

Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie
Klinikum rechts der Isar

der Technischen Universität München

Direktor: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Funktionelle Beurteilung von Stenosen der Koronararterien durch die CT-Angiographie und die dynamische CT-Perfusionsuntersuchung des Myokards

Isabella Diana Baur

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Armin Huber
2. apl. Prof. Dr. Tareq Ibrahim

Die Dissertation wurde am 15.03.2019 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 13.08.2019 angenommen.

Für meine Eltern Philomena und Johann

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen.....	- 5 -
1 Einleitung	- 8 -
2 Grundlagen	- 12 -
2.1 Grundlagen der Computertomographie.....	- 12 -
2.1.1 Aufbau eines Computertomographen.....	- 12 -
2.1.2 Röntgenstrahlung und Detektion	- 12 -
2.1.3 Signalverarbeitung und Rekonstruktion.....	- 15 -
2.1.4 Technische Umsetzung: Spiral-CT, Multislice CT	- 16 -
2.1.5 Bildqualität	- 17 -
2.2 Grundlagen der kardialen Bildgebung.....	- 20 -
2.2.1 Invasive Koronarangiographie und Angiokardiographie	- 20 -
2.2.2 Koronarkalkbestimmung mit Computertomographie	- 26 -
2.2.3 CT-Koronarangiographie	- 27 -
3 Material und Methodik.....	- 30 -
3.1 Studienteilnehmer/-innen	- 30 -
3.2 Verwendete Geräte und Materialien.....	- 31 -
3.3 Untersuchungsablauf	- 32 -
3.3.1 Invasive Koronarangiographie.....	- 32 -
3.3.2 Protokoll der CT Angiografie.....	- 32 -
3.3.3 Protokoll der CT-Perfusionsuntersuchung.....	- 33 -
3.4 Evaluation der invasiven Koronarangiographie.....	- 34 -
3.5 Methode des Transluminal Attenuation Gradient (TAG)	- 35 -
3.6 Methode der Perfusionsuntersuchung	- 38 -
3.7 Statistische Auswertung	- 41 -
4 Ergebnisse	- 43 -
4.1 Klinische Merkmale	- 43 -
4.2 Ergebnisse der invasiven Koronarangiographie mit Messung der Flussreserve.....	- 44 -
4.3 Vergleich des TAG mit der invasiven Koronarangiographie.....	- 44 -
4.4 Vergleich der Perfusionsuntersuchung mit der invasiven Koronarangiographie.....	- 45 -
5 Diskussion.....	- 53 -
6 Zusammenfassung	- 68 -
7 Summary.....	- 70 -
8 Literaturverzeichnis.....	- 72 -

9	Abbildungsverzeichnis	- 84 -
10	Tabellenverzeichnis	- 87 -
11	Danksagung.....	- 88 -
12	Anhang	- 89 -

Verzeichnis der Abkürzungen

A.	Arterie
Abb.	Abbildung
AHA	American Heart Association
AUC	Area under the curve
AV-Block	atrioventrikulärer Block
bpm	beats per minute
bzw.	beziehungsweise
CCO	Corrected Coronary Opacification
CCTA	Coronary Computed Tomography Angiography
cm	Zentimeter
cm^2	Quadratcentimeter
CMR	Cardiac Magnetic Resonance
CT	Computertomographie
CTA	Computed Tomography Angiography
CT-FFR	Computed Tomography Fractional Flow Reserve
CTP	Computed Tomography Perfusion Imaging
DI	Deziliter
3D	dreidimensional
EBT	Electron Beam Tomography
EKG	Elektrokardiogramm
et al.	et alia
FFR	Fraktionelle Flussreserve/Fractional Flow Reserve
g	Gramm
HDL	High Density Lipoprotein

HU	Hounsfield-Unit
Kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzerkrankung
kV	Kilovolt
LAD	Left Anterior Descending Coronary Artery
LAO	Left Anterior Oblique
LCX	Left Circumflex Artery
MACE	Major Cardiac Event
mAs	Milliamperesekunde
MBF	myokardialer Blutfluss
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mm^2	Quadratmillimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
ms	Millisekunde
mSV	Millisievert
μ g	Mikrogramm
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NPV	Negative Predictive Value
NYHA	New York Heart Association
PE	Peak Enhancement
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PPV	Positive Predictive Value
PTCA	Perkutane transluminale Koronar-Angioplastie

QCA	Quantitative Coronary Angiography
QCA-FFR	Quantitative Coronary Angiography Fractional Flow Reserve
RAO	Right Anterior Oblique
RCA	Right Coronary Artery
RCX	Ramus circumflexus
RIVA	Ramus interventricularis anterior
ROC-Kurve	Receiver-Operating-Characteristics-Kurve
ROI	Region of interest
SNR	Signal-to-noise-ratio
SPECT	Single-Photon-Emission-Tomography
STEMI	ST-Elevation Myocardial Infarction
TAG	Transluminal Attenuation Gradient
TDG	Transluminal Diameter Gradient
TIMI	Thrombolysis in myocardial infarction
USA	United States of America
V.	Vena
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

Die koronare Herzerkrankung gehört zu den bedeutendsten Erkrankungen in den Industrienationen. Die American Heart Association (AHA) veröffentlicht jährlich statistische Daten zur Epidemiologie der Herzerkrankung und des Schlaganfalls. Aus dem Bericht des Jahres 2017 geht hervor, dass in den USA etwa 92,1 Millionen Erwachsene von kardiovaskulären Erkrankungen betroffen waren. Dies entspricht mehr als jedem dritten Erwachsenen (Benjamin et al., 2017, S.204). Angesichts dieser Zahl überrascht es nicht, dass auch fast ein Drittel der Todesfälle auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurückgeht. Bereits seit Beginn des letzten Jahrhunderts sind die Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems die Haupttodesursache in den USA (Benjamin et al., 2017, S.205).

Doch nicht nur in den USA spielen kardiovaskuläre Erkrankungen eine wichtige Rolle. Auch in Deutschland sind sie mit 38,5 % aller Todesfälle die führende Todesursache, wie aus einer Aufstellung des Statistischen Bundesamtes hervorgeht. Dabei waren 92 % der an Kreislauferkrankungen Verstorbenen mindestens 65 Jahre alt, und somit vor allem ältere Menschen betroffen. Am bedeutendsten war unter den kardiovaskulären Erkrankungen die Untergruppe der ischämischen Herzkrankheiten mit 128 231 Sterbefällen im Jahr 2015. 50 948 dieser Todesfälle wurden durch ein akutes oder wiederkehrendes ischämisches Ereignis des Myokards verursacht (Statistisches Bundesamt, 2017).

Laut AHA starben im Jahr 2013 weltweit mehr als 17,3 Millionen Menschen an Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems. Es wird geschätzt, dass diese Zahl im Jahr 2030 auf über 23,6 Millionen ansteigen wird. Dies verursacht immense Kosten. Im Jahr 2010 entstanden beispielsweise weltweit Kosten von etwa 863 Milliarden Dollar aufgrund von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Es wird vermutet, dass sich die Kosten im Jahr 2030 auf etwa 1044 Milliarden Dollar belaufen werden (Benjamin et al., 2017, S.209).

Als wichtigste Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen gelten das Rauchen von Tabak (Benjamin et al., 2017, S. 38), körperliche Inaktivität (Benjamin et al., 2017, S. 51) und bestimmte Ernährungsgewohnheiten (Benjamin et al., 2017, S.69). Dabei gibt die American Heart Association 5 Hauptkriterien und 3 Nebenkriterien für eine Ernährung vor, die der Herzgesundheit zuträglich ist. Die Hauptkriterien

bestehen aus einer Mindestmenge an Obst und Gemüse, Fisch und Vollkornprodukten, die pro Tag oder Woche aufgenommen werden sollten und einer Beschränkung der Aufnahme von Natrium und zuckerhaltigen Getränken. Zu den Nebenkriterien gehören die Beschränkung der Aufnahme gesättigter Fettsäuren und verarbeiteten Fleisches sowie eine Mindestaufnahme an Nüssen, Saaten und Hülsenfrüchten pro Woche (Benjamin et al., 2017, S. 81). Weiterhin zählt Übergewicht zu den Risikofaktoren. Dieses wird von der AHA über den Body-Mass-Index (BMI) definiert. Als Grenzwert wird ein BMI über der 85. Perzentile im Alter von 2-19 Jahren bzw. ein BMI von über 25 ab dem Alter von 20 Jahren festgelegt (Benjamin et al., 2017, S.95) Auch von einer genetischen Prädisposition wird ausgegangen. Ein Herzinfarkt eines oder beider Elternteile, vor allem vor dem 50. Lebensjahr oder eine kardiovaskuläre Erkrankung der Geschwister prädisponiert die Nachkommen bzw. die Geschwister ebenso zu einer Erkrankung des Herz-Kreislauf-Systems (Benjamin et al., 2017, S.119). Eine Dyslipoproteinämie mit einem erhöhten Wert des LDL-Cholesterins und einem niedrigen Wert des HDL-Cholesterins stellt einen weiteren Risikofaktor dar (Assmann, Schulte, von Eckardstein, & Huang, 1996; Peter WF Wilson et al., 1998; Peter W Wilson et al., 1980). Eine arterielle Hypertonie gilt ebenfalls als wichtiger Risikofaktor (Chobanian et al., 2003). Von der AHA werden Blutdruckwerte von unter 120/80 mmHg als optimal für die Herzgesundheit angesehen (Benjamin et al., 2017, S. 135). Diabetes mellitus ist ein weiterer bedeutender Risikofaktor für eine Erkrankung des Herz-Kreislauf-Systems (Benjamin et al., 2017, S.150) und unter Diabetikern sind kardiovaskuläre Erkrankungen die häufigste Todesursache (Fox et al., 2015). Das metabolische Syndrom ist ein multifaktorieller Risikofaktor (Hari et al., 2012), der gleichzeitig weitere Risikofaktoren beinhaltet. Laut aktueller Definition besteht ein metabolisches Syndrom, wenn 3 der 5 folgenden Kriterien erfüllt werden: Nüchternblutglukosespiegel über 100 mg/dl, HDL-Cholesterinwerte unter 40 mg/dl für Männer bzw. unter 50 mg/dl für Frauen, Triglyceridspiegel über 150 mg/dl, Bauchumfang über 102 cm für Männer bzw. 88 cm für Frauen und ein systolischer Blutdruck über 130 mmHg bzw. ein diastolischer Blutdruck über 85 mmHg bzw. eine bestehende Therapie des jeweiligen Risikofaktors (Benjamin et al., 2017, S169). Diese Definition findet sich auch in der gemeinsamen Leitlinien der Deutschen Adipositas Gesellschaft und Deutschen Diabetes Gesellschaft (Hauner et al., 2014). Die Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen überschneiden sich teilweise mit den Risikofaktoren für chronische

Nierenerkrankungen (Benjamin et al., 2017, S.193). Gleichzeitig besteht für Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, unabhängig von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren, was darauf hindeutet, dass eine erniedrigte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ein eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor ist (Go, Chertow, Fan, McCulloch, & Hsu, 2004).

Die American Heart Association berücksichtigt bei ihrer Definition von kardiovaskulärer Gesundheit folgende Faktoren: Verzicht auf Rauchen, eine gesunde Ernährung, ausreichend Bewegung, Normalgewicht, normale Cholesterinwerte und normaler Blutdruck sowie normaler Nüchternblutzucker. Nur ein geringer Anteil der amerikanischen Bevölkerung erfüllt jedoch diese Kriterien (Benjamin et al., 2017, S.16).

Im Jahr 2015 rauchten 15,2% der Erwachsenen in den USA Tabak und nur 21,6% der Bevölkerung hatten eine den Kriterien entsprechende ausreichende körperliche Aktivität (Benjamin et al., 2017, S.3). Nur ein verschwindend geringer Anteil der Erwachsenen hielt sich an die empfohlenen Ernährungsrichtlinien (Benjamin et al., 2017, S.4). Laut der Gesundheitsumfrage National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) wurde im Zeitraum von 2013 bis 2014 bei 37,7% der Amerikaner einen BMI über 30kg/m² ermittelt (Flegal, Kruszon-Moran, Carroll, Fryar, & Ogden, 2016). 28,5% der befragten Bevölkerung wiesen im selben Zeitraum eine Hypercholesterinämie und etwa 34,0% eine Hypertonie auf (Benjamin et al., 2017, S.4). Auch der normalen Nüchternblutzucker wird oft nicht erreicht. So erfüllten laut NHANES zwischen 2011 und 2014 33,9% der amerikanischen Bevölkerung die Kriterien des Prädiabetes und 12,1% der Amerikaner hatten 2010 einen manifesten Diabetes Mellitus (Benjamin et al., 2017, S.151).

Das häufige Vorkommen der Risikofaktoren führt zur Annahme, dass kardiovaskuläre Erkrankungen auch in Zukunft eine große Rolle spielen werden und demzufolge ist weltweit mit einem bedeutsamen Anstieg der Anzahl von Todesfällen aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen zu rechnen (WHO, 2014).

Dies verdeutlicht die enorme Relevanz der KHK und es erschließt sich leicht, dass für eine derart häufige Erkrankung geeignete diagnostische Verfahren zum Screening benötigt werden. Bislang ist die Methode der Wahl in der Diagnostik und der Therapie der KHK die invasive Koronarangiographie. Naturgemäß gehen jedoch von weniger invasiven Verfahren meist wesentlich geringere Risiken für die betroffenen Patienten

aus, sodass es wünschenswert erscheint, eine solche Methode für die Diagnostik der kardiovaskulären Erkrankungen einzusetzen. Bislang stehen jedoch noch keine geeigneten Methoden zur Verfügung, um diese Selektion zuverlässig und ohne Risiko für den Patienten vorzunehmen. In dieser Arbeit sollen verschiedene Ansätze beleuchtet werden, um diese Problematik zu lösen. Es werden die wenig invasiven Verfahren des Transluminal Attenuation Gradient, der aus der CT-Angiographie abgeleitet wird, und der CT-Perfusionsuntersuchung mit der invasiven Koronarangiographie mit Bestimmung der fraktionellen Flussreserve, die aktuell das präferierte Standardverfahren in der Diagnostik von hämodynamisch relevanten Stenosen der Koronararterien darstellt, (Hess & Simon, 2000, S.79-80) verglichen.

2 Grundlagen

2.1 Grundlagen der Computertomographie

2.1.1 Aufbau eines Computertomographen

Bei der Computertomographie (CT) wird Röntgenstrahlung eingesetzt, die in einer Röntgenröhre erzeugt wird. Nach Durchgang durch das zu untersuchende Objekt trifft die Strahlung auf einen Detektor, der die Intensität der Strahlung ermittelt (Kalender, 2006, S.24). Je nach Projektionswinkel entstehen unterschiedliche Projektionen des Objekts. Aus diesen Projektionen wird dann ein Schnittbild berechnet (Kalender, 2006, S.27). Je mehr Projektionen aufgenommen werden, desto genauer kann ein Objekt hinterher rekonstruiert werden (Kalender, 2006, S.26).

2.1.2 Röntgenstrahlung und Detektion

Röntgenstrahlung

Die Röntgenstrahlung wird in einer Röntgenröhre erzeugt, indem eine Spannung zwischen Kathode und Anode angelegt wird, um einen Elektronenfluss durch ein Vakuum zur Anode zu erzeugen. Für die zwischen Kathode und Anode beschleunigten Elektronen gilt der Energieerhaltungssatz:

$$eU_B = \frac{1}{2}m_e v^2$$

Dabei steht e für die Elementarladung, U_B für die Beschleunigungsspannung, m_e für die Masse der Elektronen und v für die Geschwindigkeit der Elektronen. Beim Auftreffen der Elektronen auf die Anode entsteht Bremsstrahlung durch den Abbremsvorgang. Röntgenstrahlung ist elektromagnetische Strahlung (T.M. Buzug, 2004, S.11). Es handelt sich also um Photonen (T.M. Buzug, 2004, S.12).

Für die maximale Energie der Photonen gilt:

$$eU_B = h\nu_{max}$$

Wobei h für das Planck'sche Wirkungsquantum und ν_{max} für die maximale Frequenz der Photonen steht.

Weiterhin gilt für den Zusammenhang zwischen Wellenlänge und Frequenz:

$$c = \lambda \nu$$

Daraus lässt sich mit der Lichtgeschwindigkeit c die minimale Wellenlänge λ_{min} der Photonen wie folgt ermitteln:

$$\lambda_{min} = \frac{hc}{eU_B}$$

Die minimale Wellenlänge hängt also nur von der Beschleunigungsspannung und nicht vom Anodenmaterial ab. Das Spektrum der Bremsstrahlung ist kontinuierlich. Weiterhin entsteht durch Elektronenstöße der beschleunigten Elektronen gegen die Hüllelektronen im Anodenmaterial und Übergang von Elektronen aus höheren Schalen in die frei gewordenen inneren Schalen charakteristische Röntgenstrahlung, die sich als Linienspektrum darstellt, und deren Wellenlänge vom Anodenmaterial abhängt (T.M. Buzug, 2004, S.12-13). Das charakteristische Spektrum hängt also im Gegensatz zum kontinuierlichen Spektrum vom Anodenmaterial ab.

In der medizinischen Diagnostik werden Beschleunigungsspannungen zwischen 25 kV und 150 kV verwendet (T.M. Buzug, 2004, S.12). Der Teil der Anode, in dem die Röntgenstrahlung entsteht wird als Brennfleck bezeichnet. Je größer der Brennfleck desto schlechter ist die Abbildungsqualität einer Röntgenröhre. Die Abbildungsqualität kann auch durch die Inhomogenität des Strahlungsfeldes negativ beeinflusst werden. Diese Inhomogenitäten entstehen vor allem aufgrund der Rauigkeit des Brennflecks. (T.M. Buzug, 2004, S.15)

Beim Durchlaufen von Materie wird die Intensität der Röntgenstrahlung durch verschiedene Mechanismen abgeschwächt. Hier sind neben der Rayleighstreuung vor allem der Photoeffekt, der Comptoneffekt und die Paarerzeugung zu nennen. (T.M. Buzug, 2004, S.16) Der Photoeffekt und der Comptoneffekt führen zur Absorption des Photons und treten ebenso wie die Paarerzeugung, bei der ein Elektron und ein Positron entstehen, in Abhängigkeit von der Energie des Photons und von der Materie mit der das Photon interagiert auf (T.M. Buzug, 2004, S.19).

Detektoren

Röntgenstrahlung zählt zu den ionisierenden Strahlungen, die durch Stoßprozesse in Gasen freie Elektronen und positiv geladene Ionen erzeugen kann. Auf dieser Eigenschaft beruhen Gasdetektoren. Dabei entstehen im Detektor ionisierte Xenonatome und Elektronen, die im elektrischen Feld beschleunigt und als elektrischer Strom gemessen werden (T.M. Buzug, 2004, S.25). Gasdetektoren besitzen nur eine geringe Quantenausbeute. Deshalb muss die Ionisationskammer eine gewisse Höhe haben, was wiederum die Richtungsselektivität erhöht (T.M. Buzug, 2004, S.26).

Szintillationsdetektoren werden am häufigsten in Computertomographen eingesetzt. Sie bestehen aus einem Szintillationskristall, der durch die kurzwelligeren Photonen angeregt wird und langwelliges Licht abgibt, welches wiederum von einer Photodiode in elektrischen Strom umgewandelt wird. Um den Einfluss der sogenannten Streustrahlung zu minimieren, werden Streustrahlenraster eingesetzt. Diese begrenzen allerdings das Auflösungsvermögen. Der Vorteil der Szintillationsdetektoren besteht darin, dass sie im Gegensatz zu den Xenondetektoren zu mehrzeiligen Detektorfeldern zusammengebaut werden können. (T.M. Buzug, 2004, S.26f). Die Szintillationsdetektoren ermöglichen außerdem eine gute Ortsauflösung bei gleichzeitiger hoher Quanteneffizienz, da das spezielle Aufbringen der Kristallschicht einen Lichtleiteffekt erzeugt (T.M. Buzug, 2004, S.32). Die Auslesung, Verstärkung und Umwandlung der analogen Signale in einen digitalen Datenstrom finden im sogenannten Dünnschichttransistor und der aus Mikrochips bestehenden Ausleseelektronik statt (T.M. Buzug, 2004, S.30).

Computertomographie

Die Intensität der Röntgenstrahlung bzw. ihre Schwächung ist die in der Computertomographie interessierende Größe. Die Verteilung des Schwächungskoeffizienten μ wird im CT Bild dargestellt (Kalender, 2006, S.31).

Die Abschwächung der Röntgenstrahlung wird durch das Lambert-Beersche-Gesetz beschrieben:

$$I(\eta) = I_0 e^{-\mu\eta}$$

Dabei ist μ der lokale Schwächungskoeffizient und η beschreibt den Ort im untersuchten Objekt (T.M. Buzug, 2004, S.17). Die Schwächung kommt wie schon in Abschnitt 2.1.2 beschrieben durch Streuung und Absorption von Photonen zustande (T.M. Buzug, 2004, S.16). Sie hängt von der Wellenlänge der Photonen sowie der Ordnungszahl, der Dichte und der Dicke des Materials, das durchstrahlt wird, ab (T.M. Buzug, 2004, S.24). Die Gesamtschwächung ergibt sich aus der Summe der Schwächung an jedem Punkt abhängig vom jeweiligen lokalen Wert von μ (Kalender, 2006, S.26).

Um den Einfluss der verwendeten Energie auszugleichen und an verschiedenen Scannern entstandene Bilder vergleichbar zu machen, wird die sogenannte CT-Zahl verwendet. Dazu wird der Schwächungskoeffizient in Relation zum Schwächungskoeffizienten von Wasser gesetzt. Die Einheit der CT-Zahl ist das Hounsfield-Unit (HU) (Kalender, 2006, S.31). Es gilt:

$$CT - Zahl = \frac{\mu_G - \mu_{Wasser}}{\mu_{Wasser}} \times 1000HU$$

Wasser hat definitionsgemäß den CT-Wert 0 Hounsfield-Units, Luft wird der Wert -1000 HU zugeordnet (Kalender, 2006, S.32) Die Skala reicht von etwa -1024 HU bis +3071 HU. Da so viele Grauwerte nicht vom menschlichen Auge unterschieden werden können, wird eine sogenannte Fensterung verwendet. Dabei wird einem bestimmten Bereich von CT-Werten, die vom Menschen unterscheidbare Graustufenskala mit 60-80 Werten zugeordnet. Dabei können verschieden große Intervalle je nach interessierendem Gewebe der Grauskala zugeordnet werden. Die Werte der CT-Zahl hängen von den Ordnungszahlen der Elemente, die in einem Gewebe vorkommen und der Dichte des abgebildeten Gewebes ab (Kalender, 2006, S.33).

2.1.3 Signalverarbeitung und Rekonstruktion

Die Verteilung der Schwächungskoeffizienten liegt zunächst nur als eindimensionaler Projektionswert vor. Um die Verteilung von $\mu(x,y)$ in Abhängigkeit vom Ort zu erhalten muss eine Rücktransformation durchgeführt werden (Kalender, 2006, S.28). Dafür können verschiedene Verfahren angewendet werden, unter anderem die gefilterte

Rückprojektion (T.M. Buzug, 2004, S.187). Diese Rückprojektionen ergeben zunächst zweidimensionale Bilder. Aus mehreren zweidimensionalen Bildern werden dann sekundär dreidimensionale Darstellungen errechnet (T.M. Buzug, 2004, S.250). Dazu werden die einzelnen Schichten pixelgenau übereinandergelegt. Dadurch entstehen dreidimensionale Voxel. (T.M. Buzug, 2004, S.252). Es kann aber auch ein echtes dreidimensionales Rekonstruktionsverfahren, bei dem die dreidimensionalen Bilder nicht aus einer Sekundärrekonstruktion entstehen, verwendet werden. Bei dieser Art der Rekonstruktion beruhen die wichtigsten Verfahren zur Rücktransformation auf der Fouriertransformation (T.M. Buzug, 2004, S.249).

2.1.4 Technische Umsetzung: Spiral-CT, Multislice CT

In modernen Computertomographen wird meist die Fächerstrahlgeometrie verwendet (T.M. Buzug, 2004, S.50). Dabei führen Röntgenröhre und Detektorarray eine synchrone Drehbewegung aus (T.M. Buzug, 2004, S.209f). Die Röntgenstrahlung wird durch einen Kollimator in Form eines Rechtecks gebracht (T.M. Buzug, 2004, S.251).

Spiral-CT

Beim Spiral-CT wird der Patient entlang der z-Achse durch die Scan-Einheit des Computertomographen bewegt, wobei sich das System aus Röntgenröhre und Detektor, die sogenannte Gantry um 360° um den Patienten dreht. Durch diese Bewegung entsteht eine spiral- bzw. helixförmige Bahn (Kalender, 2006, S.81f). Die Bahn der Röntgenquelle ist dabei eigentlich eine Kreisbahn, doch durch die Bewegung des Tisches in der Horizontalen entsteht die Spiralbahn (T.M. Buzug, 2004, S.255). Diese Methode hat den Vorteil, dass größere Volumina schneller untersucht werden können, unter anderem dadurch begründet, dass zum Tischvorschub keine Pause gebraucht wird. Naturgemäß treten daher auch weniger Bewegungsartefakte auf. Der bei der Spiral-CT gewonnene lückenloser Datensatz erleichtert die Elimination von Artefakten (T.M. Buzug, 2004, S.264).

Wird der Tisch hingegen schrittweise vorgeschoben, gibt es immer Bereiche, die gar nicht durchstrahlt werden und andere, die aus allen Richtungen durchstrahlt werden. Beim Spiral-CT wird jedoch nicht jede Schicht von allen Seiten durchstrahlt, sondern jede Schicht mindestens aus einer Richtung. So werden immer Teile einer Schicht aus

den benachbarten tatsächlich gemessenen Daten interpoliert (T.M. Buzug, 2004, S.258). Die Interpolation wird verbessert, ohne die Dosis zu erhöhen, wenn man die Eigenschaft der Röntgenstrahlung ausnutzt, dass die Schwächung durch Richtungsumkehr nicht beeinflusst wird. Wird diese Tatsache beachtet, kann man eine zusätzliche Helix rekonstruieren und erhält so zusätzliche Datenpunkte (T.M. Buzug, 2004, S.259f).

Mehrschicht-CT

Noch schnellere Messzeiten ergeben sich bei der Verwendung von mehrzeiligen Detektorfeldern. Bei dieser Methode wird ein kegelförmiger Röntgenstrahl verwendet. Auch hier entstehen jeweils eine Helix und eine Zusatzhelix (T.M. Buzug, 2004, S.264f).

Flying-Focal-Spot-Technik

Die räumliche Auflösung kann verbessert werden, wenn die sogenannte Flying-Focal-Spot-Technik eingesetzt wird. Das bedeutet, dass der Elektronenstrahl abwechselnd auf zwei verschiedene Stellen auf der Drehanode fokussiert wird. So ergeben sich doppelt so viele Datenpunkte, wobei sich die Dosis geringfügig erhöht (Thorsten M Buzug, 2008, S.26; Kachelrieß, Knaup, Penßel, & Kalender, 2006).

