

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauferkrankungen

Was kann das CT in der Prävention?

**// Cardiovascular imaging by CCTA
can be used to optimise the process
of primary prevention**

Schuchlennz H

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2022; 29

(3-4), 81-92

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Medtronic

Engineering the extraordinary

Expert 2 Expert 2026

15.01. - 17.01.2026, Linz



**Gemeinsam für eine
bessere Patientenversorgung.**



OmniaSecure



Micra 2



Aurora



Affera



LINQ II



TYRX

Vorabanmeldung aufgrund limitierter Plätze notwendig.

Bei Interesse bitte bei Ihrem Medtronic Außendienstmitarbeiter anfragen.

Was kann das CT in der Prävention?

H. Schuchlenz

Kurzfassung: Die atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung führt die Mortalitäts- und Morbiditätsstatistik weltweit an. In der präventiven Medizin ist es unerlässlich, das individuelle kardiovaskuläre Risiko eines Patienten möglichst genau einzuschätzen, um nicht-medikamentöse und medikamentöse Maßnahmen zielgerecht einzusetzen. Nur wenn Hochrisikopatienten möglichst gut von Patienten und Patientinnen mit niedrigem Risiko unterschieden werden, ist das Verhältnis vom Nutzen einer vorbeugenden Behandlung zu ihrem Risiko (Nebenwirkungen) und zu ihren Kosten ausgewogen. Neben der klinischen Einschätzung empfiehlt die Europäische Kardiologische Gesellschaft (ESC) zunächst die Anwendung eines Risiko-Scores (ESC-Score). Je nach errechnetem Risiko werden die Behandlungsstrategien festgesetzt. Während dieser Score für eine Population im Großen funktioniert, versagt er beim einzelnen Individuum immer wieder. Häufig wird das Risiko über- oder unterschätzt. Leider ist aber der akute Myokardinfarkt (und der kardiovaskuläre Tod) oft erst das erste Zeichen einer fortgeschrittenen Atherosklerose. Frühe, messbare Veränderungen des Gefäßsystems (vaskuläre Biomarker) könnten hier, noch bevor klinisch manifeste Erkrankungen auftreten, eine genauere Einschätzung und Therapie ermöglichen. Um den Einsatz eines „vaskulären Biomarkers“ im klinischen Alltag zu rechtfertigen, muss eine Reihe von Kriterien erfüllt sein. Er muss validiert, einfach anwendbar, kosteneffektiv, nebenwirkungs-

arm und von klinischem Nutzen sein. Die folgende Arbeit beschreibt die Koronar-CT-Angiographie (Coronare Computer-Tomographie-Angiographie [CCTA]), welche zurzeit der genaueste nicht-invasive, validierte, vaskuläre Biomarker der koronaren Atherosklerose ist. Große prospektive Register und randomisierte Studien haben den klinischen Nutzen dieser Methode dokumentiert. Durch die Möglichkeit der genaueren Risikostratifizierung kann die Prognose, wenn entsprechend dieses vaskulären Biomarkers die medikamentöse Strategie geändert wird, deutlich verbessert werden. Damit sind die Kriterien einer personalisierten Primärprävention erfüllt.

Schlüsselwörter: koronare Herzerkrankung, Koronar-CT-Angiographie, CCTA, Biomarker, Therapie

Abstract: **Cardiovascular imaging by CCTA can be used to optimise the process of primary prevention.** Coronary heart disease is the most common cause of death across the world. Prevention of cardiovascular diseases is a major goal of the medical community. The use of cardiovascular risk scores to identify individuals at risk is the current standard of care. Primary prevention of cardiovascular disease is currently guided by probabilistic risk scores. The rationale for this practice is to select those individuals at greatest risk to maximise the costeffectiveness of treatment, without recommending therapy in the entire population. However, risk scores have

never been prospectively validated. Furthermore the majority of cardiovascular events are unheralded, and the prognosis in those patients is worse. Many patients who present with an cardiovascular event would not have qualified for primary prevention using risk scores. Several studies have questioned the ability of risk scores to predict events, highlighting the lack of generalisability in broader populations. An alternative strategy to applying scores that calculate the probabilistic risk for a disease is to visualize the disease by noninvasive imaging techniques. Coronary computed tomography angiography (CCTA) can be considered the gold standard noninvasive imaging technique that can detect and quantify the presence of both calcified and non-calcified coronary heart diseases with a high degree of accuracy. CCTA enhances the ability to predict risk over and above risk scores, improves compliance with medication and promotes a positive lifestyle. The use of CCTA to guide primary prevention is becoming an attractive approach, as imaging has the potential to improve clinical outcomes by focusing treatments on patients who actually have the disease instead of relying on probabilistic risk scores that both overtreat and undertreat individuals. **J Kardiol 2022; 29 (3-4): 81-92.**

Key words: coronary heart disease, coronary computed tomography angiography, CCTA, biomarker, therapy

Abkürzungsverzeichnis

ACS:	Akutes Koronarsyndrom	LAD:	Left Anterior Descending Artery
BMI:	Body-Mass-Index	LDL:	Low Density Lipoprotein
CCTA:	Coronary Computed Tomography Angiography	LAS:	Lumen Area Stenosis
CV:	Cardiovascular	LM:	Left Main
CVE:	Cardiovascular Event	LCX:	Left Circumflex Artery
CVR:	Cardiovascular Risk	mSv:	Millisievert
IVUS:	Intra-Vascular Ultrasound	MLA:	Minimal Lumen Area
DM:	Diabetes mellitus	NRS:	Napkin Ring Sign
DS:	Diameter Stenose	PR:	Positive Remodelling
FAI:	Fat Attenuation Index	RCA:	Right Coronary Artery
HU:	Hounsfield Units	TCFA:	Thin Cap Fibro Atheroma

■ Einleitung

Atherosklerose ist eine multifaktorielle Erkrankung. Neben der genetischen Prädisposition (zu 50 % verantwortlich) und den bekannten klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren, wie Alter, Geschlecht, Hypertonie, Rauchen und Diabetes mel-

litus (DM), gelten Entzündungen sowie das LDL-Cholesterin als Hauptverursacher [1-4]. Im Zeitalter der personalisierten Medizin ist es von größter Bedeutung, die Personen mit dem höchsten kardiovaskulären Risiko (CVR) identifizieren zu können. Aktuelle Primärpräventionsleitlinien definieren, welchen Patienten eine potentiell lebensverlängernde Therapie angeboten werden soll [5, 6]. Die klinischen Vorteile einer atherosklosehemmenden Therapie sind prinzipiell bekannt [5-7]. Während in der Sekundärprävention eindeutig definiert ist, wer, wann und wie behandelt wird, besteht in der Primärprä-

Engelangt und angenommen am 13.01.2021; Pre-Publishing Online am 27.07.2021

Korrespondenzadresse: PD Dr. Herwig Schuchlenz, Department für Kardiologie und Intensivmedizin, LKH Graz II, A-8020 Graz, Göstinger Straße 22; E-Mail: h.schuchlenz@gmail.com

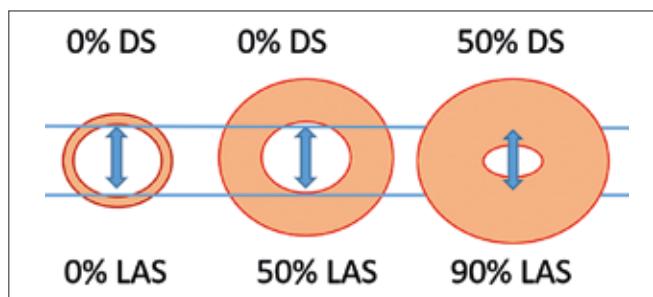


Abbildung 1: Glagov-Phänomen. Links: normales Gefäß, Mitte: exzentrisches Remodelling. Angiographisch ist, obwohl aufgrund der Plaquelast schon eine Lumenflächenstenose von 50% vorliegt, keine Stenose erkennbar. Dieses Phänomen ist u. a. dafür verantwortlich, dass die CCTA im Vergleich zur invasiven Angiographie Stenosen „überbewertet“. Erstellt nach [33]. © H. Schuchlenz

DS: Diameterstenose; LAS: Lumenarea/Flächenstenose.

vention eine große Unsicherheit, ob (ASS, Statine), wann und mit welchen Medikamenten (DM) welche Zielwerte (LDL) sinnvoll anstrebt werden sollen [8, 9]. Prävention kann, wenn sie effektiv durchgeführt wird, zu einer signifikanten Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität führen [10], sie ist aber oft nicht treffsicher genug [11, 12].

Die Identifizierung von asymptomatischen Personen mit dem größten CVR bleibt eine große Herausforderung der Primärprävention. Internationale Leitlinien zur primären Prävention kardiovaskulärer Krankheiten empfehlen als Basis für die medikamentöse Intervention, das Gesamtrisiko zu evaluieren, da die Atherosklerose das Produkt vieler Risikofaktoren ist. Als spezielles Bewertungssystem wurde der ESC-Score-Algorithmus, der in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Nikotinkonsum, Blutdruck und Gesamtcholesterin die Wahrscheinlichkeit, innerhalb der nächsten zehn Jahre an einer Erkrankung des Herz-Kreislauf-Systems zu versterben, abschätzt, entwickelt [13, 14]. Je nach Risiko werden eigene therapeutische Strategien und Zielwerte definiert [5, 6].

