

Aus dem Institut für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Mehrschicht-Spiral-Computertomographie
zur Quantifizierung von Aorten- und Mitralklappenstenosen:
Vergleich mit Magnetresonanztomographie,
Echokardiographie und Herzkatheter

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Yvonne Nadine Westermann

aus Mönchengladbach

Gutachter/in: 1. Priv.-Doz. Dr. med. A. Lembcke
 2. Prof. Dr. med. W. Konertz
 3. Prof. Dr. med. J. Sandstede

Datum der Promotion: 07.09.2012

1	Zusammenfassung.....	1
2	Einleitung	2
2.1	Epidemiologie und Ätiologie der erworbenen Klappenstenosen.....	2
2.2	Prognose und Indikation zur Intervention	3
2.3	Zielstellung	4
3	Material und Methoden	5
3.1	Patientenkollektiv.....	5
3.2	Mehrschichtspiralcomputertomographie	5
3.3	Magnetresonanztomographie	6
3.4	Bilddatenauswertung	6
3.5	Transthorakale Echokardiographie.....	7
3.6	Herzkatheter.....	7
3.7	Statistische Analyse	8
4	Ergebnisse	9
4.1	Abbildungsgüte in Abhängigkeit von der Herzfrequenz	9
4.2	Bestimmung des Zeitpunktes der maximalen Klappenöffnungsfläche	9
4.3	Vergleich der bestimmten Klappenöffnungsflächen aller Modalitäten	9
4.4	Bestimmung des Schweregrades der Aorten- und Mitralklappenstenose	10
5	Diskussion.....	11
5.1	Schlussfolgerung.....	11
5.2	Limitationen	11
6	Anhang.....	12
6.1	Literatur	12
7	Anteilerklärung	14
8	Eigene Publikationen	16
9	Lebenslauf.....	17
10	Eidesstattliche Versicherung	18
11	Danksagung.....	19

1 Zusammenfassung

Erkrankungen der Herzklappen stellen nach der koronaren Herzkrankheit die zweithäufigste Indikation für einen herzchirurgischen Eingriff dar. Zur exakten Quantifizierung eines Klappenfehlers gelangen derzeit verschiedene Methoden, nämlich die transthorakale und transösophageale Echokardiographie (TTE, TEE) sowie gegebenenfalls die Magnetresonanztomographie (MRT) und der Herzkatheter (HK) zum Einsatz, jede mit ihren eigenen theoretischen und praktischen Limitationen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es die kardiale Mehrschichtspiralcomputertomographie (MSCT) als alternative Methode zur Beurteilung der Aorten- und Mitralklappe, speziell zur Graduierung von Aorten- und Mitralklappenstenosen zu evaluieren.

In den dieser Arbeit zu Grunde liegenden Studien wurden Patienten im Rahmen der Routinediagnostik vor geplantem kardiochirurgischem Eingriff einerseits mittels MSCT und andererseits mittels TTE, MRT bzw. HK untersucht. Die Bestimmung der geometrischen Aorten- und Mitralklappenöffnungsfläche mittels MSCT und MRT erfolgte durch Planimetrie an einer externen 3D-Workstation. Zum Vergleich wurde die hämodynamisch effektive Aorten- und Mitralklappenöffnungsfläche mittels TTE durch Bestimmung der Flussgeschwindigkeit anhand der Kontinuitätsgleichung errechnet. Im HK erfolgte durch Bestimmung des mittleren Druckgradienten eine Berechnung der Klappenöffnungsfläche mit der Gorlin-Formel.

In unseren Studien stellten wir eine gute Korrelation zwischen der MSCT und den Referenzmethoden zur Quantifizierung der Klappenöffnungsfläche fest. Für die Aortenklappe lag der Korrelationskoeffizient zwischen $r = 0,86-0,90$ (MSCT vs. TTE) bzw. bei $r = 0,99$ (MSCT vs. MRT) und $r = 0,9$ (MSCT vs. HK). Der Korrelationskoeffizient für die Mitralklappe lag bei $r = 0,9$ (MSCT vs TTE) bzw. $r = 0,86$ (MSCT vs HK). Bei guter Korrelation zeigten sich jedoch systematisch größere Messwerte für die MSCT. Die mittleren Differenzen für die Aortenklappenöffnungsfläche lagen bei $-0,17 \text{ cm}^2$ (MSCT vs TTE) bzw. $-0,18 \text{ cm}^2$ (MSCT vs HK) und für die Mitralklappenöffnungsfläche bei $-0,14 \text{ cm}^2$ (MSCT vs TTE) bzw. $-0,16 \text{ cm}^2$ (MSCT vs HK). Es lässt sich resümieren, dass die MSCT als alternative Methode zur Bestimmung der geometrischen Aorten- und Mitralklappenöffnungsfläche geeignet erscheint, mit welcher sich hinreichend genau Stenosen von Aorten- bzw. Mitralklappen identifizieren und quantifizieren lassen. Bei Gegenüberstellung der Messreihen von MSCT mit TTE und HK sind aber systematische Abweichungen zwischen den verschiedenen Modalitäten zu berücksichtigen.

