

Aus dem CharitéCentrum für diagnostische und interventionelle
Radiologie und Nuklearmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. Bernd Hamm

Habilitationsschrift

Nicht invasive Diagnostik der Koronararterien mittels 320-Zeilen-Computertomographie

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Radiologie
vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Elke Zimmermann
aus Hennigsdorf

Eingereicht: März 2017

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter: Prof. Dr. Michael Forsting, Essen
2. Gutachter: Prof. Dr. Christian Löwe, Wien

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	iv
Einleitung	5
Epidemiologie der koronaren Herzerkrankung	5
Konventionelle Koronarangiographie – der Goldstandard.....	5
Entwicklung und Limitationen der Computertomographie.....	6
Neue Ansätze – der 320-Zeilen Computertomograph.....	6
Zielsetzung der Arbeit.....	7
Eigene Arbeiten.....	9
Strahlenexposition und diagnostische Genauigkeit der 320-Zeilen CCTA	9
Strahlenexpositionsreduktion der 320-Zeilen CCTA mittels vorgeschaltetem low dose Nativscan (Originalarbeit 1).....	9
320-Zeilen CCTA vs. CCA – Ergebnisse einer Pilotstudie (Originalarbeit 2).....	17
Klinische Indikationen und Routine der 320-Zeilen CCTA.....	28
CAD-Man Studie (Coronary Artery Disease Management). KHK-Ausschluss bei Patienten mit mittlerer Prätestwahrscheinlichkeit mittels CCTA oder CCA? (Originalarbeit 3).....	28
Überblick der klinischen Praxis der CCTA im weltweiten Vergleich (Originalarbeit 4)	41
Fortbildungsqualität und Patientenakzeptanz.....	56
Hands-on Workshop zur kardialen Bildgebung mittels CCTA (Originalarbeit 5).....	56
Patientenakzeptanz hinsichtlich der kardialen Bildgebung (Originalarbeit 6)	63
Diskussion	75
Strahlenexposition und diagnostische Genauigkeit.....	75
Klinische Indikation und Routine	77
Fortbildungsqualität und Patientenakzeptanz.....	78
Zusammenfassung	80
Eigene Originalarbeiten, die Bestandteil dieser Schrift sind.....	82
Literaturverzeichnis.....	83
Danksagung	88
Erklärung	89

Widmung

Gewidmet meiner Familie und Freunden

Abkürzungen

bpm	beats per minute (Herzschläge pro Minute)
cc	craniocaudal
CCA	conventional coronary angiography; Herzkatheter
CACS	coronary artery calcium scan; nativer low dose Scan
CCTA	coronary computed tomography angiography (CTA der Koronarien)
CT	Computertomographie
CTP	CT myocardial stress perfusion; Myokardperfusions-CT
EBCT	Elektronenstrahl-Computertomographie
EKG	Elektrokardiogramm
HK	Herzkatheter
KHK	koronare Herzerkrankung
MRT	Magnetresonanztomographie
MSCT	Multislice CT
mSv	Millisievert
SPECT-MPI	single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging
VAS	visuelle Schmerzskal

Einleitung

Epidemiologie der koronaren Herzerkrankung

Die koronare Herzerkrankung (KHK) umfasst die verschiedenen Stadien der Atherosklerose der Herzkranzgefäße. Durch fortschreitende Gefäßwandveränderungen kommt es schließlich im fortgeschrittenen Stadium zu Stenosen, die den Blutfluss signifikant behindern [1]. Die Gefäßwandveränderungen mit Lipideinlagerungen erstrecken sich meist über mehrere Jahre in einem weitgehend stabilen Stadium ohne klinische Präsentation. Ein Fortschreiten der KHK kann sich in einer Angina pectoris äußern, die durch ein Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffbedarf und –angebot im Myokard verursacht wird. Herzrhythmusstörungen bis hin zum Myokardinfarkt stellen vielseitige Folgen der KHK dar. In den Industriestaaten stehen Erkrankungen des Kreislaufsystems trotz der großartigen Fortschritte in Diagnostik und Therapie weiterhin an der Spitze der Todesursachen [2, 3]. Die ischämische Herzkrankheit ist in dieser Subgruppe führend [4-6].

Konventionelle Koronarangiographie – der Goldstandard

Für die Prognose eines an einer KHK erkrankten Patienten ist u.a. das Vorhandensein bzw. das Ausmaß einer Myokardischämie von großer Bedeutung. Für die Therapieentscheidung ist eine Differenzierung von noch vitalem und bereits untergegangenen Myokard sinnvoll, was mittels SPECT-MPI (single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging) bzw. MRT (Magnetresonanztomographie) erfolgen kann [7, 8]. Als anatomische Korrelation erfolgt die Detektion der das Ischämieareal versorgende Koronararterie mittels konventioneller Koronarangiographie (Herzkatheter, [HK]; conventional coronaryangiography [CCA]). Die konventionelle Koronarangiographie ist bis heute der Goldstandard zum Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung [9, 10]. Sie ist nicht nur eine invasive Diagnostikmethode, sie bietet auch die Möglichkeit der therapeutischen Intervention in derselben Sitzung. Jedoch zeigten Studien, dass die Zahl der durchgeführten HK-Untersuchungen stetig ansteigt und ein beachtlicher Anteil rein diagnostisch ist [11-13]. Nachteile der konventionellen Koronarangiographie sind die Strahlenexposition, die Gefahr einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie, sowie typische Komplikationen invasiver Eingriffe (z.B. Gefäßverletzungen, Thrombose, Embolien, Infektionen, Herzrhythmusstörungen, verlängerter Krankenhausaufenthalt) [9]. Aus diesen Gründen besteht ein großes Interesse an Alternativen, die eine hinreichende diagnostische Genauigkeit bei

geringeren Risiken aufweisen. Die MRT ist eine nichtinvasive Bildgebung, die den Patienten keiner Strahlenexposition aussetzt. Sie ist eine etablierte Methode u.a. in der Ischämiediagnostik (Myokardperfusion in Ruhe und Belastung) und der Funktionsdiagnostik des Myokards, wird jedoch nicht für den Ausschluss von Koronarstenosen empfohlen [14]. Bislang erfolgt keine routinemäßige Detektion der Koronararterienstenosen mittels MRT [15-18].

Entwicklung und Limitationen der Computertomographie

Die Computertomographie (CT) fand auf Grund der erheblichen technischen Entwicklungen Einzug in die kardiale Bildgebung [19-22]. Die besondere Herausforderung dabei war es, die sich ständig bewegenden zartlumigen Koronargefäße zuverlässig mit einer hohen diagnostischen Genauigkeit abzubilden. Ende der 1990er Jahre begann die moderne kardiale Bildgebung mit dem sogenannten Einzeilen-CT. Mit Einführung der Multislice-CT (MSCT), genauer mit der 16-MSCT, wurde erstmals die komplette Darstellung des Herzens in nur einer Atemanhaltphase möglich [16]. In verschiedenen Studien wurde die diagnostische Genauigkeit der 16-MSCT zur Detektion von Koronarstenosen bestätigt [23-25]. Die effektive Strahlenexposition war nicht signifikant höher als bei der CCA, jedoch wurde mehr Kontrastmittel benötigt [17]. In den folgenden Jahren fand eine beträchtliche technische Entwicklung statt, die Untersuchungszeiten verkürzten sich und die räumliche bzw. zeitliche Auflösung konnte erheblich verbessert werden. Mit Einführung der 64-MSCT war eine weitere Verkürzung der Untersuchungszeit, wie auch der Kontrastmittelmenge erreicht worden [26]. Ergänzend konnte eine deutliche Verbesserung der Bildqualität und somit der diagnostischen Genauigkeit erzielt werden, diese resultierte jedoch in einer erhöhten Strahlenexposition des Patienten [27]. Neben der Erhöhung der Detektorzeilen, wurde die prospektive EKG-Triggerung eingeführt, was eine Reduktion der Strahlenexposition zur Folge hatte [28, 29].

Neue Ansätze – der 320-Zeilen Computertomograph

Für die diagnostische Darstellung der Koronararterien ist eine hinreichend kurze Untersuchungszeit notwendig, damit Bewegungsartefakte möglichst geringgehalten werden. Mit der Entwicklung eines 16 cm breiten Detektors des 320-Zeilen-CT in cc-Ausdehnung wurde es möglich, in nur einer Gantryrotation und einem Atemanhaltenmanöver das gesamte Herz abzubilden [30-32].

Vergleiche bezüglich der diagnostischen Genauigkeit, der effektiven Dosis und Kontrastmittelmenge mit der Spiral-CT und der CCA wurden durchgeführt [33-35]. Es zeigte sich, dass die 320-Zeilen CCTA (koronare CT-Angiographie) zuverlässig signifikante Koronarstenose erkennen, die Kontrastmittelmenge und die Strahlenexposition reduzieren kann.

Darüber hinaus war es relevant zu wissen, wie sich diese Entwicklungen der CT auf die klinische Praxis auswirkten. So wurde z.B. die Anwendbarkeit auf andere Fragen der kardialen Bildgebung in verschiedenen Arbeiten diskutiert [36-41]. Möglichkeiten u.a. der Myokardbeurteilung, Plaqueevaluation und Kombinationen von verschiedenen Fragestellungen in ein und derselben Untersuchung mittels CT wurden untersucht [42-47].

