

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
Klinik der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. Steffen Massberg

**Internationale prospektive Untersuchung zur aktuellen
Strahlenbelastung der koronaren Computertomographie-Angiographie
in der klinischen Routine**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Mathias Heckner
aus Neuburg an der Donau

2022

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
Klinik der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. Steffen Massberg

**Internationale prospektive Untersuchung zur aktuellen
Strahlenbelastung der koronaren Computertomographie-Angiographie
in der klinischen Routine**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Mathias Heckner
aus Neuburg an der Donau

2022

*Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München*

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Steffen Massberg

Mitberichterstatter: PD Dr. rer. nat. Christopher Kurz
PD Dr. rer. nat. Guido Böning

*Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:* Dr. med. Thomas Stocker

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 20.10.2022

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung der Arbeit.....	1
1.1.	Grundlagen der Computertomographie.....	1
1.2.	Kardiale CT-Angiographie	2
1.2.1.	Entwicklung der kardialen CT-Angiographie als diagnostisches Instrument.....	2
1.2.2.	Stellenwert der koronaren CTA	3
1.2.3.	Strahlenbelastung der kardialen CTA	5
1.3.	Dosimetrie	5
1.3.1.	Parameter der Strahlenbelastung.....	5
1.3.2.	Bestimmung der effektiven Dosis.....	7
1.3.3.	Strahlenbelastungswerte der koronaren CTA	8
1.4.	Methoden zur Reduktion der Strahlenbelastung.....	9
1.4.1.	Scanmethoden	9
1.4.2.	Reduktion der Röhrenspannung.....	11
1.4.3.	Iterative Bildrekonstruktion	12
1.4.4.	Stellenwert der Methoden zur Reduktion der Strahlenbelastung	13
2.	Zielsetzung der Arbeit.....	14
3.	Material und Methoden	14
3.1.	Studiendesign.....	14
3.2.	Studienendpunkte	15
3.3.	Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	16
3.4.	Rekrutierung der Studienzentren	16
3.5.	Teilnehmende Zentren.....	17
3.6.	Datenerhebung und Analyse.....	19
3.6.1.	Patientenrekrutierung und übermittelte Daten	19
3.6.2.	Auswertung von Strahlenbelastung und Bildqualität	22
3.6.3.	Bestimmung des Ausmaßes der bestrahlten Körperregion.....	24
3.6.4.	Statistische Methoden	26
4.	Ergebnisse.....	26
4.1.	Patientendaten und Informationen zu Studienzentren	26
4.2.	Strahlenbelastung	28
4.3.	Qualitative und quantitative Bildparameter	34
4.4.	Einfluss der Methoden zur Reduktion der Strahlenbelastung auf das DLP.....	35
4.5.	Erniedrigung der Röhrenspannung als Methode zur Dosisreduktion.....	38
4.6.	Multivariate Analyse zur Identifizierung von Einflussfaktoren auf das Dosis- Längen-Produkt	45

5.	Diskussion	47
5.1.	Zusammenfassung der Datenerhebung	47
5.2.	Diskussion der Methoden	47
5.3.	Diskussion der Ergebnisse	48
5.3.1.	Strahlenbelastung und Bildqualität	48
5.3.2.	Methoden zur Reduktion der Strahlenbelastung	50
5.3.3.	Reduktion der Röhrenspannung als Methode zur Reduktion der Strahlenbelastung	51
5.3.4.	Unabhängige Einflussfaktoren auf die Strahlendosis der Koronar-CTA.....	53
5.3.5.	Einfluss der Ergebnisse auf die klinische Routine der kardialen CTA-Bildgebung.....	54
5.3.6.	Ausblick	57
6.	Zusammenfassung der Arbeit	59
7.	Literaturverzeichnis	62
8.	Anhang	66
8.1.	Abkürzungsverzeichnis	66
8.2.	Danksagung	68

1. Einleitung der Arbeit

1.1. Grundlagen der Computertomographie

Im Jahre 1972 revolutionierte Dr. Godfrey Hounsfield die medizinische Welt. Dies gelang ihm durch den klinischen Einsatz eines technischen Verfahrens, das erstmalig die morphologischen Eigenschaften des Hirnparenchyms einer Patientin darstellen konnte (Seeram, 2016). Bei diesem Verfahren handelte es sich um die sog. Computertomographie (CT). Dabei rotiert eine Strahlenquelle, die Röntgenstrahlung emittiert, und ein Detektor um den Patienten. Die Röntgenstrahlen werden aufgrund der Dichte des zu durchdringenden Objektes abgeschwächt und die Röntgenstrahlungsphotonen werden durch den Detektor in ein elektrisches Signal übersetzt, aus welchem ein Schnittbild rekonstruiert wird. Die aus der Abschwächung der Röntgenstrahlen gewonnenen Daten entsprechen zunächst noch keinen auswertbaren Bildern und werden daher als Rohdaten bezeichnet (Abbara et al., 2016). Erst durch Bildrekonstruktionsalgorithmen werden diese Rohdaten in numerische Werte (Hounsfield-Einheiten, HU) umgewandelt und dadurch die gemessenen Dichtewerte visualisiert (Abbara et al., 2016). Jeder Pixel im späteren CT-Bild entspricht dabei einem Dichtewert. Bei der ersten CT-Untersuchung des Gehirns durch Dr. Hounsfield bewegten sich Strahlenquelle und Detektor entlang einer strikten Linie über den Kopf des Patienten, rotierten anschließend um einen Grad und führten die gleiche Bewegung rückläufig aus, solange bis eine vollständige Abtastung des Kopfes nach einer Rotation von insgesamt 180 Grad gegeben war (Seeram, 2016). Heutzutage wird in der CT-Bildgebung zwischen einer helikalen und einer axialen Scandurchführung unterschieden (Halliburton et al., 2011). Bei der helikalen Bildakquisition wird die Strahlenquelle kontinuierlich um den Patienten bei gleichzeitigem Tischvorschub rotiert. Die axiale Methode hingegen zeichnet sich durch Rotation der Strahlenquelle um 360 Grad oder weniger bei stationärem Verbleib des Tisches aus. Nur zwischen den Perioden der Strahlenquellenrotation findet hier ein Tischvorschub statt. Eine wichtige Neuerung war die Einführung von Multizeilen- oder Multidetektoren-CT-Scannern. Dabei werden bei Rotation von Strahlenquelle und Detektor um den Patienten simultan mehrere Schichten erfasst. Da somit ein größeres Volumen pro Rotation abgetastet werden kann, resultiert dies in einer Abnahme der nötigen Untersuchungszeit. Ein Gütekriterium für die helikale CT-Bildgebung ist der dimensionslose sogenannte Pitch-Faktor (Seeram, 2016). Dieser beschreibt das Verhältnis des Tischvorschubs in mm bei kompletter Umdrehung der Strahlenquelle zur kollimierten Schichtdicke, die mit dem

Detektor erfasst werden kann. Ein Pitch-Faktor von 1 bedeutet somit, dass bei einmaliger Rotation der Strahlenquelle der gesamte Detektorenbereich abgetastet wird. Bei Werten < 1 wird eine mehrmalige Rotation der Strahlenquelle erforderlich, um die gesamte Zeilenbreite abdecken zu können. Es kommt dabei zu einer Überlagerung der bestrahlten Bereiche. Dies ist dementsprechend mit einer erhöhten Strahlenbelastung assoziiert. Für konventionelle CT-Scanner liegt der Pitch-Faktor üblicherweise unterhalb von 1 (Halliburton et al., 2011). Erst durch die Anwendung von sogenannten Dual-Source-CT-Scannern konnten Pitch-Werte > 3 erreicht werden (Halliburton et al., 2011). Bei diesen Scannern, die im Jahre 2006 eingeführt wurden, werden zwei Strahlenquellen und zwei Detektoren im Abstand von 90° voneinander angebracht (Seeram, 2016). Dies erlaubt eine extrem hohe zeitliche Auflösung, die vor allem in der kardialen CT-Bildgebung nützlich ist, da das Herz aufgrund ständiger Bewegung sehr anfällig für Bewegungsartefakte ist.

1.2. Kardiale CT-Angiographie

Im Zeitraum zwischen 1990 und 2013 stieg die Anzahl der durch kardiovaskuläre Erkrankungen verursachten Tode weltweit um 41% an (Timmis et al., 2018) und 2016 waren ischämische Herzerkrankungen die häufigste globale Todesursache (*The top 10 causes of death*, o. J.). Allein in den Mitgliedsstaaten der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) konnten 3,8 Millionen Todesfälle pro Jahr dem Kreis der kardiovaskulären Erkrankungen zugerechnet werden, ermittelt anhand der zuletzt veröffentlichten statistischen Daten der jeweiligen Mitgliedsländer (Timmis et al., 2018). Dies veranschaulicht die zentrale Stellung kardiovaskulärer Erkrankungen in der heutigen Medizin und die zunehmende Bedeutung der kardialen CT-Bildgebung in der Diagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen.

1.2.1. Entwicklung der kardialen CT-Angiographie als diagnostisches Instrument

Die erste Anwendung kardialer CT-Untersuchungen im klinischen Bereich fand um das Jahr 1980 statt (de Roos & Higgins, 2014). Dabei konnte bereits bei ersten Untersuchungen die Nützlichkeit dieses diagnostischen Hilfsmittels zur Detektion diverser struktureller Herzerkrankungen wie Aneurysmen des linken Ventrikels, Vernarbungen des Myokards, Thromben und Aortendissektionen bestätigt werden (de Roos & Higgins, 2014). Seit diesen ersten Applikationen hat sich das Spektrum der kardialen Pathologien, die durch die CT diagnostiziert werden können, deutlich erweitert. Es wurde die Effizienz kardialer Multidetektor-CT-Bildgebung in funktionellen Untersuchungen des rechten und linken Ventrikels,

strukturellen Analysen von Herzklappen, Pulmonalvenen und Bypass-Transplantaten und in der Evaluation kongenitaler Herzerkrankungen bestätigt (Nasis et al., 2013). Als Hauptindikationsgrund für die Durchführung kardialer CT-Bildgebung etablierte sich die koronare CT-Angiographie (CTA) zur Evaluierung der koronaren Herzkrankheit (KHK) (Bastarrika et al., 2009). Erste angiographische Untersuchungen des Herzens wurden durch die Einführung von Multidetektorsystemen (4 Zeilen) im Jahr 1998 begünstigt, die eine höhere zeitliche und räumliche Auflösung als vorherige CT-Systeme ermöglichten (Bastarrika et al., 2009). Damit konnte eine Visualisierung des Lumens und der Wände der Koronargefäße durchgeführt werden, was eine Quantifizierung von Kalzifikation, Stenosegrad und atherosklerotischen Plaques erlaubte (Bastarrika et al., 2009). Der Einsatzbereich der koronaren CTA blieb jedoch aufgrund von mangelnder Bildqualität, bedingt durch Bewegungsartefakte und verstärkte Kalzifikationen, beschränkt. Erst die Einführung von CT-Systemen mit 64 Zeilen förderte die diagnostische Aussagekraft der koronaren Angiographie derart, dass ein hoher negativer prädiktiver Nutzen bezüglich einer KHK nachgewiesen werden konnte (Bastarrika et al., 2009). Dieser hohe negative prädiktive Wert begründete die Bedeutung der koronaren CTA als diagnostisches Hilfsmittel, da bei normaler Morphologie der Koronararterien eine signifikante KHK bei symptomatischen Patienten mit verlässlicher Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

1.2.2. Stellenwert der koronaren CTA

Die Herzkatheterdiagnostik stellt die definitive diagnostische Methode dar, um eine KHK zu bestätigen, und gilt als Referenz zur Beurteilung der Effizienz nicht-invasiver Verfahren (Moss et al., 2017). Aufgrund der interventionellen Natur dieser Untersuchung ist diese mit potentiellen Komplikationen verbunden und sollte deshalb einer strengen Indikationsstellung unterliegen. Es wurde gezeigt, dass in elektiven Herzkatheteruntersuchungen (HKU) nur 41% der Patienten tatsächlich eine relevante Obstruktion der Koronarien von 50% oder mehr zeigten (Patel et al., 2010). Daraus stellte sich die Frage nach alternativen Bildgebungsmethoden, um die Indikation der HKU genauer stellen und damit die diagnostische Ausbeute erhöhen zu können. Als nicht-invasive Untersuchungen haben sich die koronare CTA und funktionelle Verfahren bestehend aus Stress-Elektrokardiographie, Stress-Echokardiographie, Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie, Myokardszintigraphie oder die Stress-Magnetresonanztomographie etabliert (Maroules et al., 2019). Die koronare CTA ist dabei die einzige nicht-invasive Bildgebungsmethode, die eine hinreichende anatomische Abbildung der Koronararterien

erlaubt (Maroules et al., 2019). Die diagnostische Aussagekraft der CTA wird auch anhand statistischer Maßzahlen deutlich, so konnte in der ACCURACY-Studie eine Sensitivität, Spezifität, ein positiver und negativer prädiktiver Wert von jeweils 95%, 83%, 64% und 99% in der Erfassung von Stenosen $\geq 50\%$ durch das 64-Zeilen CT nachgewiesen werden (Budoff et al., 2008). Funktionelle Bildgebungsmethoden hingegen zeigten in entsprechenden Untersuchungen hohe Raten an falsch-positiven Ergebnissen in der Erfassung der KHK (Moss et al., 2017). Diese Torwächterfunktion der koronaren CTA für die Durchführung einer HKU konnte auch kürzlich in einer Studie nachgewiesen werden, wobei der Anteil an Patienten mit normaler Koronarmorphologie in der HKU gesenkt und die diagnostische Ausbeute bei der Identifizierung obstruktiver Anomalien erhöht werden konnte (SCOT-HEART-Untersucher, 2015). Neben dem Einfluss auf die Anzahl und Effektivität der HKU wurde in dieser Studie auch ein zunehmender Wechsel des Therapieregimes bei den Patienten verzeichnet, die zusätzlich zur Standardtherapie eine koronare CTA erhielten (SCOT-HEART-Untersucher, 2015). Somit kommt der koronaren CTA eine zentrale Bedeutung in der klinischen Entscheidungsfindung bei Patienten mit chronischem Koronarsyndrom zu. Darüber hinaus erlaubt die koronare CTA die Identifizierung atherosklerotischer Plaques, auch mit geringerem Stenosegrad, und stellt damit ein wertvolles Werkzeug in der Risikostratifizierung von Patienten dar. So konnte in prospektiven Studien nachgewiesen werden, dass durch die CTA-Untersuchung festgestellte Hochrisiko-Plaques unabhängig vom Stenosegrad als unabhängiger Risikofaktor für ein akutes Koronarsyndrom dienen (Maroules et al., 2019). Zudem wurden funktionelle Verfahren für die kardiale CT-Bildgebung entwickelt, die möglicherweise eine erhöhte Präzision in der Detektion intermediärer Stenosegrade der Koronarien ermöglichen (Maroules et al., 2019). Entsprechend den genannten Eigenschaften wird die koronare CTA als Bildgebungsmethode in aktuellen Leitlinien berücksichtigt. So forderten die aktualisierten NICE-Leitlinien von 2016 eine Einführung der koronaren CTA als Untersuchungsmethode der ersten Wahl bei Patienten mit typischem oder atypischem Brustschmerz oder bei asymptomatischen Patienten mit Ischämiezeichen im Elektrokardiogramm (EKG) und Verdacht auf das Vorliegen einer KHK (Moss et al., 2017). Die ESC-Leitlinien von 2019 bestätigten die koronare CTA als Bildgebungsmethode der ersten Wahl, auf gleicher Ebene mit funktioneller Bildgebung, bei symptomatischen Patienten mit Angina-pectoris-Beschwerden, bei denen nach klinischer Evaluation kein sicherer Ausschluss einer KHK möglich ist (Knuuti et al., 2019).

1.2.3. Strahlenbelastung der kardialen CTA

Neben den genannten Vorteilen der kardialen CTA ist diese auch mit gewissen Gefahren vergesellschaftet. Als besonders problematisch gilt dabei die auf den Patienten einwirkende Strahlenbelastung. Bei den Röntgenstrahlen, die generell bei CT-Untersuchungen emittiert werden, handelt es sich um ionisierende Strahlung, deren Energiegehalt so hoch ist, dass die Bindungsenergie von Elektronen überwunden werden kann und diese aus ihren Orbitalen gelöst werden (Brenner & Hall, 2007). Der häufigste Mechanismus ist dabei, dass Wassermoleküle innerhalb der Zelle ionisiert werden können und daraus Hydroxylmoleküle entstehen, die wiederum eine Schädigung der DNA (Desoxyribonukleinsäure) vermitteln (Brenner & Hall, 2007). Darüber hinaus ist auch eine direkte Ionisierung von DNA-Molekülen möglich (Brenner & Hall, 2007). Üblicherweise werden die dadurch verursachten Schäden durch das Reparatursystem der Zelle beseitigt. Kommt es jedoch zu Doppelstrangbrüchen, kann es durch fehlerbehaftete Reparaturvorgänge zur Induktion von Punktmutationen, Chromosomentranslokationen und Genfusion kommen, die allesamt das Risiko der Krebsentstehung mit sich tragen (Brenner & Hall, 2007). Klinisch verwertbare Beobachtungen zu den Zusammenhängen zwischen Strahlenbelastung und Kanzerogenese ergaben sich anhand der Überlebenden der Atombombenabwürfe von Hiroshima und Nagasaki (Kamiya et al., 2015). Diese Population wird dabei herangezogen, um die Wirkung von ionisierender Strahlung auf den menschlichen Körper zu untersuchen. Gründe hierfür sind die Größe der Kohorte, das Vorkommen verschiedener Geschlechter und Altersstrukturen und die große Bandbreite an absorbierter Strahlung (Kamiya et al., 2015). Um hingegen die Strahlenbelastungswerte einer CT-Untersuchung zu beurteilen, ist eine entsprechende Quantifizierung anhand von Messwerten nötig. Die Verfahren zur Messung der Dosis bei Wechselwirkung von Materie mit ionisierender Strahlung werden dabei unter dem Begriff der Dosimetrie zusammengefasst.

1.3. Dosimetrie

1.3.1. Parameter der Strahlenbelastung

Der Computertomographie-Dosis-Index (CTDI) ist der fundamentale Parameter zur Bestimmung der mit CT-Untersuchungen verbundenen Strahlung (Halliburton et al., 2011). Der CTDI-Wert beschreibt die durchschnittliche absorbierte Dosis entlang der longitudinalen Achse, die bei Entstehung eines tomographischen Bildes bei einmaliger Strahlenexposition

auftreten würde (Halliburton et al., 2011). Die Messung erfolgt während einer axialen CT-Untersuchung, wobei die absorbierte Dosis entlang der Achse durch die Strahlenbreite der Röntgenstrahlen geteilt wird. Als Messinstrument dient dabei eine 100 mm lange Ionisierungskammer, die in einem Polymethyl-Methylacrylat-Phantom (Plexiglas-Phantom) mit 16 oder 32 cm Durchmesser positioniert wird (Halliburton et al., 2011). Um der unterschiedlichen Strahlenverteilung zwischen Zentrum und Peripherie des Körpers in der x-y-Ebene (siehe **Abbildung 1**) Rechnung zu tragen, wird ein gewichteter Faktor $CTDI_w$ eingeführt.

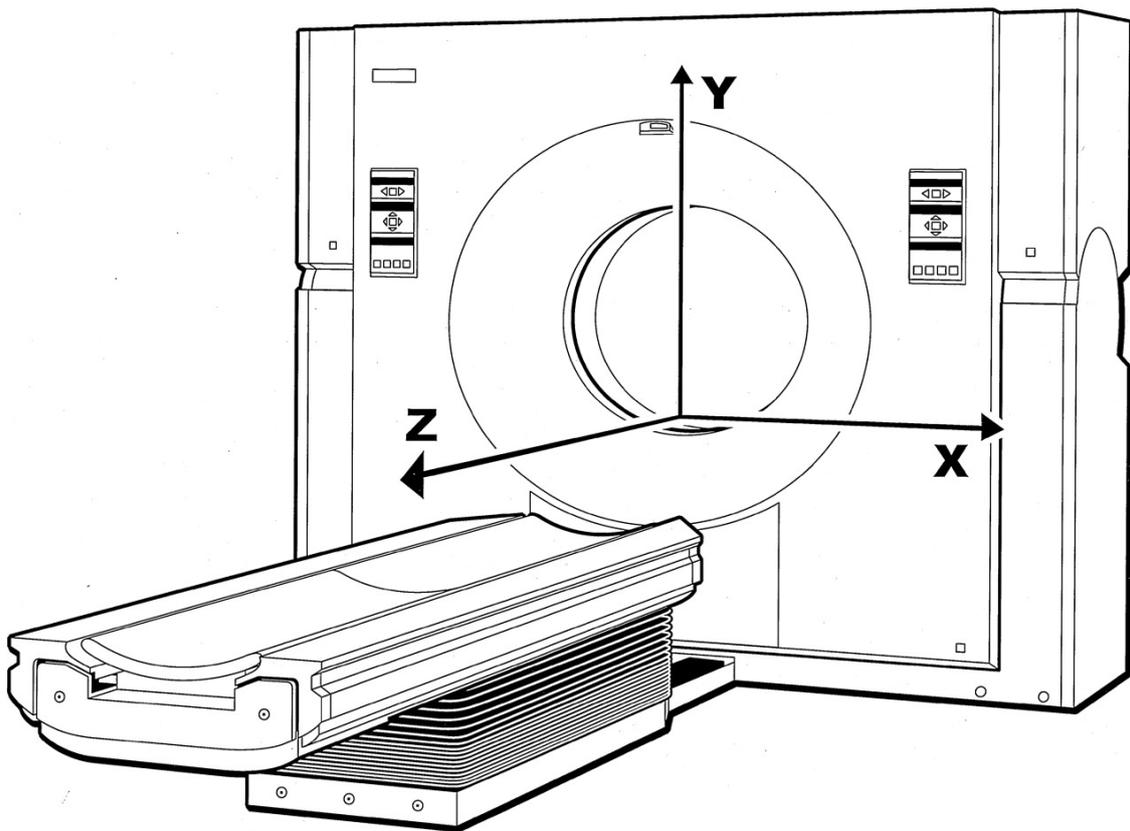


Abbildung 1 Darstellung des Achsensystems mit Verwendung in der Computertomographie (Morin et al., 2003)

Dieser berechnet sich als Summe bestehend aus einem Drittel des $CTDI$ -Wertes, der im Zentrum gemessen wird, und zwei Drittel des $CTDI$ -Wertes, der in der Peripherie bestimmt wird (Halliburton et al., 2011). Da im Rahmen von CT-Protokollen in der Regel eine Serie von CT-Bildern angefertigt wird, ist dementsprechend ein Faktor nötig, der die Überlappung oder Lücken zwischen den CT-Bildern berücksichtigt. Dieser Wert wird mit $CTDI_{vol}$ beschrieben, der das Verhältnis von $CTDI_w$ zum Grad der Überlappung darstellt. Für helikale

CT-Untersuchungen kann der Grad der Überlappung in Form des Pitch-Faktors erfasst werden und somit ergibt sich (Halliburton et al., 2011):

$$\text{CTDI}_{\text{vol, helikal}} = \frac{\text{CTDI}_{\text{w}}}{\text{Pitch - Faktor}}$$

Bei axialen CT-Scans ergibt sich der Grad der Überlappung als Produkt aus der Anzahl der axialen Scans pro Gerätrotation (N) und der Dicke oder Strahlenbreite eines axialen Scans in mm (T) geteilt durch den Tischvorschub pro axialem Scan in mm (I) (Halliburton et al., 2011):

$$\text{CTDI}_{\text{vol, axial}} = \text{CTDI}_{\text{w}} \times \frac{N \times T}{I}$$

Die SI-Einheit von CTDI_{vol} ist Milligray (mGy). Der CTDI_{vol} -Wert erlaubt einen direkten Vergleich der mit verschiedenen Scannern assoziierten Strahlenbelastung, da die Akquisition dieses Indexes unabhängig vom Gerätehersteller auf gleiche Weise durchgeführt wird (Halliburton et al., 2011). Dieser Wert darf jedoch nicht als direktes Maß der Strahlenbelastung angesehen werden, da er unabhängig vom Ausmaß der bestrahlten Körperregion den gleichen Wert besitzt.

