

Aus der
MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK UND POLIKLINIK
TÜBINGEN

Abteilung V, Sportmedizin
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. A. Nieß

Vergleich zweier Auswerteverfahren zur Bestimmung
der linksventrikulären Funktion
mittels Dual-Source-Computertomographie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Nina Eva Lang
aus Herrenberg

2011

Dekan: Professor. Dr. I. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. C. Burgstahler

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Heuschmid

INHALTSVERZEICHNIS:

1	EINLEITUNG	6
1.1	Einführung.....	6
1.1.1	Die Computertomographie in der Herzbildgebung	7
1.1.2	Computertomographie versus Magnetresonanztomographie.....	10
1.1.3	Fragestellung der vorliegenden Arbeit.....	11
2	MATERIAL UND METHODIK:	12
2.1	Patientenrekrutierung, Ablauf der Studie	12
2.1.1	Einschlusskriterien	12
2.1.2	Ausschlusskriterien	12
2.1.3	Patientenaufklärung	13
2.2	Die Computertomographie.....	14
2.2.1	Computertomograph, technische Daten und Scanprotokoll	14
2.2.2	Ablauf der Untersuchung im CT	15
2.2.3	EKG-Pulsing.....	16
2.2.4	Das Programm Argus.....	16
2.2.5	Das Programm Circulation	17
2.3	Statistik.....	18
3	ERGEBNISSE	19
3.1	Patientenpopulation	19
3.2	Ergebnisse der Auswertung mit Argus und Circulation	20
3.2.1	Korrelation	22
3.2.2	Bland-Altman Analyse	25
3.2.3	Vergleich mittels t-Test.....	27
4	DISKUSSION	30
4.1	Klinische Anwendung der Herz-CT	30
4.2	Vergleich und Interpretation der Ergebnisse	30
4.2.1	2D Planimetrie und 3D Segmentierung	30
4.2.2	Zeitaspekte.....	32
4.3	Herz-CT und Strahlendosis.....	33
4.3.1	Die ungewisse Zukunft der CT gestützten Funktionsdiagnostik ..	34
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	35
6	ANHANG	37

6.1	Patientenaufklärung	37
6.2	Case Record Form	51
6.3	Abbildungsverzeichnis.....	52
6.4	Tabellenverzeichnis.....	52
7	LITERATURVERZEICHNIS	52
8	DANKSAGUNG	56

Abkürzungen

ACB: arteri coronares Bypassgefäß

ACE-Inhibitoren: Angiotensin-Converting-Encyme-Inhibitoren

BMI: Body-Mass-Index

CT: Computertomographie

CTA: Computertomographie-Angiographie

DLP: Dosis-Längen-Produkt

DSCT: Dual-Source-Computertomographie

EDV: enddiastolisches Volumen

EF: Ejektionsfraktion

EKG: Elektrokardiogramm

ESV: endsystolisches Volumen

HU: Hounsfield units

ICDs: implantierbare Cardioverter-Defibrillatoren

IRCP: International Commission on Radiological Protection

KHK: koronare Herzerkrankung

MRT: Magnetresonanztomographie

NYHA: New-York-Heart-Association

SAS: Step-and-Shoot

SV: Schlagvolumen

WHO: World Health Organisation

1 EINLEITUNG

1.1 Einführung

Die exakte Messung der linksventrikulären Funktion ist bedeutsam für Diagnose, Therapie und Überlebenschancen bei vielen Herzerkrankungen einschließlich der koronaren Herzerkrankung (21).

Als starkem unabhängigen Prädiktor für das Langzeitüberleben kommt der genauen Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF) große Bedeutung zu (14) (31). Funktionsdaten sind wichtig zur Abschätzung der Prognose nach Myokardinfarkt (34) (30). Oft kommt es nach einem Myokardinfarkt zur Verminderung der EF, da Teile des Herzmuskels zu Grunde gehen. Funktionsparameter können bereits zum Zeitpunkt des akuten Herzinfarkts Hinweise auf die Rehospitalisierungswahrscheinlichkeit eines Patienten geben (19).

Am akuten und rezidivierenden Myokardinfarkt verstarben 2007 insgesamt 61040 Menschen, die Gruppe der ischämischen Herzkrankheiten stellte mit 139808 Sterbefällen die wichtigste spezifische Todesursachengruppe in Deutschland dar (3).

Vorläufererkrankung bzw. ihr wichtigster Risikofaktor ist die koronare Herzerkrankung (KHK).

Die KHK ist die Manifestation der Arteriosklerose an den Herzkranzarterien. Ihre Prävalenz in der Bevölkerung wird in der vierten Lebensdekade bei Männern auf etwa 2 % geschätzt, sie erhöht sich bis zum Alter von 60 bis 69 Jahren auf über 12 %. Bei Frauen scheint sie in der Altersgruppe der 30- bis 39-Jährigen unter 1 % zu liegen und auf über 7 % im Alter von 60 bis 69 Jahren anzusteigen (4). Nach Angaben der WHO starben 2002 weltweit mehr als 7 Millionen Menschen an den Folgen der koronaren Herzerkrankung (1).

Die wichtigsten Risikofaktoren für ihre Entstehung sind z.B. metabolische Faktoren (Blutfettwerte, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, Glukosetoleranz/ Diabetes mellitus), biologische Faktoren (Blutdruck oder Gewicht) und auch Lebensgewohnheiten (Rauchen, Bewegungsarmut) sowie unveränderliche Risiken (Alter, Geschlecht) (33). Männer haben ein größeres Risiko zu erkranken als Frauen vor der Menopause. Weitere Risikofaktoren sind ein niedriger

sozioökonomischer Status, psychische Erkrankungen (Depression, Angststörung) und psychosozialer Stress (5).

Die Erkennung der Risikofaktoren ist ein erster Schritt in Richtung Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen (24).

Das Langzeitüberleben bei erkrankten Patienten wird beeinflusst von dem Vorliegen der genannten Risikofaktoren, ebenso wie von weiteren Parametern wie Begleiterkrankungen (z.B. chronische Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus), Anzahl der erkrankten Gefäße, Vorliegen einer Hauptstammstenose, Höhe der Ejektionsfraktion, Wandbewegung des linken Ventrikels und vorangegangener Myokardinfarkt (14).

Auch für nicht-ischämische Kardiomyopathien eignet sich die Funktionsmessung des Herzens zur Prognoseabschätzung (17). Beispielsweise kommt es bei der hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie zu einer prognostisch bedeutsamen Veränderung der linksventrikulären Funktion. Ebenso spielt die Funktionsmessung im Bereich der Herzinsuffizienz eine wichtige Rolle. Linksventrikuläre Funktionsdaten können hier ein Indikator für den Erfolg einer medikamentösen Therapie sein, z.B. mit ACE-Inhibitoren (28).

Es besteht außerdem eine Korrelation zwischen der Höhe des „brain natriuretic peptide“ (BNP) und der linksventrikulären Funktion (23). Diese beiden Parameter bestimmen den Einsatz von ICDs (implantierbaren Cardioverter-Defibrillatoren) mit (22).

1.1.1 Die Computertomographie in der Herzbildgebung

Verschiedene Verfahren kommen zur Bestimmung der linksventrikulären Funktion in Frage, z.B. Echokardiographie oder Magnetresonanztomographie ebenso wie Ventrikulographie und seit einigen Jahren die Mehrzeilen-Computertomographie (MDCT) (16) (15). Voraussetzung für die exakte Beurteilung der Funktion bleibt bei Anwendung aller Verfahren eine ausreichend hohe Zeitauflösung. Letztere sollte für die verlässliche Bestimmung der Endsystole bei ca. 50 ms, für die Beurteilung regionaler Wandbewegungsstörungen bei ca. 80 ms liegen (26) (27).

Die Magnetresonanztomographie verfügt über eine besonders hohe zeitliche Auflösung und einen exzellenten Gewebekontrast, sodass sie sich als Goldstandard etabliert hat (35). Aufgrund der hohen Praktikabilität, der breiten Verfügbarkeit und der vergleichsweise niedrigen Kosten bleibt jedoch die Echokardiographie das klinische Routineverfahren.

Aufgrund der nicht unerheblichen Strahlendosis wird die Computertomographie nicht primär für die Funktionsdiagnostik eingesetzt. Allerdings kann die Funktion aus den Daten eines jeden Herz-CT ohne weiteres bestimmt werden und stellt dabei eine wertvolle Zusatzinformation dar.

Technisch handelt es sich bei der MDCT des Herzens zunächst um ein Schnittbildverfahren, bei dem axiale Schichten des Herzens unter intravenöser Applikation von Kontrastmittel und simultaner Registrierung des Elektrokardiogramms (EKG) akquiriert werden (11). Das wesentliche Prinzip der Herz-CT besteht darin, dass zur Reduktion von Bewegungsartefakten die Bilder nur zu definierten, mit geringer Ventrikelbewegung einhergehenden Phasen im Herzzyklus gewonnen oder aber rekonstruiert werden (12). Verwirklicht wird dieses Prinzip entweder durch die Anwendung einer prospektiven EKG-Triggerung oder aber eines retrospektiven EKG-Gating. Der Begriff EKG-Triggerung beschreibt hierbei eine sequentielle Untersuchungstechnik, bei der für jede Schicht- bzw. Tischposition die Datenakquisition zu einem vordefinierten Zeitpunkt im Herzzyklus – meist während der Diastole – erfolgt. Voraussetzung für diese Methode ist ein regelmäßiger Herzrhythmus. Schon ein nur wenig unregelmäßiger Herzschlag führt zu einer erheblichen Verschlechterung der Bildqualität. Aus diesem Grund hat sich in den letzten Jahren das retrospektive Gating durchgesetzt. Bei diesem Verfahren wird eine bessere und vor allem robustere Bildqualität mit einer höheren Strahlenbelastung erkaufte. Anstatt sequentiell Schicht für Schicht zu untersuchen wird bei kontinuierlichem Tischvorschub und Rotation der Röntgenröhre ein spiralförmiges Abbilden des gesamten Herzens erreicht. Der Pitch (Tischvorschub per Röhrenumdrehung / Kollimation) wird dabei so gewählt, dass eine überlappende Datenakquisition möglich ist und jeder anatomische Punkt des Herzens zu jedem Zeitpunkt des

Herzzyklus in einem 4D Volumendatensatz erfasst wird. Aus den so gewonnenen Rohdaten können Herzbilder nun für beliebige Zeitpunkte rekonstruiert werden. Diese Freiheit und die Möglichkeit, Rekonstruktionszeitpunkte auch für jeden einzelnen Herzschlag im Volumendatensatz zu editieren, begründen die überlegene Bildqualität des retrospektiven Gatings. Infolge der kontinuierlichen Datenerfassung sind mit diesem Scanverfahren nicht zuletzt Analysen der Ventrikelfunktion möglich.

Der bei der Generierung von Herz-CT Bildern verwendete mathematische Algorithmus setzt für die Rekonstruktion eines einzelnen axialen Bildes in etwa den Datensatz einer halben Röhrenumdrehung voraus. Entsprechend ist die Zeitauflösung eines CT-Gerätes immer ca. halb so hoch wie die Zeit, welche für eine Röhrenumdrehung benötigt wird. Da das enorme Drehmoment der CT Gantry zuletzt bei ca. 330 ms Umdrehungszeit an die Grenzen des mechanisch Machbaren gestoßen ist, liegt die Zeitauflösung der modernen Geräte bei ca. 165 ms (13). Eine weitere Steigerung der Zeitauflösung wird derzeit auf zwei Wegen erzielt. Aufgrund der oben erwähnten überlappenden Datenakquisition ist es möglich, ein Bild aus Daten zu rekonstruieren, die während aufeinander folgenden Herzschlägen gewonnen wurden (14). Einfach gesprochen wird die eine Hälfte des benötigten 180 Grad Datensatzes zunächst während einer 90 Grad Umdrehung des einen Detektors, die andere Hälfte während einer weiteren 90 Grad Umdrehung eines benachbarten Detektorelementes akquiriert. Die Zeitauflösung ist unter Verwendung dieses sog. Multisegment-Rekonstruktion-Algorithmus eine Funktion der Herzfrequenz und kann bei definierten, günstigen Herzfrequenzen bis auf ein Viertel der Umdrehungszeit absinken. Gleichwohl setzt die Methode abermals einen absolut regelmäßigen Herzschlag voraus. Auch ist eine durchgreifende Verbesserung der Zeitauflösung eben nur für bestimmte Herzfrequenzen möglich.

Die jüngste Fortentwicklung dieses Ansatzes ist das sogenannte „Dual-Source CT“. In diesem Gerät sind zwei Röntgenröhren und korrespondierende Detektoren in einer 90 Grad Geometrie montiert. Auf diese Weise wird das Sinogram

einer 180 Grad Röhrendrehung erneut in zwei Teile gegliedert, die gleichzeitig von jeweils einer Röhre bzw. einem Detektor erfasst werden (13). Dank dieses konstruktiven Tricks wird die Zeitauflösung auf ein Viertel der 330 ms Umdrehungszeit verbessert. Im Gegensatz zu der rein mathematischen Multisegmentrekonstruktion wird die Zeitauflösung mit dem „Dual-Source“ CT auf mechanischem Wege für alle Herzfrequenzen auf 83 ms reduziert und ist unabhängig vom Rhythmus des Patienten.

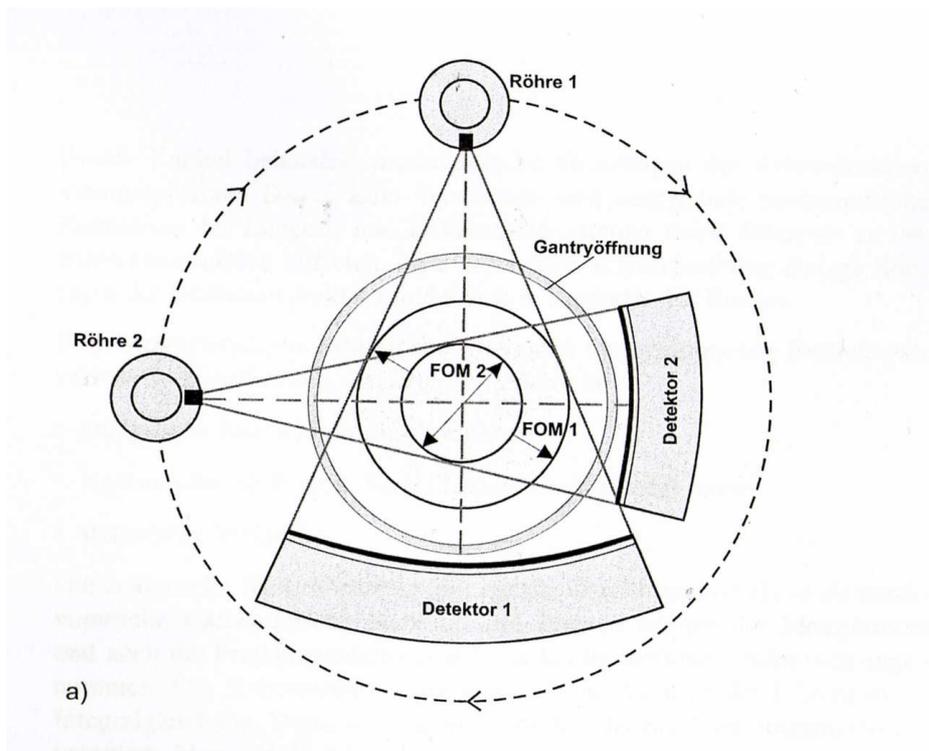


Abbildung 1: Prinzipskizze aus Kalender, W. A., Computertomographie- Grundlagen, Gerätetechnologie, Bildqualität, Anwendungen. Erlangen: Publicis Corporate Publishing; 2006. S. 261

1.1.2 Computertomographie versus Magnetresonanztomographie

Die Korrelation zwischen Funktionsdaten der MRT und CT wurde bereits mehrfach untersucht. Eine Metaanalyse von Vleuten et al. (32) zeigt robuste Ergebnisse bezüglich der globalen Ventrikelfunktion bei 16- und 64- Zeilen-Tomographen. Insbesondere die EF zeigte in diesen Studien keinerlei klinisch relevante Abweichung zur MRT. Für das Dual-Source-CT mit weiter verbesser-

ter Zeitauflösung konnten Brodoefel et al. eine hohe Genauigkeit nicht nur für die globale, sondern erstmals auch für die regionale Funktion feststellen (8) (9). Traditionell erfolgt die Auswertung der Ventrikelfunktion für die CT analog zur MRT anhand der sogenannten Simpson Methode (18) (20) (26). Diese beruht auf der 2D Planimetrie multipler Kurzachsenschnitte durch den linken Ventrikel. Der entscheidende Nachteil des Verfahrens liegt in dem hohen Zeitbedarf. Ferner bedarf die Planimetrie vieler untersucherabhängiger Schritte wie etwa der Festlegung der endo- und epikardialen Konturen sowie der Definition von Apex und Basis.

