

3.12.6 Risikomarker aus Bildgebungsverfahren

Michel Romanens, Roger Darioli

Zusammenfassung

Die Mehrzahl atherosklerotischer Ereignisse tritt bei Personen auf, die nach Verwendung gängiger Algorithmen, zum Beispiel AGLA, PROCAM, kein hohes Risiko aufweisen. Deshalb wären Risikofaktoren mit besserer Vorhersagewerten wünschenswert. Im Folgenden werden die Möglichkeiten der Intima-Media-Dicke (IMT) der Karotis, Ultraschallplaques, koronarer Kalkscores und Plaques im MRI diskutiert. Keine der Methoden wird heute zum Screening empfohlen.

Grundlagen

Kardiovaskuläre Risikostratifizierung ist eine große Herausforderung für den Hausarzt. Anhand der für die Schweiz adaptierten und 2005 von der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie und der AGLA publizierten Empfehlungen der internationalen (IAS-AGLA) bzw. der europäischen (EAS-SCORE) Atherosklero- segesellschaften kann das globale kardiovaskuläre Risiko abgeschätzt werden [1]. Die meisten Patienten werden ein niedriges kardiovaskuläres Risiko aufweisen und benötigen entsprechend auch keine kostenintensive Primärprävention. Personen mit einem hohen globalen Risiko benötigen eine medizinische Intervention zur Senkung des kardiovaskulären Risikos [1]. Andererseits traten in der PROCAM-Kohorte rund zwei Drittel der Myokardinfarkte bei Personen ohne hohes globales Risiko auf [2]. Neuere Risikomarker wie hochsensitives C-reaktives Protein und andere Entzündungsmarker werden immer noch kontrovers diskutiert und sind deshalb im Moment nicht empfohlen [3, 4]. Da die heutigen Screening-Methoden für kardiovaskuläre Ereignisse eine niedrige Sensitivität aufweisen [1, 2], besteht eine zeitliche Therapielücke. In den letzten Jahrzehnten wurden nicht-invasive Verfahren für die Erfassung der subklinischen Atheromatose entwickelt, die dem Hausarzt in der Risikostratifizierung hilfreich sein können. Diese Risikostratifizierungen anhand des «atherosclerosis imaging», das sozusagen am Schauplatz des Geschehens Messungen durchführt, könnten deshalb für den Hausarzt in der Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse hilfreich sein und werden im Folgenden diskutiert.

Die nicht-invasive Erfassung atheromatöser Veränderungen in den Blutgefäßen, die das Herz und das Hirn mit Blut versorgen, erscheint geradezu ideal, zumal

Myokardinfarkt und Hirnschlag in der Mehrheit der Fälle bei Personen auftreten, die eine schwere Ausbildung atheromatöser Gefäßveränderungen aufweisen. Dieses sogenannte «atherosclerosis imaging» kann für die Früherkennung oder für Verlaufskontrollen («atherosclerosis tracking») der Gefäß-Atheromatose eingesetzt werden und eine wichtige Ergänzung zur Risikostratifizierung, die mithilfe von konventionellen kardiovaskulären Risikofaktoren in der Hausarztpraxis erfolgte, darstellen. Während anhand der Intima-Media-Dicken im Bereich der Karotiden pathologisch-anatomisch nicht-arteriosklerotische Veränderungen gemessen werden (Intima-Hyperplasie), reflektieren die Messungen von Plaques in den Karotiden mit Ultraschall oder in den Koronararterien mittels Computertomographie (Koronarkalk) pathologisch-anatomisch atheromatöse Veränderungen der Arterien. Die Ausbildung von Verkalkungen im Koronarsystem geschieht über einen komplizierten entzündlichen atherosklerotischen Prozess unter Einbezug von vaskulären Schaumzellen, die unter Ausschüttung von Interleukin-1 und Interleukin-8 zur Stimulation von RNA führt. Diese Messenger-RNA fördert die Ausbildung des Glykoproteins Osteopontin. Osteopontin führt zur Ausfällung der mittels Computertomographie erfassbaren Hydroxyapatit-Ablagerungen [5]. Damit ist Osteopontin Teil eines dynamischen inflammatorischen Prozesses, der am vaskulären Remodeling beteiligt ist und zudem bei Personen mit chronischer Angina pectoris einen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse darstellt [6]. Ferner besteht eine direkte Korrelation zwischen der Menge Koronarkalk (definiert mittels Computertomographie als Strahlendichte von > 130 Hounsfield-Einheiten [HU]) und der gesamten Plaquebelastung im Koronarsystem [7]. Interessant aber hypothetisch ist die Beobachtung, dass die hohe prognostische Aussagekraft des Koronarkalks teils durch den Einschluss von weichen Plaques, die eine CT-Dichte von > 130 HU haben, mitbedingt sein könnte [8].

«Atherosclerosis imaging» sollte als Screening-Methode folgende Kriterien erfüllen [9]:

- die Methode sollte validiert, einfach zu handhaben sein und präzise Resultate liefern
- die Korrelation zwischen der Menge Plaque und dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen sollte quantifizierbar sein
- die Methode sollte als Screening-Strategie definiert und die daraus folgenden klinischen Konsequenzen klar festgelegt werden
- die Screening-Methode sollte zusammen mit der klinischen Intervention erwiesenermaßen das kardiovaskuläre Risiko senken
- die Screening-Methode sollte keine Nebenwirkungen aufweisen

Offene Fragen des «atherosclerosis imaging» betreffen die Kosteneffizienz [10], den Effekt auf die Risikoverminderung durch die Behandlung solcher Plaques [10–13], die Aussagekraft des «atherosclerosis imaging» im Individuum – insbesondere betreffend positiv prädiktivem Wert – [9, 10] und die Integration allfälli-

ger Befunde in eine globale Risikoeinschätzung [9, 10, 14]. Moniert wird auch die Gefahr, dass das «atherosclerosis imaging» Folgeuntersuchungen und damit unnötige Kosten impliziert [9, 10]. Auch kann das «atherosclerosis imaging» eine Medikalisierung von Gesundheit zur Folge haben, beziehungsweise gesunde Menschen zu kranken Menschen stigmatisieren, mit möglichen Konsequenzen auf das psychische Befinden und ethischen Problemen, die allerdings allen Methoden der Risikoerfassung anhaften.

Ein weiteres Problem stellt die Darstellung der Datenlage dar und damit die Integration der Befunde des «atherosclerosis imaging» in den klinischen Alltag. Zwei grundlegende Methoden gelangen in der Literatur zur Anwendung: einerseits die Berechnung des relativen Risikos, teils bereinigt für relevante Ko-Variablen (z. B. Alter, Geschlecht, Cholesterin, Nikotinabusus, Diabetes, Blutdruck), andererseits die Berechnung der diagnostischen Effizienz eines neuen Tests gegenüber etablierten Verfahren. Dies findet seinen Ausdruck in der Berechnung von prädiktiven Werten, Sensitivität und Spezifität oder «Receiver Operating Curves» (ROC) für positive und negative Testresultate, positive und negative Likelihood-Ratio oder Nachtest-Wahrscheinlichkeitsberechnungen [92]. Während für das «atherosclerosis imaging» mit Ultraschall praktisch ausschließlich relative Risiken publiziert wurden [16–25], finden sich in der Literatur zum Koronarkalk praktisch immer auch ROC-Analysen [26–31]. Der Vorteil der ROC-Analysen und der publizierten Sensitivitäten und Spezifitäten eines Tests liegt darin, dass sich Nachtest-Wahrscheinlichkeiten anhand der Bayes-Formel [32] oder mittels Fagan-Tabellen [33] abschätzen lassen. Damit kann zudem der additive Nutzen eines Tests unter Einschluss von Konfidenz-Intervallen genauer eruiert und damit dessen Praxisrelevanz besser abgeschätzt werden [92].