Um eine Aussage über die gesamte Strahlendosis, abhängig vom Ausmaß der bestrahlten Region in der z-Achse (siehe **Abbildung 1**), treffen zu können, erfolgt die Bestimmung des Dosis-Längen-Produkts (DLP). Dieses berechnet sich als Produkt aus CTDI_{vol} in mGy und der gesamteten Körperlänge in cm:

$$\text{DLP} = \text{CTDI}_{\text{vol}} \times \text{Scanlänge}$$

1.3.2. Bestimmung der effektiven Dosis

In der klinischen Praxis erfolgt eine Abschätzung der effektiven Dosis (E), SI-Einheit Millisievert (mSv), anhand einer Multiplikation des DLP-Wertes mit einem nach Organ gewichteten Faktor k (Einheit mSv/mGy x cm):

$$E = \text{DLP} \times k$$

Die effektive Dosis erlaubt dabei den Vergleich der Strahlenbelastungswerte jeglicher Untersuchungen mit Verwendung von Röntgenstrahlen (Halliburton et al., 2011). Darüber hinaus kann ein Vergleich mit anderen Formen ionisierender Bestrahlung vorgenommen werden, so z.B. mit nuklearmedizinischen Verfahren oder der umweltbedingten Strahlenbelastung durch Radon oder kosmische Strahlung (Halliburton et al., 2011).

1.3.3. Strahlenbelastungswerte der koronaren CTA

Im Jahr 2007 wurde für CT-Untersuchungen im Allgemeinen über Strahlenbelastungswerte im Bereich von 15 bis 30 mSv für einen einzelnen CT-Scan berichtet (Brenner & Hall, 2007). Im gleichen Zeitraum wurde eine multizentrische, prospektive Studie (PROTECTION I) durchgeführt, die für die koronare CTA eine mediane Dosis von 12 mSv ermittelte (Hausleiter et al., 2009). Dabei konnte eine starke Variabilität in der effektiven Dosis der teilnehmenden Zentren dieser Studie nachgewiesen werden, woraus sich Werte im Bereich von 5 bis 30 mSv ergaben. Für die Überlebenden der Atombombenabwürfe in Japan wurde eine signifikante Erhöhung des Risikos der Krebsentstehung für die Subgruppe mit Dosis-Werten im Bereich von 5 bis 150 mSv festgestellt (Brenner & Hall, 2007). Dabei betrug die gemittelte effektive Dosis dieser Kohorte 40 mSv (Brenner & Hall, 2007), was anhand der PROTECTION I-Studie ungefähr drei bis vier koronaren CTA-Untersuchungen entspricht. Auch in einer theoretischen Modell-Studie konnte bei Anwendung der Monte-Carlo-Simulationsmethode ein Krebsrisiko von 1 zu 143 für 20-jährige Frauen ermittelt werden, die sich hypothetisch einer koronaren CTA mit einem 64-Zeilen-Scanner unterzogen (Einstein et al., 2007). Anhand dieser Daten wird die potentielle Gefahr der Kanzerogenese bei Durchführung der koronaren CTA deutlich. Dabei sind Risikomodelle zur Beschreibung des Zusammenhangs zwischen Strahlenbelastung und biologischer Effekte von Bedeutung. Das vorherrschende Modell ist das lineare Risikomodell ohne Schwellenwert. Dieses geht davon aus, dass selbst kleinste Mengen von absorbierter Strahlung zur Krebsentstehung führen können und die Wahrscheinlichkeit mit zunehmenden Dosen ansteigt (Halliburton et al., 2011). Unter Berufung auf dieses Modell ergibt sich die Notwendigkeit der genauen Abwägung der Risiko-Nutzen-Relation für den Patienten und das Verwenden von Methoden, um die Strahlenbelastung möglichst gering zu halten. In diesem Zusammenhang spielt das ALARA-Prinzip (*As low as reasonable achievable*) eine große Rolle (Prasad et al., 2004). Dabei handelt es sich um einen Grundsatz, der bei jeglichen Verfahren mit Einsatz ionisierender Strahlung berücksichtigt werden sollte. Dieses Prinzip sieht vor, dass unter

Anwendung vertretbarer Mittel eine hinreichende Bildqualität bei möglichst geringer Strahlenbelastung erreicht werden sollte.

1.4. Methoden zur Reduktion der Strahlenbelastung

Um die potentielle Gefahr der Krebsentstehung zu minimieren, gibt es verschiedene Methoden, die eine Reduktion der Dosis in der CT-Bildgebung erlauben. Im Folgenden werden die untersucherabhängigen Möglichkeiten der Strahlenbelastungsreduktion fokussiert vorgestellt. Dabei ist zu beachten, dass sich einige von diesen additiv zueinander verhalten und damit eine Kombination dieser Methoden zu einer verstärkten Reduktion der Dosis führt. Ziel ist es, eine auf den Patienten abgestimmte Scandurchführung zu verwirklichen, um eine hinreichende Bildqualität bei minimaler Strahlenbelastung zu erreichen.

1.4.1. Scanmethoden

Häufig wird in der kardialen CT-Bildgebung eine mittels EKG kontrollierte Strahlenapplikation durchgeführt. Dies ermöglicht die Erstellung oder Rekonstruktion von CT-Bildern zu bestimmten Zeiten des Herzzyklus.

Für die kardiale CTA existiert zum einen die Möglichkeit der retrospektiven helikalen Scandurchführung mit EKG-Kontrolle. Dabei erfolgt eine konstante Strahlenapplikation bei gleichzeitigem Tischvorschub während des gesamten Herzzyklus. Anhand des EKG können die CT-Bilder zu bestimmten Zeitpunkten des Herzzyklus rekonstruiert werden. Aufgrund der gleichmäßigen Bestrahlung unabhängig von Systole und Diastole ist diese Methode wenig störanfällig für Bewegungsartefakte und erlaubt eine Minimierung von störenden Faktoren der Bildqualität. Damit eignet sich diese Methode vor allem für Patienten mit hohen Herzfrequenzen und Arrhythmien (Halliburton et al., 2011). Da eine Rekonstruktion von CT-Bildern üblicherweise nur zu Zeiten des Herzzyklus mit geringer Bewegung des Herzens, v.a. Mitte der Diastole oder Ende der Systole, stattfindet, erlaubt eine Hochregulation des Röhrenstroms zu diesen Zeiten und ein entsprechendes Herabsetzen des Röhrenstroms zu den übrigen Zeiten des Herzzyklus ein gezielteres Einsetzen der Röntgenstrahlung (Halliburton et al., 2011). Es wurden entsprechend Algorithmen entwickelt, die den Röhrenstrom dem EKG-Signal des Patienten anpassen (Halliburton et al., 2011).

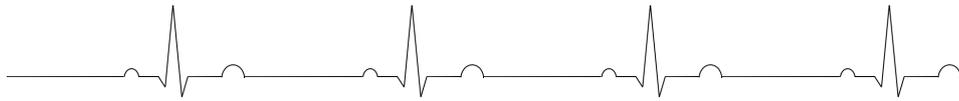
Eine weitere Methode der Scandurchführung ist die prospektive axiale Scanmethode mit EKG-Kontrolle. Hierbei wird nur zu einer vordefinierten Phase innerhalb des R-R-Intervalls mit möglichst geringer Herzbewegung Röntgenstrahlung emittiert (Halliburton et al., 2011).

Es findet eine axiale Bildakquisition statt. Danach erfolgt der Tischvorschub, ohne Applikation von Strahlung, bis wieder der vordefinierte Bereich des Herzzyklus erreicht wird. Dieses Vorgehen wird auch als „*step and shoot*“ bezeichnet. Die Effizienz und damit die Menge an Strahlenbelastung des Patienten wird durch die Anzahl der Tischbewegungen bestimmt und ist somit von der Anzahl und Breite der Zeilen des jeweiligen CT-Systems abhängig (Halliburton et al., 2011). Eine geringe und stabile Herzfrequenz von < 65 Schläge/min ist die Voraussetzung für die Durchführung der prospektiven Scanmethode (Halliburton et al., 2011).

Zudem besteht die Möglichkeit der prospektiven helikalen Scanmethode mit hohem Pitch-Faktor. Durch Verwendung von Dual-Source-CT-Systemen kann die koronare CTA dadurch in sehr kurzen Zeitintervallen von ungefähr 300 Millisekunden stattfinden und benötigt damit nur den Zeitraum einer Diastole für die Darstellung der relevanten Herzstrukturen (Halliburton et al., 2011).

Eine Darstellung der Scanmethoden mit den am EKG orientierten Zeiträumen der Strahlenapplikation findet sich in **Abbildung 2**.

EKG-Signal



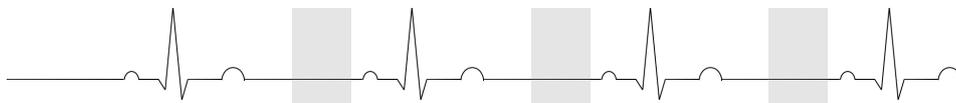
Retrospektive Scanmethode mit EKG-Kontrolle



Retrospektive Scanmethode mit EKG-Kontrolle und Dosis-Modulation



Prospektive Scanmethode mit EKG-Kontrolle



Prospektive helikale Scandurchführung mit hohem Pitch-Faktor

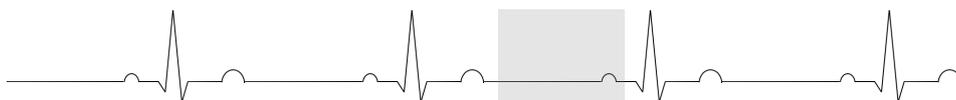


Abbildung 2 Darstellung der unterschiedlichen Scanmethoden und den am Elektrokardiogramm (schwarze Linie) orientierten jeweiligen Zeiträumen der Strahlenapplikation (graue Kästen).

1.4.2. Reduktion der Röhrenspannung

Die angelegte Röhrenspannung kVp (Spitzenwert der Röhrenspannung) sorgt für die Beschleunigung der Elektronen zwischen Kathode und Anode. Umso höher diese angelegt ist, desto größer die Geschwindigkeit der Elektronen bei Auftreffen auf das Anodenmaterial und desto energiereicher die emittierte Röntgenstrahlung. In der klinischen Praxis werden für die

kardiale CT-Bildgebung üblicherweise Röhrenspannungen im Bereich von 70 bis 140 kVp eingesetzt. Die mit der Röhrenspannung assoziierte Strahlenbelastung ist näherungsweise proportional zum Quadrat der angelegten Spannung (Halliburton et al., 2011). Ziel ist es somit, die angelegte Spannung möglichst niedrig zu wählen. Dabei ist zu beachten, dass bei sinkender Röhrenspannung auch die Eindringtiefe der Röntgenstrahlung abnimmt und damit das Bildrauschen zunimmt (Halliburton et al., 2011). Deswegen ist die angelegte Spannung den Körpermaßen des Patienten anzupassen. So werden für übergewichtige Patienten üblicherweise Werte im Bereich von 120 bis 140 kVp verwendet, während Werte im Bereich von 80 bis 100 kVp meist normalgewichtigen Patienten vorbehalten sind (Halliburton et al., 2011).

1.4.3. Iterative Bildrekonstruktion

Die vorherrschende Bildrekonstruktionsmethode in der CT-Bildgebung der letzten Jahrzehnte war die gefilterte Rückprojektion (Stiller, 2018). Dabei werden die Rohdaten der Untersuchung mithilfe einer einmaligen linearen Transformation in die Bilddaten überführt (Stiller, 2018). Bei der iterativen Methodik hingegen findet eine stufenweise Wiederholung der Bildberechnung statt, in der die Ergebnisse des vorherigen Berechnungsschrittes als Grundlage herangezogen werden (Stiller, 2018). Dies beginnt damit, dass aus einer ersten Abschätzung der Bilddaten, die beispielsweise durch eine gefilterte Rückprojektion der ursprünglichen Rohdaten gewonnen wird, künstliche Rohdaten generiert werden (Stiller, 2018). Es findet somit im ersten Schritt der iterativen Bildrekonstruktion eine sogenannte Vorwärtsprojektion statt, in welcher Bilddaten in Rohdaten übersetzt werden (Stiller, 2018). Daraufhin erfolgt ein Vergleich der künstlichen Rohdaten mit den ursprünglichen Rohdaten, in welchem ein Korrekturterm bestimmt wird (Stiller, 2018). Die im ersten Schritt generierten Bilddaten werden entsprechend unter Einberechnung des Korrekturterms mithilfe einer Rückprojektion modifiziert und dienen als Grundlage des nächsten Berechnungsschrittes (Stiller, 2018). Dieses Vorgehen wird wiederholt, bis der Unterschied der Rohdaten ein vordefiniertes Ausmaß erreicht. Bei dem iterativen Vorgehen handelt es sich um eine Optimierungsfunktion, die versucht, den Unterschied der Rohdaten und das Bildrauschen möglichst gering zu halten (Stiller, 2018). Im Vergleich zu den üblichen Rekonstruktionsmethoden erlaubt dies eine gleichbleibende Bildqualität bei geringerer Strahlenbelastung, ohne Verluste in der räumlichen Auflösung (Halliburton et al., 2011).

1.4.4. Stellenwert der Methoden zur Reduktion der Strahlenbelastung

Mit der PROTECTION I-Studie von 2007 wurde erstmals eine weltweite multizentrische Studie durchgeführt, um die Strahlenbelastung und die Anwendung von Methoden zur Reduktion der Strahlenbelastung bei kardialen CTA-Untersuchungen im täglichen klinischen Betrieb zu erfassen (Hausleiter et al., 2009). Abgesehen von der retrospektiven EKG-kontrollierten helikalen Scanmethode, wurden dabei die übrigen Methoden der Strahlenbelastungsreduktion nur bei einem geringen Anteil der Patienten oder gar nicht eingesetzt. Im Anschluss daran wurden zahlreiche prospektive randomisierte Studien mit kleineren Patientenkollektiven durchgeführt, um die Anwendbarkeit und Effizienz der Methoden zur Dosisreduktion zu untersuchen. So konnte in der prospektiven, multizentrischen PROTECTION III-Studie eine gleichbleibende Bildqualität bei Vergleich der prospektiven axialen mit der retrospektiven helikalen Scanmethode nachgewiesen werden, bei gleichzeitiger Reduktion der Strahlenbelastung um 69% (Hausleiter et al., 2012). Für die helikale prospektive Scandurchführung mit hohem Pitch-Faktor wurde wiederum eine Reduktion der Strahlenbelastung von 58% gegenüber konventionellen Scanmethoden (retrospektiv helikal oder prospektiv axial) beobachtet (Deseive, Pugliese, et al., 2015; PROTECTION IV-Studie). In einer weiteren experimentellen Studie mit kleinem Patientenkollektiv wurde eine mittlere Dosis von < 1 mSv für koronare CTA-Untersuchungen mit hohem Pitch-Faktor ermittelt (Achenbach et al., 2010). Anhand dieser Daten wird das Potential der Dosisreduktion durch Anwendung moderner Dosisreduktionsstrategien deutlich. In der PROTECTION II-Studie wurden zwei Subgruppen eines Patientenkollektivs gebildet, die entweder mit einer Röhrenspannung von 100 kVp oder 120 kVp untersucht wurden (Hausleiter et al., 2010). Dabei ergab sich für die Subgruppe mit dem 100 kVp-Untersuchungsprotokoll eine gleichbleibende Bildqualität bei einer insgesamt 31% geringeren Strahlenbelastung im Vergleich zum 120 kVp-Protokoll (Hausleiter et al., 2010). Entsprechend empfehlen die Leitlinien der *Society of Cardiovascular Computed Tomography* (SCCT) eine Senkung der Röhrenspannung auf 100 kVp für Patienten mit einem Maximalgewicht von 100 kg und einer oberen BMI-Grenze von 30 kg/m^2 (Abbara et al., 2016). Für eine Kombination aus sehr niedrigen Röhrenspannungen von 70 kVp und der helikalen Scandurchführung mit hohem Pitch-Faktor wurde sogar eine mittlere effektive Dosis von 0,3 mSv beobachtet (Hell et al., 2014). Die PROTECTION V-Studie beschäftigte sich mit dem Einfluss von iterativen Rekonstruktionsmethoden auf die Strahlenbelastung der koronaren CTA. Dabei konnte bei Vergleich der iterativen Bildrekonstruktion mit gleichzeitiger Röhrenstromreduktion gegenüber den konventionellen Rekonstruktionsmethoden mit gleichbleibendem Röhrenstrom eine

Verringerung der Strahlenbelastung von 29% festgestellt werden, ohne dass es dabei zu einem Verlust an Bildqualität kam (Deseive, Chen, et al., 2015). Die aufgeführten Ergebnisse bezeugen das große Potential der Dosisreduktion durch Anwendung dieser Methoden. Dabei ist zu beachten, dass eine entsprechende Implementierung in den klinischen Alltag eine gewisse technische Ausstattung der CT-Systeme und eine Expertise des untersuchenden Personals voraussetzt. Seit der PROTECTION I-Studie wurde keine große multizentrische Studie mehr durchgeführt, die den aktuellen Stand der kardialen CT-Bildgebung im Hinblick auf die Strahlenbelastung erfasst.

2. Zielsetzung der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die mit der koronaren CTA assoziierte Strahlenbelastung im Rahmen der täglichen klinischen Routine prospektiv zu untersuchen. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass über erhöhte Dosiswerte dieser diagnostischen Methode berichtet wurde. Zurückliegende aktuellere Studien untersuchten die Strahlenbelastung nur an ausgewählten Patientenkollektiven. Damit war unklar, welches Schädigungspotential für den Patienten von der koronaren CTA heutzutage ausgeht und inwieweit technische Neuerungen im klinischen Alltag implementiert wurden und diese zu einer Senkung der Strahlenbelastung beitragen konnten. Darüber hinaus sollte anhand der gewonnenen Daten gezeigt werden, welches Verbesserungspotential für die Durchführung der koronaren CTA in Zukunft besteht.

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign

Die PROTECTION VI-Studie ist eine prospektive, multizentrische, weltweit durchgeführte Studie zur Untersuchung der Strahlenbelastung der kardialen CTA im Rahmen der täglichen klinischen Routine. Die Verwirklichung dieses Vorhabens geschah ohne die finanzielle Unterstützung von Seiten industrieller Konzerne und wurde von der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Klinikums der Universität München initiiert. Als Studienkollektiv dienten dabei diejenigen Patienten, welche im Rahmen der täglichen klinischen Praxis eine kardiale CTA erhielten. Die Ausführung der Untersuchung unterlag dem Standard des jeweiligen Studienzentrums und wurde nicht durch Vorgaben des zentralen Studienlabors beeinflusst.

Das Studienprotokoll wurde von jedem teilnehmendem Zentrum ratifiziert und ebenfalls einer Prüfung durch das lokale Ethikkomitee unterzogen. Ein Exekutiv-Lenkungsausschuss wurde geformt, um das Studiendesign, die Datenregistrierung, die Auswertung und die Veröffentlichung der Ergebnisse zu überwachen. Dieses bestand aus Ärzten mit entsprechender Expertise in den Bereichen kardiale CTA, klinischer Forschung und statistischer Analyse. Die Studie wurde registriert über *clinicaltrials.gov* (NCT02996903).

3.2. Studienendpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie war die Erfassung des DLP, das sich bei Durchführung der kardialen CTA in der täglichen klinischen Routine für den Patienten ergibt. Darüber hinaus sollten weitere Einflussfaktoren auf die Strahlenbelastung wie die Untersuchung in verschiedenen Studienzentren, geographische Unterschiede zwischen Ländern und Kontinenten, Verwendung abweichender CT-Geräte und der Rückgriff auf CT-Geräte unterschiedlicher Hersteller genauer betrachtet werden. Ein weiteres Ziel war die Erfassung der Implementierung von Methoden zur Reduktion der Strahlenbelastung im täglichen klinischen Betrieb und deren Effektivität im Hinblick auf die Reduktion der Strahlenbelastung. Neben diesen genannten Faktoren und deren Einfluss auf den primären Endpunkt sollten der gescannte Körperbereich als Längenmaß bestimmt, die Bildqualität in Bezug zur Strahlenbelastung gesetzt und die Anzahl diagnostischer und nicht-diagnostischer bzw. wiederholter Scans betrachtet werden. Eine Auflistung der primären und sekundären Endpunkte ist in **Tabelle 1** dargestellt.

Endpunkte

Primär

- **Patientenbezogenes DLP der kardialen CTA im täglichen klinischen Betrieb**

Sekundär

- **Abhängigkeit der Strahlenbelastung von**
 - **Studienzentrum**
 - **Herkunftsland**
 - **Kontinent**
- **Bildqualität der kardialen CTA-Bilder in Bezug zur Strahlendosis**
- **Scanlänge der kardialen CTA**

- **Anwendung und Effektivität von Methoden zur Reduktion der Strahlenbelastung**
 - **Scanmethode**
 - **Reduktion der Röhrenspannung**
 - **Iterative Bildrekonstruktion**
- **Bestimmung der effektiven Dosis bei unterschiedlichen Konversionsfaktoren**
- **Häufigkeit diagnostischer und nicht-diagnostischer Scans**

Tabelle 1 Übersichtstabelle mit Auflistung der primären und sekundären Endpunkte.

