

Diplomarbeit

Der Zusammenhang von Brustarterien- verkalkung und Koronarer Herzkrankheit

Eine retrospektive Studie mit Herz-CT ermittelten Daten

eingereicht von

Konstantin Hanke

14.06.1985

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr.med.univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für allgemeine radiologische Diagnostik

Erstbetreuer: Em.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Dr.h.c. Dr.h.c. Rainer Rienmüller

Zweitbetreuer: ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Helmut Schöllnast

Graz, 04. April 2013

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 04.04.2013

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Konstantin Fuchs'. The signature is written in a cursive style with a large, stylized initial 'K' and 'F'.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei Em.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Dr.h.c. Dr.h.c. Rainer Rienmüller für die interessante Themenstellung und die ausführliche Betreuung bedanken. Nur durch seine konstruktiven Vorschläge war es mir möglich, präzisere Aussagen in vagen und unübersichtlichen Passagen der Rohfassung zu treffen und den Grundgedanken der Arbeit bis zum Ende fortzuführen.

Vielen Dank an ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Helmut Schöllnast für die Übernahme der Zweitbetreuung und die Unterstützung bei der Befundung der Mammographien.

Vielen Dank an Ao.Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr.techn. Josef Haas für die Unterstützung bei der Auswertung der Daten.

Vielen Dank an Andreas Schörkhuber für die Hilfe bei der Erstellung der Grafiken auf Seite 4 und auf Seite 7

Danke an Gerlinde Pansi für die unkomplizierte und rasche Bereitstellung von Fachliteratur.

Vielen Dank an Bärbel Wellie, meine Familie und meine Freunde.

Zusammenfassung

Einleitung Die Koronare Herzkrankheit (KHK) gehört zu den kardiovaskulären Erkrankungen, die durch den systemischen Prozess Atherosklerose ausgelöst werden. Sie ist die Haupttodesursache der westlichen Welt. Anhand kardiovaskulärer Risikofaktoren kann eine Einschätzung des persönlichen KHK-Risikos erfolgen. Das ermöglicht, präventive Maßnahmen rechtzeitig zu ergreifen, um ein kardiales Ereignis zu verhindern. Mit verschiedenen Methoden wurde versucht, eine Atherosklerose in Gefäßen festzustellen, um daraus Rückschlüsse über den Zustand in anderen Gefäßbetten zu treffen. Dadurch soll ein kardiovaskuläres Risiko weiter präzisiert werden.

Bei der Brustarterienverkalkung (BAC) handelt es sich um einen Nebenbefund der Mammographie, der aufgrund fehlender klinischer Relevanz selten beurteilt wird. Die BAC basiert auf einer Mönckebergsklerose, diese Gefäßerkrankung ähnelt jedoch der Atherosklerose in einigen Punkten. Wir untersuchten in dieser Studie, ob es einen Zusammenhang zwischen einer KHK und einer BAC gibt.

Material und Methoden Wir führten eine retrospektive Studie durch. Die KHK wurde mit der Herz Computertomographie anhand des Kalziumscores und der koronaren CT Angiographie bestimmt. Die BAC wurde aus den Mammographien ermittelt. Dabei untersuchten wir das Vorhandensein sowie das Ausmaß der BAC. Außerdem wurden die kardiovaskulären Risikofaktoren Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus und das Alter festgehalten.

Ergebnisse Wir untersuchten 36 Frauen zwischen 36 und 79 Jahren (Mittelwert $60,9 \pm 10$ Jahre). Eine BAC war mit dem koronaren Stenosegrad und einer signifikanten koronaren Stenose assoziiert ($p < 0,001$). Ein Zusammenhang konnte unabhängig vom Alter oder von kardiovaskulären Risikofaktoren gezeigt werden. Das Fehlen einer BAC führte mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 69,5% zum Ausschluss einer signifikanten Stenose. Auch der Kalziumscore war mit der BAC assoziiert. (BAC und Kalziumscore >0 : $p = 0,023$; BAC und Höhe des Kalziumscores: $p = 0,001$). Der Zusammenhang zwischen einer BAC und einer KHK war deutlicher als der Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und einer KHK.

Diskussion Eine Brustarterienverkalkung scheint mit einer KHK assoziiert zu sein. Möglicherweise handelt es sich bei den Gefäßläsionen um unterschiedliche Pathologien, das Fehlen einer BAC könnte jedoch auf einen erhöhten Schutz vor kardiovaskulären Erkrankungen hinweisen. Die Beurteilung der Brustarterienverkalkungen könnte helfen, ein kardiales Risiko besser einzuschätzen.

Abstract

Introduction Coronary heart disease (CHD) is a cardiovascular disease caused by the systemic process of atherosclerosis. It is the main cause of death in the western world. Based on cardiovascular risk factors it is possible to determine the personal risk of acquiring CHD. This allows to take actions in time, to prevent a coronary event like a heart attack. Due to the systemic characteristics of atherosclerosis, research groups tried to detect atherosclerosis in periphery arteries to conclude about the atherosclerotic state in other artery beds. By this means the cardiovascular disease could be defined more precisely. Breast arterial calcification (BAC) is an incidental finding in mammography. Due to its lack of clinical importance the diagnosis is infrequent. BAC is based on Mönckeberg sclerosis but it resembles to atherosclerosis partly. This study examined the association between BAC and CHD.

Methods This retrospective study determined the CAD by cardiac computer tomography (CT). We used the findings of calcium scoring and coronary CT angiography. The BAC was determined by mammography. We reported the presence and extend of BAC. Additionally we recorded the cardiovascular risk factors age, hypertension, hyperlipidaemia and diabetes mellitus.

Results A total of 36 women were surveyed. The mean age was 60,9 in a range from 36 to 79 years. We found an association between BAC and the degree of coronary stenosis ($p < 0,001$) and the presence of significant coronary stenosis ($p < 0,001$), respectively. The correlation was independent of age or cardiovascular risk factors. The absence of BAC excluded a significant coronary stenosis with 100% sensitivity and 69,5% specificity. BAC was also associated with the finding of coronary calcium (BAC and calcium score > 0 : $p = 0,023$; BAC and extend of calcium score: $p = 0,001$). The association between CHD and BAC was more significant than the association between CHD and conventional cardiovascular risk factors.

Conclusion BAC seems to be associated with CHD. The lesions of the arteries might be of distinct pathology but the absence of BAC could be a marker of a elevated protection of cardiovascular disease. Examining BAC might help to assess the risk of CHD.

Inhaltsverzeichnis

Nomenklatur	vi
Tabellenverzeichnis	vii
Abbildungsverzeichnis	viii
1 Einleitung	1
1.1 Die koronare Herzkrankheit	1
1.1.1 Bedeutung der koronaren Herzkrankheit	1
1.1.2 Die Atherosklerose als systemischer Prozess	1
1.1.3 Die Pathogenese der koronaren Herzkrankheit	2
1.1.4 Die Histomorphologie der Atherosklerose	3
1.1.5 Die Kalzifizierung der Arterienwände	6
1.1.6 KHK-Risikoevaluierung	8
1.2 Die Brustarterienverkalkung	11
1.2.1 Bedeutung der Brustarterienverkalkung	11
1.2.2 Pathomechanismus der Mönckebergsklerose	12
1.2.3 Die Mönckebergsklerose als Form der Atherosklerose?	13
1.3 Brustarterienverkalkungen und koronare Herzkrankheit	14
2 Material und Methoden	16
2.1 Datenerhebung	16
2.1.1 Ethikkommission	16
2.1.2 Einschlusskriterien	16
2.1.3 Auswertung der Patientinnendaten	16
2.1.4 Ausschlusskriterien	17
2.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren	17
2.3 Herz-CT	18
2.3.1 Kalziumscoring	19
2.3.2 koronare CT-Angiographie	19
2.3.3 Auswertung	20
2.4 Mammographie	21
2.5 Statistische Analyse	22
3 Ergebnisse	24
3.1 Deskriptive Statistiken	24
3.1.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren	24
3.1.2 Herz CT	24

Inhaltsverzeichnis

3.1.3	Mammographie	27
3.2	Einfluss der kardiovaskulären Risikofaktoren auf eine Koronare Herzkrankheit	27
3.3	Einfluss der kardiovaskulären Risikofaktoren auf eine Brustarterienverkalkung	28
3.4	Beziehung zwischen einer Brustarterienverkalkung und einer Koronaren Herzkrankheit	28
3.4.1	Brustarterienverkalkung vorhanden/nicht vorhanden	28
3.5	Einflüsse auf den Zusammenhang zwischen einer Brustarterienverkalkung und der Koronaren Herzkrankheit	31
3.5.1	Alter	31
3.5.2	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	31
3.6	Grad der Brustarterienverkalkung	34
4	Diskussion	36
4.1	Einleitung	36
4.2	Interpretation der Ergebnisse	38
4.2.1	Deskriptive Statistiken	38
4.2.2	Koronare Herzkrankheit und kardiovaskuläre Risikofaktoren	38
4.2.3	Beziehung zwischen Brustarterienverkalkungen und einer Koronaren Herzkrankheit	39
4.2.4	Der Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren und des Alters auf die Beziehung zwischen Brustarterienverkalkung und KHK	40
4.2.5	Beziehung zwischen dem Grad der Brustarterienverkalkung und einer Koronaren Herzkrankheit	42
4.3	Limitationen	42
4.3.1	Studiendesign	42
4.3.2	Diagnose der KHK	43
4.3.3	Bestimmung der Brustarterienverkalkung	43
4.3.4	Statistische Auswertung	44
4.4	Schlussfolgerung	44
	Literatur	45

Nomenklatur

A. Arteria

Anzahl der BAC Anzahl der Brustarterienverkalkungen

BAC-Score Brustarterienverkalkungsscore

BMP Bone Morphogenetic Proteins

Cbfa-1 core-binding-factor- α -1

CT Angiographie computertomographische Angiographie

GMZ glatte Muskelzelle

HDL High-Density-Lipoprotein

Herz-CT Herz Computertomographie

KAGes Steiermärkische Krankenanstaltengesellschaft m.b.H.

KHK Koronare Herzkrankheit

LDL Low-Density-Lipoprotein

MW Mittelwert

OPN Osteopontin

PAVK periphere arterielle Verschlusskrankheit

ROC Receiver Operating Characteristic

SCORE Systematic Coronary Risk Evaluation

SD Standardabweichung

Tabellenverzeichnis

1	Histomorphologische Einteilung der Atherosklerose ^{1,2}	5
2	Ergebnisse einer Literaturrecherche über den Zusammenhang von Brustarterienverkalkungen und koronarer Herzkrankheit	15
3	Kardiovaskuläre Risikofaktoren dieser Studie	17
4	Endpunkte der Herz-CT Untersuchung	20
5	Beziehung zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und Arterienläsionen	28
6	Beziehung zwischen einer Brustarterienverkalkungen, der Anzahl der Brustarterienverkalkungen („Anzahl der BAC“) sowie dem BAC-Score und den Ergebnissen des Kalziumscorings und der koronaren CT-Angiographie	29
7	Zusammenfassung der Ergebnisse: Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und den Ergebnissen des Kalziumscoring bzw. der koronaren CT Angiographie	40

Abbildungsverzeichnis

1	Schematische Darstellung der Atherogenese nach Stary et al. ² und Böcker „Pathologie“ ³	4
2	Schematische Darstellung über den möglichen Ablauf der Differenzierung einer glatten Muskelzelle zu einem Osteoblasten. Modifiziert nach Johnson et al. ⁴	7
3	SCORE Tabelle für das 10 Jahres Risiko (%) tödlicher kardiovaskulärer Erkrankungen in Deutschland lebender Frauen, modifiziert nach Ulrich et al. ⁵ Einflussfaktoren sind systolischer Blutdruck, Alter, Rauchstatus, Gesamtcholesterin bzw. Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin Ratio . . .	9
4	spangenartige Verkalkung der Media bei einer Mönckeberg Mediasklerose ⁶	12
5	Formen der Brustarterienverkalkung	21
6	Verteilung der Altersgruppen (% <i>n</i>)	24
7	Anteil der Patientinnen in % mit <i>n</i> kardiovaskulären Riskofaktoren. Bewertet wurden: Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, ≥ 55 Jahre	25
8	Beziehung zwischen einer Gefäßläsion der Koronararterien und dem Alter in Jahren	26
9	Anteil der Frauen mit Brustarterienverkalkung in den unterschiedlichen Altersgruppen	27
10	Anteil in % der Frauen mit (a) koronarem Kalk, (b) einem bestimmten Kalziumscore, (c) einem bestimmten Stenosegrad der Koronararterien, (d) einer signifikanten koronaren Stenose, gemessen an der Gesamtzahl der Frauen mit Brustarterienverkalkung (BAC) oder ohne Brustarterienverkalkung (keine BAC)	30
11	Getrennt für jede Altersgruppe wird der Anteil der Frauen (%) angegeben mit (a) einer signifikanter koronarer Stenose, (b) mit koronarem Kalk, (c) einem bestimmten Kalziumscore bei Frauen mit Brustarterienverkalkung (BAC) und ohne Brustarterienverkalkung (keine BAC) . . .	32
12	Getrennt für Frauen mit einem kardiovaskulären Risikofaktor (ja) oder ohne einen kardiovaskulären Risikofaktor (nein) geben die Balken an: den Anteil der Patientinnen mit einer signifikanten Stenose (%) nur bei Frauen mit Brustarterienverkalkungen (<i>n</i> = 16).	33
13	ROC-Kurven für die Vorhersagekraft der Verkalkungsgrade „Anzahl der BAC“ bzw. BAC-Score von (a) koronarem Kalk und (b) einer signifikanten koronaren Stenose	35

1 Einleitung

1.1 Die koronare Herzkrankheit

1.1.1 Bedeutung der koronaren Herzkrankheit

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist die Manifestation der Atherosklerose in den Koronararterien.⁷ Durch die Atherosklerose entstehen Stenosen, die zu einem Missverhältnis von Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf im Myokard und damit zur Ischämie führen. Der Prozess kann asymptomatisch bleiben (stumme Ischämie) oder sich symptomatisch äußern. Zu den symptomatischen Formen der KHK zählt die Angina pectoris, das akute Koronarsyndrom, der Myokardinfarkt, ischämische Herzmuskelschädigungen, Herzrhythmusstörungen und der plötzliche Herztod.⁷

Eine kardiovaskuläre Erkrankung ist die Haupttodesursache weltweit.⁸ Die bedeutendste Untergruppe umfasst die ischämischen Herzerkrankungen und damit die KHK. In Österreich gehen fast 19% der Todesfälle auf diese Gruppe zurück.⁹

1.1.2 Die Atherosklerose als systemischer Prozess

Lange Zeit galt die KHK, zerebrovaskuläre Erkrankungen und die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) als eigenständige Erkrankungen. Tatsächlich handelt es sich um unterschiedliche Ausprägungsformen eines systemischen Prozesses, der Atherosklerose.

Die Atherosklerose ist dabei in unterschiedlichen Gefäßregionen unterschiedlich ausgeprägt. Während Koronararterien und die Arteria (A.) carotis communis anfällig sind für fettreiche Plaques und Schaumzellen, kommt es in der A. femoralis superficialis eher zu fibrösen Plaques ohne Lipidansammlungen.¹⁰ Trotz dieser Unterschiede konnte eine Vergesellschaftung von atherosklerotischen Prozessen in unterschiedlichen Gefäßregionen gezeigt werden.

Dalager et al.¹¹ untersuchten an 100 Autopsien die A. femoralis superficialis und die Koronararterien. Sie fanden bei allen untersuchten Patienten mit einem Plaque in der A. femoralis superficialis, gleichzeitig Plaques in mindestens einer Koronararterie.

Die CAPRIE Studie¹² schloss 19185 Patienten mit einem kardiovaskulären Ereignis (Myokardinfarkt, ischämischer Insult, PAVK) ein, um die Wirksamkeit von Thrombozytenaggregationshemmern zu testen. In weiterführenden Untersuchungen dieser Daten zeigte sich, dass 30,6% der Patienten mit einer PAVK auch an einer KHK litten. Außerdem hatten 26% der Untersuchten eine symptomatische Erkrankung von mindestens zwei Gefäßregionen.¹³ Kam es zu einem kardiovaskulären Ereignis, war es sehr wahrscheinlich, dass auch andere Gefäßregionen atherosklerotische Prozesse aufwiesen.¹³

1 Einleitung

Heute werden die atherosklerotischen Prozesse unter dem Überbegriff kardiovaskuläre Erkrankungen zusammengefasst werden. Dieser beschreibt im engeren Sinn die Erkrankungen des Herzkreislaufsystems, die durch Atherosklerose verursacht werden.¹⁴ In dieser Arbeit wird der Begriff „kardiovaskuläre Erkrankung“ nur in diesem engeren Sinne verwendet.

1.1.3 Die Pathogenese der koronaren Herzkrankheit

Die Atherosklerose führt zu einer Veränderung der Arterienwandstruktur der Intima und im weiteren Verlauf der Media und Adventitia. Entzündungsprozesse spielen in allen Stadien der Atherogenese eine große Rolle.¹⁵

Koronararterien sind Arterien vom muskulärem Typ. Die Arterienwand besteht aus drei Schichten. Die Intima besteht aus einem einschichtigen Plattenepithel und einer subendothelialen Schicht mit viel extrazellulärer Matrix und vereinzelt glatte Muskelzellen (GMZ). Sie wird von der Media durch die Membrana elastica interna abgegrenzt. In der Media finden sich hauptsächlich GMZ, die eine extrazelluläre Matrix aus elastischen und kollagenen Fasern sowie Proteoglykanen produzieren. Als äußerste Schicht findet sich die bindegewebige Adventitia. In der Adventitia verlaufen die Vasa vasorum und die Innervation.¹⁶

Die wichtigste Theorie zum Beginn einer Atherosklerose ist die Response-to-injury Hypothese. Eine gestörte Endothelfunktion ist dabei der Beginn einer entzündlichen Kettenreaktion in der Gefäßwand. Der Ablauf ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

Vermutlich führen kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes mellitus, Rauchen oder Hyperlipidämie sowie Scherkräfte, die durch Strömungsturbulenzen im Bereich von Gefäßaufzweigungen entstehen, zu funktionellen Endothelschäden.^{17,18} Diese Fehlfunktion führt zu einer gesteigerten Einstrom von Lipoproteinen (hauptsächlich Low-Density-Lipoproteine (LDL)).³ Weiterhin scheinen Endothelzellen durch den Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren stimuliert zu werden, Adhäsionsmoleküle für Lymphozyten und Blutmonozyten zu exprimieren. Die Lymphozyten und Monozyten können schneller an der Gefäßwand anhaften und durch Chemotaxis in die Arterienintima wandern.^{15,19}

Lymphozyten und Monozyten senden proinflammatorische Zytokine aus, die die Monozyten in der Intima zu Gewebemakrophagen differenzieren lassen. Leukotriene und Histamine beeinflussen die Permeabilität und den Gefäßtonus und es kommt zu einem weiteren Einstrom von LDL.^{15,18}

Durch die entzündliche Umgebung ist auch die Adventitia Veränderungen unterworfen. Es kommt zu einer Hyperplasie der Vasa vasorum.²⁰ Über diese Gefäße könnten weitere Entzündungszellen und Lipide in die Intima transportiert werden.²¹

1 Einleitung

Die entzündliche Umgebung in der Intima fördert das Einwandern von glatten Muskelzellen aus der Media. Diese Zellen proliferieren eine extrazelluläre Matrix. Vor allem die darin enthaltenen Proteoglykane verschärfen die entzündliche Reaktion. An die Proteoglykane können sich sehr gut zirkulierende Lipoproteine (meist LDL) anhaften und dort gehalten werden.²² Diese Umgebung macht die Lipoproteine gleichzeitig anfälliger für Glykosilierung und Oxidation.¹⁵

Oxidierten Lipoproteine können von Makrophagen über Scavenger-Rezeptoren aufgenommen werden. Diese Rezeptoren haben eine hohe Affinität für oxidierte LDL, und ihnen fehlt eine negative Rückkoppelung zum Aufnahmestopp von Cholesterin. Dieser schnelle Aufnahmemechanismus ist außerdem weniger gut geeignet um LDL umzubauen und für den Abtransport zur Leber, an HDL (High-Density-Lipoproteine) abzugeben. Aus den lipidspeichernden Makrophagen entstehen Schaumzellen.³ Die Schaumzellen gehen durch die ungehinderte Aufnahme oxidierter Lipoproteine und durch Lymphozyten induzierte Apoptose zugrunde.¹⁸

Der Fettbrei mit Cholesterinkristallen, den diese apoptotischen Schaumzellen bilden, ist das Atherom. Makrophagen stimulieren über proinflammatorische Substanzen weitere glatte Muskelzellen, die Kollagenfasern bilden. So kann das Atherom über eine fibröse Deckplatte stabilisiert werden (Fibroatherom), direkt fibrosieren (fibröse Läsion) oder verkalkifizieren (kalzifizierte Läsion).¹⁸ Die Verkalkung ist dabei ein aktiver Prozess, der von differenzierten Osteoblasten-ähnlichen glatten Muskelzellen ausgeführt wird (siehe Kapitel 1.1.5).