Im Unterschied zur MRT ermöglicht der isotrope 3D Datensatz einer CT-Untersuchung auch die automatische Segmentierung des Ventrikels gegenüber dem Myokard. Entsprechend sind seit kurzem zahlreiche automatisierte 3D Segmentierungspakete auf dem Markt, die eine im Vergleich zur Simpson Methode rasche und weitgehend untersucherunabhängige Funktionsdiagnostik versprechen.

1.1.3 Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Die oben beschriebenen automatisierten 3D Segmentierungen zur Bestimmung der linksventrikulären Funktion sind bislang nicht gegenüber der traditionellen Auswertung mittels 2D Planimetrie validiert. Entsprechend war es primäres Ziel unserer Studie, die Genauigkeit der neuen Software zu überprüfen. Zu diesem Zweck wurden die CT Datensätze von 43 Patienten sowohl mittels 3D Segmentierung (Circulation Software, Siemens) als auch mittels Planimetrie (Argus Software, Siemens) ausgewertet und die Ergebnisse der globalen Funktion verglichen.

2 MATERIAL UND METHODIK:

2.1 Patientenrekrutierung, Ablauf der Studie

Die Patienten rekrutierten sich aus dem Kollektiv der prospektiven New-Age-V-Studie. Diese stellt die Ergebnisse der konventionellen Koronarangiographie der Computertomographieuntersuchung gegenüber (29).

Patienten mit geplanter Koronarangiographie wurden telefonisch kontaktiert. Erfüllten sie die Einschlusskriterien und waren mit der Teilnahme einverstanden wurde ein ambulanter Cardio-CT Termin vereinbart. Am Folgetag fand die Koronarangiographie statt.

Insgesamt nahmen 170 Patienten (124 männlich, 46 weiblich) an der Studie teil. Das Durchschnittsalter war 64 (+/- 9) Jahre.

Bei 43 konsekutiven Patienten wurde die globale Herzfunktion anhand EDV, ESV, SV und EF mittels 2D Planimetrie (Argus) und 3D Segmentierung (Circulation) ausgewertet.

2.1.1 Einschlusskriterien

Voraussetzung zum Einschluss in die Studie war eine Indikation zur elektiven Koronarangiographie. Typische Indikationen waren:

- Verdacht auf KHK
- pathologisches Belastungs-EKG
- Angina-pectoris-Beschwerden
- Patienten nach ACB-Operation mit erneuten Beschwerden
- pathologische Echokardiographie
- pathologische Myokardszintigraphie
- Abklärung atypischer Beschwerden wie Thoraxschmerz und Dyspnoe

2.1.2 Ausschlusskriterien

Um höchstmögliche Patientensicherheit zu gewähren und Komplikationen zu vermeiden wurden folgende Ausschlusskriterien angewandt:

- Serumkreatininwert > 1,3 mg/dl oder bekannte Niereninsuffizienz

- bekannte Kontrastmittelallergie auf jodhaltiges Kontrastmittel oder Jodallergie
- akuter Myokardinfarkt
- instabile Angina pectoris
- Schwangerschaft
- Manifeste oder latente Hyperthyreose bei TSH basal < 0,4 mU/l
- Herzinsuffizienz Stadium NYHA III-IV
- Schwere Leber-Funktionsstörung. Transaminasen GOT und GPT um mehr als das Dreifache des Referenzwertes erhöht.
- zentrales Krampfleiden
- bekannte Klaustrophobie
- erhöhte Strahlenexposition in den letzten 12 Monaten
- Metformineinnahme in den letzten drei Tagen vor CT-Untersuchung

Während der Untersuchung musste der Patient in der Lage sein, Atemkommandos zu befolgen und die Luft etwa 10 Sekunden anzuhalten.

2.1.3 Patientenaufklärung

Im Rahmen der Patientenrekrutierung wurde den Patienten bereits telefonisch der Hintergrund und mögliche Nutzen der Studie erklärt, sowie Ein- bzw. Ausschlusskriterien besprochen.

War der Patient interessiert und bereit an der Studie teilzunehmen, wurden die Laborwerte (Kreatinin und TSH) abgenommen und der Patient im Aufklärungsgespräch sowie mittels eines ausführlichen schriftlichen Bogens (Case Record, siehe 6.2) noch einmal über den genauen Ablauf der Untersuchung und mögliche Risiken informiert. Außerdem wurden Angaben zum Risikoprofil und den klinischen Beschwerden festgehalten. Für die CT-Untersuchung wurde zusätzlich ein vorgedruckter Aufklärungsbogen aus der klinischen Routine verwendet (proCompliance Verlag GmbH).

Eine Einwilligungserklärung zur Untersuchung und zur anonymisierten Verwendung der Daten wurde von allen Patienten unterschrieben (siehe 6.1).

Die Einwilligung der Ethikkommission der Universität Tübingen zur Durchführung der Studie und deren rechtlicher und ethischer Korrektheit lag zu Studienbeginn vor.

2.2 Die Computertomographie

2.2.1 Computertomograph, technische Daten und Scanprotokoll

Die Herz-CT Untersuchungen fanden im Dual-Source-CT (DSCT-Scanner, SOMATOM- Definition, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Deutschland) statt.

Zur Bestimmung der Kreislaufzeit wurde ein Testbolus von 20 ml Kontrastmittel mit einer Flussgeschwindigkeit von 5 ml/sec appliziert (400 mg Jod/ml; Imeron 400 Altana, Konstanz, Deutschland). Nachgespült wurde mit 60 ml Kochsalzlösung.

Die Kontrastmittelmenge wurde an das Körpergewicht und die Scanzeit adaptiert und lag zwischen 60 - 70 ml. Waren Bypässe vorhanden, so wurden zwischen 80 - 90 ml Kontrastmittel verwendet. Daraufhin folgte ein Bolus gleichen Volumens, der aus 30% Kontrastmittel und 70% Kochsalzlösung bestand. Abschließend wurden 60 ml Kochsalzlösung appliziert.

Verwendetes Untersuchungsprotokoll:

- Röhrenspannung: 120 kV
- Maximaler Röhrenstrom: 400 mAs für beide Röntgenstrahler (EKG-synchronisiert zur Dosisreduzierung)
- Gantryrotationszeit: 330 ms
- Kollimation (Einblendung, genaue Einstellung): 0,6 mm (cardiac mode)
- Pitch (=Tischvorschubverhältnis): 0,20 - 0,43 (wurde automatisch an die Herzfrequenz des Patienten angepasst)



Abbildung 2: das Dual-Source-CT, radiologische Abteilung Tübingen

2.2.2 Ablauf der Untersuchung im CT

Die CT-Untersuchung des Herzen erfolgte in Synchronisation mit dem EKG des Patienten. Entsprechend wurden drei EKG-Elektroden sowie eine Erdungselektrode auf der Brustwand angebracht.

Für die Kontrastmittelgabe wurde eine periphere Venenverweilkanüle (grüne Braunüle) in die Armbeuge gelegt. Die benötigte Flussgeschwindigkeit von 5ml/Sekunde wurde mit NaCl überprüft.

Durch die Gabe von zwei Hub Nitrospray unter die Zunge wurde eine Gefäßdilatation erreicht und die Darstellung der Koronargefäße verbessert (11). Kontra-

indikationen waren bekannte Unverträglichkeit (Kopfschmerzen) sowie die Einnahme von Sildenafil in den letzten 24 h.

Mit Hilfe von Laserlinien wurde der Patient bei geschlossenen Augen auf der Untersuchungsfläche in die richtige Position gebracht.

Nach Erstellung des Topogrammes und einer anatomiegerechten Planung der Spiralen erfolgte die eigentliche Herzbildgebung.

2.2.3 EKG-Pulsing

Während der Untersuchung im CT wurde ein EKG abgeleitet und die applizierte Strahlendosis an den Herzzyklus angepasst. Da die Bewegung der Herzkranzgefäße abhängig von der Herzfrequenz während der Enddiastole bzw. der Endsystole am geringsten ist, wurde nur während dieser Phasen des Herzzyklus der volle Röhrenstrom appliziert. Die für die Beurteilung der Kranzgefäße benötigten Bilder wurden dann in diesen Herzphasen rekonstruiert. Während der übrigen Herzphasen wurde der Röhrenstrom auf 20% der Maximalleistung reduziert. Entsprechend zeigten die in diesen Phasen akquirierten Bilder ein deutlich höheres Signal-zu-Rauschen, waren jedoch bezüglich der Funktionsanalyse weiterhin diagnostisch (8).

2.2.4 Das Programm Argus

Kurzachsenbilder mit einer Schichtdicke von 5 mm wurden im Abstand von 5 mm für 20 konsekutive Phasen des Herzzyklus (0-95%) rekonstruiert. Die linksventrikuläre Analyse wurde an einem externen Computerarbeitsplatz (Leonardo, Siemens Medical Solutions) mit Hilfe der Software Argus (Siemens Medical Solutions) durchgeführt. Hierbei war es zunächst nötig, die Schnitte zur Herzbasis und zum Apex hin einzugrenzen, da oft noch Anschnitte des Ausflusstraktes und der Herzspitze mitvorlagen. Als erster basisnaher Schnitt wurde derjenige gewählt, bei dem mindestens 50% der Ansicht von Myokard umrundet waren. Als letzter apexnaher Anschnitt vor der Herzspitze wurde jener gewählt, bei dem noch ein sichtbares Lumen bestand.

Auch Enddiastole und Endsystole als maximales bzw. minimales Linksventrikelvolumen mussten definiert werden. Dies geschah ausschließlich manuell, da der automatische Modus hier keine gute Näherung lieferte.

Dann wurden die Konturen von Endokard und Epikard eingekreist. Im halbautomatischen Modus wurden die Konturen vorgeschlagen, es war jedoch eine gründliche manuelle Korrektur nötig. Die Papillarmuskeln wurden mit in das Ventrikellumen eingeschlossen.

Aus diesen Konturbestimmungen errechnete die Software das EDV, ESV, SV und die EF.

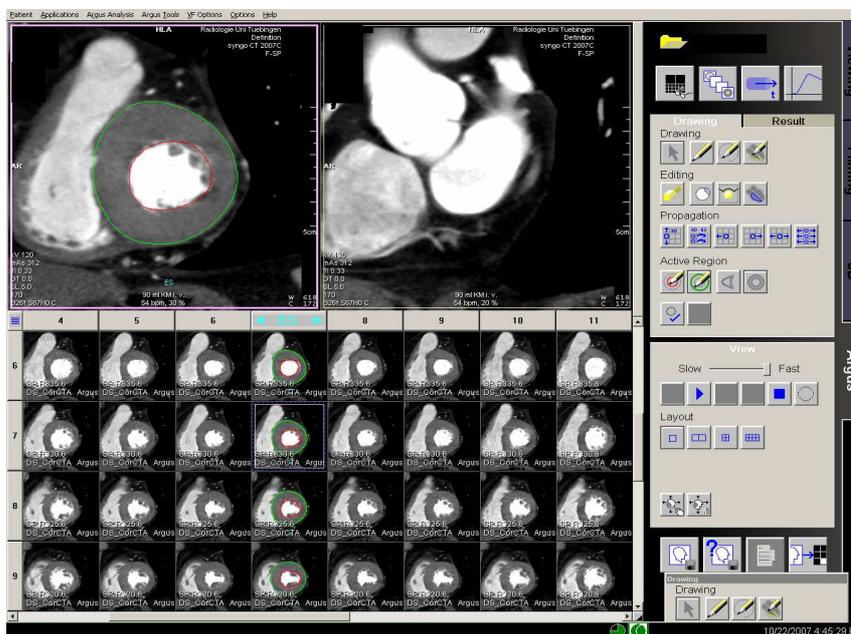


Abbildung 3: Benutzeroberfläche Argus

2.2.5 Das Programm Circulation

Syngo Circulation (Siemens Medical Solutions) ist eine Bildanalysesoftware zur Auswertung von Herz-CTA-Volumendatensätzen. Sie verbindet digitale Bildbearbeitungs- und Darstellungsfunktionen, Auswertungsfunktionen (volumetrische Analyse des linken Ventrikels, Koronarbaumsegmentierung und Stenoseauswertung) und Befundungsfunktionen (Lokalisierung von Läsionen und Charakteristiken) mit einem optimierten Arbeitsablauf einschließlich spezieller Scanprotokolle (2).

Sie ermöglicht eine automatisierte volumetrische Segmentierung und Analyse des linken Ventrikels. Diese Funktion stand für die vorliegende Arbeit im Vordergrund.

Auch bei Verwendung der Software Circulation war es notwendig, Enddiastole und Endsystole zunächst manuell zu bestimmen. Danach wurden die entsprechenden Ventrikelvolumina nach Markierung der Mitralklappenebene automatisch berechnet.

Das Verfahren ist voxelbasiert und beruht darauf, dass alle Voxel (Volumenpixel) oberhalb eines bestimmten Schwellenwerts automatisch detektiert werden. Dieser kann manuell festgelegt werden (zwischen 150- 300 HU). Mit Hilfe eines „Region-growing-Algorithmus“ erkennt die Software automatisch das Cavum (25).