2.1.5 Bildqualität

Signal-Rausch-Verhältnis

Das Verhältnis von Signal zu Rauschen beeinflusst die Bildqualität maßgeblich. Dabei ist das Signal-Rausch-Verhältnis (engl. Signal-to-Noise-Ratio, SNR) proportional zur Menge der Röntgenquanten. Eine Erhöhung der Quantenzahl kann also prinzipiell das Signal-Rausch-Verhältnis verbessern. Allerdings würde dies auch eine höhere Dosis bedingen, denn es gilt:

$$SNR \propto \sqrt{Dosis}$$

Da die Dosis jedoch aus Gründen des Strahlenschutzes möglichst gering gehalten werden soll, ist auch die Bildqualität nur begrenzt steigerbar (T.M. Buzug, 2004, S.363f)

Allgemein sind Bildstörungen bei der CT-Bildgebung am Entstehungsort am stärksten, können aber durch das Rückprojektionsverfahren auch an entfernten Bildpunkten Auswirkungen zeigen. Typischerweise treten daher in CT-Bildern Streifen- oder Strichartefakte auf. (Kalender, 2006, S.124)

Teil- oder Partialvolumenartefakte

Partialvolumenartefakte treten auf, wenn scharfe Kontrastkanten, wie zum Beispiel der Übergang von Knochen zu Weichteilen, innerhalb der Breite einer Detektorzeile liegen. Die Intensität der Röntgenstrahlung in diesem Bereich wird dann nämlich über die Breite der Schicht gemittelt. Dies hat eine Kantenverschmierung zur Konsequenz. Eine kleinere Detektorbreite reduziert das Auftreten von Partialvolumenartefakten (T.M. Buzug, 2004, S.365f).

Aufhärtungsartefakte

Wie bereits unter Punkt 2.1.2 beschrieben, ist die Schwächung der Röntgenstrahlung abhängig von der Energie der Photonen. Je nach Energie der Photonen wird die Röntgenstrahlung daher beim Durchtritt durch dieselbe Materie unterschiedlich stark geschwächt. Höherenergetische Strahlung, also die sogenannte harte Strahlung, wird weniger geschwächt als niederenergetische Strahlung. Dieses Phänomen wird als Aufhärtung bezeichnet (T.M. Buzug, 2004, S.368). Je nachdem welches Gewebe passiert wird, ist die Aufhärtung unterschiedlich stark ausgeprägt. Die Detektoren registrieren jedoch alle Photonen unabhängig von deren Energie. Je nach Richtung des Durchtritts durch das Gewebe durchläuft die Röntgenstrahlung aber unterschiedliche Gewebe und wird somit unterschiedlich stark aufgehärtet. Dies führt dazu, dass Projektionswerte aus unterschiedlichen Projektionsrichtungen nicht mehr zusammenpassen und Artefakte auftreten. Um dieses Problem zu minimieren, wird weiche Röntgenstrahlung meist nahe der Strahlungsquelle herausgefiltert (T.M. Buzug, 2004, S.368f).

Bewegungsartefakte

Änderungen in der Struktur des untersuchten Objekts während der Bildakquisition können ebenfalls zu Bildfehlern führen. Dazu gehören Bewegungen durch Darmperistaltik, Atmung und Herzschlag, aber auch die Gabe von Kontrastmittel, die den lokalen Schwächungskoeffizienten vorübergehend verändert. Dies führt zu Inkonsistenzen in den Daten und dadurch zu sogenannten Bewegungsartefakten (T.M. Buzug, 2004, S. 370f).

Metallartefakte

Da Implantate aus Metall zu einer sehr hohen bis kompletten Absorption führen, entstehen im Bereich von solchen Implantaten strahlenförmige Bildfehler. Die Totalabsorption suggeriert unendlich hohe Abschwächungskoeffizienten, die in den Rückprojektionen dann zu Bildfehlern in der gesamten Schicht führen. Wie auch schon bei anderen Artefakten erläutert, ist auch hier die Ursache, dass Projektionswerte aus unterschiedlichen Richtungen nicht zueinander passen. (T.M. Buzug, 2004, S. 374-376)

Streustrahlartefakte

Wird das Signal durch stark absorbierende Strukturen stark abgeschwächt, kann es im Vergleich zur Streustrahlung so klein werden, dass es zu Streustrahlartefakten kommt. Diese Art von Artefakten kann durch Kollimatoren verringert werden (T.M. Buzug, 2004, S. 376).

3D-Artefakte

Auch bei der 3D-Rekonstruktion kann es zu Partialvolumenartefakten kommen. Diese werden als longitudinale Teilvolumenartefakte bezeichnet und treten aufgrund der Ausdehnung der Voxel in z-Richtung auf. Eine kleinere Schichtdicke minimiert diese Artefakte (T.M. Buzug, 2004, S.378). Bei der 3D-Rekonstruktion kann es ebenso wie bei der 2D-Rekonstruktion zu Bewegungsartefakten kommen (T.M. Buzug, 2004, S.382). Bei der Aufnahme von gekippten Schichten kann es zu Artefakten durch Scherung der Schichten gegeneinander kommen. Die Abwinkelung der Gantry kann jedoch notwendig sein, um empfindliche Strukturen wie die Augen vor Röntgenstrahlung zu schützen oder um interessierende Details von Strukturen besser darstellen zu können. Die Scherung kann durch geeignete Rekonstruktionsverfahren ausgeglichen werden (T.M. Buzug, 2004, S.382f). Außerdem können Metallartefakte die 3D-Rekonstruktion des Volumens in den entsprechenden Schichten stören (T.M. Buzug, 2004, S. 385-387).

2.2 Grundlagen der kardialen Bildgebung

2.2.1 Invasive Koronarangiographie und Angiokardiographie

Zur Koronarangiographie ist eine Punktion peripherer Venen oder Arterien nötig, die nach dem Seldinger-Prinzip durchgeführt wird. Dazu wird das Gefäß punktiert und ein Draht eingeführt, um über diesen einen Katheter vorzuschieben (Hess & Simon, 2000, S.3).

Angiokardiographie

Zur Rechtsherzkatheterisierung kann eine Punktion der V. basilica, V. axillaris, V. subclavia oder V. jugularis erfolgen. Der am häufigsten gewählte Zugang ist aber der über die V. femoralis. Zur Schonung des punktierten Gefäßes bei vorgesehener Katheterwechsel kann eine Schleuse verwendet werden. Der Katheter wird durch den rechten Vorhof und Ventrikel in die A. pulmonalis vorgeschoben. Nun kann der Druck in der A. pulmonalis und in den Lungenkapillaren gemessen werden (Hess & Simon, 2000, S.3-6).

Bei der Linksherzkatheterisierung wird üblicherweise die A. femoralis punktiert, um den Katheter retrograd über die Aortenklappe in den linken Ventrikel zu schieben. Alternativ kann eine transeptale Punktion vom rechten Vorhof aus durchgeführt werden (Hess & Simon, 2000, S.6-9).

Nach Platzierung des Katheters wird eine Angiokardiographie zur Beurteilung der Pumpfunktion und Detektion von Wandbewegungsstörungen sowie im Anschluss meist eine Koronarangiographie durchgeführt (Hess & Simon, 2000, S.6). Im sogenannten Lävogramm können sowohl morphologische Veränderungen des Herzmuskels als auch die Pumpfunktion des linken Ventrikels und die Funktion der Mitralklappe in zwei orthogonalen Ebenen beurteilt werden (Hess & Simon, 2000, S.47-50). Im sogenannten Dextrogramm werden analog dazu in zwei Ebenen die Morphologie und Wandbewegung des rechten Ventrikels und die Trikuspidalklappe untersucht (Hess & Simon, 2000, S:53f).

Koronarangiographie

Die Koronarangiographie ermöglicht es, die Morphologie der Koronararterien sehr detailliert darzustellen. Nicht nur Stenosen, sondern auch Kollateralen,

Muskelbrücken, Späßmen oder Thromben können mittels Koronarangiographie diagnostiziert werden. Die invasive Koronarangiographie ist nach wie vor der Goldstandard in der Diagnose von Koronarstenosen und spielt auch in der Therapie des akuten Myokardinfarktes eine wichtige Rolle. Ob zuerst eine Koronarangiographie oder eine Ventrikulographie durchgeführt wird, hängt von der Indikation zur Koronarangiographie bzw. der genauen Fragestellung unter der die Untersuchung durchgeführt wird ab (Hess & Simon, 2000, S.79-85). Bei 83% der zu diagnostischen Zwecken durgeführten Koronarangiographien wird ein femoraler Zugang gewählt. Bei den perkutanen transluminalen koronaren Angioplastien (PTCA) liegt der Anteil des femoralen Zugangs mit 96% sogar noch höher (Hess & Simon, 2000, S.88).

Koronaranatomie

Direkt über der Aortenklappe entspringen die Koronargefäße aus den Sinus Valsalvae. Es gibt einen rechten und linken Koronarsinus sowie einen nichtkoronaren Sinus. Die rechte Koronararterie (RCA) und der Ramus circumflexus (RCX) aus dem linken Hauptstamm verlaufen jeweils auf der Ebene der AV-Klappen im Sulcus atrioventricularis der rechten bzw. linken Seite. Im Sulcus interventricularis anterior verläuft der Ramus interventricularis anterior (RIVA) der linken Koronararterie und liegt somit etwa im rechten Winkel zu den beiden anderen großen Koronararterien (Hess & Simon, 2000, S.92).

Der RIVA kann unterschiedlich weit an die Herzspitze heran bzw. herum reichen und versorgt das interventrikuläre Septum, das anterolaterale Myokard und die Vorderwand des rechten Ventrikels. Das Myokard der lateralen Wand des linken Ventrikels wird vom RCX versorgt. Der RCX kann beim linksdominanten Typ Äste zur Versorgung weiterer Teile des linksventrikulären Myokards und des AV-Knotens sowie des Sinusknotens abgeben. Meist wird der Sinusknoten jedoch von der RCA versorgt. Außerdem wird beim rechtsdominanten Typ das interventrikuläre Septum und die hintere seitliche Wand des linken Ventrikels aus Ästen der RCA versorgt (Hess & Simon, 2000, S.94-97).

Projektionen

Nach Intubation des linken Hauptstammes bzw. der rechten Koronararterie erfolgt die Darstellung in standardisierten Projektionen. Die linke Koronararterie wird mittels 3 Kontrastmittelinjektionen in den Projektionen rechtsanterior oblique (RAO) kaudal,

RAO kranial, AP, linksanterior oblique (LAO) kaudal, LAO kranial und Lateral dargestellt. Die rechte Koronararterie kann mit 2 Kontrastmittelinjektionen in der RAO, LAO und LAO kranialen Projektion komplett dargestellt werden (Hess & Simon, 2000, S.111).

Beurteilung der Koronarangiographie

Zur Beurteilung einer Stenose wird im klinischen Alltag meist der Durchmesser der Stenose in Relation zum Durchmesser eines normalen Gefäßabschnittes gesetzt. Dies wird dann als 50%-Stenose, 50-70%-Stenose usw. angegeben. Es wird davon ausgegangen, dass eine 50-75 prozentige Durchmesserreduktion zu einer signifikanten Verringerung des Flusses führt (Hess & Simon, 2000, S.120).

Eigentlich ist der Parameter der verbleibenden Querschnittsfläche interessanter für die Einschätzung, ob die Stenose hämodynamisch relevant ist (Hess & Simon, 2000, S.121). Durchmesser und Querschnittsfläche stehen wie folgt zueinander im Verhältnis:

$$A = \pi r^2$$

Wobei A den Flächeninhalt eines Kreises und r den Radius eines Kreises bezeichnet (Barth, 2010, S.30). Der Durchmesser eines Kreises entspricht dem doppelten Radius, woraus sich folgende Beziehung zwischen dem Durchmesser d und dem Flächeninhalt ergibt:

$$A = \pi \frac{d^2}{4}$$

Die Reduktion der Querschnittsfläche hängt also vom Quadrat der Durchmesserreduktion ab. Folglich geht beispielsweise eine 50 prozentige Durchmesserreduktion mit einer 75 prozentigen Reduktion der Querschnittsfläche einher.

Die Morphologie einer Stenose spielt eine große Rolle für das Gelingen einer Ballondilatation. So ist die Erfolgsrate für Typ-A –Stenosen (kurz, konzentrisch, glatte Oberfläche, höchstens minimale Verkalkung) höher als für Typ-B-Läsionen (tubulär, exzentrisch, unregelmäßig begrenzt, stärkere Verkalkung) und für Typ-C-Läsionen (komplex, langstreckig, an Gefäßaufteilungen bzw. komplette Gefäßverschlüsse) ist die Erfolgsquote am geringsten.

Der morphologische Befund einer Koronarangiographie sollte immer in Zusammenschau mit der Funktion im entsprechenden Versorgungsgebiet betrachtet werden (Hess & Simon, 2000, S.120f).

Quantitative Bewertung

Die quantitative Analyse der Koronarangiographie ermöglicht es, im Gegensatz zur rein qualitativen Beurteilung, beobachterunabhängige und vergleichbare Ergebnisse zu erzeugen (Hess & Simon, 2000, S.128). Dazu ist zunächst die Auswahl einer geeigneten Bildsequenz nötig, in der das Gefäß überlagerungsfrei und komplett mit Kontrastmittel gefüllt zur Darstellung kommt. Außerdem ist eine Aufnahme aus der Enddiastole zu wählen, um Bewegungsunschärfe zu minimieren (Hess & Simon, 2000, S.130). Aus dem digitalen Bild wird dann mithilfe von Algorithmen zur Kantenextraktion ein Gefäßsegment rekonstruiert, aus dem später absolute Werte für Durchmesser, Querschnitt oder Volumen ermittelt werden sollen. Dazu werden jedoch weitere Informationen benötigt, um das System zu kalibrieren. Hierzu eignen sich entweder Systemparameter, wie der Abstand zwischen Röntgenröhre, Patient und Bildverstärker oder die Abmessungen von Referenzgegenständen wie zum Beispiel der Katheterspitze (Hess & Simon, 2000, S.130-132). Nach der Festlegung einer Mittellinie und der Gefäßgrenzen, kann der Durchmesser in Abhängigkeit vom Ort bestimmt werden, indem jeweils der Abstand zwischen Mittellinie und Rand des kontrastmittelgefüllten Lumens auf beiden Seiten bestimmt wird. Mit dieser Durchmesserfunktion kann ein Referenzdurchmesser, der einem normalen Gefäßabschnitt entspricht, durch ein iteratives Schätzverfahren ermittelt werden. Daraus ergeben sich die prozentuale Durchmesserstenose, Flächenstenose und minimaler Stenosedurchmesser. Weitere klinisch relevante Parameter sind die stenotische Flußreserve oder der transstenotische Druckgradient. Damit kann die Relevanz der Stenose besser eingeschätzt werden (Hess & Simon, 2000, S.138-140).

Dopplerflussmessung und koronare Flussreserve

Bei bewegten Objekten, wie z.B. den Erythrozyten im Blut, kommt es abhängig von deren Bewegungsrichtung und Geschwindigkeit zur Änderung der Frequenz eines reflektierten Schallsignals. Dieses Phänomen wird als Doppler-Effekt bezeichnet und bei der intravasalen Messung der Blutflussgeschwindigkeit mit sogenannten Dopplerdrähten ausgenutzt. Aus der Blutflussgeschwindigkeit und der durchströmten

Querschnittsfläche lässt sich dann der volumetrische Blutfluss ermitteln. Diese Untersuchung kann sowohl in Ruhe als auch unter pharmakologisch induzierter Vasodilatation durchgeführt werden und lässt somit die Ermittlung der koronaren Flussreserve zu. Diese berechnet sich nämlich aus dem Verhältnis des volumetrischen Blutflusses bei Vasodilatation zum volumetrischen Blutfluss in Ruhe. Die Hyperämie kann mit verschiedenen pharmakologischen Substanzen herbeigeführt werden, jedoch hat sich die Adenosingabe als sichere Methode zur Erzeugung einer maximalen Hyperämie bewährt (Hess & Simon, 2000, S.211-215). In angiografisch unauffälligen Gefäßen konnten unter Einsatz von Adenosin Werte von $2,8 \pm 0,6$ für die koronare Flussreserve ermittelt werden, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen der rechten und der linken Koronararterie gefunden wurde (Kern et al., 1996). Die Dopplerflussmessung wird zur Evaluierung der hämodynamischen Relevanz von Koronarstenosen und zur Stellung einer Therapieindikation wie z.B. der Stentimplantation eingesetzt (Hess & Simon, 2000, S. 219).

Fraktionelle Flussreserve

Um die hämodynamische Relevanz von Koronarstenosen während der Koronarangiographie besser beurteilen zu können, kann die fraktionelle Flussreserve (FFR) herangezogen werden (Fearon, 2014). Die FFR ist definiert als das Verhältnis zwischen dem maximalen myokardialen Blutfluss eines verengten Gefäßes und dem theoretischen maximalen myokardialen Blutfluss im selben Gefäß ohne Stenose (N. H. Pijls, van Son, Kirkeeide, De Bruyne, & Gould, 1993).

Es gilt laut Fearon (2014):

$$\text{Myokardialer Blutfluss} = \frac{\Delta\text{Druck}}{\text{Widerstand}}$$

Daraus folgt:

$$FFR = \frac{P_d - P_v / \text{Widerstand}}{P_a - P_v / \text{Widerstand}} = \frac{P_d - P_v}{P_a - P_v}$$

Wobei P_d dem distal gemessenen Druck in der Koronararterie, P_a dem proximal bzw. in der Aorta gemessenen Druck und P_v dem venös gemessenen Druck entsprechen. Es wird angenommen, dass der Widerstand nicht durch die An- oder Abwesenheit einer Stenose beeinflusst wird. Der venöse Druck P_v ist im Vergleich zum arteriellen Druck vernachlässigbar klein.

Somit ergibt sich folgende Gleichung:

$$FFR = \frac{P_d}{P_a}$$

Die FFR hängt also nur vom mittleren distalen Koronararteriendruck und dem mittleren proximalen Koronararteriendruck bzw. dem in der Aorta gemessenen Druck bei maximaler Hyperämie ab (Fearon, 2014). Es konnte gezeigt werden, dass eine fraktionelle Flussreserve von unter 0,75 einer hämodynamisch relevanten Stenose entspricht (N. H. Pijls et al., 1995). Der Höchstwert der FFR beträgt unabhängig vom Patienten und vom jeweiligen Gefäß immer 1,0 und es existiert ein einheitlicher Grenzwert von $FFR < 0,75$, ab dem von einer hämodynamisch wirksamen Stenose ausgegangen werden kann. Dieser Grenzwert wurde in verschiedenen Patientenkollektiven validiert. Hingegen kann bei einem Wert der $FFR > 0,8$ eine hämodynamische Relevanz der Stenose mit hoher Sicherheit ausgeschlossen werden. Zudem zeichnet sich die FFR durch eine sehr gute Ortsauflösung, hohe Reproduzierbarkeit und Spezifität aus (Fearon, 2014). Mithilfe der FFR kann während der invasiven Koronarangiographie die für eine Ischämie verantwortliche Stenose identifiziert werden (Beller & Ragosta, 2010). Die FFR muss bei maximaler Vasodilatation gemessen werden. Eine unzureichende Hyperämie kann zu falsch hohen Werten der FFR und damit zur fälschlichen Annahme führen, dass die untersuchte Stenose keine hämodynamische Wirksamkeit hat (Fearon, 2014).

Komplikationen

Die Komplikationsrate nach Koronarangiographie ist mit etwa 2% relativ gering. Auch die Mortalität liegt nur bei 0,1%. Bei der Patientenpopulation mit Indikation zur Koronarangiographie können jedoch Risikofaktoren vorliegen, die die Wahrscheinlichkeit von tödlichen Komplikationen im Einzelfall deutlich steigern wie z.B. schwere koronare Herzerkrankung mit eingeschränkter Pumpfunktion, Hauptstammstenose oder Mehrgefäßerkrankung, instabile Angina pectoris oder Klappenerkrankungen. Während der Koronarangiographie kann es zur Minderversorgung des Myokards kommen, weil das applizierte Kontrastmittel die Durchblutung vorübergehend verdrängt. Außerdem kann durch den Katheter das Koronarlumen verlegt werden, was einer Hauptstammstenose gleichkommt. Auch die

emotionale Belastung des Patienten und die Volumenbelastung können die Koronarperfusion negativ beeinflussen und zur Myokardischämie führen. Eine pharmakologische Intervention mit Nitroglycerin, Betablockern oder Nifedipin kann erforderlich werden.

In etwa 0,1% der Fälle treten zerebrovaskuläre Insulte nach Koronarangiographien auf. Diese können durch abgelöste atherosklerotische Plaques aus der Aorta oder Thromben, die sich entweder am eingebrachten Fremdmaterial bilden können oder schon im linken Ventrikel vorhanden waren hervorgerufen werden. Auch Luftembolien können die Ursache sein. Außerdem kann es bei Kontrastmittelapplikation zu Rhythmusstörungen bis hin zur Asystolie kommen, die eine pharmakologische Intervention oder eine Kardioversion erfordern können. Am häufigsten, nämlich bei 1% der Patienten, treten Komplikationen an der Punktionsstelle auf, wie beispielsweise lokale Hämatome, AV-Fisteln, Pseudoaneurysmen, Gefäßdissektionen, periphere Embolien oder Blutungen in den Retroperitonealraum. Besonders häufig treten diese Komplikationen bei antikoagulierten Patienten auf. Durch ausreichende Kompression und Bettruhe kann das Risiko minimiert werden. Iatrogene Dissektionen der Koronargefäße und vasovagale Reaktionen bis hin zum hämodynamischen Kollaps sind weitere mögliche Komplikationen bei der Koronarangiographie (Hess & Simon, 2000, S.122-125).

2.2.2 Koronarkalkbestimmung mit Computertomographie

Der Schweregrad der Verkalkung der Koronargefäße hat eine große Aussagekraft über das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis. Durch unterschiedliche technische Verfahren zur Koronarkalkbestimmung wird die Vergleichbarkeit von Befunden erschwert (Thelen, Erbel, Kreitner, & Barkhausen, 2007, S.75).

Der Agatston-Score ist eine wichtige Methode, die eigentlich anhand der Elektronenstrahlcomputertomographie (Electron Beam Tomography, EBT), einem Vorläufer der modernen Computertomographie, entwickelt wurde, aber auch heute noch zur Bestimmung des Koronarkalks eingesetzt wird. Der Score berechnet sich aus der Läsionsfläche multipliziert mit einem Dichtefaktor und ist dimensionslos. Der Faktor 1 steht dabei für CT-Zahlen von 130-199 HU, der Faktor 2 für Werte im Bereich von 200-299 HU, der Faktor 3 für Werte von 300-399 HU und der Faktor 4 für CT-

Werte über 400 HU. Die Werte aller Läsionen eines Patienten werden zu einem Gesamtscore addiert. Der Score ist nicht immer gut reproduzierbar, insbesondere bei kleinen Läsionen. Bei Verwendung von Mehrschicht-CTs statt der ursprünglich verwendeten EBT muss ein geeignetes Protokoll gewählt werden (Thelen et al., 2007, S76).

Eine weitere wichtige Methode ist die Bestimmung der Kalkmasse in Milligramm. Bei dieser Methode sind die Ergebnisse unabhängig vom verwendeten Bildakquisitionsprogramm (Thelen et al., 2007, S.77).

Werden die Daten während des gesamten Herzzyklus generiert, können auf diese Weise Bewegungsartefakte vermieden werden. Zur Dosisreduktion wird der Röhrenstrom in Phasen, die nicht für die Rekonstruktion relevant sind herunterreguliert. Mittels EKG kann die Bildaufnahme prospektiv gesteuert werden. Retrospektives EKG-Gating, das bei der Spiral-CT-Technik verwendet wird, führt zu einer höheren Strahlenbelastung (Thelen et al., 2007, S. 77).

2.2.3 CT-Koronarangiographie

Vorbereitung und Durchführung

Bei CT-Untersuchungen am Herzen ergeben sich zwei Hauptprobleme. Einerseits entstehen Bewegungsartefakte, denen man durch eine hohe zeitliche Auflösung entgegenwirken kann. Andererseits muss eine hohe räumliche Auflösung erreicht werden, um kleine anatomische Strukturen darzustellen. Um Bewegungsartefakte zu minimieren, sollte die Herzfrequenz unter 60 Schlägen pro Minute (beats per minute, bpm) liegen. Falls keine Kontraindikationen bestehen, wird die erforderliche Herzfrequenz mittels Betablocker eingestellt. Patienten mit tachykarden Herzfrequenzen oder Herzrhythmusstörungen sind nicht geeignet für die CT-Angiographie (Thelen et al., 2007, S.80).

Der Bildbereich wird dabei nach kaudal vom Zwerchfell und nach kranial von der Carina begrenzt. Bei Patienten mit Bypass ist eine Erweiterung nach kranial möglich, um den kompletten interessierenden Bereich abzubilden. Um die Beurteilbarkeit der Angiographie zu gewährleisten, empfiehlt es sich eine Koronarkalkbestimmung vorzuschalten (Thelen et al., 2007, S.80f).

Jodhaltiges Kontrastmittel mit einer Konzentration von 300-400 mg/ml wird automatisch über einen antecubitalen Zugang injiziert. Eine optimale Kontrastierung der Koronararterien kann man nur in einem kurzen Zeitfenster erreichen. Zwei verschiedene Methoden stehen zur Verfügung, um dieses zu ermitteln. Durch eine Testinjektion einer geringen Menge Kontrastmittels kann die Zeitdauer bis die Aorta ascendens kontrastiert wird, gemessen und als Startverzögerung eingestellt werden. Eine andere Methode ist das sogenannte Bolustracking. Dabei wird die Untersuchung gestartet, wenn die Dichte in der Aorta ascendens einen zuvor festgelegten Wert überschreitet (Thelen et al., 2007, S.81).

Auswertung

Nach der Bildakquisition können dann mithilfe des EKGs Datensätze erstellt werden, die nur Daten an bestimmten Punkten des Herzzyklus berücksichtigen. Die geringsten Bewegungsartefakte durch den Herzschlag sind zu erwarten, wenn Daten aus der Mittdiastole oder alternativ aus der Endsystole berücksichtigt werden. Letztere werden vor allem bei höheren Herzfrequenzen bevorzugt. Mit der Volumen-Rendering-Technik kann ein dreidimensionales Bild erstellt werden, das die anatomischen Gegebenheiten realistisch wiedergibt. Dies erreicht man durch Zuordnung einer Farbe und Transparenz zu den gemessenen CT-Werten (Thelen et al., 2007, S.82).

Die Diagnostik wird erschwert durch Bewegungsartefakte bei der rechten Koronararterie, Verkalkungen des Ramus interventricularis anterior oder die Überlagerung des Ramus circumflexus mit venösen kontrastmittelgefüllten Strukturen. Dennoch erzielt man mit dieser Methode eine hohe Sensitivität und Spezifität in der Diagnostik von Koronarstenosen (Thelen et al., 2007, S.82f).

Die CT-Koronarangiographie ist ein geeignetes Verfahren, um bei niedriger Vortestwahrscheinlichkeit eine koronare Herzerkrankung auszuschließen bzw. um Koronaranomalien zu detektieren. Eine weitere Anwendung ist die Überprüfung von Bypassgefäßen, wobei diese Indikation nicht gesichert ist.

64-Zeilen-Computertomographen führten zu einem Fortschritt bei der Bildqualität, was die Beurteilbarkeit der Koronargefäße verbessert hat. Bewegungsartefakte durch Herzbewegung, Patientenbewegung und Atmung sind jedoch nicht beeinflussbar. Auch Gefäßverkalkungen und Koronarstents stellen ebenso wie Aufhärungsartefakte, Schrittmacherelektroden und Extrasystolen weiterhin ein Erschwernis in der

Beurteilung dar. In Studien wurde eine Sensitivität von 72%-95% und Spezifität von 86%-97% gezeigt. Der negativ prädiktive Wert liegt bei 97% – 98%, der positiv prädiktive Wert jedoch nur bei 72%-80%.

