

Sehr geehrte Mitglieder der AG Kardio CT,

Im aktuellen Newsletter möchten wir eine kürzlich publizierte Arbeit zum Thema „Unterschiede der globalen versus lokalen Koronarverkalkung in Patienten mit akutem Koronarsyndrom: Das Kalziumparadoxon“ vorstellen (s.u.). Wenn Sie Interesse daran haben, die besprochene Publikation als PDF zu erhalten, melden Sie sich bitte bei uns.

Bei dieser Gelegenheit möchten wir die Mitglieder der AG24 sowie die Nukleusmitglieder unserer Arbeitsgruppe bitten sich Gedanken zu machen über mögliche Studien oder Metaanalysen, die wir gemeinsam im Bereich der kardialen Computertomographie durchführen könnten. Denkbar wären insbesondere Metaanalysen von Daten im Bereich Strahlenexposition mittels Kardio-CT, die Wertigkeit des Kardio-CTs bei der Planung von interventionellen Eingriffen wie TAVI oder aber auch PCI oder der Stellenwert der Plaquekomposition mittels Kardio-CT für das Vorhersagen von kardialen Ereignissen. Auch Ideen zu Übersichtsarbeiten, die wir gemeinsam angehen könnten sind herzlich willkommen. Natürlich nehmen wir auch Ideen entgegen für die Vorstellung von interessanten aktuellen Studien aus der kardialen Bildgebung.

**Differences in the association of total versus local coronary artery calcium with acute coronary syndrome and culprit lesions in patients with acute chest pain: The coronary calcium paradox.**

**Grigorios Korosoglou & Mohamed Marwan:**

**Originalveröffentlichung:** Puchner SB, Mayerhofer T et al, Atherosclerosis 2018; pii: S0021-9150(18)30202-8

**Editorial commentary:** Korosoglou G, Giusca S et al, Atherosclerosis 2018; pii: S0021-9150(18)30250-8.

Die Studie veröffentlicht in *Atherosclerosis* durch Puchner et al untersuchte die Assoziation zwischen dem Gesamtausmaß sowie der regionalen Verteilung der Koronarverkalkung und dem Auftreten vom akuten Koronarsyndrom (ACS) in Patienten mit akutem Thoraxschmerzen <sup>(1)</sup>, eine Patientenkohorte stammend aus der ROMICAT II Studie <sup>(2)</sup>. In dieser Studie wurde zwischen der globalen Koronarverkalkung im Sinne des ‚Agatston score‘ und der lokalen Verkalkung unterschieden. Die Autoren wollten somit 1. Die Rolle der Gesamtverkalkung auf das Auftreten eines Koronarsyndroms auf Patientenebene untersuchen sowie 2. Die Wahrscheinlichkeit der jeweiligen lokal verkalkten Läsion für die Entstehung einer Plaqueruptur im Sinne einer ‚culprit‘ Läsion abschätzen. Auf Grund von früheren experimentellen aber auch klinischen Studien <sup>(3)</sup> sind die Autoren davon ausgegangen, dass je stärker der Verkalkungsgrad einer Läsion ist, desto geringer die Wahrscheinlichkeit einer Ruptur und somit der klinischen Manifestation eines akuten Koronarsyndroms wäre.