2 Einleitung

Nach der koronaren Herzkrankheit stellen Erkrankungen der Herzklappen, allen voran die degenerative Aortenklappenstenose, die zweithäufigste Indikation für einen herzchirurgischen Eingriff dar. Beim Auftreten von Symptomen sollte baldigst die Indikation zur Intervention gestellt werden, da die spontane Prognose sowohl bei der Aorten- als auch Mitralklappenstenose schlecht ist [1,2].

Die Entscheidung für eine Operation fällt mit der exakten Klassifikation der Stenose. Für die Diagnostik kommen derzeit verschiedene Verfahren zum Einsatz. In der Routinediagnostik findet vor allem die nicht invasive, kostengünstige und praktisch überall verfügbare TTE breiten Einsatz, bei der die Aortenklappenöffnungsfläche mit Hilfe der Kontinuitätsgleichung indirekt berechnet wird. Als historische Referenzmethode galt lange Zeit die invasive Herzkatheteruntersuchung mit direkter Druckgradientenbestimmung. Alternativ ermöglichen die TEE und MRT eine direkte Visualisierung und Vermessung der Klappenöffnungsfläche. Alle Methoden unterliegen jedoch jeweils gewissen theoretischen und praktischen Limitationen.

2.1 Epidemiologie und Ätiologie der erworbenen Klappenstenosen

Bei den valvulären Stenosen handelt es sich um eine verminderte Schwingungsfähigkeit und eingeschränkte Separation der Klappentaschen bzw. –segel die letztlich eine Behinderung des vorwärtsgerichteten Blutflusses bewirkt. Ursächlich sind vor allem degenerative Prozesse sowie postinflammatorisch-rheumatisch bedingte narbige Adhäsionen und Schrumpfungen. [3]

Aortenklappenstenose:

Die Prävalenz einer echokardiographisch diagnostizierten Aortenstenose liegt bei 1,3% im Alter von 65-74 Jahren und bei 4% im Alter von >85 Jahren [4].

Männer sind 4-mal häufiger betroffen als Frauen. Über dem 60. Lebensjahr sind degenerative Veränderungen die häufigste Ursache für Aortenklappenstenosen. Vor dem 60. Lebensjahr handelt es sich häufig um eine angeborene Anomalie in Form einer bikuspiden Aortenklappe, welche zu einer vorzeitigen Degeneration der Klappe prädisponiert. Rheumatische Aortenklappenstenosen werden hingegen typischerweise im Alter von 20-50 Jahren symptomatisch. Sie sind jedoch dank konsequenter Penicillinbehandlung bei A-Streptokokkeninfektionen in westlichen Ländern seltener geworden.

Mitralklappenstenose:

Die Mitralklappenstenose ist üblicherweise rheumatischer Pathogenese (>99% aller Fälle) und nur selten angeboren. Zwei Drittel aller Patienten mit Mitralklappenstenose sind Frauen. Durch effektive antibiotische Behandlung und die dadurch bedingte Abnahme der Inzidenz von rheumatischem Fieber in den westlichen Ländern, entwickeln hier kaum noch Kinder und Jugendliche rheumatische Herzerkrankungen. Jüngere Patienten mit einer Mitralklappenstenose sind meist Einwanderer aus Entwicklungsländern. Patienten aus westlichen Ländern mit einer rheumatischen Mitralstenose sind meist älter (über 50-60 Jahre) und haben in der Jugend ein rheumatisches Fieber durchgemacht. Zu den seltenen Ursachen gehören das Karzinoid, ein systemischer Lupus Erythematodes, Morbus Fabry, Morbus Whipple, Mukopolysaccharidosen sowie selten auch degenerative Prozesse.