Die CT-Angiographie zeigt Anomalien insbesondere der proximalen Koronararterien besonders gut. Koronaranomalien werden bei etwa 0,6 % der Koronarangiographien festgestellt und können je nach Verlauf der Gefäße zu Perfusionsstörungen oder sogar zum plötzlichen Herztod führen (Thelen et al., 2007, S.83f).

3 Material und Methodik

3.1 Studienteilnehmer/-innen

Es wurden 34 Patienten, davon 30 Männer mit einem Durchschnittsalter von 66 +/- 11 Jahren und Verdacht auf koronare Herzerkrankung eingeschlossen. Die Patienten unterzogen sich einer invasiven Koronarangiographie bei der mittelgradige Koronarstenosen mit 50-75 prozentiger Verengung des Gefäßdurchmessers mittels invasiver Druckdrahtmessung untersucht wurden. Alle Patienten unterzogen sich innerhalb eines Zeitraumes von 2 Wochen einer CT-Angiografie und einer dynamischen, CT-gestützten Perfusionsuntersuchung. Eingeschlossen wurden symptomatische Patienten ohne Vorhofflimmern, die für 30 s den Atem anhalten konnten. Ein akutes Koronarsyndrom in den letzten zwei Wochen vor der jeweiligen Untersuchung, ein höhergradiger AV-Block, Hypotension (Systolischer Blutdruck unter 90 mmHg), schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung oder dekompensierte Herzinsuffizienz (NYHA III°-IV°), vorangegangene allergische Reaktionen auf iodhaltiges Kontrastmittel, Hyperthyreose bei über 60-jährigen Patienten, erhöhte Kreatininwerte (über 1,5 mg/dL) und Schwangerschaft oder Stillzeit waren Ausschlusskriterien. Kein Patient, der die Einschlusskriterien erfüllte, musste ausgeschlossen werden. Alle Patienten erklärten schriftlich ihr Einverständnis zur Durchführung der CT-Angiografie und der CT-Perfusionsuntersuchung. Die Studie wurde vom Bundesamt für Strahlenschutz und von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Technischen Universität München genehmigt.

3.2 Verwendete Geräte und Materialien

Sowohl die CT-Angiographie als auch die CT-Perfusionsuntersuchung wurden unter Adenosinstress mit einem 256-Schicht-Multidetektor-Scanner (Brilliance iCT, Philips Healthcare, Cleveland, Ohio, USA) durchgeführt. Die Volumendatensätze wurden mit einem Detektor der Breite 8 cm und einer Kollimation von 127 mm x 0,625mm aufgenommen. Die Flying-focal-spot-Technik erlaubte die Akquisition von 256 Schichten mit einem 128 Schicht-Detektor. Die zeitliche Auflösung war 135ms mit einer Gantry-Rotationszeit von 270 ms.

Die Datenauswertung zur Bestimmung des Transluminal Attenuation Gradient erfolgte manuell mit der Software Extended Brilliance™ Workspace V4.5.2.40007, Philips Healthcare Netherland B.V., The Netherlands.

Für die Auswertung der CT-Perfusionsuntersuchung wurde eine Prototyp-Software (Dynamic Myocardial Perfusion, DMP, Intellispace, Version 6,0; Philips Healthcare, Cleveland, Ohio) verwendet.

3.3 Untersuchungsablauf

3.3.1 Invasive Koronarangiographie

Bei allen Patienten wurde eine invasive selektive Koronarangiographie mit einem femoralen Zugang durchgeführt. Es wurden mindestens zwei orthogonale Projektionen eingestellt. Die Projektion, in der die höchstgradige Verengung des Gefäßlumens zu sehen war, wurde zur quantitativen Beurteilung der Koronarstenose herangezogen. In Fällen, in denen mehr als eine Koronarstenose im selben Gefäß oder im selben Perfusionsgebiet zu finden war, wurde die Stenose mit der größten Reduktion des Durchmessers zur Messung ausgewählt. Die quantitative Koronarangiographie wurde im linken Hauptstamm und allen drei großen Koronararterien durchgeführt. Zur Messung der fraktionellen Flussreserve (Fractional Flow Reserve) wurden ein Druckdraht (PressureWire; Radi Medical Systems, Uppsala, Schweden) und ein Führungskatheter zur selektiven Koronarangiographie verwendet. Mittels Adenosinabgabe wurde Stress induziert. Dazu wurde Adenoscan (Sanofi-Aventis, Frankfurt, Deutschland) über einen antecubitalen venösen Zugang in einer Dosierung von 140 µg pro Kilogramm Körpergewicht über mindestens drei Minuten appliziert. Der maximale Druckgradient unter Adenosinstress wurde gemessen, um die fraktionelle Flussreserve (FFR) zu berechnen. Die FFR ist definiert als Verhältnis zwischen dem poststenotischen Druck und dem mittleren Druck in der Aorta (N. Pijls & De Bruyne, 1998)

3.3.2 Protokoll der CT Angiografie

Die kontrastmittelverstärkte CT-Angiografie erfolgte in step-and-shoot-Technik mit prospektiver EKG-Triggerung. Die Datensätze wurden in der Mitte der Diastole bei 73-83% des RR-Intervalls aufgenommen, sodass die Bildakquisition in einer Phase der physiologischen maximalen Weitung des Herzmuskels stattfand. Während der anderen Phasen des Herzzyklus wurde die Röhrenleistung ausgestellt (sog. Step-and-shoot Technik). Um die gesamten Koronararterien abzubilden, waren zwei sich überlappende 3D-Volumina nötig. Die Tischbewegung in z-Richtung fand während eines RR-Intervalls zwischen der Datenakquisition der beiden 3D-Volumina statt. Die CT-Angiografie wurde bei einer Röhrenspannung von 120 ±13 kV und einem

Röhrenstrom von 283 ± 47 mAs durchgeführt, die Strahlenexposition betrug 2,6-5 mSv. Eine Kontrastmitteldosis von 70 ± 10 ml Iomeprol (Iomeron 400; Bracco Imaging Deutschland, Konstanz, Germany) wurde über einen 18-gauge antecubitalen venösen Zugang mithilfe eines Zwei-Kammer- Power-Injektors (Stellant, MEDRAD, Indianola, Pennsylvania) appliziert. Die Aufnahme wurde mittels Kontrastmittel-Bolus-Tracking ausgelöst, wobei die ROI in der Aorta ascendens platziert wurde. Die Datenakquisition wurde bei einem zuvor festgelegten Wert von 250 HU gestartet. Während der CT-Angiographie wurden die Patienten dazu aufgefordert, den Atem während der Inspiration anzuhalten.

3.3.3 Protokoll der CT-Perfusionsuntersuchung

Zur CT-Perfusionsuntersuchung (first pass CT perfusion imaging) erhielten die Patienten Adenosin (Adenoscan, Sanofi-Aventis, Frankfurt, Deutschland). Die Infusion wurde 3 Minuten vor und während der Perfusionsuntersuchung verabreicht, in einer Dosis von $140 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Die Perfusionsuntersuchung wurde 5 Sekunden nach Applikation von 40 ml Kontrastmittel (Imeron 400 MCT, Bracco Imaging Deutschland GmbH, Konstanz, Deutschland) gestartet. Adenosin und Kontrastmittel wurden an kontralateralen antecubitalen Venen verabreicht mit einer Flussrate von 5ml/s gefolgt von 40 ml Natriumchloridlösung. Die Röhrenspannung wurde auf 80 kV und der Röhrenstrom auf 250 mAs eingestellt. Die CT-Datensätze wurden in der endexpiratorischen Phase bei angehaltenem Atem und ohne Tischbewegung während der Endsystole bei 40% des RR-Intervalls akquiriert. Während jedes zweiten RR-Zyklus wurde ein 3D-Datensatz erzeugt. Insgesamt wurden 14 dynamische Datensätze mit einer Abdeckung in z-Richtung über 7 mm und einer transversalen Abdeckung von 250mm erstellt. Transversale Querschnitte wurden ohne Überlappung oder Lücken mit 3 mm Schichtdicke rekonstruiert.

3.4 Evaluation der invasiven Koronarangiographie

Der Hauptstamm der linken Koronararterie und die beiden Hauptäste, der Ramus interventricularis anterior (RIVA) und der Ramus circumflexus, sowie die rechte Koronararterie wurden beurteilt. Ein Gefäß wurde als unauffällig klassifiziert, wenn eine Durchmesserreduktion von weniger als 50% bestand. Bei einer Durchmesserreduktion von 50-75 % wurde die fraktionelle Flussreserve durch Messung des Drucks mittels Druckdraht bestimmt. Lag eine FFR von über 0,8 vor, so wurde der betroffene Gefäßabschnitt als mittelgradige Stenose klassifiziert. Bei einer FFR von unter 0,8 wurde die Stenose als hochgradig definiert. Eine Durchmesserreduktion von über 75% bzw. ein kompletter Gefäßverschluss wurden ebenfalls als hochgradige Stenose klassifiziert. Im Falle eines totalen Gefäßverschlusses oder eines normalen Gefäßes wurde auf die Messung der FFR verzichtet, um iatrogene Komplikationen zu vermeiden. Um die Sensitivität und Spezifität bestimmen zu können, wurde eine dichotome Klassifizierung angewandt. Daher wurden normale Gefäße und mittelgradige Stenose als negativ und hochgradige Stenosen als positiv gewertet.

3.5 Methode des Transluminal Attenuation Gradient (TAG)

Der Transluminal Attenuation Gradient (TAG) ist als linearer Regressionskoeffizient zwischen den intraluminalen Dichtewerten in Hounsfield-Units und der Entfernung vom Ursprung der Koronararterie definiert (J. H. Choi et al., 2011).

Dazu wurde zunächst eine Segmentierung des Hauptstammes der linken Koronararterie und der beiden Äste Ramus interventricularis anterior (left anterior descending artery, LAD) und Ramus circumflexus (left circumflex artery, LCX) sowie der rechten Koronararterie (right coronary artery, RCA) durchgeführt. Die Längsachse jedes Gefäßes wurde ermittelt und manuell korrigiert mithilfe der Software Advanced Vessel Analysis (Extended Brilliance TM Workspace V4.5.2.40007, Philips Healthcare Netherland B.V., The Netherlands). Dann wurden äquidistant alle 3 mm Querschnitte der Koronararterien senkrecht zur Längsachse des jeweiligen Koronargefäßes rekonstruiert. ROIs wurden ins Zentrum der Gefäße eingezeichnet und bei Bedarf manuell korrigiert. Die Dichte in der Einheit HU wurde in den Querschnitten, beginnend mit dem Gefäßabgang gemessen. Außerdem wurden der Gefäßdurchmesser und die Querschnittsfläche in jeder Schnittebene gemessen. Die Messungen wurden nach distal fortgesetzt bis zu dem Punkt, an dem die Fläche des Gefäßquerschnitts unter 2 mm^2 fiel. Der Abfall der Dichte in HU pro 10 mm entlang der Längsachse des Gefäßes wurde als Regressionskoeffizient zwischen der intraluminalen Dichte und dem Abstand vom Ursprung des Gefäßes ermittelt und entspricht definitionsgemäß dem sogenannten Transluminal Attenuation Gradient (TAG). Diese Vorgehensweise, bei der die ROI manuell eingezeichnet wird erlaubt es, eine artifizielle Erhöhung oder Schwankung der Dichtewerte durch Kalzifikationen auszugleichen.

Abb. 1 zeigt die Rekonstruktion der Gefäßquerschnitte mit der Software Advanced Vessel Analysis.

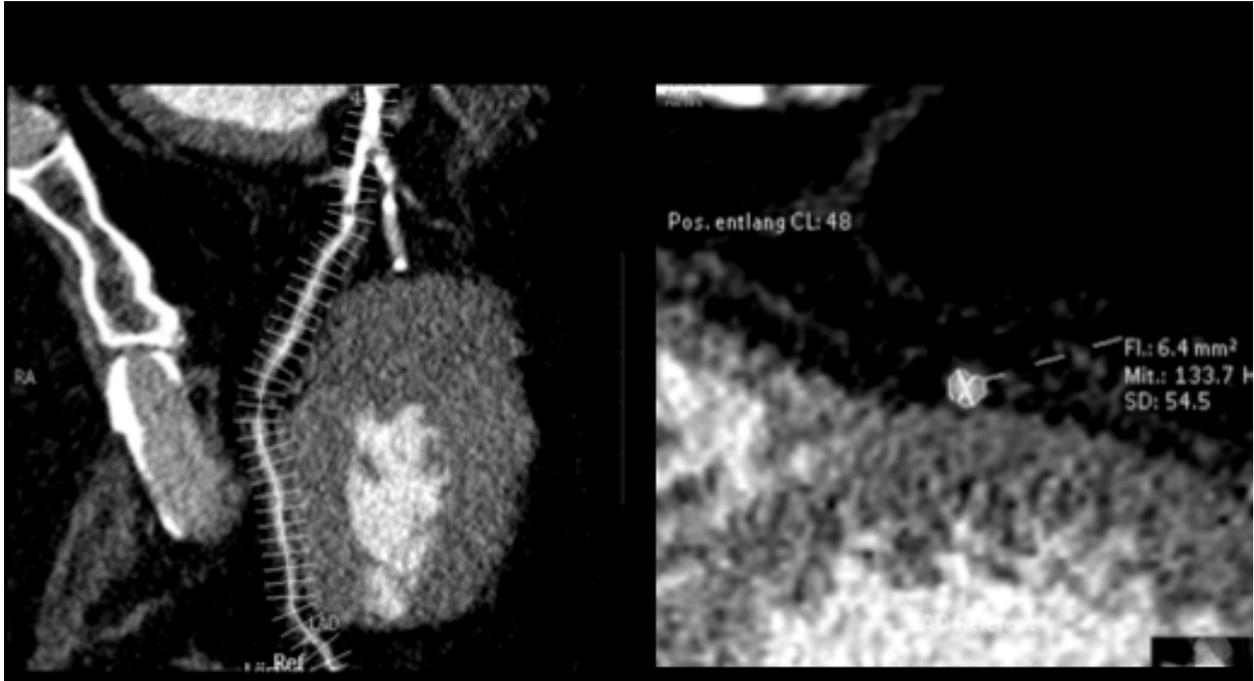


Abbildung 1:
Rekonstruktion der Gefäßquerschnitte im Abstand von 3 mm. Links: Die weißen Querstriche markieren die Position der Querschnitte durch das Gefäß. Rechts: Der Querschnitt ist mit einer ROI markiert, der Flächeninhalt und der Dichtewert mit Standardabweichung werden angezeigt.

Im Folgenden sind einige Beispiele für Segmentierungen und die Ermittlung des Transluminal Attenuation Gradient dargestellt:

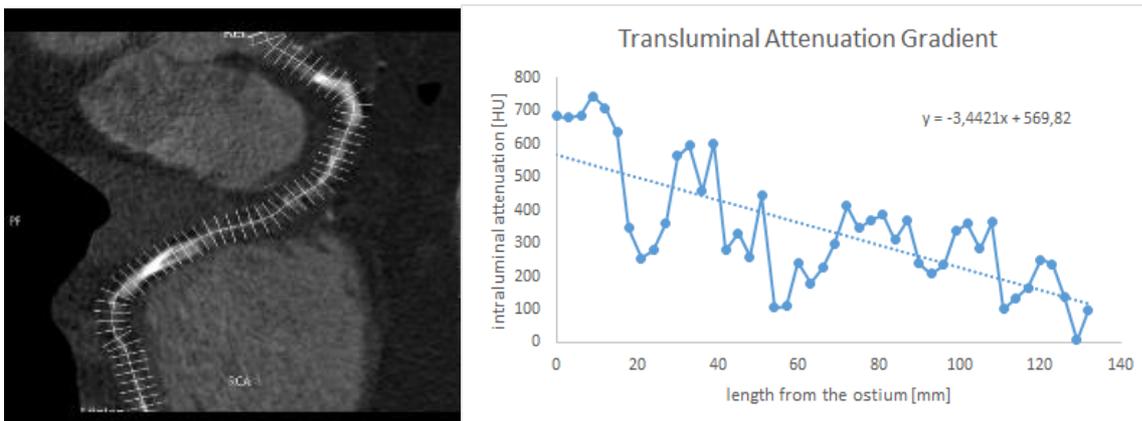


Abbildung 2:
A) Segmentierung der rechten Koronararterie. Im Lumen des Gefäßes sind zwei Stents erkennbar. Die weißen Striche entsprechen den rekonstruierten Querschnitten.
B) Bestimmung des Transluminal Attenuation Gradient. Auf der x-Achse ist der Abstand vom Gefäßabgang aufgetragen, auf der y-Achse ist der Dichtewert in HU aufgetragen. Die gepunktete Linie stellt den linearen Regressionskoeffizienten und somit den Transluminal Attenuation Gradient dar. Der Wert des TAG beträgt -3,44. Durch die einliegenden Stents kommt es zu einer starken Schwankung in den Dichtewerten.

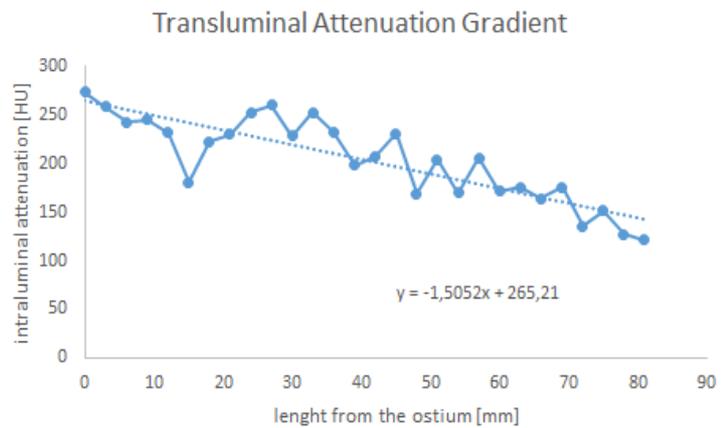


Abbildung 3:
 A) Segmentierung einer rechten Koronararterie. Der Pfeil zeigt auf eine Stenose deren hämodynamische Relevanz geprüft werden soll. Die weißen Striche entsprechen den rekonstruierten Querschnitten.
 B) Im Diagramm sind die Dichtewerte in HU auf der y-Achse gegen den Abstand vom Ursprung des Gefäßes auf der x-Achse aufgetragen. Der Wert des TAG beträgt -1,51.

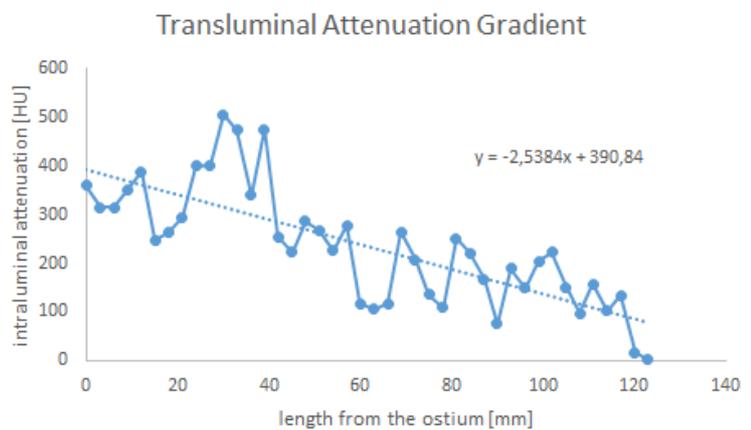


Abbildung 4:
 A) Segmentierung des Ramus interventricularis anterior. Es sind deutlich Kalkplaques im gesamten Gefäßverlauf zu erkennen. Die weißen Striche entsprechen den rekonstruierten Querschnitten.
 B) Ermittlung des TAG. Der Abstand vom Ostium ist gegen den Dichtewert aufgetragen. Der TAG entspricht der gepunkteten Linie. Der Wert beträgt -2,54. Aufgrund des Verkalkungen des Gefäßes sind starke Schwankungen des Dichtewertes zu erkennen.

3.6 Methode der Perfusionsuntersuchung

Die Bildqualität wurde, wie von Huber et al. beschrieben, anhand einer Likert-Skala bewertet (Huber et al., 2013). Dabei steht ein Wert von 5 für ausgezeichnete Bildqualität, ein Wert von 4 für gute Bildqualität, ein Wert von 3 für mittlere Bildqualität, ein Wert von 2 für ausreichende Bildqualität und ein Wert von 1 für nicht evaluierbar. Die Bewertung der Bildqualität erfolgte durch zwei erfahrene Untersucher. Neben Artefakten wurde auch die Abbildung des gesamten linksventrikulären Myokards berücksichtigt. Die Beurteilung erfolgte zunächst separat durch die beiden Untersucher und dann erneut durch die beiden Untersucher gemeinsam, um einen Konsens zu finden.

Zur Auswertung der Perfusionsbilder wurde eine Prototyp-Software (DMP, Intellispace, Version 6.9; Philips Healthcare, Cleveland, Ohio, USA) verwendet. Für das linksventrikuläre Myokard und den linken Ventrikel wurden Zeit-Dichte-Kurven mit ihrem Fußpunkt und Maximum bestimmt. Nach einem modifizierten Modell von Cerqueira et al, welches sich an anatomischen Daten aus Autopsien orientiert, wurde das linksventrikuläre Myokard in 17 Segmente eingeteilt. Die Einteilung orientiert sich dabei an der Längsachse des linken Ventrikels. Entlang dieser Achse wird das Myokard in 3 Teile aufgeteilt, einen basalen (basal), mittleren (mid-cavity) und apikalen (apical) Teil. Dem basalen und mittleren Teil entsprechen jeweils 35%, dem apikalen 30% des Myokards. Der basale Teil umfasst die Segmente 1-6, der mittlere Teil die Segmente 7-12 und der apikale die Segmente 13-17 (Cerqueira et al., 2002). Abbildung 5 zeigt die Einteilung des Myokards in 17 Teile mit der jeweiligen Nomenklatur der Segmente.

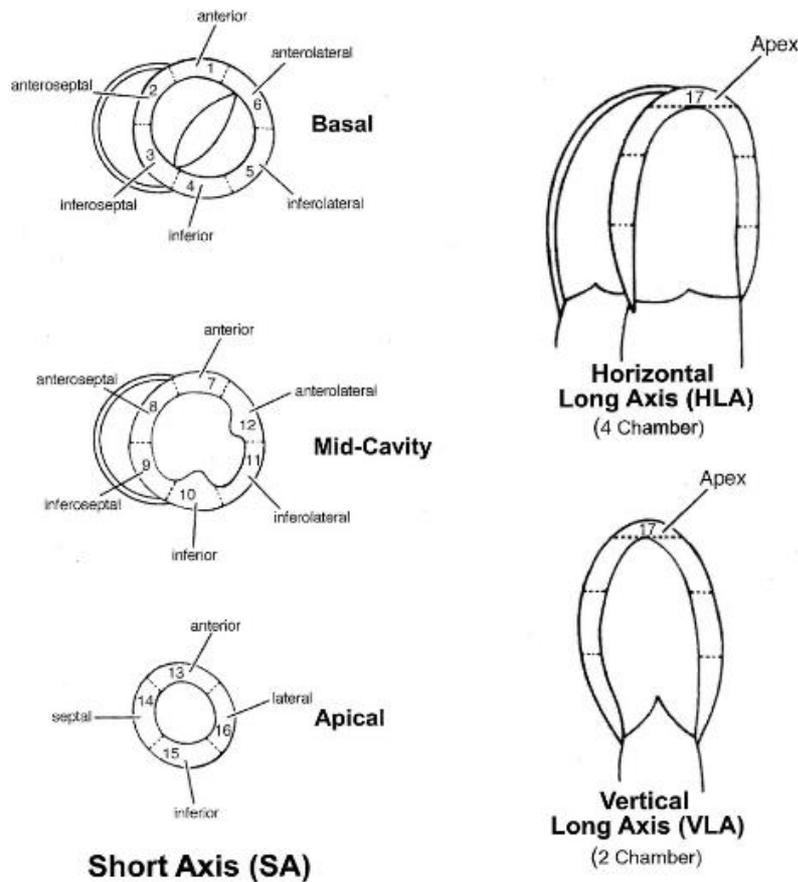


Abbildung 5:
Einteilung des Myokards in 17 Segmente. (Cerqueira et al., 2002)

ROIs mit einem Flächeninhalt von $2,5 \text{ cm}^2$ wurden in diesen Segmenten definiert. Um Partialvolumeneffekte auszugleichen und den Einfluss von Bewegungsartefakten zu minimieren, wurden die äußeren und inneren 15% des Myokards aus der Betrachtung ausgeschlossen. Dies war erforderlich, da die lange Zeit von 270 ms zur Bildakquisition Bewegungsartefakte begünstigen kann. Außerdem wurde eine zeitliche und örtliche Filterung angewendet, um Bewegungsartefakte durch Atmung und Herzschlag zu vermindern. Wie Muenzel et al. zeigten, kann so eine Verringerung des Bildrauschens und bessere Beurteilung der Ausdehnung von Perfusionsdefekten erreicht werden (Muenzel et al., 2013). Die ROIs wurden dann zur Berechnung der Zeit-Dichte-Kurven herangezogen. Außerdem wurde eine Zeit-Dichte Kurve für das Lumen des linken Ventrikels erstellt.

Es wurden ein Fußpunkt sowie ein Maximalwert der Zeit-Dichte-Kurve bestimmt. Wie von Rieber et al. vorgeschlagen, wurde unter Verwendung der Methode der kleinsten Quadrate eine lineare Annäherung der Kurve vom Fußpunkt bis zum Maximalwert berechnet (Rieber et al., 2006). Dabei werden die senkrechten Abstände der Funktion

zu den vorgegebenen Messwerten betrachtet. Die Methode der kleinsten Quadrate zielt darauf ab, dass die Summe der quadratischen Abweichungen der Kurve von den gemessenen Werten, minimiert wird. Die entstehende Kurve kann also als beste Annäherung gesehen werden (Arens et al., 2010, S.686). Aus dieser linearen Approximation wurden die semiquantitativen Parameter Fläche unter der Kurve (Area under the Curve), maximale Kontrastmittelaufnahme (Peak Enhancement, PE), Steigung (Upslope) und Zeitpunkt bis zur maximalen Kontrastmittelaufnahme (time to peak) ermittelt. Der Ausgangswert für die CT-Zahl wurden aus dem Teil der Kurve ermittelt, der zeitlich vor dem Fußpunkt auf der Zeit-Dichte-Kurve liegt. Die Differenz zwischen dem Ausgangswert und dem Maximum der Kurve wird als maximale Kontrastmittelaufnahme (Peak Enhancement, PE) bezeichnet. Aus der Steigung der Zeit-Dichte-Kurve für das linksventrikuläre Myokard (US_{MC}) und dem Parameter PE im Lumen des linken Ventrikels (PE_{LVC}) konnte der myokardiale Blutfluss (myocardial blood flow, MBF) unter Verwendung folgender Formel berechnet werden:

$$MBF = \left(\frac{US_{MC}}{PE_{LVC}} \right) k$$

Dabei ist k ein Korrekturfaktor von 1,5 ml/g/min. Die extravaskuläre Komponente des Kontrastmittels wurde nicht separat berechnet und es wurde keine Korrektur der Perfusionsparameter durch diese Komponente vorgenommen. Ihr Einfluss ist als gering einzuschätzen, weil nur der Teil der Zeit-Dichte-Kurve mit positiver Steigung verwendet wurde, um den myokardialen Blutfluss zu berechnen (Huber et al., 2013).

