

Notwendigkeit neuer nichtinvasiver diagnostischer Verfahren zur Beurteilung der Koronararterienwand

S. SILBER

Kardiologische Gemeinschaftspraxis in der Klinik Dr. Mueller, Am Isarkanal 36, 81379 München

1. Die Problematik

In Deutschland sterben pro Stunde 10 Menschen am plötzlichen Herztod - meist in Zusammenhang mit einem Herzinfarkt. Jeder dritte Patient mit akutem Herzinfarkt verstirbt, noch bevor rettende Hilfe eintrifft. Innerhalb des ersten Monats nach dem Infarkt ist die Hälfte der Patienten verstorben [36, 71]. Für die Angehörigen ist der plötzliche und unerwartete Herztod vorzeitig Verstorbener eine psychosoziale Katastrophe. Darüberhinaus belasten Patienten mit manifesten Koronarstenosen als chronisch Kranke die Volkswirtschaft milliardenschwer: so kostet ein KHK-Fall rund DM 125.000,- [34].

Obwohl die Risikofaktoren für einen Herzinfarkt seit der Framingham-Studie bekannt und beeinflussbar sind, bleibt die koronare Herzerkrankung Todesursache Nr. 1 in den entwickelten Ländern [31]. Allerdings gibt es auch innerhalb Europas regionale Unterschiede mit einem Nord/Süd- und einem Ost/West-Gefälle mit den höchsten Sterberaten in Schottland und den geringsten in mediterranen Ländern [31, 55, 71]. Den sich entwickelnden Ländern, in denen heute noch Infektionskrankheiten als Todesursache an erster Stelle stehen, wird eine deutliche Zunahme der kardiovaskulären Erkrankungen vorhergesagt [31], so daß im Jahre 2050 Herz/Kreislauf-erkrankungen als Todesursache wohl weltweit führend sein werden [65].

Speziell in Deutschland müssen wir uns fragen, weshalb die sowohl der Ärzteschaft als auch den Patienten kontinuierliche Bewußtmachung der bekannten Reduktion von Risikofaktoren nicht greift. Die kürzlich veröffentlichten Ergebnisse der MONICA-Studie waren erschreckend: während innerhalb von 10 Jahren in Europa die Infarktletalität um bis zu 30% zurückging (besonders vorbildlich waren Finnland und Schweden [31, 36]), änderte sie sich in den deutschen MONICA-Zentren nicht (Bremen, Erfurt) oder stieg sogar an (Augsburg) [36, 71]. "Diese Zahlen legen den

Verdacht nahe, daß der medizinische Fortschritt einen Bogen um die deutschen MONICA-Zentren und - falls sie repräsentativ sind - um Deutschland gemacht hat. Die MONICA-Daten relativieren die Auffassung, daß das deutsche Gesundheitssystem zu den besten der Welt gehört" [36].

Auf der Suche nach Methoden zur Diagnostik von Koronarveränderungen, die zum Infarkt führen können, muß man sich vergegenwärtigen, daß überraschenderweise vor allem die nicht hochgradigen Koronarstenosen am häufigsten zu einem Herzinfarkt führen:

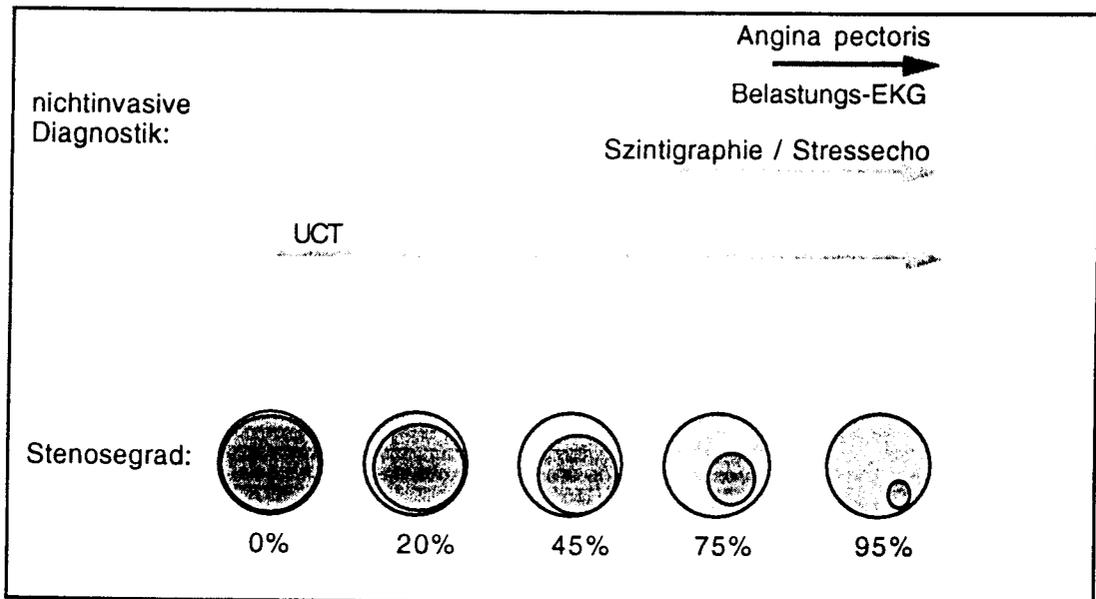
Schon vor über 20 Jahren hat der "Vater der Koronarangiographie", M. Sones beklagt: "Ein Drittel der Patienten sterben an Komplikationen der koronaren Herzerkrankung, noch bevor sie oder die Ärzte wissen, daß sie krank sind. Das wichtigste Ziel ist die Identifikation des Risikopatienten" [aus 15, 64]. Damals war bekannt geworden, daß ca. jeder zweite Patient mit "geringen" Koronarläsionen im Laufe der nächsten 10 Jahre ein koronares Ereignis erleidet [48]. Vier Jahre später wurde die Hypothese formuliert, daß es Koronarläsionen mit zwei unterschiedlich raschen Progredienzraten geben muß, [42], eine Hypothese, die erst kürzlich wieder bestätigt wurde [77].

Die Analyse von ca. 3000 nicht gebypasssten Koronarsegmenten (CASS-Studie) ließ erkennen, daß geringere Stenosen im Verlauf der nächsten fünf postoperativen Jahre häufiger zu Koronarverschlüssen führten als höhergradige, nicht-anastomosierte Stenosen [2]. Diese Hypothese konnte in fünf weiteren Studien bestätigt werden (siehe Tabelle 1). Somit ereignet sich ein zum Herzinfarkt führender Koronarverschluß in rund zwei Drittel der Patienten am Orte einer zuvor < 50%-igen Koronarstenose.

Zwei Drittel aller Infarktpatienten haben also keine Chance, daß die zum Infarkt führenden Koronarveränderungen rechtzeitig erkannt werden. Lediglich ca. 14% der Patienten haben "das Glück", eine hochgradige Stenose zu entwickeln, bevor es zum Infarkt kommt [17]. Diese kann dann als Angina pectoris verspürt (Spätsymptom, kein Frühsymptom!) und/oder über ergometrische oder pharmakologische Belastungstests (Myokardszintigraphie, Stressechokardiographie [61, 62]) objektiviert werden (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1. Nichtinvasive Diagnostik einer koronaren Herzerkrankung bzw. Koronarerkrankung in Relation zum zeitlichen Ablauf der Entwicklung einer Koronarstenose

Während kalzifizierende Koronarplaques bereits vor dem Auftreten höhergradiger Koronarstenosen mit dem UCT erkennbar sind, werden andere nichtinvasive Untersuchungsmethoden wie Myokard-szintigraphie bzw. Stressechokardiographie und Belastungs-EKG erst bei höhergradigen Stenosen positiv. Da der hier dargestellte Ablauf nur für ein Drittel der Infarktpatienten zutrifft, hat die Mehrheit der Patienten nicht die Chance, ihre hochgradige Koronarstenose als Angina pectoris zu bemerken (modifiziert nach [16]).



