

**Vergleich zwischen 64-Zeilen und 192-Zeilen Dual-Source Computertomografie  
hinsichtlich Erkennung obstruktiver Erkrankungen der Herzkranzgefäße im Rahmen  
der Evaluation von Erkrankten vor transkatheter Aortenklappenimplantation**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin des  
Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Robert Steinbach  
aus Bad Homburg v. d. Höhe

Gießen 2022

**Vergleich zwischen 64-Zeilen und 192-Zeilen Dual-Source Computertomografie  
hinsichtlich Erkennung obstruktiver Erkrankungen der Herzkranzgefäße im Rahmen  
der Evaluation von Erkrankten vor transkatheter Aortenklappenimplantation**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin des  
Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Robert Steinbach  
aus Bad Homburg v. d. Höhe

Gießen 2022

Aus dem Campus Kerckhoff der Justus-Liebig-Universität Gießen und ihres  
Fachbereiches Medizin

Gutachter: Herr PD. Dr. med. Rolf

Gutachter: Frau Prof. Dr. med. Krombach

Tag der Disputation: 20.02.2023

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	1
1.1 Hintergrund und Zielsetzung .....	1
1.2 Grundlagen .....	4
1.2.1 Herzerkrankungen .....	4
1.2.2 Aortenklappenstenose .....	6
1.2.2.1 Ätiologie, Pathophysiologie und Klinik .....	6
1.2.2.2 Diagnostik .....	7
1.2.2.3 Therapie .....	11
1.2.3 Koronare Herzkrankheit (KHK) .....	16
1.2.3.1 Ätiologie, Pathophysiologie und Klinik .....	16
1.2.3.2 Diagnostik .....	16
1.2.3.3 Therapie .....	19
2. Material und Methodik .....	22
2.1 Studiendesign und Studienkollektiv .....	22
2.2 Computertomografie-Angiografie .....	24
2.2.1 Verwendete Computertomografie-Systeme .....	24
2.2.2 Untersuchungsprotokolle und Rekonstruktionsverfahren .....	25
2.3 Erfassung von Kontrastmittelmenge und Strahlung .....	28
2.4 Diagnostische Genauigkeit zum Nachweis einer koronaren Herzkrankheit .....	28
2.5 Bildqualität .....	29
2.5.1 Objektive Bildqualität .....	29
2.5.2 Subjektive Bildqualität .....	30
2.6 Invasive Koronarangiografie .....	31
2.7 Statistische Auswertung .....	31
3. Ergebnisse .....	33
3.1 Studienkollektiv .....	33

3.2 Erfassung von Kontrastmittelmenge und Strahlung .....	40
3.3 Prävalenz von Koronarstenosen .....	41
3.4 Bildqualität .....	46
3.4.1 Objektive Bildqualität .....	46
3.4.2 Subjektive Bildqualität .....	49
4. Diskussion .....	50
4.1 Literaturrecherche und Vergleich mit den eigenen Ergebnissen .....	51
4.2 Limitationen der Studie .....	55
4.3 Schlussfolgerungen der Studie .....	56
5. Zusammenfassung .....	57
5.1 Zusammenfassung auf Deutsch .....	57
5.2 Abstract in English .....	58
6. Abkürzungsverzeichnis .....	59
7. Abbildungsverzeichnis .....	61
8. Tabellenverzeichnis .....	62
9. Anhang .....	63
9.1 Fallbeispiel: .....	63
9.2 Ethikantrag: .....	64
10. Literaturverzeichnis .....	67
Erklärung zur Dissertation .....	82
Danksagung .....	83

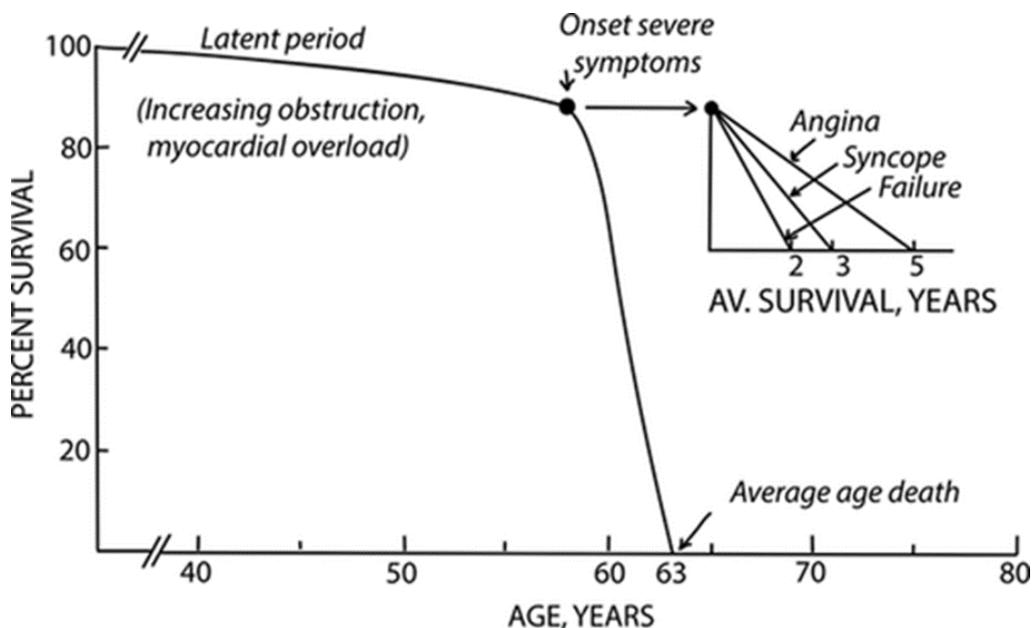
# 1. Einleitung

## 1.1 Hintergrund und Zielsetzung

“Valvular heart diseases represent an underappreciated yet serious and growing public-health problem that should be addressed with appropriate resources to improve diagnosis, treatment, and research.” - V.T. Nkomo, *Mayo Clinic, Rochester, USA (Nkomo et al. 2006)*

Trotz großer Fortschritte in der Prophylaxe, Diagnostik und bei den Therapieoptionen stellt die Aortenklappenstenose (AS) eine häufige und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung dar. In Europa und Nordamerika ist sie die häufigste klinisch relevante Herzklappenerkrankung (Vahanian et al. 2012; Iung 2003). Bei Personen ab 65 Jahren wird eine Krankheitshäufigkeit von 2 - 7 % angegeben, ab 75 Jahren bis zu 13,3 % (Stewart et al. 1997; Nkomo et al. 2006; Osnabrugge et al. 2013). Asymptomatische Erkrankte mit schwerer Stenose haben eine Mortalitätsrate von unter 1 % pro Jahr, das Auftreten von Symptomen (Angina Pectoris, Dyspnoe und Schwindel/Synkope) verschlechtert die Prognose signifikant (siehe **Abbildung 1**): Die 2-Jahres-Mortalitätsrate beträgt ab diesem Zeitpunkt etwa 50 % (Braunwald 2018).

**Abbildung 1:** Mortalitätsrate abhängig von der Symptomatik bei Aortenklappenstenose (Braunwald 2018)



Häufige Todesursachen sind plötzlicher Herztod und Herzinsuffizienz (Minamino-Muta et al. 2017). Die hohe Mortalität kann durch frühe Einleitung einer kausalen Therapie bei symptomatisch Erkrankten signifikant reduziert werden (Lindblom et al. 1990), aus diesem Grund ist eine möglichst frühzeitige und präzise Diagnosestellung unerlässlich.

Ein großer Teil der Erkrankten leidet neben einer AS zusätzlich an einer koronaren Herzkrankheit (KHK) (Rapp et al. 2001; Hancock 1977). In Deutschland hat die KHK eine Lebenszeitprävalenz von 9,2 % bei Männern und 6,5 % bei Frauen, 2005 wurden über 17 % der Todesfälle des Landes durch Myokardinfarkte und KHK verursacht (Patientenleitlinie zur Nationalen VersorgungsLeitlinie 2019). Es ist von großer Bedeutung, Personen mit diagnostizierter AS auch auf das Vorliegen einer KHK zu untersuchen: Für den weiteren Verlauf ist es prognostisch relevant, vorliegende Stenosen der Herzkranzgefäße zu erkennen und notwendigenfalls zu behandeln. Einerseits kann so das perioperative Risiko minimiert werden, andererseits ist auf diesem Weg die angemessene Therapie der KHK uneingeschränkt möglich.

Für die Diagnostik beider Erkrankungen werden verschiedene nicht-invasive und invasive Untersuchungsmethoden angewendet. Die invasive Koronarangiografie gilt als diagnostischer Goldstandard für den sicheren Nachweis einer KHK (Cassar et al. 2009; Knuuti et al. 2020). Sie bietet außerdem eine direkte Möglichkeit zur therapeutischen perkutanen koronaren Intervention (PCI; Revaskularisation mittels Ballon-Angioplastie oder Stentimplantation). Im Falle der AS gilt die Echokardiografie als primäre diagnostische Methode der Wahl (Czarny & Resar 2014; Nishimura et al. 2014). Bestandteil der präprozeduralen Evaluation von Erkrankten vor Transkatheter-Aortenklappenersatz (TAVI) sind außerdem die invasive Koronarangiografie zum Ausschluss einer KHK und die Computertomografie-Angiografie (CTA), um unter Anderem den geeigneten Zugang für den Eingriff zu planen und die Prothesenwahl vorzunehmen (Kuck et al. 2020). Mittels CTA kann ebenfalls eine Beurteilung der Koronarien erfolgen. Diese Methode eignet sich insbesondere zur Bestimmung der koronaren Kalklast und zur Darstellung der Koronar Anatomie. Auch Koronarstenosen können detektiert werden, allerdings liegt die traditionelle Stärke der CTA im Ausschluss einer KHK bei Erkrankten mit niedriger bis mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit. Bei der CTA vor TAVI könnte jedoch im gleichen Schritt eine KHK ausgeschlossen oder bestätigt werden, sodass eine invasive Koronarangiografie hierfür nicht zwingend durchgeführt werden müsste. Einige mit dieser Fragestellung durchgeführten Studien stimmten hoffnungsvoll, dass die CTA dazu in der Lage sei

(Andreini et al. 2014; Harris et al. 2015; Opolski et al. 2015). Die invasive Koronarangiografie ist jedoch bis zum heutigen Tage ein zentraler Bestandteil der TAVI-Evaluation, da die CTA laut Opolski et al. (2015) zwar eine zufriedenstellende Möglichkeit zum Ausschluss einer signifikanten KHK bietet, aber den diagnostischen Mehrwert einer invasiven Koronarangiografie schlicht nicht ersetzen könne.

Grundsätzlich hat sich bis heute nicht viel daran geändert, zwei aktuellere Studien aus den Jahren 2017 und 2020 zu dieser Thematik sollten an dieser Stelle jedoch nicht unerwähnt bleiben: Auch Gohmann et al. untersuchten, mit welcher Genauigkeit die CTA im Rahmen der TAVI-Evaluation eine KHK ausschließen könne. Es zeigten sich in einem Kollektiv Erkrankter mit hoher Vortestwahrscheinlichkeit für eine KHK eine Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert und negativer prädiktiver Wert von 97,8 %, 45,2 %, 49,6 % und 97,4 % für die Detektion von Koronarstenosen mittels CTA (Gohmann et al. 2020). Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass die CTA in diesem Kollektiv eine KHK mit großer Wahrscheinlichkeit ausschließen könne. Rossi et al. zeigten sich skeptisch, dass die CTA diesbezüglich uneingeschränkt einen großen klinischen Nutzen bietet (Rossi et al. 2017). In ihrer Studie demonstrierten sie, dass die CTA zwar in einem Kollektiv Betroffener mit geringer Kalzifikation der Koronargefäße eine KHK ausschließen könne, dass eine hohe Kalzifikation im Gegenteil jedoch eine zuverlässige Beurteilung nicht erlauben würde. In einem Konsensuspapier der „Society of Cardiovascular Computed Tomography“ aus dem Jahre 2019 schrieben Blanke et al. sinngemäß: Bei guter Bildqualität und wenigen Bewegungsartefakten ist eine signifikante Koronarstenose mit einem hohen negativen Vorhersagewert in der CTA auszuschließen. Allerdings sei der Ausprägungsgrad der Koronarstenose schwer zu beurteilen, vor allem da Koronarverkalkungen und hohe Herzfrequenzen oft zu Bewegungsartefakten führten (Blanke et al. 2019). Eine eindeutige Empfehlung für die CTA anstelle der invasiven Koronarangiografie wird indes nicht ausgesprochen, es bleibt also weiterhin offen, ob oder wann die CTA das Durchführen der invasiven Koronarangiografie im TAVI-Evaluationsprozess ersetzen kann.

Gerade auf dem Gebiet der kardiovaskulären Bildgebung mittels CTA entwickelt sich die zur Verfügung stehende Technologie schnell weiter (Christe et al. 2013). Maßgeblich hierfür war das Aufkommen der Dual-Source-Computertomografie (DSCT) im Jahr 2006. Die DSCT erstellt zwei Datensätze gleichzeitig aus zwei Röntgenquellen und Bilddetektoren und verbessert so erheblich die zeitliche Auflösung von Bildern bei reduzierter Strahlung (Chaikriangkrai et al. 2014; Hurlock et al. 2009). In der kardiovaskulären Bildgebung ist

durch die Bewegung des Herzens eine schnelle Erfassung von besonderer Bedeutung. Dies machte die DSCT schnell zu einem wichtigen und vielseitigen diagnostischen Instrument (Lei et al. 2013; Rist et al. 2007; Johnson et al. 2006). Es ist bisher jedoch noch nicht erforscht, wie gut verschiedene DSCT-Generationen mit unterschiedlichen technischen Standards bei der Bewertung der Koronargefäße in der TAVI-Evaluations-CTA im Vergleich zueinander abschneiden.

Daraus resultiert die folgende Zielsetzung für die vorliegende retrospektive Studie: Der Vergleich der 64-Zeilen-DSCT (erste Generation) und 192-Zeilen-DSCT (dritte Generation) hinsichtlich benötigter Kontrastmittelmenge und Strahlendosis, erreichter Bildqualität und diagnostischer Genauigkeit im Erkennen von Koronarstenosen im Rahmen der Evaluation von Erkrankten vor TAVI.

## 1.2 Grundlagen

### 1.2.1 Herzerkrankungen

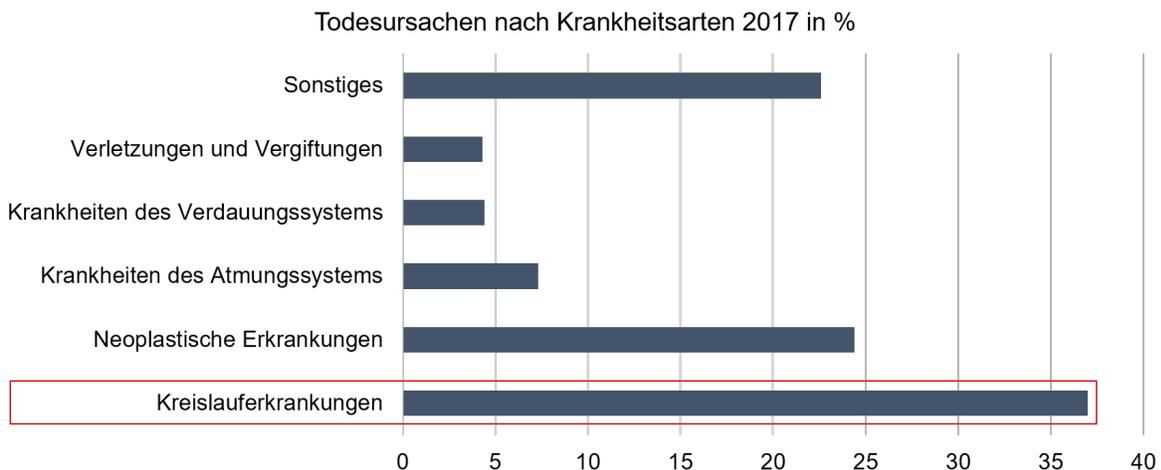
Erkrankungen des Herzens und der Herzkranzgefäße stellen eine sehr häufige Todesursache dar (Wilkins et al. 2017). In der Europäischen Union waren sie im Jahr 2017 für 37 % der Todesfälle verantwortlich (Statistisches Bundesamt Deutschland 2017). Die Kosten im Jahr 2015 für Behandlung und Diagnostik von Kreislauferkrankungen beliefen sich auf circa 46 Milliarden Euro (Statistisches Bundesamt Deutschland 2015).

Die häufigste Ursache für Herzkreislauferkrankungen wie KHK, periphere arterielle Verschlusskrankheit und ischämischen Schlaganfall sind atherosklerotische Gefäßveränderungen. Hierbei handelt es sich um eine chronisch entzündliche, progredient verlaufende Gefäßerkrankung, bei der es zu einer intra- und extrazellulären Ablagerung von Plaques in der Intima und Media von arteriellen Gefäßwänden kommt (Becker et al. 2004). Die Gefäßelastizität nimmt in der Folge ab und das Gefäßlumen wird eingeengt. Risikofaktoren für die Atherosklerose sind laut PROCAM-Studie unter anderem: Hohes Alter, positiver Raucherstatus, Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Übergewicht (BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>), positive Familienanamnese bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse, Fehlernährung, Stress, genetische Veranlagung,

ökologische Faktoren (z.B. Lärmbelastung) und männliches Geschlecht (Assmann & Schulte 1988).

Neben den häufigsten Herzkreislauferkrankungen wie KHK, akuter Myokardinfarkt, Schlaganfällen, Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen haben auch Herzklappenerkrankungen eine relevante Prävalenz. Hierbei differenziert man zwischen Stenosen und Insuffizienzen, weiterhin unterscheidet man zwischen erworbenen und angeborenen Klappenvitien. Die Prävalenz von erworbenen Herzklappenerkrankungen wird in industrialisierten Ländern auf 2,5 % geschätzt, die häufigste Ursache hierfür ist mit 62 % die Klappendegeneration (lung & Vahanian 2014; Maganti et al. 2010). Den größten Teil der klinisch relevanten degenerativen Klappenerkrankungen machen die AS und die Mitralklappeninsuffizienz mit 43 % respektive 32 % aus, während die Aortenklappeninsuffizienz (13 %) und die Mitralklappenstenose (12 %) seltener vorkommen (lung & Vahanian 2014).

**Abbildung 2:** Todesursachen nach Krankheitsarten 2017 (Statistisches Bundesamt Deutschland 2017)



## 1.2.2 Aortenklappenstenose

Die Aortenklappe ist eine der vier Herzklappen. Sie trennt auf Höhe der Ventilebene den linken Ventrikel von der Aorta und sorgt ähnlich einem Rücklaufventil dafür, dass das Blut aus dem linken Ventrikel in die Aorta fließen kann, jedoch von dort aus nicht zurück ins Herz (Aumüller et al. 2014). Vor allem die AS ist aufgrund der eingangs erwähnten hohen Prävalenz und Mortalität bei unbehandelten symptomatischen Verläufen klinisch relevant (Bach et al. 2009; Pellikka et al. 2005).

### 1.2.2.1 Ätiologie, Pathophysiologie und Klinik

Der häufigste Grund für eine AS ist eine progressive Verkalkung der Klappe, resultierend in einer Degeneration (Lung 2003; Passik et al. 1987). Weitere Ursachen sind eine kongenitale AS (meist auf dem Boden einer Bikuspidie) und ein Klappendefekt als Spätfolge des rheumatischen Fiebers. Als Risikofaktoren und den Erkrankungsverlauf beschleunigende Faktoren für die AS jeglicher Ätiologie gelten hierbei im Wesentlichen die bereits genannten Risikofaktoren für die Atherosklerose (Faggiano et al. 2006; Assmann & Schulte 1988). Unter anderem als Prognose-bestimmend gelten weiterhin: Männliches Geschlecht, schwere Symptomatik, körperliche Inaktivität und bestehende Herz- oder Niereninsuffizienz (Miura et al. 2015).

Die Öffnungsfläche der Aortenklappe (KÖF) eines gesunden Erwachsenen beträgt 3 - 4 cm<sup>2</sup> (Nishimura et al. 2014). Damit eine Stenose hämodynamisch relevant wird, muss die KÖF stark abnehmen (< 1,0 cm<sup>2</sup>). Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu einer zunehmenden Druckbelastung des linken Ventrikels mit zunehmender Hypertrophie und Abnahme der diastolischen Pumpfunktion (Hess et al. 1993). Es resultiert ein Blutrückstau in den Lungenkreislauf mit konsekutiver pulmonaler Hypertonie, weswegen Betroffene Luftnot und abnehmende Belastbarkeit entwickeln. Durch konzentrische Linksherzhypertrophie bei erhaltener systolischer Pumpfunktion erhöht sich zudem der myokardiale Sauerstoffbedarf, was in Belastungssituationen zu Angina Pectoris-Beschwerden führen kann (Tobin et al. 1967; Johnson et al. 1978). Ein reduziertes Herzzeitvolumen kann zusätzlich zu einer zerebralen Minderdurchblutung und schließlich Schwindel oder Synkopen führen (Grech & Ramsdale 1991). Rasch symptomatische Erkrankte mit AS präsentieren sich klinisch beispielsweise mit einer akuten kardialen Dekompensation bis hin zum plötzlichen Herztod. In den meisten Fällen handelt es sich aber

um einen langsam progredienten Prozess, weswegen viele Betroffene zunächst oligo- oder sogar asymptomatisch sind.

Seltener können auch die verstärkten Scherkräfte im Bereich der stenosierten Aortenklappe einen enzymatischen Abbau von Multimeren des von-Willebrand-Faktors mit konsekutiver Koagulopathie bedingen. Hierdurch sind bei AS und koexistenten Angiodysplasien vermehrte gastrointestinale Blutungsereignissen im Sinne eines Heyde-Syndroms bekannt (Loscalzo 2012).

### 1.2.2.2 Diagnostik

In der körperlichen Untersuchung ist ein Herzgeräusch klassischerweise mit punctum maximum über dem zweiten Interkostalraum parasternal rechts oder dem Erb-Punkt auskultierbar, welches als spindelförmiges (crescendo-decrescendo), raues, vom ersten Herzton abgesetztes Systolikum mit beidseitiger Ausstrahlung in die Karotiden beschrieben wird (Vogelgesang et al. 2018). Eine begleitende Aorteninsuffizienz im Rahmen eines kombinierten Aortenklappenvitiums bewirkt ein zusätzliches Diastolikum. Bei Lungenemphysem, herabgesetzter linksventrikulärer Pumpfunktion und allgemein bei älteren Menschen können die Herzgeräusche stark abgeschwächt sein.