2.2 Prognose und Indikation zur Intervention

Die Prognose der symptomatischen Aortenklappenstenose ist äußerst schlecht mit einer 2-3-Jahres-Überlebensrate mit ca. 50%. [2] Einzige effektive Therapieform ist gegenwärtig der Aortenklappenersatz. Üblicherweise wird die Operationsindikation bei einer schweren Aortenklappenstenose, also bei einer Reduktion der Klappenöffnungsfläche auf weniger als 1,0 cm² gestellt. Bei mäßiggradiger Aortenklappenstenose erfolgt die Indikationsstellung in Abhängigkeit vom Auftreten klinischer Symptome, einer geplanten Herzoperation aus anderer Indikation (z.B. Bypass-Operation) sowie einer bestehenden linksventrikulären Funktionseinschränkung bzw. einer pathologische Belastungsreaktion (z.B. Hypotension).

Erschwerend ist die Therapieentscheidung bei bestehender eingeschränkter linksventrikulärer Funktion mit erniedrigtem Herzzeitvolumen und konsekutiv reduziertem transvalvulärem Gradienten. Hier kann es mitunter bei indirekter Berechnung der Klappenöffnungsfläche über den Druckgradienten zur Fehleinschätzung des Schweregrades der Aortenstenose kommen [5-7].

Patienten mit einer Mitralklappenstenose können zunächst über viele Jahre beschwerdefrei bleiben und haben eine geringe Mortalität. Im späteren Verlauf kommt es jedoch bei etwa 50% der Patienten zu einer plötzlichen Verschlechterung bedingt auch durch Komplikationen wie Vorhofflimmern und Embolisation [8, 9]. Bei schweren Symptomen und ausgeprägter pulmonaler Hypertonie beträgt die 10-Jahres-Überlebensrate nur noch 0-15% [2].

Die Methode der ersten Wahl zur Behandlung einer Mitralklappenstenose ist zunächst die perkutane Mitral-Ballonvalvulotomie [10, 11].

2.3 Zielstellung

Die Arbeit basiert auf der Hypothese, dass die MSCT eine detailgetreue Abbildung der Anatomie der Aorten- und Mitralklappe erlaubt und mittels Planimetrie nach Anfertigung multiplanarer Reformationen der Datensätze eine Bestimmung des Stenosegrades ermöglicht. Als Referenzmethode dienen für die Aortenklappenstenose MRT und TTE (Studie 1) bzw. TTE und HK (Studie 2) sowie für die Mitralklappenstenose TTE und HK (Studie 3)

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Über einen Zeitraum von 18 Monaten wurden 3 Patiententeilkollektive untersucht: Teilkollektiv 1 mit insgesamt 27 Patienten (16 Männer; Altersmittel $61,8 \pm 8,3$ Jahre), Teilkollektiv 2 mit insgesamt 202 Patienten (116 Männer; Altersmittel $68,4 \pm 10,4$ Jahre) sowie Teilkollektiv 3 mit insgesamt 28 Patienten (19 Frauen; Altersmittel $72,6 \pm 8,5$ Jahre). Die Untersuchungen mittels MSCT des Herzens als auch TTE erfolgten im Rahmen der Routinediagnostik vor geplantem kardiochirurgischem Eingriff. Teilkollektiv 1 wurde ergänzend mittels MRT des Herzens untersucht. Teilkollektiv 2 und 3 wurden zusätzlich einer Herzkatheteruntersuchung unterzogen. Alle Patienten wurden innerhalb einer maximalen Zeitspanne von 10 Tagen untersucht. Die Datenakquisition erfolgte prospektiv nach standardisierten Untersuchungsprotokollen für alle Modalitäten. Ausschlusskriterien waren Kontraindikationen für die Applikation von jodhaltigem Kontrastmittel sowie Kontraindikationen für eine Untersuchung in einem magnetischen Feld (Studie 1). Nicht eingeschlossen wurden Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Funktion (Ejektionsfraktion $< 40\%$), chronischer Lungenerkrankung, einer Aorten- oder Mitralklappeninsuffizienz $>1^\circ$ oder einer früheren kardiochirurgischen Intervention an der Aorten- bzw. Mitralklappe. Bei allen Patienten bestand ein gutes Schallfenster mit ausreichender Bildqualität für die TTE.

3.2 Mehrschichtspiralcomputertomographie

Die Datenakquisition erfolgte für alle Patienten nach einem standardisierten Untersuchungsprotokoll an einem Mehrschichtcomputertomographen mit 64 Detektorzeilen (Aquilion 64, Toshiba, Otawara, Japan bzw. Brilliance 64, Philips, Best, Niederlande), einer Gantryrotationsgeschwindigkeit von 400 ms bzw. 420 ms pro Umdrehung, einer Detektorkollimation von 64 mm x 0,5 mm bzw. 64 mm x 0,625 mm, einer Röhrenspannung von 120 kV, einem Röhrenstrom von 350 mA bzw. 333 mA und einem Pitch von 0,2. Simultan erfolgte eine Registrierung des Elektrokardiogramms. Gleichzeitig erfolgte die Gabe von 90 ml jodhaltigem Kontrastmittel mit einer Jodkonzentration von 350 mg/ml bzw. 370 mg/ml kontinuierlich über eine Kubitalvene mit einer Flussgeschwindigkeit von 5,0 ml/s unter Einsatz eines Power-Injektionssystems.

