

Aktuelle Bildgebungsmodalitäten zur Diagnostik der präklinischen Atherosklerose

Uwe Nixdorff

Zusammenfassung: Die Erfassung der etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren und -marker greift in der Risikostratifikation zu kurz. Seit kurzem bestehen durch die rasche medizintechnische Entwicklung bildgebende Verfahren, die den aktuellen, individuellen Status im atherosklerotischen Kontinuum mit hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung feststellen und quantifizieren. Dies gilt insbesondere für asymptomatische Individuen, die sich im intermediären Risikobereich befinden und einem Herzkreislauf-Check-Up unterziehen. Die Befunde besitzen im Vergleich zu den Risikofaktoren und -markern zusätzliche prognostische Aussagefähigkeit (mit denen sie nota bene schlecht korrelieren). Lebensstilfaktoren und präventivmedizinische Pharmakotherapie auf der Befundgrundlage können die Lebenserwartung und -qualität erhöhen. Seit kurzem liegen Daten vor, die bezüglich dieser Interventionen nicht nur eine Reduktion der Atheroskleroseprogression, sondern auch eine -regression nachgewiesen haben. Wichtig ist die Einbindung dieser diagnostischen Möglichkeiten in präventivmedizinische Algorithmen.

Schlüsselwörter: Präventivmedizin, Atherosklerose, Myokardinfarkt, Knöchel-Arm-Index, brachioarterielle Reagibilität, Duplex-Sonographie der Karotiden, Interna-Media-Dicke, Echokardiographie, Magnetresonanztomographie, Computertomographie

Einleitung

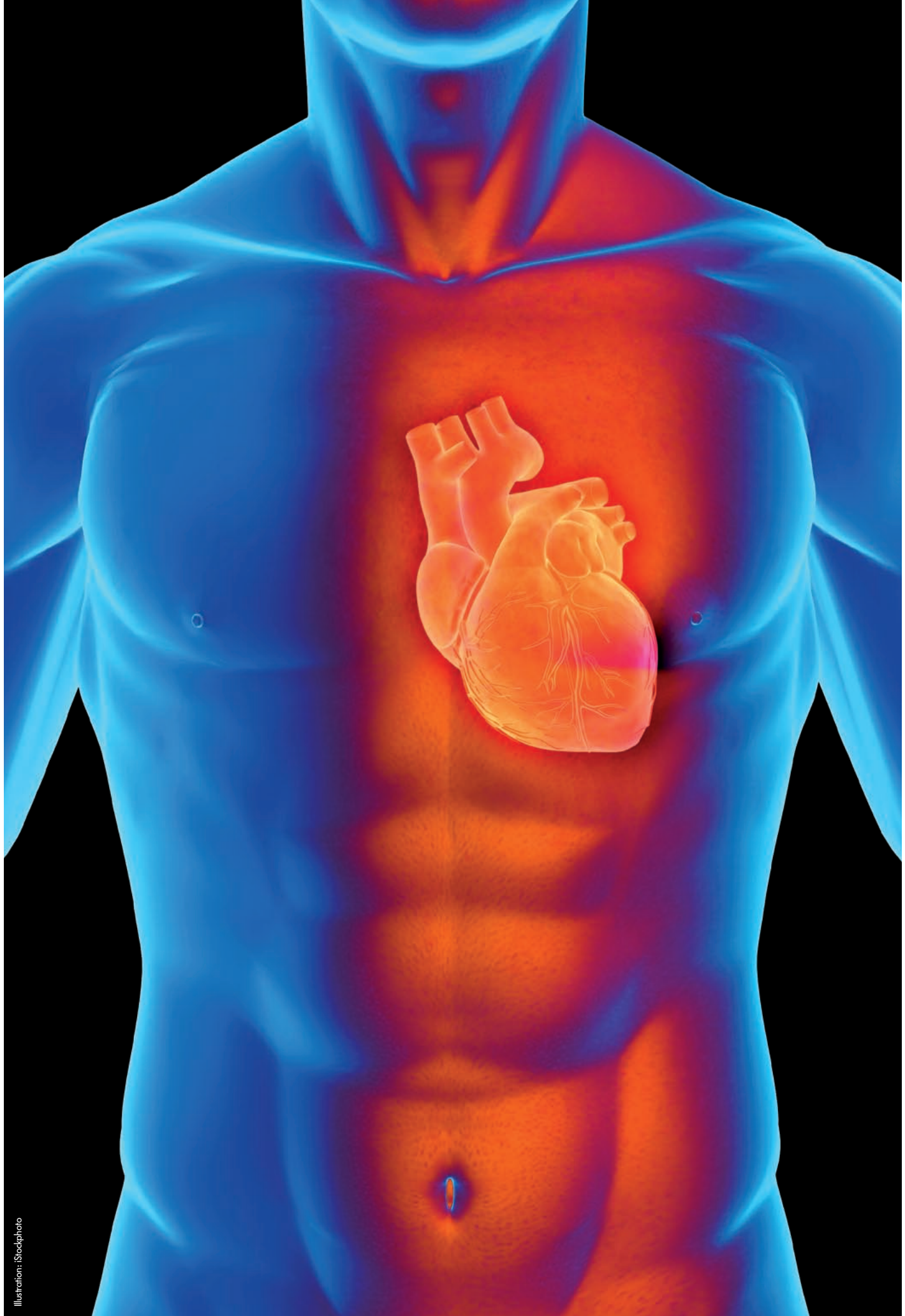
Eine Evidenz-basierte kardiovaskuläre Präventivmedizin basiert auf fünf wichtigen Erkenntnissen (1):

1. Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigste Ursache von vorzeitigem Tod in Deutschland und anderen europäischen Ländern.
2. Die zugrunde liegende Pathoanatomie und -physiologie ist die Atherosklerose, die sich langsam und schleichend über viele Jahre entwickelt. Im symptomatischen Stadium ist sie in der Regel weit voran geschritten.
3. Akute Koronarsyndrome und der Myokardinfarkt nach alter Terminologie treten meistens plötzlich auf.

Therapeutische Interventionen erübrigen sich beim damit häufig auftretenden Todesfall, im anderen Fall sind sie palliativ.