Im weiteren Verlauf sezernieren Makrophagen Proteinasen, die die fibröse Deckplatte des Atherom sukzessive aufweichen und den Plaque dadurch destabilisieren (komplizierte Läsion). Dadurch kann die Integrität der Gefäßwand durch Einrisse zerstört werden. An diesen Einrissen können sich Thromben bilden, die zu einer instabilen Angina pectoris oder einem Myokardinfarkt führen können.¹⁸

Die Organisation eines derartigen Thrombus führt, angeregt durch Mediatoren der vaskulären Wundheilung, zu einer Vermehrung der eingewanderten und lokalen glatten Muskelzellen. Diese produzieren neue extrazelluläre Matrix. Der Plaque wächst und stenosierte das Gefäßlumen. Er gilt aber als stabil. Man unterscheidet hier einen verkalkenden von einem nicht-verkalkenden Verlauf. In diesem Stadium kann es zur pektanginösen Zuständen und akuten Koronarsyndromen kommen.¹⁸

Als weitere Komplikationen kann es zu Einblutungen in der Gefäßwand an der Stelle eines rupturierten Plaques kommen oder der cholesterinhaltige Fettbrei eines rupturierten Atheroms in das Gefäßlumen eindringen und dort embolisieren.³

1.1.4 Die Histomorphologie der Atherosklerose

Die American Heart Association hat eine histologische Klassifizierung für die unterschiedlichen Grade der Atherosklerose eingeführt (Siehe Tabelle 1).

1 Einleitung

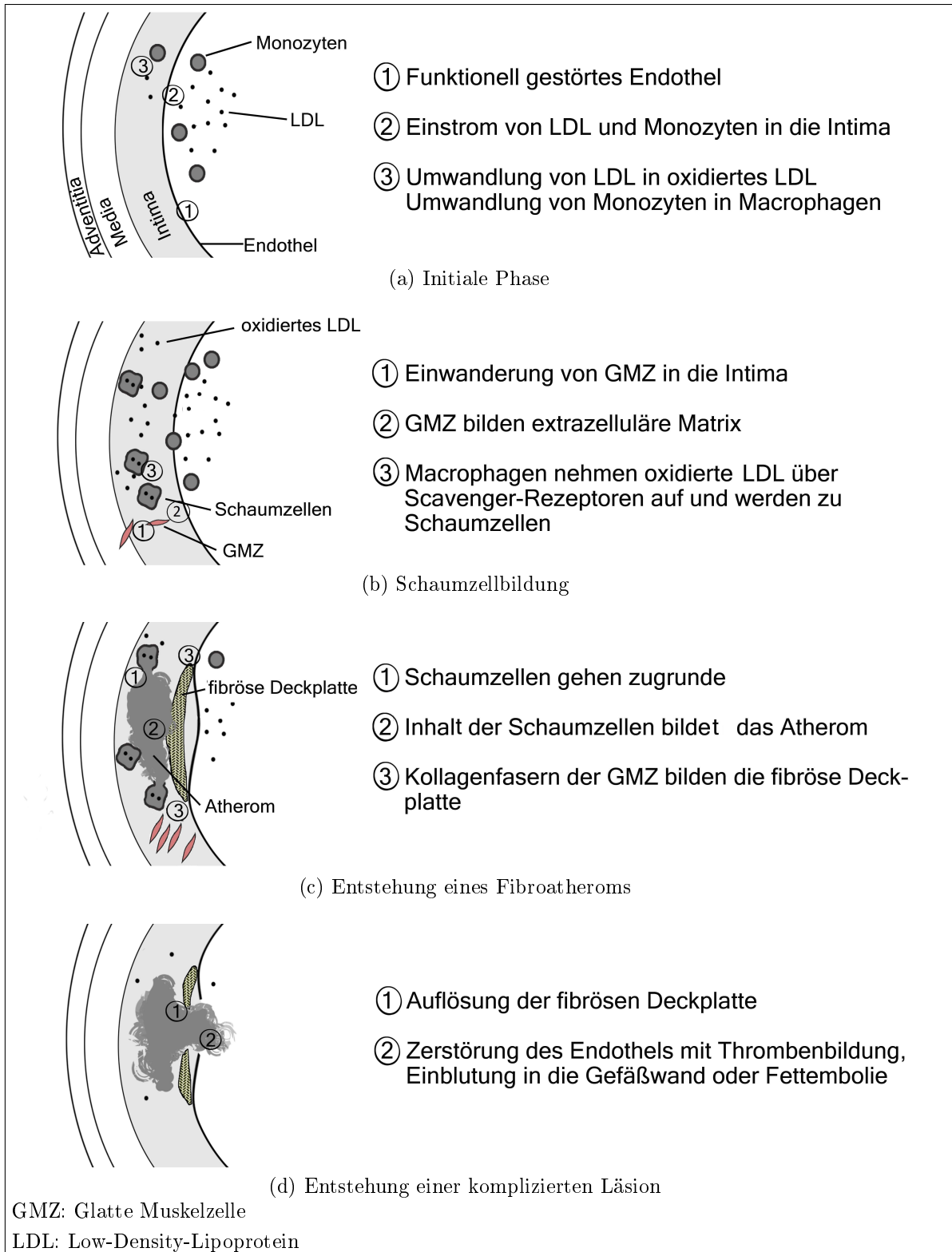


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Atherogenese nach Stary et al.² und Böcker „Pathologie“³

1 Einleitung

Table 1: Histomorphologische Einteilung der Atherosklerose^{1,2}

Klassifikation nach AHA		Histomorphologie
Typ I	initiale Läsion	Makrophagen und Schaumzellen in der Intima
Typ II	fatty streaks	Lipidansammlung intrazellulär
Typ III	intermediäre Läsion	erste Lipide extrazellulär feststellbar
Typ IV	Atherom	extrazelluläre Lipidbeete
Typ V		
Typ Va (V)	Fibroatherom	Lipidbeet unter fibröser Deckplatte
Typ Vb (VII)	kalzifizierte Läsion	verkalkter Plaque
Typ Vc (VIII)	fibröse Läsion	überwiegend fibrosierter Plaque
Typ VI	komplizierte Läsion	
Typ VIa		Oberflächendefekt
Typ VIb		Hämatom/Hämorrhagie
Typ VIc		Thrombose

AHA: American Heart Association

Bei Typ I bis Typ III handelt es sich um eine Atherosklerose im Anfangsstadium, die noch keine klinische Symptomatik produziert. Man findet viele Zellen (v.a. Makrophagen) in der Intima, die vermehrt Lipide speichern. Die Architektur der Intima und der angrenzenden Media ist intakt.

In der initialen Läsion (Typ I) findet man erste Schaumzellen und Makrophagen in der Intima. Typ II, die „fatty streaks“ Läsion, beinhaltet schon Gruppen von Schaumzellen. Auch in den ersten glatten Muskelzellen der Intima findet man Lipide. Ab Typ III findet man Lipidansammlungen auch extrazellulär, allerdings noch sehr vereinzelt. Typ III ist das Übergangsstadium zu den klinisch bedeutsamen Läsionen.¹

Von einer fortgeschrittenen Läsion spricht man, sobald Desorganisationsvorgänge in der Intima stattfinden. Die ursprüngliche Architektur ist nicht mehr erhalten. Es wandern vermehrt glatte Muskelzellen aus der Intima ein, die eine gestörte extrazelluläre Matrix bilden. Im fortgeschrittenen Stadium kann auch die Media betroffen sein.¹

Das Atherom (Typ IV) ist die erste Läsion dieser Art. Hier findet man eine dichte extrazelluläre Ansammlung von Lipiden.² Diese Ansammlung wird Lipidbeet genannt.³ Das Lipidbeet entsteht vermutlich durch das Zusammenfließen der extrazellulären Lipide aus der Typ III Läsion.¹ Ab Typ V findet man als zusätzliches histologisches Merkmal eine fibrotische Deckplatte. Liegt diese Deckplatte über einem Lipidbeet, so handelt es sich um ein Fibroatherom (Typ Va,). Ist das Lipidbeet und die umliegenden Strukturen zusätzlich Verkalkungen unterworfen, spricht man vom Typ Vb. Diese Verkalkungen können den gesamten Lipidkern einnehmen, sodass kaum Lipide gefunden werden können. Findet sich in der Intima nur fibrotisches Material jedoch kein

Lipidbeet und nur wenig Lipide, liegt eine Vc Läsion vor.²

In einer alternativen Form der Klassifizierung wird das zu Kalk umgebaute Atherom mit wenig Lipidresten und der rein fibrosierende Plaque als eigenständige, fortgeschrittene Läsion bezeichnet. Hier erhalten diese Läsionen die Klassifikation Typ VII bzw. Typ VIII.²

Die instabilste und damit klinisch relevanteste Läsion ist der komplizierte Plaque (Typ VI). Hier finden sich zusätzlich zu den Merkmalen des Atheroms und Fibroatheroms eine zerstörte fibrotische Deckplatte (VIa), ein Hämatom oder eine Hämorrhagie (VIb) oder es hat sich ein Thrombus gebildet (VIc).²

1.1.5 Die Kalzifizierung der Arterienwände

Die ektope Kalzifizierung der Arterien ist kein passiver Prozess, bei dem sich, nur durch Überschreitung des Löslichkeitsprodukts von Kalzium und Phosphat, Kalzium-Phosphate in der Gefäßwand anlagern. Man nimmt an, dass es sich um einen genau regulierten Prozess handelt, der nach ähnlichen Mechanismen wie der Knochenstoffwechsel funktioniert.^{4,10,23} Der genaue Pathomechanismus ist jedoch noch Gegenstand reger Diskussionen.

Haupthypothese für eine vaskuläre Verkalkungen ist die Anwesenheit von osteoblastischen Zellen, die eine Mineralisierung von kollagenen Fasern in der Arterienwand induzieren. In der Wand von kalzifizierenden Arterien konnten Zellen gefunden werden, die eine erhöhte alkalische Phosphatase Aktivität zeigen und Osteopontin (OPN) exprimieren.²⁴ Dies sind wichtige Marker der Osteoblasten.²⁵

Es gibt unterschiedliche Theorien über den Ursprung dieser Zellen. Eine Möglichkeit ist, dass sich glatte Muskelzellen in der Media oder in der Intima zu Osteoblasten differenzieren.⁴ Außerdem könnten Perizyten oder zirkulierende Stammzellen in die Gefäßwand einwandern, um dort osteoblastische Züge anzunehmen.^{4,26} Dabei könnte die vermehrte Angiogenese eine Rolle spielen.⁴ Man findet in kalzifizierten Läsionen starke Neovaskularisierungsprozesse die bis in den atherosklerotischen Plaque reichen können.²⁷

In der Wand der Arterien scheinen sich also bestimmte Zellen zu Osteoblasten oder Osteoblasten-ähnlichen Zellen ausdifferenzieren um eine lokale Kalzifizierung zu induzieren. Ein möglicher Ablauf dieser Differenzierung ist schematisch in Abbildung 2 auf der nächsten Seite dargestellt, die Erläuterungen folgen im Text.

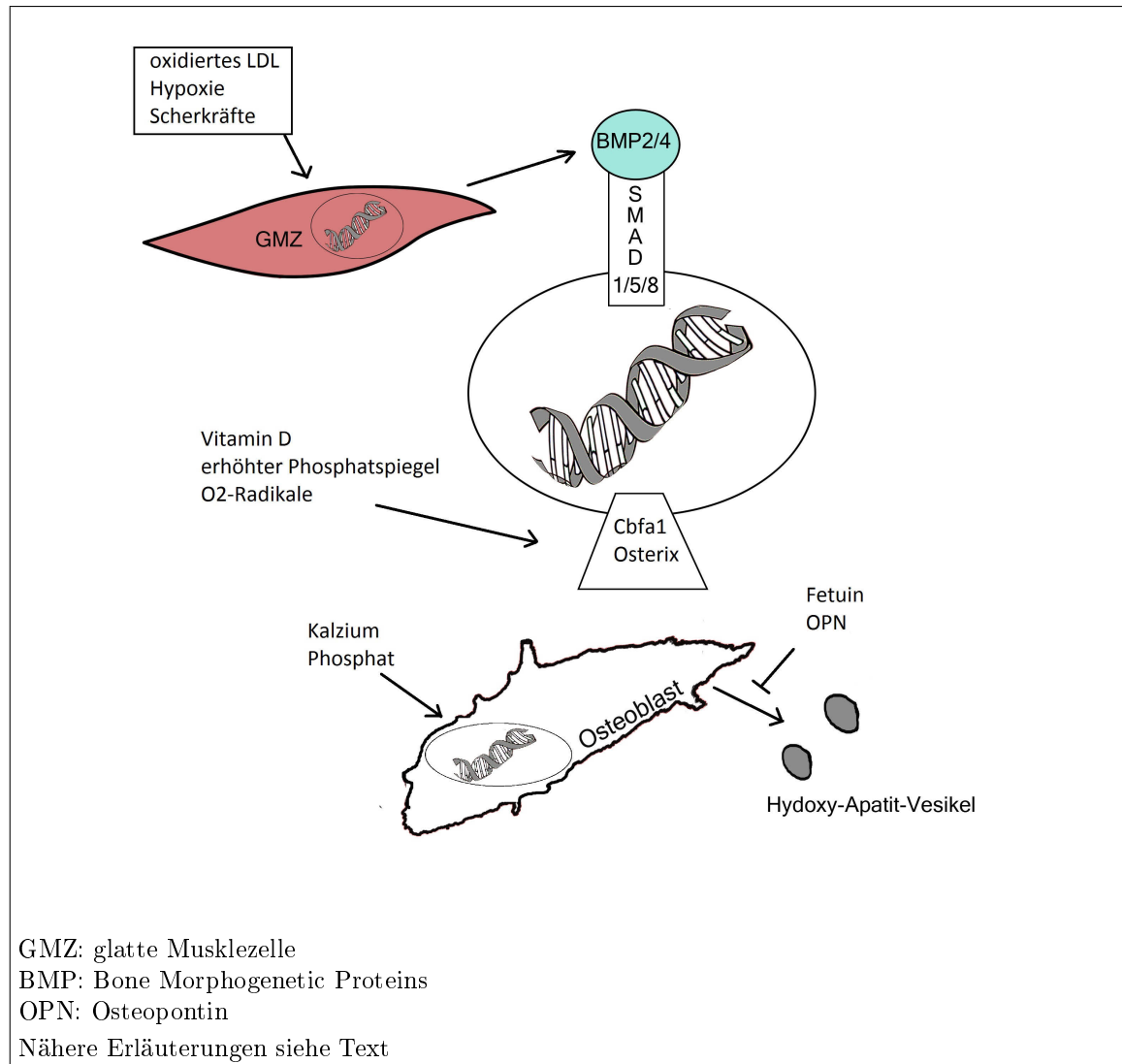


Abbildung 2: Schematische Darstellung über den möglichen Ablauf der Differenzierung einer glatten Muskelzelle zu einem Osteoblasten. Modifiziert nach Johnson et al.⁴

Die wichtigsten parakrinen Signallinkatoren für diesen Prozess sind Bone Morphogenetic Proteins (BMP). Sie werden von Endothelzellen, Schaumzellen und glatten Muskelzellen gebildet. Ausgelöst wird eine Ausschüttung von BMP vermutlich durch Hypoxie, oxidierte LDL, Entzündungsmediatoren oder Strömungsturbulenzen bzw. Scherkräfte am Endothel.⁴

Die BMP 2 und 4 spielen eine besondere Rolle. Sie binden über einen Rezeptorkomplex an die intrazellulären Smad. Smads dienen zur Übertragung des extrazellulären Signals in den Zellkern und damit zur Proteinsynthese.⁴

Über die Ligandenbindung von BMP und Smad 1/5/8 kommt es zur Phosphorylierung der Smads und damit zu ihrer Aktivierung.⁴ Dies führt dazu, dass die Gene des Core-binding-factor- α 1 (Cbfa-1) und Osterix transkribiert werden. Cbfa1 ist das wichtigste Protein für eine osteoblastische Differenzierung und wird durch Osterix aktiviert.

1 Einleitung

Die Zellen sind nun Osteoblasten-ähnliche Zellen und können ALP und OPN bilden. Die ALP ist für die Umwandlung von Kalzium und Phosphaten in Hydroxyl-Apatit zuständig. OPN kann als Gegenregulation die Bildung verhindern.⁴

Die Transkription von Cbfa-1 wird weiterhin durch oxidativen Stress, Vitamin D und einen hohen Phosphatspiegel beeinflusst. Eine chronische Niereninsuffizienz geht mit einer verminderten Ausscheidung von Phosphat einher. Durch die resultierende Hyperphosphatämie wird die Bildung von Cbfa-1 weiter verstärkt. Dies ist ein Erklärungsmodell für den hohen Grad vaskulärer Verkalkungen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz.⁴

Als Gegenregulation der Gefäßverkalkung können anorganisches Pyrophosphat und OPN die Bildung von Hydroxyl-Apatit verhindern. Auch Fetuin, das zirkulierend im Blut vorkommt, verhindert eine Kalzifizierung.^{4,28}

1.1.6 KHK-Risikoevaluierung

Kardiovaskuläre Risikofaktoren Das frühzeitige Auftreten einer Atherosklerose ist sehr stark von der Einwirkung kardiovaskulärer Risikofaktoren abhängig. Zu den traditionellen Hauptrisikofaktoren gehören die beeinflussbaren Faktoren Hypertonie, erhöhte Triglyceride, erhöhte LDL und niedrige HDL, Rauchen und Diabetes mellitus. Zu den nicht-beinflussbaren Faktoren zählt das Alter und eine familiäre Belastung.⁷

Grundsätzlich gelten diese Risikofaktoren für Männer und Frauen. Es zeigen sich aber Unterschiede in der Bedeutung der einzelnen Faktoren. Es wird vor allem die starke atherogene Wirkung von einem niedrigen HDL-Spiegel, Diabetes mellitus und hohen Triglyceriden für Frauen beschrieben.²⁹ Von großer Bedeutung scheint weiterhin der kardioprotektive Schutz durch Östrogene zu sein. Doppelt verblindete Crossover Studien zeigten, dass postmenopausalen Frauen, die eine Hormonersatztherapie erhielten, einen Anstieg ihrer HDL Plasmakonzentration um 11-37% und ein Absinken des LDL-Cholesterins um 17% verzeichneten.^{30,31} Prämenopausale Frauen erkranken an einer KHK im Vergleich zu Männern gleichen Alters und postmenopausalen Frauen deutlich seltener.³² Außerdem gibt es einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem früheren Eintreten in die Menopause und dem Anstieg des KHK-Risikos.³³ Dies könnte ein Grund dafür sein, warum Frauen das gleiche KHK-Risiko wie Männer 5-10 Jahre später erreichen.³⁴

Mithilfe dieser Faktoren kann man Tabellen erstellen, die das Risiko eines kardiovaskulären Ereignis ermitteln können. Diese Tabellen spiegeln Erkenntnisse aus großen prospektiven Studien über den Zusammenhang von kardiovaskulären Risikofaktoren und kardiovaskulären Ereignissen wider. In Europa wird dafür die Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) verwendet (siehe Abbildung 3 auf der nächsten Seite). Diese errechnet, in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter, Rauchstatus und systolischem Blutdruck sowie von der Höhe des Gesamtcholesterins bzw. dem Verhältnis von Ge-