Da die Herzkatheteruntersuchung offensichtlich nicht geeignet ist, infarktgefährdete Koronargefäße zu erkennen, sind wir heute - nicht zuletzt durch die großen Lipidstudien - gezwungen, unsere Konzepte zur Frühdiagnostik zu überdenken [46]. Die Suche nach einer Methode zur Erkennung präklinischer Koronarveränderungen ist daher logisch und notwendig. Da sich die frühen Koronarveränderungen in der Gefäßwand und nicht im Lumen entwickeln, sind neue nichtinvasive Untersuchungsmethoden gefragt, die solche Wandveränderungen direkt oder indirekt rechtzeitig und empfindlich erfassen.

2. Pathophysiologie der Plaque-Entwicklung

2.1 Geschichte

Die Arteriosklerose des Menschen ist keine neue Erkrankung, sie existierte bereits zur Zeit der Pharaonen, wie durch Analyse von Mumien nachgewiesen wurde. Die Arterioskleroseforschung hat in Deutschland eine lange Tradition: der Begriff der Arteriosklerose wurde vor mehr als 170 Jahren durch Lobstein (Straßburg) in seinem Lehrbuch "von der Verdickung

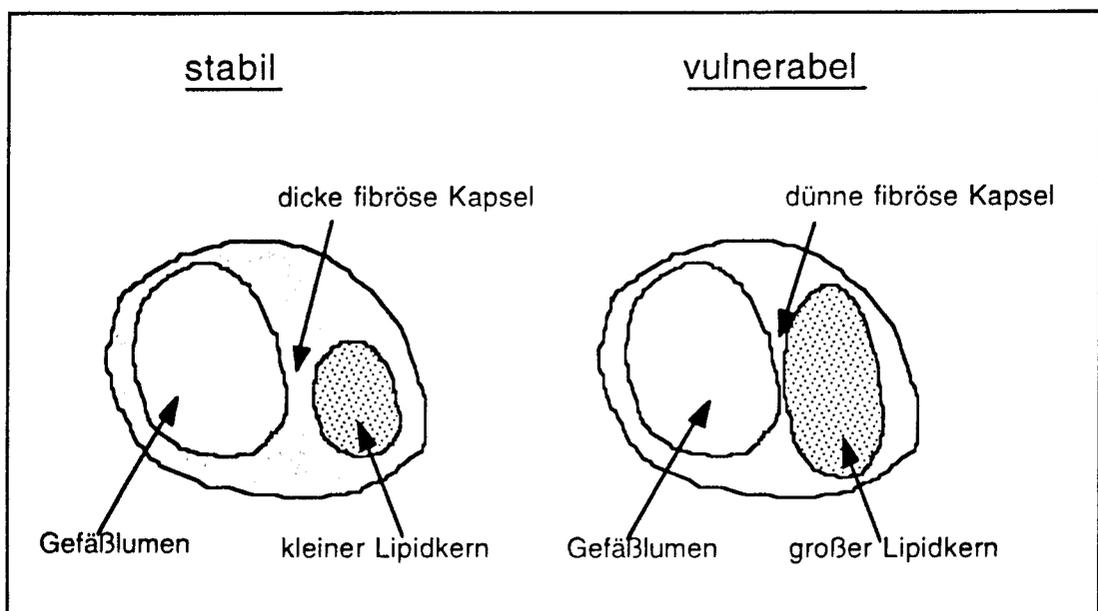
der Arterien" in die wissenschaftliche Terminologie eingeführt [60, 67]. Zunächst stellte Gmelin in der "verhärteten Arterienwand" die "erdigen Substanzen" Kalziumphosphat und -karbonat auf, während Virchow in Berlin bereits 1852 die Aufmerksamkeit auf die Fettablagerungen lenkte [60]. Den Begriff "Atherosklerose" führte dann Marchand 1904 ein [60, 67]. Schönheimer, gebürtiger Berliner, hatte schon 1928 osteogene Zellen in atherosklerotischen Zellen beschrieben und machte (nach seiner zwangsweisen Emigration 1933) in New York unter Mitwirkung späterer Nobelpreisträger bahnbrechende Arbeiten zur Cholesterinforschung [60]. Von der Atherosklerose muß die "Mönckeberg'sche Mediasklerose" abgegrenzt werden, die ohne vorausgehende Lipideinlagerung eine andere Krankheitsentität mit unterschiedlichen molekularen Mechanismen darstellt [59, 67].

2.2 Stadien der Atherosklerose

Die Atherosklerose ist ein chronischer Prozeß, der schon bei Kindern und Jugendlichen als "fatty streaks" beginnt [9, 21, 66, 68].

Abbildung 2. Unterscheidungsmerkmale zwischen einem stabilen und einem instabilen (vulnerablen) Plaque

Vulnerable Plaques sind durch einen größeren Lipidkern und eine dünnere Kapsel (die Trennstruktur zwischen dem thrombogenen Lipidkern und dem Lumen der Koronararterie) charakterisiert (modifiziert nach [37]). Bezüglich der beteiligten Zelltypen siehe Text.



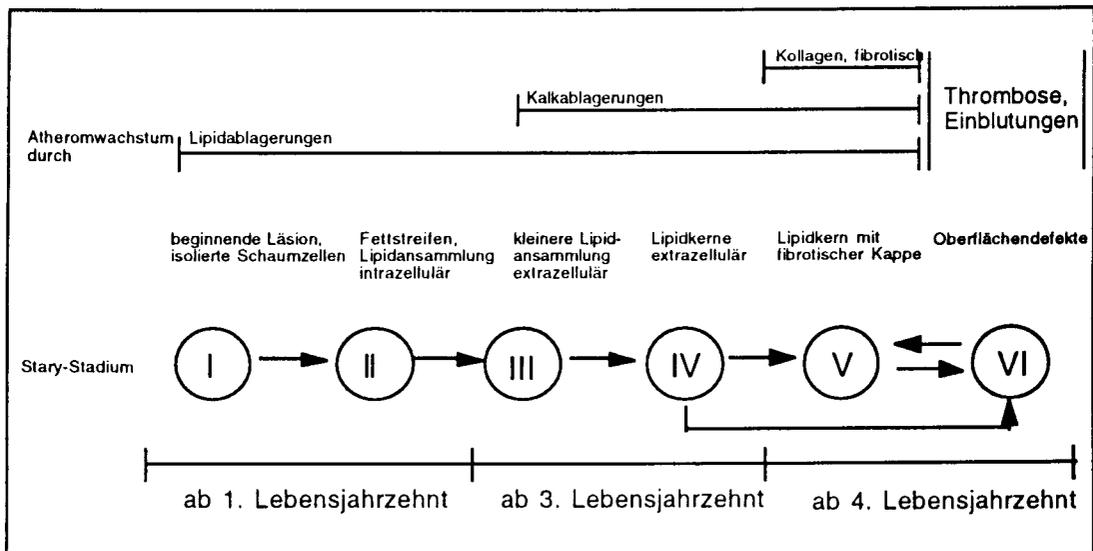
Atherosklerotische Plaques entstehen in einem komplexem Prozeß durch Einwanderung von Monozyten aus der Blutstrombahn in die Gefäßwand [17, 37] und bestehen typischerweise aus zwei Komponenten: einem lipidreichen

Kern und einer fibrösen Kapsel (siehe Abbildung 2) [37, 76].