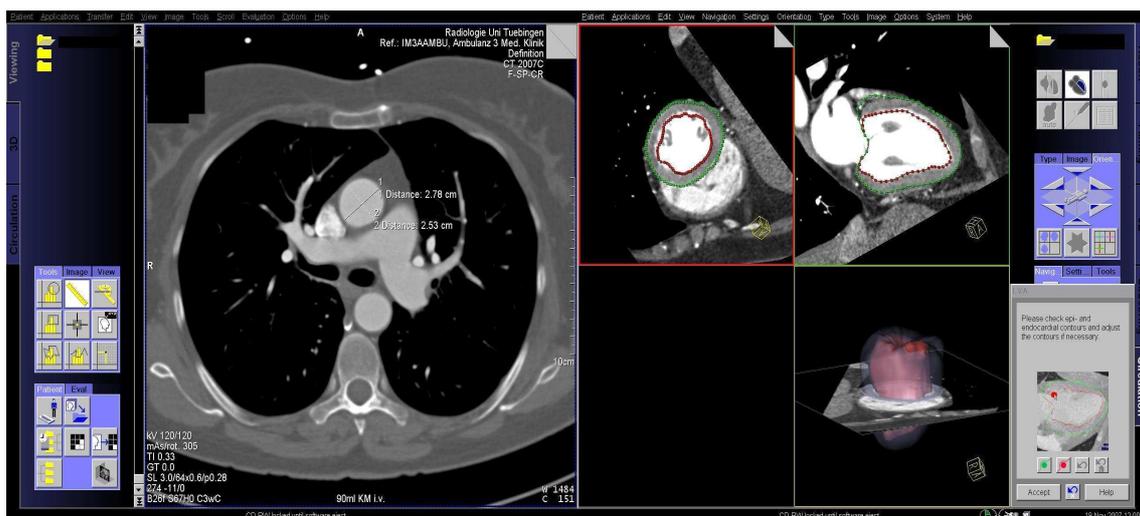


Abbildung 4: Benutzeroberfläche Circulation

2.3 Statistik

Alle Daten wurden von der radiologischen und kardiologischen Abteilung der Universitätsklinik Tübingen festgehalten.

Die *Korrelation* zwischen Parametern wurde über die Berechnung des Pearson-Korrelationskoeffizient beschrieben. Die *Bland-Altman-Analyse* zeigt den sys-

tematischen Fehler und die Grenzen der Übereinstimmung zwischen den beiden Methoden.

Die Parameter wurden darüber hinaus mittels gepaartem *t-Test* verglichen. Ergebnisse auf dem 5%-Niveau (p-Wert 0,05) wurden als statistisch signifikant angesehen.

Als Statistiksoftware wurden GraphPad Prism, Version 4.00 und Microsoft Excel 10.0 verwendet.

3 ERGEBNISSE

3.1 Patientenpopulation

Bei insgesamt 43 Patienten wurde eine linksventrikuläre Funktionsanalyse mit den Programmen Argus und Circulation durchgeführt.

Die Untersuchungen im DSCT und der Koronarangiographie verliefen komplikationslos. Die Zusammensetzung des Patientenkollektivs ist in Tabelle 1 und 2 dargestellt:

Patienten	43
Frauen	8
Männer	35
Indikation Verdacht auf KHK	9
vorangegangener Myokardinfarkt	10
intrinsischer β -Blocker	19
Dauermedikation ASS	21
Diabetes mellitus Typ 2	7
Hypertonus	23
Hyperlipidämie	22
Adipositas	19
fam. Disposition	23
Raucher	19

Tabelle 1: Statistik der Patientenpopulation

Parameter	Mittelwert	Standardabweichung	Range
Alter (Jahre)	63	10	37 - 81
Gewicht (kg)	86	16	64 - 150
BMI (kg/m ²)	29	5	22 - 43
Größe (cm)	173	9	150 - 187
Herzfrequenz (bpm)	61	9	45 - 82

Tabelle 2: Patientenpopulation

3.2 Ergebnisse der Auswertung mit Argus und Circulation

Die Bildqualität erlaubte für alle Untersuchungen eine klare Unterscheidung von Endokard und Epikard, die Einzeichnung der Konturen verlief problemlos. Die Papillarmuskeln wurden dem Ventrikel zugerechnet.

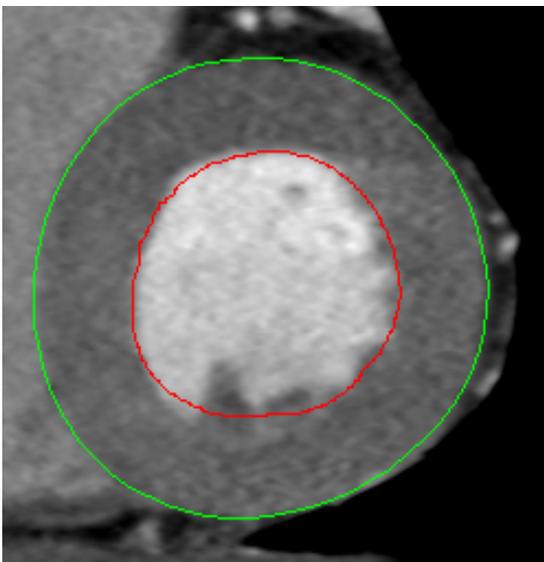


Abbildung 5: Herzzyklus in Systole, Argus

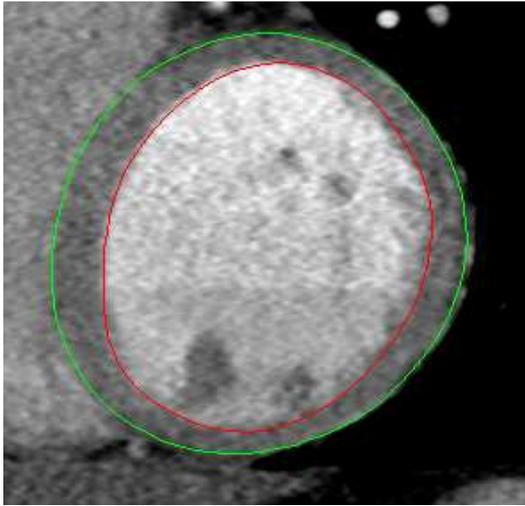


Abbildung 6: Herzzyklus in Diastole, Argus

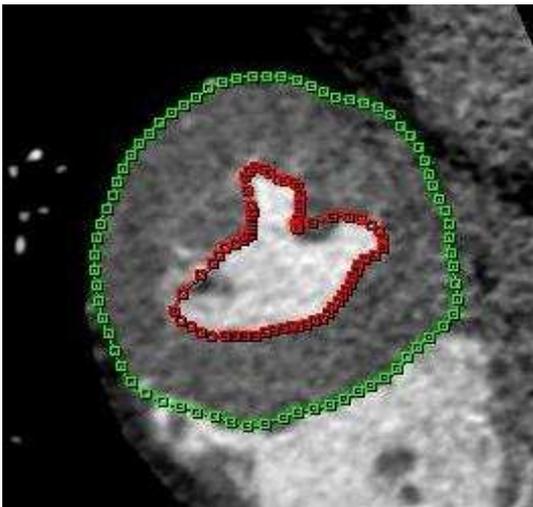


Abbildung 7: Herzzyklus in Systole, Circulation

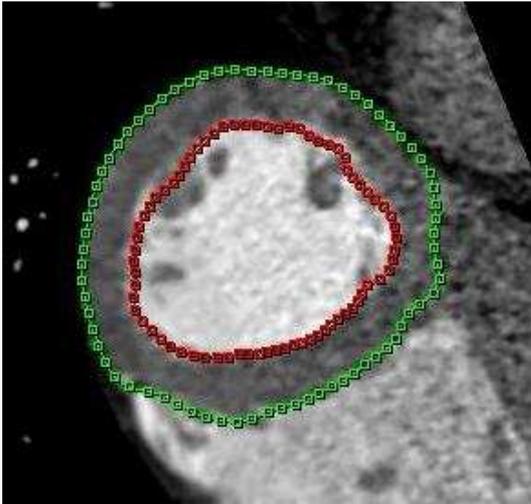


Abbildung 8: Herzyklus in Diastole, Circulation

Die Ergebnisse der globalen Funktionsanalyse mit beiden Programmen finden sich in nachfolgender Tabelle, angegeben als Mittelwert +/- Standardabweichung.

Funktionsparameter	Argus	Circulation
EDV (ml)	131,6 +/- 48,7	151,5 +/- 50,2
ESV (ml)	58,4 +/- 37,0	60,8 +/- 33,9
SV (ml)	74,0 +/- 23,8	90,7 +/- 34,8
EF (%)	58,3 +/- 13,6	60,9 +/- 14,3

Tabelle 3: Übersicht Ergebnisse

3.2.1 Korrelation

Bei einem alpha-Wert von 0,05 wurde die Korrelation als signifikant bezeichnet. Dies traf für alle Messparameter zu.

Im Einzelnen ergaben sich folgende Korrelationskoeffizienten: EDV: $r^2=0,85$, ESV: $r^2=0,88$. Beim SV war $r^2=0,56$, bei der EF ergab sich $r^2=0,64$.

