

Diplomarbeit

**Bradykardisierende Therapie mit Ivabradin und
Bisoprolol vor Coronarer Computertomographie
Eine retrospektive Pilotstudie an 294 PatientInnen
in den Jahren 2011 bis 2013**

eingereicht von

Viktoria Muster

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Abteilung für Kardiologie

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. PD Dr. Dirk von Lewinski

Univ. Prof. Dr. Dieter Szolar

Graz, 20. Jänner 2016

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 20. Jänner 2016

Viktoria Muster eh

Danksagungen

Ein herzlicher Dank gilt Assoz. Prof. Dr. Dirk von Lewinski für die Betreuung meiner Diplomarbeit. Danke für das Beantworten jeglicher Frage und Hilfestellung bei Schwierigkeiten. Durch diese engagierte Betreuung wurde mir auch die Freude am wissenschaftlichen Arbeiten vermittelt.

Vielen Dank auch an Prof. Dieter Szolar für die Ko-Betreuung und der zur Verfügung Stellung der Daten für diese Arbeit und auch eines Arbeitsplatzes im Diagnostikum.

Ebenso bedanken möchte ich mich beim gesamten Team des Diagnostikums Graz Süd-West für die freundliche Aufnahme, allen voran Herrn Martin Rappold als meine Ansprechperson vor Ort.

Danke auch an Dr. Dr. Markus Wallner für die Hilfestellung bei der Erstellung dieser Arbeit und das unermüdliche und prompte Beantworten aller meiner Fragen.

Ein großes Dankeschön gilt meiner Mutter für die Unterstützung während des gesamten Studiums.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Coronare Computertomographische Angiografie (CCTA) zur Detektion oder dem Ausschluss einer signifikanten koronaren Herzerkrankung hat in den vergangenen Jahren in der klinischen Praxis ihren Durchbruch erlebt. Voraussetzung ist aber, dass Bildqualität-bestimmende Faktoren beachtet und möglichst optimiert werden. Hierfür ist vor allem die Vermeidung von Bewegungsartefakten wichtig. Die Kontraktion des Herzens kann naturgegeben während der Untersuchung nicht vermieden werden. Ziel ist es daher, die Untersuchung zumindest an einem möglichst langsam und rhythmisch schlagenden Herz durchzuführen. Weltweiter Standard zur Bradykardisierung der PatientInnen ist die orale Gabe eines Betablockers. Mit der Einführung von Ivabradin, einem Inhibitor des I_f-Kanals, steht für PatientInnen mit Sinusrhythmus nun eine Alternativtherapie aus einer anderen Substanzklasse zur Verfügung. Da es bislang nur wenig publizierte Daten zu der kombinierten Gabe dieser beiden Substanzen bei der Vorbereitung einer CCTA gibt, wurden bereits vorliegende PatientInnendaten ausgewertet.

Methoden: Daten von 294 PatientInnen, die zu einer ambulanten CCTA überwiesen wurden, wurden retrospektiv ausgewertet. In der Untersuchungsgruppe wurde falls notwendig, eine Stunde vor der CCTA eine Kombination von Ivabradin und β -Blocker verabreicht. In der Kontrollgruppe wurde hingegen nur β -Blocker zur Herzfrequenzsenkung verwendet.

Ergebnisse: Die Auswertung der Änderung der Herzfrequenz ergab, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Untersuchungsgruppe und der Kontrollgruppe gibt ($p=0,67$). Ebenso zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den ebenfalls getesteten Parametern wie Reduktion einer zusätzlichen intravenösen Gabe bradykardisierender Medikamente, Abnahme von Bewegungsartefakten und Reduktion der Strahlendosis. Eine Verträglichkeit in gleichem Maß und eine sichere Anwendung konnte festgestellt werden.

Diskussion: Die orale Gabe von Ivabradin nur eine Stunde vor Durchführung der CTCA führt zu keiner messbaren Absenkung der Herzfrequenz. Somit kann diese Form der Prämedikation auch frequenzabhängige Faktoren wie die Artefakhäufigkeit, die Strahlendosis und die Notwendigkeit zur zusätzlichen

intravenösen β -Blockergabe nicht signifikant beeinflussen. Eine frühere Gabe von Ivabradin scheint hingegen die Frequenz absenken zu können. Dies ist jedoch in einem ambulanten Rahmen nur schwer durchzuführen.

Abstract

Background: Coronary computer tomographic angiography (CCTA) has emerged in recent years as a promising noninvasive imaging modality for assessment of patients with suspected coronary artery disease. However, it is unsustainable to reduce all factors that could lead to artifacts. Naturally, the beating heart can not be stopped during the CCTA but at least we need to ensure that patients have a stable, slow, rhythmical heartbeat during the investigation. As a worldwide standard β -blockers are given to reduce the heart rate, but since the introduction of ivabradine, an inhibitor of the funny channel (I_f), a new option for patients in sinus rhythm to reduce the heart rate is available. Until now only a small amount of published data for the combination of the two substances for premedication before CCTA is available, therefore present data is being analysed.

Methods: Data of 294 patients, who underwent an ambulant CCTA, have been investigated and retrospectively analyzed. Premedication for CCTA in the investigation group was a combination of β -blocker and ivabradine, if necessary. In the control group only β -blocker was used for the reduction of the heart rate.

Results: There could not be found a significant difference for the reduction of the heart rate between the 2 groups ($p=0,67$). Likewise there could not be found a significant difference for the reduction of the amount of intravenous administered bradycardic effective drugs, the reduction of artefacts due to movement or the reduction of the radiation dose. The tolerance of the drug and a safe application were observed.

Discussion: The oral administration of ivabradine only an hour before CCTA does not lead to a measurable reduction of the heart rate. Therefore, with this type of premedication, it is not possible to affect frequency dependent factors such as number of artefacts, radiation dose or the necessity of additional intravenous administered β -blockers, in a significant way. An earlier administration of ivabradine, however, seems to reduce the heart rate. Yet, this is hardly applicable in an ambulant setting.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen.....	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis	vi
Glossar und Abkürzungen	ix
Abbildungsverzeichnis	xi
Tabellenverzeichnis	xii
1 Einleitung	1
1.1 Die KHK.....	3
1.1.1 Anatomie der Koronararterien.....	3
1.1.2 Risikofaktoren für die Entwicklung einer KHK.....	4
1.1.2.1 Alter und Geschlecht.....	5
1.1.2.2 Genetische Belastung	6
1.1.2.3 Dyslipoproteinämie.....	6
1.1.2.4 Arterielle Hypertonie.....	6
1.1.2.5 Nikotinkonsum.....	7
1.1.2.6 Diabetes mellitus	7
1.1.2.7 Adipositas.....	8
1.1.3 Risikobeurteilung	8
1.1.3.1 SCORE Projekt	9
1.1.4 Stabile und Instabile Angina Pectoris	10
1.1.4.1 Symptome und Zeichen	10
1.2 CCTA.....	12
1.2.1 Agatston Score	15
1.2.2 Nicht-Koronare Kardiale Befunde	16

1.2.3	Extrakardiale Strukturen	16
1.3	Die Computertomographie	16
1.3.1	MSCT	17
1.3.2	Bildformate	17
1.3.3	Strahlenbelastung	18
1.3.4	Retrospektive EKG-Triggerung	20
1.3.5	Prospektive EKG-Triggerung	20
1.3.6	Artefakte	21
1.4	Medikamentöse Begleittherapie bei der CCTA	22
1.4.1	β -Adrenozeptorblocker	22
1.4.2	Ivabradin	23
1.4.3	Nitroglycerin	24
1.4.4	Calciumkanalantagonisten	25
2	Material und Methoden	26
3	Ergebnisse - Resultate	29
3.1	PatientInnen Eigenschaften	29
3.2	Änderung der Herzfrequenz	31
3.3	Reduktion von zusätzlich intravenös verabreichten bradykardisierenden Medikamenten	32
3.4	Bewegungsartefakte	33
3.5	Strahlenbelastung	35
3.6	Verträglichkeit	36
3.7	Zufallsbefunde	36
4	Diskussion	38
4.1	Änderung der Herzfrequenz	38
4.2	Reduktion von zusätzlich intravenös verabreichten, bradykardisierenden Medikamenten	41

4.3	Bewegungsartefakte.....	41
4.4	Strahlenbelastung.....	42
4.5	Verträglichkeit.....	44
4.6	Conclusio.....	44
5	Literaturverzeichnis.....	45
	Anhang – Fragebogen.....	51

Glossar und Abkürzungen

3D	3-dimensional
Abb.	Abbildung
AEC	automated exposure control
AHA	American Heart Association
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CT	Computertomograph
CCTA	Coronare Computertomographische Angiografie
EKG	Elektrokardiographie
ESC	European Society of Cardiology
et al.	et alia
ggf.	gegebenenfalls
h	Stunden
HDL	High Density Lipoprotein
HF	Herzfrequenz
HU	Hounsfield Unit
HWZ	Halbwertszeit
I_f	funny channel
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KHK	koronare Herzkrankheit
kV	Kilovolt
LAD	left anterior descendent artery
LCA	left coronary artery

LCX	left circumflex artery
LDL	Low Density Lipoprotein
LM	left main, Hauptstamm der linken Koronararterie
LRT	Likelihood Ratio Test
m	Meter
mg	Milligramm
MIP	Maximum Intensity Projection
MPR	Multi Planare Rekonstruktion
MSCT	Multi-Slice-Computertomograph
mSv	Millisievert
O ₂	Sauerstoff
p.o.	per os
RCA	right coronary artery
SAS	Statistical Analysis Software
vs.	versus
WHO	World Health Organisation, Weltgesundheitsorganisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Schematische Darstellung der Anatomie der Koronararterien [14].	4
Abbildung 2 10-Jahres-Risiko für ein tödliches kardiovaskuläres Event in einem europäischen Land mit geringem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen [24].....	9
Abbildung 3 Feststellung von Stenosen (Pfeil) mittels CCTA [27].....	12
Abbildung 4 Schematische Darstellung einer prospektiven EKG-Triggerung [1]. .	21
Abbildung 5 Einschlusskriterien.....	27
Abbildung 6 Geschlechterverteilung	30
Abbildung 7 Verteilung des Alters.....	30
Abbildung 8 Änderung der Herzfrequenz	32
Abbildung 9 Zusätzlich intravenös verabreichtes Metoprolol.....	33
Abbildung 10 Artefakhäufigkeit in %;	34
Abbildung 11 Korrelation Artefaktmenge und Herzfrequenz;	34
Abbildung 12 Strahlenbelastung.....	35
Abbildung 13 Zufallsbefunde	37

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Einteilung der Blutdruckwerte nach WHO [16].....	7
Tabelle 2 Typische klinische Einteilung von Brustschmerz [11].	11
Tabelle 3 Vortestwahrscheinlichkeit [11].	14
Tabelle 4 Pharmakokinetische Eigenschaften von β -Adrenozeptorblockern und Ivabradin.....	24
Tabelle 5 PatientInnen Eigenschaften.....	29

1 Einleitung

Die Koronare Herzkrankheit (KHK) gilt als eine der wichtigsten Erkrankungen bezüglich Morbidität und Mortalität. In Österreich waren Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Jahr 2013 die häufigste Todesursache, sie verursachten 42,9% der Todesfälle [2].

Die Diagnose der KHK und auch die Feststellung ihres Ausmaßes ist von hoher Wichtigkeit, da dadurch eine frühzeitige Intervention ermöglicht wird und somit die Mortalität und Morbidität reduziert werden kann.

Bei PatientInnen mit dem Verdacht auf eine KHK werden in der Regel ein Ruhe-Elektrokardiographie (EKG) und ein Belastungs-EKG angefertigt. Kommt es zu keinem aussagekräftigen Ergebnis, so werden viele dieser PatientInnen zu einer invasiven Herzkatheter-Untersuchung geschickt, bei der, falls notwendig, auch zeitgleich eine Intervention durchgeführt werden kann. Nur ein Drittel der PatientInnen benötigt auch eine Intervention, bei zwei Drittel der PatientInnen wird nur eine diagnostische Beurteilung vorgenommen. Wegen hoher Kosten und der hohen Invasivität der Herzkatheteruntersuchung sind weitere nicht-invasive Untersuchungsmöglichkeiten zur präziseren Abklärung einer fraglichen KHK dringend geboten [3].

Gerade deshalb erlangte die CCTA zur Detektion und/oder dem Ausschluss einer signifikanten KHK einen großen Wert und erlebte in den letzten Jahren auch in der klinischen Praxis ihren Durchbruch [4]. Wegen der höchsten Sensitivität aller nicht-invasiven Untersuchungsmöglichkeiten bei stabiler Angina Pectoris eine KHK zu diagnostizieren [5] und des hohen negativ prädiktiven Wertes von fast 100% [6] entwickelt sich die CCTA zu einer wichtigen Methode zur Feststellung wie auch zum Ausschluss einer KHK. Auf der einen Seite ermöglicht die CCTA eine frühe Intervention um ein unerwünschtes koronares Ereignis zu vermeiden. Auf der anderen Seite können viele invasive Eingriffe vermieden werden, wenn eine KHK durch die CCTA ausgeschlossen werden kann [3].

Jedoch ist auch die CCTA noch nicht soweit ausgereift, dass diese Untersuchungsmodalität die invasive Coronarangiographie zur Diagnostik vollständig ablösen könnte. Mit der Einführung des 64-MSCT wurde die Qualität

der Bilder weiter gesteigert, doch noch immer kann man nicht vom gesamten PatientInnenkollektiv, das zu einer CCTA überwiesen wird, ausreichend genaue Darstellungen der Koronarien anfertigen, um in allen Fällen eine sichere Diagnose zu erstellen [7, 8]. Limitierende Faktoren für die CCTA sind Artefakte, die eine genaue Diagnosestellung nicht erlauben, wie auch die Strahlenbelastung der die PatientInnen ausgesetzt sind. Um eine möglichst gute Aufnahmequalität zu erreichen, ist eine niedrige Herzfrequenz erforderlich [6, 9, 10]. Welches medikamentöse Regime zu welchem Zeitpunkt hierfür am zielführendsten ist, wird noch diskutiert.

