

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim  
Medizinischen Fakultät Mannheim  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Martin Borggrefe)

**Diagnostischer Wert der Dual-Energy-CT basierten Evaluierung  
der Myokardperfusion  
bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades  
der  
Medizinischen Fakultät Mannheim  
der Ruprecht-Karls-Universität  
zu  
Heidelberg

vorgelegt von  
Marlon Rutsch

aus  
Heidelberg  
2019

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd  
Referent: Prof. Dr. med. Ibrahim Akin

**Zum Dank der grenzenlosen Unterstützung,  
widme ich diese Arbeit meinen Eltern.**

# INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>6</b>
<b>1 EINLEITUNG.....</b>	<b>7</b>
1.1 Die koronare Herzkrankheit (KHK) .....	7
1.2 Technische Entwicklung der kardialen Bildgebung mittels Computertomographie (CT).....	10
1.3 Koronare CT-Angiographie (cCTA) bei Verdacht auf KHK .....	11
1.4 Myokardiale Perfusionsbildgebung mittels Computertomographie (CT).....	13
1.4.1 CT Myokardperfusion (CTMP) mittels Dual-Energy-CT (DECT-P) ....	14
1.4.2 DECT-P-Protokoll .....	16
1.4.3 Strahlenbelastung der DECT-P .....	17
1.5 Problemstellung, Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit .....	18
<b>2 MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>20</b>
2.1 Studienkonzeption .....	20
2.2 Einschlussprozess und Patientenpopulation .....	21
2.3 CT-Protokoll .....	25
2.4 CT-Bildanalyse .....	27
2.5 Invasive Koronarangiographie (ICA) mit Messung der fraktionellen Flussreserve (FFR) .....	28
2.6 Methodik bei der Analyse der Ergebnisse .....	30
2.6.1 Hypothese 1 .....	30
2.6.2 Hypothese 2 .....	31
2.7 Statistik.....	31
<b>3 ERGEBNISSE.....</b>	<b>33</b>

3.1	Patientenkollektiv.....	33
3.2	Ergebnisse der CT-Untersuchung .....	35
3.3	Strahlendosis und Kontrastmittelmenge der CT-Untersuchung.....	36
3.4	Ergebnisse der ICA .....	36
3.5	Strahlendosis und Kontrastmittelmenge der ICA.....	37
3.6	Diagnostische Genauigkeit der DECT-P .....	37
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>42</b>
4.1	Diagnostische Genauigkeit.....	43
4.2	Patientenkollektiv.....	44
4.3	Ruhe, Stress und Spätphasenakquisition und deren Notwendigkeit .....	45
4.4	Strahlenbelastung.....	47
4.5	Perfusionsdefizite in der DECT-P.....	48
4.6	DECT-P im diagnostischen Alltag.....	51
4.7	Schlussfolgerung.....	55
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>56</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>58</b>
<b>7</b>	<b>EIGENE PUBLIKATIONEN.....</b>	<b>72</b>
<b>8</b>	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>74</b>
<b>9</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>75</b>