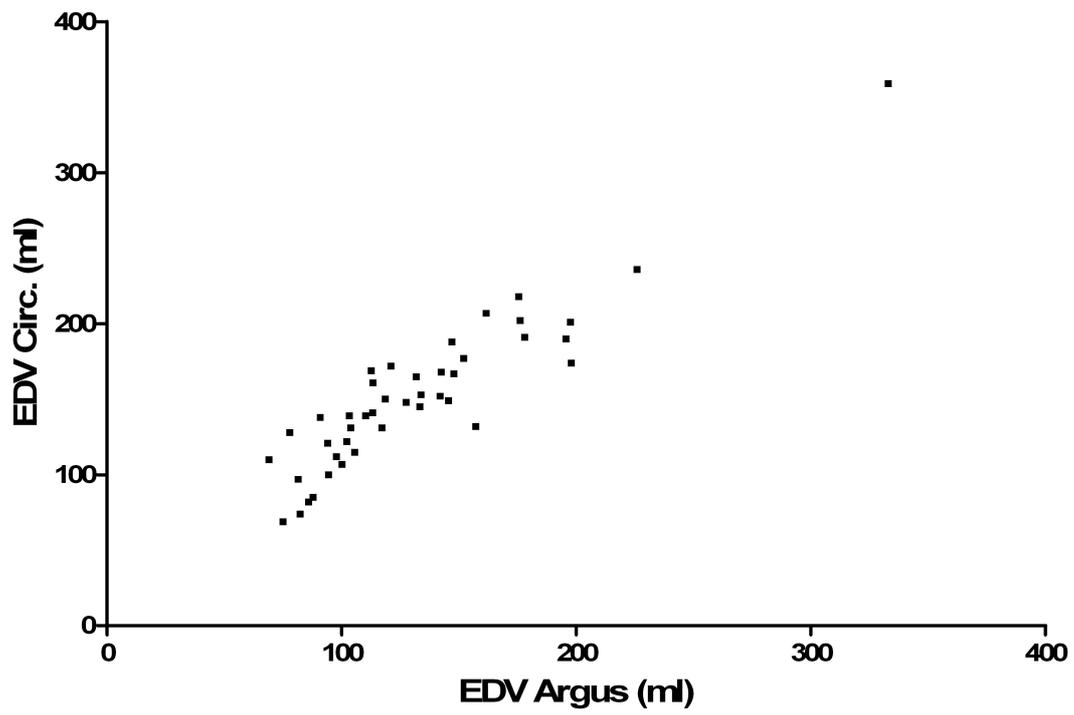


Abbildung 9: Korrelation EDV, $r^2=0,85$

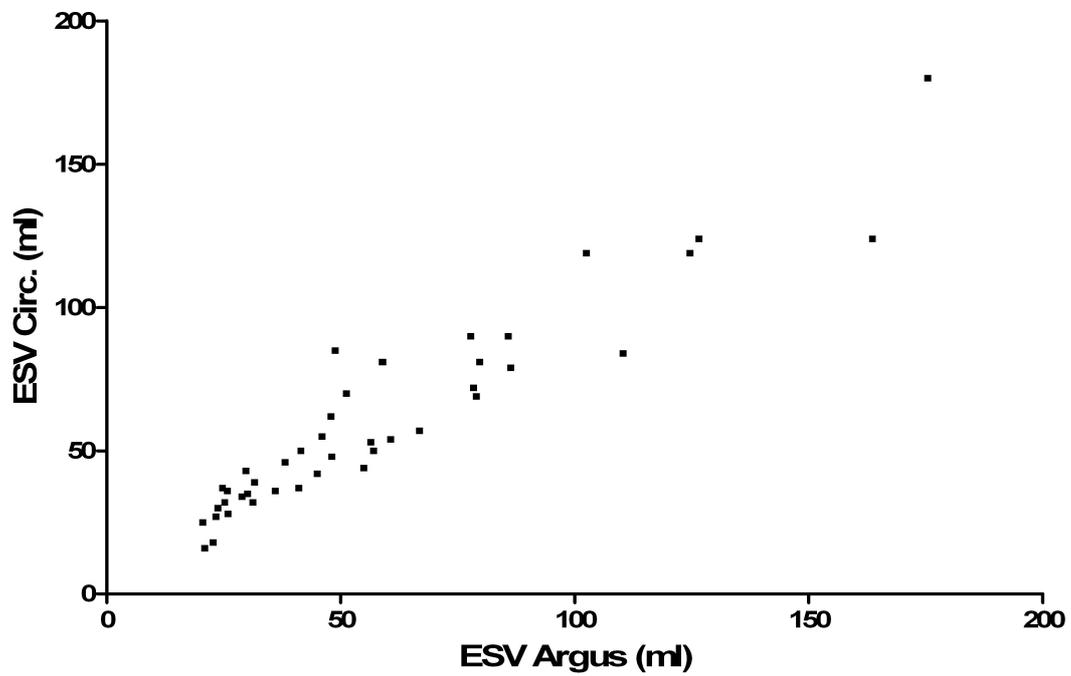


Abbildung 10: Korrelation ESV, $r^2=0,88$

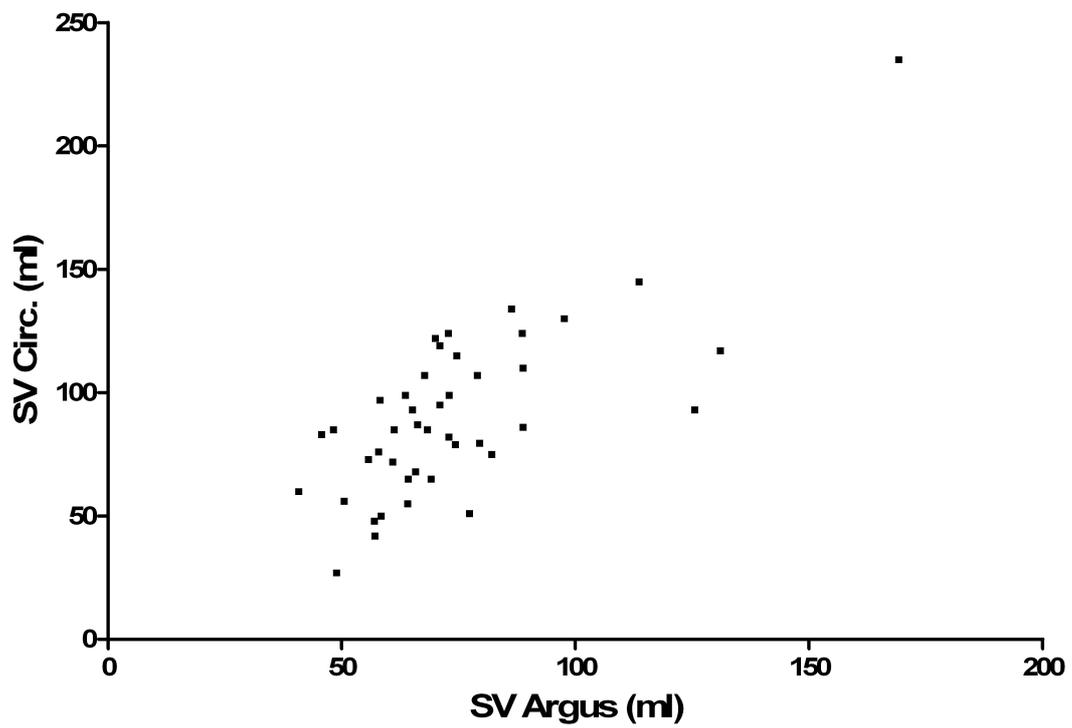


Abbildung 11: Korrelation SV, $r^2=0,56$

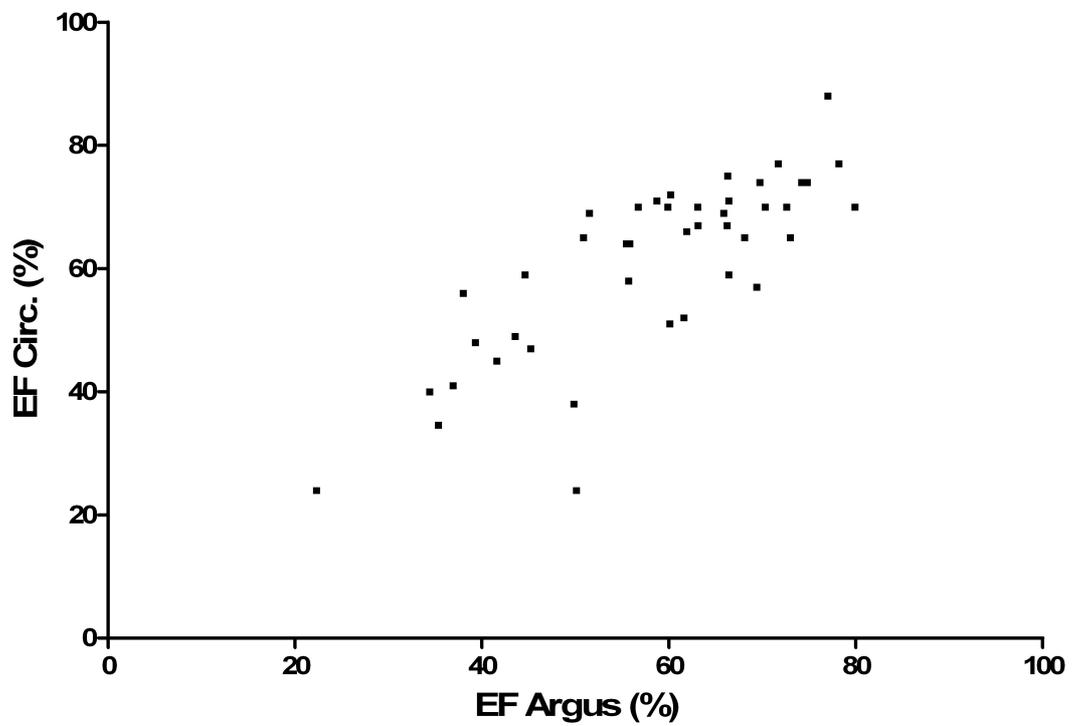


Abbildung 12: Korrelation EF, $r^2=0,64$

3.2.2 Bland-Altman Analyse

Die *Bland-Altman-Analyse* zeigt den systematischen Fehler und die Grenzen der Übereinstimmung zwischen den beiden Methoden.

Im Vergleich von Argus und Circulation zeigte sich beim EDV ein mittlerer Bias von -19,92 ml, beim ESV von -2,39 ml, beim SV von -16,70 ml und bei der EF von -2,57 %.

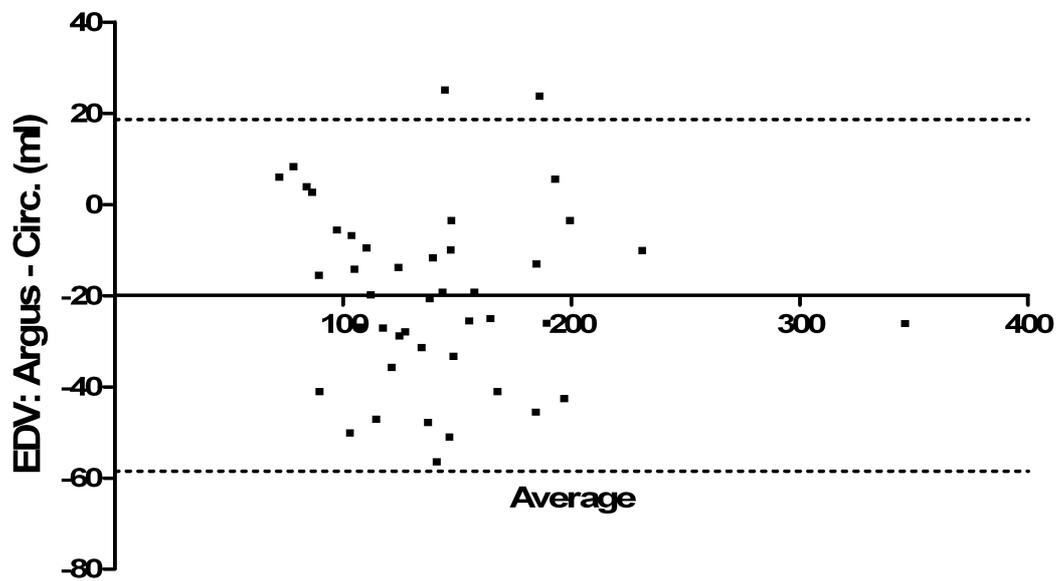


Abbildung 13: Bland-Altman EDV, Bias -19,92 ml

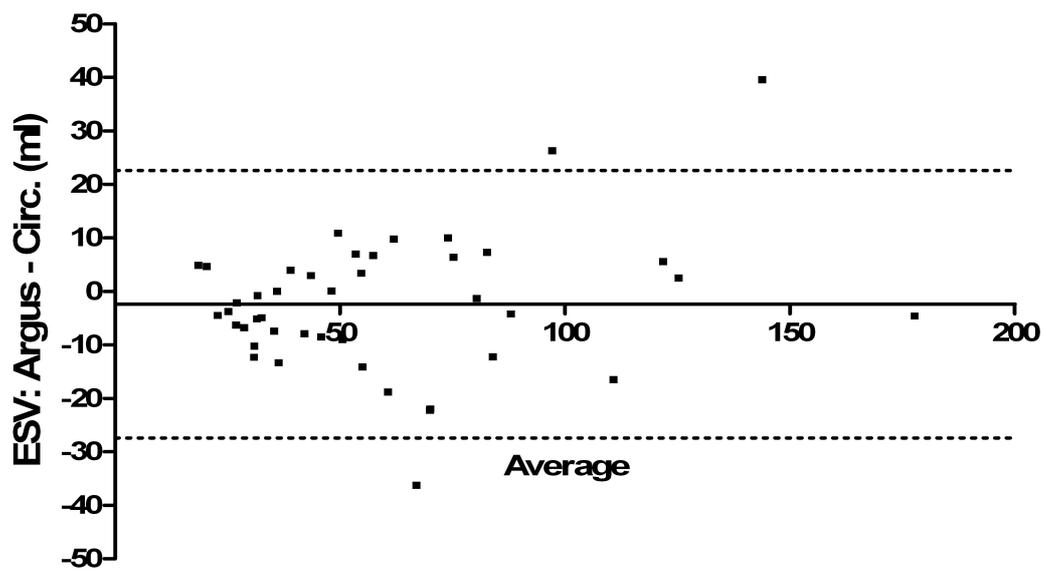


Abbildung 14: Bland-Altman ESV, Bias -2,39 ml

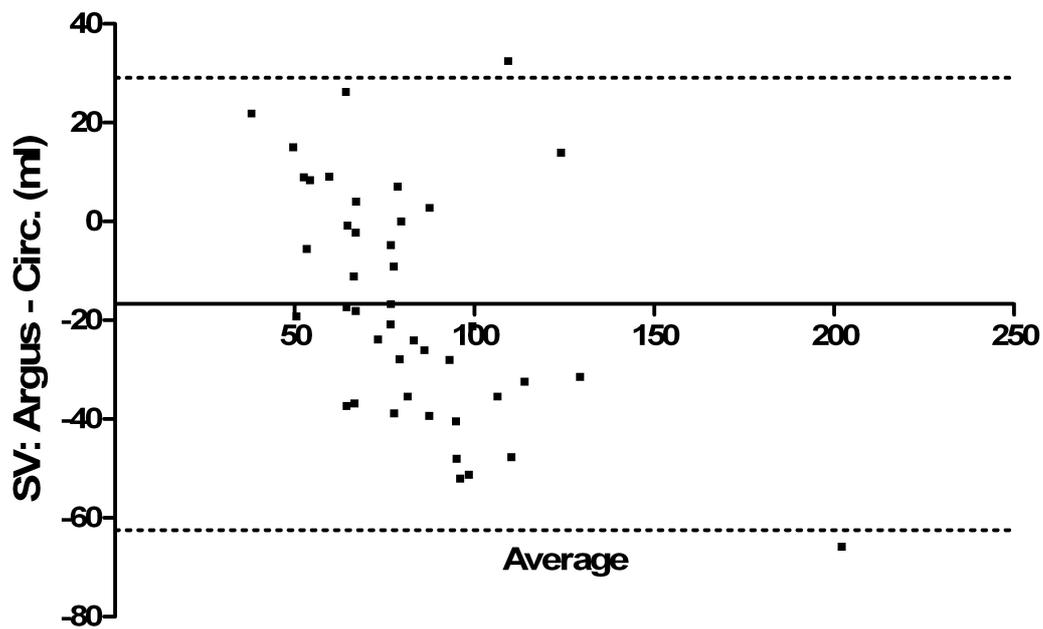


Abbildung 15: Bland-Altman SV, Bias -16,70 ml

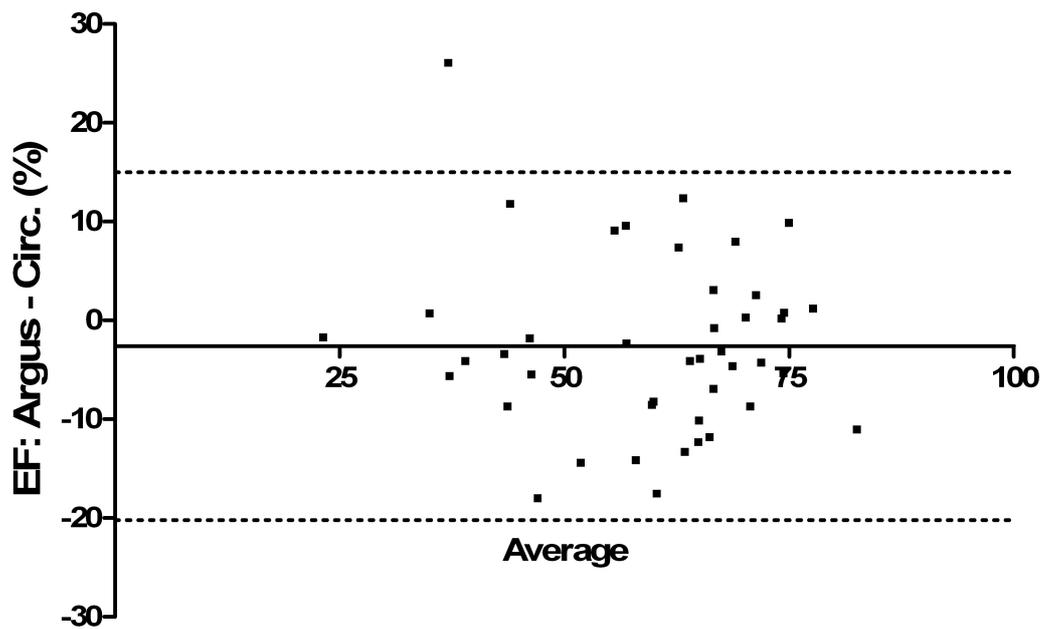


Abbildung 16: Bland-Altman EF, Bias -2,57 ml

3.2.3 Vergleich mittels t-Test

Mit einem p-Wert von $<0,0001$ war das mittels 3D Segmentierung bestimmte EDV im Vergleich zur Referenzmethode signifikant erhöht. Gleiches galt mit einem p-Wert von $<0,0001$ für das SV. Der Unterschied der Messungen für das ESV war mit einem p-Wert von 0,2258 nicht signifikant. Bezüglich der EF lag der p-Wert bei 0,0667 und damit nur sehr knapp oberhalb des Signifikanzniveaus.