3.7 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung verwendeten wir die Software MedCalc 7.2.0.2; (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) und Microsoft® Excel® 2013 (Version 14.1.0). Um die Ergebnisse des TAG und des MBF sowie des PE mit der Referenzmethode, also der invasiven Koronarangiographie mit Bestimmung der Flussreserve zu vergleichen wurden Receiver-Operating-Characteristic-Kurven (ROC-Kurven) berechnet. Diese Methode beruht auf der Tatsache, dass die Häufigkeit an negativen bzw. positiven Testresultaten sich verändert, wenn der Grenzwert für die Entscheidung über Positivität des Tests geändert wird (Hajian-Tilaki, 2013). Somit ändern sich auch die Sensitivität und Spezifität abhängig vom verwendeten Schwellenwert. Um die ROC-Kurve zu erhalten, wird die Sensitivität auf der y-Achse gegen die Falsch-Positiv-Rate (1-Spezifität) auf der x-Achse für die möglichen Grenzwerte aufgetragen (Fluss, Faraggi, & Reiser, 2005). Je näher die resultierende ROC-Kurve an der Diagonale von der unteren linken Ecke zu oberen rechten Ecke des Diagramms liegt, umso eher entspricht der Test einem Zufallsverfahren, das heißt Positivität bzw. Negativität des Tests sind unabhängig vom tatsächlichen Krankheitsstatus (Hajian-Tilaki, 2013). Ein Test, bei dem die ROC-Kurve mit der Winkelhalbierenden zusammenfällt, hätte also keinerlei diagnostische Wertigkeit.

Der optimale Grenzwert, also der Wert der am weitesten von der Winkelhalbierenden entfernt liegt, (Hajian-Tilaki, 2013), wurde mithilfe des Youden's index berechnet. Der Youden's index wird wie folgt berechnet:

$$J = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$$

Er kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen (Fluss et al., 2005). Der Grenzwert, für den der Youden's Index den größten Wert annimmt, ist der gesuchte optimale Grenzwert. Für diesen Schwellenwert konnten dann Sensitivität und Spezifität bestimmt werden.

Sensitivität und Spezifität gehören zu den wichtigsten Parametern, um eine Aussage über einen diagnostischen Test machen zu können. Eine hohe Sensitivität bedeutet, dass der Test sehr gut die Erkrankten erkennt, während eine hohe Spezifität bedeutet, dass der Test möglichst keine Gesunden fälschlich als krank erkennt (Gaus & Muche, 2013).

Ein weiterer wichtiger Parameter ist die Fläche unter der ROC-Kurve. Für einen Zufallsmechanismus beträgt die Fläche unter der ROC Kurve (area under the curve, AUC) $AUC_{ROC} = 0,5$. Für einen optimalen Test mit einer Sensitivität und Spezifität von jeweils 100% gilt $AUC_{ROC} = 1,0$. AUC ist also ein Maß für die Testgüte. (Gaus & Muche, 2013, S.143). Je größer die Fläche unter der Kurve, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein tatsächlicher Kranker einen höheren positiven Testwert hat als ein Gesunder (Benesch, 2012, S.103).

Für quantitative Parameter wurden Mittelwert und Standardabweichung berechnet. Für den Mittelwert wird die Summe aller Messwerte durch die Anzahl der Messungen dividiert. Die Standardabweichung gibt an, wie dicht die Werte am Mittelwert liegen und berechnet sich wie folgt:

$$s = \sqrt{\frac{\sum_i (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

Je kleinere Werte s annimmt, desto näher liegen die Werte um den Mittelwert (Harris, 2014, S.82f)

4 Ergebnisse

4.1 Klinische Merkmale

Vierunddreißig Patienten, die sich einer klinisch induzierten Koronarangiographie mit Messung der Flussreserve und einer koronaren CT-Angiographie mit CT-Perfusionsuntersuchung unterzogen, wurden berücksichtigt. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 66 ± 11 Jahre. Unter den Studienteilnehmern waren 30 Männer und 4 Frauen. Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über die Studienteilnehmer. In Tabelle 2 werden die kardiovaskulären Risikofaktoren der Patienten aufgelistet.

Während der CT-Angiographie wurden weder Betablocker noch Nitroglycerin eingesetzt, um negative Effekte auf den pharmakologisch induzierten Stress zu vermeiden. Die mittlere Herzfrequenz betrug 63 ± 9 Schläge pro Minute während der koronaren CT-Angiographie und 72 ± 12 Schläge pro Minute während der Perfusionsuntersuchung unter pharmakologisch induziertem Stress.

Übersicht der Studienteilnehmer

	Anzahl an Patienten	Alter
Männer	30	67 ± 10
Frauen	4	66 ± 13

Tabelle 1: Übersicht der Studienteilnehmer

Klinische Merkmale von 34 Patienten

Klinische Merkmale und Risikofaktoren Patienten	Anzahl an
Raucher	28 (82)
Hypertonie	12 (35)
Hypercholesterinämie	11 (32)
Diabetes	6 (18)
Familiäre Prädisposition	5 (15)
Vorhergehender Myokardinfarkt	1 (3)

Anmerkung. – Die Zahlen in Klammern sind Prozentwerte.

Tabelle 2: Klinische Merkmale der Studienteilnehmer

4.2 Ergebnisse der invasiven Koronarangiographie mit Messung der Flussreserve

Die Koronarangiographie zeigte 16 Gefäße mit einer Durchmesserreduktion von 75% oder mehr oder mit einem Totalverschluss. Außerdem zeigten sich 13 Koronararterien mit mittelgradiger Stenose, also mit einer Durchmesserreduktion von 50-75%. Darunter waren 8 Gefäße mit einer Flussreserve unter 0,8 und 5 Gefäße mit einer Flussreserve über 0,8. Die Hauptstenose wurde in 14 Fällen im Ramus interventricularis anterior gefunden und in 11 Fällen in der rechten Koronararterie. Der Ramus Circumflexus wurde nur in 4 Fällen als Gefäß mit der höchstgradigen Stenose identifiziert.

4.3 Vergleich des TAG mit der invasiven Koronarangiographie

Für den Transluminal Attenuation Gradient fanden wir eine Fläche unter der ROC-Kurve von 0,64 (0,46-0,79). Der optimale Schwellenwert wurde mit dem Youden's Index bestimmt und hatte einen Wert von -1,51 HU/cm. Die Sensitivität für die Detektion einer hämodynamisch relevanten Stenose betrug 71,4% (41,9%-91,4%) und die Spezifität 73,2% (57,1%-85,8%).

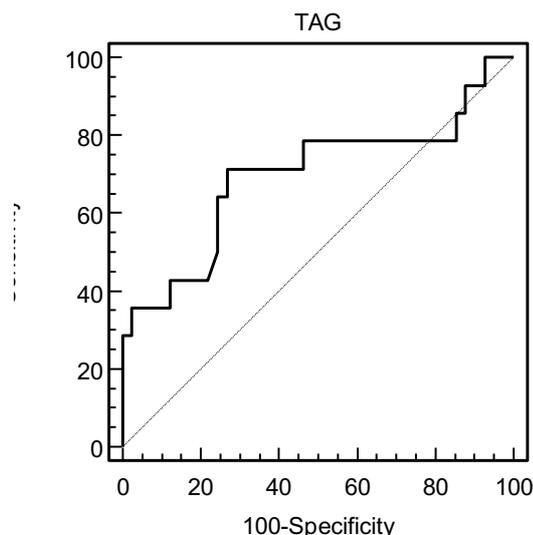


Abbildung 6:
ROC-Kurve des Transluminal Attenuation Gradient. Die Sensitivität auf der y-Achse ist gegen die Falsch-Negativ-Rate auf der x-Achse aufgetragen. Die treppenartig ansteigende Kurve entspricht der ROC-Kurve. Die Kurve liegt deutlich über der Diagonalen gestrichelten Linie, die dem Zufall entspricht.

4.4 Vergleich der Perfusionsuntersuchung mit der invasiven Koronarangiographie

Die Bildqualität wurde durchschnittlich mit $4,4 \pm 0,6$ bzw. mit $4,5 \pm 0,3$ von den beiden Untersuchern bewertet. Für die gemeinsame Bewertung ergab sich ein Wert von $4,4 \pm 0,7$.

Für den Parameter Peak Enhancement wurde eine Fläche von 0,73 (0,53-0,88) unter der ROC-Kurve ermittelt. Der optimale Grenzwert nach Youden's Index wurde zu 34 HU bestimmt. Die Sensitivität für diesen Schwellenwert betrug 90,0% (55,5%- 98,3%) und die Spezifität 70,6% (44,1%- 89,6%).

Für den Parameter MBF wurde eine Fläche unter der Kurve von 0,92 (0,80-0,95) berechnet. Der Grenzwert lag hier bei 1,21 ml/g/min und die Sensitivität und Spezifität in diesem Fall jeweils bei 90,9% (58,7%-98,5%) bzw. 84,6% (65,1%-95,5%).

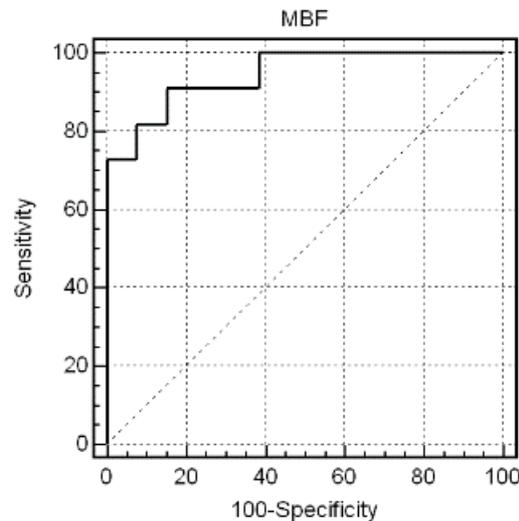


Abbildung 7:
ROC-Kurve des Parameters MBF. Die Sensitivität auf der y-Achse ist gegen die Falsch-Positiv-Rate (bzw. 1-Spezifität) auf der x-Achse aufgetragen. Die gestrichelte Winkelhalbierende entspricht einer Zufallsmethode.

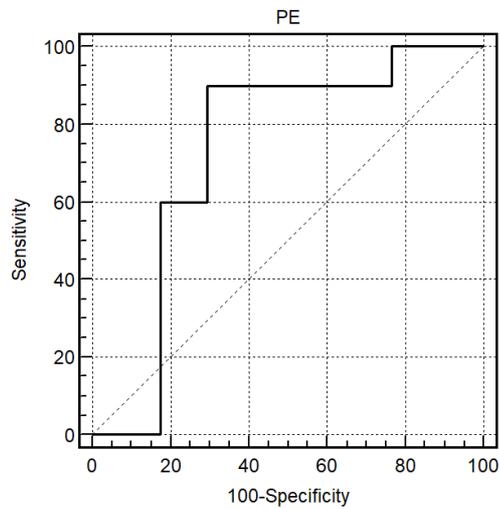


Abbildung 8:
ROC-Kurve für den Parameter Peak Enhancement (PE). Die Sensitivität in Abhängigkeit von der Falsch-Positiv-Rate wird dargestellt.

Die Fläche unter der ROC-Kurve war für den Parameter MBF größer als für den Parameter TAG. Der Unterschied zwischen beiden Flächen war statistisch signifikant ($p=0,002$). Die Fläche unter der ROC-Kurve war für den Parameter PE größer als für den TAG, wobei dieser Unterschied ebenfalls statistisch signifikant war ($p=0,03$).

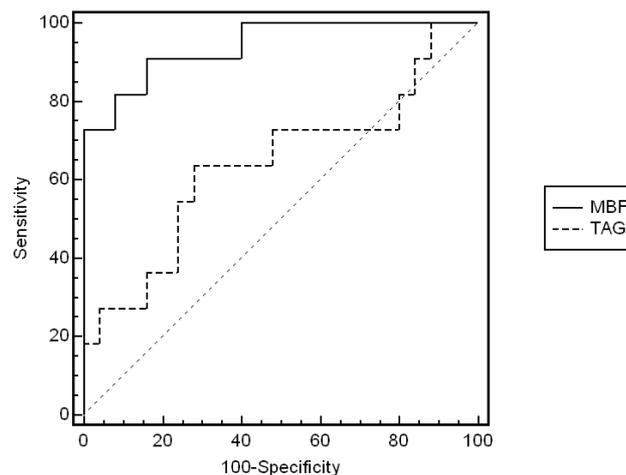


Abbildung 9:
Vergleich der ROC-Kurven der Parameter MBF und TAG. Die Sensitivität auf der y-Achse ist gegen die Falsch-Positiv-Rate auf der x-Achse aufgetragen. Die ROC-Kurve des MBF verläuft in allen Abschnitten weiter entfernt von der Winkelhalbierenden als die ROC-Kurve des TAG. Dies verdeutlicht die höhere diagnostische Wertigkeit des MBF im Vergleich zum TAG.

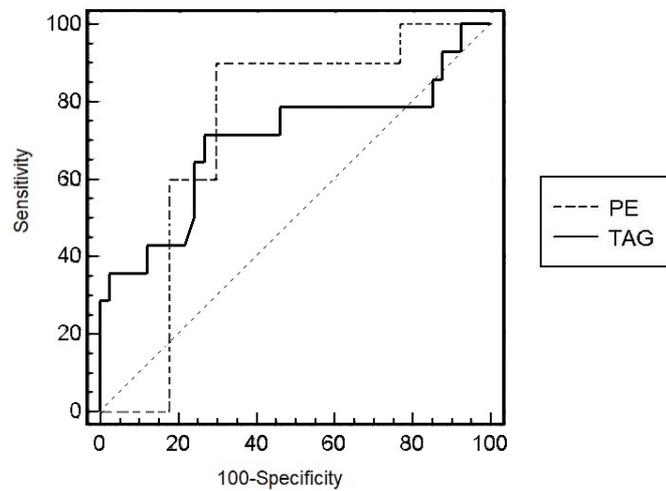


Abbildung 10:
 Vergleich der ROC-Kurven der Parameter PE und TAG. Die Sensitivität auf der y-Achse ist gegen 1-Spezifität auf der x-Achse aufgetragen. Die Kurve des Parameters PE verläuft in weiten Abschnitten weiter von der Winkelhalbierenden entfernt als die ROC-Kurve des Transluminal Attenuation Gradient. Dies illustriert die höhere diagnostische Wertigkeit des Parameters PE.

Im Folgenden sind einige repräsentative Beispiele für die Anwendung der Methoden der invasiven Koronarangiographie, des Transluminal Attenuation Gradient, und der myokardialen Perfusionsuntersuchung dargestellt:

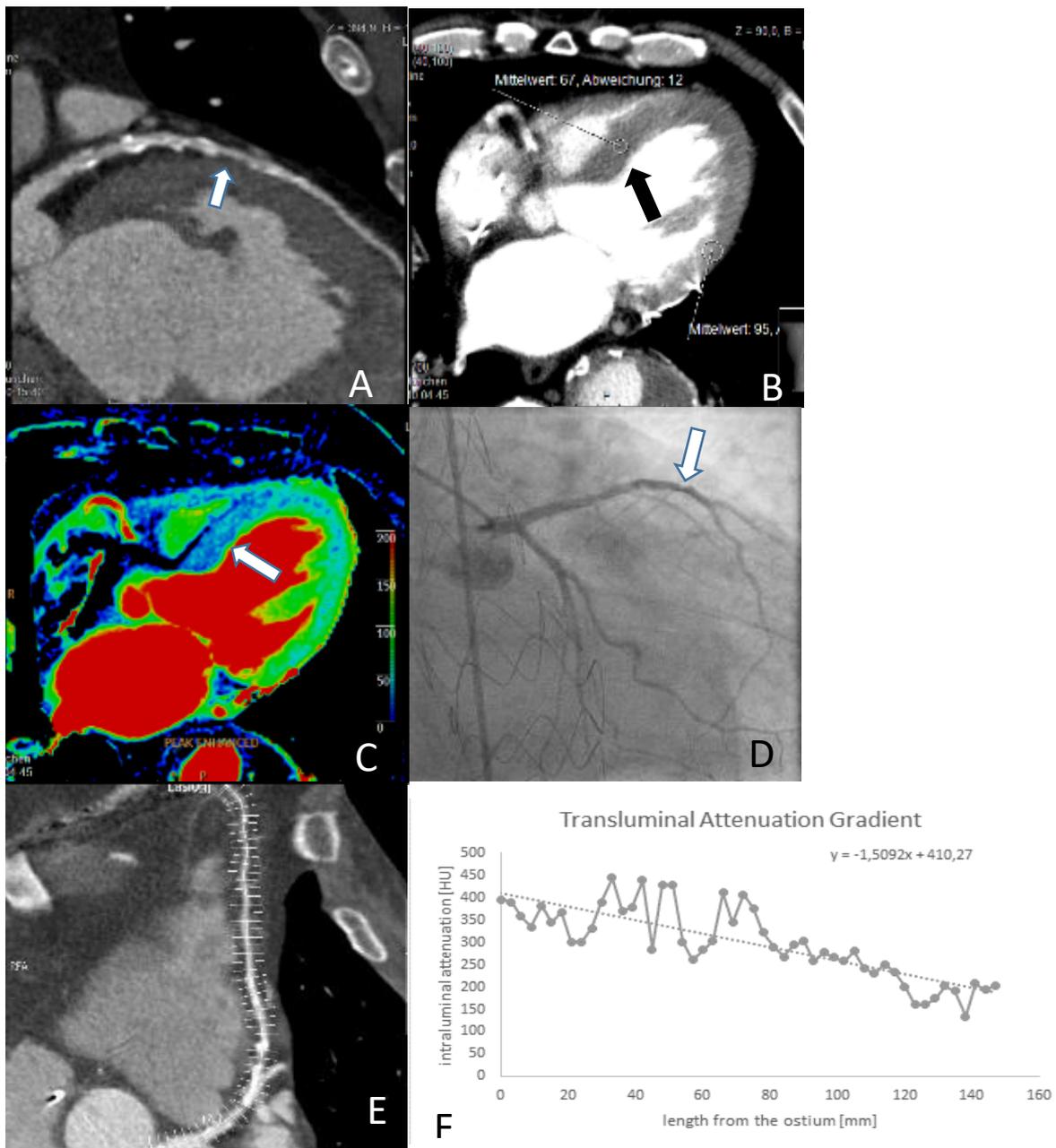


Abbildung 11:

- A) In der CT-Angiographie sind Wandunregelmäßigkeiten mit fraglicher hämodynamischer Relevanz zu erkennen (Pfeil).
- B) In der Perfusionsuntersuchung zeigt sich ein korrespondierender Perfusionsdefekt (Pfeil) der noch deutlicher in der farbkodierten Darstellung des Parameters Peak Enhancement sichtbar ist (C)
- C) Die farbkodierte Darstellung des Parameters Peak Enhancement zeigt einen Perfusionsdefekt in blauer Farbe
- D) Die invasive Koronarangiographie zeigt eine hämodynamisch relevante Stenose der LAD (50 %) (Pfeil).
- E) Segmentierung des Ramus interventricularis anterior
- F) Der TAG liegt mit 1,51 genau beim ermittelten Grenzwert ab dem von einer hämodynamischen Relevanz ausgegangen werden kann.

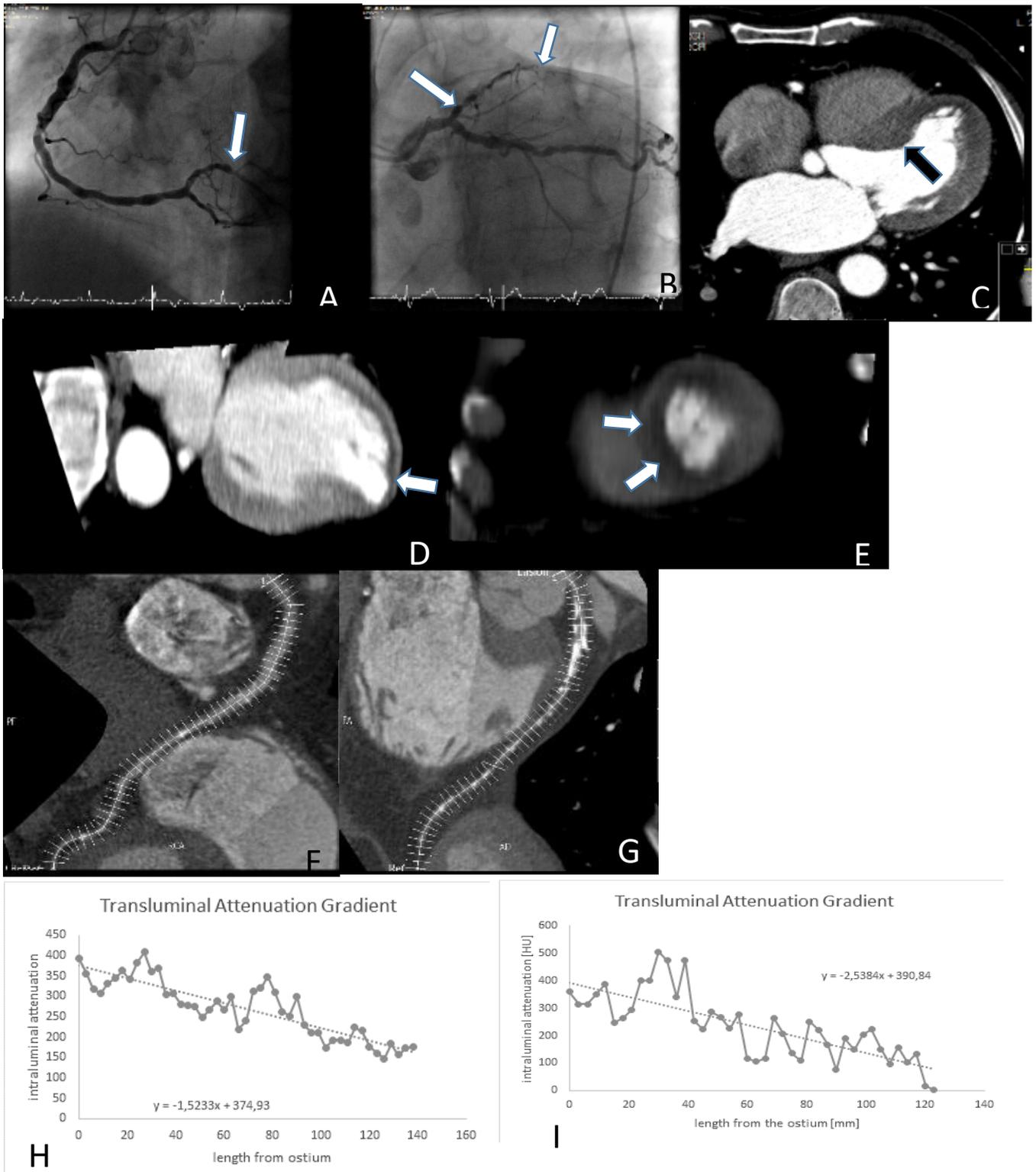


Abbildung 12:

76-jähriger Patient.

A) Die invasive Koronarangiographie zeigt eine distale Stenose der RCA im Bereich der RIPO

B) Zusätzlich zeigt sich eine proximale Stenose der LAD, die außerdem eine weitere Stenose und einen fadenförmigen Verlauf sowie einen distalen Verschluss zeigt (Pfeile).

C)-E) In der CT-Perfusionsuntersuchung sieht man korrespondierend dazu einen Perfusionsdefekt im Apex und im Septum (Pfeile).

F) Segmentierung des Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie

G) Segmentierung der rechten Koronararterie.

H) Der TAG zeigt eine relevante Stenose der LAD

I) Der Wert des TAG spricht für eine hämodynamisch relevante Stenose der RCA.

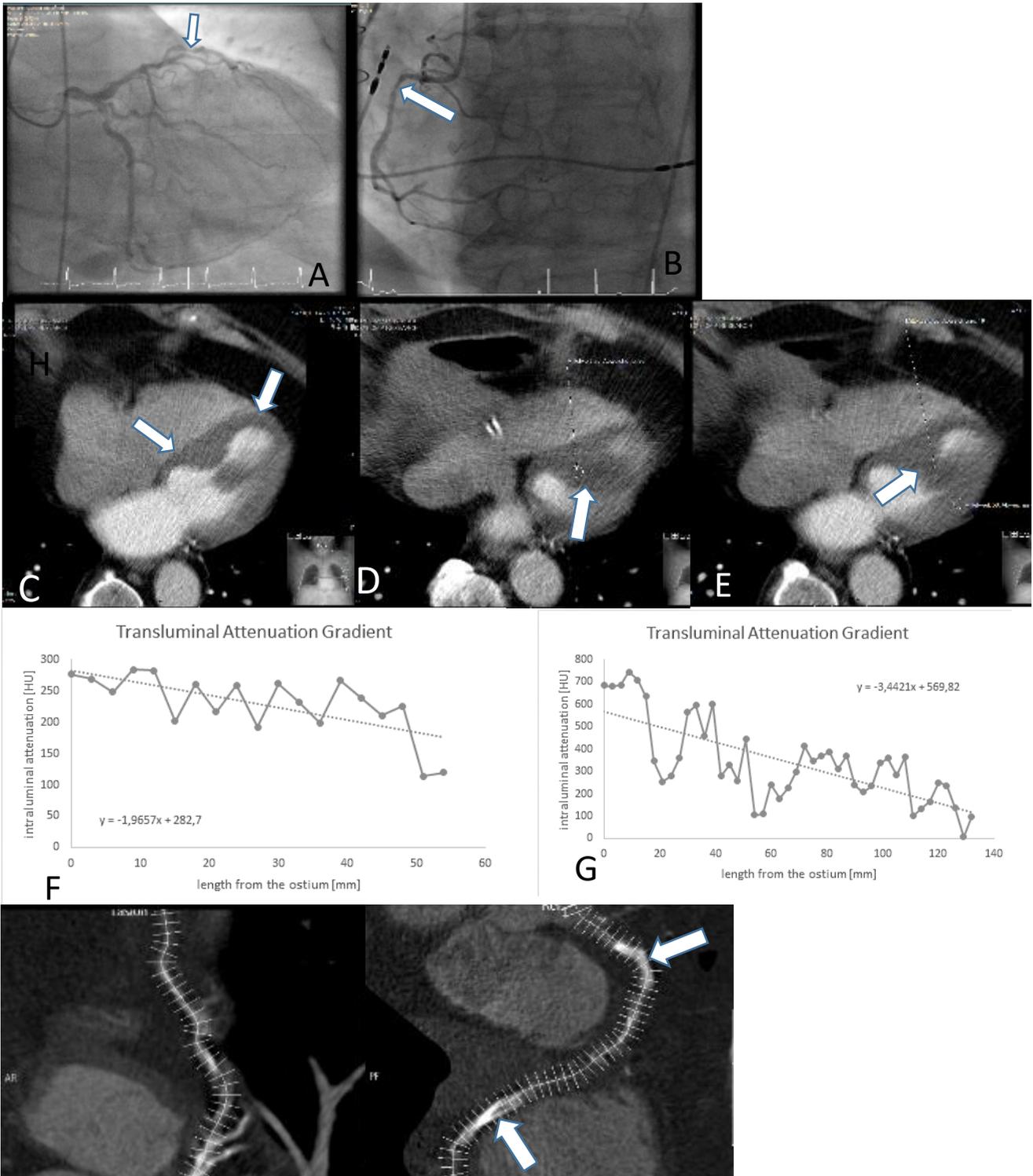


Abbildung 13:

77-jähriger Patient:

A) Die invasive Koronarangiographie zeigt eine Stenose der LAD (Pfeil).

