

U. Nixdorff

Kardiovaskulärer Bildgebung in der Primären Präventionsmedizin

Cardiovascular imaging in primary preventive medicine

Schlüsselwörter: Atherosklerose – Primärprävention – Sekundärprävention – screening – endotheliale Dysfunktion – Brachialarterien-Reagibilität – Knöchel-Arm-Index – Duplex-Sonographie – Intima-Media-Komplex – Echokardiographie – Stressechokardiographie – Mehrschicht-Computertomographie – Calcium-scoring – Magnetresonanztomographie

Keywords: Atherosclerosis – primary prevention – secondary prevention – screening – endothelial dysfunction – brachial artery reactivity – ankle-arm-index – Duplex sonography – intima-media thickness – echocardiography – stress echocardiography – multislice computer tomography – calcium scoring – magnetic resonance tomography

Die Atherosklerose ist eine systemische, zunächst lange Zeit asymptomatische, schließlich oft durch plötzliche Ereignisse schwere Erkrankung, die bei den meisten Menschen Europas die Todesursache darstellt. Die primäre Reduktion ursächlicher Faktoren ist sehr effektiv, kommt aber zugunsten rein kurativer Maßnahmen noch zu kurz. Andererseits ist eine kosteneffektive Risikomodifikation möglich, insbesondere im Rahmen einer individualisierten Risikostratifikation. Die Erhebung herkömmlicher Risikofaktoren (wie Blutfettstoffwechselstörungen oder -hochdruck) kann die individuelle Progression innerhalb des pathophysiologischen Kontinuums wiedergeben. Bildgebende Verfahren, die Morphologie und Funktion untersuchen, können präklinische Befunde erheben, die validierte Surrogatparameter des atherosklerotischen Prozesses darstellen und gegenüber den herkömmlichen Risikofaktoren zusätzliche prädiktive Information beinhalten. Vor allen Dingen erlauben sie die Konzeption primär- (und sekundär)präventiver Strategien.

Atherosclerosis is a systemic, over a long period silent, but at least in many cases severe illness with fatal events which in most Europeans represent the reason of death. The primary reduction of causative factors is very efficient, but, however, is not readily enough established within dominant curative treatment. In contrary, a cost effective risk modification is possible, especially by individualized risk stratification. The assessment of traditional risk factors (like lipid disorders, arterial hypertension) can not display the individual progression within the pathophysiologic continuum. Imaging modalities that examine morphology and function are able to assess preclinical data that represent validated surrogate parameters of the atherosclerotic process and in addition to traditional risk factors predictive informations. Predominantly, they allow the concept of primary and secondary preventive strategies.

Einleitung und pathophysiologischer Hintergrund

Die Atherosklerose ist die häufigste Todesursache in den europäischen Ländern. Gleichzeitig ist sie eine systemische Erkrankung, die die meisten arteriellen Gefäße des Körpers befällt. Neben der fatalen Bedeutung sind die Veränderungen meistens lange Zeit stumm (asymptomatisch) bis sie oftmals plötzlich zu einem akuten Ereignis führen (akutes Koronarsyndrom, Myokardinfarkt oder plötzlicher Herztod). Der akute Myokardinfarkt tritt in 50 % der Fälle ohne irgendwelche vorausgegangene Symptome auf. Die Erklärung findet sich in der Pathophysiologie der atherosklerotischen Plaque, die sich aus der initialen endothelialen Dysfunktion, Intimaverdickung, fatty streaks (kleine intrazelluläre Lipiddepots der glatten Muskelzellen), Atheromen (zunehmend und schließlich massiven konfluierenden, extrazellulären Lipidansammlungen) im Rahmen einer Entzündungsreaktion zu einer instabilen Plaque wandelt, deren fibröse Kappe durch exogene Einflüsse plötzlich reißt und dem thromboti-

schen Gefäßverschluss Vorschub leistet [29] (Abb. 1). Ist die Progression der Atherosklerose eher „stabil“, so kommt es über ein Remodelling schließlich zu einer graduellen Lumeneinengung des Gefäßes, die schließlich hämodynamisch relevant wird und zur Myokardischämie und -infarkt führt (Abb. 2). So oder so ist die klinische Folge oftmals der Tod, andererseits kann ein großer Myokardinfarkt oder Schlaganfall zu bleibenden Einschränkungen im weiteren Leben führen. Von daher besteht der Bedarf einer präklinischen Diagnostik, um die katastrophalen Auswirkungen vorzusehen und durch präventive Maßnahmen zu verhindern. Die fehlende Symptomatik darf in diesem Rahmen einer solchen Diagnostik nicht entgegenstehen, auf die sich die herkömmliche kurative Medizin in der Regel vornehmlich stützt.