In der folgenden Arbeit wurde untersucht, ob es durch unterschiedliche Kombinationen von herzfrequenzsenkenden Medikamenten zu einer Verbesserung der Untersuchungsqualität durch Reduktion von Bildartefakten und Strahlendosis kommt.

1.1 Die KHK

Bei körperlicher Tätigkeit oder psychischem Stress kommt es zu einem höheren Sauerstoff (O₂) Bedarfs des Myokards. Ein gesundes Herz kann durch die Senkung des Koronarwiderstandes die Koronardurchblutung erhöhen, um diese Mehrbelastung auszugleichen. Die KHK ist dadurch gekennzeichnet, dass bei einem erhöhten Sauerstoffbedarf die Koronardurchblutung nicht erhöht werden kann und es zu einem Missverhältnis zwischen O₂-Bedarf und -Angebot kommt. Diese Phasen stehen in Zusammenhang mit einer myokardialen Ischämie bzw. Hypoxie in denen PatientInnen oft vorübergehende Beschwerden im Brustkorb (Angina Pectoris) beschreiben. Hauptursache für eine KHK ist eine Verengung des Lumens der Koronarien durch Arteriosklerose [11]. Seltener können auch Vasospasmen oder systemische Erkrankungen wie Anämie das Bild der KHK hervorrufen [12].

1.1.1 Anatomie der Koronararterien

Die Blutzufuhr zum Herzen wird durch die eigenen Blutgefäße mit ausgeprägtem Kapillarsystem, den Koronararterien, gewährleistet. Es gibt zwei Koronararterien, die Arteria coronaria sinistra und die Arteria coronaria dextra. Diese entspringen kurz oberhalb der Aortenklappe aus der Pars ascendens der Aorta. Der Hauptstamm der linken Koronararterie (left main, LM) teilt sich in den Ramus interventricularis anterior (left anterior descendens, LAD) und den Ramus circumflexus (left circumflex artery, LCX) auf, wie in Abbildung (Abb.) 1 schematisch dargestellt. Die LAD verläuft im Sulcus interventricularis anterior bis zur Herzspitze. Die LCX gelangt ebenfalls über den linken Herzrand zur Facies diaphragmatica des Herzens. Die rechte Koronararterie (right coronary artery, RCA) entsendet in ihrem Verlauf eine Vielzahl an Ästen zur Versorgung des Myokards [13].

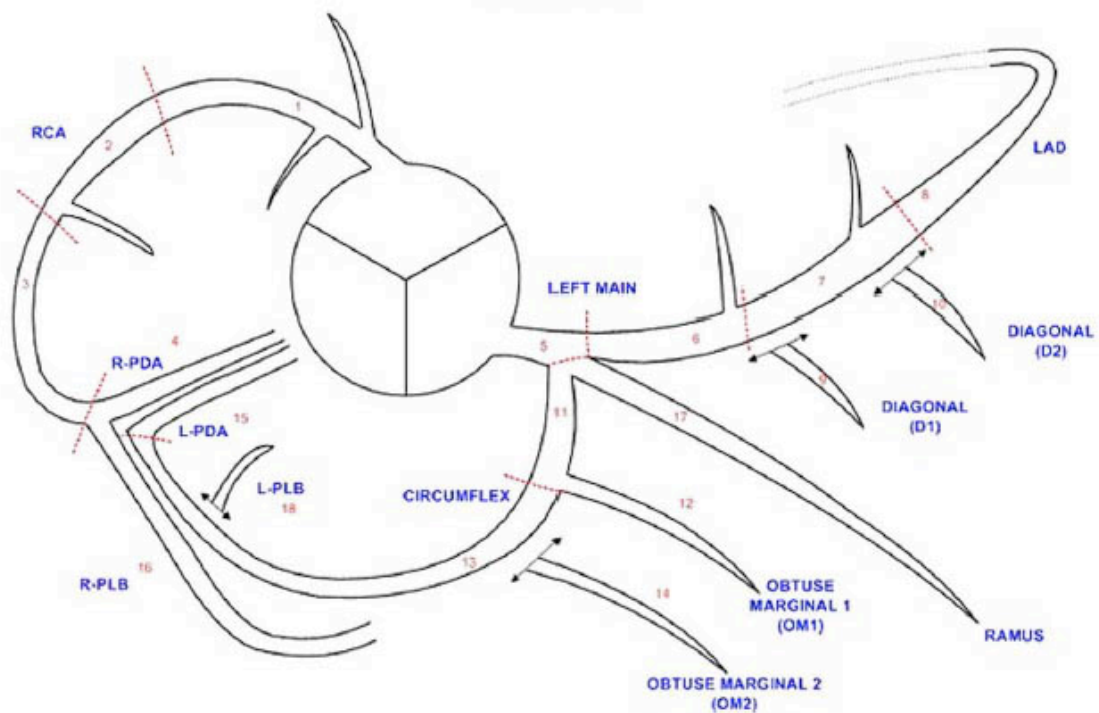


Abbildung 1 Schematische Darstellung der Anatomie der Koronararterien [14].

1.1.2 Risikofaktoren für die Entwicklung einer KHK

Die KHK gehört zur Gruppe der kardiovaskulären Erkrankungen die durch Artherosklerose verursacht werden [11]. Die wichtigsten Erscheinungsbilder der kardiovaskulären Erkrankungen sind die KHK und der Insult [15].

Kardiovaskuläre Erkrankungen stehen in engem Zusammenhang mit einem ungesunden Lebensstil, vor allem mit Nikotinkonsum, ungesunder Ernährung, Bewegungsmangel und psychosozialem Stress [16].

Die Risikofaktoren für die Entwicklung einer KHK sind:

- Alter
- Geschlecht
- Genetische Belastung
- Dyslipoproteinämie
- Arterielle Hypertonie

- Nikotinkonsum
- Diabetes Mellitus
- Adipositas [17].

1.1.2.1 Alter und Geschlecht

Zunehmendes Alter und das männliche Geschlecht erhöhen das Risiko für eine KHK. Daher sind das Alter und das Geschlecht fixe Bestandteile bei der Beurteilung des Risikos.

Das Alter gibt einen guten Anhaltspunkt dafür, wie lange ein Individuum bereits Risikofaktoren ausgesetzt ist. Junge Menschen haben ein geringeres Risiko innerhalb von 10 Jahren an einer KHK zu erkranken als ältere obwohl sie eine volle Zahl an Risikofaktoren aufweisen [16].

Europaweit sind kardiovaskuläre Erkrankungen die Haupttodesursache bei unter 75 jährigen wobei sich die Zahl bei Frauen auf 38% und bei Männern auf 37% beläuft. Bei den unter 65 jährigen hingegen beträgt der Prozentsatz der Todesursache durch kardiovaskuläre Erkrankungen bei Männern 31% und bei Frauen 26%. Diese Zahlen zeigen, dass Frauen keinem geringeren Risiko ausgesetzt sind an kardiovaskulären Erkrankungen zu versterben, jedoch das Risiko erst 10 Jahre später gleich hoch ist wie für Männer [15].

Es hat sich allerdings gezeigt, dass der protektive Effekt von Östrogen nicht alleine für die Zeitspanne, bis das weibliche Geschlecht gleichhäufig wie das männliche Geschlecht an einer kardiovaskulären Erkrankung verstirbt, verantwortlich sein kann [18].

Die American Heart Association (AHA) betonen in ihren Richtlinien, dass Empfehlungen zur Prävention einer kardiovaskulären Erkrankung für Frauen und Männer, mit wenigen Ausnahmen, gleich sind [19].

1.1.2.2 Genetische Belastung

Wird bei Männern unter 55 Jahren und bei Frauen unter 65 Jahren eine KHK diagnostiziert oder eine hohe Zahl an Risikofaktoren festgestellt, sollten Familienmitglieder 1. Grades systematisch untersucht werden [20].

Die Familienanamnese zeigt eine variable Kombination aus Genetik und demselben Umfeld. Es gibt Hinweise, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren eine starke vererbare Komponente aufweisen [16].

1.1.2.3 Dyslipoproteinämie

Dyslipoproteinämie, insbesondere Hyperlipoproteinämie, spielt eine zentrale Rolle in der Entwicklung einer KHK. Lipide, wie Cholesterin und Triglyceride, liegen im Plasma an Apoproteinen gebunden als Lipoproteine vor. High Density Lipoproteine (HDL) sind im Gegensatz zu Low Density Lipoproteinen (LDL) nicht artherogen. Eine Erhöhung des Plasma Cholesterins und des LDL Cholesterins gehören zu den Hauptrisikofaktoren für die Entstehung einer KHK [16].

1.1.2.4 Arterielle Hypertonie

Die arterielle Hypertonie zählt zu den Hauptrisikofaktoren der KHK. PatientInnen die an arterieller Hypertonie leiden, weisen meist mehrere Risikofaktoren wie Diabetes mellitus oder Dyslipoproteinämie auf. Da sich Risikofaktoren multiplizieren steigt das gesamte Risiko für die Entwicklung einer KHK an, obwohl der Blutdruck nur mild oder moderat gesteigert ist [16].

Tabelle 1 zeigt die Einteilung der Blutdruckwerte der Weltgesundheitsorganisation (WHO).

	systolisch (mmHg)		diastolisch (mmHg)
Optimal	< 120	und	< 80
Normal	120-129	und/oder	80-84
Hoch-normal	130-139	und/oder	85-89
Hypertonie Grad 1	140-159	und/oder	90-99
Hypertonie Grad 2	160-179	und/oder	100-109
Hypertonie Grad 3	≥ 180	und/oder	≥ 110

Tabelle 1 Einteilung der Blutdruckwerte nach WHO [16]

1.1.2.5 Nikotinkonsum

Nikotinkonsum ist eine etablierte Ursache für eine große Anzahl an Krankheitsbildern wobei Nikotinkonsum für 50% der vermeidbaren Todesursachen bei Rauchern verantwortlich ist. Rauchen erhöht das Risiko eine kardiovaskuläre Erkrankung zu entwickeln. Beurteilungen der European Society of Cardiology (ESC) zufolge verdoppelt sich das Risiko bei Rauchern an einer tödlichen kardiovaskulären Erkrankung innerhalb von 10 Jahre zu versterben [16]. Während sich das Risiko für einen Herzinfarkt bei den über 60 jährigen Rauchern verdoppelt, verfünffacht sich das Risiko bei den unter 50 jährigen Rauchern [21].

1.1.2.6 Diabetes mellitus

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die Hauptursache für Morbidität und Mortalität bei PatientInnen mit Diabetes mellitus. Gerade bei dieser PatientInnengruppe ist es notwendig den Blutdruck und den Cholesterin Spiegel strikt niedrig zu halten um das Risikoprofil gering halten zu können [16].

1.1.2.7 Adipositas

Der Body Mass Index (BMI) [Gewicht (kg)/Größe (m)²] wird am häufigsten verwendet um das Körpergewicht in Kategorien einzuteilen. Bei Erwachsenen ist Übergewicht mit einem BMI von 25 – 29,9 kg/m² und Adipositas mit einem BMI \geq 30 kg/m² definiert. Ein hoher BMI ist mit einem hohen Risiko für eine KHK verbunden [16].

1.1.3 Risikobeurteilung

Bei gesund erscheinenden Personen ist das Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung das Ergebnis mehrerer, sich multiplizierender Risikofaktoren. Ein System zur Risikoeinschätzung, um eine Über- wie auch Unterbehandlung zu vermeiden, erscheint sinnvoll. Die Beurteilung des Gesamtrisikos ist ein wesentliches Hilfsmittel beim Management von PatientInnen. Das Gesamtrisiko schätzt das Risiko, an einer kardiovaskulären Erkrankung innerhalb einer gewissen Zeitspanne zu erkranken, ein. Hierzu werden die Hauptrisikofaktoren Alter, Geschlecht, Nikotinkonsum, Blutdruck und Lipidspiegel herangezogen [16].

Um die Risikobeurteilung auch in die klinische Praxis zu integrieren, wurde bereits 1994 versucht eine einfache Orientierungshilfe in Form eines Diagramms zu erstellen [22] wofür Daten der Framingham Studie [23] herangezogen wurden. Es zeigten sich allerdings einige Limitierungen in der Anwendbarkeit, da die Population der Framingham Studie in einigen Punkten nicht mit der Europäischen Population zu vergleichen ist [24].

Auch in der Prospektiven Kardiovaskulären Münster (PROCAM) Studie versuchte man anhand der gesammelten Daten eine Kalkulation eines 10-Jahres Risikos für akute koronare Ereignisse zu berechnen [25]. Hier zeigte sich allerdings, dass Männer über 65 Jahren und Frauen im generellen nicht ausreichend in den gesammelten Daten repräsentiert werden.

Die ESC entwickelte daher ein System zur Risiko Einschätzung (SCORE), das für die klinische Praxis in Europa anwendbar ist [24].

1.1.3.1 SCORE Projekt

Die ESC präsentierte in ihrem SCORE Projekt Tabellen zur Risikoeinschätzung für Regionen mit hohem und niedrigem Risiko in Europa unter der Berücksichtigung des gesamt Cholesterins und der gesamt Cholesterin/HDL Cholesterin Ratio. Zur Erstellung wurden Daten aus Kohorten Studien aus 12 europäischen Ländern zusammengefügt [24].

Abbildung 2 zeigt das 10-Jahres-Risiko für ein tödliches kardiovaskuläres Event. Die Grafik bezieht sich auf ein europäisches Land mit geringem kardiovaskulärem Erkrankungsrisiko [24].