Da nicht alle CCTA ausschließlich an Universitätskliniken durchgeführt werden, ist die sogenannte „clinical utility“, die Anwendbarkeit in der klinischen Praxis, für die Etablierung dieser neuen Methode wichtig. Hier sind verschiedene Punkte wesentlich: Werden nur die neuesten CT-Generationen verwendet? Welche Patientengruppen werden untersucht und wie? Wie kann die Weiterbildung der Untersucher gestaltet werden? Diese Fragen galt es ebenfalls zu beantworten.

Die Etablierung einer diagnostischen Methode in die Routine ist nicht nur von der diagnostischen Genauigkeit im Vergleich zum Goldstandard abhängig, sondern ebenso von der Patientenakzeptanz [48]. Der Vergleich von nichtinvasiver und invasiver Methode der kardialen Bildgebung aus Patientensicht kann helfen zu verstehen, welche Aspekte es bei der erfolgreichen Etablierung zu beachten gilt. In Studien wurden bereits die CCTA mit der CCA und der MR verglichen [49, 50]. Ein Vergleich der CT-Perfusion und SPECT-MPI wurde bisher noch nicht angestellt. Wie beurteilen Patienten die einzelnen Methoden und welche würden sie wählen, wenn sie die freie Wahl hätten und warum?

Zielsetzung der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wurden die Herausforderungen und Möglichkeiten einer nichtinvasiven Koronarangiographie mittels 320-Zeilen CT aufgegriffen und im Vergleich mit dem Goldstandard, der CCA, diskutiert.

Spezifische Ziele waren:

Hinsichtlich der Strahlenexposition und diagnostischer Genauigkeit:

- Ist eine Reduktion der Strahlenexposition der 320-Zeilen CCTA mittels individueller Planung basierend auf einen nativen low dose Scan (CACS) möglich?
- Wie verhält sich die effektive Dosis und diagnostische Genauigkeit der 320-Zeilen CCTA im Vergleich zur CCA (Goldstandard) zum Ausschluss einer KHK?

Bezüglich der klinischen Indikation und klinischen Routine:

- Welche Methode, 320-Zeilen CCTA oder CCA, sollte zum Ausschluss einer KHK bei Patienten mit einer mittleren Prätestwahrscheinlichkeit primär durchgeführt werden?
- Wie sieht die klinische Routine der kardialen CT bezüglich Indikationen, technischer Durchführung und Interpretation im internationalen Vergleich aus?

Hinsichtlich Fortbildungsqualität und Patientenakzeptanz:

- Können hands-on workshops zum Thema der kardialen CT die Fähigkeiten der Anwender hinsichtlich der Indikationsstellung, technischer Durchführung und Interpretation verbessern?
- Evaluation der intraindividuellen Patientenakzeptanz der nichtinvasiven kardialen Bildgebung (CCTA, CTP, MRT Myokardperfusion, SPECT-MPI, CCA) zum Ausschluss der KHK.

Eigene Arbeiten

Strahlenexposition und diagnostische Genauigkeit der 320-Zeilen CCTA

Strahlenexpositionsreduktion der 320-Zeilen CCTA mittels vorgeschaltetem low dose Nativscan (Originalarbeit 1)

Whole-heart 320-row computed tomography: reduction of radiation dose via prior coronary calcium scanning

Zimmermann E, Dewey M

RoFo; 2011 Jan; 183(1):54-9

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1245629>

Ziel dieser Studie war es, zu prüfen, ob durch eine individuelle Planung der CCTA mittels vorgeschaltetem nativem low-dose Scan (CACS) der Scanbereich eingegrenzt und somit die Strahlenexposition zusätzlich reduziert werden kann.

45 Studienteilnehmer mit bekannter oder Verdacht auf eine KHK und einer Indikation zum Herzkatheter unterzogen sich einer 320-Zeilen-CCTA. Der CCTA war ein routinemäßiger CACS, 16 cm Scanlänge in z-Achsenausdehnung, vorgeschaltet. Anhand dieses axialen Bilddatensatzes ließ sich individuell für jeden Patienten die Anatomie der Koronararterien bestimmen. Die Schichtposition, in der sich die Koronararterien am weitesten kranial bzw. kaudal abbilden ließen, ergab die Scanlänge in z-Achsenausdehnung für die CCTA. Zum Ausgleich geringer Positionsänderungen während der Atemanhaltephasen wurde ein Sicherheitsabstand von jeweils 10 mm kranial bzw. kaudal der Koronararterien hinzugerechnet. Diese Positionsdaten wurden für die sich anschließende CCTA übertragen und anschließend mit einem standardisierten Protokoll durchgeführt.

Die ermittelte mittlere Herzgröße in z-Achsenausdehnung der Studienteilnehmer betrug $9,6 \pm 1,1$ cm. Bei keinem der Studienteilnehmer wurde die maximal mögliche Detektorbreite (16 cm in z-Achsenausdehnung) benötigt, um die Koronararterien vollständig abzubilden. Die effektive Dosis der individuell adaptierten CCTA inklusive des CACS war signifikant geringer, als die kalkulierte effektive Dosis für den maximalen CCTA-Scanbereich (ohne

CACS) von 16 cm in z-Achsenausdehnung ($8,5 \pm 4,7$ mSv vs. $9,1 \pm 6,0$ mSv; $p= 0,006$). Für die Datenakquirierung mit einer Herzfrequenz von ≥ 65 Herzschlägen pro Minute wurden zwei bzw. drei Herzschläge benötigt. Diese Subgruppe profitierte deutlicher von einer Dosisreduktion ($21,1 \pm 8,4$ mSv vs. $17,7 \pm 6,5$ mSv; $p=0,001$), als die mit nur einem Herzschlag für die Datenakquirierung (Herzfrequenz ≤ 65 Schläge pro Minute).

Die Studie zeigte, dass eine individuelle Planung der CCTA mittels eines vorgeschalteten CACS im Vergleich zu einer nicht adaptierten CCTA die Strahlenexposition signifikant reduzieren kann.

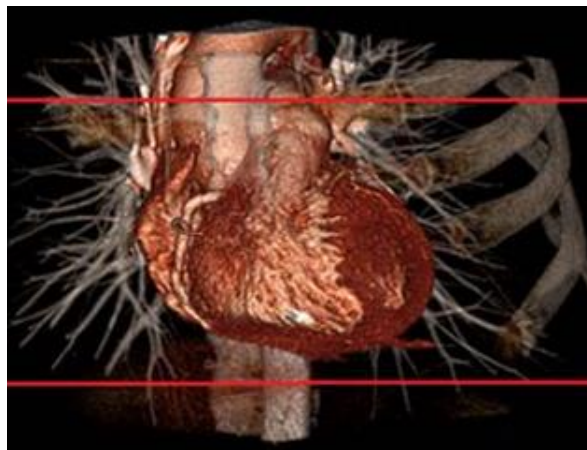


Abbildung 2.3.1: 3D Rekonstruktion (von ventral) eines Herzens und dessen Koronararterien mittels 320-Zeilen Computertomographie. Die gesamte Detektorbreite von 16 cm in z-Achsenausdehnung ist abgebildet. Abschnitte des Aortenbogens und der Aorta descendens kommen zur Darstellung. Die roten Linien begrenzen den diagnostisch benötigten Scanbereich (durch CACS berechnet) und zeigen somit das Potential der Reduktion des Scanbereiches

320-Zeilen CCTA vs. CCA – Ergebnisse einer Pilotstudie (Originalarbeit 2)

Noninvasive coronary angiography by 320-row computed tomography with lower radiation exposure and maintained diagnostic accuracy: comparison of results with cardiac catheterization in a head-to-head pilot investigation

Dewey M, Zimmermann E, Deissenrieder F, Laule M, Dübel HP, Schlattmann P, Knebel F, Rutsch W, Hamm B

Circulation. 2009 Sep 8;120(10):867-75

<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.859280>

Ziel dieser prospektiven Pilotstudie war es, die neue Technologie des 320-Zeilen CT hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit in der Erkennung signifikanter Koronarstenosen, der effektiven Strahlendosis und Kontrastmittelmenge im Vergleich zum konventionellen Herzkatheter (CCA) zu untersuchen.

Die Studienklientel setzte sich aus Patienten mit Verdacht auf eine KHK und der Indikation zur konventionellen Koronarangiographie zum Ausschluss signifikanter Koronarstenosen zusammen. Zur Sicherstellung einer unmittelbaren Vergleichbarkeit von CCTA und CCA fanden beide Untersuchungen am selben Tag statt (zeitlicher Abstand im Median 3h und 21 Minuten), beginnend mit der nichtinvasiven CCTA.

