

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

DISSERTATION

**Extrakardiale Befunde in CT-Koronarangiographie versus
konventionelle invasive Koronarangiographie bei Patienten
mit Verdacht auf koronare Herzkrankheit und atypischer
Angina pectoris**

Extracardiac findings on coronary computed tomography angiography versus invasive coronary angiography in patients with suspected coronary artery disease and atypical angina

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dominik Laskowski

Datum der Promotion: 30.11.2023

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
Zusammenfassung	1
1 Einleitung	3
1.1 Koronare Herzkrankheit und deren Diagnostik	3
1.1.1 <i>Invasive Koronarangiographie</i>	4
1.1.2 <i>Koronare Computertomographie-Angiographie</i>	4
1.2 Extrakardiale Befunde	5
1.3 Stand der Forschung und Zielsetzung	8
2 Methodik	10
2.1 Studiendesign und -population	10
2.2 Durchführung der CT-Koronarangiographie und invasiver Koronarangiographie	11
2.3 Evaluation von EKB	12
2.4 Follow-up von EKB	14
2.5 Statistik	14
3. Ergebnisse	15
3.1 Prävalenz der klinisch relevanten EKB	15
3.2 EKB als potenzielle Ursache der Brustschmerzen	16
3.3 Einfluss der EKB auf Management und Therapie der Patienten	18
3.4 Korrelation zwischen EKB und Alter, Geschlecht und Rauchverhalten	19
4. Diskussion	21
4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse	21
4.2 Interpretation der Ergebnisse und Korrelation mit bisherigem Forschungsstand	21
4.3 Limitationen der Studie	27

5. Schlussfolgerungen	29
Literaturverzeichnis	30
Eidesstattliche Versicherung	34
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen.....	35
Auszug aus der Journal Summary List	37
Druckexemplar(e) der Publikation(en)	39
Lebenslauf	50
Komplette Publikationsliste.....	52
Danksagung	53

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Potenziell Brustschmerz-verursachende extrakardiale Befunde in Bezug auf Studiengruppe und Diagnose signifikanter KHK.	17
Tabelle 2. Häufigkeit der aufgrund der detektierten extrakardialen Befunde empfohlenen diagnostischen Follow-up Verfahren bzw. Facharztüberweisungen.	18
Tabelle 3. Ergebnisse der multivariaten Analyse der Assoziation zwischen Geschlecht, Rauchverhalten und Alter > 57 Jahre und der Prävalenz der extrakardialen Befunde.	19

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Darstellung von Koronararterien in gekrümmten multiplanaren Rekonstruktionen in einer Herz-CT Untersuchung.	5
Abbildung 2. Darstellung eines ca. 1,9 cm messenden spikulierten Lungenrundherdes im rechten Unterlappen.	6
Abbildung 3. Darstellung einer ca. 4 cm messenden axialen Hiatushernie in axialer (A) und koronarer (B) Rekonstruktion.	7
Abbildung 4. Darstellung eines Thrombus in rechter Unterlappenarterie, vereinbar mit einer peripheren Lungenembolie.	8
Abbildung 5. Flussdiagramm mit Schritten des Selektionsprozesses der CAD-Man Studie.	11
Abbildung 6. Verteilung der klinisch relevanten extrakardialen Befunde je nach anatomischer Region.	16

Abkürzungsverzeichnis

EKB	Extrakardiale Befunde
KHK	Koronare Herzkrankheit
CT	Computertomographie
CTA	CT-Koronarangiographie
ICA	Invasive Koronarangiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
KI	Konfidenzintervall
OR	Odds Ratio

Zusammenfassung

Einleitung: Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist eine der häufigsten Ursachen für Morbidität und Mortalität in den Industrienationen, folglich besteht ein hohes sozioökonomisches Interesse an der Erkrankung. Die Goldstandardmethode zur Diagnose der KHK ist nach wie vor die invasive Koronarangiographie (ICA). Darüber hinaus existieren mehrere nicht-invasive Verfahren wie Herz-CT, die ebenfalls zuverlässige Diagnose der KHK ermöglichen. Das primäre Ziel dieser Studie bestand darin, die Detektion der klinisch relevanten extrakardialen Befunde (EKB) bei ICA und CTA zu vergleichen und deren Einfluss auf das Management und Therapie der Patienten mit Verdacht auf KHK zu identifizieren.

Methoden: Im Rahmen der randomisiert kontrollierten CAD-Man Studie (Coronary Artery Disease Management) wurden Patienten mit atypischer Angina pectoris und Verdacht auf KHK mittels CTA oder ICA untersucht. In dieser Subanalyse wurden alle durchgeführten Herz-CT und Herzkatheteruntersuchungen (jeweils 167 und 162) hinsichtlich der klinisch relevanten EKB ausgewertet. Im Rahmen der durchgeführten Follow-up Untersuchungen (6-12 Monate, 1-2 Jahre und 3 Jahre nach der initialen Randomisierung) wurden die diagnostischen und eventuellen therapeutischen Maßnahmen evaluiert, die aufgrund der detektierten EKB erfolgt sind.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 79 klinisch relevante EKB bei 59 Patienten gefunden, darunter bei 55 Patienten, die sich der Herz-CT Untersuchung unterzogen (55/167, 32,9%) und bei 4 Patienten, bei denen die Herzkatheteruntersuchung durchgeführt wurde (4/162, 2,5%). Aufgrund der detektierten EKB wurden insgesamt 38 bildgebende diagnostische Maßnahmen und 34 Facharztüberweisungen bei 59 Patienten angeordnet (CTA: 55; ICA: 4). Bei 17 Patienten folgten therapeutische Maßnahmen (CTA: 16; ICA: 1). Frauen hatten statistisch signifikant häufiger klinisch relevante EKB als Männer. Das Alter und das Rauchverhalten hatten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Prävalenz von EKB.

Fazit: Klinisch relevante EKB werden weitaus häufiger durch CTA als ICA detektiert. Patienten mit atypischer Angina pectoris und Verdacht auf KHK können von einer Herz-CT anstelle einer Herzkatheteruntersuchung profitieren: Erstens durch Detektion der EKB als potenzielle Brustschmerz-verursachende Erkrankungen, zweitens durch Ausschluss einer signifikanten KHK.

Abstract

Introduction: Coronary artery disease (CAD) is one of the most common causes of morbidity and mortality in developed countries, consequently there is a high socio-economic interest in the disease. The gold standard method for diagnosing CAD is invasive coronary angiography (ICA). Furthermore, several non-invasive methods exist, such as cardiac CT, which also provide reliable diagnosis of CAD. The primary aim of this study was to compare the detection of clinically relevant extracardiac findings (ECF) on ICA and CTA and to identify their impact on the management and therapy of patients with suspected CAD.

Methods: In the randomised controlled CAD-Man trial (Coronary Artery Disease Management), patients with atypical angina and suspected CAD were investigated by CTA or ICA. In this subanalysis, all cardiac CTs and cardiac catheterisations performed (167 and 162, respectively) were evaluated regarding the incidence of clinically relevant ECF. During the follow-up examinations (6-12 months, 1-2 years, and 3 years after the initial randomisation), the diagnostic and possible therapeutic measures that were taken due to the detected ECF were evaluated.

Results: A total of 79 clinically relevant ECF were found in 59 patients, including 55 patients who underwent cardiac CT (55/167, 32.9%) and 4 patients who underwent cardiac catheterisation (4/162, 2.5%). Based on the detected ECF, a total of 38 diagnostic imaging measures and 34 specialist referrals were ordered in 59 patients (CTA: 55; ICA: 4). Therapeutic measures followed in 17 patients (CTA: 16; ICA: 1). Women had clinically relevant ECF statistically significantly more often than men. Age and smoking behaviour had no statistically significant influence on the prevalence of ECF.

Conclusions: Clinically relevant ECF are detected far more frequently by CTA than ICA. Patients with atypical angina and suspected CAD may benefit twofold from undergoing cardiac CT instead of cardiac catheterisation: Firstly, by detecting ECF as potential chest pain-causing conditions, and secondly, by excluding significant CAD.

1 Einleitung

1.1 Koronare Herzkrankheit und deren Diagnostik

In Deutschland und anderen Industrienationen ist die koronare Herzkrankheit (KHK) die häufigste Todesursache im Erwachsenenalter bei Frauen und Männern. Kardiovaskuläre Erkrankungen sind in Deutschland für insgesamt circa 40 % aller Todesfälle verantwortlich¹. Die Lebenszeitprävalenz von KHK beträgt bei Männern fast 10 % und ist signifikant höher als knapp 7 % bei Frauen¹. Das Leitsymptom der KHK ist die Angina pectoris, die häufig erst bei Belastung auftritt. Pathophysiologisch handelt es sich um atherosklerotisch bedingte Stenosen der Koronararterien, die zu einer Minderperfusion des Myokards führen². Bei bis zu zwei Dritteln der Patienten führt die Angina zu Abwesenheit am Arbeitsplatz und beeinträchtigt sportliche, sexuelle und andere Aktivitäten des täglichen Lebens³. Es besteht somit ein hohes sozioökonomisches Interesse an dieser Erkrankung.

Es gibt viele verschiedene Methoden zum Nachweis einer koronaren Herzerkrankung, die man in invasiv und nicht-invasiv unterteilt. Die koronare Computertomographie-Angiographie (CTA) und koronare Magnetresonanztomographie (MRT) sind beide gut etablierte nicht-invasive Methoden zur Beurteilung der kardialen und koronaren Anatomie und Pathologie⁴. Die CTA ist jedoch sensitiver und spezifischer für den Nachweis einer KHK als die Herz-MRT. Die Herz-CT hat eine Sensitivität von 92 % und eine Spezifität von 90 % für die Detektion klinisch signifikanter Stenosen, während die Herz-MRT jeweils 54 % bzw. 87 % erreicht⁵. Darüber hinaus ist die räumliche Auflösung der CT-Angiographie besser als die der MR-Angiographie, die Erfahrung mit CTA ist generell größer und die Modalität ist weitaus besser verfügbar als die kardiale MR-Bildgebung⁶. In SCOT-HEART-Studie (Scottish Computed Tomography of the HEART) wurde gezeigt, dass der Einsatz von CTA zusätzlich zu den diagnostischen Routineverfahren (in der Regel Belastungs-EKG) zur niedrigeren Rate der tödlichen und nicht-tödlichen Myokardinfarkte geführt hat. Darüber hinaus zeigte sich ein höherer diagnostischer Nutzen von invasiver Koronarangiographie (ICA), eine Verringerung der Notwendigkeit zur Durchführung weiterer Stresstests sowie es führte zu gezielteren Behandlungsschemata, die mit besserem klinischem Outcome einhergingen⁷. In den aktuellen Leitlinien von European Society of Cardiology wird die koronare CTA als anatomisches Verfahren als Klasse-I-Empfehlung neben nicht-invasiver funktioneller Verfahren (Stress-

Echokardiografie, Kardio-MRT, Myokard-Perfusion-SPECT, Myokard-Perfusions-PET, Belastungs-EKG) primär zur Diagnose einer KHK bei symptomatischen Patienten empfohlen, bei denen eine obstruktive KHK durch die klinische Beurteilung allein nicht ausgeschlossen werden kann ².