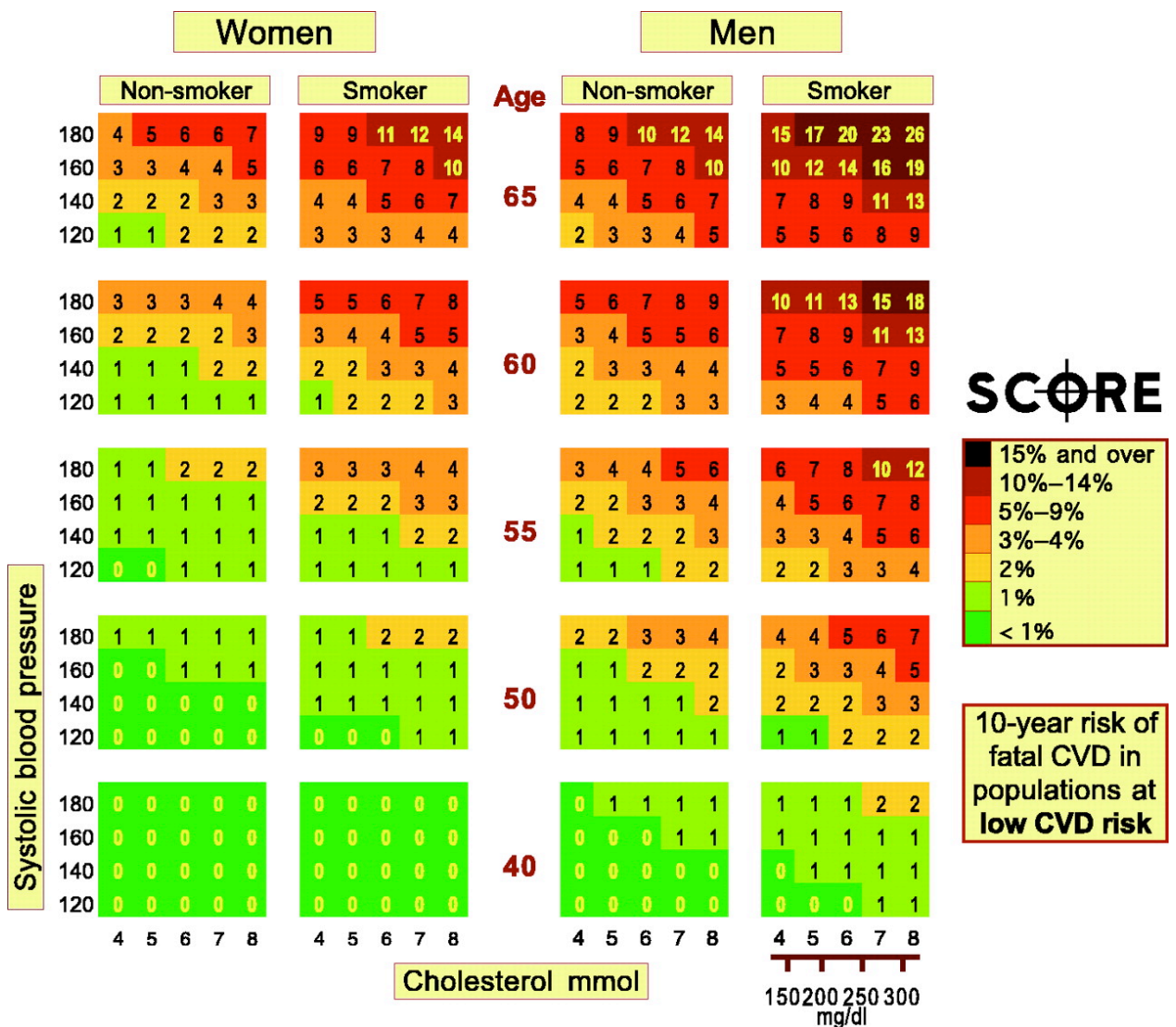


Abbildung 2 10-Jahres-Risiko für ein tödliches kardiovaskuläres Event in einem europäischem Land mit geringem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen [24].

1.1.4 Stabile und Instabile Angina Pectoris

In der Praxis wird zwischen einer stabilen und einer instabilen KHK unterschieden. Bei der stabilen KHK treten die pectanginösen Beschwerden meist nach einer gut nachvollziehbaren Belastung auf. Die Angina Pectoris bei der instabilen KHK hingegen nimmt an Anfallsfrequenz und –dauer zu und kann sich schlussendlich auch unabhängig von körperlichen oder psychischer Belastung manifestieren [26].

1.1.4.1 Symptome und Zeichen

Eine gute Anamnese spielt die Hauptrolle bei der Diagnose von Brustschmerz. Die Charakteristika der Beschwerden die mit einer myokardialen Ischämie einhergehen können in vier Kategorien unterteilt werden: Lokalisation, Charakteristik, Dauer und Zusammenhang mit physischer und/oder psychischer Belastung [11].

Beschwerden die durch myokardiale Ischämie verursacht sind, lokalisieren sich meist im Brustkorb, nahe des Sternums, können aber auch irgendwo im Bereich des Epigastriums, im Unterkiefer, zwischen den Schulterblättern oder in einem Arm verspürt werden. Die Beschwerden werden oft als Druckgefühl, Engegefühl oder Schweregefühl beschrieben. Die Dauer ist meist kurz, maximal 10 Minuten, in den meisten Fällen wenige Minuten. Eine wichtige Eigenschaft ist der Zusammenhang mit physischer Aktivität, spezifischer Tätigkeit oder emotionalem Stress [11].

Tabelle 2 zeigt die typische klinische Einteilung von Brustschmerz.

Typische Angina Pectoris (eindeutig)	<p>Alle drei Charakteristika treffen zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Substernale Beschwerden in der Brust mit typischer Qualität und Dauer • Ausgelöst durch Anstrengung oder emotionalem Stress • Besserung durch Ruhe und/oder Nitraten innerhalb von Minuten.
Atypische Angina Pectoris (wahrscheinlich)	Zwei der oben genannten Charakteristika treffen zu.
Nicht-anginöser Brustschmerz	Keines oder nur ein Charakteristikum trifft zu.

Tabelle 2 Typische klinische Einteilung von Brustschmerz [11].

1.2 CCTA

Die CCTA ist eine Untersuchungsmodalität, um bei PatientInnen die Koronargefäße darzustellen und mögliche, relevante Stenosen feststellen zu können.



Abbildung 3 Feststellung von Stenosen (Pfeil) mittels CCTA [27].

Die ESC nennt dazu zwei Gruppen von PatientInnen, die von dieser Untersuchungsmodalität profitieren können. Zum einen sind dies PatientInnen mit einer niedrigen bis mittleren Vortestwahrscheinlichkeit für eine stabile koronare Herzkrankheit, bei welchen eine gute Bildqualität erwartet werden kann und bei denen die CCTA als Alternative zu einem bildgebenden Verfahren mit pharmakologischer Belastung zum Ausschluss einer stabilen koronaren Herzkrankheit verwendet wird. Die zweite Gruppe, die für eine CCTA eine Empfehlung ausgesprochen bekommen hat, sind PatientInnen mit einer geringen bis mittleren Vortestwahrscheinlichkeit für eine stabile koronare Herzkrankheit, einem nicht aufschlussreichen Ergebnis bei einem bildgebenden Verfahren mit pharmakologischer Belastung oder Belastungs-EKG und bei Kontraindikationen für die Durchführung eines bildgebenden Verfahrens mit pharmakologischer

Belastung, um eine sonst notwendige invasive Coronarangiographie vermeiden zu können. Diese zwei Empfehlungen entsprechen der Empfehlungsklasse IIa, jeweils mit einem Evidenzlevel C [11].

Die bereits erwähnte Vortestwahrscheinlichkeit setzt sich aus drei Hauptkomponenten, Alter, Geschlecht und Symptomatik, zusammen.

In Tabelle 3 wird die Vortestwahrscheinlichkeit graphisch dargestellt. Felder, die mit der Farbe Blau hinterlegt sind, stellen eine geringe bis mittlere Vortestwahrscheinlichkeit dar, wo eine Untersuchung mittels CCTA indiziert ist. Felder in weiß stellen eine Vortestwahrscheinlichkeit von unter 15% dar. Diese PatientInnen können primär ohne weitere Untersuchung medikamentös-symptomatisch behandelt werden. Alle Felder die mit hellroter Farbe hinterlegt sind, stellen eine hohe Vortestwahrscheinlichkeit (66-85%) dar und sollten mittels nicht-invasiver, funktioneller Untersuchungen auf eine stabile KHK getestet werden. Bei PatientInnen mit einer sehr hohen Vortestwahrscheinlichkeit (über 85%) kann man von einer vorliegenden stabilen KHK ausgehen. Bei diesen PatientInnen sollte lediglich eine Risiko-Stratifizierung und gegebenenfalls (ggf.) eine invasive Diagnostik und Therapie vorgenommen werden [11].

Alter (Jahre)	Typische Angina		Atypische Angina		Nichtanginöser Schmerz	
	Männer (%)	Frauen (%)	Männer (%)	Frauen (%)	Männer (%)	Frauen (%)
30-39	59	28	29	10	18	5
40-49	69	37	38	14	25	8
50-59	77	47	49	20	34	12
60-69	84	58	59	28	44	17
70-79	89	68	69	37	54	24
>80	93	76	78	47	65	32

Tabelle 3 Vortestwahrscheinlichkeit [11].

Nach ESC Guidelines 2013

Felder in Blau hinterlegt, implizieren eine geringe bis mittlere Vortestwahrscheinlichkeit bei PatientInnen für die eine CCTA zum Ausschluss einer stabilen Koronarenherzkrankheit indiziert ist.

Nach der Applizierung von Kontrastmittel ist es möglich mit einem adäquaten Computertomographen (CT) (64-Zeiler oder besser) die Koronararterien darzustellen. Um eine auswertbare Bildqualität zu erhalten ist es wichtig, PatientInnen zu selektionieren und vorzubereiten. Dabei ist darauf zu achten, dass der Patient den Atem für die Dauer der Untersuchung anhalten kann, keine starke Adipositas aufweist, die Kalkmessung mittels Agatston Score unter 400 beträgt und der Kalk gleichmäßig verteilt ist. Weiter sollte der Patient einen Sinusrhythmus aufweisen und eine Herzfrequenz von 65 Schlägen pro Minute oder weniger haben [11].

Sollte es notwendig sein, empfiehlt die ESC die Gabe von kurzwirksamen β -Blockern oder anderen frequenzmindernden Medikamente zu verabreichen, um die Zielherzfrequenz zu erreichen [11]. Jedoch ist es nicht möglich die Zielherzfrequenz von 65 Schlägen pro Minute bei jeder/m PatientIn mit β -Blockern

zu erreichen. Daher stellt die Anwendung von Ivabradin, einem neuen Herzfrequenz reduzierendem Medikament, eine weitere Option dar [28].

Die Erreichung der Zielherzfrequenz ist besonders wichtig, da es sonst zu Bewegungsartefakten kommt, welche eine optimale Bildrekonstruktion der Koronarien verhindert. Deshalb sollten, falls nötig, Herzfrequenz senkende Medikamente verabreicht werden, um die Bildqualität verbessern zu können [29].

Ein weiterer Punkt, der bei einer CCTA zu beachten ist, ist die Strahlendosis. Hier gilt es, durch spezielle Maßnahmen eine hohe Strahlendosis zu vermeiden [11]. Untersuchungen haben gezeigt, dass die Strahlendosis bei PatientInnen, die eine niedrige und stabile Herzfrequenz aufweisen, eine prospektive EKG-Triggerung und ein axiales CT Protokoll bekommen, um bis zu 69% reduziert werden kann [30].

Durch technische Weiterentwicklungen schaffte es Siemens, den SOMATOM Force®, eine neue Generation von CT Scannern auf den Markt zu bringen die eine Reduktion der Strahlenbelastung um bis zu 50% ermöglichen. Die Strahlenbelastung für eine CCTA kann hierbei auf unter 1 mSv verringert werden [31].

1.2.1 Agatston Score

Multi-Slice-Computer-Tomographen (MSCT) erlauben es in nicht-Kontrastmittelunterstützten Aufnahmen die koronare Kalzifizierung festzustellen. Pixel mit über 130 Hounsfield Units (HU), definitionsgemäß, repräsentieren koronaren Kalk [11].

Kalzifizierte Läsionen werden mit Hilfe des Agatston Score quantifiziert [32]. Mit Ausnahme von PatientInnen mit Niereninsuffizienz, zeigt der Agatston Score den koronaren Kalk der durch koronare Artherosklerose verursacht ist. Die Menge an koronarem Kalk repräsentiert grob die Menge an Artherosklerose in den Koronarien wobei kein Rückschluss auf mögliche Stenosegrade möglich ist. Trotz hohem Agatston Score muss keine hämodynamisch relevante Stenose vorliegen. Ein Agatston Score von 0 kann wiederum keine Stenose der Koronarien ausschließen [11].

1.2.2 Nicht-Koronare Kardiale Befunde

Bei einer CCTA ist es möglich, zusätzlich zur Beurteilung der Koronarien, eine weitergehende kardiale Befundung durchzuführen. Dies beinhaltet die Beurteilung des Perikards, der Herzhöhlen, der Herzwände, der Herzklappen, der Pulmonalvenen, der Pulmonalarterien und der thorakalen Aorta [10].

1.2.3 Extrakardiale Strukturen

Durch die computertomographische Technik und Fensterung ist es möglich auch extrakardiale Strukturen zu beurteilen. Diese beinhalten, soweit im Bildabschnitt enthalten, das Mediastinum, die Hili, die Atemwege, das Lungenparenchym, die Pleura, die Thoraxwand, den Ösophagus, den Magen, die Leber, die Milz und das Colon [10].

Zwei wichtige Gründe für die Beurteilung der extrakardialen Strukturen sind einerseits die Identifikation von primären und sekundären Komorbiditäten und zum anderen das Auffinden von Pathologien die zu einer nicht-kardiovaskulären Differentialdiagnose führen können [10].

In diesem Zusammenhang ist festzuhalten, dass das „National Lung Screening Trial Research Team“ in Amerika eine signifikante Reduzierung der Mortalität bei HochrisikopatientInnen für Lungenkrebs durch das Screening mittels low-dose CT erreichen konnte. Diese PatientInnen profitieren daher von Zufallsbefunden, die bei einer CCTA gefunden werden und sollten daher dokumentiert und zur weiteren Abklärung überwiesen werden [33].