Der ideale Zeitpunkt für das «atherosclerosis imaging» ist ebenfalls noch nicht genügend definiert. Während für konventionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren in der Regel eine Bestimmung des Risikos ab dem 40. Lebensjahr für sinnvoll erachtet wird [1, 34], wurde das «atherosclerosis imaging» betreffend IMT und Karotis-Plaques mehrheitlich bei älteren Probanden (>65 Jahre) validiert [16, 18–20], mit Ausnahme der ARIC Studie [17]. Studien zum Koronarkalk wurden demgegenüber meist in der mittleren Altersgruppe – Durchschnittsalter um 59 Jahre – durchgeführt [26, 28–31]. Da die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse mit dem Alter stark korreliert, ist die diagnostische Wertigkeit der hier diskutierten Tests auch im Kontext des Messzeitpunktes in der Atheromatose-Evolution zu integrieren bzw. der ideale Zeitpunkt eines Tests mit «atherosclerosis imaging» zu diskutieren. So wird beispielsweise der positiv prädiktive Wert maßgeblich durch die Inzidenz von Endpunkten in einer Population determiniert [35]. Generell kann das «atherosclerosis imaging» bei Männern ab 45 Jahren und bei Frauen ab 55 Jahren ergänzende Informationen zum individuellen kardiovaskulären Risiko geben. Dies gilt vor allem für Personen mit einem intermediären Risiko gemäß Risikotabellen [89, 91]. «Atherosclerosis imaging» bei älteren Personen (>65 Jahre) kann ebenfalls sinnvoll sein, ein zu langes Zuwarten birgt jedoch die Gefahr eines «detection and treatment gap», somit die Gefahr einer verpassten Verminderung des kardiovaskulären Risikos.

Methoden des Atherosclerosis Imaging

Grundsätzlich kann das «atherosclerosis imaging» invasiv, zum Beispiel mittels intravaskulärem Ultraschall, oder nicht-invasiv durchgeführt werden. Plaques können zu Lumeneinengungen führen, die mit den verschiedenen Ischämietests nachgewiesen werden. Da diese Tests mehrheitlich bei symptomatischen Patienten eingesetzt werden, sind sie nicht Gegenstand der weiteren Betrachtungen. Da sich ferner invasive Verfahren zur Risikostratifizierung bei gesunden Personen kaum etablieren werden, wird im Folgenden lediglich auf die wichtigsten nicht-invasiven Verfahren des «atherosclerosis imaging» eingegangen. Die nicht-invasive Erfassung und Quantifizierung der Atheromatose kann mit Ultraschall, Computertomographie und Magnetresonanz durchgeführt werden.

Karotis-IMT

Die Karotis-IMT wird mit einer hoch auflösenden Ultraschallsonde dargestellt (s. **Abb. 3-51**). Gemäß heutigen Empfehlungen wird am besten die distale IMT («far wall» IMT) für die Messungen verwendet (vor der Karotis-Bifurkation [36]). Damit ist eine bessere Reproduzierbarkeit gewährleistet (mittlere Variabilität unter verschiedenen Beobachtern $0,04 \pm 0,05$ mm [21]). Ein hohes Risiko wird definiert über Perzentilenwerte für Männer und Frauen. In den meisten Studien wird eine IMT-Dicke von $>0,7$ mm mit einem erhöhten Risiko verbunden. Die Messung der Intima-Media Dicke (IMT) der Karotisarterien wurde in mehreren teils groß angelegten Kohortenstudien als Risikomarker für Myokardinfarkt und

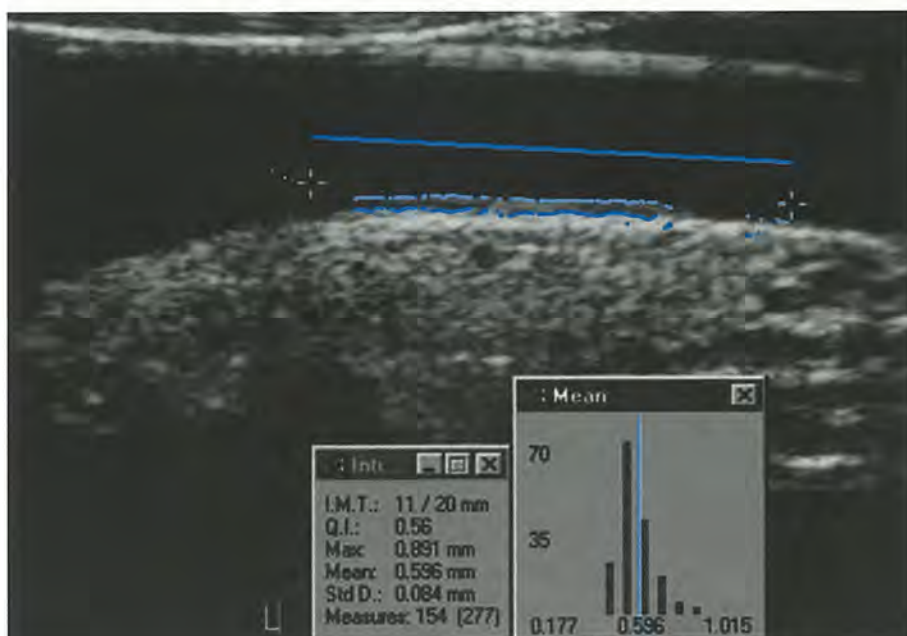


Abbildung 3-51: Semiautomatische Ausmessung der Karotis-IMT mit spezialisierter Software (MATH' Software, France, FDA-approved 2004 [21]).

Hirnschlag verwendet [15–21]. In der «Atherosclerosis Risk in Communities»-Studie (ARIC [17]), der ersten großen Kohorten-Studie weltweit, wurden 7289 Frauen und 5552 Männer im Alter von 45 bis 64 Jahren eingeschlossen. Die IMT wurde in standardisierter Art an zwölf verschiedenen Messorten bestimmt. Lediglich bei 15 % der Probanden war die Schallqualität allerdings für zuverlässige Messungen an allen Messorten ausreichend. Die Sensitivität für Myokardinfarkt bei Männern betrug für einen Wert oberhalb der dritten Tertile (IMT > 0,8 mm) 55 %, bei Frauen (IMT > 0,7 mm) 69 %. In dieser Studie hatte ein LDL-Wert von > 4,14 mmol/l eine Sensitivität von 38 % bei Männern und eine Sensitivität von 45 % bei Frauen. Der additive Nutzen der IMT über konventionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren anhand von ROC-Analysen wurde nicht berechnet.

In den Rotterdam-Studien [16, 18] wurden ebenfalls zufällig ausgewählte Kohorten untersucht, allerdings wurden auch Personen mit bereits klinisch manifester Atheromatose eingeschlossen. Die erste Studie mit 5130 Probanden und einem mittleren Alter von 72 Jahren zeigte in der ROC-Analyse für konventionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren einen Wert von 0,72 [18]. Die Kenntnis der IMT-Werte ergab jedoch keinen statistisch signifikanten Nutzen zur Verbesserung der diagnostischen Vorhersagekraft.

In einer weiteren Kohortenstudie an 1795 asymptomatischen Probanden mit einem mittleren Alter von 71 Jahren zeigte die ROC-Analyse erneut keine zusätzliche diagnostische Aussagekraft der IMT über konventionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren zur Erfassung von Myokardinfarkt und Hirnschlaginzidenz [16].

In der Cardiovascular Health Study (CHS) wurden 4478 Personen mit einem Mindestalter von 65 Jahren eingeschlossen. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 6,2 Jahren erwies sich der Mittelwert von maximalen IMT-Messungen nach Korrektur für konventionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren als signifikanter Prädiktor für Myokardinfarkt und Hirnschlag [20]. Das relative Risiko für Myokardinfarkt und Hirnschlag mit zunehmender IMT pro Standardabweichung (SD) betrug 1,36, für das Alter pro SD (5,5 Jahre) 1,34 und für den systolischen Blutdruck pro SD (21,5 mmHg) 1,21. Auch in der CHS-Studie wurde die diagnostische Genauigkeit, zum Beispiel anhand von ROC-Analysen, nicht überprüft.