1.1.1 Invasive Koronarangiographie

Der Goldstandard zur endgültigen Diagnose einer obstruktiven Herzkrankheit ist nach wie vor die invasive Koronarangiographie (ICA). Die Herzkatheteruntersuchung hat den besonderen Vorteil, dass sie die gleichzeitige Therapie der KHK durch Koronarstenting und die Planung einer koronaren Bypass-Operation ermöglicht ⁸. Allerdings birgt dieses invasive Verfahren Risiken möglicher schwerwiegender Komplikationen wie Nachblutung, Myokardinfarkt, Lungen- und Hirnembolien, die zum Teil operative und intensivmedizinische Therapiemaßnahmen erfordern oder gar zum Tode führen können ². Darüber hinaus ist die Herzkatheteruntersuchung mit erheblichen Kosten, signifikanter Strahlenbelastung und Belastung für den Patienten verbunden. Herzkatheteruntersuchung ist zu rein diagnostischen Zwecken nur bei Patienten mit Verdacht auf KHK indiziert, bei denen nicht-invasive Tests nicht eindeutig sind oder ausnahmsweise bei Patienten aus bestimmten Berufsgruppen aufgrund von Vorschriften ⁹. Bei Patienten mit einer hohen klinischen Prätestwahrscheinlichkeit für eine KHK und Symptomen, die nicht auf eine medikamentöse Therapie ansprechen, oder mit typischer Angina pectoris bei geringer Belastung und einem initial hohen Ereignisrisiko, kann eine Herzkatheteruntersuchung ohne vorherige nicht-invasive diagnostische Testung sinnvoll sein, um kritische Stenosen zu identifizieren, die in gleicher Untersuchung durch perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) oder Stent-Platzierung behandelt werden können ².

1.1.2 Koronare Computertomographie-Angiographie

Besonders in der vergangenen Dekade hat die erheblich komplikationsärmere Herz-CT als alternative diagnostische Methode an Bedeutung gewonnen. Die Weiterentwicklung der CT-Scanner hat die räumliche und zeitliche Auflösung verbessert und gleichzeitig

die Strahlenexposition durch prospektive EKG-Triggerung, niedrige Röhrenspannung, Röhrenstrommodulation und iterative Rekonstruktionstechniken gesenkt, was sich in einer effektiveren und sichereren Bildgebungsstrategie niederschlägt^{7, 10}. Die Herz-CT-Bildgebung kann in mehreren Fragestellungen die diagnostischen Möglichkeiten deutlich verbessern. Die häufigste und weitaus bedeutendste Indikation, aufgrund derer die Herz-CT-Bildgebung durchgeführt wird, ist der Verdacht auf eine KHK bei Patienten mit geringer bis mittlerer Prätestwahrscheinlichkeit einer signifikanten Koronarstenose ohne vorbestehende KHK-Diagnose und mit Merkmalen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit mit guter Bildqualität einhergehen¹¹. In Abbildung 1 ist ein Beispiel für eine Herz-CT mit stenosefreien Koronargefäßen in optimaler Bildqualität gezeigt. Die koronare CTA weist höhere Genauigkeit bei Patienten mit niedriger Prätestwahrscheinlichkeit für KHK auf¹². Bei hoher Wahrscheinlichkeit für eine symptomatische KHK oder bereits bekannter KHK wird ein nicht-invasiver funktioneller Ischämietest (u. a. Kardio-MRT, Stress-Echokardiographie oder Single-Photon-Emissions-Computertomographie [SPECT]) empfohlen¹³. Die Herz-CT wird auch zur Beurteilung von Koronararterienanomalien und Durchgängigkeit bzw. Okklusion von venösen und arteriellen Bypass-Grafts eingesetzt. Außerdem ist sie die Untersuchung der Wahl bei der Beurteilung von Patienten, die für eine Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) infrage kommen, und zunehmend auch für die Planung minimalinvasiver Eingriffe an der Mitralklappe¹⁴.

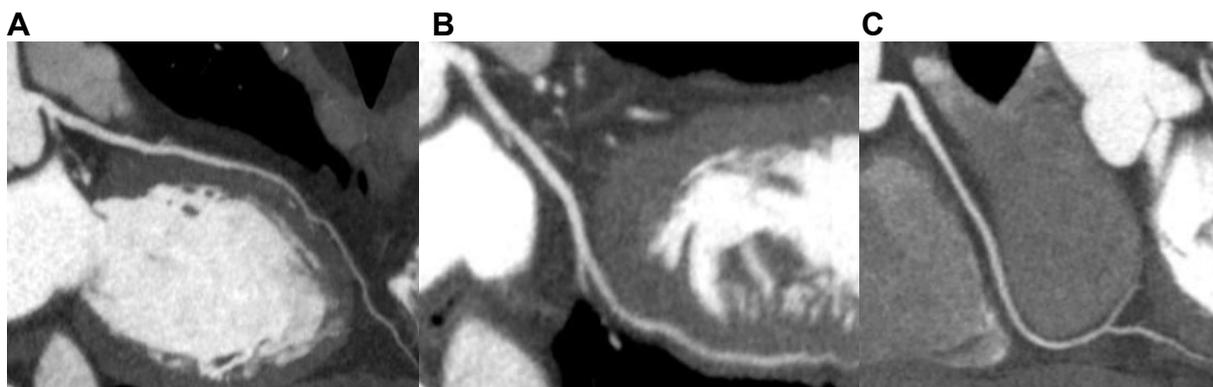


Abbildung 1. Darstellung von Koronararterien in gekrümmten multiplanaren Rekonstruktionen in einer Herz-CT Untersuchung. A: Ramus interventricularis anterior (LAD, RIVA). B: Ramus circumflexus (LCx, RCX). C: Arteria coronaria dextra (RCA). Modifiziert nach Laskowski et al¹⁵

1.2 Extrakardiale Befunde

Bei bildgebenden Verfahren des Herzens kommen neben den Koronargefäßen auch die umliegenden Strukturen zur Darstellung wie Lunge, Mediastinum, Brustwand, Wirbelsäule und Oberbauch. Die detaillierte Beurteilung dieser angrenzenden anatomischen Strukturen ermöglicht die Identifizierung extrakardialer Befunde (EKB). Es ist klar, dass die Herz-CT- der Herzkatheteruntersuchung in dieser Hinsicht überlegen ist ¹⁶.

Zahlreiche Studien haben die Prävalenz von EKB in der Herz-CT-Untersuchung ermittelt ¹⁶⁻³¹. Diese Studien zeigten, dass EKB bei der Herz-CT häufig sind. In der systematischen Übersichtsarbeit von Karius et al wurde eine Gesamtprävalenz von 41 % und eine breite Spannweite von 7 bis 79 % für EKB in der Herz-CT ermittelt ¹⁶. Der in der Studie von Karius et al am häufigsten detektierte EKB war suspekter Lungenrundherd. In Abbildung 2 ist ein Beispiel für eine tumorsuspekte intrapulmonale Läsion gezeigt, die bei der Herz-CT detektiert wurde. Die meisten bei CTA entdeckten Lungenrundherde sind benigne und erfordern keine Therapie. Nichtsdestotrotz stellt ein gewisser Anteil dieser Läsionen eine maligne Erkrankung dar, die unverzügliche Therapie benötigt und unentdeckt zum Tode führen könnte.



Abbildung 2. Darstellung eines ca. 1,9 cm messenden spikulierten Rundherdes im rechten Unterlappen. Eigene Darstellung.

Zweithäufigster EKB in der Übersichtsarbeit von Karius et al war eine axiale Hiatushernie. In Abbildung 3 ist ein exemplarisches CT-Bild dieses Befundes präsentiert. In der Regel bleiben solche Gleithernien asymptomatisch, jedoch bei einigen Patienten manifestieren sie sich als Sodbrennen oder epigastrischer Schmerz und können so die Angina pectoris imitieren. Schließlich kann eine Entdeckung einer axialen Hiatushernie als EKB die Brustschmerzen des Patienten erklären, wenn eine KHK bei diesem Patienten ausgeschlossen wurde, und eine entsprechende Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren kann initiiert werden.

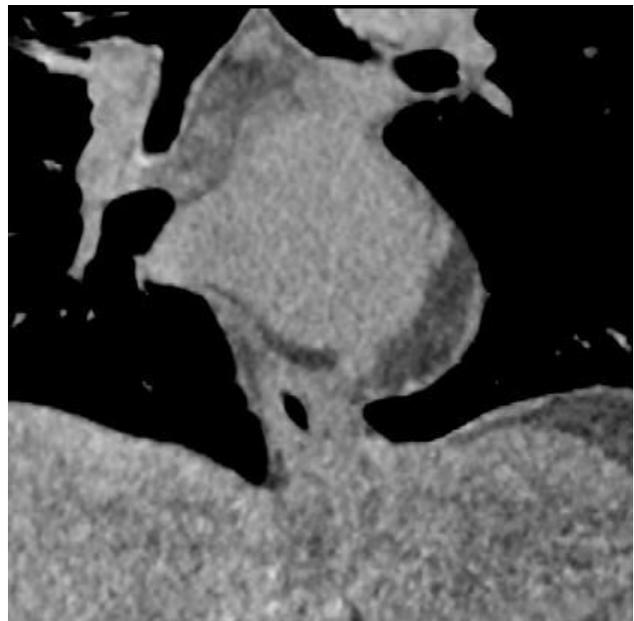
A**B**

Abbildung 3. Darstellung einer ca. 4 cm messenden axialen Hiatushernie in axialer (A) und koronarer (B) Rekonstruktion. Modifiziert nach Laskowski et al¹⁵

Schließlich können schwerwiegende, potenziell lebensbedrohliche Erkrankungen als EKB in der Herz-CT-Untersuchung identifiziert werden, zum Beispiel Lungenembolie, Aortendissektion, Perikarditis, Pneumothorax oder perforiertes Magenulkus. In der Abbildung 4 ist ein exemplarisches CT-Bild einer peripheren Lungenembolie dargestellt.



Abbildung 4. Darstellung eines Thrombus in rechter Unterlappenarterie, vereinbar mit einer peripheren Lungenembolie. Eigene Darstellung.

Die klinische Signifikanz und die genaue Prävalenz von EKB variieren stark von Studie zu Studie. Außerdem gibt es in der wissenschaftlichen Gemeinschaft eine anhaltende Debatte über die Notwendigkeit der Suche nach EKB in Herz-CT-Untersuchungen. Die überwiegende Mehrheit der Wissenschaftler schätzt den breiten diagnostischen Wert der Herz-CT und betont die medizinisch-legalen, -moralen und -ökonomischen Aspekte von EKB-Detektion³². Die Suche nach EKB bietet den Klinikern die Möglichkeit, Differenzialdiagnosen zu identifizieren, die für die Symptome des Patienten verantwortlich sein könnten, oder symptomarme Pathologien zu entdecken, wie Lungenkrebs im Frühstadium³¹. Andere weisen darauf hin, dass die Nachverfolgung von EKB teuer ist und häufig zu unnötigen Untersuchungen und Strahlenexposition führt^{26, 33}. Wenn jedoch extrakardiale Strukturen nicht systematisch analysiert werden, können alternative Ursachen für die Symptome des Patienten unentdeckt bleiben und behandelbare asymptotische maligne Erkrankungen können übersehen werden.

1.3 Stand der Forschung und Zielsetzung

Es ist unklar, wie die EKB das Management und die Therapie von Patienten mit Verdacht auf koronare Herzerkrankung beeinflussen. Dies kann insbesondere für diejeni-

gen Patienten von Bedeutung sein, bei denen kardiale Pathologien ausgeschlossen wurden, wobei die Brustschmerzen weiterhin bestehen. Darüber hinaus könnte den Patienten eine Herzkatheteruntersuchung erspart bleiben, wenn die Herz-CT die KHK ausschließt und gleichzeitig EKB entdeckt, die Brustschmerzen erklären können. Belastbare Daten zum potenziellen klinischen Nutzen von EKB mit langfristigem Follow-up sind praktisch nicht vorhanden. Wir fanden eine Studie, die die EKB bei Patienten mit Brustschmerzen im Rahmen eines Follow-up analysiert hat. In dieser Studie wurden einige der EKB als behandelbare Ursachen für die Brustschmerzen der Patienten identifiziert ¹⁸.