1.3 Die Computertomographie

Die CCTA erlebte ihren Durchbruch in der nicht-invasiven Diagnostik der Herzkranzgefäße mit der Einführung von 64-MSCT im Jahr 2004. Davor war es

durch technische Limitationen nicht möglich, das sich ständig bewegende Herz und die dazugehörenden Gefäße mit einer entsprechenden Bildqualität darzustellen. Heute stellt die 64-MSCT den minimalen Standard in der nicht-invasiven Diagnostik der Herzkranzgefäße dar [34].

Die koronaren Computertomographiebilder sollten als isotrope, submillimeter dicke, 3-dimensionale (3D), EKG getriggerte Datensätze erfasst werden welche sich dann mit einer Vielzahl an Rekonstruktionsmöglichkeiten und Bildformaten beurteilen lassen [10].

1.3.1 MSCT

Der Vorteil des MSCTs ist es, dass mehrere Schichten pro Rotation aufgenommen werden können. Das führt dazu, dass die Röntgenstrahlung besser genutzt wird und sich das aufgenommene Volumen pro Zeiteinheit vervielfacht. Das führt dazu, dass die Untersuchungszeit sinkt und dementsprechend weniger Bewegungsartefakte zustande kommen. Durch die Aufnahme von dünneren Schichten wird es möglich, multiplanare und 3D-Rekonstruktionen ohne den Verlust von räumlicher Auflösung anzufertigen [35].

Ein weiterer Vorteil des MSCT ist es, die Kontrastmittelmenge durch eine Triggerung des Bolus zu reduzieren [35].

1.3.2 Bildformate

Transaxiale Bilder stellen die Basis der Bildaufnahmen der Computertomographie mit einer Rekonstruktion dar. Diese Aufnahmen bestehen aus einer Serie an 2-dimensionalen Bildern, die nach der Aufnahmereihenfolge in der longitudinalen (cranial-caudal oder z-Achse) Richtung dargestellt werden [10].

Die Multiplanare Rekonstruktion (MPR) ist eine alternative, hochauflösende Rekonstruktionsform, die es erlaubt, planare Bilder in jedem gewollten Winkel der Aufnahme darstellen zu können. Das ermöglicht, dass nicht nur die axiale Ebene, sondern auch die coronare bzw. sagittale ebenso wie die oblique Ebene

dargestellt werden können. Ein großer Vorteil ist es, die Koronarien im Verlauf im Thorax besser nachverfolgen zu können [10].

Die Maximale Dichtheitsprojektion (Maximum Intensity Projection, MIP) ähnelt der MPR. Unterscheidungsmerkmal ist, dass MIPs in dickeren Schichten angelegt werden, damit das gesamte Gefäß mit Lumen und Wanddurchmesser dargestellt werden kann. Das erlaubt dem Betrachter größere Segmente eines Gefäßes gleichzeitig zu sehen. Allerdings gehen damit auch Charakteristika zur Beurteilung von Läsionen verloren, da die MIP keine detaillierte Darstellung unterstützt. Die MIP sollte daher auch nicht als einzige Darstellung zur Befundung herangezogen werden. Hilfreich ist diese Projektionsform zur Identifikation von Artefakten, um den Ursprung und Verlauf eines Gefäßes beurteilen zu können und um das Vorhandensein und die Positionen von Läsionen feststellen zu können. Zur Beurteilung eines Stenosegrades bzw. eine Plaquezusammensetzung eignet sich diese Projektionsform nicht [10].

1.3.3 Strahlenbelastung

Die ESC empfiehlt, die Strahlenbelastung für die CCTA so niedrig wie möglich zu halten [11].

Bei einem 64-MSCT, bei dem das EKG retrospektiv getriggert wird, beträgt die Strahlenbelastung ca. (10)-15mSv. Bei einer prospektiven EKG-Triggerung reduziert sich die Strahlenbelastung auf ca. 10mSv [34]. Auch Hausleiter et al. zeigen, dass durch einen EKG kontrollierten Röhrenstrom die Strahlendosis effektiv reduziert werden kann [36].

Eine weitere Möglichkeit die Strahlenbelastung zu senken, ist die Benutzung einer Aufnahmeautomatik (automated exposure control, AEC). Diese adaptiert den Röhrenstrom automatisch zu den PatientInneneigenschaften wie PatientInnengröße und PatientInnenbeschaffenheit oder beidem. Dies bedeutet, dass bei übergewichtigen PatientInnen der Röhrenstrom angehoben wird und bei kleinen PatientInnen wiederum reduziert wird [37].

In der Regel wird die CCTA mit einer Röhrenspannung von 120 Kilovolt (kV) durchgeführt. Jedoch hat sich gezeigt, dass eine Reduktion der Röhrenspannung auf 100 kV oder noch weniger die Strahlendosis signifikant verringern kann [36].

Die Reduktion der Röhrenspannung kommt ursprünglich aus dem pädiatrischen Bereich und kann auch bei der Erstellung einer CCTA von nicht übergewichtigen PatientInnen angewandt werden. Jedoch um den Preis, dass das Bildrauschen zunimmt. Zusätzlich zur Zunahme des Bildrauschens kommt es auch zu einer Zunahme des Kontrasts, da jodhaltige Kontrastmittel bei geringerer Röhrenspannung besser aufgenommen werden können. Dies hat zur Folge, dass geringere Mengen an jodhaltigem Kontrastmittel verabreicht werden müssen [37].

Zusätzlich haben direkte, patientInnenbezogene Faktoren ebenfalls Einfluss auf die Strahlenbelastung. Die Zunahme des Körpergewichts der PatientInnen geht mit einer Zunahme der Strahlenbelastung einher. Ebenso wirkt sich ein unregelmäßiger, schneller Herzrhythmus negativ auf die Strahlenbelastung aus [37].

Durch die Weiterentwicklung der CCTA-Technik konnte die Strahlenbelastung gesenkt werden. Als sehr effektive Methode ist die prospektive axiale Triggerung zu nennen. Hierbei wird der Röhrenstrom und auch die Röhrenspannung automatisch durch das EKG Signal reguliert. Es kommt zu einer sequentiellen, axialen Bildaufnahme die auch eine MPR erlaubt [38].

Ebenfalls sehr effektiv in Bezug auf die Reduktion der Strahlenbelastung ist die helikale high-pitch Aufnahme. Hier wird ebenfalls die Röhrenspannung und der Röhrenstrom automatisch mit dem EKG Signal reguliert. Eine höhere Geschwindigkeit des Tischvorschubs erlaubt es bei gleichbleibender Röhrenspannung und gleichbleibendem Röhrenstrom die PatientInnen einer geringeren Strahlenbelastung auszusetzen. Diese Methode erlaubt ebenso eine MPR [38].

Bei einer Kombination der genannten Methoden, kann es zu einer Reduktion von bis zu 80% der Strahlenbelastung kommen [38].

1.3.4 Retrospektive EKG-Triggerung

Bei der retrospektiven EKG-Triggerung wird ein konstant, definierter Intervall des Herzrhythmus angelegt und über die Dauer der Untersuchung beibehalten. Es werden nur Daten zur Bildrekonstruktion herangezogen die während dieses Intervalls aufgenommen werden. Der/die PatientIn hingegen ist während des gesamten Zyklus einer Strahlenbelastung ausgesetzt.[39]

1.3.5 Prospektive EKG-Triggerung

Die prospektive EKG-Triggerung beruht auf einer Kombination aus einer transversalen Aufnahme, einer adaptiven EKG Triggerung, einem schrittweisen Tischvorschub und der Multislice-Spiral-CT Aufnahme. Während der ersten Aufnahme von 40 mm ist der Tisch nicht in Bewegung und wird dann je nach Herzzyklus um 35 mm vorgeschoben um eine Überlappung von 5 mm zu erreichen. Der Herzzyklus wird mit einem Algorithmus analysiert um die Aufnahme dynamisch nach diesem auszurichten. PatientInnen sind einer Strahlenbelastung nur ausgesetzt wenn Daten, die zur Bildrekonstruktion herangezogen werden, akquiriert werden. Dadurch kann man eine erhebliche Reduktion der Strahlenbelastung erreichen [1].

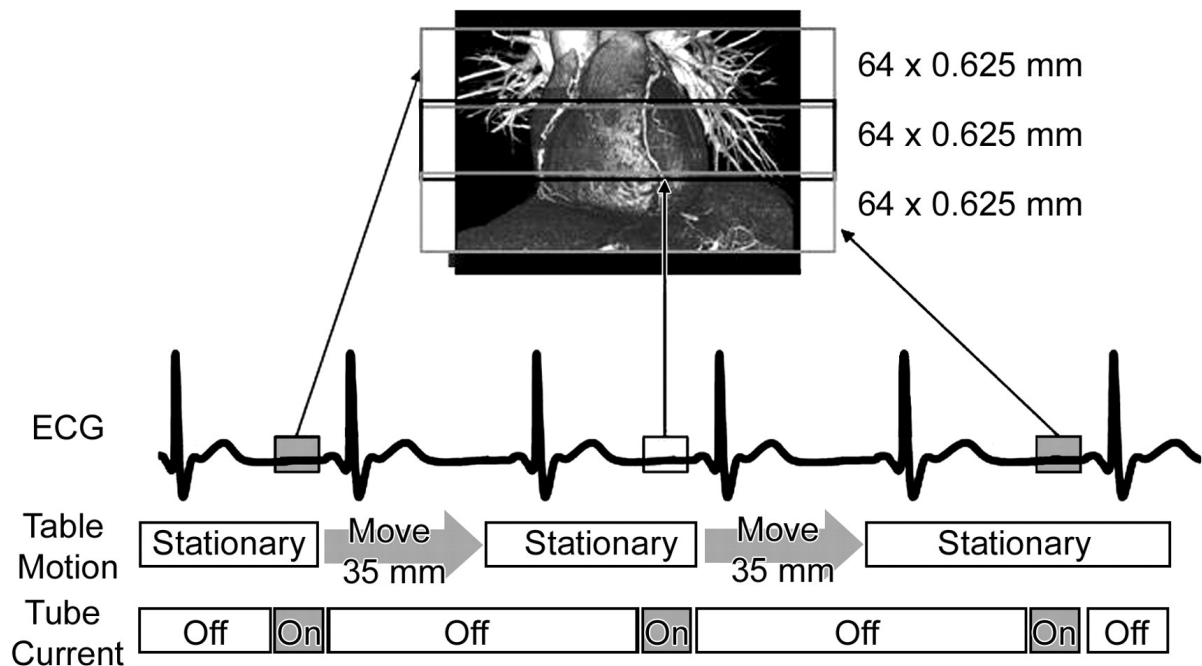


Abbildung 4 Schematische Darstellung einer prospektiven EKG-Triggerung [1].

1.3.6 Artefakte

Durch die ständige Bewegung des Herzens und die technischen Limitierungen eines CT können Artefakte in den akquirierten Bildern auftreten. Hier sind vor allem Rekonstruktions-Artefakte, Metall-dichte-Artefakte und Artefakte durch ein vermindertes Signal-Rausch-Verhältnis und durch verminderten Gefäßkontrast zu nennen [10].

Rekonstruktions-Artefakte erscheinen als „Stufenartefakte“ und werden auch als Abweichungsfehler betrachtet, da sie durch die Herzbewegung zwischen den Rekonstruktionsintervallen auftreten. Dies kann verursacht sein durch Atembemühungen der/des PatientIn, Körperbewegungen oder einer unregelmäßigen Herzfrequenz die nicht der angenommenen Herzfrequenz, die zur retrospektiven EKG-Triggerung herangezogen wurde, entspricht [10].

1.4 Medikamentöse Begleittherapie bei der CCTA

Um eine Bildqualität zu erreichen, mit der man eine stabile KHK bestätigen bzw. ausschließen kann, kann es notwendig sein mit medikamentöser Therapie die Herzfrequenz der PatientInnen in den empfohlenen Bereich von unter 65 Schlägen pro Minute zu bringen [11].

Um eine kurzfristige Herzfrequenzsenkung zu erreichen, können kurzwirksame β -Blocker entweder oral, intravenös oder kombiniert verabreicht werden. Die orale Bioverfügbarkeit von Medikamenten muss hierbei beachtet werden, wobei man aus organisatorischen Gründen eine intravenöse Verabreichung bevorzugen kann diese jedoch risikoreicher und teurer ist [40].

Bei PatientInnen mit Kontraindikationen für β -Blocker ist die Gabe eines Alternativmedikamentes, wie einem Calcium-Kanal-Antagonisten oder Ivabradin, zu erwägen [40].

1.4.1 β -Adrenozeptorblocker

β_1 -Rezeptoren vermitteln die positiv inotrope und chronotrope Wirkung der Katecholamine am Herzen. β_2 -Rezeptoren hingegen vermitteln eine Vasorelaxation. β -Blocker hemmen kompetitiv die β -Adrenozeptoren und vermindern damit die Wirkung körpereigener Katecholamine.

Verschiedene verfügbare Präparate unterscheiden sich in ihrer β_1 -Selektivität bzw. ihrer partiellen agonistischen Aktivität [41].

Zu den β_1 -selektiven Adrenozeptorblockern zählen zum Beispiel:

- Atenolol
- Metoprolol
- Bisoprolol

Diese β_1 -Selektivität ist allerdings als relativ zu betrachten, da diese Selektivität mit steigender Dosis verloren geht [42].

Kontraindikationen für die Verabreichung von β -Blockern stellen bronchospastische Erkrankungen dar. Mit besonderer Vorsicht sollten β -Blocker bei PatientInnen mit Sick-Sinus-Syndrom, bei einer nicht abgeklärten Präsynkope oder Kollaps, bei regelmäßiger Medikation von anderen antiarrhythmisch wirkenden Medikamenten, einer reduzierten Leistung des rechten oder linken Ventrikels und bei PatientInnen mit einer bekannten Allergie auf β -Blocker verwendet werden [40].