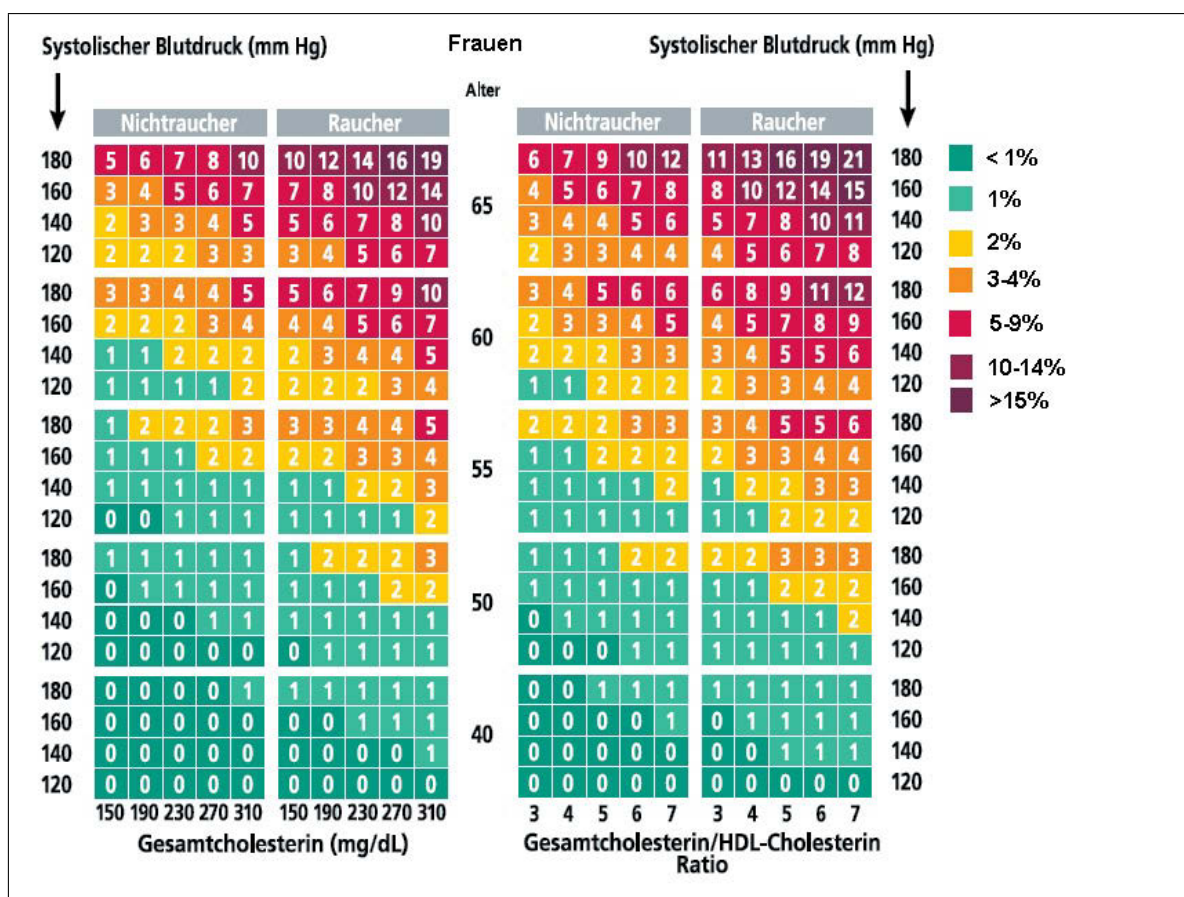


Abbildung 3: SCORE Tabelle für das 10 Jahres Risiko (%) tödlicher kardiovaskulärer Erkrankungen in Deutschland lebender Frauen, modifiziert nach Ulrich et al.⁵ Einflussfaktoren sind systolischer Blutdruck, Alter, Rauchstatus, Gesamtcholesterin bzw. Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin Ratio

samtcholesterin zu HDL, das 10-Jahres-Risiko für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis in %.⁵

Durch diese Evaluierung können Therapieentscheidungen nicht nur anhand der Ausprägung einzelner Risikofaktoren getroffen werden, sondern auch anhand des persönlichen kardiovaskulären Risikoprofils. Dadurch wird eine gezieltere medikamentöse Behandlung zur Vorbeugung eines kardiovaskulären Ereignisses möglich.^{8,35}

Als Hochrisiko für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis, und damit Indikation für eine intensive präventive Behandlung der beeinflussbaren Risikofaktoren gilt ein SCORE von >5% oder das Zutreffen von mindestens einem der folgenden Faktoren.³⁵

- Patienten die an einer KHK, einer PAVK oder einer zerebrovaskuläre Erkrankung leiden
- Eine nahe Verwandtschaft zu Personen, bei denen eine kardiovaskuläre Erkrankung frühzeitig auftrat (Männer <55, Frauen <65).
- Ein Gesamtcholesterin von >320 mg/dl

- Ein LDL von >240 mg/dl
- Einen Blutdruck von $>180/110$ mmHg
- Diabetes mellitus Typ 2 oder Diabetes mellitus Typ 1 mit Mikroalbuminurie

Nicht-invasive Methoden zur kardiovaskulären Risikoevaluation Mehr als die Hälfte der kardiovaskulären Ereignisse bei asymptomatischen Patienten werden Menschen erleiden, die nach einer Risikostratifizierung unterhalb der medikamentösen Behandlungsschwelle liegen.³⁶ Durch unterschiedliche nicht-invasive Verfahren wird daher versucht, Risikopatienten besser zu identifizieren und die Morbidität und Mortalität von kardiovaskulären Ereignissen zu verringern.

Unter der Voraussetzung, dass es sich bei der Atherosklerose um eine systemische Erkrankung handelt, sind einige nicht-invasive Untersuchungen bekannt geworden, die es erlauben sollen, durch die Beurteilung eines Gefäßes, Rückschlüsse auf den Gefäßzustand in anderen Körperregionen zu ziehen.

Bei der Intima-Media-Dicke Messung der Karotiden handelt es sich um ein sehr schnelles und einfaches Verfahren, Frühformen und subklinische Verläufe der Atherosklerose zu erkennen.^{37,38} Dabei wird durch hochauflösender B-Mode Ultraschall Untersuchung die Wandstärke gerader Karotiden, von der Lumengrenze bis zum Übergang zwischen Media und Adventitia, gemessen. Eine größere Wandstärke spricht für einen atherosklerotischen Prozess und damit für ein erhöhtes Risiko einer zerebrovaskulären Erkrankung. Gleichzeitig soll dies Pathologie auch mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für ein anderes kardiovaskuläres Ereignis (PAVK, KHK) korrelieren.³⁸

Auch die Flow Mediated Dilatation ist ein nicht-invasives bildgebendes Verfahren, durch das ein Atheroskleroserisiko besser abgeschätzt werden soll. Hierbei dient die endotheliale Dysfunktion, die in der Frühphase der Atherosklerose auftritt, als theoretische Grundlage. Diese Dysfunktion stört antithrombotische Eigenschaften des Endothels und schwächt die endotheliale Vasodilatationsfähigkeit ab.³⁹ Bei der Flow Mediated Dilatation wird eine Hyperämie in der A. brachialis durch das Aufpumpen und wieder Ablassen einer Blutdruckmanschette am Unterarm erzeugt. Durch den erhöhten Blutfluss nach Ablassen der Manschette entstehen Scherkräfte im Gefäß, die zu einer Ausschüttung von Stickstoffmonoxid führen. Stickstoffmonoxid induziert eine Vasodilatation, die mit Ultraschall gemessen wird (Flow Mediated Vasodilatation). Je weniger ein Gefäß durch diese Manipulation mit Entspannung des Gefäßtonus reagiert, desto eingeschränkter ist seine endotheliale Funktion.³⁹⁻⁴¹ Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie Rauchen, Bluthochdruck, Diabetes und Hypercholesterinämie zeigen häufig eine gestörte Flow Mediated Dilatation,⁴⁰ ebenso Patienten mit vasospastischer Angina.⁴²

Der Ankle-Brachial-Index wird bestimmt, um eine PAVK zu ermitteln. Hierzu wird

der systolische Blutdruck in der A. dorsalis pedis und A. tibialis posterior sowie in der A. radialis und bestimmt. Der Quotient aus dem höchsten Druck der Beinarterien und der Armarterie definiert den Ankle Brachial Index. Dieser Index wird für jedes Bein einzeln ermittelt. Ein Quotient von unter 0,9 spricht für eine PAVK in der betroffenen unteren Extremität.⁴³ Das Review von Sander et al.⁴⁴ zeigt, dass ein pathologischer Ankle Brachial Index einen starken Risikofaktor für einen Insult darstellt und auch mit einer erhöhten Insultrezidivrate vergesellschaftet ist.

Neben diesen Methoden wird seit einigen Jahren diskutiert, ob eine Brustarterienverkalkung, ein Routinebefund in der Mammographie, als Marker für eine kardiovaskulärer Erkrankung gelten könnte.

1.2 Die Brustarterienverkalkung

1.2.1 Bedeutung der Brustarterienverkalkung

Eine Verkalkung der Brustarterien ist ein Zufallsbefund in der Mammographie. Dieser radiologische Befund ist nicht mit einem malignen bzw. invasiven Prozess assoziiert.⁴⁵ Hierbei handelt es sich um eine arterielle Verkalkung in der Brust, die in der Literatur ausschließlich als Mönckeberg-Mediasklerose beschrieben wird.⁴⁵⁻⁴⁹ Beispiele für atherosklerotische Prozesse in den Brustarterien konnten in einer Literaturrecherche nicht gefunden werden.

Von medial nach lateral entspringen die Arterien der Brust aus der A. thoracica interna, den A. intercostales 4-5 und der A. thoracica lateralis. Bezeichnet werden diese Arterien als Rami mammarii mediales, Rami mammarii und Rr. mammarii lateralis .

Die Prävalenz der Brustarterienverkalkung ist nicht eindeutig, steigt aber mit einem höheren Lebensalter. In der Studie von Schmitt et al.⁵⁰ an 450 Patienten wurde bei 7,6% eine Brustarterienverkalkung gefunden.⁵⁰ Allerdings hatten nur 1,8% der unter 40 Jährigen eine Brustarterienverkalkung im Gegensatz zu 33,3% der über 70 Jährigen. In einer anderen Studie geben die Autoren eine Prävalenz von 29,4% an. Auch sie sprechen von einem Zusammenhang eines höheren Lebensalters und dem Auftreten einer Brustarterienverkalkung.⁴⁶

Verschiedene systemische Prozesse werden in Zusammenhang mit einer Brustarterienverkalkung gebracht. Eine Brustarterienverkalkung könnte gehäuft auftreten bei Hypertonus,^{51,52} Diabetes Mellitus⁵² und chronischer Niereninsuffizienz.⁵³ Auch wurden in der Vergangenheit Verbindungen zwischen einer Brustarterienverkalkung und atherosklerotischen Prozessen, wie eine erhöhter Intima Media Dicke der Karotiden⁵⁴ gezeigt.

1 Einleitung

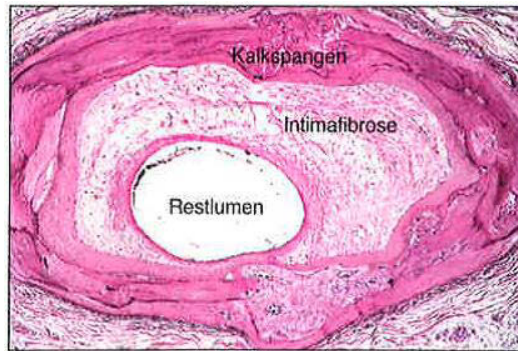


Abbildung 4: spangenartige Verkalkung der Media bei einer Mönckeberg Mediasklerose⁶

1.2.2 Pathomechanismus der Mönckebergsklerose

Bei der Brustarterienverkalkung handelt es sich um eine Mönckeberg-Mediasklerose. Diese Art der Arteriosklerose ist auf die Media muskulärer Arterien beschränkt.¹⁸

Histologisch findet man in der Media Kalziumphosphatablagerungen zusammen mit einer elastin- und kollagenreichen extrazellulären Matrix. Die Läsion kann die Membrana elastica interna betreffen oder ist ihr zumindest angelagert.⁵⁵ Die Verkalkungen verlaufen spangenartig um das Gefäßlumen (siehe Abbildung 4), was im fortgeschrittenen Verlauf gänsegurgelähnlich aussehen kann.¹⁸ Makrophagen und Lipoproteine sind typischerweise nicht zu finden. Über die Beteiligung der Membrana elastica interna herrscht in der Fachwelt Uneinigkeit. Micheletti et al.⁵⁶ untersuchten 25 Artikel die eine Mönckebergsklerose beschrieben. Während 15 Autoren sich entweder aktiv gegen eine Beteiligung der Membrana elastica interna aussprachen oder eine Beteiligung dieser Struktur nicht erwähnten, beschrieben 10 Autoren eindeutig eine Beteiligung der Membrana elastica interna.

Im Lehrbuch „Allgemeine Pathologie“¹⁸ wird die Mönckebergsklerose noch als Degenerationsverkalkung bezeichnet, die Verkalkung der Media scheint aber ein aktiver Prozess bei einer gestörten Stoffwechsellage zu sein.^{4,55-58}

Über den genauen Pathomechanismus ist man sich uneinig. Es wird angenommen, dass Zellschutt von apoptotischen glatten Muskelzellen sowie Matrixvesikel, die sich von diesen Zellen gebildet werden, ein Milieu bilden, in dem sich Kalzium und Phosphat anlagern können.^{4,18} Auch hier scheinen sich Zellen zu Osteoblasten-ähnlichen Zellen zu differenzieren, um Kalzium und Phosphat in Minerale Form umzuwandeln.

Ob die glatten Muskelzellen die Verkalkung selber induzieren, oder sich zu Osteochondrozyten differenzieren, oder eingewanderte Stammzellen für die Sklerose zuständig sind, ist umstritten. Glatte Muskelzellen in Bereichen einer Mönckebergsklerose scheinen zumindest ihre Genexpression in Richtung Osteochondrozyten zu verschieben.⁵⁸ Man findet Zellen, die wie bei der Atherosklerose vermehrt ALP und OPN exprimieren.⁴ Außerdem produzieren sie nicht mehr das für glatte Muskelzellen spezi-

fische Protein SM22 α .^{55,59}

Als größte Risikofaktoren für die Mönckebergklerose gelten Alter, Diabetes Mellitus Typ 2 und eine chronische Niereninsuffizienz.^{4,59}

Ursprünglich galt die Mönckebergklerose als Zufallsbefund ohne pathologischen Stellenwert. Durch die Verkalkung der Arterienwand und die extrazellulären Matrix wird jedoch die Elastizität des Gefäßes gemindert. Dadurch steigt der systolische Blutdruck.⁶⁰

1.2.3 Die Mönckebergklerose als Form der Atherosklerose?

Bisher galt die Mönckeberg Mediasklerose, neben der Atherosklerose und der Arteriosklerose, als Unterform arteriosklerotischen Prozesse.

McCullough et al.⁶¹ schreibt, dass es sich bei der Mönckeberg Mediasklerose als eigenständigen pathologischer Befund um eine Fehlinterpretation handeln könnte. Vielmehr beschreibe der Namensgeber und Erstbeschreiber Mönckeberg ein bestimmtes Stadium der Atherosklerose. Beweise dafür würden Schoppet et al.⁶² geben. Diese verglichen klinische und histologische Merkmale von Atherosklerose- und Mönckeberg Mediasklerose-Patienten. Die Immunhistochemie, von Kossa Färbung und in situ Hybridisierung seien einheitlich sowohl für Atherosklerose als auch Mönckebergklerose gewesen. Beide Gefäßläsionen weisen Kalzifizierungen auf. Die Apoptose spielt bei der Verkalkung von Gefäßwänden eine wichtige Rolle. Der Apoptosemarker TRAIL, TNF-related apoptosis-inducing ligand, konnte sowohl in der Intima als auch in der Media nachgewiesen werden.

In einer Übersicht über die Fallberichte und Case-Series, die über angebliche Mönckebergklerosen in verschiedenen peripheren Gefäßen schrieben, zeigte McCullough et al.⁶¹ dass es sich nach klinischer Beurteilung eher um Calciphylaxie handle, und der Begriff Mönckebergklerose fälschlich verwendet wurde. Bei Calciphylaxie kommt es zu einer Verkalkung und Obstruktion von kleinen Gefäßen (Arteriolen). Auch das umgebende Unterhautfettgewebe kann betroffen sein. Durch die Obstruktion kommt es zu Ischämie und Nekrose der betroffenen Gewebsabschnitte. Ausgelöst wird die Krankheit durch Hyperparathyreodismus (meist sekundär bei chronischer Niereninsuffizienz) und der damit einhergehenden Hyperphosphatämie und Hyperkalzämie durch Knochenabbau und verminderter renaler Ausscheidung.⁶³

McCullough et al.⁶¹ schlagen daher vor, sich vom Begriff Mönckebergklerose zu trennen, und sich an die histologische Klassifizierung der American Heart Association zu halten. Bei Fällen von Mediakalzifizierungen würde es sich um das Stadium Vb bzw. VII handeln, also um eine fortgeschrittenen atherosklerotischen Läsion, bei der die Lipide aufgebraucht sind und nahezu keine Entzündung zu finden ist. Dieses Stadium weise eine starke Kalzifizierung der Media auf, die, je nach Schweregrad der Atherosklerose, auch andere Abschnitte der Gefäßwand betreffen könne.

1.3 Brustarterienverkalkungen und koronare Herzkrankheit

Die Brustarterienverkalkung ist ein Zufallsbefund in der Mammographie. Diese Untersuchung wird als Screeninguntersuchung in der Brustkrebsvorsorge durchgeführt. Frauen ohne Risikofaktoren für ein Malignom wird empfohlen, sich ab dem vierzigsten Lebensjahr alle zwei Jahre Screenen zu lassen.^{64, 65} Ein Mammographiebefund ist daher weit verbreitet. Da eine kardiovaskuläre Erkrankung wie die KHK häufig mit anderen Gefäßläsionen assoziiert ist, wollen wir in der vorliegenden Studie untersuchen, ob eine Brustarterienverkalkung mit einer koronaren Herzkrankheit in Beziehung steht.

In einer vorab durchgeführten PubMed Recherche mit den MESH Schlagwörtern "Coronary Artery Disease" und "Mammography" sowie den einfachen Schlagwörtern „coronary artery disease coronary heart disease breast arterial calcification“ fanden wir 16 Titel in englischer Sprache, die sich direkt mit dem Zusammenhang von Brustarterienverkalkung und KHK beschäftigten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 auf der nächsten Seite festgehalten.

In allen Studien wurde untersucht, ob bei einem Befund Brustarterienverkalkung, eine KHK gehäuft auftritt. Die Diagnose KHK wurde dabei unterschiedlich bestimmt. 11 Studien verwendeten Daten aus der Koronarangiographie, 3 Studie erhoben ausschließlich eine kardiovaskuläre Anamnese und 2 Studien nutzten die Ergebnisse einer Herz-CT Untersuchung.

Die Autoren kamen dabei zu unterschiedlichen Ergebnissen. 4 Autoren fanden bei ihren Untersuchungen keinen Zusammenhang zwischen einer Brustarterienverkalkung und einer KHK, 12 Autoren sprachen dagegen von statistischen Zusammenhängen und werteten eine Verkalkung der Brustarterien als Risikofaktor für eine KHK.

Man kann daran sehen, dass bis heute ein ungebrochene Interesse aber auch eine Zwiespaltenheit der Fachwelt an dieser nicht-invasiven KHK-Risikobestimmung besteht. Erkenntnisse über die Atherosklerose als systemischen Prozess, neue Einblicke in den Ablauf von Kalzifizierungsprozessen der Arterienwand und Überlegungen, dass die Mönckebergsklerose Teil der Atherosklerose ist, geben Impulse, das Thema Brustarterienverkalkung bei der KHK-Risikostratifizierung weiter zu betrachten.

Tabelle 2: Ergebnisse einer Literaturrecherche über den Zusammenhang von Brustarterienverkalkungen und koronarer Herzkrankheit

Autor	Forschungsmethode	KHK-Bestimmung	Quantifizierung einer BAC	Zusammenhang	Jahr
Abi Rafah et al. ⁶⁶	Metaanalyse	Koronarangiographie	-	+	2012
Hekimoglu et al. ⁶⁷	cross-sectional	Koronarangiographie	-	+	2012
Schnatz et al. ⁶⁸	follow-up	Anamnestisch	-	+	2011
Penugonda et al. ⁶⁹	retrospektiv	Koronarangiographie	-	-	2010
Zgheib et al. ⁷⁰	case-control	Koronarangiographie	+	-	2010
Oliveira et al. ⁷¹	case-control	Koronarangiographie	-	+	2009
Sarrafazadegann et al. ⁷²	retrospektiv	Koronarangiographie	-	-	2009
Dale et al. ⁷³	retrospektiv	Anamnestisch	-	+	2008
Adkins et al. ⁷⁴	retrospektiv	Koronarangiographie	-	+	2007
Fiuza Ferreira et al. ⁷⁵	retrospektiv	Koronarangiographie	-	+	2007
Maas et al. ⁷⁶	follow-up	Herz-CT	-	+	2007
Topal et al. ⁷⁷	retrospektiv	Koronarangiographie	+	+	2007
Kataoka et al. ⁷⁸	retrospektiv	Anamnestisch	-	+	2006
Henkin et al. ⁷⁹	retrospektiv	Koronarangiographie	-	-	2003
Pecchi et al. ⁸⁰	retrospektiv	Herz-CT	+	+	2003
Moshyedi et al. ⁸¹	retrospektiv	Koronarangiographie	-	+	1995

KHK: Koronare Herzkrankheit; BAC: Breast Arterial Calcification; + : ja/durchgeführt/gefunden; - : nein/nicht durchgeführt/nicht gefunden

2 Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

2.1.1 Ethikkommission

Vor der Aufnahme der Patientinnendaten wurde ein Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz angefordert. Die Kommission hatte keine Einwände gegen die Durchführung der Studie.

2.1.2 Einschlusskriterien

Für unsere Studie wurden Frauen gesucht, bei denen in einem Zeitraum von einem Jahr sowohl eine Mammographie, als auch eine Herz-Computertomographie (Herz-CT) am LKH Graz durchgeführt wurde. Eine Abfrage der Datenbank der Steiermärkischen Krankenanstaltengesellschaft m.b.H. (KAGes) zwischen 1.1.2000 und 31.12.2010 ergab 97 Datensätze.

Von einigen Patientinnen war aus folgenden Gründen mehr als ein Datensatz vorhanden.