Im intraindividuellen Vergleich der 30 Studienpatienten hatte die CCTA eine signifikant geringere effektive Dosis (Median, 4,2 vs. 8,5 mSv; $p < 0,05$) bzw. Kontrastmittelmenge (Median, 80 vs. 111 ml; $p < 0,001$) im Vergleich mit der CCA. 70% (21/30) der Patienten zeigten während der CCTA eine Herzfrequenz ≤ 65 Schlägen/Minute und somit war nur ein Herzschlag für die Datenaquirierung erforderlich. Die effektive Dosis lag in dieser Subgruppe im Median bei 3,9 mSv und war signifikant geringer als in der Subgruppe mit einer Herzfrequenz ≥ 65 Schlägen/Minute (Median, 12,3 mSv; $p < 0,001$). Die Sensitivität und Spezifität der CCTA lag bei 100% bzw. 94% auf Patientenebene und auf Gefäßebene bei 89% bzw. 96%. Der negative Vorhersagewert der CCTA auf Patientenebene lag bei 100% und auf Gefäßebene bei 98%. Zwischen CCTA und CCA ergab sich eine gute Korrelation bezüglich der Stenosequantifizierung ($p < 0,001$, $R = 0,81$).

Es konnte gezeigt werden, dass die 320-Zeilen CCTA mit einer sehr guten diagnostischen Genauigkeit eine signifikante Reduktion der Strahlenexposition und Kontrastmittelmenge im Vergleich zu der CCA ermöglicht.

Klinische Indikationen und Routine der 320-Zeilen CCTA

CAD-Man Studie (Coronary Artery Disease Management). KHK-Ausschluss bei Patienten mit mittlerer Prätestwahrscheinlichkeit mittels CCTA oder CCA?

(Originalarbeit 3)

Evaluation of computed tomography in patients with atypical angina or chest pain clinically referred for invasive coronary angiography: randomised controlled trial

Dewey M, Rief M, Martus P, Kendziora B, Feger S, Dreger H, Priem S, Knebel F, Böhm M, Schlattmann P, Hamm B, Schönenberger E, Laule M, Zimmermann E

BMJ, 2016 Oct 24;355: i5441

<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i5441>

Die konventionelle Koronarangiographie ist bis dato der Goldstandard für die Diagnostik der koronaren Herzkrankheit. Der große Vorteil dieser etablierten Methode ist die Möglichkeit der direkten Therapie einer Koronarstenose mittels Stentimplantation in nur einer Sitzung. Andererseits hat diese invasive Methode auch nicht unerhebliche Risiken und ein Großteil der Katheteruntersuchungen bleibt rein diagnostisch. Somit liegt es auf der Hand eine ebenbürtige nicht invasive Alternative zu finden. Die CCTA zeigte bereits in klinischen Studien, dass sie eine sehr gute diagnostische Genauigkeit hinsichtlich des Ausschlusses signifikanter Koronarstenosen bei Patienten mit einer niedrigen bzw. mittleren Prätestwahrscheinlichkeit aufzuweisen hat.

Basierend auf den Ergebnissen der Pilotstudie (Originalarbeit 2) wurde nun eine prospektive randomisierte Studie zum Vergleich der CCTA und CCA durchgeführt. Ziel dieser Studie war es zu überprüfen, welche diagnostische Methode (CCA oder CCTA) zum Ausschluss signifikanter Koronarstenosen für Patienten mit mittlerer Prätestwahrscheinlichkeit vorrangig geeignet erscheint. Die ersten Ergebnisse der kardialen Bildgebung mittels 320-Zeilen CT lassen ein großes Potential hinsichtlich diagnostischer Genauigkeit, Reduktion der effektiven Strahlenexposition und der Kontrastmittelmenge erkennen [31]. Als Primary outcome der vorliegenden Studie wurden Komplikationen (major und minor) innerhalb der ersten 48 h nach CCTA bzw. CCA definiert. Darüber hinaus wurden in den Vergleichsgruppen (CCTA

vs. CCA) die Dauer des Klinikaufenthaltes, Strahlenexposition, long term clinical events, diagnostic yield und Patientenakzeptanz ausgewertet.

In die Analyse flossen 329 Patienten (167 CCTA vs. 162 CCA; 60,4 Jahre mittleres Alter; 50% Frauen) mit Verdacht auf eine KHK, mittlerer Prätestwahrscheinlichkeit und einer klinischen Indikation für eine konventionelle Herzkatheteruntersuchung ein. Die Randomisierung zu CCTA oder CCA erfolgte geblendet per Losverfahren. Patienten des CCA-Studienarmes unterzogen sich primär dem Goldstandard (konventionelle Koronarangiographie). Patienten des CCTA-Studienarmes unterzogen sich primär der nicht invasiven Diagnostik (320-Zeilen-CCTA), bei Fehlen signifikanter Koronarstenosen konnten diese entlassen werden. Bei Vorliegen einer signifikanten Koronarstenose (CCTA-Studienarm) folgte eine MRT zur Myokardvitalitätsanalyse und ggf. anschließend die CCA.

Die 320-Zeilen-CCTA zeigte seltener minor Komplikationen (z.B. Hämatom/Einblutung an Punktionsstelle, leichte Herz-Kreislauf-Reaktionen) und keinen signifikanten Unterschied bezüglich der major Komplikationen (z.B. Herzinfarkt, Schlaganfall, Tod) als die CCA. Die Verweildauer der Patienten war in der CCTA-Gruppe gegenüber der CCA-Gruppe signifikant verkürzt (30 Stunden vs. 52,9 Stunden). Die Strahlenexposition von CCTA und CCA zeigte keinen signifikanten Unterschied (5 mSv vs. 6,4 mSv). Innerhalb der ersten 6 Monate nach Randomisierung wurden signifikant weniger konventionelle Herzkatheteruntersuchungen in der CCTA-Studiengruppe durchgeführt, als in der CCA-Studiengruppe (0,25 vs. 1,1; $p < 0,001$). Die Mehrzahl der Studienpatienten (79%) würde die nichtinvasive Diagnostik der invasiven Koronarangiographie bevorzugen, wenn sie selbst für weitere ausstehende Untersuchungen wählen könnten.

Die Studie zeigte, dass die 320-Zeilen CCTA im Vergleich zum Goldstandard bei Patienten mit mittlerer Prätestwahrscheinlichkeit zum Ausschluss einer KHK eine sichere Methode mit sehr guter diagnostischer Genauigkeit ist.

Überblick der klinischen Praxis der CCTA im weltweiten Vergleich (Originalarbeit 4)

Indications, imaging technique, and reading of cardiac computed tomography: survey of clinical practice

Maurer MH, Zimmermann E, Schlattmann C, Germershausen C, Hamm B, Dewey M

European Radiology, Jan 2012; 22 (1):59-72
<http://dx.doi.org/10.1007/s00192-015-2823-5>

Wie bereits in der obenstehenden Arbeit diskutiert, können Studien zur kardialen CT lediglich einen Ausschnitt der täglichen Routine darstellen [51]. Dieser Ausschnitt wird möglicherweise durch lokale Selektionen (z.B. Art der Klinik oder der Zusammensetzung des Patientenkollektivs) verzerrt wiedergegeben. Ziel dieser Arbeit war es, die vielseitige Anwendung der CCTA im weltweiten Überblick abzubilden.

Hierzu wurde ein Fragebogen entwickelt, der alle Aspekte der CCTA von Indikationsstellungen, Qualifizierung der Untersucher, Details der Untersuchungstechnik und Patientenvorbereitung, wie auch der Bildinterpretation und Befundfindung abdeckt. Darüber hinaus wurde nach der Art der Zusammenarbeit der Kardiologen und Radiologen bei Durchführung und Bildinterpretation gefragt. Die Antwortmöglichkeiten des 4-seitigen Fragebogens waren überwiegend als multiple choice Fragen formuliert. Es wurden insgesamt 750 Kollegen in 57 Ländern angeschrieben.

Wir konnten eine Teilnahmequote von 23% erreichen (38 Länder, 174 Zentren). Von den 169 in die Analyse aufgenommenen Studienteilnehmer waren der Großteil Radiologen (n=86) bzw. Kardiologen (n=68). Die Arbeitsplätze teilten sich wie folgt auf: 45 arbeiten an Universitätskliniken, 35 an öffentlichen Häusern, 28 in Privatkliniken, 16 in der eigenen Praxis, 14 waren Angestellte in der Praxis/med. Zentrum bzw. 15 waren an mehr als einem Arbeitsplatz angestellt. Die am häufigsten verwendete CT-Technologie setzte sich wie folgt zusammen: 62% 64-Zeilen CT, 7% 320-Zeilen CT und 17% dual source CT. Es werden 39 Indikationen für eine kardiale CT entsprechend der Guideline unterschieden [36]. Der Ausschluss einer KHK bei niedriger bis mittlerer Prätestwahrscheinlichkeit stellte den

Großteil der Indikationsstellungen zur CCTA dar (97%) und entspricht somit im vollen Umfang den aktuellen Empfehlungen. Hinsichtlich der Kernpunkte der Vorbereitung, Durchführung und Befundung der CCTA ließ sich deutlich eine einheitliche Stringenz erkennen, der von dem Großteil der Befragten verfolgt wurde. 91% der Studienteilnehmer legten Wert auf eine adäquate Reduktion der Herzfrequenz (Herzfrequenz von 65 Schlägen/Minute [Median] wurde von 92% der Teilnehmer als Schwelle angegeben). 80% verabreichten zur Vasodilatation Nitroglycerin sublingual. Auch individuelle Geräteeinstellungen (z.B. Röhrenspannung wurde von 79% der Teilnehmer adaptiert) gehören zum Standard. Bezüglich der Befundung gaben 92% an, axiale Bilder bzw. koronare und sagittale MPR routinemäßig zu verwenden. 70% der Befunder nahmen Stellung zu extrakardialen Strukturen und 52% archivierten sämtliche angefertigte Bilddaten.