1.4.2 Ivabradin

Ivabradin ist die erste Substanz die am I_f -Kanal sinuatrialer Zellen wirkt. Dieser für Natrium, Kalium und Kalzium durchlässige Schrittmacherkanal in den Zellen des Sinusknotens, löst in selbstdepolarisierenden Zellen Aktionspotentiale und damit Herzaktionen aus. Durch die Hemmung des I_f -Kanals kommt es zu einer Reduktion der Herzfrequenz ohne das adrenerge System zu beeinflussen, das heißt ohne zusätzliche negativ inotrope Wirkung zu zeigen. Die Bezeichnung als „funny channel“ kommt von der Tatsache, dass dieser Kanal sowohl durch Hyperpolarisation, statt wie zu erwarten Depolarisation, wie auch durch intrazelluläres cyclisches Adenosinmonophosphat (cAMP) aktiviert wird [42].

Der Umstand, dass bei allen ablaufenden Mechanismen im Herzen nur die Herzfrequenz beeinflusst wird, lässt darauf schließen, dass der I_f -Kanal eine sehr selektive Schrittmacherfunktion und Frequenzkontrolle hat, Ivabradin nur mit dem I_f -Kanal interagiert und Ivabradin als selektives Medikament zur Erniedrigung der Herzfrequenz bei Sinusrhythmus eingesetzt werden kann [28].

Durch die selektive Inhibierung des I_f -Kanals kommt es zu einer Verlangsamung der diastolischen Depolarisationskurve der Zellen im Sinusknoten, was eine Verminderung der Ruhe- und Belastungsherzfrequenz bewirkt. Weiters blockiert Ivabradin den I_f -Kanal in bereits niedriger Konzentration, so dass andere ionische Ströme im Herzen nicht beeinflusst werden und somit auch hämodynamische Nebenwirkungen wie der Abfall des Blutdruckes oder die Reduzierung der kardialen Kontraktilität verhindert wird [29].

Als mögliche Nebenwirkungen sind neben einer überschießenden Bradykardie Phosphene (visuelle Symptome) zu nennen. Phosphene werden darauf zurückgeführt, dass Ivabradin auch den I_h-Kanal der Netzhaut hemmt [42].

β-Adrenozeptorblocker und Ivabradin im Vergleich		
WIRKSTOFF	MAX. PLASMASPIEGEL	ELIMINATIONSHWZ
ATENOLOL [43]	2-4h	6h*
BISOPROLOL [43]	1-3h	10-12h
METOPROLOL [43]	1,5-2h	3-4h
IVABRADIN [44]	ca. 1h**/ ca. 2h***	2h

Tabelle 4 Pharmakokinetische Eigenschaften von β-Adrenozeptorblockern und Ivabradin

Eliminationshwz = Eliminationshalbwertszeit

h = Stunden

***bei normaler Nierenfunktion**

****bei nüchternem Zustand**

*****bei nicht-nüchternem Zustand**

1.4.3 Nitroglycerin

Bei PatientInnen ohne Kontraindikationen für Nitrate, sollten diese wenige Minuten vor der CCTA verabreicht werden, um eine Vasodilatation der Koronarien und eine damit verbundene bessere Bildqualität zu erreichen. Nitrate können zwar zu einem niedrigen Blutdruck führen, dieser sollte aber in der liegenden Untersuchungsposition nicht bedrohlich sein, vorausgesetzt die PatientInnen hatten nicht bereits vor der Verabreichung einen niedrigen Blutdruck [40].

Kontraindikationen für die Verabreichung von Nitroglycerin stellt eine vor kurzem eingenommene Medikation für erektile Dysfunktion (z.B. Sildenafil), bzw. auch eine regelmäßige Medikation mit Sildenafil gegen pulmonalen Hochdruck dar.

Ebenso stellen Krankheitsbilder eine Kontraindikation dar, bei denen es schädlich ist, den Blutdruck zu senken. Dazu zählen Hypovolämie, Hinterwandinfarkt mit Beteiligung des rechten Ventrikels, erhöhter intrakranieller Druck, Herzbeuteltamponade, restriktive Perikarditis, Aortenstenose, hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, und ausgeprägte systolische Hypotension [40].

1.4.4 Calciumkanalantagonisten

Calciumkanalantagonisten hemmen die elektromechanische Koppelung und verringern dadurch direkt die Herzarbeit und Kontraktilität. Es kommt zu einer indirekten Entlastung des Herzens durch eine Verringerung der Nachlast und auch der Vorlast. An den Koronarien können Calciumkanalantagonisten Koronarspasmen an den größeren Arterienästen aufheben [42].

2 Material und Methoden

Ziel der durchgeführten Studie war es zu überprüfen, ob durch die kombinierte orale Gabe von Ivabradin und Bisoprolol im Vergleich zu einer alleinigen Gabe von Bisoprolol:

- die Herzfrequenz weiter abgesenkt werden kann
- die zusätzliche intravenöse Gabe bradykardisierender Medikamente reduziert werden kann
- Bewegungsartefakte vermindert werden können
- die Strahlendosis reduziert werden kann und
- die Verträglichkeit in gleichem Maß gegeben ist.

Die Daten für diese Untersuchung wurden vom Diagnostikum Graz Süd-West zur Verfügung gestellt.

Analysiert wurden zwei Gruppen von PatientInnen wobei beide Gruppen retrospektiv ausgewertet wurden. Für die Daten der Untersuchungsgruppe in der, falls notwendig, eine Kombination von Ivabradin (Procoralan®) und dem β -Blocker Bisoprolol (Concor®) stattgefunden hat, wurden Untersuchungsdaten von 30.9.2013 bis 17.12.2013 herangezogen. In der Untersuchungsgruppe wurden Daten von 149 PatientInnen ausgewertet. In der Kontrollgruppe, in der nur der β -Blocker Bisoprolol zur Herzfrequenzsenkung verwendet wurde, wurden Untersuchungsdaten von 26.09.2011 bis 23.12.2011 ausgewertet. Diese Gruppe umfasst 145 PatientInnen.

PatientInnen in beiden Gruppen hatten etwa eine Stunde vor der CCTA ein Anamnesegespräch mit standardisiertem Anamnesebogen (siehe Anhang) und eine Aufzeichnung von Puls und Blutdruck. Falls notwendig, bekamen die PatientInnen etwa eine Stunde vor der CCTA oral verabreichte Medikamente.

In der Untersuchungsgruppe bekamen PatientInnen mit einer Herzfrequenz von 65-75 Schlägen pro Minute 10 Milligramm (mg) Bisoprolol oral verabreicht, bei einer Herzfrequenz von über 75 Schlägen pro Minute wurden zusätzlich 7,5 mg

Ivabradin verabreicht. Mehr als die Hälfte der PatientInnen wiesen bereits eine Herzfrequenz von weniger als 75 Schlägen pro Minute auf, deshalb wurden insgesamt 182 PatientInnen aus der weiteren Untersuchung ausgeschlossen. Wurde die Zielherzfrequenz von ≤ 65 Schlägen pro Minute durch die oral verabreichte bradykardisierende Therapie nicht erreicht, wurde den PatientInnen unmittelbar vor der CCTA 5 bis 25 mg Metoprolol (Beloc®) intravenös (iv) verabreicht.

Abbildung 7 zeigt die Einschlusskriterien der Untersuchungs- und Kontrollgruppe.

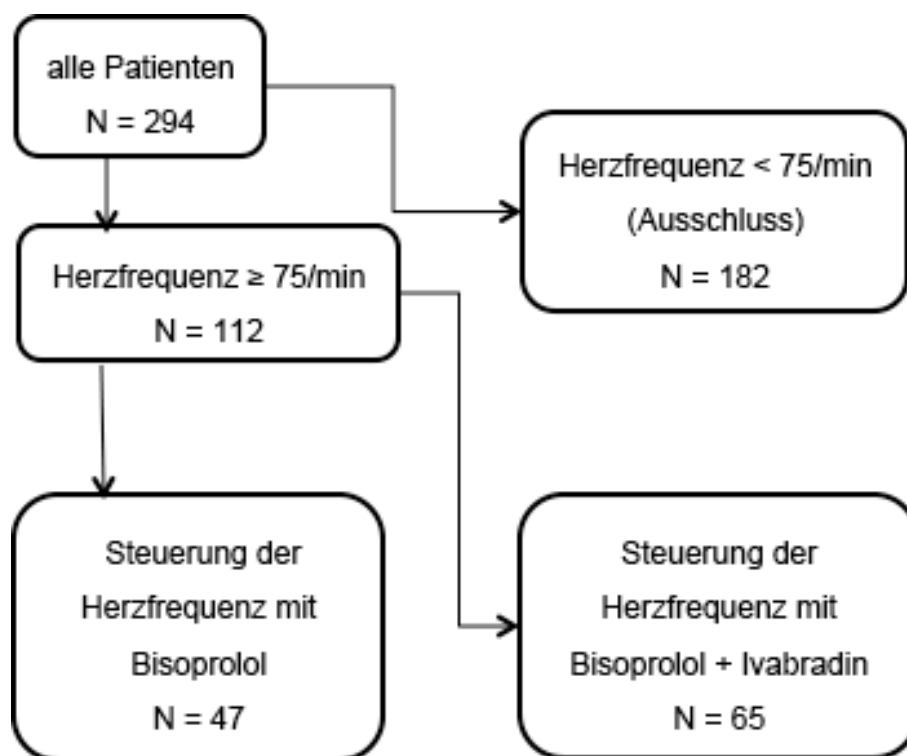


Abbildung 5 Einschlusskriterien

Die ausgefüllten Anamnesebögen wurden zur Datenerhebung herangezogen. Alle Daten wurden anonymisiert in eine Microsoft Office Excel Tabelle eingetragen. Diese Tabelle wurde dann zur statistischen Auswertung herangezogen.

Die CCTA wurde bei allen PatientInnen mit dem Siemens Somatom Sensation Cardiac 64 CT durchgeführt.

Zur Datenakquirierung aus den CT Bildern wurden archivierte MIP Bilder mit Hilfe von Siemens Syngo Plaza angeschaut. Für die Beurteilung der Herzfrequenz während der CT Untersuchung wurde standardisiert die Herzfrequenz dokumentiert. Bei der Artefakt Beurteilung wurden Stufenartefakte in der MIP Rekonstruktion (60 – 80% des R-R-Intervalls) gezählt.

Alle Daten wurden in eine Microsoft Office Excel Tabelle eingefügt.

Unterschiede zwischen den Gruppen (Kontroll- versus Interventionsgruppe) bei der Strahlenbelastung, Artefakten und Herzfrequenz-Änderungen wurden mit einem Gemischt-Linear-Modell, mit „Beloc i.v.“ als Kontrollvariable, getestet. Bei nicht normal verteilten Werten wurde ein nicht parametrisches Äquivalent, das SAS (Statistical Analysis Software) macro „npar“, verwendet [45, 46]. Die Normalverteilung wurde mittels Likelihood Ratio Test (LRT) für Homogenität und visuell mittels QQ-Plots überprüft. Der Kovarianztyp des Gemischt-Linear-Modells wurde anhand der Wahrscheinlichkeit des Quotientenkriteriums bestimmt (homogene versus heterogene Varianzen zwischen den Gruppen).

Die statistische Analyse erfolgte mittels SAS, Version 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Weitere Diagramme wurden mit Microsoft Office Excel erstellt.

3 Ergebnisse - Resultate

3.1 PatientInnen Eigenschaften

Die Daten die zur Auswertung gewonnen wurden ermöglichten den Vergleich zwischen der Kontroll- und der Interventionsgruppe wie in Tabelle 5 dargestellt.

	Gesamt	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	p für Trend
Patienten (n)	112	47	65	
Alter (Durchschnitt ± SA), Jahre	61 ± 11	63 ± 10	60 ± 11	0,14 (A)
Männliches Geschlecht, % (n)	56% (63)	51% (24)	60% (39)	0,09 (F)
Hypertonie, % (n)	56% (63)	65% (31)	49% (32)	0,47 (F)
Diabetes, % (n)	11% (12)	9% (4)	12% (8)	0,34 (F)
Nikotin Abusus, % (n)	30% (34)	23% (11)	35% (23)	0,07 (F)
Dyslipoproteinämie, % (n)	38% (50)	57% (27)	35% (23)	0,14 (F)
bekannte KHK, % (n)	6% (7)	2% (1)	9% (6)	0,12 (F)
Familien Anamnese für KHK, % (n)	49% (55)	49% (23)	49% (32)	0,46 (F)

Abkürzungen: SA = Standard Abweichung; A = Anova; F = Fisher Exact Test; KHK = koronare Herzerkrankung

Tabelle 5 PatientInnen Eigenschaften

Um die Kontrollgruppe und die Interventionsgruppe vergleichen zu können, wurden zur weiteren statistischen Berechnung in der Kontrollgruppe nur PatientInnen herangezogen die Bisoprolol per os (p.o.) erhalten haben und in der Interventionsgruppe Bisoprolol p.o. kombiniert mit Ivabradin p.o.. Dies resultierte in einer Stichprobengröße von 112 PatientInnen die für die statistische Berechnung herangezogen wurden.

In der Interventionsgruppe benötigten 65 von 149 PatientInnen eine oral verabreichte bradykardisierende Kombinationstherapie mit Bisoprolol und Ivabradin, woraus sich ein Wert von 43,6% der PatientInnen ergibt.

32,4% (47 von 145) der PatientInnen in der Kontrollgruppe benötigten eine bradykardisierende Therapie mit oral verabreichtem Bisoprolol.

Die Verteilung der Geschlechter in der Stichprobe ist ausgeglichen wobei der Frauenanteil 44% ausmacht, wie in Abbildung 6 dargestellt wird.