3.3. Einschluss- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien waren die medizinische Indikation zur Durchführung einer kardialen Bildgebung mit Darstellung der Koronararterien und fokussierter Abbildung des Herzens. Dabei wurden CT-Untersuchungen, die vor einer transfemorale Aortenklappenersatzoperation stattfanden, ausgeschlossen, da diese zusätzlich eine vollständige Darstellung der Aorta erforderlich machen und damit keine Vergleichbarkeit der CT-Protokolle gegeben war. Außerdem wurden alle kardialen CTAs ausgeschlossen, bei denen keine vollständige Abbildung des Herzens gegeben war.

3.4. Rekrutierung der Studienzentren

Als Partner für die Mitwirkung an dieser Studie wurden 435 Kardiologen und Radiologen aus 62 Ländern weltweit schriftlich eingeladen, an der PROTECTION VI-Studie teilzunehmen. Dabei wurde versucht, eine möglichst große Diversität der teilnehmenden Länder und damit Repräsentativität des Studienkollektivs zu erreichen, was wiederum eine hohe Validität der Studie garantieren sollte. Die Auswahl von geeigneten Kollaborateuren geschah dabei anhand verschiedener Eignungsmerkmale: Zum einen wurden Ärzte angeschrieben, die im Zeitraum zwischen Januar 2015 und Dezember 2016 einen wissenschaftlichen Artikel im Bereich der kardialen CT-Bildgebung veröffentlicht hatten sowie ehemalige Mitwirkende der PROTECTION I-Studie (Hausleiter et al., 2009). Darüber hinaus wurden aktive Mitglieder der SCCT angeschrieben.

3.5. Teilnehmende Zentren

Insgesamt nahmen 61 Zentren (42 Universitätskliniken und 19 kommunale Krankenhäuser) aus 32 verschiedenen Ländern an der Studie teil, deren Auflistung in **Tabelle 2** zu finden ist.

Klinik/Studienzentrum	Stadt	Herkunftsland
Diagnóstico Maipú	Buenos Aires	Argentinien
Macquarie University Hospital	Sydney	Australien
Spectrum Radiology Liverpool	Sydney	Australien
Universitair Ziekenhuis	Brüssel	Belgien
Delboni/DASA	Sao Paulo	Brasilien
Heart Institute-InCor	Sao Paulo	Brasilien
Clinica Alemana de Santiago	Santiago	Chile
Clinica Alemana de Temuco	Temuco	Chile
Wuxi People's Hospital	Wuxi	China
University of Montreal	Montreal	Kanada
University of Ottawa Heart Institute	Ottawa	Kanada
University of British Columbia	Vancouver	Kanada
Medizinische Universität	Innsbruck	Österreich
Clínica de la Costa	Barranquilla	Kolumbien
Motol University Hospital	Prag	Tschechische Republik
Aarhus University Hospital	Aarhus	Dänemark
OUH-Svendborg	Svendborg	Dänemark
Turku University Hospital	Turku	Finnland
Klinikum der Universität München	München	Deutschland
CCB	Frankfurt	Deutschland
Deutsches Herzzentrum München	München	Deutschland
Universitätsklinikum Erlangen-Nürnberg	Erlangen	Deutschland
Universitätsklinikum Tübingen	Tübingen	Deutschland
Universitätsklinikum Essen	Essen	Deutschland
Olympion Hospital	Patras	Griechenland
MTA-SE Cardiovascular Imaging Research Group, Heart and Vascular Center	Budapest	Ungarn
MGM New Bombay Hospital	Vashi New Mumbai	Indien
Lady Davis Carmel Medical Center	Haifa	Israel
Centro Cardiologico Monzino	Milan	Italien
Policlinico di Tor Vergata	Rom	Italien
Mie University Hospital	Tsu	Japan
Khalidi Hospital	Amman	Jordanien
American British Cowdray Medical Center Observatory Campus	Mexiko Stadt	Mexiko

American British Cowdray Medical Center Santa Fe Campus	Mexiko Stadt	Mexiko
Instituto Ignacio Chavez Hospital Siena	Mexiko Stadt Leon	Mexiko Mexiko
University Hospital North Norway	Tromsø	Norwegen
Oslo University Hospital Rikshospitalet	Oslo	Norwegen
Complejo Hospitalario San-Pablo	Surco	Peru
Hospital da Luz	Lissabon	Portugal
Al Wakra Hospital	Doha	Katar
Federal Center of Medicine and Rehabilitation	Moskau	Russland
Prince Sultan Cardiac Center	Burydah	Saudi-Arabien
Dr Erfan and Bagedo Hospital	Jeddah	Saudi-Arabien
Asan Medical Center	Seoul	Südkorea
Gangnam Severance Hospital	Seoul	Südkorea
Ilsan Hospital	Goyang-si	Südkorea
Hospital Val d'Hebron	Barcelona	Spanien
Leiden University Medical Center	Leiden	Niederlande
University of Edinburgh	Edinburgh	UK
Royal Bournemouth Hospital	Bournemouth	UK
Capital Cardiology Associates	Albany	USA
Minneapolis Heart Institute	Minneapolis	USA
Deborah Heart and Lung Center	Browns Mills	USA
Loyola University Medical Center	Maywood	USA
San Antonio Military Medical	San Antonio	USA
Fairfax Radiological Consultants	Fairfax	USA
National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health	Bethesda	USA
Houston Methodist Hospital	Houston	USA
Long Beach VA Healthcare System	Long Beach	USA
Walter Reed National Military Medical Center	Bethesda	USA

Tabelle 2 Auflistung der teilnehmenden Studienzentren

3.6. Datenerhebung und Analyse

3.6.1. Patientenrekrutierung und übermittelte Daten

Die Studienzentren wurden aufgefordert, während eines Monats klinischer Tätigkeit alle Patienten, die einer kardialen CTA-Untersuchung unterzogen wurden, konsekutiv in die Studie einzuschließen. Als gültiger Akquisitionszeitraum galt dabei die Zeitspanne von März bis Dezember 2017. Voraussetzung für die Teilnahme der Patienten war die Erfüllung der Einschlusskriterien. Das lokale Ethikkomitee der jeweiligen Institution führte eine Begutachtung des Forschungsvorhabens durch und entschied über die Notwendigkeit zur Einreichung eines Vollantrages mit entsprechender Überprüfung oder stellte aufgrund des niedrigen Risikos der Studie eine Verzichtserklärung aus. In der aktuellen Studie nahmen so ausschließlich Zentren mit positivem lokalem Ethikvotum teil. Für kanadische und US-amerikanische Studienzentren bestand die Möglichkeit der Abwicklung des Ethikvotums über die Teilnahme an einem zentralisierten Prozess über das *Centralized Institutional Review Board* (IRB), welches durch die *National Institutes of Health* (NIH) in Bethesda, Maryland, eingerichtet wurde. Nach entsprechender Aufklärung und Unterzeichnung des vom jeweiligen Zentrum erstellten Aufklärungsbogens war der Patient in die Studie eingeschlossen. Es wurde keine weitere klinische Verlaufsbeobachtung der Patienten über die kardiale CTA-Untersuchung hinaus durchgeführt.

Die zu übermittelnden Daten bestanden aus einem ausgefüllten Fragebogen, einem CT-Datensatz mit den Bildern der kardialen CTA-Untersuchung und einem CT-Protokoll, welche in pseudonymisierter Form versendet wurden. Der Fragebogen wurde dabei von einem Kardiologen, Radiologen oder einem Radiologisch-technischen Assistenten ausgefüllt. Die **Abbildung 3** zeigt den Fragebogen der PROTECTION VI-Studie, der in gleicher Form den Studienzentren übermittelt wurde.



PROTECTION VI Study

Prospective Multicenter Registry On Radiation Dose Estimates
Of Cardiac CT Angiography IN Daily Practice in 2017

Patient or Study ID: _____ Hospital: _____																															
INDICATION FOR CARDIAC CTA (CCTA) <input type="checkbox"/> Coronary CTA <input type="checkbox"/> Coronary artery bypass evaluation <input type="checkbox"/> Pre or post electrophysiology (EP) study <input type="checkbox"/> other: _____ Symptoms <input type="checkbox"/> none <input type="checkbox"/> acute chest pain <input type="checkbox"/> dyspnea, NYHA _____ <input type="checkbox"/> other: _____	PATIENT CHARACTERISTICS Sex: <input type="checkbox"/> male <input type="checkbox"/> female Age: _____ years Height: _____ <input type="checkbox"/> m <input type="checkbox"/> ft/in Weight: _____ <input type="checkbox"/> kg <input type="checkbox"/> lb Cardiovascular risk profile <input type="checkbox"/> hypertension <input type="checkbox"/> diabetes <input type="checkbox"/> dyslipidemia <input type="checkbox"/> current tobacco use <input type="checkbox"/> positive family history																														
BETABLOCKERS <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> on continuous betablocker medication <input type="checkbox"/> for CTA only (<input type="checkbox"/> i.v. <input type="checkbox"/> p.o.)	HEART RHYTHM AND RATE Heart rhythm: <input type="checkbox"/> Sinus rhythm <input type="checkbox"/> AFib <input type="checkbox"/> Other Mean heart rate during scan: _____ bpm																														
CT SYSTEM Manufacturer: <input type="checkbox"/> GE <input type="checkbox"/> Philips <input type="checkbox"/> Siemens <input type="checkbox"/> Toshiba <input type="checkbox"/> Other: _____ Name of CT scanner: _____ Number of slices: <input type="checkbox"/> 16 <input type="checkbox"/> 24 <input type="checkbox"/> 32 <input type="checkbox"/> 40 <input type="checkbox"/> 64 <input type="checkbox"/> 80 <input type="checkbox"/> 128 <input type="checkbox"/> 160 <input type="checkbox"/> 192 <input type="checkbox"/> 256 <input type="checkbox"/> 320																															
CTA-TECHNIQUE <input type="checkbox"/> helical without ECG-gating <input type="checkbox"/> retrospective ECG-gating helical <input type="checkbox"/> prospective ECG-triggering → <input type="checkbox"/> Axial (sequential) scanning OR <input type="checkbox"/> High-pitch scanning helical																															
USE OF DOSE-SAVING ALGORITHMS <input type="checkbox"/> ECG-controlled dose pulsing <input type="checkbox"/> Tube voltage reduction (voltage set to _____ kVp) <input type="checkbox"/> Attenuation-based dose modulation <input type="checkbox"/> other(s): _____																															
ITERATIVE IMAGE RECONSTRUCTION Application of iterative image reconstruction (IR)? <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> unknown → if yes, name IR algorithm(s): _____ and chosen level (if selectable): _____																															
Physician present during examination? <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no																															
CTDI_{vol} (CCTA only): _____ mGy DLP (CCTA only): _____ mGy-cm Contrast medium: _____ ml CTDI_{vol} (total scan): _____ mGy DLP (total scan): _____ mGy-cm																															
Diagnostic evaluability <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;"></th> <th style="width: 15%;">excellent</th> <th style="width: 15%;">intermediate</th> <th style="width: 15%;">non-diagnostic (*)</th> <th style="width: 25%;">(*) If non-diagnostic, select reason:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RCA</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> _____</td> <td>1 - severe motion artifact</td> </tr> <tr> <td>Left main</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> _____</td> <td>2 - extensive coronary calcification</td> </tr> <tr> <td>LAD</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> _____</td> <td>3 - severe image noise</td> </tr> <tr> <td>LCx</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> _____</td> <td>4 - insufficient contrast</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>or state other reasons</td> </tr> </tbody> </table>			excellent	intermediate	non-diagnostic (*)	(*) If non-diagnostic, select reason:	RCA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	1 - severe motion artifact	Left main	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	2 - extensive coronary calcification	LAD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	3 - severe image noise	LCx	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	4 - insufficient contrast					or state other reasons
	excellent	intermediate	non-diagnostic (*)	(*) If non-diagnostic, select reason:																											
RCA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	1 - severe motion artifact																											
Left main	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	2 - extensive coronary calcification																											
LAD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	3 - severe image noise																											
LCx	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____	4 - insufficient contrast																											
				or state other reasons																											
Repetition of Cardiac CTA? <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> yes, why? _____ (please use extra sheet for 2 nd scan)																															
Comments: (please use separate page)																															

Abbildung 3 Fragebogen der PROTECTION VI-Studie

Der Fragebogen der PROTECTION VI-Studie lässt sich in verschiedene Abschnitte gliedern: Im Kopf des Fragebogens waren patientenbezogene Daten anzugeben. Zunächst finden sich im linken oberen Abschnitt Informationen zu Untersuchungsindikation und Symptomen bei Aufnahme. Als Hauptindikationen wurden dabei die Untersuchung der nativen Koronararterien, die Untersuchung von koronaren Bypass-Grafts sowie eine Untersuchung vor oder nach elektrophysiologischen Studien abgefragt. Als Symptome waren die klassischen Symptome der koronaren Herzkrankheit (Dyspnoe inklusive *New*

York Health Association-Klassifikation (NYHA-Klassifikation) sowie Angina Pectoris) anzugeben. Die Benennung von zusätzlichen Symptomen war ebenfalls möglich. Allgemeine Patienteninformationen bestanden aus Körpergröße, Gewicht, Geschlecht und den klassischen Faktoren des kardiovaskulären Risikoprofils (Arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus, Dyslipidämie, Nikotinkonsum und positive Familiengeschichte). Darüber hinaus wurde die aktuelle Medikation mit β -Blockern abgefragt und eine Aussage zur etwaigen Verabreichung während der Untersuchung und der Verabreichungsform (oral oder intravenös) getätigt. Bei dem Herzrhythmus war zwischen den Items „Sinusrhythmus“, „Vorhofflimmern“ und „Anderer“ zu unterscheiden und zusätzlich wurde eine Angabe der Herzfrequenz gefordert. Im mittleren Bereich des Fragebogens wurden technische Daten abgefragt. Dabei wurde bei den CT-Herstellern zwischen „Toshiba“, „Siemens“, „Philips“ und „GE“ als den vier Hauptvertreibern unterschieden. Zusätzlich sollte der genaue Name des CT-Geräts sowie die Anzahl der Detektorzeilen angegeben werden. Für die Scan-Methode wurden die Items „helikal ohne EKG-Kontrolle“, „retrospektiv helikal mit EKG-Kontrolle“ und „prospektiv mit EKG-Kontrolle“, unterteilt in „prospektiv axial“ und „prospektiv mit hohem Pitch-Faktor“, aufgelistet. Ein weiterer Bestandteil war die Abfrage von Methoden zur Reduktion der Strahlenbelastung. Dabei war zwischen der „EKG-kontrollierten Strahlenapplikation“, der „schwächungsbasierten Strahlenapplikation“ und der „Reduktion der Röhrenspannung“ mit Angabe des kVp-Wertes als Hauptreduktionsmaßnahmen auszuwählen. Zudem sollte eine Aussage über die Verwendung von iterativer Bildrekonstruktion mit Angabe des verwendeten Algorithmus und Intensitätsstufe getätigt werden. Als letzter Parameter der Untersuchungsdurchführung wurde die Anwesenheit eines Arztes (Radiologe oder Kardiologe) während der kardialen CTA erfragt. Um den primären Endpunkt der Studie erfassen zu können, waren $CTDI_{vol}$ und DLP als zentrale Parameter der Strahlenbelastung anzugeben, jeweils sowohl bezogen auf die kardiale CTA-Untersuchung als auch auf den ganzen Scan. Darüber hinaus sollte die verwendete Menge an Kontrastmittel angegeben werden. Im letzten Abschnitt des Fragebogens wurde die qualitative Bildqualität der Koronararterien mit Hilfe der Kategorien „exzellent“, „intermediär“ und „nicht-diagnostisch“ durch den zuständigen Kardiologen oder Radiologen des jeweiligen Zentrums bewertet. Wurde eine Koronararterie als „nicht-diagnostisch“ eingestuft, sollte ein Grund für die nicht mögliche Auswertbarkeit aufgeführt werden, wobei als Hauptursache zwischen „schweres Bewegungsartefakt“, „Kalzifikation der Koronarien“, „schweres Bildrauschen“ und „insuffizienter Kontrast“ auszuwählen war. Bei Wiederholung der kardialen CTA-Untersuchung sollte dies am Ende des Fragebogens

mit Wiederholungsgrund angegeben und Einzelheiten der Wiederholungsuntersuchung auf einem weiteren Fragebogen notiert werden.

Die Daten wurden an das zentrale Studienlabor übermittelt, wo eine Auswertung bezüglich der primären und sekundären Endpunkte der Studie stattfand. Alle Daten wurden in pseudonymisierter Form versendet, wobei die CT-Datensätze digital auf externen Festplatten oder DVDs (*digital video disc*) und die Fragebögen in ausgedruckter Form zu verschicken waren.

3.6.2. Auswertung von Strahlenbelastung und Bildqualität

Die Quantifizierung der Strahlenbelastung wurde anhand der Parameter $CTDI_{vol}$ und DLP durchgeführt. $CTDI_{vol}$ und DLP wurden von den lokalen Untersuchern jeweils aus dem Scan-Protokoll entnommen, welches automatisch nach jedem CT-Scan erstellt wird. Die mit der Angiographie assoziierte effektive Dosis errechnet sich durch Multiplikation des DLP mit einem nach Organ gewichteten Faktor, der sich auf den Thoraxbereich (Shrimpton et al., 2006) oder auf das Herz (Trattner et al., 2018) bezieht. Neben der Bestimmung der Strahlenbelastung stellt die Erfassung der Bildqualität eine weitere wichtige Säule dar, um die Effizienz und Durchführbarkeit technischer Neuerungen in der kardialen CTA zu beurteilen. Die Beurteilung der diagnostischen Aussagekraft der vier Hauptäste der Koronararterien (linke Koronararterie (LCA), *Ramus interventricularis anterior* (RIVA), *Ramus circumflexus* (RCX), rechte Koronararterie (RCA)) erfolgte durch die ärztlichen Mitarbeiter der jeweiligen Studienzentren. In der weiteren Beurteilung wurde eine kardiale CTA-Untersuchung als nicht-diagnostisch gewertet, sobald eine Koronararterie als nicht-diagnostisch klassifiziert wurde. Diese Klassifikation in nicht-diagnostisch war zu wählen, wenn beispielsweise Gefäßstrukturen verzerrt waren oder eine Diskontinuität durch Rekonstruktionsartefakte bestand. Die quantitative Auswertung der Bildqualität fand im zentralen Studienlabor statt. Dabei wurden die CT-Bilder bei einer Schichtdicke von 1 mm ausgewertet und als Parameter die Signalintensität, das Bildrauschen, das Kontrast-Rausch-Verhältnis und das Signal-Rausch-Verhältnis bestimmt. Die Signalintensität wurde als gemittelter CT-Schwächungswert mit Hounsfield-Einheiten anhand einer zirkulären Region innerhalb des linken Ventrikels erfasst. Das Bildrauschen (BR) errechnet sich durch die gemittelte Standardabweichung des CT-Schwächungswertes in dieser zirkulären Region. Das Kontrast-Rausch-Verhältnis (KRV) beschreibt die Differenz zwischen dem CT-Schwächungswert innerhalb des linken Ventrikels und der lateralen Wand des linken Ventrikels, jeweils gemessen über eine zirkuläre Region, geteilt durch das Bildrauschen. Das Signal-Rausch-Verhältnis (SRV) errechnet sich durch Division der Signalintensität des linken Ventrikels durch das

Bildrauschen. In **Tabelle 3** ist eine Auflistung der verschiedenen quantitativen Bildparameter mit entsprechender Berechnung dargestellt:

Quantitativer Bildparameter	Abkürzung	Berechnung/Messung
Signalintensität, HU	S_L, S_W	Messung über zirkuläre Region innerhalb des linken Ventrikels (S_L) bzw. der Ventrikelwand (S_W)
Bildrauschen, HU	BR	Messung über zirkuläre Region innerhalb des linken Ventrikels
Kontrast-Rausch-Verhältnis, [-]	KRV	$KRV = \frac{S_L - S_W}{BR}$
Signal-Rausch-Verhältnis, [-]	SRV	$SRV = \frac{S_L}{BR}$

Tabelle 3 Berechnung der Bildparameter der quantitativen Bildqualität

Die Erhebung der Signalintensitäten innerhalb des linken Ventrikels und der lateralen Wand des linken Ventrikels ist beispielhaft in **Abbildung 4** dargestellt. Für die schwarze zirkuläre Region in **Abbildung 4** ergab sich eine gemittelte Signalintensität S_L von 511 HU und eine gemittelte Standardabweichung, also ein Bildrauschen, von 18 HU.



Abbildung 4 Erhebung der Signalintensitäten innerhalb des linken Ventrikels und in der Wand des linken Ventrikels bei quantitativer Auswertung einer kardialen CTA, schwarze zirkuläre Region: Signalintensität innerhalb des linken Ventrikels, weiße zirkuläre Region: Signalintensität innerhalb der Wand des linken Ventrikels

3.6.3. Bestimmung des Ausmaßes der bestrahlten Körperregion

Ein weiteres Qualitätskriterium der kardialen CTA war das Ausmaß der bestrahlten Körperregion. Dieses wurde anhand der Tischpositionen des CT-Geräts als Längenmaß bestimmt und wird in den nachfolgenden Ausführungen als Scanlänge bezeichnet. Die Größe des Herzens wurde anhand anatomischer Strukturen errechnet. Dabei wurde die Differenz der Tischpositionen zwischen dem CT-Bild mit Darstellung des linken Hauptstammes (**Abbildung 5**, weißer Pfeil) und dem CT-Bild mit Darstellung der Herzspitze berechnet. In den Untersuchungen, in denen die Herzspitze nicht die kaudalste Struktur des Herzens bildete, wurde der kontrastierte *Ramus interventricularis posterior* als Referenzpunkt zur Bestimmung der Herzgröße gewählt (**Abbildung 5**, weißer Kreis). Die **Abbildungen 4 und 5** beziehen sich auf den gleichen Patienten und sollen beispielhaft das Vorgehen der quantitativen Auswertung zeigen.