Es konnte gezeigt werden, dass die sich in den letzten Jahren rapide entwickelnde CT-Technologie in der klinischen Routine der kardialen Bildgebung angekommen ist und sich bereits eine Art Standard in der Indikationsstellung, Durchführung und Befundung etabliert hat.

Fortbildungsqualität und Patientenakzeptanz

Hands-on Workshop zur kardialen Bildgebung mittels CCTA (Originalarbeit 5)

Improvement of skills and knowledge by a hands-on cardiac CT course: before and after evaluation with a validated questionnaire and self-assessment

Zimmermann E, Germershausen C, Greupner J, Schnapauff D, Rief M, Grigoryev M, Wollenberg U, Dewey M

Rofo. 2010 Jul;182(7):589-93

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0028-1109950>

Ziel dieser Studie war es, zu überprüfen, ob ein hands-on Workshop die Kenntnisse und Fähigkeiten der Anwender der CCTA verbessern kann.

Die CT des Herzens hat in den letzten Jahren deutlich an Bedeutung gewonnen und eine Vielzahl von Fortbildungen wird diesbezüglich angeboten. Bisher gab es jedoch keine strukturierte Arbeit, die sich der Frage, wie effektiv diese Kurse sind, stellt und ob die Kursteilnehmer hinsichtlich der Kenntnisse und Fähigkeiten profitieren. Auch die vorangegangene Arbeit hat durchaus Unterschiede in der Qualifikation der die CCTA anwendenden Ärzte gezeigt [52].

Wir evaluierten den von uns entwickelten 2-Tages hands-on Workshop mittels 20-item Fragebogen, der die Kursthemen fachlich abdeckt und vor sowie nach dem Workshop von den Kursteilnehmern ausgefüllt wird. Ergänzend wurden die Teilnehmer aufgefordert ihr eigenes Wissen bezüglich der CT des Herzens auf einer 6-Punkte-Skala zu bewerten (Schulnotensystem), sowie die Qualität des Kurses (Inhalt, Kursorganisation, Tutorenperformance) zu evaluieren. Während des Workshops wechseln sich Vorträge mit praktischen Übungen in Kleingruppen ab. Die Workshopthemen verteilen sich wie folgt über Tag 1: Einführung in die CCTA, Patientenvorbereitung, Scandurchführung, live-CT Scans mit Patienten, Rekonstruktionstechniken der CT Datensätze, Einführung in die Befundung mit software-workstations. Der Tag 2 gliedert sich in: Anatomie der Koronar-arterien, Myokards und der Herzklappen. Kernstück dieses Tages ist die durch einen Tutor angeleitete softwarebasierte Befundung einer klinisch repräsentativen Fallsammlung in Kleingruppen (2-

3 Teilnehmer pro Workstation). Jeder dieser Fälle wird individuell besprochen und mit bildbasierten Befunden des Herzkatheters ergänzt.

Es wurden die Daten von 6 Kursen (2007-2009), insgesamt 102 Teilnehmer, ausgewertet. Es zeigten sich signifikante Unterschiede in der korrekten Beantwortung des Fragebogens zwischen Experten und Kursteilnehmern zu Beginn des Workshops. Ebenso signifikant war die Zunahme der richtig beantworteten Fragen im individuellen Vergleich vor und nach dem Workshop. Besonders wichtig erachteten die Kursteilnehmer die Tutor-assistierte praktischen Übungen in der Befundung von Fallbeispielen in Kleingruppen und die live-CT-Untersuchung. Der Kurs wurde insgesamt als sehr gut evaluiert.

Wir konnten zeigen, dass praxisbezogene, kurze Fortbildungsreihen die Kenntnisse und Fähigkeiten der Teilnehmer signifikant verbessern können. Die Interpretation von realen Datensätzen in Kleingruppen stellt in diesem Zusammenhang eine relevante Methode dar.

Patientenakzeptanz hinsichtlich der kardialen Bildgebung (Originalarbeit 6)

Patient satisfaction with coronary CT angiography, myocardial CT perfusion, myocardial perfusion MRI, SPECT myocardial perfusion imaging and conventional coronary angiography

Feger S, Rief M, Zimmermann E, Richter F, Roehle R, Dewey M, Schönenberger E

Eur Radiol. 2015 Jul;25(7):2115-24

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-015-3604-8>

Die kardiale Bildgebung, sei es invasiv oder nicht invasiv, nimmt einen hohen Stellenwert in der kardiovaskulären Diagnostik ein. In dieser Studie wurde die Akzeptanz der Patienten hinsichtlich der verschiedenen kardialen Bildgebung zum Ausschluss einer KHK (CCTA, CTP, MRT, SPECT und CCA) untersucht.

Alle 48 Studienpatienten ($64,0 \pm 19,1$ Jahre alt; 65% männlich) unterzogen sich im Rahmen einer Multicenterstudie allen nichtinvasiven diagnostischen Untersuchungsmethoden (CCTA/CTP, SPECT-MPI, MRT Stressperfusion), sowie der konventionellen Herzkatheteruntersuchung als Goldstandard [53]. Ein validierter Fragebogen wurde 24 h nach der CCA, die als letzter Test durchgeführt wurde, den Studienpatienten ausgehändigt. Die ersten Fragen bezogen sich jeweils auf die einzelne Untersuchung. So wurde mittels einer 5-Punkte Skala (sehr gut, gut, moderat, schlecht, sehr schlecht) die Art der Patientenvorbereitung/-information, der Untersuchungskomfort und die Gesamt-zufriedenheit erfasst. Ebenfalls mit einer 5-Punkte Skala (keine, gering, moderat, stark, sehr stark) wurden die eigene Sorge/Angst bezüglich der bevorstehenden bzw. während der Untersuchung und mögliche Probleme während der Stressmedikation erfragt. Mittels einer visuellen Schmerzskala konnte der Grad der erlittenen Schmerzen (keine bis maximal) während der einzelnen diagnostischen Tests angegeben werden [36]. Die Bereitschaft, sich dieser Untersuchung nochmals freiwillig zu unterziehen konnte mit „ja“, „nein“ oder „ich weiß nicht“ beantwortet werden. Zusammenfassend wurde nach der eigenen Präferenz für eine Untersuchungsmethode gefragt. Freitextfelder für allgemeine Kommentare und speziell für die Ausführung von Vor-/Nachteilen aus Patientensicht bezogen auf die einzelnen Untersuchungsmethoden standen zur Verfügung. Die Patientenvorbereitung wurden von >95% der Studienpatienten mit „gut“ oder „sehr gut“ bewertet und es konnten keine

signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Methoden gefunden werden. Signifikant mehr Besorgnis wurde für die CCA angegeben im Vergleich zur CCTA/CTP ($p < 0,001$). Die Angst vor Komplikationen war für die CTP signifikant höher im Vergleich zur CCTA ($p < 0,001$). 94% der Patienten gaben Schmerzen während der Untersuchungen an, jedoch ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Methoden. Hinsichtlich der Patientenpräferenz zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die CCTA gegenüber der anderen drei Testmethoden ($p < 0,001$). Kein Patient lehnte es ab, sich wiederholt einer Methode sich wiederholt zu unterziehen. Die Gesamtzufriedenheit war sehr hoch – 98% CCA, 96% CCTA bzw. MRT und 92% SPECT-MPI. Im Freitext betonten die Patienten vorrangig folgende Vorteile: Nichtinvasivität, kurze Untersuchungszeiten einer Methode, die Möglichkeit der ambulanten Durchführung, sowie eine gute diagnostische Genauigkeit.

Zusammenfassend wird die CCTA/CTP von den Patienten als Untersuchungsmethode vor CCA, MRT und SPECT-MPI bevorzugt, wenn diese für zukünftige Untersuchungen wählen könnten. Betrachtet man die CCTA und CTP detailliert, so werden Angst vor Komplikationen und Schmerzen während der Stressuntersuchung (CTP) genannt. Die CCTA erreicht durch die kurze Untersuchungsdauer, der guten diagnostischen Genauigkeit und der ambulanten Durchführbarkeit eine sehr hohe Akzeptanz.

Es konnte gezeigt werden, dass Patienten die kardiale Bildgebung differenziert betrachten und der CCTA mit einer sehr hohen Akzeptanz gegenüberstehen.