4. Der überwiegende Anteil kardiovaskulärer Erkrankungen ist wesentlich mit Lebensstil und modifizierbaren physiologischen Faktoren assoziiert.
5. Für die Reduktion oder Beseitigung bekannter kardiovaskulärer Risikofaktoren ist es gesichert, dass Mortalität und Morbidität reduziert werden.

Diese Erkenntnisse machen eine gezielte, bildgebende Diagnostik des Herzkreislaufsystems sinnvoll, um den individuellen Status im pathophysiologischen Kontinuum der Atherosklerose festzustellen. Der Befund garantiert die Effektivität gezielter präventivmedizinischer Maßnahmen. Aus Effektivitäts- und Effizienz-Gründen sollten dabei Evidenzen, soweit sie vorliegen, berücksichtigt werden. Dadurch entsteht das algorithmische Konzept eines diagnostischen Vorgehens, das in diesem Beitrag dargestellt wird.



Tab. 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
1. Brachioarterielle Reagibilität, koronare Flussreserve	endotheliale Funktion
2. Carotis-Duplex, MRT	atherosklerotische Schwelle
3. Koronares Calcium-scoring (MSCT)	Plaque-Belastung
4. MRT	Plaque-Komposition
5. ABI, PVR, Sonographie	Extremitätenischämie
6. Belast.-EKG oder -Echokardiographie	Myokardischämie

Verhinderung / Stabilisierung der Atherosklerose und Vermeidung von kardiovaskulären Ereignissen

Eine Verhinderung oder Stabilisierung einer bereits vorliegenden Atherosklerose ist nur möglich, wenn Verständnis zu den pathophysiologischen Ursachen inklusive kardiovaskulärer Risikofaktoren und -marker, Nachweisbarkeit des Vorliegens dieser Ursachen oder/und der eingetretenen (präklinischen) Erkrankung mittels bildgebender Verfahren und die Effektivität der präventivmedizinischen Maßnahmen vorliegen. Alle drei Voraussetzungen wurden in den letzten Jahren soweit entwickelt, dass heute die praktische Rationale für eine kardiovaskuläre Check-Up-Medizin besteht. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Atherosklerose eine systemische Erkrankung ist, d.h. sie befällt die Koronararterien genauso wie Hirn zuführende oder andere Arterien. Die Koinkidenz von Myokardinfarkten und Schlaganfällen ist hinreichend belegt. Dies wurde auch von den europäischen Präventions-Leitlinien gewürdigt, indem in der 3. und ganz aktuell der 4. Auflage über die koronare Herzkrankheit (KHK) hinaus auch der thrombotische Schlaganfall und die periphere Verschlusskrankheit berücksichtigt wurden (1). Trotz Fokussierung auf das Herz sollte daher der Check-Up das gesamte Herzkreislaufsystem umfassen.

Pathophysiologie der Atherosklerose und deren Folgen

Die Atherosklerose ist eine zwar asymmetrische, aber systemische Erkrankung, die die meisten arteriellen Gefäße des Körpers befällt. Die Veränderungen sind 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 über 50% der Fälle ohne irgendwelche vorausgegangene Symptome auf. Die Erklärung findet sich in der Pathophysiologie der atherosklerotischen Plaque. Unter Einwirkung der bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren (2) und Aktivierung inflammatorischer und immunologischer Prozesse kommt es zur Invagination von Monozyten in die Intima, die als Makrophagen oxidiertes LDL-Cholesterin aufnehmen (3). Die damit einhergehende endotheliale Dysfunktion führt schließlich zur Intimaverdickung, fatty streaks (kleine intrazelluläre Lipiddepots der glatten Muskelzellen), Atheromen (zunehmend und schließlich massiven konfluierenden, extrazellulären Lipidansammlungen), die sich im Rahmen der progredienten Entzündungsreaktion zu einer instabilen Plaque wandeln, deren fibröse Kappe durch exogene Einflüsse plötzlich reißt und durch Freisetzung von Phospholipiden, Gewebefaktoren und Plättchen-adhäsiven Matrixmolekülen zu einem thrombotischen Gefäßverschluss führen kann (3) (Abb. 1). Z.T. kommt es aber auch „nur“ zu

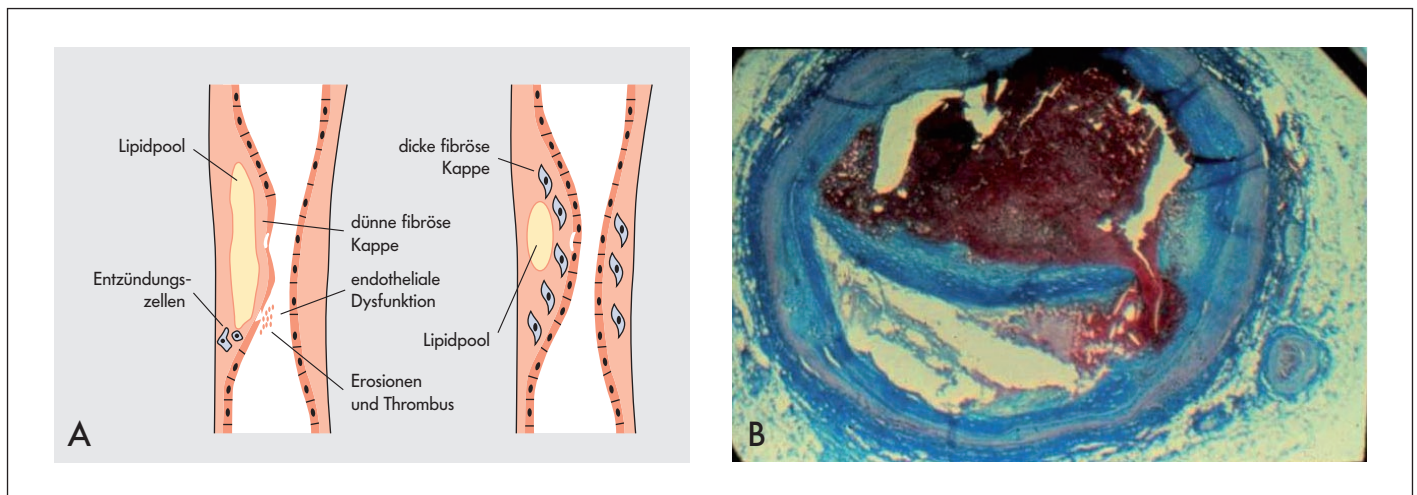


Abb. 1: (a) Schematische Differenzierung von instabiler (vulnerabler, Ruptur-gefährdet) und stabiler atherosklerotischer Plaque. Wichtig ist die fibröse Deckplatte, die den intimal-medialen Lipidpool überdeckt. (b) Darstellung einer aufgebrochenen atherosklerotischen Plaque mit konsekutivem thrombotischem Verschluss der Herzkranzarterie im Querschnitt (Mikroskopie eines gefärbten Gewebspräparates).