B) Auch in der Koronarangiographie der RCA zeigt sich eine hämodynamisch relevante Stenose,

C)-E) In der CT-Perfusionsuntersuchung sind korrespondierende Perfusionsdefekte des Septums und Apex sowie des Papillarmuskels zu sehen (Pfeile).

F) Der Wert des TAG zeigt eine relevante Stenose der LAD.

G) Der Transluminale Attenuation Gradient zeigt auch für die RCA eine hämodynamisch relevante Stenose.

H) Segmentierung der LAD.

I) Bei der Stenose der RCA handelt es sich um eine Re-Stenose nach PTCA. In der Segmentierung sind zwei Stents erkennbar (Pfeile).

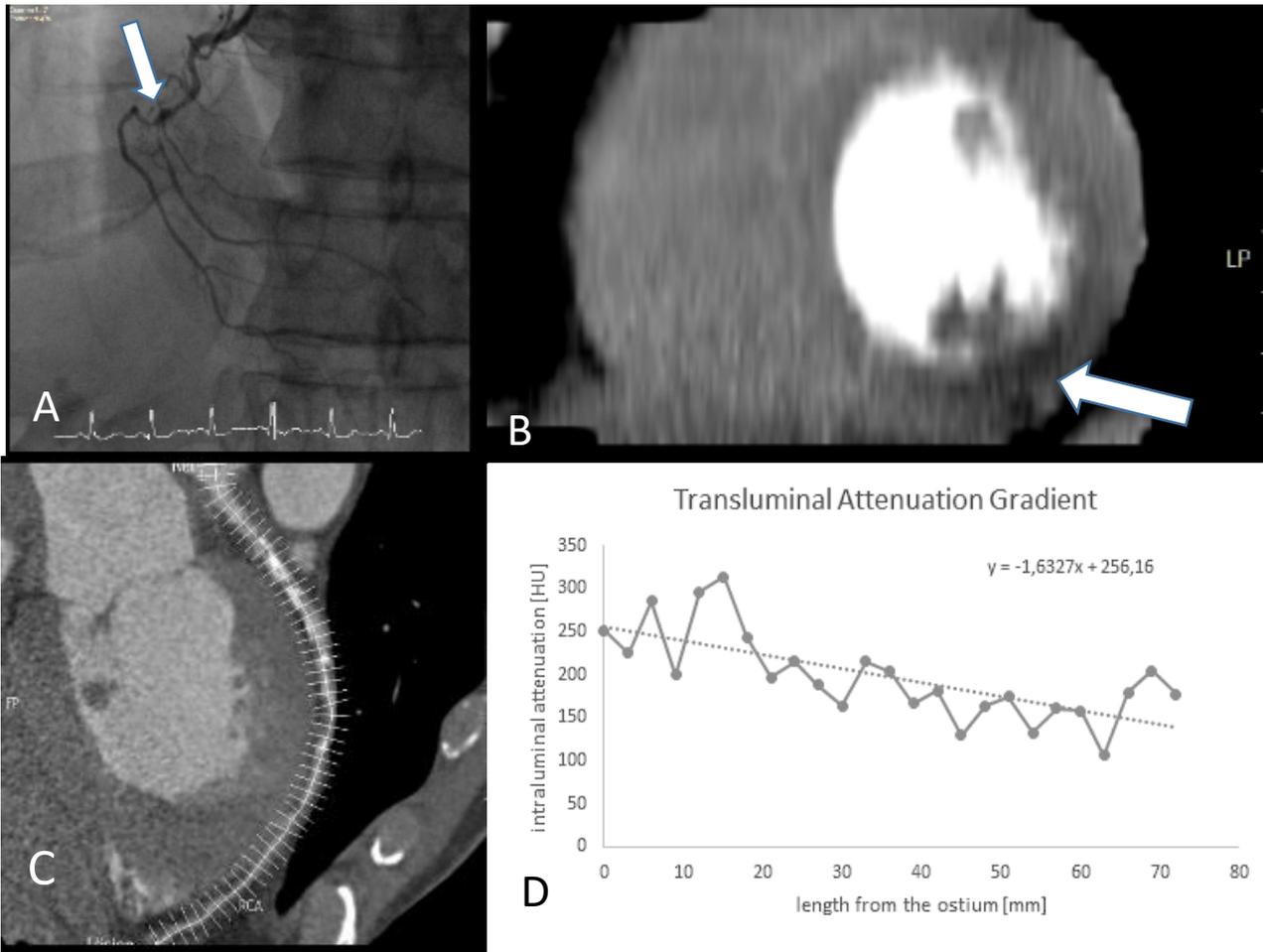


Abbildung 14:

63-jähriger Patient:

- A) Die invasive Koronarangiographie zeigt einen kompletten Verschluss der RCA (Pfeil) der durch eine große Kollaterale überbrückt wird.
- B) In der CT Perfusionsuntersuchung zeigt sich ein korrespondierender Perfusionsdefekt der Hinterwand (Pfeil).
- C) Segmentierung der größten Kollaterale der RCA.
- D) Der Transluminal Attenuation Gradient zeigt ebenfalls eine hämodynamisch relevante Stenose, wobei die Segmentierung der größten Kollaterale folgt

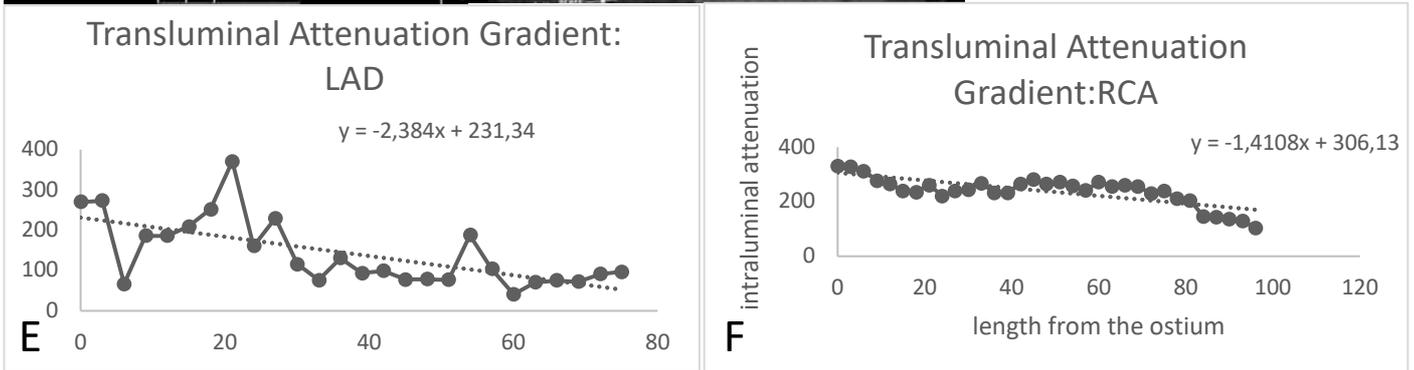
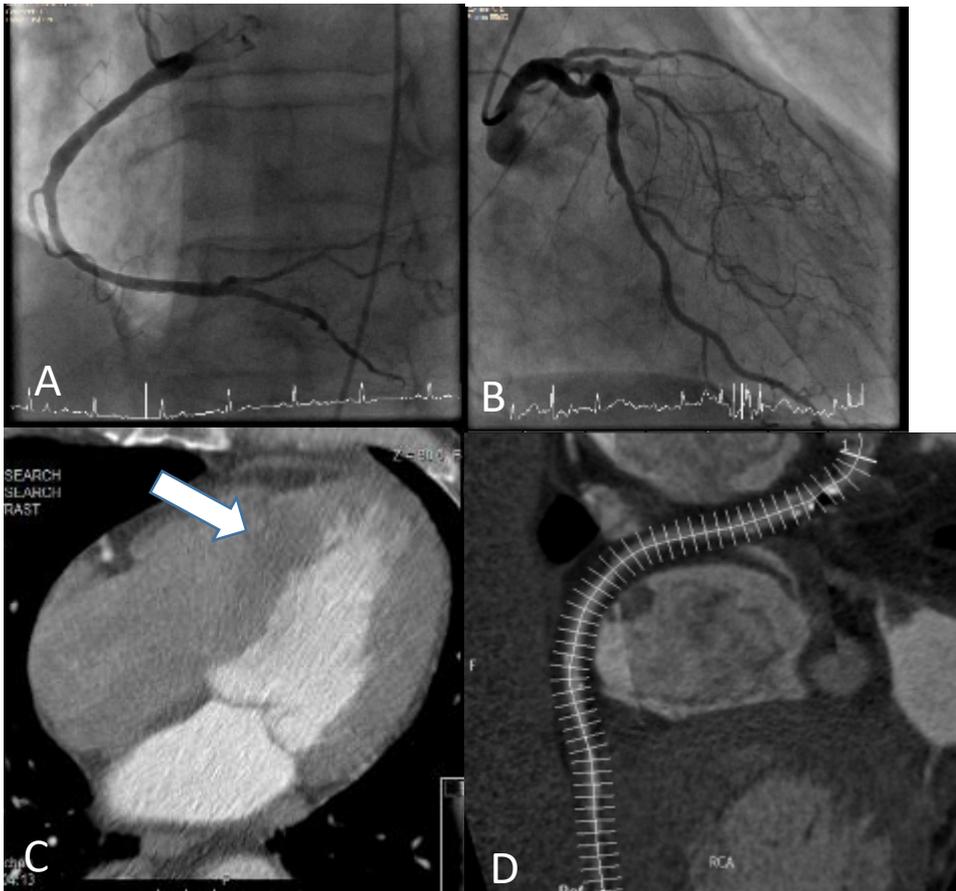


Abbildung 15:
 75-jähriger Patient: A) Die invasive Angiographie zeigt eine normale RCA.
 B) In der Koronarangiographie ist eine koronare Herzerkrankung der LAD sichtbar
 C) Der Perfusionsdefekt (Pfeil) entspricht der Stenose der LAD.
 D) Segmentierung der RCA.
 E) Der TAG zeigt eine hämodynamisch relevante Stenose der LAD.
 F) Für die RCA zeigt der TAG keinen Hinweis auf eine relevante Stenose.

5 Diskussion

Diese Arbeit vergleicht die diagnostische Aussagekraft des aus der koronaren CT-Angiographie abgeleiteten Transluminal Attenuation Gradient mit der des myokardialen Blutflusses (MBF) und des Parameters Peak Enhancement aus der CT-Perfusionsuntersuchung. Die invasive Koronarangiographie mit Bestimmung der fraktionellen Flussreserve, die als der Goldstandard in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung und der Beurteilung der hämodynamischen Relevanz von Koronarstenosen gilt (Hannawi, Lam, Wang, & Younis, 2014; H.-B. Park et al., 2015; N. H. Pijls, 2013), dient als Referenzmethode.

Bedeutung der fraktionellen Flussreserve

Der Wert von 0,8 für die fraktionelle Flussreserve (FFR) dient als Grenzwert für die Einteilung in eine hämodynamisch relevante oder nicht relevante Stenose, da dieser Grenzwert die Relevanz einer Stenose zu 95% voraussagen kann (Kern & Samady, 2010). In der FAME-Studie wurde gezeigt, dass mit der zusätzlichen Bestimmung der fraktionellen Flussreserve während der Koronarangiographie die Genauigkeit in der Detektion von relevanten Stenosen im Vergleich zur alleinigen Durchführung der Angiographie steigt (Tonino et al., 2010). Liegt also ein Wert von über 0,8 für die FFR vor, so ist das Vorliegen einer hämodynamisch relevanten Stenose sehr unwahrscheinlich. Umgekehrt korreliert ein Wert von unter 0,75 für die FFR gut mit dem Vorliegen einer hämodynamisch relevanten Stenose, also einer Ischämie des Myokards. Der Bereich von 0,75-0,8 wird als Grauzone angesehen (Elgendy, Conti, & Bavry, 2014), da für diese Werte widersprüchliche Ergebnisse publiziert wurden (Courtis et al., 2008; Elgendy et al., 2014; Lindstaedt et al., 2010). Wie unter Punkt 2.2.1 beschrieben kann die FFR unabhängig vom jeweiligen Patienten und dem jeweiligen Gefäß immer den gleichen Maximalwert von 1 annehmen. Außerdem gibt es einen gleichbleibenden Grenzwert, ab dem eine Stenose ausgeschlossen werden kann. Dies macht diesen Parameter zu einem zuverlässigen und einfach anzuwendenden diagnostischen Mittel. Die FFR wird meist bestimmt, wenn in der Koronarangiographie eine mittelgradige Stenose gefunden wird, da in diesen Fällen die Beurteilung der hämodynamische Bedeutung und somit die Entscheidung über eine interventionelle Therapie besonders schwierig ist, wie von Fischer et al beschrieben (Fischer et al., 2002).

Stellenwert der koronaren CT Angiografie

Die koronare CT-Angiographie wird üblicherweise zur Untersuchung von Patienten mit bekannter koronarer Herzerkrankung oder Verdacht auf diese eingesetzt, weil sie einen hohen negativ prädiktiven Wert und eine hohe Sensitivität aufweist. In Studien konnten eine Sensitivität von bis zu 99% und ein negativ prädiktiver Wert (NPV) von 97-99% gezeigt werden. Die Spezifität lag jedoch je nach Studie nur bei 64-97% und der positiv prädiktive Wert (positive predictive value, PPV) bei 86-91% (Leschka et al., 2005; Meijboom, Meijs, et al., 2008; Miller et al., 2008). Die standardisierte Messung geometrischer Parameter und der Beschaffenheit von Plaques kann die Unterschiede normaler und pathologisch veränderter Gefäßabschnitte quantifizieren (Cheng et al., 2009; Rinehart et al., 2011). Aber insbesondere die Quantifizierung des Plaquevolumens kann bei kleineren Gefäßen schwierig sein (Cheng et al., 2009). Außerdem korreliert die anatomische Struktur eines Gefäßes nicht ausreichend mit der hämodynamischen Relevanz einer Stenose (Meijboom, Van Mieghem, et al., 2008). Doch das Wissen um die funktionellen Auswirkungen einer mittelgradigen Stenose ist unabdingbar, um über das weitere Vorgehen, zum Beispiel die Durchführung einer invasiven Koronarangiographie, zu entscheiden. Diese Faktoren führen dazu, dass viele unnötige invasive Untersuchungen durchgeführt werden, wie Patel et al. zeigen konnten. So werden in knapp 63% der invasiven Koronarangiographien normale Koronararterien oder eine nichtobstruktive koronare Herzerkrankung diagnostiziert, obwohl 84% der Patienten zuvor einen positiven Befund in einer nichtinvasiven Untersuchung, wie der Stressechokardiographie, dem Stress-MRT oder der CT-Angiographie, zeigten (Patel et al., 2014; Patel et al., 2010).

Transluminal Attenuation Gradient als Lösungsansatz

Die Lösung dieses Problems könnten Methoden wie der Transluminal Attenuation Gradient (TAG) oder die CT-basierte fraktionelle Flussreserve, die beide aus der koronaren CT-Angiographie bestimmt werden können, sowie die CT-Perfusionsuntersuchung sein. So könnte die CTA, die verlässliche morphologische Informationen liefert, in Kombination mit einer weiteren Methode umfassende Informationen über Anatomie und hämodynamische Relevanz in einer einzigen Sitzung bieten.

In dieser Arbeit wurde eine schlechtere diagnostische Leistung des TAG in Vergleich zur dynamischen CT-Perfusionsuntersuchung festgestellt. Wir fanden eine höhere

diagnostische Genauigkeit für die Parameter Peak Enhancement und Myokardialer Blutfluss im Vergleich zum TAG. Die Fläche unter der ROC-Kurve war für den Parameter MBF am größten, für den Parameter PE etwas kleiner und zeigte einen deutlich niedrigeren Wert für den TAG. Die Sensitivität war ebenfalls für den TAG am geringsten. Mit den Parametern PE und MBF konnte die höchste Sensitivität und mit dem Parameter MBF die höchste Spezifität erreicht werden. Wong et al. haben in einer ähnlichen Studie, in der die diagnostische Genauigkeit der CT-Perfusionsuntersuchung mit dem TAG verglichen wurde, vergleichbare Ergebnisse erhalten. Die Werte für Sensitivität und Spezifität waren hier ebenfalls für den TAG geringer als für die CTP (Wong et al., 2014). In einer Metaanalyse wurden 5 Studien zum TAG sowie 7 Studien zur CT-Perfusionsuntersuchung berücksichtigt. Dabei wurden zum Teil sehr stark schwankende Werte für die Sensitivität und Spezifität sowie die AUC des TAG gefunden. Auch die jeweiligen optimalen Grenzwerte schwanken stark. Dies könnte an Unterschieden in der Studienpopulation oder dem CT-Protokoll bzw. der Bildrekonstruktion liegen. Auch die Protokolle der CT-Perfusionsuntersuchung sind uneinheitlich und daher überrascht es nicht, dass auch hier die diagnostische Genauigkeit schwankt (H. J. Koo et al., 2016). Eine Standardisierung der Untersuchungsprotokolle des TAG und der CTP erscheint demnach sinnvoll und notwendig.

In einer Studie von Kato et al. konnte keine Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit der CT-Angiographie durch den TAG festgestellt werden (Kato et al., 2017), was den Nutzen des TAG in Frage stellt. Auch Stuijzand et al. konnten zunächst keinen Nutzen des TAG feststellen, zeigten jedoch, dass durch den Ausschluss von stark kalzifizierten Gefäßabschnitten eine Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit erreicht werden kann (Stuijzand et al., 2014). Eine Limitierung des TAG besteht in der Tatsache, dass die Dichte entlang des Gefäßes nicht an einem Zeitpunkt gemessen wurde. In einer anderen Studie wurde gezeigt, dass, wenn das Herz innerhalb eines einzigen Herzzyklus aufgenommen wird, die diagnostische Leistung erhöht werden kann (Wong et al., 2013). Dennoch ist das Zeitintervall für die Datengewinnung einer vollständigen CT-Angiographie nach dem verwendeten Protokoll relativ kurz und beschränkte sich normalerweise auf lediglich 3 Herzzyklen. Es konnte auch gezeigt werden, dass der TAG aus einer CT-Angiographie, die während eines einzigen Herzschlages durchgeführt wurde weitestgehend mit dem TAG aus einer Angiographie über mehrere Herzzyklen

übereinstimmt. Dies gilt für alle Koronararterien (H. J. Kim, Kim, Choi, & Choe, 2017). Der TAG scheint also nur wenig von der Technik der CTA beeinflusst zu werden. Jedoch bleibt zu bedenken, dass eine CTA, die während eines Herzschlages durchgeführt wurde mit einer geringeren Strahlenexposition einhergeht, als eine CTA die über mehrere Herzschläge hinweg durchgeführt wird. Es wurde am Modell gezeigt, dass der TAG außerdem vom Herzzeitvolumen abhängt (Funama et al., 2016). Weiterhin wurde ein Zusammenhang zwischen dem TAG und der Änderung des Durchmessers in Abhängigkeit vom Abstand zum Gefäßursprung (transluminal diameter gradient, TDG) gezeigt (E.-A. Park, Lee, Park, Kim, & Hwang, 2016). Der Vergleich der Parameter TAG und TDG mit den Ergebnissen von invasiver FFR und Perfusionsdefiziten in der quantitativen PET zeigte, dass keiner der beiden Parameter die diagnostische Genauigkeit der CTA verbessern kann (Bom et al., 2017). Diese Aspekte schränken die Aussagekraft des TAG ein.

Der TAG bietet jedoch zusätzliche Informationen zur Bewertung von Koronarstenosen, ohne dabei das Protokoll der koronaren CT-Angiographie verändern zu müssen oder die Menge des verwendeten Kontrastmittels oder die Strahlenbelastung zu erhöhen und kann daher bis zu einem gewissen Grad zur Ermittlung von signifikanten Stenosen beitragen. Er stellt eine der einfachsten Methoden zur Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit von CT-Angiographien dar. Es wurde gezeigt, dass der TAG bei kalzifizierten Läsionen zu einer verbesserten Einschätzung des Stenosegrades beitragen kann. (J. H. Choi et al., 2011; Fengfeng et al., 2017; Peng et al., 2017). Zheng et al. und Yang et al. konnten zeigen, dass der TAG die diagnostische Leistung der CCTA speziell bei kalzifizierten Läsionen verbessert. Unter Berücksichtigung des TAG wurde einem signifikanter Anteil der untersuchten Stenosen ein anderer Stenosegrad zugeordnet (Yang et al., 2017; Zheng et al., 2015). Die Kombination aus TAG und CCTA verbessert die Spezifität, den positiv prädiktiven Wert und den negativ prädiktiven Wert im Vergleich zur CCTA allein. Dies trifft aber nur zu, wenn eine Stenose als nicht relevant gewertet wird, sobald eine der beiden Methoden ein negatives Ergebnis liefert. Wird also mittels TAG eine Stenose als negativ gewertet, sollte sie als negativ beurteilt werden, selbst wenn die Stenose zuvor in der CCTA als relevant eingestuft worden ist (Nagata et al., 2017). Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass der TAG zur Beurteilung von koronaren Kollateralkreisläufen herangezogen werden kann. Bei Gefäßen mit Totalverschluss könnte der TAG dazu benutzt werden, das Ausmaß einer Kollateralversorgung zu

untersuchen. Dazu muss sonst eine invasive Messung durchgeführt werden (Chen et al., 2017; J.-H. Choi et al., 2014). Li et al haben gezeigt, dass der TAG auch zur Beurteilung der Kompression von Koronararterien durch Muskelbrücken eingesetzt werden kann. Die invasiv ermittelte systolische Kompression korreliert mit dem TAG, der somit eine genauere Aussage über eine relevante Kompression zulässt, als es anhand der Morphologie der Muskelbrücke allein möglich ist (Li et al., 2017). Der TAG ist nicht nur in Gefäßen mit diastolischer Kompression durch Muskelbrücken signifikant erniedrigt, sondern erlaubt auch Rückschlüsse auf das Ausmaß der Kompression in der Systole (Yu et al., 2017). Es wurde gezeigt, dass der TAG zur Unterscheidung zwischen einem chronischen kompletten Verschluss eines Koronargefäßes und einem subtotalen Verschluss eingesetzt werden kann. Diese Differenzierung ist mit nichtinvasiven Methoden oft problematisch, da in beiden Fällen keine Kontrastmittelpassage über die Läsion sichtbar ist und ischämische Areale darstellbar sind. Dennoch ist die Unterscheidung von großer klinischer Bedeutung, weil bei einem chronischen kompletten Verschluss der Versuch einer perkutanen transluminalen Koronarangioplastie häufiger erfolglos verläuft bzw. häufiger Re-Stenosen auftreten (J.-H. Choi et al., 2015). Auch bei Patienten mit dem Kawasaki-Syndrom kann der TAG erfolgreich eingesetzt werden, um die physiologische Relevanz von Aneurysmen der Koronararterien zu beurteilen. Der TAG zeigt im Falle von Aneurysmen niedrigere Werte im Vergleich zu normalen Gefäßen, war aber unabhängig von morphologischen Parametern des Aneurysmas. Dies lässt vermuten, dass der TAG Informationen über die hämodynamische Relevanz eines Aneurysmas bietet, die nicht allein aus der Anatomie des Gefäßes ersichtlich sind. Daher könnte der TAG hilfreich sein, um das Risiko der Entstehung von Thromben in den aneurysmatisch erweiterten Gefäßen besser einzuordnen (Gutierrez et al., 2015). Der TAG kann auch automatisch und standardisiert mithilfe einer spezialisierten Software berechnet werden. Für diese Methode konnte gezeigt werden, dass sie weitaus schneller durchgeführt werden kann als die manuelle Bestimmung des TAG und eine gute Übereinstimmung mit diesem zeigt (Chatzizisis et al., 2014). Außerdem kann die CT-Angiographie im Gegensatz zur CT-Perfusionsuntersuchung auch bei Patienten mit Ruheangina durchgeführt werden. Da bei der Perfusionsuntersuchung pharmakologisch Stress induziert wird, müssen hier Patienten mit Angina Pectoris Beschwerden in Ruhe ausgeschlossen werden.

Corrected Coronary Opacification als Alternative zum TAG

Eine vergleichbare Methode zum TAG stellt die Corrected Coronary Opacification (CCO) dar, die ebenfalls auf der Messung intraluminaler Dichtewerte beruht. Bei dieser Methode sollen Einflussfaktoren wie Unterschiede in den Herzzyklen, das Herzzeitvolumen, oder die geometrische Beschaffenheit des Kontrastmittelbolus eliminiert werden, indem Dichtewerte in der Aorta gemessen und ins Verhältnis zu intraluminal gemessenen Dichtewerten gesetzt werden. Diese korrigierten intraluminalen Werte werden jeweils prä- und poststenotisch ermittelt und voneinander subtrahiert. Dabei konnte ein Zusammenhang zwischen einer in der Koronarangiographie verminderten Koronardurchblutung in Ruhe und einer größeren Differenz der CCO-Werte im Vergleich zu nicht stenotischen Gefäßen hergestellt werden (Chow et al., 2011). Stenosen die durch einen stärkeren Abfall der CCO detektiert wurden, korrelieren mit in der SPECT Perfusionsuntersuchung festgestellten Perfusionsdefiziten (Benz, Mikulicic, Gräni, Grossmann, et al., 2017). Im Vergleich zum TAG zeigte sich für diese Methode eine ähnliche Fläche unter der ROC-Kurve und somit vergleichbare Sensitivität und Spezifität. Die CCO ist also dem TAG nicht in der diagnostischen Genauigkeit überlegen und beide Methoden sind besser als die koronare CT-Angiographie alleine (Ko et al., 2016). Auch Tesche et al. konnten eine verbesserte Genauigkeit bei der Identifizierung hämodynamisch relevanter Stenosen durch die CCO als durch die CCTA alleine nachweisen (Tesche et al., 2016). Benz et al. haben gezeigt, dass der Abfall der CCO über einer Stenose ein unabhängiger prognostischer Parameter für schwere kardiale Ereignisse wie Tod, Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, die einer stationären Behandlung bedarf, und koronare Revaskularisierung darstellt, wohingegen dies auf den TAG nicht zutrifft (Benz, Mikulicic, Gräni, Moret, et al., 2017). Dies spricht wiederum für eine Überlegenheit der CCO gegenüber dem TAG. Allerdings konnte in einer Studie von Choi et al., in der der TAG direkt mit dem CCO verglichen wurde, gezeigt werden, dass beiden Methoden nur begrenzt zur Diagnostik von hämodynamisch relevanten Stenosen beitragen können (J.-H. Choi et al., 2012).

Coronary Blood Flow als Weiterentwicklung des TAG

Eine weitere Methode, die aus der Idee des TAG abgeleitet wurde, ist die der Berechnung des koronaren Blutflusses (coronary blood flow, CBF) aus der CTA. Da bei der CT-Angiographie eine Momentaufnahme über die Verteilung des

Kontrastmittels im Koronarlumen entsteht, kann der koronare Blutfluss unter Berücksichtigung des TAG, der abhängig von der Geschwindigkeit der Verteilung des Kontrastmittels ist, der Querschnittsfläche und Länge des Gefäßes sowie der Dichtewerte in der Aorta ascendens, berechnet werden. Alle Parameter können also einer konventionellen CT-Angiographie entnommen werden. Es konnte gezeigt werden, dass der so ermittelte koronare Blutfluss eine hämodynamisch relevante Stenose besser detektieren kann als der TAG (Bae et al., 2018; Lardo et al., 2015).