Das häufig in der Medizin angewandte Prinzip, komplexe Abläufe einfach darzustellen, um ihre Akzeptanz zu erleichtern, macht den Risiko-Score aber auch sehr ungenau. Als Limitation des ESC-Scores ist anzuführen, dass er nur die Wahrscheinlichkeit für ein tödlich verlaufendes kardiovaskuläres Ereignis berechnet. Sinnvollerweise sollte sich eine Primärprävention nicht auf Verhinderung des letzten (tödlichen) Ereignisses, sondern auf die Verminderung des Krankheitsfortschrittes (Atherosklerose) und der ersten klinischen nicht-tödlichen Symptome fokussieren [15].

Überdies ist der ESC-Score weder ausreichend evaluiert (Evidenz C) noch sehr verlässlich. Er schätzt zwar das Gesamtrisiko einer Population, beschränkt auf eine begrenzte Altersgruppe zwischen 40 und 65 Jahren, kann jedoch keine exakten Informationen des individuellen Risikos geben. Über 75 % aller harten kardiovaskulären Endpunkte treten bei Patienten auf, die durch die traditionellen Risiko-Scores als geringe oder intermediäre Risikopersonen (größte Gruppe) eingestuft wurden und daher nach den aktuell gültigen Leitlinien keine Indikation für eine präventive Therapie hatten [15–20].

Viele Menschen erleiden kardiovaskuläre Ereignisse, auch wenn keine etablierten Risikofaktoren vorliegen [11, 12, 18,

20–25]. Umgekehrt werden andere Personen fälschlich als Hochrisikopatienten eingestuft und es werden potente Medikamente verschrieben, die sie nicht benötigen [17, 18, 20, 23].

Dies unterstreicht die Notwendigkeit eines besseren Abklärungsalgorithmus und neuer genauerer Screening-Tools, um den Phänotyp der koronaren Atherosklerose früher im Prozess zu erkennen [24–27]. Im Bewusstsein dieser Limitationen wurden in den aktuellen Präventionsleitlinien bereits vaskuläre Biomarker – wie z. B. das Herz-CT mit dem Kalkscoring als sogenannte Modifier – zur genaueren Risikostratifizierung empfohlen (ESC: IIb B, AHA/ACC: IIa B) [5, 6].

Die Behandlung von CV-Risikofaktoren bleibt umstritten der erste notwendige Schritt. Eine bessere Erkennung und zielgerichtete Therapien besonders gefährdeter Personen kann aber allein durch die Visualisierung der erkrankten Arterienwand erreicht werden, und sollte nicht auf einer Wahrscheinlichkeitsrechnung mit 5 Variablen (Risikofaktoren) beruhen. Atherosklerose entwickelt sich schleichend über Jahrzehnte, bevor Symptome auftreten. Dies bietet die einzigartige Möglichkeit zur Früherkennung und personalisierten Prävention. Die CCTA kann eine subklinische Atherosklerose nicht-invasiv früh erkennen und quantifizieren. Damit ist es möglich, die kumulative Wirkung aller bekannten und unbekannten Risikofaktoren auf die Koronarien zu erkennen bzw. zu phänotypisieren und eine personalisierte Primärprävention zu etablieren [19, 20, 23–25, 28–30].

■ Pathophysiologie der Atherosklerose/ Atherothrombose

Die Atherosklerose entwickelt sich schleichend über Jahrzehnte. Je nach genetischer Prädisposition und Risikoprofil kann es beginnend mit einer harmlosen Verdickung der Intima und fibrösen Plaques schließlich zur Entwicklung von voluminösen fibroatheromatösen Plaques kommen [1, 31, 32]. Das Aufbrechen eines atheromatösen Plaques (Erosion, Ruptur) führt zum Kontakt des thrombogenen Atheroms mit dem Blut und aktiviert somit die Gerinnung, die (je nach Aktivität des Gerinnungssystems) zu einem thrombotischen Koronarverschluss und anschließendem Myokardinfarkt führen kann [32]. Als Reaktion auf eine zunehmende Plaquebildung kann das Gefäß im Laufe der Atheroskleroseentwicklung durch ein expansives Remodelling (Abb. 1) die Verengung des Lumens verzögern, während ein konstriktives Remodelling diese beschleunigen kann [33].

Die expansive Umgestaltung (positives, exzentrisches Remodelling) des Gefäßes ist ein wichtiger natürlicher Mechanismus im Verlauf der Atherosklerose, um einer Ischämie vorzubeugen.

Die unterschiedlichen Remodellierungen sind eine wichtige Determinante für die weitere Prognose [34]. Viele anatomische, pathologische sowie klinische Folgestudien zeigten, dass ein expansiver Umbau zu einem klinisch nachteiligen Rupturgefährdeten Plaque-Phänotyp führt. Das konzentrische Remodelling hat einen eher stabilen Plaque mit einer stabilen Klinik zur Folge [35].

Pathologisch histologische Untersuchungen konnten überdies weitere charakteristische Plaquemerkmale identifizieren, die mit akuten Koronareignissen verbunden sind. Ein Großteil der thrombotischen Gefäßverschlüsse ist durch rupturierte voluminöse atheromatöse Plaques ($> 40\%$ des Gefäßquerschnittes) mit einem großen nekrotischen Kern ($> 10\%$ des Plaques), der von einer dünnen fibrösen Kappe bedeckt ist, verursacht [36–38] (Abb. 2).

Die Morphologie von Ruptur-gefährdeten Plaques unterscheidet sich sowohl in pathohistologischen Studien wie auch in klinischen, IVUS-gestützten Studien eindeutig von stabilen Läsionen [34–45]. Typischerweise liegt ein Stenosegrad zwischen 50 und 75 % vor [46–48]. Die fehlende Beziehung zwischen Plaque-Ruptur und Lumenstenose ist eine konsistente und wiederkehrend publizierte Tatsache [49–51].

Weiters zeigen histopathologische Untersuchungen, dass ein Entzündungsprozess, der für das Fortschreiten der Atherosklerose eine entscheidende Rolle spielt, auch ein Trigger für Plaque-Rupturen sein kann [52–59].

Moderne Beurteilung der koronaren Arteriosklerose mit der Koronar-CT-Angiographie (CCTA)

Die Atherosklerose ist im Verlauf der Zeit mit einer Kalkablagerung in der Gefäßwand verbunden. Die genaueste nicht-invasive Methode zur Koronarkalkerkennung wurde lange Zeit mit der Elektronenstrahl томографии (EBT) durchgeführt (Abb. 3). Eine Koronarverkalkung ist unabhängig von den traditionellen Risikofaktoren mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert [19, 20, 23, 25, 28, 30, 60, 61]. Der Kalzium-Score (CAC) ist standardisiert und wird je nach Ausprägung durch den Agatston-Score (Kalzium-Score) quantifiziert (0: kein, 1–99: milder, 100–299: mäßiger, ≥ 300 : starker Koronarkalk) [62]. Die CAC-Messung verbessert die Risikovorhersage gegenüber früheren Modellen (Risiko-Scores) erheblich. Etwa 50 % der Patienten müssen reklassifiziert werden [63–66]. Da das Kalkscoring die Prognose der KHK besser als die klinische Risikostratifizierung abschätzen kann, wurde diese Methode in den einschlägigen Primärpräventionsleitlinien als sogenannter „Modifier“ empfohlen [5, 6].

Nicht nur die „Gesamtkalkbelastung“ der Koronarien, sondern auch die Kalkverteilung/Morphologie ist prognostisch bedeutsam. Ausgeprägte Kalzifizierungen mit dichten Kalkplatten dominieren bei stabilen Plaques. Diese kalkreichen Plaques sind mit einem geringeren Risiko für zukünftige akute Koronarsyndrome assoziiert. Keine oder kleine Kalkspots (< 3 mm) sind eher bei sogenannten vulnerablen Plaques zu finden, die mit einem erhöhten Risiko für zukünftige akute Koronarsyndrome assoziiert sind [67, 68]. Eine starke Kalzifizierung der Koronarien ist somit ein Marker für eine fortgeschrittene

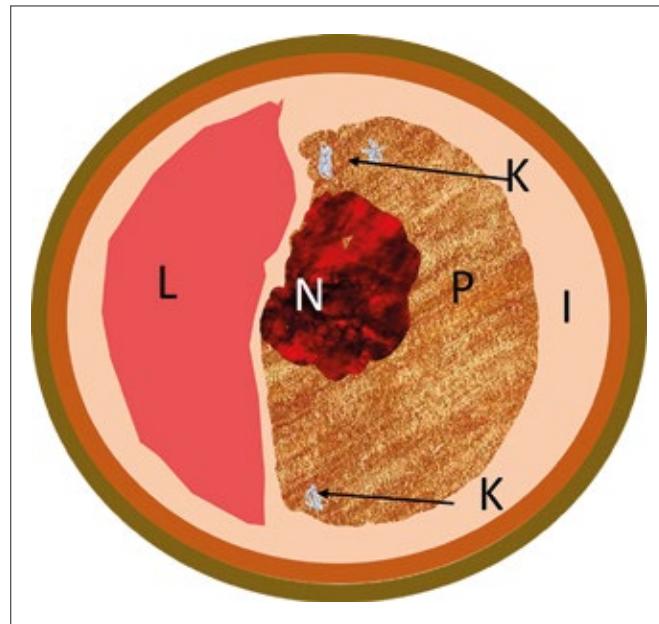


Abbildung 2: Schematischer Querschnitt eines Gefäßes mit einer „vulnerable“ Plaque.
L: Lumen, P: atheromatöse Plaque, N: nekrotischer Kern, I: Intima, K: Kalkspots, Intimadistanz zwischen Plaque und Lumen $< 75\text{ }\mu\text{m}$ (dünne Kappe).
© H. Schuchlenz.