Die spiralförmige Datenakquisition wurde automatisch durch die in der Geräteeinheit implementierte Bolustracking-Software gestartet.

Aus dem akquirierten elektrokardiogramm-synchronisierten Rohdatensatz wurden hochaufgelöste 3D-Datensätze zu 10 verschiedenen Phasen mit dem Zentrum des Rekonstruktionsfensters bei 0 bis 45% im Abstand von 5% des RR-Intervalls (Studie 1 und 2) bzw. zu 20 verschiedenen Phasen bei 0 bis 95% des RR –Intervalls (Studie 3) erstellt.

3.3 Magnetresonanztomographie

Die Untersuchungen erfolgten an einem Magnetresonanztomographen (Magnetom Sonata, Siemens AG, Erlangen, Deutschland) ausgestattet mit einem Hochleistungsgradientensystem unter Verwendung einer speziellen Phased-Array-Körper-Spule und unter Einsatz des geräteeigenen EKG-Systems.

Nach Anfertigung von Lokalisationsscans in transversaler, coronarer und sagittaler Winkelung erfolgte mit einer segmentierten TrueFISP Sequenz die Akquisition von dünn-schichtigen Cine-Aufnahmen in angulierter Schnittführung längs durch den linksventrikulären Ausflusstrakt sowie in mehreren parallelen Ebenen quer durch die Aortenwurzel auf Höhe der Aortenklappe.

3.4 Bilddatenauswertung

Die mittels MSCT und MRT akquirierten Datensätze wurden nachfolgend an jeweils eine externe 3D-Workstation (Vitreia, Vital Images, Minnetonka, MN, USA bzw. Easy Vision, Philips, Best, Niederlande) transferiert, an welcher auf allen Datensätzen die Aorten- bzw. Mitralklappe vermessen und deren Abbildungsgüte bewertet wurde. Dies geschah jeweils durch denselben geübten Auswerter.

Die Anfertigung multiplanarer Reformationen der MSCT Datensätze erfolgte in zwei senkrecht zueinander stehenden Ebenen entlang der Längsachse des Herzens sowie einer weiteren dazu senkrecht stehenden Ebene im Querschnitt des jeweiligen Klappenrings an engster Stelle der freien Enden der Klappentaschen bei maximal geöffneter Klappe. Auf dieser Ebene erfolgte mittels manueller Nachzeichnung der Konturen der freien Ränder der Klappentaschen die planimetrische Bestimmung der geometrischen Aorten- bzw. Mitralklappenöffnungsfläche. Sämtliche Ergebnisse wurden aus dem Mittelwerten drei aufeinander folgender Messungen bestimmt.

In gleicher Methodik erfolgte im MRT die Bestimmung der Aorten- bzw. Mitralklappenöffnungsfläche in der Sequenz welche am besten die engste Stelle der trichterförmig

geöffneten Klappe nahe des freien Endes der Klappentaschen bei maximal Klappenöffnung abbildete.

Zur Bestimmung der Intra- und Interobservervariabilität wurden nach einem Monat die Daten erneut aus dem Archiv hochgeladen und es erfolgte die erneute Planimetrie durch denselben sowie einen weiteren Auswerter. Des Weiteren wurde die Abbildungsgüte der Aorten- bzw. Mitralklappe (hauptsächlich bedingt durch Bewegungsartefakte und Kalzifikationen der Herzklappe) auf einer 5-Punkt-Skala (von 0 = insuffizient bis 4 = exzellent) bestimmt.

3.5 Transthorakale Echokardiographie

Bei allen Patienten wurde zusätzlich eine TTE standardisiert nach den Empfehlungen der American Society of Echocardiography [12] mittels eines gebräuchlichen Ultraschallgerätes (Vivid 7, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI, USA) mit einem 2,5-MHz Schallkopf mit 128 Elementen durch einen erfahrenen Kardiologen durchgeführt.

Die hämodynamisch effektive Aortenklappenöffnungsfläche wurde hierbei durch Messung der Flussgeschwindigkeiten und des Durchmessers des linksventrikulären Ausflusstraktes unter Zuhilfenahme der Kontinuitätsgleichung errechnet.