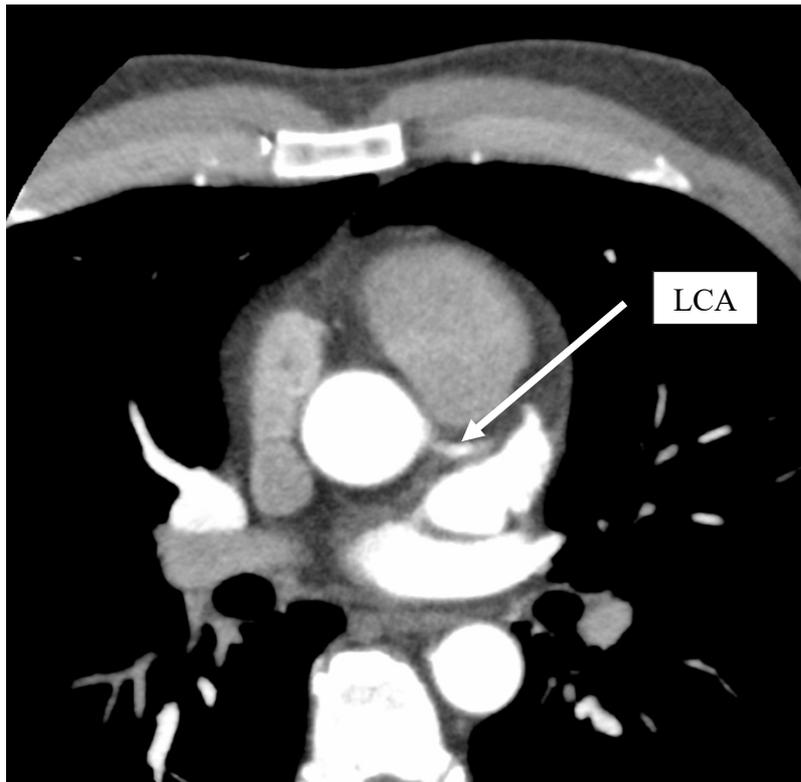


Abbildung 5 Axiale Aufnahmen einer kardialen CTA zur Bestimmung der Tischpositionen mit Abgang des linken Hauptstammes aus der Aorta (markiert durch weißen Pfeil) und Darstellung des *Ramus interventricularis posterior* (weißer Kreis), LCA = Hauptstamm der linken Koronararterie

3.6.4. Statistische Methoden

Kontinuierliche Variablen werden als Medianwerte mit Interquartilabständen, kategoriale Variablen als Zahlenwerte mit Prozentangaben dargestellt. Der Test auf Normalverteilung wurde mittels Shapiro-Wilk-Test durchgeführt. Der Vergleich zweier Gruppen wurde mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-U-test oder mit dem χ^2 -Test durchgeführt. Ein Vergleich bei mehr als zwei Gruppen wurde mittels Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Die multivariate lineare Regressionsanalyse wurde mit stufenweiser Variablenelimination durchgeführt, um unabhängige Einflussfaktoren des DLP zu identifizieren. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angenommen. Die statistische Auswertung wurde mit R Version 3.4.1 durchgeführt.

4. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der PROTECTION VI-Studie von 2017 detailliert vorgestellt. Die Ergebnisse der PROTECTION I-Studie von 2007 (Hausleiter et al., 2009) dienen als Referenzpunkt für den Fortschritt in der Durchführung der kardialen CTA und werden vergleichend gegenübergestellt.

4.1. Patientendaten und Informationen zu Studienzentren

In der PROTECTION VI-Studie wurden 4502 Patienten aus 61 Studienzentren und 32 verschiedenen Ländern in das Studienkollektiv aufgenommen. Das mediane Patientenalter lag bei 60 Jahren mit einem Interquartilabstand (IQA) von 51 - 69 Jahren und als *Body Mass Index* (BMI) wurde ein Medianwert von 26,8 kg/m² (IQA 24,1 - 30,1 kg/m²) ermittelt. Ein Überwiegen des männlichen Geschlechts konnte mit einem Prozentsatz von 58% (2623 Patienten) festgestellt werden. Die Evaluation der Koronararterien stellte mit einem Anteil von 89% den häufigsten Indikationsgrund für die Durchführung der kardialen CTA dar. Die relative Häufigkeit der Evaluation von Bypass-Transplantaten der Koronararterien, *Coronary Artery Bypass Grafting* (CABG), unterscheidet sich zwischen beiden PROTECTION-Studien (PROTECTION I: 12%; PROTECTION VI: 3%), sodass auch die absolute Anzahl dieser Untersuchungsindikation im Jahr 2017 (122 Patienten) derjenigen von 2007 unterlag (225 Patienten). Vor oder nach elektrophysiologischen (EP) Untersuchungen wurde die kardiale CTA im Jahr 2017 bei einem geringen Anteil der Patienten von 4% durchgeführt. Als dominierender Herzrhythmus war der Sinusrhythmus in 90% der Fälle (4055 Patienten) zu

verzeichnen, bei einer medianen Herzfrequenz von 60 Schläge/min (IQA 55 - 67 Schläge/min). β -Blocker wurden mit einer relativen Häufigkeit von 66% (2973 Patienten) verabreicht. Bei den Studienzentren von PROTECTION VI wurde eine mediane Erfahrung in der Durchführung einer kardialen CTA von 10,5 Jahren (IQA 7,0 -13,0 Jahre) und eine mediane Anzahl von 51 Untersuchungen pro Monat (IQA 27 - 93 Untersuchungen pro Monat) erhoben. In beiden Studienkollektiven war eine Verwendung moderner CT-Geräte zu verzeichnen, wobei bei PROTECTION I ein Überwiegen des 64-Zeilen-CT mit einem Anteil von 96% festgestellt werden konnte, während 2017 bei 91% der Patienten CT-Systeme mit 128 Zeilen oder mehr verwendet wurden. Bei den vier Hauptvertreibern waren die CT-Geräte von Siemens mit einem prozentualen Anteil von 48% (2160 Patienten) die am häufigsten verwendeten Geräte, gefolgt von General Electric (GE) mit einer relativen Häufigkeit von 26% (1168 Patienten). Die CT-Systeme von Toshiba und Philips wurden mit einem Anteil von rund 13% (600 bzw. 574 Patienten) etwa gleich häufig eingesetzt. Die Patientencharakteristika und Charakteristika der Studienzentren von PROTECTION VI und PROTECTION I sind in **Tabelle 4** dargestellt.

	PROTECTION I	PROTECTION VI
	2007	2017
	(1965 Patienten)	(4502 Patienten)
Patientencharakteristik		
Alter, Jahre	n.v.	60 (51 - 69)
Männliches Geschlecht, % (n)	n.v.	58 (2623)
Körpergröße, m	1,70 (1,63 - 1,77)	1,70 (1,60 - 1,80)
Körpergewicht, kg	77 (66 - 87)	78 (67 - 90)
BMI, kg/m²	26,2 (23,8 - 28,8)	26,8 (24,1 - 30,1)
Indikation, % (n)		
Evaluation der Koronararterien	82 (1611)	89 (4006)
EP-Planungsstudie	2 (38)	4 (177)
CABG	12 (225)	3 (122)
Andere	4 (91)	4 (197)
Medikation mit β-Blockern, % (n)		
Keine	42 (828)	33 (1501)

Kontinuierlich peroral	12 (233)	13 (603)
Nur für CTA	46 (904)	53 (2370)
Unbekannt	0	0,6 (28)
Sinusrhythmus, % (n)	95 (1874)	90 (4055)
Herzfrequenz, Schläge/min	61 (55 - 75)	60 (55 - 67)
Charakteristika der Studienzentren		
Erfahrung in kardialer Bildgebung, Jahre	3 (1,5 - 5,5)	10,5 (7,0 - 13,0)
CTAs pro Monat, n	26 (10 - 46)	51 (27 - 93)
CT-System, % (n)		
16-Zeilen CT	4 (72)	0
64-Zeilen CT	96 (1893)	9 (387)
≥ 128-Zeilen CT	n.v.	91 (4115)
CT-Hersteller, % (n)		
GE	24 (466)	26 (1168)
Philips	8 (159)	13 (574)
Siemens	59 (1155)	48 (2160)
Toshiba	9 (185)	13 (600)

Tabelle 4 Patientencharakteristika und Charakteristika der Studienzentren für PROTECTION I (2007) und PROTECTION VI (2017). Dargestellte Werte entsprechen Medianwerten (Interquartilabstand) oder Prozentangaben (Anzahl der Patienten). CABG: Bypasstransplantate der Koronararterien, EP: Elektrophysiologische Verfahren, GE: General Electric, n.v.: nicht verfügbar; Die Indikation "Andere" umfasste u.A. *triple-rule-out* CTs, Darstellungen der kardialen Anatomie und koronarer Anomalien.

4.2. Strahlenbelastung

In der PROTECTION VI-Studie wurde ein medianes DLP von 252 mGy x cm (IQA 154 - 412 mGy x cm) für die kardiale CTA-Untersuchung ermittelt. Bei Betrachtung der koronaren CTA (4006 Patienten), also Bildgebungen mit der Indikation zur Darstellung der Herz-Kranzgefäße, ergab sich ein geringerer Medianwert DLP_{total} von 246 mGy x cm (IQA 153 - 402 mGy x cm). Bei alleiniger Untersuchung der DLP-Werte der koronaren CTA, ohne Berücksichtigung von weiteren Aufnahmen, die der initialen topographischen Darstellung der Herzstrukturen oder der Graduierung der Kalzifikation der Herz-Kranzgefäße dienen, wurde ein Wert DLP_{CTA} von 195 mGy x cm (IQA 110 - 338 mGy x cm) ermittelt. Dies entspricht 79% des vorherigen Wertes DLP_{total} für die

Gesamtuntersuchung. Eine Übersicht der Strahlenbelastungswerte für die koronare CTA-Untersuchung aus PROTECTION I und PROTECTION VI ist in **Tabelle 5** dargestellt. Für die Berechnung der effektiven Dosis wurde die Verrechnung mit einem Organgewichtungsfaktor durchgeführt, wobei hierbei unterschiedliche Konversionsfaktoren angewendet werden können. Diese sind der für allgemeine CT-Untersuchungen des Thorax als Standardfaktor etablierte Faktor $k = 0,014 \text{ mSv/mGy} \times \text{cm}$ (Shrimpton et al., 2006) sowie der erst kürzlich beschriebene Konversionsfaktor mit herzspezifischer Organgewichtung $k = 0,026 \text{ mSv/mGy} \times \text{cm}$ (Trattner et al., 2018). Daraus ergab sich eine effektive Dosis von 2,7 mSv für den thoraxbezogenen und 5,1 mSv für den herzbezogenen Faktor.

	PROTECTION I	PROTECTION VI	p-Wert
	2007	2017	
	(1611 Patienten)	(4006 Patienten)	
DLP_{total}, mGy x cm	n.v.	246 (153 - 402)	n.v.
CTDI_{volCTA}, mGy	54 (38 - 74)	14 (8 - 24)	< 0,001
DLP_{CTA}, mGy x cm	885 (560 - 1239)	195 (110 - 338)	< 0,001
Regionales DLP, mGy x cm			
Europa	814 (537 - 1151)	176 (93 - 312)	< 0,001
Nordamerika	993 (292 - 1343)	199 (124 - 340)	< 0,001
Latein- und Südamerika	1556 (711 - 1932)	295 (189 - 624)	< 0,001
Mittlerer Osten	1799 (1482 - 2138)	244 (132 - 400)	< 0,001
Ostasien und Australien	940 (599 - 1130)	169 (96 - 276)	< 0,001

Tabelle 5 Gegenüberstellung von Strahlenbelastungswerten der koronaren CTA für PROTECTION I (2007) und PROTECTION VI (2017). Dargestellte Werte entsprechen Medianwerten mit Interquartilabstand in Klammern. n.v.: nicht verfügbar

Der mediane DLP_{CTA}-Wert von 2017 wurde in Relation zu den entsprechenden Ergebnissen der PROTECTION I-Studie (DLP_{CTA} = 885 mGy x cm, IQA 560 - 1239 mGy x cm) gesetzt. Dabei ergab sich eine signifikante Reduktion der Strahlenbelastung von 78% ($p < 0,001$) (siehe **Abbildung 6**). Zudem wurde eine Berechnung des DLP_{CTA}-Wertes für jedes Studienzentrum der PROTECTION VI-Studie durchgeführt. Hier zeigte sich ein 37-facher Unterschied zwischen dem Zentrum mit dem niedrigsten medianen DLP_{CTA}-Wert und dem Zentrum mit dem höchsten medianen DLP_{CTA}-Wert (57 mGy x cm vs. 2090 mGy x

cm). Im Jahr 2007 wurde noch ein 7-facher Unterschied zwischen den medianen Extremwerten der Strahlenbelastung festgestellt (331 mGy x cm vs. 2146 mGy x cm). Sowohl das mediane DLP_{CTA} aller Patienten als auch des jeweiligen Studienzentrums ist in **Abbildung 6** für beide Studien vergleichend gegenübergestellt.

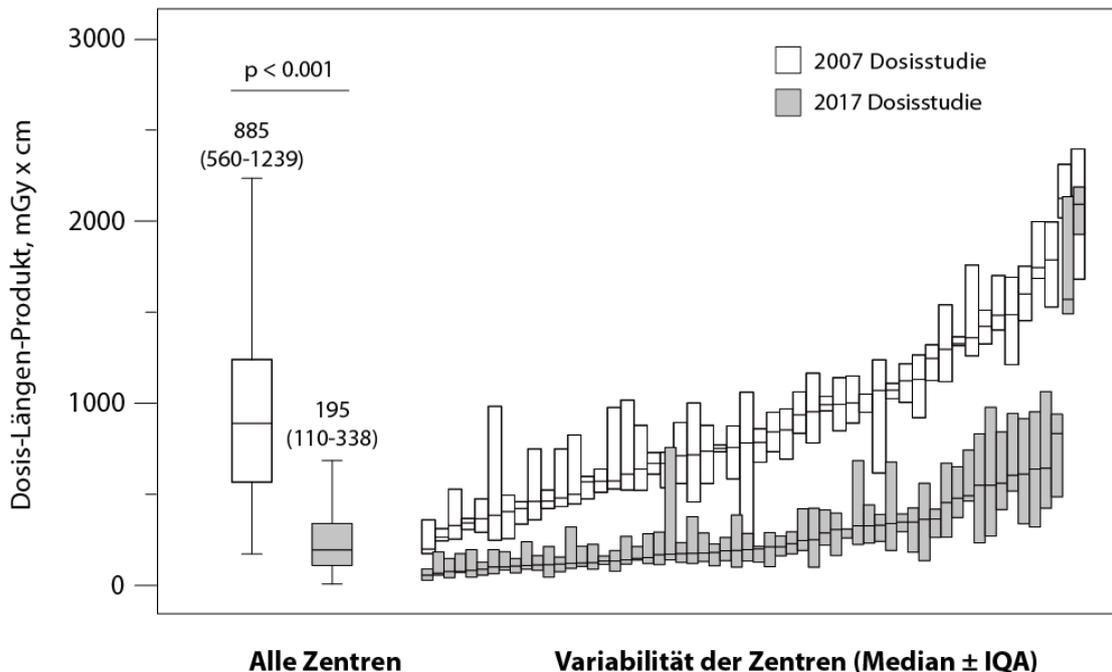


Abbildung 6 Darstellung des mit der koronaren CTA assoziierten DLP und dessen Variabilität in Abhängigkeit vom Studienzentrum für PROTECTION I (2007) und PROTECTION VI (2017). Links: DLP aller koronaren CTA-Untersuchungen für PROTECTION I (2007) und PROTECTION VI (2017), Rechts: Abbildung des DLP der koronaren CTA in Abhängigkeit vom Studienzentrum für PROTECTION I (2007) und PROTECTION VI (2017). Horizontale Linien zeigen den Medianwert des DLP, die Balken illustrieren den Interquartilabstand (siehe Zahlenwerte). Die Fehlerbalken stellen den gesamten Wertebereich der Daten dar, ohne Berücksichtigung von stark abweichenden Werten. Dabei beinhaltet der untere Fehlerbalken alle Werte innerhalb der 25. Perzentile minus dem 1,5-fachen Faktor des Interquartilabstands, der obere Fehlerbalken entsprechend alle Werte innerhalb der 75. Perzentile plus dem 1,5-fachen Faktor des Interquartilabstands.

Die DLP_{CTA} -Werte des Studienkollektivs wurden in Abhängigkeit vom Gerätehersteller bestimmt. Dabei konnte ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) der Strahlenbelastungswerte zwischen den vier Subgruppen ermittelt werden (siehe **Abbildung 7**). Die Geräte des Herstellers Philips zeigten mit einem medianen DLP_{CTA} von 294 mGy x cm (IQA 156 - 365 mGy x cm) den höchsten Wert, während die Geräte von GE mit einem Median von 147 mGy x cm (IQA 91 - 287 mGy x cm) mit der geringsten Strahlendosis assoziiert waren.

Die CT-Systeme von Siemens und Toshiba waren mit Strahlenbelastungswerten von 199 mGy x cm (IQA 116 - 353 mGy x cm) beziehungsweise 219 mGy x cm (IQA 117 - 375 mGy x cm) assoziiert. Die Abhängigkeit des Dosis-Längen-Produkts der koronaren CTA von den unterschiedlichen Geräteherstellern ist in **Abbildung 7** dargestellt.

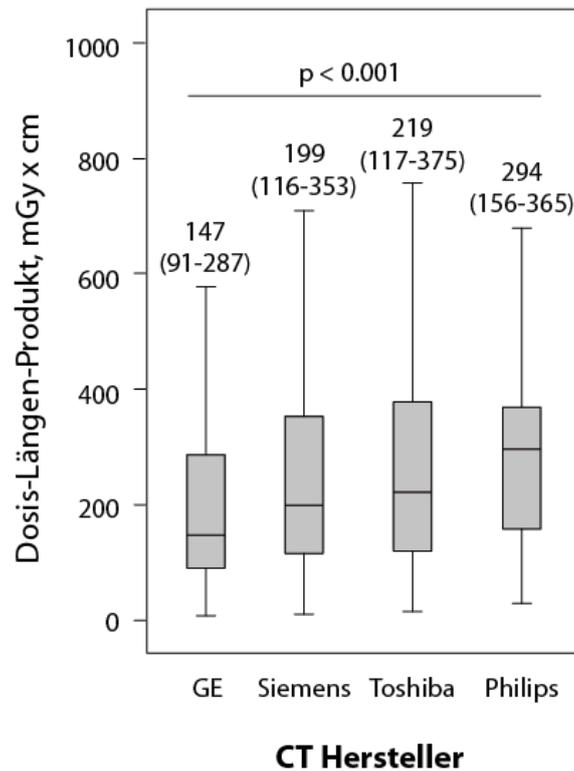


Abbildung 7 DLP der koronaren CTA in Abhängigkeit von den unterschiedlichen Geräteherstellern. Horizontale Linien zeigen den Medianwert des DLP, die Balken illustrieren den Interquartilabstand (siehe Zahlenwerte). Die Fehlerbalken stellen den gesamten Wertebereich der Daten dar, ohne Berücksichtigung von stark abweichenden Werten. Dabei beinhaltet der untere Fehlerbalken alle Werte innerhalb der 25. Perzentile minus dem 1,5-fachen Faktor des Interquartilabstands, der obere Fehlerbalken entsprechend alle Werte innerhalb der 75. Perzentile plus dem 1,5-fachen Faktor des Interquartilabstands.

Der DLP_{CTA} -Wert wurde in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten bestimmt. Dabei konnte ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen beiden Geschlechtern ermittelt werden (siehe **Abbildung 8**). Das männliche Geschlecht war mit einem medianen DLP_{CTA} von 215 mGy x cm (IQA 122 - 363 mGy x cm) assoziiert. Dies entspricht einer 27% höheren Dosis im Vergleich zu weiblichen Patientinnen.

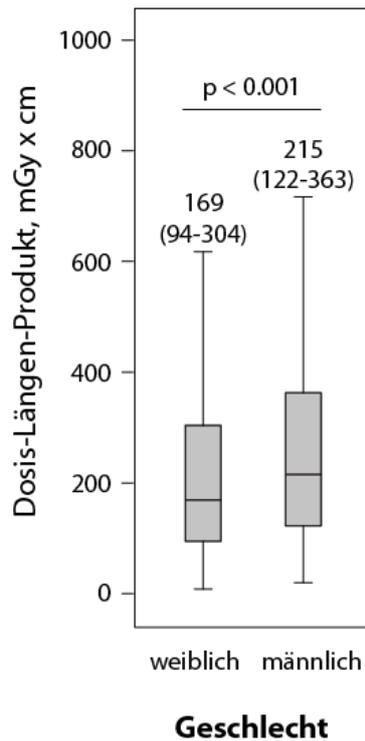


Abbildung 8 Einfluss des Geschlechts auf das DLP der koronaren CTA. Horizontale Linien zeigen den Medianwert des DLP, die Balken illustrieren den Interquartilabstand (siehe Zahlenwerte). Die Fehlerbalken stellen den gesamten Wertebereich der Daten dar, ohne Berücksichtigung von stark abweichenden Werten. Dabei beinhaltet der untere Fehlerbalken alle Werte innerhalb der 25. Perzentile minus dem 1,5-fachen Faktor des Interquartilabstands, der obere Fehlerbalken entsprechend alle Werte innerhalb der 75. Perzentile plus dem 1,5-fachen Faktor des Interquartilabstands.

Zudem wurde die Abhängigkeit der Strahlenbelastung vom Herkunftsort des Studienzentrums ermittelt (siehe **Abbildung 9**). Die Studienzentren aus Ostasien und Australien zeigten dabei die niedrigsten medianen DLP_{CTA} -Werte mit 169 mGy x cm (IQA 96 - 276 mGy x cm), gefolgt von Europa mit Dosiswerten von 176 mGy x cm (IQA 93 - 312 mGy x cm). In der Region von Mittel- und Südamerika waren die höchsten Strahlenbelastungswerte zu verzeichnen mit einem Medianwert von 295 mGy x cm (IQA 189 - 624 mGy x cm). Die DLP_{CTA} -Werte von Nordamerika ($DLP_{CTA} = 199$ mGy x cm, IQA 124 - 340 mGy x cm) und des Mittleren Ostens ($DLP_{CTA} = 244$ mGy x cm, IQA 132 - 400 mGy x cm) bildeten hierbei den mittleren Wertebereich der Strahlenbelastung. Die genannten Werte und eine Gegenüberstellung mit den regionalen DLP_{CTA} -Werten der PROTECTION I-Studie finden sich in **Tabelle 5**. Im Jahr 2007 waren die Zentren des Mittleren Ostens mit dem höchsten Strahlenbelastungswert assoziiert ($DLP_{CTA} = 1799$ mGy x cm, IQA 1482 - 2138 mGy x cm), während Europa die niedrigsten Dosiswerte (814 mGy x cm, IQA 537 - 1151 mGy x cm) zeigte.

Für alle der genannten Regionen konnte eine signifikante Reduktion ($p < 0,001$) der Strahlendosis zwischen 2007 und 2017 nachgewiesen werden, wobei bei den Zentren des Mittleren Ostens mit einer Reduktion von 86% der größte Rückgang der Strahlenbelastung zu verzeichnen war. In Europa wurde eine Verringerung des Dosis-Längen-Produkts um 78% ermittelt und zeigte damit den geringsten relativen Abfall der Strahlendosis für die koronare CTA.