Atherosklerose [65–72]. Eine rezente Studie konnte im Langzeitverlauf zeigen, dass der Kalziumdichte-Score invers mit der Häufigkeit von akuten kardiovaskulären Ereignissen korreliert [73].

Koronar-CT-Angiographie (CCTA)

Die Koronar-CT-Angiographie (CCTA) mit Kontrastmittel ist eine weiterentwickelte genauere CT-Methode, die neben der Verkalkung das Gefäßlumen und vor allem die Gefäßwand mit ihren pathologischen Veränderungen identifizieren kann [74, 75]. Sie ist aktuell die genaueste nicht-invasive Methode, um eine Koronaratherosklerose zu erkennen und deren Prognose zu bestimmen. Während die ersten CCTA-Scanner (16–64 MSCT, ca. 10–15 mSv) durch eine niedrige Auflösung und eine hohe Strahlendosis gekennzeichnet waren, schaffen moderne DSCT-Geräte eine räumliche Auflösung von $350\text{ }\mu\text{m}^3$, während sich die Strahlenbelastung signifikant auf 1–5 mSv



Abbildung 3: Das Bild zeigt ausgeprägte Verkalkungen (Agatston-Score > 300) im Bereich des LM, der LAD und der LCX, dies sagt aber nichts über den Stenosegrad oder über das Vorhandensein von nichtkalzifizierten Plaques aus.
LM: Left Main; LAD: Left Anterior Descending Artery; LCX: Left Circumflex Artery

verringert hat. Neuere Geräte ermöglichen mittlerweile eine Untersuchung mit einer Dosis, die der von zwei Mammographien gleicht [75–77]. Die moderne CCTA hat sich zu einer routinemässigen klinischen Methode entwickelt, die mit einer Sensitivität von $\geq 90\%$, einer Spezifität von $> 90\%$, einem positiven Vorhersagewert $> 90\%$ und einem negativen Vorhersagewert von fast 100% die Koronararterien evaluieren kann [75, 78, 79]. Aufgrund der diagnostischen Genauigkeit empfehlen die neuesten ESC-Leitlinien primär die CCTA als erste diagnostische Methode bei symptomatischen Patienten mit einer geringen bis mässigen Vortestwahrscheinlichkeit [80, 81].

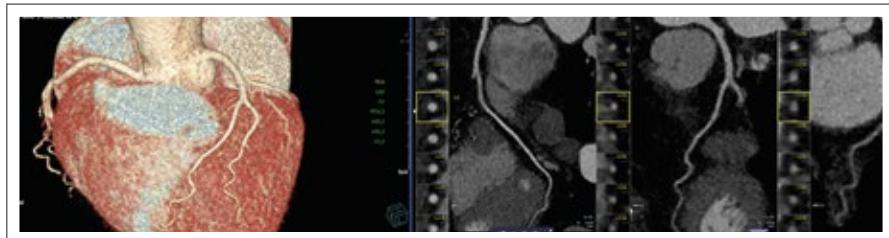


Abbildung 4: Nach dem Risiko-Score Hochrisikopatientin (75 Jahre, seit > 20 Jahren schlecht eingestellter DM und Hypertonus, BMI > 30; LDLC 130 mg/dl, TG 190 mg/dl, Z. n. zweimaliger Radiatio und Chemotherapie bei Neo. mammae). Mit diesem unauffälligen CCTA-Befund hat die Patientin eine exzellente kardiovaskuläre Langzeitprognose, profitiert sicher nicht von einer Primärprävention mit ASS oder einer Hochdosis-Statintherapie.

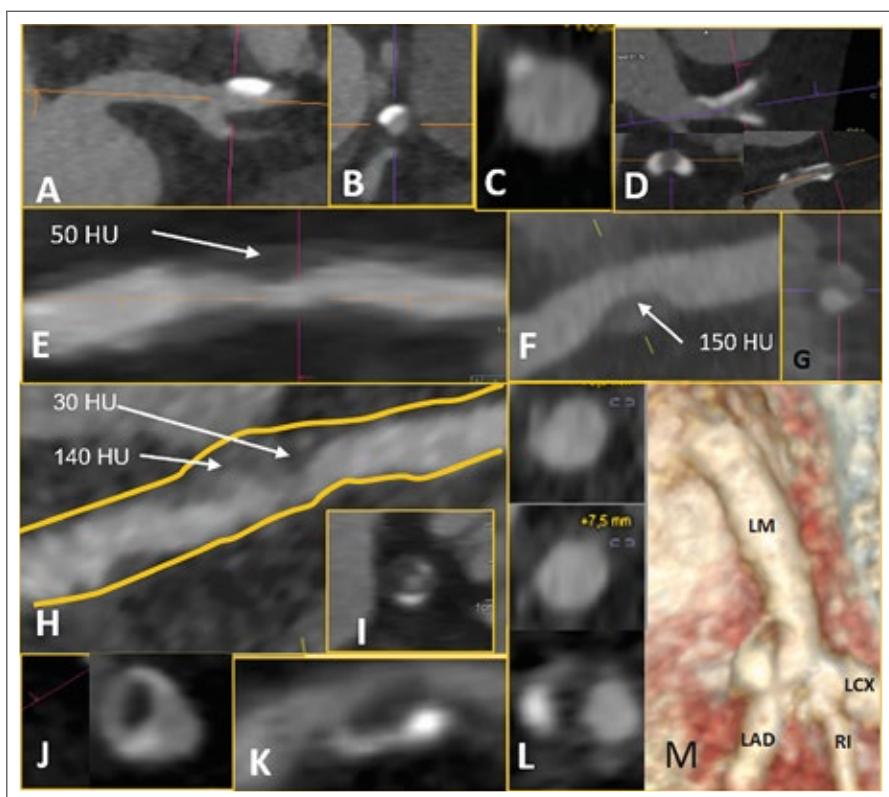


Abbildung 5: Diverse Plaques: Oberfl. stabile kalzifizierte Plaque in der proximalen LAD. (A): Längs-, (B): Querschnitt; (C): kleine, stabile, kalzifizierte Plaque in der proximalen RCA im Querschnitt (D), mehrere stabile kalzifizierte Plaques im LM oben und rechts unten im Längs-, links unten im Querschnitt in der Bifurkation; (E): Ausgeprägte Plaquelast in der LAD mit 50 HU einem Fibroatherom entsprechend; (F): Nicht-kalzifizierte Plaque in der RCA (F) im Längs- und (G) im Querschnitt (Fibroatherom); (H): Gemischte Plaque mit vorwiegend nicht-kalzifiziertem Fibroatherom und einem lipidreichen Anteil (30 HU), (I): im Querschnitt, kleiner Kalkspot um 14h, kleine Kalkschale 17–19h, zentral kleines Lumen, hohe Plaquelast im Halbkreis von 19–20h; (J): typisches NRS, hypodenser Plaque (51 HU) umgeben von einem hellen Ring, Lumen 15–17h; gemischte Plaque im Längsschnitt; (L): ca. 25% Lumen, 50%ige Flächenstenose im distalen Hauptstammtridritt durch gemischte vulnerable Plaque mit positivem Remodelling, Kalkspot 20–22h, (M): 3D-Rekonstruktion der Hauptstammtrifurkation, siehe positives Remodelling im Winkel zwischen distalem LM und LAD.

LM: Left Main; LAD: Left Anterior Descending Artery; RCA: Right Coronary Artery; NRS: Napkin Ring Sign; HU: Hounsfield Units

Moderne CCTA-Scanner zeigen mittlerweile eine der invasiven Angiographie gleichwertige Genauigkeit in der Erkennung von obstruktiv wirksamen Läsionen auch bei Patienten mit einer hohen KHK-Vortestwahrscheinlichkeit [82].

In der größten prospektiven multinationalen klinischen CCTA-Registerstudie (CONFIRM [COroNary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry]) konnte die prognostische Überlegenheit der CCTA im Vergleich zur klinischen Risikoevaluierung (und dem Kalzium-Scoring) dokumentiert werden. Das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis korrelierte mit dem Schweregrad der anatomischen Plaque-Last. Nicht nur kritische Stenosen, sondern schon das Vorhandensein von einer mässigen Atherosklerose (unter 50 %ige Stenosen) erhöhte das Risiko für einen Myokardinfarkt [83]. Diabetes mellitus, der als sogenanntes Äquivalent einer koronaren Herzkrankheit (KHK) gesehen wird, erfordert meist aggressive Maßnahmen zur Risikoreduktion von CVE [84]. In der CONFIRM-Studie zeigte sich bei 20–25 % der symptomatischen und bei 30 % der asymptomatischen Diabetiker, die keine Atherosklerose im CCTA aufwiesen, eine mit Nicht-Diabetikern vergleichbare exzellente Langzeitprognose. Ein weiterer indirekter Hinweis für die Bedeutung der Atherosklerose-Identifizierung war, dass nur Patienten mit einer CT-dokumentierten KHK (Atherosklerose-Phänotyp) von einer Statin- und ASS-Therapie profitierten [85]. Dass der KHK-Ausschluss asymptomatischer Diabetes-mellitus-Patienten mit einer ausgezeichneten CV-Prognose verbunden ist, während die Wahrscheinlichkeit für ein CVE linear mit dem Ausmaß der Plaque-Belastung ansteigt, konnte in weiteren Studien bestätigt werden [86, 87] (Abb. 4).