Das Ergebnis wurde aus dem Mittelwert drei aufeinander folgender Messungen bestimmt. Eine Berechnung der Aortenklappenöffnungsfläche erfolgte nur bei Patienten mit Aortenklappenstenose, welche bei einer max. Flußgeschwindigkeit von $>2\text{m/s}$ vermutet wurde.

Die hämodynamisch effektive Mitralklappenöffnungsfläche wurde mittels der Druckabfallhalbwertszeit (Pressure Half Time) quantifiziert. Durch die Bestimmung der Zeit, bis der Druck über der Klappe auf die Hälfte abgefallen ist, lässt sich die Mitralklappenöffnungsfläche in sehr guter Annäherung ermitteln. [13]

3.6 Herzkatheter

Die Herzkatheteruntersuchungen (Studie 2 und 3) wurden von einem erfahrenen Kardiologen in standardisierter Art und Weise durchgeführt. Die hämodynamisch effektive Aorten- und Mitralklappenöffnungsfläche wurde durch Bestimmung des mittleren Druckgradientens, des Schlagvolumens und der linksventrikulären Austreibungszeit unter Zuhilfenahme der Gorlin-Formel bestimmt. Die Ermittlung des Schweregrades erfolgte für die Herzkatheteruntersuchung ebenso wie für die Echokardiographie für die Mitralklappen- und Aortenklappen nach der etablierten Klassifikation: leichtgradige Stenose

(Grad I) $>1,5 \text{ cm}^2$, mäßiggradige Stenose (Grad II) $1,5-1,0 \text{ cm}^2$, hochgradige Stenose (Grad III) $<1,0 \text{ cm}^2$. [14]

3.7 Statistische Analyse

Die Analyse zur Übereinstimmung der Wertepaare zwischen jeweils zwei Modalitäten erfolgte gemäß der Methodik von Bland und Altman [15]. Die Grenzen der Übereinstimmung ('Limits of Agreement') wurden mit Hilfe des zweiseitigen F-Tests analysiert. Der Vergleich der Mittelwerte gepaarter stetiger Variablen (Messungen der Klappenöffnungsfläche) erfolgte mittels des Student's t-Test für verbundene Stichproben.

Des Weiteren erfolgte die Analyse der Wertepaare mittels linearer Regression einschließlich der Kalkulation des Pearson'schen Korrelationskoeffizienten. Die Abhängigkeit der Abbildungsgüte der Aortenklappe von der Herzfrequenz wurde unter Einsatz des Spearman's Rangkorrelationskoeffizienten bestimmt.

Im Hinblick auf die klinische Entscheidungsfindung (d.h. Entscheid zur Intervention oder nicht) erfolgte die Gruppierung in geringergradige Stenosen und in höhergradige Stenosen (Grenzwert $1,0 \text{ cm}^2$ bzw. $1,5 \text{ cm}^2$) wobei entweder TTE oder HK als Referenz dienten. Zur Analyse wie gut die verschiedenen Schweregrade differenziert werden können wurde Receiver Operating Characteristics (ROC) Kurven berechnet.

Das geforderte Signifikanzniveau betrug $p < 0,05$ für alle statistischen Tests. Die Daten sind dargestellt als Mittelwerte \pm Standardabweichung.

4 Ergebnisse

Die Abbildungsgüte beim MSCT zum Zeitpunkt der maximalen Öffnung der Aorten- bzw. Mitralklappe war bei allen Patienten für diagnostische Zwecke ausreichend. Zwischen MSCT und MRT zeigte sich zudem kein bedeutsamer Unterschied im Hinblick auf die Abbildungsgüte der Aortenklappe (mittlerer Score $3,3 \pm 0,7$ vs. $3,1 \pm 0,8$, $p > 0,05$ - Studie 1).

4.1 Abbildungsgüte in Abhängigkeit von der Herzfrequenz

Obwohl es keinen engen Zusammenhang zwischen Abbildungsgüte und Herzfrequenz im MSCT gab, zeigte sich eine leichte Tendenz in der Abnahme der Bildqualität bei erhöhter Herzfrequenz (Studie 1 und 3). Im MRT zeigte sich kein Unterschied in der Abbildungsgüte in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Studie 1).