Eingeschlossen wurden 37 Patienten mit akutem Koronarsyndrom und 223 Kontrollen. Bei allen Patienten ist eine Kontrastmittel-unterstützte CT Angiographie durchgeführt worden. Die CT Angiographien wurden in allen Patienten systematisch analysiert. Die Analyse konzentrierte sich auf den Stenosegrad der identifizierten Läsionen sowie auf Risikocharakteristika wie 1. ein positives remodeling (remodeling index > 1.1.), 2. eine milde Verkalkung der Läsionen (‚spotty calcification‘), 3. niedrige Kontrastdichte innerhalb der Plaques (<30 HU) und 4. das ‚napkin-ring‘ Zeichen (Plaques mit einem zentralen Kern niedriger Kontrastdichte, umrundet von Plaquekomponenten ohne oder mit wenig Verkalkung aber mit höherer Kontrastdichte im Vergleich zum zentralen Kern). Auf Patientenebene wurde der Agatston score berechnet. Weiterhin wurde die Koronarverkalkung sowie die Verkalkungsdichte auf segmentale Ebene analysiert. In 32 von insgesamt 37 Patienten mit akutem Koronarsyndrom wurde eine Herzkatheteruntersuchung angefertigt. Achtundzwanzig von diesen 32 Patienten wurden interventionell mittels PCI behandelt. In diesen 32 Patienten wurden die ‚culprit‘ Läsionen dem Gefäßabschnitt zugeordnet, die mittels PCI nachträglich behandelt worden ist. In 4 Patienten, die mittels ACB-Operation behandelt wurden, wurden die ‚culprit‘ Läsionen, allen angiographischen Bezirken zugeordnet mit einem Stenosegrad  $\geq 70\%$  bzw. mit einem Stenosegrad  $\geq 50\%$  im Bereich des Hauptstammes. In den 5 Patienten, bei den keine invasive Angiographie durchgeführt wurde, wurden die ‚culprit‘ Läsionen, angiographischen Bezirken zugeordnet

mit einem Stenosegrad  $\geq 70\%$  und mit positivem Ischämienachweis mittels nicht invasiver Stressuntersuchung.

Die Gesamtpatientenkohorte schloss 260 Patienten aus der ROMICAT II Studie ein. Siebenunddreißig davon hatten ein akutes Koronarsyndrom, 5 davon hatten einen Myokardinfarkt und die übrigen 32 hatten instabile Angina. Patienten mit akutem Koronarsyndrom hatten einen viel höheren Agatston score verglichen mit Patienten ohne ACS (229.3 in Patienten mit versus 26.6 in Patienten ohne ACS,  $p < 0,001$ ). Weiterhin zeigten Patienten mit ACS viel häufiger Koronarstenosen  $\geq 50\%$  (78% versus 7%,  $p < 0,001$ ) und Plaques mit eins oder mehr der sogenannten Risikocharakteristika wie positives remodeling, milde Verkalkung, Plaques mit niedriger Kontrastdichte und das ‚napkin-ring‘ Zeichen (95% versus 59%,  $p < 0,001$ ). Der Agatston score war im Gegensatz zu konventionellen atherogenen Risikofaktoren prädiktiv für die Vorhersage eines akuten Koronarsyndroms auf Patientenebene. Auf regionaler Basis wurden 41 ‚culprit‘ und 200 ‚non-culprit‘ Läsionen in Patienten mit akutem Koronarsyndrom erfasst und statistisch analysiert. Hier zeigte sich keine Assoziation zwischen Verkalkungsgrad und Plaqueruptur. ‚Culprit‘ Läsionen zeigten einen ähnlich hohen Verkalkungsgrad im Vergleich zu ‚non-culprit‘ Läsionen. Auch bezüglich der Verkalkungsdichte zeigten sich keine Unterschiede. Eine logistische Regressionsanalyse zeigte, dass Risikocharakteristika einen signifikanten Einfluss auf eine Plaqueruptur aufweisen, im Gegensatz zum Verkalkungsgrad der einzelnen Läsion. Auch der Stenosegrad spielte im Vergleich zu den Risikocharakteristika der Plaques eine untergeordnete Rolle. Ähnliche Ergebnisse konnte reproduziert werden auch nach dem Ausschluss der 4 Patienten, bei den eine ACB-Operation durchgeführt wurde und bei den die Zuordnung der ‚culprit‘ Läsionen problematischer im Vergleich zu den Patienten war, bei den eine PCI durchgeführt wurde. Zusätzlich konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass je höher der Verkalkungsgrad der einzelnen Läsion, umso geringer ist die Wahrscheinlichkeit ein Risikomerkmal in der einzelnen Plaque zu treffen. Die Prävalenz von einem oder mehreren Risikocharakteristika betrug nämlich 68%, 45% und 38% in den Tertilen mit niedrigem, intermediärem und hohem Verkalkungsgrad.