Die transthorakale Echokardiografie (TTE) ist nach aktuellen Leitlinien der diagnostische Goldstandard für den Nachweis einer AS (Baumgartner et al. 2017a; Nishimura et al. 2014; Vogelgesang et al. 2018). Sie erlaubt eine zuverlässige Darstellung der Klappenanatomie und -bewegung, der Vorhof- und Kammergröße, des Verkalkungsgrades der Klappentaschen, der KÖF und der generellen Funktion des linken und rechten Ventrikels (Nishimura et al. 2014). Mittels Dopplerechokardiografie kann die AS verifiziert werden, folgende Parameter werden hierbei ermittelt: Maximale Flussgeschwindigkeit ( $V_{max}$ ), mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe ( $p_{mean}$ ) und KÖF (Vogelgesang et al. 2018). Während die KÖF mittels Kontinuitätsgleichung berechnet wird, können die anderen beiden Werte mittels Dopplerechokardiografie gemessen werden (Baumgartner et al. 2017b). Mithilfe dieser Parameter können drei verschiedene Subtypen der AS unterschieden werden (siehe **Tabelle 1**): High-gradient-AS, Low-Flow-Low-Gradient AS (Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) < 50 %) und „paradoxe“ Low-Flow-Low-Gradient AS (LVEF  $\geq$  50 %). Die Unterscheidung innerhalb der Low-Flow-Low-Gradient AS in eine hochgradige AS oder eine „pseudo-hochgradige“ AS ist in der TTE oft schwierig. Die

KÖF kann einerseits durch eine hochgradige Stenose vermindert sein, andererseits aber auch durch die verminderte LVEF und den erniedrigten Fluss verursacht sein („pseudo-hochgradig“). In diesem Fall ist die weitere Abklärung mittels Dobutamin-Stressechokardiografie indiziert (Baumgartner et al. 2017a): Dobutamin wird in ansteigender Dosierung intravenös appliziert und KÖF, Schlagvolumenindex und die Gradienten ( $V_{\max}$  und  $p_{\text{mean}}$ ) bei jeder Steigerung gemessen (Pellikka et al. 2007). Bei einer hochgradigen Stenose erhöhen sich die Gradienten bei niedriger KÖF ( $< 1 \text{ cm}^2$ ), während bei der „pseudo-hochgradigen“ AS die Gradienten bei erhöhter KÖF ( $> 1 \text{ cm}^2$ ) nicht größer werden. Weiterhin kann die AS nach ihrer Schwere eingeteilt werden. Die unten folgende Grafik (**Abbildung 3**) verdeutlicht das diagnostische Prozedere, dass hierfür gängig ist. Indikationen für die TTE sind u.a. ungeklärte systolische Herzgeräusche, eine bekannte bikuspidale Aortenklappe und AS-typische Symptome (Nishimura et al. 2014). Im Falle schlechter Schallbedingungen (z.B. Adipositas) kann zusätzlich eine transösophageale Echokardiografie (TEE) durchgeführt werden. **Tabelle 1** zeigt die jeweiligen Charakteristika der Subtypen:

**Tabelle 1:** Einteilung der Aortenklappenstenose nach Vogelgesang (Vogelgesang et al. 2018)

Variablen	High-Gradient AS	Low-Flow- Low-Gradient AS	„paradoxe“ Low- Flow-Low-Gradient AS
$V_{max}$ (in m/s)	$\geq 4$	$< 4$	$< 4$
$p_{mean}$ (in mmHg)	$\geq 40$	$< 40$	$< 40$
KÖF (in $cm^2$ )	$\leq 1$	$\leq 1$	$\leq 1$
LVEF (in %)	-	$< 50$	$\geq 50$
SVI (in $ml/m^2$ BSA)	$> 35$	$\leq 35$	$\leq 35$

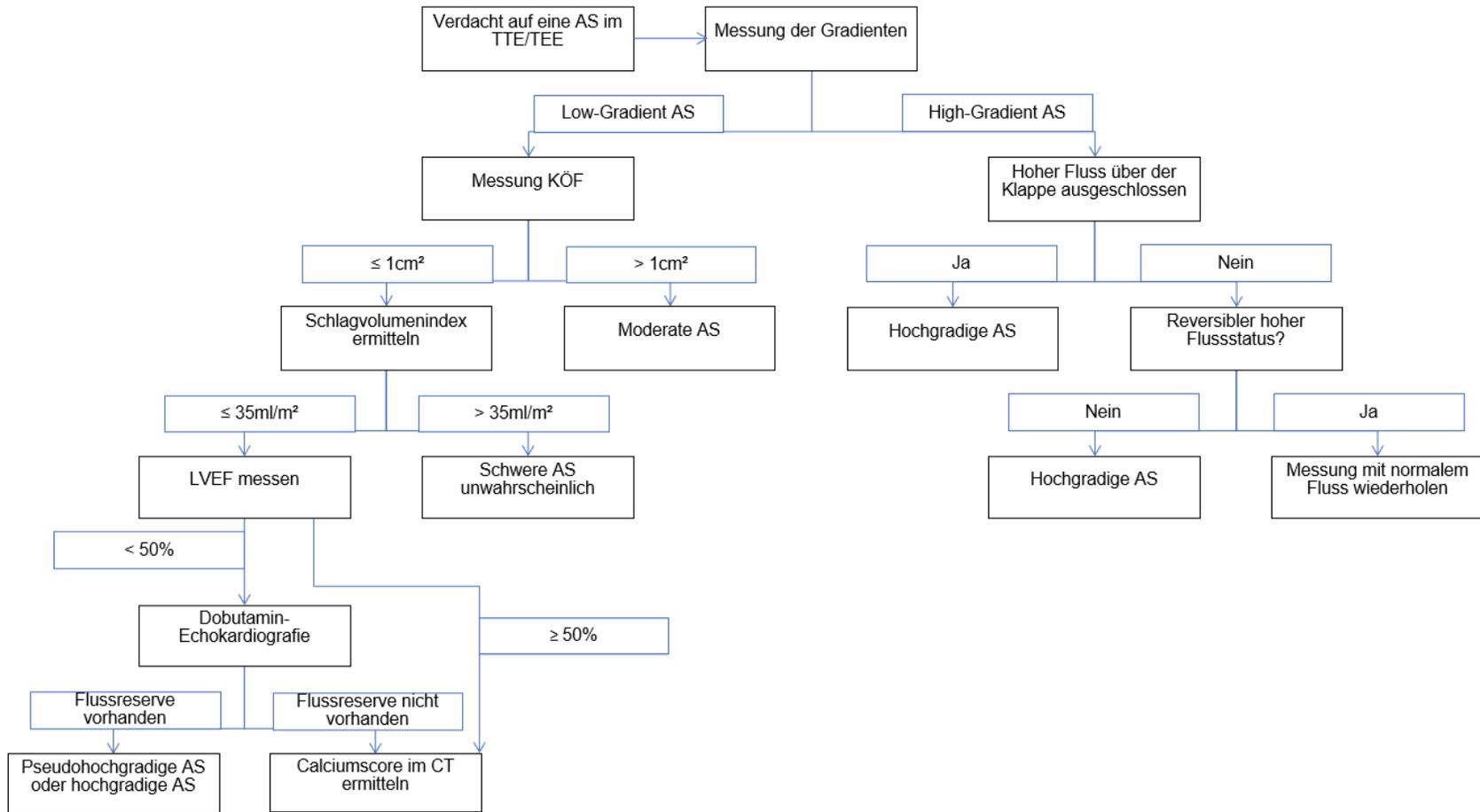
Die Ergebniswerte sind angegeben als absolute Zahlen.

AS: Aortenklappenstenose; BSA: Körperoberfläche (Body-Surface-Area); KÖF: Klappenöffnungsfläche; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion;  $p_{mean}$ : mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe;  $V_{max}$ : Maximale Flussgeschwindigkeit

Auch mittels CTA oder Magnetresonanztomografie (MRT) kann man dank fortschrittlicher Technologie die KÖF abschätzen. Außerdem besteht bei der CTA die Möglichkeit zur Bestimmung des Ausmaßes der Aortenklappenverkalkung (sogenannter Calcium-Score der Aortenklappe). Die Erhöhung des Calcium-Scores der Aortenklappe ( $> 2000$  bei Männern,  $> 1200$  bei Frauen) korreliert hierbei gut mit dem Schweregrad der AS (Clavel et al. 2014).

Eine invasive Koronarangiografie ist indiziert, wenn die nichtinvasive Diagnostik keine ausreichend aussagekräftigen Befunde zulässt oder falls eine Befunddiskrepanz gegeben ist (Georgeson et al. 1990). Im Gegensatz zu der echokardiografischen Untersuchung können die oben beschriebenen Drücke nicht nur geschätzt, sondern tatsächlich gemessen werden. Auch hier kann die Aortenklappe beurteilt und die KÖF berechnet werden. Zusätzlich ist es möglich, eine KHK nachzuweisen oder auszuschließen.

**Abbildung 3:** Einteilung des Schweregrades der AS nach Baumgartner et al. (Baumgartner et al. 2017a)



AS: Aortenstenose; CT: Computertomografie; KÖF: Klappenöffnungsfläche in cm<sup>2</sup>; TEE: Transösophageale Echokardiografie; TTE: Transthorakale Echokardiografie;

### 1.2.2.3 Therapie

Die einzige kurative Therapiemöglichkeit der AS ist der Klappenersatz. Dieser kann einerseits durch den klassisch chirurgischen und andererseits durch den kathetergestützten interventionellen Therapieansatz vorgenommen werden (Joseph et al. 2017; Vogelgesang et al. 2018). Bezüglich der Indikationen schreiben Vogelgesang et al.: Als indiziert gelte ein Aortenklappenersatz definitiv bei einer symptomatischen High-Gradient AS. Bei der symptomatischen Low-Flow-Low-Gradient AS solle ein Klappenersatz vorgenommen werden, wenn die Stressechokardiografie eine hochgradige Stenosierung der Klappe bestätigt. Die symptomatische „pseudo-hochgradige“ AS werde am besten per medikamentöser Herzinsuffizienztherapie behandelt. Erkrankte mit symptomatischer paradoxer Low-Flow-Low-Gradient AS und erhaltener LVEF sollten mittels Klappenersatz behandelt werden, wenn die Aortenklappe stark verkalkt ist und die Stenose als Ursache für die Beschwerden wahrscheinlich ist. Für symptomfreie Erkrankte mit hochgradiger AS gelte, dass ein Klappenersatz bei eingeschränkter LVEF, pathologischen Belastungstests, schwerer Klappenverkalkung, rasch progredienter AS,  $V_{\max} > 5,5$  m/s, mehr als dreifach erhöhtem brain natriuretic peptide (BNP) oder pulmonalem Hypertonus indiziert sei. Die anderen symptomfreien erkrankten Personen sollten engmaschig reevaluiert werden (halbjährliche Kontrollen). Die speziellen Indikationen für einen klassisch chirurgischen Aortenklappenersatz sind im Allgemeinen ein Alter der Erkrankten von unter 70 Jahren mit niedrigem operativen Risiko und asymptotische Kranke, da für dieses Kollektiv aktuell noch begrenzte Studiendaten von Therapiealternativen vorliegen. Auch für TAVI gibt es klare Indikationen, wie beispielsweise das Vorliegen einer Porzellanaorta, hohes bzw. prohibitives Risiko für einen chirurgischen Aortenklappenersatz und ein Alter  $\geq 75$  Jahre (Vahanian et al. 2021). Für alle anderen Erkrankten gilt es, mithilfe des multidisziplinären „Herz-Teams“ eine individuelle Therapieentscheidung zu fällen. Der Zusammenschluss besteht aus Fachärzten der interventionellen Kardiologie, Herzchirurgie und Anästhesie (Vogelgesang et al. 2018). In die Entscheidung fließen mehrere Faktoren ein (Kuck et al. 2020). Für eine Behandlung mittels TAVI sprechen zum Beispiel Multimorbidität und allgemeine körperliche Schwäche sowie ein geeigneter (transfemoraler) Zugangsweg, außerdem auch frühere herzchirurgische Eingriffe und vorhandene koronare Bypass-Grafts. Für einen chirurgischen Aortenklappenersatz sprechen hingegen zum Beispiel anatomische Besonderheiten (sehr großer Aortenannulus, bikuspidale Klappen) oder eine gleichzeitig vorliegende interventionsbedürftige kardiale Pathologie (KHK, Mitralklappenvitium).

Der klassische chirurgische Eingriff besteht aus der Eröffnung des Brustkorbes und Einsetzen einer Klappenprothese. Die Operation birgt ein inhärentes Risiko für Mortalität und Morbidität, sofern jedoch das erste postoperative Jahr überlebt wird, ist die 10-Jahres-Überlebensrate von über 65-jährigen Erkrankten die Gleiche wie für eine alters- und geschlechtsgleiche Kohorte von Personen ohne Klappenerkrankung (Lindblom et al. 1990). Man unterscheidet zwischen biologischen und mechanischen Ersatzklappen (siehe **Tabelle 2**). In die Wahl der Prothese fließen unter anderem Lebenserwartung, persönliche Präferenz des Erkrankten sowie Fähigkeit und Wille zur Einnahme von Antikoagulanzen ein (Silberman et al. 2008).

**Tabelle 2:** Mechanische und biologische Klappenprothesen im Vergleich. Referenzen: (Kiyose et al. 2019; Vahanian et al. 2007)

	Mechanische Klappe	Biologische Klappe
Therapie mit Antikoagulanzen	Lebenslang	Nicht lebenslang
Risiko Reoperation	Niedrig	Erhöht
Arterielle Embolien		Gleich häufig
Mortalität		Gleich hoch
Empfohlen für	Jüngere Erkrankte (55 - 70 Jahre)	Ältere Erkrankte (> 75 Jahre)

Für einige biologische Klappenprothesen liegen Studien vor, die eine Langzeithaltbarkeit von bis zu 15 - 20 Jahren zeigen, sodass in Zukunft eine Indikationsstellung auch bei jüngeren Erkrankten wahrscheinlich ist (Bourguignon et al. 2015; Raghav et al. 2016). Zudem spricht für den Großteil der Erkrankten die Möglichkeit einer TAVI als „Valve-in-Valve“ Prozedur im Falle einer Degeneration der Aortenklappenprothese für die Wahl einer Bioprothese.

Als Alternative zum konventionellen chirurgischen Aortenklappenersatz ist ein im Jahre 2002 von Alain Cribier erstmals im Menschen durchgeführtes interventionelles Verfahren, die TAVI, bekannt (Cribier et al. 2002). Bei diesem Eingriff wird über einen perkutanen Zugang (meist transfemoral, aber auch transsubklavial, transapikal oder transaortal) eine biologische Aortenklappe kathetergesteuert implantiert. Man unterscheidet grundsätzlich zwischen Ballon-expandierbaren (auf einen Ballonkatheter gefalteten) und selbst-expandierenden (in das Lumen eines Katheters gefalteten) Klappen. Die native Aortenklappe wird durch den Eingriff an die Gefäßwand gedrückt und verbleibt dort funktionslos, die Prothese übernimmt den eigentlichen Platz. Die Indikationsstellung unterlag in den letzten Jahren einem Wandel, zunächst war die TAVI nur bei inoperablen Erkrankten sowie Personen mit einem hohen Operationsrisiko indiziert (Leon et al. 2010; Kodali et al. 2012; Mack et al. 2015). Zuletzt wurde jedoch deutlich, dass auch bei Erkrankten mit intermediärem Operationsrisiko kein Nachteil im Vergleich zum klassischen chirurgischen Aortenklappenersatz besteht (Leon et al. 2016; Thourani et al. 2016). Gegenstand der aktuellen Forschung ist, ob auch Betroffene des Niedrigrisiko-Kollektivs für einen TAVI-Eingriff infrage kommen. In der „PARTNER-3“-Studie traten bei 1000 untersuchten Erkrankten mit niedrigem Operationsrisiko nach einem Jahr die primären

Endpunkte Tod, Schlaganfall oder Rehospitalisierung in der TAVI-Kohorte signifikant seltener auf als bei Erkrankten mit chirurgischem Klappenersatz (Mack et al. 2019). Die Evolut Low-Risk Studie demonstriert ähnliche Ergebnisse, auch hier zeigt sich die TAVI dem chirurgischen Aortenklappenersatz bezüglich der primären Endpunkte Tod oder Schlaganfall bei 1468 untersuchten Betroffenen des Niedrigrisiko-Kollektivs nicht unterlegen (Popma et al. 2019). Durch das noch relativ junge Alter dieser Therapieform liegen wenige Langzeiterhebungen vor. Einige Arbeiten implizieren jedoch, dass in einem 5-Jahres-Intervall die mittels TAVI implantierten Klappen in den Aspekten Beständigkeit und Strömungsmechanik ebenbürtig zu chirurgisch eingesetzten Aortenklappen zu sein scheinen (Daubert et al. 2016). Weiterhin zeigten Sathananthan et al., dass bei einer Beurteilung 10 Jahre nach dem Eingriff die mittels TAVI eingesetzten Prothesen von Erkrankten des Hochrisiko-Kollektivs ein geringes Klappenversagen und nur geringe Verschlechterung der Klappenstruktur aufweisen (Sathananthan et al. 2020). Diese Arbeiten geben somit Hinweise auf eine gute Langzeithaltbarkeit der Prothesen. Die TAVI bedingt folgende Voruntersuchungen: Eine Echokardiografie, eine CTA und eine invasive Koronarangiografie. Die Echokardiografie dient zur Diagnostik der AS und Einschätzung des Schweregrades (Achenbach et al. 2012). Eine invasive Koronarangiografie wird zwecks Ausschlusses bzw. Therapie einer KHK durchgeführt.

Im Folgenden soll auf die CTA detaillierter eingegangen werden: Ihre Hauptaufgabe im TAVI-Evaluationsprozess ist die Planung des geeigneten Gefäßzugangs, das Lokalisieren der Koronarostien im Bezug zum Aortenannulus, das Messen der geeigneten Klappenprothesengröße und die Evaluation potenzieller Komplikationen (beispielsweise Stenosen oder Plaques entlang der Aorta). Als diagnostisches Nebenprodukt werden durch die Kontrastmittelgabe die Koronargefäße dargestellt. Einige Forschungsgruppen beschäftigten sich bereits mit der Darstellbarkeit der Koronargefäße in der TAVI-Evaluations-CTA und der Fragestellung, ob dabei ein zuverlässiger Nachweis von Koronarstenosen möglich sei. Andreini et al. (2014) stellten fest, dass die CTA in der Lage sei, zuverlässig signifikante Stenosen, in-Stent-Stenosen (stenotische Verschlüsse von Stents) und Stenosen koronararterieller Bypässe in einem TAVI-bezogenen Krankenkollektiv auszuschließen (Andreini et al. 2014). Opolski et al. (2015) beschrieben ein ähnliches Ergebnis: In einer Studie mit 475 TAVI-Behandelten zeige die CTA eine Sensitivität von 98 %, eine Spezifität von 37 %, einen positiven prädiktiven Wert von 67 % und einen negativen prädiktiven Wert von 94 % für den Nachweis signifikanter Koronarstenosen (Opolski et al. 2015).

Möglich wird die Auswertung der Koronargefäße durch das Verabreichen eines Kontrastmittels. Es handelt sich meist um jodhaltige Substanzen, die für Untersuchte gut verträglich sind und nach kurzer Zeit wieder über die Nieren ausgeschieden werden. Typische Nebenwirkungen sind Hypersensitivitäts-Reaktionen, Schilddrüsendysfunktion und eine Kontrastmittel-assoziierte Nephropathie (Andreucci et al. 2014). Auch die genutzte ionisierende Strahlung kann schädliche Wirkung im Sinne einer erhöhten Krebswahrscheinlichkeit haben (Brenner & Hall 2007): Es gibt Hinweise, dass bereits eine gewöhnliche CTA-Studie mit der Aufnahme von zwei bis drei Bildserien in einer erhöhten Krebswahrscheinlichkeit resultiert. In der insgesamt älteren TAVI-Population fällt jedoch das Langzeitrisiko, an strahleninduzierten Tumoren zu erkranken, weniger ins Gewicht. Die akute Gefährdung durch eine Verzögerung bei der Diagnostik einer KHK oder AS sollte deswegen nicht in Kauf genommen werden.

Wie alle medizinischen Eingriffe ist auch die TAVI risikobehaftet. Zu den häufigeren Komplikationen (> 1 %) zählen laut Konsensuspapier der kardiologischen und der herzchirurgischen Fachgesellschaft Gefäßkomplikationen (Dissektionen, Gefäßperforationen, Pseudoaneurysmata, arteriovenöse Fisteln, Gefäßstenosierungen) mit einer Gesamtrate von 10,3 %, Vorhofflimmern mit 4,4 - 16 % sowie postoperative Schrittmacherbedürftigkeit mit 9,6 %, eine mehr als moderate paravalvuläre Leckage mit bis zu 6 %, akutes Nierenversagen mit 3 %, Schlaganfall mit 2,5 % und eine Ventrikelperforationen mit 1,4 % (Barbanti et al. 2017; Gaede et al. 2020; Kuck et al. 2020; Tarantini et al. 2017; Toggweiler & Kobza 2018).

Die bedeutsame Entwicklung in den letzten beiden Dekaden seit ihrer Erstvorstellung verdankt die TAVI neben der Weiterentwicklung der Klappenprothesen auch einer verbesserter Gerätetechnologie, einer optimierten Implantationstechnik, einer mit wachsender Erfahrung deutlich reduzierten Komplikationsrate, und insbesondere auch einer verbesserten Selektion der zu Behandelnden und Eingriffsplanung mittels CTA. Hinsichtlich Langzeithaltbarkeit der verwendeten Prothesen, Langzeitdaten über Einsatz und Klappenfunktion bei jüngeren und aktiven Erkrankten sowie alternativen Zugangswegen bei Betroffenen ohne transfemorale Möglichkeit zur TAVI fehlt noch belastbare Evidenz (Terré et al. 2017).

## 1.2.3 Koronare Herzkrankheit (KHK)

### 1.2.3.1 Ätiologie, Pathophysiologie und Klinik

Die KHK beschreibt eine Atherosklerose der Herzkranzgefäße und wird laut aktuellen Leitlinien unterteilt in die Manifestationsformen akutes (ACS) und chronisches Koronarsyndrom (CCS, bis 2019 noch „stabile KHK“) (Sanchis-Gomar et al. 2016; Knuuti et al. 2020). Die Ursache des ACS ist in den meisten Fällen die Bildung eines akuten Thrombus in einer Koronararterie (häufig als Plaqueruptur bei manifester Atherosklerose), seltenere Ursprünge sind Embolien und Koronarspasmen. Im Falle des CCS kommt es durch die Ablagerung der atherosklerotischen Plaques zu einer Verengung der Gefäße, die Risikofaktoren für das Auftreten und Voranschreiten einer KHK gleichen hierbei denen der Atherosklerose in anderen Gefäßen. In Deutschland hat sie eine Lebenszeitprävalenz von 9,2 % bei Männern und 6,5 % bei Frauen, 2005 wurden über 17 % der Todesfälle des Landes durch Myokardinfarkte und KHK verursacht (Patientenleitlinie zur Nationalen VersorgungsLeitlinie 2019). Je nach Stenosegrad, myokardialen Sauerstoffverbrauch und Herzleistung kann es durch die Gefäßverengungen zu der typischen Angina Pectoris kommen (Fuchs 1982). Im Verlauf können weitere Symptome wie Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz oder Herzinfarkt auftreten.

Ein gleichzeitiges Vorkommen von AS und KHK ist häufig (Rapp et al. 2001; Harris et al. 1975; Hancock 1977; Green et al. 1985). Vandeplass et al. fanden 1988 heraus, dass in einem untersuchten Kollektiv von 192 Betroffenen mit schwerer AS 47 Erkrankte (24 %) gleichzeitig an einer KHK litten (Vandeplass et al. 1988). Wenn man eine Angina Pectoris als Auswahlkriterium mit einbezieht, so litten in diesem Kollektiv nahezu 50 % der Erkrankten mit schwerer AS und Angina Pectoris auch an einer KHK. Der Grund für die Koexistenz der Krankheiten sind die Risikofaktoren der Atherosklerose, die als Ätiologie beider Erkrankungen eine entscheidende Rolle spielt (Stewart et al. 1997). Die ursächlichen atherosklerotischen Prozesse erklären auch die höhere Prävalenz beider Krankheitsbilder mit steigendem Lebensalter (Lung 2000).

### 1.2.3.2 Diagnostik

Klinisch auffällig wird die KHK durch das Leitsymptom Angina Pectoris (Knuuti et al. 2020). Als typische Angina Pectoris gilt ein Leiden, welches die drei folgenden Kriterien

erfüllt:

1. Retrosternales Engegefühl oder ausstrahlende Schmerzen im Nacken, Kiefer, Schulter oder Arm.
2. Verursacht durch körperliche Belastung.
3. Besserung bei Ruhe oder nach Nitratapplikation in kurzer Zeit (< 5 Minuten).