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

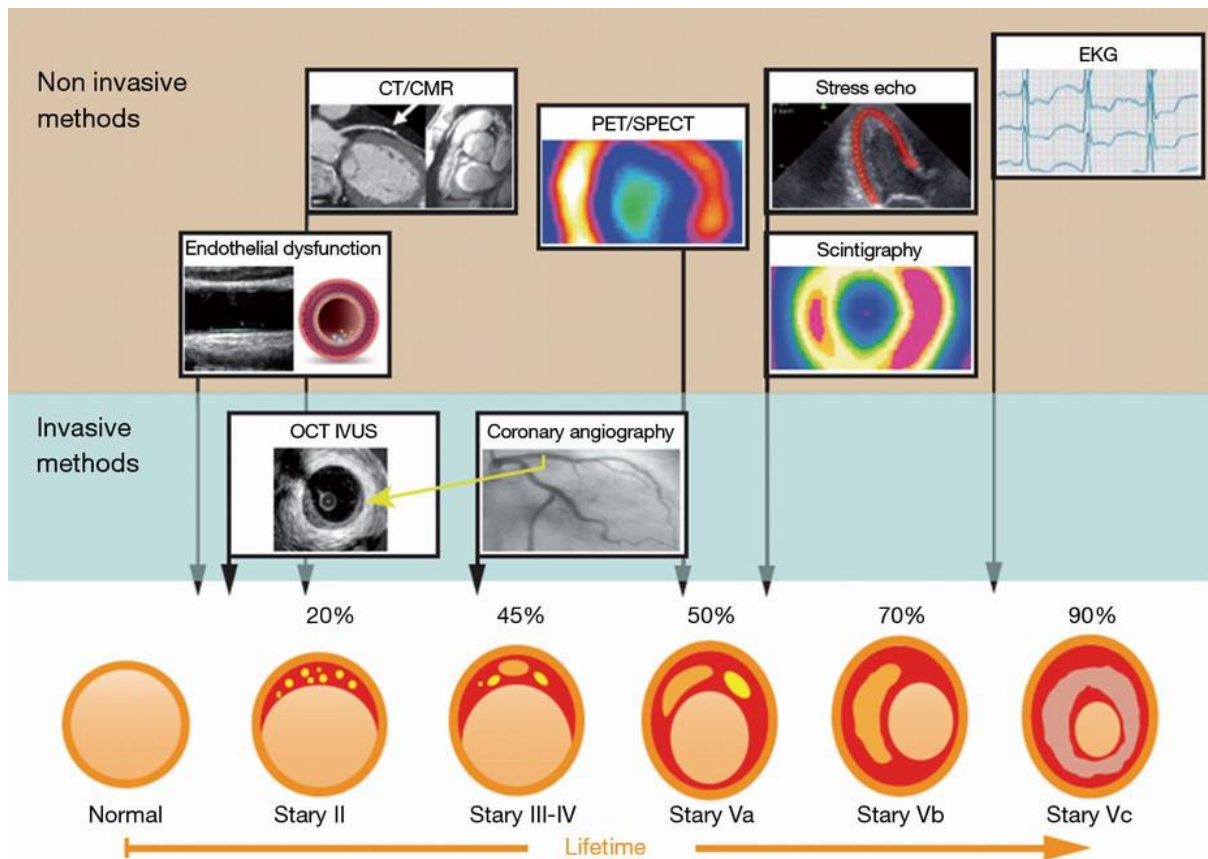
AHA	American Heart Association
AP	Angina pectoris
BMI	Body-Mass-Index
cCTA	koronare CT-Angiographie
cMR	kardiale Magnetresonanztomographie
CT	Computertomographie
CT-FFR	CT basierte fraktionelle Flussreserve
CTMP	CT Myokardperfusion
DECT	Dual-Energy CT
DECT-P	Dual-Energy CT Myokardperfusion
DLP	Dosis-Längen-Produkt
DSCT	Dual-Source CT
EKG	Elektrokardiogramm
FFR	fraktionelle Flussreserve
HU	Hounsfield Units
ICA	invasive Koronarangiographie
KHK	koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel
LAD	left anterior descending coronary artery, Ramus interventricularis
LCX	left circumflex coronary artery, Ramus circumflexus
MDCT	Multi-Detektor-CT
NPV	negativ prädiktiver Wert
PCI	perkutane Koronarintervention
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PPV	positiv prädiktiver Wert
RCA	right coronary artery
SECT	Single-Energy CT
SECT-P	Single-Energy CT Myokardperfusion
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
VNC	virtual non-contrast
VTW	Vortestwahrscheinlichkeit

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Die koronare Herzkrankheit (KHK)

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen weltweit die häufigste Todesursache dar. Im Jahr 2015 sind 17,7 Millionen Menschen an den Folgen kardiovaskulärer Erkrankungen wie Myokardinfarkt oder Schlaganfall gestorben, das entspricht 31% aller Todesfälle. Aufgrund von zunehmender Adipositas, mangelnder Bewegung, ungesunder Ernährung und steigender Lebenserwartung wird prognostiziert, dass die Prävalenz der kardiovaskulären Erkrankungen und die damit einhergehenden Todesfälle in der Zukunft ansteigen werden <sup>1</sup>.