Bei der präklinischen Detektion ist die lange Latenzperiode des atherosklerotischen Prozesses zu berücksichtigen. Dieser beginnt bereits in der Kindheit und akzeleriert in der 2. und 3. Lebensdekade. In diesem Zeitfenster zwischen ersten fatty streaks und dem klinischen Ereignis

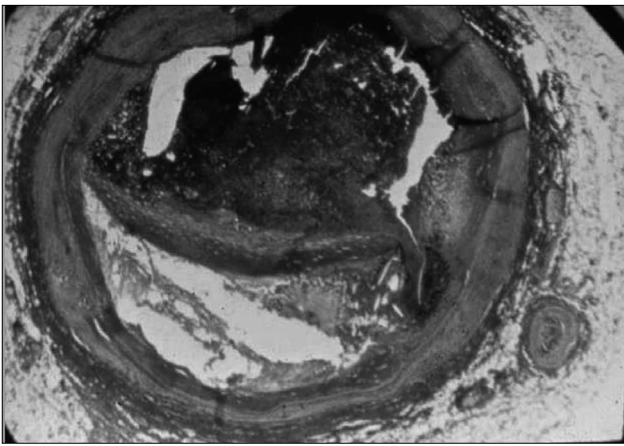


Abb. 1. Schematische Darstellung einer aufgebrochenen atherosklerotischen Plaque mit konsekutivem thrombotischem Verschluss der Herzkranzarterie im Querschnitt.

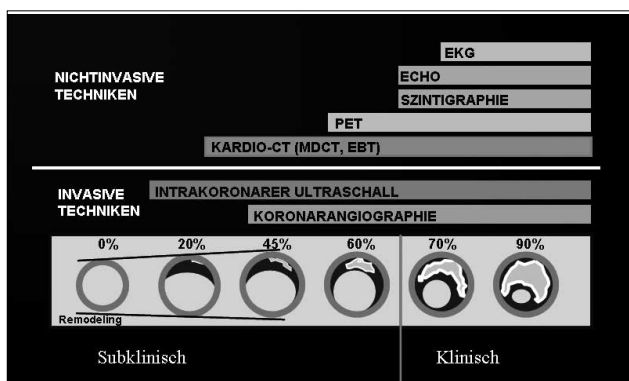


Abb. 2. Stary-Klassifikation, die die pathophysiologische Kaskade der atherosklerotischen Plaque und Koronarstenose widerspiegelt (schematischer Querschnitt des Gefäßes I-IV) [29]. Zugeordnet sind verschiedene bildgebende Verfahren und deren Nachweisgrenze der atherosklerotischen Veränderungen (modifiziert nach Erbel R. Herz 1996). Die Elektronenstrahltomographie wird heute vorwiegend durch die Mehrschicht-Computertomographie ersetzt. EKG, Elektrokardiogramm; ECHO, Echokardiographie; PET, Positronenemissionstomographie; CT, Computertomographie; MDCT, Mehrschicht-Computertomographie; EBT, Elektronenstrahltomographie.

besteht die prinzipielle Gelegenheit, die ersten Veränderungen festzustellen und primärpräventive Strategien zu initiieren. Erste, aber bereits valide Daten großer, prospektiver Lebensstil- und Medikamentenstudien weisen daraufhin, dass solch ein Vorgehen tatsächlich klinische Vorfälle verhindern kann und damit die Letalität reduziert. Dies wurde bereits in Richtlinien der Fachgesellschaften integriert [10,22]. Natürlich sind allgemeine gesunde Verhaltensänderungen bei allen Individuen sinnvoll, wie sie auch von dem im Deutschen Bundestag beschlossenen Präventionsgesetz beschlossen wurden (z. B. Antiraucherkampagne in Schulen und Betrieben). Allerdings sollten spezielle Maßnahmen wie die einer präventiven pharmakologischen Intervention in Anbetracht der Kosten und Risiken auf die Basis einer individuellen Risikostratifikation gestellt werden und damit gezielt eingesetzt werden. Ein anderer Grund für die gezielte Risikoeinschätzung ist die weitaus größere Individuenanzahl, die zur Vermeidung eines Ereignisses behandelt werden müsste als es für die bereits etablierte Sekundärprävention (nach bereits stattgehabten kardialen Ereignissen) bekannt ist.