CT-Perfusionsuntersuchung als Lösungsansatz

In früheren Studien wurde gezeigt, dass die dynamische CT-Perfusionsuntersuchung bei der Diagnostik von hämodynamisch relevanten Stenosen der Koronararterien hilfreich sein kann (Bamberg et al., 2011; Greif et al., 2013). Der MBF aus der CT-Perfusionsuntersuchung ist der alleinigen visuellen Beurteilung der CT-Angiographie überlegen und kann in der Beurteilung von mittelgradigen Stenosen besser hämodynamisch relevante Stenosen identifizieren (Rossi et al., 2013). In der CORE 320 Studie konnte für die CT-Perfusionsuntersuchung eine höhere diagnostische Genauigkeit und eine höhere Sensitivität im Vergleich zur Einzelphotonen-Emissionstomographie (single-photon-emission computed tomography, SPECT) gezeigt werden. Die Überlegenheit der CTP könnte in der höheren Auflösung, die im Submillimeterbereich liegt, begründet sein. Ein anderer denkbarer Grund sind die günstigeren Eigenschaften von iodhaltigem Kontrastmittel, das bei der CTP verwendet wird, im Vergleich zum Technetium haltigen Tracer bei der SPECT (George et al., 2014). Auch im Vergleich zur kardialen Magnetresonanztomographie (cardiac magnetic resonance, CMR) als Referenzmethode konnte die CTP Perfusionsdefizite mit hoher Genauigkeit erkennen (Bamberg et al., 2014). Sørgaard et al. konnten außerdem zeigen, dass durch die zusätzliche Untersuchung mit der CTP die Zahl der Patienten, die der invasiven Koronarangiographie zugeführt werden, reduziert werden kann, im Vergleich zur alleinigen Untersuchung mittels CTA (Sørgaard et al., 2017). Auch in der CRESCENT-II-Studie schnitt die CTP gut ab im Vergleich zur verwendeten Referenz, der Durchführung eines Belastungs-EKGs. In dieser Studie wurde eine Stufendiagnostik durchgeführt, bei der zunächst ein Koronarkalk-Screening durchgeführt wurde. Im Falle eines positiven Ergebnisses war die nächste Stufe eine CT-Angiographie und schließlich bei einem positiven Befund der CTA eine CT Perfusionsuntersuchung. Dieses Vorgehen erwies sich als effiziente

Alternative zur Patientenselektion mittels Belastungs-EKG mit einer geringeren Rate an unnötigen invasiven Koronarangiographien, in denen keine Indikation zur Intervention gestellt wurde (Lubbers et al., 2017).

Vergleich unterschiedlicher Protokolle für die CTP

Bei der CTP kann sowohl die Untersuchung unter Ruhebedingungen als auch die Untersuchung unter Adenosin-Stress zuerst durchgeführt werden. Vor allem bei Patienten mit niedriger Vortestwahrscheinlichkeit wird zunächst die Untersuchung in Ruhe durchgeführt, um den hohen negativ prädiktiven Wert der CTA auszunutzen. (Seitun et al., 2016). Die Sensitivität der Stress-CTP ist jedoch höher, wenn diese vorangestellt wird, und somit keine Kontrastmittelapplikation vor der Stressphase stattfindet. Dann muss jedoch berücksichtigt werden, dass eine Myokardnarbe oder -nekrose in der Ruhephase verstärkt Kontrastmittel aufnehmen kann, also ein sogenanntes Hyperenhancement zeigen kann (Mehra et al., 2011). In der Ruhephase werden vor allem Myokardnekrosen oder -narben aufgedeckt, da erst eine 85 – 90 prozentige Stenose eine Limitierung des myokardialen Blutflusses in Ruhe zur Folge hat (Cademartiri et al., 2017; Gould, Lipscomb, & Hamilton, 1974; Salerno & Beller, 2009). In der Stressphase hingegen werden überwiegend myokardiale Ischämien auffallen, da die pharmakologisch stimulierte Hyperämie schon durch Stenosen >45% eingeschränkt wird (Cademartiri et al., 2017; Salerno & Beller, 2009). Die ischämisch bedingten Perfusionsdefekte sind meist reversibel und treten daher nur in der Stressphase auf, nicht aber in der Ruhephase (Mehra et al., 2011). Eine standardisierte Auswertung der CTP nach einem Modell der American Heart Association, das das Myokard in 17 Teilbereiche einteilt, wird empfohlen (Cerqueira et al., 2002). Meinel et al. haben gezeigt, dass ein Protokoll am vorteilhaftesten ist, das zunächst eine Untersuchung unter Ruhebedingungen und anschließend eine CTP unter Adenosin-Stress beinhaltet. In der Studie konnten eine Sensitivität von 99%, eine Spezifität von 97%, ein positiv prädiktiver Wert von 92% sowie ein negativ prädiktiver Wert von 100% mit der SPECT als Referenzmethode erreicht werden (Meinel et al., 2013). Die CTP ist dabei kosteneffektiver als die SPECT (Meyer et al., 2012).

Man unterscheidet die dynamische von der statischen CTP. Bei der statischen CTP wird nur eine Einzelaufnahme während der arteriellen Anflutung des Kontrastmittels gemacht, wohingegen bei der dynamischen CTP mehrere Aufnahmen während

verschiedener Phasen der Anflutung und während des Auswaschens des Kontrastmittels gemacht werden. Dies ermöglicht die Erstellung einer Zeit-Dichte-Kurve und somit die Ableitung verschiedener semiquantitativer (z.B. Peak Enhancement) und quantitativer Parameter (z.B. MBF) (Cademartiri et al., 2017). Dabei ist die dynamische CT-Perfusionsuntersuchung besser zur Identifizierung von ischämischem Myokard geeignet als die statische CTP, wie in einer Tierstudie gezeigt werden konnte (Schwarz et al., 2013). Allerdings erhöht auch die statische CT-Perfusionsuntersuchung die diagnostische Genauigkeit, wenn sie zusätzlich zur CT-Angiographie durchgeführt wird (Pontone et al., 2018; Song et al., 2018).

Möglichkeiten und Grenzen der CTP

Die Kombination aus CT-Angiographie und CT-Perfusionsuntersuchung identifiziert hämodynamisch relevante Stenosen besser als die alleinige CTA. (Wang et al., 2012). Ischämisches Myokard kann in der Perfusionsuntersuchung von infarziertem Myokard unterschieden werden (Bamberg et al., 2014). Bei Patienten mit Koronarstents ist die Beurteilung ob eine Re-Stenose vorliegt oftmals schwierig, da die Beurteilbarkeit der CTA durch den Stent eingeschränkt sein kann. Die CTP ermöglicht in solchen Fällen eine funktionelle Beurteilung (Rief et al., 2013). Dies gilt auch für stark kalzifizierte Koronargefäße (Bischoff et al., 2017; Sharma et al., 2015). Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit mindestens einem Perfusionsdefekt in der CTP ein signifikant erhöhtes Risiko für ein schweres kardiales Ereignis (major cardiac event, MACE) haben (Meinel, Pugliese, et al., 2017). Durch die Möglichkeit der absoluten Quantifizierung des myokardialen Blutflusses in der dynamischen CTP kann auch eine Minderdurchblutung in allen Versorgungsgebieten bei Mehrgefäßerkrankungen zuverlässig erkannt werden, bei der kein einzelner Perfusionsdefekt abgegrenzt werden kann (Cademartiri et al., 2017). Außerdem konnte für den Parameter MBF gezeigt werden, dass er prognostische Bedeutung hat. So haben Patienten mit erniedrigtem MBF ebenfalls ein erhöhtes Risiko für ein MACE. Dabei funktioniert die Risikostratifizierung für kardiale Ereignisse über Perfusionsdefekte und erniedrigten MBF besser als die Abschätzung des Risikos allein über klinische Risikofaktoren und morphologischen Befund in der CTA (Meinel, Pugliese, et al., 2017; Meinel, Wichmann, et al., 2017). Die Kombination aus beiden Untersuchungsmethoden, der CTA und der CTP, kann also Anatomie und Funktion in einer Sitzung untersuchen, hat aber auch ihre Grenzen.

Die Hauptprobleme der CT-Perfusionsuntersuchung sind Artefakte, vor allem Aufhärungsartefakte, Partialvolumenartefakte und Bewegungsartefakte, sowie die zusätzliche Strahlenexposition (Cademartiri et al., 2017). Vor allem Aufhärungsartefakte entstehen naturgemäß häufig durch die kontrastmittelgefüllte Aorta descendens oder den kontrastmittelgefüllten linken Ventrikel (Rossi et al., 2014). Bei der dynamischen CTP erhält man im Gegensatz zur statischen CTP keinen Datensatz, der der Ruhephase der CTA entspricht und somit zur morphologischen Beurteilung der Koronararterien geeignet wäre. Die statische CT-Perfusionsuntersuchung geht zwar mit einer niedrigeren Strahlenexposition einher, sie eignet sich aber nicht zur absoluten Quantifizierung des myokardialen Blutflusses. Dadurch kann im Falle einer Mehrgefäßerkrankung ein in allen Perfusionsgebieten verminderter myokardialer Blutfluss übersehen werden (Cademartiri et al., 2017). Auch die hohe Kontrastmitteldosis stellt vor allem für Patienten mit Niereninsuffizienz ein Problem dar. Eine Studie konnte kürzlich zeigen, dass Aufhärungsartefakte leicht mit Perfusionsdefiziten verwechselt werden können und in bis zu zwei Drittel aller asymptomatischen Patienten auftreten (Rodríguez-Granillo, Rosales, Degrossi, & Rodriguez, 2010). Kitagawa et al. konnten zeigen, dass die Korrektur von Aufhärungsartefakten die Genauigkeit der Perfusionsuntersuchung verbessern kann (Kitagawa, George, Arbab-Zadeh, Lima, & Lardo, 2010). Ein anderer Ansatz um das Auftreten von Aufhärungsartefakten von vornherein zu minimieren ist der Einsatz des Dual-Energy-CT mit Energien $>70\text{keV}$ (Rodríguez-Granillo et al., 2015). In einer anderen Studie wurde gezeigt, dass Bewegungsartefakte oder ungeeignete Fensterung das Vorliegen von Perfusionsdefekten verschleiern können (Choo et al., 2013). Trotzdem scheinen die Perfusionsdefizite, die in der CT-Perfusionsuntersuchung gefunden werden können, gut mit den in der SPECT identifizierbaren minderperfundierten Arealen zu korrelieren (Wang et al., 2012). Es wurde gezeigt, dass die koronare CT-Angiographie besonders bei Frauen und jungen Patienten mit einem erhöhten Malignomrisiko assoziiert ist (Einstein, Henzlova, & Rajagopalan, 2007). Die karzinogene Wirkung der ionisierenden Strahlung ist bekannt und auch bei der CTP ein limitierender Faktor. Dabei bleibt das Risiko an einem Malignom zu erkranken über Jahrzehnte nach einer Exposition erhöht (de González et al., 2009). Eine Begrenzung der Exposition ist demnach notwendig. Daher könnte der Parameter Peak Enhancement, der aus einem einzelnen Datensatz berechnet wird und dadurch mit einer Einzelaufnahme erfasst werden kann der CT-

Perfusionsuntersuchung mit Stress- und Ruhephase überlegen sein. Huber et al. haben gezeigt, dass der semiquantitative Parameter PE dem MBF nicht unterlegen ist (Huber et al., 2013). Der Parameter Peak Enhancement scheint eine funktionelle Untersuchung mit hoher diagnostischer Genauigkeit zu ermöglichen, wobei die Strahlenbelastung trotzdem niedrig gehalten werden kann, wenn nur wenige dynamische CT-Datensätze aufgenommen werden, aus denen retrospektiv der Datensatz mit der höchsten Kontrastmittelaufnahme des Myokards ausgewählt wird, anstatt eine komplette dynamische Untersuchung durchzuführen, um den myokardialen Blutfluss zu quantifizieren. Kim et al. haben eine andere Methode untersucht, um die Dosis zu verringern. Wie sich zeigte, kann auch eine automatische Modulation des Röhrenstroms und eine Verkürzung des Zeitintervalls für die dynamische Perfusionsuntersuchung die Strahlenexposition verringern. Dabei ist eine Verkürzung des Zeitintervalls von 30 s auf 14 s, also um über die Hälfte möglich, indem die Untersuchung nur während des Abschnitts durchgeführt wird, während der größte Unterschied in der Kontrastmittelaufnahme zwischen normalem und ischämischem Myokard zu erwarten ist. Trotz der Änderung des Protokolls kann eine ausreichende Bildqualität erreicht werden (S. M. Kim, Kim, & Choe, 2013). Auch durch Anpassung der Parameter der Röntgenquelle kann eine Dosisersparung erreicht werden. Eine reduzierte Röhrenspannung von 80 kV statt 100 kV mit einem erhöhten Röhrenstrom von 370 mAs statt 300 mAs kann eine Einsparung an ionisierender Strahlung von 40% bei gleichzeitig vergleichbarer Bildqualität bewirken (Fujita et al., 2014). Iterative Rekonstruktionsverfahren können zur Reduktion der Strahlendosis beitragen, und gleichzeitig die Bildqualität verbessern. Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass durch den Einsatz von iterativen Verfahren zur Rekonstruktion von CT-Perfusionsuntersuchungen mit Niedrig-Dosis-CT eine vergleichbare Bildqualität wie mit einem Hoch-Dosis-CT erreicht werden kann. Das Signal-Rausch-Verhältnis und Kontrast-Rausch-Verhältnis konnten dabei durch die Rekonstruktionstechnik verbessert werden. So konnte die Strahlendosis um etwa ein Drittel reduziert werden (Gramer et al., 2012). Durch diese Maßnahmen kann der wichtigste limitierende Faktor der CT-Perfusionsuntersuchung, die hohe Exposition gegenüber ionisierender Strahlung, angegangen werden.

CT-FFR als Lösungsansatz

Die Messung der CT-basierten fraktionellen Flussreserve (computed tomography fractional flow reserve, CT-FFR) ist ein anderer vielversprechender Ansatz zur nichtinvasiven Beurteilung der funktionellen Bedeutung von Koronarstenosen. Die Methode liefert anatomische und funktionelle Informationen, indem die FFR aus den kardialen CT-Datensätzen berechnet wird (Min et al., 2015; Zarins, Taylor, & Min, 2013). Es wurde gezeigt, dass die CT-FFR besser mit der invasiv gemessenen FFR korreliert als der TAG (Nakanishi et al., 2015; Yoon et al., 2012). Die CT-FFR kann ohne zusätzliche Strahlenexposition durchgeführt werden, aber die Berechnung des Blutflusses mit der Software Heart Flow (HeartFlow Inc, Redwood City, California) dauert 6 Stunden pro Fall (Min et al., 2012). Die Nachbearbeitung mit der Postprocessing-Software basiert auf einer dreidimensionalen Simulation des Blutflusses, die auf dem Modell einer Newtonschen Flüssigkeit beruht. Die Navier-Stokes-Gleichung für inkompressible Fluide wird dabei mit numerischen Methoden gelöst (H. Kim et al., 2010; Min et al., 2012). Die Ergebnisse können dann in einer farbkodierten Abbildung dargestellt werden, und es ergibt sich so eine anschauliche Darstellung des gesamten Gefäßbaumes (Secchi et al., 2016). Die CT-FFR zeigte in verschiedenen Studien Werte zwischen 76% und 88% für die Sensitivität, Werte zwischen 65% und 86% für die Spezifität, sowie eine diagnostische Genauigkeit von 75%-78% im Vergleich zur invasiven FFR (Coenen et al., 2015; De Geer et al., 2015; B.-K. Koo et al., 2011; Kruk et al., 2016; Min et al., 2012; Bjarne L Nørgaard et al., 2014; Renker et al., 2014). Es konnte gezeigt werden, dass die CT-FFR in Kombination mit der CTA der alleinigen koronaren CT-Angiographie überlegen ist und vor allem die Falsch-Positiv-Rate reduziert (Grunau, Min, & Leipsic, 2013). Auch in einer Metastudie die verschiedene Bildgebungstechniken mit der invasiven FFR als Referenzmethode verglich konnte die CT-FFR die diagnostische Genauigkeit der CTA verbessern (Danad et al., 2017). Wird die CT-FFR als zusätzliches Kriterium zur CTA herangezogen, um eine Entscheidung bezüglich einer invasiven Koronarangiographie zu treffen, kann die Rate an unnötigen invasiven Eingriffen reduziert werden. In einer multizentrischen Studie wurden bei invasiven Angiographien die basierend auf der CT-FFR in Kombination mit der CTA durchgeführt wurden nur in 12% der Fälle Gefäße ohne Interventionsbedarf gefunden, bei Angiographien basierend auf bisher verwendeten Verfahren wie z.B. der CTA alleine jedoch 73% (Douglas et al., 2015). Dies deutet darauf hin, dass die CT-FFR als zusätzliches Kriterium die

hämodynamische Relevanz einer Stenose besser voraussagen kann als die CTA alleine. Zudem kann mit der CT-FFR der Erfolg einer interventionellen Behandlung mittels Stenting vorausgesagt werden, indem das Ergebnis der Intervention zuvor simuliert wird (K.-H. Kim et al., 2014). Eine mögliche zukünftige Anwendung der CT-FFR könnte die Berechnung von Kräften, die im Gefäß wirksam sind und die Entstehung und das Fortschreiten von Plaques beeinflussen, sein. Dies könnte dazu genutzt werden die Wahrscheinlichkeit einer Plaqueruptur abzuschätzen (G. Choi et al., 2015; Bjarne Linde Nørgaard et al., 2016). Hlatky et al haben gezeigt, dass die Kombination von CT-FFR und koronarer CT-Angiographie zur Auswahl der Patienten für die invasive Angiographie die Kosten und die Rate an kardialen Ereignissen senken kann (Hlatky et al., 2013). Die Anwendbarkeit der Methode hängt jedoch stark von der Bildqualität ab. So können starke Kalzifikationen oder Bewegungsartefakte die Anwendbarkeit der Methode einschränken. Bis zu 13% der Patienten hatten in früheren Studien nicht beurteilbare CTA Bilder (Bjarne L. Nørgaard et al., 2014). Jedoch konnte in einer neueren Studie gezeigt werden, dass kein signifikanter Unterschied in der diagnostischen Genauigkeit der CT-FFR für Patienten mit hohem Koronarkalk-Score besteht und die Methode trotzdem der alleinigen CTA überlegen bleibt (Bjarne L Nørgaard et al., 2015). Auch Bildrauschen und Aufhärungsartefakte z.B. durch metallische Gegenstände können die Bildqualität reduzieren. Die Bildqualität gehört laut Secchi et al. zu den wichtigsten Faktoren, die die klinische Bedeutung der CT-FFR limitieren. Daneben ist zu beachten, dass die CT-FFR anhand eines Modells errechnet wird, das auf den einzelnen Patienten eventuell nicht zutrifft. (Secchi et al., 2016). Denn zur Berechnung der CT-FFR werden zahlreiche Annahmen gemacht, die zum Beispiel das Verhältnis des Myokardialen Blutflusses in Ruhe zur Masse des Ventrikelmyokards oder das Verhältnis des mikrovaskulären Widerstandes zur Größe der epikardialen Koronargefäße sowie die Reaktion der Gefäße auf Adenosin betreffen, und die auf bestimmte Patientengruppen, wie etwa Patienten mit einer instabilen Angina pectoris, möglicherweise nicht zutreffen (Rajiah & Maroules, 2017). Für Patienten mit akutem Koronarsyndrom liegen derzeit keine Daten zur Anwendbarkeit der CT-FFR vor (Zarins et al., 2013). Bei Patienten nach einem ST-Hebungsinfarkt (STEMI) mit Mehrgefäßerkrankung zeigt die CT-FFR eine schlechtere diagnostische Genauigkeit, weil diese Patientengruppe ein abweichendes Verhältnis des Volumenflusses zur Masse des linken Ventrikels aufweist (Gaur et al., 2017). Obwohl die CT-FFR wie oben beschrieben in den meisten Fällen gut mit der invasiven

FFR korreliert, berücksichtigen die Leitlinien diese Methode bisher noch nicht als alleiniges diagnostisches Mittel zur Entscheidungsfindung und das Ergebnis der CT-FFR muss derzeit noch invasiv bestätigt werden, um eine Intervention zu indizieren. Um die Entscheidung zur Intervention allein von der CT-FFR abhängig treffen zu können, müssen zunächst weitere Studien durchgeführt werden, um zu überprüfen ob dieses Vorgehen bessere Ergebnisse erzielt (Hecht, Narula, & Fearon, 2016). Zudem variiert die diagnostische Genauigkeit der CT-FFR in Abhängigkeit von der Ausprägung der Erkrankung. Die Genauigkeit ist vor allem bei extremen Werten unter 0,63 bzw. über 0,83 gegeben und nimmt im Bereich zwischen diesen Werten ab (Cook et al., 2017).

QCA-FFR als von der CT-FFR abgeleitete Methode

Der Ansatz der CT-FFR kann in ähnlicher Weise auch auf die konventionelle Koronarangiographie übertragen werden. Hierbei wird die auf der quantitativen Koronarangiographie basierte fraktionelle Flussreserve (quantitative coronary angiography FFR, QCA-FFR) ohne Einsatz eines Druckdrahtes aus einer 3D-Rekonstruktion aus Aufnahmen der invasiven Koronarangiographie ermittelt. In Ruhe und in Hyperämie wurden mittlere Transportzeiten des Kontrastmittels anhand der sogenannten TIMI-Klassifikation (thrombolysis in myocardial infarction) bestimmt und daraus die Volumenflussrate abgeleitet. (Tu et al., 2014). Die beiden Methoden haben gemeinsam, dass in beiden Fällen eine numerische Lösung der Navier-Stokes-Gleichung zugrunde liegt. Der Unterschied liegt darin, dass bei der QCA-FFR der individuelle Fluss in Hyperämie mithilfe des TIMI-Scores berechnet wird, wohingegen er bei der CT-FFR, die unter Ruhebedingungen durchgeführt wird, anhand von populationsbasierten physiologischen Modellen abgeschätzt wird (Secchi et al., 2016). Die QCA-FFR zeigt eine bessere diagnostische Genauigkeit als die CT-FFR, was unter anderem mit der höheren Bildauflösung begründet wird. Zudem kann die QCA-FFR schneller berechnet werden als die CT-FFR (Tu et al., 2014).

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass die kombinierte Beurteilung der Anatomie und der Funktion von Koronarstenosen möglich ist und zur Diagnose von hämodynamisch relevanten Stenosen beitragen kann. Die Parameter Peak Enhancement und Myokardialer Blutfluss, die aus der CT-Perfusionsuntersuchung abgeleitet werden, zeigten eine überlegene diagnostische Genauigkeit im Vergleich zum TAG. Speziell der Parameter PE könnte aus wenigen dynamischen Datensätzen

und somit unter Reduktion der Strahlendosis als diagnostischer Parameter mit einer guten diagnostischen Leistung eingesetzt werden. Dennoch kann der TAG bis zu einem gewissen Grad zur Beurteilung von Koronarstenosen beitragen, ohne eine zusätzliche Perfusionsuntersuchung durchführen zu müssen.

6 Zusammenfassung

Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit ist der Vergleich der diagnostischen Genauigkeit der dynamischen CT-Perfusionsuntersuchung (CTP) mit dem Transluminal Attenuation Gradient (TAG), der aus der CT-Angiographie abgeleitet wird, zur Beurteilung der hämodynamischen Relevanz von Koronarstenosen. Als Referenzmethode dient die invasive Koronarangiographie mit der Messung der fraktionellen Flussreserve (FFR) bei mittelgradigen Stenosen, die als Goldstandard in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung gilt.

Material und Methoden

Es wurden 34 Patienten mit Verdacht auf koronare Herzerkrankung jeweils mittels invasiver Koronarangiographie mit Bestimmung der FFR im Falle von mittelgradigen Stenosen, CT-Angiographie mit Bestimmung des TAG, sowie dynamischer CT-Perfusionsuntersuchung untersucht. Die Untersuchungen wurden innerhalb von zwei Wochen durchgeführt. Der TAG wurde als linearer Regressionskoeffizient zwischen der intraluminalen Dichte und dem Abstand vom Gefäßursprung berechnet. Für die CTP wurde den Patienten Adenosin zur pharmakologischen Induktion von Stress verabreicht und eine Zeit-Dichte-Kurve zur Bestimmung semiquantitativer Parameter (upslope, time to peak, peak enhancement) und quantitativer Parameter (MBF) erstellt. Die Parameter PE, MBF und TAG wurden mit den Ergebnissen der invasiven Koronarangiographie mit Messung der FFR verglichen. Die optimalen Grenzwerte wurden mit dem Youden's index ermittelt und die Sensitivität und Spezifität der jeweiligen Parameter wurden berechnet. Außerdem wurden ROC-Kurven berechnet, sowie die Fläche unter der ROC-Kurve (area under the curve, AUC) bestimmt.

Ergebnisse

Die Fläche unter der ROC-Kurve betrug 0,73 (0,53-0,88) für den Parameter PE, 0,92 (0,8-0,95) für den MBF und 0,64 (0,46-0,793) für den Parameter TAG. Der optimale Grenzwert für den TAG war 1,51 HU/10mm und 34 HU für das PE sowie 1,21 ml/g/min für den MBF. Die Sensitivität und Spezifität waren 71,4% (41,9%-91,4%) und 73,2% (57,1%-85,8%) für den TAG. Für das PE ergaben sich eine Sensitivität von 90,0%

(55,5%- 98,3%) und eine Spezifität von 70,6% (44,1%- 89,6%). Für den MBF waren Sensitivität und Spezifität 90,9% (58,7%-98,5%) bzw. 84,6% (65,1%-95,5%).

Schlussfolgerung

Die Parameter PE und MBF zeigten eine höhere diagnostische Genauigkeit in der Erkennung von hämodynamisch relevanten Stenosen als der TAG im Vergleich zur Referenzmethode der invasiven Koronarangiographie mit Bestimmung der FFR. Der Parameter PE kann aus wenigen dynamischen Datensätzen und somit mit einer geringen Strahlenexposition ermittelt werden. Jedoch kann auch die Methode des TAG ohne Veränderung des Protokolls der CT-Angiographie in begrenztem Maße zur Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit dieser beitragen.

7 Summary

Purpose

To compare the diagnostic accuracy to detect hemodynamically significant coronary artery stenoses of the dynamic computed tomography perfusion imaging to the transluminal attenuation gradient derived from coronary computed tomography angiography. Invasive coronary angiography with assessment of the fractional flow reserve served as the reference standard.

Material and methods

34 patients with suspected coronary artery disease were enrolled. All patients underwent invasive coronary angiography with the assessment of fractional flow reserve in intermediate coronary artery lesions (50-75% stenosis). Within two weeks a coronary computed tomography angiography with the assessment of the transluminal attenuation gradient (TAG) as well as a dynamic first pass computed tomography perfusion imaging were performed in each patient. The TAG was calculated as the linear regression coefficient between the intraluminal attenuation and the distance from the ostium of the coronary artery. The CT perfusion imaging was performed with pharmacologically induced stress using adenosine. A time-attenuation-curve was compiled and semiquantitative parameters (upslope, time to peak, peak enhancement) and quantitative parameters (myocardial blood flow) were calculated. The parameters TAG, PE and MBF were compared to the results of the invasive coronary angiography with the evaluation of FFR. The optimal thresholds were determined using Youden's index and the sensitivity and specificity for each parameter was calculated. Receiver-operating-characteristics-curves and the area under the ROC-curve were computed.