Die stabile koronare Herzerkrankung (KHK) ist geprägt von einem temporären und reversiblen Missverhältnis zwischen myokardialem Blutangebot und Bedarf. Sigwart et al. beschrieben bereits 1984 im Rahmen von Ballondilatationen die Prozesse in stenosierten Koronararterien als Ischämiekaskade: Morphologisch verengte Koronargefäße (**Abbildung 1**) verursachen Perfusionsstörungen, gefolgt von einer inadäquaten Versorgung des distalen myokardialen Versorgungsgebietes. Dies führt zunächst zu Relaxationsstörungen im Rahmen einer diastolischen Dysfunktion und im nächsten Schritt zu systolischen Kontraktionsstörungen. Wirken sich diese Phänomene auf die globale linksventrikuläre Funktion aus, folgt über einen Anstieg des Füllungsdruckes und einer Erhöhung der Vorlast eine verminderte Pumpleistung. Dies lässt sich im Elektrokardiogramm (EKG) als Endstreckenveränderungen unter Belastung erkennen, letztendlich gefolgt von subjektiven Beschwerden des Patienten <sup>2</sup>. Diese Episoden sind klinisch oft vorübergehend mit einer Angina pectoris (AP) Symptomatik verbunden. Auslöser sind gewöhnlich körperliche oder emotionale Belastung, sowie Stress <sup>3</sup>.



**Abbildung 1:** Darstellung verschiedener invasiver und nicht-invasiver Verfahren zur Diagnostik der KHK in Abhängig der Ausprägung entsprechend der Stary-Klassifikation <sup>4</sup>. CMR: kardiale Magnetresonanztomographie; CT: Computertomographie; EKG: Elektrokardiogramm; IVUS: intravaskulärer Ultraschall; OCT: optische Kohärenztomografie; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; SPECT: Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie.

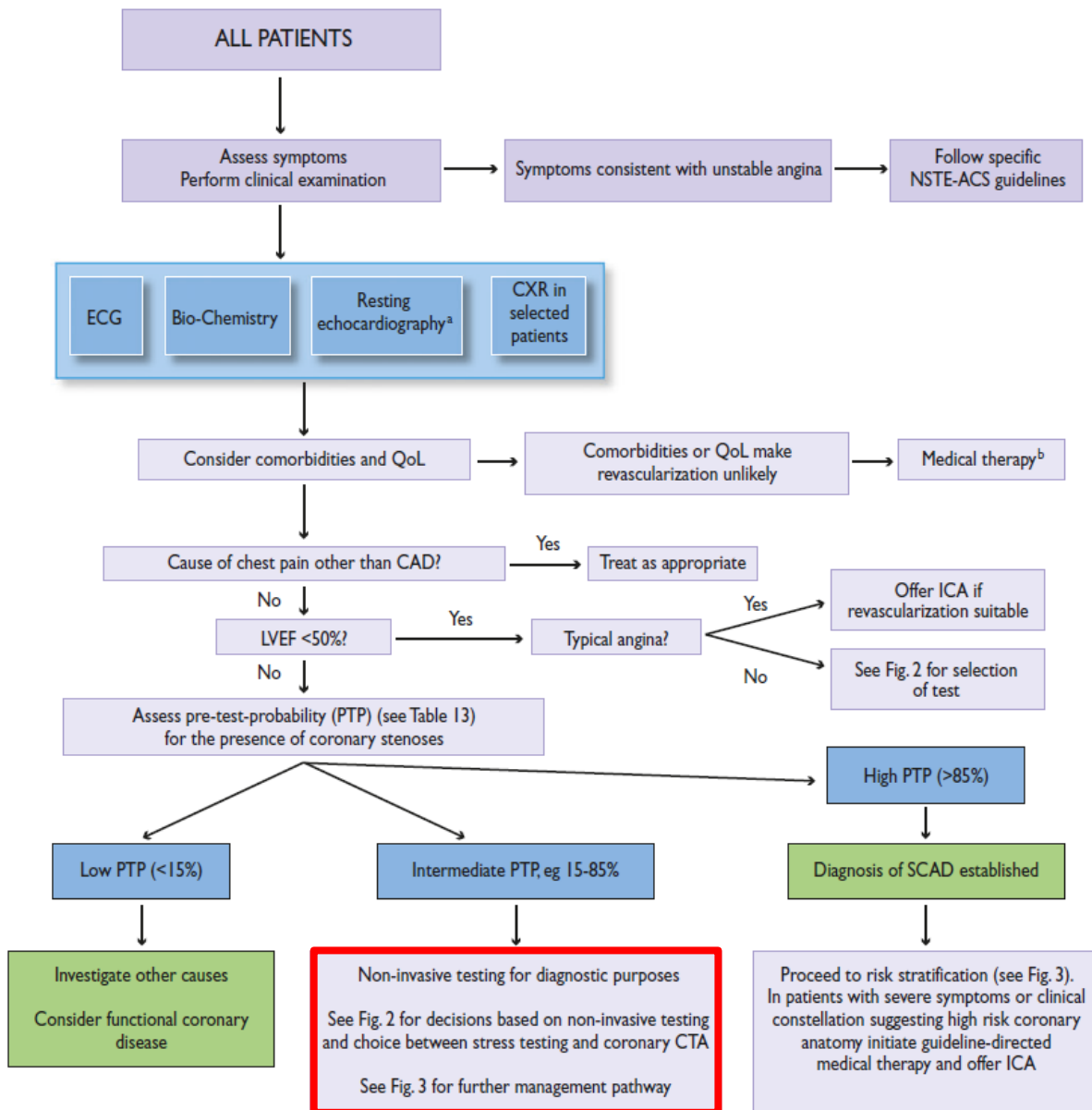
Der Übergang der stabilen KHK zur instabilen KHK zeichnet sich durch die fehlende Konstanz der Symptomatik aus. Ist die stabile KHK immer wieder unter annähernd gleichen Bedingungen reproduzierbar, ist die instabile KHK durch neu auftretende oder sich aggravierende AP Beschwerden definiert <sup>3</sup>.