Von einer atypischen Angina Pectoris ist die Rede, wenn lediglich zwei Kriterien erfüllt sind. Wenn nur einer oder gar kein Aspekt zutrifft, handelt es sich um nicht-anginöse thorakale Beschwerden. Mittels Marburger-Herz-Scores kann die Wahrscheinlichkeit, an einer KHK zu leiden, eingeschätzt werden (Bösner et al. 2010). Zusätzlich wird die Vortestwahrscheinlichkeit ermittelt, indem das Alter und Geschlecht des Erkrankten in Bezug zu der Beschwerdequalität gesetzt werden. Als Basisdiagnostik gelten neben der Anamnese, körperlichen Untersuchung und Labordiagnostik außerdem ein Ruhe-Elektrokardiogramm (EKG) und eine Ruhe-Echokardiografie (Knuuti et al. 2020). Bei entsprechender Vortestwahrscheinlichkeit werden weitere nicht-invasive Untersuchungen durchgeführt. Zu diesen zählen laut Knuuti et al.: Morphologische Verfahren wie die Kardio-CT (Calcium-Score der Aortenklappe, CTA, Spiral-CT) und funktionelle Verfahren wie die Stress-Echokardiografie, Myokardszintigraphie, Positronen-Emissions-Tomografie, funktionelles Kardio-MRT, Dobutamin-Stress-MRT und das Belastungs-EKG. Die Wahl der nicht-invasiven Diagnostik ist unter anderem von der Vortestwahrscheinlichkeit, der regionalen Verfügbarkeit und der jeweiligen Expertise der Untersuchenden abhängig.

Gesondert wird hier nochmals auf die CTA eingegangen: Mithilfe dieser können die Koronargefäße und deren anatomische Struktur nicht-invasiv dargestellt werden (Knuuti et al. 2020). Besonders für Personen mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für eine KHK ist die CTA zum Ausschluss einer Stenose (und weniger zur Bestätigung) gut geeignet. Im Gegensatz zur invasiven Koronarangiografie mit der Option zur Druckdrahtmessung zur Bestimmung der fraktionellen Flussreserve kann man allerdings bei der CTA im Falle eines positiven Befundes nicht mit letzter Sicherheit feststellen, ob es sich um funktionell relevante Stenosen, die eine Minderdurchblutung des Herzmuskels verursachen, handelt. Es sind hier zwar auch CTA-basierte Methoden zur Bestimmung der funktionellen Relevanz von Koronarstenosen in der Literatur beschrieben, jedoch sind diese noch nicht ausreichend validiert (Koo et al. 2011; Min et al. 2012; Nørgaard et al. 2014; Renker et al. 2014). Durch die Verwendung von Strahlung und Kontrastmittel birgt die Untersuchung die damit verbundenen Komplikationen, insgesamt ist diese Untersuchungsmethode jedoch gut

verträglich und nebenwirkungsarm. Als Goldstandard für die Diagnostik einer KHK gilt die invasive Koronarangiografie (Knuuti et al. 2020). Indiziert ist sie als invasive Untersuchung bei Personen, die mindestens eine der folgenden Voraussetzungen erfüllen: Eine sehr hohe Vortestwahrscheinlichkeit, eine hohe klinische Wahrscheinlichkeit, therapierefraktäre pektanginöse Beschwerden und ein pathologisches oder unklares Ergebnis der nicht-invasiven Untersuchungen. Der Vorteil dieses Verfahrens ist, dass unmittelbar auch ein therapeutischer Eingriff (Revaskularisation mittels Stents oder Ballondilatation) vorgenommen werden kann. An dieser Stelle sind jedoch auch mögliche Komplikationen der invasiven Koronarangiografie zu nennen. Insgesamt unterscheidet man zwischen leichten und schweren Nebenwirkungen. Hamm et al. beschrieben, dass die Auftretswahrscheinlichkeit für Komplikationen mit dem Lebensalter und Begleiterkrankungen steigt (Hamm et al. 2008). Nach Tavakol et al. zählen zu den wichtigsten und häufigsten Komplikationen in absteigender Häufigkeit (Tavakol et al. 2012): Kontrastmittelinduzierte Nephropathie (bis zu 14,4 %), Bradyarrhythmie (3,5 %), Hämatom am Oberschenkel (2,8 %), Heparin-induzierte Thrombozytopenie (etwa 1 - 3 % entwickeln den schwerwiegenden Typ 2), Cholesterinemolie (< 2 %), Pseudoaneurysma (0,5 - 2 %), arteriovenöse Fistel (1 %), Infektionen (< 1 %), Hypersensitivität/anaphylaktische Reaktion gegenüber Kontrastmittel (0,7 %, abhängig von verabreichtem Kontrastmittel), femorale oder retroperitoneale Blutung (0,6 % und 0,3 %), Dissektion der Iliakalgefäße (0,42 %), Tachyarrhythmie (0,1 %), Tod (0,08 %), ischämischer Schlaganfall (0,07 %), spontaner Myokardinfarkt (0,05 - 0,25 %), Dissektion der Aorta ascendens (0,04 %). Häufigere leichte Nebenwirkungen sind Hypotonie, Hypoglykämie und respiratorische Insuffizienz. Insgesamt konnte die Rate an Risiken und Komplikationen durch die Wahl des Zugangswegs über die A. radialis gesenkt werden, allerdings ist dieser nicht immer möglich und birgt spezifische Risiken.

Für unsere Studie ist die Überlegung relevant, dass TAVI-Behandelte in der Regel ein älteres und multimorbides Kollektiv darstellen. Die Komplikationen einer invasiven Koronarangiografie können hier deutlich schwerere Auswirkungen haben als in jüngeren und gesünderen Kollektiven. Es wäre demnach von großer Bedeutung und im Interesse der Gesundheit der Erkrankten, herauszufinden, ob im Rahmen der TAVI-Evaluation eine invasive Koronarangiografie trotz Abwesenheit signifikanter Koronarstenosen in der CTA erforderlich ist. Wenngleich diese Fragestellung nicht Kernpunkt der hier durchgeführten Studie ist, so ist die Formulierung dieser Hypothese doch eine ihrer Ziele.

### 1.2.3.3 Therapie

Die oberste Priorität bei der Progressionsverminderung der KHK hat die Reduktion der modifizierbaren Risikofaktoren der Atherosklerose (Knuuti et al. 2020). Dies ist am effektivsten durch eine Änderung des Lebensstils zu erreichen und umfasst beispielsweise die Vermeidung von Alkohol- sowie Tabakkonsum und Passivrauchen, abwechslungsreiche Ernährung mit geringem Anteil an gesättigten Fettsäuren, regelmäßige körperliche Aktivität und Gewichtsnormalisierung. Weiterhin sollten bestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren wie z.B. Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie oder Hypercholesterinämie konsequent (falls nötig medikamentös) behandelt werden.

In der medikamentösen Therapie der KHK unterscheidet man zwischen prognostischer und symptomatischer Therapie (Arzneimittelkommission Der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) et al. 2019): Die Thrombozytenaggregationshemmung mit der Cyclooxygenase-hemmenden Substanz Acetylsalicylsäure wird allen Erkrankten empfohlen. Bei Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen gegenüber Acetylsalicylsäure kann eine Medikation mit dem P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor-Hemmstoff Clopidogrel als Off-Label-Use erfolgen. Eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit sowohl Acetylsalicylsäure als auch Clopidogrel wird zeitlich begrenzt nach einer Stent-Implantation eingesetzt. Falls bereits eine Erkrankung mit Notwendigkeit zur oralen Antikoagulation vorliegt, sollte jedoch keine zusätzliche Thrombozytenaggregation erfolgen, sofern dafür keine explizite Indikation besteht (z.B. zeitlich begrenzt nach elektiver Stent-Implantation, dann orale Antikoagulation in Kombination bevorzugt mit Clopidogrel). Eine medikamentöse lipidsenkende Therapie mit Statinen wird allen KHK-Erkrankten empfohlen (Mach et al. 2020; Knuuti et al. 2020). Laut Literatur sind in diesem Kollektiv folgende Zielwerte anzustreben: < 70 mg/dL LDL-Cholesterin (oder Senkung um > 50%, falls der Ausgangswert 70 - 135 mg/dL beträgt), bei sehr hohem kardiovaskulärem Risiko (z.B. Zustand nach akutem Koronarsyndrom) < 55 mg/dl LDL-Cholesterin. Falls eine Hochdosis-Statintherapie nicht vertragen wird oder die maximale Statindosis keine ausreichende Senkung des LDL-Cholesterins bewirkt, ist die Kombination mit dem Cholesterin-Resorptionshemmer Ezetimib empfohlen. Eine Therapie mit Proproteinkonvertase-Subtilisin-Kexin-Typ-9-Inhibitoren wird empfohlen, sobald Erkrankte des Hochrisikokollektivs ihre Zielwerte mit der maximalen Statin- sowie Ezetimibdosis nicht erreichen. Von einer Medikation mit Betarezeptorblockern profitieren vor allem Erkrankte mit einer systolischen Herzinsuffizienz oder

linksventrikulären Dysfunktion (Collet et al. 2021). Außerdem sollte eine entsprechende orale Dauermedikation bei Zustand nach ST-Streckenhebungsinfarkt in Betracht gezogen werden.

In der symptomatischen Therapie von Angina Pectoris-Beschwerden wird allen KHK-Erkrankten das Nutzen von schnellwirksamen Nitraten empfohlen. Eine antianginöse Dauermedikation findet bei weiterhin bestehenden krankheitsbedingten Einschränkungen der Alltagsbewältigung ihren Einsatz. Die Wahl der jeweiligen Substanz wird entsprechend der Komorbiditäten und möglichen unerwünschten Nebenwirkungen der Erkrankten getroffen. Zur Auswahl stehen hierbei Betarezeptorenblocker, Kalziumkanalblocker, langwirksame Nitrate, Ranolazin und Ivabradin. Die letzteren beiden unterliegen einer spezielleren Indikationsstellung und sind daher Medikamente der zweiten Wahl.

Bei vorliegender stenosierender KHK ist bei unzureichender Wirkung der konservativen und medikamentösen Therapie die Durchführung einer Revaskularisationsmaßnahme indiziert. Bei der Auswahl des geeigneten Verfahrens unterscheidet man zwischen der PCI mit und ohne Stentimplantation sowie der Revaskularisation mittels Koronararterienbypasses. Die letztendliche Therapieform hängt von morphologisch-anatomischen Kriterien, dem Ausmaß der KHK, von den Präferenzen der Erkrankten und von Komorbiditäten ab. Auch hier entscheidet das „Herz-Team“, welcher Eingriff für Erkrankte am sinnvollsten ist. Eine Rolle bei der Entscheidungsfindung spielt der SyntaxScore als angiographischer Score zur Beschreibung des Schweregrads einer KHK. Die PCI hat ihren Vorteil im minimalinvasiven Vorgehen, birgt allerdings eine höhere Rate an benötigten Revaskularisationen. Der koronararterielle Bypass zieht eine höhere kurzfristige Mortalität mit sich, ist in puncto Langlebigkeit jedoch überlegen (Neumann et al. 2019). Die Empfehlungen für die Revaskularisationsmaßnahmen bei KHK lauten gemäß ESC Guidelines 2018 (Deb et al. 2013; Mohr et al. 2013; Neumann et al. 2019; Sipahi et al. 2014): Bei einer 1- oder 2-Gefäß-KHK ohne proximale Stenose des Ramus interventricularis anterior (RIVA) wird eine PCI empfohlen. Bei 1-Gefäß-KHK mit proximaler RIVA-Stenose sowie 2-Gefäß-KHK mit proximaler RIVA-Stenose und einem SyntaxScore  $\leq 22$  gelten PCI und koronararterielle Bypassoperation als gleichwertige Verfahren. Bei 2-Gefäß-KHK mit proximaler RIVA-Stenose und einem SyntaxScore  $> 23$ , 3-Gefäß-KHK mit SyntaxScore  $\leq 22$  und 3-Gefäß-KHK mit einem SyntaxScore  $> 23$  wird die Revaskularisation mittels koronararteriellen Bypasses empfohlen, bei letzterem eine PCI explizit nicht empfohlen. Bei

vorliegender proximaler sowie medialer Hauptstammstenose mit einem SyntaxScore  $\leq 22$  gelten PCI und koronararterieller Bypass als gleichwertige Verfahren. Sowohl bei Bifurkationsstenose des Hauptstamms, proximaler oder medialer Hauptstammstenose mit einem SyntaxScore 23 - 32 und SyntaxScore  $\geq 33$  ist eine koronararterielle Bypassoperation empfohlen.

Diabetiker stellen eine besondere Gruppe an Erkrankten dar, die zu diffuserer KHK neigt. Die Empfehlungen tendieren bei Vorliegen eines Diabetes mellitus mit steigender Komplexität der KHK zur Therapie mittels koronararteriellen Bypasses.

Prognostisch relevante Koronarstenosen sollten vor der TAVI erkannt werden und auch für die Revaskularisation vor TAVI gibt es mehrere Gründe (O'Sullivan et al. 2014). Beim TAVI-Eingriff selbst wird häufig das sogenannte Rapid Pacing verwendet. Um den Ballon bzw. die Prothese optimal platzieren zu können, wird das Herz hierbei auf etwa 180-200 Schläge pro Minute beschleunigt, was bei Vorliegen einer relevanten KHK zu einer Myokardischämie führen kann. Zusätzlich ist der Zugang zu den Koronargefäßen in der Folge eventuell erschwert, sodass sich eine PCI nach TAVI erheblich schwieriger gestalten kann. Allerdings bestehen auch Argumente gegen eine Revaskularisation vor TAVI. Zum Beispiel ist nach PCI mit Stentimplantation eine zusätzliche Thrombozytenaggregationshemmung erforderlich, was bei TAVI zu einer höheren Rate an Blutungen führen könnte. In der Zusammenschau ist eine präzise Diagnostik und Planung der Therapie einer KHK vor TAVI wichtig. Die Frage nach dem optimalen Umfang und Zeitpunkt einer Revaskularisation in diesem Kontext wurde jedoch noch nicht abschließend beantwortet und ist Gegenstand aktueller Forschungsarbeiten.

## 2. Material und Methodik

### 2.1 Studiendesign und Studienkollektiv

Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse von 192 konsekutiv in der Kerckhoff-Klinik (Bad Nauheim, Deutschland) untersuchten Erkrankten mit AS, die im weiteren Procedere für einen Aortenklappenersatz mittels TAVI zugelassen worden sind. Grundvoraussetzung für die Aufnahme in das Kollektiv dieser Studie war, dass alle relevanten Untersuchungen (CTA, invasive Koronarangiografie) an dem hiesigen Zentrum durchgeführt wurden. Als maximale zeitliche Differenz zwischen der CTA und der invasiven Koronarangiografie wurden drei Monate festgelegt. Mit dem DSCT der ersten Generation wurden 96 Erkrankte zwischen Juni 2014 und Februar 2016 untersucht, weitere 96 Erkrankte mit dem DSCT der dritten Generation zwischen April 2016 und April 2017. In der Übergangs- und Umstellungsphase von der ersten zur dritten Generation (Februar bis April 2016) wurden keine Daten von erkrankten Personen zur Auswertung herangezogen. Es ist von einer klinischen Einarbeitungszeit auszugehen, bei der das medizinisch-technische Personal mit dem neuen System umzugehen lernte und Untersuchungsprotokolle angepasst wurden. Um mögliche Verfälschungen auszuschließen, wurden aus diesem Zeitraum folglich keine Personen in die Studie eingeschlossen. Als Ausschlusskriterien wurden weiterhin festgelegt:

- Fehlende Datensätze
- Zeitabstand zwischen CTA und invasiver Koronarangiografie > 3 Monate
- Vorbekannte KHK
- Chronische Niereninsuffizienz (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) < 30 ml/min/m<sup>2</sup>)

Als fehlende Datensätze wurden eine extern durchgeführte CTA und/oder invasive Koronarangiografie definiert. Hiermit sollte sichergestellt werden, dass die verwendeten Bilddaten alle mit den gleichen Standards und Einstellungen erhoben wurden. Als vorbekannte KHK wurde eine solche Vordiagnose im Arztbrief (bzw. stattgehabte perkutane transluminale Koronarangioplastie mit und ohne Stentimplantation, sowie koronararterielle Bypass-Operation in der Vorgeschichte) definiert. Durch den Ausschluss von Erkrankten mit vorbekannter KHK wurde sichergestellt, dass mittels CTA die Erstdiagnose Koronarstenose bzw. KHK gestellt und mit den Ergebnissen der invasiven Koronarangiografie verglichen

werden konnte. Die schwer eingeschränkte Nierenfunktion ( $eGFR < 30 \text{ ml/min/m}^2$ ) wurde als Ausschlusskriterium definiert, da diese zu veränderter Kontrastmittelgabe (geringere Dosis, langsamere Flussrate) bei der CTA führt und die Auswertbarkeit der Koronararterien deutlich einschränken kann. Um einen qualitativen Standard der Daten und geeignete Voraussetzungen für die Messungen zu gewährleisten, wurden Betroffene, die einen oder mehrere der obigen Kriterien erfüllen, systematisch ausgeschlossen.

Um die beiden Kohorten zu vergleichen, wurden demografische Parameter wie Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, Body-Mass-Index (BMI, in  $\text{kg/m}^2$ ), kardiovaskuläre Risikofaktoren (arterieller Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Nikotin-Abusus, Adipositas/Übergewicht, familiäre Disposition) und kardiovaskuläre Vorerkrankungen wie Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz erfasst. Zwecks vergleichender Beurteilung der Gruppen in puncto Schweregrad der Herzinsuffizienz wurde das Ausmaß an Dyspnoe nach NYHA (New York Heart Association classification) herangezogen (Atherton et al. 2018). Weiterhin wurden zwei Risiko-Scores errechnet, der European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II (EuroSCORE II) und der Society of Thoracic Surgeons Score (STS-Score). Beide errechneten Werte dienen zur Vorhersage der postoperativen Mortalität und Morbidität nach einer herzchirurgischen Maßnahme, beziehen jedoch unterschiedliche Parameter die Bestimmung mit ein. Der EuroSCORE II ist eine Modifikation des 1999 publizierten EuroSCORE und stellt ein Risikomodell dar, das eine präzise Vorhersage der Mortalitätsrate nach kardialen Operationen erlaubt (Nashef et al. 2012). Der STS-Score wurde 2007 entwickelt und dient ebenso wie der EuroSCORE II der Einschätzung der Mortalität nach einer Herzoperation (Metzler & Winkler 2012). Zur Beurteilung beider Scores gilt: Niedrige Werte legen hierbei eine geringere postoperative Mortalität nahe. Aus der echokardiografischen Untersuchung wurden das Untersuchungsdatum, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, der mittlere und maximale systolische Druckgradient über der Aortenklappe ( $P_{\text{mean}}$  und  $P_{\text{max}}$ , respektive) sowie die KÖF (berechnet mittels Kontinuitätsgleichung) protokolliert. Aus der CT-Bildserie und dem CTA-Untersuchungsprotokoll wurden folgende Parameter entnommen: Untersuchungsdatum, Kontrastmittelmenge, Herzrhythmus und -frequenz während der Untersuchung, ionisierende Strahlung (Dosis-Längen-Produkt, effektive Dosis, Röhrenspannung), subjektive Bildqualität auf einer Likert-Skala (von 1 - 5), Auswertbarkeit der Koronarsegmente (1 - 15 mögliche Segmente, nach dem Segmentmodell der American Heart Association (Austen et al. 1975)), objektive Bildqualität (Signal-Rausch-Verhältnis („Signal-to-Noise Ratio“; SNR) und Kontrast-Rausch-Verhältnis („Contrast-to-Noise Ratio“;

CNR)) sowie das Vorliegen einer Koronarstenose als prozentuale Lumenreduktion in der CTA und bei Vorliegen von Stenosen  $\geq 50\%$  ebenfalls die Anzahl der betroffenen Koronargefäße (rangierend von 1 - 3). Die Verkalkung der Aortenklappe (Calcium-Score der Aortenklappe) und der Koronargefäße (Calcium-Score der Koronarien) sowie das Vorliegen einer Porzellanaorta wurden zusätzlich erfasst. Von der invasiven Koronarangiografie wurden ebenfalls Datum, Strahlung und das Vorliegen einer  $\geq 50\%$  Koronarstenose sowie bei vorliegenden Stenosen die Anzahl der betroffenen Koronargefäße (rangierend von 1 - 3) dokumentiert.

Alle relevanten Daten wurden aus der elektronischen Akte der Erkrankten und dem klinikinternen Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem (Hyper.PACS, ITZ Medicom GmbH & Co. KG, Willich, Deutschland) für Bilddaten der in der Diagnostik eingesetzten Medizingeräte entnommen und pseudonymisiert ausgewertet. Alle Erkrankten wurden umfassend über die jeweiligen Untersuchungen aufgeklärt und gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung. Die Ethik-Kommission der Landesärztekammer Hessen gab ihre Zustimmung zu dieser retrospektiven Datenerhebung am 24.04.2018 (Zeichen des Votums: III/sja/kno, FF 21/2018, siehe Anhang).

## 2.2 Computertomografie-Angiografie

### 2.2.1 Verwendete Computertomografie-Systeme

Bei den hinsichtlich der Auswertbarkeit der Koronargefäße in der TAVI-Evaluations-CTA verglichenen CT-Systemen handelt es sich um DSCT-Geräte der ersten und dritten Generation (SOMATOM Definition und SOMATOM Force, SIEMENS Healthineers, Forchheim, Deutschland). Das CT-System der ersten Generation ist ein 64-Zeilen-DSCT. Als erstes seiner Bauart verfügt es über ein Dual-Energy-System und prägt damit den Eintritt in diese Technologie. Als Stellvertreter der dritten Generation wurde ein 192-Zeilen-DSCT verwendet. **Tabelle 3** zeigt einen Vergleich der technischen Datenblätter beider DSCT-Generationen. Beide Computertomografen sind in der klinischen Nutzung weit verbreitet. In der Kerckhoff-Klinik (Bad Nauheim, Deutschland) arbeitete man bis April 2016 mit einem DSCT der ersten Generation und rüstete anschließend auf ein System der dritten und aktuellsten Gerätegeneration auf.

**Tabelle 3:** Technische Datenblätter SOMATOM Definition und SOMATOM Force nach Produktinformationen des Herstellers (SIEMENS Healthineers; SIEMENS Healthineers)

	SOMATOM Definition	SOMATOM Force
Schichten	128 (2x 64)	384 (2x 192)
Rotationszeit (s)	≤ 0,30	≤ 0,25
Zeitliche Auflösung (ms)	≤ 150	≤ 66
Generatorpower (kW)	80 - 100	240 (2 x 120)
kV-Schritte (kV)	70, 80 - 140 (in 20 kV-Schritten)	70 - 150 (in 10 kV-Schritten)
Räumliche Auflösung (mm)	0,33	0,24
Max. Scangeschwindigkeit (mm/s)	192	737
Aufladbares Gewicht (kg)	≤ 307	≤ 307
Gantry-Öffnung (cm)	78	78

Die Daten sind angegeben als absolute Zahlen.

## 2.2.2 Untersuchungsprotokolle und Rekonstruktionsverfahren

Alle CTA-Untersuchungen wurden mit einem DSCT entweder der ersten (SOMATOM Definition) oder der dritten (SOMATOM Force) Generation durchgeführt. Da es sich um eine retrospektive Untersuchung handelt, wurde kein studienspezifisches Scanprotokoll verwendet. Die detaillierten Protokolle der jeweiligen DSCT-Generation für die CT-Herzacquisition zeigt **Tabelle 4**. Vor der Untersuchung erfolgte keine Medikamentenapplikation (Betablocker, Nitroglycerin).

Zunächst wurde eine Übersichtsaufnahme von Thorax, Abdomen und Pelvis angefertigt, um die nachfolgenden Untersuchungen (vor allem den Zugangsweg für die TAVI) zu planen. Für die initiale Bestimmung des Calcium-Scores der Aortenklappe wurde der Scanbereich bei beiden DSCT-Generationen von der Carina tracheae bis zum Apex des Herzens gewählt und in kranio-kaudaler Richtung EKG-getriggert durchgeführt (mit 120 kVp Röhrenspannung und 80 mAs Röhrenstrom). Die Datenrekonstruktion wurde in der diastolischen Phase unter Verwendung einer Schichtdicke von 3 mm und einem dedizierten Faltungskern (B36 oder Qr36) vorgenommen. Das zweiteilige Protokoll für die CTA mit einmaliger Kontrastmittel-Bolusgabe beinhaltete eine kardiale und eine anschließende aorto-ilio-femorale CTA-Aufnahme. Auch hier reichte die Bildaufnahme von der Carina tracheae bis zum Apex des Herzens. Die Kontrastmittelgabe erfolgte durch einen peripheren

intravenösen Zugang der Größe 18 oder 20 gauge cubital bzw. antecubital mit einer Geschwindigkeit von 4 ml/s, gefolgt von 50 ml Kochsalzlösung. Die kardiale CT-Erfassung begann automatisch über Kontrastmittel-Bolus-Tracking mit einer Verzögerung von 10 s, nachdem die Signalabschwächung in der aufsteigenden Aorta den vordefinierten Wert von 120 Hounsfield-Einheiten erreicht hatte. In jedem Fall wurde eine systolische und diastolische Bildrekonstruktion (30 - 40% bzw. 70 - 80% der Herzphase) des kardialen Abschnittes mit einer Schichtdicke von 0,6 mm vorgenommen. Bei der sich caudal anschließenden Darstellung der Aorta descendens und der iliofemorale Achse war kein EKG-Triggern erforderlich. Für die Datenrekonstruktion jedes Abschnitts des CT-Scans kam ein jeweils spezifischer Faltungskern zur Anwendung.