Das Hauptziel dieser Studie ist, den potenziellen klinischen Nutzen von Detektion der klinisch relevanten EKB im Rahmen von Herz-CT- und Herzkatheteruntersuchung bei Patienten mit atypischen Brustschmerzen zu analysieren. Darüber hinaus sollte diese Arbeit den Einfluss von Alter, Geschlecht und Rauchen auf die Prävalenz der EKB ermitteln.

2 Methodik

2.1 Studiendesign und -population

Diese Studie wurde als Subanalyse im Rahmen einer prospektiven, monozentrischen, randomisiert kontrollierten Coronary Artery Disease Management Studie (CAD-Man) durchgeführt. Das primäre Ziel der CAD-Man Studie war zu analysieren, ob invasive konventionelle Koronarangiographie (ICA) als Goldstandardmethode oder nicht-invasive CT-Koronarangiographie (CTA) durchgeführt werden sollte, bei Patienten mit atypischer Angina pectoris und somit einer mittleren Prätestwahrscheinlichkeit für eine koronare Herzkrankheit (KHK), bei denen eine Indikation zur Herzkatheteruntersuchung vorlag³⁴. Es wurde der klinische Wert beider Verfahren ermittelt, indem die Verfahrens-assoziierten Komplikationen während oder bis zu 2 Tage nach jeweiliger Untersuchung verglichen wurden. Zu diesen Komplikationen gehörten: Tod, Schlaganfall, Myokardinfarkt sowie Verfahrens-bedingte Komplikationen (falls sie den Krankenhausaufenthalt um mindestens 24 Stunden verlängert haben), zum Beispiel: mittelschweres bis schweres Leistenhämatom, Leistenschmerzen, Infektion, Allergie, Thrombose oder arteriovenöse Fistel. Zu den vorab im Studienprotokoll geplanten sekundären Zielen der CAD-Man Studie gehörte unter anderem die Analyse der extrakardialen Befunde (EKB), die potenziell der Brustschmerz der Patienten erklären könnten (zum Beispiel Lungenembolie, Aortendissektion, Pleuraerguss, Pneumonie, Hiatushernie). Zwischen dem 18. Februar 2009 und dem 27. August 2015 wurden 340 Patienten mit atypischer Angina pectoris in die Studie eingeschlossen, die wegen Verdachts auf eine KHK zur Herzkatheteruntersuchung überwiesen wurden. In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die mindestens 30 Jahre alt waren, einen Sinusrhythmus hatten, keine Anzeichen eines Herzinfarkts aufwiesen, fünf Sekunden lang die Luft anhalten konnten und keine dialysepflichtige Niereninsuffizienz hatten. Die Patienten wurden randomisiert einer CT-Koronarangiographie (168/340) oder einer konventionellen Koronarangiographie (172/340) zugewiesen. Das in Abbildung 5 präsentierte Flussdiagramm zeigt die Schritte des Selektionsprozesses der Patienten durch die Studie. Atypische Angina wurde definiert als das Auftreten von nicht mehr als zwei der drei Kriterien für typische Angina pectoris, d. h. retrosternaler Brustschmerz, Auslösung des Schmerzes durch Anstrengung und schnelle Besserung der Symptome in Ruhe oder innerhalb von 30 Sekunden bis 10 Minuten nach Verabreichung von Nitroglyzerin³⁵. Vor Beginn der Studie wurde ein Ethikvotum der Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin (EA-1-080-08) eingeholt. Das deutsche

Bundesamt für Strahlenschutz (Z5-22462/2-2008-048) hat die Studie ebenfalls genehmigt. Alle eingeschlossenen Patienten gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab.

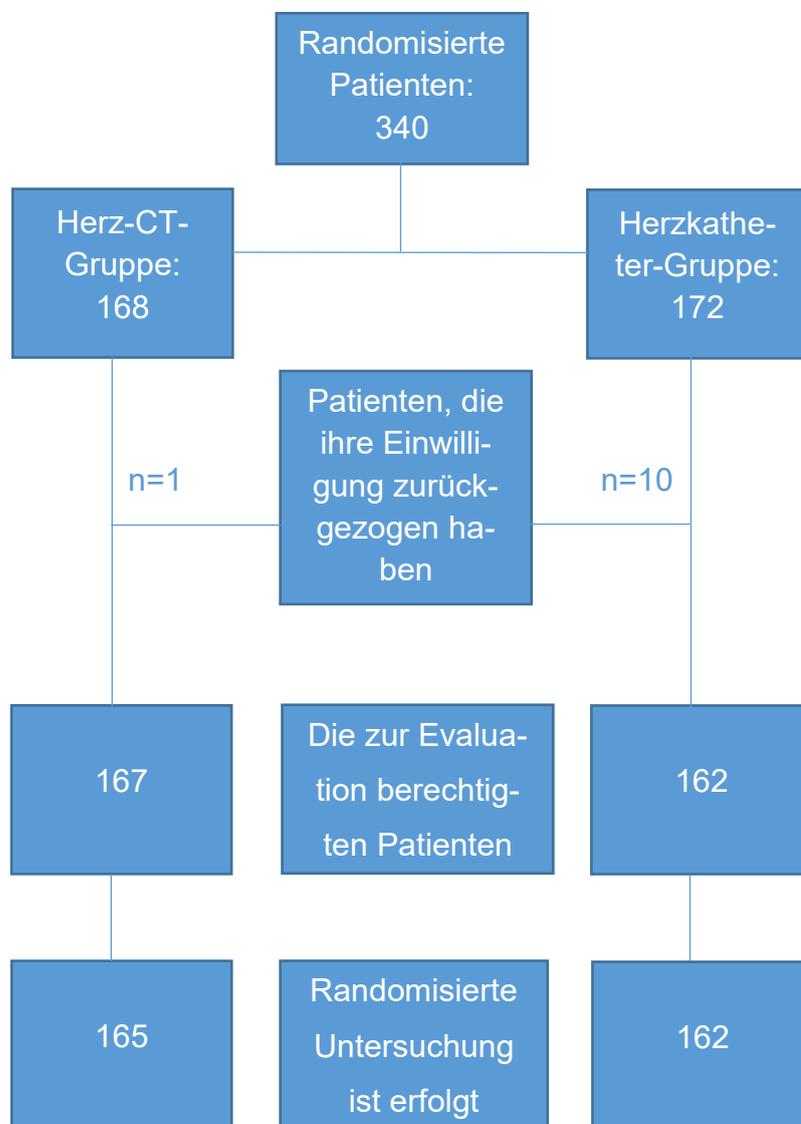


Abbildung 5. Flussdiagramm mit Schritten des Selektionsprozesses der CAD-Man Studie. Einer von 168 Patienten in der CT-Gruppe und 10 von 172 Patienten in der Herzkatheter-Gruppe haben ihre Einwilligungserklärung zurückgezogen. Von 167 Patienten in der CT-Gruppe haben sich 2 Patienten auf Wunsch vom behandelnden Arzt statt einer Herz-CT- einer Herzkatheteruntersuchung unterzogen. n: Anzahl der Patienten. Eigene Darstellung.

2.2 Durchführung der CT-Koronarangiographie und invasiver Koronarangiographie

Die CTA-Untersuchungen wurden auf einem 320-Zeilen-CT-Scanner durchgeführt (Canon Medical Systems), vorzugsweise am frühen Morgen, wenn die Personen eine niedrigere Herzfrequenz aufweisen. Wenn die Herzfrequenz vor der Untersuchung höher als 60 Schläge pro Minute lag, erhielten die Patienten eine Stunde vor der Untersuchung einen Betablocker oder Ivabradin oral, und wenn die Herzfrequenz weiterhin über 60 lag, wurde kurz vor der Untersuchung ein Betablocker intravenös verabreicht. Patienten mit einem systolischen Blutdruck von über 110 mmHg wurde Nitroglyzerin verabreicht. Ein Kontrastmittel mit einer Jodkonzentration von 350 mg/ml (Iobitridol, Xenetix 350, Guerbet, Villepinte, Frankreich) wurde verwendet. Die Gesamtmenge des verabreichten Kontrastmittels war gewichtsadaptiert. Zur Beurteilung der nicht-kardialen Strukturen wurden Weichteil- und Lungenrekonstruktionen der Rohdaten mit 3-5 mm Schichtdicke erstellt. Zwei Patienten, die der CTA-Gruppe zugewiesen wurden, unterzogen sich aufgrund der Entscheidung des behandelnden Arztes einer Herzkatheteruntersuchung, sodass letztendlich bei 165 Patienten eine CTA durchgeführt wurde (Abb. 5). Alle CT-Untersuchungen wurden unabhängig voneinander von zwei Ärzten befundet, von denen mindestens einer Facharzt für Radiologie mit mindestens fünf Jahren Erfahrung und beträchtlicher Expertise in kardiovaskulärer Bildgebung war. Die Patienten in der Herzkatheter-Gruppe wurden nach der Krankenhausaufnahme entsprechend der klinischen Praxis in unserer Einrichtung diagnostisch untersucht. Für die Herzkatheteruntersuchung wurde das gleiche Kontrastmittel wie für die Herz-CT eingesetzt. Die ICA-Untersuchungen wurden unabhängig voneinander von mindestens zwei zertifizierten Kardiologen mit mindestens fünf Jahren Erfahrung ausgewertet. Die Strahlendosis wurde in beiden Studiengruppen für das erste diagnostische Verfahren ermittelt. Die Berechnung der Strahlenexposition erfolgte anhand von Dosis-Längen-Produkten und Dosis-Flächen-Produkten, die mit Faktoren von 0,017 mSv/mGy×cm für Herz-CT und 0,22 mSv/cGy×cm² für ICA umgerechnet wurden ³⁴.

2.3 Evaluation von EKB

Extrakardialer Befund (EKB) wurde als eine außerhalb des Herzens und des Perikards liegende Abweichung vom Normalbefund definiert. Die Befundung der Herz-CT-Untersuchungen hinsichtlich der EKB erfolgte standardisiert nach einem im Studienprotokoll definiertem SOP (Standard Operating Procedure). Demzufolge wurde gezielt nach folgenden EKB gesucht:

- pulmonaler Rundherd – mit Angabe von Größe in cm, Lage (Lungensegment, Seitenangabe), Vorliegen von Kalzifikationen oder weiterer Auffälligkeiten
- vergrößerter Lymphknoten – mit Angabe von Größe in cm, Lage sowie weiterer Auffälligkeiten
- pulmonale Konsolidierung
- Lungenembolie
- Aortendissektion
- Aortenaneurysma (definiert ab 4 cm Querdurchmesser)
- Pleuraerguss
- alle sonstigen Befunde.

Anschließend wurde laut SOP vom befundenden Radiologen das weitere Vorgehen in Bezug auf entsprechenden EKB empfohlen. Bei pulmonalen Rundherden wurde standardisiert in Anlehnung an Richtlinien der EU-ELCDG Trial je nach Größe des Befundes das jeweilige Vorgehen wie folgt empfohlen:

- < 0,5 cm Größe: CT Thorax nativ in 12 Monaten
- 0,5 - 0,7 cm Größe: CT Thorax nativ in 6 Monaten
- 0,8 – 1,0 cm Größe: CT Thorax nativ in 3 Monaten
- > 1 cm Größe bei geringer Malignitätswahrscheinlichkeit: CT Thorax nativ in 3 Monaten, falls dann Befund größenkonstant, erneut CT Thorax nativ in 12 Monaten, falls progredient, Biopsie empfohlen
- > 1 cm Größe bei hoher Malignitätswahrscheinlichkeit: Biopsie des größten Herdes.