Die Langzeitaussagekraft der CCTA-geführten Atherosklerosediagnose wurde in einer prospektiven kanadischen Studie mit über > 8000 Patienten und dem längstem Follow-up demonstriert. Ein KHK-Ausschluss zeigte unabhängig von Klinik und Risiko-Score in einem Zeitraum von 7 Jahren eine exzellente Prognose. Die Wahrscheinlichkeit eines kardiovaskulären Ereignisses (tödlicher und nicht-letal Myokardinfarkt) nahm wiederum proportional mit der Plaque-Last zu [88].

Traditionellerweise konzentrierte man sich klinisch vor allem auf die Erkennung hämodynamisch wirksamer Lumenverengung (*per definitionem* $> 50\%$), um

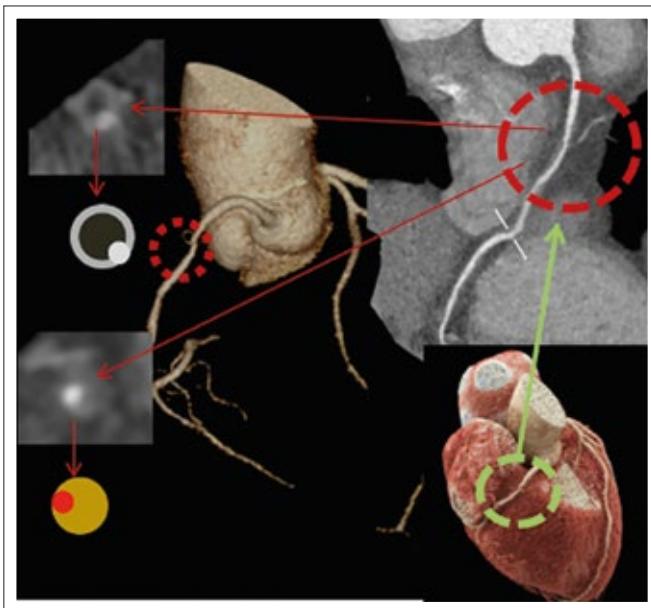


Abbildung 6: Hochrisikoplaque im Bereich der RCA, hohe Plaquelast, links oben NRS.

RCA: Right Coronary Artery; NRS: Napkin Ring Sign

Risikopatienten zu identifizieren und zu revaskularisieren. Die Identifizierung und **Charakterisierung von nicht-obstruktiv** wirksamen koronaren atherosklerotischen Plaques stand lange Zeit nicht im Fokus der Kliniker [36–41].

Die CCTA-Literatur zeigt nun konsistent (übereinstimmend mit Obduktionsbefunden), dass vor allem primär nicht-obstruktiv wirksame Plaques (um 50 % Stenosegrad) das Risiko für zukünftige CVE definieren [83–92]. In der kürzlich publizierten dänischen Kohortenstudie mit über 23.000 Patienten fanden in einem Beobachtungszeitraum von 4,3 Jahren > 65 % der CV-Ereignisse bei Patienten mit nicht-obstruktiv wirksamen Plaques statt [93]. Während die Kalk-Quantifizierung klar definiert und standardisiert ist, erfolgt die Plaque-Quantifizierung semiquantitativ deskriptiv nach Befall (gering, mittel-, hochgradig) der Koronarsegmente. Jedes zusätzlich befallene Segment erhöht das CVR signifikant [47, 75, 89, 94–96].

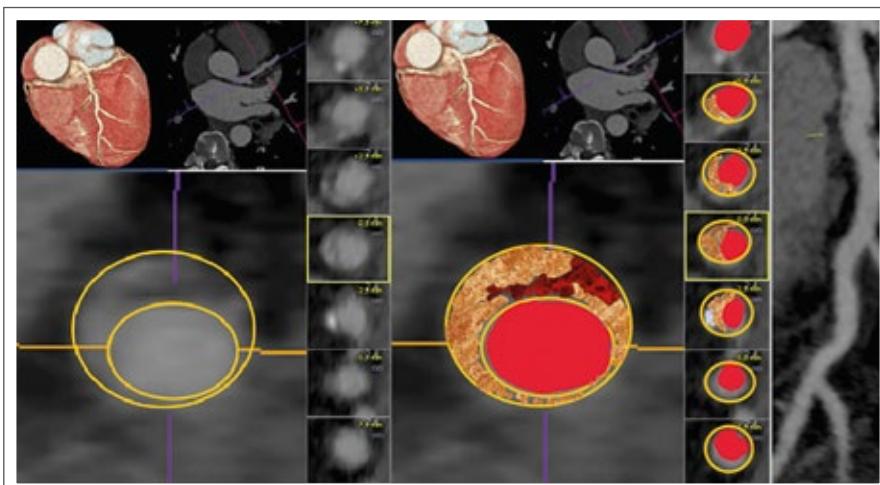


Abbildung 7: Hochrisikoplaque im Bereich der LAD, hohe Plaquelast (< 30 HU), Kalkspots, MLA 40 %, in der Graphik ist das Lumen rot, der nekrotische Kern schwarzrot, die fibroatheromatöse Plaque hellbraun dargestellt. © H. Schuchlenz

LAD: Left Anterior Descending Artery; MLA: Minimal Lumen Area

Neben der quantitativen Beurteilung der Plaques (> oder < 50 %) ist die qualitative Evaluierung der Plaque-Morphologie zur Domäne der CCTA geworden [47]. Die Bestimmung der Koronarplaque-Morphologie ist für die Vorhersage zukünftiger akuter Koronarsyndrome zunehmend wichtiger als die herkömmliche, alleinige Erkennung und Quantifizierung von Lumenstenosen [33, 47–49, 70, 75, 91, 93]. Die Prognosebestimmenden Plaque-Rupturen entwickeln sich typischerweise in den proximalen Abschnitten von LM, LAD, LCX und RCA. Diese Gefäßabschnitte sind (mittlere Größe von 3–4 mm) mit der CCTA optimal zu quantifizieren, da sie Koronarien bis 2 mm seriös beurteilen kann (Abb. 5).

Die seit Langem in pathohistologischen Studien definierten High-Risk-Plaque-Merkmale können bis auf die fibröse Kappe (fibröse Kappe des TCFA ist < 75 µm, die räumliche Auflösung der CCTA liegt bei 350 µm³) in der CCTA gut dargestellt werden (Abb. 5J, 6, 7). Die histologische Zusammensetzung der Plaques kann die CCTA mittels der Dichtemessung, die in Hounsfield-Einheiten (HU) angegeben wird, differenzieren. Es wird zwischen kalzifizierten und nicht-kalzifizierten Plaques unterschieden, nicht-kalzifizierte Plaques differenziert man in fibröse und lipidreiche Plaques. Die höchste Dichte hat Kalk, die niedrigste Dichte der nekrotische Kern der lipidreichen Plaque [76]. Je nach Dichtegrad entsprechen > 350 HU Kalk, zwischen 131–350 HU liegt eine primär fibröse Plaque vor; einem lipidreichen Fibroatherom entsprechen Werte zwischen 31 und 130 HU; von einem nekrotischen Kern spricht man bei < 30 HU.

Viele Vergleichsstudien dokumentieren eine hervorragende Übereinstimmung von IVUS (Goldstandard) und der CCTA-basierten Plaque-Quantifizierung und Plaque-Charakterisierung (Sensitivität und Spezifität > 90 %; Korrelation: r = 0,94) [97]. Der Vorteil des CCTA im Vergleich zum IVUS bzw. OCT liegt naturgemäß in seiner nicht-invasiven Natur und den geringeren Kosten [49, 98, 99]. Das schon von Glagov et al. beschriebene Phänomen des exzentrischen Remodellings (PR) kann mit der CCTA ebenso hervorragend dargestellt werden (Abb. 8). Wenn der äußere Gefäßdurchmesser ≥ 10 % des Referenzdurchmessers beträgt, liegt ein PR vor [34, 43, 45, 75, 100].

Sieht man in der CCTA einen voluminösen Plaque, der von einem Ring mit höheren Dichtewerten umgeben ist und niedrigere Dichtewerte im Plaque-Kern aufweist [33, 70, 75, 101, 102], entspricht das der typischen vulnerablen Plaque (TCFA). In der CCTA bezeichnet man diese Plaque-Morphologie als Serviettenring-Zeichen (Napkin Ring Sign [NRS], siehe Abb. 6 und 9).

Das Vorhandensein dieser Hochrisiko-Plaque-Marker ist, unabhängig vom Vorhandensein signifikanter Koronarstenosen oder positiver Stresstests, je nach Kombination und Ausprägung mit einer bis zu 70-fach höheren Wahrscheinlichkeit eines ACS assoziiert [33, 70, 75, 91, 93, 101–104].