Einsatz bildgebender Verfahren in der Präventionsmedizin

Die Kenntnis der Pathogenese der Atherosklerose (s. o.) ermöglicht die gezielte Suche nach dem pathologischen Substrat, i. e. makroskopischen strukturellen Veränderungen, die nicht-invasiven Untersuchungen zugänglich sind. Die European Society of Cardiology und andere europäische Gesellschaften [10] als auch die American Heart Association (AHA) [11] empfiehlt von daher diese Untersuchungen, um die Risikoeinschätzung von Individuen zu verbessern, bei denen noch eine asymptomatische Erkrankung vorliegt. Die medizintechnische Entwicklung hat seit kurzen verschiedene Verfahren hervorgebracht, die sich für diesen Zweck anbieten. Diese sollten prinzipiell folgende Kriterien erfüllen:

1. Das Verfahren sollte ausschließlich nicht-invasiv sein. Trotz interessanter Potenziale invasiver Bildgebung insbesondere hinsichtlich der Plaque-Charakterisierung (intravaskulärer Ultraschall inklusive Doppler, Angioskopie, optische Kohärenztomographie, Thermographie) verbietet sich deren Einsatz in einem klinischen Präventionskonzept (Diese Techniken werden in der vorliegenden Übersicht nicht dargestellt). Im Unterschied zur kurativen Medizin ist nur ein deutlich niedrigeres Risiko-Nutzen-Verhältnis verantwortbar. Relevante Nebenwirkungen der Verfahren sollten nicht bestehen.
2. Die Technik zur Aufdeckung der arteriellen Erkrankung ist valide, präzise, einfach und akzeptabel.
3. Die Beziehung zwischen nicht-invasiv aufgedeckter arterieller Erkrankung und der Entwicklung einer symptomatischen kardiovaskulären Erkrankung wurde quantifiziert.
4. Es gibt ein rationales und rationelles screening-Konzept (Algorithmus), das sowohl das diagnostische Vorgehen, das follow-up als auch die interventionellen Konsequenzen impliziert.
5. Es liegt Evidenz dafür vor, dass screening- und Interventionsergebnisse kardiovaskuläre Ereignisse reduzieren.

Zur Abklärung einer hämodynamisch relevanten KHK als Folge einer koronaren Atherosklerose werden nicht-invasive Methoden wie das Belastungs-EKG, die Stressechokardiographie (6) oder Myokardszintigraphie [30] verwendet, die in der klinischen Routine etabliert sind und ggf. in der invasiven Diagnostik und/oder Therapie (Herzkatheter) münden. Diese etablierten Verfahren werden sinnvollerweise nicht als primäre screening-Methoden in der Prävention verwendet, da ihre diagnostische Güte bei niedriger Vortestwahrscheinlichkeit der bereits hämodynamisch relevanten KHK schlecht ist.

Dahingegen bilden die im Folgenden porträtierten bildgebenden Methoden die Möglichkeit, die Pathoanatomie der Atherosklerose unmittelbar nachzuweisen. Diese stehen zwar im pathogenetischen Zusammenhang mit traditionellen und sogenannten emerging Risikofaktoren (siehe Arbeit Prof. Assmann in diesem Themenheft), aber dieser ist erheblich variabel. Diese Variation in der Erkrankung und Erkrankungsausprägung ist wahrschein-

lich bedingt durch genetische Prädispositionsfaktoren als auch den Interaktionen von genetischen und Umweltfaktoren. Von daher ist die quantitative Messung der subklinischen Erkrankung als tatsächliche Folge der Risikofaktorenexposition mittels der bildgebenden Methoden hilfreich in der Risikostratifikation und Interventionsentscheidung.

Ultraschallmethoden

Brachioarterielle Reagibilität

Der früheste nachweisbare Aspekt einer beginnenden atherosklerotischen Erkrankung ist die endotheliale Dysfunktion und eingeschränkte Flussreserve, welche den irreversiblen Läsionen vorrausgehen. Die brachioarterielle Reagibilität mittels Ultraschall ist die bekannteste klinische Untersuchung für diesen Nachweis, bei der die Reagibilität der Brachialarterie auf einen hyperämischen Reiz (Adenosin) gemessen wird [9]. Das Verfahren wurde in prospektiven Studien untersucht und besitzt einen prädiktiven Wert für das ereignisfreie Überleben [23]. Es hat den Vorteil der einfachen Durchführung, der Nichtinvasivität und hoher Sensitivität. Letztere ist möglicherweise zu hoch, da eine substantielle biologische Variabilität besteht, sogar bei vollkommen Gesunden. Leider ist der Test noch nicht gut standardisiert.

Flussreservenbestimmung mittels transthorakaler Echokardiographie

Seit Kurzem bestehen auch Möglichkeiten seitens der hochauflösenden transthorakalen Echokardiographie, die endotheliale Funktion direkt nicht-invasiv in den Koronararterien zu messen [17]. Der ramus interventricularis anterior, aber seit Kürzerem auch die rechte Koronararterie, ist mit oder ohne pharmakologische Vasodilatation (z. B. Adenosin), Ultraschallkontrastmitteln oder beidem untersuchbar. Die Flussbestimmung mit dem Doppler korreliert eng mit invasiv bestimmten Flusswerten mittels Doppler-Flusskathetern.