Diskussion

Strahlenexposition und diagnostische Genauigkeit

Die Einführung des 320-Zeilen CT hat vielseitige Veränderungen mit sich gebracht, wie zum Beispiel die variabel einstellbare Detektorbreite (12 cm, 12,8 cm, 14 cm und 16 cm). Entsprechend dem zu untersuchenden Bereich kann die Detektorbreite individuell angepasst werden. Anhand des Planungsscouts ist die exakte Bestimmung der Scanlänge in z-Achse nicht möglich. Der Effekt des Kegelstrahls verändert den Bildausschnitt der kranialen bzw. kaudalen Bildschichten. So werden bei einer 12 cm Detektorbreite (240 aktive Detektorzeilen) 9 mm am oberen und am unteren Bildrand nicht im maximalen FOV abgebildet. Die Gefahr, dass vor allem proximale Gefäßabschnitte nicht mitabgebildet werden, kann durch eine individuelle Planung weitgehend umgangen werden. Die alleinige CCTA-Planung anhand des Planungsscouts ist nur sehr ungenau, da die Koronararterien hier nicht abgrenzbar sind und eine große anatomische Variabilität in der Population vorliegt. Routinemäßig wird ein nativer low dose Scan (CACS) vor der CCTA durchgeführt. Dieser liefert nicht nur eine Aussage über die Kalklast der Koronararterien, sondern auch ihre exakte Anatomie [54]. Die Idee, mittels CACS die Strahlenexposition weiter zu reduzieren, wurde bisher nach unserer Literaturrecherche einmalig mittels 64-Zeilen-CT verfolgt [55]. In der vorliegenden Studie (Originalarbeit 1) konnte eine signifikante Reduktion der Strahlenexposition ($8,5 \pm 4,7$ mSv vs. $9,1 \pm 6,0$ mSv; $p=0,006$) mittels individuell adaptiertem Scanbereich (CCTA inklusive CACS) vs. 16 cm Standardscanbereich (ohne CACS) erreicht werden [56]. Unsere Ergebnisse lassen sich durch die Arbeit von Leschka et al., die mittels dual-source CT ebenfalls eine Dosisreduktion mittels individueller Scanplanung per CACS zeigten, bestätigen [57]. Insbesondere Patienten mit einer Herzfrequenz >65 Schlägen pro Minute profitieren von der CACS-adaptierten Untersuchungsplanung durch eine signifikante Reduzierung der Strahlenexposition im Vergleich zu der Standard-16 cm-Scanbereich ($17,7 \pm 6,5$ mSv vs. $21,1 \pm 8,4$ mSv; $p=0,001$). Hintergrund sind die für die Datenaquirierung benötigten mindestens 2 Herzschläge bei erhöhter Herzfrequenz (>65 bpm). Wir konnten zeigen, dass 89% der Patienten (mittleren Herzgröße von $9,1 \pm 1,1$ cm) mit einer reduzierten Detektorbreite von $12,1 \pm 0,5$ cm untersuchbar waren.

Die vorliegende Studie hat Limitationen [56]. Die Studiengruppe bezieht sich auf eine Singlecenterstudie und auf eine relativ kleine Patientengruppe von 45 Patienten. Auf Grund

unserer Ergebnisse ist eine vielversprechende Tendenz zu erkennen, jedoch bedarf es noch weiterer (prospektiver) Studien in einer größeren Patientengruppe. Ein weiterer Ansatz der Dosisreduktion kann eine körpergewichtsadaptierte kV-Anpassung sein. Sehr schlanke Patienten könnten von einer Anpassung der kV von 120 auf 100 profitieren [58-60]. Des Weiteren sollte, wenn möglich, trotz aktueller Gerätegenerationen auf eine konsequente Reduktion der Herzfrequenz (<65 bpm) geachtet werden. Studien zeigten, dass die Bildqualität und somit die diagnostische Genauigkeit erheblich von einer niedrigen Herzfrequenz und Sinusrhythmus profitieren können [28, 31, 61]. Neue Technologien, wie z.B. die Dual-Source CT, können bei niedrigen Herzfrequenzen (<60 bpm) eine erhebliche Reduktion der Strahlenexposition erreichen (~ 1mSv) [62, 63]. Die anhaltende Diskussion bezüglich der Strahlenexposition unterstützt unsere Bemühungen, Möglichkeiten der Dosisreduktion zu erzielen [64].

Die 320-Zeilen CCTA ermöglichte erstmalig die vollständige Abbildung des gesamten Herzens in nur einer Gantryrotation und markierte somit einen weiteren Meilenstein in der Entwicklung Computertomographie. Im Vergleich zur der bisher genutzten Spiral-CT-Technologie und auch im Vergleich mit dem Goldstandard, der konventionellen Koronarangiographie, ist eine signifikante Reduktion der Strahlenexposition möglich. Der 16 cm breite Detektor schafft eine vollständige Abdeckung des gesamten Herzens in nur einer Gantryrotation. Damit entfallen overscanning bzw. overranging, die in der helical acquisition nötig waren. Eine Reduktion von ~ 14 mSv auf ~ 4 mSv kann mit der 320-Zeilen CCTA erreicht werden. Diese Dosisreduktion in Zusammenhang mit dem Krebserkrankungsrisiko basierend auf CT-Untersuchungen ist wesentlich [65, 66].

In Studien, die sich dem Vergleich der effektiven Dosis von CCTA und CCA widmen, findet man unterschiedliche Aussagen, die erhöhte bzw. vergleichbare Dosiswerte CCTA vs. CCA zeigen [17, 67]. Allerdings ist die pauschale Gegenüberstellung von CCTA und CCA kritisch zu bewerten, da Gerätegeneration und Erfahrung des Untersuchers die Ergebnisse verfälschen können. Daher entschieden wir uns für einen intraindividuellen Vergleich von CCTA und CCA [31]. Auch wenn diese Studie nur 30 Patienten einschloss, konnten wir dennoch zeigen, dass es mit der 320-Zeilen CCTA durchaus möglich ist, eine signifikante Dosisreduktion zu erreichen. Weitere Erkenntnisse waren, dass eine konsequente Herzfrequenzreduktion maßgeblich zu dieser Reduktion beiträgt, da so nur ein einziger Herzschlag für die gesamte

Datenaquirierung und somit auch nur eine Gantryrotation benötigt wird. Ein weiterer Nebeneffekt ist die ebenfalls signifikant reduzierte Kontrastmittelmenge im Vergleich zur CCA, die hinsichtlich der kontrastmittelinduzierten Nephropathien ihre Bedeutung haben. Neben der Strahlenexposition ist die Bildqualität ein weiterer sehr wichtiger Aspekt, der bei der Durchführung der CCTA unbedingt beachtet werden muss. Studien bescheinigten der CCTA bereits mit 16- bzw. 64-Zeilen-Technologie eine vergleichbare diagnostische Genauigkeit ohne Über- oder Unterschätzung der Stenosediameter, sowie eine gute Übereinstimmung mit dem Goldstandard [31]. Es konnte gezeigt werden, dass die diagnostische Bildqualität der 320-Zeilen CCTA sich nicht signifikant von der CCTA unterscheidet [33]. Auch unsere Studienergebnisse der 320-Zeilen CCTA (CAD-Man Studie) deckten sich mit der Literatur hinsichtlich der Stenosenquantifizierung und dem Vergleich mit der CCA. Eine niedrige Herzfrequenz (< 65 bpm) und ein Sinusrhythmus sind für eine diagnostische Bildqualität ohne Bewegungsartefakte sehr hilfreich [68].

Klinische Indikation und Routine

Um die Strahlenexposition der Patienten möglichst gering zu halten, trägt auch die strenge Indikationsstellung bzw. die Selektion der Patienten bei. Die nur wenigen Millimeter messenden Koronararterien sind in ständiger Bewegung und damit eine Herausforderung für die CT. Nicht nur Bewegungsartefakte, sondern auch verkalkte Plaques können durch die arteigenen Artefakte die Bildqualität beeinträchtigen und ggf. überschätzt werden. Daher sollten primär Patienten mit einer geringen bis mittleren Prätestwahrscheinlich mittels nichtinvasiver CCTA untersucht werden [69, 70]. Wir konnten herausarbeiten, dass die CCTA im Vergleich zur CCA keinen signifikanten Unterschied bezüglich der major Komplikationen zeigt, jedoch die minor Komplikationen und der Klinikaufenthalt der Patienten reduziert werden können. CCTA und CCA unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der Strahlenexposition. Die stetige Weiterentwicklung der CT kann hier entscheidend zur weiteren Reduktion der Strahlenexposition der Patienten beitragen. Die diagnostische Wertigkeit der Koronarangiographie zum Ausschluss von signifikanten Koronarstenosen ist signifikant höher als die der CCA. Diese Ergebnisse decken sich mit der aktuellen Literatur hinsichtlich der Möglichkeit die Zahl der rein diagnostischen konventionellen Herzkatheteruntersuchungen zu verringern. [71-73] In diesem Zusammenhang ist auf die stetig steigenden Kosten im Gesundheitssystem hinzuweisen, die durch die bereits diskutierten positiven Aspekte der CT reduziert werden können. [74-76] In sehr guter

Korrelation mit der Literatur konnten wir in unserer Arbeit zeigen, dass die CCTA ein zuverlässiger, sicherer und von Patienten in einem hohen Maß akzeptierte Methode zum Ausschluss einer KHK bei Patienten mit einer atypischen Angina pectoris und mittlerer Prätestwahrscheinlichkeit ist. [77]

Entsprechend unserer Literaturrecherche gab es bisher noch keine hinreichende Studie, die die aktuelle klinische Praxis der CCTA abbildet. Unsere weltweite Umfrage zeigte, dass die kardiale Bildgebung mittels CT in einer Reihe von Zentren weltweit Einzug in die klinische Routine gehalten hat. Entsprechend der aktuellen Guidelines zur CCTA spiegelt sich auch die erhobene Verteilung der gestellten Indikationen zur CT (1). Jedoch muss auch hervorgehoben werden, dass ein nicht zu verachtender Anteil der Befragten auch sogenannte screening Untersuchungen durchführen, was wieder die kritische Auseinandersetzung bezüglich der Strahlenexposition der Untersuchten in den Fokus stellen sollte. Der Großteil der CCTA wird mit Scannern der neueren Generation durchgeführt. Dies ist positiv bezüglich der Bildqualität, die im direkten Zusammenhang mit einer kurzen Datenaquirierungszeit und somit reduzierten Bewegungsartefakten steht, hervorzuheben. (20-22) Auch die Patientenvorbereitung, sei es die adäquate Senkung der Herzrate durch B-Blocker oder auch die Vasodilatation durch die Gabe von Nitroglycerin, stellt sich in unserer Umfrage weitgehend einheitlich dar und steht somit auch Konsens der aktuellen Empfehlungen und Literatur. (23-25) In der Analyse und Befundung der Bilddaten zeigten sich Unterschiede zwischen Kardiologen und Radiologen hinsichtlich der Herangehensweise, Nutzen von verschiedenen Rekonstruktionen und Befundung auch extrakardialer Strukturen. Die aktuelle Literatur ist bisher noch heterogen hinsichtlich des Nutzen der Beurteilung von extrakardialen Strukturen in der CCTA.