Die Verwendung der IMT zur weiteren Risikostratifizierung, integriert in einem globalen Risikomodell, das auch konventionelle Risikofaktoren berücksichtigt, wurde erstmals von Gepner beschrieben [37]. Dabei wurde basierend auf den IMT-Dicken das chronologische durch das IMT-determinierte vaskuläre Alter im Framingham-Risikoalgorithmus ersetzt.

Eine verlässliche Aussage betreffend des zusätzlichen diagnostischen Nutzens der IMT über die Aussagekraft konventioneller kardiovaskulärer Risikofaktoren muss jedoch offen bleiben. Für die individuelle Risikovorhersage wird deshalb die Messung der IMT-Dicke als Screening-Methode von einer europäischen Konsensus-Gruppe nicht empfohlen [36].

Plaques im Ultraschall

Die Definition von atherosklerotischen Plaques variiert erheblich von Studie zu Studie [22–25, 38–45]. In der Regel wird eine fokale Verdickung von 1,0 bis 1,5

mm als Plaque definiert. Gegenüber der IMT, die technisch relativ aufwändig zu bestimmen ist (vgl. Abb. 3-51), kann der häufig verwendete Plaquescore (Zahl vordefinierter Gefäßabschnitte mit Plaques) relativ rasch und einfach ermittelt werden. In den Rotterdam-Studien wurde hingegen eine fokale Verdickung von 50% oder mehr als Plaque definiert [19]. Die Reproduzierbarkeit für diese Art von Messungen war moderat (Kappa-Wert um 0,67). Eine weitere Möglichkeit der Quantifizierung von Karotis-Plaques besteht in der Bestimmung der Plaquefläche im Längsschnitt [46]. Die Reproduzierbarkeit für repetitive Untersuchungen durch den gleichen Untersucher wurde mit einem Korrelations-Koeffizienten von 0,94 angegeben [46].

In einer Vergleichsstudie zwischen Karotis-IMT und Karotis-Plaquescore für die Vorhersage eines Myokardinfarktes bei 6389 bei Beobachtungsbeginn gesunden Personen war das relative Risiko nach Korrektur für mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren statisch signifikant erhöht [24]. Personen mit einem definitionsgemäß stark ausgeprägten Plaquescore von ≥ 3 wiesen ein relativ höheres Risiko von 2,45 (95% CI: 1,72–3,47) auf. In dieser Studie war die Vorhersagekraft der Karotis-IMT mit einem relativ höheren Risiko für Personen mit einer IMT von $> 1,12$ mm um das 2,91-Fache erhöht (95% CI: 1,80–4,70), wobei aus technischen Gründen und wegen fehlender Verfügbarkeit erfahrener Untersucher gegen Ende der Probanden-Rekrutierung ein beträchtlicher Anteil der Studienpopulation nicht mit dieser Methode erfasst werden konnte. Auch hier wurde die diagnostische Eignung der IMT und des Plaquescores im Vergleich zu etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren nicht mittels ROC-Analyse ermittelt.

Über den additiven Nutzen der Erfassung von Plaques im Bereich der Femoralarterien besteht vergleichsweise noch wenig Erfahrung in der Literatur. Gemäß der Cafes-Cave-Studie [22] wurden bei 10 000 Probanden mit einer Beobachtungszeit von zehn Jahren bei 30% Femoralplaques bei blanden Karotiden gefunden. Der Nachteil dieser Studie liegt im relativ komplizierten Messverfahren und der Bestimmung zahlreicher «weicher» klinischer Ereignisse als Studienendpunkte.

Eine gut dokumentierte Studie betrifft die Flächensumme der Plaques in beiden Karotiden («total plaque area», TPA [46], s. Abb. 3-52). In dieser Arbeit an 1686 Probanden mit einer Beobachtungszeit von 2,6 Jahren und einem mittleren Alter von 59 Jahren betrug das relative Risiko für den kombinierten Endpunkt aus Myokardinfarkt, Hirnschlag und vaskulärem Tod für die Personen in der vierten Quartile im Vergleich zur ersten Quartile 3,5 (95% CI: 1,8 to 6,7). In der ROC-Analyse zeigte die TPA den höchsten Wert für den Endpunkt Tod als Folge von Myokardinfarkt und Hirnschlag (ROC-Wert 0,77). Damit ist die TPA auch besonders gut zur Ergänzung bzw. zur Berechnung von Nachttest-Wahrscheinlichkeiten in der Risikoabschätzung anhand des EAS-SCORE-Algorithmus geeignet, da dieser ebenfalls das Risiko für vaskuläre Mortalität berechnet.

Eine vom Autor durchgeführte Subgruppenanalyse bei ursprünglich gesunden Probanden ($n = 684$) der Spence-Kohorte ($n = 1686$ [46]) zeigte für den Endpunkt «Myokardinfarkt» ($n = 13$ in 2,6 Jahren) einen ROC-Wert von 0,79 (95% KI: 0,67–0,90), in der gleichen Gruppe betrug die diagnostische Genauigkeit der NCEP-III-Richtlinien 0,68 (95% KI: 0,56–0,79, $p = 0,10$ gegenüber ROC-Wert

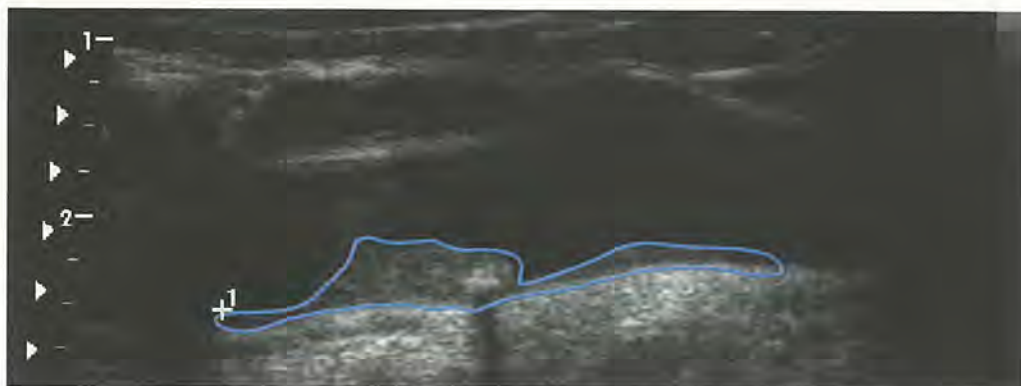


Abbildung 3-52: Manuelle Ausmessung der Gesamtfläche einer Karotisplaque (Total plaque area, TPA [46]).

TPA). Ferner zeigte eine TPA von $>1,0 \text{ cm}^2$ für den Endpunkt «Myokardinfarkt» immerhin eine Sensitivität von 62 % und eine Spezifität von 87 %, während ein hohes 10-Jahres-Risiko ($\geq 20\%$) gemessen mit NCEP-III-Richtlinien lediglich eine Sensitivität von 31 %, jedoch eine Spezifität von 90 % aufwies. Aufgrund dieser Zahlen kann erwartet werden, dass bei größeren Kollektiven mit höherer Inzidenz von Endpunkten die diagnostische Genauigkeit der TPA im Vergleich zu den Risikorechnern, die auf etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren beruhen, statistisch signifikant höher ausfallen würde.

Zurzeit existiert jedoch noch kein Konsensus darüber, dass Plaque-Messungen im Bereich der Karotiden oder der Femoralarterien für die weitere Risikostratifizierung im klinischen Alltag den konventionellen kardiovaskulären Risikofaktoren eindeutig überlegen sind. Die Messung von Plaques als Screening-Methode kann deshalb zum heutigen Zeitpunkt nicht empfohlen werden.