endothelialen Erosionen, die wieder atheromatös verheilen. Ist die Progression der Atherosklerose eher „stabil“, so kommt es über ein Gefäßremodelling schließlich zu einer graduellen Lumeneinengung des Gefäßes, die schließlich hämodynamisch relevant wird und zur Myokardischämie führt [Stadien nach Sary (4)] (Abb. 2 und 3). Wenn auch die höhergradige Stenose eine höhere Inzidenz der Ruptur mit Infarktfolge aufweist, so ist in den meisten Fällen die Ursache des Myokardinfarktes eine hämodynamisch nicht relevante Plaque (Abb. 2) (5,6). Die Betroffenen haben demgemäß keine Prodromi (wie Angina pectoris). Von daher besteht der Bedarf einer präklinischen Diagnostik, um die katastrophalen Auswirkungen voraussehen 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 fokussiert und 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 besteht die prinzipielle Gelegenheit, die ersten Veränderungen festzustellen und sekundärpräventive Strategien zu initiieren. Im Stadium der fatty streaks, wahrscheinlich aber auch partiell in fortgeschrittenen Stadien, ist der atherosklerotische Prozess prinzipiell reversibel (3).

Präklinische Diagnostik der Atherosklerose

Die Kenntnis der Pathogenese und Phänomenologie der Atherosklerose (z.B. Kalzifizierung) ermöglicht die gezielte Suche nach dem pathologischen Substrat der makroskopischen strukturellen Veränderungen, die nicht-invasiven Untersuchungen zugänglich sind. Verschiedene nicht-invasive Untersuchungsverfahren können präklinische atherosklerotische Veränderungen feststellen und messen. Hiermit gelingt eine individuelle Risikostratifikation im Verlauf des pathophysiologischen Kontinuums und gestattet gezielte präventive Maßnahmen. Wichtig ist die Berücksichtigung der Prätestwahrscheinlichkeit. Die genannten Maßnahmen kommen vor allen Dingen bei intermediären Risikogruppen zum Tragen. Große, prospektive Studien werden derzeit durchgeführt um die relative Wertigkeit der verschiedenen Verfahren zu evaluieren. Erste Ergebnisse werden zzt. bereits präsentiert und publiziert, die insbesondere die Bedeutung der bildgebenden Verfahren unterstreichen. In den USA findet derzeit die Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA) statt, die 6.814 Individuen an 6 Orten einschließt. Es werden neben körperlicher Untersuchung und Labordaten der Knöchel-Arm-Index (ABI, ankle brachial index), Intima-Media-Komplex (IMT, intima media thickness), Calcium-Score in der Mehrschicht-Computertomographie (MSCT), brachioarterielle Reagibilität, arterieller Wellenform-Analyse, Magnetresonanztomographie (MRT) der Karotiden und der

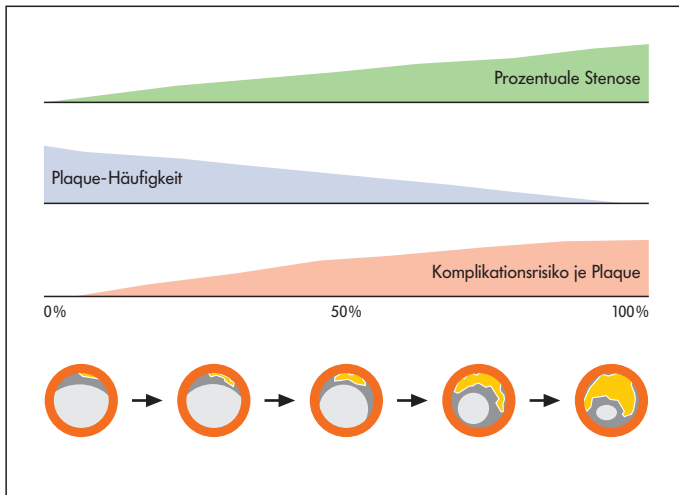


Abb. 2: Stenosegrad, Plaque-Vorkommen und Komplikation nach Plaque-Progression. Wenn auch der höhere Stenosegrad komplikationsträchtiger ist, so zeichnet in der ganz überwiegenden Zahl der Fälle die hämodynamisch nicht relevante Koronarstenose für Plaqueruptur mit konsekutivem akuten Koronarsyndrom und Myokardinfarkt verantwortlich. Es bestehen daher in vielen Fällen keine Prodromi (z. B. Angina pectoris).

Koronarien untersucht (7). In Deutschland läuft zzt. 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. 4.200 ausgewählten Probanden aus dem Ruhrgebiet verschiedene nicht-invasive Untersuchungsverfahren inklusive Elektronenstrahl-Computertomographie (EBCT) hinsichtlich der prädiktiven Information evaluiert wird (8). Neben der Frage des rationalen und rationales Procederes werden diese Studien auch das grundsätzliche Kosten-Nutzen-Verhältnis klären.