Fortbildungsqualität und Patientenakzeptanz

Die erfolgreiche Implementierung einer diagnostischen Methode in die klinische Routine hängt nicht unwesentlich von dem Wissen und den Fähigkeiten der Anwender ab. Es gibt eine Vielzahl von Fortbildungsveranstaltungen für Radiologen, insbesondere auch zur Herzbildgebung. Allerdings sind kaum Publikationen bezüglich der Qualität dieser Fortbildungen zu finden [78, 79]. Wir konnten zeigen, dass bereits relativ kurze Fortbildungsveranstaltungen signifikant zur Steigerung der Fähigkeiten und Kenntnisse der anwendenden Ärzte beitragen können. Insbesondere wäre es wünschenswert, Ärzte in der Weiterbildung zum Radiologen in diesem Spezialgebiet frühzeitig adäquat auszubilden. Aus

Sicht der Teilnehmer scheinen besonders Fallsammlungen, die im hands-on Kursformat gemeinsam erarbeitet werden, von Bedeutung. Im Konsens mit der fachdisziplin-übergreifenden Literatur eignen sich vorrangig Übungen an PC-workstations, die die Analyse der Datensätze realistisch simulieren [80-82]. Es werden jedoch noch weitere Studien wünschenswert, die sich der nachhaltigen Qualität von Fortbildungsveranstaltungen widmen.

Aus Patientensicht werden die nicht invasiven Methoden zum Ausschluss einer KHK bevorzugt und insbesondere die CT wird sehr gut von den Patienten angenommen. Dies liegt am ehesten an der kurzen Untersuchungszeit und den besonders geringen Grad der empfundenen Hilflosigkeit bzw. Schmerzen im Vergleich zur CCA. Besonders interessant ist, dass die MRT trotz des Fehlens der Strahlenexposition als nicht sehr komfortabel angesehen wird. Dies ist am ehesten mit der relativ hohen Verbreitung der Klaustrophobie und der sehr langen Untersuchungszeit zu begründen. Die Besorgnis nimmt jedoch gegenüber der CT zu, wenn mit Adenosin eine Stressuntersuchung durchgeführt wird. Insgesamt wird Adenosin jedoch von den Patienten als sicher angesehen [83]. Im Vergleich mit der Literatur lassen sich unsere Ergebnisse gut integrieren [49, 84]. Jedoch sind bisher sehr wenige Studien zur Patientenzufriedenheit veröffentlicht. Unsere Studie umfasst zwar eine relativ kleine Patientengruppe, jedoch wurde ein intraindividueller Vergleich der nicht invasiven diagnostischen Methoden (CCTA, CTP, MRT, SPECT-MPI) mit dem Goldstandard (CCA) angestellt. Dies bietet unserer Ansicht nach einen sehr guten direkten Vergleich, da oft in größeren Studiengruppen jeweils nur Teile der Studienteilnehmer mehrere diagnostische Methoden durchlaufen und so eine gewisse Verzerrung stattfinden kann. Interessant wäre auch in weiteren Studien herauszuarbeiten, welche Kombinationen von Untersuchungen für bestimmte Patientengruppen von Vorteil wären.

Zusammenfassung

Die nichtinvasive Koronarangiographie mittels Computertomographie erfuhr in den letzten Jahren eine erhebliche Weiterentwicklung. Die CCTA zum Ausschluss einer KHK bei Patienten mit geringer bis mittlerer Prätestwahrscheinlichkeit zeigt sich als robuste nicht invasive Diagnostikmethode. Gegenstand der vorliegenden Arbeit war es, die nicht invasive Koronarangiographie kritisch aus verschiedenen Perspektiven zu betrachten. Zusammengefasst können folgende Ergebnisse hervorgehoben werden.

- Eine individuelle Planung basierend auf einem nativen low dose Scan (CACS) kann die Strahlenexposition der 320-Zeilen CCTA im Vergleich zur standardisierten CCTA signifikant senken. Insbesondere Patienten mit einer höheren Herzfrequenz (>65 bpm) können von dieser Methode profitieren.
- Die nicht invasive Koronarangiographie mittels 320-Zeilen CCTA mit ihrer hohen diagnostischen Genauigkeit eignet sich sehr gut zum Ausschluss einer KHK bei Patienten mit atypischer Angina pectoris. Die CCTA kann im Vergleich zum Goldstandard zur Reduktion der Strahlenexposition und Kontrastmittelmenge beitragen.
- Die Zahl der rein diagnostischen konventionellen Koronarangiographien, somit ohne Interventionen, kann durch den gezielten Einsatz der CCTA bei Patienten mit geringer bis mittlerer Prätestwahrscheinlichkeit signifikant gesenkt werden. Die CCTA kann zur Reduktion von minor Komplikationen und Langzeit-Events beitragen, sowie die Aufenthaltsdauer in Kliniken und somit die Kosten des Gesundheitssystems senken.
- Die CCTA hat mit kontinuierlich steigenden Untersuchungszahlen weltweit Einzug in die klinische Routine der Bildgebung der Koronararterien und dem Ausschluss der KHK gefunden. Trotz der Vielzahl der zum Einsatz kommenden Computertomographen herrscht ein gemeinsamer Standard in Bezug auf die Indikationsstellung, Durchführung und Befundung der CCTA.

- Anhand eines 2-tägigen hands-on workshop der Cardiac CT konnte gezeigt werden, dass bereits diese relativ kurze Fortbildung die Kenntnisse und Fähigkeiten der Teilnehmer signifikant verbessern können.
- Patienten präferieren zum Ausschluss einer KHK nicht invasive Methoden gegenüber dem Goldstandard, der konventionellen Koronarangiographie. Die CCTA hat ein sehr hohes Ansehen und wird von den Patienten bevorzugt, wenn eine Auswahl gegeben ist.

Eigene Originalarbeiten, die Bestandteil dieser Schrift sind

Originalarbeit 1

Zimmermann E, Dewey M

Whole-heart 320-row computed tomography: reduction of radiation dose via prior coronary calcium scanning. Fortschr Röntgenstr; 2011, 54-59, 183(1)

Originalarbeit 2

Dewey M, Zimmermann E, Deissenrieder F, Laule M, Dübel HP, Schlattmann P, Knebel F, Rutsch W, Hamm B

Noninvasive coronary angiography by 320-row computed tomography with lower radiation exposure and maintained diagnostic accuracy: comparison of results with cardiac catheterization in a head-to-head pilot investigation.

Circulation, Sep 2009; 120(10):867-75

Originalarbeit 3

Dewey M, Rief M, Martus P, Kendziora B, Feger S, Dreger H, Priem S, Knebel F, Böhm M, Schlattmann P, Hamm B, Schönenberger E, Laule M, Zimmermann E

Evaluation of computed tomography in patients with atypical angina or chest pain clinically referred for invasive coronary angiography: randomised controlled trial.