Geschlechterverteilung

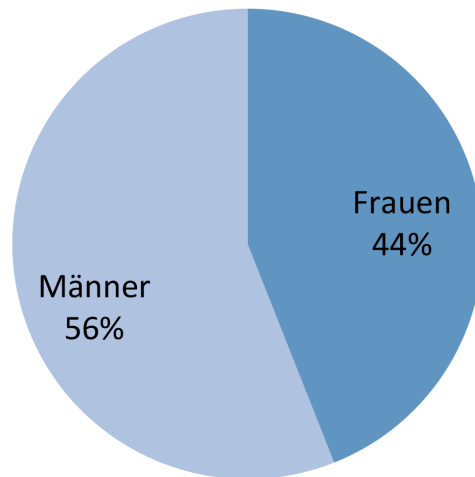


Abbildung 6 Geschlechterverteilung

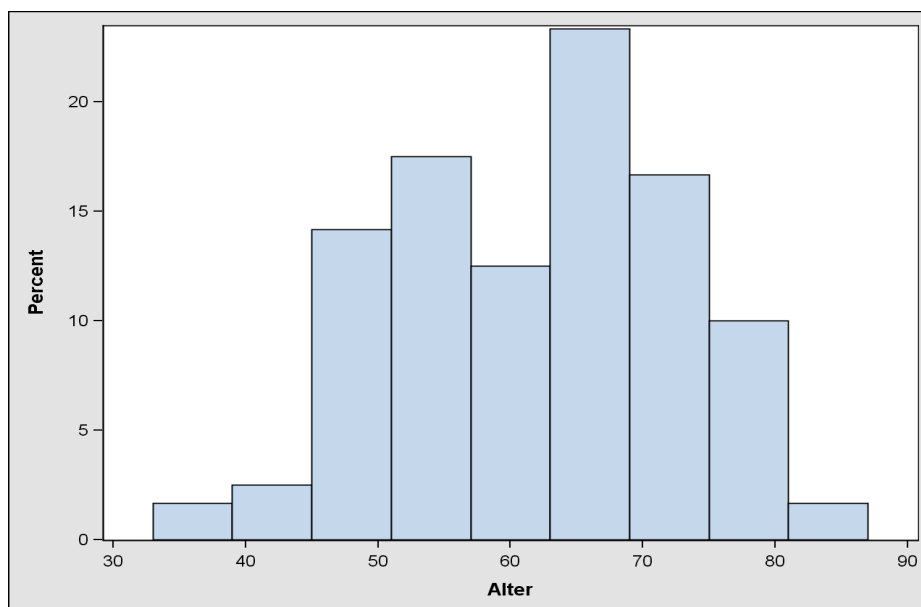


Abbildung 7 Verteilung des Alters
Percent = Prozent der PatientInnen

Das durchschnittliche Alter der untersuchten PatientInnen in der Interventionsgruppe liegt bei 60 +/- 11 Jahren und war etwas niedriger als in der Kontrollgruppe in der das durchschnittliche Alter 63 +/- 10 Jahre beträgt (Tabelle 5). Die Verteilung des Alters der gesamten Stichprobe wird in Abbildung 7 dargestellt.

Der/die jüngste PatientIn in unserer Stichprobe, der/die zu einer CCTA überwiesen wurde, war 32 Jahre alt, der/die Älteste 88 Jahre.

Die Datenauswertung bezüglich der relevanten Risikofaktoren für eine KHK ergab, dass 56% der PatientInnen eine arterielle Hypertonie aufwiesen. Jedoch nur 11% der PatientInnen gaben an, an Diabetes Mellitus erkrankt zu sein.

Den regelmäßigen Nikotin Konsum gaben 30% der PatientInnen an. 38% der PatientInnen gaben an, an einer Dyslipoproteinämie zu leiden.

Ein bekanntes familiäres Risiko gaben 49% an. 6% der PatientInnen die zu einer CCTA kamen, wussten laut Anamnesegespräch bereits, dass sie an einer KHK erkrankt sind (Tabelle 5).

3.2 *Änderung der Herzfrequenz*

Bei der Änderung der Herzfrequenz wurde eine Normalverteilung mittels LRT für Homogenität festgestellt ($p = 0,75$.) Die Auswertung der Änderung der Herzfrequenz ergab, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe gibt ($p = 0,67$). Dies wird in Abbildung 8 graphisch dargestellt. Das heißt, dass es zu keiner signifikant größeren Senkung der Herzfrequenz durch eine bradykardisierende Kombinationstherapie mit Bisoprolol p.o. und Ivabradin p.o. im Vergleich mit alleiniger Gabe von Bisoprolol p.o. gekommen ist. Das lässt darauf schließen, dass es bei einer zusätzlichen Gabe von Ivabradin zu keiner zusätzlichen Senkung der Herzfrequenz kommt.

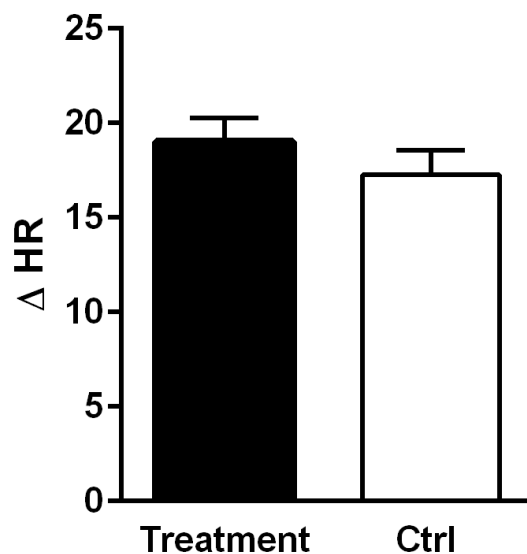


Abbildung 8 Änderung der Herzfrequenz
 Δ HR = Änderung der Herzfrequenz;
 Treatment = Interventionsgruppe;
 Ctrl = Kontrollgruppe

3.3 Reduktion von zusätzlich intravenös verabreichten bradykardisierenden Medikamenten

Da einige PatientInnen unmittelbar vor der CCTA weiterhin eine erhöhte Herzfrequenz aufwiesen, wurden 5 bis 25 mg Metoprolol intravenös verabreicht. Für die intravenöse Verabreichung von Metoprolol konnte kein Trend in der Interventionsgruppe dahingehend beobachtet werden, dass weniger PatientInnen eine intravenöse Verabreichung bekamen noch, dass die pro PatientIn verabreichte Menge sich verringert hat. Wie in Abbildung 9 dargestellt, zeigt es sich allerdings, dass es zu keinem signifikanten Unterschied weder zwischen der Anzahl an PatientInnen die einen zusätzlichen β -Blocker iv erhielten, noch bei der Menge an iv verabreichtem β -Blocker, gibt.

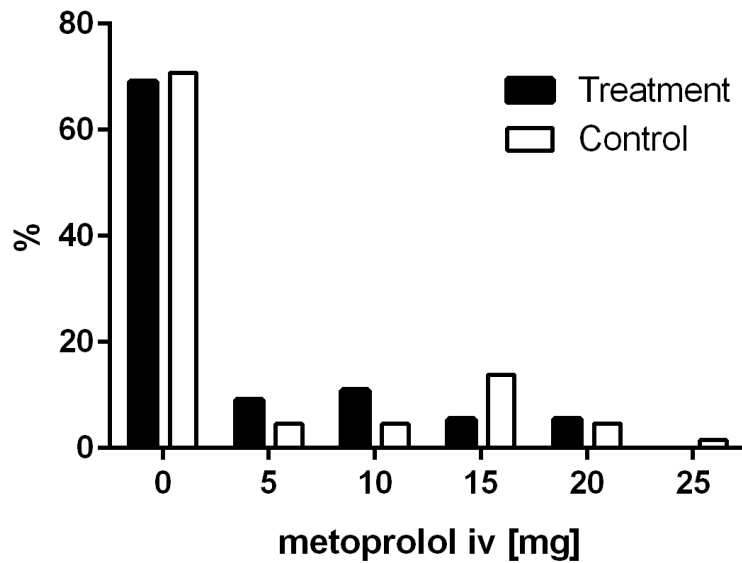


Abbildung 9 Zusätzlich intravenös verabreichtes Metoprolol

% = Prozent der PatientInnen

Treatment = Interventionsgruppe

Control = Kontrollgruppe

3.4 Bewegungsartefakte

Da hauptsächlich Bewegungsartefakte für die Limitierung der Auswertbarkeit der CCTA verantwortlich sind, untersuchten wir den Effekt von zusätzlich verabreichtem Ivabradin auf diese. Wie in Abbildung 10 dargestellt, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden ($p = 0,59$). Trotzdem konnte eine Korrelation zwischen der Anzahl an Artefakten und der Herzfrequenz ($r = 0,41$) festgestellt werden, wie in Abbildung 11 abgebildet.

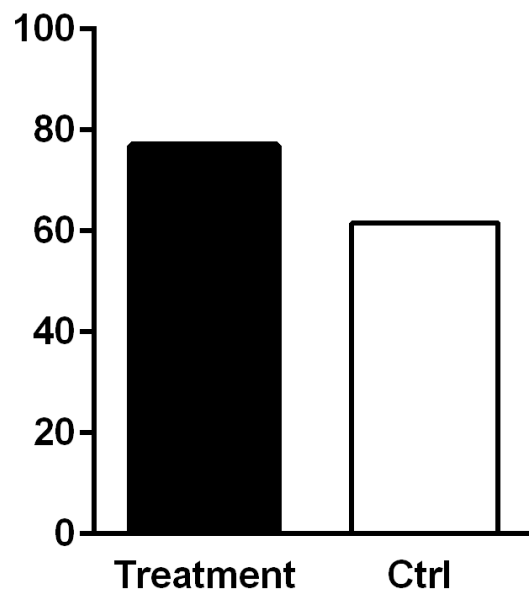


Abbildung 10 Artefakhäufigkeit in %;
 Treatment = Interventionsgruppe;
 Ctrl = Kontrollgruppe

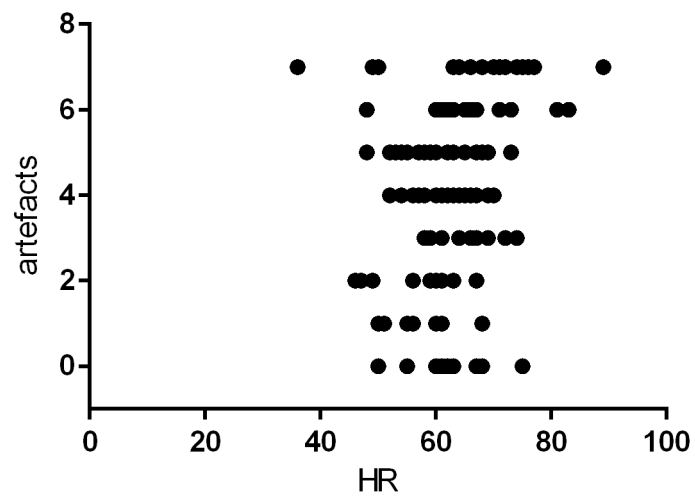


Abbildung 11 Korrelation Artefaktmenge und Herzfrequenz;
 artefacts = Artefakte;
 HR = Herzfrequenz

3.5 Strahlenbelastung

Eine niedrige Herzfrequenz ermöglicht die CCTA mit sehr schnellen Sequenzen und reduzierter Strahlendosis. Daher testeten wir den Effekt von zusätzlich verabreichtem Ivabradin auf die gesamte Strahlenbelastung. Abbildung 12 zeigt jedoch keinen Unterschied zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe ($p = 0,89$).

Diese Werte wurden ebenfalls mittels LRT für Homogenität getestet und sind normalverteilt ($p = 0,48$).

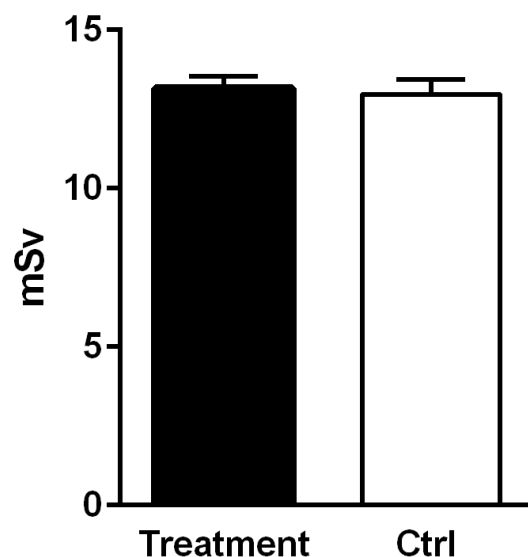


Abbildung 12 Strahlenbelastung

mSv = Millisievert

Treatment = Interventionsgruppe

Ctrl = Kontrollgruppe

Eine Korrelationsanalyse zwischen der Strahlenbelastung und dem BMI ergab einen Korrelationskoeffizienten von 0,13. Das bedeutet, dass aus den Daten, die zur Verfügung standen, sich nur eine geringe positive Korrelation zwischen der

Strahlenbelastung und dem BMI im Sinne von, je höher der BMI desto höher die Strahlenbelastung, ergibt.

3.6 *Verträglichkeit*

Da es keinerlei dokumentierte Zwischenfälle in Zusammenhang mit der Verabreichung von Ivabradin im Untersuchungszeitraum gegeben hat, kann man dies als Beleg für die Sicherheit dieses Medikamentes in der Kurzzeitanwendung ansehen.

3.7 *Zufallsbefunde*

Bei insgesamt 45 der 294 PatientInnen wurden Zufallsbefunde gestellt, wobei es sich bei 9 von diesen PatientInnen um die Detektion von intrapulmonalen Rundherden handelt welche in weiterer Folge zu einer Abklärung überwiesen wurden. Bei den 36 anderen PatientInnen wurden bei 3 PatientInnen eine Vorhofflimmerarrhythmie und bei einem weiteren PatientInnen ein persistierendes Foramen Ovale mit Vorhofseptumaneurysma diagnostiziert. Bei den restlichen PatientInnen wurden nicht-kardiale Zufallsbefunde wie Hiatushernien, postentzündliche Residuen, chronische Bronchitis, Lungenemphysem, Lungenbullae, Atelektasen und Leberzysten dokumentiert. Die Zufallsbefunde werden in Abbildung 13 graphisch dargestellt.

