

5 DISKUSSION

5.1 Bildgebung vulnerabler Plaques zur Risikostratifizierung der KHK

Große prospektive Studien, wie die „Framingham Study“, haben gezeigt, dass eine Risikostratifizierung der koronaren Herzkrankheit multiple Faktoren berücksichtigen sollte (63). Heute allgemein akzeptierte Faktoren sind Alter, Geschlecht, familiäre Disposition, Blutcholesterinwerte, Blutdruck, Glukosetoleranz, Zigarettenkonsum, Gewicht und körperliche Aktivität. Diese Faktoren ermöglichen es, mithilfe von Scoring-Systemen, wie etwa dem PROCAM-Score, das Risiko eines Patienten einzuschätzen (64). Die Behandlung der genannten Risikofaktoren, wie etwa die medikamentöse Senkung hoher Blutcholesterin- oder Blutdruckwerte, führt zu einer Verminderung des bestehenden Risikos (65, 66). Weiterführende klinische Tests bleiben vor allem Hochrisiko-Patienten und Patienten mit bestehender Symptomatik eines akuten Koronarsyndroms vorbehalten. Zu diesen gehören das Belastungs-EKG, die Stressechokardiographie und die Myokardszintigraphie als nicht-invasive Verfahren sowie die konventionelle Koronarangiographie als invasives Verfahren. Statistiken aus den USA deuten allerdings darauf hin, dass etwa 50% aller Männer und etwa 64% aller Frauen, die an einem plötzlichen Herztod verstarben, keine vorhergehenden Symptome zeigten (2). Diese Tatsache bietet Anlass, eine weiterführende Diagnostik auch bei asymptomatischen Patienten in Erwägung zu ziehen.

Von den oben erwähnten Methoden bietet allein die konventionelle Koronarangiographie die Möglichkeit pathologische Veränderungen der Koronararterien darzustellen. Allerdings kann sie ausschließlich verengende Läsionen erkennen. Aussagen über die Zusammensetzung und damit die Vulnerabilität einer Plaque lassen sich aus ihr nicht ableiten.

Da aber nicht nur stenosierende Plaques die Gefahr einer Ruptur bergen, ist die Entwicklung neuer Techniken – etwa die Bildgebung der Koronararterien mit Mehrschicht-Spiralcomputertomographie –, die möglicherweise auch eine Erkennung nicht-stenosierender Plaques erlauben, wünschenswert. Laut Burke et al. wird die Bildgebung der Bestandteile atherosklerotischer Plaques zu einem klinischen Routineverfahren werden, sobald es gelingt, die identifizierten atherosklerotischen Läsionen gezielt und erfolgreich interventionell zu behandeln (67).

Um die Effektivität eines bildgebenden Verfahrens prüfen zu können, muss zunächst definiert sein, welche Anforderungen es erfüllen sollte, um als diagnostisches Mittel zur Risikostratifizierung der koronaren Herzkrankheit eingesetzt werden zu können. Mehrere Untersuchungen deuten darauf hin, dass der Entstehung eines akuten Koronarsyndroms in den meisten Fällen die Ruptur einer Plaque mit einem großen nekrotischen Lipidkern und einer

dünnen fibrösen Kappe mit hoher inflammatorischer Aktivität zugrunde liegt. Der Grad der Stenose spielt dabei nicht die entscheidende Rolle (17, 26, 27, 28). Nach Burke et al. wäre ein Verfahren, das die drei oben genannten Charakteristika der Plaque zur Darstellung bringen könnte, ideal. Sie schlagen ein Scoring-System vor, das [1.] die Dicke der fibrösen Kappe, [2.] die Größe des nekrotischen Kerns – Prozent der Gesamtfläche der Plaque und Länge der Plaque – sowie [3.] das Ausmaß der Infiltration mit Makrophagen berücksichtigt. Unklar bleibt allerdings bisher, welcher der drei Parameter den wichtigsten Faktor bei der Entstehung einer Plaqueruptur darstellt und wie entscheidend andere Einflüsse, wie etwa hämodynamische Gegebenheiten, sind (67).

5.2 Die Mehrschicht Spiralcomputertomographie als Mittel der KHK-Diagnostik

5.2.1 Computertomographie versus konventionelle Koronarangiographie

Die konventionelle Koronarangiographie hat, seit ihrer Einführung im Jahre 1957, eine entscheidende Bedeutung in der Diagnose und Therapie der koronaren Herzkrankheit erlangt und gilt bis heute als Gold-Standard für die Darstellung der Koronargefäße. Sie zeigt eine zweidimensionale Silhouette des, mit Kontrastmittel gefüllten, Gefäßlumens und ist somit in der Lage, den Durchmesser des Lumens und damit bestehende Stenosen im Verlauf der Koronararterien darzustellen. Damit das Ausmaß der Stenosen korrekt dargestellt wird, muss das Gefäß allerdings orthogonal zu seiner Längsachse von den Röntgenstrahlen durchleuchtet werden, was durch den typischerweise stark geschlängelten Verlauf der Arterien erschwert ist. Häufig kommt es zu Überlagerungen durch Seitenäste oder Bifurkationen. Die Darstellung des Stenosegrades von exzentrischen, komplizierten Plaques ist vom Betrachtungswinkel abhängig. Die Untersuchung besteht daher in der Regel aus mehreren Aufnahmen aus unterschiedlichen Winkeln, mit dem Ziel, so den minimalen Gefäßdurchmesser zu erfassen. Dabei ist das Ergebnis in hohem Maße vom Untersucher abhängig (68). Um den Grad der Stenose abschätzen zu können, wird der Durchmesser des betroffenen Gefäßabschnitts mit dem Durchmesser eines, als nicht verengt interpretierten, Referenzsegmentes des selben Gefäßes verglichen. Da die Atherosklerose aber häufig ein panarterieller Prozess ist, also das gesamte Gefäß betrifft, besteht die Gefahr, dass das gewählte Referenzsegment ebenfalls verengt ist und eine Stenose dadurch unterschätzt wird (69, 70).

Patienten, die mit konventioneller Koronarangiographie untersucht werden, müssen für drei bis vier Tage hospitalisiert werden. Im Jahr 2002 wurden in den USA knapp 1,5 Millionen

Koronarangiographien bei hospitalisierten Patienten durchgeführt, was mit einem durchschnittlichen Kostenaufwand von ca. 16.800\$ pro Patient verbunden war (2). Neben den erheblichen Kosten für das Gesundheitssystem, bedeutet die gesamte Prozedur für den Patienten einen Zeitaufwand von mehreren Tagen. Darüber hinaus erlebt der Patient die invasive Methodik als unangenehm und unterliegt einem nicht zu vernachlässigenden Risiko. Gemäß der Richtlinien für die Koronarangiographie des „American College of Cardiology“ und der „American Heart Association“ von Scanlon et al. aus dem Jahre 1999 besteht, abhängig vom Gesundheitszustand des Patienten, ein Gesamtrisiko einer schweren Komplikation von 1,7%. Als solche gelten unter anderem Zwischenfälle wie kardiale Arrhythmien, vaskuläre Komplikationen, Myokardinfarkt und zerebrovaskuläre Ereignisse (71).