Bereits heute empfehlen aber schon die European Society of Cardiology (ESC) und andere europäische Gesellschaften (1) sowie die American Heart Association (AHA) (9) diese Untersuchungen, um die Risikoeinschätzung von asymptomatische Individuen zu verbessern. Die medizintechnische Entwicklung hat seit kurzem 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

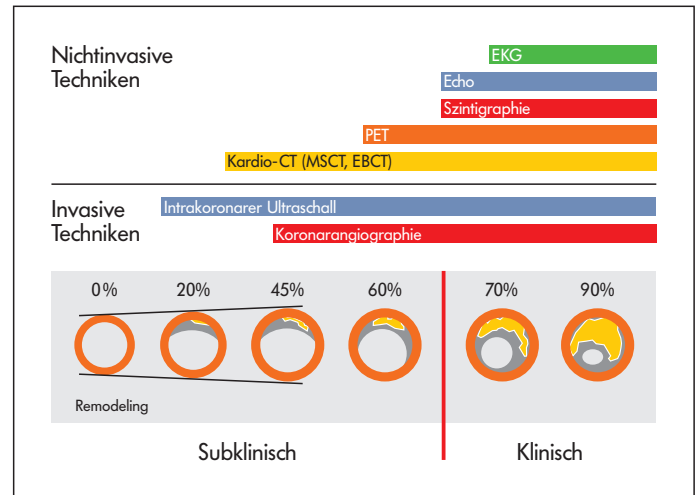


Abb. 3: Stary-Klassifikation, die die pathophysiologische Kaskade der atherosklerotischen Plaque und Koronarstenose widerspiegelt (schematischer Querschnitt des Gefäßes I - IV) (4). Zugeordnet sind verschiedene bildgebende Verfahren und deren Nachweisgrenze der atherosklerotischen Veränderungen (modifiziert nach Erbel R. Herz 1996). Die Elektronenstrahl-tomographie wird heute vorwiegend durch die Mehrschicht-Computertomographie ersetzt. EKG, Elektrokardiogramm; ECHO, Echokardiographie; PET, Positronenemissionstomographie; CT, Computertomographie; MDCT, Mehrschicht-Computertomographie; EBT, Elektronenstrahl-tomographie.

(intravaskulärer Ultraschall inklusive Radiofrequenzanalyse im Sinne der virtuellen Histologie oder Elastographie, Angioskopie, optische Kohärenztomographie, Thermographie) verbietet sich deren Einsatz in einem klinischen Präventionskonzept (diese Techniken werden von daher hier 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 Konzept (Algorithmus), das sowohl das diagnostische Vorgehen – das follow-up – als auch die interventionellen Konsequenzen impliziert.
5. Es liegt Evidenz dafür vor, dass präklinische Diagnostik und Interventionsergebnisse kardiovaskuläre Ereignisse reduzieren.

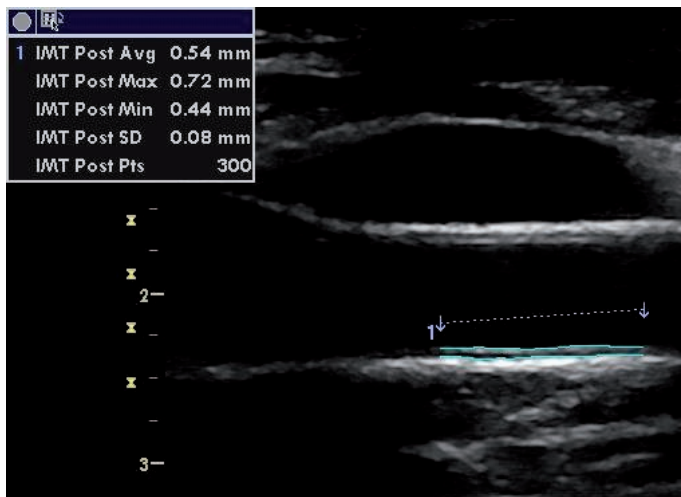


Abb. 4: Praktische Vermessung der Interna-Media-Dicke (IMT, interna media thickness) mit einem automatischen Konturdetektionsprogramm, das eine Mittelung des IMT-Wertes über 300 mm vornimmt. Angabe des mittleren, maximalen und minimalen posterioren IMT-Wertes als auch dessen Standardabweichung (SD), Normalbefund (des Autors). (Bild aus dem European Prevention Center / Interdisciplinary Cardiac Imaging Center [IC]², Berlin)

Zur Abklärung einer hämodynamisch relevanten koronaren Herzkrankheit (KHK) als Folge einer koronaren Atherosklerose werden nicht-invasive Methoden wie das Belastungs-EKG, die Stressechokardiographie oder Myokardszintigraphie verwendet, die in der klinischen Routine etabliert sind und ggf. in der invasiven Herzkatheterdiagnostik und/oder -therapie münden. Diese etablierten Verfahren werden nicht als primäre screening-Methoden in der Prävention verwendet, da ihre diagnostische Güte bei niedriger Vortestwahrscheinlichkeit schlecht ist (Abb. 3).

Dahingegen bilden die im Folgenden porträtierten bildgebenden Methoden die Möglichkeit, die Pathoanatomie der Atherosklerose unmittelbar nachzuweisen (Tab. 1). Diese stehen zwar im pathogenetischen Zusammenhang mit traditionellen und sogenannten emerging Risikofaktoren, aber dieser ist erheblich variabel. Diese Variation in der Erkrankung und Erkrankungsausprägung ist wahrscheinlich bedingt durch genetische Prädispositionsfaktoren sowie den Interaktionen von genetischen und Umweltfaktoren. Von daher ist die quantitative Messung der subklinischen Erkrankung als tatsächliche Folge der Risikofaktorenexposition mittels der bildgebenden Methoden sinnvoll.

Brachioarterielle Reagibilität

Der früheste nachweisbare Aspekt einer beginnenden atherosklerotischen Erkrankung ist die endotheliale Dysfunktion und eingeschränkte Flussreserve, welche den irreversiblen Läsionen vorausgehen. Die brachioarterielle Reagibilität mittels Ultraschall ist die bekannteste klinische Untersuchung für diesen Nachweis, bei der die Reagibilität der Brachialarterie auf einen hyperämischen Reiz (Adenosin, reaktive Hyperämie nach Blutstau) gemessen wird (10). Das Verfahren wurde in prospektiven Studien untersucht und besitzt einen prädiktiven Wert für das ereignisfreie Überleben. Es hat den Vorteil der einfachen Durchführung, der Nichtinvasivität und hoher Sensitivität. Es besteht allerdings eine substantielle biologische Variabilität, 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 (11). Der ramus interventricularis anterior (RIVA), 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. Der diagnostische Endpunkt bezieht sich allerdings vornehmend auf die arterielle, mikrovaskuläre Endstrombahn und nicht auf die epikardiale Koronarstenose.