Knöchel-Arm-Index (ABI, ankle-brachial index)

Der ABI ist ein äußerst einfach zu bestimmender Parameter um eine asymptotische Atherosklerose festzustellen. Die technischen Voraussetzungen beinhalten eine Blutdruckmanschette und einen Taschen-Doppler, um den systolischen Blutdruck an der rechten und linken Armarterie und an der a. tibialis posterior und dorsalis pedis zu messen [11]. Ein ABI $< 0,9$ bedingt eine $\geq 50\%$ ige Stenose zwischen der Aorta und den distalen Beinarterien. Bei der sehr hohen Sensitivität und Spezifität ($> 90\%$) ist ein ABI $< 0,9$ ein sehr zuverlässiger Hinweis für eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) [13]. Der pathologische ABI liefert eine erhebliche, zusätzlich zur Symptomatik bestehende Information, da 50 - 89% der Patienten mit einem ABI $< 0,9$ keine typische Claudicatio aufweisen [13]. Die Vorgeschichte

einer Claudicatio unterschätzt dramatisch das Vorliegen einer pAVK, was die ABI-Methode in der Präventionsdiagnostik besonders bedeutsam macht.

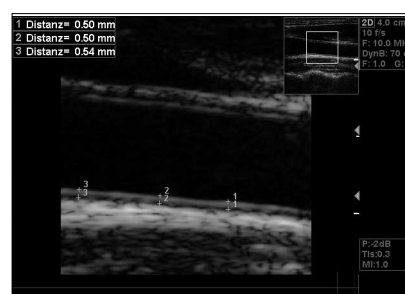
Prognostisch ist das Vorhandensein einer pAVK eng korreliert mit der Inzidenz von koronaren Ereignissen und Schlaganfällen [13]. Sogar Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung weisen bei reduziertem ABI ein zusätzliches Risiko auf [5].

Duplex-Sonographie der Karotiden

Bei weiter voranschreitendem atherosklerotischen Prozess können die vermehrt in der Gefäßwand eingelagerten Lipid- und Fibrinanteile als verdickte Intima (Intima-Media-Komplex (IMT, intima media thickness)) in der Duplex-Sonographie der Karotiden gemessen werden (Abb. 3). Hierbei bedient man sich Schallköpfen mit einer Schallfrequenz ≥ 8 MHz, die heute eine örtliche Auflösung $< 0,4$ mm aufweisen. Standardisiert werden beide Karotisarterien gemessen und zwar die a. carotis communis 1 cm proximal der Bifurkation als auch die a. carotis interna und externa jeweils 1 cm distal der Bifurkation. 12 Messungen (beide Seiten mit der Schallkopfnahen und -fernen Gefäßwand) werden gemittelt [10]. Diese Standardisierung garantiert einen validen und reproduzierbaren Messwert [27]. Sorgfältig durchgeführte, prospektive Studien haben die Prädiktion des erhöhten IMT für kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse gezeigt [7,20]. Obwohl das relative Ereignisrisiko gering niedriger nach statistischer Korrektur klassischer Risikofaktoren ausfällt, bleibt das Risiko bei hohem IMT hoch [20]. Die ARIC-Studie [7] konnte eine Hazard-Ratio für eine IMT von ≥ 1 mm im Vergleich zu einer von < 1 mm von 5,07 für Frauen und 1,85 für Männer belegen. Dies ist nur ein Surrogatparameter für die koronare Herzkrankheit (KHK) [20], der durch den besseren diagnostischen Zugangsweg im Vergleich zu Koronar- oder Zerebralarterien nutzbar ist. Allerdings liegt in vielen Fällen keine Koinzidenz der Befunde vor. Trotzdem wird er von der AHA empfohlen und die Food and Drug Administration (FDA) sieht die Validität für die Entscheidungsfindung einer Medikation. Die Methode ist ebenfalls einfach in der Anwendung und preiswert.

Weiterhin kann in der Sonographie der Karotiden die Plaque-Charakteristik beurteilt werden, die prädiktiv für kommende zerebrale Ereignisse ist [7]. Patienten mit echofreien Plaque-Morphologie (Lipide, Thromben, Hämorrhagien) haben ein deutlich höheres Risiko als solche mit anderer Morphologie.

Abb. 3. Duplex-Sonographie der a. carotis mit Vermessung des Intima-Media-Komplexes. Zuverlässige Messvariabilität an 3 Messorten, Normalbefund.