Zufallsbefunde

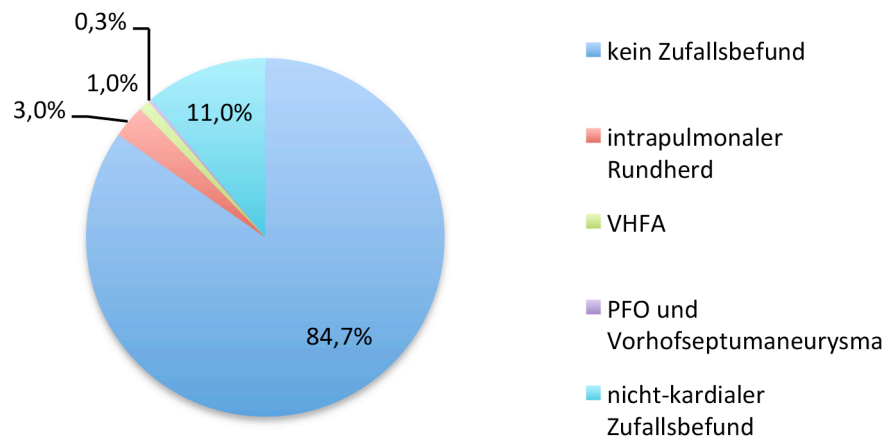


Abbildung 13 Zufallsbefunde

4 Diskussion

Die vorliegende Studie zeigt, dass 7,5 mg oral verabreichtes Ivabradin eine Stunde vor CCTA, nicht ausreichend ist um die Herzfrequenz signifikant zu senken. Infolgedessen konnte auch keine Änderungen bei der Artefaktmenge oder der Strahlenbelastung festgestellt werden.

4.1 Änderung der Herzfrequenz

Da bezüglich der Herzfrequenz kein signifikanter Unterschied zwischen den getesteten Gruppen gefunden werden konnte, ist zu überlegen, ob die Zeitspanne zwischen der oralen Verabreichung und dem Zeitpunkt der Untersuchung zu kurz und/oder auch die Dosierung zu gering ist.

Diese Überlegung kann durch eine Untersuchung von Jiang et al. gestützt werden. In dieser Untersuchung wurden in drei Gruppen einmalige und alleinige Dosen 5 mg, 10 mg und 20 mg Ivabradin verabreicht. In den Gruppen die 5 mg bzw. 10 mg Ivabradin bekommen haben wurde nach 2 Stunden keine signifikante Senkung der Herzfrequenz im Vergleich zum Ausgangswert vor der Medikamentengabe festgestellt. Lediglich in der Gruppe mit einer 20 mg Ivabradin Dosis konnte bereits nach 2 Stunden eine signifikante Senkung der Herzfrequenz um etwa 10 Schläge pro Minute festgestellt werden [47].

Eine in Absenkung der Herzfrequenz mit Ivabradin um etwa 10 Schläge pro Minute, wie sie in der oben beschriebenen Studie, führt allerdings auch nur bei PatientInnen mit einer Ausgangsherzfrequenz von unter 75 Schlägen pro Minute zu einer Leitlinien-gerechten Herzfrequenz während der Untersuchung von $\leq 65 \text{ min}^{-1}$ [11]. Das heißt, dass ein relevanter Anteil der PatientInnen mit Ivabradin alleine, nicht auf eine ausreichend niedrige Herzfrequenz abzusenken ist. Deshalb erscheint die kombinierte Gabe verschiedener bradykardisierender Medikamente sinnvoll.

Jiang et al. untersuchte in den drei Gruppen (5 mg, 10 mg oder 20 mg Ivabradin) auch wie sich die Herzfrequenz bei einer oralen Verabreichung von Ivabradin zweimal täglich über 8 Tage verändert. Hier konnte bei der Untersuchung 2

Stunden nach der letzten Ivabradin Dosis festgestellt werden, dass in der Gruppe der 5mg Ivabradin Dosis eine durchschnittliche Senkung von 9 Schlägen pro Minute erreicht werden konnten. In der Gruppe der 10mg Dosis erreichte man eine durchschnittliche Senkung von 11,7 Schlägen pro Minute und in der 20 mg Dosis Gruppe eine Senkung von durchschnittlich 13,8 Schlägen pro Minute [47].

Auch wenn es in der Gruppe der 20 mg Dosis Ivabradin in der Untersuchung von Jiang et al. auch zu einer wesentlichen früheren Senkung der Herzfrequenz gekommen ist, ist festzuhalten, dass es in dieser Gruppe auch zu einer nicht außer Acht zu lassenden Senkung des systolischen Blutdrucks nach einmaliger wie auch wiederholter Gabe von 20mg Ivabradin gekommen ist [47].

Auch Celik et al. haben zwischen der einmaligen oralen Verabreichung von Ivabradin und der Untersuchung mittels CCTA 2,5 Stunden verstreichen lassen um eine Herzfrequenzreduktion erreichen zu können. In dieser Studie erreichten nach einer einmaligen und alleinigen Gabe von 15 mg Ivabradin 59,4% der PatientInnen die Zielherzfrequenz von 65 Schlägen pro Minute. In einer zweiten Gruppe die eine einmalige und alleinige Gabe von 10 mg Ivabradin erhielten, erreichten hingegen nur 37,5% der PatientInnen eine Herzfrequenz von 65 Schlägen pro Minute. In einer dritten Gruppe wurden 5 mg Ivabradin, zweimal täglich über 5 Tage verabreicht. In dieser Gruppe erreichten 62,5% der PatientInnen die Zielherzfrequenz von 65 Schlägen pro Minute [48].

Im Vergleich mit unserer Untersuchung wurden bei Celik et al. höhere Einzeldosen (10 mg bzw. 15 mg) verabreicht, wohingegen in unserer Untersuchung eine einmalige Dosis von 7,5 mg Ivabradin verabreicht wurde. Eine weitere Untersuchung wäre hier nötig um zu sehen ob eine höhere Dosierung auch in unserem PatientInnenkollektiv zu einer signifikanten Senkung der Herzfrequenz führen würde. Ein weiterer Unterschied zu unserer Untersuchung ist, dass zwischen der einmaligen und alleinigen Gabe von Ivabradin und der CCTA bei Celik et al. 2,5 Stunden vergingen. Hingegen wurde in unserer Untersuchung lediglich etwa eine Stunde zwischen Medikamentenverabreichung und CCTA erreicht. Dahingehend könnte man versuchen den Untersuchungsablauf so zu gestalten, dass auch die von uns untersuchten PatientInnen mehr Zeit zwischen der Medikamentenverabreichung und der CCTA verbringen.

Ebenso konnten Adile et al. eine Herzfrequenzreduktion mit Ivabradin zeigen. Hier wurden PatientInnen mindestens 48 Stunden vor einer Untersuchung orales Ivabradin verabreicht und falls diese die Zielherzfrequenz nicht erreichten und eine erneute Verabreichung brauchten, wurde wiederum 3 Stunden gewartet, bevor bei den PatientInnen die CCTA durchgeführt wurde [29].

Weiters könnte man die Möglichkeit in Betracht ziehen, dass man PatientInnen vor einer CCTA bereits zu einer Untersuchung bestellt. Dies würde eine frühzeitige Untersuchung der Herzfrequenz und, falls notwendig, die Einleitung einer bradykardisierenden Therapie ermöglichen. Jiang et al. konnten zeigen, dass bei einer Verabreichung von Ivabradin 2 mal täglich nach der 3. bzw. der 7. Wiederholung der Gabe sich eine stabile Herzfrequenz von ca. 60 Schlägen pro Minute eingestellt hat [47].

Celik et al. wie auch Bayraktutan et al. konnte ebenfalls die Effektivität von Ivabradin zur Herzfrequenzsenkung bestätigen, wenn dieses bis zu 5 Tage lang gegeben wird [48, 49].

Auch Choi et al. zeigten, dass die wiederholte Gabe von Ivabradin zu einer größeren Reduktion der Herzfrequenz führt als eine einmalige Gabe.[50]

Gleichzeitig muss man erwähnen, dass die Gabe von Ivabradin über 3 Tage im Vorhinein zur Untersuchung auch zu einer Verzögerung der Untersuchung führt [49]. Diese Verzögerung trifft allerdings nur im stationären Bereich zu, bei ambulanten PatientInnen müsste nur früh genug mit einer Vormedikation begonnen werden. Bei dieser Überlegung müsste berücksichtigt werden, ob es dahingehend genügend personelle Ressourcen gibt und ob es von Seiten der PatientInnencompliance ohne vermehrtes Risiko möglich ist, dies in die Praxis umzusetzen.

Um die bradykardisierende Therapie bei PatientInnen vor einer CCTA unmittelbar vor der Untersuchung zu beginnen, sollte man eventuell auch das Präparat des β -Adrenozeptorblockers überdenken. Im Moment wird hierfür häufig Bisoprolol als Präparat verwendet da es derjenige β -Adrenozeptorblocker ist, der die höchste Frequenz-senkende Wirkung hat. Die Literatur Recherche hat ergeben, dass dieses Präparat durch seine pharmakokinetischen Eigenschaften nicht ideal ist. Ein Wechsel des Präparates zugunsten des Metoprolols würde zu keiner wesentlichen Zeitzunahme bis zum Wirkungseintritt führen, hingegen die

Eliminationshalbwertszeit würde sich bei Metoprolol auf 3-4 Stunden reduzieren im Gegensatz zu Bisoprolol, bei dem die Eliminationshalbwertszeit 10-12 Stunden beträgt.

Eine weitere Überlegung, warum in unserer Untersuchung kein signifikanter Unterschied bezüglich der Herzfrequenz festgestellt werden konnte, ist die Dosis des verabreichten Ivabradins. Bei den PatientInnen die in die vorliegende Arbeit eingeschlossen wurden, wurde eine standardisierte Dosis von 7,5 mg verabreicht. Bei der Untersuchung von Celik et al. wurde eine Dosis von 10 mg verabreicht damit 37,5% der ProbandInnen die Zielherzfrequenz nach einmaliger Gabe erreichen konnten [48]. Auch Jiang et al. konnten die durchschnittliche Reduktion um 10 Schläge pro Minute bei der einmaligen Gabe von Ivabradin in der Untersuchungsgruppe erreichen die eine Dosis von 20 mg erhalten hat [47].

4.2 Reduktion von zusätzlich intravenös verabreichten, bradykardisierenden Medikamenten

Eine Untersuchung von Lambrechtsen et al. hat gezeigt, dass bei PatientInnen, die einen Tag vor der CCTA bereits Ivabradin verabreicht bekommen haben, eine signifikante Reduzierung der Herzfrequenz erreicht werden konnte. Weiters konnte dadurch auch eine signifikante Reduzierung an intravenös verabreichtem β -Blocker erreicht werden [51]. Dies lässt annehmen, dass auch in unserer Untersuchung eine signifikante Reduzierung des intravenös verabreichten β -Blockers zu sehen gewesen wäre, wenn zwischen der oralen Verabreichung von Ivabradin und der CCTA mehr Zeit verstrichen wäre.

4.3 Bewegungsartefakte

Innerhalb des Herzzyklus, bestehend aus Kontraktion und Relaxation, werden CCTA Aufnahmen am Ende der Diastole angefertigt in der die Bewegung des Herzens am geringsten ist. Eine niedrige und stabile Herzfrequenz ermöglicht es CCTA Aufnahme ohne Bewegungsartefakte zu akquirieren. Da die Herzfrequenz in der Interventionsgruppe mit zusätzlicher Gabe von Ivabradin nicht signifikant

gesenkt werden konnte, konnten wir auch keinen Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Bewegungsartefakte feststellen.

Zu erwähnen gilt es allerdings, dass wir in unserer Untersuchung eine Korrelation zwischen der Herzfrequenz und der Anzahl an Bewegungsartefakten feststellen konnten.

Trotzdem muss aufgezeigt werden, dass auch Atembemühungen, Körperbewegungen und auch eine unregelmäßige Herzfrequenz, die bei einer retrospektive EKG-Triggerung zu Fehlern führt, Bewegungsartefakte verursachen können [10].

Auch sei an dieser Stelle erwähnt, dass die Artefaktmenge nicht mit der Auswertbarkeit der Untersuchung gleich zu setzen ist. Da zur Auswertung der Artefakte MIP Bilder herangezogen wurden und zur Untersuchungsbeurteilung im allgemeinen transaxiale Bilder verwendet werden.

4.4 Strahlenbelastung

Eine niedrige Herzfrequenz ermöglicht die CCTA mit sehr schnellen Sequenzen und reduzierter Strahlendosis und erhöhen die Wahrscheinlichkeit Aufnahmen ohne Bewegungsartefakte anfertigen zu können. Eine hohe Anzahl an Bewegungsartefakten kann dazu führen, dass Scans nicht zur Beurteilung herangezogen werden können, somit weitere Aufnahmen gemacht werden müssen und es daher zu einer zusätzlichen Strahlenbelastung kommt.

Da wir in unserer Studie keinen signifikanten Unterschied der Herzfrequenz zwischen den beiden Gruppen feststellen konnten, konnten wir auch keinen Unterschied in der Strahlenbelastung beobachten.

Die Höhe der Strahlenbelastung wird auch von nicht beeinflussbaren Faktoren bezüglich der PatientInneneigenschaften wie Größe und Gewicht beeinflusst. Dazu bezieht auch Hausleiter et al. die Stellung, dass mit der Zunahme von Gewicht und Größe der PatientInnen auch die Strahlenbelastung zunimmt [37].

Jedoch konnten wir in der vorliegenden Studie nur eine schwache Korrelation zwischen dem BMI und der Strahlenbelastung feststellen (Korrelationskoeffizient 0,132).

Hier muss festgehalten werden, dass sich die dokumentierte Strahlenbelastung auf die gesamte Untersuchung bezieht. Das heißt, dass bei PatientInnen bei denen nur eine schlechte Qualität (hohe Artefaktmenge) der Scans erreicht wurde, weitere Scans angefertigt wurden um die Interpretierbarkeit zu ermöglichen, was wiederum eine höhere Strahlenbelastung bedeutet. Bei einer geringen Scan Menge die durch eine gute Qualität der Scans erreicht werden kann, wie es bei einer niedrigen Herzfrequenz möglich ist, ist deshalb auch eine geringere Strahlenbelastung gegeben. Wie bereits besprochen, können Artefakte verschiedene Ursachen haben, wodurch es nicht möglich ist in dieser Untersuchung eine klare Aussage bezüglich der Korrelation zwischen Strahlenbelastung und BMI zu treffen.