Der Lipidkern enthält viele lipidbeladene, (von den Monozyten stammende) thrombogene Makrophagen bzw. Schaumzellen ("Gewebefaktor" [37]). Die fibröse Kapsel wird von einer netzförmigen Anreicherung extrazellulärer Proteine gebildet, in die T-Lymphozyten und "aktivierte" glatte Muskelzellen der Intima eingebettet sind [37, 76]. Der zeitliche Ablauf dieser Entstehung wurde von Sary in fünf Stadien eingeteilt und ist in Abbildung 3 schematisch dargestellt [66]. Schon relativ früh (ab Sary-Stadium III) treten Kalkablagerungen hinzu, die z.T. parallel zu den Lipidablagerungen entstehen (siehe Abbildung 3).

Abbildung 3. Stadien der Entwicklung eines atherosklerotischen Plaques nach Sary [66].

Bereits im ersten Lebensjahrzehnt wandern Monozyten aus der Blutstrombahn in die Gefäßwand ein und werden dort zu Schaumzellen (Sary-Stadium I). Kalkablagerungen sind ab Sary-Stadium III nachweisbar.



Im Gegensatz zu früheren Meinungen ist die Kalkeinlagerung in die Koronarwände kein degenerativer Prozeß, sondern ein aktiver Vorgang, der ähnlich wie die Knochenmineralisation abläuft [20]. Auf molekularer Ebene wurde ein Zusammenhang zur Osteopontin (ein nichtkollagenes Protein der Knochenmatrix) -mRNA Expression durch Makrophagen und Schaumzellen gefunden [30, 32] - ein durch perizytenähnliche Zellen vermittelter Vorgang [11]. Weshalb aber diese "Umprogrammierung" von Gefäßzellen abläuft, ist noch nicht geklärt.

Tabelle 1. Häufigkeit des Fehlens von signifikanten Koronarstenosen vor einem Herzinfarkt.

Bei 48% - 72% der Patienten kam es trotz "nicht signifikanter" Stenosen im Laufe der folgenden 2-3 Jahre zu einem Herzinfarkt. Somit eignet sich die Herzkatheteruntersuchung nicht, ein mögliches Infarkttrisiko zu erkennen.

Erstautor	n	Anteil Stenose <50%	Anteil Stenose >70	mittl. Beob.-dauer
Ambrose	23	48%	78%	3 Jahre
Giroud	92	72%	78%	2 Jahre
Little	29	66%	97%	2 Jahre
Nobuyoshi	39	59%	74%	3,5 Jahre
Yokoya	14	71%		1 Jahr
gesamt	197	65%		

Stabile Plaques haben einen kleinen Lipidkern und eine dicke fibröse Kapsel, vulnerable Plaques einen größeren Lipidkern, der von einer dünnen fibrösen Kapsel (< 65 μ , [43]) umgeben ist (siehe Abbildung 2). Die Hypothese, daß stabile Plaques häufiger mit einer Lumeineinengung einhergehen [37], ist umstritten, gegenteilige Befunde sind publiziert [75]. Im Frühstadium der Plaqueentwicklung kommt es noch nicht zu einer (nennenswerten) Lumeineinengung, da sich die Arterie zunächst kompensatorisch nach außen "ausbeult" (positives Remodeling genannt) und daher klinisch stumm bleiben muß [13, 23, 25].

Heute ist gesichert, daß es durch Plaquerupturen bzw. -fissuren zu unterschiedlichen Formen der Koronarthrombose kommt (Stary Stadium VI, siehe Abbildung 3), die - je nach Dauer und Intensität der Koronarobstruktion - das gesamte Spektrum des akuten Koronarsyndroms erklären [18, 63, 76]. Auch wird eine alternative Möglichkeit von Plaquerupturen/-fissuren ohne lokale Thrombusentstehung - aber mit distaler Embolisation des Lipidkerns („modernes Konzept der small vessel disease“) diskutiert. Dies wäre sozusagen das kardinale Pendant zur Cholesterinembolie großer Arterien. Die Vulnerabilität wird durch das Kräfteverhältnis zwischen Lipidkern und fibröser Kapsel bestimmt: durch destabilisierende Einflüsse kommt es zum Einreißen der fibrösen Kapsel [72].

2.3 Kalkgehalt und Vulnerabilität

In der Aorta des Menschen können in 33% der histologisch nachgewiesenen Plaques Kalkablagerungen nachgewiesen werden [43]. Die Beziehung

zwischen Koronarplaques und Koronarkalkeinlagerung ist sehr eng [10, 22, 41, 50]. Koronarkalk ist bei 70% der Plaquerupturen und bei 30% der Plaqueeerosionen nachweisbar [18]. In-vivo ist am Menschen der - leider nur über einen Herzkatheter einzubringende - intravaskuläre Ultraschall (IVUS) Goldstandard zur Beurteilung der Gefäßwand. Die mittels IVUS gemessene Kalkplaquelast korreliert gut mit pathologisch-anatomischen Referenzmessungen [58]. Aber auch mit IVUS können Kalziumablagerungen unter 6% übersehen werden können [51].

In stabilen Plaques besteht zwischen dem Kalzifizierungsgrad und dem Vorhandensein klassischer Risikofaktoren keine Beziehung [8]. Das gleiche gilt auch für vulnerable Plaques: in ca. 30% der vulnerablen Plaques ist mit IVUS Kalk nachweisbar - und zwar unabhängig vom Patientenalter oder dem Vorhandensein eines Diabetes mellitus, einer arteriellen Hypertonie oder einer Hypercholesterinämie [28].

Eine spezifische Unterscheidung zwischen vulnerablen und stabilen Plaques anhand des Kalkgehaltes ist nicht möglich bzw. widersprüchlich: Pathologisch-anatomisch war in 38% der vulnerablen und in 27% der nicht vulnerablen Aortenplaques Kalk nachweisbar [43]. Mit IVUS fand sich überraschend bei fünf von 12 Patienten mit akutem Koronarsyndrom im Bereich der vulnerablen Plaques zuvor Kalk, nicht aber bei den 90 Patienten, die kein akutes Koronarsyndrom entwickelten [75]. Im Gegensatz hierzu gibt es mit IVUS Hinweise, daß sich der Kalzifizierungsgrad zur Vulnerabilität von Koronarplaques umgekehrt proportional verhält, d.h. der Schwere des Verkalkungsgrades kommt sogar eine stabilisierende Wirkung zu [8]. Möglicherweise ist - wenn überhaupt - in vulnerablen Plaques wenig Kalk und in "ausgeheilten", stabilen Plaques mehr Kalk enthalten.