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

Der ABI ist ein äußerst einfach zu bestimmender Parameter um eine asymptomatische Atherosklerose festzustellen. Die technischen Voraussetzungen beinhalten eine Blutdruckmanschette und einen Taschen-Doppler, um den systolischen Blutdruck an der rechten und linken Arterie und an der a. tibialis posterior und dorsalis pedis zu messen. Ein ABI < 0,9 bedingt eine ≥ 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) [getABI-Studie (12)]. Der pathologische ABI liefert eine wichtige, zusätzlich zur Symptomatik bestehende Information, da 50 - 89% der Patienten mit einem ABI < 0,9 keine typische Claudicatio aufweisen. 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. Sogar Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung weisen bei reduziertem ABI ein zusätzliches Risiko auf.

Duplex-Sonographie der Karotiden

Bei weiter voranschreitendem atherosklerotischen Prozess können die vermehrt in der Gefäßwand eingelagerten Lipid- und Fibrinanteile als verdickte Intima (IMT, interna media thickness) in der Duplex-Sonographie der Karotiden gemessen werden (Abb. 4). Hierbei bedient man sich Schallköpfen mit einer Schallfrequenz ≥ 8 MHz, die heute eine örtliche Auflösung < 0,4 mm aufweisen. Automatische Konturdetectionsverfahren quantifizieren die IMT über längere Gefäßstrecken zur Erhöhung der Genauigkeit. Standardisiert werden beide Karotisarterien gemessen und zwar die a. carotis communis 1 cm proximal der Bifurkation als auch die a. carotis interna 1 cm distal der Bifurkation. Acht Messungen (beide Seiten mit der Schallkopfnahe und -fernen Gefäßwand) werden gemittelt (1). Diese Standardisierung garantiert einen validen und reproduzierbaren Messwert. Sorgfältig durchgeführte, prospektive Studien haben die Prädiktion des erhöhten IMT für kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse gezeigt (13). Obwohl das relative Ereignisrisiko gering niedriger nach statistischer Korrektur klassischer Risikofaktoren ausfällt, bleibt das Risiko bei hohem IMT hoch. Die ARIC-Studie (13) 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 KHK, der durch den besseren diagnostischen Zugangsweg im Vergleich zu Koronar- oder Zerebralarterien nutzbar ist. Allerdings liegt in vielen Fällen keine eindeutige Koinzidenz der Befunde vor (vorläufige Ergebnisse der Nixdorf-Recall-Studie). Trotzdem wird er von der



Abb. 5: Ganzkörper Magnetresonanztomographie mit Kontrastmittel-Angiographie (mittels Magnetom Avanto SQ®-Gerät, von Siemens AG Medical Solutions). Normalbefund. (Bild aus dem European Prevention Center / Interdisciplinary Cardiac Imaging Center [IC]², Berlin).

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 (13). Patienten mit echofreien Plaque-Morphologie (Lipide, Thromben, Hämorrhagien) haben ein deutlich höheres Risiko als solche mit anderer Morphologie.

Echokardiographie

Prinzipiell sind die proximalen Koronarsegmente mit der transösophagealen Echokardiographie darstellbar und der Koronarstenosenachweis gelingt bei vorliegender Expertise mit zuverlässiger

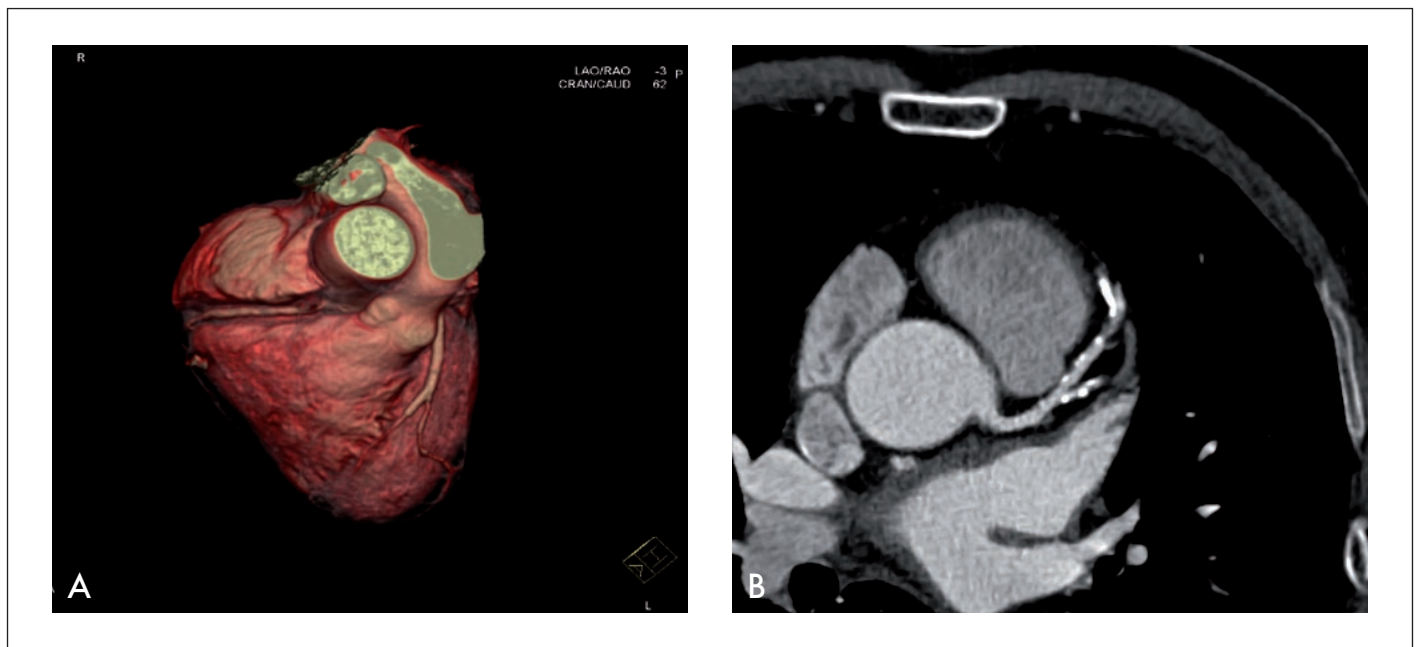


Abb. 6: (A) Drei-dimensionale Rekonstruktion der Herzdarstellung (volume rendering) mittels 2 x 64-Zeilen-Computertomographie (Dual Source Somatom Definition®, Siemens AG Medical Solutions). Darstellung der unauffälligen rechten Koronararterie und des ramus interventricularis anterior (RIVA) der linken Koronararterie, die nach Abgabe eines diagonalen Astes einen Kalibersprung aufweist, der auf das distale Ende eines Stents zurückzuführen ist. (B) Nicht-invasive Koronarangiographie in der axialen Schnittbild-darstellung. Es zeigen sich im Verlauf des RIVA multiple, umschriebene Kalzifizierungen als auch sogenannte „weiche“ Plaques. (Bilder aus dem European Prevention Center / Interdisciplinary Cardiac Imaging Center [IC]², Berlin).