4.2 Bestimmung des Zeitpunktes der maximalen Klappenöffnungsfläche

Der Zeitpunkt der maximalen Aortenklappenöffnung lag bei 15% des RR-Intervalls bei 4 (15%) der Patienten, bei 20% des RR-Intervalls bei 10 (37%) der Patienten, bei 25% des RR-Intervalls bei 11 (41%) der Patienten und bei 30% des RR-Intervalls bei 2 (7%) der Patienten (Studie 1).

Der Zeitpunkt der maximalen Mitralklappenöffnung lag bei 55% des RR-Intervalls bei 5 (18%) der Patienten, bei 60% des RR-Intervalls bei 8 (29%) der Patienten, bei 65% des RR-Intervalls in 7 (25%) der Patienten, bei 70% des RR-Intervalls bei 6 (21%) der Patienten und bei 75% des RR-Intervalls bei 2 (7%) der Patienten (Studie 3).

4.3 Vergleich der bestimmten Klappenöffnungsflächen aller Modalitäten

Der Vergleich der Messungen der Aortenklappenöffnungsfläche mittels MSCT und MRT im Patientenkollektiv I zeigte eine gute Übereinstimmung beider Modalitäten ($r = 0,99$, $p < 0,001$), wobei die gemessene mittlere Aortenklappenöffnungsfläche für die MSCT geringfügig kleinere Werte ergab (MSCT $1,56 \pm 0,80 \text{ cm}^2$, MRT $1,67 \pm 0,98 \text{ cm}^2$).

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich im Vergleich der Messungen der Aortenklappenöffnungsfläche (Studie 1 und 2) sowie der Mitralklappenöffnungsfläche (Studie 3) zwischen MSCT und TTE mit größeren Messwerten für die MSCT. Es konnte aber eine gute Korrelation der Messreihen zwischen diesen beiden Modalitäten nachgewiesen werden: der Pearson'sche Korrelationskoeffizient betrug $r = 0,90$, $p < 0,001$ (Studie 1 und 3) und $r = 0,86$, $p < 0,001$ (Studie 2)

Ebenso zeigte sich eine gute Korrelation der mittels MSCT ermittelten Aorten- bzw. Mitralklappenöffnungsfläche im Vergleich zum Herzkatheter ($r=0,90$, $p<0,001$ bzw. $r=0,86$, $p<0,001$) mit jeweils größeren Messwerten für die MSCT (Studie 2 und 3).

4.4 Bestimmung des Schweregrades der Aorten- und Mitralklappenstenose

Die planimetrische Bestimmung der Aorten- bzw. Mitralklappenöffnungsfläche mittels MSCT erlaubte eine exzellente Differenzierung zwischen einer leicht-bis-mäßiggradigen Stenose und einer höhergradigen Stenose (siehe o.g. Klassifikation) unabhängig davon ob die TTE (Studie 1-3) oder der Herzkatheter (Studie 2 und 3) als Referenzmethode herangezogen wurde.

In Studie 2 wurden für die MSCT die besten Trennwerte zur Differenzierung zwischen leichter, mäßiger, schwerer und kritischer Aortenklappenstenose ermittelt. Diese lagen bei $2,1 \text{ cm}^2$, $1,6 \text{ cm}^2$, $1,2 \text{ cm}^2$ und $0,9 \text{ cm}^2$. Die Übereinstimmung im Hinblick auf die Klassifikation des Schweregrades mit der TTE (Referenzstandard) betrug dabei 88%.

Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich in Studie 1. Hier wurde für die MSCT zur Diskriminierung einer leicht- bis mäßiggradigen von einer höhergradigen Aortenklappenstenose ein Trennwert von $1,25 \text{ cm}^2$ als optimal identifiziert. Mit diesem Trennwert betrug die Übereinstimmung mit der TTE 96%.

Analog hierzu erfolgte in Studie 3 die Ermittlung des Trennwertes zwischen einer leicht-bis mäßiggradigen und einer hochgradigen Mitralklappenstenose. Als optimaler Trennwert wurde eine Mitralklappenöffnungsfläche von $1,70 \text{ cm}^2$ berechnet. Damit betrug die Übereinstimmung mit der TTE und mit den HK jeweils 82%.

5 Diskussion

5.1 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass die MSCT eine geeignete Methode zur Bestimmung der geometrischen Aorten- bzw. Mitralklappenöffnungsfläche ist. Die MSCT erweist sich im direkten Vergleich mit der MRT als ähnlich genau – zwischen beiden Methoden ist nur ein unbedeutender systemischer Unterschied zu beobachten. Bezogen auf die indirekte Messung mittels TTE und HK ist eine gute Korrelation der Messungen mittels MSCT festzustellen. Es werden jedoch systematische Differenzen zwischen den Methoden beobachtet. Diese müssen als Ausdruck der Unterschiede zwischen geometrischer und effektiver Öffnungsfläche gewertet werden. Diese Tatsache gilt es bei Verwendung im klinischen Gebrauch zu berücksichtigen.