Es folgte eine Einteilung in klinisch relevante und klinisch nicht-signifikante EKB. Klinisch relevante EKB wurden als solche definiert, wenn eine sofortige Therapie und/oder weitere diagnostische Abklärung einschließlich zusätzlicher Bildgebung empfohlen wurden. Alle anderen EKB wurden als klinisch nicht-signifikant klassifiziert. In der Gruppe der klinisch relevanten EKB versuchten wir weiterhin, akut lebensbedrohliche und maligne EKB zu identifizieren. Darüber hinaus analysierten wir die diagnostischen Maßnahmen und eventuelle therapeutische Konsequenzen, die der Entdeckung der EKB folgten. Des Weiteren untersuchten wir, ob die detektierten EKB atypische Brustschmerzen erklären konnten, insbe-

sondere bei Patienten, bei denen die KHK mittels Herz-CT- bzw. Herzkatheteruntersuchung ausgeschlossen wurde.

2.4 Follow-up von EKB

In der Follow-up-Phase der Studie erhielten die Teilnehmer die verschiedenen Follow-up-Fragebögen nach 6-12 Monaten, 1-2 Jahren und nach 3 Jahren nach der initialen Randomisierung. Die Patienten beantworteten die Fragebögen in schriftlicher Form oder wurden telefonisch kontaktiert, falls einige Antworten fehlten oder unklar waren. Die Studienteilnehmer wurden zu ihrer medizinischen und kardiovaskulären Vorgeschichte befragt. Unter anderem mussten sie die Fragen beantworten, ob die Brustschmerzen immer noch bestanden oder welchen weiteren diagnostischen Tests sie sich nach der Erstuntersuchung in unserer Einrichtung unterzogen haben. Darüber hinaus wurde sowohl im RIS/PACS-Archiv nach weiteren bildgebenden Maßnahmen als auch in SAP nach Arztbriefen, Laborparametern oder sonstigen klinischen Werten gesucht.

Die mediane Follow-up-Periode zum Zeitpunkt der Auswertung betrug 3,75 Jahre (Interquartilsabstand: 3,1-4,6 Jahre), wobei 98,5 % der Studienteilnehmer mindestens ein Follow-up-Fragebogen ausgefüllt haben.

2.5 Statistik

Wir verwendeten den Exakten Fisher-Test, um die Prävalenz der EKB zwischen den beiden Gruppen (Herz-CT und Herzkatheter) zu vergleichen. Darüber hinaus führten wir eine multivariate Analyse durch, um die Korrelation zwischen der Prävalenz von klinisch relevanten EKB und jeweils Alter, Geschlecht und Rauchverhalten der Patienten zu ermitteln. Für die statistische Auswertung wurde die Software SAS University Edition verwendet (Version 9.4).

3. Ergebnisse

3.1 Prävalenz der klinisch relevanten EKB

Einer von 168 Patienten in der Herz-CT-Gruppe und 10 von 172 Patienten in der Herzkatheter-Gruppe haben ihre Einwilligungserklärung zurückgezogen und unterzogen sich nicht dem zugewiesenen Verfahren. Somit standen 167 Patienten (88 Frauen, 79 Männer) in der Herz-CT-Gruppe und 162 Patienten (78 Frauen, 84 Männer) in der Herzkatheter-Gruppe für die Analyse der EKB zur Verfügung. Das durchschnittliche Patientenalter lag bei 60,4 Jahren mit einer Standardabweichung von $\pm 11,4$ Jahren (Spannweite: 30 bis 82 Jahre). Die mediane Strahlenexposition betrug 4,8 mSv (Interquartilsabstand: 4,1-5,8) in der Herz-CT-Gruppe und 6,0 mSv in der Herzkatheter-Gruppe (3,0-10,0).

Insgesamt wurden 79 klinisch relevante EKB bei 59 Patienten (59/329, 17,9 %; 95 % KI [Konfidenzintervall]: 14,2 - 22,4 %; CTA: 55/167, 32,9 %; ICA: 4/162, 2,5 %) sowie 107 klinisch nicht-signifikante EKB bei 75 Patienten detektiert (75/329, 22,8 %; 95 % KI: 18,6 - 27,6 %; CTA: 73/167, 43,7 %; ICA: 2/162, 1,2 %). Bei 43 Patienten (13,1 %; CTA: 40, ICA: 3) war jeweils ein klinisch relevanter EKB vorhanden, während 16 Patienten (4,9 %; CTA: 15, ICA: 1) zwei oder mehr klinisch relevante EKB aufwiesen. Insgesamt wurden EKB bei 107 von 329 Patienten (32,5 %) gefunden, darunter 101 in der Herz-CT- und 6 in der Herzkatheter-Gruppe (CTA: 101/167, 60,5 %; ICA: 6/162, 3,7 %; $p < 0,001$). Die Verteilung der klinisch relevanten EKB nach anatomischer Region ist in der Abbildung 6 dargestellt.

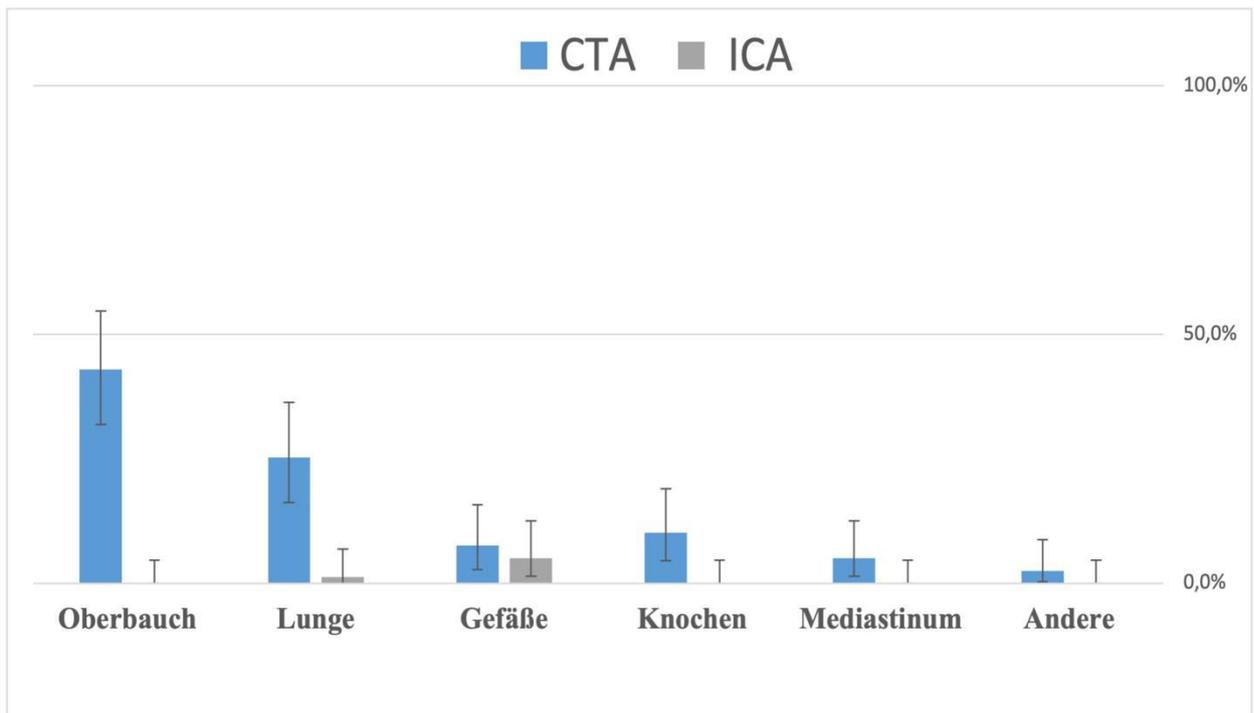


Abbildung 6. Verteilung der klinisch relevanten extrakardialen Befunde je nach anatomischer Region. Modifiziert nach Laskowski et al¹⁵

Die häufigsten EKB waren axiale Hiatushernien (24/79; 30,3 %), suspektere pulmonale Rundherde (11/79; 13,9 %) und Leberläsionen (9/79; 11,4 %). 5 maligne EKB wurden bei 3 Patienten (3/59; 5,1 %) entdeckt, alle in der Herz-CT-Gruppe. Die Malignome waren am häufigsten in der Lunge lokalisiert (3), gefolgt vom Mediastinum (1) und der Leber (1). Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren 4 maligne Befunde bekannt und einer wurde neu diagnostiziert. Weder in der Herz-CT- noch in der Herzkatheter-Gruppe wurden akut lebensbedrohliche EKB wie Lungenembolie oder Aortendissektion gefunden.

3.2 EKB als potenzielle Ursache der Brustschmerzen

Alle 329 in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten Symptome einer atypischen Angina pectoris. In der Herz-CT-Gruppe entdeckten wir bei 13 von 101 Patienten mit EKB (12,9 %) EKB, die potenziell atypische Brustschmerzen erklären konnten. Gleichzeitig konnte mittels Herz-CT bei allen 13 Patienten eine signifikante KHK (Koronarstenose > 50%) ausgeschlossen werden. Dadurch konnte man bei diesen Patienten eine Herzkatheteruntersuchung und eventuel-

le mit diesem invasiven Verfahren einhergehende Komplikationen vermeiden. Stattdessen konnte eine gezielte Therapie der symptomverursachenden EKB eingeleitet werden. Axiale Hiatushernien waren die häufigsten, für die atypische Brustschmerzen der Patienten potenziell ursächlichen EKB, gefolgt von degenerativen Wirbelsäulenveränderungen und Pneumonien (Tabelle 1).

Tabelle 1. Potenziell Brustschmerz-verursachende extrakardiale Befunde in Bezug auf Studiengruppe und Diagnose signifikanter KHK.

Potenziell Brustschmerz- verursachende extrakardiale Befunde	Absolute Zahl	Studiengruppe		Diagnose signifikanter KHK		Prävalenz
		CTA	ICA	Ja	Nein	
Oberbauch						
Axiale Hiatushernie	7	7	0	0	7	2,1%
Knochen						
Degenerative Wirbelsäulenveränderungen	2	2	0	0	2	0,6%
Morbus Forestier	1	1	0	0	1	0,3%
Lunge						
Pneumonie	2	2	0	0	2	0,6%
Neoplasie	1	1	0	0	1	0,3%
Anzahl der Patienten mit potenziell Brustschmerz- verursachenden EKB	13	13	0	0	13	4,0%

KHK: Koronare Herzkrankheit, CTA: CT-Koronarangiographie, ICA: Invasive Koronarangiographie, EKB: Extrakardiale Befunde. Modifiziert nach Laskowski et al¹⁵

Zum Zeitpunkt des letzten Follow-up haben sich nach Beginn der Therapie bei den 13 Patienten mit potenziell Brustschmerz-verursachenden EKB, bei 4 Patienten die Schmerzen gebessert (4 % der Patienten mit EKB in Herz-CT-Gruppe) und bei 7 Patienten wurden die Schmerzen vollständig behoben (7 %), sodass nur noch 2 Patienten unverändert Brustschmerzen hatten.

3.3 Einfluss der EKB auf Management und Therapie der Patienten

Bei 33 Patienten (10,0 %; CTA: 30/167, 18,0 %; ICA: 3/162, 1,9 %) wurde eine weiterführende Bildgebung zur Abklärung der entdeckten EKB empfohlen. Das am häufigsten empfohlene bildgebende Verfahren war die Thorax-CT, gefolgt von der Abdomensonografie. Eine zusätzliche fachärztliche Konsultation wurde bei 26 Patienten empfohlen (7,9 %; CTA: 25/167, 15,0 %; ICA: 1/162, 0,6 %). Das am häufigsten empfohlene Fachgebiet war die Gastroenterologie, gefolgt von der Orthopädie (Tabelle 2).