3. Nichtinvasive Methoden zur Plaque-Erkennung

3.1 Kernspintomographie (NMR)

Die Kernspintomographie bietet eine Reihe von Vorteilen: ohne Röntgenstrahlen hat sie das Potential, sowohl die fibröse Kapsel als auch den Lipidkern sichtbar zu machen und somit die Vulnerabilität direkt abzuschätzen (siehe Tabelle 2). Fayad et al. haben 1988 den ersten Schritt unternommen und in-vivo atherosklerotische Plaques von Mäusen abgebildet [19]. Die Messung von atherosklerotischen Plaques in Menschen stellt hohe Anforderungen an die Technologie und ist an den Carotiden gelungen [78]. Ob die Erwartungen auch an den Koronararterien insbesondere die Beurteilung der Rupturgefahr erfüllt werden können [47], bleibt abzuwarten. Zumindest heute ist eine technisch standardisierte, großflächig einzusetzende Darstellung von Koronarplaques mittels NMR nicht möglich.

Tabelle 2. Nichtinvasive, bildgebende Plaquediagnostik: Vergleich der Möglichkeiten und des Stellenwertes der Kernspintomographie (NMR) mit der modernen ultraschnellen Computertomographie (UCT).

Der entscheidende Vorteil der NMR ist die direkte Sichtbarmachung der atheromatösen Plaques (Lipidkern und Kapsel), während das UCT nur indirekt über die Kalkeinlagerung einen Teil der Koronarplaques erfaßt. Allerdings ist fraglich, ob die NMR zuverlässig atheromatöse Plaques auch an den Koronararterien klinisch praktikabel darstellen kann, während das UCT heute schon und standardisiert eine weitverbreitete Anwendung zur Erkennung von Risikopatienten ermöglicht.

	NMR	UCT
Lipidkern	+	-
fibröse Kapsel	+	-
Kalkeinlagerung	- (Artefakt)	+
A. carotis	+	-
Koronararterien	(?)	+
standardisierte Methodik	-	+
weitverbreitete Anwendung	-	+
Erkennung des Risikopatienten	Risikoplaques	

Als weitere Limitation der NMR für die Plaquedarstellung sind die durch Kalkeinlagerung entstehenden Artefakte ("Auslöschungen") zu nennen, die die Beurteilbarkeit der fibrösen Kapsel erschweren können [78].

3.2 Röntgencomputertomographie (EBT, UCT)

EB(C)T:

Die bisher vorliegenden Daten zur Koronarkalkmessung wurden nahezu ausschließlich mittels Elektronenstrahl-Computertomographie (EBCT oder EBT) erhoben. Vorteil dieser schon vor über 25 Jahren ursprünglich in der Mayo-Klinik entwickelten Technologie ist der Verzicht auf eine rotierende Röntgenröhre. Die tomographischen Bilder werden durch die schnelle Ablenkung eines Elektronenstrahls erhalten [15, 52]. Obwohl physikalisch eine zeitliche Auflösung von 50 ms pro Bild möglich wäre, wird Koronarkalk in der Regel mit einer zeitlichen Auflösung von 100ms pro Schicht aufgenommen (siehe Tabelle 3). Entsprechend dem allgemeinen Standard [14] wird pro Herzschlag eine Schicht aufgenommen, so daß für vier Schichten 4 Herzschläge erforderlich sind.

Tabelle 3. Vergleich der Aufnahmeparameter der Elektronenstrahl-tomographie (EBT) und der modernen ultraschnellen Vierschicht-Spiral-/Axial-CT (UCT). Nähere Einzelheiten siehe Text.

	EBT	UCT
kürzeste mögl. Aufnahmezeit	50 ms	ca. 60 ms (sector scan)
tatsächlich verwendete Aufnahmezeit	100 ms	250 ms (180°)
Anzahl der Schichten pro Ring	4 (1+1+1+1)	4 (4x1)
Aufnahme v. Koronarkalk/ Kor.angio	1 Schicht jew. zeitl hintereinander	4 Schichten simultan
„Aufnahmezeit“ für 4 Schichten	4 Herzschläge	250 ms, 1 Herzschlag
EKG-Trigger	prospektiv retrospektiv	+ + (axial) - + (spiral)
räumliche Auflösung	4x3 mm	4x2,5 mm / 4x1 mm

Die mittels EBT gemessene Kalkmenge korreliert sowohl mit den histologischen [5, 39, 40, 53, 54, 56] als auch mittels IVUS als Referenz gemessenen Kalkablagerungen sehr gut. Die regionale Zuordnung stimmt mit der pathologischen Anatomie sehr gut überein [40]. Die Bestimmung der Kalklast mittels Röntgen-CT besitzt gegenüber IVUS zwei Vorteile: sie ist nichtinvasiv und erfäßt auch die kalzifizierten Plaques in den kleineren Koronararterien einschließlich der Seitenäste. Da nur die Kalkablagerungen - nicht aber die Lipidkerne und die fibröse Kapsel sichtbar gemacht werden können, wundert es nicht, wenn der "Kalkscore" das wahre Ausmaß der gesamten koronaren Plaquelast im Vergleich zu IVUS unterschätzt: [27].

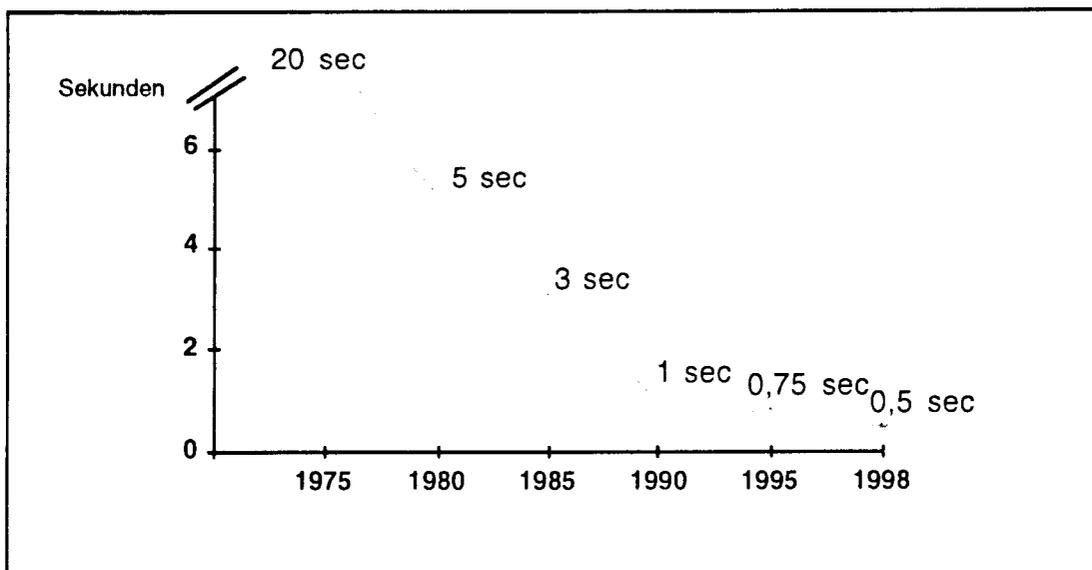
UCT:

Zwischenzeitlich haben konventionelle CTs hinsichtlich der Geschwindigkeit für die Umlaufzeiten der Röntgenröhre eine rasante technologische Entwicklung hinter sich (siehe Abbildung 4): Die neueste Generation mit einer Umlaufzeit von ca. 500 ms benötigt für eine Bildrekonstruktion aus ca. 180° Aufnahmezeiten von 250 ms. Da die neuesten Geräte mit einem Herzschlag gleichzeitig 4 Schichten aufnehmen können (Mehrzeilen-CT, Multirow-CT; genauer: Vierzeilen-CT oder "Quad") kommt die Gesamtaufnahmezeit schon in die Größenordnung des EBTs (siehe Tabelle 3). Oft wird für diese Technologie auch der Begriff UCT (ultraschnelle Computer-

tomographie) verwendet. Wie das EBT kann auch das UCT EKG-getriggert prospektiv axial („ruckweise“) gefahren werden (Tabelle 3, Abbildung 5). Darüberhinaus bietet das UCT den Vorteil, auch retrospektiv getriggert im Spiralmodus (kontinuierlich) gefahren zu werden, was für volumetrische Kalkscores [12] und für die nichtinvasive Koronarangiographie mit einer Auflösung von $4 \times 1,25$ mm elementar ist [35, 45].