Die herausragende epidemiologische Bedeutung kardiovaskulärer Erkrankungen verdeutlicht die Notwendigkeit präventiver Maßnahmen, präziser diagnostischer Verfahren und einer frühzeitigen Therapie. Hier sind das persönliche Risikoprofil des Patienten, die Ausprägung möglicher Symptome, der Progress der Krankheit, Risiken der diagnostischen Verfahren sowie die praktikable Durchführung des diagnostischen Verfahrens im klinischen Alltag von hoher Bedeutung.

Einleitend ist zu erwähnen, dass die konventionelle Methode zur Diagnostik der KHK die invasive Koronarangiographie (ICA) darstellt. Alternative nicht-invasive Verfahren wie die koronare CT-Angiographie (cCTA) sind aktuell gemäß Leitlinien nur für ein Patientenkollektiv mit niedriger bis mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit (VTW) bei



vermuteter KHK empfohlen (**Abbildung 2**) und haben ihren Stellenwert vor allem beim Ausschluss der KHK <sup>3, 5, 6</sup>.



**Abbildung 2:** Leitliniengerechtes diagnostisches Vorgehen bei Patienten mit vermuteter KHK <sup>3</sup>. CAD = koronare Herzkrankheit; CTA: koronare CT-Angiographie; CXR: Thoraxröntgen; ECG: Elektrokardiogramm; ICA: invasive Koronarangiographie; QoL: Lebensqualität; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; PTP: Vortestwahrscheinlichkeit; SCAD: stabile koronare Herzkrankheit **a**: Kann bei sehr jungen und gesunden Patienten entfallen, wenn ein hochgradiger Verdacht auf das Vorliegen einer extrakardialen Ursache des Brustschmerzes besteht. Kann bei multimorbiden Patienten auch entfallen, bei denen das Ergebnis der Echo-Untersuchung keinen Einfluss auf das weitere Patientenmanagement hat. **b**: Wenn die Diagnose zweifelhaft ist, kann es vernünftig sein, eine Diagnose mit pharmakologischer Belastungsbildgebung vor Therapiebeginn zu sichern.

Durch die Tatsache, dass die cCTA alleinig nur anatomische Informationen liefert, ist die Strahlendosis gegenüber der ICA verhältnismäßig hoch. Additive Verfahren zur

cCTA, die aktuell Gegenstand der Forschung sind, generieren jedoch einen nicht unerheblichen diagnostischen Mehrwert. Eines dieser Verfahren, die Perfusionsbildgebung mittels Dual-Energy-CT (DECT-P), wird im Rahmen dieser Arbeit anhand konkreter Fragestellungen genauer untersucht.

## **1.2 Technische Entwicklung der kardialen Bildgebung mittels Computertomographie (CT)**

Die Bildgebung des Herzens stellt besondere Anforderungen an die zeitliche und räumliche Auflösung. Zum einen handelt es sich bei dem Herz um ein sich bewegendes Organ, zum anderen sind bedeutsame Strukturen, wie beispielsweise die Koronargefäße im Durchmesser mit wenigen Millimetern sehr klein. Die klinische Relevanz der Darstellung der Koronargefäße mittels Computertomographie (CT), die cCTA (**Abbildung 3, Bild A**), gewann durch die Einführung der Multi-Detektor-CT (MDCT) ab 1990 an Bedeutung. Heutzutage finden CT-Systeme mit bis zur 2x192 Zeilen im klinischen Alltag Anwendung, die niedrige Aufnahmezeiten und eine sehr hohe räumliche Auflösung ermöglichen.