Röntgenmethoden

Koronarkalzifizierungen repräsentieren Atherosklerose der Koronararterien. Sie kommen nicht in gesunden Arterien vor [26]. Andererseits zeigen atherosklerotisch erkrankte Koronararterien nicht immer Kalzifizierungen. Kalzifizierungen sind kein Indikator für Stabilität oder Instabilität der atherosklerotischen Plaque [6]. Im akuten Koronarsyndrom zeigt sich allerdings nahezu immer Koronarkalk.

Die Elektronenstrahltomographie (EBT) und seit Neuerem die Mehrschicht-Computertomographie (MSCT, multislice computer tomography; 4, 16- oder 64-Zeiler) [12] erlauben zum ersten Mal die nicht-invasive Detektion und Quantifizierung der koronaren Atherosklerose (Abb. 4). Andere Methoden zu dieser Diagnostik existieren nicht, die konventionelle Röntgen-Durchleuchtung ist nicht sensitiv genug für die Befunderhebung in frühen Stadien [32].

Bei der EBT wird keine rotierende Röntgenröhre verwendet, von daher gibt es keine räumlichen Limitationen (Akquisitionszeit 100 ms/Bild). Die überwiegende Mehrheit der zur Verfügung stehenden publizierten Daten bezüglich Vorhandensein oder Ausschluss von koronarer kalzifizierter Atherosklerose („Agatston-Score“) stammt von der EBT. Grenzen findet die Methode in den hohen Kosten und der eingeschränkten Verfügbarkeit. Daher geht die Entwicklung in Richtung der MSCT, deren ultraschnelle Rotationszeit bei $< 250 \text{ ms}/180^\circ$ liegt (i. e. 250 ms Akquisitionszeit für 64 simultane akquirierte Schichten). Die Methoden zum Nachweis von Koronarkalzifizierungen können die Bilder bei einmaligem Luftanhalten und ohne Kontrastmittel erhalten. Eine wichtige Bedingung ist das EKG-Triggerung. Die hiermit mögliche prospektive Durchführung reduziert Röntgenbestrahlung. Die Bestrahlungsbelastung während des Calcium-scoring beträgt ungefähr 1 mSv.

Seit längerem wird die Menge an koronarer Kalzifizierung als Agatston-Score angegeben, welcher ein einfacher Parameter das Areal und der Dichte des kalzifizierten Plaques angibt [2]. Seit Kurzem werden auch volumetrische Parameter angegeben, wie das totale Calcium-Volumen (mm^3), die Calcium-Masse (mg) oder die Calcium-Dichte (mg/mm^3). Für klinische Belange konnten diese Parameter ihre Überlegenheit gegenüber dem Agatston-Score nicht dokumentieren. Die Wertigkeit des Agatston-Scores wird durch die Berücksichtigung von Alter und Geschlecht erhöht [24].

Der Nachweis von koronaren Kalzifizierungen korreliert nicht mit relevanten Koronarstenosen und damit der Diagnose einer KHK, definiert anhand von Stenosen $\geq 50\%$. Daher kann aus Koronarkalknachweis nicht unmittelbar die Herzkatheterindikation abgeleitet werden, sondern als nächster Schritt die Ischämiediagnostik, z. B. mittels Stressechokardiographie, die im Gegensatz zum hergebrachten Belastungs-EKG die topographische Zuordnung von Ischämie und Koronarläsion herstellen kann.

Andererseits zeigt das Calcium-scoring mittels MSCT einen extrem guten negativen prädiktiven Wert. Ein Agatston-Score von 0 hat einen negativ prädiktiven Wert von

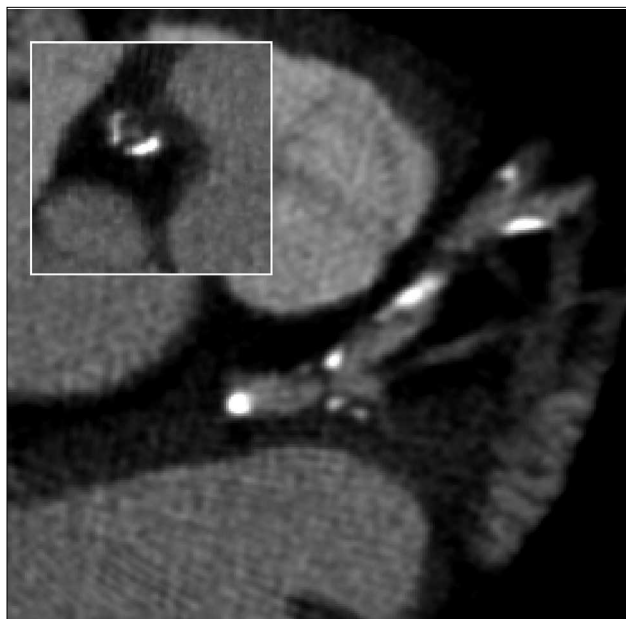


Abb. 4. Calcium-scoring mittels 16-Zeilen-Computertomographie. Darstellung des links-koronaren Hauptstammes, der ramus interventricularis anterior mit erstem Diagonalast mit deutlicher multipler Kalkplaque-Belastung bei einem asymptomatischen Klienten. Ausschnitt links oben ist die Darstellung eines Gefäßlängsschnitts mit Verkalkungsnachweis in der Zirkumferenz.

