken.

Dank gilt weiterhin meinen Vorgängern, Dr. med. Dirk Schnapauff und Florian Teige, die mich in die praktische Arbeit des Herz-CT eingearbeitet haben.

Ohne die unermüdliche Unterstützung der technischen Mitarbeiter des Herz-CT, insbesondere Frau Iris Kramer, und die freundliche Hilfsbereitschaft der Sekretärinnen Frau Förster und Frau Schütt und der Studienschwestern Frau Jutta Oehme und Frau Christine Germershausen des Institutes für Radiologie wäre eine Vollendung dieser Promotion nicht möglich gewesen.

Frau Dr. rer.nat. Katja Frieler und Professor Peter Schlattmann verhalfen durch ihre statistischen Berechnungen der Arbeit zu großer Qualität.

Die Übersetzungen ins Englische leistete Frau Bettina Herwig.

Danken möchte ich Herrn Torsten Rahmel (Toschi) für die Hilfe bei der Datenbank.

Weitere Unterstützer dieser Arbeit waren Prof. Dr med. Bernd Hamm sowie PD Dr. med. Hans-Peter Dübel (†), PD Dr. med. Horst Laube und Prof. Dr. med. Jürgen Scholze.

Danken möchte ich meiner Frau, Rebecca Knab, für die Unterstützung meiner Bemühungen, und meinen Kindern, Jurek und Lilja, für den Sinn in meinem Leben.