In Deutschland kam es laut Mannebach et al. im Jahr 2000 nur bei circa 180.000 von knapp 600.000 konventionellen Koronarangiographien (circa 30%) zu einer Intervention aufgrund des Untersuchungsbefundes (72). Ein nicht-invasives, bildgebendes Verfahren, das der konventionellen Koronarangiographie hinsichtlich der Erkennung von Stenosen ebenbürtig ist, wäre bei dem oben erwähnten, geringen Anteil an Interventionen, aufgrund des kleineren Aufwandes und des niedrigeren Risikos, dem invasiven Verfahren vorzuziehen. Aktuelle Studien mit 16-Zeilen-Mehrschicht-Spiralcomputertomographie zeigen bereits gute Ergebnisse. Eine Vergleichsstudie zwischen MSCT und konventioneller Angiographie von Nieman et al. aus dem Jahre 2002 mit 59 Patienten zeigte eine Sensitivität von 95% und eine Spezifität von 86% für die Erkennung von Stenosen über 50% in Koronararterien bis zu einem minimalen Durchmesser von 2mm (73). Eine ähnliche Untersuchung an 77 Patienten von Ropers et al. aus dem Jahre 2003 ermittelte eine Sensitivität von 92% und eine Spezifität von 93% in Koronararterien bis zu einem minimalen Durchmesser von 1,5mm. Die CT-Aufnahmen von 38 der 308 untersuchten Koronararterien wurden als nicht auswertbar eingeschätzt und aus der Berechnung ausgeschlossen (74). In einer Studie aus dem Jahre 2004 untersuchten Kuettnner et al. 60 für die konventionelle Koronarangiographie vorgesehene Patienten zusätzlich mit 16-Zeilen-MSCT und kamen zu einer Sensitivität von 72% und einer Spezifität von 97% für die Erkennung von Stenosen über 50%, im Vergleich mit der konventionellen Angiographie. In die Berechnung der Ergebnisse wurden alle Koronararterien-Segmente ohne Einschränkung auf eine minimale Gefäßgröße miteinbezogen. Nach Ausschluss aller Patienten mit einem Agatston Kalzium-Score über 1000 verbesserten sich Sensitivität und Spezifität auf jeweils 98% (75). Diese Untersuchung bestätigt Ergebnisse aus früheren Studien, die zeigen, dass Verkalkungen aufgrund ihres hohen Dichtewertes nicht korrekt von dem Kontrastmittel im Lumen abgegrenzt werden können und somit zu einer Verfälschung des Untersuchungsergebnisses führen (54, 55, 76).

Trotz der diskutierten Einschränkungen bleibt die konventionelle Koronarangiographie maßgebend für die Darstellung von Stenosen in den Koronararterien, da nur sie alle Gefäße, einschließlich der kleinen Seitenäste unter einem Millimeter Durchmesser, zuverlässig darstellen kann. Allerdings ist sie nicht in der Lage die Gefäßwand hinreichend zu beurteilen, sodass nicht-stenosierende, nicht-verkalkte Veränderungen unerkannt bleiben und die Zusammensetzung einer möglicherweise vulnerablen Plaque nicht näher definiert werden kann.

Das nach Außen gerichtete, nicht verengende Wachstum einer Plaque wird als „Positive Remodeling“ bezeichnet. Glagov et al. zeigten an 136 menschlichen Herzen, dass sich das Lumen atherosklerotisch veränderter Koronararterien durch kompensatorisches Wachstum nicht verkleinert, solange die Plaquefläche nicht 40% der Lumenfläche überschreitet (77). Dieses Phänomen tritt jedoch nicht an allen atherosklerotisch veränderten Gefäßabschnitten auf. Auch bei kleineren Plaques kann bereits eine Verengung des Lumens vorhanden sein (78). Einige Studien liefern Hinweise darauf, dass nicht-stenosierende, exzentrisch wachsende Plaques an Gefäßabschnitten mit „Positive Remodeling“ unstabiler sind als stenosierende oder konzentrisch wachsende Plaques (79, 80, 81). Diese Tatsache macht die Notwendigkeit einer Methodik deutlich, die in der Lage ist die Gefäßwand darzustellen und damit auch nicht-stenosierende Veränderungen sichtbar zu machen. Zudem sollte das Verfahren in der Lage sein Informationen über die anatomische Zusammensetzung der Plaques zu liefern.

5.2.2 Erkennbarkeit verkalkter und nicht-verkalkter Plaques

Verschiedene Untersuchungen der neuesten Zeit zeigen, dass die Mehrschicht-Spiralcomputertomographie ein potentiell Mittel ist, um alle Veränderungen der Gefäßwand zu erfassen. Im Vergleich von 4-Zeilen-MSCT Untersuchung und Histologie ermittelten Becker et al. 2003 eine Sensitivität von etwa 70% für die Erkennung von nicht-verkalkten und eine Sensitivität von 86% bis 100% für die Erkennung von verkalkten Plaques (82). In einer ähnlichen Untersuchung an 13 Leichenherzen ermittelten dieselben Autoren 2004 eine Sensitivität von 75% für die Erkennung aller Plaque-Typen (83). Eine Untersuchung mit 8-Zeilen-MSCT und intravaskulärem Ultraschall an 45 Patienten von Komatsu et al. ergab für die Erkennung von „soft“, „intermediate“ und verkalkten Plaques Sensitivitäten von 92%, 87% und 89% in dieser Reihenfolge (84).

Achenbach et al. ermittelten in einer Vergleichsstudie aus dem Jahre 2004 zwischen 16-Zeilen-MSCT und intravaskulärem Ultraschall für die Erkennung nicht-verkalkter Plaques eine Sensitivität von 53%. Beschränkten sie die Analyse auf die proximalen Segmente der einzelnen

Koronararterien, verbesserte sich die Sensitivität auf 92%. Verkalkte Plaques wurden mit einer Sensitivität und Spezifität von jeweils 94% erkannt (85). Eine weitere Untersuchung mit 16-Zeilen-MSCT und intravaskulärem Ultraschall aus dem Jahre 2004 von Leber et al. an 37 Patienten ergab für die Erkennung von hypoechogenen, hyperechogenen und verkalkten Plaques Sensitivitäten von 78%, 78% und 95% in dieser Reihenfolge (86).

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigten für die Erkennung verkalkter Plaques eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 97,3%. Für die Erkennung nicht-verkalkter Plaques betrug die Sensitivität 80,8% und die Spezifität 95,1%.

Bei der Berechnung von Sensitivität und Spezifität der Untersuchungsmethode wurden die Ergebnisse aller histologisch validierten Gefäßabschnitte berücksichtigt. Gefäßabschnitte mit atherosklerotischen Veränderungen in sehr frühen Stadien, wie einer intimalen Proliferation, wurden im CT-Bild nicht erkannt. Die maximale Intimadicke dieser übersehenen Veränderungen betrug 236µm. Darüber hinaus wurden 12 nicht verkalkte Plaques vom Typ III nach Sarty nicht im CT-Bild erkannt. Die maximale Dicke dieser Veränderungen betrug 894µm. Von diesen 12 hatten 10 allerdings eine Intimadicke unter 500µm. Die in der vorliegenden Untersuchung erreichte räumliche Auflösung von etwa 0,5 x 0,5 x 0,6mm³ reicht nicht aus, um die genannten Veränderungen zu identifizieren.

5.2.3 Plaque-Charakterisierung mittels 16-Zeilen-MSCT

In den letzten Jahren beschäftigten sich unterschiedliche Arbeitsgruppen auch mit der Frage, ob die Mehrschicht-Spiralcomputertomographie eine genauere Differenzierung nicht-verkalkter atherosklerotischer Plaques in den Koronararterien erlaubt. Eine Studie von Estes et al. aus dem Jahre 1998, an atherosklerotischen Plaques in menschlichen Carotiden, lieferte erste Hinweise darauf, dass die MSCT eine Unterscheidung von lipidreichen und faserreichen Plaques ermöglicht (57).