Abbildung 4. Technische Entwicklung der Abtastzeiten von Computertomographiegeräten.

Während die Abtastzeit 1975 noch bei 20 Sekunden lag und 1990 die Röntgenröhre 1 Sekunde für 360° benötigte, erforderte der Sprung zu 0,5 Sekunden wegen der enormen Kräfte (24G) eine völlig neue Technologie zur Stabilisierung der Fliehkräfte. Bei einem Rekonstruktionswinkel von 180° ergibt sich eine Aufnahmezeit von 0,25 Sekunden (Tab. 3).



Ein direkter Vergleich der Koronarkalkmessung mittels EBT und UCT bei denselben Patienten fand eine überraschend exakte Korrelation beider Methoden, wenn vergleichbare Aufnahmeparameter (EKG-getriggerte Axialtechnik) und vergleichbare Auswertemethoden (Agatston-Score) verwendet werden [6, 7]. Somit kann heute die Koronarkalkmessung mittels Mehrzeilen-CT die Bestimmung des Koronarscores mittels EBT ersetzen und großflächig angewendet werden.

Aussagekraft der Koronarkalkbestimmung

Der Begriff der "koronaren Herzerkrankung" beinhaltet definitionsgemäß den Nachweis einer $\geq 50\%$ -igen Stenose einer Koronararterie. Im Gegensatz hierzu ist der Begriff einer "Koronarerkrankung" nicht exakt festgelegt und könnte auch für den Nachweis einer Koronarsklerose ohne Lumeneinengung verwendet werden.

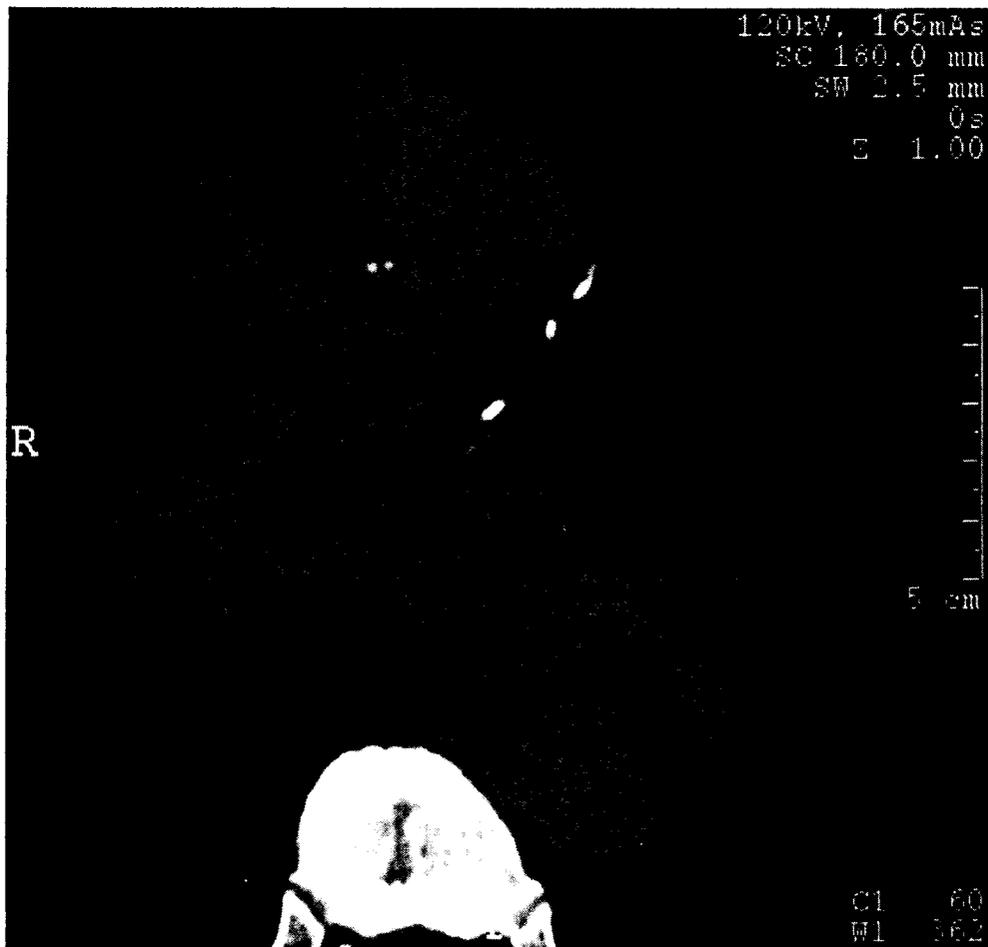
Seit über 25 Jahren wurde immer wieder versucht, eine Korrelation zwischen Koronarkalk ("Koronarerkrankung") und dem Vorhandensein

bzw. Fehlen relevanter Koronarstenosen, also einer koronaren Herzkrankung herzustellen. Bei einer mittleren Sensitivität von 85% - 100% und einer Spezifität von 41% - 76% [33, 73] gelang dies nicht. Bei einer durchschnittlichen Spezifität von ca. 50% kommt die Vorhersagbarkeit für eine relevante Koronarstenose dem Werfen einer Münze gleich. Aus diesem Grunde sollte die Diskussion der fehlenden Beziehung von Koronarkalknachweis und Koronarstenosen heute nicht mehr geführt werden.

Die exakte Quantifizierung des Koronarkalks dient heute in erster Linie der Abschätzung der Plaquelast und somit des Infarktrisikos, zumal die konventionelle Risikoabschätzung dadurch limitiert ist, daß ca. ein Drittel der zukünftigen Herzinfarkte nicht vorhersagbar war [26].

Abbildung 5. Beispiel für die Früherkennung einer kalzifizierenden Koronarsklerose bei einem 54-jährigen asymptomatischen Patienten mit Nikotinkonsum (15 Zig/d bis vor 5 Jahren) ohne weitere Risikofaktoren.

Man erkennt eine deutliche Kalkablagerung im Hauptstamm bzw. in der proximalen LAD und im zweiten Diagonalast. Der unter Berücksichtigung von Kalkintensität und Ausdehnung berechnete Agatston-Score beträgt 191 und liegt somit oberhalb der 75. Perzentile eines alters entsprechenden Normkollektivs für Männer. Der Patient nahm bislang keine Medikamente ein und er hielt als Konsequenz der Untersuchung ASS (1x 100ml/d) und ein Statin.