- mehr als eine Mammographie im Zeitraum von \pm einem Jahr um das Herz-CT Datum
- mehrfache Herz-CT Untersuchungen im ausgewählten Zeitraum
- Erstellen des Herz-CT Befundes in mehr als einem Arbeitsschritt
- Erstellen des Mammographiebefundes in mehr als einem Arbeitsschritt

Es wurden die Datensätze der Patientinnen ausgewählt, mit der am kürzesten zurückliegenden Herz-CT Untersuchung bzw. mit der neuesten Mammographie. So konnten 52 Patientinnen in die Studie aufgenommen werden.

2.1.3 Auswertung der Patientinnendaten

Die Krankenakten wurden mit Hilfe des Krankenhausinformationssystems der KAGes Spitäler, „openMEDOCS“, ausgewertet. Mammographien, die ab 2005 erstellt wurden, waren als digitale Bilder über das Bildspeichersystem „PACSview“ aufrufbar und am PC befundbar. Ältere Aufnahmen waren als analoge Bilder im Lager des Zentralen Röntgen Institutes einsortiert.

Für diese Studie wurden retrospektiv kardiovaskuläre Risikofaktoren erhoben, der Befund der Herz-CT ausgewertet sowie Mammographien beurteilt.

Da alle Untersuchungen von einer Person durchgeführt wurden, versuchten wir durch getrennte Arbeitsschritte den Observerbias zu minimieren. Es wurde je eine Liste für

Tabelle 3: Kardiovaskuläre Risikofaktoren dieser Studie

Risikofaktor	Kriterium
Hypertonie	Diagnose kodiert
Hyperlipidämie	Hyperlipidämie Hypercholesterinämie Hypertriglyceridämie Hyperlipoproteinämie Dyslipidämie kombinierte Hyperlipidämie
Diabetes Mellitus	Diagnose kodiert keine Unterscheidung zwischen Typ 1 und Typ 2
Alter	≥ 55 Jahre bei der Herz-CT
Altersgruppen	<55 Jahre 55 - 60 Jahre 61 - 65 Jahre >65 Jahre

Herz-CT: Herz Computertomographie

die kardiovaskulären Risikofaktoren, die Auswertung der Herz-CT Befunde und die Mammographien erstellt. Diese Listen enthielten eine Nummer, die genau einer Patientin zugeordnet war, das Geburtsdatum mit Patientenidentifikationsnummer und gegebenenfalls das Datum der Untersuchung. Erst nach Abschluss aller Auswertungen wurden die Ergebnisse zusammengeführt. Durch diese Listen sollte eine möglichst verblindete Aufnahme der Daten erreicht werden.

2.1.4 Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterium galt eine chronische Niereninsuffizienz, da diese Erkrankung mit einer erhöhten Neigung für vaskuläre Verkalkungen assoziiert ist. Als Kriterium dafür wurde die Kodierung einer chronischen Niereninsuffizienz oder eine Nierenersatztherapie festgelegt. Außerdem wurden nur Frauen in die Untersuchung einbezogen, bei denen von mindestens einer Brust die Mammographie im Standardstrahlengang craniocaudal und mediolateral oblique vorhanden war.

2.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Als Risikofaktoren für eine KHK wurde eine Hypertonie, eine Hyperlipidämie, Diabetes mellitus und Alter ≥ 55 festgelegt (Tabelle 3).

Die Risikofaktoren wurden anhand von Arztbriefen, die maximal 3 Jahre um das Herz-CT Datum verfasst wurden, erhoben. Waren keine Arztbriefe in diesem Zeitraum

zu finden, wurden die Risikofaktoren als nicht vorhanden vermerkt.

Als Hypertonikerin galt eine Patientin, bei der ein Hypertonie als Diagnose festgehalten wurde. Der Risikofaktor Hyperlipidämie wurde notiert, falls die Diagnose Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie, Hypertriglycidämie, Hyperlipoproteinämie, Dyslipidämie oder kombinierte Hyperlipidämie kodiert war. Für einen Diabetes Mellitus wurde nicht zwischen Typ 1 oder Typ 2 unterschieden. Das Alter wurde zum Zeitpunkt der Herz-CT bestimmt. Die Patientinnen wurden in vier Altersgruppen aufgeteilt. Jünger als 55 Jahre, zwischen 55 und 60 Jahre, zwischen 61 und 65 Jahre sowie über 65 Jahre.

Des Weiteren wurde ein Risikoscore („Anzahl der Risikofaktoren“) erstellt. Hierfür wurde die Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren pro Patientin bestimmt. Somit konnte man einen Risikoscore von 0 (keine Risikofaktoren) bis höchstens 4 (die Risikofaktoren Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus und Alter ≥ 55 Jahre in einer Person vereint) erreichen.

2.3 Herz-CT

Eine KHK wurde durch die Herz-CT anhand des Kalziumscores und der koronaren computertomographischen Angiographie (CT-Angiographie) beurteilt.

Die Herz-CT hat folgende Indikationen (nach Schwarzmüller-Erber et Silberstein⁸² und Alkadhi⁸³):

- Ausschluss einer KHK bei geringer und mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit
- unklarer oder plötzlich einsetzender Thoraxschmerz bei stabilen Patienten und normalem initialem EKG und kardialen Biomarkern
- Alternative zum Herzkatheter bei erhöhtem Interventionsrisiko
- Abklärung von Koronararterien-Anomalien und Aneurysmen
- präoperative Abklärung von Koronararterien
- Beurteilung des Lumens bei koronaren Bypässen oder Stents
- Beurteilung der Koronararterien nach Herztransplantationen
- OP-Planung vor perkutanem transapikalem Aortenklappenersatz
- Klärung der Ätiologie einer Kardiomyopathie
- Darstellung der Lungenvenen vor geplanter Vorhofablation
- präoperative Abklärung vor nicht-koronarer Herzoperation

2.3.1 Kalziumscoring

Der Kalziumscore misst das Ausmaß kalzifizierter Läsionen in den Koronararterien. Da die Verkalkung ein Bestandteil der Atherosklerose der Koronararterien ist, ermöglicht der Kalziumscore eine indirekte Abschätzung der koronaren Herzkrankheit.⁸⁴

Als kalzifizierte Plaques gelten in der Herz-CT hyperdense Läsionen mit einem Wert von > 130 Hounsfield Einheiten und einer Größe von mindestens drei aneinandergrenzenden Voxeln. Eine Möglichkeit die Kalklast zu quantifizieren, ist die Methode nach Agatston.⁸⁴ Diese Methode hat die beste Datenlage für den Zusammenhang von steigendem Kalziumscore und erhöhtem KHK-Risiko.⁸³ Dazu wird die Fläche der Verkalkung und die maximale Dichte der Läsion in Hounsfield Einheiten für jedes Schnittbild berechnet. An der Dichte der Läsion orientiert sich ein Wichtungsfaktor. Dieser Faktor wird mit der Fläche multipliziert und das Produkt jedes Schnittbildes addiert.⁸⁵ So erhält man einen Kalziumscore, der Größen von 0 bis > 1000 annehmen kann.

Die Höhe des Kalziumscore steht in direktem Zusammenhang mit einer KHK. Eine multizentrische Studie zeigte, dass das Ausmaß der Kalzifizierung das Risiko eines kardial bedingten Todes besser vorhersagt, als der Framingham Risikoscore. Der Framingham Risikoscore ist das amerikanische Pendant zur europäischen SCORE. Außerdem habe der Kalziumscore unabhängig von kardiovaskulären Risikofaktoren einen hohen Einfluss auf die Mortalität.⁸⁶

Die klinische Tragweite eines erhöhten Kalziumscore zeigte z.B. Greenland et al.⁸⁷ Patienten mit einem Agatston-Score von > 300 hatten ein 3,9 faches ($p < 0,001$) höheres 10-Jahres-Risiko einem kardialen Ereignis zu erliegen oder einen Myokardinfarkt zu erleiden als Patienten mit einem Score von 0. Auch das Ergebnis keine oder minimale Verkalkung (Kalziumscore < 10) hat klinische Relevanz. Budoff et al.⁸⁶ zeigte, dass die 12 Jahres Gesamtsterblichkeitsrate von Patienten mit einem Kalziumscore von < 10 bei 0,6% lag, während bei Patienten mit einem Kalziumscore von > 400 die Sterblichkeitsrate bei 7% lag. Andere Studien veröffentlichten, dass keiner der von ihnen untersuchten Patienten ohne koronaren Kalk, in einem Zeitraum von 24 Monaten ein kardiales Ereignis (Myokardinfarkt, Tod durch KHK, Herzkatheter) erlitt.⁸⁸

2.3.2 koronare CT-Angiographie

Die koronare CT-Angiographie ist ein nicht-invasives Verfahren, zur morphologischen Darstellung der Koronararterien. Durch die intravenöse Gabe eines Kontrastmittels vor der EKG-getriggerten CT-Untersuchung können die Koronararterien sichtbar gemacht werden, um sie auf Stenosen oder Verschlüsse zu untersuchen.

In mehreren prospektiven Studien wurde die Zuverlässigkeit der koronaren CT-Angiographie bei der Befundung einer koronaren Stenose gezeigt. Budoff et al.⁸⁹ führte bei 230 Patienten ohne vorher diagnostizierter KHK, die mit typischem oder atypi-

schen Brustschmerz in die Klinik eingeliefert wurden, eine koronare CT-Angiographie vor einer geplanten Katheter-Koronarangiographie durch. Es zeigte sich eine negative Vorhersagekraft von jeweils 99% für Stenosen von $>50\%$ und $>70\%$. Die Sensitivität lag bei 95% bzw. 94% für das richtige Erkennen einer oder mehrerer Lumeneinengungen. Auch Alkadhi et al.⁸³ sprechen von einer hohen Sensitivität von über 90% und einer negativen Vorhersagekraft von nahezu 100%. Besonders bei Patienten mit niedriger bis mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit eignet sich diese Untersuchung zum Ausschluss einer KHK.

Petretta et al.⁸⁸ untersuchten den prognostischen Wert einer koronaren CT-Angiographie bezüglich eines kardialen Ereignisses (kardial bedingter Tod, myokardialer Infarkt, instabile Angina Pectoris). Sie untersuchten 326 Patienten mit mittlerer KHK-Vortestwahrscheinlichkeit. Bei einer follow-up Untersuchung 26±12 Monaten nach durchgeführter CT-Angiographie zeigte sich mit einer Signifikanz von $p < 0,001$ ein Zusammenhang zwischen der Ausprägung einer KHK (Anzahl der betroffenen Gefäße, Stenosegrad) und einem kardialen Ereignis.

2.3.3 Auswertung

Die Befunde der Herz-CT wurden auf die Ergebnisse des Kalziumscores nach Agatston und der koronaren CTA untersucht.

Der Kalziumscore wurde durch die Aufteilung in 4 Gruppen semiquantifiziert: 0–10, 11–100, 101–300 und > 300 . Außerdem wurde festgehalten, ob koronare Verkalkungen vorhanden sind (Kalziumscore > 0) oder nicht (Kalziumscore = 0).

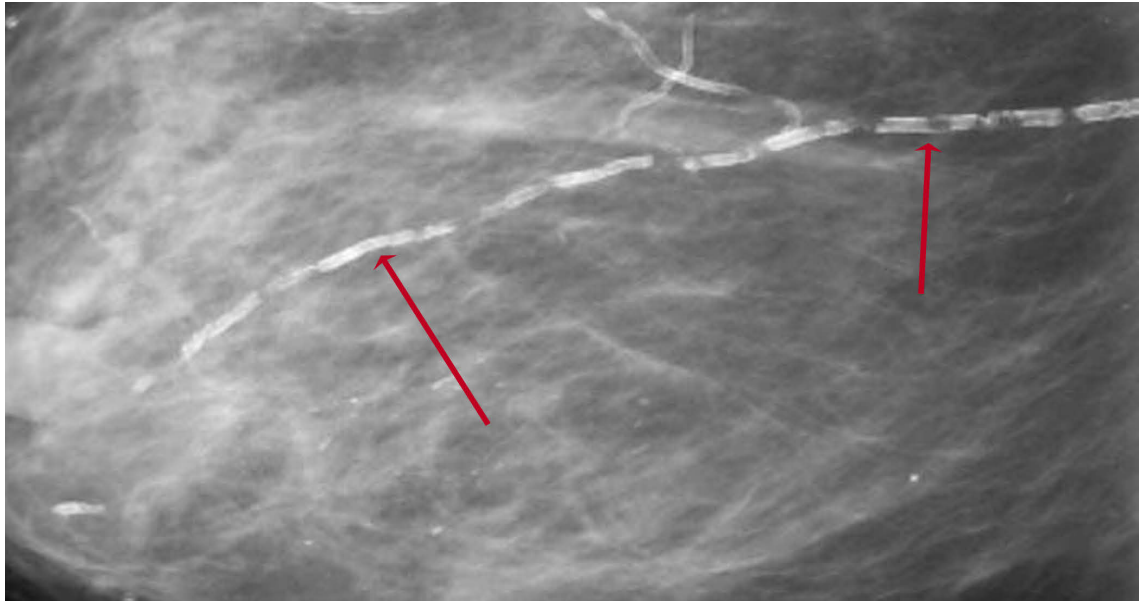
Aus dem Befund der koronaren CT-Angiographie wurde notiert, ob Stenosen vorhanden waren und wenn ja der Grad der Stenose. Eine Lumeneinengung von $>50\%$ galt als signifikante Stenose. Die unterschiedlichen Gruppen sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Endpunkte der Herz-CT Untersuchung

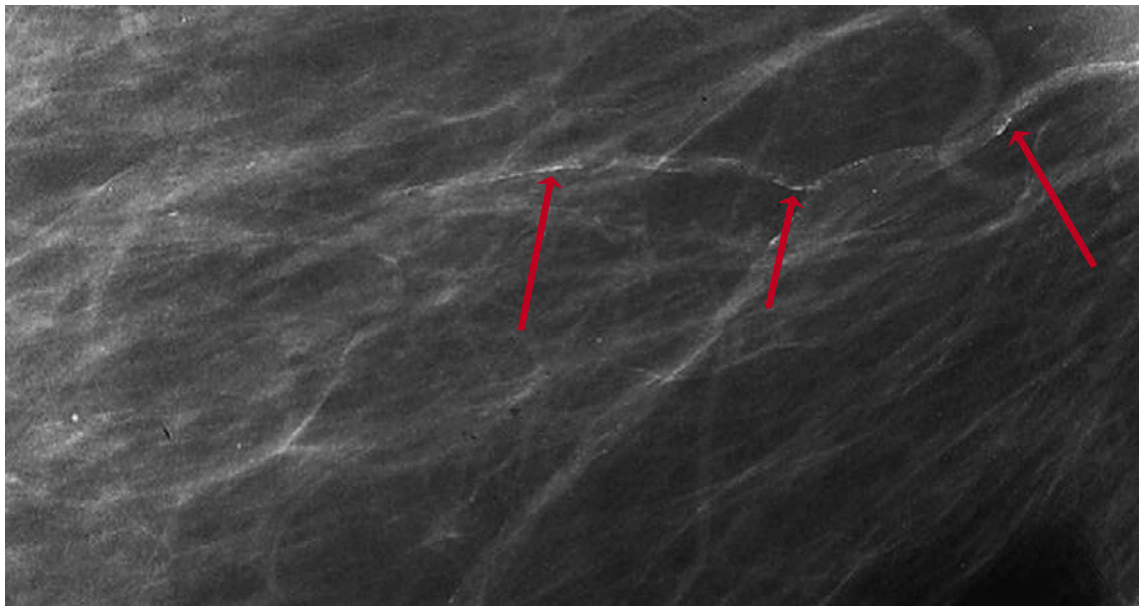
	Befund	Gruppen
Kalziumscore		0 – 10
		11 – 100
		101 – 300
		> 300
	0	kein koronarer Kalk
	> 0	Koronarer Kalk
CCTA	keine Stenose	keine Stenose
	Stenose $\leq 50\%$	nicht signifikante Stenose
	Stenose $> 50\%$	signifikante Stenose

CCTA: Koronare CT-Angiographie

2.4 Mammographie



(a) kontinuierliche Verkalkung⁹⁰



(b) diskontinuierliche Verkalkung⁷⁷

Abbildung 5: Formen der Brustarterienverkalkung

Die Brustarterienverkalkungen wurden anhand der Mammographien bestimmt. Für die Beurteilung musste von mindestens einer Brust zwei Aufnahmen im Standardstrahlengang craniocaudal und mediolateral-oblique vorhanden sein.

Als Brustarterienverkalkung gelten strahlendichte Läsionen, die dem Verlauf einer Arterie folgen und wie Eisenbahnschienen konfiguriert sind (Abbildung 5a).⁷⁰ Zusätzlich bezeichneten wir vereinzelte Verkalkungen entlang einer Arterie (Abbildung 5b) als Brustarterienverkalkungen. Für die Studie wurde notiert ob eine Brustarterienver-

kalkung vorhanden war (BAC) oder nicht (keine BAC).

Um den Grad der Brustarterienverkalkung zu beurteilen, wurde die Anzahl der verkalkten Gefäße in jeder Mammographie festgehalten. Dafür verwendeten wir den Strahlengang der die meisten verkalkten Arterien sichtbar machte. Zusätzlich wurde bei jeder Verkalkung zwischen einer kontinuierlichen und einer diskontinuierlichen Verkalkungen unterschieden. Kontinuierliche Verkalkungen verlaufen entlang einer Arterie ohne Unterbrechung (Abbildung 5a). Diskontinuierlichen Verkalkungen findet man vereinzelt entlang eines Gefäßes (Abbildung 5b).

Aus diesen Parametern erstellten wir zwei Verkalkungsscores: Anzahl der Brustarterienverkalkungen (Anzahl der BAC) und Brustarterienverkalkungsscore (BAC-Score).

Für den Score „Anzahl der BAC“ wurde nur die Anzahl der verkalkten Gefäße je Seite addiert. In den BAC-Score floss, zusätzlich zur Anzahl, die Art der Brustarterienverkalkung ein. Arterien mit einer kontinuierlichen Verkalkung wurden als höhere Kalklast angesehen und doppelt gewertet, diskontinuierliche Arterien wurden einfach gewertet. Das Ergebnis pro Brust wurde addiert und ergab den BAC-Score. Bei vier versorgenden Arterien je Brust konnte so eine maximaler „Anzahl der BAC“ von 8 und ein maximaler BAC-Score von 16 für die Mammographie beider Seiten erreicht werden.

2.5 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mit den Programmen „SPSS 20“ und „MedCalc 12.4.0“. Um die Nullhypothese abzulehnen, wurde eine Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ festgelegt.

Die numerischen Daten Alter und der Kalziumscore wurden in Gruppen aufgeteilt, um kategorische Daten zu erhalten (Semiquantifizierung) (siehe Tabelle 3 auf Seite 17 und 4 auf Seite 20). Weitere kategorische Daten enthielt der Grad der koronaren Stenose.

Es wurden Gruppen gebildet für die nominalen (dichotomen) Werte Brustarterienverkalkung, Hypertonie, Hyperlipidämie, Alter über 55 Jahre und Diabetes mellitus.

Die kategorischen und nominalen Daten konnten über Kreuztabellen in Beziehung gesetzt werden. Als statistischer Test wurde das Chi^2 berechnet. Wenn der Erwartungswert in mehr als 20% der Zellen kleiner 5 war wurde der „exakter-Test-nach Fischer“ angewendet. Die Sensitivität und Spezifität wurden aus den 4-Felder-Tafeln berechnet. Die Ergebnisse wurden über Balkendiagramme graphisch dargestellt.

Um die numerischen Daten Alter in Jahren, BAC-Score, „Anzahl der BAC“ und „Anzahl der Risikofaktoren“ in den verschiedenen Gruppen zu vergleichen, wurde eine Varianzanalyse durchgeführt. So erhielten wir Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und das Konfidenzintervall (CI) und konnten den Unterschied innerhalb einer Gruppe (p) bestimmen. Die Ergebnisse wurden über Boxplots graphisch dargestellt.

2 Material und Methoden

Mit der Receiver Operating Characteristic (ROC) Kurve untersuchten wir, ob sich die Methoden zur Bestimmung des Grades der Brustarterien, „Anzahl der BAC“ und BAC-Score, bei der Vorhersage von koronarem Kalk und einer signifikanten Stenose unterscheiden.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistiken

3.1.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Von den 52 Patientinnen, die unseren Suchkriterien in der KAGES-Datenbank entsprachen, konnten 16 Patientinnen aufgrund unserer Ausschlusskriterien nicht an der Studie teilnehmen. Insgesamt wurden 36 Frauen in die Studie aufgenommen.

Die Frauen waren im Durchschnitt 60,9 Jahre alt ($SD \pm 10,0$ Jahre). Die älteste Frau war 79 Jahre, die jüngste 36. Die Aufteilung in die unterschiedlichen Altersgruppen zeigt Abbildung 6.