Schroeder et al. verglichen 2001 die Befunde von 4-Zeilen-MSCT und intravaskulärem Ultraschall von 15 Patienten. Je nach Ultraschallbefund teilten sie die Plaques in „soft“, „intermediate“ und verkalkte Plaques ein. Die ermittelten Dichtewerte waren 14HU ± 26HU für die soft Plaques, 91HU ± 21HU für die intermediate Plaques und 419HU ± 194HU für die verkalkten Plaques (87). In einer Studie an elf Leichenherzen verglichen Becker et al. 2003 die Befunde einer 4-Zeilen-MSCT Untersuchung mit Ergebnissen aus der histologischen

Untersuchung der Koronararterien. Für lipidreiche Plaques ermittelten sie einen Dichtewert von $47\text{HU} \pm 9\text{HU}$ und für fibröse Plaques von $104\text{HU} \pm 28\text{HU}$ (82). Leber et al. ermittelten 2003 in einer Studie mit 40 Patienten Dichtewerte von $63\text{HU} \pm 46\text{HU}$ für nicht-verkalkte Plaques und $472\text{HU} \pm 93\text{HU}$ für verkalkte Plaques. Die Ergebnisse aus der 4-Zeilen-MSCT wurden dabei durch keine andere diagnostische Methode validiert, sodass eine genauere Differenzierung der nicht-verkalkten Plaques nicht möglich war (88). In einer tierexperimentellen Studie mit, an Atherosklerose erkrankten, Kaninchen ermittelten Viles-Gonzalez et al. 2004 für fibröse Plaques einen Wert von $116\text{HU} \pm 27\text{HU}$ und für lipidreiche Plaques einen Wert von $51\text{HU} \pm 25\text{HU}$, aus dem Vergleich zwischen 16-Zeilen-MSCT und Histologie (89). Eine weitere histopathologisch validierte 4-Zeilen-MSCT Untersuchung von Nikolaou et al. aus dem Jahre 2004 an 13 postmortem untersuchten, menschlichen Herzen ergab Dichtewerte von $47\text{HU} \pm 13\text{HU}$ für lipidreiche Plaques und $87\text{HU} \pm 29\text{HU}$ für faserreiche Plaques (83). Ebenfalls im Jahre 2004 veröffentlichte die Gruppe Leber et al. Daten aus einer Vergleichstudie von 16-Zeilen-MSCT und intravaskulärem Ultraschall mit 22 Patienten. Im Ultraschall hypoechogene Plaques hatten einen Dichtewert von $49\text{HU} \pm 22\text{HU}$. Hyperechogene Plaques hatten einen Dichtewert von $91\text{HU} \pm 22\text{HU}$ und verkalkte Plaques einen Wert von $391\text{HU} \pm 156\text{HU}$ (86).

Tabelle 21 Ergebnisse bisheriger Studien

<i>Autoren (Erscheinungsjahr)</i>		<i>Dichtewerte der Plaque-Typen (HU)</i>			
		<i>Nicht-verkalkt</i>	<i>Lipidreich</i>	<i>Faserreich</i>	<i>Verkalkt</i>
<i>4-Zeilen-MSCT-Untersuchungen</i>					
Estes et al. (57)	(1998) ex vivo ‡		39 ± 12	90 ± 24	
Kopp et al. (58)	(2001) in vivo		* 6 ± 28 -5 ± 25	* 83 ± 17 51 ± 19	* 489 ± 372 423 ± 111
Schroeder et al. (87)	(2001) in vivo		14 ± 26	91 ± 21	419 ± 194
Leber et al. (88)	(2003) in vivo	63 ± 46			472 ± 93
Becker et al. (82)	(2003) ex vivo	76 ± 35	47 ± 9	104 ± 28	
Nikolaou et al. (83)	(2004) ex vivo		47 ± 13	87 ± 29	
Sato et al. (90)	(2004) in vivo		* 26 ± 13 15 ± 19		
Schroeder et al. (59)	(2004) ex vivo		42 ± 22	71 ± 21	715 ± 328
<i>16-Zeilen-MSCT-Untersuchungen</i>					
Viles-Gonzales et al. (89)	(2004) in vivo †		51 ± 25	116 ± 27	
Leber et al. (86)	(2004) in vivo		49 ± 22	91 ± 22	391 ± 156
Eigene Daten	(2005) ex vivo	° 52	° 44	° 67	° 1089

Die angegebenen Werte sind Durchschnittswerte aller untersuchten Plaques mit Standardabweichung

* Werte einzelner, untersuchter Plaques

° Median aller bestimmten Werte

† Tierstudie an Kaninchen mit experimentell erzeugter Atherosklerose

‡ Untersuchung an menschlichen Carotiden

In einer Fallvorstellung berichteten Sato et al. 2004 von zwei nicht-verkalkten Plaques, die laut Untersuchung mit intravaskulärem Ultraschall ein hypoechogenes Zentrum zeigten. Die Autoren schlossen daher auf das Vorliegen lipidreicher, nicht-verkalkter Plaques. Die Analyse mit 4-Zeilen-MSCT ergab Dichtewerte von $26 \pm 13\text{HU}$ und $15 \pm 19\text{HU}$ für die beiden Plaques (90). Schroeder et al. untersuchten 2004 12 Leichenherzen mit 4-Zeilen-MSCT und verglichen die Befunde mit der Histologie. Die ermittelten Dichtewerte waren $42\text{HU} \pm 22\text{HU}$ für lipidreiche, $71\text{HU} \pm 21$ für faserreiche und $715\text{HU} \pm 328\text{HU}$ für verkalkte Plaques (59) Tabelle 21 fasst die Ergebnisse der erwähnten Studien zusammen.

Während die oben erwähnten Untersuchungen auf morphologische Aspekte der atherosklerotischen Plaques abzielen, untersuchten Inoue et al. im Jahre 2004 unterschiedliche Plaques hinsichtlich ihrer Wirkung auf die klinische Symptomatik einzelner Patienten. Sie definierten die für die Symptomatik ursächlichen Plaques bei 42 symptomatischen Patienten mithilfe der konventionellen Koronarangiographie und untersuchten sie mithilfe der 4-Zeilen-MSCT. Plaques von Patienten mit stabiler Angina pectoris hatten einen mittleren Dichtewert von $71\text{HU} \pm 16\text{HU}$, während Plaques von Patienten mit Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris einen mittleren Dichtewert von $25\text{HU} \pm 15\text{HU}$ zeigten (91).

Die Ergebnisse der einzelnen Studien weisen darauf hin, dass lipidreiche, nicht-verkalkte Plaques mit nekrotischem Kern einen Dichtewert unter 50HU besitzen, während faserreiche, nicht-verkalkte Plaques Dichtewerte in einem Bereich zwischen 50HU und 120HU zeigen. Dies geht sowohl aus den Untersuchungen an post mortem entnommenem Material als auch aus den Untersuchungen am lebenden Patienten hervor. Dichtewerte über 120HU lassen eine Verkalkung vermuten. Die beschriebenen Dichtebereiche wurden bereits 2001 von Schroeder et al. vorgeschlagen (87).

Mit einem Median von 44HU und einem durch die ROC-Analyse ermittelten Dichtebereich zwischen $24,5\text{HU}$ und $59,1\text{HU}$ für nicht-verkalkte, lipidreiche Plaques mit nekrotischem Kern und einem Median von 67HU und einem Dichtebereich von $59,1\text{HU}$ und $101,5\text{HU}$ für nicht-verkalkte, faserreiche Plaques ohne nekrotischen Kern, bestätigen die Ergebnisse der eigenen Untersuchung die Ergebnisse bisheriger Studien. Mit $59,1\text{HU}$ liegt die ermittelte Obergrenze der lipidreichen, nicht-verkalkten Plaques etwas höher als in den bisherigen Untersuchungen.

Schroeder et al. zeigten 2001 in einer Phantomuntersuchung mit 4-Zeilen-Mehrschichtspiralcomputertomographie an Silikonschläuchen mit zwei simulierten, nicht-verkalkten atherosklerotischen Plaques aus Gummimaterial mit bekannter Dichte – eine Gummi-Plaque

simulierte mit -39HU eine soft Plaque und eine mit 72HU eine intermediate Plaque –, dass eine Unterscheidung von nicht-verkalkten Plaques unterschiedlicher Dichte mittels MSCT möglich ist (92).