Entzündung

Die Entzündung ist eine der Hauptdeterminanten der Atherosklerose und triggert konsekutiv die Atherothrombose, die sich klinisch als akutes Koronarsyndrom manifestiert [53–60]. Aktuelle Studien zeigen, dass das Herz-CT neben der Plaque-Charakterisierung die Fähigkeit hat, die koronare Inflammation indirekt über das perivaskuläre Fettgewebe (Fett-Dichte liegt zwischen –190 und –30 HU) zu erkennen [75, 105–107]. Der Entzündungsprozess führt nicht nur in der Herzkrankgefäßwand zu einem Umbau, sondern modifiziert durch chemische Botenstoffe auch das perivaskuläre Fettgewebe, indem es die Lipogenese (Differenzierung von vielen sogenannten Präadipozyten in wenige große ausgereifte lipidreiche Adipozyten) behindert. Dies hat zur Folge, dass dieses Fettgewebe eine andere morphologische Zusammensetzung/Dichte aufweist [108–113]. Der sogenannte Fettdichte-Index (FAI) korreliert invers mit der Adipozytentdifferenzierung. Ein FAI > -70 HU (z. B. –60) ist ein sogenannter CT-Biomarker für einen Entzündungsprozess im Kranzgefäß, der für zukünftige akute Koronarsyndrome verantwortlich ist. Dieser histologisch validierte CT-Biomarker hat sich (unterstützt durch maschinelles Lernen) in klinischen Studien als einer der aussagekräftigsten Prädiktoren für zukünftige akute Koronarsyndrome ausgezeichnet [114–116]. Die vaskulären CT-Biomarker werden in naher Zukunft noch genauer durch eine computerunterstützte automatisierte Auswertung für die klinische Anwendung zur Verfügung stehen [97]. Somit kann diese Technologie jene Patienten identifizieren, die u. a. von einer intensivierten Primärprävention mit Hochdosistatin, PCSK9-Hemmern, Thrombozytenaggregationshemmern und/oder eventuell auch von Entzündungsinhibitoren am ehesten profitieren.

Die Ergebnisse verschiedenster Studien zeigen, dass nur eine intensive lipidsenkende Therapie die Plaque-Progression aufhalten bzw. eine Plaque-Modifikation erreichen kann [117–119]. Zahlreiche invasive Studien konnten dokumentieren, dass die Reduktion des Plaque-Volumens (Δ PAV) unter der Statintherapie besser als LDL-Spiegel mit der Prognose korreliert [119, 120]. Außerdem ist die individuelle Gefäßreaktion (Δ PAV) nach einer Statintherapie sehr inhomogen [122–129]. Aufgrund ihrer Genauigkeit und Nicht-Invasivität wird die CCTA zunehmend in der Forschung eingesetzt, um die Wirkung medikamentöser Intervention auf die Plaque-Morphologie zu studieren. Die CCTA stellt nunmehr den goldenen Standard dar, um den Phänotyp der Koronaratherosklerose darzustellen [3, 98].

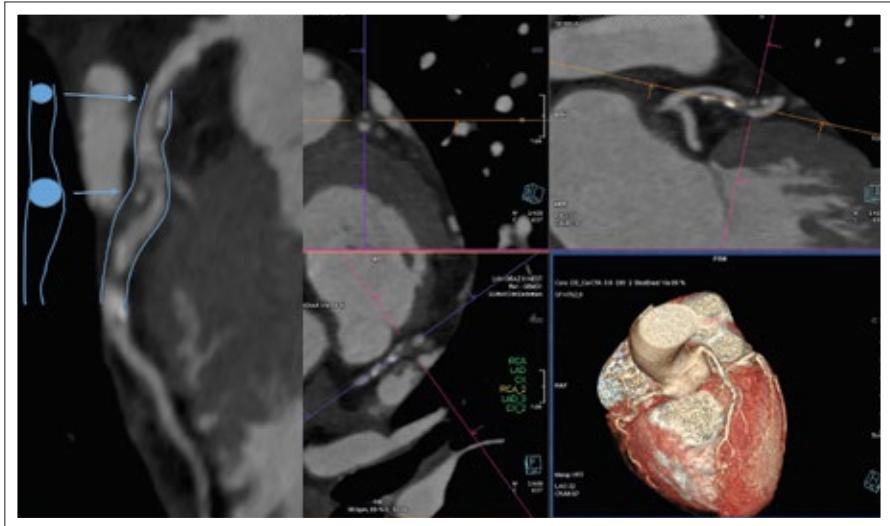


Abbildung 8: Nach dem Risiko-Score Niedrigrisikopatient (40 Jahre, Grenzwerthypertonie, LDL-Cholesterin 120 mg/dl), in der CCTA: hohe Plaquebelastung im LAD-Bereich mit positivem Remodelling. Dieser Patient profitiert sicher von einer Hochdosis-Statintherapie und wahrscheinlich von einem Thrombozyten-Aggregationshemmer.

LAD: Left Anterior Descending Artery

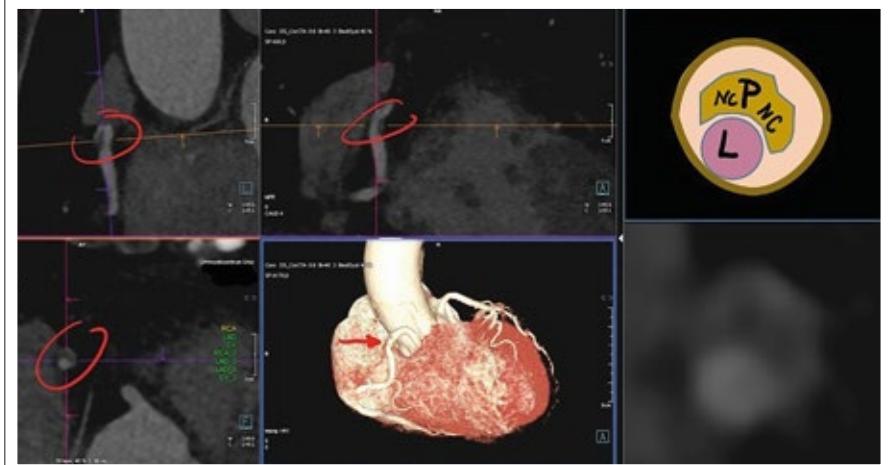


Abbildung 9: CCTA mit vulnerabler Plaque in der RCA (siehe rote Kreise und Pfeil). **Rechts:** Querschnitt, **oben:** Graphik. © H. Schuchlenz
L: Lumen; P: Soft Plaque; NC: nekrotischer Kern (HU < 30); heller Ring = NRS: Napkin Ring Sign

Eine rezenten CCTA-Studie (Progression of Atherosclerotic Plaque Determined by Computed Tomographic Angiography Imaging [PARADIGM Study], ein prospektives Multicenter-Register mit > 2000 Patienten mit 2 CT-Untersuchungen im Abstand von 2 Jahren) konnte zeigen, dass sich die Plaque-Progression unter Statintherapie um ca. 20 % reduzierte und in > 30 % die Zusammensetzung der Koronarplaques (von Hochrisiko- in stabile kalzifizierte Plaques) modifizierte [130].

In der REDUCE-IT-Studie wurde gezeigt, dass die Therapie mit Icosapent-Ethyl (EPA) (Sekundärprävention bei rund 70 %, Primärprävention bei rund 30 % der Teilnehmer, Einschluss: Triglycerid-Werte [150 bis maximal 500 mg/dl] und relativ niedrige LDL-Cholesterinwerte [40 bis 100 mg/dl] unter Behandlung mit Statinen) die frühen CV-Ereignisse um 25 % und die gesamten CV-Ereignisse um 32 % reduzierte [131]. Die folgende EVAPORATE-Studie (Effect of Vascepa on Improving Coronary Atherosclerosis in People With High Triglycerides Taking Statin Therapy) demonstrierte, dass die

meisten High-risk- (Low-Attenuation-) Koronarplaques unter dieser Therapie eine Regression erfahren [132].

Patienten mit einer Psoriasis haben aufgrund der chronischen aktiven Inflammation ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Es konnte mittels der CCTA nachgewiesen werden, dass diese Patienten schon in jungen Jahren signifikant mehr nicht-kalzifizierte Koronarplaques mit Hochrisiko-Merkmalen und einen pathologischen FAI aufweisen. In CCTA-Studien konnte dokumentiert werden, dass eine antiinflammatorische Therapie mit Biologika sowohl die „Koronarinfektion“ (FAI) wie auch die Plaquemorphologie positiv beeinflussen kann [133–135].

Auch wenn die wissenschaftliche Datenlage keinen Zweifel mehr daran zulässt, dass Cholesterin in kausalem Zusammenhang mit der Entstehung von atherosklerotisch bedingten Gefäßerkrankungen steht, ist die Patientencompliance häufig mangelhaft. Diese ist u. a. durch das regelmäßig in diversen Medien aufgegriffene Thema der „Cholesterinlügen“ bedingt [136]. Die CCTA hat bewiesen, dass sie individuelle Phänotypen der Atherosklerose identifizieren kann. Damit könnte man auch die vielseits in der Öffentlichkeit erhoben Vorwürfe der Übertherapie gesunder Menschen entkräften [136]. In zahlreichen retro- und prospektiven Herz-CT-Studien konnte auch festgestellt werden, dass die Visualisierung der KHK zu einer häufigeren Verschreibung von Statinen durch die betreuenden Ärzte und zu einer besseren Medikamentenadhärenz der Patienten führte [137–145].