Tabelle 2. Häufigkeit der aufgrund der detektierten extrakardialen Befunde empfohlenen diagnostischen bildgebenden Follow-up Verfahren bzw. Facharztüberweisungen.

Bildgebendes Verfahren	Häufigkeit		Fachärztliche Konsultation	Häufigkeit	
	CTA	ICA		CTA	ICA
CT-Thorax	17	1	Gastroenterologie	23	0
Abdomensonografie	8	0	Orthopädie	7	0
Echokardiografie	4	2	Pulmologie	3	1
Mammografie	2	0			
Herz-MRT	1	0			
PET/CT	1	0			
Röntgen-Thorax	1	0			
MRT der Brustwirbelsäule	1	0			
Gesamtzahl	35	3		33	1

CTA: CT-Koronarangiographie, ICA: Invasive Koronarangiographie, CT: Computertomographie, MRT: Magnetresonanztomographie, PET: Positronen-Emissionstomographie. Modifiziert nach Laskowski et al¹⁵

Insgesamt wurden 72 Empfehlungen zur weiterführenden Diagnostik (38 bildgebende Verfahren, 34 fachärztliche Konsultationen) bei 59 Patienten ausgesprochen (CTA: 55; ICA: 4). Aufgrund einiger detektierten EKB haben die Patienten eine entsprechende Therapie erhalten, falls erforderlich. Bei 17 Patienten hatten die klinisch relevanten EKB therapeutische Konsequenzen (17/329, 5,2

%; CTA-Gruppe: 16/167, 9,6 %, ICA-Gruppe: 1/162, 0,6 %). Bei 12 Patienten in der Herz-CT-Gruppe (12/17; 70,6 %) war die therapeutische Konsequenz eine medikamentöse Therapie (Protonenpumpeninhibitoren bei 9 Patienten, Antibiotika bei 2 Patienten und Antihypertensiva bei einem Patienten). Jeweils zwei Patienten (2/17; 11,8 %) unterzogen sich physiotherapeutischen und operativen Maßnahmen (Thorakotomie bei Lungenneoplasie und Operation des Upside-down-Magens). Bei einer Patientin wurde eine pulmonale Neoplasie neu diagnostiziert. Nach Diagnosesicherung unterzog sich diese Patientin anschließend einer kurativen thoraxchirurgischen Operation und Chemoradiotherapie und war zum Zeitpunkt des letzten Follow-up seit fast fünf Jahren rezidivfrei. In der Herzkatheter-Gruppe wurde bei einem Patienten eine pulmonale Hypertonie neu diagnostiziert. Infolge dieses EKB musste die geplante Aortenklappenersatztherapie abgesagt werden.

3.4 Korrelation zwischen EKB und Alter, Geschlecht und Rauchverhalten

Wir analysierten außerdem die Assoziation zwischen EKB und dem Alter, dem Geschlecht und dem Rauchverhalten der Patienten, jeweils für alle, klinisch relevante und klinisch nicht-signifikante EKB. Die Ergebnisse der multivariaten Analyse möglicher Assoziationen zwischen einer der drei Variablen und der Kategorie der EKB sind in der Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3. Ergebnisse der multivariaten Analyse der Assoziation zwischen Geschlecht, Rauchverhalten und Alter > 57 Jahre und der Prävalenz der extrakardialen Befunde.

Variable	Alle EKB		Klinisch nicht-signifikante EKB		Klinisch relevante EKB	
	Odds ratio (KI)	p-Wert	Odds ratio (KI)	p-Wert	Odds ratio (KI)	p-Wert
Weibliches Geschlecht	1,380 (1,007-1,886)	0,045	1,080 (0,673-1,742)	0,740	1,652 (1,080-2,512)	0,019
Männliches Geschlecht	0,725 (0,530-0,993)	0,045	0,923 (0,574-1,484)	0,740	0,605 (0,398-0,920)	0,019
Rauchen	1,202 (0,887-1,628)	0,235	1,353 (0,847-2,162)	0,206	1,103 (0,741-1,644)	0,629
Alter > 57 Jahre	1,196 (0,863-1,659)	0,282	1,469 (0,877-2,462)	0,144	1,035 (0,678-1,580)	0,874

EKB: Extrakardiale Befunde, KI: Konfidenzintervall. Modifiziert nach Laskowski et al¹⁵

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter positiver Einfluss des weiblichen Geschlechts auf die Prävalenz aller sowie klinisch relevanter EKB. Somit hatten Frauen häufiger klinisch signifikante EKB als Männer (OR, 1,652; 95 % KI 1,080-2,512; $p=0,019$). Der gleiche Effekt zeigte sich für alle EKB (OR, 1,380; 95 % KI 1,007-1,886; $p=0,045$). Das Alter der Patienten hingegen hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Prävalenz, wobei ältere Patienten (Alter > 57 Jahre) häufiger EKB hatten. Ähnlicher Zusammenhang ergab sich hinsichtlich des Rauchverhaltens. Rauchen war positiv assoziiert mit Prävalenz der EKB, aber der Zusammenhang war nicht signifikant.

4. Diskussion

4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse

Unseres Wissens ist dies die erste Studie, die ein systematisches Langzeit-Follow-up von bei Herz-CT- und Herzkatheteruntersuchung detektierten, initial suspekten EKB bei Patienten mit atypischer Angina pectoris und niedrigem bis mittlerem Risiko der KHK durchführt. Unsere Studie zeigt, dass klinisch relevante EKB viel häufiger durch Herz-CT- als durch Herzkatheteruntersuchung entdeckt werden. Die höhere Detektionsrate von EKB durch Herz-CT ist klinisch vorteilhaft, da diese Befunde potenzielle Differenzialdiagnosen darstellen, die Brustschmerzen bei Patienten erklären könnten, bei denen mittels Herz-CT gleichzeitig eine signifikante KHK ausgeschlossen wird. Dies könnte die Notwendigkeit einer Herzkatheteruntersuchung in solchen Fällen erübrigen, die invasiv und mit mehr Verfahrens-assoziierten Komplikationen verbunden ist als die Herz-CT. Darüber hinaus zeigte sich eine signifikante positive Assoziation zwischen dem weiblichen Geschlecht und der Prävalenz von klinisch relevanten EKB.

4.2 Interpretation der Ergebnisse und Korrelation mit bisherigem Forschungsstand

Viele Arbeiten haben sich bisher mit dem Thema der EKB in der Herz-CT-Untersuchung beschäftigt. Wir haben drei systematische Reviews identifiziert, die das Spektrum und die Prävalenz von EKB in Herz-CT untersucht haben^{16, 19, 20}. Die Variabilität der Prävalenzen in diesen drei Studien ist enorm groß und reicht von 7 bis 79 % für alle detektierten EKB und von 2 bis 59 % für klinisch relevante EKB. Karius et al¹⁶ und Flor et al¹⁹ berichteten in ihren Metaanalysen von einer gemittelten Prävalenz von 16 % für klinisch relevante EKB, wohingegen die Prävalenz bei Buckens et al²⁰ etwas niedriger war und 13 % betrug. Beide Werte sind deutlich niedriger als die von uns ermittelte Prävalenz von 33 %. Man kann einige Gründe für die große Streubreite in den bisherigen Studien eruieren. Einer der wichtigsten Aspekte ist der Standort und die Einschlusskriterien der Studien, die zu sehr unterschiedlichen Patientenkollektiven führen können. Ein möglicher Grund für die höhere Prävalenz von klinisch rele-

vanten EKB in unserer Studie im Vergleich zu Prävalenzen in vorbeschriebenen Metaanalysen kann das von uns eingeschlossene Patientenkollektiv sein, bestehend ausschließlich aus Patienten mit atypischer Angina pectoris und Verdacht auf KHK. Andere Faktoren für die große Variationsbreite an Prävalenzen sind die Definition der EKB, die Größe des für die Rekonstruktion der Bilder verwendeten field-of-view (FOV), die Erfahrung des befundenden Radiologen, die Untersuchungsindikation sowie die Analyse der Befundtexte versus Analyse der Bilder.

Darüber hinaus haben wir zwei Studien identifiziert, die ähnlich wie unsere Studie über klinisch relevante EKB in Herz-CT berichteten, die als mögliche zugrunde liegende Ursache der Brustschmerzen infrage kämen, wenn eine KHK ausgeschlossen wurde^{17, 18}. Karius et al¹⁷ untersuchten 2330 Patienten mit Brustschmerzen und identifizierten 7,9 % EKB, die die Brustschmerzen erklären könnten. Williams et al¹⁸ identifizierten in einer Studienpopulation von 1778 Patienten EKB, die dann in 3 % der Fälle als mögliche alternative Ursachen für Brustschmerzen bewertet wurden. In unserer Studie wurden bei 4,0 % der Patienten in Herz-CT-Gruppe EKB diagnostiziert, die für die anginösen Beschwerden verantwortlich sein könnten. Somit ergaben diese drei Studien einen deutlich eingegrenzten Bereich für die Prävalenz der klinisch relevanten EKB, die Brustschmerzen erklären könnten (3 bis 7,9 %). Unsere Studie zeichnet sich im Vergleich zu den Studien von Karius et al und Williams et al dadurch aus, dass wir den längsten Beobachtungszeitraum für die Analyse der klinischen Konsequenzen der klinisch relevanten EKB bei Patienten mit atypischen Brustschmerzen und Verdacht auf KHK untersucht haben, die randomisiert der Herz-CT- oder Herzkatheter-Gruppe zugewiesen wurden. Wir haben detektierte EKB systematisch über einen medianen Zeitraum von 3,75 Jahren nachverfolgt, um den potenziellen klinischen Nutzen ihrer Entdeckung für die Patienten zu analysieren. Darüber hinaus hat die Studie von Williams et al¹⁸ die Auswirkungen von Änderungen der Fleischner-Kriterien 2005 auf die Version von 2017 für das Follow-up von Lungenrundherden in Bezug auf Folgeuntersuchungen und Kosten bewertet. In den neuen überarbeiteten Fleischner-Kriterien wurde der für die Nachverfolgung von Lungenrundherden erforderliche Schwellenwert geändert. Nach den neuen Kriterien erfordern solitäre Lungen-

rundherde mit einem Durchmesser von <6 mm oder einem Volumen <100 mm³ kein Follow-up, wohingegen für die im Oberlappen gelegenen oder morphologisch suspekten Rundherde eine Follow-up-Untersuchung in 12 Monaten erwogen werden kann³⁶. Die Autoren fanden heraus, dass die Anwendung der neuen Kriterien von 2017 die Anzahl der erforderlichen CT-Follow-up-Untersuchungen signifikant reduzieren würde. Gleichzeitig besteht keine Gefahr, dass beim Screening eine maligne Läsion übersehen würde, und die Kosten für die Folgeuntersuchungen könnten signifikant gesenkt werden¹⁸.