**Tabelle 4:** *Protokolle der DSCT-Systeme bei der kardialen Bildakquisition*

---

	1. Generation DSCT	3. Generation DSCT
Kollimation (mm)	2 x 64 x 0,6	2 x 192 x 0,6
Gantry-Rotationszeit (s)	0,33	0,25
Kontrastmittel (ml)	108,9 ± 9,57	66,97 ± 7,1
Röhrenspannung (kVp)	117,7 ± 6,4	88,8 ± 14,1
Röhrenstromprodukt (mAs)	232,7 ± 62,7	352,76 ± 88,8
Vaskulärer Rekonstruktionskern	B36f oder B46f	Bv36 oder Bv46

---

Die Ergebniswerte sind angegeben als absolute Zahlen sowie als Mittelwert ± Standardabweichung.

DSCT: Dual-Source-Computertomografie

## **2.3 Erfassung von Kontrastmittelmenge und Strahlung**

Sowohl Kontrastmittelmenge als auch abgegebene Strahlung können aus dem Untersuchungsprotokoll der Erkrankten entnommen werden. Die Kontrastmittelmenge wird als ml-Anzahl angegeben, gefolgt von einer weiteren Angabe für die nachfolgend injizierte Kochsalzlösung (in der Regel 50 ml). Als Maß für die Exposition der Erkrankten gegenüber Röntgenstrahlung wird das totale Dosis-Längen-Produkt in der Einheit mGy\*cm angegeben. Als weiterer Parameter der Strahlendosis wurde in der CTA die Röhrenspannung (in kVp) gemessen. Zusätzlich wurde das Dosis-Flächen-Produkt ermittelt, das bei der invasiven Koronarangiografie auf Erkrankte wirkt.

## **2.4 Diagnostische Genauigkeit zum Nachweis einer koronaren Herzkrankheit**

Alle Datensätze der kardiovaskulären Bildgebung wurden mithilfe einer dedizierten offline-Arbeitsstation (syngoVia; SIEMENS Healthcare, Forchheim, Deutschland) analysiert. Die Bilderserien wurden in zufälliger Reihenfolge ausgewertet und die Bildparameter waren voreingestellt (Weite: 600; Länge: 200), jedoch konnte der Untersucher individuelle Anpassungen vornehmen. Dadurch wurden die Voraussetzungen geschaffen, dass die CTA-Bildserien optimal ausgewertet werden konnten.

Eine relevante Stenose wurde als Verengung von mehr als 70% (bzw. mehr als 50% im Hauptstamm der Arteria coronaria sinistra) des Gefäßlumens in den Bildserien der CTA definiert (CAD-RADS  $\geq 4$ ). Die Messung wurde nach den Standards für die Detektion von Koronarstenosen in der CTA durchgeführt (Cury et al. 2016). Nicht auswertbare Koronararterien wurden als Hinweis für eine KHK mit totalem Verschluss des Gefäßes angesehen. Der Untersucher war ein Kardiologe mit 5 Jahren Erfahrung in der kardiovaskulären Bildgebung, der gegenüber der jeweiligen DSCT-Generation, der Krankengeschichte der Untersuchten sowie den Ergebnissen aus der invasiven Koronarangiografie verblindet war. Wie bereits unter 1.2.3.2 beschrieben, ist der aktuelle Goldstandard für die Diagnosestellung der Koronarstenose die invasive Koronarangiografie (Knuuti et al. 2020). Da alle Erkrankten sowohl eine CTA als auch eine invasive

Koronarangiografie erhielten, wurden anschließend die Ergebnisse beider Untersuchungen verglichen.

## 2.5 Bildqualität

### 2.5.1 Objektive Bildqualität

Um die objektive Bildqualität zu messen, wurden zwei Parameter zur Bestimmung herangezogen: SNR und CNR. Mithilfe dieser beiden Verhältnisgrößen kann ermittelt werden, wie viel nützliches Signal (Bildinformation) und wie viel störendes Signal (sogenanntes Bildrauschen) in den CTA-Bilderserien vorhanden ist. Beide Parameter können sowohl über die Hardware (materielle Komponente der technologischen Geräte) als auch über die Software (digitale Komponente, z.B. Programme) modifiziert und optimiert werden. Bessere Werte in einer DSCT-Generation bei Nutzung derselben Software würden also auf einen technologischen Fortschritt der Geräte bezüglich der Hardware hindeuten.

Die SNR wird definiert als Verhältnis eines Nutzsignals zu einem überlagernden Rauschsignal. Sie beschreibt demnach, wie viel nützliche Bildinformation im Vergleich zu störender Bildinformation (z.B. Artefakte) vorliegt. Die hierfür geltende folgende Formel beruht auf der Division des durchschnittlichen Nutzsignals durch das durchschnittliche Rauschsignal (Shen et al. 2015):

$$\text{SNR} = \frac{\text{Signalstärke (in der Koronararterien)}}{\text{Standardabweichung des Bildrauschens (in der Aorta Ascendens)}}$$

SNR: Signal-to-Noise-Ratio

In unserer Studie verwendeten wir wie in der angegebenen Quelle die durchschnittliche Signalstärke in den Koronararterien als Nutzsiegel und die Standardabweichung der durchschnittlichen Signalstärke in der Aorta ascendens als Rauschsignal.

Die CNR ist eine weitere Möglichkeit zur Bestimmung der objektiven Bildqualität. Weiterentwickelt aus der SNR beschreibt auch sie das Verhältnis von Bildinformation zu Bildrauschen, wenn auch mithilfe einer komplexeren Berechnung: Durch das Einbringen einer zweiten Variablen (hier das perikardiale Fettgewebe) werden signifikante

Unterschiede in der Bildqualität besser dargestellt. Die Formel hierfür lautet (Shen et al. 2015):

$$\text{CNR} = \frac{\text{Signalstärke (Koronararterien)} - \text{Signalstärke 2 (perikardiales Fettgewebe)}}{\text{Standardabweichung des Bildrauschens (Aorta Ascendens)}}$$

CNR: Contrast-to-Noise-Ratio

Zur Berechnung dieser Parameter müssen in der CTA-Bildserie jeweils mehrere verschiedene Messpunkte festgelegt werden. Als solche wurden folgende Lokalisationen in den Bilderserien eingestellt und mithilfe einer ROI (Region of Interest; Werkzeug zum Messen der Stärke der Röntgenstrahlen (in HU) und deren Standardabweichung in bestimmten vordefinierten Arealen) ausgemessen: Rechte Koronararterie und linke Koronararterie (größtmögliche Messung, ohne dass Gefäßwände oder Plaques in den Zirkel eingeschlossen wurden oder ihn berührten), rechtes und linkes perikardiales Fettgewebe (jeweils 10 mm<sup>2</sup>) sowie Aorta ascendens (200 mm<sup>2</sup>). Wie bereits in der oben angegebenen Quelle wurde auch in unserer Messung die Standardabweichung der Röntgenstrahlenstärke der Aorta ascendens als Signalrauschen definiert. Die entsprechenden Werte wurden dann in die Formeln eingesetzt und sowohl SNR als auch CNR für beide Koronarhauptstämme einzeln berechnet.

Der Untersucher war ein für das Projekt zuständiger Medizinstudent im achten Fachsemester, engmaschig kontrolliert von einem Kardiologen mit 5 Jahren Erfahrung in der kardiovaskulären Bildgebung. Beide Untersucher waren gegenüber der DSCT-Generation, der Krankengeschichte der Untersuchten und den sonstigen Vorbefunden verblindet.

## 2.5.2 Subjektive Bildqualität

Die subjektive Bildqualität wurde als Wert von 1 - 5 auf einer 5-Punkte Likert-Skala gemessen (Rensis Likert 1932; Keeble et al.). Der Wert 1 entspricht hierbei einer sehr schlechten und der Wert 5 einer exzellenten Bildqualität. Als gute Bildqualität wurde eine Bewertung von 4 oder mehr Punkten definiert. Weiterhin wurden die Koronarsegmente einzeln nach ihrer Beurteilbarkeit bewertet. Hierbei wurde das Segmentmodell der American

Heart Association verwendet (Austen et al. 1975), wobei die Koronargefäße in 15 Segmente eingeteilt werden. Somit stellt ein Wert von 15 das höchste erreichbare Ergebnis dar und spiegelt 15 von 15 auswertbaren Koronarsegmente wider. Demgegenüber ist 0 das niedrigste erreichbare Ergebnis und bedeutet, dass kein einziges Koronarsegment auswertbar war. Beide subjektiven Messungen wurden von einem Kardiologen mit 5 Jahren Erfahrung in der kardiovaskulären Bildgebung durchgeführt, der gegenüber DSCT-Generation, Krankengeschichte der Untersuchten und Ergebnissen der invasiven Koronarangiografie verblindet war.

## **2.6 Invasive Koronarangiografie**

Die invasive Koronarangiografie wurde entsprechend dem standardisierten klinischen Protokoll durchgeführt. Stenosen von mehr als 50 % wurden als Hinweis für eine KHK gewertet. Für den Fall einer moderaten Stenose mit unklarer Relevanz (fragliche Beeinträchtigung des Blutflusses) wurde zusätzlich die fractional flow reserve-Messung eingesetzt. Dafür würde eine Hyperämie mithilfe einer intravenösen Adenosin-Gabe mit einer Rate von 140 µg/kg/min induziert. Werte in der Messung von kleiner gleich 0,80 wurden als Marker für hämodynamisch relevante Stenosen definiert.

## **2.7 Statistische Auswertung**

Die gemessenen und aus den Krankenakten übernommenen Werte wurden in einer Tabelle gesammelt und pseudonymisiert ausgewertet. Die Beurteilung hinsichtlich der Normalverteilung wurde mittels Kolmogorov-Tests vorgenommen (Rosenthal 1968). Stetige Variablen wurden als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt oder aber als Median mit Interquartilsabstand (IQR (Interquartile range): 1. Interquartil - 3. Interquartil), sofern keine Normalverteilung vorlag. Diskrete Variablen wurden als totale Anzahl mit dazugehöriger Frequenz oder Prozentzahl dargestellt (n (%)).

Für die Auswertung der diskreten Variablen wurde der exakte Test nach Fisher berechnet, um mögliche Unterschiede zwischen den beiden DSCT-Generationen zu finden (Kim 2017). Für die Untersuchung auf mögliche Unterschiede der stetigen Variablen

zwischen den beiden DSCT-Generationen wurden jeweils zwei nichtparametrische Tests - der Median-Test und der Kruskal-Wallis-H-Test - verwendet, da keine Normalverteilung vorlag (Brown & Mood 1951; Kruskal & Wallis 1952).

Der aktuelle Goldstandard für die Diagnosestellung der Koronarstenose ist die invasive Koronarangiografie (Knuuti et al. 2020), demnach wurden die Ergebnisse dieser Untersuchung als Referenzwert für alle weiteren Messungen und Berechnungen benutzt. Um die Genauigkeit zu quantifizieren, mit der man mittels CTA Koronarstenosen erkennen kann, wurden Genauigkeit, Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert für diese Untersuchung berechnet. Die Parameter wurden mithilfe einer Vierfelder-Tafel ausgewertet. Weiterhin wurde eine Analyse der ROC-Kurven (Receiver Operating Characteristic, auch Grenzwertoptimierungskurve) vorgenommen. Diese Analyse erlaubt es, visuell die Richtig-Positiven-Rate gegen die Falsch-Positiven-Rate aufzurechnen und somit die Klassifizierungsfähigkeit der Untersuchungsmethode festzustellen. Zur weiteren Beurteilung wurde die AUC (Area under the Curve) inklusive Standardfehler berechnet (Hanley & McNeil 1982), die ein Integral des Graphen darstellt. Hier entspricht die AUC der Diagonalen einem Wert von 0,5. Werte  $> 0,5 - 1$  entsprechen einer hohen Klassifizierungsfähigkeit, wobei die Höhe des Wertes mit der Stärke der Klassifizierungsfähigkeit korreliert. Für die Analysen und die Erstellung der Graphen wurde eine Statistiksoftware genutzt (MedCalc (Version 19.7.4); MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgien). Außerdem wurde die Intraobserver-Variabilität der diagnostischen CTA-Auswertung mithilfe Cohen's  $\kappa$  errechnet, wobei die zweiten Messungen mindestens 6 Monate von der ersten Messung getrennt waren.

Als statistisch signifikant wurde für alle Variablen ein zweiseitiges Niveau von  $p < 0,05$  definiert.

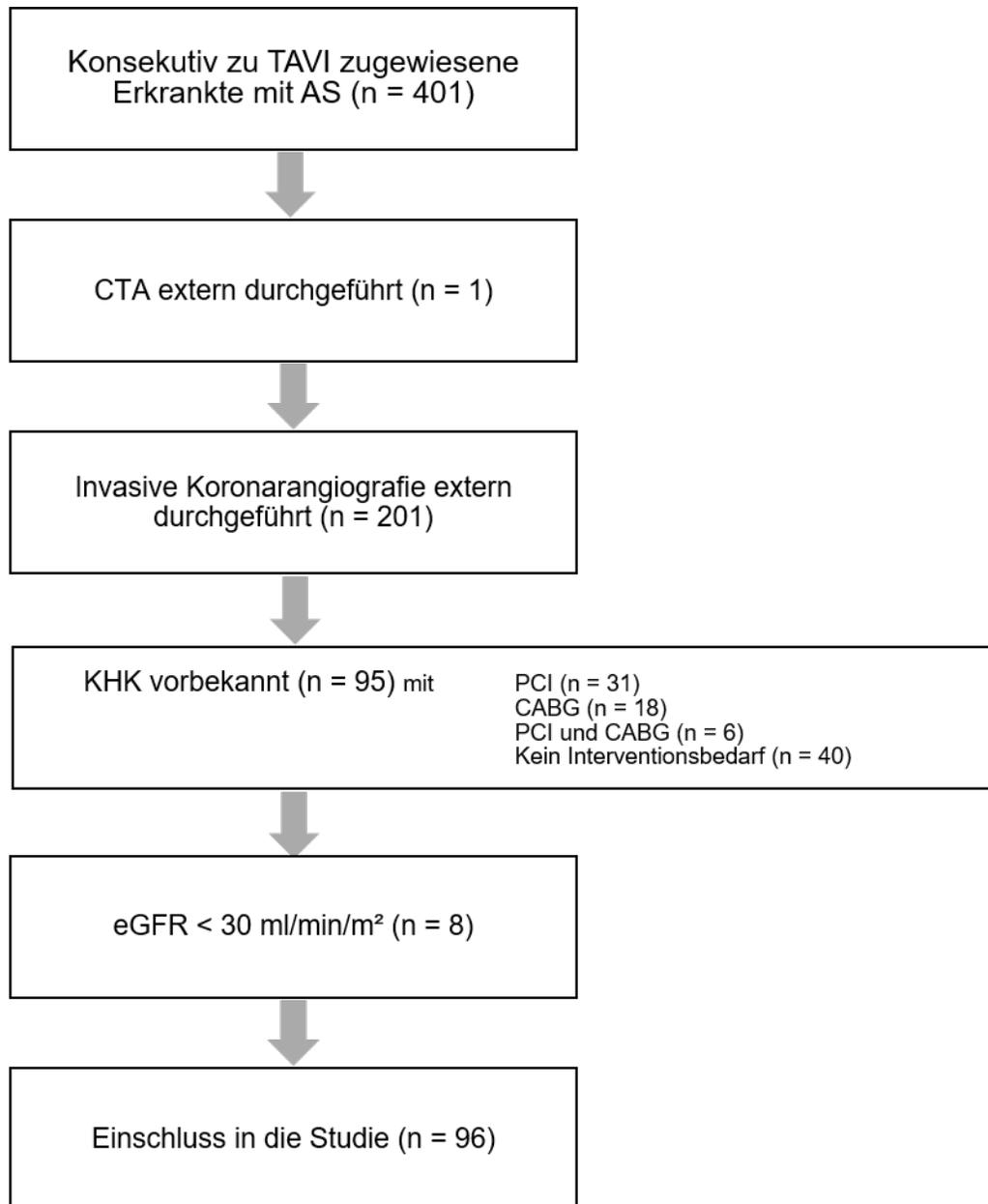
## 3. Ergebnisse

### 3.1 Studienkollektiv

Es wurden insgesamt 192 an AS erkrankte Personen mit 576 Koronargefäßen in die Studie eingeschlossen, jeweils 96 Betroffene waren dabei mit der ersten bzw. dritten DSCT-Generation untersucht worden. Von den insgesamt 787 konsekutiven Erkrankten, die im Zeitraum zu TAVI zugewiesen worden waren und eine präprozedurale Evaluation durchlaufen hatten, waren 176 Personen wegen einer vorbekannten KHK, 402 Personen wegen eines inkompletten Datensatzes (401 wegen extern durchgeführter invasiver Koronarangiografie, einer wegen extern durchgeführter CTA), und 17 Personen wegen schwerer Niereninsuffizienz ( $eGFR < 30 \text{ ml/min/m}^2$ ) von der Studie ausgeschlossen worden. In Summe waren in der Gruppe der ersten Generation DSCT 305 Erkrankte und in der dritten Generation DSCT 290 Erkrankte von der Studie ausgeschlossen worden ( $p = 0,82$ ). Es zeigte sich ein mittlerer koronarer Calcium-Score von 490, entsprechend einer fortgeschrittenen Koronarverkalkung. Bei 43,2 % der Personen wurde in der invasiven Koronarangiografie eine KHK diagnostiziert.

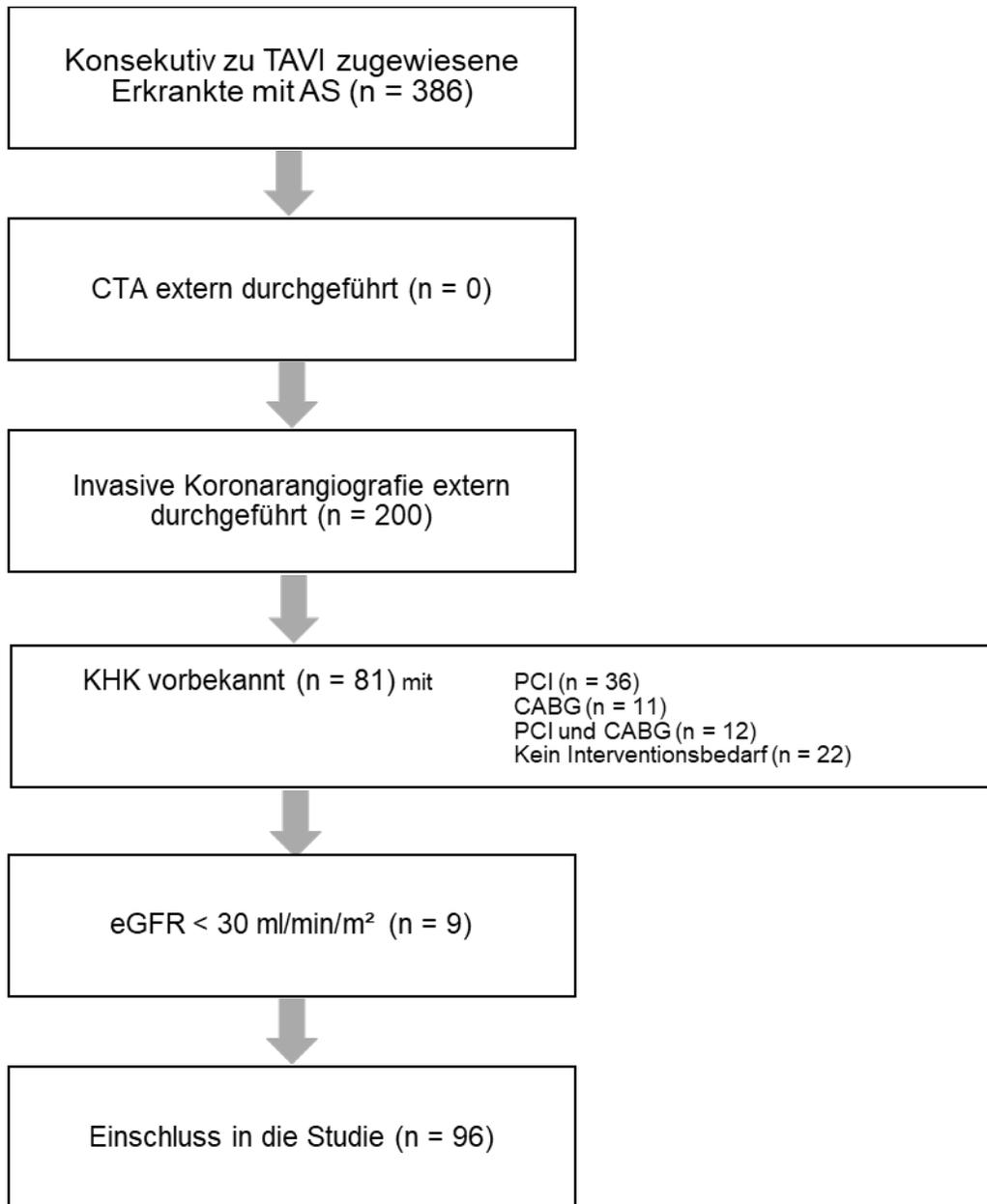
In den **Abbildungen 4 - 6** ist dargestellt, wie sich das Studienkollektiv sowohl für die jeweilige DSCT Generation im Einzelnen als auch für die Studie im Gesamten nach der Berücksichtigung der Ausschlusskriterien zusammensetzte.