nahezu 100 %: Von daher kann bei einem Patienten mit atypischen Beschwerden und einem Score von 0 auf eine invasive Diagnostik verzichtet werden [10]. Weiterhin kann die MSCT bei den häufigen EKG-Veränderungen zwischen falsch positiven und richtig positiven Belastungs-EKG- oder Echo-Befunden differenzieren [25].

Die prognostische Information des Nachweises von Koronarkalzifizierungen ist durch viele prospektive Studien belegt [31]. Sogar bei Vorliegen einer Koronarangiographie (mittels Herzkatheter) zeigt sich dieser additive prognostische Informationsgehalt [14]. Patienten mit altersgemäß überdurchschnittlichem Verkalkungsgrad profitieren nachweislich von einer gezielten Statintherapie, sogar bei „normalen“ Cholesterinwerten [1]. Bei aggressiver Senkung des LDL-Cholesterins (siehe Arbeit Prof. Assmann dieses Themenheftes) kann über die Reduktion der Kalzifizierungsprogression sogar eine Regression bestehender Verkalkungen nachgewiesen werden [1]. Neben dieser Tatsache können die anschaulichen, dem Patienten dargestellten und ausführlich erläuterten CT-Bilder eine erhebliche Motivation zur Lebensstilmodifikation darstellen [34].

Im Vergleich zu den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren besitzt der Agatston-Score einen zusätzlich klinisch [19] und prognostisch relevanten Informationswert.

Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) wurde und wird als Methode evaluiert, eine Koronararterienstenose festzustellen oder auszuschließen. Dies gelingt aber derzeit nur fraglich [15] und Sensitivität, Spezifität und Robustheit der Technik sind nicht hoch genug, um ein screening bei asymptomatischen Menschen zu gewährleisten.

Tabelle 1. Kardiovaskuläre bildgebende Verfahren die die asymptomatische Atherosklerose untersuchen. MRT, Magnetresonanztomographie; MSCT, Mehrschicht-Computertomographie; ABI, Arm-Knöchel-Index (ankle / brachial index); PVR, Pulswellendarstellung (pulse volume recording)

Untersuchung	Untersuchungsgegenstand
Brachioarterielle Reagibilität, koronare Flussreserve	endotheliale Funktion
Carotis-Duplex, MRT	atherosklerotische Schwelle
Koronares Calcium-scoring (MSCT), MRT	Plaque-Belastung
MRT	Plaque-Komposition
ABI, PVR, Sonographie	Extremitätenischämie
Stress-EKG oder -Echokardiographie	Myokardischämie

Technisch kommt es in einem aufgebauten großen lokalen Magnetfeld (1,5 Tesla) zu einer gerichteten Protonenausrichtung des Gewebes. Durch Erregung mittels eines Radiofrequenzpulses wird das Bild generiert. Vorteil der Methode ist die fehlende ionisierende Strahlung

Eine interessante, aber in der klinischen Routine noch nicht etablierte Möglichkeit ist die experimentelle Plaque-Charakterisierung [Differenzierung der Plaque-Komponenten nach biophysikalischen und -chemischen Parametern (Wassergehalt, physikalischer Status, Molekülbewegung, Diffusion)] [4]. Die maximale örtliche Auflösung liegt bei $0,66 \times 0,66 \times 2 \text{ mm}^3$. Zur Zeit ist die MRT eine vielversprechende zukünftige Option im präventionsmedizinischen screening, aber ihr Gebrauch ist derzeit auf eine geringe Anzahl von Forschungslabore beschränkt. Weiterführende Studien werden aber in dieser Hinsicht offiziell, wie z. B. von „The Prevention Conference V“-Teilnehmern [11], empfohlen.