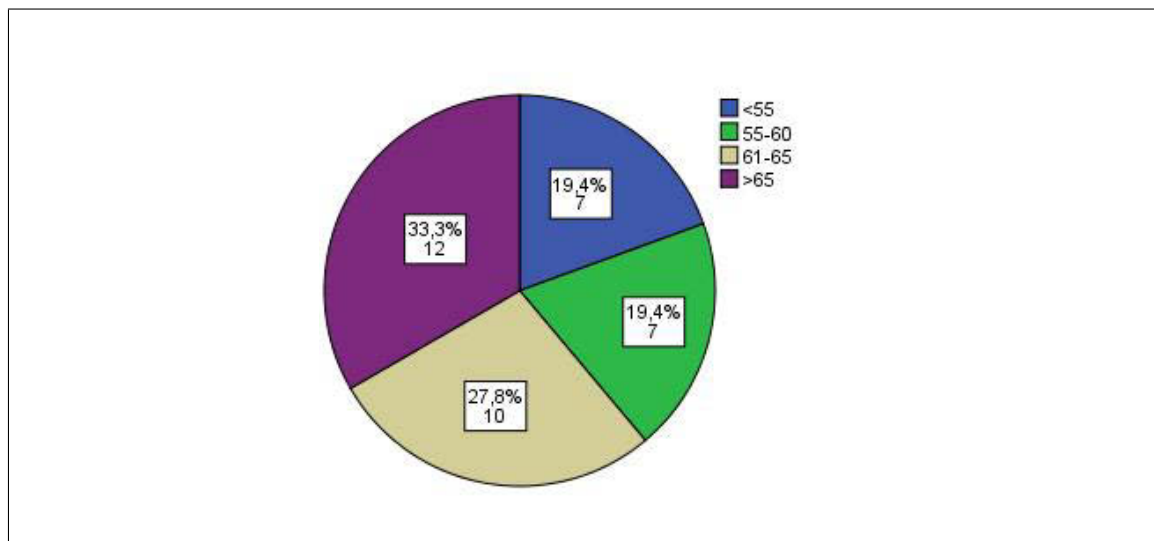


Abbildung 6: Verteilung der Altersgruppen (% ,n)

47,2% ($n = 17$) der Patientinnen litten an Hypertonie, 27,8% ($n = 10$) an Hyperlipidämie, 13,9% ($n = 5$) an Diabetes mellitus und 80,6% ($n = 29$) der Frauen gehörten der Risikogruppe ≥ 55 Jahre an.

Die Frauen hatten im Durchschnitt $1,7 \pm 1,1$ der vier kardiovaskulären Risikofaktoren Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus oder ≥ 55 Jahre. Die Verteilung der Risikofaktoren zeigt Abbildung 7 auf der nächsten Seite.

3.1.2 Herz CT

Kalziumscoring 52,8% der Frauen wiesen koronare Verkalkungen auf (Kalziumscore >0). Sie waren durchschnittlich $66,4 \pm 6,8$ Jahre alt. Frauen ohne koronarem Kalk (47,2%) waren durchschnittlich $54,7 \pm 9,6$ Jahre alt. Mit zunehmendem Alter stieg die Wahrscheinlichkeit für das Auffinden von koronarem Kalk ($p < 0,001$) (Abbildung 8a auf Seite 26).

3 Ergebnisse

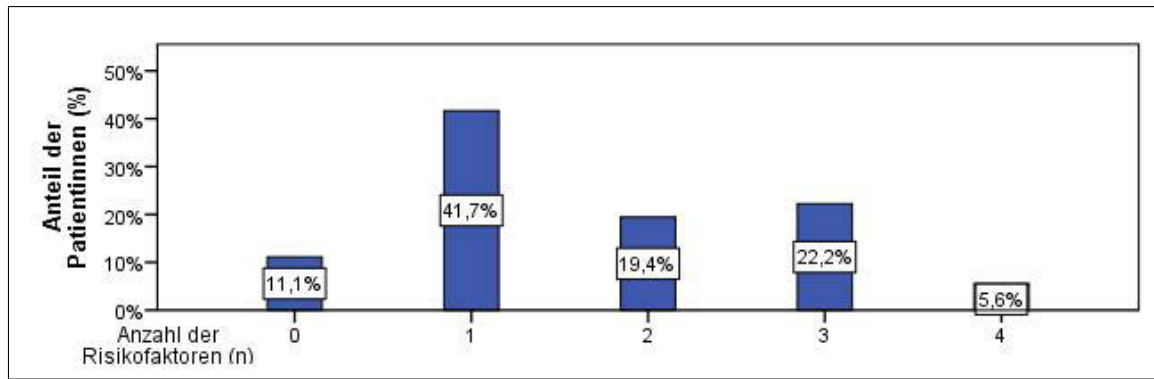


Abbildung 7: Anteil der Patientinnen in % mit n kardiovaskulären Risikofaktoren. Bewertet wurden: Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, ≥ 55 Jahre

61,1% der Frauen hatten einen Kalziumscore von maximal 10 ($56,2 \pm 9,0$ Jahre), 11,1% einen Score von 11 bis 100 ($65,5 \pm 8,1$ Jahre), 13,9% einen Score von 101 bis 300 ($67,6 \pm 8,0$ Jahre), und 13,9% einen Score von über 300 ($70,8 \pm 5,5$ Jahre). Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen ansteigendem Alter und steigendem Kalziumscore ($p = 0,002$) (Abbildung 8b).

Koronare CT-Angiographie Bei 50,0% der Patientinnen zeigte sich in der koronaren CT-Angiographie keine Stenose. Ihr Durchschnittsalter betrug $55,3 \pm 9,7$ Jahre. 25,0% der Patientinnen hatten eine Stenose einer Koronararterie die geringer als 50% war ($64,4 \pm 6,3$ Jahre) und 25,0% der Patientinnen wiesen eine Stenose über 50% auf ($68,3 \pm 7,5$ Jahre).

Es bestand ein Zusammenhang zwischen dem Alter und dem koronaren Stenosegrad ($p = 0,001$), Frauen mit signifikanter Stenose waren älter ($p = 0,008$) (Abbildung 8c und 8d auf Seite 26).

3 Ergebnisse

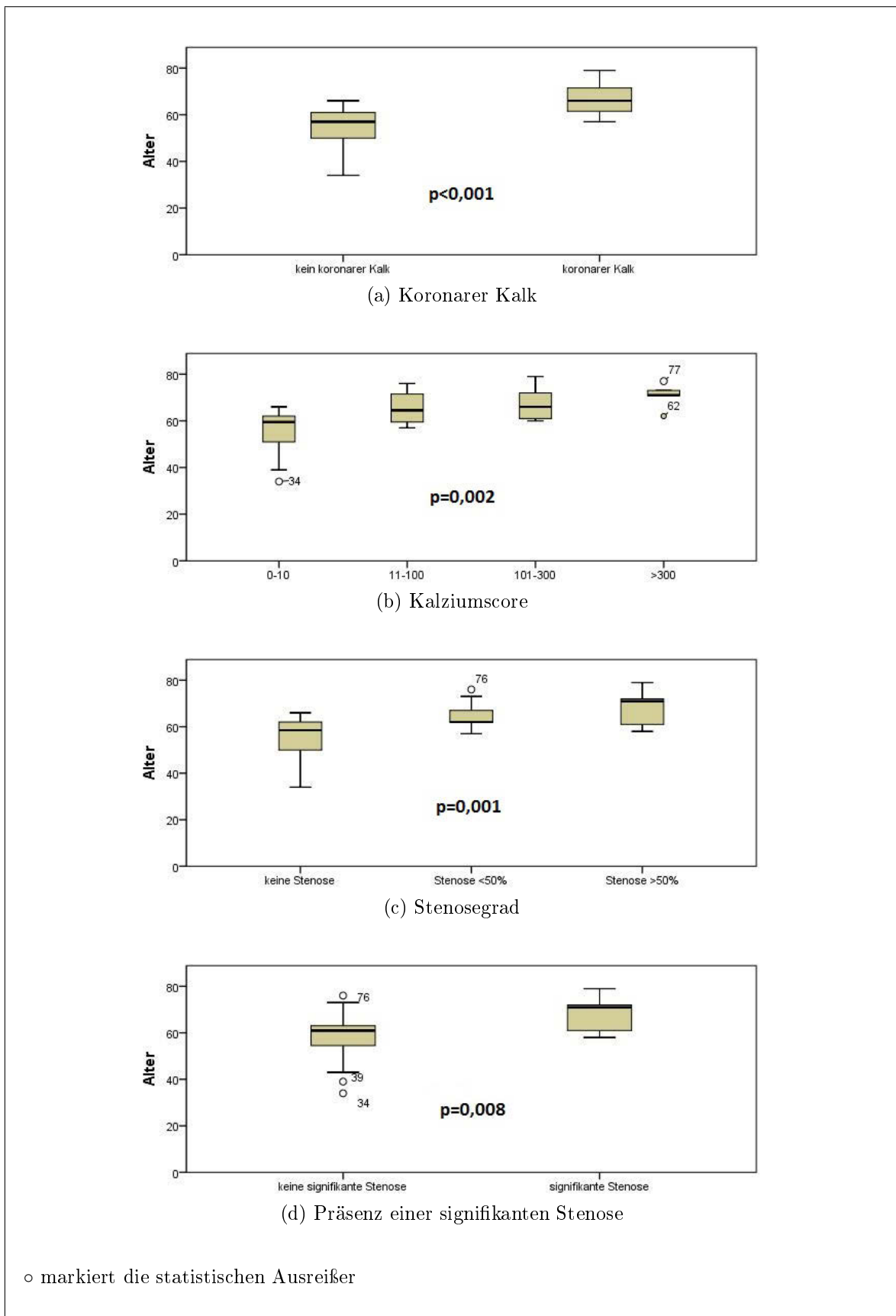


Abbildung 8: Beziehung zwischen einer Gefäßläsion der Koronararterien und dem Alter in Jahren

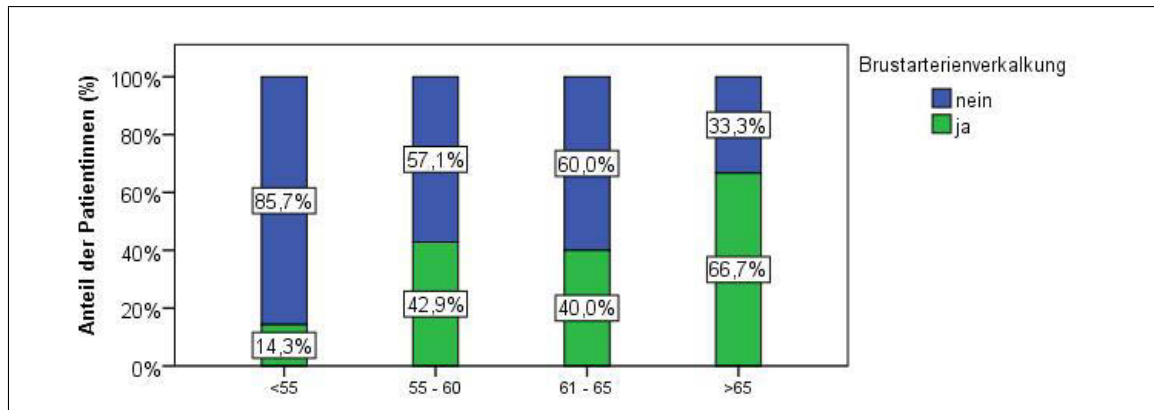


Abbildung 9: Anteil der Frauen mit Brustarterienverkalkung in den unterschiedlichen Altersgruppen

3.1.3 Mammographie

Brustarterienverkalkung vorhanden/nicht vorhanden 55,6% der Patientinnen hatten keine, 44,4% mindestens eine Brustarterienverkalkung. Der Anteil der Frauen mit einer Brustarterienverkalkung in den unterschiedlichen Altersgruppen wird in Abbildung 9 gezeigt. Frauen mit Brustarterienverkalkung waren signifikant älter ($65,5 \pm 7,9$ Jahre vs. $57,2 \pm 10,2$ Jahre: $p = 0,011$).

Ausmaß der Brustarterienverkalkung Die höchste Anzahl an verkalkten Brustarterien („Anzahl der BAC“) war 4, die niedrigste Anzahl war 0. Im Durchschnitt waren bei allen Frauen $1,0 (\pm 1,4)$ Gefäße betroffen. Der höchste ermittelte BAC-Score betrug 7, der niedrigste 0. Durchschnittlich betrug der BAC-Score $1,3 (\pm 2,1)$. Bei Frauen mit einer Brustarterienverkalkung fand man im Durchschnitt $2,3 \pm 1,2$ verkalkte Gefäße und einen BAC-Score von $3,0 \pm 2,1$.

Weder die „Anzahl der BAC“ noch der BAC-Score war mit dem Alter der Patientinnen assoziiert („Anzahl der BAC“ $p = 0,134$, BAC-Score $p = 0,329$).

3.2 Einfluss der kardiovaskulären Risikofaktoren auf eine Koronare Herzkrankheit

Patientinnen mit der Diagnose Hypertonie oder Hyperlipidämie hatten nicht häufiger eine koronare Verkalkung, keinen höheren Kalziumscore, keinen stärkeren Stenosegrad und nicht häufiger eine signifikante Stenose einer Koronararterie, als Patientinnen ohne Hypertonie oder Hyperlipidämie.

Patientinnen mit Diabetes mellitus hatten einen höheren Kalziumscore ($p = 0,021$).

Bei Frauen in der Risikogruppe ≥ 55 Jahre wurde häufiger koronarer Kalk ($p = 0,002$), ein höherer Kalziumscore ($p = 0,027$) und eine stärkerer Stenosegrad einer Koronararterie ($p = 0,021$) beobachtet, jedoch nicht häufiger eine signifikante

Tabelle 5: Beziehung zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und Arterienläsionen

	Hyper- tonus	Hyper- lipidämie	Diabetes mellitus	≥ 55 Jahre	Anzahl der Risiko- faktoren
	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
koronarer Kalk	1,000	0,139	0,324	0,002	0,082
Kalziumscore	0,529	0,730	0,021	0,027	0,102
koronarer Stenosegrad	0,910	0,101	0,260	0,017	0,543
signifikante koronare Stenose	1,000	0,686	0,581	0,156	0,351
Brustarterienverkalkung	0,765	0,214	0,637	0,077	0,144

koronare Stenose.

Die Anzahl der Risikofaktoren war mit keinem Ergebnis der Herz-CT assoziiert (siehe Tabelle 5).

3.3 Einfluss der kardiovaskulären Risikofaktoren auf eine Brustarterienverkalkung

Die kardiovaskulären Risikofaktoren Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus oder ≥ 55 Jahre hatten keinen Einfluss auf den Befund einer Brustarterienverkalkung (siehe Tabelle 5).

3.4 Beziehung zwischen einer Brustarterienverkalkung und einer Koronaren Herzkrankheit

3.4.1 Brustarterienverkalkung vorhanden/nicht vorhanden

Brustarterienverkalkungen waren vermehrt mit koronaren Verkalkungen ($p = 0,023$) und einem höheren Kalziumscore ($p = 0,001$) sowie einem höheren Stenosierungsgrad ($p < 0,001$) und häufiger einer signifikanten Stenose einer Koronararterie ($p < 0,001$) verbunden. Die genauen Ergebnisse sind in Tabelle 6 aufgelistet. Die Abbildung 10 auf Seite 30 zeigt den Anteil der Frauen mit koronarem Kalk und koronaren Stenosen, bei Frauen mit Brustarterienverkalkungen und bei Frauen ohne Brustarterienverkalkungen.

Das Fehlen von Brustarterienverkalkungen war für den Ausschluss einer signifikanten koronaren Stenose zu 100,0% sensitiv und zu 69,5% spezifisch. Für den Ausschluss von koronarem Kalk war eine Brustarterienverkalkung zu 68,2% sensitiv und zu 46,2% spezifisch.

3 Ergebnisse

Tabelle 6: Beziehung zwischen einer Brustarterienverkalkungen, der Anzahl der Brustarterienverkalkungen („Anzahl der BAC“) sowie dem BAC-Score und den Ergebnissen des Kalziumscorings und der koronaren CT-Angiographie

	Brustarterienverkalkung			Anzahl der BAC			BAC-Score		
	nein % <i>(n)</i>	ja % <i>(n)</i>	<i>p</i>	MW	SD	<i>p</i>	MW	SD	<i>p</i>
gesamt	(20)	(16)		1,0	1,4		1,3	2,1	
kein koronarer Kalk	65,0(13)	25,0(4)	0,023	0,4	0,7	0,005	0,4	0,7	0,005
koronarer Kalk	35,0(7)	75,0(12)		1,4	1,6		2,2	2,5	
0-10	75,0(15)	43,8(7)		0,6	1,0		0,7	1,2	
11-100	20,0(4)	0,0(0)	0,001	0,0	0,0	0,001	0,0	0,0	<0,001
101-300	0,0(0)	31,2(5)		3,0	1,4		4,2	2,6	
>300	5,0(1)	25,0(4)		1,6	1,5		2,4	2,7	
keine Stenose	70,0(14)	25,0(4)		0,3	0,7		0,3	0,7	
Stenose <50%	30,0(6)	18,8(3)	<0,001	0,7	1,2	<0,001	0,9	1,5	<0,001
Stenose >50%	0,0(0)	56,2(9)		2,8	1,3		3,8	2,5	
nicht signifikante Stenose	100,0(20)	43,8(7)	<0,001	0,4	0,8	<0,001	0,5	1,0	<0,001
signifikante Stenose	0,0(0)	56,2(9)		2,8	1,3		3,8	2,5	

koronare CTA: koronare CT-Angiographie; BAC: Brustarterienverkalkungen

3 Ergebnisse

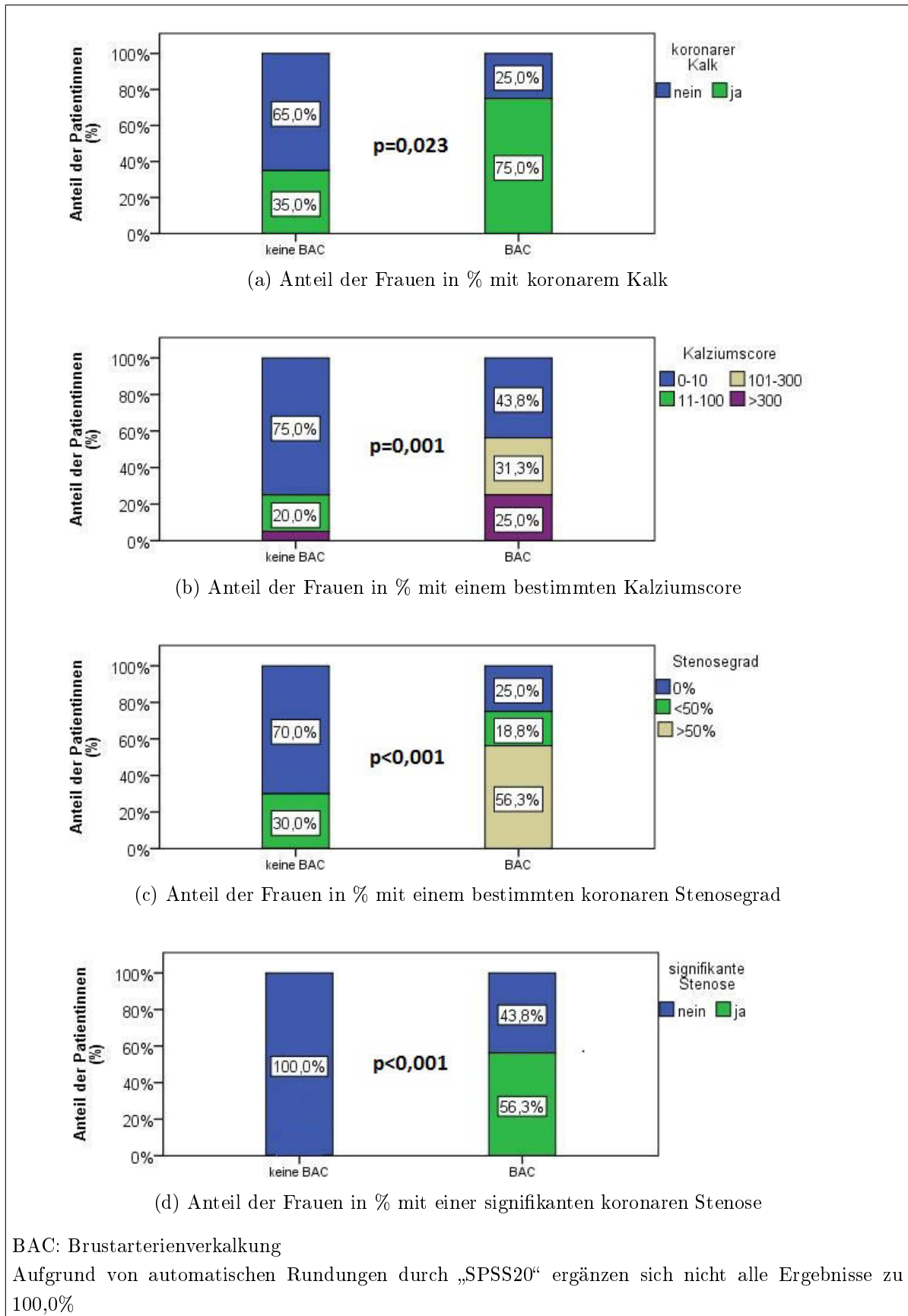


Abbildung 10: Anteil in % der Frauen mit (a) koronarem Kalk, (b) einem bestimmten Kalziumscore, (c) einem bestimmten Stenosegrad der Koronararterien, (d) einer signifikanten koronaren Stenose, gemessen an der Gesamtzahl der Frauen mit Brustarterienverkalkung (BAC) oder ohne Brustarterienverkalkung (keine BAC)

3.5 Einflüsse auf den Zusammenhang zwischen einer Brustarterienverkalkung und der Koronaren Herzkrankheit

3.5.1 Alter

Um den Einfluss des Alters auf den Zusammenhang zwischen Brustarterienverkalkungen und einer koronaren Läsion zu beurteilen, untersuchten wir die Zusammenhänge getrennt für jede Altersgruppe. Auf die Berechnung der Signifikanz wurde aufgrund der kleinen Gruppengröße verzichtet.