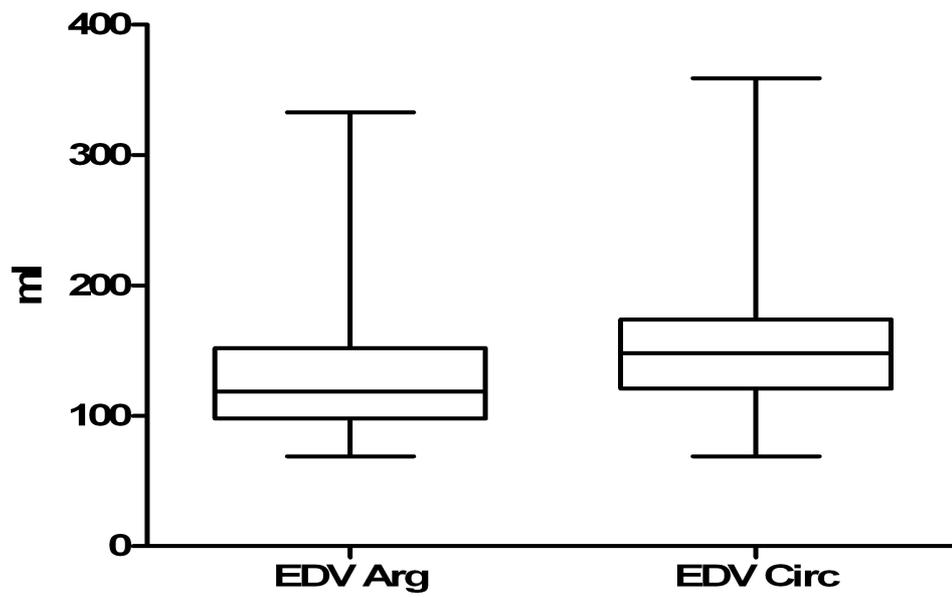


Abbildung 17: Boxplot EDV

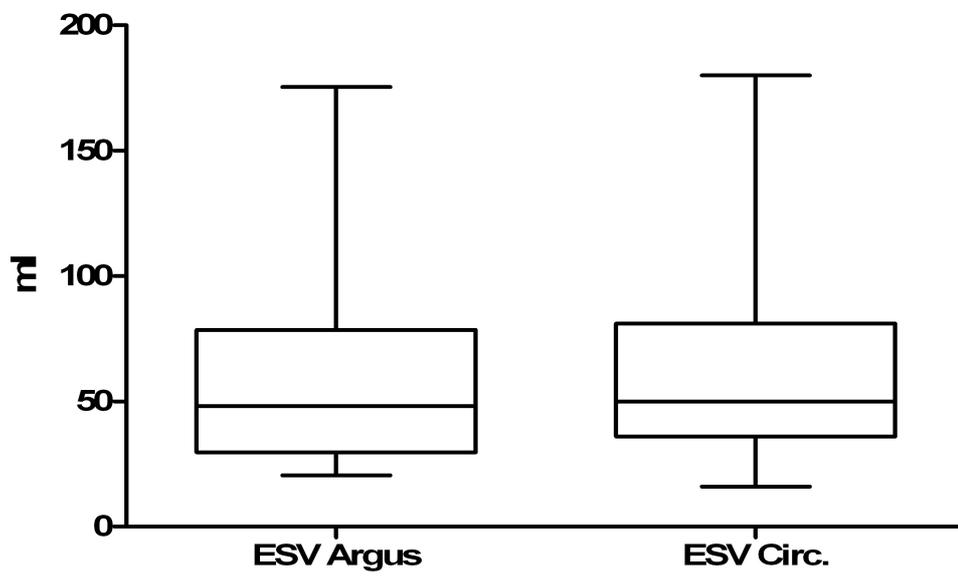


Abbildung 18: Boxplot ESV

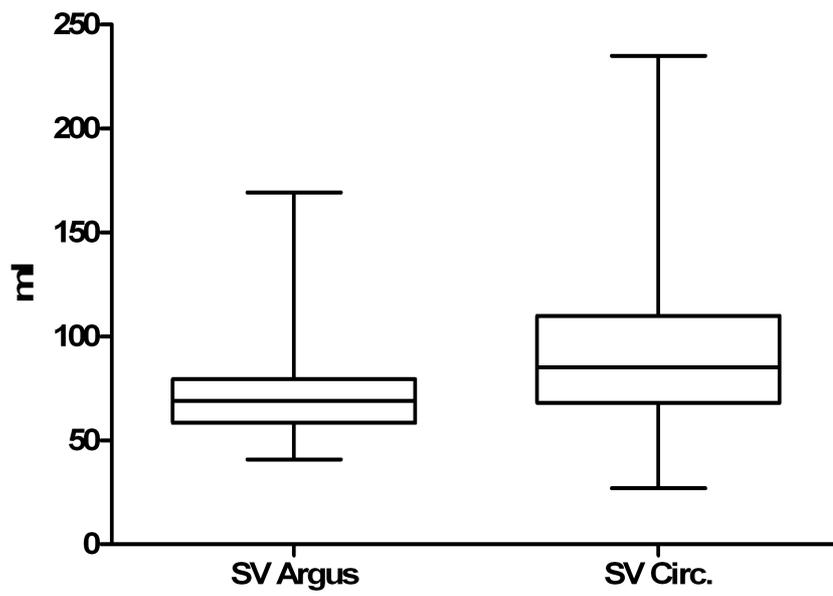


Abbildung 19: Boxplot SV

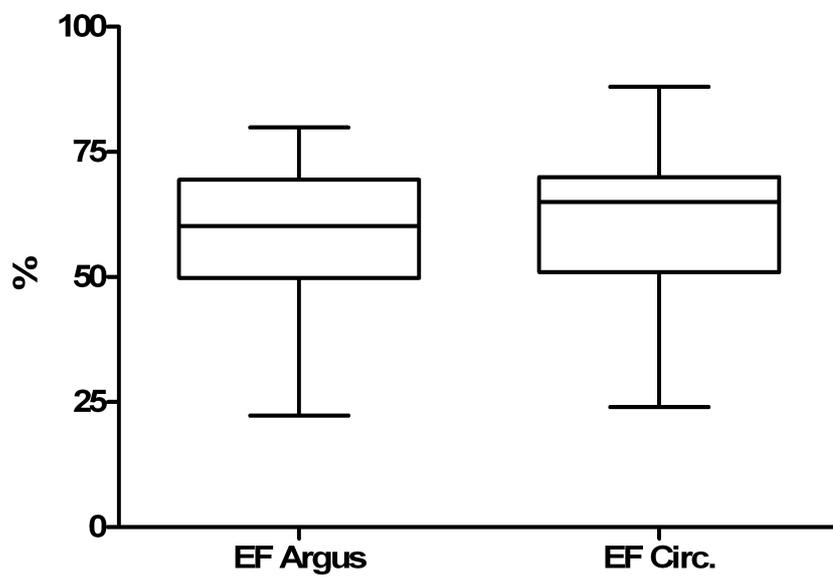


Abbildung 20: Boxplot EF

4 DISKUSSION

4.1 Klinische Anwendung der Herz-CT

Die invasive Koronarangiographie ist der Goldstandard für die Diagnose der stenosierenden KHK. Die Vorzüge des Verfahrens liegen zunächst in einer unerreichten Orts- und Zeitauflösung mit entsprechend hoher Bildqualität. Darüber hinaus bietet die Angiographie die Möglichkeit zur unmittelbaren therapeutischen Intervention im Sinne einer Angioplastie.

Der vielleicht bedeutendste Nachteil der Angiographie ist der hohe Kostenaufwand mit 24.893 Dollar pro hospitalisiertem Patient in den USA (7). Diese ökonomische Belastung wiegt umso schwerer als ein Großteil der Untersuchungen rein diagnostischer Natur bleibt und nicht von einer therapeutischen Intervention begleitet wird. Ebendiese hohe Zahl nichttherapeutischer Angiographien hat dabei schon früh ein starkes Bestreben nach nichtinvasiven und kostengünstigeren Alternativen gefördert. Dank weit reichender technischer Entwicklungen hat die MDCT in den vergangenen Jahren den Bereich der rein klinischen Forschung verlassen und sich in definierten Szenarien zu einer tatsächlichen Alternative in der KHK-Diagnostik entwickelt. Aufgrund ihres hohen negativen prädikativen Wertes wird die MDCT von europäischen und amerikanischen Fachkreisen derzeit vor allem zum Ausschluss relevanter Stenosen bei symptomatischen Patienten mit einem mittleren KHK Risiko empfohlen (9) (10).

4.2 Vergleich und Interpretation der Ergebnisse

4.2.1 2D Planimetrie und 3D Segmentierung

Mit der zunehmenden Anzahl an Herz-CTs zur Detektion von Stenosen der Herzkranzgefäße hat auch die CT gestützte Funktionsanalyse an Bedeutung gewonnen. Immerhin lässt sich diese ohne weiteres aus dem für die CT-Koronarangiographie gewonnen Datensatz extrahieren. Die traditionelle 2D Planimetrie nach der Simpson Methode ist aufwendig, zeitintensiv und entsprechend schwer in die klinische Routine einzubinden. Die seit kurzem erst verfügbaren 3D Segmentierungen versprechen dagegen eine rasche und weitgehend

automatisierte Auswertung. Die Genauigkeit der neuen Auswertemethode wurde in dieser Arbeit durch den Vergleich mit dem traditionellen und gegenüber der MRT mehrfach als gleichwertig getesteten Verfahren validiert.

Als primäres Ergebnis fanden wir hierbei nur mäßige Korrelationen (EDV: $r^2=0,85$, ESV: $r^2=0,88$, SV: $r^2=0,56$, EF: $r^2=0,64$) und einen relativ großen Bias (EDV -19,92 ml, ESV -2,39 ml, SV -16,70 ml, EF -2,57 %) zwischen den unterschiedlichen Nachbearbeitungsprogrammen. Im t-Test zeigten sich signifikante und damit systematische Unterschiede für das EDV ($p<0,0001$) und das SV ($p<0,0001$). Der Unterschied der Messungen für die EF lag nahe am Signifikanzniveau ($p=0,0667$). Die Ergebnisse zeigen somit insgesamt keine robuste Übereinstimmung.

Auffallend ist, dass das ESV die höchste Korrelation sowie den kleinsten Bias aufweist. Ebenso ist es der einzige Parameter, für den kein signifikanter Unterschied vorliegt. Erklärbar ist dies dadurch, dass der Ventrikel in der Endsystole maximal kontrahiert ist. Hier liegt ein besonders dickes und scharf abgrenzbares Myokard vor, das auch eine relativ hohe Dichte aufweist.

Außerdem befindet sich der Ventrikel in einer eher symmetrischen Kugelform während er in der Diastole stärker gedehnt und oval erscheint. Daher ist die höhere Zuverlässigkeit der automatischen Bildbearbeitungssoftware Circulation in der Systole plausibel.

Busch et al. (10) verglichen das DSCT und MRT in ihrer Studie an fünfzehn Patienten ebenfalls unter Verwendung der Programme Argus und Circulation.

Analog zu unseren Ergebnissen fanden sie eine signifikante Übereinstimmungen in der Korrelation und leichte Überschätzungen der EF, EDV und des SV im DSCT.

Auch Bastarrika et al. (6) untersuchten die Vergleichbarkeit von Argus und Circulation an 33 Patienten im Dual-Source-CT. In dieser Arbeit fanden sich bei enger Korrelation keine signifikanten Unterschiede für EF, EDV, ESV und SV. Interessanterweise erhielten auch sie die beste Korrelation für den Parameter ESV mit $r=0,9$.

Die generelle Vergleichbarkeit zwischen Dual-Source-CT und MRT wird durch eine Pilotstudie belegt, bei der die traditionelle Nachprozessierungssoftware nach dem Simpson Prinzip (Argus, Siemens) verwendet wurde (8). In dieser Arbeit wurden eine exzellente Korrelation für alle Parameter der globalen Funktion (EF, ESV, SV) und ein geringer mittlerer Unterschied festgestellt. Eine ähnlich gute Übereinstimmung zu der MRT zeigen auch Studien, in denen die globale Ventrikelfunktion mittels früherer CT Generationen, namentlich 16- und 64-Zeiler Geräten untersucht wurde (32). Auch diesen Arbeiten ist die Verwendung der Simpson Formel als Grundlage der Auswertung gemein. Entsprechend ist es gerechtfertigt, die traditionelle Methode wie in unserem Design als Referenzmethode zu definieren und die Abweichung der Funktionsparameter bzw. mäßige Korrelationen zwischen den beiden Auswerteverfahren der neuerdings verfügbaren 3D Segmentierung anzulasten.

Eine Hauptursache für die offensichtliche Schwäche der Methode könnte in dem hohen Automatisierungsgrad bzw. mäßigen Segmentationsalgorithmus liegen. Bislang scheint die Genauigkeit der schwellenwertbasierten Segmentierung nicht an die der visuellen bzw. manuellen heranzureichen. Hierdurch wird vor allem die unbefriedigende Korrelation der Parameter erklärt. Der Grund für die systematischen Unterschiede zwischen den Parametern ist vor allem in der diskrepanten Behandlung der Papillarmuskeln zu suchen. Während diese in der Planimetrie dem Ventrikel zugeordnet werden, schlägt sie die 3D Segmentierung dem Myokard zu.

4.2.2 Zeitaspekte

Ein entscheidender Nachteil der 2D Planimetrie bleibt die sehr lange Bearbeitungszeit, die mit 25- 60 min im klinischen Alltag unrealistisch und wenig effizient ist. Hinzu kommen etwa 2 min für die Rekonstruktion der Kurzachsen. Für die automatisierte 3D Segmentierung ist der Zeitaufwand dagegen mit etwa 3-15 min pro Patient deutlich geringer.

Boehm et al. (7) untersuchten 2004 die Nachbearbeitungszeit für die Linksventrikelfunktion und kamen auf eine mittlere Zeit von 63 +/- 3 min je Patient in der MDCT mit Argus, was sie als unannehmbar lang einschätzten.

Bastarrika et al. untersuchten ebenfalls die Zeitunterschiede zwischen Circulation und Argus, und erhielten eine Zeitverkürzung von durchschnittlich 174.16 +/- 71,53 s (6).

Die schnellere und weitaus praktikablere 3D Segmentierung weist jedoch nach den von uns erhobenen Ergebnissen keine der traditionellen Planimetrie vergleichbare Genauigkeit auf. Dennoch kann der klinische Einsatz der 3D Segmentierung durchaus sinnvoll sein, um auf effiziente Weise eine akzeptable Näherung für linksventrikuläre Funktionsparameter zu erhalten.

4.3 Herz-CT und Strahlendosis

Wie bereits mehrfach erwähnt, wird die Herz-CT aufgrund der nicht unerheblichen Strahlendosis nicht primär zur Beurteilung der Funktion durchgeführt. Vielmehr ist die Funktionsanalyse eine Art „Abfallprodukt“ der nichtinvasiven Koronarangiographie und setzt eine stark überlappende Datenakquisition über den gesamten Herzzyklus voraus. Das Prinzip des retrospektiven Gaters bzw. die Verwendung niedriger Pitchwerte sind dabei in der Herzbildgebung keinesfalls alternativlos. Vielmehr ist die große Bedeutung dieses Scanprotokolls der Ausdruck eines Strebens nach immer robusterer Bildqualität bzw. nach der Möglichkeit, nach Akquisition der Daten diese beliebig zu rekonstruieren und zu editieren. Das Festhalten an dem Prinzip des retrospektiven Gaters hat im Rahmen der neuesten technischen Evolution der CT Geräte dabei zu stetig steigenden Patientendosen geführt.

Lag sie beim 4-Zeiler noch bei ca. 8 mSv, so ist sie mit dem 64-Zeiler auf ca. 16 mSV angestiegen, vorausgesetzt, dass die EKG abhängige Dosismodulation nicht eingesetzt wird. Die Ursachen für diese Entwicklung liegen in den schnelleren Rotationszeiten neuerer Geräte mit kleinerem Pitch und der Verwendung schmalerer Detektorelemente.

Auf die Gefahren der hohen Strahlendosis haben nachdrücklich Einstein et al. hingewiesen (12) (13), indem sie auf das assoziierte Krebsrisiko bei CT-Untersuchungen eingingen. Ein neuerer Artikel, der Bildqualität und Dosislängenprodukt von 50 Institutionen vergleicht, zeigt wie groß die Variabilität der verwendeten Protokolle und Dosen bei nicht signifikant unterschiedlicher Bild-

qualität ist. Bei einem Mittelwert von 12 mSv wichen die Dosen zwischen den Instituten bis zum Faktor 6 ab. Besonderes beunruhigend waren schließlich auch die im Dez. 2007 durch das IRCP (International Commission on Radiological Protection) neu eingeführten Wichtungsfaktoren. Die neuen Faktoren werten die Empfindlichkeit der weiblichen Brust deutlich auf, was dazu führt, dass die effektiven Dosen bei Frauen kräftig, namentlich auf 135% anziehen.

4.3.1 Die ungewisse Zukunft der CT gestützten Funktionsdiagnostik

Entsprechend sind in den letzten zwei Jahren neue alternative Protokolle entwickelt worden, die in Zukunft zu einer signifikanten Absenkung der Dosis führen werden.

Der wirkungsvollste Weg zur Reduktion der Dosis ist der Verzicht auf das retrospektive Gating und die Anwendung des prospektiven Triggerns, auch Step-and-Shoot Technik genannt. Dieser Schritt erinnert fast an die Anfänge der Herz-CT, nur dass diesmal breite Detektoren und rasche Rotationszeiten dafür sorgen, dass zum einen die Zahl der Schüsse begrenzt ist und zum anderen die Zeitauflösung hoch bleibt.

Die Dosis kann durch Anwendung der SAS Protokolle um mehr als 70 % gesenkt werden.

Der Erhalt der Bildqualität beim Step-and-Shoot in ausgewählten Patienten und unter Verwendung moderner 64-Zeiler wurde erstmals von Earls et al. bzw. Stolzman et al. demonstriert. Stolzman et al. haben nun erstmals auch gute Ergebnisse bezüglich der diagnostischen Genauigkeit veröffentlicht (27).

Absolute Voraussetzungen für die Anwendung dieser Protokolle ist ein langsamer, regelmäßiger Herzschlag. Die Herzfrequenz sollte unter 65 bpm liegen, um zu garantieren, dass alle Gefäße in einer einzigen Herzphase und zwar in der Diastole sauber zur Abbildung kommen.