Results

The area under the ROC-curve was 0.73 (0.53-0.88) for the parameter PE, 0.92 (0.8-0.95) for the parameter MBF and 0.64 (0.46-0.793) for the parameter TAG. The optimal threshold was 1.51 HU/10mm for the TAG and 34 HU for the parameter PE. An optimal threshold of 1.21 ml/g/min was found for the myocardial blood flow. Sensitivity and specificity were 71.4% (41.9%-91.4%) and 73.2% (57.1%-85.8%) respectively for the TAG. For the PE a sensitivity of 90.0% (55.5%- 98.3%) and a specificity of 70,6%

(44.1%- 89.6%) were found. For the parameter MBF the sensitivity and specificity were 90.9% (58.7%-98.5%) and 84.6% (65.1%-95.5%).

Conclusion

We found a higher diagnostic accuracy regarding the detection of hemodynamically relevant stenoses for the parameters PE and MBF than for the TAG with the invasive coronary angiography serving as the reference standard. Especially, PE seems to provide good diagnostic accuracy and reduced radiation exposure as it can be derived from only a few dynamic data sets. However the TAG can improve the diagnostic accuracy of the coronary CTA without alterations of the CT protocol.

8 Literaturverzeichnis

- Arens, T., Hettlich, F., Karpfinger, C., Kockelkorn, U., Lichtenegger, K., & Stachel, H. (2010). *Mathematik*: Spektrum Akademischer Verlag.
- Assmann, G., Schulte, H., von Eckardstein, A., & Huang, Y. (1996). High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis*, *124*, S11-S20.
- Bae, Y. G., Hwang, S. T., Han, H., Kim, S. M., Kim, H.-Y., Park, I., Lee, J. M., Moon, Y.-J., & Choi, J.-H. (2018). Non-invasive coronary physiology based on computational analysis of intracoronary transluminal attenuation gradient. *Scientific reports*, *8*(1), 4692.
- Bamberg, F., Becker, A., Schwarz, F., Marcus, R. P., Greif, M., von Ziegler, F., Blankstein, R., Hoffmann, U., Sommer, W. H., & Hoffmann, V. S. (2011). Detection of hemodynamically significant coronary artery stenosis: incremental diagnostic value of dynamic CT-based myocardial perfusion imaging. *Radiology*, *260*(3), 689-698.
- Bamberg, F., Marcus, R. P., Becker, A., Hildebrandt, K., Bauner, K., Schwarz, F., Greif, M., von Ziegler, F., Bischoff, B., & Becker, H.-C. (2014). Dynamic myocardial CT perfusion imaging for evaluation of myocardial ischemia as determined by MR imaging. *JACC: Cardiovascular Imaging*, *7*(3), 267-277.
- Barth, F. (2010). *Mathematische Formeln und Definitionen*: Bayer. Schulbuch-Verlag.
- Beller, G. A., & Ragosta, M. (2010). Decision Making in Multivessel Coronary Disease: The Need for Physiological Lesion Assessment*. In: Elsevier.
- Benesch, T. (2012). *Schlüsselkonzepte zur Statistik: die wichtigsten Methoden, Verteilungen, Tests anschaulich erklärt*: Springer-Verlag.
- Benjamin, E. J., Blaha, M. J., Chiuve, S. E., Cushman, M., Das, S. R., Deo, R., de Ferranti, S. D., Floyd, J., Fornage, M., Gillespie, C., Isasi, C. R., Jiménez, M. C., Jordan, L. C., Judd, S. E., Lackland, D., Lichtman, J. H., Lisabeth, L., Liu, S., Longenecker, C. T., Mackey, R. H., Matsushita, K., Mozaffarian, D., Mussolino, M. E., Nasir, K., Neumar, R. W., Palaniappan, L., Pandey, D. K., Thiagarajan, R. R., Reeves, M. J., Ritchey, M., Rodriguez, C. J., Roth, G. A., Rosamond, W. D., Sasson, C., Towfighi, A., Tsao, C. W., Turner, M. B., Virani, S. S., Voeks, J. H., Willey, J. Z., Wilkins, J. T., Wu, J. H., Alger, H. M., Wong, S. S., & Muntner, P. (2017). Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. doi:10.1161/cir.0000000000000485
- Benz, D. C., Mikulicic, F., Gräni, C., Grossmann, M., Giannopoulos, A. A., Messerli, M., Gebhard, C., Gaemperli, O., Buechel, R. R., & Kaufmann, P. A. (2017). Diagnostic accuracy of coronary opacification derived from coronary computed tomography angiography to detect ischemia: first validation versus single-photon emission computed tomography. *EJNMMI research*, *7*(1), 92.
- Benz, D. C., Mikulicic, F., Gräni, C., Moret, D., Possner, M., Clerc, O. F., Bruengger, A. A. S., Gaemperli, O., Buechel, R. R., & Pazhenkottil, A. P. (2017). Long-term outcome prediction by functional parameters derived from coronary computed tomography angiography. *International Journal of Cardiology*.
- Bischoff, B., Deseive, S., Rampp, M., Todica, A., Wermke, M., Martinoff, S., Massberg, S., Reiser, M. F., Becker, H.-C., & Hausleiter, J. (2017). Myocardial ischemia detection with single-phase CT perfusion in symptomatic patients

using high-pitch helical image acquisition technique. *The international journal of cardiovascular imaging*, 33(4), 569-576.

- Bom, M. J., Driessen, R. S., Stuijzand, W. J., Raijmakers, P. G., Van Kuijk, C. C., Lammertsma, A. A., van Rossum, A. C., van Royen, N., Knuuti, J., & Mäki, M. (2017). Diagnostic Value of Transluminal Attenuation Gradient for the Presence of Ischemia as Defined by Fractional Flow Reserve and Quantitative Positron Emission Tomography. *JACC: Cardiovascular Imaging*.
- Buzug, T. M. (2004). *Einführung in die Computertomographie: Mathematisch-physikalische Grundlagen der Bildrekonstruktion*: Springer Berlin Heidelberg.
- Buzug, T. M. (2008). *Computed tomography: from photon statistics to modern cone-beam CT*: Springer Science & Business Media.
- Cademartiri, F., Seitun, S., Clemente, A., La Grutta, L., Toia, P., Runza, G., Midiri, M., & Maffei, E. (2017). Myocardial blood flow quantification for evaluation of coronary artery disease by computed tomography. *Cardiovascular diagnosis and therapy*, 7(2), 129.

C

- Chatzizisis, Y. S., George, E., Cai, T., Fulwadhva, U. P., Kumamaru, K. K., Schultz, K., Fujisawa, Y., Rassi, C., Steigner, M., & Mather, R. T. (2014). Accuracy and reproducibility of automated, standardized coronary transluminal attenuation gradient measurements. *The international journal of cardiovascular imaging*, 30(6), 1181-1189.
- Chen, Y., Wang, R., He, Y., Li, J., Yuan, F., Tian, R., Ge, C., Zhou, Y., Huang, R., & Cui, S. (2017). Value of evaluating the coronary collateral circulation by transluminal attenuation gradient in patients with chronic total occlusion and related influencing factors. *Zhonghua xin xue guan bing za zhi*, 45(10), 857-861.
- Cheng, V. Y., Nakazato, R., Dey, D., Gurudevan, S., Tabak, J., Budoff, M. J., Karlsberg, R. P., Min, J., & Berman, D. S. (2009). Reproducibility of coronary artery plaque volume and composition quantification by 64-detector row coronary computed tomographic angiography: an intraobserver, interobserver, and interscan variability study. *Journal of cardiovascular computed tomography*, 3(5), 312-320.
- Chobanian, A. V., Bakris, G. L., Black, H. R., Cushman, W. C., Green, L. A., Izzo Jr, J. L., Jones, D. W., Materson, B. J., Oparil, S., & Wright Jr, J. T. (2003). The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *Jama*, 289(19), 2560-2571.
- Choi, G., Lee, J. M., Kim, H.-J., Park, J.-B., Sankaran, S., Otake, H., Doh, J.-H., Nam, C.-W., Shin, E.-S., & Taylor, C. A. (2015). Coronary artery axial plaque stress and its relationship with lesion geometry: application of computational fluid dynamics to coronary CT angiography. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 8(10), 1156-1166.
- Choi, J.-H., Kim, E.-K., Kim, S. M., Kim, H., Song, Y. B., Hahn, J.-Y., Choi, S. H., Gwon, H.-C., Lee, S.-H., & Choe, Y. H. (2015). Noninvasive discrimination of coronary chronic total occlusion and subtotal occlusion by coronary computed tomography angiography. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 8(9), 1143-1153.
- Choi, J.-H., Kim, E.-K., Kim, S. M., Song, Y. B., Hahn, J.-Y., Choi, S. H., Gwon, H.-C., Lee, S.-H., Choe, Y. H., & Oh, J. K. (2014). Non-Invasive Evaluation of Coronary Collateral Arterial Flow by Coronary Computed Tomography

Angiography. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, CIRCIMAGING. 113.001637.

- Choi, J.-H., Koo, B.-K., Yoon, Y. E., Min, J. K., Song, Y.-B., Hahn, J.-Y., Choi, S.-H., Gwon, H.-C., & Choe, Y. H. (2012). Diagnostic performance of intracoronary gradient-based methods by coronary computed tomography angiography for the evaluation of physiologically significant coronary artery stenoses: a validation study with fractional flow reserve. *European Heart Journal–Cardiovascular Imaging*, 13(12), 1001-1007.
- Choi, J. H., Min, J. K., Labounty, T. M., Lin, F. Y., Mendoza, D. D., Shin, D. H., Ariaratnam, N. S., Koduru, S., Granada, J. F., Gerber, T. C., Oh, J. K., Gwon, H. C., & Choe, Y. H. (2011). Intracoronary transluminal attenuation gradient in coronary CT angiography for determining coronary artery stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*, 4(11), 1149-1157. doi:10.1016/j.jcmg.2011.09.006
- Choo, K. S., Hwangbo, L., Kim, J. H., Park, Y. H., Kim, J. S., Kim, J., Chun, K. J., Jeong, D. W., & Lim, S. J. (2013). Adenosine-stress low-dose single-scan CT myocardial perfusion imaging using a 128-slice dual-source CT: a comparison with fractional flow reserve. *Acta Radiologica*, 54(4), 389-395.
- Chow, B. J., Kass, M., Gagné, O., Chen, L., Yam, Y., Dick, A., & Wells, G. A. (2011). Can differences in corrected coronary opacification measured with computed tomography predict resting coronary artery flow? *Journal of the American College of Cardiology*, 57(11), 1280-1288.
- Coenen, A., Lubbers, M. M., Kurata, A., Kono, A., Dedic, A., Chelu, R. G., Dijkshoorn, M. L., van Geuns, R.-J. M., Schoebinger, M., & Itu, L. (2015). Coronary CT angiography derived fractional flow reserve: methodology and evaluation of a point of care algorithm. *Journal of cardiovascular computed tomography*.
- Cook, C. M., Petraco, R., Shun-Shin, M. J., Ahmad, Y., Nijjer, S., Al-Lamee, R., Kikuta, Y., Shiono, Y., Mayet, J., & Francis, D. P. (2017). Diagnostic accuracy of computed tomography–derived fractional flow reserve: a systematic review. *JAMA cardiology*, 2(7), 803-810.
- Courtis, J., Rodés-Cabau, J., Larose, E., Déry, J. P., Nguyen, C. M., Proulx, G., Gleeton, O., Roy, L., Barbeau, G., & Noël, B. (2008). Comparison of medical treatment and coronary revascularization in patients with moderate coronary lesions and borderline fractional flow reserve measurements. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 71(4), 541-548.
- Danad, I., Szymonifka, J., Twisk, J. W., Norgaard, B. L., Zarins, C. K., Knaapen, P., & Min, J. K. (2017). Diagnostic performance of cardiac imaging methods to diagnose ischaemia-causing coronary artery disease when directly compared with fractional flow reserve as a reference standard: a meta-analysis. *European heart journal*, 38(13), 991-998.
- De Geer, J., Sandstedt, M., Björkholm, A., Alfredsson, J., Janzon, M., Engvall, J., & Persson, A. (2015). Software-based on-site estimation of fractional flow reserve using standard coronary CT angiography data. *Acta Radiologica*, 0284185115622075.
- de González, A. B., Mahesh, M., Kim, K.-P., Bhargavan, M., Lewis, R., Mettler, F., & Land, C. (2009). Projected cancer risks from computed tomographic scans performed in the United States in 2007. *Archives of internal medicine*, 169(22), 2071-2077.
- Douglas, P. S., Pontone, G., Hlatky, M. A., Patel, M. R., Norgaard, B. L., Byrne, R. A., Curzen, N., Purcell, I., Gutberlet, M., & Rioufol, G. (2015). Clinical outcomes of fractional flow reserve by computed tomographic angiography-

- guided diagnostic strategies vs. usual care in patients with suspected coronary artery disease: the prospective longitudinal trial of FFRCT: outcome and resource impacts study. *European heart journal*, 36(47), 3359-3367.
- Einstein, A. J., Henzlova, M. J., & Rajagopalan, S. (2007). Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography. *Jama*, 298(3), 317-323.
- Elgendy, I. Y., Conti, C. R., & Bavry, A. A. (2014). Fractional flow reserve: an updated review. *Clinical cardiology*, 37(6), 371-380.
- Fearon, W. F. (2014). Fractional Flow Reserve-Guided Percutaneous Coronary Intervention: Is it a Valid Concept?: Percutaneous Coronary Intervention Should Be Guided by Fractional Flow Reserve Measurement. *Circulation*, 129(18), 1860-1870.
- Fengfeng, Y., Jie, D., Wei, W., Xiuting, W., Xiaojiao, F., Nanda, K., & Tong, Z. (2017). Evaluation of stenosis severity of coronary calcified lesions using transluminal attenuation gradient: clinical application of 320-row volume CT. *Minerva medica*.
- Fischer, J. J., Samady, H., McPherson, J. A., Sarembock, I. J., Powers, E. R., Gimple, L. W., & Ragosta, M. (2002). Comparison between visual assessment and quantitative angiography versus fractional flow reserve for native coronary narrowings of moderate severity. *American Journal of Cardiology*, 90(3), 210-215.
- Flegal, K. M., Kruszon-Moran, D., Carroll, M. D., Fryar, C. D., & Ogden, C. L. (2016). Trends in obesity among adults in the United States, 2005 to 2014. *Jama*, 315(21), 2284-2291.
- Fluss, R., Faraggi, D., & Reiser, B. (2005). Estimation of the Youden Index and its associated cutoff point. *Biometrical journal*, 47(4), 458-472.
- Fox, C. S., Golden, S. H., Anderson, C., Bray, G. A., Burke, L. E., De Boer, I. H., Deedwania, P., Eckel, R. H., Ershow, A. G., & Fradkin, J. (2015). Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence. *Circulation*, 132(8), 691-718.
- Fujita, M., Kitagawa, K., Ito, T., Shiraishi, Y., Kurobe, Y., Nagata, M., Ishida, M., & Sakuma, H. (2014). Dose reduction in dynamic CT stress myocardial perfusion imaging: comparison of 80-kV/370-mAs and 100-kV/300-mAs protocols. *European radiology*, 24(3), 748-755.
- Funama, Y., Utsunomiya, D., Oda, S., Shimonobo, T., Nakaura, T., Mukunoki, T., Kidoh, M., Yuki, H., & Yamashita, Y. (2016). Transluminal attenuation-gradient coronary CT angiography on a 320-MDCT volume scanner: Effect of scan timing, coronary artery stenosis, and cardiac output using a contrast medium flow phantom. *Physica Medica*, 32(11), 1415-1421.
- Gaur, S., Taylor, C. A., Jensen, J. M., Bøtker, H. E., Christiansen, E. H., Kaltoft, A. K., Holm, N. R., Leipsic, J., Zarins, C. K., & Achenbach, S. (2017). FFR derived from coronary CT angiography in nonculprit lesions of patients with recent STEMI. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 10(4), 424-433.
- Gaus, W., & Mucbe, R. (2013). *Medizinische Statistik: Angewandte Biometrie für Ärzte und Gesundheitsberufe*: Schattauer Verlag.
- George, R. T., Mehra, V. C., Chen, M. Y., Kitagawa, K., Arbab-Zadeh, A., Miller, J. M., Matheson, M. B., Vavere, A. L., Kofoed, K. F., & Rochitte, C. E. (2014). Myocardial CT perfusion imaging and SPECT for the diagnosis of coronary artery disease: a head-to-head comparison from the CORE320 multicenter diagnostic performance study. *Radiology*, 272(2), 407-416.

- Go, A. S., Chertow, G. M., Fan, D., McCulloch, C. E., & Hsu, C.-y. (2004). Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *New England Journal of Medicine*, 351(13), 1296-1305.
- Gould, K. L., Lipscomb, K., & Hamilton, G. W. (1974). Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis: instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *American Journal of Cardiology*, 33(1), 87-94.
- Gramer, B., Muenzel, D., Leber, V., Von Thaden, A.-K., Feussner, H., Schneider, A., Vembar, M., Soni, N., Rummeny, E., & Huber, A. (2012). Impact of iterative reconstruction on CNR and SNR in dynamic myocardial perfusion imaging in an animal model. *European radiology*, 22(12), 2654-2661.
- Greif, M., von Ziegler, F., Bamberg, F., Tittus, J., Schwarz, F., D'anastasi, M., Marcus, R. P., Schenzle, J., Becker, C., & Nikolaou, K. (2013). CT stress perfusion imaging for detection of haemodynamically relevant coronary stenosis as defined by FFR. *Heart*, heartjnl-2013-303794.
- Grunau, G. L., Min, J. K., & Leipsic, J. (2013). Modeling of fractional flow reserve based on coronary CT angiography. *Current cardiology reports*, 15(1), 336.
- Gutierrez, N. G., Shirinsky, O., Gagarina, N. V., Lyskina, G. A., Fukazawa, R., Ogawa, S., Burns, J. C., Marsden, A. L., & Kahn, A. M. (2015). Assessment of Coronary Artery Aneurysms Caused by Kawasaki Disease Using Transluminal Attenuation Gradient Analysis of Coronary CT Angiograms. In: Am Heart Assoc.
- Hajian-Tilaki, K. (2013). Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for medical diagnostic test evaluation. *Caspian journal of internal medicine*, 4(2), 627.
- Hannawi, B., Lam, W. W., Wang, S., & Younis, G. A. (2014). Current use of fractional flow reserve: a nationwide survey. *Texas Heart Institute Journal*, 41(6), 579-584.
- Hari, P., Nerusu, K., Veeranna, V., Sudhakar, R., Zalawadiya, S., Ramesh, K., & Afonso, L. (2012). A gender-stratified comparative analysis of various definitions of metabolic syndrome and cardiovascular risk in a multiethnic US population. *Metabolic syndrome and related disorders*, 10(1), 47-55.
- Harris, D. C. (2014). *Lehrbuch der quantitativen Analyse*: Springer-Verlag.
- Hauner, H., Moss, A., Berg, A., Bischoff, S., Colombo-Benkmann, M., Ellrott, T., Heintze, C., Kanthak, U., Kunze, D., & Stefan, N. (2014). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“. *Adipositas-Ursachen, Folgeerkrankungen, Therapie*, 8(04), 179-221.
- Hecht, H. S., Narula, J., & Fearon, W. F. (2016). Fractional flow reserve and coronary computed tomographic angiography: a review and critical analysis. *Circulation research*, 119(2), 300-316.
- Hess, O. M., & Simon, R. W. (2000). *Herzkatheter: Einsatz in Diagnostik und Therapie*: Springer-Verlag.
- Hlatky, M. A., Saxena, A., Koo, B. K., Erglis, A., Zarins, C. K., & Min, J. K. (2013). Projected Costs and Consequences of Computed Tomography-Determined Fractional Flow Reserve. *Clinical cardiology*, 36(12), 743-748.
- Huber, A. M., Leber, V., Gramer, B. M., Muenzel, D., Leber, A., Rieber, J., Schmidt, M., Vembar, M., Hoffmann, E., & Rummeny, E. (2013). Myocardium: dynamic versus single-shot CT perfusion imaging. *Radiology*, 269(2), 378-386.
- Kachelrieß, M., Knaup, M., Penßel, C., & Kalender, W. A. (2006). Flying focal spot (FFS) in cone-beam CT. *IEEE transactions on nuclear science*, 53(3), 1238-1247.

- Kalender, W. A. (2006). *Computertomographie: Grundlagen, Gerätetechnologie, Bildqualität, Anwendungen*: Publicis Corporate Publ.
- Kato, E., Fujimoto, S., Takamura, K., Kawaguchi, Y., Aoshima, C., Hiki, M., Kumamaru, K. K., & Daida, H. (2017). Clinical significance of transluminal attenuation gradient in 320-row area detector coronary CT angiography. *Heart and vessels*, 1-8.
- Kern, M. J., Bach, R. G., Mechem, C. J., Caracciolo, E. A., Aguirre, F. V., Miller, L. W., & Donohue, T. J. (1996). Variations in normal coronary vasodilatory reserve stratified by artery, gender, heart transplantation and coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 28(5), 1154-1160.
- Kern, M. J., & Samady, H. (2010). Current concepts of integrated coronary physiology in the catheterization laboratory. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(3), 173-185.
- Kim, H., Vignon-Clementel, I., Coogan, J., Figueroa, C., Jansen, K., & Taylor, C. (2010). Patient-specific modeling of blood flow and pressure in human coronary arteries. *Annals of biomedical engineering*, 38(10), 3195-3209.
- Kim, H. J., Kim, S. M., Choi, J.-H., & Choe, Y. H. (2017). Influence of scan technique on intracoronary transluminal attenuation gradient in coronary CT angiography using 128-slice dual source CT: multi-beat versus one-beat scan. *The international journal of cardiovascular imaging*, 33(6), 937-946.
- Kim, K.-H., Doh, J.-H., Koo, B.-K., Min, J. K., Erglis, A., Yang, H.-M., Park, K.-W., Lee, H.-Y., Kang, H.-J., & Kim, Y.-J. (2014). A novel noninvasive technology for treatment planning using virtual coronary stenting and computed tomography-derived computed fractional flow reserve. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 7(1), 72-78.
- Kim, S. M., Kim, Y. N., & Choe, Y. H. (2013). Adenosine-stress dynamic myocardial perfusion imaging using 128-slice dual-source CT: optimization of the CT protocol to reduce the radiation dose. *The international journal of cardiovascular imaging*, 29(4), 875-884.
- Kitagawa, K., George, R. T., Arbab-Zadeh, A., Lima, J. A., & Lardo, A. C. (2010). Characterization and correction of beam-hardening artifacts during dynamic volume CT assessment of myocardial perfusion. *Radiology*, 256(1), 111-118.
- Ko, B. S., Seneviratne, S., Cameron, J. D., Gutman, S., Crossett, M., Munnur, K., Meredith, I. T., & Wong, D. T. (2016). Rest and stress transluminal attenuation gradient and contrast opacification difference for detection of hemodynamically significant stenoses in patients with suspected coronary artery disease. *The international journal of cardiovascular imaging*, 32(7), 1131-1141.
- Koo, B.-K., Erglis, A., Doh, J.-H., Daniels, D. V., Jegere, S., Kim, H.-S., Dunning, A., DeFrance, T., Lansky, A., & Leipsic, J. (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.
- Koo, H. J., Yang, D. H., Kim, Y.-H., Kang, J.-W., Kang, S.-J., Kweon, J., Kim, H. J., & Lim, T.-H. (2016). CT-based myocardial ischemia evaluation: quantitative angiography, transluminal attenuation gradient, myocardial perfusion, and CT-derived fractional flow reserve. *The international journal of cardiovascular imaging*, 32(1), 1-19.
- Kruk, M., Wardziak, Ł., Demkow, M., Pleban, W., Pręgowski, J., Dzielińska, Z., Witulski, M., Witkowski, A., Rużyłło, W., & Kępka, C. (2016). Workstation-

- based calculation of CTA-based FFR for intermediate stenosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 9(6), 690-699.
- Lardo, A. C., Rahsepar, A. A., Seo, J. H., Eslami, P., Korley, F., Kishi, S., Abd, T., Mittal, R., & George, R. T. (2015). Estimating coronary blood flow using CT transluminal attenuation flow encoding: Formulation, preclinical validation, and clinical feasibility. *Journal of cardiovascular computed tomography*, 9(6), 559-566. e551.
- Leschka, S., Alkadhi, H., Plass, A., Desbiolles, L., Grünenfelder, J., Marincek, B., & Wildermuth, S. (2005). Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience. *European heart journal*, 26(15), 1482-1487.
- Li, Y., Yu, M., Zhang, J., Li, M., Lu, Z., & Wei, M. (2017). Non-invasive imaging of myocardial bridge by coronary computed tomography angiography: the value of transluminal attenuation gradient to predict significant dynamic compression. *European radiology*, 27(5), 1971-1979.
- Lindstaedt, M., Halilcavusogullari, Y., Holland-Letz, T., Bojara, W., Mügge, A., & Germing, A. (2010). Clinical outcome following conservative vs revascularization therapy in patients with stable coronary artery disease and borderline fractional flow reserve measurements. *Clinical cardiology*, 33(2), 77-83.
- Lubbers, M., Coenen, A., Kofflard, M., Bruning, T., Kietselaer, B., Galema, T., Kock, M., Niezen, A., Das, M., & van Gent, M. (2017). Comprehensive Cardiac CT With Myocardial Perfusion Imaging Versus Functional Testing in Suspected Coronary Artery Disease: The Multicenter, Randomized CRESCENT-II Trial. *JACC: Cardiovascular Imaging*.
- Mehra, V. C., Valdiviezo, C., Arbab-Zadeh, A., Ko, B. S., Seneviratne, S. K., Cerci, R., Lima, J. A., & George, R. T. (2011). A stepwise approach to the visual interpretation of CT-based myocardial perfusion. *Journal of cardiovascular computed tomography*, 5(6), 357-369.
- Meijboom, W. B., Meijs, M. F., Schuijf, J. D., Cramer, M. J., Mollet, N. R., van Mieghem, C. A., Nieman, K., van Werkhoven, J. M., Pundziute, G., & Weustink, A. C. (2008). Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *Journal of the American College of Cardiology*, 52(25), 2135-2144.
- Meijboom, W. B., Van Mieghem, C. A., van Pelt, N., Weustink, A., Pugliese, F., Mollet, N. R., Boersma, E., Regar, E., van Geuns, R. J., & de Jaegere, P. J. (2008). Comprehensive assessment of coronary artery stenoses: computed tomography coronary angiography versus conventional coronary angiography and correlation with fractional flow reserve in patients with stable angina. *Journal of the American College of Cardiology*, 52(8), 636-643.
- Meinel, F. G., De Cecco, C. N., Schoepf, U. J., Nance Jr, J. W., Silverman, J. R., Flowers, B. A., & Henzler, T. (2013). First-arterial-pass dual-energy CT for assessment of myocardial blood supply: do we need rest, stress, and delayed acquisition? Comparison with SPECT. *Radiology*, 270(3), 708-716.
- Meinel, F. G., Pugliese, F., Schoepf, U. J., Ebersberger, U., Wichmann, J. L., Lo, G. G., Choe, Y. H., Wang, Y., Segreto, S., & Bamberg, F. (2017). Prognostic value of stress dynamic myocardial perfusion CT in a multicenter population with known or suspected coronary artery disease. *American Journal of Roentgenology*, 208(4), 761-769.
- Meinel, F. G., Wichmann, J. L., Schoepf, U. J., Pugliese, F., Ebersberger, U., Lo, G. G., Choe, Y. H., Wang, Y., Tesche, C., & Segreto, S. (2017). Global quantification of left ventricular myocardial perfusion at dynamic CT imaging:

- Prognostic value. *Journal of cardiovascular computed tomography*, 11(1), 16-24.
- Meyer, M., Nance, J. W., Schoepf, U. J., Moscariello, A., Weininger, M., Rowe, G. W., Ruzsics, B., Kang, D. K., Chiaramida, S. A., & Schoenberg, S. O. (2012). Cost-effectiveness of substituting dual-energy CT for SPECT in the assessment of myocardial perfusion for the workup of coronary artery disease. *European journal of radiology*, 81(12), 3719-3725.
- Miller, J. M., Rochitte, C. E., Dewey, M., Arbab-Zadeh, A., Niinuma, H., Gottlieb, I., Paul, N., Clouse, M. E., Shapiro, E. P., & Hoe, J. (2008). Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *New England Journal of Medicine*, 359(22), 2324-2336.
- Min, J. K., Leipsic, J., Pencina, M. J., Berman, D. S., Koo, B.-K., van Mieghem, C., Erglis, A., Lin, F. Y., Dunning, A. M., & Apruzzese, P. (2012). Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *Jama*, 308(12), 1237-1245.
- Min, J. K., Taylor, C. A., Achenbach, S., Koo, B. K., Leipsic, J., Nørgaard, B. L., Pijls, N. J., & De Bruyne, B. (2015). Noninvasive fractional flow reserve derived from coronary CT angiography: clinical data and scientific principles. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 8(10), 1209-1222.
- Muenzel, D., Kabus, S., Gramer, B., Leber, V., Vembar, M., Schmitt, H., Wildgruber, M., Fingerle, A. A., Rummeny, E. J., & Huber, A. (2013). Dynamic CT perfusion imaging of the myocardium: a technical note on improvement of image quality. *PloS one*, 8(10), e75263.
- Nagata, K., Tanaka, R., Takagi, H., Fusazaki, T., Morino, Y., & Yoshioka, K. (2017). Improved diagnostic performance of transluminal attenuation gradient in combination with morphological evaluation of coronary artery stenosis using 320-row computed tomography. *Japanese journal of radiology*, 1-8.
- Nakanishi, R., Matsumoto, S., Alani, A., Li, D., Kitslaar, P. H., Broersen, A., Koo, B.-K., Min, J. K., & Budoff, M. J. (2015). Diagnostic performance of transluminal attenuation gradient and fractional flow reserve by coronary computed tomographic angiography (FFR CT) compared to invasive FFR: a sub-group analysis from the DISCOVER-FLOW and DeFACTO studies. *The international journal of cardiovascular imaging*, 31(6), 1251-1259.
- Nørgaard, B. L., Gaur, S., Leipsic, J., Ito, H., Miyoshi, T., Park, S.-J., Zvaigzne, L., Tzemos, N., Jensen, J. M., & Hansson, N. (2015). Influence of coronary calcification on the diagnostic performance of CT angiography derived FFR in coronary artery disease: a substudy of the NXT trial. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 8(9), 1045-1055.
- Nørgaard, B. L., Leipsic, J., Gaur, S., Seneviratne, S., Ko, B. S., Ito, H., Jensen, J. M., Mauri, L., De Bruyne, B., & Bezerra, H. (2014). Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: the NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps). *Journal of the American College of Cardiology*, 63(12), 1145-1155.
- Nørgaard, B. L., Leipsic, J., Gaur, S., Seneviratne, S., Ko, B. S., Ito, H., Jensen, J. M., Mauri, L., De Bruyne, B., Bezerra, H., Osawa, K., Marwan, M., Naber, C., Erglis, A., Park, S.-J., Christiansen, E. H., Kaltoft, A., Lassen, J. F., Bøtker, H. E., & Achenbach, S. (2014). Diagnostic Performance of Noninvasive Fractional Flow Reserve Derived From Coronary Computed Tomography Angiography in Suspected Coronary Artery Disease The NXT Trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps). *Journal of the*

- American College of Cardiology*, 63(12), 1145-1155.
doi:10.1016/j.jacc.2013.11.043
- Nørgaard, B. L., Leipsic, J., Koo, B.-K., Zarins, C. K., Jensen, J. M., Sand, N. P., & Taylor, C. A. (2016). Coronary computed tomography angiography derived fractional flow reserve and plaque stress. *Current cardiovascular imaging reports*, 9(1), 2.
- Park, E.-A., Lee, W., Park, S. J., Kim, Y. K., & Hwang, H. Y. (2016). Influence of coronary artery diameter on intracoronary transluminal attenuation gradient during CT angiography. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 9(9), 1074-1083.
- Park, H.-B., Heo, R., ó Hartaigh, B., Cho, I., Gransar, H., Nakazato, R., Leipsic, J., Mancini, G. J., Koo, B.-K., & Otake, H. (2015). Atherosclerotic plaque characteristics by CT angiography identify coronary lesions that cause ischemia: a direct comparison to fractional flow reserve. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 8(1), 1-10.
- Patel, M. R., Dai, D., Hernandez, A. F., Douglas, P. S., Messenger, J., Garratt, K. N., Maddox, T. M., Peterson, E. D., & Roe, M. T. (2014). Prevalence and predictors of nonobstructive coronary artery disease identified with coronary angiography in contemporary clinical practice. *American heart journal*, 167(6), 846-852. e842.
- 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.
- Peng, K., Xu, N., Zhang, L., Xiao, F., Indima, N., Zhang, J., Shen, Y., Peng, W., & Tang, G. (2017). Transluminal attenuation gradient and corrected models in coronary CT angiography for determining stenosis severity: a primary study using dual-source CT. *Clinical Radiology*, 72(6), 508-516.
- Pijls, N., & De Bruyne, B. (1998). Coronary pressure measurement and fractional flow reserve. *Heart*, 80(6), 539-542.
- Pijls, N. H. (2013). Fractional flow reserve to guide coronary revascularization. *Circulation Journal*, 77(3), 561-569.
- Pijls, N. H., Van Gelder, B., Van der Voort, P., Peels, K., Bracke, F. A., Bonnier, H. J., & El Gamal, M. I. (1995). Fractional flow reserve. *Circulation*, 92(11), 3183-3193.
- Pijls, N. H., van Son, J. A., Kirkeeide, R. L., De Bruyne, B., & Gould, K. (1993). Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*, 87(4), 1354-1367.
- Pontone, G., Andreini, D., Guaricci, A. I., Baggiano, A., Fazzari, F., Guglielmo, M., Muscogiuri, G., Berzovini, C. M., Pasquini, A., & Mushtaq, S. (2018). Incremental Diagnostic Value of Stress Computed Tomography Myocardial Perfusion With Whole-Heart Coverage CT Scanner in Intermediate-to High-Risk Symptomatic Patients Suspected of Coronary Artery Disease. *JACC: Cardiovascular Imaging*.
- Rajiah, P., & Maroules, C. D. (2017). Myocardial ischemia testing with computed tomography: emerging strategies. *Cardiovascular diagnosis and therapy*, 7(5), 475.
- Renker, M., Schoepf, U. J., Wang, R., Meinel, F. G., Rier, J. D., Bayer, R. R., Möllmann, H., Hamm, C. W., Steinberg, D. H., & Baumann, S. (2014). Comparison of diagnostic value of a novel noninvasive coronary computed tomography angiography method versus standard coronary angiography for

- assessing fractional flow reserve. *American Journal of Cardiology*, 114(9), 1303-1308.
- Rieber, J., Huber, A., Erhard, I., Mueller, S., Schweyer, M., Koenig, A., Schiele, T. M., Theisen, K., Siebert, U., & Schoenberg, S. O. (2006). Cardiac magnetic resonance perfusion imaging for the functional assessment of coronary artery disease: a comparison with coronary angiography and fractional flow reserve. *European heart journal*, 27(12), 1465-1471.
- Rief, M., Zimmermann, E., Stenzel, F., Martus, P., Stangl, K., Greupner, J., Knebel, F., Kranz, A., Schlattmann, P., & Laule, M. (2013). Computed tomography angiography and myocardial computed tomography perfusion in patients with coronary stents: prospective intraindividual comparison with conventional coronary angiography. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(16), 1476-1485.
- Rinehart, S., Vazquez, G., Qian, Z., Murrieta, L., Christian, K., & Voros, S. (2011). Quantitative measurements of coronary arterial stenosis, plaque geometry, and composition are highly reproducible with a standardized coronary arterial computed tomographic approach in high-quality CT datasets. *Journal of cardiovascular computed tomography*, 5(1), 35-43.
- Ritschl, V., Weigl, R., & Stamm, T. (2016). *Wissenschaftliches Arbeiten und Schreiben: Verstehen, Anwenden, Nutzen für die Praxis*: Springer-Verlag.
- Rodríguez-Granillo, G. A., Carrascosa, P., Cipriano, S., De Zan, M., Deviggiano, A., Capunay, C., & Cury, R. C. (2015). Beam hardening artifact reduction using dual energy computed tomography: implications for myocardial perfusion studies. *Cardiovascular diagnosis and therapy*, 5(1), 79.
- Rodríguez-Granillo, G. A., Rosales, M. A., Degrossi, E., & Rodríguez, A. E. (2010). Signal density of left ventricular myocardial segments and impact of beam hardening artifact: implications for myocardial perfusion assessment by multidetector CT coronary angiography. *The international journal of cardiovascular imaging*, 26(3), 345-354.
- Rossi, A., Dharampala, A., Wragg, A., Davies, L. C., van Geuns, R. J., Anagnostopoulos, C., Klotz, E., Kitslaar, P., Broersen, A., & Mathur, A. (2013). Diagnostic performance of hyperaemic myocardial blood flow index obtained by dynamic computed tomography: does it predict functionally significant coronary lesions? *European Heart Journal—Cardiovascular Imaging*, 15(1), 85-94.
- Rossi, A., Merkus, D., Klotz, E., Mollet, N., de Feyter, P. J., & Krestin, G. P. (2014). Stress myocardial perfusion: imaging with multidetector CT. *Radiology*, 270(1), 25-46.
- Salerno, M., & Beller, G. A. (2009). Noninvasive assessment of myocardial perfusion. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 2(5), 412-424.
- Schwarz, F., Hinkel, R., Baloch, E., Marcus, R. P., Hildebrandt, K., Sandner, T. A., Kupatt, C., Hoffmann, V., Wintersperger, B. J., & Reiser, M. F. (2013). Myocardial CT perfusion imaging in a large animal model: comparison of dynamic versus single-phase acquisitions. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 6(12), 1229-1238.
- Secchi, F., Ali, M., Faggiano, E., Cannao, P. M., Fedele, M., Tresoldi, S., Di Leo, G., Auricchio, F., & Sardanelli, F. (2016). Fractional flow reserve based on computed tomography: an overview. *European Heart Journal Supplements*, 18(suppl_E), E49-E56.
- Seitun, S., Morelli, M. C., Budaj, I., Boccacini, S., Pregliasco, A. G., Valbusa, A., Cademartiri, F., & Ferro, C. (2016). Stress computed tomography myocardial

- perfusion imaging: a new topic in cardiology. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 69(2), 188-200.
- Sharma, R. K., Arbab-Zadeh, A., Kishi, S., Chen, M. Y., Magalhães, T. A., George, R. T., Dewey, M., Rybicki, F. J., Kofoed, K. F., & De Roos, A. (2015). Incremental diagnostic accuracy of computed tomography myocardial perfusion imaging over coronary angiography stratified by pre-test probability of coronary artery disease and severity of coronary artery calcification: The CORE320 study. *International Journal of Cardiology*, 201, 570-577.
- Song, I., Yi, J. G., Park, J. H., Kim, M. Y., Shin, J. K., & Ko, S. M. (2018). Diagnostic performance of static single-scan stress perfusion cardiac computed tomography in detecting hemodynamically significant coronary artery stenosis: a comparison with combined invasive coronary angiography and cardiovascular magnetic resonance-myocardial perfusion imaging. *Acta Radiologica*, 0284185117752553.
- Sørgaard, M. H., Linde, J. J., Kühl, J. T., Kelbæk, H., Hove, J. D., Fornitz, G. G., Jørgensen, T. B., Heitmann, M., Kragelund, C., & Hansen, T. F. (2017). Value of Myocardial Perfusion Assessment With Coronary Computed Tomography Angiography in Patients With Recent Acute-Onset Chest Pain. *JACC: Cardiovascular Imaging*.
- Statistisches Bundesamt. (2017). Todesursachen in Deutschland. Retrieved from www.destatis.de website: doi:https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400157004.pdf?__blob=publicationFile
- Stuijzand, W. J., Danad, I., Raijmakers, P. G., Marcu, C. B., Heymans, M. W., van Kuijk, C. C., van Rossum, A. C., Nieman, K., Min, J. K., & Leipsic, J. (2014). Additional value of transluminal attenuation gradient in CT angiography to predict hemodynamic significance of coronary artery stenosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 7(4), 374-386.
- Tesche, C., De Cecco, C. N., Caruso, D., Baumann, S., Renker, M., Mangold, S., Dyer, K. T., Varga-Szemes, A., Baquet, M., & Jochheim, D. (2016). Coronary CT angiography derived morphological and functional quantitative plaque markers correlated with invasive fractional flow reserve for detecting hemodynamically significant stenosis. *Journal of cardiovascular computed tomography*, 10(3), 199-206.
- Thelen, M., Erbel, R., Kreitner, K., & Barkhausen, J. (2007). Bildgebende Kardiagnostik. In: Georg Thieme Verlag.
- Tonino, P. A., Fearon, W. F., De Bruyne, B., Oldroyd, K. G., Leeser, M. A., Ver Lee, P. N., MacCarthy, P. A., van't Veer, M., & Pijls, N. H. (2010). Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study: fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(25), 2816-2821.
- Tu, S., Barbato, E., Köszegi, Z., Yang, J., Sun, Z., Holm, N. R., Tar, B., Li, Y., Rusinaru, D., & Wijns, W. (2014). Fractional flow reserve calculation from 3-dimensional quantitative coronary angiography and TIMI frame count: a fast computer model to quantify the functional significance of moderately obstructed coronary arteries. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 7(7), 768-777.
- Wang, Y., Qin, L., Shi, X., Zeng, Y., Jing, H., Schoepf, U. J., & Jin, Z. (2012). Adenosine-stress dynamic myocardial perfusion imaging with second-generation dual-source CT: comparison with conventional catheter coronary

- angiography and SPECT nuclear myocardial perfusion imaging. *American Journal of Roentgenology*, 198(3), 521-529.
- WHO. (2014). *Global status report on noncommunicable diseases 2014*: World Health Organization.
- Wilson, P. W., D'Agostino, R. B., Levy, D., Belanger, A. M., Silbershatz, H., & Kannel, W. B. (1998). Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*, 97(18), 1837-1847.
- Wilson, P. W., Garrison, R. J., Castelli, W. P., Feinleib, M., McNamara, P. M., & Kannel, W. B. (1980). Prevalence of coronary heart disease in the Framingham Offspring Study: role of lipoprotein cholesterols. *The American journal of cardiology*, 46(4), 649-654.
- Wong, D. T., Ko, B. S., Cameron, J. D., Leong, D. P., Leung, M. C., Malaiapan, Y., Nerlekar, N., Crossett, M., Troupis, J., & Meredith, I. T. (2014). Comparison of diagnostic accuracy of combined assessment using adenosine stress computed tomography perfusion+ computed tomography angiography with transluminal attenuation gradient+ computed tomography angiography against invasive fractional flow reserve. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(18), 1904-1912.
- Wong, D. T., Ko, B. S., Cameron, J. D., Nerlekar, N., Leung, M. C., Malaiapan, Y., Crossett, M., Leong, D. P., Worthley, S. G., & Troupis, J. (2013). Transluminal attenuation gradient in coronary computed tomography angiography is a novel noninvasive approach to the identification of functionally significant coronary artery stenosis: a comparison with fractional flow reserve. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(12), 1271-1279.
- Yang, F., Dong, J., Wang, W., Wang, X., Fu, X., Kumar, N. C., & Zhang, T. (2017). Evaluation of stenosis severity of coronary calcified lesions using transluminal attenuation gradient: clinical application of 320-row volume CT. *Minerva medica*, 108(4), 305-316.
- Yoon, Y. E., Choi, J.-H., Kim, J.-H., Park, K.-W., Doh, J.-H., Kim, Y.-J., Koo, B.-K., Min, J. K., Erglis, A., & Gwon, H.-C. (2012). Noninvasive diagnosis of ischemia-causing coronary stenosis using CT angiography: diagnostic value of transluminal attenuation gradient and fractional flow reserve computed from coronary CT angiography compared to invasively measured fractional flow reserve. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 5(11), 1088-1096.
- Yu, M., Zhang, Y., Li, Y., Li, M., Li, W., & Zhang, J. (2017). Assessment of Myocardial Bridge by Cardiac CT: Intracoronary Transluminal Attenuation Gradient Derived from Diastolic Phase Predicts Systolic Compression. *Korean journal of radiology*, 18(4), 655-663.
- Zarins, C. K., Taylor, C. A., & Min, J. K. (2013). Computed fractional flow reserve (FFTCT) derived from coronary CT angiography. *Journal of cardiovascular translational research*, 6(5), 708-714.
- Zheng, M., Wei, M., Wen, D., Zhao, H., Liu, Y., Li, J., & Li, J. (2015). Transluminal attenuation gradient in coronary computed tomography angiography for determining stenosis severity of calcified coronary artery: a primary study with dual-source CT. *European radiology*, 25(5), 1219-1228.

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:..... - 36 -

Rekonstruktion der Gefäßquerschnitte im Abstand von 3 mm. Links: Die weißen Querstriche markieren die Position der Querschnitte durch das Gefäß. Rechts: Der Querschnitt ist mit einer ROI markiert, der Flächeninhalt und der Dichtewert mit Standardabweichung werden angezeigt.

Abbildung 2:..... - 36 -

A) Segmentierung der rechten Koronararterie. Im Lumen des Gefäßes sind zwei Stents erkennbar. Die weißen Striche entsprechen den rekonstruierten Querschnitten.

B) Bestimmung des Transluminal Attenuation Gradient. Auf der x-Achse ist der Abstand vom Gefäßabgang aufgetragen, auf der y-Achse ist der Dichtewert in HU aufgetragen. Die gepunktete Linie stellt den linearen Regressionskoeffizienten und somit den Transluminal Attenuation Gradient dar. Der Wert des TAG beträgt -3,44. Durch die einliegenden Stents kommt es zu einer starken Schwankung in den Dichtewerten.

Abbildung 3:..... - 37 -

A) Segmentierung einer rechten Koronararterie. Der Pfeil zeigt auf eine Stenose deren hämodynamische Relevanz geprüft werden soll. Die weißen Striche entsprechen den rekonstruierten Querschnitten.

B) Im Diagramm sind die Dichtewerte in HU auf der y-Achse gegen den Abstand vom Ursprung des Gefäßes auf der x-Achse aufgetragen. Der Wert des TAG beträgt -1,51.

Abbildung 4:..... - 37 -

A) Segmentierung des Ramus interventricularis anterior. Es sind deutlich Kalkplaques im gesamten Gefäßverlauf zu erkennen. Die weißen Striche entsprechen den rekonstruierten Querschnitten.

B) Ermittlung des TAG. Der Abstand vom Ostium ist gegen den Dichtewert aufgetragen. Der TAG entspricht der gepunkteten Linie. Der Wert beträgt -2,54. Aufgrund der Verkalkungen des Gefäßes sind starke Schwankungen des Dichtewertes zu erkennen.

Abbildung 5:..... - 39 -

Einteilung des Myokards in 17 Segmente.(Cerqueira et al., 2002)

Abbildung 6:..... - 44 -

ROC-Kurve des Transluminal Attenuation Gradient. Die Sensitivität auf der y-Achse ist gegen die Falsch-Negativ-Rate auf der x-Achse aufgetragen. Die treppenartig ansteigende Kurve entspricht der ROC-Kurve. Die Kurve liegt deutlich über der Diagonalen gestrichelten Linie, die dem Zufall entspricht.

Abbildung 7:..... - 45 -

ROC-Kurve des Parameters MBF. Die Sensitivität auf der y-Achse ist gegen die Falsch-Positiv-Rate (bzw. 1-Spezifität) auf der x-Achse aufgetragen. Die gestrichelte Winkelhalbierende entspricht einer Zufallsmethode.

Abbildung 8:..... - 46 -

ROC-Kurve für den Parameter Peak Enhancement (PE). Die Sensitivität in Abhängigkeit von der Falsch-Positiv-Rate wird dargestellt.

Abbildung 9:..... - 46 -

Vergleich der ROC-Kurven der Parameter MBF und TAG. Die Sensitivität auf der y-Achse ist gegen die Falsch-Positiv-Rate auf der x-Achse aufgetragen. Die ROC-Kurve des MBF verläuft in allen Abschnitten weiter entfernt von der Winkelhalbierenden als die ROC-Kurve des TAG. Dies verdeutlicht die höhere diagnostische Wertigkeit des MBF im Vergleich zum TAG.

Abbildung 10:..... - 47 -

Vergleich der ROC-Kurven der Parameter PE und TAG. Die Sensitivität auf der y-Achse ist gegen 1-Spezifität auf der x-Achse aufgetragen. Die Kurve des Parameters PE verläuft in weiten Abschnitten weiter von der Winkelhalbierenden entfernt als die ROC-Kurve des Transluminal Attenuation Gradient. Dies illustriert die höhere diagnostische Wertigkeit des Parameters PE

Abbildung 11:..... - 48 -

- A) In der CT-Angiographie sind Wandunregelmäßigkeiten mit fraglicher hämodynamischer Relevanz zu erkennen (Pfeil).
- B) In der Perfusionsuntersuchung zeigt sich ein korrespondierender Perfusionsdefekt (Pfeil) der noch deutlicher in der farbkodierten Darstellung des Parameters Peak Enhancement sichtbar ist (C)
- C) Die farbkodierte Darstellung des Parameters Peak Enhancement zeigt einen Perfusionsdefekt in blauer Farbe
- D) Die invasive Koronarangiographie zeigt eine hämodynamisch relevante Stenose der LAD (50 %) (Pfeil).
- E) Segmentierung des Ramus interventricularis anterior
- F) Der TAG liegt mit 1,51 genau beim ermittelten Grenzwert ab dem von einer hämodynamischen Relevanz ausgegangen werden kann.

Abbildung 12:..... - 49 -

76-jähriger Patient.

- A) Die invasive Koronarangiographie zeigt eine distale Stenose der RCA im Bereich der RIPO
- B) Zusätzlich zeigt sich eine proximale Stenose der LAD, die außerdem eine weitere Stenose und einen fadenförmigen Verlauf sowie einen distalen Verschluss zeigt (Pfeile).
- C)-E) In der CT-Perfusionsuntersuchung sieht man korrespondierend dazu einen Perfusionsdefekt im Apex und im Septum (Pfeile).

- F) Segmentierung des Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie
- G) Segmentierung der rechten Koronararterie.
- H) Der TAG zeigt eine relevante Stenose der LAD
- I) Der Wert des TAG spricht für eine hämodynamisch relevante Stenose der RCA.

Abbildung 13:..... - 50 -

77 jähriger Patient:

- A) Die invasive Koronarangiographie zeigt eine Stenose der LAD (Pfeil).
- B) Auch in der Koronarangiographie der RCA zeigt sich eine hämodynamisch relevante Stenose,
- C)-E) In der CT-Perfusionsuntersuchung sind korrespondierende Perfusionsdefekte des Septums und Apex sowie des Papillarmuskels zu sehen (Pfeile).
- F) Der Wert des TAG zeigt eine relevante Stenose der LAD.
- G) Der Transluminal Attenuation Gradient zeigt auch für die RCA eine hämodynamisch relevante Stenose.
- H) Segmentierung der LAD.
- I) Bei der Stenose der RCA handelt es sich um eine Re-Stenose nach PTCA. In der Segmentierung sind zwei Stents erkennbar (Pfeile).

Abbildung 14:..... - 51 -

63 jähriger Patient:

- A) Die invasive Koronarangiographie zeigt einen kompletten Verschluss der RCA (Pfeil) der durch eine große Kollaterale überbrückt wird. B) In der CT Perfusionsuntersuchung zeigt sich ein korrespondierender Perfusionsdefekt der Hinterwand (Pfeil).
- C) Segmentierung der größten Kollaterale der RCA.
- D) Der Transluminal Attenuation Gradient zeigt ebenfalls eine hämodynamisch relevante Stenose, wobei die Segmentierung der größten Kollaterale folgt

Abbildung 15:..... - 52 -

- 75-jähriger Patient:
- A) Die invasive Angiographie zeigt eine normale RCA.
 - B) In der Koronarangiographie ist eine koronare Herzerkrankung der LAD sichtbar
 - C) Der Perfusionsdefekt (Pfeil) entspricht der Stenose der LAD.
 - D) Segmentierung der RCA.
 - E) Der TAG zeigt eine hämodynamisch relevante Stenose der LAD.
 - F) Für die RCA zeigt der TAG keinen Hinweis auf eine relevante Stenose

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Studienteilnehmer	- 43 -
Tabelle 2: Klinische Merkmale der Studienteilnehmer	- 43 -

11 Danksagung

Herrn Professor Ernst J. Rummeny danke ich für die Übernahme der Arbeit am Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München.

Ganz besonders herzlich danke ich Herrn Professor Armin Huber für die Überlassung des Themas, die freundliche Anleitung sowie für die vielen wertvollen Anregungen und die große Hilfestellung in fachlichen Fragen.

Frau Dr. Bettina Gramer danke ich herzlich für die Hilfestellung in fachlichen Fragen und die Unterstützung als Mentorin.

Meiner Familie danke ich herzlich für die großzügige Unterstützung und den jederzeit gewährten Rückhalt.

12 Anhang

Teile der Arbeit wurden im Rahmen folgender Kongressbeiträge veröffentlicht:

Gramer, B. M., Baur, I. D., Rasper, M., Leber, A., Rieber, J., Hoffmann, E., Rummeny, E. J., & Huber, A. M. (2016). Dynamic first pass CT perfusion imaging of the myocardium vs. intracoronary transluminal attenuation gradient in coronary CT angiography for the assessment of coronary artery stenosis. *Journal of cardiovascular computed tomography*, 10(2), e11-e12. DOI: 10.1016/j.jcct.2015.12.031

I. D. Baur, B. M. Gramer, M. Rasper, A. Leber, J. Rieber, E. Hoffmann, M. Vembar, E. J. Rummeny, A. Huber;
CT perfusion imaging of the myocardium vs. Intracoronary transluminal attenuation gradient in coronary CT angiography for the assessment of coronary artery stenosis
Poster No.: C-1233; Congress: ECR 2015; Type: Scientific Exhibit
DOI: 10.1594/ecr2015/C-1233

B. M. Gramer, I. D. Baur, M. Rasper, V. Renz, A. Leber, M. Vembar, E. J. Rummeny, A. Huber
Dynamic first pass CT perfusion imaging of the myocardium vs. intracoronary transluminal attenuation gradient in coronary CT angiography for the assessment of coronary artery stenosis
Poster No.: B-0754; Congress: ECR 2015; Type: Scientific Paper
DOI:10.1594/ecr2015/B-0754