BMJ, 2016;355: i5441

Originalarbeit 4

Maurer MH, Zimmermann E, Schlattmann C, Germershausen C, Hamm B, Dewey M

Indications, imaging technique, and reading of cardiac computed tomography: survey of clinical practice. Eur Radiol, Jan 2012; 22 (1):59-72

Originalarbeit 5

Zimmermann E, Germershausen C, Greupner J, Schnapauff D, Rief M, Grigoryev M, Wollenberg U, Dewey M

Improvement of skills and knowledge by a hands-on cardiac CT course: before and after evaluation with a validated questionnaire and self-assessment. Fortschr Röntgenstr, Jul 2010, 589-93, 182(7)

Originalarbeit 6

Feger S, Rief M, Zimmermann E, Richter F, Roehle R, Dewey M, Schönenberger E

Patient satisfaction with coronary CT angiography, myocardial CT perfusion, myocardial perfusion MRI, SPECT myocardial perfusion imaging and conventional coronary angiography. Eur Radiol. 2015 Jul;25(7):2115-24

Literaturverzeichnis

1. Dewey, M., et al., *Coronary artery disease: new insights and their implications for radiology*. Eur Radiol, 2004. **14**(6): p. 1048-54.
2. Rosamond, W., et al., *Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee*. Circulation, 2008. **117**(4): p. e25-146.
3. Meinertz, T., et al., *German Heart Report 2013*. Clin Res Cardiol, 2015. **104**(2): p. 112-23.
4. Go, A.S., et al., *Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association*. Circulation, 2014. **129**(3): p. e28-e292.
5. Cooper, R., et al., *Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in the United States: findings of the national conference on cardiovascular disease prevention*. Circulation, 2000. **102**(25): p. 3137-47.
6. Thom, T., et al., *Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee*. Circulation, 2006. **113**(6): p. e85-151.
7. Greenwood, J.P., et al., *Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial*. Lancet, 2012. **379**(9814): p. 453-60.
8. Paterson, I., et al., *Imaging heart failure: current and future applications*. Can J Cardiol, 2013. **29**(3): p. 317-28.
9. Noto, T.J., Jr., et al., *Cardiac catheterization 1990: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I)*. Cathet Cardiovasc Diagn, 1991. **24**(2): p. 75-83.
10. Task Force, M., et al., *2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J, 2013. **34**(38): p. 2949-3003.
11. Patel, M.R., et al., *Low diagnostic yield of elective coronary angiography*. N Engl J Med, 2010. **362**(10): p. 886-95.
12. Moschovitis, A., S. Cook, and B. Meier, *Percutaneous coronary interventions in Europe in 2006*. EuroIntervention, 2010. **6**(2): p. 189-94.
13. Dehmer, G.J., et al., *A contemporary view of diagnostic cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention in the United States: a report from the CathPCI Registry of the National Cardiovascular Data Registry, 2010 through June 2011*. J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(20): p. 2017-31.
14. Achenbach, S., et al., *[Consensus recommendations of the German Radiology Society (DRG), the German Cardiac Society (DGK) and the German Society for Pediatric Cardiology (DGPK) on the use of cardiac imaging with computed tomography and magnetic resonance imaging]*. Rofo, 2012. **184**(4): p. 345-68.
15. Kim, W.Y., et al., *Coronary magnetic resonance angiography for the detection of coronary stenoses*. N Engl J Med, 2001. **345**(26): p. 1863-9.
16. Dewey, M. and B. Hamm, *[CT coronary angiography: examination technique, clinical results, and outlook on future developments]*. Rofo, 2007. **179**(3): p. 246-60.
17. Dewey, M., et al., *Noninvasive detection of coronary artery stenoses with multislice computed tomography or magnetic resonance imaging*. Ann Intern Med, 2006. **145**(6): p. 407-15.
18. Schuijff, J.D., et al., *Meta-analysis of comparative diagnostic performance of magnetic resonance imaging and multislice computed tomography for noninvasive coronary angiography*. Am Heart J, 2006. **151**(2): p. 404-11.

19. Hahn, D., [*Modern imaging of the heart, MRI or MSCT?*]. *Rofo*, 2004. **176**(9): p. 1215-8.
20. Fischbach, R., et al., [*Recommendations of the Heart Diagnosis Working Group of the German Roentgen Society for use of computerized tomography and magnetic resonance tomography in heart diagnosis. 1-- Computerized tomography*]. *Rofo*, 2009. **181**(7): p. 700-6.
21. Lotz, J., et al., [*Recommendations for utilizing computerized tomography and magnetic resonance tomography in heart diagnosis. 2--Magnetic resonance tomography*]. *Rofo*, 2009. **181**(8): p. 800-14.
22. Hurlock, G.S., H. Higashino, and T. Mochizuki, *History of cardiac computed tomography: single to 320-detector row multislice computed tomography*. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2009. **25 Suppl 1**: p. 31-42.
23. Nieman, K., et al., *Reliable noninvasive coronary angiography with fast submillimeter multislice spiral computed tomography*. *Circulation*, 2002. **106**(16): p. 2051-4.
24. Mollet, N.R., et al., *Multislice spiral computed tomography coronary angiography in patients with stable angina pectoris*. *J Am Coll Cardiol*, 2004. **43**(12): p. 2265-70.
25. Hoffmann, M.H., et al., *Noninvasive coronary angiography with multislice computed tomography*. *JAMA*, 2005. **293**(20): p. 2471-8.
26. Flohr, T., et al., *Performance evaluation of a 64-slice CT system with z-flying focal spot*. *Rofo*, 2004. **176**(12): p. 1803-10.
27. Dewey, M., H. Hoffmann, and B. Hamm, *CT coronary angiography using 16 and 64 simultaneous detector rows: intraindividual comparison*. *Rofo*, 2007. **179**(6): p. 581-6.
28. Earls, J.P., et al., *Prospectively gated transverse coronary CT angiography versus retrospectively gated helical technique: improved image quality and reduced radiation dose*. *Radiology*, 2008. **246**(3): p. 742-53.
29. Anders, K., et al., [*Initial experience with prospectively triggered, sequential CT coronary angiography on a 128-slice scanner*]. *Rofo*, 2009. **181**(4): p. 332-8.
30. Rybicki, F.J., et al., *Initial evaluation of coronary images from 320-detector row computed tomography*. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2008. **24**(5): p. 535-46.
31. Dewey, M., et al., *Noninvasive coronary angiography by 320-row computed tomography with lower radiation exposure and maintained diagnostic accuracy: comparison of results with cardiac catheterization in a head-to-head pilot investigation*. *Circulation*, 2009. **120**(10): p. 867-75.
32. Dewey, M., et al., *Three-vessel coronary artery disease examined with 320-slice computed tomography coronary angiography*. *Eur Heart J*, 2008. **29**(13): p. 1669.
33. Hamon, M., et al., *Diagnostic performance of multislice spiral computed tomography of coronary arteries as compared with conventional invasive coronary angiography: a meta-analysis*. *J Am Coll Cardiol*, 2006. **48**(9): p. 1896-910.
34. de Graaf, F.R., et al., *Non-invasive computed tomography coronary angiography as a gatekeeper for invasive coronary angiography*. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2013. **29**(1): p. 221-8.
35. Pelliccia, F., et al., *Diagnostic accuracy of 320-row computed tomography as compared with invasive coronary angiography in unselected, consecutive patients with suspected coronary artery disease*. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2013. **29**(2): p. 443-52.
36. Hendel, R.C., et al., *ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology*. *J Am Coll Cardiol*, 2006. **48**(7): p. 1475-97.

37. Taylor, A.J., et al., *ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 appropriate use criteria for cardiac computed tomography. A report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the American Society of Nuclear Cardiology, the North American Society for Cardiovascular Imaging, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance.* J Am Coll Cardiol, 2010. **56**(22): p. 1864-94.
38. Murphy, M.K., et al., *Appropriateness and utilization of cardiac CT: implications for development of future criteria.* J Nucl Cardiol, 2010. **17**(5): p. 881-9.
39. Chung, S.H., et al., *Evaluation of coronary artery in-stent restenosis by 64-section computed tomography: factors affecting assessment and accurate diagnosis.* J Thorac Imaging, 2010. **25**(1): p. 57-63.
40. Chheda, S.V., et al., *Evaluation of the mitral and aortic valves with cardiac CT angiography.* J Thorac Imaging, 2010. **25**(1): p. 76-85.
41. Takakuwa, K.M. and E.J. Halpern, *Evaluation of a "triple rule-out" coronary CT angiography protocol: use of 64-Section CT in low-to-moderate risk emergency department patients suspected of having acute coronary syndrome.* Radiology, 2008. **248**(2): p. 438-46.
42. Bamberg, F., et al., *Dynamic myocardial stress perfusion imaging using fast dual-source CT with alternating table positions: initial experience.* Eur Radiol, 2010. **20**(5): p. 1168-73.
43. Krombach, G.A., et al., *Characterization of myocardial viability using MR and CT imaging.* Eur Radiol, 2007. **17**(6): p. 1433-44.
44. Kalra, M.K. and T.J. Brady, *Current status and future directions in technical developments of cardiac computed tomography.* J Cardiovasc Comput Tomogr, 2008. **2**(2): p. 71-80.
45. Halon, D.A., et al., *Current status and clinical applications of cardiac multidetector computed tomography.* Cardiology, 2008. **109**(2): p. 73-84.
46. Pflederer, T., et al., *Interobserver variability of 64-slice computed tomography for the quantification of non-calcified coronary atherosclerotic plaque.* Rofo, 2007. **179**(9): p. 953-7.
47. Saam, T., et al., *[Assessment of aortic stenosis after aortic valve replacement: comparative evaluation of dual-source CT and echocardiography].* Rofo, 2008. **180**(6): p. 553-60.
48. Keirns, C.C. and S.D. Goold, *Patient-centered care and preference-sensitive decision making.* JAMA, 2009. **302**(16): p. 1805-6.
49. Sandgaard, N.C., et al., *Patients' views of cardiac computed tomography angiography compared with conventional coronary angiography.* J Thorac Imaging, 2012. **27**(1): p. 36-9.
50. Schonenberger, E., et al., *Patient acceptance of noninvasive and invasive coronary angiography.* PLoS One, 2007. **2**(2): p. e246.
51. Dewey, M., et al., *Evaluation of computed tomography in patients with atypical angina or chest pain clinically referred for invasive coronary angiography: randomised controlled trial.* BMJ, 2016. **355**: p. i5441.
52. Maurer, M.H., et al., *Indications, imaging technique, and reading of cardiac computed tomography: survey of clinical practice.* Eur Radiol, 2012. **22**(1): p. 59-72.
53. Vavere, A.L., et al., *Diagnostic performance of combined noninvasive coronary angiography and myocardial perfusion imaging using 320 row detector computed tomography: design and implementation of the CORE320 multicenter, multinational diagnostic study.* J Cardiovasc Comput Tomogr, 2011. **5**(6): p. 370-81.