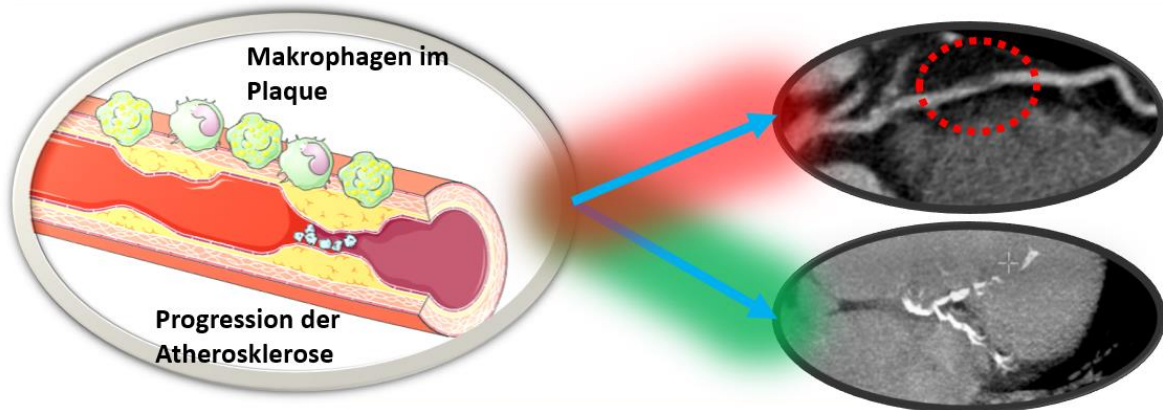
Insgesamt konnte diese Studie zeigen, dass ein starker Verkalkungsgrad der einzelnen Läsion wahrscheinlich nicht prädiktiv ist für eine zukünftige Plaqueruptur. Je verkalkter die einzelne Läsion ist, umso weniger wahrscheinlich wird eine zukünftige Plaqueruptur, da Läsionen mit zunehmendem Verkalkungsgrad weniger Risikomerkmale aufweisen. Natürlich

gibt es auch einige Limitationen bei dieser Studie, die wir berücksichtigen müssen. Erstens erscheint, wie von den Autoren auch bemerkt, die Zuordnung der ‚culprit‘ Läsionen, insbesondere bei Patienten, die mittels ACB behandelt wurden, oder keine invasive Diagnostik hatten, problematisch. Wünschenswert wäre auch die Nutzung von intravaskulären Bildgebungsmethoden wie IVUS oder OCT, um die Plaqueruptur bzw. eine Plaqueeosion bei Patienten mit ACS direkt nachzuweisen. Auch die Anzahl der Patienten mit ACS und insbesondere mit Myokardinfarkt war niedrig. Trotz diesen Limitationen konnte die Studie von Puchner et al auch im klinischen Kontext zeigen, dass stark verkalkte Koronarläsionen wahrscheinlich eher zu einer symptomatischen stabilen KHK führen, aber weniger zum ACS, da die Wahrscheinlichkeit einer Plaqueruptur bei solchen Läsionen insgesamt als niedrig eingestuft werden kann. Dies ist in Übereinstimmung mit früheren post-mortem Studie, die zeigen konnten, dass die meisten Plaquerupturen, die zum plötzlichen Herztod führen aus Läsionen ohne oder mit niedrigem Verkalkungsgrad hervorgehen. Stark verkalkte Plaques andererseits, stellen inflammatorisch nicht mehr aktive, verheilte Läsionen dar und führen sehr selten zum akuten Koronarsyndrom<sup>(3-5)</sup>. Auch die Tatsache, dass es unter Statintherapie zur stärkeren Verkalkung der einzelnen Koronarläsionen kommt<sup>(6)</sup>, spricht in Anbetracht der Senkung des kardiovaskulären Risikos durch eine Statintherapie dafür, dass eine Zunahme des Verkalkungsgrades der einzelnen Läsionen, einen plaquestabilisierenden Effekt haben könnte. Eine weitere kürzlich veröffentlichte Kardio-CT Studie, durchgeführt in 630 asymptomatischen Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2, die nach der Durchführung einer Kardio-CT Untersuchung über eine relativ lange Zeit von 9 Jahren nachbeobachtet wurden<sup>(7)</sup> zeigte, dass Plaques mit minimalem oder mit mildem Verkalkungsgrad die höchste Wahrscheinlichkeit einer zukünftigen Ruptur aufweisen.