Das Ergebnis der ROC-Analyse in der vorliegenden Untersuchung hinsichtlich der Trennbarkeit der beiden unterschiedlichen Typen der nicht-verkalkten Plaque zeigt eine „Area Under Curve“ (AUC) von 0,867 und weist zunächst auf eine gute Unterscheidbarkeit hin. Das 95% Konfidenzintervall liegt zwischen 0,764 und 0,969. Der mithilfe der ROC-Analyse ermittelte Dichtebereich für die lipidreiche, nicht-verkalkte Plaque, liegt zwischen 24,5HU und 59,1HU. Neben 30 (90,9%) der 33 ermittelten Dichtewerten der lipidreichen, nicht-verkalkten Plaque mit nekrotischem Kern liegen allerdings auch 6 (28,6%) der 21 ermittelten Dichtewerte der faserreichen, nicht-verkalkten Plaque ohne nekrotischen Kern in diesem Bereich. *Dies führt zu der Schlussfolgerung, dass eine sichere Differenzierung der nicht-verkalkten Plaques, trotz Elimination von Bewegungsartefakten in Leichenherzen, nicht zuverlässig möglich ist.*

Die in der *vorliegenden Untersuchung* ermittelten Mediane der Dichtewerte für nicht-verkalkte und verkalkte Plaques lagen bei 52HU und 1089HU. Die Dichtewerte der verkalkten Plaques liegen laut Analyse mit nichtparametrischem Kruskal-Wallis-Test signifikant höher, als die der nicht-verkalkten Plaques ($p < 0,001$). Die ROC-Kurve zeigt bei Analyse der Dichtewerte der verkalkten und nicht-verkalkten Plaques eine Fläche unter der Kurve von 1,0. Bei einem Grenzwert von 228,5HU werden alle einzelnen ermittelten Dichtewerte der verkalkten und nicht-verkalkten Plaques korrekt zugeordnet. *Eine Unterscheidung von verkalkten und nicht-verkalkten Plaques mittels 16-Zeilen-MSCT ist demnach zuverlässig möglich.*

Autoren früherer Untersuchungen gingen von einem Dichtewert von 130HU als unteren Grenzwert für Verkalkung aus (38, 56). Ist dieser Grenzwert korrekt, könnten bei einer Untersuchung mit Kontrastmittel-Verstärkung und einem mittleren Dichtewert des Kontrastmittels von 308HU, wie in dieser Untersuchung, eventuell Verkalkungen im dargestellten Kontrastmittel verschwinden. Verkalkte Plaques wurden allerdings mit hoher Sensitivität und Spezifität von 100% bzw. 97,3% erkannt. Das ermittelte Minimum der Dichtewerte für verkalkte Plaques betrug 333HU. Der durch die ROC-Analyse ermittelte Grenzwert für Verkalkung lag bei 494,5HU. Von den 82 ermittelten Dichtewerten für verkalkte Plaques lagen 78 (95,1%) oberhalb dieses Grenzwertes. Lediglich 4 (4,8%) Werte unterschritten den Grenzwert und lagen damit im Bereich des Kontrastmittels im Lumen. Von den 182 ermittelten Dichtewerten des Kontrastmittels lagen 6 (3,3%) oberhalb des Grenzwertes für

Verkalkung bei 494,5HU. *Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die meisten Verkalkungen in den Koronararterien einen deutlich höheren Dichtewert als 130HU aufweisen.*

Für verkalkte Plaques liegt der ermittelte Median der Dichtewerte bei 1089HU und ist damit deutlich höher als in vorausgegangenen Studien, welche mittlere Dichtewerte für verkalkte Plaques von circa 400 bis 700HU beschrieben. Die Ursache dieses Unterschiedes könnte in der angewandten Methodik zur Bestimmung der Werte liegen. Während in anderen Untersuchungen Mittelwerte aus Dichtemessungen in der gesamten verkalkten Plaque-Fläche bestimmt wurden – also auch aus Randbereichen mit weniger dichter Verkalkung –, wurden in der *vorliegenden Untersuchung* in der Regel Dichtewerte aus dem Zentrum des verkalkten Areals ermittelt.

Die Untersuchung zeigt, dass die durch die Computertomographie bestimmte Gewebsdichte gut mit der anatomischen Struktur der Plaques korreliert. Eine Zuordnung bestimmter Dichtewerte zu unterschiedlichen Plaque-Typen ist also möglich. Eine Unterscheidung verschiedener Typen nicht-verkalkter Plaques scheint allerdings, aufgrund einer erheblichen Überlappung der Dichtewertebereiche, nicht zuverlässig möglich. Dagegen lassen sich verkalkte Plaques gut von nicht-verkalkten Plaques unterscheiden.

5.2.4 Einschränkungen der Computertomographie

a) Da das Herz durch seine rhythmische Kontraktion in kontinuierlicher Bewegung ist, entstehen bei der Aufnahme der Bilder *Bewegungsartefakte*. Besonders störend sind diese bei hoher Herzfrequenz. *Bewegungsartefakte* können auch durch Atembewegungen oder Unruhe des Patienten entstehen. Um diese zu minimieren, muss die Untersuchung mit angehaltenem Atem durchgeführt werden. Der entscheidende technische Faktor für die Beeinflussung der *Bewegungsartefakte* ist die zeitliche Auflösung der Geräte, die durch Ausnutzung von Multisegmentrekonstruktionsverfahren und erhöhte Gantryrotationsgeschwindigkeit verbessert werden kann. Neueste Geräte erreichen bereits eine zeitliche Auflösung von bis zu 90ms, bei Rotationszeiten von circa 0,4 Sekunden. Gemäß Flohr et al. scheint jedoch eine Reduktion der Rotationszeit unter 0,25 Sekunden derzeit aufgrund der enormen mechanischen Kräfte und der hohen Leistungsanforderung an den Strahler nicht möglich (49). Um *Bewegungsartefakte* zu reduzieren, wird die Aufnahme EKG-getriggert durchgeführt. Dabei wird eine Akquirierung der Bilder in der Phase der minimalen kardialen Bewegung angestrebt, die sich in einem kurzen Intervall am Ende der Diastole befindet (93). Dieses Verfahren kann bei Patienten mit

Herzrhythmusstörungen nicht angewandt werden, da eine Synchronisation bei verändertem EKG nur eingeschränkt oder gar nicht möglich ist. Um die Herzfrequenz auf niedrigere Raten zu reduzieren, kann eine Prämedikation mit β -Blockern sinnvoll sein. Laut Untersuchungen von Hamoir et al. aus dem Jahre 2005 sowie von Hong et al. aus dem Jahre 2001 führen Herzfrequenzen unter 70 Schlägen pro Minute zu einer besseren Bildqualität (94, 95). Diese Maßnahme muss allerdings unter strenger Beachtung der Kontraindikationen für β -Blocker durchgeführt werden.

b) Neben den erwähnten Bewegungsartefakten kommt es bei der Bildgebung mittels Computertomographie zur Entstehung *weiterer Artefakte*. Sehr röntgendichte Strukturen, wie etwa Kalk, stellen sich im CT-Bild als gleißend hell dar. Das Phänomen, dass solche Strukturen im CT-Bild größer erscheinen als sie tatsächlich sind, bezeichnet man als „*Blooming-Effekt*“. Dadurch kommt es zur Überlagerung benachbarter Strukturen. Dieser Effekt macht es zum Beispiel schwierig, die Größe einer verkalkten atherosklerotischen Plaque oder den Grad einer Stenose durch eine verkalkte Plaque korrekt zu bestimmen und führt außerdem dazu, dass umliegende Strukturen nicht beurteilbar sind. Der *Blooming-Effekt* entsteht durch *Partialvolumeneffekte* an den Grenzen benachbarter Gewebe. Je höher die Dichteunterschiede der benachbarten Gewebe sind, desto größer ist die Verfälschung des gemessenen Dichtewertes des an der Grenze liegenden Bildpunktes. Neben dem bereits erwähnten Kalk kommt es auch durch Kontrastmittel zu erheblichen Verfälschungen durch *Partialvolumeneffekte*. Dennoch muss die Untersuchung der Koronararterien gemäß Nikolaou et al., wegen der ähnlichen Dichtewerte von Blut (50HU – 70HU) und nicht-verkalkter Plaques, mit Kontrastmittelverstärkung durchgeführt werden, um nicht-verkalkte Plaques erkennen zu können. Die Dichte des Kontrastmittels sollte dabei 300HU nicht übersteigen, da es sonst zu einer Überlagerung von Verkalkungen kommen kann. Als optimale Kontrastmitteldichte schlagen die Autoren 250HU vor (96). Eine Untersuchung von Cademartiri et al. aus dem Jahre 2005 zeigt, dass bei kontrastmittelverstärkten Untersuchungen Plaquedichten zu hoch gemessen werden. Die gemessene Dichte nicht-verkalkter Plaques scheint umso höher zu sein, je höher die Dichte des Kontrastmittels ist (97). Es ist daher wichtig, dass kontrastmittelverstärkte Untersuchungen unter standardisierten Bedingungen erfolgen. Laut Schroeder et al. reduzieren eine Kontrastmitteldichte von etwa 200HU und eine möglichst geringe Schichtdicke die Verfälschungen der Untersuchungsergebnisse. Daneben konnten Schroeder et al. in verschiedenen Untersuchungen zeigen, dass die Computertomographie potentiell in der Lage ist, Plaques unterschiedlicher Gewebsdichten zu unterscheiden, dass es aber zum Teil deutliche Überlappungen der einzelnen Wertebereiche gibt (59, 98, 99).