Trotzdem sollte versucht werden technische Faktoren wie eine helikale high-pitch Bildaufnahme, eine prospektive axiale Triggerung und auch eine patientInnenbezogene Auswahl der Röhrenspannung so weit wie möglich in die Praxis einzuführen um damit die Strahlenbelastung für PatientInnen so gering wie möglich zu halten [38].

Hausleiter et al. haben bereits in ihrer Arbeit dahingehend Stellung bezogen, dass die üblicherweise verwendete Röhrenspannung von 120 kV auf 100 kV reduziert wird, wobei man überlegen könnte, bei geeigneten PatientInnen die Röhrenspannung noch auf 90 kV zu reduzieren um die Strahlenbelastung so gering wie möglich zu halten [36].

Trotz der hohen Strahlenbelastung der die PatientInnen ausgesetzt wurden, wurde durch die Wahl eines größeren Scanbereichs bei 15% der PatientInnen Zufallsbefunde abseits der Coronarien gestellt. Bei 9 PatientInnen im Untersuchungszeitraum wurden intrapulmonale Rundherde als Zufallsbefund gefunden. Dies unterstützt die Stellungnahme des „National Lung Screening Trial Research Team America“, dass durch eine CCTA HochrisikopatientInnen für Lungenkrebs auch von einer solchen Untersuchung profitieren, da sie als Screening angesehen werden kann [33].

4.5 Verträglichkeit

Im Untersuchungszeitraum wurden keine dokumentierten unerwünschten Wirkungen in Bezug auf Ivabradin gefunden. Dies kann als Beleg gewertet werden, dass die Anwendung einer einmaligen Dosis von 7,5 mg Ivabradin sicher ist. Mehrere Untersuchungen dahingehend können diese Annahme unterstützen, da sie ebenfalls die Anwendung von Ivabradin als sicher eingestuft haben [47-49].

Celik et al. haben in ihrer Untersuchung auch den Blutdruck als Parameter zur Bestätigung der Sicherheit von Ivabradin, mit oder ohne Kombination von β -Blockern, herangezogen und konnten auch dort keine signifikanten Veränderungen feststellen [48].

4.6 Conclusio

Die Kombination von Ivabradin und Bisoprolol vor CCTA ist in der Anwendung sicher. Jedoch kann man innerhalb einer Stunde vor CCTA, wie in unserem klinischen Setting, die Effektivität nicht beobachten und es kann daher auch nicht empfohlen werden die Kombination von Ivabradin und Bisoprolol als Standard Medikation zur Steuerung der Herzfrequenz vor CCTA zu verwenden. Um hier zu einer Empfehlung zu kommen müssen weitere Studien durchgeführt werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Earls, J.P., et al., *Prospectively gated transverse coronary CT angiography versus retrospectively gated helical technique: improved image quality and reduced radiation dose*. Radiology, 2008. **246**(3): p. 742-53.
2. STATISTIK AUSTRIA. *Jahrbuch der Gesundheitsstatistik 2013*. 2014 [cited 2015 14.01.2015]; Available from: http://www.statistik.at/web_de/services/publikationen/4/index.html.
3. Paech, D.C. and A.R. Weston, *A systematic review of the clinical effectiveness of 64-slice or higher computed tomography angiography as an alternative to invasive coronary angiography in the investigation of suspected coronary artery disease*. BMC Cardiovasc Disord, 2011. **11**: p. 32.
4. Budoff, M.J., et al., *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*. J Am Coll Cardiol, 2008. **52**(21): p. 1724-32.
5. Windecker, S., et al., *2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization*. EuroIntervention, 2015. **10**(9): p. 1024-94.
6. Mollet, N.R., et al., *High-resolution spiral computed tomography coronary angiography in patients referred for diagnostic conventional coronary angiography*. Circulation, 2005. **112**(15): p. 2318-23.
7. Vanhoenacker, P.K., et al., *Diagnostic performance of multidetector CT angiography for assessment of coronary artery disease: meta-analysis*. Radiology, 2007. **244**(2): p. 419-28.
8. Wehrschuetz, M., et al., *Accuracy of MSCT Coronary Angiography with 64 Row CT Scanner-Facing the Facts*. Clin Med Insights Cardiol, 2010. **4**: p. 15-22.

9. Ropers, U., et al., *Influence of heart rate on the diagnostic accuracy of dual-source computed tomography coronary angiography*. J Am Coll Cardiol, 2007. **50**(25): p. 2393-8.
10. Leipsic, J., et al., *SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary CT angiography: A report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee*. J Cardiovasc Comput Tomogr, 2014. **8**(5): p. 342-58.
11. Montalescot, G., et al., *2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J, 2013. **34**(38): p. 2949-3003.
12. Steffel, J. and T. Lüscher, *Herz-Kreislauf*. 2011, Deutschland: Springer Medizin Verlag Heidelberg: p.47.
13. Aumüller, G., et al., *Anatomie*. Duale Reihe, ed. A. Bob and K. Bob. 2007, Stuttgart: Georg Thieme Verlag: p. 589-594.
14. Austen, W.G., et al., *A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association*. Circulation, 1975. **51**(4 Suppl): p. 5-40.
15. Nichols, M., et al., *European Cardiovascular Disease Statistics 2012*, E.S.o.C. European Heart Network, Editor. 2012, European Heart Network, European Society of Cardiology: Brussels, Sophia Antipolis.
16. Perk, J., et al., *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) : the fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)*. Int J Behav Med, 2012. **19**(4): p. 403-88.
17. Shaw, L.J., et al., *Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part I: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies*. J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(3 Suppl): p. S4-S20.

18. Lawlor, D.A., S. Ebrahim, and G. Davey Smith, *Sex matters: secular and geographical trends in sex differences in coronary heart disease mortality*. BMJ, 2001. **323**(7312): p. 541-5.
19. Mosca, L., et al., *Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update: a guideline from the american heart association*. Circulation, 2011. **123**(11): p. 1243-62.
20. Williams, R.R., et al., *Usefulness of cardiovascular family history data for population-based preventive medicine and medical research (the Health Family Tree Study and the NHLBI Family Heart Study)*. Am J Cardiol, 2001. **87**(2): p. 129-35.
21. Prescott, E., et al., *Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study*. BMJ, 1998. **316**(7137): p. 1043-7.
22. Pyörälä, K., et al., *Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension*. Eur Heart J, 1994. **15**(10): p. 1300-31.
23. Anderson, K.M., et al., *An updated coronary risk profile. A statement for health professionals*. Circulation, 1991. **83**(1): p. 356-62.
24. Conroy, R.M., et al., *Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project*. Eur Heart J, 2003. **24**(11): p. 987-1003.
25. Assmann, G., H. Schulte, and A. von Eckardstein, *Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men*. Am J Cardiol, 1996. **77**(14): p. 1179-84.
26. Böcker, W., et al., *Pathologie*. 5. ed. 2012, München: Elsevier GmbH: p. 378-380.
27. Rimmermann, C.M. *Coronary Artery Disease*. 2013 [cited 2015 24.03.2015]; Available from: <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/cardiology/coronary-artery-disease/>.

28. DiFrancesco, D., *The role of the funny current in pacemaker activity*. Circ Res, 2010. **106**(3): p. 434-46.
29. Adile, K.K., et al., *Safety and efficacy of oral ivabradine as a heart rate-reducing agent in patients undergoing CT coronary angiography*. Br J Radiol, 2012. **85**(1016): p. e424-8.
30. Hausleiter, J., et al., *Image quality and radiation exposure with prospectively ECG-triggered axial scanning for coronary CT angiography: the multicenter, multivendor, randomized PROTECTION-III study*. JACC Cardiovasc Imaging, 2012. **5**(5): p. 484-93.
31. Siemens. *Tomograph für die Welt von morgen*. Pictures of Tomorrow 2014 [cited 2015 02.12.2015]; Available from: <http://www.siemens.com/innovation/de/home/pictures-of-the-future/gesundheits-und-mensch/medizinische-bildgebung-somatom-force.html>.
32. Agatston, A.S., et al., *Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography*. J Am Coll Cardiol, 1990. **15**(4): p. 827-32.
33. National Lung Screening Trial Research, T., et al., *Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening*. N Engl J Med, 2011. **365**(5): p. 395-409.
34. Schuchlenz, H., *Bildgebung mittels Herz-CT*. J Kardiol, 2013. **20**(3-4): p. 68-74.
35. Grillenberger, A. and E. Fritsch, *Computertomographie. Einführung in ein modernes bildgebendes Verfahren*. 2012, Wien: Facultas Verlags- und Buchhandels AG: p. 67-73.
36. Hausleiter, J., et al., *Radiation dose estimates from cardiac multislice computed tomography in daily practice: impact of different scanning protocols on effective dose estimates*. Circulation, 2006. **113**(10): p. 1305-10.
37. Hausleiter, J., et al., *Estimated radiation dose associated with cardiac CT angiography*. JAMA, 2009. **301**(5): p. 500-7.

38. Fazel, R., et al., *Approaches to enhancing radiation safety in cardiovascular imaging: a scientific statement from the American Heart Association*. *Circulation*, 2014. **130**(19): p. 1730-48.
39. Brüning, Küttner, and Flohr, *Mehrschicht-CT: Ein Leitfaden*. 2008, Deutschland: Springer Medizin Verlag Heidelberg.
40. Abbara, S., et al., *SCCT guidelines for performance of coronary computed tomographic angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee*. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2009. **3**(3): p. 190-204.
41. Mutschler, E., et al., *Mutschler Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. 2008, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH: p. 351.
42. Mutschler, E., et al., *Mutschler Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. 2008, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH: p. 352-356.
43. Medizinmarktaufsicht, A., *Arzneispezialitätenregister*. 2015, Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen: Wien.
44. Fachinfo-Service, R.L., *Fachinformation*. 2015, Fachinformationsverzeichnis Deutschland: Deutschland.
45. Brunner, E., S. Domhof, and F. Langer, *Nonparametric analysis of longitudinal data in factorial experiments*. *Wiley series in probability and statistics*. 2002, New York, NY: J. Wiley. xvii, 261 p.
46. Akritas, M.G. and D.N. Politis, *Recent advances and trends in nonparametric statistics*. 1st ed. 2003, Amsterdam, The Netherlands ; San Diego, CA: Elsevier. x, 512 p.
47. Jiang, J., et al., *Pharmacokinetic and safety profile of ivabradine in healthy Chinese men: a phase I, randomized, open-label, increasing single- and multiple-dose study*. *Clin Ther*, 2013. **35**(12): p. 1933-45.
48. Celik, O., et al., *Comparison of different strategies of ivabradine premedication for heart rate reduction before coronary computed*

- tomography angiography*. J Cardiovasc Comput Tomogr, 2014. **8**(1): p. 77-82.
49. Bayraktutan, U., et al., *Efficacy of ivabradin to reduce heart rate prior to coronary CT angiography: comparison with beta-blocker*. Diagn Interv Radiol, 2012. **18**(6): p. 537-41.
50. Choi, H.Y., et al., *Evaluation of pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles and tolerability after single (2.5, 5, or 10 mg) and repeated (2.5, 5, or 10 mg bid for 4.5 days) oral administration of ivabradine in healthy male Korean volunteers*. Clin Ther, 2013. **35**(6): p. 819-35.
51. Lambrechtsen, J. and K. Egstrup, *Pre-treatment with a sinus node blockade, ivabradine, before coronary CT angiography: a retrospective audit*. Clin Radiol, 2013. **68**(10): p. 1054-8.

Anhang – Fragebogen

18.12.2012

HERZ CT im DIAGNOSTIKUM GRAZ SW

P.88
17.12
11.12

Name:



Geburtsdatum:

14.6.54

Kardiale Vorerkrankungen:

KHK PCI Bypass CMP
Vitum Arrhythmien

Symptomatik:

AP Dyspnoe *bei Belastung* Thoraxschmerz Sonstiges

Risikofaktoren:

Hypertonus HLP DM Nikotin
fam. Risiko *id. Eltern* *20 J. 140 J.ahr*

Vorbefunde:

Ergometrie Szintigraphie MR Echo *sch.*

Puls:

69

RR: 135/80

Prämedikation:

Concor oral (10 mg) Beloc IV Nitro
2x

Befund

Agatston Score: 0

Koronar-CTA u. Plaque-Imaging (soft vs hard vs mixed plaque)

Normalversorgungstyp

Rechtsversorgungstyp

Linksversorgungstyp

Terminologie:

unauffällig (o.B.)
minimal and moderate changes
significant changes/stenoses obstruction
obstruction:

0%
1-50% (inzipiente KHK)
51-99%
100%

LCA: o.B.

LAD: *m. cr. (schon soft plaque)*

LCX: *wand. versch. (soft plaque)*

RCA: *deutlich wand. versch., 1. u. 2. Segm. Stenose*

Herz: *gering wand. versch.*

Bypässe:

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.

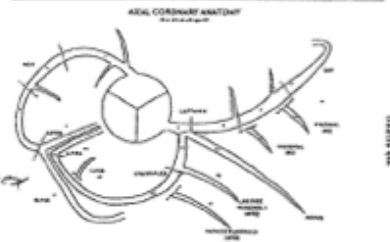


Figure 1. 3DCT Coronary Artery Calcium Score. Add coronary artery calcium density, along with volume and wall area, to the 3DCT data. Figure 1. 3DCT Coronary Artery Calcium Score. Add coronary artery calcium density, along with volume and wall area, to the 3DCT data. Figure 1. 3DCT Coronary Artery Calcium Score. Add coronary artery calcium density, along with volume and wall area, to the 3DCT data.

Herzhöhlen: Grösse *LT erweitert*
RT erweitert

Myokarddicke *o.B.* LV-EF

Klappen: Aortenklappe *o.B.*

Mitralklappe *o.B.*

Sonstiges: Anomalie

venöses System *o.B.* Foramen ovale

ZF: *By-passierte KHK mit wenig Stenose oder Plaque. Verläufe distal.*

Stärke Sekundärprophylaxe angiotensin *Luft*