54. Brown, E.R., et al., *Coronary calcium coverage score: determination, correlates, and predictive accuracy in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*. *Radiology*, 2008. **247**(3): p. 669-75.
55. Gopal, A. and M.J. Budoff, *A new method to reduce radiation exposure during multi-row detector cardiac computed tomographic angiography*. *Int J Cardiol*, 2009. **132**(3): p. 435-6.
56. Zimmermann, E. and M. Dewey, *Whole-heart 320-row computed tomography: reduction of radiation dose via prior coronary calcium scanning*. *Rofo*, 2011. **183**(1): p. 54-9.
57. Leschka, S., et al., *Scan length adjustment of CT coronary angiography using the calcium scoring scan: effect on radiation dose*. *AJR Am J Roentgenol*, 2010. **194**(3): p. W272-7.
58. Stolzmann, P., et al., *Dual-source CT in step-and-shoot mode: noninvasive coronary angiography with low radiation dose*. *Radiology*, 2008. **249**(1): p. 71-80.
59. Klass, O., et al., *Prospectively gated axial CT coronary angiography: preliminary experiences with a novel low-dose technique*. *Eur Radiol*, 2009. **19**(4): p. 829-36.
60. Hausleiter, J., et al., *Image quality and radiation exposure with a low tube voltage protocol for coronary CT angiography results of the PROTECTION II Trial*. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2010. **3**(11): p. 1113-23.
61. Klass, O., et al., *Prospectively gated axial CT coronary angiography: comparison of image quality and effective radiation dose between 64- and 256-slice CT*. *Eur Radiol*, 2010. **20**(5): p. 1124-31.
62. Leschka, S., et al., *Diagnostic accuracy of high-pitch dual-source CT for the assessment of coronary stenoses: first experience*. *Eur Radiol*, 2009. **19**(12): p. 2896-903.
63. Achenbach, S., et al., *Coronary computed tomography angiography with a consistent dose below 1 mSv using prospectively electrocardiogram-triggered high-pitch spiral acquisition*. *Eur Heart J*, 2010. **31**(3): p. 340-6.
64. Heyer, C.M., S. Peters, and S. Lemburg, *[Structure of the meeting of the german radiological society and scientific discourse pertaining to radiation dose and dose reduction: an analysis of 1998 - 2008]*. *Rofo*, 2009. **181**(11): p. 1065-72.
65. Einstein, A.J., M.J. Henzlova, and S. Rajagopalan, *Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography*. *JAMA*, 2007. **298**(3): p. 317-23.
66. Brenner, D.J. and E.J. Hall, *Computed tomography--an increasing source of radiation exposure*. *N Engl J Med*, 2007. **357**(22): p. 2277-84.
67. Coles, D.R., et al., *Comparison of radiation doses from multislice computed tomography coronary angiography and conventional diagnostic angiography*. *J Am Coll Cardiol*, 2006. **47**(9): p. 1840-5.
68. Pannu, H.K., W. Alvarez, Jr., and E.K. Fishman, *Beta-blockers for cardiac CT: a primer for the radiologist*. *AJR Am J Roentgenol*, 2006. **186**(6 Suppl 2): p. S341-5.
69. Greenland, P., *Who is a candidate for noninvasive coronary angiography?* *Ann Intern Med*, 2006. **145**(6): p. 466-7.
70. Meijboom, W.B., et al., *64-slice computed tomography coronary angiography in patients with high, intermediate, or low pretest probability of significant coronary artery disease*. *J Am Coll Cardiol*, 2007. **50**(15): p. 1469-75.
71. Hurley, R., *Can doctors reduce harmful medical overuse worldwide?* *BMJ*, 2014. **349**: p. g4289.
72. Lenzer, J., *Choosing Wisely: setbacks and progress*. *BMJ*, 2015. **351**: p. h6760.
73. Patel, M.R., et al., *Prevalence and predictors of nonobstructive coronary artery disease identified with coronary angiography in contemporary clinical practice*. *Am Heart J*, 2014. **167**(6): p. 846-52 e2.

74. Winkens, R. and G.J. Dinant, *Evidence base of clinical diagnosis: Rational, cost effective use of investigations in clinical practice*. BMJ, 2002. **324**(7340): p. 783.
75. Agus, A.M., et al., *The cost-effectiveness of cardiac computed tomography for patients with stable chest pain*. Heart, 2016. **102**(5): p. 356-62.
76. Thom, H., et al., *Cost-effectiveness of initial stress cardiovascular MR, stress SPECT or stress echocardiography as a gate-keeper test, compared with upfront invasive coronary angiography in the investigation and management of patients with stable chest pain: mid-term outcomes from the CECaT randomised controlled trial*. BMJ Open, 2014. **4**(2): p. e003419.
77. Andreini, D., et al., *Diagnostic accuracy of multidetector computed tomography coronary angiography in patients with dilated cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol, 2007. **49**(20): p. 2044-50.
78. Fritsche, L., et al., *Do short courses in evidence based medicine improve knowledge and skills? Validation of Berlin questionnaire and before and after study of courses in evidence based medicine*. BMJ, 2002. **325**(7376): p. 1338-41.
79. Grunewald, M., et al., *[Web-based training in radiology - student course in the Virtual University of Bavaria]*. Rofo, 2004. **176**(6): p. 885-95.
80. Dawson, S.L., et al., *Designing a computer-based simulator for interventional cardiology training*. Catheter Cardiovasc Interv, 2000. **51**(4): p. 522-7.
81. Wu, X., et al., *New approaches to computer-based interventional neuroradiology training*. Stud Health Technol Inform, 2005. **111**: p. 602-7.
82. Stylopoulos, N., et al., *CELTS: a clinically-based Computer Enhanced Laparoscopic Training System*. Stud Health Technol Inform, 2003. **94**: p. 336-42.
83. Cerqueira, M.D., et al., *Safety profile of adenosine stress perfusion imaging: results from the Adenoscan Multicenter Trial Registry*. J Am Coll Cardiol, 1994. **23**(2): p. 384-9.
84. Feger, S., et al., *Patient satisfaction with coronary CT angiography, myocardial CT perfusion, myocardial perfusion MRI, SPECT myocardial perfusion imaging and conventional coronary angiography*. Eur Radiol, 2015. **25**(7): p. 2115-24.
85. Dewey, M. and B. Hamm, *Cost effectiveness of coronary angiography and calcium scoring using CT and stress MRI for diagnosis of coronary artery disease*. Eur Radiol, 2007. **17**(5): p. 1301-9.
86. Genders, T.S., et al., *CT coronary angiography in patients suspected of having coronary artery disease: decision making from various perspectives in the face of uncertainty*. Radiology, 2009. **253**(3): p. 734-44.

Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Bernd Hamm, Direktor des Institutes für Radiologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin, herzlich für die ausgezeichnete klinische Ausbildung und umfassende Unterstützung meiner wissenschaftlichen Arbeit.

Für unsere Freundschaft und für das seit Beginn unserer Zusammenarbeit mir entgegengebrachte Vertrauen möchte ich Prof. Marc Dewey danken. Nicht minder bin ich unserer gesamten Arbeitsgruppe zu Dank verpflichtet, die sich in den Jahren unglaublich entwickelt hat und ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Vielen Dank.

Weiterhin möchte ich mich bei allen ärztlichen, nicht-ärztlichen und ehemaligen Kollegen des Institutes für Radiologie, insbesondere an meinem „Heimatcampus“ in Mitte, ganz herzlich für die gemeinsamen Jahre bedanken. Es gäbe hier so viele Geschichten und Namen zu nennen. Danken möchte ich meinem Lehrmeister Jürgen Stockhaus, sowie der Perle der AG Christine Germershausen und dem Meister des Archives Celal Konakbay. Ihr wisst schon wofür.

Mein aufrichtiger Dank für den gemeinsamen Weg und die hervorragende wissenschaftliche Zusammenarbeit richtet sich ebenso an die zahlreichen Kollegen der Kardiologie am Campus Mitte, quer über den Globus an die Kollegen von Toshiba und des Johns Hopkins University Baltimore.

Mein Dank gilt der Nachwuchskommission der Charité (Vorsitz Prof. Dr. Achim Kramer) für die Förderung mittels „Rahel-Hirsch-Habilitationsstipendiums“, welches mir Freiräume für die wissenschaftliche Arbeit gab.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie ganz herzlich für ihre bedingungslose Unterstützung und Liebe danken. Nicht minder Dank gebührt meinem mir sehr lieb und teurem Freundeskreis (ja genau ihr ;)). Was wäre ich ohne euch!

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern / Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....
Datum

.....
Unterschrift