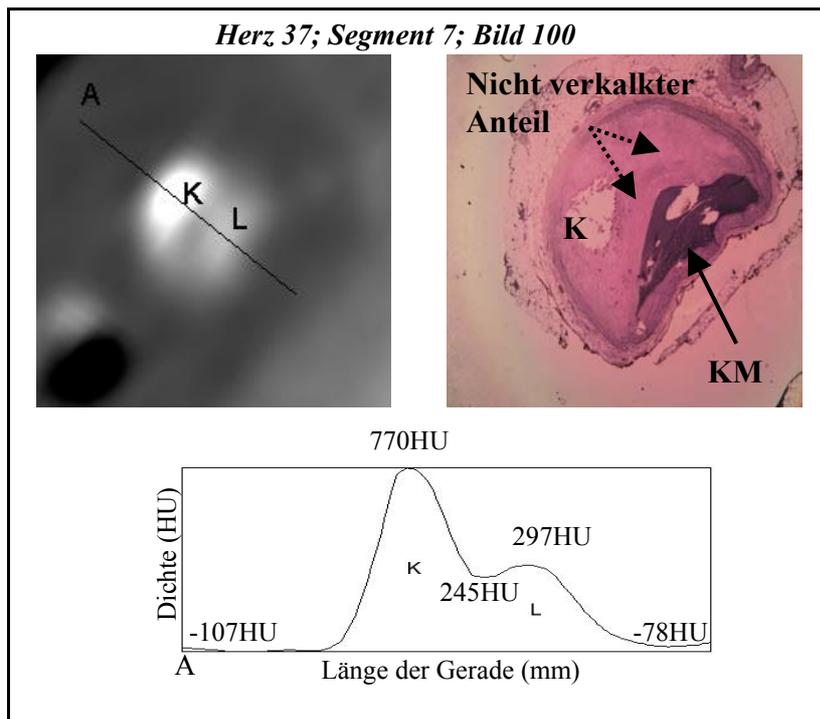


Abbildung 25 Komplizierte Plaque mit verkalktem und nicht-verkalktem Anteil

CT-Querschnittsbild mit histologischem Schnitt und Profilkurve
Kalk (K); Lumen (L), Beginn der Gerade (A), Kontrastmittel (KM);

kalkte, nekrotische Anteile, wie Lipidkerne mit dünnen fibrösen Kappen in einer einzigen Plaque existieren. Die oben beschriebenen Artefakte und Effekte führen dazu, dass die nicht-verkalkten Anteile in verkalkten Plaques nicht beurteilt werden können. Potentiell vulnerable Plaques werden dadurch unter Umständen übersehen. Nikolaou et al. bestätigen diese Beobachtung (83). Abbildung 25 stellt das CT-Querschnittsbild einer komplizierten Plaque mit verkalktem und nicht-verkalktem Anteil sowie den dazu entsprechenden histologischen Schnitt dar. Man erkennt deutlich den *Blooming-Effekt*, der dazu führt, dass die Verkalkung der Gefäßwand im CT-Bild erheblich größer erscheint als in der Histologie. Der nicht-verkalkte Anteil der Plaque wird dadurch im CT-Bild übersehen. Die Profilkurve zeigt zwischen den maximalen Dichtewerten für die Verkalkung und das Kontrastmittel zwar eine Senke, die durch den erkennbaren, nicht-verkalkten Anteil zwischen Verkalkung und Lumen zustande kommt, der entsprechende Dichtewert ist im dargestellten Beispiel mit 245HU jedoch deutlich zu hoch bestimmt. Dies ist durch Partialvolumeneffekte, die durch die benachbarten Strukturen Verkalkung und Kontrastmittel entstehen, zu erklären.

c) Strukturen, die einen *ähnliche Dichtewert* besitzen wie *nicht-verkalkte Plaques*, können als solche fehlgedeutet werden. Dazu gehören laut Schroeder et al. Thromben im Lumen der Koronararterien (99). Auch das Myokard besitzt einen ähnlichen Dichtewert wie nicht-verkalkte

Ein weiterer verfälschender Effekt ist der „*Beam-Hardening-Effekt*“. Hierdurch kann es bei der Passage der Röntgenstrahlen durch Gewebe zu einer Aufhärtung, das heißt Erhöhung der Energie der Strahlen kommen. Dies führt zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Röntgendichte des untersuchten Stoffes (100).

Kompliziert aufgebaute Plaques bestehen aus unterschiedlichen Anteilen. Neben Verkalkungen können gleichzeitig auch nicht-ver-

Plaques (101). Dadurch ist eine Beurteilung von Abschnitten der Koronararterien, die in der Nähe oder sogar – als sogenannte Myokardbrücken – innerhalb des Myokards verlaufen erschwert, bzw. nicht möglich.

d) Eine dünne fibröse Kappe wird als eines der Hauptkriterien für die Vulnerabilität einer Plaque betrachtet. Dabei schwanken die Angaben in der Literatur zwischen Kappen-Dicken von 65µm und 150µm bei rupturierten Plaques (17, 67). Eine bisher erreichte *räumliche Auflösung* von etwa 0,5 x 0,5 x 0,6mm³, erlaubt keine Differenzierung von Strukturen dieser Größe (49).

e) Neben morphologischen Kriterien hat auch die *inflammatorische Aktivität* eine Bedeutung für die Vulnerabilität einer Plaque. Nur mit *funktionellen und metabolischen Parametern* könnte das Ausmaß der Inflammation definiert werden. Über diese kann die Computertomographie allerdings keine Informationen liefern. Die Darstellung nicht-verkalkter Plaques mit eventuell vorhandenen, großen nekrotischen Lipidkernen könnte nichtsdestotrotz wegweisend für die Diagnose einer vulnerablen Plaque sein und zur Anwendung weiterer diagnostischer Modalitäten oder einem therapeutischen Eingriff führen.

f) Trotz des Einsatzes moderner technischer Mittel ist die Untersuchung mit Mehrschicht-Spiralcomputertomographie mit einer nicht unerheblichen *Strahlenbelastung* verbunden. Die effektive Strahlendosis, die bei einer MSCT-Angiographie-Untersuchung auf einen Patienten wirkt, liegt deutlich höher als bei einer Untersuchung mit konventioneller Koronarangiographie oder Elektronenstrahl-Computertomographie. Gemäß Hunold et al. liegt sie etwa im Bereich der natürlichen *Strahlenbelastung* eines ganzen Jahres (102). Die Strahlendosis lässt sich durch Strategien, wie eine EKG-getriggerte Reduktion des Röhrenstroms während der Systole – in der wegen der erheblichen Bewegungsartefakte ohnehin keine brauchbaren Aufnahmen entstehen –, weiter senken (103). Um zu gewährleisten, dass jeder Patient nur der unbedingt nötigen Strahlendosis ausgesetzt ist, sollte die Indikation einer MSCT-Untersuchung trotz allem gut überlegt sein und restriktiv gestellt werden. Dies gilt vor allem solange keine klaren Richtlinien für die Interpretation der Untersuchungsergebnisse geschaffen sind und ihr Nutzen bewiesen ist.