Trotz dieser Probleme steht zu erwarten, dass diese Protokolle in Zukunft eine immer größere Rolle spielen werden. Dies ist umso wahrscheinlicher, als dass alle neueren Geräte mit noch breiteren Detektoren die Step-and-Shoot Technik weiter unterstützen.

Bei Anwendung des prospektiven Triggers ist eine Funktionsdiagnostik jedoch nicht mehr möglich. Entsprechend ist anzunehmen, dass die CT-gestützte Funktionsanalyse in Zukunft eine eher geringe Rolle spielen wird und nur noch dann erfolgt, wenn sie klinisch explizit nachgefragt und das Scanprotokoll a priori entsprechend adaptiert wird. In solchen Szenarien werden jedoch hohe Anforderungen an die Genauigkeit der Ventrikelanalyse gestellt werden, so dass mir hier mit Blick auf unsere Ergebnisse die Anwendung der zeitaufwendigen 2D Planimetrie mit ihrer überlegenen Robustheit gerechtfertigt und vorteilhaft erscheint.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die zunehmende Anzahl an Herz-CTs zur Detektion der stenosierenden KHK hat das Interesse geweckt, die erhobenen Daten umfassend zu nutzen und die linksventrikulären Funktionsparameter mitzubestimmen. Traditionell erfolgt die Auswertung der CT Daten dabei anhand der Simpson-Methode, die auf der 2D Planimetrie multipler Kurzachsenschnitte durch den linken Ventrikel beruht und die eine enge Korrelation der Ergebnisse mit jenen der MRT gestützten Auswertung bietet. Entscheidender Nachteil dieser Methode ist jedoch der hohe Zeitaufwand, der den großflächigen Einsatz im Klinikalltag bisher erschwert. Der isotrope 3D Datensatz der CT Untersuchung ermöglicht jedoch auch die automatische Segmentierung des Ventrikels gegenüber dem Myokard. Das neuere automatisierte 3D Segmentierungspaket (Circulation, Siemens) sollte daher in dieser Arbeit als zeitsparende Alternative zu dem etablierten Verfahren getestet werden.

In unserer prospektiven Studie wurde die Herzfunktion von 43 Patienten mittels retrospektiv gegateter Dual-Source-Computertomographie erfasst und anschließend vergleichend über das Simpson Prinzip (2D Planimetrie, Argus, Siemens) und über die automatisierte 3D Segmentierung (Syngo-Circulation, Siemens) ausgewertet. Bei durchgehend guter Bildqualität ergab die statistische Auswertung insgesamt eine nur moderate *Korrelation* zwischen 2D Planimetrie und 3D Segmentierung: EDV: $r^2=0,85$, ESV: $r^2=0,88$, SV: $r^2=0,56$ und EF: $r^2=0,64$.

In der *Bland-Altman-Analyse* ergab sich folgender Bias: EDV -19,92 ml, ESV -2,39 ml, SV -16,70 ml, EF -2,57%.

Im *t-Test* war das mittels 3D Segmentierung bestimmte EDV mit einem p-Wert von <0,0001 im Vergleich zur Referenzmethode signifikant erhöht. Gleiches galt mit einem p-Wert von <0,0001 für das SV. Der Unterschied der Messungen für das ESV war mit einem p-Wert von 0,2258 nicht signifikant. Bezüglich der EF lag der p-Wert bei 0,0667 und damit nur sehr knapp oberhalb des Signifikanzniveaus. Die Ergebnisse zeigten somit insgesamt keine robuste Übereinstimmung der Methoden.

Während die Auswertung mit dem Programm Argus pro Patient etwa 25- 60min benötigte, waren bei Circulation 3- 15min zu veranschlagen.

Im klinischen Bereich empfiehlt sich daher die Anwendung der 3D Segmentierung trotz der offensichtlichen Zeitersparnis nur, wenn eine orientierende Näherung der Funktionsparameter ausreichend ist. Die Anwenderfreundlichkeit des Programmes Circulation wird dann aber mit einer ungenaueren Messung erkauft.

6 ANHANG

6.1 Patientenaufklärung

Abteilung für Radiologische Diagnostik; Radiologische Universitätsklinik Tübingen
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med.C.D. Claussen

Abteilung Innere Medizin III, Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum
Tübingen
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. M.P. Gawaz
Hoppe-Seyler-Str. 3
72076 Tübingen

Patientenaufklärung

zur Studie

NEW-AGE-V Studie:

Nicht invasive Darstellung von kalzifizierten Koronarstenosen und Stents durch hochauflösende Computertomographie der 5. Generation:

Vergleich von Dual- Source Kardio-CT und Koronarangiographie

Sehr geehrter Patient.

Pat.-Nr.: _____

Sie sind ein(e) Patient(in), die/der sich aus unserer ärztlichen Sicht für die Teilnahmen an der o.g. Studie, welche derzeit an unserer Institution durchgeführt wird, im besonderen Maße geeignet ist. Wir bieten Ihnen deshalb die Teilnahme an dieser Studie an

und möchten Sie im Folgenden über diese Studie informieren, und ggf., Ihr Interesse und Einverständnis vorausgesetzt, um die Teilnahme an dieser Studie bitten.

1. Warum überhaupt „Studien“ ?

Studien dienen dazu, herauszufinden, ob neue Methoden in der Diagnostik oder Behandlung von Krankheiten alten Verfahren gegenüber wirklich überlegen sind. Diese Fragen werden im Rahmen standardisierter Protokolle überprüft, damit Missbrauch weitestgehend ausgeschlossen werden kann und die Ergebnisse allgemein überprüft werden

können. Nur so kann zum Nutzen der Patienten wirklich ein Fortschritt erfolgen.

2. Warum diese Studie ?

Bisher ist das Standardverfahren zur Herzkranzgefäßuntersuchung die Koronarangiographie und zur genaueren Darstellung der Engstelle der Intravaskuläre Ultraschall. Komplikationen kommen bei dieser Untersuchung nur selten vor, diese sind jedoch, da es sich um ein invasives Verfahren handelt, nicht sicher auszuschließen. Die Gefahr von Komplikationen ist darin begründet, dass bei der invasiven Herzkatheteruntersuchung ein größerer Gefäßzugang in die Leistenschlagader gelegt wird und die Darstellung der Herzkranzgefäße nur dann gelingt, wenn ein Katheter direkt in das Herzkranzgefäß appliziert wird. Durch das Manipulieren mit dem Katheter im Herzen steigt die Gefahr von Komplikationen. Es können Gefäße verletzt werden, gefährliche Herzrhythmusstörungen ausgelöst oder Gerinnsel abgeschwemmt werden.

Aus diesem Grund werden im Moment neue Verfahren untersucht, die Darstellung der Herzkranzgefäße ganz ohne einen invasiven Eingriff erlauben.

Hintergrund dieser Studie ist nun, die Frage zu untersuchen, ob CT und Herzkatheteruntersuchung tatsächlich vergleichbare Ergebnisse liefern.

Seit 1999 steht der Universität Tübingen die Mehrzeilen – Detektor – Computertomographie als Technologie Verfügung. Unsere bisherigen Forschungsergebnisse haben dazu beigetragen, dass seit 2000 diese Technologie zur Routineuntersuchung für einen Teil der Patienten angeboten werden kann.

Durch ständige Verbesserungen der Technologie will man nun mit dieser Studie am derzeit neuesten und schnellsten Mehrzeilen - Detektor - Computertomograph (MDCT der 5. Generation) zeigen, dass eine bisher nicht erreichte Genauigkeit und Zuverlässigkeit der Diagnostik erzielt werden kann.

Die bisherigen Studien haben gezeigt, dass sich dieses Verfahren nur für bestimmte Patienten eignet. Eine erhöhte Herzfrequenz > 70 , kleinere Herzkranzgefäße oder sog. Stents sind derzeit Ausschlusskriterien. Ebenfalls konnte gezeigt werden, dass kleine Veränderungen der Herzkranzgefäße, die klinisch lange unerkannt bleiben, mit diesem Verfahren bereits in sehr frühen Stadien diagnostiziert werden können. Allerdings reichte die Genauigkeit bisher nicht aus, um diese Veränderungen im langjährigen Verlauf hin zu kontrollieren. Inzwischen kann man auch nicht nur die Herzkranzgefäße, sondern auch das gesamte Herz mit Funktion und Durchblutung darstellen. Dies ist aber derzeit noch nicht sicher belegt und muss daher durch diese Studie noch genauer untersucht werden.

Unter Umständen sind aber auch ganz andere Erkrankungen für ihre thorakalen Schmerzen (Schmerzen im Brustbereich) verantwortlich. Diese können unter Verwendung der Computertomographie bereits vor einer invasiven Herzkatheteruntersuchung ausgeschlossen werden, so dass diese bei Ihnen sicherer durchgeführt werden kann. So kann man mit der Computertomographie Einrisse oder Aufweitungen der Hauptschlagader, untypisch verlaufende Koronararterien und mögliche Tumoren im Bereich der angrenzenden Lunge diagnostizieren.

Sollte man nun in der Herz- CT- Untersuchung tatsächlich Verengungen der Herzkranzgefäße sehen, könnte sich ihr behandelnder Kardiologe besser auf Ihre persönliche Situation einstellen und den Eingriff besser planen, da er schon weiß, was zu tun ist und z.B. welche Ballongröße für eine eventuelle Aufdehnung die Richtige ist.

Außerdem können wir sie gezielter über mögliche Risiken und Komplikationen einer Gefäßweiterung informieren, als dies möglich wäre, wenn wir gar nichts über Ihre Koronargefäße wüssten.

3. Wem nützt die Studie?

Durch Ihre Teilnahme ermöglichen sie uns eine an Ihre Verhältnisse angepasste Aufklärung der invasiven Herzkatheteruntersuchung. Ihr behandelnder Kardiologe ist somit besser auf Ihren Fall vorbereitet und kann sie auch besser über mögliche Risiken und Komplikationen aufklären, so dass sie einen eindeutigen Nutzen haben. Außerdem lässt sich durch die Kenntnis einer behandlungsbedürftigen Engstelle und der Zusammensetzung dieser Engstelle die Behandlung besser planen.

Sie helfen aber auch mit, dass in der Zukunft möglicherweise in vielen Fällen auf eine invasive Koronarangiographie verzichtet werden kann. Sollte sich die Computertomographie in dieser Studie als der Herzkatheteruntersuchung schon vergleichbar erweisen, wären die Ergebnisse der jetzigen computertomographischen Untersuchung in Ihrem Falle als Ausgangsbefund vor eventuell werdenden weiteren Untersuchungen in der Zukunft zu werten, so dass Sie hierdurch einen Vorteil hätten. Andere vergleichbare Studien hatten ergeben, dass die CT- Angiographie besonders gut und sicher eine koronare Herzerkrankung (KHK) ausschließen kann, so dass an unserer Institution bereits heute im Rahmen der Herz-CT- Sprechstunde das Herz- CT als Vorstufe bzw. Ersatz zum Herzkatheter bei bestimmten Patienten eingesetzt wird. Man weiß heute, dass nicht nur das Ausmaß der Engstelle, sondern auch die Zusammensetzung der Läsion wichtig ist.

So sind besonders fettreiche Läsionen gefährlicher, als nur verkalkte. Auch dies kann man mit Hilfe der Computertomographie darstellen, wir müssen dies aber noch genauer untersuchen. Für Sie könnte es daher wichtig sein, wie denn tatsächlich das Verhältnis zwischen den nicht-verkalkten und verkalkten Läsionen ist.

Die Kernspintomographie erlaubt eine bessere Darstellung des Herzmuskels. So können durch diese Untersuchung Minderdurchblutungen, oder sogar Narben gesichert werden, was mit der invasiven Herzkatheteruntersuchung bislang nicht sicher möglich war. Hierdurch können sich wichtige Informationen ergeben, welchen einen Einfluss auf Ihre Behandlung haben können.

Wenn man nun eine Nutzen/ Risiko Abwägung machen will, stehen auf der einen Seite die Risiken der zusätzlich durchgeführten nicht-invasiven Untersuchungen, welche unter Punkt 4 aufgeführt werden. Andererseits können durch diese Untersuchungen Zusatzinformationen erhalten werden, welche für Sie wichtig sein können.

4. Bestehen Risiken durch die Teilnahme an der Studie?

Grundsätzlich entstehen durch die Teilnahme an dieser Studie keine zusätzlichen Risiken. Die im Folgenden beschriebenen Risiken sind allgemeiner Natur und treffen auch für die Herzkatheteruntersuchung zu:

Um Kontrastmittel in Ihren Körper einbringen zu können, wird Ihnen eine sog. Venenverweilkanüle („Nadel“) gelegt werden. Bei der Punktion einer Armvene oder beim Entfernen der Venenverweilkanüle kann es zur Bildung eines Hämatoms („Bluterguss“), einer Entzündung, einer Blutung oder eine Verletzung einer Armarterie oder eines Nerven zu kommen. Trotz sorgsamer Anlage und Kontrolle kann es ebenfalls zu einer versehentlichen Einbringung des Kontrastmittels in das Armgewebe kommen („Paravasat“). Diese Risiken sind **allgemein** vorhanden und **unabhängig** von dieser Studie.

Sie dürfen nicht an dieser Studie teilnehmen, wenn einer der folgenden Punkte auf Sie zutrifft:

- Bekannte allergische Reaktion auf Röntgenkontrastmittel
- Sollte eine Schwangerschaft bei Ihnen nicht sicher ausgeschlossen werden können,
würden wir ggf. nach Rücksprache mit Ihnen einen Schwangerschaftstest durchführen.
- Nierenfunktionsstörungen
- Bekannte Schilddrüsenfunktionsstörungen

Die Entscheidung, ob Sie an der Studie teilnehmen können, trifft der zuständige Prüf-
arzt.

Das für die CT verwendete Kontrastmittel entspricht dem Kontrastmittel, welches auch bei der Koronarangiographie verwendet wird. Hier sind Überempfindlichkeitsreaktionen möglich, aber sehr selten. Da bei Ihnen bislang keine Kontrastmittelallergie bekannt ist, ist eine solche Reaktion auch nicht zu erwarten. Es können jedoch Übelkeit, Erbre-

chen, Hautrötung, allgemeines Hitzegefühl, Schmerzempfinden oder Geschmacks- und Empfindungsstörungen, Schwitzen, Kopfschmerzen, beschleunigter Herzschlag, Juckreiz, Nesselsucht (Urtikaria), Flüssigkeitseinlagerungen (Ödeme) oder auch schwere Kreislaufreaktionen (anaphylaktischer Schock), die eine Notfallbehandlung erforderlich machen auftreten. Da das Kontrastmittel jodhaltig ist, kann es bei einer schon vorbestehenden Schilddrüsenerkrankung zu einer Schilddrüsenüberfunktion kommen. Daher wird bei Ihnen eine sogenannte Schilddrüsenblockade mit Carbimazol und Perchlorat (Irenat) durchgeführt. Da auch bei der Koronarangiographie Kontrastmittel verwendet wird, ist diese Vorbehandlung auch außerhalb der Studie erforderlich.

Streichen, oder?

Darüber hinaus kann es - vor allem bei schon vorbestehenden Nierenfunktionsstörungen - zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion durch das Kontrastmittel kommen. In sehr seltenen Fällen ist eine künstliche Blutwäsche (Dialyse) erforderlich. Auch diese Nebenwirkungen sind sehr selten, da Sie nach den Untersuchungen ausreichend Flüssigkeit zu trinken (2000 ml/6h) oder als Infusion bekommen, so dass das Kontrastmittel verdünnt wird und ausgeschieden werden kann.