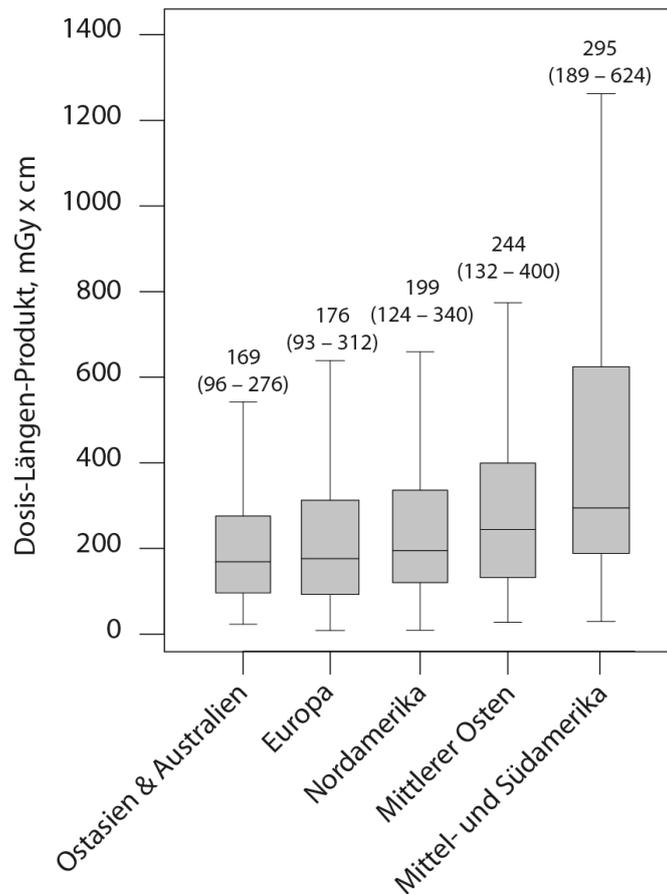


Abbildung 9 Abhängigkeit des DLP der koronaren CTA-Untersuchung vom Herkunftsort des Studienzentrums. Horizontale Linien zeigen den Medianwert des DLP, die Balken illustrieren den Interquartilabstand (siehe Zahlenwerte). Die Fehlerbalken stellen den gesamten Wertebereich der Daten dar, ohne Berücksichtigung von stark abweichenden Werten. Dabei beinhaltet der untere Fehlerbalken alle Werte innerhalb der 25. Perzentile minus dem 1,5-fachen Faktor des Interquartilabstands, der obere Fehlerbalken entsprechend alle Werte innerhalb der 75. Perzentile plus dem 1,5-fachen Faktor des Interquartilabstands.

4.3. Qualitative und quantitative Bildparameter

Als quantitative Parameter wurden die Signalintensität, das Bildrauschen, das SRV und das KRV der PROTECTION VI-Studie bestimmt und mit den Ergebnissen der PROTECTION I-Studie verglichen. Dabei wurde eine Zunahme des medianen Bildrauschens von 21 HU (IQA 17 – 25 HU) auf 34 HU (IQA 26 – 42 HU) innerhalb der zehnjährigen Zeitspanne zwischen beiden Studien ermittelt. Auch konnte eine Zunahme der medianen Signalintensität von 360 HU (IQA 303 – 425 HU) auf 487 HU (IQA 398 – 595 HU) bestimmt werden. Demgegenüber wurde ein Abfall des medianen SRV von 16 (IQA 13 - 21) auf 14 (IQA 11 - 18) und des medianen KRV von 12 (IQA 9 – 16) auf 11 (IQA 8 – 15) ermittelt. Im Jahr 2017 ergab sich für die Scanlänge ein Medianwert von 137 mm (IQA 125 - 157 mm). Dabei konnte ein signifikanter Anstieg ($p < 0,001$) des gescannten Körperbereichs gegenüber 2007 (131 mm, IQA 118 - 144 mm) festgestellt werden. In qualitativer Hinsicht wurde für PROTECTION VI ein Anteil nicht-diagnostischer Scans von 1,9% (76 Patienten) bestimmt. Dabei ergab sich keine signifikante Änderung ($p = 0,55$) gegenüber PROTECTION I (1,7%, 27 Patienten). Die **Tabelle 6** zeigt eine Auflistung quantitativer und qualitativer Bildparameter der Dosisstudien von 2007 und 2017 im Vergleich.

	PROTECTION I	PROTECTION VI	
	2007	2017	p-Wert
	(1611 Patienten)	(4004 Patienten)	
Quantitative Bildparameter			
Bildrauschen, HU	21 (17 – 25)	34 (26 – 42)	< 0,001
Signalintensität, HU	360 (303 – 425)	487 (398 – 595)	< 0,001
SRV	16 (13 – 21)	14 (11 – 18)	< 0,001
KRV	12 (9 – 16)	11 (8 – 15)	< 0,001
Scanlänge, mm	131 (118 - 144)	137 (125 - 157)	< 0,001
Qualitative Bildparameter			
Anteil nicht-diagnostischer Scans, % (n)	1,7 (27)	1,9 (76)	0,55

Tabelle 6 Quantitative und qualitative Bildparameter für PROTECTION I (2007) und PROTECTION VI (2017). Die dargestellten Werte entsprechen Medianwerten (Interquartilabstand) oder Prozentwerten (Anzahl). SRV: Signal-Rausch-Verhältnis, KRV: Kontrast-Rausch-Verhältnis

4.4. Einfluss der Methoden zur Reduktion der Strahlenbelastung auf das DLP

Die Häufigkeit der Verwendung unterschiedlicher Methoden zur Reduktion der Strahlenbelastung wurde ermittelt. Dabei wurde für jede Methode der prozentuale Anteil am untersuchten Patientenkollektiv bestimmt. Die erhaltenen Werte sind in **Tabelle 7** für die koronare CTA beider PROTECTION-Studien von 2007 und 2017 angegeben.

Eine Neuerung in der Durchführung der koronaren CTA war die zunehmende Implementierung erniedrigter Röhrenspannungen in die klinische Routine. Im Jahr 2017 wurden mehr als die Hälfte der Patienten (56%) mit einer Röhrenspannung von ≤ 100 kVp untersucht. Demgegenüber wurde 2007 nur ein geringer Anteil der Patienten von 5% hierfür berücksichtigt. Röhrenspannungen unterhalb von 100 kVp wurden 2017 mit einem Anteil von 14% verwendet, im Jahr 2007 fand sich hierfür keine Anwendung im klinischen Alltag.

Während innerhalb der zehnjährigen Zeitspanne zwischen beiden Studien die Anwendung der retrospektiven Scanmethode signifikant von 94% auf 11% abfiel ($p < 0,001$), wurde der am EKG orientierte prospektive Ansatz mit einer Zunahme auf 78% häufiger verwendet. Die prospektive helikale Untersuchungsmethode mit hohem Pitch-Faktor war 2007 noch kein Bestandteil der klinischen Routine, im Jahr 2017 wurde mehr als jeder zehnte Patient (11%) mit dieser Methode gescannt.

	PROTECTION I	PROTECTION VI	p-Wert
	2007 (1611 Patienten)	2017 (4006 Patienten)	
Methoden zur Reduktion der Strahlenbelastung, % (n)			
Röhrenspannung ≤ 100 kVp	5 (82)	56 (2226)	< 0,001
Röhrenspannung < 100 kVp	0 (0)	14 (564)	n.v.
Retrospektiv EKG-kontrollierte helikale Scan-Methode	94 (1512)	11 (447)	< 0,001
EKG-kontrollierte Modulation der Stromstärke	95 (1440)	73 (325)	< 0,001
Prospektive EKG-kontrollierte axiale Scan-Methode	6 (99)	78 (3094)	< 0,001
Prospektive EKG-kontrollierte helikale Scan-Methode mit hohem Pitch-Faktor	0 (0)	11 (449)	n.v.
Iterative Bildrekonstruktion	0 (0)	83 (3306)	n.v.

Tabelle 7 Verwendung von Methoden zur Reduktion der Strahlenbelastung in der koronaren CTA. Dargestellte Werte entsprechen Prozentangaben (Anzahl der Patienten). n.v.: nicht verfügbar.

Das Dosis-Längen-Produkt der koronaren CTA der PROTECTION VI-Studie wurde in Abhängigkeit von der verwendeten Scanmethode bestimmt. Eine Gegenüberstellung zwischen der retrospektiven helikalen und der prospektiven Untersuchungsform (axial oder helikal mit hohem Pitch-Faktor) ist in **Abbildung 10** dargestellt. Der prospektive Ansatz war mit einer signifikanten Reduktion ($p < 0,001$) des DLP_{CTA} um 74% gegenüber dem Vergleichswert der retrospektiven Scan-Methode verbunden.

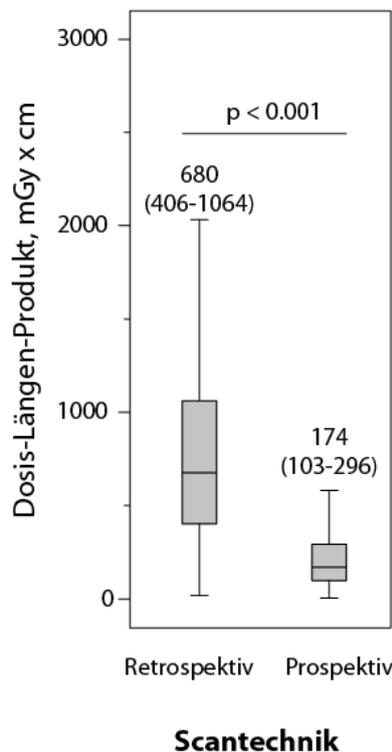


Abbildung 10 Einfluss der prospektiven (axial oder helikal) und retrospektiven EKG-kontrollierten Scan-Durchführung auf das DLP der koronaren CTA. Horizontale Linien zeigen den Medianwert des DLP, die Balken illustrieren den Interquartilabstand (siehe Zahlenwerte). Die Fehlerbalken stellen den gesamten Wertebereich der Daten dar, ohne Berücksichtigung von stark abweichenden Werten. Dabei beinhaltet der untere Fehlerbalken alle Werte innerhalb der 25. Perzentile minus dem 1,5-fachen Faktor des Interquartilabstands, der obere Fehlerbalken entsprechend alle Werte innerhalb der 75. Perzentile plus dem 1,5-fachen Faktor des Interquartilabstands.

Die Möglichkeit der iterativen Bildrekonstruktion fand ebenfalls im Jahr 2007 keine Anwendung, wurde im Jahr 2017 jedoch bei einem Großteil der Patienten von 83% angewandt (siehe **Tabelle 7**). Der Einfluss dieser technischen Neuerung auf das DLP_{CTA} wird in **Abbildung 11** dargestellt, wobei sich ein signifikanter Abfall ($p < 0,001$) der Strahlenbelastung von 33% gegenüber dem Patientenkollektiv ohne Verwendung der iterativen Bildrekonstruktion zeigte.

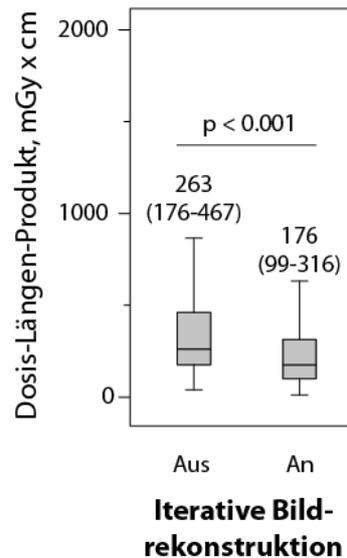


Abbildung 11 Einfluss der iterativen Bildrekonstruktion auf das DLP der koronaren CTA. Horizontale Linien zeigen den Medianwert des DLP, die Balken illustrieren den Interquartilabstand (siehe Zahlenwerte). Die Fehlerbalken stellen den gesamten Wertebereich der Daten dar, ohne Berücksichtigung von stark abweichenden Werten. Dabei beinhaltet der untere Fehlerbalken alle Werte innerhalb der 25. Perzentile minus dem 1,5-fachen Faktor des Interquartilabstands, der obere Fehlerbalken entsprechend alle Werte innerhalb der 75. Perzentile plus dem 1,5-fachen Faktor des Interquartilabstands.

4.5. Erniedrigung der Röhrenspannung als Methode zur Dosisreduktion

Um eine genauere Aussage über die Effektivität der Reduktion der Röhrenspannung treffen zu können, wurden die verwendeten Röhrenspannungen in die kVp-Bereiche von ≤ 80 kVp, 90 - 100 kVp, 110 - 120 kVp und ≥ 130 kVp aufgeteilt. Der Einfluss dieser verschiedenen Röhrenspannungsbereiche auf das DLP_{CTA} der PROTECTION VI-Studie ist dabei in **Abbildung 12** dargestellt.

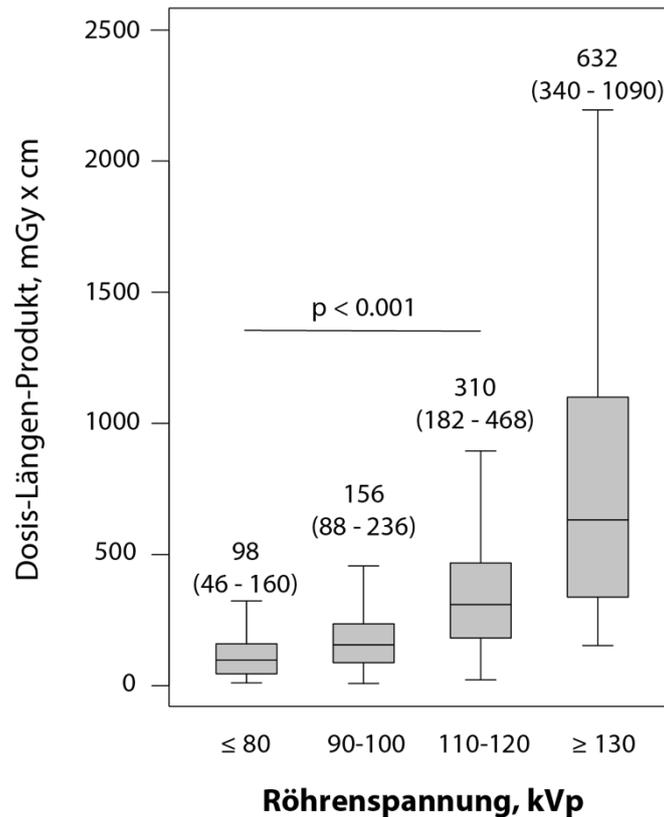


Abbildung 12 Einfluss der Röhrensprungung auf das DLP der koronaren CTA. Horizontale Linien zeigen den Medianwert des DLP, die Balken illustrieren den Interquartilabstand (siehe Zahlenwerte). Die Fehlerbalken stellen den gesamten Wertebereich der Daten dar, ohne Berücksichtigung von stark abweichenden Werten. Dabei beinhaltet der untere Fehlerbalken alle Werte innerhalb der 25. Perzentile minus dem 1,5-fachen Faktor des Interquartilabstands, der obere Fehlerbalken entsprechend alle Werte innerhalb der 75. Perzentile plus dem 1,5-fachen Faktor des Interquartilabstands.

Für den Bereich 110 - 120 kVp wurde ein DLP_{CTA} von 310 mGy x cm (IQA 182 - 468 mGy x cm) ermittelt. Durch die Reduktion der Röhrensprungung auf 90 - 100 kVp konnte eine Senkung der Strahlenbelastung auf 156 mGy x cm (IQA 88 - 236 mGy x cm) erreicht werden. Für den Wertebereich ≤ 80 kVp wurde ein DLP_{CTA} -Wert von 98 mGy x cm (IQA 46 - 160 mGy x cm) beobachtet. Bei Vergleich mit dem Spannungsbereich 110 - 120 kVp ergibt sich somit eine Reduktion des DLP_{CTA} von 50 % für den Wertebereich 90 - 100 kVp bzw. 68 % für Spannungen ≤ 80 kVp. Demgegenüber resultierte die Verwendung von Röhrensprungungen ≥ 130 kVp in einer Erhöhung des DLP um 104% gegenüber dem Spannungsbereich 110 - 120 kVp, bei einem DLP_{CTA} von 632 mGy x cm (IQA 340 - 1090 mGy x cm).

Eine Darstellung der prozentualen Verteilung der verwendeten Röhrensprungungen für die koronare CTA findet sich in **Abbildung 13**.

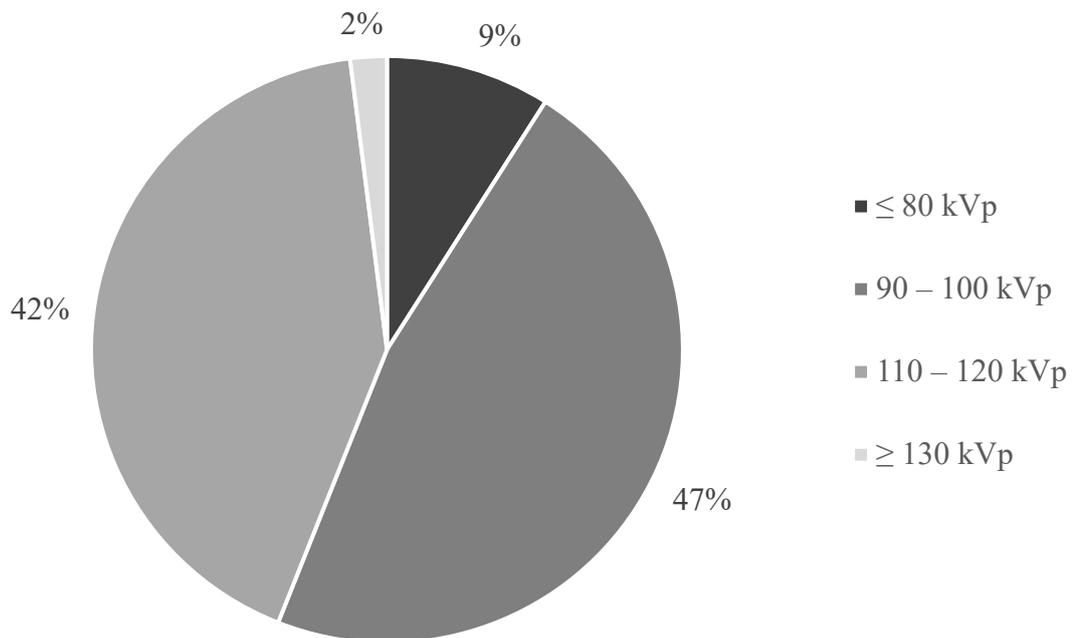


Abbildung 13 Darstellung der prozentualen Anteile der verwendeten Röhrenspannungen an der Gesamtheit der koronaren CTA-Untersuchungen der PROTECTION VI-Studie

Die koronaren CTAs der PROTECTION VI-Studie wurden mit einer relativen Häufigkeit von 9% bei sehr niedrigen Röhrenspannungen (≤ 80 kVp) durchgeführt. Dabei untersuchten 5 Studienzentren über die Hälfte ihrer Patienten im kVp-Bereich ≤ 80 kVp. Im Gegensatz dazu untersuchten 28 Zentren ihre Patienten ausschließlich mit Werten > 80 kVp. Der Röhrenspannungsbereich von 90 - 100 kVp fand mit einem Anteil von 47% die häufigste Anwendung innerhalb der klinischen Routine. Konventionelle Röhrenspannungen (110 - 120 kVp) wurden mit einer relativen Häufigkeit von 42% eingesetzt. Spannungen ≥ 130 kVp wurden bei 2% der Untersuchungen verwendet.

Die Abhängigkeit der Verwendung verschiedener Röhrenspannungen vom Patientenprofil und der Ausführungsform der koronaren CTA wurde untersucht. In dem Wertebereich ≤ 80 kVp wurden bevorzugt weibliche Patientinnen gescannt, bei einem Anteil männlicher Patienten von 45% (166 Patienten). Demgegenüber wurden in den aufgeführten übrigen Bereichen der Röhrenspannung überwiegend männliche Patienten untersucht, mit relativen Häufigkeiten zwischen 54% und 70%. In ähnlicher Weise, wie der Anteil männlicher Patienten mit zunehmenden Röhrenspannungen ansteigt, war auch eine Zunahme des BMIs zu verzeichnen (≤ 80 kVp: 24 kg/m^2 , IQA 22 - 26 kg/m^2 ; 90 - 100 kVp: 26 kg/m^2 , IQA 23 - 28 kg/m^2 ; 110 - 120 kVp: 29 kg/m^2 , IQA 26 - 32 kg/m^2 ; ≥ 130 kVp: 35 kg/m^2 , IQA 31 - 40

kg/m²). Bei Betrachtung der kardiovaskulären Risikofaktoren Arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus und Nikotinkonsum zeigte sich, dass die relative Häufigkeit dieser Risikofaktoren bei Röhrensparnungen ≤ 80 kVp am geringsten war (Arterielle Hypertonie: 39% (149 Patienten), Diabetes Mellitus: 10% (37 Patienten), Nikotinkonsum: 11% (42 Patienten)), bei Vergleich mit den übrigen Spannungsbereichen. Einzig für die Dyslipidämie wurde ein erhöhter prozentualer Anteil (≤ 80 kVp: 36% (135 Patienten)) gegenüber größeren Röhrensparnungen (90 - 100 kVp: 32% (603 Patienten)) ermittelt. Sowohl die Verwendung moderner CT-Geräte mit 128 Slices oder mehr als auch die iterative Rekonstruktion waren signifikant häufiger ($p < 0,001$) mit kVp-Werten ≤ 80 kVp als mit einer Reduktion auf 110 – 120 kVp assoziiert, während sich kein signifikanter Unterschied in der Anwendung prospektiver Untersuchungsmethoden zwischen den beiden Patientengruppen ergab ($p = 0,39$). Die Durchführung der CTA-Untersuchung mit verschiedenen kVp-Werten hatte auch einen Einfluss auf die benötigte Kontrastmittelmenge. Für den Bereich ≤ 80 kVp wurde mit 60 ml (IQA 55 - 79 ml) die geringste Menge an Kontrastmittel verbraucht, während sich für ansteigende Röhrensparnungen auch zunehmende Kontrastmittelvolumina ergaben (90 - 100 kVp: 70 ml, IQA 60 - 80 ml; 110 - 120 kVp: 80 ml, IQA 70 - 100 ml; ≥ 130 kVp: 90 ml, IQA 80 - 130 ml).

Die Abhängigkeit der Verwendung verschiedener Röhrensparnungen vom Patientenprofil und der Ausführungsform der koronaren CTA wird in **Tabelle 8** dargestellt.