Frauen mit Brustarterienverkalkungen hatten eine signifikante koronare Stenose zu 0,0% (Altersgruppe <55), zu 66,7% (Altersgruppe 55-60), zu 25,0% (Altersgruppe 61-65) und zu 75,0% (Altersgruppe >65). In allen Altersgruppen hatten Frauen ohne Brustarterienverkalkung keine signifikanten koronaren Stenosen (siehe Abbildung 11a auf der nächsten Seite).

Frauen unter 55 Jahren, mit Brustarterienverkalkungen und ohne Brustarterienverkalkungen, hatten keinen koronaren Verkalkungen. Über 65 Jahre hatten Frauen mit Brustarterienverkalkungen zu 87,5% koronare Verkalkungen, Frauen ohne Brustarterienverkalkungen zu 75,0% (siehe Abbildung 11b auf der nächsten Seite).

Frauen ohne Brustarterienverkalkung hatten einen Kalziumscore von unter 100 zu 100% (Altersgruppen: <55; 55-60; >65) bzw. zu 83,4% (Altersgruppe 61-65 Jahre). Frauen mit Brustarterienverkalkung hatten einen Kalziumscore von über 100 zu 0% (Altersgruppe <55), zu 33,3% (Altersgruppe 55-60), zu 25,0% (Altersgruppe 61-65) und zu 87,5% (Altersgruppe >65) (siehe Abbildung 11c auf der nächsten Seite).

3.5.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Im nächsten Schritt wollten wir beurteilen, wie groß der Einfluss eines kardiovaskulären Risikofaktors auf den Zusammenhang zwischen einer Brustarterienverkalkung und einer signifikanten Stenose ist. Dafür überprüften wir, ob eine signifikanten koronare Stenose häufiger gemeinsam mit einer Brustarterienverkalkung auftritt, wenn bei den Patientinnen ein kardiovaskulärer Risikofaktor festgestellt wurde. Aufgrund der geringen Gruppengröße erfolgte keine Signifikanzberechnung.

Eine signifikante Stenose hatten: 60% der Frauen mit dem Risikofaktor Alter und 0% der Frauen ohne diesen Risikofaktor; 50% der Frauen mit Hypertonie und 62,5% ohne Hypertonie; 50% der Frauen mit Hyperlipidämie und 60% ohne Hyperlipidämie; 66,7% der Frauen mit Diabetes mellitus und 53,8% ohne Diabetes mellitus. Die Ergebnisse sind in Abbildung 12 auf Seite 33 dargestellt.

3 Ergebnisse

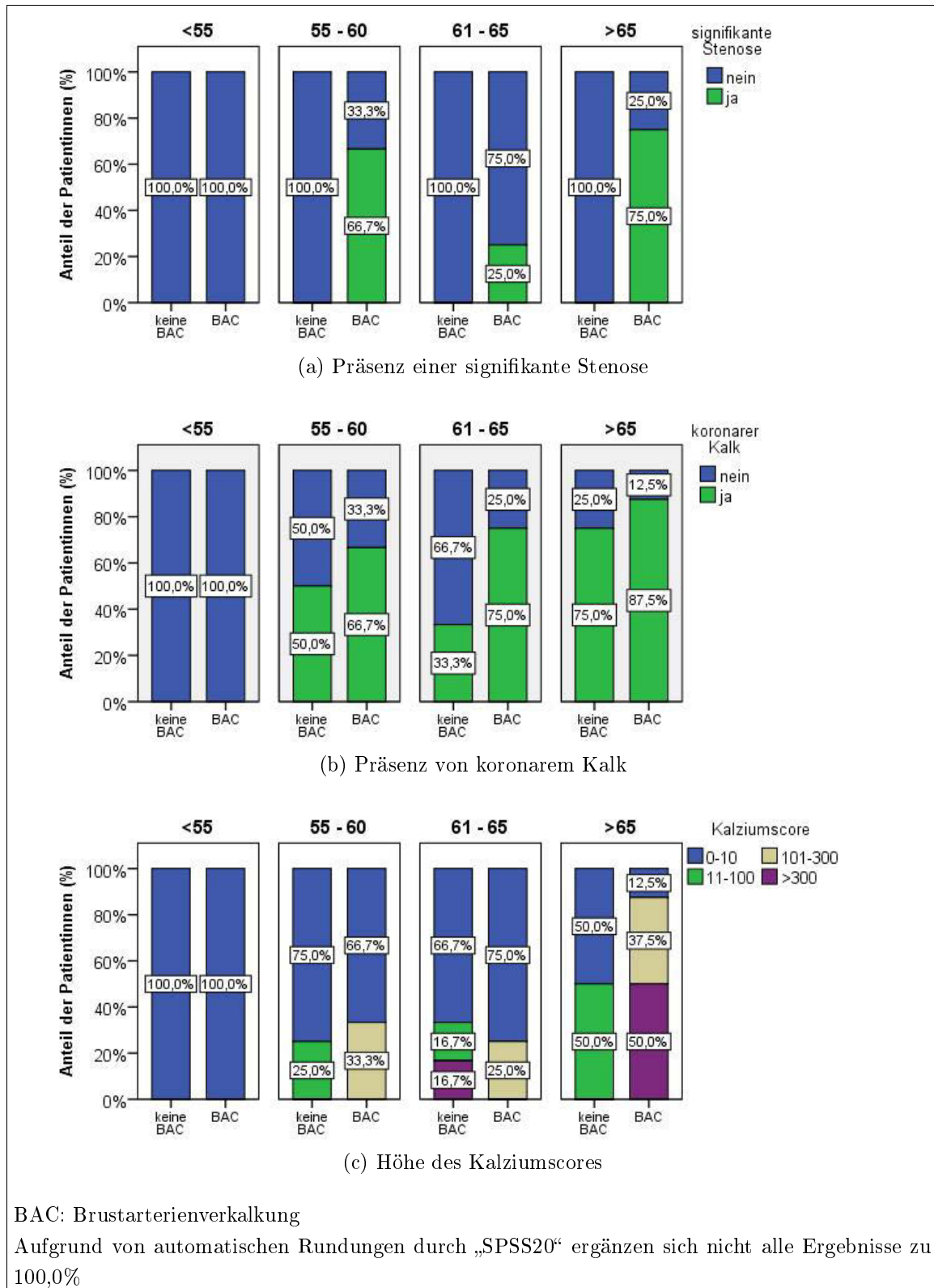


Abbildung 11: Getrennt für jede Altersgruppe wird der Anteil der Frauen (%) angegeben mit (a) einer signifikanter koronarer Stenose, (b) mit koronarem Kalk, (c) einem bestimmten Kalziumscore bei Frauen mit Brustarterienverkalkung (BAC) und ohne Brustarterienverkalkung (keine BAC)

3 Ergebnisse

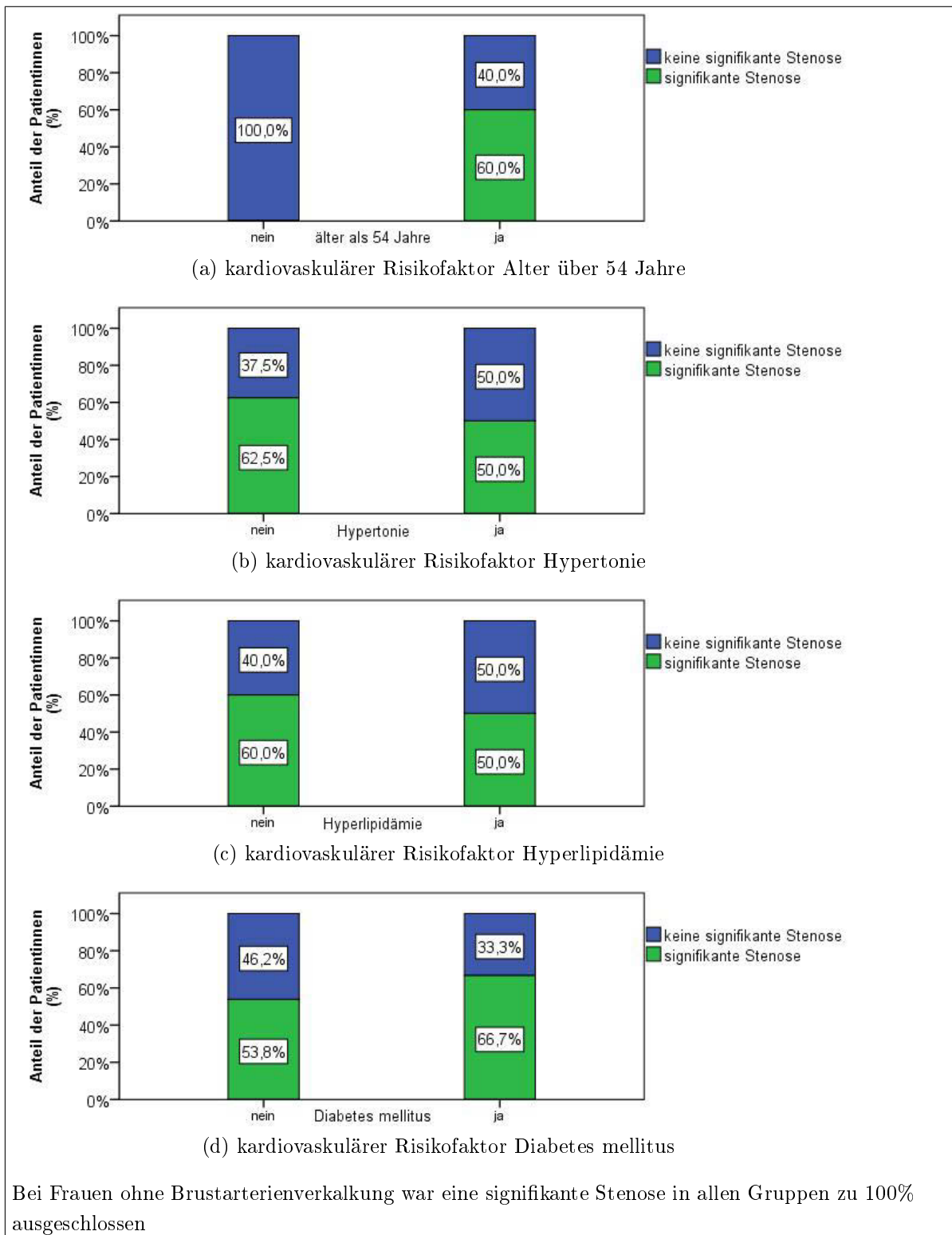


Abbildung 12: Getrennt für Frauen mit einem kardiovaskulären Risikofaktor (ja) oder ohne einen kardiovaskulären Risikofaktor (nein) geben die Balken an: den Anteil der Patientinnen mit einer signifikanten Stenose (%) **nur** bei Frauen **mit** Brustarterienverkalkungen ($n = 16$).

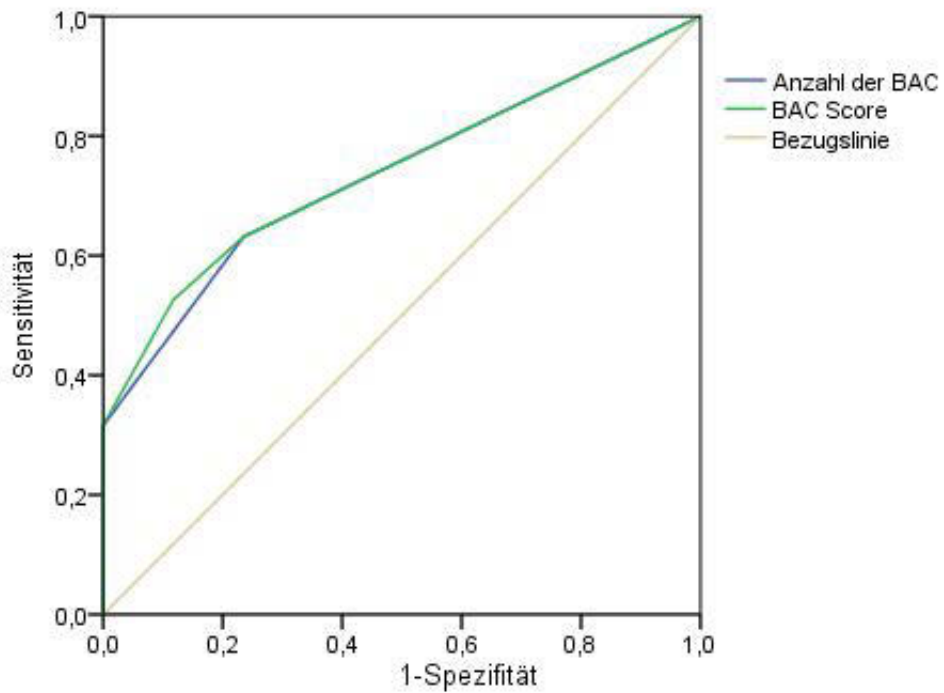
3.6 Grad der Brustarterienverkalkung

Wir beurteilten den Grad der Brustarterienverkalkung anhand von zwei Methoden. Es wurde die Anzahl der verkalkten Gefäße ermittelt („Anzahl der BAC“) und zusätzlich ein Score erstellt, der neben der Anzahl der Brustarterienverkalkungen die Art der Verkalkung (kontinuierlich/diskontinuierlich) festhielt („BAC-Score“). Nach unseren Daten korrelierten beide Verkalkungsgrade der Brustarterien mit den Befunden der Herz-CT.

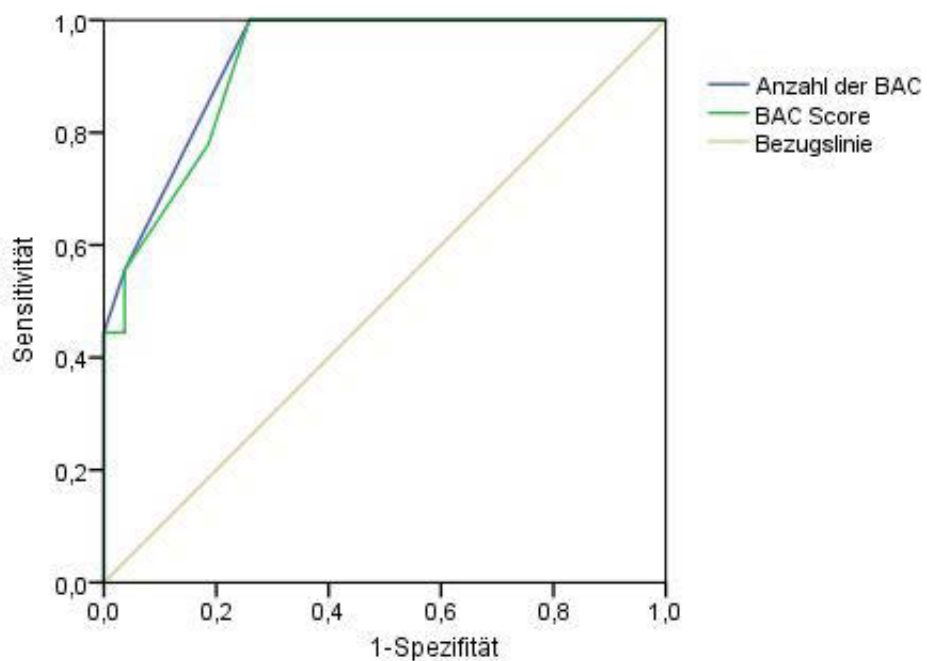
Es zeigte sich eine Verbindung zwischen der „Anzahl der BAC“ und der Präsenz von koronarem Kalk ($p = 0,005$), der Höhe des Kalziumscores ($p = 0,001$), dem Stenosegrad der Koronararterien ($p < 0,001$) sowie dem Vorhandensein einer signifikanten koronaren Stenose ($p < 0,001$). Auch die Höhe des BAC-Scores korreliert mit der Präsenz von koronarem Kalk ($p = 0,005$), der Höhe des Kalziumscores ($p = 0,001$), dem Stenosegrad der Koronararterien ($p < 0,001$), sowie der Präsenz einer signifikanten koronaren Stenose ($p < 0,001$) (Tabelle 6 auf Seite 29).

Wir wollten herausfinden, welche Methode zur Quantifizierung einer Brustarterienverkalkung geeigneter ist, eine signifikante Stenose bzw. die Präsenz von koronarem Kalk vorherzusagen. Dafür verglichen wir die ROC-Kurven des BAC-Scores und der „Anzahl der BAC“ für die Vorhersage von koronarem Kalk bzw. für die Vorhersage einer signifikanten koronaren Stenosen (Abbildung 13 auf der nächsten Seite). Der Unterschied zwischen der ROC-Kurve des BAC-Score und der ROC-Kurve der „Anzahl der BAC“ war weder für die Vorhersage einer signifikanten Stenose ($p = 0,254$) noch für die Vorhersage von koronarem Kalk ($p = 0,362$) signifikant.

3 Ergebnisse



(a) Vorhersage von koronarem Kalk



(b) Vorhersage einer signifikanten koronaren Stenose

Abbildung 13: ROC-Kurven für die Vorhersagekraft der Verkalkungsgrade „Anzahl der BAC“ bzw. BAC-Score von (a) koronarem Kalk und (b) einer signifikanten koronaren Stenose

4 Diskussion

4.1 Einleitung

In unserer Studie wurde untersucht, ob eine Verbindung zwischen einer Brustarterienverkalkung und einer KHK besteht. Die Brustarterienverkalkung stellt einen Nebenfund der Mammographie dar, der bisher von Radiologen nur unregelmäßig beurteilt wird. Die KHK, als wichtigster Vertreter der kardiovaskulären Erkrankungen, gehört zu den Haupttodesursache der westlichen Welt.⁸ Unsere Patientinnen mit Brustarterienverkalkungen hatten einen höheren Kalziumscore und litten häufiger an einer signifikante Stenose der Koronararterien als Frauen ohne Brustarterienverkalkungen.

Die Atherosklerose ist die Grunderkrankung der KHK und wird als systemischer Prozess betrachtet. Ist ein Gefäßbett von einer Atherosklerose betroffen erhöht sich die Wahrscheinlichkeit gleichzeitig an einer weiteren Gefäßläsion zu leiden.¹³ Diese Beobachtung machen sich verschiedene nicht-invasive Methoden zu nutzen, um das Risiko einer gefäßbedingten Erkrankung einzuschätzen.

Die Messung der Intima-Media-Dicke der Karotiden dient zum Nachweis einer Atherosklerose der Karotiden.³⁸ Ein pathologischer Wert kann, neben dem Hinweis auf ein erhöhtes Insultrisiko, auch für ein erhöhtes Risiko eines kardialen Ereignisses oder einer PAVK sprechen.^{38,91} Patienten mit einer gestörten Flow-Mediated-Dilatation in der A. brachialis, als Ausdruck einer funktionellen Endothelläsion des Gefäßes, haben ein erhöhtes Risiko für kardiales Ereignis.⁹² Patienten mit einem pathologischen Ankle-Brachial-Index als Ausdruck einer PAVK, haben ein erhöhtes Insultrisiko.⁴⁴

Wir konnten einen Zusammenhang zwischen einer Brustarterienverkalkung und einer KHK zeigen.

Bei der Brustarterienverkalkung handelt es sich zwar um eine Mönckebergklerose,^{45, 47-49} diese Pathologie ähnelt jedoch der Atherosklerose in einigen Punkten.

In histopathologischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass in Bereichen der Mönckebergklerose und der Atherosklerose die gleichen Zytokine zu finden sind.⁶² McCullough et al.⁶¹ vertreten sogar die Ansicht, die Mönckebergklerose sei ein spezielles Stadium der Atherosklerose und keine eigenständige Pathologie. Sie forderten die Bezeichnung "Atherosklerose des Typ Vb/VII" für die Mönckebergklerose einzuführen. Dabei handelt es sich um die histomorphologische Bezeichnung der American Heart Association für eine fortgeschrittene Atherosklerose mit ausgedehnten Kalzifizierungsprozessen und geringer entzündlicher Aktivität.