**Abbildung 4:** Erste Generation DSCT - Auswahl des Studienkollektivs



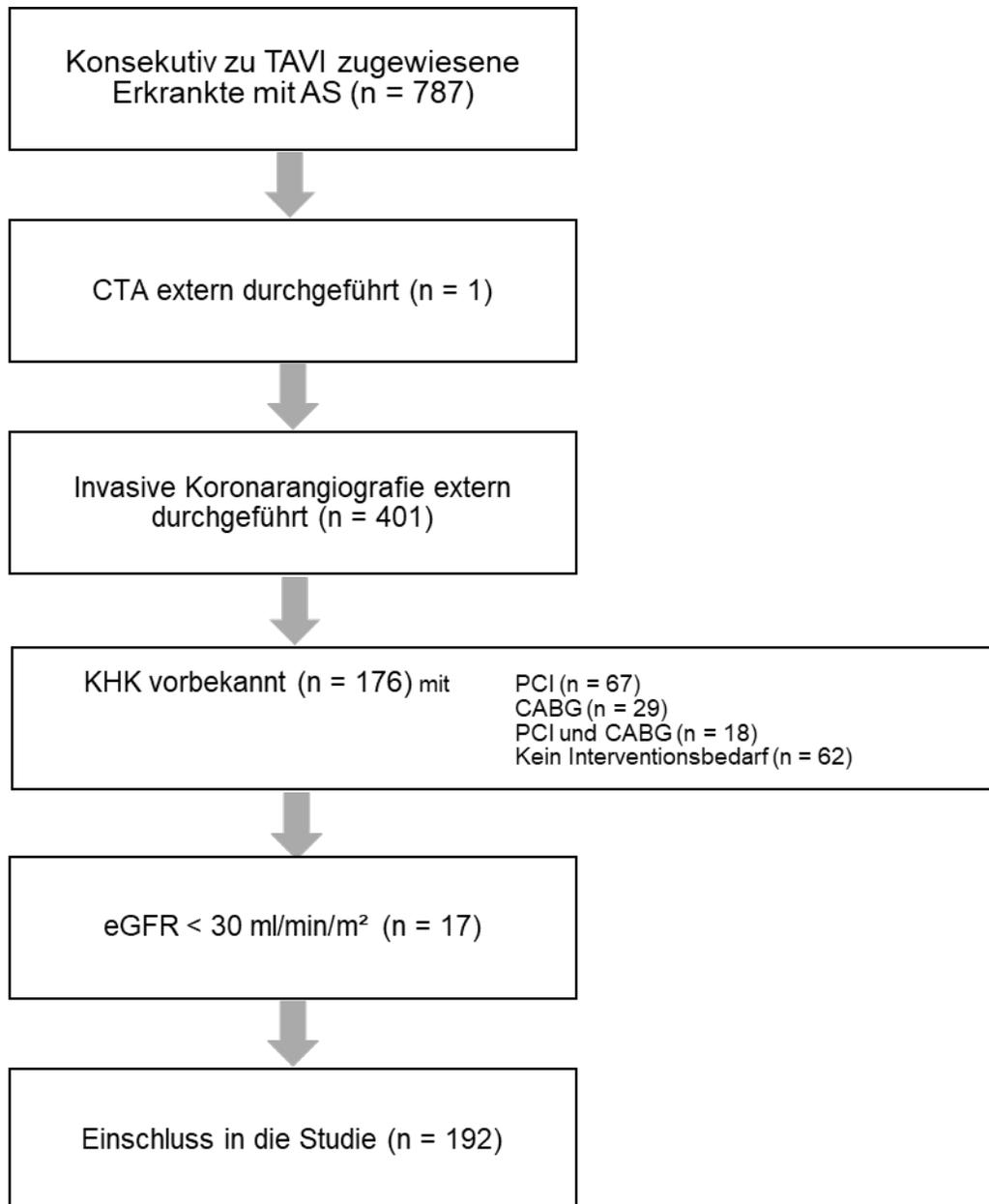
AS: Aortenklappenstenose; CABG: koronararterielle Bypassgraft-Operation; CTA: Computertomografie-Angiografie; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; PCI: perkutane koronare Intervention; TAVI: Transkatheter-Aortenklappenimplantation

**Abbildung 5:** Dritte Generation DSCT - Auswahl des Studienkollektivs



AS: Aortenklappenstenose; CABG: koronararterielle Bypassgraft-Operation; CTA: Computertomografie-Angiografie; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; PCI: perkutane koronare Intervention; TAVI: Transkatheter-Aortenklappenimplantation

**Abbildung 6:** Gesamte Studie - Auswahl des Studienkollektivs



AS: Aortenklappenstenose; CABG: koronararterielle Bypassgraft-Operation; CTA: Computertomografie-Angiografie; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; PCI: perkutane koronare Intervention; TAVI: Transkatheter-Aortenklappenimplantation

**Tabelle 5** stellt demografische und laborchemische Parameter für beide Kohorten im Vergleich dar. Weiterhin werden grundlegende Untersuchungsbefunde der Echokardiografie, der invasiven Koronarangiografie sowie die Ergebnisse der Risiko-Scores aufgezeigt. Die deskriptive Statistik ergab, dass für keinen der für die Studie ausgewählten Parameter eine Normalverteilung vorliegt. Die Kohortengröße jeder DSCT-Generation betrug  $n = 96$ .

Bezüglich der demografischen Analyse zeigte sich, dass insgesamt mehr Frauen als Männer in die Studie eingeschlossen wurden. Das mittlere Alter der Erkrankten betrug 81,5 (79,0 - 85,9) Jahre für die Gruppe der ersten bzw. 82,4 (79,8 - 85,1) Jahre für die Gruppe der dritten DSCT-Generation. Der Vergleich bezüglich des Vorkommens kardiovaskulärer Risikofaktoren ergab für das jeweilige Kollektiv (erste bzw. dritte Generation DSCT):

- Nikotinabusus: 12 (12,5%) bzw. 11 (11,46%)
- Diabetes mellitus: 24 (25%) bzw. 27 (28,13%)
- Arterielle Hypertonie: 92 (95,83%) bzw. 90 (93,75%)
- Hyperlipidämie: 23 (23,96%) bzw. 25 (26,04%)
- Familiäre Prädisposition: 5 (5,21%) bzw. 4 (4,17%)

Die Nierenfunktion lag in beiden Kohorten über der als Ausschlusskriterium definierten glomerulären Filtrationsrate von  $< 30 \text{ ml/min/m}^2$ . Wie in **Tabelle 5** erkennbar, waren die untersuchten Gruppen in Bezug auf die herangezogenen Parameter vergleichbar, da der  $p$ -Wert keinen signifikanten Unterschied aufzeigte. Erwähnenswert ist der Unterschied bezüglich der koronaren Kalklast zwischen beiden Gruppen (erste Generation DSCT bzw. dritte Generation DSCT): 658,8 (270,1 - 1148,8) HU bzw. 379,9 (96,0 - 1267,0) HU. Ein signifikanter Unterschied ergab sich hierbei jedoch nicht ( $p = 0,17$ ).

**Tabelle 5:** Charakteristika des Studienkollektivs

Variable	1. Generation DSCT	3. Generation DSCT	p-Wert
<u>Demografische Angaben und kardiovaskuläre Risikofaktoren</u>			
Weiblich (%)	60 (62,5 %)	62 (64,6 %)	0,88
Alter (Jahre)	81,5 (79,0 - 85,9)	82,4 (79,8 - 85,1)	0,80
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,6 (24,2 - 29,7)	27,1 (23,8 - 31,2)	0,86
Diabetes mellitus	24 (25,0 %)	27 (28,1 %)	0,74
Arterielle Hypertonie	92 (95,8 %)	90 (93,8 %)	0,74
Hyperlipidämie	23 (24,0 %)	25 (26,0 %)	0,87
Nikotinabusus	12 (12,5 %)	11 (11,5 %)	1,00
Familiäre Prädisposition	5 (5,2 %)	4 (4,2 %)	1,00
Vorhofflimmern	40 (41,7 %)	41 (42,7 %)	1,00
Schrittmacherpflichtigkeit	5 (5,2 %)	11 (11,5 %)	0,19
<u>Klinische und laborchemische Parameter</u>			
NYHA-Klassifikation	3 (3 - 3)	3 (2 - 3)	0,43
Kreatinin (mg/dl)	0,9 (0,8 - 1,2)	0,9 (0,8 - 1,2)	0,34
eGFR (ml/min/m <sup>2</sup> )	72,0 (54,8 - 85,0)	66,0 (49,0 - 82,5)	0,30
<u>Echokardiografische Parameter</u>			
LVEF (%)	64,5 (55,0 - 65,0)	62,0 (59,5 - 65,0)	0,98
KÖF (cm <sup>2</sup> )	0,7 (0,5 - 0,9)	0,7 (0,5 - 0,9)	0,73
P <sub>mean</sub> (mmHg)	44,0 (33,0 - 54,0)	43,5 (34,0 - 54,5)	0,95
P <sub>max</sub> (mmHg)	71,5 (50,0 - 84,5)	65,5 (53,0 - 83,5)	0,60
<u>Parameter in der CTA</u>			
Calcium-Score (HU)			
→ der Aortenklappe	2524,0 (1892,0 - 3331,0)	2421,0 (1701,0 - 3647,0)	0,73
→ der Koronarien	658,8 (270,1 - 1148,8)	379,9 (96,0 - 1267,0)	0,17
Herzrhythmus			
→ Sinusrhythmus	71 (74,0 %)	73 (76,0 %)	
→ Vorhofflimmern	24 (25,0 %)	18 (18,8 %)	0,17
→ Schrittmacherrhythmus	1 (1,0 %)	5 (5,2 %)	
Herzfrequenz (/min)	72,5 (62,5 - 80,0)	72,0 (63,0 - 80,0)	0,70
Porzellanaorta	11 (11,5 %)	24 (25,0 %)	0,02

Variable	1. Generation DSCT	3. Generation DSCT	p-Wert
<u>Risiko-Scores</u>			
EuroSCORE II	2,9 (2,1 - 4,4)	2,2 (0,9 - 3,1)	0,15
STS-Score	3,8 (2,6 - 5,5)	3,9 (2,7 - 5,3)	0,60

Die Ergebniswerte sind angegeben als n (%) oder Median (Interquartilsabstände).

AK: Aortenklappe; BMI: Body-Mass-Index; DSCT: Computertomografie; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KÖF: Klappenöffnungsfläche; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NYHA: New York Health Association;  $P_{\text{mean}}$ : mittlerer systolischer Druckgradient über der Aortenklappe (berechnet mittels Bernoulli-Gleichung);  $P_{\text{max}}$ : maximaler systolischer Druckgradient über der Aortenklappe (berechnet mittels Bernoulli-Gleichung);

### 3.2 Erfassung von Kontrastmittelmenge und Strahlung

In der CTA der ersten Generation wurden 110 (110 - 120) ml Kontrastmittel verwendet, bei der dritten Generation eine geringere Menge von 70 (70 - 70) ml. Der Unterschied ist signifikant ( $p < 0,0001$ ). **Tabelle 6** zeigt, dass auch alle erfassten Werte der abgegebenen Strahlendosis in der Kohorte der dritten Generation signifikant niedriger waren als bei Untersuchungen der ersten DSCT-Generation. Die Strahlendosis, der die Erkrankten in der invasiven Angiografie ausgesetzt waren, betrug in der Studiengruppe der ersten Generation 1082 (676 - 1970) mGy\*cm<sup>2</sup> und in der dritten Generation 794 (457 - 1258) mGy\*cm<sup>2</sup>.

**Tabelle 6:** Kontrastmittelmenge und Strahlung in der CTA

	1. Generation DSCT	3. Generation DSCT	p-Wert
Kontrastmittelmenge (ml)	110 (110 - 120)	70 (70 - 70)	< 0,0001
DLP (mGy*cm)			
- Gesamte CT	1488,5 (1072,5 - 1805,5)	955,0 (675,0 - 1632,5)	< 0,0001
- CTA	1001,0 (706,5 - 1312)	726,5 (474,0 - 1369,3)	< 0,0001
Röhrenspannung (kVP)	120 (120 - 120)	90 (80 - 90)	< 0,0001

Die Ergebniswerte sind angegeben als Median (Interquartilsabstände).

CT: Computertomografie; CTA: Computertomografie-Angiografie; DSCT: Dual-Source-Computertomografie; DLP: Dosis-Längen-Produkt

### 3.3 Prävalenz von Koronarstenosen

Die patientenbasierte Auswertung der invasiven Koronarangiografie ergab, dass insgesamt 83 aller 192 untersuchten Erkrankten mindestens ein stenosiertes Koronargefäß haben (43 %). In der gefäßorientierten Analyse zeigte sich, dass bei der ersten DSCT-Generation 100 Koronargefäße stenosiert waren (25,3 %), bei der dritten DSCT-Generation waren es 67 Gefäße (23,3 %) ( $p = 0,63$ ). Für das Studienkollektiv der ersten DSCT-Generation wurden folgende Untersuchungsergebnisse ermittelt: Bei 43 von 96 Erkrankten zeigte sich in der invasiven Koronarangiografie eine Koronarstenose. Von den gleichen 96 Teilnehmern wurden 58 mit Koronarstenose in der CTA diagnostiziert. Für das Studienkollektiv der dritten DSCT-Generation gilt: Bei 40 von 96 Erkrankten zeigte sich eine Koronarstenose in der invasiven Koronarangiografie. Von den gleichen 96 Teilnehmern wurden 50 mit einer Koronarstenose in der CTA diagnostiziert (**Tabelle 7**). In der Auswertung wurde nicht nur erfasst, wie viele Erkrankte insgesamt mit einer 1-Gefäß-, 2-Gefäß-, 3-Gefäß- oder eben keiner Gefäßerkrankung diagnostiziert wurden, sondern auch, wie viele korrekt mittels CTA dem jeweiligen Stadium der KHK zugewiesen wurden. In der DSCT der ersten Generation wurden richtig diagnostiziert: 31 von 53 Erkrankte ohne KHK, 12 von 23 Erkrankte mit 1-Gefäß-KHK, 1 von 10 Erkrankte mit 2-Gefäß-KHK und 4 von 10 Erkrankte mit 3-Gefäß-KHK. Somit wurden 48 von 96 Erkrankten korrekt diagnostiziert (50 %). In der DSCT der dritten Generation wurden richtig diagnostiziert: 41 von 56 Erkrankte ohne KHK, 12 von 20 Erkrankte mit 1-Gefäß-KHK, 8 von 13 Erkrankte mit 2-Gefäß-KHK und 4 von 7 Erkrankte mit 3-Gefäß-KHK. Somit wurden 65 von 96 Erkrankten korrekt diagnostiziert (67,7 %). Der Unterschied ist signifikant ( $p = 0,013$ ).

Zur Berechnung der diagnostischen Genauigkeit hinsichtlich des Erkennens von Koronarstenosen wurden Genauigkeit, Sensitivität, Spezifität, positiver sowie negativer prädiktiver Wert errechnet. **Tabelle 8** zeigt die Ergebnisse dieser Analyse. Gesondert soll an dieser Stelle die Differenz der Sensitivität und des negativen prädiktiven Wertes zwischen beiden verglichenen Generationen hervorgehoben werden: Für DSCT-Systeme der ersten Generation ergab sich eine Sensitivität von 83,7 % sowie ein negativer prädiktiver Wert von 81,6 %. Bei der dritten DSCT-Generation zeigte sich sowohl eine höhere Sensitivität mit 90 % als auch ein höherer negativer prädiktiver Wert mit 91 %.

**Tabelle 7: Prävalenz von Koronarstenosen in Koronarangiografie und CTA**

---

	1. Generation DSCT	3. Generation DSCT
<hr/>		
<u>Invasive Koronarangiografie</u>		
Keine KHK	53	56
1-Gefäß-KHK	23	20
2-Gefäß-KHK	10	13
3-Gefäß-KHK	10	7
<u>CTA</u>		
Keine KHK	38	46
1-Gefäß-KHK	42	28
2-Gefäß-KHK	12	17
3-Gefäß-KHK	4	5

---

Die Ergebniswerte sind angegeben als absolute Anzahl bei einer Stichprobengröße von jeweils 96 Erkrankten pro DSCT-Generation.

CTA: Computertomografie-Angiografie; DSCT: Dual-Source-Computertomografie; KHK: Koronare Herzkrankheit

**Tabelle 8:** Diagnostische Genauigkeit der CTA im Erkennen von Koronarstenosen gegenüber der invasiven Koronarangiografie

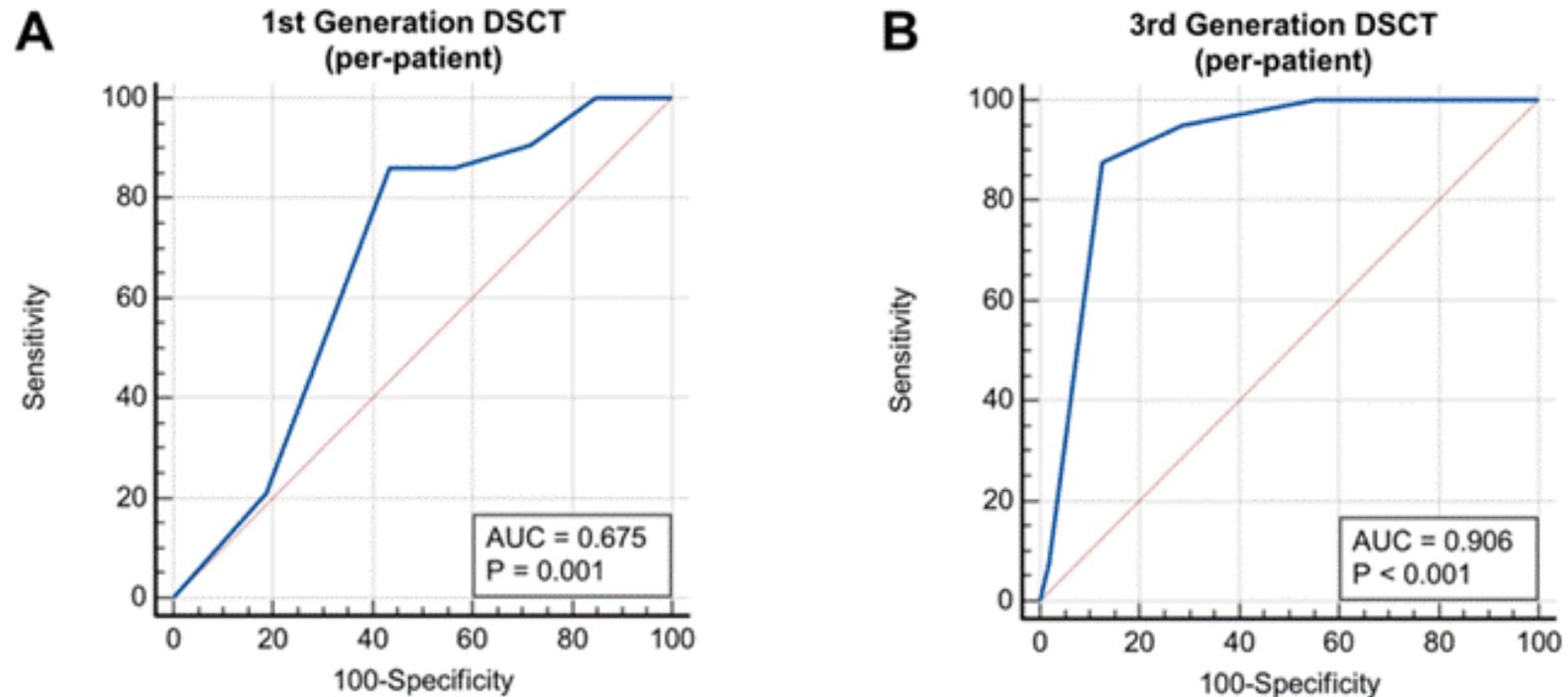
	1. Generation DSCT	3. Generation DSCT	p-Wert
<u>Invasive Koronarangiografie (diagnostischer Goldstandard)</u>			
KHK	43 (45,0 %)	40 (41,7 %)	0,77
<u>CTA - patientenbasierte Analyse</u>			
KHK	59 (61,5 %)	42 (43,8 %)	0,38
Genauigkeit (%)	69,5 (59,2 - 78,5)	87,5 (79,2 - 93,4)	
Sensitivität (%)	83,7 (69,3 - 93,2)	87,5 (73,2 - 95,8)	
Spezifität (%)	57,7 (43,2 - 71,3)	87,5 (75,9 - 94,8)	
positiver prädiktiver Wert (%)	62,1 (53,7 - 69,8)	83,3 (71,2 - 91,0)	
negativer prädiktiver Wert (%)	81,1 (67,7 - 89,8)	90,7 (81,1 - 95,7)	
<u>CTA - gefäßbasierte Analyse</u>			
KHK	100 (34,7 %)	75 (26,0 %)	
Genauigkeit (%)	83,7 (78,9 - 87,8)	91,0 (87,1 - 94,0)	
Sensitivität (%)	86,3 (76,3 - 93,2)	86,6 (76,0 - 93,7)	
Spezifität (%)	82,8 (77,1 - 87,6)	92,3 (88,0 - 95,5)	
positiver prädiktiver Wert (%)	63,0 (55,6 - 69,8)	77,3 (68,2 - 84,5)	
negativer prädiktiver Wert (%)	94,7 (90,9 - 97,0)	95,8 (92,5 - 97,7)	

Die Ergebniswerte sind angegeben als n (%) oder als % (95 % - Konfidenzintervall).

CTA: Computertomografie-Angiografie; DSCT: Dual-Source-Computertomografie; KHK: Koronare Herzkrankheit

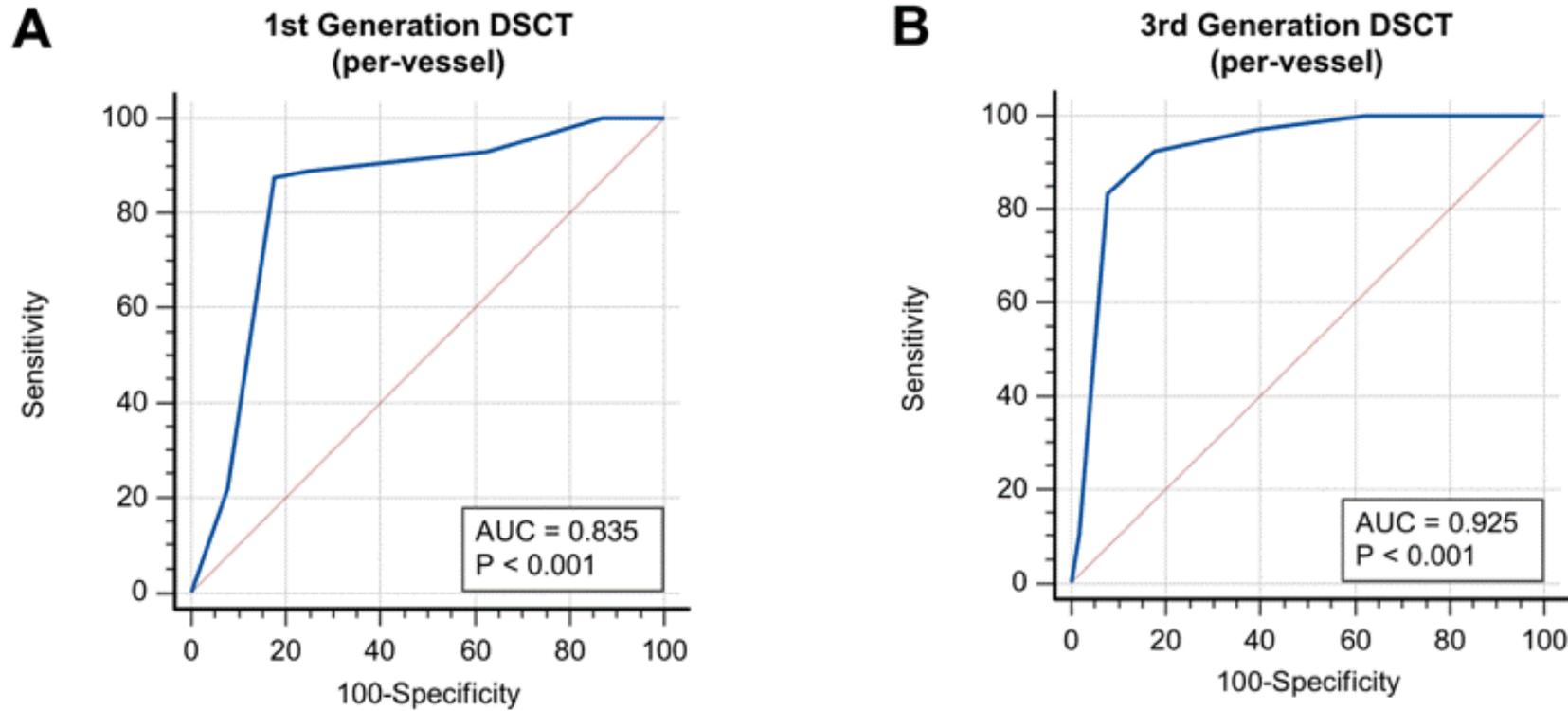
**Abbildung 7** und **8** zeigen die ROC-Kurven der patienten- und gefäßbasierten CTA-Analyse beider DSCT-Generationen. Insgesamt zeigten sich Hinweise für eine hohe Klassifizierungsfähigkeit dieser Untersuchungsmethode. Die AUC der ersten Generation war signifikant niedriger als die der dritten Generation (patientenbasiert: 0,675 (KI 0,572 - 0,767) vs. 0,906 (KI 0,829 - 0,956);  $p = 0,0002$ ; gefäßbasiert: 0,835 (KI 0,787 - 0,876) vs. 0,925 (KI 0,888 - 0,953);  $p = 0,0039$ ). In der Intraobserver-Variabilität zeigten sich sowohl für den DSCT der ersten als auch dritten Generation hohe Werte ( $\kappa = 0,75$ ; KI 0,61 - 0,89, respektive  $\kappa = 0,77$ ; KI 0,64 - 0,90).