Da auch die Computertomographie Röntgenstrahlen verwendet, bedeutet diese Untersuchung eine zusätzliche Strahlenbelastung für Sie. Diese liegt bei etwa 6- 10 milli Sievert (mSv) und ist somit etwa zwei- bis dreimal so hoch, wie bei der konventionellen Herzkatheteruntersuchung (3-5 mSv).

Die natürliche jährliche Hintergrundstrahlung, d.h. natürliche Strahlung, liegt bei etwa 2-7 mSv und ist abhängig von Ihrem Wohnort und Ihren Reiseaktivitäten. So wird durch einen Überseeflug in die USA eine zusätzliche Strahlenbelastung von etwa 1 mSv erreicht. (Vergleichend dazu darf ein Radiologe selbst bis zu 50 mSv pro Jahr an Strahlung ausgesetzt sein).

Da man zur Darstellung der Herzmuskelfunktion und von Durchblutungsstörungen des Herzens noch eine Kernspintomographische Untersuchung durchführen, werden wir Ihnen vorschlagen, auch diese zweite nicht-invasive Untersuchung durchführen zu lassen. Hierbei handelt es sich um ein Routineverfahren, welches inzwischen den Referenzstandard für diese beiden Fragestellungen darstellt. Die Kernspintomographie verwendet keine Röntgenstrahlen und führt daher nicht zu einer zusätzlichen Strahlen-

belastung. Es ist aber erforderlich ein Kontrastmittel zu verabreichen, welches aber nicht jodhaltig ist und die o.g. Komplikationen nicht machen kann.

Diese Untersuchung kann aber nur durchgeführt werden, wenn Sie keine Metallteile im Körper haben!

Als Kontrastmittel für die MRT-Untersuchung wird Magnevist® 1.0 mmol/ml Injektionslösung verwendet. Auch dieses wird in eine periphere Vene über einen passageren Gefäßzugang injiziert (Flussrate 2,5 ml/ sec). Mögliche Nebenwirkungen sind hierbei: Gelegentlich Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Luftnot, Kopfschmerzen, Vasodilatation, Hypotonie sowie allergieähnliche Hautreaktionen. In Zusammenhang mit Venenpunktion bzw. Kontrastmittelgabe kurzfristige leichte bis mittlere Kälte- od. Wärmegefühle bzw. Schmerzen am Injektionsort. Flüchtige Geschmacks- od. Geruchssensationen nach Bolusinjektion. Gewebeschmerzen bei paravaskulärer Injektion. Selten anaphylaktoide Reaktionen bis zu Schockzuständen, besonders bei Patienten mit allergischer Disposition. Die verabreichte Dosis ist gewichtsadaptiert (0,2 mmol pro kg KG (mmol/kg KG).

5. Wie läuft die Studie ab?

Bei Ihnen ist eine Koronarangiographie geplant. Über diesen Eingriff sind Sie schon gesondert aufgeklärt worden. Gegebenfalls wird auch mittels eines Ultraschallkatheters, der in das Herzkranzgefäß eingeführt wird, eine sonographische Darstellung der Gefäßwand durchgeführt. Hiermit können genauere Aussagen über die Beschaffenheit von Engstellen getroffen werden. Das Risiko dieser Untersuchung entspricht ungefähr dem einer Ballonaufdehnung einer Gefäßengstelle. Hierüber wurden sie bereits separat aufgeklärt. Zusätzlich wird noch eine Herz – CT - Untersuchung durchgeführt.

Durchführung der Herz - CT im Einzelnen:

Wie bei einer regulären Herz – CT – Untersuchung auch, erfolgt die Untersuchung in 4 Untersuchungsabschnitten. Nach Anlage von drei EKG-Elektroden und der Venenverweilkanülen für die Kontrastmittelgabe wird zuerst ein sog. Topogramm erstellt, das

eine Übersicht über die im Brustkorb befindlichen Organe erlaubt. Die Erstellung des Topogramms dauert ca. 6 sec unter Verwendung niedrigdosierter Strahlung. Danach erfolgt die sog. Kalkgehaltbestimmung des Herzens. Hierzu wird eine Aufnahme des Herzens ohne Kontrastmittel gemacht, die Atemanhaltezeit beträgt ca. 5 - 10 sec.

Danach erfolgt eine Kreislaufzeitbestimmung, d.h. die Verteilungsgeschwindigkeit des Kontrastmittels wird in Ihrem Körper gemessen, damit die anschließende kontrastmittel-angehobene Darstellung des Herzens optimal erfolgen kann.

Hierzu wird 10 ml Kontrastmittel gespritzt und dessen Verteilung im Körper beobachtet.

Ein Atemanhaltenmanöver ist hierzu nicht notwendig

Im Anschluss hieran erfolgt die eigentliche Darstellung des Herzens. Unter der Gabe von max. 60 ml Kontrastmittel wird die Aufnahme in ca. 9 - 17 sec. angefertigt, wofür ebenfalls ein Atemanhaltenmanöver erforderlich ist.

Um noch eine Aussage über Ihre Herzdurchblutung zu erlauben, wird eine zusätzliche Spätaufnahme nach ca. 10-15 Minuten durchgeführt.

Da während der CT- Untersuchung ein möglichst langsamer und gleichmäßiger Puls für eine gute Bildqualität vorteilhaft ist, ist eventuell die niedrig dosierte Einnahme eines β - Rezeptoren- Blockers notwendig.

Hierbei handelt es sich um Lopresor® oder Lopresor mite®, mögliche Nebenwirkungen dieses Medikamentes sind in dem folgenden Text aufgeführt.

Mögliche Nebenwirkungen Lopresor®

(Quelle: Gebrauchsinformation und Fachinformation, März 2004)

Insbesondere zu Beginn der Behandlung kann es gelegentlich zu Störungen wie Müdigkeit, Schwindelgefühl, Verwirrtheit, Kopfschmerzen und Schwitzen kommen. Vorübergehend kann es gelegentlich zu Magen-Darm- Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Leibschmerzen, Obstipation, Diarrhö) kommen. Gelegentlich können allergische Hautreaktionen (Rötung, Juckreiz, Exantheme, Photosensitivität) auftreten. Auch eine Verstärkung der Beschwerden bei Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen (einschließlich Patienten mit Reynaud- Syndrom) wurde beobachtet. Die Behandlung mit Lopressor /Lopressor mite kann in seltenen Fällen zu verstärktem Blutdruckabfall, Synkopen, Palpitationen, Bradykardie, atrioventrikulären Überleitungsstörungen oder Verstärkung einer Herzinsuffizienz mit peripheren Ödemen und/oder Belastungsdyspnoe

führen. In vereinzelt Fällen ist bei Patienten mit Angina pectoris eine Verstärkung der Anfälle nicht auszuschließen. Infolge einer möglichen Erhöhung des Atemwegswiderstandes kann es bei Patienten mit Neigung zu bronchospastischen Reaktionen (insbesondere bei obstruktiven Atemwegserkrankungen) zu Atemnot kommen. Selten wurden Mundtrockenheit, Konjunktivitis, oder verminderter Tränenfluss (dies ist beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten) sowie in Einzelfällen Sehstörungen beobachtet. Lopressor/Lopressor mite kann die Symptome einer Schilddrüsenüberfunktion maskieren. In seltenen Fällen kann ein latenter Diabetes mellitus in Erscheinung treten oder ein manifester Diabetes mellitus sich verschlechtern. Nach längerem strengem Fasten oder schwerer körperlicher Belastung kann es bei gleichzeitiger Lopressor/Lopressor- mite- Therapie zu hypoglykämischen Zuständen kommen. Warnzeichen einer Hypoglykämie (insbesondere Tachykardie und Tremor) können verschleiert werden. Vereinzelt wurden Libido- und Potenzstörungen beobachtet. Außerdem können β -Rezeptoren- Blocker die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und die Schwere von Überempfindlichkeitsreaktionen erhöhen. Bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte und bei Patienten unter Desensibilisierungstherapie kann es daher zu überschießenden anaphylaktischen Reaktionen kommen.

Hinweis für Verkehrsteilnehmer: Die Behandlung mit diesen Arzneimitteln bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann das Reaktionsvermögen so weit verändert sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

Durchführung der Herz – Kernspintomographie im Einzelnen:

Die Darstellung der Herzfunktion wird auf Nativuntersuchungen durchgeführt. Für Untersuchungen zur Durchblutung wird Kontrastmittel verwendet (Infusion von 0,2 mmol Gadolinium-Chelat z.B. Magnovist/ kg Körpergewicht über eine periphere Vene). Zur Untersuchung des „late- enhancements“ erfolgt eine Spätaufnahme nach ca 10-15 Minuten. Die Untersuchung dauert ca. 30-45 Minuten.

Was passiert wenn eine oder mehrere „Stenosen“ (verengte Stelle der Herzkranzarterie) diagnostiziert wird?

Sollte die Herz-CT Untersuchung eine oder mehrere Engstellen der Herzkranzgefäße diagnostizieren (sog. „Stenosen“), wird der behandelnde Kardiologe **vor** der Herzkatheteruntersuchung darüber informiert. Im Rahmen des routinemäßig durchgeführten Herzkatheters wird bestimmt, ob die vom CT diagnostizierte Stenose tatsächlich mit einer Aufdehnung („Ballondilatation“, „Koronarangioplastie“) oder einer Gefäßstütze („Stentimplantation“) behandelt werden muss.

Sollte sich Ihr zuständiger und behandelnder Kardiologe für eine Ballondilatation oder eine Stentimplantation entscheiden, wird evtl. vor der Behandlung noch eine Ultraschalluntersuchung der/des erkrankten Gefäße(s) durchgeführt. Hierzu wird über den bereits liegenden Katheter ein zweiter, sehr dünner Ultraschallkatheter eingeführt um die erkrankte Stelle noch besser ansehen zu können. Über dieses Verfahren wird Sie der behandelnde Kardiologe gesondert aufklären.

6. Wer bezahlt die anfallenden Kosten?

Selbstverständlich entsteht für Sie durch die Teilnahme an dieser Studie weder für sie noch ihre Krankenkasse keine zusätzlichen Kosten. Alle zusätzlich anfallenden Kosten werden durch die Abteilung für Radiologische Diagnostik und der Abteilung für Kardiologie der Universität Tübingen getragen.

7. Wer ist der Auftraggeber dieser Studie?

Für diese Studie gibt es keinen Auftraggeber, d.h. diese Studie ist nicht Industrie/Pharma gesponsert. Damit ist eine maximale Unabhängigkeit gesichert, kommerzielle Interessen unsererseits werden nicht verfolgt. Diese Studie ist an der Universität Tübingen durch Eigeninitiative entstanden. Beteiligt sind die Abteilungen für Radiologische Diagnostik und Kardiologie / Innere Medizin. Die Finanzierung erfolgt aus Eigenmitteln. Daher ist auch keine Aufwandsentschädigung an teilnehmende Personen möglich. Keiner der Prüfarzte oder der Leiter der Prüfung haben ein wirtschaftliches Interesse oder andere Interesse, welche ihre Unabhängigkeit in Durchführung und Auswertung dieser Studie beeinträchtigen würde.

Die laufende Studie ist eine Folgeuntersuchung bereits fertig gestellter Vergleiche zwischen den jeweiligen nicht-invasiven Gerätegenerationen mit den invasiven Referenzstandards. Unsere Institution ist auf dem Gebiet der nicht-invasiven Herzbildgebung weltweit anerkannt und wir erhören zu den führenden Arbeitsgruppen auf diesem Gebiet. Bei den in der New-Age V Studie verwendeten Geräten handelt es sich jeweils um die neuesten und aktuellsten Generationen, welche weltweit erst in wenigen Zentren verfügbar sind.

8. Was passiert mit meinen persönlichen Daten und den Untersuchungsergebnissen?

Wie für alle anderen Studien gilt auch hier, dass außer Ihnen, dem behandelten Arzt, ihrem Hausarzt oder behandelnden Kardiologen **niemand sonst** Ihre persönlichen Daten mitgeteilt bekommt. Für die Studienanalyse werden nur pseudonymisierte Daten verwendet, d.h. medizinische Daten wie Alter, Geschlecht, Diagnose usw. werden **ohne Angaben von Namen oder sonstigen persönlichen Angaben** verwendet. Die Untersuchungsergebnisse werden außer in der persönlichen Krankenakte auch auf einem so genannten Prüfbogen festgehalten werden, der –anstelle des Namens- nur mit einer anonymen Kennziffer versehen ist. Zu Ihrer eigenen Sicherheit werden diese Daten bis 15 Jahre nach Beendigung der Studie in der Abteilung für Radiologische Diagnostik aufgehoben und danach vernichtet. Eine Weitergabe an Dritte, insbesondere an kommerzielle Institutionen, findet nicht statt. Der Datenschutz wird eingehalten. Wir werden alle im Rahmen dieser Studie erhaltenen Daten in einer Datenbank auflisten und nach Ende der Studie statistisch auswerten. Wie schon darauf hingewiesen, erfolgt die komplette Auswertung pseudonymisiert. Sollten sich aus den Untersuchungen jedoch für Sie wichtige Informationen ergeben, können diese mit einem Schlüssel entanonymisiert werden, welcher jedoch ausschließlich dem Studienleiter zur Verfügung steht.

9. Was ist, wenn ich nicht teilnehmen möchte? Gibt es eventuell diagnostische Alternativen?

Die Entscheidung an einer Studie teilzunehmen oder nicht, ist vollkommen freiwillig und eine ganz persönliche. Sie wird von allen MitarbeiterInnen des Klinikums

respektiert. Es ergeben sich daher für Sie persönlich **keinerlei** Veränderungen in Ihrer Betreuung an unserer Klinik, wenn Sie **nicht** an dieser Studie teilnehmen möchten. Sollten Sie sich zunächst für eine Teilnahme entschieden haben und möchten dies später Zurücknehmen, so ist auch dies ohne Nachteile für Sie möglich.

10. Ist die gleichzeitige Teilnahme an mehreren Studie möglich?

Wenn Sie an dieser Studie teilnehmen, ist der Sie betreuende Arzt zu informieren. Eine Teilnahme an dieser Studie ist dann nicht mehr möglich

11. Wer ist mein Ansprechpartner für Fragen im Zusammenhang mit dieser Studie?

Grundsätzlich kann der sie betreuende Arzt der Klinik alle Fragen beantworten.

Direkt können Sie sich wenden an:

OA Prof. Dr. med. Andreas Kopp / Telefon: 07071-29-84872 / Funkruf: 151-8106

OA Prof. Dr. med. Stephan Miller/Telephon: 07071-29-87218/ Funkruf: 151-8429

OA PD Dr. med. Martin Heuschmid / Telefon: 07071-29-80516 / Funkruf: 151-8460

Dr. med. Anja Reimann / Telefon: 07071-29-84872/ Funkruf: 151-8894

Herr Ilias Tsiflikas/ Telefon: 07071/29-8 66 77

Dr. med Harald Brodoefel/ Telefon: 07071/29-80691

Dr. med Christoph Thomas/ Telefon: 07071/29-86677/ Funkruf: 151-8101

OA Prof. Dr. med. Stephen Schröder / Funkruf 151-8780

Dr. med. Christof Burgstahler / Telefon: 07071-29-82711 / Funkruf 151-8835

Abteilung für Radiologische Diagnostik; Radiologische Universitätsklinik Tübingen

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. C. D. Claussen

Abteilung Innere Medizin III, Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Tübingen

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. M.P. Gawaz

Hoppe – Seyler - Str. 3

72076 Tübingen

Einverständniserklärung

zur Studie

NEW-AGE-Studie V

Nicht invasive Darstellung von Koronarstenosen und Wandveränderungen durch hochauflösende Computertomographie der 5. Generation: Vergleich von Kardio-CT, Kardio MRT, Koronarangiographie und intravaskulärem Ultraschall

Ich, _____, geb.am _____, Pat.-
Nr.: _____

wurde von meinem Arzt über Wesen, Bedeutung, Tragweite sowie über die mit der Teilnahme an der Studie verbundenen Risiken und den möglichen Nutzen der oben genannten Studie aufgeklärt.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme an dieser klinischen Prüfung **vollkommen freiwillig** ist. Ich weiß, dass ich jederzeit und **ohne Angaben von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann**, ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig auf die spätere Behandlung durch meinen Arzt auswirken wird.