Schon 1994 konnte eine Beziehung zwischen dem Ausmaß der Koronarverkalkung und der angiographisch bestimmten Plaquelast beobachtet und erst kürzlich bestätigt werden [1, 57]. Da das Ausmaß der koronaren Plaquelast einen prognostischen Parameter darstellt, müßte sich aus dem Ausmaß der Koronarverkalkung eine prognostische Aussagekraft ableiten können. Die Frühdiagnose von Patienten mit nur "geringen" Koronarveränderungen ist prognostisch bedeutsam: so konnte erst kürzlich gezeigt werden, daß der Nachweis einer endothelialen Dysfunktion bei ansonsten fehlenden hochgradigen Koronarstenosen mit einer erhöhten Rate an kardialen Ereignissen korreliert [70].

Arad et al. untersuchten 1173 asymptomatische, offensichtlich gesunde Personen (mittleres Alter 53 ± 11 Jahre). Bei einem mittleren Beobachtungszeitraum von 3,6 Jahren war der Agatston-Score ein sehr guter Prädiktor für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse wie Myokardinfarkt und Tod [4].

In einer erst kürzlich veröffentlichten Studie von Raggi et al. an 632 Patienten kristallisierte sich die Koronarkalkmessung als unabhängiger Risikofaktor für die Prognostizierung eines kardiovaskulären Ereignisses im Verlauf von 32 ± 7 Monaten heraus. Der Stellenwert der Koronarkalkmessung ist besonders wertvoll, wenn nicht der absolute Wert, sondern seine Beziehung zur entsprechenden Perzentile berücksichtigt wird: neben den Kalkscores waren dann nur noch das Zigarettenrauchen und höheres Alter unabhängige Prädiktoren von Tod und Herzinfarkt. Die Vorhersage kardialer Ereignisse mittels Koronarscore war den traditionellen Risikofaktoren signifikant überlegen [49].

Sullivan et al. untersuchten 980 asymptomatische Personen über durchschnittlich 51 Monate. Personen mit Kalkscores im oberen Perzentilbereich hatten ein 5-fach erhöhtes Ereignisrisiko [69].

Erst kürzlich konnte eine Beziehung zwischen Koronarkalkablagerungen und dem Nachweis einer stummen Myokardischämie an asymptomatischen Risikopatienten dokumentiert werden. Ausgedehnte Perfusionsdefekte im Myokardszintigramm wurden bei 15% der Patienten mit einem Kalkscore von ≥ 400 , aber nur bei 1% der Patienten mit niedrigeren Scores beobachtet [29].

Abschließend muß festgestellt werden, daß bislang keine beweisenden prospektiven, randomisierten doppelblinden Studien bezüglich der Koronarkalkmessung als unabhängiger prognostischer Prädiktor für ein kardiales Ereignis vorliegen. Dennoch gibt es die genannten deutlichen Hinweise für eine Plausibilität der Koronarkalkmessung zur Abschätzung des Infarkt-risikos. Ziel der Koronar kalkmessung ist es nicht, den "Risikoplaque" zu identifizieren, sondern den Risikopatienten (Tabelle 2). Die Koronar-kalkmessung zur Identifizierung des Risikopatienten ist eine Bereicherung in der Motivation des Arztes und des Patienten in der verbesserungswürdigen Primär- oder besser gesagt Sekundärprävention [74].

4. Zusammenfassung und Schlußfolgerungen

Aus den Tatsachen, daß

- a: zwei Drittel aller Herzinfarktpatienten keine Chance haben, die zum Infarkt führenden Koronarveränderungen rechtzeitig zu erkennen,
- b: in den nächsten Jahrzehnten die Prävalenz der koronaren Herzerkrankung weiter steigen wird und
- c: die Kosten für Patienten mit manifester KHK nicht mehr finanzierbar sein werden

ergibt sich die Notwendigkeit einer intensivierten Früherkennung und aggressiven Behandlung einer präklinisch diagnostizierten koronaren Plaquelast. Obwohl der prospektive, randomisierte, doppelblinde Beweis für die Messung des Koronarscores als ein im Vergleich zu den klassischen Risikofaktoren unabhängiger Informationsgewinn noch aussteht, mehren sich in den letzten Jahren die Hinweise für eine prognostische Aussagekraft dieser Methode bei asymptomatischen Personen mittleren Risikos. Der empfindliche Nachweis von Koronarkalk ist beweisend für das Vorliegen einer kalzifizierenden Koronasklerose - und somit für eine individuell bestehende Plaquelast. Da nur kalzifizierte Plaques erkannt werden können, ist die wahre, gesamte Plaquelast eher noch höher. Bei diesen Patienten ist daher die Gabe von ASS und eines Statins zur Antiaggregation bzw. zur Stabilisierung bestehender Plaques sinnvoll. Liegen die Werte für den Koronarscore oberhalb der 75. Perzentile eines alters- und geschlechtsentsprechenden Normkollektivs, besteht eine erhöhte Infarktgefahr, so daß die zusätzliche Gabe eines Betablockers und/oder ACE-Hemmers plausibel erscheint. Im Gegensatz zum NMR und EBT bietet das UCT heute die Möglichkeit, die koronare Plaquelast großflächig individuell zu bestimmen.

5. Literaturverzeichnis

- [1] Agatston AS, Janowitz WR, Kaplan G, Gasso J, Hildner F, Viamonte M Jr. Ultrafast computed tomography-detected coronary calcium reflects the angiographic extent of coronary arterial atherosclerosis. *Am J Cardiol* 74: 1272-1274 (1994).
- [2] Alderman EL, Corley SD, Fisher LD, Chaitman BR, Faxon DP, Foster ED, Killip T, Sosa JA, Bourassa MG and the CASS Participating Investigators and Staff. Five-Year Angiographic Follow-Up of Factors Associated With Progression of Coronary Artery Disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Am Coll Cardiol* 22: 1141-1154 (1993).
- [3] Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjemdahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, Borricco S, Gorlin R, Fuster V. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 12: 56-62, 1988

- [4] Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Lledo-Perez A, Sherman S, Lerner G, Guerci AD. Predictive Value of Electron Beam Computed Tomography of the Coronary Arteries. 19 Month Follow-up of 1173 Asymptomatic Subjects. *Circulation* 93: 1951-1953 (1996).
- [5] Baumgart D, Schmermund A, Gorge G, Haude M, Ge J, Adamzik M, Sehnert C, Altmaier K, Gronemeyer D, Seibel R, Erbel R. Comparison of electron beam computed tomography with intracoronary ultrasound and coronary angiography for detection of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 30: 57-64 (1997).
- [6] Becker CR, Jacobs TF, Aydemir S, Becker A, Knez A, Schoepf UJ, Bruening R, Haberl R, Reiser MF. Helical and single-slice conventional CT versus electron beam CT for the quantification of coronary artery calcification. *Am J Roentgenol* 174: 543-547 (2000).
- [7] Becker CR, Knez A, Jakobs TF, Aydemir S, Becker A, Schoepf UJ, Bruening R, Haberl R, Reiser MF. Detection and quantification of coronary artery calcification with electron-beam and conventional CT. *Eur Radiol* 9: 620-624 (1999).
- [8] Beckmann JA, Ganz J, Creager MA, Ganz P, Kinlay S. Coronary Artery Calcification Extent is Directly Related to Clinical Stability in Patients With Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 35: 303A (2000).
- [9] Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman III. WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association Between Multiple Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerosis in Children and Young Adults. *N Engl J Med* 338: 1650-1656 (1998).
- [10] Blankenhorn DH, Stern D. Calcification of the coronary arteries. *Am J Roentgenol* 81: 772-777 (1959).
- [11] Bostrom K, Watson KE, Horn S, Wortham C, Herman IM, Demer LL. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 91: 1800-1809 (1993).
- [12] Callister TQ, Cooil B, Raya SP, Lippolis NJ, Russo DJ, Raggi P. Coronary Artery Disease: Improved Reproducibility of Calcium Scoring with an Electron-Beam CT Volumetric Method. *Radiology* 208: 807-814 (1998).
- [13] Devereux RB, Alderman MH. Role of Preclinical Cardiovascular Disease in the Evolution From Risk Factor Exposure to Development of Morbide Events. *Circulation* 88: 1444-1455 (1993).
- [14] Erbel R, Moshage W. Tatigkeitsbericht Arbeitsgruppe Elektronenstrahltomographie. *Z Kardiol* 88: 459-465 (1999).
- [15] Erbel R, Schmermund A, Mohlenkamp S, Sack S, Baumgart D. Electron-beam computed tomography for detection of early signs of coronary arteriosclerosis. *Eur Heart J* 21: 720-732, 2000
- [16] Erbel R. The Dawn of a New Era - Non-invasive Coronary Imaging. *Herz* 21: 75-77 (1996).
- [17] Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 92: 657-671 (1995).