Verkalkte Koronarplaques (koronarer Kalkscore)

Das «atherosclerosis imaging» der Koronarverkalkungen stellt eine weitere Möglichkeit zur Erfassung des Myokardinfarkttrisikos dar [26–31]. Der Vorteil dieser ohne Kontrastmittel durchführbaren Methode liegt vor allem darin, dass sozusagen am Ort des Geschehens, den Koronararterien, Messungen durchgeführt werden können. Der Nachteil ist die Strahlenbelastung von 0,7 bis 1,4 mSv [47]. Die Kalkmenge wird heute nach der sogenannten Agatston-Methode quantifiziert [48] (s. **Abb. 3-53**), die nicht nur die Plaqueflächen, sondern auch die Dichte von verkalkten Plaques einbezieht. Die Reproduzierbarkeit des Kalkscores nach Agatston zeigte in einer Übersichtsarbeit eine mittlere Variabilität von 12–23 % in Untersuchungen, die mit neueren Geräten durchgeführt worden waren [49].

Die Vorhersagekraft des Kalkscores wurde bislang bei 19751 Probanden getestet (s. **Tab. 3-45**) und zeigte in fünf von sechs Studien in der ROC-Analyse eine statistisch signifikante Überlegenheit des Kalkscores gegenüber dem Framingham-Score sowohl in der Vorhersage von Myokardinfarkten als auch der Gesamtmortalität. Dies konnte mittlerweile auch anhand von zwei populationsbasierten

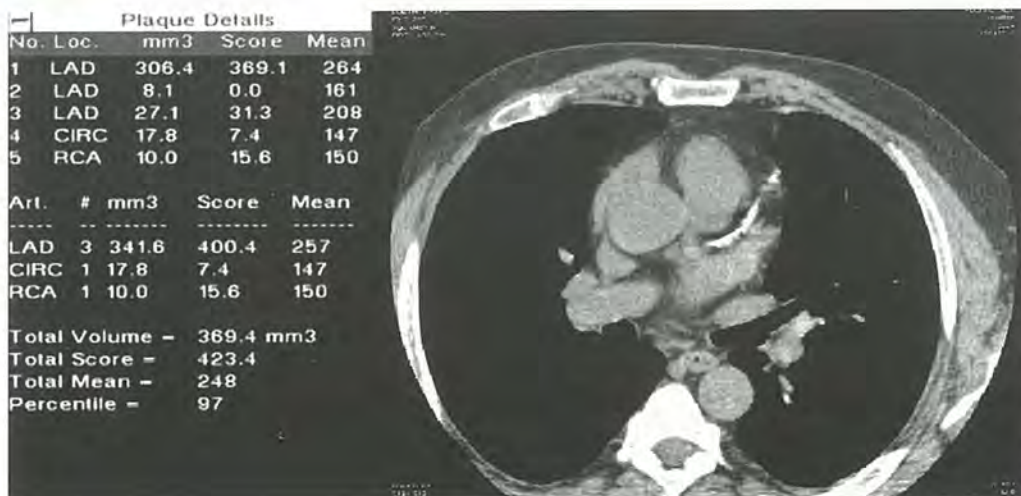


Abbildung 3-53: Qualitative und quantitative Darstellung des Koronarkalks anhand einer Aufnahme mit 4-Schicht-Computertomographie und Auswertesoftware von ScImage, Inc (FDA approved). Beispiel eines 49-jährigen Patienten mit einem Framingham-Score von 15 %, HDL 0,7 mmol/l, LDL 3,1 mmol/l, arterielle Hypertonie und Adipositas.

Tabelle 3-45: ROC-Analysen von Kalkscore-Studien bei 19751 getesteten, ursprünglich gesunden Probanden.

Autor	Referenz	N	Endpunkt	Population	Mittl. Alter	ROC RF	ROC CAC	p
Shaw	[29]	10 377	Mortalität	zugew.	53	0,72	0,78	= 0,001
Raggi*	[51]	903	Mortalität	zugew.	57	0,50	0,72	= 0,001
Vliegenthart	[53]	1 795	KHK	zufällig	71	0,75	0,77	= 0,020
Arad	[26]	4 903	KHK	zufällig	59	0,68	0,79	= 0,001
Taylor	[52]	2 000	KHK	Militär	43	0,50	0,89	NS**
Raggi	[28]	676	KHK	zugew.	52	0,71	0,82	= 0,030

* Untergruppe aus [29] mit 903 Personen mit Diabetes mellitus.

** Der ROC-Wert war für konventionelle kardiovaskulären Risikofaktoren mit 0,50 sehr niedrig. Das Fehlen eines signifikanten Unterschiedes hängt mit der niedrigen Zahl der aufgetreten Myokardinfarkte zusammen.

Zugew.: vom Arzt für die Koronarkalkmessung zugewiesene Patienten

Zufällig: populationsbasiertes, zufällig ausgewähltes Sample

Militär: Kohorte aus Militärpersonal

ROC: Receiver operating curves

CAF: Coronary artery calcium

RF: unabhängige kardiovaskuläre Risikofaktoren

Kohorten mit prospektiver Erfassung unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, Cholesterin, Blutdruck, Rauchen, Diabetes) bestätigt werden [50, 52]. Interessant ist ferner die Beobachtung, dass bei 903 Diabetikern im Verlauf von fünf Jahren der Framingham-Score in der ROC-Analyse zur Erfassung der Gesamtmortalität lediglich 0,50 betrug, der Kalkscore jedoch einen

ROC-Wert von 0,72 aufwies [51]. In einer ersten großen europäischen Kohortenstudie, bei der die Probanden und deren behandelnde Ärzte nicht über das Resultat des Kalkscores informiert worden waren, war der ROC-Wert für den Kalkscore statistisch signifikant höher als der Framingham-Score (0,77 versus 0,75, $p = 0,02$), wobei insbesondere bei Personen mit hohem Kalkscore (> 1000) und relativ niedrigem Framingham-Score ($< 20\%$) zusätzlich Personen mit hohem Risiko identifiziert werden konnten [53]. Diese erste große europäische Kohortenstudie hat aber den Nachteil, dass nur Personen mit einem Alter von 70 und mehr Jahren eingeschlossen wurden.

Der Kalkscore ist, wie erwähnt, in der ROC-Analyse dem Framingham-Score in der Vorhersage der Gesamtmortalität statistisch signifikant überlegen [29]. Dies ist damit vereinbar, dass der Koronarkalk das biologische Alter eines Individuums erfasst und damit das Risiko für kardiovaskuläre und krebsbedingte Mortalität reflektiert und somit die häufigsten Todesursachen in industrialisierten Ländern.

Zurzeit werden zwei große Kohortenstudien durchgeführt [54, 55], die in den nächsten Jahren den relativen Wert des immer noch kontrovers diskutierten Kalkscores im Vergleich zu konventionellen kardiovaskulären Risikofaktoren und neuen Risikomarkern wie hohes hochsensitives C-reaktives Protein weiter erhellen werden.

Für die Koronarkalk-Messung existiert ebenfalls kein formulierter Konsensus von Fachgesellschaften oder Gesundheitsbehörden; insbesondere sollten Koronarkalk-Messungen auch wegen der Strahlenbelastung als Screening-Methode nicht durchgeführt werden. Die Bestimmung der Koronarkalkmenge lediglich bei Personen mit intermediärem kardiovaskulärem Risiko wurde kürzlich in einem Konsensuspapier empfohlen [91] und könnte künftig eine Strategie darstellen, Hochrisikopatienten frühzeitiger zu erfassen.