(Patientenzahl)	Röhrenspannungen, kVp			p-Wert	
	≤ 80 (377)	90 – 100 (1889)	110 – 120 (1662)		≥ 130 (78)
Patientencharakteristik					
Männlich, % (n)	45 (166)	54 (1027)	63 (1048)	70 (55)	< 0,001
BMI, kg/m²	24 (22 – 26)	26 (23 – 28)	29 (26 – 32)	35 (31 – 40)	< 0,001
Arterielle Hypertonie, % (n)	39 (149)	54 (1026)	50 (825)	67 (52)	< 0,001
Diabetes mellitus, % (n)	10 (37)	14 (262)	18 (296)	22 (17)	< 0,001
Dyslipidämie, % (n)	36 (135)	32 (603)	46 (757)	47 (37)	< 0,001
Nikotinkonsum, % (n)	11 (42)	18 (339)	16 (265)	19 (15)	0,0084
Scancharakteristik					
Moderne CT-Geräte (≥ 128 Zeilen), % (n)	99 (373)	94 (1783)	88 (1460)	73 (57)	< 0,001
Iterative Bildrekonstruktion, % (n)	98 (368)	81 (1526)	82 (1359)	68 (53)	< 0,001
Scan-Methode, % (n)					
prospektiv	86 (322)	91 (1717)	88 (1457)	60 (47)	< 0,001
Retrospektiv	14 (53)	9 (167)	12 (196)	40 (31)	< 0,001
Kontrastmittelmenge, ml	60 (55 – 79)	70 (60 – 80)	80 (70 – 100)	90 (80 – 130)	< 0,001

Tabelle 8 Abhängigkeit der Verwendung verschiedener Röhrenspannungen vom Patientenprofil und der Ausführungsform der koronaren CTA. Dargestellte Werte entsprechen Medianwerten (Interquartilsabstand) oder Prozentangaben (Anzahl der Patienten)

Auch die Abhängigkeit der Verwendung verschiedener Röhrensparnungen vom Gerätehersteller wurde untersucht. Die CT-Scanner der Marke GE wurden bei Röhrensparnungen von 90 - 100 kVp signifikant seltener benutzt (42% der koronaren CTAs, $p < 0,05$), im Vergleich zu den anderen Herstellern (Toshiba: 45%, Philips: 49%, Siemens: 50%). Besonders die CT-Geräte des Herstellers Siemens wurden signifikant häufiger ($p < 0,001$) bei Röhrensparnungen ≤ 80 kVp verwendet (17% der koronaren CTAs) als die Geräte der übrigen Vertreter (GE: 1%, Philips: 3%, Toshiba: 4%). Die **Tabelle 9** zeigt einen Überblick über die prozentualen Anteile der verwendeten Röhrensparnungen am Gesamtkollektiv der Patienten, die mit einem Gerät der vier Hauptvertreiber untersucht wurden.

Patientenzahl, (n)	CT-Hersteller			
	GE (1056)	Philips (510)	Siemens (1894)	Toshiba (546)
Röhrensparnung, kVp	Anteil, % (n)			
≤ 80	1 (13)	3 (13)	17 (331)	4 (20)
90 – 100	42 (447)	49 (252)	50 (941)	45 (249)
110 – 120	55 (581)	47 (241)	31 (583)	47 (257)
≥ 130	1 (15)	1 (4)	2 (39)	4 (20)

Tabelle 9 Anteile der verwendeten Röhrensparnungen in Bezug zu den CT-Geräteherstellern. Angegebene Werte in Prozent mit Patientenanzahl in Klammern.

Zudem wurden quantitative und qualitative Bildparameter für die verschiedenen Röhrensparnungsbereiche bestimmt (siehe **Tabelle 10**). Für den konventionellen kVp-Bereich von 110 - 120 kVp wurde ein medianes Bildrauschen von 32,3 HU (IQA 25,1 - 40,5 HU) ermittelt. Niedrigere Röhrensparnungen waren im Vergleich dazu mit einem signifikant ($p < 0,001$) höheren Bildrauschen assoziiert. So konnte für den Spannungsbereich 90 - 100 kVp eine Zunahme von 6% gegenüber konventionellen Spannungen nachgewiesen werden, bei einem medianen Bildrauschen von 34,3 HU (IQA 27,5 - 43,3 HU). Für den Spannungsbereich ≤ 80 kVp wurde ein medianes Bildrauschen von 39,6 HU (IQA 31,3 - 52,6 HU) beobachtet. Dies entspricht einer Zunahme des Bildrauschens von 23% gegenüber dem Spannungsbereich 110 - 120 kVp. Für die konventionellen Röhrensparnungen 110 - 120 kVp wurde ein medianes SRV von 12,8 (IQA 10,0 - 16,6) bestimmt. Bei niedrigeren Spannungen fand eine signifikante Zunahme ($p < 0,001$) des SRV statt. Für

den Wertebereich 90 - 100 kVp konnte somit eine Erhöhung von 20% (SRV = 15,3; IQA 12,0 - 19,4) gegenüber dem Ausgangswert bei konventionellen Spannungen festgestellt werden. Für Röhrensparnungen ≤ 80 kVp konnte eine Zunahme von 31% (SRV = 16,8; IQA 12,9 - 21,8) im Vergleich zum Spannungsbereich 110 - 120 kVp ermittelt werden. In ähnlicher Weise wie beim SRV wurde auch eine signifikante Erhöhung des KRV ($p < 0,001$) für die niedrigen Röhrensparnungen gegenüber konventionellen Spannungen festgestellt. Die Zunahme betrug dabei 25% für den Wertebereich 90 - 100 kVp, bei einem medianen KRV von 12,0 (IQA 9,2 - 15,6) und 39% für Röhrensparnungen ≤ 80 kVp (KRV = 13,3; IQA 10,2 - 17,5). Bei Vergleich der Röhrensparnungen ≥ 130 kVp mit dem Wertebereich 110 - 120 kVp ergab sich eine Abnahme des Bildrauschens von 13% (Bildrauschen = 28,0 HU, IQA 20,7 - 36,5 HU). Gleichzeitig konnte eine Erniedrigung des KRV und SRV um 11% beobachtet werden, bei einem medianen KRV von 8,5 (IQA 5,9 - 10,6) und einem medianen SRV von 11,4 (IQA 8,4 - 15,2). In qualitativer Hinsicht ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,41$) in den Anteilen diagnostischer Scans zwischen den verschiedenen Subgruppen mit abweichenden Röhrensparnungen.

	Röhrensparnung, kVp				p-Wert
	≤ 80	90 - 100	110 - 120	≥ 130	
Quantitative Bildparameter					
Bildrauschen, HU	39,6 (31,3 - 52,6)	34,3 (27,5 - 43,3)	32,3 (25,1 - 40,5)	28,0 (20,7 - 36,5)	< 0,001
Signalstärke, HU	687 (566 - 796)	540 (450 - 624)	414 (356 - 473)	320 (294 - 357)	< 0,001
KRV	13,3 (10,2 - 17,5)	12,0 (9,2 - 15,6)	9,6 (7,4 - 12,8)	8,5 (5,9 - 10,6)	< 0,001
SRV	16,8 (12,9 - 21,8)	15,3 (12,0 - 19,4)	12,8 (10,0 - 16,6)	11,4 (8,4 - 15,2)	< 0,001
Qualitative Bildauswertung					
Diagnostische Scans, %	97,6 (360)	98,4 (1840)	97,8 (1524)	97,4 (76)	0,41

Tabelle 10 Bildparameter für verschiedene Bereiche der Röhrensparnung. Dargestellte Werte entsprechen Medianwerten (Interquartilabstand) oder Prozentangaben (Anzahl der Patienten)

4.6. Multivariate Analyse zur Identifizierung von Einflussfaktoren auf das Dosis-Längen-Produkt

Um unabhängige Einflussfaktoren auf das Dosis-Längen-Produkt der koronaren CTA zu identifizieren, wurde im nächsten Schritt eine multivariable lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Signifikante patientenabhängige Parameter waren das Körpergewicht, die Herzfrequenz und das Vorhandensein eines Sinusrhythmus. Als untersucherabhängige Faktoren wurden die Röhrenspannung, die Methode der Scandurchführung und die iterative Bildrekonstruktion als signifikant identifiziert. Bei den Scanmethoden wurde dabei zwischen der retrospektiven helikalen Scanmethode mit niedrigem Pitch-Faktor, der prospektiven axialen Durchführung und der prospektiven helikalen Untersuchungsform mit hohem Pitch-Faktor unterschieden. Nicht-signifikante Faktoren in der univariaten Analyse waren das Geschlecht und die Körpergröße des Patienten, das Ausmaß der bestrahlten Körperregion, die praktische Erfahrung in der Durchführung der kardialen CTA in Jahren und die Anzahl der CT-Untersuchungen des Zentrums pro Monat (siehe **Tabelle 11**).

Multivariable Analyse	
Nicht-signifikante Parameter	Signifikante Parameter
Geschlecht	Körpergewicht
Körpergröße	Herzfrequenz
Scanlänge	Sinusrhythmus
Kardiale CTA-Durchführung in Jahren	Röhrenspannung
Scananzahl pro Monat	Scan-Methode
	Iterative Bildrekonstruktion

Tabelle 11 Multivariable Analyse zur Identifizierung unabhängiger Prädiktoren für das Ausmaß der Strahlenbelastung der koronaren CTA

Ein multivariates Modell ergab, dass eine Erhöhung des Körpergewichts um 10 kg mit einer Zunahme der Strahlenbelastung von 7% assoziiert war. Eine Steigerung der Herzfrequenz um 10 Schläge pro Minute war mit einer 8% höheren Dosis verbunden. Die Abwesenheit des Sinusrhythmus führte in diesem Modell zu einer Erhöhung der Strahlenbelastung um 21%. Demgegenüber bedeutete eine Erniedrigung der Röhrenspannung um 10 kVp oder eine Verwendung der iterativen Bildrekonstruktion eine Reduktion der Strahlendosis von 21% bzw. 30% (p jeweils < 0,01). In diesem Modell wurde bei der Untersuchung des Einflusses

der verschiedenen Scanmethoden auf die Strahlenbelastung die prospektive axiale Scandurchführung als Referenz genommen. Im Vergleich zu dieser axialen Methode führte die retrospektive helikale Scan-Methode mit niedrigem Pitch-Faktor zu einer Erhöhung des DLP um 213% ($p < 0,001$). Im Gegensatz dazu konnte für prospektive helikale Verfahren mit hohem Pitch-Faktor eine Reduktion der Dosis von 30% ($p = 0,08$) gegenüber prospektiven axialen Methoden nachgewiesen werden. Die Ergebnisse der multivariablen linearen Regression sind in **Abbildung 14** dargestellt.

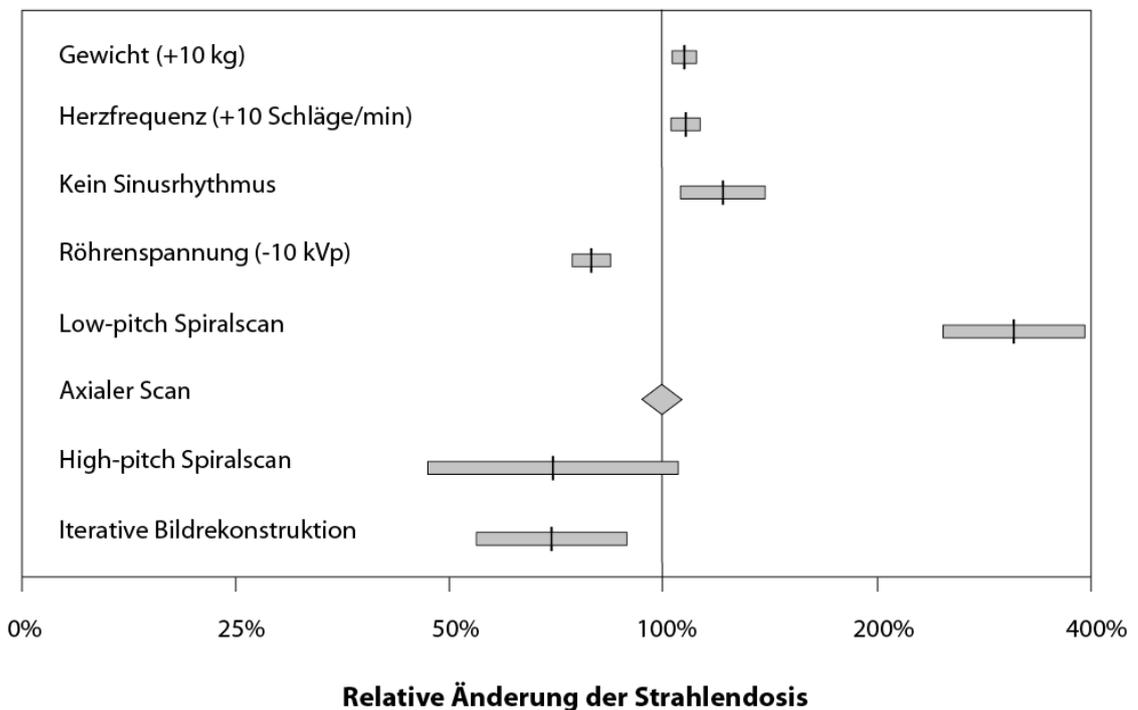


Abbildung 14 Darstellung der relativen Änderung der Strahlendosis in Abhängigkeit der unabhängigen Prädiktoren der multivariablen linearen Regression. Die vertikalen Linien zeigen die relative Änderung der Strahlendosis in Prozent, die Balken repräsentieren das 95%-Konfidenzintervall.

5. Diskussion

5.1. Zusammenfassung der Datenerhebung

Mit der PROTECTION VI-Studie wurde eine prospektive Untersuchung der Strahlenbelastung der kardialen CTA durchgeführt. Dabei wurden insgesamt 4502 Patienten aus 61 Zentren und 32 Ländern weltweit in die Studie eingeschlossen. Die Strahlenbelastung wurde in Form des Dosis-Längen-Produkts erfasst und deren Variabilität in Abhängigkeit vom Studienzentrum erhoben. Außerdem wurde die Abhängigkeit der Strahlendosis von bestimmten Rahmenbedingungen ermittelt. Zu diesen Parametern gehörten die Verwendung von CT-Geräten unterschiedlicher Hersteller, das Geschlecht des Patienten und geographische Unterschiede. Der klinische Einsatz der Methoden zur Reduktion der Strahlenbelastung bestehend aus Reduktion der Röhrenspannung, Anwendung prospektiver Untersuchungsmethoden und Verwendung iterativer Bildrekonstruktionsmethoden wurde erfasst und deren Einfluss auf das DLP bestimmt. Unter diesen Methoden wurde eine gesonderte Betrachtung der Reduktion der Röhrenspannung durchgeführt. Dabei wurde bestimmt, inwieweit niedrige Röhrenspannungen ihren Einsatz im klinischen Alltag fanden und welche patienten- und untersuchungsbezogenen Rahmenbedingungen dafür verantwortlich waren. Zudem wurde die Abhängigkeit der Strahlendosis von unterschiedlichen Röhrenspannungsbereichen ermittelt. Schließlich wurde eine multivariate Analyse durchgeführt, mit der signifikante Einflussfaktoren des DLP-Wertes ermittelt wurden.

5.2. Diskussion der Methoden

Bei Betrachtung der rekrutierten Studienzentren wird deutlich, dass über zwei Drittel der teilnehmenden Krankenhäuser Universitätskliniken waren, während lediglich 19 der 61 Zentren im kommunalen Bereich der Krankenversorgung tätig waren. Diese Verteilung ist der Tatsache geschuldet, dass als Selektionskriterium für eine Einladung zur Studienteilnahme das vorherige Veröffentlichen von wissenschaftlichen Artikeln über die kardiale CT-Bildgebung und die Teilnahme an entsprechenden Studien angesehen wurde. Zudem wurden ehemalige Mitwirkende der PROTECTION I-Studie und aktive Mitglieder der SCCT eingeladen, an der Studie teilzunehmen. Darüber hinaus zeigt sich eine ungleichmäßige geographische Verteilung der teilnehmenden Zentren. So konnte für den Kontinent Afrika kein Studienzentrum gewonnen werden und große Länder wie China, Indien und Russland waren jeweils nur durch eine Klinik vertreten. Demgegenüber waren Länder in Europa und

Nordamerika am stärksten vertreten. Aufgrund der weltweiten Durchführung der Studie und der großen Anzahl der teilnehmenden Zentren war keine Überprüfung der Datenakquisition durch einen Vertreter des zentralen Studienlabors möglich. Die Datenerfassung und -übermittlung wurde entsprechend durch lokale Studienärzte überwacht. Dabei bestand die potentielle Gefahr der Angabe falscher Informationen auf den Studienfragebögen und die fälschliche Zuordnung von CT-Datensätzen aufgrund der Pseudonymisierung. Derartige Verzerrungen der Daten wurden vermieden, indem technische Angaben anhand des Scanprotokolls überprüft und nur bei eindeutiger Möglichkeit der Zuordnung eine Auswertung vorgenommen wurde. Hinsichtlich der qualitativen Evaluierung der Koronararterien durch das ärztliche Personal ist zu sagen, dass die Einteilung der diagnostischen Qualität in drei Kategorien eine Praktikabilität und leichte Umsetzbarkeit des qualitativen Assessment für die Zentren garantierte, gleichzeitig ist dabei jedoch die Differenzierung der diagnostischen Qualität entsprechend eingeschränkt. Zudem ist die qualitative Beurteilung stark vom ärztlichen Personal und dessen Expertise abhängig. Eine zentrale Überprüfung der Angaben zur diagnostischen Qualität der Koronararterien durch unabhängige Untersucher des zentralen Studienlabors ist in zukünftigen Analysen geplant.

5.3. Diskussion der Ergebnisse

5.3.1. Strahlenbelastung und Bildqualität

In der aktuell durchgeführten PROTECTION VI-Studie konnte im Vergleich zur PROTECTION I-Studie von 2007 eine Reduktion der Strahlenbelastung der koronaren CTA von 78% festgestellt werden. Die dabei erhaltenen medianen Werte für das Dosis-Längen-Produkt (195 mGy x cm) und die effektive Dosis (5,1 mSv bei herzspezifischen Konversionsfaktor) korrespondieren mit den Ergebnissen einer nationalen Studie des Vereinigten Königreichs, in der ein medianer DLP-Wert von 209 mGy x cm und eine effektive Dosis bei herzspezifischen Konversionsfaktor von 5,9 mSv ermittelt wurde (Castellano et al., 2017). Es gibt vielerlei Gründe für diese signifikante Senkung der Strahlendosis. Darunter spielt der Bedeutungszuwachs des Strahlenschutzes eine große Rolle. Zudem wurden verschiedenste Leitlinien veröffentlicht, die den Kliniken einen Leitfaden für die praktische Durchführung der koronaren CTA bieten (Abbara et al., 2016). Ein weiterer Faktor ist die Einführung neuer Scanprotokolle bei modernen CT-Geräten, die eine strahleneffiziente Diagnostik ermöglichen. Für die nuklearmedizinische myokardiale Perfusionsbildgebung als funktionelle

Untersuchung wurde in einer multizentrischen Studie eine mediane Strahlenbelastung von 10,0 mSv ermittelt (Einstein et al., 2015). Die Strahlenbelastung dieser nuklearmedizinischen Untersuchung ist damit fast doppelt so groß wie diejenige der koronaren CTA. Daher sollte die koronare CT-Untersuchung der nuklearmedizinischen myokardialen Perfusionsbildgebung als nicht-invasive diagnostische Methode bei niedriger bis mittlerer klinischer Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer KHK vorgezogen werden. Bei Vergleich der medianen DLP-Werte der Studienzentren der PROTECTION VI-Studie wurde ein 37-facher Unterschied zwischen dem niedrigsten und höchsten Wert ermittelt. Diese große Diskrepanz der Dosiswerte verlangt nach einer besseren Ausbildung des Personals, die vermehrte Anwendung von Methoden zur Reduktion der Strahlenbelastung und das Einsetzen von standardisierten Scan-Protokollen bei den entsprechenden Zentren. Eine Betrachtung der Strahlendosis in Abhängigkeit vom Gerätehersteller zeigt, dass die CT-Geräte von GE mit der geringsten medianen Strahlenbelastung assoziiert waren. Ein Grund hierfür könnte die Implementation von strahleneffizienten Scan-Protokollen bei diesen Geräten sein. Für weibliche Patientinnen wurde eine signifikant niedrigere Dosis im Vergleich zum männlichen Geschlecht festgestellt. Bei den Patientinnen wurden im Vergleich zum männlichen Geschlecht vermehrt Methoden zur Reduktion der Strahlenbelastung wie die Erniedrigung der Röhrenspannung oder prospektive Untersuchungsverfahren eingesetzt, was entsprechend zu einer niedrigeren Strahlendosis führt. Der durchschnittlich niedrigere mediane BMI-Wert des weiblichen Geschlechts war vermutlich ein entscheidendes Selektionskriterium für die Anwendung dieser Methoden. Die regionalen DLP-Werte und deren Vergleich mit den Werten der PROTECTION I-Studie zeigen, dass weltweit ein deutlicher Fortschritt in der strahleneffizienten Durchführung der koronaren CTA stattfand. Dabei konnte vor allem bei den Zentren des Mittleren Ostens ein Rückgang der Strahlenbelastung verzeichnet werden.

Bei der Bildqualität konnte eine Zunahme des Bildrauschens und eine Abnahme des SRV und KRV im Vergleich zur PROTECTION I-Studie festgestellt werden. Somit wurde eine nominelle Verschlechterung der quantitativen Bildqualität festgestellt. Das Bildrauschen beschreibt das Phänomen, dass aufgrund statistischer Abweichungen falsche Abschwächungskoeffizienten für einen Gitterpunkt des Gewebes angenommen werden (Sprawls, 1992). Um dem entgegenzuwirken, müssen die Abschwächungskoeffizienten genauer bestimmt werden, indem die Anzahl der absorbierten Röntgenstrahlungsphotonen im entsprechenden Gitterpunkt des Gewebes erhöht wird (Sprawls, 1992). Dies kann durch eine verstärkte Applikation von Röntgenstrahlung erreicht werden. Da in der PROTECTION VI-Studie, im Vergleich zur Studie von 2007, ein zunehmender Einsatz von Methoden zur Reduktion der

Strahlendosis zu verzeichnen war, führte dies dementsprechend zu einer Zunahme des Bildrauschens. Zwischen 2007 und 2017 konnte ein signifikanter Anstieg der gemessenen Signalintensitäten ermittelt werden. Dementsprechend konnte das erhöhte Bildrauschen durch das verstärkte Signal teilweise kompensiert werden. Dennoch wurde ein signifikanter Abfall des SRV und des KRV gegenüber der PROTECTION I-Studie ermittelt. Der prozentuale Anteil nicht-diagnostischer Scans der PROTECTION VI-Studie war mit einem Wert von 1,9% gering. Dies ist hervorzuheben, da der verstärkte Einsatz von Methoden zur Reduktion der Strahlenbelastung sowohl eine genauere Selektion von Patienten für die jeweilige Methode als auch einen erhöhten Aufwand bei der Planung und Durchführung der Scans bedeutet. Besonders die Tatsache, dass sich der Anteil nicht-diagnostischer Scans im Vergleich zur PROTECTION I-Studie nicht signifikant ($p = 0,55$) verändert hat, belegt die Anwendbarkeit der Methoden zur Reduktion der Strahlenbelastung in der klinischen Routine bei gleichbleibender diagnostischer Aussagekraft und bedeutet, dass die nominelle Verschlechterung der quantitativen Bildqualität keinen negativen Einfluss auf die qualitative Beurteilung der CT-Bilder hatte.