Sowohl in der Atherosklerose als auch in der Mönckebergklerose findet man ektopische Verkalkungen. Der Pathomechanismus der Verkalkung scheint sich dabei in weiten Teilen zu ähneln, auch wenn die Kalkablagerungen der Atherosklerose hauptsächlich in

der Intima der Gefäßwand zu finden sind,¹⁸ und sich die Verkalkung der Mönckebergsklerose auf die Media beschränkt.⁵⁶ In beiden Fällen scheint es zu einer gesteuerten Differenzierung von glatten Muskelzellen in Richtung Osteoblasten zu kommen, die eine lokale Verkalkung induzieren können.^{4,59} Der genaue Pathomechanismus und die Ursache für die unterschiedliche Lokalisation der ektopen Verkalkung ist jedoch noch unklar.⁵⁶

Wir konnten zeigen, dass der Schweregrad der Brustarterienverkalkung („Anzahl der BAC“ und BAC Score) mit dem Schweregrad der koronaren Verkalkung (Kalziumscore) verbunden ist. Das konnten auch Pecchi et al.⁸⁰ an 74 postmenopausalen Frauen unter 65 Jahren nachweisen. Das gemeinsame Auftreten dieser Verkalkungen könnte als Hinweis für einen zusammenhängenden Pathomechanismus gesehen werden.

Weiterhin würde für die Theorie sprechen, dass beide Pathologien durch ähnliche systemische Prozesse beeinflusst werden. Die Hauptrisikofaktoren der Atherosklerose sind Diabetes mellitus, Hypertonie, Lipidstoffwechselstörungen und Rauchen.⁷ Der Einwirkungszeitraum dieser kardiovaskulären Risikofaktoren (Alter) sowie die Abnahme antiatherogener Eigenschaften bei Frauen in der Menopause sind weitere wichtige systemische prädisponierende Faktoren von Arterienläsionen.³² Ähnliche Faktoren gelten für die Mönckebergsklerose. Diabetes mellitus, als genereller Risikofaktor einer ektopen vaskulären Verkalkung,⁹³ ist neben einer chronischen Niereninsuffizienz der Hauptrisikofaktor einer Mönckebergsklerose. Weiterhin tritt die Mönckebergsklerose direkt proportional zum ansteigenden Lebensalter auf.^{4,59} Das könnte darauf zurückzuführen sein, dass der Schutz vor Erkrankungen des kardiovaskulären Systems durch Östrogene in der Menopause wegfällt.³²

Auch unsere Patientinnen mit Brustarterienverkalkungen waren älter ($p = 0,011$). Der Anteil der Frauen mit Brustarterienverkalkung war am niedrigsten bei den Frauen jünger als 55 Jahre (14,3%) und am höchsten bei den Frauen über 65 Jahre (66,7%). Unsere Untersuchungen ergaben jedoch, dass die Brustarterienverkalkung nicht mit Diabetes mellitus oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert ist. Ähnliche Ergebnisse zeigt auch Maas et al an 1699 Frauen (11% mit Brustarterienverkalkung). Sie konnten nur einen Zusammenhang von Brustarterienverkalkungen und einem höherem Alter, einer Schwangerschaft und dem Stillen zeigen, jedoch nicht mit den traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren.⁹⁴

Ob man bei der Mönckebergsklerose von einer Form der Atherosklerose sprechen kann bleibt weiterhin unklar. Das gemeinsame Auftreten von Verkalkungen und der Zusammenhang des Schweregrades der Verkalkungen könnten für diese Theorie sprechen. Dagegen spricht jedoch, dass durch uns und andere Autoren⁹⁴ keine Verbindung der Brustarterienverkalkung mit den traditionellen Risikofaktoren gefunden wurde. Diese Risikofaktoren sind jedoch ursächlich mit einer Atherosklerose und damit einer KHK

verbunden.³

4.2 Interpretation der Ergebnisse

4.2.1 Deskriptive Statistiken

Die teilnehmenden Frauen waren durchschnittlich 60,9 Jahre alt.

Ein sehr hoher Anteil der Mammographien am LKH Graz wird nicht als Screening-Untersuchung zur Brustkrebsvorsorge erstellt, sondern bei Verdacht auf ein Malignom. Das Erstdiagnosealter einer Krebserkrankung der Brust liegt in Österreich bei durchschnittlich 64 Jahren, die Inzidenz steigt im besonderen ab dem fünfzigsten Lebensjahr.⁶⁵ Dies könnte eine Erklärung für das relativ Hohe Durchschnittsalter unserer Patientinnen sein

Unsere Patientinnen litten zu 47,2% an Hypertonie, zu 27,8% an Hyperlipidämie und zu 13,9% an Diabetes mellitus. Die Verteilung der Risikofaktoren entspricht nahezu der Verteilung in der Gesamtbevölkerung. Die Prävalenz von Diabetes mellitus liegt in der erwachsenen Gesamtbevölkerung bei 6-8%, von Hypertonie bei 20-30% und von Lipidstoffwechselstörungen bei bis zu 30%.⁹⁵ Die leichte Überrepräsentation von Hypertonie in der Stichprobe dürfte auf die geringe Studienteilnehmerinnenzahl zurückzuführen sein.

4.2.2 Koronare Herzkrankheit und kardiovaskuläre Risikofaktoren

Frauen mit koronarem Kalk, einem höheren Kalziumscore, einer höhergradigen Stenose und Frauen mit einer signifikanten Stenose waren älter als Frauen ohne koronarem Kalk ($p < 0,001$), mit niedrigerem Kalziumscore ($p = 0,002$), geringerem Stenosegrad ($p = 0,001$) und ohne signifikante Stenose ($p = 0,008$).

Bei Frauen in der Risikogruppe ≥ 55 Jahre fanden wir häufiger koronaren Kalk ($p = 0,002$) und einen höheren Kalziumscore ($p = 0,027$) sowie höhergradige Stenosen der Koronararterien ($p = 0,017$), aber nicht häufiger eine signifikante Stenose, als bei den jüngeren Frauen.

Patientinnen mit Diabetes mellitus hatten zwar einen höheren Kalziumscore ($p = 0,021$), es gab jedoch keine Verbindung mit dem Stenosegrad oder dem Auftreten einer signifikanten Stenose.

Frauen mit Hypertonie oder Hyperlipidämie hatten weder vermehrt koronare Verkalkungen noch einen höheren Kalziumscore. Sie hatten auch keine höheren Stenosegrade der Koronararterien bzw. häufiger eine signifikante Stenose als Frauen, die nicht an Hypertonie oder Hyperlipidämie litten.

Da ein Hypertonus oder die Hyperlipidämie zu den Hauptrisikofaktoren einer KHK gehören⁷ wäre eine Verbindung zwischen dem Kalziumscore bzw. der koronaren Stenosen und diesen Risikofaktoren zu erwarten gewesen.

Die SCORE-Risikotabelle zeigt uns, dass die Wahrscheinlichkeit einer KHK mit der Summe der kardiovaskulären Risikofaktoren steigt.⁵ Das gleichzeitige Auftreten mehrerer Risikofaktoren erhöhte bei unseren Patientinnen jedoch nicht das Risiko für koronare Verkalkungen oder für koronare Stenosen.

Der nicht-signifikante Zusammenhang von verschiedenen kardiovaskulären Risikofaktoren und einer koronaren Stenose bzw. koronarem Kalk ist wahrscheinlich auf die geringe Anzahl an rekrutierten Patientinnen zurückzuführen.

4.2.3 Beziehung zwischen Brustarterienverkalkungen und einer Koronaren Herzkrankheit

Koronare Stenose Unsere Probandinnen mit einer Brustarterienverkalkungen hatten eine ausgeprägtere Stenose ($p < 0,001$) und wiesen häufiger eine signifikante Stenose auf ($p < 0,001$), als Patientinnen ohne Brustarterienverkalkung. Das konnten auch Abi Rafeh et al.⁶⁶ in ihrer Metaanalyse von fünf Studien und 927 Patientinnen zeigen. Die Beurteilung der Koronararterien erfolgte dabei über die Katheterangiographie. Es zeigte sich, dass Patientinnen mit einer Brustarterienverkalkung ein um fast 60% erhöhtes Risiko hatten, an einer obstruktiven KHK zu leiden.

Laut unseren Ergebnissen hatte besonders der Ausschluss einer Brustarterienverkalkung einen guten diagnostischen Wert. Wurde keine Brustarterienverkalkung gefunden, konnte eine, durch koronare CT-Angiographie ermittelte, signifikante Stenose mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 69,5% ausgeschlossen werden.

Diese Erkenntnis ist nach unseren Recherchen neu. Möglicherweise weist das Fehlen einer Brustarterienverkalkung auf einen erhöhten Schutz vor einer KHK hin. Wäre es möglich, diese Ergebnisse in großen Studien zu reproduzieren, könnte eine Mammographie helfen, eine obstruktive koronare Stenose auszuschließen.

Nach unseren Beobachtungen haben Frauen mit Brustarterienverkalkung ein höheres Risiko an einer signifikanten Stenose zu leiden, als Frauen mit den traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren Diabetes mellitus, ≥ 55 Jahre, Hypertonus oder Hyperlipidämie (siehe Tabelle 7 auf der nächsten Seite). Dieses Ergebnis stimmt in einigen Punkten mit der Untersuchung von Schnatz et al.⁶⁸ überein. Sie fanden heraus, dass die Prävalenz einer KHK bei Frauen mit Brustarterienverkalkung höher ist als bei Frauen mit Hyperlipidämie. Weiterhin konnten sie zeigen, dass eine Brustarterienverkalkung signifikant mit einem vermehrten Auftreten eines kardialen Ereignisses assoziiert ist. Dieser Zusammenhang war stärker als der Zusammenhang zwischen einem kardialen Ereignis und Hypertonie bzw. Hyperlipidämie.

Traditionelle Risikoschätzer einer kardiovaskulären Erkrankung wie die SCORE dienen dazu, Patienten zu identifizieren, bei denen eine Lebensstilmodifikation und/oder einer medikamentösen Therapie, zum Beispiel zur Senkung des Blutdruckes oder des Cholesterins, indiziert ist. Dadurch soll ein kardiovaskuläres Ereignis verhindert oder

Tabelle 7: Zusammenfassung der Ergebnisse: Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und den Ergebnissen des Kalziumscoring bzw. der koronaren CT Angiographie

	koronare Verkalkung	Kalzium- score	Stenose- grad	signifikante Stenose
	(<i>p</i>)	(<i>p</i>)	(<i>p</i>)	(<i>p</i>)
Alter	<0,001	0,002	0,001	0,008
Hypertonus	1,000	0,529	0,910	1,000
Hyperlipidämie	0,139	0,730	0,101	0,686
Diabetes mellitus	0,342	0,021	0,260	0,581
≥ 55 Jahre	0,002	0,027	0,017	0,156
Anzahl der Risikofaktoren	0,409	0,102	0,543	0,351
Brustarterienverkalkung	0,019	0,001	<0,001	<0,001
Anzahl der BAC	0,005	0,001	<0,001	<0,001
BAC-Score	0,005	<0,001	<0,001	<0,001

BAC: Brustarterienverkalkung

herausgezögert werden. Die Beurteilung der Brustarterienverkalkung könnte diese Tabellen in der Abschätzung eines koronaren Risikos genauer machen. So könnten eventuell Frauen besser identifiziert werden, die von einer strengeren KHK-Prophylaxe profitieren bzw. die durch bisherige Risikoschätzer übertherapiert werden.

Koronarer Kalk Auch die koronare Verkalkung war mit einer Brustarterienverkalkung assoziiert (siehe Tabelle 7). Schon Pecchi et al.⁸⁰ zeigten, dass Frauen mit einer Brustarterienverkalkung eine höhere Prävalenz für einen koronaren Kalk haben. 2007 entdeckten Maas et al.,⁷⁶ dass Frauen mit Brustarterienverkalkungen, innerhalb von 5 Jahren, häufiger eine koronare Verkalkung entwickeln, als Frauen ohne diesen Befund.

Durch die Semiquantifizierung des Kalziumscores konnten wir nicht nur die Prävalenz, sondern auch die Höhe einer koronaren Verkalkung bei Frauen mit Brustarterienverkalkung untersuchen. Laut unseren Ergebnissen hatten Frauen mit Brustarterienverkalkungen nicht nur häufiger eine koronaren Kalk ($p = 0,005$), sondern auch einen höheren Kalziumscore ($p = 0,001$), als Frauen ohne Brustarterienverkalkung. Allerdings betrug die Sensitivität und Spezifität für das Erkennen von koronarem Kalk anhand einer Brustarterienverkalkung nur 68,2% bzw. 46,2%.

4.2.4 Der Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren und des Alters auf die Beziehung zwischen Brustarterienverkalkung und KHK

Koronare Stenose Wir konnten zeigen, dass eine Brustarterienverkalkung unabhängig vom Alter und von kardiovaskulären Risikofaktoren mit einer signifikanten koronaren Stenose assoziiert ist. Allerdings wurde aufgrund der kleinen Gruppengröße auf die

statistische Signifikanzberechnung verzichtet.

Frauen unter 55 Jahren hatten unabhängig von einer Brustarterienverkalkung keine signifikanten koronaren Stenosen. In den übrigen Altersgruppen trat eine signifikante koronare Stenose häufiger bei Frauen mit Brustarterienverkalkungen auf. Das Fehlen einer Verkalkung der Brustarterien schloss immer eine signifikante Stenose aus (siehe Abbildung 11a auf Seite 32). Für den geringen Anteil der Frauen mit signifikanter Stenose und Brustarterienverkalkung in der Altersgruppe „61-65 Jahre“ (25%) machten wir die geringe Studienteilnehmerinnenzahl verantwortlich.

Auch die kardiovaskulären Risikofaktoren hatten in dieser Studie wenig Einfluss auf den Zusammenhang zwischen einer Brustarterienverkalkung und einer koronaren Stenose.

In Abbildung 12 auf Seite 33 zeigt sich, dass sich der Anteil der Frauen mit Brustarterienverkalkung und einer signifikanten Stenose kaum ändert, wenn bei den Frauen eine kardiovaskulären Risikofaktoren festgehalten wurde oder wenn nicht. Auch hier konnte in allen Gruppen eine signifikante Stenose ausgeschlossen werden, wenn keine Brustarterienverkalkungen gefunden wurden.

Koronarer Kalk Der Zusammenhang von koronarem Kalk und Brustarterienverkalkungen konnte nicht unabhängig vom Alter gezeigt werden. Frauen mit und ohne Brustarterienverkalkung hatten in der Altersgruppe <55 Jahre keine koronaren Verkalkungen. In der Altersgruppe >65 wiesen beide Lager in der überwiegenden Mehrheit koronaren Kalk auf.

Frauen über 65 Jahre mit Brustarterienverkalkungen hatten zu 87,5% eine koronare Verkalkung, Frauen über 65 Jahren ohne Brustarterienverkalkung hatten zu 75,0% eine koronare Verkalkung. Nur in der Altersgruppe zwischen „61-65 Jahre“ hatten Frauen mit Brustarterienverkalkungen wesentlich häufiger koronaren Kalk (75,0%) als Frauen ohne Brustarterienverkalkung (33,3%) (Abbildung 11b auf Seite 32). Die Verbindung von koronarem Kalk und Brustarterienverkalkungen konnte nicht unabhängig vom Alter gezeigt werden.

Allerdings war das Ausmaß der koronaren Verkalkung bei Frauen ohne Brustarterienverkalkung unabhängig vom Alter geringer ausgeprägt. In der Altersgruppe >65 fanden wir bei Frauen mit Brustarterienverkalkung bei 50% einen Kalziumscore von > 300 und nur bei 12,5% einen Kalziumscore von ≤ 10 . Dafür hatte in dieser Altersgruppe keine der Frauen ohne Brustarterienverkalkungen einen Kalziumscore von über 100, und die Hälfte der Frauen hatte einen Kalziumscore von ≤ 10 (siehe Abbildung 11c auf Seite 32).

Auch hier wurde aufgrund der kleinen Gruppengröße auf eine Signifikanzberechnung verzichtet. Dennoch könnte der niedrigere Kalziumscore bei Frauen ohne Brustarterienverkalkungen ein weiterer Anhaltspunkt dafür sein, dass das Fehlen einer Brustarte-

rienverkalkung auf einen besseren Schutz vor kardiovaskulären Verkalkungen hinweist.

4.2.5 Beziehung zwischen dem Grad der Brustarterienverkalkung und einer Koronaren Herzkrankheit

Wir ermittelten den Grad der Brustarterienverkalkung über die Anzahl der verkalkten Brustarterien („Anzahl der BAC“) und den „BAC-Score“. In den BAC-Score floss die Unterscheidung zwischen kontinuierlichen und diskontinuierlichen Brustarterienverkalkungen ein. Wir konnten keinen Hinweis finden, dass die Unterscheidung in kontinuierliche und diskontinuierliche Verkalkungen vorteilhaft ist. Bei der Vorhersage einer koronaren Verkalkung oder einer koronaren Stenose gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen dem „BAC-Score“ und der „Anzahl der BAC“.

In unserer Untersuchung stellte sich auch heraus, dass Frauen mit einer höhergradigen Verkalkung der Brustarterien auch einen höheren Stenosegrad der Koronararterien und eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine signifikante Stenose der Koronararterien aufwiesen (siehe Tabelle 7 auf Seite 40). Dafür konnten wir in der Literatur keine Belege finden. Topal et al.⁷⁷ fanden bei Frauen mit einer höheren Anzahl an verkalkten Gefäßen in der Mammographie nicht vermehrt und höhergradige koronare Stenosen der Koronararterien. Dass eine höhergradige Verkalkung der Brustarterien auf ein höheres Risiko einer signifikanten koronaren Stenose hinweist, bleibt daher weiterhin fraglich.

4.3 Limitationen

4.3.1 Studiendesign

Die Ergebnisse dieser Studie sind aufgrund der geringen Anzahl an Probanden mit Einschränkungen zu betrachten. Durch den Ausschluss der Patientinnen mit einer CNINS gingen zusätzliche Informationen verloren.

Bei dieser Studie handelte es sich um eine retrospektive Querschnittsstudie bei der keine klinischen Interviews vorgesehen waren. Daher konnten Befunde, die eine Atherosklerose beeinflussen könnten, nicht erhoben werden. Für die KHK kämen als weitere Risikofaktoren eine familiäre Belastung, das Rauchverhalten oder der Body Mass Index in Frage. Ein möglicher Einflussfaktor auf eine Brustarterienverkalkung ist die Höhe der Östrogenexposition.⁹⁶ Daher wäre die Dauer der Menopause sowie eine stattgefundenen Hormontherapie interessant gewesen.

Um möglichst aktuelle Daten zu erhalten, wurden Befunde herangezogen, die ± 3 Jahre um das CTA-Untersuchungsdatum verfasst wurden. Durch dieses Vorgehen konnten ältere Informationen nicht genutzt werden.

Alle Untersuchungen wurden von nur einer Person durchgeführt. Durch getrennte Arbeitsschritte mit verblindeten Ergebnislisten sollte ein Observerbias auf das Minimum

reduziert werden. Um den Observerbias weiter zu verringern, wäre für die Auswertung der Mammographien ein Zweitbegutachter vorteilhaft gewesen.

4.3.2 Diagnose der KHK

Für die Bestimmung der KHK wurden die Ergebnisse der Herz-CT herangezogen. Der Goldstandard für die Diagnose einer KHK ist die Katheterangiographie, da diese Untersuchung Stenosen bis zu 20% erkennt und eine Intervention in der gleichen Untersuchung ermöglicht.⁷ Die meisten Autoren, die sich mit der Brustarterienverkalkung bei einer KHK befassten, verwendeten diese Methode, um ein koronares Ereignis mit einer Brustarterienverkalkung in Beziehung zu setzen (siehe Tabelle 2 auf Seite 15).

Wir entschieden uns für die koronare CT Angiographie, weil diese nicht-invasive Untersuchungsmethode eine sehr gute Sensitivität (96%) und eine gute Spezifität (86%) bei der Erkennung von signifikanten koronaren Stenosen besitzt.⁹⁷ Außerdem ermöglicht diese Untersuchung, den Verkalkungsgrad in den Koronararterien zu ermitteln. So konnte der Verkalkungsgrad der Brustarterien mit dem Verkalkungsgrad der Koronararterien verglichen werden.

4.3.3 Bestimmung der Brustarterienverkalkung

Wir versuchten, ähnlich wie mit dem Kalziumscoring der Herz-CT, das Ausmaß der Verkalkungen in den Brustarterien zu ermitteln. Dadurch sollte untersucht werden, ob der Grad der Brustarterienverkalkung für die Vorhersage einer signifikanten koronaren Stenose relevant sein könnte, bzw. ob es Übereinstimmungen mit dem koronaren Verkalkungsgrad gibt.

Wir entschieden uns, den Grad der Brustarterienverkalkung durch die Anzahl der betroffenen Gefäße und durch einen Score zu beschreiben, in den das Verteilungsmuster der Verkalkung (kontinuierlich/diskontinuierlich) einfließt. Die Unterscheidung von kontinuierlichen und diskontinuierlichen Verkalkungen war dabei Observerbias anfällig, da keine allgemein gültigen Regeln für die Diagnose kontinuierliche/diskontinuierliche Verkalkung bestanden.

Eine standardisierte Erfassung der Brustarterienverkalkung und deren Ausmaß hätte ein digitales Verfahren nach Molloy et al.⁹⁰ ermöglicht. Dieses Verfahren wäre jedoch nur bei digitalen Mammographien anwendbar gewesen. Außerdem hätte das Röntgengerät vor jeder Mammographie kalibriert werden müssen, da das Verfahren stark von der Dichte des Brustgewebes abhängig ist.⁹⁰ Aufgrund unseres retrospektiven Studiendesigns konnte diese Methode nicht angewendet werden.