Plaques in der kardiovaskulären Magnetresonanz

Die kardiovaskuläre Magnetresonanz (CMR) gestattet mit hoher Auflösung und Reproduzierbarkeit eine dreidimensionale Messung der Plaquebildung im Bereich der Karotiden [56] (s. **Abb. 3-54**) oder der Aorta [57]. Für die Messung der Plaquebelastung der Koronararterien ist die CMR jedoch wegen der zu tiefen örtlichen und zeitlichen Auflösung ungeeignet. Ein möglicher Vorteil der CMR im Bereich der großen Arterien liegt in der Fähigkeit, eine Charakterisierung von Plaquekomponenten mittels verschieden gewichteter Bildgebungssequenzen durchzuführen, was die Erfassung von instabilen oder «vulnerablen» Plaques im Bereich der Karotiden möglich macht [58, 59]. Ereignisraten in Korrelation zu CMR-Plaques wurde bisher nicht publiziert. Damit bleibt diese Methode experimentell und deren Einsatz im Rahmen von Studien vorbehalten.

«Atherosclerosis Tracking» und Interventionsstudien

Es konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass medikamentöse Interventionen zur Senkung des kardiovaskulären Risikos die Progression der IMT gegenüber Kontrollgruppen vermindern kann [60–78]. Es existieren aber keine Interven-



Abbildung 3-54: Kardiovaskuläre Magnetresonananz der Karotisarterie (links von V: Vena jugularis) mit vier verschiedenen Gewichtungen an gleicher Stelle zur Plaque-Charakterisierung (a: Protonendichte, b: T1, c: T2, d: T2 mit Fettunterdrückungsmethode). Die Bilder zeigen eine von 7.00 bis 1.00 Uhr exzentrisch gelegene Plaque (3D-Sequenz, Schichtdicke 2,5 mm, Auflösung $0,35 \times 0,35$ mm).

tionsstudien, die belegen, dass die Prognose per se mittels Behandlung des Risikofaktors IMT günstig beeinflusst wird. Dies gilt auch für jüngere Patienten, zum Beispiel mit Diabetes mellitus [79]. Obwohl hochspezialisierte Zentren die IMT zur Verlaufskontrolle des Therapieeffektes empfehlen [80], wird dies zumindest in einem europäischen Konsensuspapier nicht empfohlen [36].

Für das Plaque-Imaging im Bereich der Karotiden sind keine Studien publiziert, die diese Methode zur Verlaufsbeobachtung in der Praxis oder in Studien einsetzen. Ausnahme bildet die «total plaque area» der Karotiden [46]. Diese weist ähnlich wie die Verlaufskontrolle des Therapieeffektes mittels Koronarkalkmessung (Volumenscore [81]) einen relativ hohen negativ prädiktiven Wert der Verlaufsmessung auf («atherosclerosis tracking», s. **Tab. 3-46**). Für die Praxis würde dies bedeuten, dass die Maßnahmen zur Risikoreduktion bei fehlender Plaque-Progression ausreichend sind. Der positiv prädiktive Wert bzw. die positive Likelihood-Ratio dieses sogenannten «atherosclerosis trackings» ist aber relativ niedrig. Zudem fand eine kürzlich publizierte, randomisierte Studie zwar bei 471 Patienten nach einem Jahr Behandlung keinen Unterschied von 10 mg versus 80 mg Atorvastatin auf die Progression der volumetrisch gemessenen Koronarkalkmenge [82]. Allerdings unterlief den Autoren eine Fehleinschätzung bei der Power-Berechnung. Die Zahl der randomisierten Personen pro Gruppe hätte wegen der hohen Standardabweichung des Koronarkalks deutlich höher gewählt werden müssen [83]. Somit ist das «atherosclerosis tracking» ein noch besser zu validierendes Verfahren und die Frage, ob die Behandlung von Plaques – z. B. mit einem Statin – das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse tatsächlich senkt, Gegenstand weiterer Forschung.

Schlussfolgerung und Ausblick

Bei gesunden Personen ist die Risikostratifizierung im Alter zwischen 40 bis 65 Jahren in der Mehrheit der Fälle problemlos, da sowohl mit IAS- als auch mit EAS-Richtlinien ein niedriges kardiovaskuläres Risiko attestiert werden kann [1]. Bei Personen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko gemäß IAS oder EAS stimmen allerdings die Empfehlungen betreffend Therapieindikation zum Bei-

Tabelle 3-46: Diagnostische Genauigkeit des «atherosclerosis tracking» mittels Koronarkalk (Volumenscore [81]) und TPA [46].

	TP	TN	FP	FN	SENS	SPEZ	PPV	NPV	ACC	ALL	pLR	nLR	INC %
CVS > 15%	39	244	210	2	95	54	16	99	57	495	2,06	0,09	8
TPA > 0,05	108	440	577	42	72	43	16	91	47	1167	1,27	0,65	13

TP: tatsächlich positiv getestete Fälle (true positive)

TN: tatsächlich negativ getestete Fälle (true negative)

FP: falsch positiv getestete Fälle (false positive)

FN: falsch negativ getestete Fälle (false negative)

SENS: Sensitivität

SPEZ: Spezifität

PPV: positiv prädiktiver Wert

NPV: negativ prädiktiver Wert

ACC: Testgenauigkeit

ALL: Anzahl untersuchte Probanden

pLR: positive Likelihood Ratio

nLR: negative Likelihood Ratio

INZ%: Inzidenz während der Beobachtungsperiode in Prozent

CVS > 15%: Zunahme des Koronarkalkvolumens um mehr als 15% während der Beobachtungsperiode

TPA > 0,05: Zunahme der Plaque Flächensumme um mehr als 0,05 cm² während der Beobachtungsperiode

spiel für den Risikofaktor LDL-Cholesterin nicht immer überein [1]. Dies ist besonders bei Personen mit intermediär oder mäßig erhöhtem kardiovaskulärem Risiko (10-Jahres-Risiko 10–30%) eine Quelle für Fehler bei der Ressourcen-Allokation und erhöht die Gefahr des «detection and treatment gap».

Aus diesem Grund werden alternative Methoden der Risikostratifizierung gefördert («emerging risk factors» [89]). Solche Messungen haben sich jedoch im klinischen Alltag («primary care») mit Ausnahme der praxisbasierten klinischen Verfahren bisher nicht durchgesetzt. Dies gilt auch für das hochsensitive CRP, das Homocystein und das «atherosclerosis imaging», das ja seit über 20 Jahren betreffend IMT, Plaque-Imaging und Koronarkalk verfügbar wäre. Dass diese Techniken sich bisher nicht durchgesetzt haben, hängt unter anderem mit den methodischen Schwierigkeiten des «atherosclerosis imaging» zusammen [41–45, 48].

Ferner ist unklar, welcher der möglichen Tests des «atherosclerosis imaging» primär Anwendung finden sollte. Sinnvollerweise würde primär ein einfacher und rasch durchführbarer Test wie das «atherosclerosis imaging» von Karotisplaques eingesetzt. Bei inkonklusivem Resultat (z. B. intermediäre Plaquebildung bei einem 10-Jahres-Risiko nach PROCAM von 15%) könnte eine Koronarkalkmessung als ergänzende Untersuchung durchaus sinnvoll sein und wird in diesem Kontext (intermediäres kardiovaskuläres Risiko) auch empfohlen [89, 91].

Zudem existiert noch wenig Literatur darüber, wie weit Koronarkalkmessungen durch andere Bildgebungsverfahren ersetzt werden können. So wies beispielsweise die aortale Pulswellen-Geschwindigkeit, die mit relativ wenig Aufwand mittels Ultraschall gemessen werden kann, für das Vorliegen von schweren Koronarverkalkungen (Agatston-Score > 400) eine Sensitivität von 65% und eine Spezifität von 75% auf mit einer diagnostischen Genauigkeit von 74% [84]. In einer ei-

genen noch nicht veröffentlichten Serie von 149 Patienten zeigte ein TPA-Wert der Karotiden von $>0,5 \text{ cm}^2$ eine Sensitivität von 54 % und eine Spezifität von 73 % (diagnostische Genauigkeit 70 %) für einen Agatston-Score > 400 , während die diagnostische Genauigkeit der IHT nicht bekannt ist.