sigen diagnostischer Genauigkeit. Der semi-invasive Zugang limitiert diese Methode in der Präventivmedizin. Allerdings können auch transthorakal Koronarsegmente dargestellt werden. Bei schlechterer örtlicher Bildauflösung wird hierbei meist die o.g. koronare Flussreserve mittels Adenosin-Applikation gemessen.

Wichtiger für die Risikostratifikation ist die Echokardiographie allerdings zur zuverlässigen Messung einer linksventrikulären Hypertrophie, z. B. bei arteriellem Hypertonus als Risikofaktor der Atherosklerose. In der Differentialdiagnostik, Therapieüberwachung und Prognostik sollte dieser Befund evaluiert und quantifiziert werden. Regionale Wandbewegungsstörungen mit topographischer Zuordnung entsprechend dem 17-Segmentmodell der AHA (14) sollten sorgfältig ausgeschlossen werden, wie auch eine globale systolische und/oder diastolische linksventrikuläre Dysfunktion. Eine Quantifizierung sowie höhere Sensitivität und Spezifität gestattet die Gewebe-Doppler-Echokardiographie und deren Weiterentwicklung des strain und strain rate imagings, die weitestgehend unabhängig von Rotations- und Translationsbewegungen des Herzens sind. Mit dieser Methode sind bereits frühe linksventrikuläre Störungen z.B. beim Diabetiker erkennbar,

die in der konventionellen Echokardiographie noch unentdeckt bleiben. Das seit kurzem verfügbare 2D-strain auf der Basis des speckled imaging verbessert weiter die diagnostische Güte. Der etwaige Befund eines durchgemachten (stummen) Myokardinfarktes stellt den Untersuchten in den tertiärpräventiven Zusammenhang, der andere therapeutische Implikationen aufweist als die Primär- oder Sekundärprävention.

Magnetresonanztomographie (MRT)

Die MRT erlaubt die Bildgebung der Arterienwand und die Differenzierung von Plaque-Komponenten (15). Auch eine nicht-invasive Koronarangiographie ist prinzipiell möglich, aber vergleichsweise zur Mehrschicht-Computertomographie (MSCT) nur mit deutlich schlechterer Bildauflösung. Sensitivität, Spezifität und Robustheit der Technik sind derzeit nicht hoch genug, um eine präventivmedizinische Diagnostik hinsichtlich koronarer Plaque- oder Koronarstenosen-Nachweis zu gewährleisten. Eine angiographische Darstellung des gesamten arteriellen Systems ist in einer Ganz-

körper-MRT mittlerweile in einem Untersuchungsgang möglich, was die Erfassung der Atherosklerose als systemischer Erkrankung entgegen kommt (Abb. 5).

Technisch kommt es in einem aufgebauten großen lokalen Magnetfeld (1,5 oder 3 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)]. Die maximale örtliche Auflösung liegt bei $0,66 \times 0,66 \times 2 \text{ mm}^2$, die derzeit relevant nur die Plaque-Charakterisierung peripherer Arterien gestattet.

Mehrschicht-Computertomographie (MSCT)

Koronarkalzifizierungen repräsentieren Atherosklerose der Koronararterien. Sie kommen nicht in gesunden Arterien vor. Andererseits zeigen atherosklerotisch erkrankte Koronararterien nicht immer Kalzifizierungen. Sie liegen erst bei weiter fortgeschrittener Atherosklerose vor. Kalzifizierungen sind kein Indikator für Stabilität oder Instabilität der atherosklerotischen Plaque (16). Im akuten Koronarsyndrom zeigt sich allerdings nahezu immer Koronarkalk. Die Befunde sind unabhängig von den traditionellen Risikofaktoren und geben zusätzliche prognostische Informationen (17).

Die Elektronenstrahl-Computertomographie (EBCT) ist heute durch die MSCT (4-, 16-, 64- oder 2×64 - (Dual Source) und 256-Zeiler) ersetzt worden. Sie erlaubt die nicht-invasive Detektion und Quantifizierung der koronaren Atherosklerose (Abb. 6). Andere Methoden zu dieser Diagnostik existieren nicht, die konventionelle Röntgen-Durchleuchtung ist nicht sensitiv genug für die Befunderhebung in frühen Stadien.

Die überwiegende Mehrheit der zur Verfügung stehenden publizierten Daten bezüglich Vorhandensein oder Ausschluss von koronarer kalzifizierter Atherosklerose („Agatston-Score“) stammt von der EBCT. Bei der EBCT wird keine rotierende Röntgenröhre verwendet, sondern rasch rotierende Elektronenstrahlen zur Aktivierung der Röntgenstrahlung. Von daher ist die räumliche Auflösung

gut (Akquisitionszeit 100 ms/Bild). Grenzen findet die Methode in den hohen Kosten und der eingeschränkten Verfügbarkeit. Daher wird heute der MSCT der Vorzug gegeben, deren ultraschnelle Rotationszeit (330 ms je Rotation) inzwischen bei 2×64 Zeilen eine zeitliche Auflösung von 83 ms und eine räumliche (isotrope) Auflösung von $< 0,24 \text{ mm}$ erlaubt. Zum Nachweis von Koronarkalzifizierungen können die Bilder bei einmaligem Luftanhalten und ohne Kontrastmittel gewonnen werden. Die Bestrahlungsexposition während des Calcium-scoring beträgt ungefähr 1 mSv, wie sie auch für die Untersuchung für Schwangere zugelassen ist.

Seit Längerem wird die Menge an koronarer Kalzifizierung als Agatston-Score angegeben, welcher ein einfacher Parameter das Areal und die Dichte des kalzifizierten Plaques angibt (18). 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.