■ Zusammenfassung

Die CCTA ist die genaueste nicht-invasive Methode, um die koronare Atherosklerose zuverlässig zu identifizieren. Aufgrund der überzeugenden Evidenz wird die koronare CTA als die am besten validierte, nicht-invasive Methode zur Phänotypisierung der koronaren Atherosklerose zunehmend in großen prospektiven, epidemiologischen Studien angewendet.

Das Fehlen einer Atherosklerose im CCTA ist mit einer hervorragenden Langzeitprognose verbunden. Vaskuläre Veränderungen, die mit einem erhöhten Risiko für ein ACS verbunden sind, kann die CCTA gut charakterisieren. Wenn trotz CV-Risikofaktoren in der CCTA keine Atherosklerose vorhanden ist, muss man davon ausgehen, dass diese Patienten eine Untergruppe darstellen, die für die proatherosklerotischen Wirkungen der Risikofaktoren weniger anfällig ist. Weiters konnte gezeigt werden, dass bei Patienten ohne Atherosklerose die 5-Jahres-MACE-Raten nicht wesentlich durch die traditionellen Risikofaktoren erhöht sind. Diese Patienten profitierten auch nicht von einer aggressiven Primärprävention. Sogar Diabetes mellitus war bei Patienten ohne vaskulärem Biomarker nicht mit erhöhtem MACE assoziiert.

Andererseits stellen vulnerable nicht-obstruktive Plaques trotz niedrigem klinischen Risiko-Score einen vaskulären Biomarker für einen bösartigen Phänotyp dar, der mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet ist. Diese Patienten profitieren von einer intensivierten Primärprävention. Dies unterstreicht die prognostische Bedeutung des CCTA-gestützten vaskulären Biomarkers, der den messbaren Phänotyp

der lebenslangen Exposition von bekannten unbekannten Risikofaktoren für die koronare Atherosklerose abbildet. Obwohl es keine (abgeschlossenen) randomisierten Primärpräventions-Studien gibt, welche die Auswirkung einer CCTA-basierten subklinischen Atherosklerosetherapie bei asymptomatischen Patienten untersucht hat, geben die kürzlich veröffentlichte SCOT-HEART- (Scottish Computed Tomography of the Heart-) 5-Jahres-Ergebnisse doch einen Vorgeschmack darauf, was diese mit großer Wahrscheinlichkeit zeigen werden [146].

Patienten mit nicht-obstruktiv wirksamen vulnerablen Plaques hatten unabhängig von Klinik (keine, atypische oder typische AP) das höchste Risiko – sowohl für einen tödlichen als auch nicht-letal Myokardinfarkt. In der CT-Kohorte erfolgte die Therapie der CCTA-geführten objektivierten Atherosklerose, während in der Kontrollgruppe die Entscheidung zur medikamentösen Behandlung den Leitlinien entsprechend auf Grundlage der Risikoabschätzung getroffen wurde. In der SCOT-HEART-Studie trat unabhängig von Klinik und Risiko eine signifikante Ereignisreduktion bei den Patienten auf, die aufgrund des Vorhandenseins einer visualisierten Atherosklerose mit Statinen, ACE-Hemmern und Aspirin behandelt wurden.

Mit dieser Studie gibt es nun eine klare wissenschaftliche Evidenz, dass die individuelle Plaque-Bewertung das Risiko eines akuten Koronareignisses erstens besser vorhersagt als die etablierten Risiko-Scores und zweitens die Therapie der Atherosklerose die letalen und nicht-tödlichen Herzinfarkte um 41 % reduzieren konnte. Es besteht nun die Möglichkeit, nicht eine rechnerisch abgeschätzte Wahrscheinlichkeit, sondern eine objektivierte Krankheit zu behandeln.

Laufende randomisierte Studien wie SCOT-Heart II (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03920176>) sowie die prospektiven Kohortenregister (Copenhagen Generals Population Study oder die Swedish Cardiopulmonary Bioimage Study) werden uns in den kommenden Jahren die Bedeutung des CCTA-gestützten vaskulären Biomarkers für die Primärprävention klar darlegen.

■ Danksagung

Ein besonderer Dank gilt dem Diagnostikzentrum Graz Mariatrost (Univ.-Doz. Dr. Kullnig und Team) für die hervorragende Kooperation. Alle CT-Bilder dieser Arbeit stammen von Untersuchungen mit einem Dual-Source-CT-Scanner SOMATOM Force™ der Firma Siemens.

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

1. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (Suppl): C7–12.
2. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Heart disease and stroke statistics – 2019 update: A report from the American Heart Association*. *Circulation* 2019;139: e56–e528.
3. Voros S, Maurovich-Horvat P, Marvasti IB, et al. Precision phenotyping, panomics and systems-level bioinformatics to delineate complex biologies of atherosclerosis: rationale and design of the “Genetic Loci and the Burden of Atherosclerotic Lesions” (“GLOBAL” Study). *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2014; 8: 442–51.
4. Yusuf S, Rangarajan S, Teo K, et al. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and

high-income countries. *N Engl J Med* 2014; 371: 818–27.

5. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts. Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation). *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–81.

6. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation* 2014; 129: S49–S73.

7. Capewell S, O'Flaherty M. Rapid mortality falls after riskfactor changes in populations. *Lancet* 2011; 378: 752–3.

8. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2018; 39: 213–60.

9. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37: 267–315.

10. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, INTERHEART Study Investigators, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–52.

11. Libby P. The forgotten majority: unfinished business in cardiovascular risk reduction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1225–8.

12. Kannel WB, Schatzkin A. Sudden death: lessons from subsets in population studies. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5 (6 Suppl): 141B–9B.

13. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical Practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2003; 10: S1–S78.

14. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. on behalf of the SCORE project group: Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987–1003.

15. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1209–27.

16. Mortensen MB, Afzal S, Nordestgaard BG, Falk E. The high-density lipoprotein-adjusted SCORE model worsens SCORE-based risk classification in a contemporary population of 30,824 Europeans: the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J* 2015; 36: 2446–53.

17. Mortensen MB, Nordestgaard BG, Afzal S, Falk E. ACC/AHA guidelines superior to ESC/EAS guidelines for primary prevention with statins in non-diabetic Europeans: the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J* 2017; 38: 586–94.

18. Bødtker Mortensen M, Falk E. Limitations of the SCORE-guided European guidelines on car-

diovascular disease prevention. *Eur Heart J* 2017; 38: 2259–63.

19. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med* 2008; 358: 1336–45.

20. Greenland P, Smith SC Jr, Grundy SM. Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people: role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests. *Circulation* 2001; 104: 1863–7.

21. Dudas K, Lappas G, Stewart S, Rosengren A. Trends in out-of-hospital deaths due to coronary heart disease in Sweden (1991 to 2006). *Circulation* 2011; 123: 46–52.

22. Head T, Henni L, Andreev VP, et al. Accelerated coronary atherosclerosis not explained by traditional risk factors in 13% of young individuals. *Am Heart J* 2019; 208: 47–54.

23. Faggiano P, Dasseni N, Gabaiotti N, et al. Cardiac calcification as a marker of subclinical atherosclerosis and predictor of cardiovascular events: A review of the evidence. *Eur J Prev Cardiol* 2019; 26: 1191–204.

24. Shah PK. Screening asymptomatic subjects for subclinical atherosclerosis: can we, does it matter, and should we? *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 98–105.

25. Raggi P. Coronary-calcium screening to improve risk stratification in primary prevention. *J La State Med Soc* 2002; 154: 314–8.

26. Ware JH. The limitations of risk factors as prognostic tools. *N Engl J Med* 2006; 355: 2615–7.

27. Lauer MS. Primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: the high public burden of low individual risk. *JAMA* 2007; 297: 1376–8.

28. Joshi PH, Patel B, Blaha MJ, et al. Coronary artery calcium predicts cardiovascular events in participants with a low lifetime risk of Cardiovascular disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2016; 246: 367–73.

29. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient – Part III: executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *Am J Cardiol* 2006; 98: 2H–15H.

30. Budoff MJ, Hokanson JE, Nasir K, et al. Progression of coronary artery calcium predicts all-cause mortality. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 1229–36.

31. Otsuka F, Kramer MCA, Woudstra P, et al. Natural progression of atherosclerosis from pathologic intimal thickening to late fibroatheroma in human coronary arteries: a pathology study. *Atherosclerosis* 2015; 241: 772–82.

32. Fuster V, Lewis A. Conner memorial lecture: Mechanisms leading to myocardial infarction: Insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90: 2126–46.

33. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316: 1371–5.

34. Smits PC, Pasterkamp G, de Jaegere PJ, et al. Coronary artery disease: Arterial remodeling and clinical presentation. *Heart* 1999; 82: 461–4.

35. Schaar JA, Muller JE, Falk E, et al. Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. Report of a meeting on the vulnerable plaque, June 17 and 18, 2003, Santorini, Greece. *Eur Heart J* 2004; 25: 1077–82.