Algorithmus der präventionsmedizinischen Diagnostik

Der präventionsmedizinischer bildgebenden Diagnostik muss eine sorgfältige Erhebung der Vorgeschichte und klinische Untersuchung vorrausgehen. Besonderes Augenmerk muss auf die Konstellation klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren gelegt werden (siehe Arbeit Prof. Assmann in diesem Themenheft). Diese Erhebungen lassen sich in eine von 3 etablierten Risiko-Charts integrieren, die einen prädiktiven Score für das Erleiden eines Myokardinfarktes [3,8] oder kardialen Todes [33] ergeben (deutscher Score: PROCAM [3]; europäischer Score: SCORE [8]; amerikanischer Score: Framingham [33]). Zusätzlich hilfreich werden in der letzten Zeit sogenannte emerging risk factors (high sensitive CRP, Homozystein, Lipoprotein(a), genetische Polymorphismen mit der Prädisposition einer atherosklerotischen Prädisposition).

Die kardiovaskuläre Bildgebung hat in erster Linie ihre Bedeutung in der Dokumentation einer Risikofaktoren-bedingten, sich entwickelnden Atherosklerose, um das Kontinuum des in der Regel progressiven Prozesses zu verfolgen. Aufwendigere und belastendere Methoden wie das Calcium-scoring mittels MSCT kommen bei Individuen mit mittlerer Risikokonstellation infrage [10, 21, 27]. Vor dem Hintergrund einer belegten Wirksamkeit einer besonders aggressiven LDL-Cholesterinsenkung ($< 70 \text{ mg/dl}$) bei besonders hohem Risiko [16] entsteht auch der Bedarf der weitergehenden Untersuchung von

Hochrisiko-Individuen. Das MSCT ist allerdings nicht als unkritische screening-Methode einzusetzen. Nach den ACC/AHA-Richtlinien kann ein Calcium-scoring mittels MSCT bei selektionierten asymptomatischen Individuen durchgeführt werden, wenn im Vergleich zu klassischen Risikofaktoren eine zusätzliche Analyseinformation für die therapeutische Strategie zu erwarten ist [21]. Die US Society of Atherosclerosis Imaging empfiehlt in diesem Zusammenhang das koronare Calcium-scanning als initiale diagnostische Untersuchung bei Individuen im Alter > 65 Jahre, die über atypische Brustbeschwerden bei nicht bekannter KHK klagen (38).

Schlussfolgerungen

Es gibt verschiedene nicht-invasive Untersuchungsverfahren um präklinische atherosklerotische Veränderungen festzustellen und zu messen. Hiermit gelingt eine individuelle Risikostratifikation im Verlauf des pathophysiologischen Kontinuums und gestattet gezielte präventive Maßnahmen. Wichtig ist die Berücksichtigung der Prättestwahrscheinlichkeit, die genannten Maßnahmen kommen vor allen Dingen bei intermediären Risikogruppen zum Tragen. Verschieden große, prospektive Studien werden derzeit durchgeführt, um die relative Wertigkeit der verschiedenen Verfahren zu evaluieren. In USA findet derzeit die Multiethnic Study of Atherosclerosis statt, die 6000 Individuen an 6 Orten einschließt. Es werden der ABI, IMT, Calcium-Score in der MSCT, brachioarterieller Reagibilität, arterieller Wellenform-Analyse, MRT der Karotiden und der Koronarien untersucht [18]. In Deutschland läuft z. Z. die Heinz-Nixdorf-Recall (HNR)-Studie (RECALL, Risk Factors, Evaluation of Coronary Calcium and Lifestyle), die eine prospektive, bevölkerungsbasierte Kohortenstudie darstellt und bei der in einer Zufallsstichprobe von ca. 5000 ausgewählten Probanden aus dem Ruhrgebiet verschiedene nicht-invasive Untersuchungsverfahren inklusive EBT hinsichtlich der prädiktiven Information evaluiert wird. Neben der Frage des rationellen und rationalen Prozederes werden diese Studien auch das grundsätzliche Kosten-Nutzen-Verhältnis klären.

Literatur

- [1] Achenbach S, Ropers D, Pohle K, Leber A, Thilo C, Knez A, et al. Influence of lipid-lowering therapy on the progression of coronary artery calcification: a prospective evaluation. *Circulation* 2002; 106:1077-1082