Der Nachweis von koronaren Kalzifizierungen korreliert nicht mit relevanten Koronarstenosen $\geq 50\%$. Wenn auch in der nicht-invasiven CT-Angiographie (CTA) – insbesondere bei erheblichen Verkalkungen – kein sicherer Stenose-Befund erfassbar wird, kann aus dem Koronarkalknachweis nicht unmittelbar die Herzkatheterindikation abgeleitet werden, sondern als nächster Schritt die Ischämiediagnostik, vorzugsweise mittels Stressechokardiographie oder Adenosin- oder Dobutamin-MRT (prinzipiell auch der Myokardszintigraphie, deren zusätzliche Strahlenexposition im Gesamt-Workflow aber vermieden werden sollte). Die bildgebende Ischämiediagnostik stellt im Gegensatz zum hergebrachten Belastungs-EKG die topographische Zuordnung von Ischämie und Koronarläsion her.

Das Calcium-Scoring mittels MSCT besitzt einen extrem guten negativen prädiktiven Wert. Ein Agatston-Score von 0 hat einen negativen prädiktiven Wert von nahezu 100%. Von daher kann bei einem Patienten mit atypischen Beschwerden und einem Score von 0 auf eine invasive Diagnostik verzichtet werden (19).

Die prognostische Information des Nachweises von Koronarkalzifizierungen ist durch viele prospektive Studien belegt und die MSCT-Untersuchung ist in aktuellen Leitlinien gut verankert (20,21). Patienten mit altersgemäß überdurch-

schnittlichem Verkalkungsgrad profitieren nachweislich von einer gezielten Statintherapie, sogar bei „normalen“ Cholesterinwerten (21). Bei aggressiver Senkung des LDL-Cholesterins kann über die Reduktion der Kalzifizierungsprogression sogar eine Regression bestehender Verkalkungen nachgewiesen werden (21), wenn dieser Befund im Weiteren auch kontrovers berichtet wurde. Die vor kurzem publizierte ASTEROID-Studie belegte allerdings im intravaskulären Ultraschall die Möglichkeit eines Atheromrückgangs durch aggressive Statin-Therapie (22). Neben dieser Tatsache können die anschaulichen, dem Patienten dargestellten und ausführlich erläuterten CT-Bilder eine erhebliche Motivation zur Lebensstilmodifikation darstellen (23).

Einbindung der Diagnostik in präventivmedizinische Algorithmen

Der präventivmedizinischen Diagnostik muss eine sorgfältige Erhebung der Vorgeschichte und klinische Untersuchung vorausgehen. Besonderes Augenmerk muss auf die Konstellation klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren gelegt werden. Diese Erhebungen lassen sich im Punktesystem des PROCAM-Scores (24), der auf Deutschland abgestimmten Version des europäischen Heart-SCORE (25) oder des das Risiko überschätzenden amerikanischen Variante des Framingham-Scores (26) zu einem Gesamtrisiko-Score kalkulieren.

Die kardiovaskuläre Bildgebung hat in erster Linie ihre Bedeutung in der Dokumentation einer Risikofaktoren bedingten, sich entwickelnden Atherosklerose, um das Kontinuum des progressiven Prozesses zu verfolgen. Aufwendigere Methoden wie das Calcium-Scoring und ggf. die CTA mittels MSCT kommen bei Individuen mit mittlerer Risikokonstellation infrage (1, 15, 20), wenn sich diese z.B. im PROCAM-Score ermitteln ließ. Die MSCT ist nicht als unkritische screening-Methode einzusetzen. Nach den ESC- (1), ACC/AHA-Leitlinien (15, 20) und einer demnächst erscheinenden Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung ist das Calcium-scoring mittels MSCT bei selektionierten asymptomatischen Individuen mittlerer Risikoträchtigkeit durchzuführen, wenn im Vergleich zu klassischen Risikofaktoren eine zusätzliche Analyseinformation für die therapeutische Strategie zu erwarten ist.

Die Ergebnisse neuerer Studien, insbesondere der Heart

Protection Study (HPS) (27), der Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection – Thrombolysis in Myocardial Infarction (PROVE-IT)-Studie (28) und der Treating to New Targets-Studie (TNT) (29) legen nahe, dass bei Patienten mit besonders hohem Myokardinfarktisiko ein LDL-Cholesterin-Zielwert von ≤ 70 mg/dl anstatt wie bisher ≤ 100 mg/dl indiziert sein könnte. Eine Möglichkeit zur Verbesserung der Risikoprädiktion liegt in der Verwendung neuer Risikomarker. Die International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease schlägt vor, neuere Risikofaktoren zu verwenden, um die Risikovorhersage zu verbessern (30). So wird zunächst eine Risikoeinteilung mittels des PROCAM-Algorithmus vorgenommen, um den symptomlosen Untersuchten in eine von drei Gruppen (niedriges oder moderates Risiko, intermediäres Risiko, hohes Risiko) einzuteilen. Patienten mit einer manifesten Koronarsklerose gehören automatisch in die Hochrisikogruppe. Bei etwa drei Viertel aller männlichen Individuen, die ein 10-Jahres Myokardinfarktisiko unter 10% haben, müssen keine weiteren Untersuchungen vorgenommen werden. Bei den Patienten in der intermediären oder hohen Risikogruppe kann es dagegen sinnvoll sein, weitergehende, bildgebende Verfahren zur genaueren Risikoeinteilung vorzunehmen. Hat ein Hochrisikokandidat oder ein solcher in der intermediären Risikogruppe signifikante Hinweise auf eine Atherosklerose mittels der nicht-invasiven Methoden (IMT in der Ultraschalluntersuchung der a. carotis, Calcium-Scoring / Plaque-detektion in der MSCT) und/oder mindestens zwei weiterer neuere Risikofaktoren/-marker [Lipoprotein (a), C-reaktives Protein, Homocystein sowie genetische Faktoren], so wird er in die nächst höhere Risikogruppe eingestuft. Das heißt, ein Kandidat, der auf Grund der klassischen Risikofaktoren ein intermediäres Risiko aufweist, wird in die Hochrisikogruppe eingestuft, und ein anderer, der auf Grund der klassischen Risikofaktoren bereits ein hohes Risiko aufweist, wird in eine neue Gruppe mit sehr hohem Risiko eingestuft. Da der Zielwert für das LDL-Cholesterin von der Risikoeinstufung abhängt, hat diese Klassifikation auch direkte Implikationen für die präventivmedizinischen Maßnahmen. Ähnliche Überlegungen wurden auch vom Adult Treatment Panel III (ATP III) des National Heart, Lung, and Blood Institute in Kooperation mit der American College of Cardiology Foundation und der AHA ausgesprochen (31). Hier wurden auch die Lifestyle-Aspekte hervorgehoben und die Verwendung zusätzlicher Medikamente zu den Statinen, wie Fibrate und