5.2.5 Vorteile der Computertomographie

a) Die Nachteile der konventionellen Koronarangiographie wurden bereits weiter oben erläutert. Im Gegensatz zu dieser ist die Mehrschicht-Spiralcomputertomographie eine *nicht-invasive Methode* und wird damit von den Patienten als weitaus angenehmer empfunden.

b) Darüber hinaus ist der *zeitliche Aufwand* mit wenigen Stunden im Vergleich zu einigen Tagen wesentlich geringer und die Untersuchung erfordert keine Hospitalisierung. Die genannten

Faktoren tragen dazu bei, dass die Mehrschicht-Spiralcomputertomographie eine patientenfreundliche Untersuchung ist, was zu einer hohen Compliance führt.

c) *Das Risiko*, das die Untersuchung mit sich bringt, beschränkt sich auf seltene anaphylaktische Reaktionen bei Kontrastmittelallergien und eventuelle Folgen der Strahlenbelastung.

d) *Die Kosten* der Computertomographie liegen bei weitem niedriger als die der konventionellen Koronarangiographie. Um die Kosteneffektivität der Computertomographie untersuchen zu können, müssen die Auswirkungen ihrer Ergebnisse sowohl auf weitere diagnostische Maßnahmen als auch auf die Therapie bekannt sein. So ist ihre Anwendung als Screening-Methode asymptomatischer Patienten laut Mark et al. nur dann sinnvoll, wenn ihre Ergebnisse eine Relevanz für das weitere Vorgehen haben. Dieses sollte darüber hinaus zu einer Verlängerung der Lebensdauer und einer Verbesserung der Lebensqualität einer ausreichend großen Gruppe von Patienten führen (104).

e) Das Potential der Mehrschicht-Spiralcomputertomographie sowohl Stenosen als auch vulnerable Plaques in allen Koronararterien zu erkennen wurde bereits dargestellt. Besonders wichtig erscheint die Möglichkeit, dass mit der Erkennung nicht-verkalkter und nicht-stenosierender Plaques bereits *frühe Stadien der Atherosklerose* identifiziert werden könnten. Dadurch könnten Patienten, die einem hohen Risiko für die Entwicklung einer symptomatischen Erkrankung unterliegen, frühzeitig behandelt werden.

f) In Anbetracht der extremen Häufigkeit der koronaren Herzkrankheit in der Bevölkerung der westlichen Welt, könnte dies zur *Einsparung hoher Folgekosten* führen. Wird das Potential der MSCT in großen, klinischen Studien bestätigt, könnte die MSCT zur Diagnose der koronaren Herzkrankheit aufgrund ihrer breiten Anwendbarkeit Einzug in die klinische Routine halten.

5.3 Kritische Einschätzung der Profilanalyse

Der Vorteil der Analyse atherosklerotischer Veränderungen mittels Dichteprofilanalyse besteht in der Unabhängigkeit der Profilkurven von der Fenstereinstellung des Bildschirms. Die Bestimmung der Dichtewerte kann so, unbeeinflusst von der visuellen Einschätzung der analysierten Strukturen, erfolgen. Grenzen zwischen einzelnen Strukturen – wie etwa dem Kontrastmittel im Lumen und einer verkalkten oder nicht-verkalkten Plaque – sind visuell schwer definierbar, da ihre Lage in hohem Maße von Bildschirmeinstellungen, wie Kontrast und Helligkeit abhängig ist. In der Profilkurve stellen sie sich immer gleich – als Knick oder Plateau im Kurvenverlauf – dar und können so klarer erkannt werden. Dadurch ist eine sicherere Bestimmung der Dichtewerte möglich als bei Messungen in visuell definierten Bereichen, wie

etwa der angenommenen Fläche des Gefäßlumens im CT-Querschnittsbild. Einschränkend ist zu bemerken, dass die Dichte des untersuchten Gewebes nur in den Punkten gemessen wird, die auf der Gerade liegen, die für die Profilanalyse durch das Zentrum der zu messenden Struktur gelegt wird. Diese Punkte stellen immer nur einen kleinen Anteil des untersuchten Gewebes dar. Partialvolumeneffekte an Gewebe-Übergängen führen zu Verfälschungen der bestimmten Dichtewerte. Dadurch wird gemäß Schroeder et al. die Größe der Gefäße bei visueller Beurteilung systematisch überschätzt (98).

Abbildung 26 veranschaulicht dieses Phänomen. Dargestellt ist eine, für einen Gefäßabschnitt ohne pathologische Veränderung typische Profilkurve. Darunter sind eine schematische

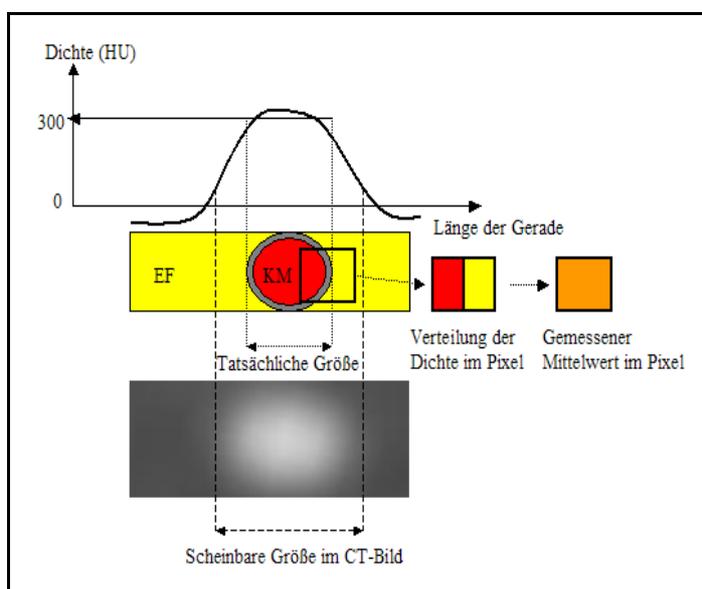


Abbildung 26 Überschätzung des Gefäßdiameters durch Partialvolumeneffekte
Epikardiales Fettgewebe (EF); Kontrastmittel (KM)

Darstellung des analysierten Gefäßabschnittes und das entsprechende CT-Bild zu sehen. Der Anstieg der Kurve zwischen epikardialen Fettgewebe und Maximum der Kontrastmitteldichte verläuft aufgrund der Partialvolumeneffekte überraschend flach. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die gemessenen Dichtewerte in den Bildpunkten (Pixels) an der Grenze zwischen Gefäß und epikardialen Fettgewebe Mittelwerte sind. Ein solcher Bildpunkt ist zur Veranschaulichung übertrieben groß dargestellt.

Die Steilheit der Kurve hängt vom Aufbau der Gefäßwand ab. Neben nicht-verkalkten atherosklerotischen Veränderungen in der Intima der Gefäßwand kann theoretisch auch eine Verdickung der Media zu einem flacheren Kurvenverlauf führen. Ab welcher Steigung es sich um eine pathologische Verdickung der Wand handelt ist allerdings nicht klar zu definieren. Daher wurden für die Bestimmung der Dichtewertebereiche für die nicht-verkalkten Plaques nur solche Profilkurven verwendet, die einen deutlichen Knick oder ein Plateau in ihrem Verlauf zeigten.