5.2 Limitationen

Eine Schwäche sämtlicher klinischer Untersuchungsmethoden zur Bestimmung der Aorten- bzw. Mitralklappenöffnungsfläche ist, dass jede mit potentiellen Fehlerquellen behaftet ist. Somit existiert kein unfehlbarer Goldstandard zur Quantifizierung einer Klappenstenose in vivo. Die geometrische Klappenöffnungsfläche wird aus theoretischer Sicht als ideale Messgröße angesehen, jedoch geht man davon aus, dass die indirekte Klappenöffnungsflächenbestimmung über Flussgeschwindigkeiten und Druckgradienten, die robustere Untersuchungstechnik in der klinischen Diagnostik darstellt.

Des Weiteren liegen die Grenzen dieser Arbeit zum einen in der teilweise geringen Anzahl von untersuchten Patienten (Studie 1 und 3). Die Ursache beruht auf den sehr spezifischen Einschlusskriterien. Bei allen Untersuchungen der Patienten handelt es sich um präoperative Diagnostik vor geplantem herzchirurgischem Eingriff. Weitere Studien mit größeren unselektierten Patientenkollektiven erscheinen daher wünschenswert.

Abschließend muss auch erwähnt werden, dass die ‚Interscan-Variabilität‘ für die MSCT nicht bestimmt wurde, denn dies hätte ein wiederholtes Scannen mit ungerechtfertigter Strahlenexposition der Patienten bedeutet. Als Konsequenz kann die MSCT nicht direkt im Hinblick ihrer Reproduzierbarkeit beurteilt werden.

6 Anhang

6.1 Literatur

1. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, et al. Natural History of Severe Aortic Stenosis. *Circulation* 2010; 121: 151-156
2. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. 2008 Focused Update Incorporated Into the ACC/ AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2008; 118: e523-e661
3. Chambers JB. Aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: i11-i19
4. Lindroos M, Kupari M, Heikkila J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve anomalies in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1220-1225.
5. Danielsen R, Nordrehaug JE, Vik-Mo H. Factors affecting Doppler echocardiographic valve area assessment in aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1107-1111.
6. Burwash IG, Pearlman AS, Kraft CD, et al. Flow dependence of measures of aortic stenosis severity during exercise. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1342-1350
7. Berglund H, Kim CJ, Nishioka T, et al. Influence of ejection fraction and valvular regurgitation on accuracy of aortic valve area determination. *Echocardiographie* 2001; 18: 65-72.
8. Diker E, Aydogdu S, Ozdemir M, et al. Prevalence and predictors of atrial fibrillation in rheumatic valvular heart disease. *Am J Cardiol* 1997; 77: 96-98
9. Chiang CW, Lo SK, Ko YS, et al. Predictors of systemic embolism in patients with mitral stenosis. A prospective study. *Ann Intern Med* 1998; 128: 885-889.
10. Bonow RO, Carabello B, de Leon ACJ, et al. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Valvular Heart Disease). *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1486-1588.
11. Vahanian A: Balloon valvuloplasty. *Heart* 2001; 85: 223-228
12. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, et al. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiographie. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15: 167-84.

13. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr* 2009, 22: 1-23
14. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2006; 114: e84-231.
15. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1: 307-10.

7 Anteilsklärung

Anteilsklärung über den Anteil eines Promovenden an den Publikationen im Rahmen einer Publikationspromotion

Frau Yvonne Westermann, geb. am 12.05.1978 in Mönchengladbach hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

Publikation 1:

Westermann, Y., Geigenmüller, A., Elgeti, T., Wagner, M., Dushe, S., Borges, C., Dohmen, P., Hein, P., Lembcke, A. Planimetry of the aortic valve orifice area: Comparison of multislice spiral computed tomography and magnetic resonance imaging, Eur J Radiol, 2011

51 Prozent

Beiträge im Einzelnen:

Idee zur Studie (basierend auf Publikation 3), Begleitung der CT- und MRT-Untersuchungen, Nachbearbeitung der akquirierten CT- und MRT-Daten und Aufbereitung der Datensätze zur anonymisierten Auswertung (Planimetrie der Aortenklappenöffnungsfläche) durch erfahrenen Radiologen, eigenständige Zweitauswertung (nochmalige Planimetrie zur Bestimmung der Interobservervariabilität sowie subjektive Beurteilung der Bildqualität), Erfassung sämtlicher relevanter klinischer Patientendaten (Anamnese, Symptomatik, sonstige Diagnostik einschließlich TTE, intraoperative Befunde), Aufbereitung der Ergebnisse zur statistischen Analyse, Interpretation der Ergebnisse, eigenständige Erstellen einer Rohfassung des Manuskripts einschließlich Erstellen der Graphiken und Tabellen, alleinige Literaturrecherche