Ich bin darüber unterrichtet worden, dass die Untersuchungsergebnisse außer in der persönlichen Krankenakte auch auf einem sogenannten Prüfbogen festgehalten werden, der- anstatt des Namens- nur mit einer anonymen Kennziffer versehen ist. Ich stimme der Weitergabe der anonymisierten Daten an Dritte zu.

Für den Fall, dass Vertretern der Überwachungsbehörde Einblick in die persönliche Unterlagen gewährt werden soll (im Beisein des Arztes wird geprüft, ob Krankenakte und Prüfbogen übereinstimmen), entbinde ich soweit den behandelnden Arzt/die behandelnde Ärztin von seiner/ihrer Schweigepflicht.

Ich bestätige, dass ich außer an dieser Studie an keiner weiteren Studie teilnehme.

Ich habe eine Kopie der Patienteninformation und dieser Einwilligungserklärung erhalten. **Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme an dieser Studie.**

Ort und Datum

Unterschrift des Patienten

Ort und Datum

Unterschrift des aufklärenden Arztes

1 Exemplar **ARZT**

1 Exemplar Patient

6.2 Case Record Form

Case Record Form

New-Age-V-Studie

Name	
Vorname	
Patienten-Nummer	
Geburtsdatum	
Geschlecht	
Alter	
Größe	
Gewicht	
BMI	
Diabetes	
Erstdiagnose DM	
Aktueller HbA1c	
Rauchen	
Pack years	
Hypertonie	
RR bei Aufnahme	
Hyperlipidämie	
Gesamt-Cholesterin	
LDL	
HDL	
TG	
Adipositas	
Familiäre Disposition	
Wer? Alter?	
Sonst. Medikamente	
Beta-Blocker	
Herzfrequenz	
Bypass? Typ?	
Stent	
Infarkt ?	

6.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prinzipskizze aus Kalender, W. A., Computertomographie-Grundlagen, Gerätetechnologie, Bildqualität, Anwendungen. Erlangen: Publicis Corporate Publishing; 2006. S. 261	10
Abbildung 2: das Dual-Source-CT, radiologische Abteilung Tübingen	15
Abbildung 3: Benutzeroberfläche Argus.....	17
Abbildung 4: Benutzeroberfläche Circulation	18
Abbildung 5: Herzzyklus in Systole, Argus.....	20
Abbildung 6: Herzzyklus in Diastole, Argus	21
Abbildung 7: Herzzyklus in Systole, Circulation	21
Abbildung 8: Herzzyklus in Diastole, Circulation.....	22
Abbildung 9: Korrelation EDV, $r^2=0,85$	23
Abbildung 10: Korrelation ESV, $r^2=0,88$	23
Abbildung 11: Korrelation SV, $r^2=0,56$	24
Abbildung 12: Korrelation EF, $r^2=0,64$	24
Abbildung 13: Bland-Altman EDV, Bias -19,92 ml	25
Abbildung 14: Bland-Altman ESV, Bias -2,39 ml	26
Abbildung 15: Bland-Altman SV, Bias -16,70 ml.....	26
Abbildung 16: Bland-Altman EF, Bias – 2,57 ml	27
Abbildung 17: Boxplot EDV.....	28
Abbildung 18: Boxplot ESV.....	28
Abbildung 19: Boxplot SV	29
Abbildung 20: Boxplot EF	29

6.4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Statistik der Patientenpopulation.....	19
Tabelle 2: Patientenpopulation	20
Tabelle 3: Übersicht Ergebnisse	22

7 LITERATURVERZEICHNIS

Reference List

1. WHO the Atlas of Heart Disease and Stroke 2004. Part one, types of cardiovascular disease. 2004.

Ref Type: Internet Communication

2. , Handbuch zum CT2008.
3. . Statistisches Bundesamt Deutschland. Todesursachen. Erkrankungen des Kreislaufsystems sind häufigste Todesursache im Jahr 2007. 2008.

4. Disease Management Programme "Koronare Herzkrankheit". Zentralinstitut für die kas-
senärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland . 2009.
Ref Type: Internet Communication
5. WHO the Atlas of Heart Disease and Stroke. Part two, risk factors. WHO the Atlas of
Heart Disease and Stroke . 2009.
Ref Type: Internet Communication
6. Bastarrika, G., Arraiza, M., Pueyo, J. C., Herraiz, M. J., Zudaire, B., and Villanueva, A.
Quantification of Left Ventricular Function and Mass in Cardiac Dual-Source CT
(DSCT) Exams: Comparison of Manual and Semiautomatic Segmentation Algo-
rithms. *Eur.Radiol.* 2008;18(5):939-46.
7. Boehm, T., Alkadhi, H., Roffi, M., Willmann, J. K., Desbiolles, L. M., Marincek, B., and
Wildermuth, S. Time-Effectiveness, Observer-Dependence, and Accuracy of
Measurements of Left Ventricular Ejection Fraction Using 4-Channel MDCT. *Rofo*
2004;176(4):529-37.
8. Brodoefel, H., Kramer, U., Reimann, A., Burgstahler, C., Schroeder, S., Kopp, A., and
Heuschmid, M. Dual-Source CT With Improved Temporal Resolution in Assess-
ment of Left Ventricular Function: a Pilot Study. *AJR Am.J.Roentgenol.*
2007;189(5):1064-70.
9. Brodoefel, H., Reimann, A., Klumpp, B., Fenchel, M., Heuschmid, M., Burgstahler, C.,
Schroeder, S., Miller, S., Claussen, C. D., Scheule, A. M., and Kopp, A. F. Sixty-
Four-Slice CT in the Assessment of Global and Regional Left Ventricular Func-
tion: Comparison With MRI in a Porcine Model of Acute and Subacute Myocardial
Infarction. *Eur.Radiol.* 2007;17(11):2948-56.
10. Busch, S., Johnson, T. R., Wintersperger, B. J., Minaifar, N., Bhargava, A., Rist, C.,
Reiser, M. F., Becker, C., and Nikolaou, K. Quantitative Assessment of Left Ven-
tricular Function With Dual-Source CT in Comparison to Cardiac Magnetic Reso-
nance Imaging: Initial Findings. *Eur.Radiol.* 2008;18(3):570-5.
11. Dewey, M., Rutsch, W., Schnapauff, D., Teige, F., and Hamm, B. Coronary Artery Steno-
sis Quantification Using Multislice Computed Tomography. *Invest Radiol.*
2007;42(2):78-84.
12. Einstein, A. J. Medical Imaging: the Radiation Issue. *Nat.Rev.Cardiol.* 2009;6(6):436-8.
13. Einstein, A. J., Moser, K. W., Thompson, R. C., Cerqueira, M. D., and Henzlova, M. J.
Radiation Dose to Patients From Cardiac Diagnostic Imaging. *Circulation* 11-9-
2007;116(11):1290-305.
14. Emond, M., Mock, M. B., Davis, K. B., Fisher, L. D., Holmes, D. R., Jr., Chaitman, B. R.,
Kaiser, G. C., Alderman, E., and Killip, T., III. Long-Term Survival of Medically
Treated Patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circula-
tion* 1994;90(6):2645-57.
15. Greenberg, S. B. and Sandhu, S. K. Ventricular Function. *Radiol.Clin.North Am.*
1999;37(2):341-59, vi.
16. Hodges, M. C., Rollefson, W. A., Sample, S. A., Rubal, B. J., and Stajduhar, K. C. Com-
parison of Low-Volume Versus Standard-Volume Left Ventriculography. *Cathe-
ter.Cardiovasc.Interv.* 2001;52(3):314-9.

17. Juergens, K. U. and Fischbach, R. Left Ventricular Function Studied With MDCT. *Eur.Radiol.* 2006;16(2):342-57.
18. Juergens, K. U., Grude, M., Maintz, D., Fallenberg, E. M., Wichter, T., Heindel, W., and Fischbach, R. Multi-Detector Row CT of Left Ventricular Function With Dedicated Analysis Software Versus MR Imaging: Initial Experience. *Radiology* 2004;230(2):403-10.
19. Khumri, T. M., Reid, K. J., Kosiborod, M., Spertus, J. A., and Main, M. L. Usefulness of Left Ventricular Diastolic Dysfunction As a Predictor of One-Year Rehospitalization in Survivors of Acute Myocardial Infarction. *Am.J.Cardiol.* 1-1-2009;103(1):17-21.
20. Mahnken, A. H., Muhlenbruch, G., Koos, R., Stanzel, S., Busch, P. S., Niethammer, M., Gunther, R. W., and Wildberger, J. E. Automated Vs. Manual Assessment of Left Ventricular Function in Cardiac Multidetector Row Computed Tomography: Comparison With Magnetic Resonance Imaging. *Eur.Radiol.* 2006;16(7):1416-23.
21. Moise, A., Bourassa, M. G., Theroux, P., Taeymans, Y., Pasternac, A., Campeau, L., Bois, M. A., Dyrda, I., and David, P. R. Prognostic Significance of Progression of Coronary Artery Disease. *Am.J.Cardiol.* 1-4-1985;55(8):941-6.
22. Nagahara, D., Nakata, T., Hashimoto, A., Wakabayashi, T., Kyuma, M., Noda, R., Shimoshige, S., Uno, K., Tsuchihashi, K., and Shimamoto, K. Predicting the Need for an Implantable Cardioverter Defibrillator Using Cardiac Metaiodobenzylguanidine Activity Together With Plasma Natriuretic Peptide Concentration or Left Ventricular Function. *J.Nucl.Med.* 2008;49(2):225-33.
23. Nakae, I., Matsuo, S., Koh, T., Mitsunami, K., and Horie, M. Left Ventricular Systolic/Diastolic Function Evaluated by Quantitative ECG-Gated SPECT: Comparison With Echocardiography and Plasma BNP Analysis. *Ann.Nucl.Med.* 2005;19(6):447-54.
24. Petrovic, B., Jasarevic-Komljenovic, Z., Srdic, B., and Stokic, E. [Cardiovascular Risk Factors in Workers at Health Centre in Beocin]. *Med.Pregl.* 2008;61(5-6):257-62.
25. Rist, C., Johnson, T. R., Becker, A., Leber, A. W., Huber, A., Busch, S., Becker, C. R., Reiser, M. F., and Nikolaou, K. [Dual-Source Cardiac CT Imaging With Improved Temporal Resolution: Impact on Image Quality and Analysis of Left Ventricular Function]. *Radiologe* 2007;47(4):287-4.
26. Schlosser, T., Pagonidis, K., Herborn, C. U., Hunold, P., Waltering, K. U., Lauenstein, T. C., and Barkhausen, J. Assessment of Left Ventricular Parameters Using 16-MDCT and New Software for Endocardial and Epicardial Border Delineation. *AJR Am.J.Roentgenol.* 2005;184(3):765-73.
27. Stolzmann, P., Leschka, S., Scheffel, H., Krauss, T., Desbiolles, L., Plass, A., Genoni, M., Flohr, T. G., Wildermuth, S., Marincek, B., and Alkadhi, H. Dual-Source CT in Step-and-Shoot Mode: Noninvasive Coronary Angiography With Low Radiation Dose. *Radiology* 2008;249(1):71-80.
28. Traina, M., Rotolo, A., Trapani, R., Messina, L., Candela, B., Mercurio, G., and Raineri, A. [Short- and Long-Term Effects of Enalapril on the Left Ventricular Function in Patients With Congestive Heart Insufficiency]. *Cardiologia* 1990;35(1):55-60.

29. Tsiflikas, I., Brodoefel, H., Reimann, A. J., Thomas, C., Ketelsen, D., Schroeder, S., Kopp, A. F., Claussen, C. D., Burgstahler, C., and Heuschmid, M. Coronary CT Angiography With Dual Source Computed Tomography in 170 Patients. *Eur.J.Radiol.* 2-3-2009.
30. van der Vleuten, P. A., de Jonge, G. J., Lubbers, D. D., Tio, R. A., Willems, T. P., Oudkerk, M., and Zijlstra, F. Evaluation of Global Left Ventricular Function Assessment by Dual-Source Computed Tomography Compared With MRI. *Eur.Radiol.* 15-8-2008.
31. van der Vleuten, P. A., Rasoul, S., Huurnink, W., van, der Horst, I, Slart, R. H., Reiffers, S., Dierckx, R. A., Tio, R. A., Ottervanger, J. P., De Boer, M. J., and Zijlstra, F. The Importance of Left Ventricular Function for Long-Term Outcome After Primary Percutaneous Coronary Intervention. *BMC.Cardiovasc.Disord.* 2008;8:4.
32. van der Vleuten, P. A., Willems, T. P., Gotte, M. J., Tio, R. A., Greuter, M. J., Zijlstra, F., and Oudkerk, M. Quantification of Global Left Ventricular Function: Comparison of Multidetector Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging. a Meta-Analysis and Review of the Current Literature. *Acta Radiol.* 2006;47(10):1049-57.
33. Vanuzzo, D., Pilotto, L., Mirolo, R., and Pirelli, S. [Cardiovascular Risk and Cardiometabolic Risk: an Epidemiological Evaluation]. *G.Ital.Cardiol.(Rome)* 2008;9(4 Suppl 1):6S-17S.
34. White, H. D., Norris, R. M., Brown, M. A., Brandt, P. W., Whitlock, R. M., and Wild, C. J. Left Ventricular End-Systolic Volume As the Major Determinant of Survival After Recovery From Myocardial Infarction. *Circulation* 1987;76(1):44-51.
35. Zeidan, Z., Erbel, R., Barkhausen, J., Hunold, P., Bartel, T., and Buck, T. Analysis of Global Systolic and Diastolic Left Ventricular Performance Using Volume-Time Curves by Real-Time Three-Dimensional Echocardiography. *J.Am.Soc.Echocardiogr.* 2003;16(1):29-37.

8 DANKSAGUNG

Mein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater Privatdozent Dr.med. Christof Burgstahler für die freundliche Überlassung des Themas, die Einbindung in die Arbeitsgruppe und die zuverlässige Unterstützung bei der Anfertigung der Dissertation.

Ich danke ganz besonders Herrn Dr. med. Harald Brodoefel für die kontinuierliche Betreuung, für die Einarbeitung in das Programm Argus, die Hilfestellung bei der Auswertung der Ergebnisse und die Korrektur des Manuskriptes sowie Herrn Dr. med. Ilias Tsiflikas und Frau Dr. med. Anja Reimann für die Unterstützung bei den 3D Segmentierungen.

Außerdem danke ich allen weiteren Mitarbeitern der Radiologie und Kardiologie des Universitätsklinikum Tübingen sowie meinen Eltern.