Bei einigen nicht-verkalkten Plaques schien, bei visueller Beurteilung der CT-Bilder, die Dichte im Zentrum der Plaque niedriger zu sein als an ihrem äußersten Rand, an der Grenze zum epikardialen Fettgewebe. Dies deutet auf das Vorhandensein eines hypodensen Areals – etwa

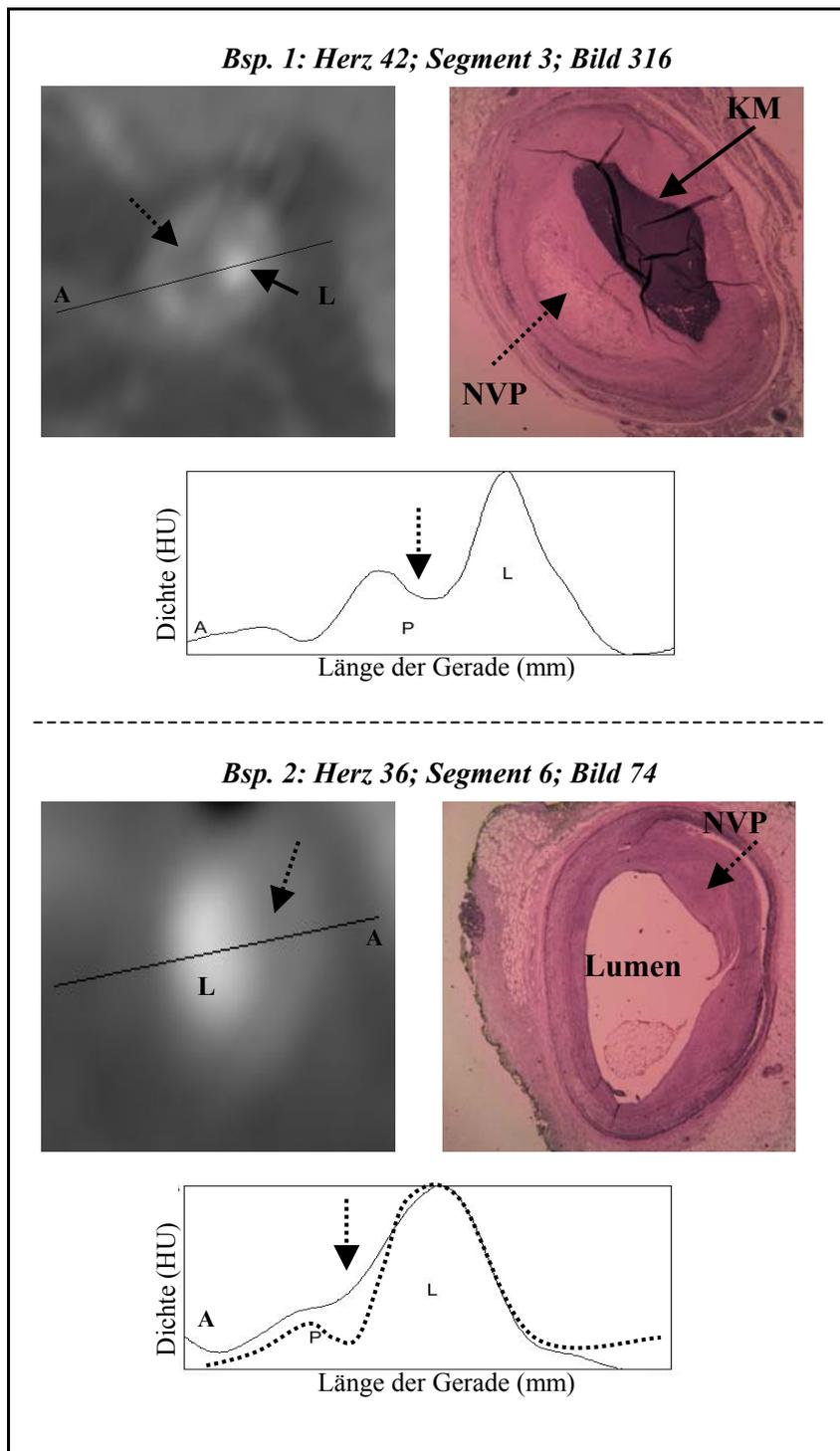


Abbildung 27 Diskrepanz zwischen visueller Einschätzung und Verlauf des Dichteprofiles
 Lumen (L); Kontrastmittel im Lumen (KM); Beginn der Gerade (A); Hypodenses Areal im CT-Bild (gestrichelter Pfeil); nicht verkalkte Plaque in der Histologie (NVP)

einem nekrotischen Lipidkern – im Zentrum der Plaque hin. Abbildung 27 zeigt dies anhand von zwei Beispielen. Im ersten Beispiel ist dieses Phänomen im CT-Bild deutlich zu erkennen. Die entsprechende Profilkurve zeigt eine Senke zwischen dem Maximum der Dichte der nicht verkalkten Plaque und dem Beginn des Anstieges der Kurve zum Maximum der Dichte des Kontrastmittels. Das histologische Präparat zeigt als Korrelat der Senke einen nekrotischen Kern ohne Verkalkung. Im zweiten Beispiel ist ebenfalls ein dunklerer Bereich im Zentrum der nicht verkalkten Plaque erkennbar. Die Profilkurve zeigt zwar als Zeichen der nicht-verkalkten Plaque einen Knick, sie steigt allerdings kontinuierlich an. Der visuelle Eindruck hätte eine Senkung der Kurve

wischen den maximalen Dichtewerten der Plaque und des Kontrastmittels vermuten lassen, wie die gestrichelte Linie verdeutlicht. Das Ergebnis der visuellen Beurteilung stimmt also nicht mit dem Ergebnis der Profilanalyse überein. Die Histologie zeigt eine faserreiche, nicht-verkalkte

Plaque ohne nekrotischen Kern. Das Beispiel verdeutlicht, dass eine visuelle Beurteilung nicht-verkalkter Plaques nur bedingt möglich ist.

5.4 Klinische Relevanz der CT Ergebnisse

Die Debatte über das Screening des Koronarkalk-Scores zu Zwecken der Risikostratifizierung asymptomatischer Patienten mittels Elektronenstrahlcomputertomographie und Mehrschicht-Spiralcomputertomographie zeigt, wie schwierig die Erkenntnisse neuer Untersuchungsmethoden zu interpretieren sind. Die Weiterentwicklung der Mehrschicht-Spiralcomputertomographie hat das Kalk-Scoring außerhalb großer Zentren ermöglicht. Dass die MSCT eine geeignete Möglichkeit bietet Verkalkungen in den Koronararterien zu erkennen, ist hinlänglich bewiesen *und konnte in der vorliegenden Untersuchung bestätigt werden (Sensitivität: 100%; Spezifität 97,3%)* (53). Welcher Zusammenhang zwischen dem Grad der Verkalkung und dem Risiko eines akuten Koronarsyndroms besteht, wird dagegen sehr kontrovers diskutiert. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass ein hoher Kalk-Score mit einer erheblichen Erhöhung der Gesamtmortalität und einem gehäuftem Auftreten eines akuten Koronarsyndroms einhergeht (39, 40, 105). Andere Autoren dagegen kommen zu dem Ergebnis, dass der Grad der Verkalkung keine Aussagekraft über die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines akuten Koronarsyndroms hat (106).

Unabhängig von der Aussagekraft des Kalk-Scorings, kann die Erkennung von Risikopatienten nur dann vollständig gelingen, wenn auch *nicht-verkalkte Plaques* erkannt werden können. Eine Studie von Schroeder et al. aus dem Jahre 2003 zeigte, dass sich bei 10% aller untersuchten Patienten mit negativem Kalk-Score nicht-verkalkte Plaques in den Koronararterien befanden (107). *Diese Ergebnisse konnten in der vorliegenden Untersuchung bestätigt werden. In sechs (20%) der 30 Herzen befanden sich laut Histologie ausschließlich nicht-verkalkte Plaques.*

Folgende Untersuchungen zeigen, dass die Erkennung *nicht-verkalkter Plaques mit großem nekrotischem Lipidkern* wichtige Hinweise auf die Existenz vulnerabler Plaques liefern könnte:

In einer Angioskopie-Studie an 32 Herzinfarkt-Patienten kamen Asakura et al. 2001 zu dem Ergebnis, dass, neben den für den Myokardinfarkt ursächlichen gelben Plaques, regelmäßig weitere gelbe Plaques sowohl in der betroffenen Koronararterie als auch in den nicht betroffenen Koronararterien vorhanden waren (69). Deutliche Hinweise dafür, dass in der Angioskopie gelb erscheinende Plaques einen nekrotischen Kern besitzen und potentiell vulnerable Plaques sind, liefert eine Untersuchung von Thieme et al. aus dem Jahre 1996 (108). Die Existenz mehrerer

vulnerabler Plaques in den Koronararterien geht laut einer Untersuchung von Goldstein et al. aus dem Jahre 2000 mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines akuten Koronarsyndroms einher (109). Dass auch die Größe der Plaques einen Einfluss auf die Entstehung des akuten Koronarsyndroms hat, konnten Schmermund et al. 2001 zeigen. Laut ihrer Untersuchung korrelierte die Größe nekrotischer Lipidkerne positiv mit einem erhöhten Risiko des plötzlichen Herztodes (110).