5.3.2. Methoden zur Reduktion der Strahlenbelastung

Prospektive Untersuchungsmethoden wurden bei 89% der Patienten angewandt. Eine weitere Erhöhung dieses Anteils dürfte mit Schwierigkeiten verbunden sein, vor allem wenn ein stabiler Sinusrhythmus und Herzfrequenzen < 65 Schläge/min als Auswahlkriterien angesehen werden. Bei Vergleich der prospektiven Scandurchführung mit retrospektiven Methoden wurde eine Reduktion der Strahlendosis von 74% festgestellt. Dies korrespondiert mit den Ergebnissen der PROTECTION III-Studie, bei der eine Reduktion des DLP-Wertes von 69% ermittelt wurde (Hausleiter et al., 2012). Eine prospektive Scandurchführung mit hohem Pitch-Faktor wurde nur bei 11% der Patienten durchgeführt. Ein Grund hierfür könnte eine Zurückhaltung der Untersucher aufgrund einer möglichen Verschlechterung der diagnostischen Aussagekraft der CTA-Untersuchung sein, bedingt durch die höhere Anfälligkeit für Bewegungsartefakte. In Studien konnte ein Anteil nicht-diagnostischer Koronarsegmente von bis zu 10% bei Verwendung von prospektiven Verfahren mit hohem Pitch-Faktor ermittelt werden (Deseive, Pugliese, et al., 2015). Zudem erfordert diese Art der Scandurchführung eine entsprechende technische Ausstattung mit Dual-Source-CT-Scannern, welche somit auch als limitierender Faktor zu nennen ist. Jedoch konnte in der PROTECTION IV-Studie keine Verschlechterung der Bildqualität und auch kein erhöhter Anteil wiederholter Scans gegenüber prospektiven axialen oder retrospektiv helikalen Methoden nachgewiesen

werden (Deseive, Pugliese, et al., 2015). Dies spricht für die Umsetzbarkeit dieser Scanmethode bei gleichbleibender diagnostischer Aussagekraft. Zudem wurde in der PROTECTION IV-Studie eine Strahlenbelastungsreduktion von 58% gegenüber konventionellen Scanmethoden ermittelt (Deseive, Pugliese, et al., 2015). In einer experimentellen Studie mit kleinem Patientenkollektiv konnte sogar eine mittlere Dosis von < 1 mSv für koronare CTA-Untersuchungen mit hohem Pitch-Faktor beobachtet werden (Achenbach et al., 2010). Daher sollten prospektive Untersuchungsverfahren mit hohem Pitch-Faktor bei Patienten mit stabilem Sinusrhythmus und einer Herzfrequenz < 65 Schläge/min in Erwägung gezogen werden. Die iterative Bildrekonstruktion wurde mit einem Anteil von 83% sehr häufig angewandt und führte zu einer Verringerung des DLP-Wertes um 33%, bei Vergleich mit Untersuchungen ohne Verwendung iterativer Methoden. Diese Dosiswertreduktion ist mit den Ergebnissen der PROTECTION V-Studie vereinbar, in welcher der Einsatz der iterativen Bildrekonstruktion eine Senkung des DLP um 29 % ergab (Deseive, Chen, et al., 2015).

5.3.3. Reduktion der Röhrenspannung als Methode zur Reduktion der Strahlenbelastung

Die Verwendung niedriger Röhrenspannungen ≤ 100 kVp in der koronaren CTA erfuhr von 2007 zu 2017 eine Zunahme von 5% auf 56%. Wird ein BMI ≤ 30 kg/m² (2941 Patienten) als Zulassungskriterium für die Verwendung von 100 kVp als Spannungswert angesehen, so wurden lediglich 67% (1977 Patienten) der hierfür geeigneten Patienten mit einer adäquaten Röhrenspannungsreduktion gescannt. Damit hätten 33% (964 Patienten) der Patienten mit einem BMI ≤ 30 kg/m² mit einer niedrigeren Röhrenspannung untersucht werden können. Eine Reduktion auf 100 kVp wurde auch in entsprechenden Studien bis zu einem Körpergewicht von 100 kg durchgeführt (Achenbach et al., 2010). Wird ein Körpergewicht von bis zu 100 kg (3558 Patienten) als Protokollkriterium für die Röhrenspannungsreduktion auf 100 kVp angesehen, so hätten sogar 39% (1369 Patienten) dieser Patientenkohorte mit einer Röhrenspannungsreduktion ≤ 100 kVp gescannt werden können. Dies zeigt das Potential für eine weitere Dosisreduktion in der Zukunft auf. Röhrenspannungen < 100 kVp wurden im Vergleich zum Jahr 2007 zunehmend verwendet. Der relative Anteil dieses Spannungsbereichs am Patientenkollektiv der koronaren CTA war jedoch nur bei 14%. Für die niedrigen Röhrenspannungsbereiche 90 - 100 kVp und ≤ 80 kVp konnte eine Strahlenbelastungsreduktion von 50% bzw. 68% gegenüber dem konventionellen Spannungsbereich 110 - 120 kVp festgestellt werden. In der PROTECTION II-Studie wurde bei Vergleich von

Scanprotokollen mit 100 kVp mit der konventionellen Röhrenspannung von 120 kVp eine deutlich geringere Strahlendosisreduktion von 31% ermittelt (Hausleiter et al., 2010). Demgegenüber konnte in einer Studie mit kleinem Patientenkollektiv für die Röhrenspannung 80 kVp eine Reduktion der Strahlenbelastung um 70% gegenüber dem 120 kVp-Protokoll bestimmt werden, was sehr gut mit obigen Ergebnissen korreliert (Jun et al., 2012). Dies bestätigt das große Potential der Dosisreduktion durch die Röhrenspannungssenkung. Auch konnte für diese niedrigen Spannungsbereiche eine sinkende Menge an benötigtem Kontrastmittel in der PROTECTION VI-Studie ermittelt werden. Damit wird die Gefahr der toxischen Schädigung der Niere durch jodhaltiges Kontrastmittel bei der kardialen CT-Untersuchung gesenkt. Zudem wurde in einer Studie nachgewiesen, dass nach CT-Untersuchungen mit jodhaltigem Kontrastmittel im Vergleich zu nativen Untersuchungen eine verstärkte Phosphorylierung von Histon-Proteinen auftrat (Piechowiak et al., 2015). Daher ist davon auszugehen, dass die Verwendung von jodhaltigem Kontrastmittel zu einer Amplifikation von Strahlenschäden führt. Während Röhrenspannungen von 90 - 100 kVp in 47% der Untersuchungen verwendet wurden, wurden Spannungen ≤ 80 kVp nur bei 9% der Patienten angewandt. Auch die Tatsache, dass 5 Studienzentren die Mehrheit der Patienten mit ≤ 80 kVp untersuchten, zeigt, dass eine häufigere Anwendung dieser niedrigen Spannungen möglich ist. Bei 5 Studienzentren konnte festgestellt werden, dass für alle Untersuchungen eine feste Röhrenspannung verwendet wurde. Dies widerspricht dem Leitsatz der patientenorientierten Diagnostik zur Senkung der Strahlenbelastung und erfordert eine bessere Ausbildung des Personals. Bei den Parametern der Bildqualität wurde eine Zunahme des Bildrauschens bei sinkenden Röhrenspannungen ermittelt. Jedoch konnten auch erhöhte Werte der Signalstärke bei niedrigen Röhrenspannungen bestimmt werden, was zu einer Erhöhung des SRV und des KRV führte. Die Zunahme des SRV und des KRV könnte eine zunehmende diagnostische Aussagekraft bei der Erfassung koronarer Stenosen erlauben. Demgegenüber könnte das verstärkte Bildrauschen eine derartige Verzerrung koronarer Strukturen herbeiführen, dass vor allem bei starken Kalzifikationen keine diagnostische Evaluierung der Koronararterien mehr möglich ist. Es bleibt zu überprüfen, ob das verstärkte Bildrauschen durch iterative Bildrekonstruktionsmethoden kompensiert werden kann. Dennoch ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,41$) in dem Anteil diagnostischer Scans zwischen den verschiedenen Spannungsbereichen. Allgemein ist zu sagen, dass Spannungen ≤ 80 kVp vermehrt mit modernen Scannern ≥ 128 Zeilen und mit dem Gerätehersteller Siemens assoziiert waren. Dies stellt eine Limitation in der Verwendung niedriger Spannungsbereiche dar, da nicht jede Klinik eine derartige technische Ausstattung besitzt. Auch fand eine Selektion von

Patienten für die niedrigen Spannungsbereiche statt. So wurden bevorzugt weibliche Patientinnen mit günstigem kardiovaskulärem Profil mit niedrigen Röhrensparnungen gescannt. In einer Studie wurde das 80 kVp-Protokoll für Patienten mit einem BMI von bis zu 25 kg/m² verwendet (Jun et al., 2012). Dabei wurde eine Verschlechterung der quantitativen Bildparameter bei gleichbleibender qualitativer Bildqualität ermittelt (Jun et al., 2012). In der PROTECION VI-Studie konnte gezeigt werden, dass im Spannungsbereich ≤ 80 kVp der mediane BMI bei 24 kg/m² lag. Dabei wurde der Anteil diagnostischer Scans mit einer relativen Häufigkeit von 97,6% ermittelt. Somit konnte für Patienten mit einem BMI ≤ 25 kg/m² die Anwendbarkeit von Röhrensparnungen ≤ 80 kVp bei gleichbleibender Bildqualität in der klinischen Routine nachgewiesen werden. Daher sollten für Patienten mit einem BMI ≤ 25 kg/m² Spannungsbereiche ≤ 80 kVp in Erwägung gezogen werden, insofern keine schweren Komorbiditäten vorhanden sind. Für den BMI-Bereich 25 - 30 kg/m² sollten Spannungswerte im Bereich 90 - 100 kVp eingesetzt werden, entsprechend den SCCT-Leitlinien (Abbara et al., 2016). Eine strikte Einhaltung dieser kVp-Bereiche anhand des BMI hätte zu einer weiteren Dosisreduktion von 23% des medianen DLP_{CTA} der PROTECTION VI-Studie geführt. Dies zeigt das große Potential weiterer Strahlenbelastungsreduktion durch Senkung der Röhrensparnung auf.

5.3.4. Unabhängige Einflussfaktoren auf die Strahlendosis der Koronar-CTA

Um unabhängige Einflussfaktoren auf die Strahlendosis der Koronar-CTA zu ermitteln, wurde eine multivariate lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Als patientenabhängige Faktoren für gesteigerte Dosiswerte wurden dabei ein erhöhtes Körpergewicht, eine zunehmende Herzfrequenz und die Abwesenheit eines Sinusrhythmus identifiziert. Unter diesen Parametern kann vor allem die Herzfrequenz im Sinne einer Frequenzkontrolle durch die Untersucher beeinflusst werden. Für prospektive Verfahren sollten Herzfrequenzen < 65 Schläge/min angestrebt werden. Auch einige Methoden zur Reduktion der Strahlenbelastung wurden als unabhängige Einflussfaktoren identifiziert. Für die iterative Bildrekonstruktion wurde dabei eine Dosisreduktion von 30% ermittelt, was sehr gut mit den Ergebnissen der PROTECTION V-Studie korreliert (Deseive, Chen, et al., 2015). Eine Erniedrigung der Röhrensparnung um 10 kV führt im multivariaten Modell der hier beschriebenen Arbeit zu einer 21%-igen Reduktion der Strahlenbelastung. Auch dies ist vereinbar mit den Ergebnissen der PROTECTION II-Studie, bei der man zwischen dem 100 kVp- und dem 120 kVp-Protokoll eine Abnahme der Strahlenbelastung von 31% feststellen konnte

(Hausleiter et al., 2010). Um eine Abschätzung des Einflusses unterschiedlicher Scanmethoden auf die Strahlenbelastung tätigen zu können, wurde in der Analyse die prospektive axiale Untersuchungsmethode als Referenz herangezogen. Eine retrospektive Untersuchungsdurchführung führte im Vergleich dazu zu einer Erhöhung der Dosis um 213%. Dieser Unterschied in der Strahlenbelastung korreliert mit den Ergebnissen der PROTECTION III-Studie, in der die retrospektive Scandurchführung im Vergleich zur prospektiven axialen Methode mit einer 218% höheren Strahlenbelastung assoziiert war (Hausleiter et al., 2012). Für prospektive Verfahren mit hohem Pitch-Faktor wurde im Vergleich zur prospektiven axialen Methode eine Reduktion der Strahlenbelastung von 30% ermittelt. In einer großen klinischen Studie (3333 Patienten) eines australischen Zentrums wurde durch die Einführung der helikalen Scanmethode mit hohem Pitch-Faktor eine weitere Reduktion der Strahlenbelastung von 9% erreicht (Hamilton-Craig et al., 2020). Der relative Nutzen der Verwendung von Scanmethoden mit hohem Pitch-Faktor war demnach anhand des multivariaten Modells der PROTECTION-VI Studie größer. In der Studie des australischen Zentrums wurde neben der Bestimmung der relativen Strahlenbelastungsreduktion durch Einführung neuer Scanmethoden auch die Ermittlung unabhängiger Strahlenbelastungsfaktoren anhand eines multivariaten Regressionsmodells durchgeführt. Dabei wurden einer geringerer BMI der Patienten, sinkende Herzfrequenzen, das weibliche Geschlecht, prospektive EKG-kontrollierte Ansätze und die Reduktion der Röhrenspannung als unabhängige Einflussfaktoren für eine Strahlenbelastungsreduktion identifiziert (Hamilton-Craig et al., 2020). Diese Ergebnisse korrelieren sehr gut mit den ermittelten unabhängigen Einflussfaktoren der PROTECTION VI-Studie. Das multivariate Regressionsmodell zeigt demnach die zentralen Ansatzpunkte zur effizienten Strahlenbelastungsreduktion auf.

5.3.5. Einfluss der Ergebnisse auf die klinische Routine der kardialen CTA-Bildgebung

Die kardiale CTA wird aufgrund der Möglichkeit der anatomisch präzisen Darstellung von Herzstrukturen zusammen mit funktionellen Bildgebungsmethoden als diagnostisches Instrument in der nicht-invasiven Diagnostik der KHK eingesetzt. Dabei wurden innerhalb der letzten Jahre mehrere große klinische Studien durchgeführt, um eine mögliche Überlegenheit der kardialen CTA gegenüber funktionellen Methoden in Bezug auf das klinische Ergebnis der Patienten zu untersuchen. Die Ergebnisse von vier randomisierten klinischen Studien (insgesamt 14817 Patienten) wurden im Rahmen einer wissenschaftlichen Metaanalyse zusammengefasst, um die Fragestellung der diagnostischen

Überlegenheit der kardialen CTA hinreichend zu beleuchten (Bittencourt et al., 2016). Dabei konnte eine signifikante relative Risikoreduktion der Inzidenz von Myokardinfarkten von 31% in der Subgruppe mit Verwendung der koronaren CTA gegenüber funktionellen Untersuchungen festgestellt werden (Bittencourt et al., 2016). In einer dieser Studien mit dem größten Patientenkollektiv (PROMISE-Studie, 10003 Patienten) konnte jedoch nach 2-jährigem *follow-up* kein signifikanter Unterschied in der Mortalität der Patienten zwischen beiden Subgruppen ermittelt werden (Douglas et al., 2015). Vorhergehende Studien haben vermutet, dass aufgrund des Einsatzes der koronaren CTA als diagnostisches Mittel eine derartige Anpassung medikamentöser und chirurgischer Therapieverfahren stattfindet, dass eine signifikante Veränderung des klinischen Ergebnisses erreicht wird (Bittencourt et al., 2016). Der signifikante Effekt der koronaren CTA auf die Diagnosefindung und die weiterführende Therapie von KHK-Patienten wurde dabei in einer der vier Studien (SCOT-HEART-Studie, 4146 Patienten) der Metaanalyse nachgewiesen (Williams et al., 2016). Hierbei führte der Einsatz der koronaren CTA zu einer Änderung des Therapieregimes bei 23% der Patienten, während die Einhaltung von Standarddiagnostikverfahren nur in 5% der Fälle zu einer Änderung des therapeutischen Vorgehens führte (Williams et al., 2016). Dabei konnte nach 3-jährigem *follow-up* und unter Auslassung des Zeitintervalls, in dem noch keine präventive Therapie eingeleitet wurde, eine Halbierung der Rate fataler und nicht-fataler Myokardinfarkte beobachtet werden (Williams et al., 2016). Der nicht nachweisbare Effekt auf das klinische Ergebnis der PROMISE-Studie könnte durch das relativ kurzfristige *follow-up* von 2 Jahren begründet sein. In einer anderen klinischen Studie konnte bei einem *follow-up* von 80 Monaten durch den Einsatz der koronaren CTA eine signifikante Senkung der Sterberate gegenüber dem Standardtherapieverfahren (4,2% vs. 10,8%; $p = 0,001$) nachgewiesen werden (Maroules et al., 2019). Der Einfluss der koronaren CTA auf die medikamentöse Therapie und das klinische Ergebnis von Patienten mit vermuteter KHK sollte daher in weiterführenden Studien untersucht werden. Dem klinischen Nutzen der kardialen CTA-Untersuchung stehen die assoziierte Strahlenbelastung und die notwendige Expertise des Personals als limitierende Faktoren für die Verwendung dieser diagnostischen Methode gegenüber. Das Risiko der Krebsentstehung bei Dosen kleiner 100 mSv wird dabei kontrovers diskutiert. Während die Ergebnisse von Opfern der Atombombenabwürfe und von Arbeitern in Kernkraftwerken ein signifikantes attributales Krebsrisiko zeigten, konnte dies in anderen Studien nicht bestätigt werden (Lin, 2010). Auch die Validität des linearen Risikomodells ohne Schwellenwert wird von bestimmten Autoren angezweifelt (Lin, 2010). Diese vermuten, dass unterhalb eines gewissen Grenzwertes keine Gefahr der

Krebsentstehung gegeben ist. Bei einer Dosis von 1000 mSv wurde über eine Zunahme von 5% der durch Krebs verursachten Tode berichtet (Lin, 2010). In der Literatur wird dieser Wert für geringe Strahlendosen linear extrapoliert, so ergibt sich eine 0,05% Zunahme des Letalitätsrisikos durch Krebs bei einer Strahlenbelastung von 10 mSv. Für die amerikanische Bevölkerung wurde über ein individuelles Lebenszeitrisiko des Todes durch Krebs von 21% berichtet (Gerber et al., 2009). Im Vergleich dazu erscheint eine Erhöhung des Todesrisikos um 0,05% bei einer CT-Untersuchung mit einer Dosis von 10 mSv gering. Dennoch bleibt festzuhalten, dass keine definitiven Aussagen über die stochastischen Effekte bei Wechselwirkung von Röntgenstrahlung mit lebender Materie getroffen werden können und deshalb eine entsprechende Sensibilität des Personals bei etwaigen Untersuchungen gegeben sein muss. Die Patienten sollten sich aufgrund der Strahlenbelastung nicht von einer kardialen CT-Untersuchung abschrecken lassen. Es wurde gezeigt, dass durch den Einsatz der koronaren CTA bei Patienten mit vermuteter KHK eine deutliche Senkung der Inzidenz von Myokardinfarkten gegenüber funktionellen Methoden erreicht werden konnte (Bittencourt et al., 2016). Somit führte die koronare CTA zu einer signifikanten Verbesserung des klinischen Ergebnisses für dieses Patientenkollektiv. Zudem konnte durch die Einführung der Methoden zur Reduktion der Strahlenbelastung das von der koronaren CTA ausgehende Risiko der Strahlenbelastung deutlich gesenkt werden. Je nach Konversionsfaktor wurde eine Strahlenbelastung von 2,7 mSv oder 5,1 mSv ermittelt. Die natürliche Strahlenbelastung durch Umweltfaktoren beträgt in Deutschland im Durchschnitt 2,1 mSv pro Jahr (*Wie hoch ist die natürliche Strahlenbelastung in Deutschland?*, o. J.). Im Vergleich dazu sind die ermittelten Dosis-Werte der PROTECTION VI-Studie für die koronare CTA-Untersuchung als gering einzuschätzen. Somit überwiegt der klinische Nutzen deutlich das potentielle Risiko der koronaren CTA. Dennoch zeigt die große Variabilität der Strahlendosen unter den Studienzentren der PROTECTION VI-Studie, wie stark die Strahlenbelastung von der jeweiligen Klinik abhängt. Deshalb sollten Patienten dazu angehalten werden, diese Untersuchung in zertifizierten Zentren durchführen zu lassen. Zudem wurden Methoden zur Reduktion der Strahlenbelastung wie prospektive Untersuchungsverfahren und iterative Bildrekonstruktionsmethoden bei einem Großteil der Patienten verwendet. Dies belegt die Umsetzbarkeit dieser Methoden im klinischen Alltag und die zunehmende Expertise des Personals in der korrekten Durchführung der CTA-Untersuchung. Des Weiteren konnte kein signifikanter Unterschied im Anteil diagnostischer Scans zwischen PROTECTION I und VI festgestellt werden. Somit waren die Fortschritte in der Durchführung der kardialen CTA nicht mit einer Verschlechterung der diagnostischen

Aussagekraft verbunden. Die hohe Sensitivität in der Erfassung koronarer Stenosen, auch intermediärer Stenosegrade, begründet die Bedeutung der kardialen CTA in der Diagnostik der KHK. Während die aktualisierten NICE-Leitlinien von 2016 die kardiale CTA als primäres diagnostischen Instrument bei KHK-Verdacht ansehen, werden in den ESC-Leitlinien von 2019 die CT-Untersuchung und funktionelle Bildgebungsmethoden als gleichwertige Methoden in der Erfassung der KHK gewertet (Knuuti et al., 2019; Moss et al., 2017). Die Vorgaben der ESC beruhen dabei auf der nicht eindeutig in Studien nachweisbaren Verbesserung des klinischen Ergebnisses von Patienten bei Verwendung der kardialen CTA gegenüber funktionellen Methoden (Knuuti et al., 2019). Demgegenüber werden in den NICE-Leitlinien die anatomische Präzision und die Kosteneffizienz der kardialen CTA als ausschlaggebende Faktoren für die Überlegenheit gegenüber funktionellen Untersuchungen aufgeführt (Moss et al., 2017).