Publikation 2:

Lembcke, A., Woinke, M., Borges, A., Dohmen, P., Lachnitt, A., Westermann, Y., Geigenmueller, A., Hermann, K., Butler, C., Thiele, H., Kivelitz, D., Grading of Aortic Valve Stenosis at 64-Slice Spiral Computed Tomography: Comparison with Transthoracic Echocardiographie and calibration against Cardiac Catheterization, Invest Radiol, 2009

30 Prozent

Anteilerklärung

Beiträge im Einzelnen:

Nachbearbeitung der akquirierten CT-Daten und Aufbereitung der Datensätze zur anonymisierten Auswertung (Planimetrie der Mitralklappenöffnungsfläche) durch erfahrenen Radiologen, eigenständige Zweitauswertung (nochmalige Planimetrie zur Bestimmung der Interobservervariabilität sowie subjektive Beurteilung der Bildqualität), Erfassung sämtlicher relevanter klinischer Patientendaten (Anamnese, Symptomatik, sonstige Diagnostik einschließlich TTE und Herzkatheter), Literaturrecherche

Publikation 3:

Lembcke, A., Durmus, T., Westermann, Y., Geigenmueller, A., Claus, B., Butler, C., Thiele, H. Assessment of Mitral Valve Stenosis by Helical MDCT: Comparison With Transthoracic Doppler Echocardiography and Cardiac Catheterization, AJR, 2011

20 Prozent

Beiträge im Einzelnen:

Aufbereitung der Datensätze zur anonymisierten Auswertung (Planimetrie der Aortenklappenöffnungsfläche) durch erfahrenen Radiologen, Erfassung sämtlicher relevanter klinischer Patientendaten (Anamnese, Symptomatik, sonstige Diagnostik einschließlich TTE und Herzkatheter), Aufbereitung der Ergebnisse zur statistischen Analyse, Literaturrecherche

8 Eigene Publikationen

Westermann, Y., Geigenmüller, A., Elgeti, T., Wagner, M., Dushe, S., Borges, C., Dohmen, P., Hein, P., Lembcke, A., Planimetry of the aortic valve orifice area: Comparison of multislice spiral computed tomography and magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 2011; 77 (3): 426-35

Impact Factor: 2,94

Lembcke, A., Woinke, M., Borges, A., Dohmen, P., Lachnitt, A., **Westermann, Y.**, Geigenmueller, A., Hermann, K., Butler, C., Thiele, H., Kivelitz, D., Grading of Aortic Valve Stenosis at 64-Slice Spiral Computed Tomography: Comparison with Transthoracic Echocardiographie and calibration against Cardiac Catheterization. *Invest Radiol* 2009; 44: 360-368.

Impact Factor: 4,85

Lembcke, A., Durmus, T., **Westermann, Y.**, Geigenmueller, A., Claus, B., Butler, C., Thiele, H., Assessment of Mitral Valve Stenosis by Helical MDCT: Comparison With Transthoracic Doppler Echocardiography and Cardiac Catheterization. *AJR* 2011; 197: 614-622.

Impact Factor: 2,79

9 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

10 Eidesstattliche Versicherung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass die vorliegende Dissertation mit dem Titel „Mehrschicht-Spiral-Computertomographie zur Quantifizierung von Aorten- und Mitralklappenstenosen: Vergleich mit Magnetresonanztomographie, Echokardiographie und Herzkatheter“

von mir selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literaturen vollständig angegeben sind.

Potsdam, den 19.12.2011

Yvonne Westermann

11 Danksagung

Ich danke in erster Linie Herrn Dr. Alexander Lembcke für die hervorragende Betreuung meiner wissenschaftlichen Arbeit auf dem Gebiet der radiologischen Herzdiagnostik. Mit seiner konstruktiven Kritik war er mir jederzeit eine große Unterstützung. Des Weiteren gilt mein Dank meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Bernd Hamm für die Übertragung dieser Arbeit und die Unterstützung durch das von ihm geleitete Institut.

Mein besonderer Dank zum Schluss geht an meine lieben Eltern und meinen Großvater, die mich stets unterstützen.