- [2] Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:827-832
- [3] Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study. *Circulation* 2002; 105:310-315
- [4] Botnar RM, Stuber M, Kissinger KV, Kim WY, Spuentrup E, Manning WL. Noninvasive coronary vessel wall and plaque imaging with magnetic resonance imaging. *Circulation* 2000; 102:2582-2587
- [5] Burek KA, Sutton-Tyrrell K, Brooks MM, Naydeck B, Keller N, Sellers MA, et al. Prognostic importance of lower extremity arterial disease in patients undergoing coronary revascularization in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:716-721
- [6] Burke AP, Taylor A, Farb A, Malcom GT, Virmani R. Coronary calcification: insights from sudden coronary death victims. *Z Kardiol* 2000; 89(Suppl 2):49-53
- [7] Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease 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.
- [8] Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24:987-1003
- [9] Coretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guideline for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the international brachial artery reactivity task force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:257-265.
- [10] De Backer G, Ambrosini E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2003; 10(Suppl 1):S1-S78
11. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, et al. Prevention Conference V: beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation* 2000; 101:E16-E22
- [12] Greenland P, Gaziano JM. Clinical practice: selecting asymptomatic patients for coronary computed tomography or electrocardiographic exercise testing. *N Engl J Med* 2003; 349:465-473.
- [13] Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001; 344:1608-1621
- [14] Keelan PC, Bielak LF, Ashai K, Jamjoum LS, Denktas AE, Rumberger JA, et al. Long-term prognostic value of coronary calcification detected by electron-beam computed tomography in patients undergoing coronary angiography. *Circulation* 2001; 104:412-417
- [15] Kim WY, Danias PG, Stuber M, Flamm SD, Plein S, Nagel E, et al. Coronary magnetic resonance angiography for the detection of coronary stenoses. *N Engl J Med* 2001; 345:1863-1869
- [16] LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK; Treating to New Targets (TNT) Investigators. *N Engl J Med* 2005; 352:1425-1435
- [17] Lethen H, Tries HP, Brechtken J, Kersting S, Lambertz H. Comparison of transthoracic Doppler echocardiography to intracoronary Doppler guidewire measurements for assessment of coronary flow reserve in the left anterior descending artery for detection of restenosis after coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 2003; 91:412-417.
- [18] National Heart, Lung and Blood Institute multiethnic study of atherosclerosis. Zugang auf: www.nhlbi.nih.gov/new/press/sep14-00.htm; August 1, 2003
- [19] Oei HH, Vliegenthart R, Hak AE, Iglesias DS, Hofmann A, Oudkerk M, 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
- [20] O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340:14-22
- [21] O'Rourke RA, Brundage BH, Froehlicher VF, Greenland P, Grundy SM, Hachamovitch R, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102:126-140
- [22] Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, et al. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update; consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular disease - American Heart Association science advisory and coordinating committee. *Circulation* 2002; 106:388-391.
- [23] Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, Ventura G, Iacopino S, Scozzafava A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001; 104:191-196.
- [24] Raggi P, Callister TQ, Cooil B, He ZX, Lippolis NJ, Russo DJ, et al. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. *Circulation* 2000; 101:850-855
- [25] Ropers D, Küfner C, Flachskampf FA; Daniel WG, Achenbach S, Nixdorff U. Dobutamine stress echocardiography and contrast-enhanced electron beam tomography for the detection of significant coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005, in press
- [26] Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, Edwards WD, Gregoire J, Fitzpatrick LA, et al. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using noncalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:126-133
- [27] Smith SC Jr, Greenland P, Grundy SM. AHA Conference Proceedings. Prevention conference V: beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: executive summary. American Heart Association. *Circulation* 2000; 101:111-116
- [28] Sramek A, Bosch JG, Reiber JH, van Oostayen JA, Rosendaal FR. Ultrasound assessment of atherosclerotic vessel wall changes: reproducibility of intima-media thickness measurements in carotid and femoral arteries. *Invest Radiol* 2000; 35:699-706
- [29] Sary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull Jr, Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994; 89:2462-2478
- [30] Voigt J-U, Nixdorff U, Bogdan R, Exner B, Schmiedehausen K, Platsch G, Kuwert T, Daniel WG, Flachskampf FA. Comparison of deformation imaging and velocity imaging for detecting regional inducible ischaemia during dobutamine stress echocardiography. *Eur Heart J* 2004, 25:1517-1525
- [31] Wayhs R, Zelinger A, Raggi P. High coronary artery calcium scores pose an extremely elevated risk for hard events. *J Am Coll Cardiol* 2003; 39:225-230
- [32] Wexler L, Brundage B, Crouse J, Detrano R, Fuster V, Maddahi J, et al. Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for health professionals from the American Heart Association. Writing Group. *Circulation* 1996; 94:1175-1192
- [33] Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97:1837-1847
- [34] Wong ND, Detrano RC, Diamond G, Rezayat C, Mahmoudi R, Chong EC, et al. Does coronary artery screening by electron beam computed tomography motivate potentially beneficial lifestyle behaviours? *Am J Cardiol* 1996; 78:1220-1223

Korrespondenzadresse:
Priv.-Doz. Dr. med. Dr. habil. U. Nixdorff
European Prevention Center
Fünf Höfe - Theatinerstrasse 16
80333 München
www.epc-munich.de
Tel.: 0172 8085179
Fax: 09131 616070
E-Mail: uwe.nixdorff@t-online.de