Wäre eine Identifikation *nicht-verkalkter Plaques mit großem nekrotischem Lipidkern* mittels Mehrschicht-Spiralcomputertomographie möglich, könnten so Risikopatienten erkannt werden. *Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen, dass nicht verkalkte Plaques zwar erkannt werden können (Sensitivität: 80,8%; Spezifität: 95,1%). Sie machen allerdings deutlich, dass eine sichere Differenzierung nicht-verkalkter Plaques – selbst bei Ausschluss von Bewegungsartefakten in Leichenherzen – nicht zuverlässig möglich ist.*

Neben der Ruptur einer vulnerablen Plaque als Hauptursache können auch andere Faktoren zur Entstehung eines akuten Koronarsyndroms oder einem plötzlichen Herztod führen. Wie bereits erläutert, können Erosionen an kleinen fibrösen Plaques – auch ohne Ruptur in einen nekrotischen Kern – zur Bildung eines Thrombus führen. Solche Läsionen sind mithilfe der Mehrschicht-Spiralcomputertomographie noch schwieriger identifizierbar als nicht-verkalkte Plaques mit großem nekrotischem Lipidkern. Auch Erkrankungen des Myokards mit einer gesteigerten Neigung zu Arrhythmien und des Blutes, im Sinne von Störungen des Gerinnungssystems, können zu einem plötzlichen Herztod führen (111). Die Mehrschicht-Spiralcomputertomographie kann also niemals in der Lage sein alle Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein akutes Koronarsyndrom zu identifizieren. Sie könnte bei weiterer technischer Entwicklung in Zukunft allerdings eine Methode darstellen, die, über die Erkennung von Stenosen hinaus, in der Lage ist, vulnerable Plaques zu identifizieren und damit wichtige Informationen für die Risikostratifizierung der koronaren Herzkrankheit zu liefern. Bisher haben die Ergebnisse der Computertomographie allerdings *wenig klinische Relevanz*. Zum Einen fehlen sowohl eine klare Standardisierung der Methodik als auch ausreichende Erkenntnisse über die Zuverlässigkeit der Darstellung aller Segmente der Koronararterien bis hin zu den kleinsten Nebenästen. Zum Anderen sind die Zusammenhänge von Faktoren der Plaque-Vulnerabilität – wie etwa der Größe eines nekrotischen Kerns – und ihren klinischen Auswirkungen bisher nicht ausreichend verstanden (112).

Die Ergebnisse der vorliegenden und anderer aktueller Studien zeigen zwar das Potential der Mehrschicht-Spiralcomputertomographie nicht-verkalkte Plaques erkennen und differenzieren zu

können. Es fehlen jedoch bis heute große, prospektive, klinische Studien, die die ermittelten Erkenntnisse bestätigen und ihre Anwendbarkeit auf ein großes Patientengut und damit ihre klinische Relevanz überprüfen.

Gemäß Maseri und Fuster sollte der Versuch die bis dato unausgereiften Erkenntnisse über die Zusammenhänge zwischen vulnerablen Plaques und akutem Koronarsyndrom in die klinische Praxis zu übersetzen, nur mit großer Vorsicht unternommen werden (113). Bis auf weiteres wird die konventionelle Koronarangiographie also das Mittel der Wahl für die Diagnose der koronaren Herzkrankheit bleiben, nicht zuletzt deswegen, weil mit ihr eine sofortige Behandlung auffälliger Befunde möglich ist.

5.5 Einschränkungen der Untersuchung

a) Die Untersuchung wurde an 30 isolierten Leichenherzen durchgeführt, um einen Vergleich der Ergebnisse der Computertomographie mit der Histologie zu ermöglichen. Diese Art der Methodik bedingt den *Wegfall einiger in der klinischen Realität vorhandenen Störfaktoren*. Durch die Herztätigkeit und die Atmung im lebenden Patienten entstehende *Bewegungsartefakte* wurden durch die Bewegungslosigkeit der Leichenherzen eliminiert. Eventuell *störende, andere anatomische Strukturen*, wie der knöcherne Thorax und sonstige im Lebenden im Thorax vorhandene Organe, fehlten.

b) Das eingesetzte *Kontrastmittel* entsprach nicht den in der Klinik üblicherweise genutzten Mitteln. Für jedes Herz wurde die Kontrastmittelmischung nach standardisierten Verfahren neu erzeugt, woraus Unterschiede in der Röntgendichte des Kontrastmittels resultierten. Die Füllung der Koronararterien erfolgte passiv und entsprach solchermaßen nicht den im Lebenden gegebenen Umständen einer aktiven Füllung durch die Pumpfunktion des Herzens. In einigen CT-Aufnahmen zeigte sich aufgrund dessen eine suboptimale Kontrastmittel-Füllung mit Lufteinschlüssen in einigen Segmenten.

c) Bei der *visuellen Beurteilung* der CT-Bilder zeigte sich eine Reihe möglicher Fehlerquellen. Nahe am Myokard verlaufende Gefäße waren aufgrund der *ähnlichen Dichte nicht-verkalkter Plaques und des Myokards* nicht zu beurteilen. Kleine, mit wenig Kontrastmittel gefüllte *Gefäßabgänge* wurden möglicherweise als nicht-verkalkte Plaques bewertet. Eine besondere Gefahr einer solchen Fehlinterpretation bestand, wenn diese Gefäße kurz nach ihrem Abgang orthogonal zur Schnittebene, also parallel, direkt neben dem zu beurteilenden Gefäß verliefen und dadurch in den folgenden Bildern nicht als Gefäßabgang erkannt werden konnten. Waren

solche Gefäße gut mit Kontrastmittel gefüllt, bestand die Gefahr sie als verkalkte Plaques fehlzudeuten.

Der Befund „*absolute Stenose*“ in der Computertomographie muss hinterfragt werden. Die histologische Auswertung von in der Computertomographie als absolute Stenose durch verkalkte Plaque beurteilten Gefäßabschnitten zeigte, dass häufig ein Restlumen vorhanden war. Ein Phänomen, das durch den bereits erläuterten *Blooming-Effekt* erklärt werden kann. Eine Unterscheidung von *schlecht mit Kontrastmittel gefüllten Koronararterien-Segmenten* und einer Stenose durch nicht-verkalkte Plaques oder einen Thrombus ist visuell im CT-Bild nicht möglich.

d) Die *histologische Beurteilung* erfolgte *nur an ausgewählten Schnitten* und nicht an komplett aufgearbeiteten Plaques. Die Beurteilung und Einteilung der Plaques erfolgte unter Anleitung erfahrener Pathologen und anhand international anerkannter pathologischer Klassifikationen. Sie wurde *nicht geblindet* gegenüber den Untersuchungsergebnissen der Computertomographie durchgeführt.

e) Eine sichere *Zuordnung der histologischen Präparate zu den passenden CT-Querschnittsbildern* war nicht in allen Fällen möglich, da – aufgrund präparationsbedingter Schäden oder Zerstörung durch massive Verkalkung – einige Gefäßabschnitte fehlten.

f) Die für die Untersuchung verwendete *Anzahl* von 30 Herzen ist klein. Darüber hinaus mussten, bedingt durch Artefakte, 31 von 300 Koronararterien-Segmenten ausgeschlossen werden und nur 195 der 297 mittels Profilanalyse analysierten Gefäßabschnitte konnten histologisch validiert werden.