Abbildung 7: ROC-Kurve für die patientenbasierte CTA-Analyse



AUC: Area under the Curve; CTA: Computertomografie-Angiografie; DSCT: Dual-Source-Computertomografie; P: Signifikanzniveau p (zur Diagonalen); ROC: Receiver Operating Characteristic, Grenzwertoptimierungskurve; Sensitivity: Sensitivität (Rate der richtig positiv Diagnostizierten); Specificity: Spezifität, wobei 100-Specificity die Rate der falsch positiv Diagnostizierten angibt; Durchgängiger blauer Graph: ROC-Kurve; Rote gestrichelte Gerade: Diagonale

Abbildung 8: ROC-Kurve für die gefäßbasierte CTA-Analyse



AUC: Area under the Curve; CTA: Computertomografie-Angiografie; DSCT: Dual-Source-Computertomografie; P: Signifikanzniveau p (zur Diagonalen); ROC: Receiver Operating Characteristic, Grenzwertoptimierungskurve; Sensitivity: Sensitivität (Rate der richtig positiv Diagnostizierten); Specificity: Spezifität, wobei 100-Specificity die Rate der falsch positiv Diagnostizierten angibt; Durchgängiger blauer Graph: ROC-Kurve; Rote Gerade: Diagonale

## 3.4 Bildqualität

### 3.4.1 Objektive Bildqualität

Die Berechnung sowohl der SNR- als auch der CNR-Werte zeigte Unterschiede zwischen beiden DSCT-Generationen auf. Insgesamt präsentierte sich die erste DSCT-Generation mit niedrigeren Werten bei der SNR und CNR und damit einer geringeren objektiven Bildqualität. Die errechneten  $p$ -Werte implizieren signifikante Unterschiede. Die vollständigen Ergebnisse sind in **Tabelle 9** dargestellt. Die **Abbildungen 9** und **10** zeigen Box-and-Whisker-Plots der DSCT der ersten und dritten Generation für sowohl SNR als auch CNR der rechten und linken Koronararterie.

**Tabelle 9:** Objektive Bildqualität der CTA im Vergleich der 1. und 3. DSCT-Generation

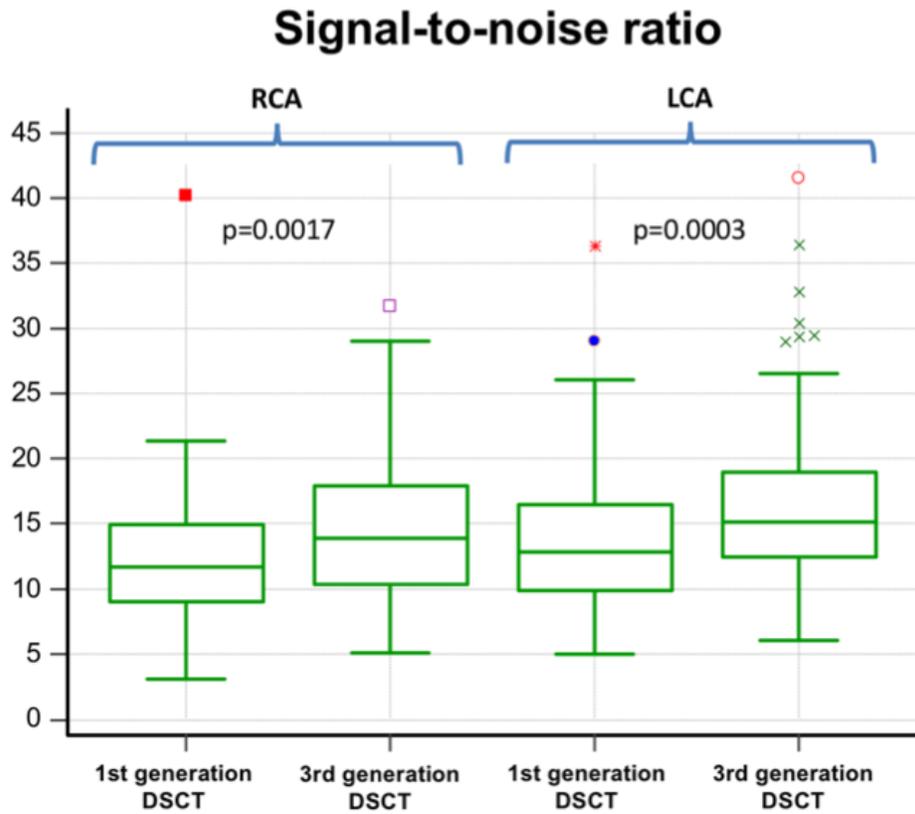
Variable	1. Generation DSCT	3. Generation DSCT	$p$ -Wert
<u>Signal-Rausch-Verhältnis</u>			
RCA	11,69 (9,06 - 14,92)	13,90 (10,39 - 17,94)	0,002
LCA	12,79 (9,92 - 16,37)	15,17 (12,47 - 18,96)	< 0,001
<u>Kontrast-Rausch-Verhältnis</u>			
RCA	13,76 (10,56 - 17,65)	15,38 (11,95 - 19,13)	0,041
LCA	15,03 (11,72 - 18,71)	17,20 (13,68 - 21,20)	0,007

Die Ergebniswerte sind aufgeführt als Median (Interquartilsabstände).

DSCT: Dual-Source Computertomografie; LCA: Linke Koronararterie;

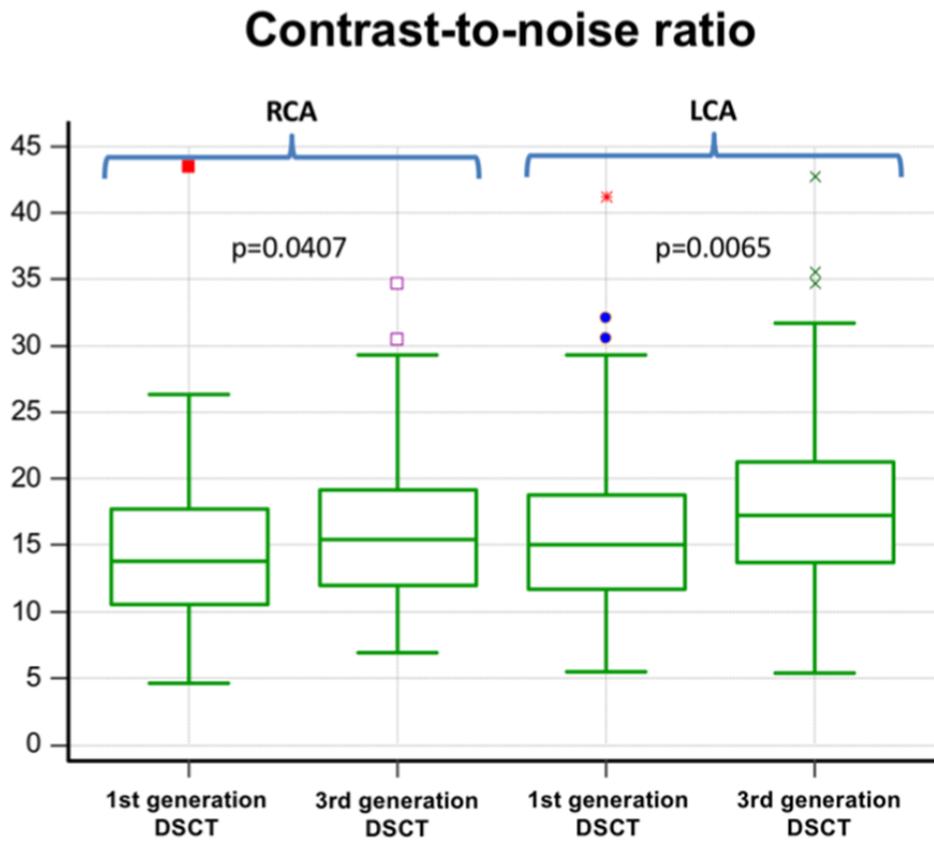
RCA: Rechte Koronararterie

Abbildung 9: Box-and-Whisker-Plot der SNR für 1. und 3. Generation DSCT



DSCT: Dual-Source-Computertomografie; LCA: Linke Koronararterie; RCA: Rechte Koronararterie; SNR: Signal-to-noise ratio; P: Signifikanzniveau  $p$

Abbildung 10: Box-and-Whisker-Plot der CNR für 1. und 3. Generation DSCT



DSCT: Dual-Source-Computertomografie; LCA: Linke Koronararterie; RCA: Rechte Koronararterie; CNR: Contrast-to-noise ratio; P: Signifikanzniveau  $p$

### 3.4.2 Subjektive Bildqualität

Die anhand der Likert-Skala bewerteten Bilderserien ergaben, dass insgesamt 86 von 192 Bildserien der Erkrankten eine zumindest gute Bildqualität hatten ( $\geq 4$  Punkte auf einer 5-Punkte Likert-Skala). Für alle 192 Teilnehmer betrug der Median 3 (2 - 4) Punkte. **Tabelle 10** demonstriert die genauen Ergebnisse der Analyse. Zusammengefasst zeigte sich für das DSCT-System der dritten Generation eine bessere subjektive Bildqualität und eine bessere subjektive Auswertbarkeit der einzelnen Koronarsegmente nach dem Segmentmodell der American Heart Association (Austen et al. 1975). In der ersten DSCT-Generation waren bei 70 von 96 Erkrankten 15 von 15 Koronarsegmente auswertbar, in der dritten Generation bei 87 von 96 Erkrankten. Insgesamt waren 1357 (94,2 %) der Koronarsegmente in der ersten DSCT-Generation und 1423 (98,8 %) der Koronarsegmente in der dritten DSCT-Generation auswertbar ( $p < 0,0001$ ).

**Tabelle 10:** Subjektive Bildqualität der CTA im Vergleich der 1. und 3. DSCT-Generation

Variable	1. Generation DSCT	3. Generation DSCT	p-Wert
Likert-Skala	3 (2 - 4)	4 (3 – 4,25)	< 0,0001
Auswertbarkeit der Koronarsegmente	15 (14 - 15)	15 (15 - 15)	0,0048

Die Ergebnismwerte sind aufgeführt als Median (Interquartilsabstände).

DSCT: Dual-Source-Computertomografie

## 4. Diskussion

Die invasive Koronarangiografie gilt als diagnostischer Goldstandard für die Beurteilung der Koronararterien. Mit der Weiterentwicklung der CT-Systeme und dem Aufkommen der DSCT eröffneten sich in den letzten Jahren neue Möglichkeiten in der radiologischen Diagnostik, vor allem auch im Bereich der kardiovaskulären Bildgebung. Die DSCT-Technologie bietet auf diesem Feld viele Vorteile: Ein bedeutender Fortschritt ist die höhere zeitliche und räumliche Auflösung mit verbesserter Darstellung des schlagenden Herzens. Allem Fortschritt zum Trotz wurde bis heute noch kein wissenschaftlicher Vergleich unterschiedlicher DSCT-Generationen bezüglich der Auswertbarkeit der Koronararterien in der prä-TAVI-Evaluations-CTA vorgenommen, um die technologischen Verbesserungen zwischen Modellgenerationen zu evaluieren.

So galt es in dieser Studie, die Unterschiede zwischen zwei DSCT-Generationen (erste (64-Zeilen-DSCT) und dritte Generation (192-Zeilen-DSCT)) im Rahmen der CTA vor TAVI insbesondere hinsichtlich Bildqualität, Kontrastmittel- und Strahlenbelastung herauszuarbeiten. Das Studienkollektiv bestand aus konsekutiv ausgewählten TAVI-Behandelten, Ausschlusskriterien waren eine vorbekannte KHK und eine stark eingeschränkte Nierenfunktion. Grundlegende Erkenntnisse der Studie waren, dass die diagnostische Genauigkeit der CTA bezüglich der Erkennung einer KHK bei DSCT-Systemen der dritten Generation signifikant höher ist. Auch bei der subjektiven und objektiven Bildqualität zeigte sich das DSCT-System der dritten Generation überlegen. Hinsichtlich potenziell schädlicher Einflüsse ergab sich: Die DSCT der dritten Generation kam mit einer niedrigeren Röhrenspannung, niedrigeren Strahlenbelastung und geringerer Kontrastmittelmenge aus. Das macht die CTA mittels 192-Zeilen-DSCT zu einem wirtschaftlicheren und weniger kostenintensiven Untersuchungsverfahren, kombiniert mit einem geringeren Gesundheitsrisiko aufgrund potenzieller Nebenwirkungen durch Strahlen- und Kontrastmittelbelastung.

## 4.1 Literaturrecherche und Vergleich mit den eigenen Ergebnissen

Bereits vorherige Studien haben sich mit diesen speziellen Rahmenbedingungen beschäftigt und analysiert, wie gut sich Koronarstenosen mittels prä-TAVI-Evaluations-CTA diagnostizieren lassen. Die eingangs erwähnte Studie von Opolski et al. demonstrierte anhand einer Kohorte von 475 TAVI-Behandelten, dass die in den Voruntersuchungen durchgeführte CTA eine Sensitivität von 98 %, eine Spezifität von 37 %, einen positiven prädiktiven Wert von 67 % und einen negativen prädiktiven Wert von 94 % in der Diagnosestellung der Koronarstenose verglichen mit dem diagnostischen Goldstandard, der invasiven Koronarangiografie, aufwies (Opolski et al. 2015). Des Weiteren erreichte die CTA ein zufriedenstellendes Ergebnis bezüglich des Ausschlusses einer KHK in folgenden Kollektiven: Erkrankte ohne vorbekannte KHK, Erkrankte ohne vorbekannte KHK und ohne kalzifizierte Koronarien und Erkrankte mit erfolgten Bypass-Graft-Operationen. Für die Analysen wurde ebenfalls ein DSCT der ersten Generation verwendet (Siemens SOMATOM Definition). Die untersuchende Person wurde verblindet und analysierte die Qualität der Bilderserien hinsichtlich der Auswertbarkeit einzelner Koronarsegmente sowie des Vorliegens signifikanter Stenosen (> 50 % des Lumens). Das Ergebnis wurde mit den Resultaten der invasiven Koronarangiografie verglichen. Trotz identischen Aufbaus der Studien zeigten die Auswertungen unserer Arbeit niedrigere Werte (erste Generation / dritte Generation) insbesondere hinsichtlich Sensitivität und negativen prädiktiven Wertes: Sensitivität 83,7 % / 90 %, Spezifität 58,5 % / 73,2 %, positiver prädiktiver Wert 62 % / 70,6 %, negativer prädiktiver Wert 81,6 % / 91 %. Mögliche Ursachen werden im Folgenden diskutiert. Hierbei werden nur die Ergebnisse der Analyse von den 96 mit dem 64-Zeilen-DSCT Untersuchten betrachtet, da auch Opolski et al. dieses Modell nutzten. Erstens verwendeten wir in unserer Studie einen höheren Schwellenwert des Stenosegrades (70% gegenüber 50 % bei Opolski et al.), um eine signifikante KHK zu definieren. Weiterhin wurden in unserer Studie Erkrankte mit vorbekannter KHK systematisch ausgeschlossen, um die Erstdiagnose dieser Erkrankung stellen zu können. Opolski et al. verfolgten dieses Ziel hingegen nicht, demnach wurden Personen mit vorbekannter KHK auch nicht ausgegliedert. Es ist nicht auszuschließen, dass deswegen bei Opolski et al. bei einem größeren Teil der Erkrankten starke atherosklerotische Gefäßveränderungen im Rahmen einer vorbekannten KHK vorlagen, während sich in unserem Kollektiv ein größerer Teil der Teilnehmer mit geringgradigen Stenosen und

grenzwertigen Sklerosierungen zeigte, bei denen eine KHK aufgrund fehlender Klinik oder fehlenden diagnostischen Hinweisen bisher nicht diagnostiziert werden konnte. Dies kann die Auswertung erschweren. Opolski et al. nutzten ein Scanprotokoll, das folgende Mittelwerte für Strahlung und Kontrastmittelvolumen ergab:  $2336 \pm 1036$  mGy\*cm,  $111 \pm 17$  ml. In unserer Studie wurden folgende Werte verwendet: 1488,5 (1076,75 – 1802,75) mGy\*cm, 110 (110 - 120) ml. Während die Kontrastmitteldosen in beiden Studien identisch waren, nutzten Opolski et al. eine erheblich höhere Strahlendosis. Das könnte Auswirkungen auf die Bildqualität sowie die Auswertbarkeit und Sichtbarkeit von koronaren Calciumablagerungen haben. Letztendlich wählten Opolski et al. mit 475 Erkrankten eine deutlich größere Studienkohorte verglichen zu der kleineren Stichprobengröße von 96 Erkrankten in unserer Studie. Kleinere Kohorten begünstigen den Einfluss, den Ausreißer auf das Gesamtergebnis haben. Rossi et al. veröffentlichten 2017 eine Studie mit 140 Erkrankten, die sowohl einer CTA als auch einer invasiven Koronarangiografie im Rahmen des TAVI-Evaluationsprozesses unterliefen (Rossi et al. 2017). Im Gegensatz zu unserer Studie verwendeten sie eine DSCT der zweiten Generation und teilten darüber hinaus das Studienkollektiv in zwei Gruppen ein: Als entscheidende Variable nutzten sie die Verkalkung der Koronargefäße (Agatston-Score). Im Kollektiv mit geringer Kalklast der Koronarien (Agatston-Score < 400 HU, 30 % der Erkrankten) ließen sich die Koronargefäße besser auswerten und die CTA war genauer als im Kollektiv mit hoher Kalklast der Koronarien (Agatston-Score > 400 HU, 70 % der Erkrankten). In unserer Studie zeigte sich ein mittlerer Agatston-Score von 658,80 (270,10 - 1148,80) HU in der ersten und 379,90 (96,00 - 1267,00) HU in der dritten Generation, es ist also insgesamt von einem Kollektiv mit höherer Kalklast der Koronarien auszugehen. Dies könnte laut Rossi et al. ein Hinweis darauf sein, warum sowohl Sensitivität als auch negativer prädiktiver Wert in unserer Arbeit niedriger als in anderen Studien ist. Annoni et al. nutzten für ihre Studie einen 256-Zeilen-Single-Source-CT und beurteilten die diagnostische Genauigkeit im Erkennen von Koronarstenosen sowie die Bildqualität der Koronargefäße im Rahmen der TAVI-Evaluation (Annoni et al. 2018). Anders als in der von uns durchgeführten Studie wurden die Erkrankten unselektiv eingeschlossen, eine vorbekannte KHK war also kein Ausschlusskriterium. Bei diesem Studiendesign trat bei Annoni et al. eine höhere Anzahl an falsch positiven Testergebnissen auf, während die Rate an falsch negativen Ergebnissen geringfügig niedriger war. Daher könnte ein zu unserer Studie vergleichbarer Untersuchungsaufbau den Wert der CTA als Schleuse für weitere invasive Diagnostik erhöhen. Ein weiterer Unterschied zwischen den Studien ist die

Einbeziehung der CT-basierten fractional flow reserve (FFR) als Maß für die funktionelle Stenoserelevanz in unserer Studie. Gohmann et al. untersuchten in einer aktuellen Studie von 2020 die Genauigkeit der CTA im TAVI-Evaluationsprozess hinsichtlich der KHK-Diagnostik verglichen mit der invasiven Koronarangiografie (Gohmann et al. 2020). Dazu wurden 420 Erkrankte mithilfe einer DSCT der zweiten Generation untersucht. Ausschlusskriterien für die Studie waren in erster Linie das Vorliegen von koronararteriellen Bypässen, ein fehlerhaftes CT-Scanprotokoll sowie ein zu großer zeitlicher Abstand zwischen CTA und invasiver Koronarangiografie (> 3 Monate). Für Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert ergaben sich Werte von 97,8 %, 45,2 %, 49,6 %, und 97,4 %. Die Schlussfolgerung dieser Studie war, dass die CTA in der TAVI-Evaluation das Potenzial haben kann, den Bedarf an invasiven Koronarangiografien und Kontrastmittelvolumen zu reduzieren. In einer groß angelegten Metastudie evaluierten van den Boogert et al. die Ergebnisse sieben verschiedener Studien (unter anderem auch inklusive den bereits beschriebenen Opolski et al.), in denen insgesamt 1275 Erkrankte untersucht wurden (van den Boogert et al. 2018). Es handelte sich stets um Kollektive TAVI-Behandelte, deren Koronararterien in der CTA beurteilt und die Ergebnisse mit der folgenden invasiven Koronarangiografie verglichen wurden. Hierbei wurden jeweils CT-Systeme unterschiedlicher Hersteller und unterschiedlicher Generationen verwendet, es wurde nicht Wert auf die technischen Eigenschaften der jeweiligen Modelle gelegt. Es zeigten sich in der Zusammenfassung folgende Ergebnisse: Eine Sensitivität von 95,3 % (95 % Konfidenzintervall (KI) 93,3 bis 96,9 %), eine Spezifität von 65,3 % (95 % KI 61,6 bis 68,9 %), ein positiver sowie negativer prädiktiver Wert von 70,8 % (95 % KI 68,6 bis 72,9 %), respektive 94,0 % (95 % KI 91,6 bis 95,8 %). Wie in den Leitlinien zur Revaskularisation vor TAVI empfohlen, wurde nur eine Koronararterienstenose des linken Haupt- oder proximalen Koronararteriensegments als signifikante KHK definiert (Baumgartner et al. 2017a). Weiterhin zeigte sich, dass die CTA die Notwendigkeit einer invasiven Koronarangiografie in 52 % bzw. 70 % (entsprechend dem festgelegten Schwellenwert für den Stenosegrad:  $\geq 50\%$  oder  $\geq 70\%$ ) reduzieren konnte.

Ein weiterer relevanter Punkt bei der Diskussion unserer Studienergebnisse ist die Schlussfolgerung bezüglich der Notwendigkeit einer invasiven Koronarangiografie, die ebenfalls Bestandteil der Umfelddiagnostik vor TAVI ist. Die unter 1.2.3.2 aufgeführten Komplikationen der invasiven Koronarangiografie sind für das in der Regel ältere und multimorbide Kollektiv der TAVI-Kohorte potenziell mit dauerhaften Einschränkungen oder

dem Tod verbunden (Tavakol et al. 2012). Gerade die schweren Komplikationen könnten Erkrankten durch entsprechende alternative Diagnostik erspart bleiben. Auswirkungen hat das nicht nur auf die Gesundheit der Betroffenen, sondern auch auf die Kapazitäten der Herzkatheterlabore und der Intensivstationen sowie Intermediate Care Units, die im seltenen Falle von Komplikationen für die postinterventionelle Überwachung der Behandelten zuständig sind. Auch die CT Untersuchung birgt mögliche Risiken und Komplikationen, diese sind jedoch in einer TAVI-Kohorte in der Regel vernachlässigbar. Bei bekannter Kontrastmittelallergie kann eine Prophylaxe mittels Prednisolon und Dimentidenmaleat vorgenommen werden, bei Gefahr einer thyreotoxischen Krise ist eine prophylaktische Gabe von Natriumperchlorat und ausreichende Hydrierung möglich. Schwangerschaften werden im TAVI-Kollektiv aufgrund des hohen mittleren Alters nicht erwartet. Früh- und Spätschäden durch Strahlung und iodhaltiges Kontrastmittel dürfen nicht unterschätzt werden, sind im Vergleich zu der schlechten Prognose einer unbehandelten AS sowie der allgemeinen altersgeschuldeten geringeren Lebenserwartung jedoch weniger relevant als in jüngeren Kollektiven. Darüber hinaus ist die Auswertung der Koronargefäße mittels CT-basierter FFR im Rahmen der CTA vor TAVI möglich, wie Michail et al. darlegten (Michail et al. 2021). In ihrer Studie untersuchten sie mithilfe der genannten Methode die Auswertbarkeit der Koronargefäße und die Genauigkeit im Erkennen von Koronarstenosen in einem Kollektiv von an AS-Erkrankten. Aufgrund des derzeitigen Entwicklungsstandes und der nicht weit verbreiteten Verfügbarkeit der CT-basierten FFR ist dies noch keine Lösung für eine flächendeckende Versorgung.