Sowohl in unserer Studie als auch nahezu in allen anderen Studien, die die Prävalenz von EKB in Herz-CT evaluiert haben, gehörten die Lungenrundherde zu den am häufigsten detektierten Befunden^{16, 18, 21}. Trotz dieser Tatsache existieren keine speziell für die Herz-CT vorgesehenen Leitlinien für die als EKB detektierten Lungenrundherde, die das Management solcher Befunde bestimmen würden. Zwar geben die neuesten Fleischner-Kriterien Empfehlungen für zufällig detektierten Lungenrundherde auf unvollständigen Thorax-CT-Scans, aber sie basieren auf den Daten von Lungenkrebscreening-Programmen mittels Low-Dose-CT und nicht auf Herz-CT-Untersuchungen³⁶. Die prospektive multizentrische DISCHARGE-Studie („Diagnostic Imaging Strategies for Patients With Stable Chest Pain and Intermediate Risk of Coronary Artery Disease“) hat den Versuch unternommen, basierend auf Lung-RADS-Empfehlungen von American College of Radiology einen praktischen Algorithmus für das Management von Lungenrundherden speziell für Herz-CT-Untersuchungen zu entwickeln³⁷. Bei der DISCHARGE-Studie handelt es sich um eine pragmatische, randomisiert kontrollierte, multizentrische Studie, in der Herz-CT- und Herzkatheteruntersuchung bei Patienten mit einer niedrigen bis mittleren Prättestwahrscheinlichkeit (10-60 %) zur Erkennung einer KHK verglichen werden³⁸. Die wichtigste Anpassung der Lung-RADS speziell für die Herz-CT-Untersuchung ist durch unvollständige Erfassung des Lungenparenchyms im Vergleich zur Thorax-CT-Untersuchung verursacht. Daraus ergeben sich 2 Hauptprobleme in Bezug auf Lungenrundherde als EKB in Herz-CT: zum einen, ob die Patienten eine vollständige CT des gesamten Thorax erhalten sollten, und zum anderen, ob die entdeckten Lungenrundherde eine Follow-up-Untersuchung mit oder ohne Kontrastmittel erfordern. Um diese Fragen zu

klären, wurden die Lung-RADS-Empfehlungen im Rahmen der DISCHARGE-Studie entsprechend modifiziert und werden aktuell evaluiert.

Zu den bekanntesten Lungenkrebscreening-Programmen gehören National Lung Cancer Screening Trial (NLST) und Nelson-Studie^{39, 40}. In National Lung Screening Trial (NLST) wurden zwei radiologische Verfahren zur Früherkennung von Lungenkrebs miteinander verglichen: die Low-Dose-CT- und die konventionelle Röntgenthorax-Untersuchung. Beide Verfahren wurden bisher zur Früherkennung von Lungenkrebs eingesetzt, jedoch die Auswirkungen auf die Mortalitätsrate beim Lungenkrebs waren nicht bekannt. An der NLST-Studie nahmen 53.454 aktuelle oder ehemalige starke Raucher (> 30 pack-years) im Alter von 55 bis 74 Jahren in 33 Zentren in den Vereinigten Staaten teil. Die Studienergebnisse zeigten, dass Teilnehmer, die eine Low-Dose-CT-Untersuchung erhielten, ein um 20 % geringeres Risiko hatten, an Lungenkrebs zu sterben, als Teilnehmer, die eine konventionelle Röntgenthorax-Untersuchung erhielten.

In der Nelson-Studie wurden insgesamt 13.195 Männer und 2594 Frauen im Alter von 50 bis 74 Jahren mit Risikofaktoren für Lungenkrebs untersucht. Die Teilnehmer wurden in eine Low-Dose-CT-Gruppe und in eine zweite Gruppe ohne Screening randomisiert. Die Studiengruppe erhielt eine Baseline-CT-Untersuchung sowie drei weitere CT-Untersuchungen nach 1, 3 und 5,5 Jahren. Die Nachbeobachtungszeit betrug mindestens 10 Jahre. Es zeigte sich eine signifikant niedrigere Lungenkrebssterblichkeit bei Hochrisikopersonen, die sich einem Low-Dose-CT-Screening unterzogen haben gegenüber denen ohne Screeningangebot.

Die beiden oben genannten Studien haben den Stellenwert der CT-Thorax-Screening-Untersuchung in Bezug auf Mortalitätsrate beim Lungenkarzinom demonstriert. Basierend auf den Daten von multiplen Studien, unter anderem NLST und Nelson, wurde 2014 vom American College of Radiology das Lung Imaging Reporting and Data System (Lung-RADS) Version 1.0 als standardisiertes Tool für die Befundung und Management von Lungenrundherden in Low-Dose-CT-Thorax-Untersuchungen veröffentlicht⁴¹. Aufgrund der seit 2014 veröffentlichten Literatur hat das American College of Radiology im Mai 2019 die Lung-RADS-Version 1.0 auf 1.1 aktualisiert. Unter anderem wurden folgen-

de Änderungen gegenüber der Version von 2014 vorgenommen: eine Erhöhung des Schwellenwerts für perifissurale Lungenrundherde von 6 mm auf 10 mm und eine Erhöhung des Schwellenwerts für milchglasartige Lungenrundherde von 20 mm auf 30 mm. Das Ziel dieser Änderungen war, die Rate der falsch-positiven Ergebnisse beim Low-Dose-CT-Thorax-Screening zu reduzieren. In der Studie von Kastner et al⁴² wurden die Auswirkungen der Änderungen in Lung-RADS Version 1.1 im Vergleich zu Lung-RADS Version 1.0 auf die Klassifizierung von perifissuralen und milchglasartigen Lungenrundherden basierend auf den Daten von NLST-Studie evaluiert. Die Autoren konnten zeigen, dass die Aktualisierung der Lung-RADS die Zahl der falsch-positiven Ergebnisse signifikant verringert hat. Dafür zuständig war die Schwellenwerterhöhung von perifissuralen Lungenrundherden von 6 auf 10 mm Durchmesser. Die Schwellenwerterhöhung für die milchglasartige Lungenrundherde zeigte keinen signifikanten Nutzen⁴².

Es ist offensichtlich, dass der Nachweis von EKB zu mehr diagnostischen Verfahren führt, die potenziell mit Komplikationen einhergehen können, insbesondere wenn ein invasives Verfahren erforderlich ist, wie z. B. eine Lungenbiopsie. Nichtsdestotrotz war die überwiegende Mehrheit der empfohlenen Folgeuntersuchungen in unserer Studie nicht-invasiv, wobei es sich vor allem um native Thorax-CT und Abdomensonografie handelte, die als risikofrei bis -arm gelten. In unserer Studie hat keiner der Patienten unerwünschte Nebenwirkungen im Zusammenhang mit den empfohlenen diagnostischen Verfahren erlitten. Weder Williams et al¹⁸ noch Bendix et al²¹, die ähnlich wie wir ausschließlich Patienten mit Brustschmerzen untersuchten, berichteten über unerwünschte Nebenwirkungen im Zusammenhang mit den Folgeuntersuchungen. In der NLST Studie, bei der sich insgesamt 26.732 Patienten einer Low-Dose-CT-Thorax-Untersuchung unterzogen haben, wurde anschließend eine invasive diagnostische Abklärung der Läsionen (mittels Thorakotomie, Thorakoskopie, Mediastinoskopie, Bronchoskopie oder Nadelbiopsie) bei 618 Studienteilnehmern durchgeführt³⁹. Unerwünschte Nebenwirkungen in Bezug auf Low-Dose-CT-Thorax-Untersuchung selbst waren insgesamt selten und von geringfügiger Bedeutung. Ebenfalls war die Komplikationsrate hinsichtlich der invasiven diagnostischen Verfahren niedrig, wobei Todesfälle oder schwere Komplikatio-

nen nur selten auftraten.

Es ist auch klar, dass mehr diagnostische Verfahren zusätzliche Kosten für das Gesundheitssystem bedeuten, allerdings kann die diagnostische Abklärung der EKB zur signifikanten Änderung der Therapie führen und dadurch die Lebensqualität betroffener Patienten verbessern, was einen definitiven Vorteil darstellt. Man muss beachten, dass die Kosten nicht nur das primär empfohlene diagnostische Verfahren umfassen, sondern auch alle Folgeuntersuchungen und die eventuellen Therapien. Einige Studien haben sich damit auseinandergesetzt, welche Kosten durch Folgeuntersuchungen im Zusammenhang mit bei Herz-CT detektierten klinisch relevanten EKB entstehen. MacHaalany et al berechneten direkte Kosten von 606 \$ pro Patient für diagnostische Folgeuntersuchungen von klinisch relevanten EKB²⁶. Bei Bendix et al betrug die Kosten durchschnittlich 780 € pro Patient, wenn bei diesem ein klinisch relevanter EKB detektiert wurde. Wiederum die geschätzten Kosten verbunden mit der Rettung eines Lebens vor einer bösartigen Erkrankung auf der Grundlage von entdecktem EKB beliefen sich auf 40.190 €²¹. In SCOT-HEART Studie waren die Kosten für die Folgeuntersuchungen der klinisch relevanten EKB niedriger und betrugen durchschnittlich 10 £ pro Studienteilnehmer (insgesamt 1778 Patienten)¹⁸. Aufgrund von deutlichen Unterschieden in Gesundheitssystemen sowie Berechnungsmodellen von den Kosten lassen sich diese Zahlen nicht direkt vergleichen, allerdings zeigen sie annäherungsweise die Größenordnung der finanziellen Belastung für das Gesundheitssystem verbunden mit klinisch relevanten EKB.

Eine eingehende radiologische Ausbildung mit Schwerpunkt in kardiovaskulärer Bildgebung ist für die befundenden Radiologen von herausragender Bedeutung, um entsprechende Anomalien korrekt zu erkennen und zu interpretieren. Bei nicht suffizienter Erfahrung besteht nämlich das Risiko von falsch-positiver Interpretation der EKB, die zu unnötigen Folgeuntersuchungen und eventuell Behandlungen führen kann. Ebenso schädlich kann die falsch-negative Interpretation der Befunde sein⁴³. Beides stellt ein eventueller Nachteil der Analyse der EKB dar.

Anderer negativer Aspekt der Analyse von EKB ist die potenzielle Überdiagnose (overdiagnosis), insbesondere bezüglich des Follow-up von Lungenrundher-

den mittels Low-Dose-CT-Thorax-Untersuchung. Dabei handelt es sich um die Entdeckung von Krebserkrankungen, die niemals symptomatisch geworden wären ⁴⁴.

Darüber hinaus sollte man die Strahlenexposition der Patienten verbunden mit Röntgen- und CT-Folgeuntersuchungen der EKB beachten. Es ist klar, dass eine Assoziation von ionisierender Strahlung und Entwicklung von strahleninduzierten Krebserkrankungen besteht ⁴⁵. Allerdings kann das Ausmaß dieser Assoziation nicht direkt gemessen werden und ist mit langer Latenzzeit verbunden, deshalb sind zukünftige Studien nötig, um dieses Phänomen genauer zu eruieren.

Unsere Ergebnisse legen unserer Meinung nach den Schluss nahe, dass die detaillierte Analyse der EKB äußerst wichtig ist, da sie dazu beitragen kann, eine effiziente Diagnostik und Therapie einzuleiten und somit Ursache der Brustschmerzen zu beseitigen oder sogar eine potenziell tödliche Neoplasie im Frühstadium zu erkennen und die Heilung zu ermöglichen.

Darüber hinaus hat unsere Studie als erste eine Assoziation zwischen weiblichem Geschlecht und klinisch relevanten EKB gefunden. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei Frauen eine höhere Wahrscheinlichkeit besteht, einen klinisch relevanten EKB zu detektieren als bei Männern. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung ist, dass Frauen eine geringere Prätestwahrscheinlichkeit für eine KHK haben als Männer und folglich besteht bei Ihnen eine höhere Wahrscheinlichkeit, an Brustschmerzen aufgrund anderer, nicht-kardialer Ursachen zu leiden ⁴⁶. Eine frühere Studie weist darauf hin, dass Frauen mit atypischer Angina pectoris und klinischer Indikation zur Herzkatheteruntersuchung, von einer reduzierten Anzahl von Verfahrens-assoziierten Komplikationen profitieren, wenn Sie sich einer Herz-CT- anstelle einer Herzkatheteruntersuchung unterziehen ⁴⁷. Unsere Studie legt den Schluss nahe, dass die Detektion von klinisch relevanten EKB in Herz-CT, die möglicherweise atypische Brustschmerzen erklären können, einen weiteren klinischen Nutzen für Frauen darstellt.