36. Burke AP, et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997; 336: 1276–82.

37. Virmani R, Burke AP, Farb A, et al. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (Suppl.): C13–C18.

38. Sakakura K, Nakano M, Otsuka F, et al. Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression. *Heart Lung Circ* 2013; 22: 399–411.

39. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, et al. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J* 2013; 34: 719–28.

40. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1262–75.

41. Narula J, et al. Arithmetic of vulnerable plaques for noninvasive imaging. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5 (Suppl. 2): S2–S10.

42. Nakamura M, Nishikawa H, Mukai S, et al. Impact of coronary artery remodeling on clinical presentation of coronary artery disease: An intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 63–9.

43. von Birgelen C, Klinkhart W, Mintz GS, et al. Plaque distribution and vascular remodeling of ruptured and nonruptured plaques in the same vessel: An intravascular ultrasound study in vivo. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1864–70.

44. Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR, et al. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes. *Circulation* 1999; 101: 598–603.

45. Pasterkamp G, Fitzgerald PF, de Kleijn DPV. Atherosclerotic expansive remodeled plaques: a wolf in sheep's clothing. *J Vasc Res* 2002; 39: 514–23.

46. Hoffmann U, Moselewski F, Nieman K, et al. Noninvasive assessment of plaque morphology and composition in culprit and stable lesions in acute coronary syndrome and stable lesions in stable angina by multidetector computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1655–62.

47. Narula J, Nakano M, Virmani R, et al. Histopathologic characteristics of atherosclerotic coronary disease and implications of the findings for the invasive and noninvasive detection of vulnerable plaques. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1041–51.

48. Fischer C, Hulten E, Belur P, et al. Coronary CT angiography versus intravascular ultrasound for estimation of coronary stenosis and atherosclerotic plaque burden: a meta-analysis. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2013; 7: 256–66.

49. Mann JM, Davies MJ. Vulnerable plaque. Relation of characteristics to degree of stenosis in human coronary arteries. *Circulation* 1996; 94: 928–31.

50. Fishbein MC. The vulnerable and unstable atherosclerotic plaque. *Cardiovasc Pathol* 2010; 19: 6–11.

51. Varnava AM, Mills PG, Davies MJ. Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability. *Circulation* 2002; 105: 939–43.

52. Arbustini E, Grasso M, Diegoli M. Coronary atherosclerotic plaques with and without thrombus in ischemic heart syndromes: a morphologic, immunohistochemical, and biochemical study. *Am J Cardiol* 1991; 68 (Suppl.): 36B–50B.

53. 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* 1994; 89: 36–44.

54. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, et al. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes: Implications for plaque rupture. *Circulation* 1994; 90: 775–8.

55. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657–71.

56. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–26.

57. Corrales-Medina V, Madji M, Musher DM. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 83–92.

58. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centres for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499–511.

59. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, et al. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2002; 347: 5–12.

60. Budoff MJ, Mayrhofer T, Ferencik M, et al. Prognostic value of coronary artery calcium in the PROMISE study (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation* 2017; 136: 1993–2005.

61. Paixao AR, Ayers CR, El Sabbagh A, et al. Coronary artery calcium improves risk classification in younger populations. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8: 1285–93.

62. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 827–32.

63. Nicoll R, Wiklund U, Zhao Y, et al. The coronary calcium score is a more accurate predictor of significant coronary stenosis than conventional risk factors in symptomatic patients: euro-CCAD study. *Int J Cardiol* 2016; 207: 13–9.

64. Erbel R, Möhlenkamp S, Moebus S, et al. Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1397–406.

65. McClelland RL, Jorgensen NW, Budoff M, et al. 10-year coronary heart disease risk prediction using coronary artery calcium and traditional risk factors: derivation in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) with validation in the HNR (Heinz Nixdorf Recall) Study and the DHS (Dallas Heart Study). *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 1643–53.

66. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1860–70.

67. Beckman JA, Ganz J, Creager MA, et al. Relationship of clinical presentation and calcification of culprit coronary artery stenoses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1618–22.

68. Ehara S, Kobayashi Y, Yoshiyama M, et al. Spotty calcification typifies the culprit plaque in patients with acute myocardial infarction: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 2004; 110: 3424–9.

69. Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, et al. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 49–57.

70. Motoyama S, Ito H, Sarai M, et al. Plaque characterization by coronary computed tomography angiography and the likelihood of acute coronary events in mid-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 337–46.

71. Mori H, Torii S, Kutyna M, et al. Coronary artery calcification and its progression: what does it really mean? *J Am Coll Cardiol Img* 2018; 11: 127–42.

72. Criqui MH, Denenberg JO, Ix JH, et al. Calcium density of coronary artery plaque and risk of incident cardiovascular events. *JAMA* 2014; 311: 271–8.

73. van Rosendael AR, Narula J, Lin FY, et al. Association of high-density calcified 1K plaque with risk of acute coronary syndrome. *JAMA Cardiol* 2020; 5: 282–90.

74. Achenbach S, Raggi P. Imaging of coronary atherosclerosis by computed tomography. *Eur Heart J* 2010; 31: 1442–8.

75. Shaw LJ, Blankstein R, Bax JJ, et al. Society of Cardiovascular Computed Tomography / North American Society of Cardiovascular Imaging – Expert consensus document on coronary CT imaging of atherosclerotic plaque. *JCT* 2021; 15: P93–109.

76. Chen MY, Shanbhag SM, Arai AE, et al. Submillisievert median radiation dose for coronary angiography with a second-generation 320-detector row CT scanner in 107 consecutive patients. *Radiology* 2013; 267: 7 6–85.

77. Øvrehus KA, Schuhbaeck A, Marwan M, et al. Reproducibility of semi-automatic coronary plaque quantification in coronary CT angiography with sub-mSv radiation dose. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2015; 10: 114–20.

78. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1724–32.

79. Han D, Hartaigh B, Gransar H, et al. Incremental prognostic value of coronary computed tomography angiography over coronary calciumscoring for major adverse cardiac events in elderly asymptomatic individuals. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018; 19: 675–83.

80. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41: 407–77.

81. Timmis A, Roobottom CA. National Institute for Health and Care Excellence updates the stable chest pain guideline with radical changes to the diagnostic paradigm. *Heart* 2017; 103: 982–6.

82. Mancini GP, Leipsic J, Budoff M, et al. Cardiac computed tomographic angiography followed by invasive angiography in patients with moderate or severe ischemia. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021; 14: 1384–93.

83. Min JK, Dunning A, Lin FY, et al. Age- and sex-related differences in allcause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: an International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 849–60.

84. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–34.

85. Chow BJ, Small G, Yam Y, et al. CONFIRM Investigators. Prognostic and therapeutic implications of statin and aspirin therapy in individuals with nonobstructive coronary artery disease: results from the CONFIRM (Coronary CT Angiography EvaluationN for Clinical Outcomes: an International Multicenter registry) registry. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35: 981–9.

86. Kang SH, Park GM, Lee SW, et al. Long-term prognostic value of coronary CT angiography in asymptomatic type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol Img* 2016; 9: 1292–300.

87. Andreini D, Pontone G, Mushtaq S, et al. Prognostic value of multidetector computed tomography coronary angiography in diabetes: excellent long-term prognosis in patients with normal coronary arteries. *Diabetes Care* 2013; 36: 1834–41.

88. Chow BJW, Yam Y, Small G, et al. Prognostic durability of coronary computed tomography angiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021; 22: 331–8.

89. Bittencourt MS, Hulten E, Ghoshhajra B, et al. Prognostic value of nonobstructive and obstructive coronary artery disease detected by coronary computed tomography angiography to identify cardiovascular events. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 282–91.

90. Beigel R, Brosh S, Goitein O, et al. Prognostic implications of nonobstructive coronary artery disease in patients undergoing coronary computed tomographic angiography for acute chest pain. *Am J Cardiol* 2013; 111: 941–5.

91. Williams MC, Moss AJ, Dweck M, et al. Coronary artery plaque characteristics associated with adverse outcomes in the SCOT-HEART Study. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 291–301.

92. Nerlekar N, Ha FJ, Cheshire C, et al. Computed tomographic coronary angiography-derived plaque characteristics predict major adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018; 11: e006973.

93. Mortensen MB, Dzaye O, Steffensen FH, et al. Impact of plaque burden versus stenosis on ischemic events in patients with coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 2803–13.

94. Min JK, Shaw LJ, Devereux RB, et al. Prognostic value of multidetector coronary computed tomographic angiography for prediction of all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1161–70.

95. Bamberg F, Sommer WH, Hoffmann V, et al. Meta-analysis and systematic review of the long-term predictive value of assessment of coronary atherosclerosis by contrast-enhanced coronary computed tomography angiography. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 2426–36.

96. Naoum C, Berman DS, Ahmadi A, et al. Predictive value of age- and sex-specific nomograms of global plaque burden on coronary computed tomography angiography for major cardiac events. *Circulation Cardiovasc Imaging* 2017; 10: e004896.

97. Boogers MJ, Broersen A, van Velzen JE, et al. Automated quantification of coronary plaque with computed tomography: comparison with intravascular ultrasound using a dedicated registration algorithm for fusion-based quantification. *Eur Heart J* 2012; 33: 1007–16.