4.3.4 Statistische Auswertung

Aufgrund der geringen Studienteilnehmerinnenzahl wurde die Gruppenbildung für die Werte „Alter“ und „Kalziumscore“ erschwert. Eine genauere Unterteilung des Kalziumscores hätten ein differenzierteres Bild über die Bedeutung einer Brustarterienverkalkung für einen erhöhten Kalziumscore geben können.

Wegen der kleinen Gruppengrößen verzichteten wir auf eine statistische Berechnung des Zusammenhanges einer Brustarterienverkalkung und einer KHK, getrennt für die verschiedenen Alterskategorien und getrennt für die kardiovaskulären Risikofaktoren.

4.4 Schlussfolgerung

Bei dieser Studie handelte es sich um eine retrospektive Studie mit einer relativ kleinen Patientinnenzahl, was Auswirkungen auf die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse hat. Dennoch geben unsere Daten Hinweise darauf, dass eine Brustarterienverkalkung mit einer KHK assoziiert ist. Nach unserer Untersuchung und dem Vergleich mit Ergebnissen anderer Forschungsgruppen scheint es sinnvoll zu sein, eine Brustarterienverkalkung bei der Mammographie zu befunden.

Frauen mit einer Brustarterienverkalkung hatten ein erhöhtes Risiko an einer signifikanten Stenose der Koronararterien zu leiden. Zeigte sich keine Brustarterienverkalkung in der Mammographie, konnte eine signifikante Stenose mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 69,5% ausgeschlossen werden. Frauen ohne Brustarterienverkalkung schienen unabhängig von der Altersgruppe einen niedrigeren Kalziumscore zu haben als Frauen mit Brustarterienverkalkungen. Dies könnte bedeuten, dass das Fehlen einer Brustarterienverkalkung ein Ausdruck einer höheren Resistenz vor einer KHK darstellt.

Der Zusammenhang zwischen einer Brustarterienverkalkung und einer signifikanten Stenose war bei unseren Patientinnen stärker als der Zusammenhang zwischen einer Brustarterienverkalkung und den traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus oder Alter ≥ 55 Jahren. Möglicherweise könnte die Befundung einer Brustarterienverkalkung eine Zusatzinformation für die Einschätzung des kardiovaskulären Erkrankungsrisikos, zum Beispiel durch die SCORE-Risikotabelle, darstellen. Somit könnte geholfen werden, eine therapeutische Intervention bei Patientinnen mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko gezielter einzusetzen.

Um dieses Ergebnis zu bestätigen, wäre jedoch eine adäquate Studienteilnehmerinnenzahl erforderlich. Die Routinebefundung der Brustarterienverkalkungen könnte zu einer besseren Datenlage beitragen und weitere Untersuchungen zu diesem Thema vereinfachen, ohne eine Zusatzbelastung für die Frauen darzustellen.

Literatur

- [1] Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Rosenfeld ME, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arteriosclerosis and thrombosis : a journal of vascular biology / American Heart Association*. 1994;14(5):840–856.
- [2] Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, et al. 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. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1995;15(9):1512–1531.
- [3] Böcker W. *Pathologie: Mit rund 150 Tabellen*. 5th ed. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2012.
- [4] Johnson RC, Leopold JA, Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications. *Circulation research*. 2006;99(10):1044–1059.
- [5] Ulrich K, Anthony P Fitzgerald, Helmut Gohlke, Jürgen Wellmann, Hans-Werner Hense. *Risikoabschätzung tödlicher Herz-Kreislauf- Erkrankungen*. Deutsches Ärzteblatt. 2005;102(25):1808–1812.
- [6] Thomas C. *Histopathologie: Lehrbuch und Atlas zur Befunderhebung und Differenzialdiagnostik*. 14th ed. Stuttgart and New York: Schattauer; 2006.
- [7] Herold G. *Innere Medizin 2012: Eine vorlesungsorientierte Darstellung; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Köln: Herold; 2012.
- [8] Perk J, Backer Gd, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) * Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*. 2012;33(13):1635–1701.
- [9] *Statistisches Jahrbuch Österreichs 2013*. Wien: Koch Neff & Volckmar GmbH; 2012.
- [10] Dalager S, Paaske W, Kristensen I, Laurberg J, Falk E. Artery-related differences in atherosclerosis expression: implications for atherogenesis and dynamics in

Literatur

- intima-media thickness. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2007;38(10):2698–2705.
- [11] Dalager S, Falk E, Kristensen I, Paaske W. Plaque in superficial femoral arteries indicates generalized atherosclerosis and vulnerability to coronary death: an autopsy study. *Journal of vascular surgery : official publication, the Society for*. 2008;47(2):296–302.
- [12] A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996;348(9038):1329–1339.
- [13] Drouet L. Atherothrombosis as a Systemic Disease. *Cerebrovascular Diseases*. 2002;13(Suppl. 1):1–6.
- [14] Müller-Riemenschneider F. Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen aus epidemiologischer und sozialmedizinischer Perspektive. Medizinische Fakultät Charite - Universitätsmedizin Berlin. Berlin; 18. April 2011. Available from: http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_000000009807/M-Riemenschneider_Habilitationsschrift.pdf.
- [15] Libby P. Pathophysiology of Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2005;111(25):3481–3488.
- [16] Lüllmann-Rauch R. Taschenlehrbuch Histologie: 10 Tabellen. 4th ed. Stuttgart and New York: Thieme; 2012.
- [17] Vogel RA. Coronary risk factors, endothelial function, and atherosclerosis: a review. *Clinical cardiology*. 1997;20(5):426–432.
- [18] Bianchi L, Riede UN. Allgemeine und spezielle Pathologie: 168 Tabellen. 5th ed. Stuttgart: Thieme; 2004.
- [19] Faxon DP, Creager MA, Smith SC, Pasternak RC, Olin JW, Bettmann MA, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Executive summary: Atherosclerotic Vascular Disease Conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group of the American Heart Association. *Circulation*. 2004;109(21):2595–2604.
- [20] Gössl M, Versari D, Hildebrandt HA, Bajanowski T, Sangiorgi G, Erbel R, et al. Segmental heterogeneity of vasa vasorum neovascularization in human coronary atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(1):32–40.

- [21] Tanaka K, Nagata D, Hirata Y, Tabata Y, Nagai R, Sata M. Augmented angiogenesis in adventitia promotes growth of atherosclerotic plaque in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis*. 2011;215(2):366–373.
- [22] Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of atherogenesis re-inforced. *Current opinion in lipidology*. 1998;9(5):471–474.
- [23] Drueke T. Arterial intima and media calcification: distinct entities with different pathogenesis or all the same? *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. 2008;3(6):1583–1584.
- [24] Demer LL. A skeleton in the atherosclerosis closet. *Circulation*. 1995;92(8):2029–2032.
- [25] Stein GS, Lian JB, Owen TA. Relationship of cell growth to the regulation of tissue-specific gene expression during osteoblast differentiation. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 1990;4(13):3111–3123.
- [26] Farrington-Rock C, Crofts NJ, Doherty MJ, Ashton BA, Griffin-Jones C, Canfield AE. Chondrogenic and adipogenic potential of microvascular pericytes. *Circulation*. 2004;110(15):2226–2232.
- [27] Kamat BR, Galli SJ, Barger AC, Lainey LL, Silverman KJ. Neovascularization and coronary atherosclerotic plaque: cinematographic localization and quantitative histologic analysis. *Human pathology*. 1987;18(10):1036–1042.
- [28] Shao JS, Cheng SL, Sadhu J, Towler DA. Inflammation and the osteogenic regulation of vascular calcification: a review and perspective. *Hypertension*. 2010;55(3):579–592.
- [29] van Roeters Lennep JE, Westerveld HT, Erkelens DW, van der Wall EE. Risk factors for coronary heart disease: implications of gender. *Cardiovascular research*. 2002;53(3):538–549.
- [30] Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Ravnikar V, Sacks FM. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *The New England journal of medicine*. 1991;325(17):1196–1204.
- [31] Walsh BW, Li H, Sacks FM. Effects of postmenopausal hormone replacement with oral and transdermal estrogen on high density lipoprotein metabolism. *Journal of lipid research*. 1994;35(11):2083–2093.

- [32] Stevenson JC. A woman's journey through the reproductive, transitional and postmenopausal periods of life: Impact on cardiovascular and musculo-skeletal risk and the role of estrogen replacement. *Maturitas*. 2011;.
- [33] Hu FB, Grodstein F, Hennekens CH, Colditz GA, Johnson M, Manson JE, et al. Age at natural menopause and risk of cardiovascular disease. *Archives of internal medicine*. 1999;159(10):1061–1066.
- [34] Health statistics: Atlas on mortality in the European Union. 2009th ed. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2009.
- [35] Backer Gd. 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 (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *European Heart Journal*. 2003;24(17):1601–1610.
- [36] Dent THS. Predicting the risk of coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 2010;213(2):345–351.
- [37] Bauer M, Möhlenkamp S, Erbel R. Intima-Media-Dicke als Surrogatmarker einer subklinischen Atherosklerose. *Herz Kardiovaskuläre Erkrankungen*. 2007;32(5):372–378.
- [38] Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2007;23(1):75–80.
- [39] Moens AL. Flow-Mediated Vasodilation: A Diagnostic Instrument, or an Experimental Tool? *Chest*. 2005;127(6):2254–2263.
- [40] Bots ML. Assessment of flow-mediated vasodilatation (FMD) of the brachial artery: effects of technical aspects of the FMD measurement on the FMD response. *European Heart Journal*. 2005;26(4):363–368.
- [41] Neunteufl T, Heher S. Nichtinvasive Messung der Endothelfunktion: neueste Erkenntnisse mit der Brachialis-Methode. *Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology*. 2000;7(1):24–26.
- [42] Motoyama T, Kawano H, Kugiyama K, Okumura K, Ohgushi M, Yoshimura M, et al. Flow-mediated, endothelium-dependent dilatation of the brachial arteries

- is impaired in patients with coronary spastic angina. *American heart journal*. 1997;133(3):263–267.
- [43] Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation*. 2000;101(1):E16–22.
- [44] Sander D, Poppert H, Sander K, Etgen T. The role of intima-media-thickness, ankle-brachial-index and inflammatory biochemical parameters for stroke risk prediction: a systematic review. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2012;19(4):544–e36.
- [45] Lai KC, Slanetz PJ, Eisenberg RL. Linear breast calcifications. *American Journal of Roentgenology*. 2012;199(2):W151–7.
- [46] Reddy J, Son H, Smith SJ, Paultre F, Mosca L. Prevalence of breast arterial calcifications in an ethnically diverse population of women. *Annals of epidemiology*. 2005;15(5):344–350.
- [47] Kim H, Greenberg JS, Javitt MC. Breast calcifications due to Mönckeberg medial calcific sclerosis. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 1999;19(5):1401–1403.
- [48] Kragel PJ, Aquino MO, Fiorella R, Chapman J. Clinical, radiographic, and pathologic features of medical calcific sclerosis in the breast. *Southern medical journal*. 1997;90(5):518–521.
- [49] Leinster SJ, Whitehouse GH. Factors which influence the occurrence of vascular calcification in the breast. *The British journal of radiology*. 1987;60(713):457–458.
- [50] Schmitt EL, Norbeck JM, Threatt B. Incidence of mammary intra-arterial calcification: an age-matched control study. *Southern medical journal*. 1985;78(12):1440–1442.
- [51] Cetin M, Cetin R, Tamer N. Prevalence of breast arterial calcification in hypertensive patients. *Clinical radiology*. 2004;59(1):92–95.
- [52] Cetin M, Cetin R, Tamer N, Kelekci S. Breast arterial calcifications associated with diabetes and hypertension. *Journal of diabetes and its complications*. 2004;18(6):363–366.
- [53] Hassan NA, D’Orsi ET, D’Orsi CJ, O’Neill WC. The risk for medial arterial calcification in CKD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. 2012;7(2):275–279.

- [54] Yildiz S, Yildiz A, Ertug N, Kaya I, Yilmaz R, Yuksel E, et al. Association of breast arterial calcification and carotid intima-media thickness. *Heart and vessels*. 2008;23(6):376–382.
- [55] Speer MY. Smooth muscle cells in pathogenesis of vascular medial cartilaginous metaplasia. *Cardiovascular research*. 2011;90(1):1–2.
- [56] Micheletti RG, Fishbein GA, Currier JS, Fishbein MC. Mönckeberg sclerosis revisited: a clarification of the histologic definition of Mönckeberg sclerosis. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2008;132(1):43–47.
- [57] Yoshida H, Yokoyama K, Yaginuma T, Ohkido I, Yamamoto H, Utsunomiya Y, et al. Difference in coronary artery intima and media calcification in autopsied patients with chronic kidney disease. *Clinical nephrology*. 2011;75(1):1–7.
- [58] Shanahan CM, Cary NR, Salisbury JR, Proudfoot D, Weissberg PL, Edmonds ME. Medial localization of mineralization-regulating proteins in association with Monckeberg’s sclerosis: evidence for smooth muscle cell-mediated vascular calcification. *Circulation*. 1999;100(21):2168–2176.
- [59] Amann K. Media calcification and intima calcification are distinct entities in chronic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. 2008;3(6):1599–1605.
- [60] London GM, Marchais SJ, Guerin AP. Arterial stiffness and function in end-stage renal disease. *Advances in chronic kidney disease*. 2004;11(2):202–209.
- [61] McCullough PA, Agrawal V, Danielewicz E, Abela GS. Accelerated atherosclerotic calcification and Monckeberg’s sclerosis: a continuum of advanced vascular pathology in chronic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. 2008;3(6):1585–1598.
- [62] Schoppet M. Localization of Osteoprotegerin, Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand, and Receptor Activator of Nuclear Factor- B Ligand in Monckeberg’s Sclerosis and Atherosclerosis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(8):4104–4112.
- [63] Ong S, Coulson IH. Diagnosis and treatment of calciphylaxis. *Skinmed*. 2012;10(3):166–170.
- [64] Albert US, Altland H, Duda V, Engel J, Geraedts M, Heywang-Köbrunner S, et al. Kurzfassung der aktualisierten Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 2008. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2008;68(3):251–261.

- [65] Wimmer-Puchinger B, Eger K, Helbich T. Organisierte, qualitaetsgesicherte Brustkrebsfrueherkennung: Herausforderungen und Erfolge des Wiener Mammographiemodellprojektes "Ich schau auf mich". *Breast Care*. 2009;4(5):10.
- [66] Abi Rafeh N, Castellanos MR, Khoueiry G, Meghani M, El-Sayegh S, Wetz RV, et al. Association between coronary artery disease diagnosed by coronary angiography and breast arterial calcifications on mammography: meta-analysis of the data. *Journal of women's health (2002)*. 2012;21(10):1053–1058.
- [67] Hekimoglu B, Simsir BD, Ozturk E, Yucesoy C, Akdemir R. The association of intramammarian arterial calcifications detected on mammography with coronary artery disease and its risk factors. *JBR-BTR : organe de la Societe royale belge de radiologie*. 2012;95(4):229–234.
- [68] Schnatz PF, Marakovits KA, O'Sullivan DM. The association of breast arterial calcification and coronary heart disease. *Obstetrics and gynecology*. 2011;117(2 Pt 1):233–241.
- [69] Penugonda N, Billecke SS, Yerkey MW, Rebner M, Marcovitz PA. Usefulness of breast arterial calcium detected on mammography for predicting coronary artery disease or cardiovascular events in women with angina pectoris and/or positive stress tests. *The American journal of cardiology*. 2010;105(3):359–361.
- [70] Zgheib MH, Buchbinder SS, Abi Rafeh N, Elya M, Raia C, Ahern K, et al. Breast arterial calcifications on mammograms do not predict coronary heart disease at coronary angiography. *Radiology*. 2010;254(2):367–373.
- [71] Oliveira ELC, Freitas-Junior R, Afune-Neto A, Murta EFC, Ferro JE, Melo AFB. Vascular calcifications seen on mammography: an independent factor indicating coronary artery disease. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. 2009;64(8):763–767.
- [72] Sarrafzadegann N, Ashrafi F, Noorbakhsh M, Haghghi M, Sadeghi M, Mazaheri F, et al. Association of breast artery calcification with coronary artery disease and carotid intima-media thickness in premenopausal women. *Eastern Mediterranean health journal*. 2009;15(6):1474–1482.
- [73] Dale PS, Mascarhenas C, Richards M, Mackie G. Mammography as a screening tool for coronary artery disease. *The Journal of surgical research*. 2008;148(1):1–6.
- [74] Adkins JR, Gamblin TC, Christie DB, Collings C, Dalton ML, Dale PS. Mammography as screening for coronary artery disease. *The American surgeon*. 2007;73(7):717–721.

- [75] Fiuza Ferreira EMP, Szejnfeld J, Faintuch S. Correlation between intramammary arterial calcifications and CAD. *Academic radiology*. 2007;14(2):144–150.
- [76] Maas AH, van der Schouw YT, Atsma F, Beijerinck D, Deurenberg J, Mali WP, et al. Breast arterial calcifications are correlated with subsequent development of coronary artery calcifications, but their aetiology is predominantly different. *European journal of radiology*. 2007;63(3):396–400.
- [77] Topal U, Kaderli A, Topal NB, Ozdemir B, Yesilbursa D, Cordan J, et al. Relationship between the arterial calcification detected in mammography and coronary artery disease. *European journal of radiology*. 2007;63(3):391–395.
- [78] Kataoka M, Warren R, Luben R, Camus J, Denton E, Sala E, et al. How predictive is breast arterial calcification of cardiovascular disease and risk factors when found at screening mammography? *American Journal of Roentgenology*. 2006;187(1):73–80.
- [79] Henkin Y, Abu-Ful A, Shai I, Crystal P. Lack of association between breast artery calcification seen on mammography and coronary artery disease on angiography. *Journal of medical screening*. 2003;10(3):139–142.
- [80] Pecchi A, Rossi R, Coppi F, Ligabue G, Modena MG, Romagnoli R. Association of breast arterial calcifications detected by mammography and coronary artery calcifications quantified by multislice CT in a population of post-menopausal women. *La Radiologia medica*. 2003;106(4):305–312.
- [81] Moshayed AC, Puthawala AH, Kurland RJ, O’Leary DH. Breast arterial calcification: association with coronary artery disease. Work in progress. *Radiology*. 1995;194(1):181–183.
- [82] Schwarzmüller-Erber G, Silberstein E. *Angewandte Computertomographie*. 2nd ed. Wien: Facultas; 2011.
- [83] Alkadhi H. *Praxisbuch Herz-CT: [Grundlagen, Durchführung, Befundung]*. Heidelberg: Springer; 2009.
- [84] Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, Carr JJ, Goldin JG, Greenland P, et al. Assessment of Coronary Artery Disease by Cardiac Computed Tomography: A Scientific Statement From the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2006;114(16):1761–1791.

- [85] Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *Journal of the American College of Cardiology*. 1990;15(4):827–832.
- [86] Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TP, Tseng PH, et al. Long-Term Prognosis Associated With Coronary Calcification. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(18):1860–1870.
- [87] Greenland P. Coronary Artery Calcium Score Combined With Framingham Score for Risk Prediction in Asymptomatic Individuals. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2004;291(2):210–215.
- [88] Petretta M, Daniele S, Acampa W, Imbriaco M, Pellegrino T, Messalli G, et al. Prognostic value of coronary artery calcium score and coronary CT angiography in patients with intermediate risk of coronary artery disease. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2011;.
- [89] Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(21):1724–1732.
- [90] Molloy S, Xu T, Ducote J, Iribarren C. Quantification of breast arterial calcification using full field digital mammography. *Medical physics*. 2008;35(4):1428–1439.
- [91] Bots ML, Sutton-Tyrrell K. Lessons From the Past and Promises for the Future for Carotid Intima-Media Thickness. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(17):1599–1604.
- [92] Lekakis J, Abraham P, Balbarini A, Blann A, Boulanger CM, Cockcroft J, et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*. 2011;18(6):775–789.
- [93] David Smith C, Gavin Bilmen J, Iqbal S, Robey S, Pereira M. Medial artery calcification as an indicator of diabetic peripheral vascular disease. *Foot & ankle international / American Orthopaedic Foot and Ankle Society [and] Swiss Foot and Ankle Society*. 2008;29(2):185–190.

Literatur

- [94] Maas AH, van der Schouw YT, Beijerinck D, Deurenberg JJ, Mali WP, van der Graaf Y. Arterial calcifications seen on mammograms: cardiovascular risk factors, pregnancy, and lactation. *Radiology*. 2006;240(1):33–38.
- [95] Amling M. *Innere Medizin: 395 Tabellen/Übersichten*. 13th ed. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2010.
- [96] Bielak LF, Whaley DH, Sheedy PFn, Peyser PA. Breast arterial calcification is associated with reproductive factors in asymptomatic postmenopausal women. *Journal of women's health (2002)*. 2010;19(9):1721–1726.
- [97] Gorennoi V, Schonermack MP, Hagen A. CT coronary angiography vs. invasive coronary angiography in CHD. *GMS health technology assessment*. 2012;8:Doc02.