- [18] Farb A, Burke AP, Tang AL, Liang TY, Mannan P, Smialek J, Virmani R. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 93:1354-1364 (1996).
- [19] Fayad ZA, Fallon JT, Shinnar M, Wehrli S, Dansky HM, Poon M, Badimon JJ, Charlton SA, Fisher EA, Breslow JL, Fuster V. Noninvasive in vivo high-resolution magnetic resonance imaging of atherosclerotic lesions in genetically engineered mice. *Circulation* 98: 1541-1547 (1998).
- [20] Fitzpatrick LA, Severson A, Edwards WD, Ingram RT. Diffuse calcification in human coronary arteries: association of osteopontin with atherosclerosis. *J Clin Invest* 94: 1597-1604 (1994).
- [21] Fox B, James K, Morgan B, Seed A. Distribution of fatty and fibrous plaques in young human coronary arteries. *Atherosclerosis* 41: 337-347 (1982).
- [22] Frink RJ, Achor RW, Brown AL Jr, Kincaid OW, Brandenburg RO. Significance of calcification of the coronary arteries. *Am J Cardiol* 26: 241-247 (1970).
- [23] Füssl R, Höpp H-W. Vaskuläres Remodeling in atherosklerotischen Arterien. *Dtsch med Wschr* 124: 1178-1183 (1999).
- [24] Giroud D, Li JM, Urban P, Meier B, Rutishauer W. Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am J Cardiol* 69: 729-732 (1992).
- [25] Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 316: 1371-1375 (1987).
- [26] Grover SA, Coupal L, Hu X. Identifying adults at risk of coronary disease: how well do the current cholesterol guidelines work ? *JAMA* 274: 801-806 (1995).
- [27] Gschnitzer H, Stsger A, Friedrich G, Weidinger F, Pachinger O, Schwarzacher SP. Electron Beam Computed Tomography Detects Calcifications but not Plaque Burden: An In Vitro Comparison with Intravascular Ultrasound. *Circulation* 100: I-230 (1999).
- [28] Gyongyosi M, Yang P, Hassan A, Weidinger F, Domanovits H, Laggner A, Glogar D. Coronary risk factors influence plaque morphology in patients with unstable angina. *Coronary Artery Disease* 10: 211-219, (1999).
- [29] He Z-X, Hedrick TD, Pratt CM, Verani MS, Aquino V, Roberts R, Mahmarian JJ. Severity of Coronary Artery Calcification by Electron Beam Computed Tomography Predicts Silent Myocardial Ischemia. *Circulation* 101: 244-251 (2000).
- [30] Hirota S, Imakita M, Kohri K, Ito A, Morii E, Adachi S, Kim HM, Kitamura Y, Yutani C, Nomura S. Expression of osteopontin messenger RNA by macrophages in atherosclerotic plaques. A possible association with calcification. *Am J Pathol* 143: 1003-1008 (1993).
- [31] Husten L. Global epidemic of cardiovascular disease predicted. *Lancet* 352: 1530 (1998).

- [32] Ikeda T, Shirasawa T, Esaki Y, Yoshiki S, Hirokawa K. Osteopontin mRNA is expressed by smooth muscle-derived foam cells in human atherosclerotic lesions of the aorta. *J Clin Invest* 92: 2814-2820 (1993).
- [33] Klein U, Locher D, Silber S. Röntgendiagnostische und nuklearmedizinische Untersuchungen im Deutschen Herzzentrum München. *Herz* 1: 108-117 (1976).
- [34] Klever-Deichert G, Hinzpeter B, Hunsche E, Lauterbach KW. Kosten koronarer Herzkrankheiten über die verbleibende Lebenszeit von KHK-Fällen - Eine Analyse des aktuellen Bestandes an KHK-Fällen in Deutschland aus gesellschaftlicher Perspektive. *Z Kardiol* 88: 991-1000 (1999).
- [35] Knez A, Becker C, Leber A, Becker A, Bruening R, Reiser M, Haberl R. Noninvasive Angiography With Multi-Detector Helical Computed Tomography for Evaluation of Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 35: 463A (2000).
- [36] Koch K. MONICA-Projekt: Eine Todsursache ändert ihren Charakter. *Dt Ärzteblatt* 97: A-583-A-584 (2000).
- [37] Libby P. Molecular Bases of the Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 91: 2844-2850 (1995).
- [38] Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR, Santamore WP. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation* 78: 1157-1166 (1988).
- [39] Mautner GC, Mautner SL, Froehlich J, Feuerstein IM, Proschan MA, Roberts WC, Doppman JL. Coronary artery calcification: assessment with electron beam CT and histomorphometric correlation. *Radiology* 192: 619-623 (1994).
- [40] Mautner SL, Mautner GC, Froehlich J, Feuerstein IM, Proschan MA, Roberts WC, Doppman JL. Coronary artery disease: prediction with in vitro electron beam CT. *Radiology* 192: 625-630 (1994).
- [41] McCarthy IH, Palmer FI. Incidence and significance of coronary artery calcification. *Br Heart J* 36: 499-506 (1974).
- [42] Moise A, Theroux P, Taeymans Y, Lesperance J, Waters DD. Is progression of coronary artery disease occurring at bouts or as a continuous process? Serial cineangiographic studies in 44 patients. *Comput Biomed Res* 17: 590-598 (1984).
- [43] Moreno PR, Purushothaman K-R, O'Connor WN, Fuster V, Muller JE. Lack of Association Between Calcification and Vulnerability in Human Atherosclerotic Plaques. *J Am Coll Cardiol* 35: 303A (2000).
- [44] Nobuyoshi M, Tanaka M, Nosaka H, Kimura T, Yokoi H, Hamasaki N, Kim K, Shindo T, Kimura K. Progression of Coronary Atherosclerosis: Is Coronary Spasm Related to Progression? *J Am Coll Cardiol* 18: 904-910 (1991).
- [45] Ohnesorge B, Flohr T, Becker C, Knez A, Kopp AF, Fukuda K, Reiser MF. Herzbildgebung mit schneller, retrospektiv EKG-synchronisierter Mehrschichtspiral-CT. *Radiologe* 40: 111-117 (2000).