In der Zukunft könnten Modelle wissenschaftlich validiert werden, die auf evidenzbasierten Berechnungen beruhen. So könnten bei bekannter Inzidenz des Indexereignisses einer Population und der damit verbundenen Sensitivität und Spezifität eines Tests anhand der Formel nach Bayes Nachttest-Wahrscheinlichkeiten berechnen werden [32, 85, 92] (s. **Abb. 3-55**). Gleichzeitig können nach Newcombe

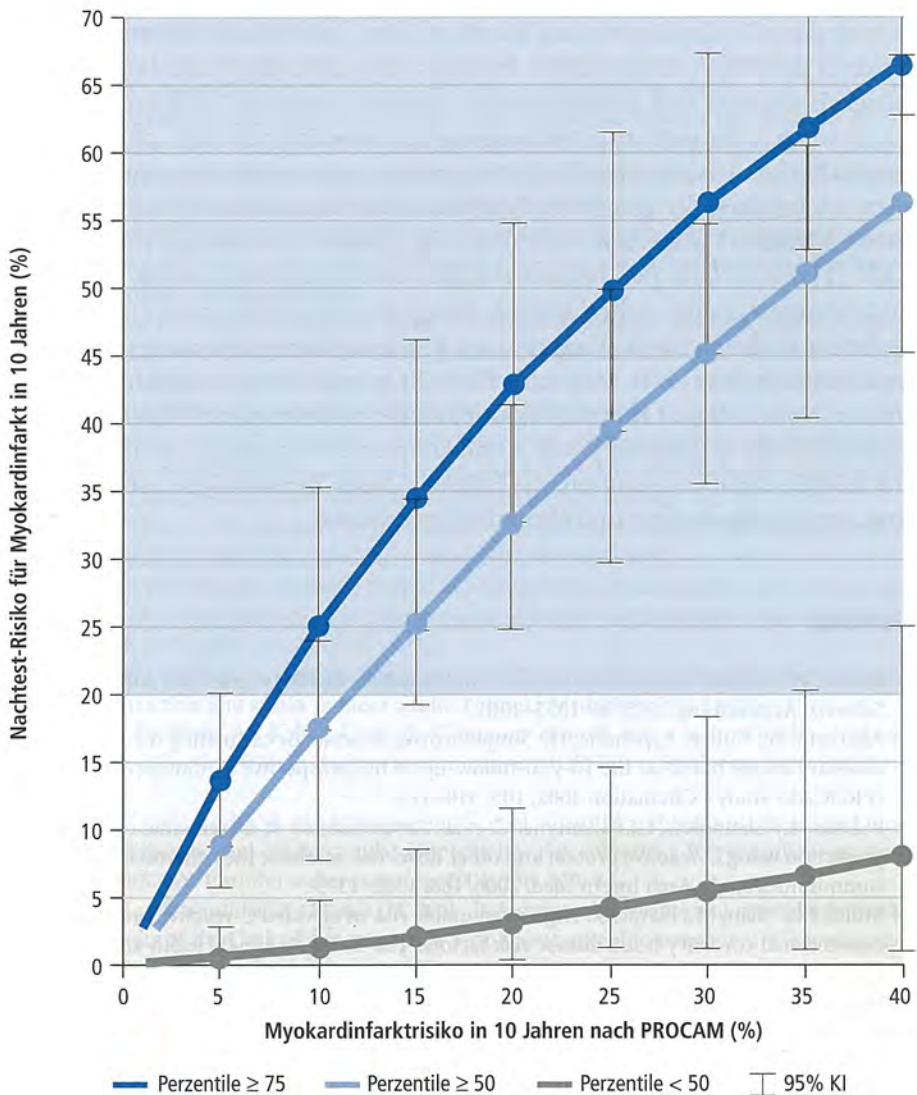


Abbildung 3-55: Nachttest-Wahrscheinlichkeiten anhand von PROCAM- und Koronarkalk-Messungen. Darstellung unter Einbezug von 95 %-Konfidenz-Intervallen [9, 28, 32, 85, 86, 92].

95 %-Konfidenzintervalle (95 % KI) generiert werden, die mit niedrigeren Inzidenzen von Indexereignissen (z. B. Myokardinfarkt) breiter werden [86]. Die Vortest-Wahrscheinlichkeit ist im Kontext der hier besprochenen Problematik durch den Risikorechner definiert, zum Beispiel gemäß IAS-Richtlinien, die auf dem PROCAM-Rechner basieren [87]. Beträgt beispielsweise die Vortest-Wahrscheinlichkeit 15 % (gemäß IAS-AGLA-Rechner) und die Koronarkalk-Perzentile zwischen 75 und 89 %, so beträgt, wie auch aus Abbildung 3-55 abgeleitet werden kann, die Nachtest-Wahrscheinlichkeit 35 % (95 % CI: 25 bis 46 %), basierend auf den tatsächlich beobachteten Ereignissen des für diese Berechnungen verwendeten Referenzkollektivs [28].

Eine Verbesserung der diagnostischen Aussagekraft der konventionellen kardiovaskulären Risikofaktoren und damit gezieltere und frühere Ressourcen-Allokationen dank des «atherosclerosis imagings» ist notwendig. Indikationsstellung, Fähigkeitsausweise und Zertifizierungen müssen jedoch erst noch verfügbar gemacht werden. Eine nationale Anstrengung zur koordinierten und vor allem wissenschaftlichen Lösung dieser Probleme um das «atherosclerosis imaging» ist vor allem im Interesse der gezielteren Prävention und Ressourcen-Allokation («Protektive Medizin») wünschenswert, zumal die globalen Risikorechner nach PROCAM [1] und SCORE [88] bekanntermaßen eine niedrige Sensitivität aufweisen. Auch könnte dann das «atherosclerosis imaging» helfen, Zielwerte für eine Therapie besser zu definieren (z. B. aggressivere Blutdrucktherapie bei ausgeprägter Karotis-Atheromatose [90]). Und schließlich: Es ist nicht immer einfach, Patienten von der Notwendigkeit für eine Risikoreduktion zu überzeugen. Bilder sagen bekanntlich mehr als tausend Worte – und könnten die Hausärztin und den Hausarzt künftig darin unterstützen, die Effizienz dieser Bemühungen zur Verhinderung von Myokardinfarkt und Hirnschlag zu erhöhen.

Literatur

- 1 Riesen, W.; Darioli, R.; Noseda, G. et al.: Empfehlungen zur Prävention der Atherosklerose. Schweiz. Ärztezeitung 2005, 86: 1355–1361.
- 2 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.
- 3 Folsom, A.; Chambless, L.; Ballantyne, C. et al.: An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers: the Atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med.* 2006, 166: 1368–1373.
- 4 Miller, M.; Zhan, M.; Havas, S.: High attributable risk of elevated C-reactive protein level to conventional coronary heart disease risk factors. The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 2005, 165: 2063–2068.
- 5 Fitzpatrick, L.; Severson, W.; Edwards, W. et al.: Diffuse calcification in human coronary arteries. *J Clin Invest* 1994, 94: 1597–604.
- 6 Minoretti, P.; Falcone, C.; Calcagnino, M. et al.: Prognostic significance of plasma osteopontin levels in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2006, 27: 802–807.
- 7 Rumberger, J.; Simon, D.; Fitzpatrick, L. et al.: Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area: a histopathologic correlative study. *Circulation* 1995, 92: 2157–2162.