4.3 Limitationen der Studie

Unsere Studie hat einige relevante Limitationen: Erstens haben wir mangels

anderer Möglichkeiten unsere subjektiven theoretischen Überlegungen verwendet, um die EKB zu definieren, die als potenzielle Erklärung für Brustschmerzen klassifiziert wurden. Des Weiteren muss darauf hingewiesen werden, dass einzelne Follow-up-Untersuchungen, die ambulant durchgeführt wurden und vom Patienten in Follow-up-Fragebögen nicht angegeben wurden, in der Auswertung folglich nicht berücksichtigt werden konnten. Nichtsdestotrotz handelt sich hierbei um eine eher geringe Anzahl von nicht erfassten Daten, da die Patienten bei fehlenden oder unklaren Angaben in Follow-up-Fragebögen telefonisch kontaktiert wurden, um jegliche Unklarheiten so weit wie möglich zu klären. Schließlich sind das monozentrische Studiendesign und die eher kleine Anzahl der eingeschlossenen Patienten relevante Limitationen. Um belastbare Daten zur klinischen Relevanz der EKB und die Übertragbarkeit auf verschiedene klinische Settings zu erhalten, sind weitere Arbeiten mit größerem Patientenkollektiv, noch längerem Beobachtungszeitraum und idealerweise einem multizentrischen Design notwendig.

5. Schlussfolgerungen

Mithilfe unserer Studie konnten wir zeigen, dass Patienten mit atypischer Angina pectoris und niedrigem bis mittlerem KHK-Risiko von einer Herz-CT- anstelle einer Herzkatheteruntersuchung in zweifacher Hinsicht profitieren können: Erstens durch Detektion von EKB, die eine frühzeitige Einleitung der Therapie ermöglichen oder eine mögliche Erklärung für die Brustschmerzen der Patienten darstellen, zweitens durch Ausschluss einer obstruktiven KHK. Die durch Herz-CT detektierten klinisch relevanten EKB beeinflussen das Management und die Therapie des Patienten und können folglich die Brustschmerzen und damit die Lebensqualität verbessern.

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (Hrsg) (2014) Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2012«. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI, Berlin.
2. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S and Bax JJ. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41:407-477.
3. Gandhi MM, Lampe FC and Wood DA. Incidence, clinical characteristics, and short-term prognosis of angina pectoris. *Br Heart J*. 1995;73:193-8.
4. Sakuma H. Coronary CT versus MR angiography: the role of MR angiography. *Radiology*. 2011;258:340-9.
5. Dewey M, Teige F, Schnapauff D, Laule M, Borges AC, Wernecke KD, Schink T, Baumann G, Rutsch W, Rogalla P, Taupitz M and Hamm B. Noninvasive detection of coronary artery stenoses with multislice computed tomography or magnetic resonance imaging. *Ann Intern Med*. 2006;145:407-15.
6. Dewey M. Coronary CT versus MR angiography: pro CT--the role of CT angiography. *Radiology*. 2011;258:329-39.
7. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. *Lancet*. 2015;385:2383-91.
8. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabaté M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, HAMILIOS M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Rydén L, Simoons ML, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirir A and Zamorano JL. 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;34:2949-3003.
9. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R and Zembala MO. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40:87-165.
10. Busse A, Cantré D, Beller E, Streckenbach F, Öner A, Ince H, Weber M-A and Meinel FG. Cardiac CT: why, when, and how. *Der Radiologe*. 2019;59:1-9.
11. Bluemke DA, Achenbach S, Budoff M, Gerber TC, Gersh B, Hillis LD, Hundley WG, Manning WJ, Printz BF, Stuber M and Woodard PK. Noninvasive coronary artery imaging: magnetic resonance angiography and multidetector computed tomography angiography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on

cardiovascular imaging and intervention of the council on cardiovascular radiology and intervention, and the councils on clinical cardiology and cardiovascular disease in the young. *Circulation*. 2008;118:586-606.

12. Gueret P, Deux JF, Bonello L, Sarran A, Tron C, Christiaens L, Dacher JN, Bertrand D, Leborgne L, Renard C, Caussin C, Cluzel P, Helft G, Crochet D, Vernhet-Kovacsik H, Chabbert V, Ferrari E, Gilard M, Willoteaux S, Furber A, Barone-Rochette G, Jankowski A, Douek P, Mousseaux E, Sirol M, Niarra R, Chatellier G and Laissy JP. Diagnostic performance of computed tomography coronary angiography (from the Prospective National Multicenter Multivendor EVASCAN Study). *Am J Cardiol*. 2013;111:471-8.

13. Soschynski M, Taron J, Schlett CL, Bamberg F and Krauß T. Update Kardio-CT – mehr als nur anatomische Bildgebung? *Der Radiologe*. 2020;60:1131-1141.

14. Al-Mallah MH, Aljizeeri A, Villines TC, Srichai MB and Alsaileek A. Cardiac computed tomography in current cardiology guidelines. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2015;9:514-23.

15. Laskowski D, Feger S, Bossert M, Zimmermann E, Mohamed M, Kendziora B, Rief M, Dreger H, Estrella M and Dewey M. Detection of relevant extracardiac findings on coronary computed tomography angiography vs. invasive coronary angiography. *Eur Radiol*. 2022;32:122-131.

16. Karius P, Schuetz GM, Schlattmann P and Dewey M. Extracardiac findings on coronary CT angiography: a systematic review. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2014;8:174-82.e1-6.

17. Karius P, Lembcke A, Sokolowski FC, Gandara IDP, Rodríguez A, Hamm B and Dewey M. Extracardiac findings on coronary computed tomography angiography in patients without significant coronary artery disease. *Eur Radiol*. 2019;29:1714-1723.

18. Williams MC, Hunter A, Shah ASV, Dreisbach J, Weir McCall JR, Macmillan MT, Kirkbride R, Hawke F, Baird A, Mirsadraee S, van Beek EJ, Newby DE and Roditi G. Impact of noncardiac findings in patients undergoing CT coronary angiography: a substudy of the Scottish computed tomography of the heart (SCOT-HEART) trial. *Eur Radiol*. 2018;28:2639-2646.

19. Flor N, Di Leo G, Squarza SA, Tresoldi S, Rulli E, Cornalba G and Sardanelli F. Malignant incidental extracardiac findings on cardiac CT: systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;201:555-64.

20. Buckens CF, Verkooijen HM, Gondrie MJ, Jairam P, Mali WP and van der Graaf Y. Unrequested findings on cardiac computed tomography: looking beyond the heart. *PLoS One*. 2012;7:e32184.

21. Bendix K, Jensen JM, Poulsen S, Mygind N and Nørgaard BL. Coronary dual source multi detector computed tomography in patients suspected of coronary artery disease: prevalence of incidental extra-cardiac findings. *Eur J Radiol*. 2011;80:109-14.

22. Lee CI, Tsai EB, Sigal BM, Plevritis SK, Garber AM and Rubin GD. Incidental extracardiac findings at coronary CT: clinical and economic impact. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194:1531-8.

23. Lazoura O, Vassiou K, Kanavou T, Vlychou M, Arvanitis DL and Fezoulidis IV. Incidental non-cardiac findings of a coronary angiography with a 128-slice multi-detector CT scanner: should we only concentrate on the heart? *Korean J Radiol*. 2010;11:60-8.

24. Johnson KM, Dennis JM and Dowe DA. Extracardiac findings on coronary CT angiograms: Limited versus complete image review. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195:143-8.

25. Aglan I, Jodocy D, Hiehs S, Soegner P, Frank R, Haberfellner B, Klauser A, Jaschke W and Feuchtner GM. Clinical relevance and scope of accidental

extracoronary findings in coronary computed tomography angiography: a cardiac versus thoracic FOV study. *Eur J Radiol.* 2010;74:166-74.

26. Machaalany J, Yam Y, Ruddy TD, Abraham A, Chen L, Beanlands RS and Chow BJ. Potential clinical and economic consequences of noncardiac incidental findings on cardiac computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1533-41.

27. Koonce J, Schoepf JU, Nguyen SA, Northam MC and Ravenel JG. Extra-cardiac findings at cardiac CT: experience with 1,764 patients. *Eur Radiol.* 2009;19:570-6.

28. Kim JW, Kang EY, Yong HS, Kim YK, Woo OH, Oh YW, Lee KY and Han H. Incidental extracardiac findings at cardiac CT angiography: comparison of prevalence and clinical significance between precontrast low-dose whole thoracic scan and postcontrast retrospective ECG-gated cardiac scan. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2009;25 Suppl 1:75-81.

29. Chia PL, Kaw G, Wansaicheong G and Ho KT. Prevalence of non-cardiac findings in a large series of patients undergoing cardiac multi-detector computed tomography scans. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2009;25:537-43.

30. Dewey M, Schnapauuff D, Teige F and Hamm B. Non-cardiac findings on coronary computed tomography and magnetic resonance imaging. *Eur Radiol.* 2007;17:2038-43.

31. Onuma Y, Tanabe K, Nakazawa G, Aoki J, Nakajima H, Ibukuro K and Hara K. Noncardiac findings in cardiac imaging with multidetector computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:402-6.

32. Rumberger JA. Noncardiac abnormalities in diagnostic cardiac computed tomography: within normal limits or we never looked! *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:407-8.

33. Budoff MJ, Fischer H and Gopal A. Incidental findings with cardiac CT evaluation: should we read beyond the heart? *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006;68:965-73.

34. 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 and 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.

35. Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol.* 1983;1:574-5.

36. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, Lee KS, Leung ANC, Mayo JR, Mehta AC, Ohno Y, Powell CA, Prokop M, Rubin GD, Schaefer-Prokop CM, Travis WD, Van Schil PE and Bankier AA. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology.* 2017;284:228-243.

37. Haase R, Dodd JD, Kauczor HU, Kazerooni EA and Dewey M. Developing a lung nodule management protocol specifically for cardiac CT: Methodology in the DISCHARGE trial. *Eur J Radiol Open.* 2020;7:100235.