Durch die folgende Abbildung wird erkennbar, dass die koronare Atherosklerose aus dem gleichen pathophysiologischen Substrat und wahrscheinlich auf Grund von einem Zusammenspiel von bisher nicht vollständig charakterisierten molekularen Mechanismen zu zwei unterschiedlichen Krankheitsbildern führen kann<sup>(8)</sup>, nämlich entweder zur chronisch stabilen KHK oder zur klinischen Manifestation eines akuten Koronarsyndroms.

## Akutes Koronarsyndrom

- 🔥 Erhöhte lokale Inflammation (hsCRP)
  - 🔥 Aktive Plaquemineralisierung im frühen Stadium (Milde bzw. Mikroverkalkungen)
  - 🔥 Thrombogene Aktivität (z.B. Patienten mit Diabetes Mellitus)
  - 🔥 Niedrige Plaquedichte, 'napkin-ring' Zeichen
- Plaqueruptur & Embolisation von atherothrombotischen Läsionen**  
**Myokardinfarkt, Arrhythmie, plötzlicher Herztod**



## Stabile KHK

- 🌿 Repetitive subklinische Plaquerupturen bis zum verheilten Plaque
  - 🌿 Subklinische Mikroembolisation (chronische hsTnT Ausschüttung)
  - 🌿 Kontrollierte Plaquerverkalkung bis zur Stabilisierung
  - 🌿 Behandlung mit Statinen
  - 🌿 Stark verkalkte Läsionen (Abgeheilte Plaques mit sehr niedrigem Rupturrisiko)
- Lumeneinengung, Stabile Koronarläsionen**

## Referenzen:

1. Puchner SB, Mayhofer T, Park J, Lu MT, Liu T, Maurovich-Horvat P, et al. Differences in the Association of Total versus Local Coronary Artery Calcium with Acute Coronary Syndrome and Culprit Lesions in Patients with Acute Chest Pain: the Coronary Calcium Paradox. 2018. pii: S0021-9150(18)30202-8.
2. U. Hoffmann, Q.A. Truong, D.A. Schoenfeld, E.T. Chou, P.K. Woodard, J.T. Nagurney, et al., Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain, *N. Engl. J. Med.* 367 (4) (2012 Jul 26) 299e308.
3. A. Mauriello, F. Servadei, G.B. Zoccai, E. Giacobbi, L. Anemona, E. Bonanno, et al., *Atherosclerosis.* 229 (2013) 124-129.
4. A.P. Burke, D.K. Weber, F.D. Kolodgie, A. Farb, A.J. Taylor, R. Virmani, Pathophysiology of calcium deposition in coronary arteries, *Herz* 26 (4) (2001 Jun) 239e244.
5. R. Virmani, F.D. Kolodgie, A.P. Burke, A. Farb, S.M. Schwartz, Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 20 (5) (2000 May) 1262e1275.
6. R. Puri, S.J. Nicholls, M. Shao, Y. Kataoka, K. Uno, S.R. Kapadia, et al., Impact of statins on serial coronary calcification during atheroma progression and regression, *J. Am. Coll. Cardiol.* 65 (13) (2015 Apr 7) 1273e1282.
7. Halon DA, Lavi I, Barnett-Griness O, Rubinshtein R, Zafir B, Azencot M, Lewis BS. Plaque morphology as predictor of late plaque events in patients with asymptomatic type 2 diabetes: A long-term observational study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018. pii: S1936-878X(18)30299-7.
8. Korosoglou G, Giusca S, Katus HA. The coronary calcium paradox: Yet another step towards the differentiation between stable and rupture-prone coronary plaques? *Atherosclerosis.* 2018. pii: S0021-9150(18)30250-8.