98. Voros S, Rinehart S, Qian Z, et al. Coronary atherosclerosis imaging by coronary CT angiography: current status, correlation with intravascular interrogation and metaanalysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011; 4: 537–97.

99. Voros S, Rinehart S, Qian Z, et al. Prospective validation of standardized, 3-dimensional, quantitative coronary computed tomographic plaque measurements using radiofrequency backscatter intravascular ultrasound as reference standard in intermediate coronary arterial lesions: results from the ATLANTA (assessment of tissue characteristics, lesion morphology, and hemodynamics by angiography with fractional flow reserve, intravascular ultrasound and virtual histology, and noninvasive computed tomography in atherosclerotic plaques) study. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4: 198–208.

100. Gauss S, Achenbach S, Pfleiderer T, et al. Assessment of coronary artery remodelling by dual-source CT: a head-to-head comparison with intravascular ultrasound. *Heart (British Cardiac Society)* 2011; 97: 991–7.

101. Pfleiderer T, Marwan M, Schepis T, et al. Characterization of culprit lesions in acute coronary syndromes using coronary dual-source CT angiography. *Atherosclerosis* 2010; 211: 437–44.

102. Otsuka K, Fukuda S, Tanaka A, et al. Napkin-ring sign on coronary CT angiography for the prediction of acute coronary syndrome. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 448–57.

103. Puchner SB, Liu T, Mayrhofer T, et al. High-risk plaque detected on coronary CT angiography predicts acute coronary syndromes independent of significant stenosis in acute chest pain: results from the ROMICAT-II trial. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 684–92.

104. Bittner DO, Mayrhofer T, Puchner SB, et al. Coronary computed tomography angiography-specific definitions of high-risk plaque features improve detection of acute coronary syndrome. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018; 11: e007657.

105. Oikonomou E, West H, Antoniades C. Cardiac computed tomography assessment of coronary inflammation and other plaque features. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019; 39: 2207–19.

106. Rudd J, Hyafil F, Fayad Z. Inflammation imaging in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 1009–16.

107. Camici PG, Rimoldi OE, Gaemperli O, Libby P. Non-invasive anatomic and functional imaging of vascular inflammation and unstable plaque. *Eur Heart J* 2012; 33: 1309–17.

108. Margaritis M, Antonopoulos AS, Digby J, et al. Interactions between vascular wall and perivascular adipose tissue reveal novel roles for adiponectin in the regulation of endothelial nitric oxide synthase function in human vessels. *Circulation* 2013; 127: 2209–21.

109. Antonopoulos AS, Sanna F, Sabharwal N, et al. Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat. *Sci Transl Med* 2017; 9: eaal2658.

110. Antoniades C, Kotanidis CP, Berman DS. State-of-the-art review article. Atherosclerosis affecting fat: What can we learn by imaging perivascular adipose tissue? *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2019; 13: 288–96.

111. Tanaka K, Sata M. Roles of perivascular adipose tissue in the pathogenesis of atherosclerosis. *Front Physiol* 2018; 9: 3.

112. Mancini J, Oikonomou EK, Antoniades C. Perivascular adipose tissue and coronary atherosclerosis. *Heart* 2018; 104: 1654–62.

113. Prati F, Marco V, Paoletti G, et al. Coronary inflammation: why searching, how to identify and treat it? *Eur Heart J Suppl* 2020; 22(Suppl E): E121–E124.

114. Oikonomou EK, Marwan M, Desai MY, et al. Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk (the CRISP CT study): a post-hoc analysis of prospective outcome data. *Lancet* 2018; 392: 929–39.

115. Oikonomou EK, Williams MC, Kotanidis CP, et al. A novel machine learning-derived radio transcriptomic signature of perivascular fat improves cardiac risk prediction using coronary CT angiography. *Eur Heart J* 2019; 40: 3529–43.

116. Oikonomou EK, Desai MY, Marwan M, et al. Perivascular fat attenuation index stratifies cardiac risk associated with high-risk plaques in the CRISP-CT Study. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 755–7.

117. Ahmadi A, Narula J. Primary and secondary prevention of subclinical and clinical atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol Img* 2017; 10: 447–50.

118. Tsujita J, Sugiyama S, Sumida H, et al. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 495–507.

119. O'Keefe JH Jr, Cordain L, Harris WH, et al. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2142–6.

120. Takano M, Mizuno K, Yokoyama S, et al. Changes in coronary plaque color and morphology by lipid-lowering therapy with atorvastatin: serial evaluation by coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 680–6.

121. Kini AS, Baber U, Kovacic JC, et al. Changes in plaque lipid content after short-term intensive versus standard statin therapy: the YELLOW trial (reduction in yellow plaque by aggressive lipidlowering therapy). *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 21–9.

122. Shin S, Park HB, Chang HJ, et al. Impact of intensive LDL cholesterol lowering on coronary artery atherosclerosis progression: a serial CT angiography study. *J Am Coll Cardiol Img* 2017; 10: 437–46.

123. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 316: 2373–84.

124. Tsujita J, Sugiyama S, Sumida H, et al. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 495–507.

125. Ridker PM, Mora S, Rose L. Per cent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. *Eur Heart J* 2016; 37: 1373–9.

126. von Birgelen C, Hartmann M, Mintz GS, et al. Relation between progression and regression of atherosclerotic left main coronary artery disease and serum cholesterol levels as assessed with serial long-term follow-up intravascular ultrasound. *Circulation* 2003; 108: 2757–62.

127. D'Ascenzo F, Agostoni P, Abbate A, et al. Atherosclerotic coronary plaque regression and the risk of adverse cardiovascular events: a meta-regression of randomized clinical trials. *Atherosclerosis* 2013; 226: 178–85.

128. Peters BJ, Pett H, Klungel OH, et al. Genetic variability within the cholesterol lowering pathway and the effectiveness of statins in reducing the risk of MI. *Atherosclerosis* 2011; 217: 458–64.

129. Puri R, Nissen SE, Nicholls SJ. Statin-induced coronary artery disease regression rates differ in men and women. *Curr Opin Lipidol* 2015; 26: 276–81.

130. Lee SE, Sung JM, Andreini D, et al. Differential association between the progression of coronary artery calcium score and coronary plaque volume progression according to statins: the Progression of Atherosclerotic Plaque Determined by Computed Tomographic Angiography Imaging (PARADIGM) study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019; 20: 1307–14.

131. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380: 11–22.

132. Budoff MJ, et al. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial. *Eur Heart J* 2020; 41: 3925–32.

133. Lerman JB, Joshi AA, Chaturvedi A, et al. Coronary plaque characterization in psoriasis reveals high-risk features that improve after treatment in a prospective observational study. *Circulation* 2017; 136: 263–76.

134. Hjuler KF, Böttcher M, Vestergaard C, et al. Increased prevalence of coronary artery disease in severe psoriasis and severe atop dermatitis. *Am J Med* 2015; 128: 1325.

135. Elnabawi YA, Oikonomou EK, Dey AK, et al. Association of biologic therapy with coronary inflammation in patients with psoriasis as assessed by perivascular fat attenuation index. *JAMA Cardiol* 2019; 4: 885–91.

136. Diamond DM, de Lorgeril M, Kendrick M, et al. Formal comment on „Systematic review of the predictors of statin adherence for the primary prevention of cardiovascular disease“. *PLoS One* 2019; 14: e0205138.

137. Orakzai RH, Nasir K, Orakzai SH, et al. Effect of patient visualization of coronary calcium by electron beam computed tomography on changes in beneficial lifestyle behaviors. *Am J Cardiol* 2008; 101: 999–1002.

138. Kalia NK, Cespedes L, Youssef G, et al. Motivational effects of coronary artery calcium scores on statin adherence and weight loss. *Coron Artery Dis* 2015; 26: 225–30.

139. Schwartz J, Allison M, Wright CM. Health behavior modification after electron beam computed tomography and physician consultation. *J Behav Med* 2011; 34: 148–55.

140. Mamudu HM, Paul TK, Veeranki SP, et al. The effects of coronary artery calcium screening on behavioral modification, risk perception, and medication adherence among asymptomatic adults: a systematic review. *Atherosclerosis* 2014; 236: 338–50.

141. Gupta A, Lau E, Varshney R, et al. The identification of calcified coronary plaque is associated with initiation and continuation of pharmacological and lifestyle preventive therapies. *JACC: Cardiovasc Imaging* 2017; 10: 833–42.

142. Rozanski A, Gransar H, Shaw LJ, et al. Impact of coronary artery calcium scanning on coronary risk factors and downstream testing the EISNER (early identification of subclinical atherosclerosis by noninvasive imaging research) prospective randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1622–32.

143. Rozanski A, Muhlestein JB, Berman DS. Primary prevention of CVD: the role of imaging trials. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017; 10: 304–17.

144. Mols RE, Jensen JM, Sand NP, et al. Visualization of coronary artery calcification: influence on risk modification. *Am J Med* 2015; 128: 1023.e23–31.

145. Adamson PD, Williams MC, Dweck MR, et al. Guiding therapy by coronary CT angiography improves outcomes in patients with stable chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 2058–70.

146. Newby DE, Adamson PD, et al; SCOT-HEART Investigators. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2018; 379: 924–33.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HFT QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)