Als mögliche zukünftige Fragestellung für weitere Studien gilt daher gemäß der thematisierten Hypothese: Kann die invasive Koronarangiografie als bisheriger Goldstandard zur Detektion einer KHK im Rahmen der TAVI-Evaluation durch eine CTA abgelöst werden? In welchen Kollektiven ist dies möglich und vertretbar? Hierbei sprechen die flächendeckende Verfügbarkeit, die schnelle Durchführbarkeit, die wenigen Kontraindikationen und vor allem die geringeren Nebenwirkungen und Komplikationen für die CTA. Zur Evaluation dieses vielversprechenden Ansatzes könnte eine prospektive Studie durchgeführt werden.

## 4.2 Limitationen der Studie

Es gibt wichtige Einschränkungen dieser Studie, die an dieser Stelle erwähnt werden sollten: Erstens wird die CTA im TAVI-Evaluationsprozess in der klinischen Routine nicht zur Diagnostik einer KHK verwendet. Bei der TAVI-Evaluation liegt der Schwerpunkt der CTA-Untersuchungen auf der Messung der Aortenwurzel für eine geeignete Prothesengröße, der Darstellung der mit dem Aortenanulus verbundenen Koronarostien und der Festlegung des passenden arteriellen Zugangs. Die Darstellung der Koronarien ist durch zusätzliches Bildmaterial möglich, das für die eigentliche Untersuchung nur bedingte Relevanz hat. Demnach ist es kein standardisiertes Verfahren, dieses „Nebenprodukt“ als vollwertiges Diagnostikum zur Auswertung der Koronargefäße zu nutzen. Bewegungsartefakte und andere die Bildqualität beeinflussende Faktoren werden nicht mit letzter Konsequenz verhindert, was die Auswertbarkeit erschweren könnte. Um die DSCT-Systeme hinsichtlich ihres maximalen Potenzials, Koronarstenosen auszuschließen, richtig zu testen, müssten das Scanprotokoll und der Untersuchungsablauf angepasst werden. Zweitens war diese Studie eine retrospektive Studie. Prospektive Studien haben prinzipiell eine höhere Aussagekraft. Die Daten in retrospektiven Studien entstammen der Krankenakte und weiteren bereits vorliegenden Untersuchungsbefunden. Die erhobenen Daten retrospektiver Studien können im Vergleich zu prospektiv angelegten Studien von geringerer Qualität sein. Zudem ist die Gefahr eines Selektionsbias sowie von unentdeckten Verzerrungen durch Confounder gegeben. Eine weitere prospektive Studie zu der bereits stattgefundenen retrospektiven Untersuchung würde einer Prüfung der Hypothese dienen. Drittens wurden Erkrankte mit chronischer Nierenerkrankung ( $eGFR < 30 \text{ ml/min/m}^2$ ) und bisher bekannter KHK ausgeschlossen. Die Ergebnisse sind für diese Personengruppe nicht anwendbar. Wie bereits eingangs erwähnt, dient der Ausschluss der niereninsuffizienten Erkrankten dazu, Verfälschungen der benutzten Kontrastmittelmenge vorzubeugen. Aufgrund der schlechten Nierenfunktion führt man die CTA bei diesen Personen mit geringerem oder gar ohne Kontrastmittelvolumen durch. Dies kann zu einer schlechteren Auswertbarkeit der Bild- und Datensätze führen. Viertens blieb unsere Studie mit 96 Teilnehmern in jeder Kohorte in ihrer Größe begrenzt. Zusätzliche Studien mit größerer Teilnehmerzahl sind erforderlich, um diese Ergebnisse zu bestätigen. Wie bereits erwähnt, würde sich eine anschließende prospektive Studie zur Untersuchung der hier generierten Hypothese anbieten. Letztendlich unterschied sich außerdem zwischen den DSCT-Generationen der Calcium-Score der Koronararterien Erkrankter numerisch und könnte

Einfluss auf die Ergebnisse unserer Studie gehabt haben (kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,17$ )).

### **4.3 Schlussfolgerungen der Studie**

Wir konnten belegen, dass die Beurteilung der Herzkranzgefäße im Rahmen der prä-TAVI-Evaluations-CTA in einem bestimmten Erkrankten-Kollektiv möglich ist. Hierbei profitiert vor allem die subjektive und objektive Bildqualität von den technischen Errungenschaften: DSCT-Systeme der dritten Generation präsentierten sich dadurch mit einer deutlich erhöhten diagnostischen Genauigkeit bei der Erkennung von Koronarstenosen bei geringerem Kontrastmittelvolumen und niedrigerer Strahlendosis.

## 5. Zusammenfassung

### 5.1 Zusammenfassung auf Deutsch

**Ziel:** Die Verwendung verschiedener DSCT(Dual-Source-Computertomografie)-Generationen kann die Bildqualität, die Strahlungs-dosis und die benötigte Kontrastmittelmenge beeinflussen. Ziel dieser Studie ist es, 64- und 192-Zeilen-DSCT hinsichtlich dieser Aspekte und der Genauigkeit im Nachweis einer koronaren Herzkrankheit (KHK) in der Computertomografie-Angiografie (CTA) im Rahmen der Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) zu vergleichen.

**Material und Methoden:** Diese Studie umfasste 192 Erkrankte, die sich vor TAVI einer CTA und einer invasiven Koronarangiografie unterzogen hatten. Jeweils 96 Betroffene wurden mittels DSCT der ersten (60 Frauen, 81,50 (79,00 - 85,90) Jahre) oder dritten Generation (62 Frauen, 82,40 (79,80 - 85,10) Jahre) untersucht. Die Bildqualität (Signal-Rausch-Verhältnis (SNR), subjektive Bildqualität), die Strahlungs-dosis, die Kontrastmittelmenge und die Fähigkeit zur Erkennung einer KHK wurden gemessen und die Ergebnisse der DSCT-Generationen verglichen. Eine Stenose von  $\geq 70\%$  in der CTA wurde als signifikant definiert. Als Referenzstandard diente die invasive Koronarangiographie (KHK definiert als Stenose  $\geq 50\%$  oder fractional flow reserve  $\leq 0,80$ ).

**Ergebnisse:** Die DSCT der dritten Generation zeigte eine signifikant bessere subjektive (3 (IQR: 2 - 3) gegenüber 4 (IQR: 3 - 4,25) Punkte auf einer 5-Punkte-Likert-Skala) und objektive Bildqualität (SNR der linken Koronararterie 12,79 (IQR: 9,92 - 16,37) gegenüber 15,17 (IQR: 12,47 - 18,96)). Darüber hinaus gab es eine signifikant geringere Verwendung von Kontrastmittel (110 (IQR: 110 - 120) ml gegenüber 70 (IQR: 70 - 70) ml) und Strahlendosis (1001,00 (706,50 - 1312,00) mGy\*cm gegenüber 726,50 (474,00 - 1369,30) mGy\*cm) in der DSCT der dritten Generation. Genauigkeit, Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert zum Nachweis einer KHK waren unter Verwendung der 192-Zeilen-DSCT höher (69,80 %, 84,10 %, 57,70 %, 62,70 %, 81,10 % gegenüber 87,50 %, 87,50 %, 87,50 %, 83,30 %, 90,70 %).

**Zusammenfassung:** Die Koronararterienbeurteilung mit CTA vor TAVI ist möglich. Im Vergleich zur DSCT der ersten Generation ist hier die moderne DSCT-Technologie überlegen, die weniger Kontrastmittel und Strahlendosis verbraucht und gleichzeitig eine bessere Bildqualität und diagnostische Genauigkeit bietet.

## 5.2 Abstract in English

**Objective:** Using different dual-source computed tomography (DSCT) generations could impact image quality, radiation dose and contrast medium volume. Purpose of this study is to compare 64-slice- to 192-slice-DSCT (first/third generation) regarding those aspects and ability to detect coronary artery disease in computed tomography angiography (CTA) prior to transcatheter aortic valve implantation (TAVI).

**Material and Methods:** This study included 192 patients who had undergone CTA and invasive coronary angiography prior to TAVI. 96 patients each were scanned by first (60 women, age 81,50 (79,00 - 85,90) years) or third generation DSCT (62 women, age 82,40 (79,80 - 85,10) years). Image quality (signal-to-noise ratio (SNR), subjective image quality), radiation dose, contrast medium volume and ability to detect CAD were measured and compared between first and third generation DSCT. Significant CAD was defined as  $\geq 70$  % stenosis on CT. Invasive coronary angiography served as the reference standard (CAD defined as  $\geq 50$  % stenosis or fractional flow reserve  $\leq 0,80$ ).

**Results:** Third-generation DSCT showed significant better subjective (3 (IQR: 2 - 3) vs 4 (IQR: 3 - 4,25) points on a 5 point-Likert-scale) and objective image quality (SNR of left coronary artery 12,79 (IQR: 9,92 - 16,37) vs 15,17 (IQR: 12,47 - 18,96) respectively). Furthermore there was significant lower contrast medium usage (110 (IQR: 110 - 120) ml vs 70 (IQR: 70 - 70) ml) and radiation dose (1001,00 (706,50 - 1312,00) mGy\*cm vs 726,50 (474,00 - 1369,30) mGy\*cm) in third generation DSCT. Accuracy, sensitivity, specificity, positive and negative predictive value for detecting CAD were higher using 192-slice DSCT (69,80 %, 84,10 %, 57,70 %, 62,70 %, 81,10 % vs. 87,50 %, 87,50 %, 87,50 %, 83,30 %, 90,70 %).

**Conclusion:** The coronary artery evaluation with CTA prior to TAVI is feasible. Compared to first generation DSCT, state-of-the-art DSCT technology is superior for this purpose, using less contrast medium and radiation dose while providing better image quality and diagnostic accuracy.

## 6. Abkürzungsverzeichnis

ACS	Akutes Koronarsyndrom
AS	Aortenklappenstenose
BMI	Body-Mass-Index (in kg/m <sup>2</sup> )
CABG	Koronararterielle Bypassgraft-Operation
CCS	Chronisches Koronarsyndrom
Cf	Konversionsfaktor
CNR	Contrast-to-Noise-Ratio
CT	Computertomografie
CTA	Computertomografie-Angiografie
DFP	Dosis-Flächen-Produkt (in mGy*cm <sup>2</sup> )
(t)DLP	(totales) Dosis-Längen-Produkt (in mGy*cm)
DSCT	Dual-Source-Computertomografie
EF	Systolische linksventrikuläre Funktion, Ejektionsfraktion (in %)
eGFR	Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (in ml/min/m <sup>2</sup> )
EKG	Elektrokardiogram
FFR	Fractional flow reserve
IQR	Interquartilabstand
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KÖF	Klappenöffnungsfläche (in cm <sup>2</sup> )
NPW	Negativer prädiktiver Wert

NYHA	New York Heart Association
PCI	Perkutane koronare Intervention
PPW	Positiver prädiktiver Wert
RIVA	Ramus interventricularis anterior
ROI	Region of Interest
SNR	Signal-to-Noise-Ratio
TAVI	Transkatheter-Aortenklappenimplantation, im Englischen „transcatheter aortic valve implantation“
TEE	Transösophageale Echokardiografie
TTE	Transthorakale Echokardiografie
$V_{\text{eff}}$	Blutfluss durch die Klappe (in ml/s)
$V_{\text{max}}$	Maximale Flussgeschwindigkeit (in m/s)
WHO	World Health Organization

## 7. Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Mortalitätsrate abhängig von der Symptomatik bei Aortenklappenstenose (Braunwald 2018).....	1
<b>Abbildung 2:</b> Todesursachen nach Krankheitsarten 2017 (Statistisches Bundesamt Deutschland 2017) .....	5
<b>Abbildung 3:</b> Einteilung des Schweregrades der AS nach Baumgartner et al. (Baumgartner et al. 2017a) .....	10
<b>Abbildung 4:</b> Erste Generation DSCT - Auswahl des Studienkollektivs .....	34
<b>Abbildung 5:</b> Dritte Generation DSCT - Auswahl des Studienkollektivs .....	35
<b>Abbildung 6:</b> Gesamte Studie - Auswahl des Studienkollektivs .....	36
<b>Abbildung 7:</b> ROC-Kurve für die patientenbasierte CTA-Analyse .....	44
<b>Abbildung 8:</b> ROC-Kurve für die gefäßbasierte CTA-Analyse.....	45
<b>Abbildung 9:</b> Box-and-Whisker-Plot der SNR für 1. und 3. Generation DSCT.....	47
<b>Abbildung 10:</b> Box-and-Whisker-Plot der CNR für 1. und 3. Generation DSCT .....	48

## 8. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> <i>Einteilung der Aortenklappenstenose nach Vogelgesang (Vogelgesang et al. 2018)</i> .....	9
<b>Tabelle 2:</b> <i>Mechanische und biologische Klappenprothesen im Vergleich. Referenzen: (Kiyose et al. 2019; Vahanian et al. 2007)</i> .....	13
<b>Tabelle 3:</b> <i>Technische Datenblätter SOMATOM Definition und SOMATOM Force nach Produktinformationen des Herstellers (SIEMENS Healthineers; SIEMENS Healthineers)</i> .....	25
<b>Tabelle 4:</b> <i>Protokolle der DSCT-Systeme bei der kardialen Bildakquisition</i> .....	27
<b>Tabelle 5:</b> <i>Charakteristika des Studienkollektivs</i> .....	38
<b>Tabelle 6:</b> <i>Kontrastmittelmenge und Strahlung in der CTA</i> .....	40
<b>Tabelle 7:</b> <i>Prävalenz von Koronarstenosen in Koronarangiografie und CTA</i> .....	42
<b>Tabelle 8:</b> <i>Diagnostische Genauigkeit der CTA im Erkennen von Koronarstenosen gegenüber der invasiven Koronarangiografie</i> .....	43
<b>Tabelle 9:</b> <i>Objektive Bildqualität der CTA im Vergleich der 1. und 3. DSCT-Generation</i> ..	46
<b>Tabelle 10:</b> <i>Subjektive Bildqualität der CTA im Vergleich der 1. und 3. DSCT-Generation</i> .....	49

## 9. Anhang

### 9.1 Fallbeispiel:



CTA einer 91-jährigen Patientin, durchgeführt mittels DSCT der dritten Generation vor TAVI. Zu sehen ist eine leichtgradige koronararterielle Stenosierung (1-24%; CAD-RADS 1) und eine schwergradig verkalkte Aortenklappe. Der Calciumscore der Aortenklappe betrug in diesem Fall 1900 und weist auf eine schwergradige Aortenstenose hin, was im Anschluss echokardiografisch verifiziert wurde.

## 9.2 Ethikantrag:

### Ethik-Kommission bei der Landesärztekammer Hessen

---

Landesärztekammer Hessen, Im Vogelsgesang 3, 60488 Frankfurt/Main  
PERSÖNLICH / VERTRAULICH

Kerckhoff-Klinik GmbH  
Abteilung für Kardiologie  
Herrn Dr. med. Won-Keun Kim  
Benekestr. 2-8  
61231 Bad Nauheim

Im Vogelsgesang 3 60488 Frankfurt am Main  
Postfach 90 06 69 60486 Frankfurt am Main  
Telefon: 069 / 97672 – 119/317/314/209  
Telefax: 069 / 97672 – 377  
E-Mail: ethikkommission@laekh.de  
Internet: www.laekh.de

---

Ihr Zeichen

(bitte immer angeben)  
Unser Zeichen:  
III/sja/kno  
**FF 21/2018**

Datum:  
24. April 2018

**Vergleich von erster versus dritter Generation Dual-Source Computertomographie für den Nachweis einer koronaren Herzerkrankung bei Evaluation von Patienten für eine transkatheter Aortenklappenimplantation**

**Ihr Schreiben vom 08.02.2018, hier eingegangen am 13.02.2018**

Sehr geehrter Herr Dr. Kim,

wir bestätigen den Eingang des Antrags vom 08.02.2018.

Gegen die Durchführung der Studie

**Vergleich von erster versus dritter Generation Dual-Source  
Computertomographie für den Nachweis einer koronaren Herzerkrankung  
bei Evaluation von Patienten für eine transkatheter  
Aortenklappenimplantation**

bestehen weder berufsethische noch berufsrechtliche Bedenken.

Dieses Vorhaben wurde gemäß § 8 Abs. 6 der Satzung der Ethik-Kommission bei der Landesärztekammer Hessen außerhalb einer Sitzung beraten.

Die Ethik-Kommission geht davon aus, dass bei der Einsichtnahme der Unterlagen § 12 Hessisches Krankenhausgesetz in Verbindung mit § 33 Hessisches Datenschutzgesetz eingehalten wird.

Sie geht zudem davon aus, dass eine klinikinterne Auswertung vorgesehen ist, bei der die eigentlichen Akten in der Klinik verbleiben, die Datensicherheitsmaßnahmen gewährleistet sind und die datenschutzrechtlichen Vorschriften eingehalten werden.

Es wird darauf hingewiesen, dass Änderungen oder Erweiterungen des Versuchsplanes der Ethik-Kommission anzuzeigen sind und ggf. eine erneute Beratung erforderlich wird. Wir bitten, die einzureichenden Änderungen und/oder Erweiterungen der Studienunterlagen deutlich zu kennzeichnen.

Die Ethik-Kommission bittet außerdem nach Abschluss des Forschungsvorhabens um einen Bericht mit der Mitteilung der bei der Studie gewonnenen Ergebnisse.

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Studienleiters und der an der Prüfung teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethik-Kommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

An der Sitzung haben die in der Anlage aufgeführten Mitglieder der Ethik-Kommission teilgenommen. Der Beratung lagen die in der Anlage aufgeführten Unterlagen zugrunde.

Mit freundlichen Grüßen  
i.A.



Prof. Dr. med. S. Harder  
Vorsitzender der Ethik-Kommission

cc: Herrn Dr. Matthias Renker

## Anlage zum Votum

**Vergleich von erster versus dritter Generation Dual-Source Computertomographie für den Nachweis einer koronaren Herzerkrankung bei Evaluation von Patienten für eine transkatheter Aortenklappenimplantation**

**FF 21/2018**

### Zur Beratung vorgelegte Unterlagen

<b>Dokument</b>	<b>Version</b>	<b>Datum</b>
Deckblatt		29.11.2017
Prüfplan		29.11.2017

Schreiben vom 08.02.2018, hier eingegangen am 13.02.2018

Folgende Mitglieder der Ethik-Kommission haben an der Beratung der Studie mitgewirkt:

Prof. Dr. med. Sebastian Harder, Vorsitzender, Klinischer Pharmakologe  
PD Dr. med. Jochen Graff, Klinischer Pharmakologe

## 10. Literaturverzeichnis

- Achenbach S, Delgado V, Hausleiter J, Schoenhagen P, Min JK & Leipsic JA (2012): SCCT expert consensus document on computed tomography imaging before transcatheter aortic valve implantation (TAVI)/transcatheter aortic valve replacement (TAVR). *Journal of cardiovascular computed tomography* **6**: 366–380.
- Andreini D, Pontone G, Mushtaq S, Bartorelli AL, Ballerini G, Bertella E, Segurini C, Conte E, Annoni A, Baggiano A, Formenti A, Fusini L, Tamborini G, Alamanni F, Fiorentini C & Pepi M (2014): Diagnostic accuracy of multidetector computed tomography coronary angiography in 325 consecutive patients referred for transcatheter aortic valve replacement. *American Heart Journal* **168**: 332–339.
- Andreucci M, Solomon R & Tasanarong A (2014): Side effects of radiographic contrast media: pathogenesis, risk factors, and prevention. *BioMed research international* **2014**: 741018.
- Annoni AD, Andreini D, Pontone G, Mancini ME, Formenti A, Mushtaq S, Baggiano A, Conte E, Guglielmo M, Muscogiuri G, Muratori M, Fusini L, Trabattoni D, Teruzzi G, Coutinho Santos AI, Agrifoglio M & Pepi M (2018): CT angiography prior to TAVI procedure using third-generation scanner with wide volume coverage: feasibility, renal safety and diagnostic accuracy for coronary tree. *The British journal of radiology* **91**.
- Arzneimittelkommission Der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Deutsche Gesellschaft Für Allgemeinmedizin Und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft Ernährungsmedizin (DGEM), Deutsche Gesellschaft Für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft Für Kardiologie- Herz- Und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft Für Nuklearmedizin (DGN), Deutsche Gesellschaft Für Prävention Und Rehabilitation Von Herz- Und Kreislauferkrankungen (DGPR), Deutsche Gesellschaft Für Rehabilitationswissenschaften (DGRW), Deutsche Gesellschaft Für Schlafforschung Und Schlafmedizin (DGSM), Deutsche Gesellschaft Für Sportmedizin Und Prävention (DGSP), Deutsche Gesellschaft Für Thorax-, Herz- Und Gefäßchirurgie, Deutsche Gesellschaft Für Zahn-, Mund- Und Kieferheilkunde, Deutsche Röntgengesellschaft (DRG), Deutsches Kollegium Für Psychosomatische Medizin (DKPM), Deutsches Kollegium Für Phytotherapie (GPT), Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG Selbsthilfe)/Gemeinnützige Selbsthilfe Schlafapnoe Deutschland

(GSD) & Ärztliches Zentrum Für Qualität In Der Medizin (ÄZQ) (2019): Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK - Langfassung, 5. Auflage: Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

Assmann G & Schulte H (1988): The Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study: Prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *American Heart Journal* **116**: 1713–1724.

Aumüller G, Aust G, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, Mense S, Reißig D, Salvetter J, Schmidt W, Schmitz F, Schulte E, Spanel-Borowski K, Wennemuth G, Wolff W, Wurzingler LJ & Zilch H-G (2014): *Anatomie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, McGoon DC, Murphy ML & Roe BB (1975): A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation* **51**: 5–40.

Bach DS, Siao D, Girard SE, Duvernoy C, McCallister BD & Gualano SK (2009): Evaluation of patients with severe symptomatic aortic stenosis who do not undergo aortic valve replacement: the potential role of subjectively overestimated operative risk. *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes* **2**: 533–539.

Barbanti M, Webb JG, Gilard M, Capodanno D & Tamburino C (2017): Transcatheter aortic valve implantation in 2017: state of the art. *EuroIntervention journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* **13**: AA11-AA21.

Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, Bonis M de, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S & Zamorano JL (2017a): 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European heart journal* **38**: 2739–2791.

Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, Lancellotti P, LeFevre M, Miller F & Otto CM (2017b): Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association

of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *European heart journal cardiovascular Imaging* **18**: 254–275.

Becker A, Epple M, Müller KM & Schmitz I (2004): A comparative study of clinically well-characterized human atherosclerotic plaques with histological, chemical, and ultrastructural methods. *Journal of inorganic biochemistry* **98**: 2032–2038.

Blanke P, Weir-McCall JR, Achenbach S, Delgado V, Hausleiter J, Jilaihawi H, Marwan M, Nørgaard BL, Piazza N, Schoenhagen P & Leipsic JA (2019): Computed Tomography Imaging in the Context of Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI)/Transcatheter Aortic Valve Replacement (TAVR): An Expert Consensus Document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *JACC. Cardiovascular imaging* **12**: 1–24.

Bösner S, Haasenritter J, Becker A, Karatolios K, Vaucher P, Gencer B, Herzig L, Heinzl-Gutenbrunner M, Schaefer JR, Abu Hani M, Keller H, Sönnichsen AC, Baum E & Donner-Banzhoff N (2010): Ruling out coronary artery disease in primary care: development and validation of a simple prediction rule. *CMAJ Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* **182**: 1295–1300.

Bourguignon T, El Khoury R, Candolfi P, Loardi C, Mirza A, Boulanger-Lothion J, Bouquiaux-Stablo-Duncan A-L, Espitalier F, Marchand M & Aupart M (2015): Very Long-Term Outcomes of the Carpentier-Edwards Perimount Aortic Valve in Patients Aged 60 or Younger. *The Annals of thoracic surgery* **100**: 853–859.

Braunwald E (2018): Aortic Stenosis: Then and Now. *Circulation* **137**: 2099–2100.

Brenner DJ & Hall EJ (2007): Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *The New England journal of medicine* **357**: 2277–2284.

Brown GW & Mood AM (1951): On Median Tests for Linear Hypotheses. *Proceedings of the Second Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability*. University of California Press, Berkeley, Calif.: 159–166.