38. Napp AE, Haase R, Laule M, Schuetz GM, Rief M, Dreger H, Feuchtner G, Friedrich G, Špaček M, Suchánek V, Fuglsang Kofoed K, Engstroem T, Schroeder S, Drosch T, Gutberlet M, Woinke M, Maurovich-Horvat P, Merkely B, Donnelly P, Ball P, Dodd JD, Quinn M, Saba L, Porcu M, Francone M, Mancione M, Erglis A, Zvaigzne L, Jankauskas A, Sakalyte G, Harań T, Ilnicka-Suckiel M, Bettencourt N, Gama-Ribeiro V, Condrea S, Benedek I, Čemerlić Adjić N, Adjić O, Rodriguez-Palomares J, Garcia Del Blanco B, Roditi G, Berry C, Davis G, Thwaite E, Knuuti J, Pietilä M, Kępkas C, Kruk M, Vidakovic R, Neskovic AN, Díez I, Lecumberri I, Geleijns J, Kubiak C, Strenge-Hesse A, Do TH, Frömel F, Gutiérrez-Ibarluzea I, Benguria-Arrate G, Keiding H, Katzer C, Müller-Nordhorn J, Rieckmann N, Walther M, Schlattmann P and Dewey M. Computed

- tomography versus invasive coronary angiography: design and methods of the pragmatic randomised multicentre DISCHARGE trial. *Eur Radiol.* 2017;27:2957-2968.
39. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, Gareen IF, Gatsonis C, Marcus PM and Sicks JD. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011;365:395-409.
40. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, Lammers JJ, Weenink C, Yousaf-Khan U, Horeweg N, van 't Westeinde S, Prokop M, Mali WP, Mohamed Hoesein FAA, van Ooijen PMA, Aerts J, den Bakker MA, Thunnissen E, Verschakelen J, Vliegenthart R, Walter JE, Ten Haaf K, Groen HJM and Oudkerk M. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med.* 2020;382:503-513.
41. Pinsky PF, Gierada DS, Black W, Munden R, Nath H, Aberle D and Kazerooni E. Performance of Lung-RADS in the National Lung Screening Trial: a retrospective assessment. *Ann Intern Med.* 2015;162:485-91.
42. Kastner J, Hossain R, Jeudy J, Dako F, Mehta V, Dalal S, Dharaiya E and White C. Lung-RADS Version 1.0 versus Lung-RADS Version 1.1: Comparison of Categories Using Nodules from the National Lung Screening Trial. *Radiology.* 2021;300:199-206.
43. Teague SD, Rissing S, Mahenthiran J and Achenbach S. Learning to interpret the extracardiac findings on coronary CT angiography examinations. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2012;6:232-45.
44. Welch HG and Black WC. Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:605-13.
45. Berrington de González A, Kim KP and Berg CD. Low-dose lung computed tomography screening before age 55: estimates of the mortality reduction required to outweigh the radiation-induced cancer risk. *J Med Screen.* 2008;15:153-8.
46. Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Prescott E, Franconi F, Gerdt E, Foryst-Ludwig A, Maas AH, Kautzky-Willer A, Knappe-Wegner D, Kintscher U, Ladwig KH, Schenck-Gustafsson K and Stangl V. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J.* 2016;37:24-34.
47. Bossert M, Feger S, Rief M, Preuß D, Ibes P, Martus P, Kofoed KF, Laule M, Perez I and Dewey M. Performing Computed Tomography Instead of Invasive Coronary Angiography: Sex Effects in Patients With Suspected CAD. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13:888-889.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Dominik Laskowski, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Extrakardiale Befunde in CT-Koronarangiographie versus konventionelle invasive Koronarangiographie bei Patienten mit Verdacht auf koronare Herzkrankheit und atypischer Angina pectoris“ („Extracardiac findings on coronary computed tomography angiography versus invasive coronary angiography in patients with suspected coronary artery disease and atypical angina“) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Dominik Laskowski hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Er hat selbstständig alle Herz-CT- und Herzkatheterbefunde ausgewertet und die relevanten Informationen extrahiert, vor allem extrakardiale Befunde sowie empfohlene Folgeuntersuchungen und resultierende Therapien (Abbildung 1, Tabelle 3). Anschließend hat er analysiert, ob die entdeckten extrakardialen Befunde die Brustschmerzen der Patienten erklären könnten (Tabelle 1) oder eine maligne Erkrankung darstellen könnten (Tabelle 2). Darüber hinaus hatte er wesentlichen Anteil an der Durchführung der Follow-up-Untersuchungen bei den Studienteilnehmern. Außerdem hatte er wesentlichen Anteil an der Aufbereitung und statistischen Auswertung der erhobenen Daten und erstellte die entsprechenden graphischen Darstellungen der Ergebnisse (Tabelle 5, Abbildung 2). Außerdem erstellte er exemplarische Abbildungen der häufigsten extrakardialen Befunde (Abbildung 3, Abbildung 4, Abbildung 5). Er führte die Literaturrecherche durch. Er hatte wesentlichen Beitrag zur kritischen Würdigung der Studienergebnisse und erstellte die Diskussion samt Studienlimitationen. Anschließend hat er selbstständig das zur Publikation führende Manuskript verfasst.

Publikation 1: Laskowski Dominik, Feger Sarah, Bosserdt Maria, Zimmermann Elke, Mohamed Mahmoud, Kendziora Benjamin, Rief Matthias, Dreger Henryk, Estrella Melanie, Dewey Marc. "Detection of relevant extracardiac findings on coronary computed tomography angiography vs. invasive coronary angiography." *European Radiology*; First online 15.06.2021

Beitrag im Einzelnen:

Prof. Dr. Marc Dewey hatte die initiale Idee für diese Studie. Außerdem hat er sie geplant und hatte einen fundamentalen Beitrag zur kritischen Würdigung der Resultate sowie Ausarbeitung der relevanten Aussagen und Limitationen der Studie. Er war an der Erarbeitung des zur Publikation führenden Manuskripts ausschlaggebend beteiligt.

Dr. Sarah Feger hatte einen wesentlichen Anteil an der Patientenrekrutierung, -betreuung sowie Durchführung der Follow-up-Untersuchungen. Sie war an der Datenausarbeitung sowie kritischen Würdigung der Studienergebnisse beteiligt. Sie hatte wesentlichen Anteil an der Revision und Umsetzung der Reviewer-Kommentare.

Dr. Maria Bosserdt hatte einen Hauptanteil an der Patientenrekrutierung, -betreuung und -befragung sowie Durchführung der Follow-up-Untersuchungen. Sie war an der Durchführung der Literaturrecherche beteiligt sowie an der kritischen Aufarbeitung der erhobenen Resultate. Sie hatte einen wesentlichen Anteil an der kritischen Revision des Manuskripts.

PD Dr. Elke Zimmermann hatte einen wesentlichen Anteil an der Patientenrekrutierung und -betreuung. Sie war an der Auswertung der erhobenen Daten beteiligt. Sie führte eine kritische Revision des Manuskripts durch.

Mohamed Mahmoud hatte einen Hauptanteil an der statistischen Auswertung der erhobenen Daten sowie an der graphischen Darstellung der Ergebnisse in Abbildungen.

Benjamin Kendziora hatte einen wesentlichen Anteil an der Patientenrekrutierung, -betreuung und -befragung. Er hatte einen signifikanten Anteil an der Auswertung der Herz-CT- und Herzkatheterbefunde. Er war an der Durchführung der Follow-up-Untersuchungen beteiligt. Er hatte einen Anteil an der statistischen Auswertung der erhobenen Daten.

Dr. Matthias Rief hatte einen Anteil an der Patientenrekrutierung und -betreuung. Er beteiligte sich an der kritischen Revision des Manuskripts.

Prof. Dr. Henryk Dreger war an der Patientenrekrutierung, -betreuung sowie Follow-up-Untersuchungen beteiligt. Er hatte die Studie in Hinsicht auf kardiologische Aspekte betreut. Er war an der Erstellung des zur Publikation führenden Manuskripts beteiligt.

Dr. Melanie Estrella hatte einen wesentlichen Anteil an der Patientenrekrutierung und -befragung. Sie war an der Auswertung der erhobenen Daten beteiligt. Sie hat das Manuskript korrekturgelesen.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2019** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"RADIOLOGY, NUCLEAR MEDICINE and MEDICAL IMAGING"** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 133 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	JACC-Cardiovascular Imaging	10,110	12.740	0.027550
2	MEDICAL IMAGE ANALYSIS	9,028	11.148	0.017100
3	RADIOLOGY	52,731	7.931	0.057130
4	JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE	26,844	7.887	0.032990
5	EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING	15,787	7.081	0.023630
6	IEEE TRANSACTIONS ON MEDICAL IMAGING	21,657	6.685	0.030060
7	CLINICAL NUCLEAR MEDICINE	5,042	6.587	0.006200
8	NEUROIMAGE	102,632	5.902	0.125360
9	Photoacoustics	715	5.870	0.001760
10	INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION ONCOLOGY BIOLOGY PHYSICS	44,197	5.859	0.042160
11	Circulation-Cardiovascular Imaging	5,574	5.691	0.016320
12	ULTRASOUND IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY	13,078	5.571	0.018050
13	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR MAGNETIC RESONANCE	5,205	5.361	0.011120
14	INVESTIGATIVE RADIOLOGY	6,136	5.156	0.008830
15	RADIOGRAPHICS	12,418	4.967	0.010750
16	ULTRASCHALL IN DER MEDIZIN	2,185	4.966	0.002530
17	RADIOTHERAPY AND ONCOLOGY	17,774	4.856	0.026510
18	European Heart Journal-Cardiovascular Imaging	6,359	4.841	0.023110
19	HUMAN BRAIN MAPPING	23,094	4.421	0.042760
20	Journal of the American College of Radiology	4,409	4.268	0.010730

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
21	EUROPEAN RADIOLOGY	20,761	4.101	0.033260
22	SEMINARS IN RADIATION ONCOLOGY	2,531	4.076	0.003540
23	JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING	17,046	3.954	0.024900
24	Biomedical Optics Express	11,090	3.921	0.025030
25	COMPUTERIZED MEDICAL IMAGING AND GRAPHICS	2,656	3.750	0.002940
26	JOURNAL OF DIGITAL IMAGING	2,494	3.697	0.003790
27	MAGNETIC RESONANCE IN MEDICINE	32,159	3.635	0.029700
28	Insights into Imaging	1,948	3.579	0.003260
29	INTERNATIONAL JOURNAL OF HYPERTHERMIA	4,397	3.574	0.004880
30	SEMINARS IN NUCLEAR MEDICINE	2,194	3.544	0.002420
31	AMERICAN JOURNAL OF NEURORADIOLOGY	23,135	3.381	0.027120
32	JOURNAL OF NUCLEAR CARDIOLOGY	3,600	3.366	0.004570
33	MEDICAL PHYSICS	26,445	3.317	0.027280
34	Quantitative Imaging in Medicine and Surgery	1,335	3.226	0.002800
35	NMR IN BIOMEDICINE	7,537	3.221	0.011610
36	Clinical Neuroradiology	935	3.183	0.002710
37	KOREAN JOURNAL OF RADIOLOGY	2,967	3.179	0.004490
38	Ultrasonography	618	3.075	0.001710
39	ULTRASONICS	7,808	3.065	0.008930
40	JOURNAL OF VASCULAR AND INTERVENTIONAL RADIOLOGY	9,045	3.037	0.009790
41	AMERICAN JOURNAL OF ROENTGENOLOGY	32,209	3.013	0.024770
42	Practical Radiation Oncology	1,879	2.948	0.005780

Druckexemplar(e) der Publikation(en)

Dominik Laskowski, Sarah Feger, Maria Bossert, Elke Zimmermann, Mahmoud Mohamed, Benjamin Kendziora, Matthias Rief, Henryk Dreger, Melanie Estrella, Marc Dewey. "Detection of relevant extracardiac findings on coronary computed tomography angiography vs. invasive coronary angiography." *European Radiology*; First online 15.06.2021

<https://doi.org/10.1007/s00330-021-07967-x>

Lebenslauf

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

Komplette Publikationsliste

Dominik Laskowski, Sarah Feger, Maria Bossert, Elke Zimmermann, Mahmoud Mohamed, Benjamin Kendziora, Matthias Rief, Henryk Dreger, Melanie Estrella, Marc Dewey. "Detection of relevant extracardiac findings on coronary computed tomography angiography vs. invasive coronary angiography." *European Radiology*; First online 15.06.2021

Impact factor *European Radiology* (2019): 4.101

Danksagung

Für großartige mentale Unterstützung während dieses langen Weges möchte ich mich bei meiner Familie und Freunden bedanken.

Ich möchte mich ganz herzlich bei Prof. Dr. Marc Dewey und Dr. Maria Bossert für die Betreuung dieser Doktorarbeit bedanken.