- 8 Carrascosa, P.; Capuñay, C.; Garcia-Merletti, P. et al.: Characterization of coronary atherosclerotic plaques by multidetector computed tomography. *Am J Cardiol* 2006, 97: 598–602.
- 9 De Backer, G.; Ambrosioni, E.; Borch, K. et al.: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003, 10 (Suppl 1): S1–S78.
- 10 Wilson, P. W.; Smith, S. C. Jr.; Blumenthal, R. S. et al.: 34th Bethesda Conference: Task force 4 – How do we select patients for atherosclerosis imaging? *J Am Coll Cardiol.* 2003, 41 (11): 1898–1906.
- 11 Chen, J.: How useful is computed tomography for screening for coronary artery disease? Screening for coronary artery disease with electron-beam computed tomography is not useful. *Circulation* 2006, 113: 125–46.
- 12 Clouse, M. E.: How useful is computed tomography for screening for coronary artery disease? Noninvasive screening for coronary artery disease with computed tomography is useful. *Circulation* 2006, 113: 125–46.
- 13 Brosius, F.: Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Kidney and Cardiovascular Disease Council; the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: developed in collaboration with the National Kidney Foundation. *Circulation* 2006, 114: 1083–87.
- 14 Romanens, M.; Berger, D.; Battegay, E.: Predictive value of clinical risk assessment tools and guidelines for 10-year coronary heart disease risk in practice-based primary care. *Kardiovaskuläre Medizin* 2005, 8: 180–186.
- 15 Chambless, L.; Heiss, G.; Shahar, E. et al.: Prediction of ischemic stroke risk in the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol* 2004, 160: 259–269.
- 16 Del Sol, A.; Moons, K.; Hollander, M. et al.: Is carotid intima-media thickness useful in cardiovascular disease risk assessment? *Stroke* 2001, 32: 1532–1538.
- 17 Chambless, L.; Heiss, G.; Folsom, A. 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.
- 18 Bots, M.; Hoes, A.; Koudstaal, P. et al.: Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. *Circulation* 1997, 96: 1432–1437.
- 19 Hollander, M.; Bots, M.; Breteler, B. et al.: Carotid plaques increase the risk for stroke and subtypes of cerebral infarction in asymptomatic elderly. The Rotterdam study. *Circulation* 2002, 105: 2872–2877.
- 20 O’Leary, D.; Wolfson, S.: Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999, 240: 14–22.
- 21 Touboul, P.; Elbaz, A.; Koller, C. et al.: Common carotid artery intima-media thickness and brain infarction (GENIC study, www.ccr.jussieu.fr/GENIC). *Circulation* 2000, 102: 313–318.
- 22 Belcaro, G.; Nicolaides, A. N.; Ramaswami, G. et al.: Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study). *Atherosclerosis* 2001, 156: 379–87.
- 23 Handa, N.; Matsumoto, M.; Maeda, H. et al.: Ischemic stroke events and carotid atherosclerosis. Results of the Osaka follow-up study for ultrasonographic assessment of carotid atherosclerosis (the Osaka Study). *Stroke* 1995, 26: 1781–1786.
- 24 Van der Meer, I. M.; Bots, M. L.; Hofman, A. et al.: Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction. The Rotterdam Study. *Circulation* 2004, 109: 1089–1094.
- 25 Störk, S.; Beld, A. W. van den; Schacky, C. von et al.: Carotid artery plaque burden, stiffness, and mortality risk in elderly men. A prospective, population-based cohort study. *Circulation* 2004, 110: 344–348.
- 26 Arad, Y.; Goodman, K.; Roth, M. et al.: Coronary calcification, coronary disease risk factors,

- C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events. The St. Francis Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2005, 46: 158–65.
- 27 Keelan, P.; Bielak, L.; Ashai, K. et al.: Long-term prognostic value of coronary calcifications detected by electron-beam computed tomography in patients undergoing coronary angiography. *Circulation* 2001, 104: 412–417.
- 28 Raggi, P.; Cooil, B.; Callister, T.: Use of electron beam tomography data to develop models for prediction of hard coronary events. *Am Heart J* 2001, 141: 375–82.
- 29 Shaw, L.; Raggi, P.; Schistermann, E. et al.: Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality. *Radiology* 2003, 228: 826–833.
- 30 Vliedgenhart, R.; Oudkerk, M.; Song, B. et al.: Coronary calcification detected by electron-beam computed tomography and myocardial infarction. The Rotterdam Coronary Calcification Study. *Eur Heart J* 2002, 23: 1596–1603.
- 31 Raggi, P.; Callister, T.; Cooil, B. et al.: Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. *Circulation* 2000, 101: 850–855.
- 32 Bayes, R. T.: An essay toward solving a problem in the doctrine of chances, *Philos. Trans. R. Soc. London* 1763, 53: 370–418. Reprinted in *Biometrika* 45, 1958: 293–315, and two papers by Bayes, with commentary by W. Edwards Deming, New York, Hafner, 1963.
- 33 Glenck, U.; Pewsner, D.; Bucher, H.: Evidence-based medicine: Wie beurteile ich eine Studie zu einem diagnostischen Test? *Schweiz Med Forum* 2001, 9: 213–220.
- 34 Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001, 285: 2486–97.
- 35 Froelicher, V.: *Exercise and the Heart* (3rd Edition). Year Book, Inc., Mosby 1993.
- 36 Touboul, P.; Hennerici, S.; Adams, P. et al.: Mannheim intima-media-thickness consensus. *Cerebrovasc Dis* 2004, 18: 346–349.
- 37 Gepner, B.; Keevil, J.; Wymann, R. et al.: Use of carotid intima-media thickness and vascular age to modify cardiovascular risk prediction. *J Am Soc Echocardiogr* 2006, 19: 1170–1174.
- 38 Belcaro, G.; Nicolaides, A. N.; Laurora, G. et al.: Ultrasound morphology classification of the arterial wall and cardiovascular events in a 6-year follow-up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996, 16: 851–856.
- 39 Liapis, C. D.; Kasikis, J. D.; Dimitroulis, D. A. et al.: The impact of the carotid plaque type on restenosis and future cardiovascular events: a 12-year prospective study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002, 24: 239–244.
- 40 Schmidt, C.; Fagerberg, B.; Hulthe, J.: Non-stenotic echolucent ultrasound-assessed femoral artery plaques are predictive for future cardiovascular events in middle-aged men. *Atherosclerosis* 2005, 181: 125–130.
- 41 Pignoli, P.; Tremoli, E.; Poli, A. et al.: Intimal plus medial thickness of the arterial wall: A direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986, 74: 1399–1406.
- 42 Wendelhag, I.; Gustavsson, T.; Suurkula, M. et al.: Ultrasound measurement of wall thickness in the carotid artery: Fundamental principles and description of a computerized analyzing system. *Clin Physiol* 1991, 11: 565–577.
- 43 Persson, J.; Formgren, J.; Israelsson, B. et al.: Ultrasound-determined intima-media thickness and atherosclerosis. Direct and indirect validation. *Arterioscler Thromb* 1994, 14: 261–264.
- 44 Salonen, J. T.; Salonen, R.: Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993, 87 (suppl II): II-56-II-65.
- 45 Bond, G. M.; Ball, M.: Assessment of ultrasound B-mode imaging for detection and quantification of atherosclerotic lesions in arteries of animals. Report of the National Institute of Health. NO NHLBI-NO I-HV-12916, 1986.
- 46 Spence, D.; Eliasziw, M.; DiCicco, M. et al.: Carotid plaque area: a tool for targeting and evaluation vascular preventive therapy. *Stroke* 2002, 33: 2916–2922.
- 47 Mieres, J.; Shaw, L.; Arai, A. et al.: Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease: consensus statement from the Cardiac Ima-