Cassar A, Holmes DR, Rihal CS & Gersh BJ (2009): Chronic Coronary Artery Disease: Diagnosis and Management. *Mayo Clinic proceedings* **84**: 1130–1146.

Chaikriangkrai K, Choi SY, Nabi F & Chang SM (2014): Important Advances in Technology and Unique Applications to Cardiovascular Computed Tomography. *Methodist DeBaakey Cardiovascular Journal* **10**: 152–158.

- Christe A, Heverhagen J, Ozdoba C, Weisstanner C, Ulzheimer S & Ebner L (2013): CT dose and image quality in the last three scanner generations. *World Journal of Radiology* **5**: 421–429.
- Clavel M-A, Pibarot P, Messika-Zeitoun D, Capoulade R, Malouf J, Aggarwal S, Araoz PA, Michelena HI, Cueff C, Larose E, Miller JD, Vahanian A & Enriquez-Sarano M (2014): Impact of Aortic Valve Calcification, as Measured by MDCT, on Survival in Patients With Aortic Stenosis: Results of an International Registry Study. *Journal of the American College of Cardiology* **64**: 1202–1213.
- Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Jüni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D & Siontis GCM (2021): 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European heart journal* **42**: 1289–1367.
- Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F & Leon MB (2002): Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* **106**: 3006–3008.
- Cury RC, Abbara S, Achenbach S, Agatston A, Berman DS, Budoff MJ, Dill KE, Jacobs JE, Maroules CD, Rubin GD, Rybicki FJ, Schoepf UJ, Shaw LJ, Stillman AE, White CS, Woodard PK & Leipsic JA (2016): CAD-RADS™: Coronary Artery Disease - Reporting and Data System: An Expert Consensus Document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), the American College of Radiology (ACR) and the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). Endorsed by the American College of Cardiology. *Journal of the American College of Radiology JACR* **13**: 1458-1466.e9.
- Czarny MJ & Resar JR (2014): Diagnosis and Management of Valvular Aortic Stenosis. *Clinical Medicine Insights. Cardiology* **8**: 15–24.
- Daubert MA, Weissman NJ, Hahn RT, Pibarot P, Parvataneni R, Mack MJ, Svensson LG, Gopal D, Kapadia S, Siegel RJ, Kodali SK, Szeto WY, Makkar R, Leon MB & Douglas PS (2016): Long-Term Valve Performance of TAVR and SAVR: A Report From the PARTNER I Trial. *JACC. Cardiovascular imaging*.

- Deb S, Wijeyesundera HC, Ko DT, Tsubota H, Hill S & Fremes SE (2013): Coronary artery bypass graft surgery vs percutaneous interventions in coronary revascularization: a systematic review. *JAMA* **310**: 2086–2095.
- Faggiano P, Antonini-Canterin F, Baldessin F, Lorusso R, D'Aloia A & Dei Cas L (2006): Epidemiology and cardiovascular risk factors of aortic stenosis. *Cardiovascular ultrasound* **4**: 27.
- Fuchs RM (1982): Pathogenesis of Angina Pectoris. *Archives of internal medicine* **142**: 1685.
- Gaede L, Blumenstein J, Liebetrau C, Dörr O, Kim W-K, Nef H, Husser O, Gülker J, Elsässer A, Hamm CW, Achenbach S & Möllmann H (2020): Transvascular transcatheter aortic valve implantation in 2017. *Clinical research in cardiology official journal of the German Cardiac Society* **109**: 303–314.
- Georgeson S, Meyer KB & Pauker SG (1990): Decision analysis in clinical cardiology: when is coronary angiography required in aortic stenosis? *Journal of the American College of Cardiology* **15**: 751–762.
- Gohmann RF, Lauten P, Seitz P, Krieghoff C, Lücke C, Gottschling S, Mende M, Weiß S, Wilde J, Kiefer P, Noack T, Desch S, Holzhey D, Borger MA, Thiele H, Abdel-Wahab M & Gutberlet M (2020): Combined Coronary CT-Angiography and TAVI-Planning: A Contrast-Neutral Routine Approach for Ruling-out Significant Coronary Artery Disease. *Journal of clinical medicine* **9**.
- Grech ED & Ramsdale DR (1991): Exertional syncope in aortic stenosis: evidence to support inappropriate left ventricular baroreceptor response. *American Heart Journal* **121**: 603–606.
- Green SJ, Pizzarello RA, Padmanabhan VT, Ong LY, Hall MH & Tortolani AJ (1985): Relation of angina pectoris to coronary artery disease in aortic valve stenosis. *The American journal of cardiology* **55**: 1063–1065.
- Hamm CW, Albrecht A, Bonzel T, Kelm M, Lange H, Schächinger V, Terres W & Voelker W (2008): Diagnostische herzkatheteruntersuchung. *Clinical research in cardiology official journal of the German Cardiac Society* **97**: 475–512.

- Hancock EW (1977): Aortic stenosis, angina pectoris, and coronary artery disease. *American Heart Journal* **93**: 382–393.
- Hanley JA & McNeil BJ (1982): The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* **143**: 29–36.
- Harris BS, Cecco CN de, Schoepf UJ, Steinberg DH, Bayer RR, Krazinski AW, Dyer KT, Sandhu MK, Zile MR & Meinel FG (2015): Dual-source CT imaging to plan transcatheter aortic valve replacement: accuracy for diagnosis of obstructive coronary artery disease. *Radiology* **275**: 80–88.
- Harris CN, Kaplan MA, Parker DP, Dunne EF, Cowell HS & Ellestad MH (1975): Aortic stenosis, angina, and coronary artery disease. Interrelations. *British Heart Journal* **37**: 656–661.
- Hess OM, Villari B & Krayenbuehl HP (1993): Diastolic dysfunction in aortic stenosis. *Circulation* **87**: IV73-6.
- Hurlock GS, Higashino H & Mochizuki T (2009): History of cardiac computed tomography: single to 320-detector row multislice computed tomography. *The international journal of cardiovascular imaging* **25 Suppl 1**: 31–42.
- Iung B (2000): Interface between valve disease and ischaemic heart disease. *Heart (British Cardiac Society)* **84**: 347–352.
- Iung B (2003): A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European heart journal* **24**: 1231–1243.
- Iung B & Vahanian A (2014): Epidemiology of acquired valvular heart disease. *The Canadian journal of cardiology* **30**: 962–970.
- Johnson LL, Sciacca RR, Ellis K, Weiss MB & Cannon PJ (1978): Reduced left ventricular myocardial blood flow per unit mass in aortic stenosis. *Circulation* **57**: 582–590.
- Johnson TRC, Nikolaou K, Wintersperger BJ, Leber AW, Ziegler F von, Rist C, Buhmann S, Knez A, Reiser MF & Becker CR (2006): Dual-source CT cardiac imaging: initial experience. *European radiology* **16**: 1409–1415.
- Joseph J, Naqvi SY, Giri J & Goldberg S (2017): Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. *The American journal of medicine* **130**: 253–263.

- Keeble C, Baxter PD, Gislason-Lee AJ, Treadgold LA & Davies AG: Methods for the analysis of ordinal response data in medical image quality assessment. *The British journal of radiology* **89**.
- Kim H-Y (2017): Statistical notes for clinical researchers: Chi-squared test and Fisher's exact test. *Restorative Dentistry & Endodontics* **42**: 152–155.
- Kiyose AT, Suzumura EA, Laranjeira L, Buehler AM, Santo JAE, Berwanger O, Carvalho ACdC, Paola AA de, Moises VA & Cavalcanti AB (2019): Comparison of Biological and Mechanical Prostheses for Heart Valve Surgery: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* **112**: 292–301.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S & Bax JJ (2020): 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European heart journal* **41**: 407–477.
- Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, Fontana GP, Dewey TM, Thourani VH, Pichard AD, Fischbein M, Szeto WY, Lim S, Greason KL, Teirstein PS, Malaisrie SC, Douglas PS, Hahn RT, Whisenant B, Zajarias A, Wang D, Akin JJ, Anderson WN & Leon MB (2012): Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *The New England journal of medicine* **366**: 1686–1695.
- Koo B-K, Erglis A, Doh J-H, Daniels DV, Jegere S, Kim H-S, Dunning A, DeFrance T, Lansky A, Leipsic J & Min JK (2011): Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms. Results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study. *Journal of the American College of Cardiology* **58**: 1989–1997.
- Kruskal WH & Wallis WA (1952): Use of Ranks in One-Criterion Variance Analysis. *Journal of the American Statistical Association* **47**: 583–621.
- Kuck K-H, Bleiziffer S, Eggebrecht H, Ensminger S, Frerker C, Möllmann H, Nef H, Thiele H, Treede H, Wimmer-Greinecker G & Walther T (2020): Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für

Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) zur kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI) 2020. *Kardiologie* **14**: 182–204.

Lei Z, Gu J, Fu Q, Shi H, Xu H, Han P & Yu J (2013): The diagnostic evaluation of dual-source CT (DSCT) in the diagnosis of coronary artery stenoses. *Pakistan Journal of Medical Sciences* **29**: 107–111.

Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D & Pocock S (2010): Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *The New England journal of medicine* **363**: 1597–1607.

Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, Thourani VH, Tuzcu EM, Miller DC, Herrmann HC, Doshi D, Cohen DJ, Pichard AD, Kapadia S, Dewey T, Babaliaros V, Szeto WY, Williams MR, Kereiakes D, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Moses JW, Trento A, Brown DL, Fearon WF, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Anderson WN, Alu MC & Webb JG (2016): Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *The New England journal of medicine* **374**: 1609–1620.

Lindblom D, Lindblom U, Qvist J & Lundström H (1990): Long-term relative survival rates after heart valve replacement. *Journal of the American College of Cardiology* **15**: 566–573.

Loscalzo J (2012): From clinical observation to mechanism--Heyde's syndrome. *The New England journal of medicine* **367**: 1954–1956.

Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, Backer GG de, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen M-R, Tokgozoglu L & Wiklund O (2020): 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European heart journal* **41**: 111–188.

Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, Webb JG, Douglas PS, Anderson WN, Blackstone EH, Kodali SK, Makkar RR, Fontana GP, Kapadia S, Bavaria J, Hahn RT, Thourani VH, Babaliaros V, Pichard A, Herrmann HC, Brown DL, Williams

M, Davidson MJ, Svensson LG & Akin J (2015): 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *The Lancet* **385**: 2477–2484.

Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Pibarot P, Leipsic J, Hahn RT, Blanke P, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman S, Szeto WY, Genereux P, Pershad A, Pocock SJ, Alu MC, Webb JG & Smith CR (2019): Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *The New England journal of medicine* **380**: 1695–1705.

Maganti K, Rigolin VH, Sarano ME & Bonow RO (2010): Valvular heart disease: diagnosis and management. *Mayo Clinic proceedings* **85**: 483–500.

Metzler B & Winkler B (2012): SYNTAX, STS and EuroSCORE - how good are they for risk estimation in atherosclerotic heart disease? *Thrombosis and haemostasis* **108**: 1065–1071.

Michail M, Ihdahid A-R, Comella A, Thakur U, Cameron JD, McCormick LM, Gooley RP, Nicholls SJ, Mathur A, Hughes AD, Ko BS & Brown AJ (2021): Feasibility and Validity of Computed Tomography-Derived Fractional Flow Reserve in Patients With Severe Aortic Stenosis: The CAST-FFR Study. *Circulation. Cardiovascular interventions* **14**: e009586.

Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, Berman DS, Koo B-K, van Mieghem C, Erglis A, Lin FY, Dunning AM, Apruzzese P, Budoff MJ, Cole JH, Jaffer FA, Leon MB, Malpeso J, Mancini GBJ, Park S-J, Schwartz RS, Shaw LJ & Mauri L (2012): Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *JAMA* **308**: 1237–1245.

Minamino-Muta E, Kato T, Morimoto T, Taniguchi T, Shiomi H, Nakatsuma K, Shirai S, Ando K, Kanamori N, Murata K, Kitai T, Kawase Y, Miyake M, Izumi C, Mitsuoka H, Kato M, Hirano Y, Matsuda S, Nagao K, Inada T, Murakami T, Takeuchi Y, Yamane K, Toyofuku M, Ishii M, Inoko M, Ikeda T, Komasa A, Tada E, Ishii K, Hotta K, Higashitani N, Jinnai T, Kato Y, Inuzuka Y, Maeda C, Morikami Y, Saito N, Sakata R, Minatoya K & Kimura T (2017): Causes of Death in Patients with Severe Aortic Stenosis: An Observational study. *Scientific reports* **7**: 14723.

- Miura S, Arita T, Kumamaru H, Domei T, Yamaji K, Soga Y, Shirai S, Hanyu M & Ando K (2015): Causes of death and mortality and evaluation of prognostic factors in patients with severe aortic stenosis in an aging society. *Journal of cardiology* **65**: 353–359.
- Mohr FW, Morice M-C, Kappetein AP, Feldman TE, Stähle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR, Morel M-a, van Dyck N, Houle VM, Dawkins KD & Serruys PW (2013): Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *The Lancet* **381**: 629–638.
- Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR & Lockowandt U (2012): EuroSCORE II. *European journal of cardio-thoracic surgery official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* **41**: 734-44; discussion 744-5.
- Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet J-P, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R & Zembala MO (2019): 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European heart journal* **40**: 87–165.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, O’Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM & Thomas JD (2014): 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* **129**: 2440–2492.
- Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG & Enriquez-Sarano M (2006): Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *The Lancet* **368**: 1005–1011.
- Nørgaard BL, Leipsic J, Gaur S, Seneviratne S, Ko BS, Ito H, Jensen JM, Mauri L, Bruyne B de, Bezerra H, Osawa K, Marwan M, Naber C, Erglis A, Park S-J, Christiansen EH, Kaltoft A, Lassen JF, Bøtker HE & Achenbach S (2014): Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: the NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps). *Journal of the American College of Cardiology* **63**: 1145–1155.

- Opolski MP, Kim W-K, Liebetrau C, Walther C, Blumenstein J, Gaede L, Kempfert J, van Linden A, Walther T, Hamm CW & Möllmann H (2015): Diagnostic accuracy of computed tomography angiography for the detection of coronary artery disease in patients referred for transcatheter aortic valve implantation. *Clinical research in cardiology official journal of the German Cardiac Society* **104**: 471–480.
- Osnabrugge RLJ, Mylotte D, Head SJ, van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, Bogers AJJC, Piazza N & Kappetein AP (2013): Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *Journal of the American College of Cardiology* **62**: 1002–1012.
- O'Sullivan CJ, Stefanini GG, Stortecky S, Tüller D, Windecker S & Wenaweser P (2014): Coronary revascularization and TAVI: before, during, after or never? *Minerva medica* **105**: 475–485.
- Passik CS, Ackermann DM, Pluth JR & Edwards WD (1987): Temporal changes in the causes of aortic stenosis: a surgical pathologic study of 646 cases. *Mayo Clinic proceedings* **62**: 119–123.
- Patientenleitlinie zur Nationalen VersorgungsLeitlinie (2019): Chronische Koronare Herzkrankheit: KHK. Available from: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/nvl-004p\\_S3\\_KHK\\_2019-08.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-004p_S3_KHK_2019-08.pdf).
- Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, Kuehl CA & Sawada SG (2007): American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography official publication of the American Society of Echocardiography* **20**: 1021–1041.
- Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, Barnes ME & Tajik AJ (2005): Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation* **111**: 3290–3295.
- Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, Bajwa T, Heiser JC, Merhi W, Kleiman NS, Askew J, Sorajja P, Rovin J, Chetcuti SJ, Adams DH, Teirstein PS, Zorn GL, Forrest JK, Tchétché D, Resar J, Walton A, Piazza N, Ramlawi B, Robinson N, Petrossian G, Gleason TG, Oh JK, Boulware MJ, Qiao H, Mugglin AS & Reardon MJ

- (2019): Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *The New England journal of medicine* **380**: 1706–1715.
- Raghav V, Okafor I, Quach M, Dang L, Marquez S & Yoganathan AP (2016): Long-Term Durability of Carpentier-Edwards Magna Ease Valve: A One Billion Cycle In Vitro Study. *The Annals of thoracic surgery* **101**: 1759–1765.
- Rapp AH, Hillis LD, Lange RA & Cigarroa JE (2001): Prevalence of coronary artery disease in patients with aortic stenosis with and without angina pectoris. *The American journal of cardiology* **87**: 1216-7; A7.
- Renker M, Schoepf UJ, Wang R, Meinel FG, Rier JD, Bayer RR, Möllmann H, Hamm CW, Steinberg DH & Baumann S (2014): Comparison of diagnostic value of a novel noninvasive coronary computed tomography angiography method versus standard coronary angiography for assessing fractional flow reserve. *The American journal of cardiology* **114**: 1303–1308.
- Rensis Likert (1932): *A Technique for the Measurement of Attitudes*. Volume 22.
- Rist C, Johnson TR, Becker CR, Reiser MF & Nikolaou K (2007): New applications for noninvasive cardiac imaging: dual-source computed tomography. *European radiology* **17 Suppl 6**: F16-25.
- Rosenthal R (1968): An application of the Kolmogorov-Smirnov test for normality with estimated mean and variance. *Psychological reports* **22**: 570.
- Rossi A, Cecco CN de, Kennon SRO, Zou L, Meinel FG, Toscano W, Segreto S, Achenbach S, Hausleiter J, Schoepf UJ & Pugliese F (2017): CT angiography to evaluate coronary artery disease and revascularization requirement before trans-catheter aortic valve replacement. *Journal of cardiovascular computed tomography* **11**: 338–346.
- Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R & Lucia A (2016): Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Annals of Translational Medicine* **4**.
- Sathanathan J, Lauck S, Polderman J, Yu M, Stephenson A, Sathanathan G, Moss R, Cheung A, Ye J, Blanke P, Leipsic J, Wood DA & Webb JG (2020): Ten year follow-up of high-risk patients treated during the early experience with transcatheter aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv* **38**: 3382.

Shen H, Dai G, Luo M, Duan C, Cai W, Liang D, Wang X, Zhu D, Li W & Qiu J (2015): Image Quality and Radiation Dose of CT Coronary Angiography with Automatic Tube Current Modulation and Strong Adaptive Iterative Dose Reduction Three-Dimensional (AIDR3D). *PloS one* **10**: e0142185.

SIEMENS Healthineers: Produktbroschüre SOMATOM Definition AS. Available from: [https://static.healthcare.siemens.com/siemens\\_hwem-hwem\\_sxxa\\_websites-context-root/wcm/idc/groups/public/@global/@imaging/@ct/documents/download/mdaw/mtm1/~edisp/ct\\_somatom\\_definition\\_as\\_brochure-00032845.pdf](https://static.healthcare.siemens.com/siemens_hwem-hwem_sxxa_websites-context-root/wcm/idc/groups/public/@global/@imaging/@ct/documents/download/mdaw/mtm1/~edisp/ct_somatom_definition_as_brochure-00032845.pdf).

SIEMENS Healthineers: SOMATOM Force - Technische Spezifikationen. Available from: <https://www.siemens-healthineers.com/de-ch/computed-tomography/dual-source-ct/somatom-force/technical-specifications>.

Silberman S, Oren A, Dotan M, Merin O, Fink D, Deeb M & Bitran D (2008): Aortic valve replacement: choice between mechanical valves and bioprostheses. *Journal of cardiac surgery* **23**: 299–306.

Sipahi I, Akay MH, Dagdelen S, Blitz A & Alhan C (2014): Coronary artery bypass grafting vs percutaneous coronary intervention and long-term mortality and morbidity in multivessel disease: meta-analysis of randomized clinical trials of the arterial grafting and stenting era. *JAMA internal medicine* **174**: 223–230.

Statistisches Bundesamt Deutschland (2015): Krankheitskosten: Deutschland, Jahre Krankheitsdiagnosen (ICD-10): Krankheitskostenrechnung. Available from: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1581329435529&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=23631-0001&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf>.

Statistisches Bundesamt Deutschland (2017): Todesursachen in Deutschland. Available from: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/\\_inhalt.html](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html).

Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, Kitzman DW & Otto CM (1997): Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *Journal of the American College of Cardiology* **29**: 630–634.

- Tarantini G, Mojoli M, Urena M & Vahanian A (2017): Atrial fibrillation in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: epidemiology, timing, predictors, and outcome. *European heart journal* **38**: 1285–1293.
- Tavakol M, Ashraf S & Brener SJ (2012): Risks and Complications of Coronary Angiography: A Comprehensive Review. *Global Journal of Health Science* **4**: 65–93.
- Terré JA, George I & Smith CR (2017): Pros and cons of transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Annals of Cardiothoracic Surgery* **6**: 444–452.
- Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, Herrmann HC, Williams M, Babaliaros V, Smalling R, Lim S, Malaisrie SC, Kapadia S, Szeto WY, Greason KL, Kereiakes D, Ailawadi G, Whisenant BK, Devireddy C, Leipsic J, Hahn RT, Pibarot P, Weissman NJ, Jaber WA, Cohen DJ, Suri R, Tuzcu EM, Svensson LG, Webb JG, Moses JW, Mack MJ, Miller DC, Smith CR, Alu MC, Parvataneni R, D'Agostino RB & Leon MB (2016): Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *The Lancet* **387**: 2218–2225.
- Tobin JR, Rahimtoola SH, Blundell PE & Swan HJ (1967): Percentage of left ventricular stroke work loss. A simple hemodynamic concept for estimation of severity in valvular aortic stenosis. *Circulation* **35**: 868–879.
- Toggweiler S & Kobza R (2018): Pacemaker implantation after transcatheter aortic valve: why is this still happening? *Journal of Thoracic Disease* **10**: S3614-9.
- Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, Bonis M de, Evangelista A, Falk V, Iung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schäfers H-J, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Oppell UO von, Windecker S, Zamorano JL & Zembala M (2012): Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *European heart journal* **33**: 2451–2496.
- Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Iung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L & Wenink A (2007): Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *European heart journal* **28**: 230–268.
- Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, Bonis M de, Paulis R de, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH,

Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sádaba JR, Tribouilloy C & Wojakowski W (2021): 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. European heart journal.

van den Boogert TPW, Vendrik J, Claessen BEPM, Baan J, Beijik MA, Limpens J, Boekholdt SAM, Hoek R, Planken RN & Henriques JP (2018): CTCA for detection of significant coronary artery disease in routine TAVI work-up A systematic review and meta-analysis. Netherlands heart journal monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation **26**: 591–599.

Vandeplass A, Willems JL, Piessens J & Geest H de (1988): Frequency of angina pectoris and coronary artery disease in severe isolated valvular aortic stenosis. The American journal of cardiology **62**: 117–120.

Vogelgesang A, Hasenfuß G & Jacobshagen C (2018): Diagnose und Therapie der Aortenklappenstenose. Der Internist **59**: 1279–1290.

Wilkins E, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Rayner M & Townsend N (2017): Brussels: European Heart Network. European Cardiovascular Disease Statistics 2017.

## Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

# Danksagung

Herrn Priv. Doz. Dr. med. Andreas Rolf danke ich für die Möglichkeit zur Promotion und Überlassung des interessanten Themas.

Besonders danken möchte ich Herrn Dr. med. Matthias Renker für die großartige Betreuung. Sowohl im Rahmen der Doktorarbeit als auch in persönlichen Belangen konnte ich mich stets auf Ehrlichkeit, Unterstützung sowie eine für meinen persönlichen Werdegang bedeutende Förderung verlassen.

Ich danke außerdem den Mitarbeitern der Kerckhoff Klinik Bad Nauheim für die Bereitstellung der Daten, die positive Rückmeldung und die freundliche Arbeitsatmosphäre.

Ich danke meiner Familie, meiner Freundin und meinen Freunden für die offenen Ohren, die guten Ratschläge und die helfenden Hände.

Mein Dank gilt an letzter, doch eigentlich erster Stelle meinen Eltern Martina und Gerold Steinbach, die das alles erst ermöglicht haben und mich seit jeher begleiten und unterstützen. Den Rückhalt jeglicher erdenkbarer Art, den ich in allen Lebenslagen erhalte, ermöglicht mir bis heute uneingeschränkt meinen Weg zu gehen.

In Liebe und Dankbarkeit für meine Eltern und meine Brüder.