Nikotinsäure bei niedrigem HDL-Cholesterin und erhöhten Triglyceriden in den sehr hohen Risikogruppen. Es sollte jedoch betont werden, dass aufgrund des derzeitigen Fehlens zwingender epidemiologischer Evidenz die Entscheidung dieses weitergehenden Algorithmus im Ermessen des behandelnden Arztes liegt.

Indikationen, Interpretationen und rechtliche Fragen

Die diagnostischen Verfahren haben nur eine akzeptierte, klinisch brauchbare Güte, wenn sie bei Individuen mit einer mittleren Prätestwahrscheinlichkeit appliziert werden. Von daher ist ein entsprechendes algorithmisches Vorgehen im Indikationsprozess und Workflow notwendig. Bei der Interpretation der Befunde ist die Möglichkeit falsch positiver und negativer Befunde zu bedenken, wenn diese auch durch das o.g. algorithmische Vorgehen bereits reduziert werden (hohe Rate falsch positiver Befunde bei niedriger Prätestwahrscheinlichkeit, hohe Rate falsch negativer Befunde bei hoher Prätestwahrscheinlichkeit). In Zweifelsfällen oder grenzwertigen Befundaussprägungen kann eine andere, vergleichende Untersuchungsmodalität (z.B. Sonographie vs. MRT) helfen oder eine Follow-Up-Untersuchung projektiert werden.

Wie oben erwähnt, ist in der Präventivmedizin das Risiko-Nutzen-Verhältnis niedriger als in der kurativen Medizin zu fordern. Sind trotzdem Untersuchungen mit potentiellen, unerwünschten Nebenwirkungen (Röntgenuntersuchungen) sinnvoll, so ist neben der medizinischen auch die rechtliche, speziell rechtfertigende Indikation zu wahren. Dies gilt besonders für die CT, die daher präventivmedizinisch niemals eine screening-Untersuchung darstellt. In jedem individuellen Fall ist eine vorausgehende Risikostratifizierung erforderlich, die nach den Fachgesellschaften eine MSCT im intermediären Risikobereich erlaubt (1, 15, 20).

Literatur:

1. *Graham I, et al.* European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2007;28:2375-414.

2. *Dzau V, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, Popma J, Stevenson W.* The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcome: part I: pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation* 2006;114:2850-70.
3. *Hansson GK.* Mechanisms of disease. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1685-95.
4. *Stary 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; 89:2462-78
5. *Naghavi M, Libby P, Erling F, et al.* From vulnerable plaque to vulnerable patient. A call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003; 108:1664-72.
6. *Naghavi M, Libby P, Erling F, et al.* From vulnerable plaque to vulnerable patient. A call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation* 2003; 108:1772-8.
7. *Kronmal RA, McClelland RL, Detrano R, Shea S, Lima JA, Cushman M, Bild DE, Burke GL.* Risk factors for the progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects. Results from the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2007;115:2722-
8. *Schmermund A, Möhlenkamp S, Stang A, Grönemeyer D, Seibel R, Hirche H, Mann K, Siffert W, Lauterbach K, Siegrist J, Jöckel K-H, Erbel R.* Assessment of clinically silent atherosclerotic disease and established and novel risk factors for predicting myocardial infarction and cardiac death in healthy middle-aged subjects: rationale and design of the Heinz Nixdorf Recall Study. *Am Heart J* 2002; 144:212-8.
9. *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.
10. *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;39:257-65.
11. *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; 91:412-7.

12. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberb R, Lang S, Pittrow D, von Stritzky B, Tépohl G, Trampisch HJ. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis* 2004; 172:95-105.
13. 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;146:483-94.
14. Cerqueria MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement of healthcare professional from the cardiac imaging committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002; 105:539-42.
15. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, Poon M. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/ SCAI/SIR 2006 Appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1475-97.
16. Burke AP, Taylor A, Farb A, Malcom GT, Virami R. Coronary calcification: insights from sudden coronary death victims. *Z Kardiol* 2000; 80 (Suppl 2):49-53
17. Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Newstein D, Guerci AD. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1253-60.
18. 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;15:827-32.
19. 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;106:388-91.
20. Greenland P, Bonow RO, Brundlage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, Lauer MS, Post WS, Raggi P, Redberg RF, Rodgers GP, Shaw LJ, Taylor AJ, Weintraub WS. ACCF/AHA 2007 Clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:378-402.
21. 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;106:1077-82.
22. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby JS, Ballantyne CM, Davignon J, Erbel R, Fruchart JC, Tardif JC, Schoenhagen P, Crowe T, Cain V, Wolski K, Goormastic M, Tuzcu EM; ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295:1556-65.
23. 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; 78:1220-3
24. 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;105:310-5.
25. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Baker G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM, on behalf of the SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
26. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991;83:356-362 (Framingham)
27. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7-22.

Priv.-Doz. Dr. Uwe Nixdorff

hält regelmäßig Vorlesungen an der Friedrich-Alexander- Universität Erlangen-Nürnberg, wo er bis Ende 2004 als kardiologischer Oberarzt eine C2-Dozentur innehatte. Klinischer und wissenschaftlicher Schwerpunkt seiner Arbeit ist die nicht-invasive kardiovaskuläre Bildgebung. Von 2002 bis 2006 war er Clustersprecher der bildgebenden Arbeitsgruppen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie-, Herz- und Kreislaufforschung (Echokardiographie, MRT, CT, Nuklearmedizin).

*European Prevention Center
c/o Medical Center Ruhrort
Ruhrorter Straße 195, 47119 Duisburg
www.epc-checkup.de, nixdorff@epc-checkup.de
Tel.: 0203 48460-701, Fax: 0203 48460-799*