- [46] Plutzky J. Atherosclerotic Plaque Rupture: Emerging Insights and Opportunities. *Am J Cardiol* 84: 15J-20J (1999).
- [47] Pohost GM, Fuisz AR. From the Microscope to the Clinic. MR Assessment of Atherosclerotic Plaque. *Circulation* 98: 1477-1478, 1998
- [48] Proudfit WL, Brusckhe VG, Sones FM Jr. Clinical course of patients with normal or slightly or moderately abnormal coronary arteriograms: 10-year follow-up of 521 patients. *Circulation* 62: 712-717 (1980).
- [49] Raggi P, Callister TQ, Cooil B, He Z-H, Lippolis NJ, Russo DJ, Zelinger A, Mahmarian JJ. Identification of Patients at Increased Risk of First Unheralded Acute Myocardial Infarction by Electron-Beam Computed Tomography. *Circulation* 101: 850-855 (2000).
- [50] Rifkin R, Parisi AF, Folland E. Coronary calcification in the diagnosis of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 44: 141-147 (1979).
- [51] Romer TJ, Brennan JF 3rd, Puppels GJ, Zwinderman AH, van Duinen SG, van der Laarse A, van der Steen AF, Bom NA, Brusckhe AV. Intravascular ultrasound combined with Raman spectroscopy to localize and quantify cholesterol and calcium salts in atherosclerotic coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20: 478-483 (2000).
- [52] Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc* 74: 243-252 (1999).
- [53] Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation* 92: 2157-2162 (1995).
- [54] Sangiorgi G, Rumberger J, Severson A, Edwards WD, Gregoire J, Fitzpatrick LA, Schwartz RS. Arterial calcification and not lumen stenosis is correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: A histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol* 31:126-133 (1998).
- [55] Sans S, Kesteloot H, Kromhout D on behalf of the Task Force. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J* 18: 1231-1248 (1997).
- [56] Schmermund A, Baumgart D, Adamzik M, Ge J, Grönemeyer D, Seibel R, Gorge G, Haude M, Erbel R. Relative frequency of calcified and non-calcified plaques in patients with acute coronary syndromes and no or minimal to moderate angiographic disease: insights from the combination of intracoronary ultrasound and electron beam CT. *Am J Cardiol* 81: 141-146 (1998).
- [57] Schmermund A, Denktas AE, Rumberger JA, Christian TF, Sheedy II PF, Bailey KR, Schwartz RS. Independent and Incremental Value of Coronary Artery Calcium for Predicting the Extent of Angiographic Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 34: 777-786 (1999).

- [58] Scott DS, Arora UK, Farb A, Virmani R, Weissman NJ. Pathologic Validation of a New Method to Quantify Coronary Calcific Deposits In Vivo Using Intravascular Ultrasound. *Am J Cardiol* 85: 37-40 (2000).
- [59] Shanahan CM, Cary NRB, Salisbury JR, Proudfoot D, Weissberg PL, Edmonds ME. Medial Localization of Mineralization-Regulation Proteins in Association With Mönckeberg's Sclerosis. Evidence for Smooth Muscle Cell-Mediated Vascular Calcification. *Circulation* 100: 2168-2176 (1999).
- [60] Siegel G. Geschichte der Deutschen Gesellschaft für Arterioskleroseforschung. *CardioNews* 3, 33 (2000).
- [61] Silber S, Fleck E, Klein U, Rudolph W. Wertigkeit der 201-Thallium-Belastungsszintigraphie im Vergleich zur Belastungselektrokardiographie bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung ohne Myokardinfarkt. *Herz*, 4, 359-369 (1979).
- [62] Silber S. Streßchokardiographie versus Myokardszintigraphie: Vergleichende Wertigkeit bei koronarer Herzerkrankung. *Herz* 21: 136-141 (1996).
- [63] Silber S. Risikostratifizierung bei akutem Koronarsyndrom. *MMW-Fortschr Med* 33: 379-380 (2000).
- [64] Sones FM Jr. The Society for Cardiac Angiography. *Cathet Cardiovasc Diagn* 4: 233-234 (1978).
- [65] SoRelle R. Global Epidemic of Cardiovascular Disease Expected by the Year 2050. *Circulation* 100: e101 (1999).
- [66] Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 92: 1355-1374 (1995).
- [67] Stary HC. Natural history of calcium deposits in atherosclerosis progression and regression. *Z Kardiol* 89: II/28-II/35 (2000).
- [68] Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, Tracy RE, Newman WP 3rd, Herderick EE, Cornhill JF. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA* 281: 727-735 (1999).
- [69] Sullivan CJ, Fisher BT, Bagai J, Chomka EV, Devries SR, Hoff JA, Kondos GT. Coronary artery screening by electron beam computed tomography: a four year follow-up for coronary events. *Circulation* 98:I-656 (1998).
- [70] Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Lerman A. Long-Term Follow-Up of Patients With Mild Coronary Artery Disease and Endothelial Dysfunction. *Circulation* 101: 948-954 (2000).
- [71] Tunstall-Pedro H, Vanuzzo D, Hobbs M, Mähönen M, Cepaitis Z, Kuulasmaa K, Keil for the WHO MONICA Project. Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event

- rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 355: 688-700 (2000).
- [72] van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of Intimal Rupture or Erosion of Thrombosed Coronary Atherosclerotic Plaques is Characterized by an Inflammatory Process Irrespective of the Dominant Plaque Morphology. *Circulation* 89: 36-44 (1994).
- [73] Wexler L, Brundage B, Crouse J, Detrano R, Fuster V, Maddahi J, Rumberger J, Stanford W, White R, Taubert K. Coronary Artery Calcification: Pathophysiology, Epidemiology, Imaging Methods, and Clinical Implications. *Circulation* 94: 1175-1192 (1996).
- [74] Wong ND, Detrano RC, Diamond G, Rezayat C, Mahmoudi R, Chong EC, Tang W, Puentes G, Kang X, Abrahamson D. Does Coronary Artery Screening by Electron Beam Computed Tomography Motivate Potentially Beneficial Lifestyle Behaviors ? *Am J Cardiol* 78: 1220-1223 (1996).
- [75] Yamagishi M, Terashima M, Awano K, Kijima M, Nakatani S, Daikoku S, Ito K, Yasumura Y, Miyatake K. Morphology of vulnerable coronary plaque: Insights from follow-up of patients examined by intravascular ultrasound before an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 35: 106-111 (2000).
- [76] Yeghiazarians Y, Braunstein JB, Askari A, Stone PH. Unstable Angina Pectoris. *N Engl J Med* 342: 101-114 (2000).
- [77] Yokoya K, Takatsu H, Suzuki T, Hosokawa H, Ojio S, Matsubara T, Tanaka T, Watanabe S, Morita N, Nishigaki K, Takemura G, Noda T, Minatoguchi S, Fujiwara H. Process of Progression of Coronary Artery Lesions From Mild or Moderate Stenosis to Moderate or Severe Stenosis. A Study Based on Four Serial Coronary Arteriograms per Year. *Circulation* 100: 903-909 (1999).
- [78] Yuan C, Beach KW, Smith LH, Hatsukami TS. Measurement of Atherosclerotic Carotid Plaque Size In Vivo Using High Resolution Magnetic Resonance Imaging. *Circulation* 98: 2666-2671 (1998).