- ging Committee, Council on Clinical Cardiology, and the Cardiovascular Imaging and Intervention Committee, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, American Heart Association. *Circulation* 2005, 111: 682–696.
- 48 Agatston, A.; Janowitz, W.; Hildner, F. et al.: Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990, 15: 827.
- 49 Detrano, R.; Anderson, M.; Nelson, J. et al.: Coronary calcium measurements: effect of CT scanner type and calcium measure on rescan reproducibility – MESA study. *Radiology* 2005, 236: 477–484.
- 50 Greenland, P.; LaBree, L.; Azen, S. et al.: Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic adults. *JAMA* 2004, 291: 210–15.
- 51 Raggi, P.; Shaw, L.; Berman, D. et al.: Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2004, 43: 1663–1669.
- 52 Taylor, A. J.; Bindeman, J.; Feuerstein, I. et al.: Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors. Mean three-year outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) project. *J Am Coll Cardiol* 2005, 46: 807–814.
- 53 Vliedert, R.; Oudkerk, M.; Hofman, A. et al.: coronary calcification improves cardiovascular risk prediction in the elderly. *Circulation* 2005, 112: 572–577.
- 54 Schermund, A.; Möhlenkamp, S.; Stang, A. et al.: The Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group. 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: 212–218.
- 55 Robyn, K.; McClelland, L.; Chung, H. et al.: From the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results. *Circulation* 2006, 113: 30–37.
- 56 Chu, B.; Ferguson, M.; Underhill, H. et al.: Detection of carotid atherosclerotic plaque ulceration, calcification, and thrombosis by multicontrast weighted magnetic resonance imaging. *Circulation* 2005, 112: e3–e4.
- 57 Corti, R.; Fuster, V.; Fayad, Z. et al.: Lipid lowering by simvastatin induces regression of human atherosclerotic lesions two years' follow-up by high-resolution noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002, 106: 2884–2887.
- 58 Moody, A.; Murphy, R.; Morgan, P. et al.: Characterization of complicated carotid plaque with magnetic resonance direct thrombus imaging in patients with cerebral ischemia. *Circulation* 2003, 107: 3047–3052.
- 59 Murphy, R.; Moody, A.; Morgan, P. et al.: Prevalence of complicated carotid atheroma as detected by magnetic resonance direct thrombus imaging in patients with suspected carotid artery stenosis and previous acute cerebral ischemia. *Circulation* 2003, 107: 3053–3058.
- 60 Furberg, C. D.; Adams, H. P.; Applegate, W. B. et al.: Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. *Circulation* 1994, 90: 1679–1687.
- 61 Pitt, B.; Byington, R. P.; Furberg, C. D. et al.: Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000, 102: 1503–1510.
- 62 Spacil, J.; Ceska, R.; Petrasek, J. et al.: The effect of four year hypolipidaemic treatment on the intimal thickness of the common carotid artery in patients with familial hyperlipidaemia. *Int Angiol* 1999, 18: 313–319.
- 63 Hedblad, B.; Wikstrand, J.; Janzon, L. et al.: Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: Main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation* 2001, 103: 1721–1726.
- 64 Crouse, J. R. III.; Byington, R. P.; Bond, M. G. et al.: Pravastatin, lipids, and atherosclerosis in the carotid arteries (PLACII). *Am J Cardiol* 1995, 75: 455–459.
- 65 De Groot, E.; Jukema, J. W.; Montauben van Swijndregt, A. et al.: B-mode ultrasound assessment of pravastatin treatment effect on carotid and femoral artery walls and its correlations

- with coronary arteriographic findings: A report of the Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *J Am Coll Cardiol* 1998, 31: 1561–1567.
- 66 MacMahon, S.; Sharpe, N.; Gamble, G. et al.: Effects of lowering average of below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis: Results of the LIPID Atherosclerosis Substudy. LIPID Trial Research Group. *Circulation* 1998, 97: 1784–1790.
- 67 Hodis, H. N.; Mack, W. J.; LaBree, L. et al.: Reduction in carotid arterial wall thickness using lovastatin and dietary therapy. *Ann Intern Med* 1996, 124: 548–556.
- 68 Mercuri, M.; Bond, G.; Sirtori, C. R. et al.: Pravastatin reduces carotid intima-media thickness progression in an asymptomatic hypercholesterolemic Mediterranean population: The carotid atherosclerosis Italian ultrasound study. *Am J Med* 1996, 101: 627–634.
- 69 Salonen, R.; Nyyssonen, K.; Porkkala, E. et al.: Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 1995, 92: 1758–1764.
- 70 Smilde, T. J.; Wissen, S.; Wollersheim, H. van et al.: Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): A prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001, 357: 577–581.
- 71 Gotto, A. M. Jr.; Farmer, J. A.: Pleiotropic effects of statins: do they matter? *Curr Opin Lipidol* 2001, 12: 391–394.
- 72 Blankenhorn, H.; Seltzer, R. H.; Crawford, D. W. et al.: Beneficial effects of colestipol-niacin therapy on carotid atherosclerosis: two- and four-year reduction of intima-media thickness measured by ultrasound. *Circulation* 1993, 88: 20–28.
- 73 Lonn, E.; Yusuf, S.; Dzavik, V. et al.: SECURE Investigators. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001, 103 (7): 919–925.
- 74 Wiklund, O.; Hulthe, J.; Wikstrand, J. et al.: Effect of controlled release/extended release metoprolol on carotid intima-media thickness in patients with hypercholesterolemia: a 3-year randomized trial. *Stroke* 2002, 33: 572–677.
- 75 De Sauvage, P. R. W.; Groot, E. de; Zwinderman, A. H. et al.: Regression of carotid and femoral artery intima-media thickness in familial hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 2003, 163: 1837–1841.
- 76 Taylor, A. J.; Sullenberger, L. E.; Lee, J. K. et al.: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER 2): a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 2004, 110: 3512–3517.
- 77 Zanchetti, A.; Bond, G. M.; Henning, M. et al.: Calcium antagonist Lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. Principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002, 106: 2422–2427.
- 78 Zanchetti, A.; Crepaldi, G.; Bond, G. M. et al.: Different effects of antihypertensive regimens based on Fosinopril or Hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by Pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. Principal results of PHYLLIS-A randomized double-blind trial. *Stroke* 2004, 35: 2807–2812.
- 79 Parikh, A.; Daneman, D.: Is carotid ultrasound a useful tool in assessing cardiovascular disease in individuals with diabetes? *Diabetes Technology and Therapeutics* 2004, 6: 65–69.
- 80 Bots, M.; Grobbee, E.: Intima media thickness as a surrogate marker for generalised atherosclerosis. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 2002, 16: 341–351.
- 81 Raggi, P.; Callister, T.; Shaw, T.: Progression of coronary artery calcium and risk of first myocardial infarction in patients receiving cholesterol-lowering therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004, 24: 1272–1277.
- 82 Schmermund, A.; Achenbach, S.; Budde, T. et al.: Effect of intensive versus standard lipid-lowering treatment with atorvastatin on the progression of calcified coronary atherosclerosis over 12 Months. A multicenter, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2006, 113: 427–437.

- 83 Romanens, M.; Miserez, A.: Letter regarding article by Schmermund et al. Effect of intensive versus standard lipid-lowering treatment with atorvastatin on the progression of calcified coronary atherosclerosis over 12 months. A multicenter, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2006, 114: 506.
- 84 Kullo, I.; Bielak, L.; Turner, S. et al.: Aortic pulse wave velocity is associated with the presence and quantity of coronary artery calcium. A community-based study. *Hypertension* 2006, 47: 174–179.
- 85 Callister, T.; Raggi, P.: EBCT: a Bayesian approach to risk assessment. *Am J Cardiol* 2001, 88: 39–41E.
- 86 Newcombe, Robert G.: Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statistics in Medicine* 1998, 17: 873–890.
- 87 Assman, G.; Carmena, R.; Cullen, P. et al.: Coronary heart disease: reducing the risk: a worldwide view. International Taskforce for the Prevention of Coronary Heart Disease. *Circulation* 1999, 100: 1930–1938.
- 88 Conroy, M.; Pyörälä, K.; Fitzgerald, A. P. et al.: Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003, 24: 987–1003.
- 89 Assmann, G.; Cullen, P.; Fruchart, G. et al.: Implications of emerging risk factors for therapeutic intervention. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005, 15: 373–381.
- 90 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2003, 21: 1011–1053.
- 91 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: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task. *Circulation* 2007, 115: 402–26.
- 92 Cook, N.: Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction. *Circulation* 2007, 115: 928–935.