5.3.6. Ausblick

Die koronare CTA hat sich als nicht-invasive Bildgebungsmethode zum Ausschluss der KHK etabliert und wird dementsprechend in aktuellen Leitlinien berücksichtigt (Knuuti et al., 2019; Moss et al., 2017). Die PROTECTION VI-Studie hat gezeigt, dass in der zehnjährigen Zeitspanne nach PROTECTION I viele Methoden zur Reduktion der Strahlenbelastung in den täglichen klinischen Betrieb eingeführt wurden, deren Effektivität im Hinblick auf Dosisreduktion bestätigt werden konnte. Neuere Verfahren wie die prospektive Scandurchführung mit hohem Pitch-Faktor und die Reduktion der Röhrenspannung auf sehr niedrige Bereiche fanden hingegen nur Anwendung bei einem ausgewähltem Patientenkollektiv. Besonders die Kombination der beiden letztgenannten Verfahren könnte bei Patienten mit geeigneten Körpermaßen eine deutliche Senkung der Strahlenbelastung hervorrufen. Zudem könnte die Implementation von Qualitätsmanagementprogrammen in den klinischen Betrieb einen positiven Einfluss auf die Durchführung der koronaren CTA haben. Es wurde in einer Studie nachgewiesen, dass durch die Interventionen eines Qualitätsmanagementteams bestehend aus Fortbildungen und Überwachung der klinischen Durchführung der CTA-Untersuchung der Anteil der angemessen durchgeführten Scans signifikant erhöht werden konnte (Chinnaiyan et al., 2012). Dies zeigt die große Bedeutung lokaler Fortbildungen für die Verbesserung der CT-Bildgebung und die Implementierung von Leitlinien in den täglichen klinischen Betrieb auf. Auf Seiten der industriellen Konzerne sollten neue strahleneffiziente Scanprotokolle und eine automatisierte Selektion von Scanparametern in modernen CT-Geräten implementiert werden, um eine strahlungseffiziente Scandurchführung bei

gleichbleibender Bildqualität zu verwirklichen. In der Diagnostik der KHK könnte in Zukunft die Kombination der koronaren CTA mit funktionellen Methoden einen deutlichen Fortschritt in der Patientenversorgung mit sich bringen, indem der hohe negative prädiktive Wert der koronaren CTA bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil und die hohe Spezifität und positive prädiktive Wert von funktionellen Untersuchungen bei Patienten mit hohem Risikoprofil in der Erfassung der KHK ausgenutzt wird (Maroules et al., 2019). Eine Möglichkeit ist dabei die CT-Untersuchung mit fraktioneller Flussreserve (CT-FFR). Dabei wird ein computergestütztes Modell verwendet, um die fluidmechanischen Eigenschaften im Koronargefäß und die funktionellen Auswirkungen einer Stenose abzuschätzen, ohne eine Abänderung des CT-Protokolls zu erfordern (Maroules et al., 2019). Der Nutzen dieser Methode hat sich bereits in Studien bestätigt. So konnte gegenüber der alleinigen koronaren CTA-Untersuchung eine höhere Präzision in der Erfassung ischämierrelevanter Stenosen nachgewiesen und die Rate an falsch-positiven Läsionen gesenkt werden (Koo et al., 2011).

6. Zusammenfassung der Arbeit

Die kardiale CT-Angiographie hat sich als wichtiges diagnostisches Instrument etabliert. Die mit dieser Untersuchung assoziierte Strahlenbelastung rief viel Besorgnis in kardiologischen Fachkreisen hervor. Besonders die mit Röntgenstrahlung verbundene Gefahr der Kanzerogenese steht dabei im Mittelpunkt. Aufgrund dieser Tatsache wurden Methoden zur Reduktion der Strahlenbelastung entwickelt, um das Risiko von Gesundheitsschäden für den Patienten möglichst gering zu halten. Diese Methoden wurden dabei an kleinen Patientenkollektiven untersucht und bis vor kurzem war unklar, inwieweit diese in den klinischen Alltag integriert wurden und zu einer Reduktion der Strahlendosis führen konnten.

In diesem Zusammenhang wurde die PROTECTION VI-Studie initiiert, um die Strahlenbelastung und den Einsatz von Methoden zur Reduktion der Strahlenbelastung im täglichen klinischen Betrieb zu untersuchen. Dabei wurden 4502 Patienten aus 61 Studienzentren weltweit in die Studie eingeschlossen und prospektiv untersucht. Hierfür wurden die Scan- und Patientencharakteristik in Form eines Fragebogens und CT-Datensätze der Patienten dem zentralen Studienlabor übermittelt. Hier wurden die Informationen des Fragebogens in eine Datenbank implementiert und eine quantitative Auswertung der Bildqualität durchgeführt. Die Beurteilung der diagnostischen Aussagekraft der CT-Datensätze fand durch das ärztliche Personal des jeweiligen Zentrums statt. Zudem wurde eine multivariable lineare Regression durchgeführt, um unabhängige Einflussfaktoren der Strahlendosis zu identifizieren.

Der Hauptindikationsgrund der kardialen CT-Angiographie mit einem Anteil von 89% war die Darstellung der Koronararterien zur Evaluation einer etwaigen koronaren Herzerkrankung. Für die koronare CT-Angiographie wurde ein medianes Dosis-Längen-Produkt von 195 mGy x cm (Interquartilabstand 110 - 338 mGy x cm) ermittelt. Im Vergleich zur PROTECTION I-Dosisstudie von 2007 wurde damit eine Reduktion der Strahlenbelastung der koronaren CT-Angiographie von 78% festgestellt, bei konstant niedriger Rate an nicht diagnostischen Scans (1,7% in 2007, 1,9% in 2017; $p = 0,55$). Zwischen den Studienzentren konnte ein 37-facher Unterschied zwischen dem niedrigsten und höchsten medianen Dosis-Längen-Produkt ermittelt werden (Bereich des medianen Dosis-Längen-Produkts 57 – 2090 mGy x cm). Als unabhängige Einflussfaktoren der Strahlenbelastung wurden das Körpergewicht und die Herzfrequenz des Patienten, die Abwesenheit eines Sinusrhythmus im Elektrokardiogramm und die Methoden zur Reduktion der Strahlenbelastung bestehend aus

Reduktion der Röhrenspannung, iterative Bildrekonstruktion und Methodik der Scandurchführung ermittelt.

Zusammenfassend zeigt die aktuelle Studie eine deutliche Reduktion der Strahlenbelastung kardialer CT-Untersuchungen im täglichen klinischen Betrieb bei gleichbleibender diagnostischer Beurteilbarkeit auf. Dennoch erfordert die große Variabilität der Strahlendosis unter den Studienzentren eine verstärkte Ausbildung des Personals und die Implementation von strahleneffizienten Scanprotokollen.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Stocker T. J., Deseive S., Leipsic J., Hadamitzky M., Chen M. Y., Rubinshtein R., **Heckner M.**, Bax J. J., Fang X. M., Grove E. L., Lesser J., Maurovich-Horvat P., Otton J., Shin S., Pontone G., Marques H., Chow B., Nomura C. H., Tabbalat R., Schmermund A., Kang J. W., Naoum C., Atkins M., Martuscelli E., Massberg S., & Hausleiter J. (2018). Rationale and design of the worldwide prospective multicenter registry on radiation dose estimates of cardiac CT angiography in daily practice in 2017 (PROTECTION VI). *European Heart Journal*, 39, 3715–3723

Stocker, T. J., Leipsic, J., Hadamitzky, M., Chen, M. Y., Rubinshtein, R., Deseive, S., **Heckner M.**, Bax, J. J., Kitagawa, K., Marques, H., Schmermund, A., Silva, C., Mahmarian, J., Kang J., Grove, E. L., Lesser, J., Massberg, S., & Hausleiter, J. (2019). Application of Low Tube Potentials in CCTA: Results from the PROTECTION VI Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 13(2), 425-434.

7. Literaturverzeichnis

- Abbara, S., Blanke, P., Maroules, C. D., Cheezum, M., Choi, A. D., Han, B. K., Marwan, M., Naoum, C., Norgaard, B. L., Rubinshtein, R., Schoenhagen, P., Villines, T., & Leipsic, J. (2016). SCCT guidelines for the performance and acquisition of coronary computed tomographic angiography: A report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee Endorsed by the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*, *10*(6), 435–449.
- Achenbach, S., Marwan, M., Ropers, D., Schepis, T., Pfleiderer, T., Anders, K., Kuettner, A., Daniel, W. G., Uder, M., & Lell, M. M. (2010). Coronary computed tomography angiography with a consistent dose below 1mSv using prospectively electrocardiogram-triggered high-pitch spiral acquisition. *European Heart Journal*, *31*(3), 340–346.
- Bastarrika, G., Lee, Y. S., Huda, W., Ruzsics, B., Costello, P., & Schoepf, U. J. (2009). CT of Coronary Artery Disease. *Radiology*, *253*(2), 317–338.
- Bittencourt, M. S., Hulten, E. A., Murthy, V. L., Cheezum, M., Rochitte, C. E., Di Carli, M. F., & Blankstein, R. (2016). Clinical Outcomes After Evaluation of Stable Chest Pain by Coronary Computed Tomographic Angiography Versus Usual Care: A Meta-Analysis. *Circulation*, *9*(4), e004419.
- Brenner, D. J., & Hall, E. J. (2007). Computed Tomography—An Increasing Source of Radiation Exposure. *New England Journal of Medicine*, *357*(22), 2277–2284.
- Budoff, M. J., Dowe, D., Jollis, J. G., Gitter, M., Sutherland, J., Halamert, E., Scherer, M., Bellinger, R., Martin, A., Benton, R., Delago, A., & Min, J. K. (2008). Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: Results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *Journal of the American College of Cardiology*, *52*(21), 1724–1732.
- Castellano, I. A., Nicol, E. D., Bull, R. K., Roobottom, C. A., Williams, M. C., & Harden, S. P. (2017). A prospective national survey of coronary CT angiography radiation doses in the United Kingdom. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*, *11*(4), 268–273.
- Chinnaiyan, K. M., Peyser, P., Goraya, T., Ananthasubramaniam, K., Gallagher, M., DePetris, A., Boura, J. A., Kazerooni, E., Poopat, C., Al-Mallah, M., Saba, S., Patel, S., Girard, S., Song, T., Share, D., & Raff, G. (2012). Impact of a continuous quality improvement initiative on appropriate use of coronary computed tomography angiography. Results from a multicenter, statewide registry, the Advanced Cardiovascular Imaging Consortium. *Journal of the American College of Cardiology*, *60*(13), 1185–1191.
- de Roos, A., & Higgins, C. B. (2014). Cardiac Radiology: Centenary Review. *Radiology*, *273*(2).
- Deseive, S., Chen, M. Y., Korosoglou, G., Leipsic, J., Martuscelli, E., Carracosa, P., Mirsadraee, S., White, C., Hadamitzky, M., Martinoff, S., Menges, A., Bischoff, B., Massberg, S., & Hausleiter, J. (2015). Prospective Randomized Trial on Radiation Dose Estimates of CT Angiography Applying Iterative Image Reconstruction: The PROTECTION V Study. *Journal of the American College of Cardiology*, *8*(8), 888–896.
- Deseive, S., Pugliese, F., Meave, A., Alexanderson, E., Martinoff, S., Hadamitzky, M., Massberg, S., & Hausleiter, J. (2015). Image quality and radiation dose of a

- prospectively electrocardiography-triggered high-pitch data acquisition strategy for coronary CT angiography: The multicenter, randomized PROTECTION IV study. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*, 9(4), 278–285.
- Douglas, P. S., Hoffmann, U., Patel, M. R., Mark, D. B., Al-Khalidi, H. R., Cavanaugh, B., Cole, J., Dolor, R. J., Fordyce, C. B., Huang, M., Khan, M. A., Kosinski, A. S., Krucoff, M. W., Malhotra, V., Picard, M. H., Udelson, J. E., Velazquez, E. J., Yow, E., Cooper, L. S., & Lee, K. L. (2015). Outcomes of Anatomical versus Functional Testing for Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*, 372(14), 1291–1300.
- Einstein, A. J., Henzlova, M. J., & Rajagopalan, S. (2007). Estimating Risk of Cancer Associated With Radiation Exposure From 64-Slice Computed Tomography Coronary Angiography. *Journal of the American Medical Association*, 298(3), 317–323.
- Einstein, A. J., Pascual, T., Mercuri, M., Karthikeyan, G., Vitola, J. V., Mahmarian, J. J., Better, N., Bouyoucef, S. E., Bom, H. H., Lele, V., Magboo, V. P. C., Alexánder, E., Allam, A. H., Al-Mallah, M. H., Flotats, A., Jerome, S., Kaufmann, P. A., Luxemburg, O., Shaw, L. J., ... Dondi, M. (2015). Current worldwide nuclear cardiology practices and radiation exposure: Results from the 65 country IAEA Nuclear Cardiology Protocols Cross-Sectional Study (INCAPS). *European Heart Journal*, 36(26), 1689–1696.
- Gerber, T. C., Carr, J. J., Arai, A. E., Dixon, R. L., Ferrari, V. A., Gomes, A. S., Heller, G. V., McCollough, C. H., McNitt-Gray, M. F., Mettler, F. A., Mieres, J. H., Morin, R. L., & Yester, M. V. (2009). Ionizing radiation in cardiac imaging: A science advisory from the American Heart Association Committee on Cardiac Imaging of the Council on Clinical Cardiology and Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. *Circulation*, 119(7), 1056–1065.
- Halliburton, S. S., Abbara, S., Chen, M. Y., Gentry, R., Mahesh, M., Raff, G. L., Shaw, L. J., & Hausleiter, J. (2011). SCCT guidelines on radiation dose and dose-optimization strategies in cardiovascular CT. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*, 5(4), 198–224.
- Hamilton-Craig, C. R., Tandon, K., Kwan, B., DeBoni, K., Burley, C., Wesley, A. J., O'Rourke, R., Neill, J., & Branch, K. R. (2020). Coronary CT radiation dose reduction strategies at an Australian Tertiary Care Center – improvements in radiation exposure through an evidence-based approach. *Journal of Medical Radiation Sciences*, 67, 25–33.
- Hausleiter, J., Martinoff, S., Hadamitzky, M., Martuscelli, E., Pschierer, I., Feuchtner, G. M., Catalán-Sanz, P., Czermak, B., Meyer, T. S., Hein, F., Bischoff, B., Kuse, M., Schömig, A., & Achenbach, S. (2010). Image Quality and Radiation Exposure With a Low Tube Voltage Protocol for Coronary CT Angiography: Results of the PROTECTION II Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 3(11), 1113–1123.
- Hausleiter, J., Meyer, T., Hermann, F., Hadamitzky, M., Krebs, M., Gerber, T. C., McCollough, C. C., Martinoff, S., Kastrati, A., Schomig, A., & Achenbach, S. (2009). Estimated radiation dose associated with cardiac CT angiography. *Journal of the American Medical Association*, 301(5), 500–507.
- Hausleiter, J., Meyer, T., Martuscelli, E., Spagnolo, P., Yamamoto, H., Carracosa, P., Anger, T., Lehmkuhl, L., Alkadhi, H., Martinoff, S., Hadamitzky, M., Hein, F., Bischoff, B., Kuse, M., Schömig, A., & Achenbach, S. (2012). Image Quality and Radiation Exposure With Prospectively ECG-Triggered Axial Scanning for Coronary CT Angiography: The multicenter, multivendor, randomized PROTECTION-III study. *Journal of the American College of Cardiology*, 5(5), 484–493.

- Hell, M. M., Bittner, D., Schuhbaeck, A., Muschiol, G., Brand, M., Lell, M., Uder, M., Achenbach, S., & Marwan, M. (2014). Prospectively ECG-triggered high-pitch coronary angiography with third-generation dual-source CT at 70 kVp tube voltage: Feasibility, image quality, radiation dose, and effect of iterative reconstruction. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*, 8(6), 418–425.
- Jun, B. R., Yong, H. S., & Kang, E. (2012). 64-Slice Coronary Computed Tomography Angiography Using Low Tube Voltage of 80 KV in Subjects with Normal Body Mass Indices: Comparative Study Using 120 KV. *Acta Radiologica*, 53(10), 1099–1106.
- Kamiya, K., Ozasa, K., Akiba, S., Niwa, O., Kodama, K., Takamura, N., Zaharieva, E. K., Kimura, Y., & Wakeford, R. (2015). Long-term effects of radiation exposure on health. *Lancet*, 386(9992), 469–478.
- Knuuti, J., Wijns, W., Saraste, A., Capodanno, D., Barbato, E., Funck-Brentano, C., Prescott, E., Storey, R. F., Deaton, C., Cuisset, T., Agewall, S., Dickstein, K., Edvardsen, T., Escaned, J., Gersh, B. J., Svitil, P., Gilard, M., Hasdai, D., Hatala, R., ... Bax, J. J. (2019). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*, 00, 1–71.
- Koo, B. K., Erglis, A., Doh, J. H., Daniels, D. V., Jegere, S., Kim, H. S., Dunning, A., DeFrance, T., Lansky, A., Leipsic, J., & Min, J. K. (2011). Diagnosis of Ischemia-Causing Coronary Stenoses by Noninvasive Fractional Flow Reserve Computed From Coronary Computed Tomographic Angiograms: Results From the Prospective Multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(19), 1989–1997.
- Lin, E. C. (2010). Radiation Risk From Medical Imaging. *Mayo Clinic Proceedings*, 85(12), 1142–1146.
- Maroules, C. D., Rajiah, P., Bhasin, M., & Abbara, S. (2019). Current Evidence in Cardiothoracic Imaging: Growing Evidence for Coronary Computed Tomography Angiography as a First-line Test in Stable Chest Pain. *Journal of Thoracic Imaging*, 34(1), 4–11.
- Morin, R. L., Gerber, T. C., & McCollough, C. H. (2003). Radiation Dose in Computed Tomography of the Heart. *Circulation*, 107(6), 917–922.
- Moss, A. J., Williams, M. C., Newby, D. E., & Nicol, E. D. (2017). The Updated NICE Guidelines: Cardiac CT as the First-Line Test for Coronary Artery Disease. *Current Cardiovascular Imaging Reports*, 10(5), 15.
- Nasis, A., Mottram, P. M., Cameron, J. D., & Seneviratne, S. K. (2013). Current and Evolving Clinical Applications of Multidetector Cardiac CT in Assessment of Structural Heart Disease. *Radiology*, 267(1), 11–25.
- Patel, M. R., Peterson, E. D., Dai, D., Brennan, J. M., Redberg, R. F., Anderson, H. V., Brindis, R. G., & Douglas, P. S. (2010). Low Diagnostic Yield of Elective Coronary Angiography. *New England Journal of Medicine*, 362(10), 886–895.
- Piechowiak, E. I., Peter, J. W., Kleb, B., Klose, K. J., & Heverhagen, J. T. (2015). Intravenous Iodinated Contrast Agents Amplify DNA Radiation Damage at CT. *Radiology*, 275(3), 692–697.
- Prasad, K. N., Cole, W. C., & Haase, G. M. (2004). Radiation protection in humans: Extending the concept of as low as reasonably achievable (ALARA) from dose to biological damage. *The British Journal of Radiology*, 77(914), 97–99.
- SCOT-HEART-Untersucher. (2015). CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): An open-label, parallel-group, multicentre trial. *Lancet*, 385(9985), 2383–2391.
- Seeram, E. (2016). *Computed tomography: Physical principles, clinical applications, and quality control* (4. Aufl.). St. Louis, Missouri: Elsevier.

- Shrimpton, P. C., Hillier, M. C., Lewis, M. A., & Dunn, M. (2006). National survey of doses from CT in the UK: 2003. *The British Journal of Radiology*, 79(948), 968–980.
- Sprawls, P. (1992). AAPM tutorial. CT Image Detail and Noise. *Radiographics*, 12, 1041–1046.
- Stiller, W. (2018). Basics of iterative reconstruction methods in computed tomography: A vendor-independent overview. *European Journal of Radiology*, 109, 147–154.
- The top 10 causes of death.* (o. J.). [World Health Organization]. Abgerufen 26. November 2019, von <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- Timmis, A., Townsend, N., Gale, C., Grobbee, R., Maniadakis, N., Flather, M., Wilkins, E., Wright, L., Vos, R., Bax, J., Blum, M., Pinto, F., & Vardas, P. (2018). European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. *European Heart Journal*, 39(7), 508–579.
- Trattner, S., Halliburton, S., Thompson, C. M., Xu, Y., Chelliah, A., Jambawalikar, S. R., Peng, B., Peters, M. R., Jacobs, J. E., Ghesani, M., Jang, J. J., Al-Khalidi, H., & Einstein, A. J. (2018). Cardiac-specific conversion factors to estimate radiation effective dose from dose-length product in computed tomography. *Journal of the American College of Cardiology*, 11(1), 64–74.
- Wie hoch ist die natürliche Strahlenbelastung in Deutschland?* (o. J.). [Bundesamt für Strahlenschutz]. Abgerufen 21. März 2020, von https://www.bfs.de/DE/themen/ion/umwelt/natuerliche-strahlenbelastung/natuerliche-strahlenbelastung_node.html
- Williams, M. C., Hunter, A., Shah, A. S. V., Assi, V., Lewis, S., Smith, J., Berry, C., Boon, N. A., Clark, E., Flather, M., Forbes, J., McLean, S., Roditi, G., van Beek, E. J. R., Timmis, A. D., & Newby, D. E. (2016). Use of coronary computed tomographic angiography to guide management of patients with coronary disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(15), 1759–1768.

8. Anhang

8.1. Abkürzungsverzeichnis

BMI	<i>Body Mass Index</i>
BR	Bildrauschen
CABG	<i>Coronary Artery Bypass Grafting</i>
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographie-Angiographie
CTDI	Computertomographie-Dosis-Index
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DLP	Dosis-Längen-Produkt
DVD	<i>digital video disc</i>
E	Effektive Dosis
EKG	Elektrokardiogramm
EP	Elektrophysiologisch
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
GE	General Electric
HKU	Herzkatheteruntersuchung
HU	Hounsfield-Einheiten
IQA	Interquartilabstand
IRB	<i>Centralized Institutional Review Board</i>
KHK	Koronare Herzkrankheit
KRV	Kontrast-Rausch-Verhältnis
kVp	<i>peak kilo voltage</i>
LCA	Linke Koronararterie
mGy	Milligray
mSv	Millisievert
NIH	<i>National Institutions of Health</i>
NYHA	<i>New York Health Association</i>
RCA	Rechte Koronararterie
RCX	<i>Ramus circumflexus</i>
RIVA	<i>Ramus interventricularis anterior</i>

S _L	Signalintensität innerhalb des linken Ventrikels
S _w	Signalintensität innerhalb der Wand des linken Ventrikels
SCCT	<i>Society of Cardiovascular Computed Tomography</i>
SRV	Signal-Rausch-Verhältnis

8.2. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Steffen Massberg für die Möglichkeit zur Nutzung der Räumlichkeiten und Ressourcen der kardiologischen Abteilung des Klinikums.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Jörg Hausleiter für die Möglichkeit zur Durchführung dieser interessanten Arbeit.

Herrn Dr. Thomas Stocker danke ich für die ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt den ärztlichen Kollegen der Studienzentren, deren Einsatz diese Studie erst ermöglicht hat. Außerdem danke ich den Patienten für die Teilnahme an dieser Studie.

Eidesstattliche Versicherung

Heckner, Mathias

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Internationale prospektive Untersuchung zur aktuellen Strahlenbelastung der koronaren Computertomographie-Angiographie in der klinischen Routine

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Regensburg, 12.11.2022

Ort, Datum

Mathias Heckner

Unterschrift