Auch im Bereich der Röhrentechnologie konnten durch die Dual-Energy-CT-Technik (DECT) wichtige Fortschritte bei der kardio-vaskulären Bildgebung erzielt werden. Bei DECT handelt es sich um zwei unterschiedliche Röhrenspannungen, die eine genauere Differenzierung des zu untersuchenden Gewebes ermöglichen <sup>7</sup>. Eine Variante der DECT aus Sicht der Gerätekonfiguration ist die Dual-Source-CT (DSCT). DSCT beinhalten zwei Röhren und Detektoren, die im 90 Grad Winkel angeordnet sind. Aktuell befindet sich die dritte Generation DSCT im klinischen Einsatz, die bezüglich der Größe des Messfeldes kontinuierliche Steigerungen von ursprünglich 25 cm bis aktuell 35 cm vorweisen können <sup>7</sup>. Auch im Bereich der zeitlichen Auflösung sind erhebliche Fortschritte zu verzeichnen. Im Rahmen der klinischen Anwendung sind mit DSCT Aufnahmezeiten von weniger als 100 ms für eine Rotation des kompletten Röhren-Detektor-Systems realisierbar, was die Untersuchung von Patienten mit Arrhythmien und hoher Herzfrequenz verlässlich ermöglicht <sup>8</sup>. DSCT der dritten Generation arbeiten bereits im Bereich von 66 ms <sup>9</sup>.

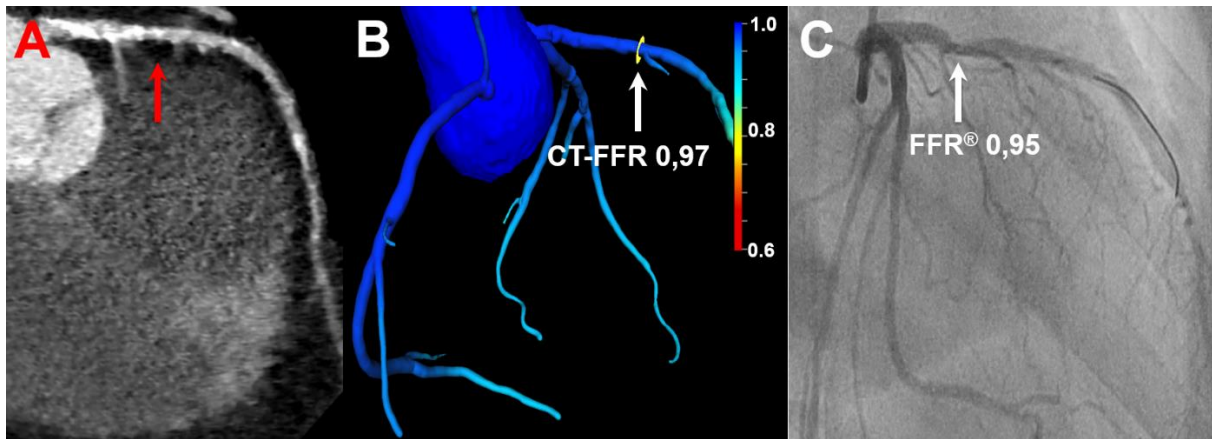
Von der cCTA ist das Kalzium-Scoring mittels CT abzugrenzen. Hierbei handelt es sich um die Quantifizierung der Kalklast von Koronargefäßen und nicht wie bei der cCTA

um deren anatomische Darstellung und Morphologie. Das Kalzium-Scoring wird heute in der Regel als Risikoeinschätzung gemeinsam mit der cCTA durchgeführt <sup>8</sup>.

Aufgrund der schnellen technischen Entwicklung etablierte sich die Computertomographie zu einer nicht-invasiven Bildgebungsmethode für die Morphologie des Herzens <sup>10</sup>. Nach kontinuierlichen Fortschritten bei der räumlichen und zeitlichen Auflösung konnte auch die Strahlendosis durch neue Protokolle erheblich reduziert werden und bewegt sich im Rahmen klinischer Studien unterhalb von 1,0 mSv für cCTA-Untersuchungen <sup>11</sup>. Gegenstand der aktuellen Forschung sind additive, funktionelle und morphologische Analysen wie beispielsweise die Plaque Charakterisierung, die myokardiale Perfusion oder die Messung der fraktionellen Flussreserve (FFR) mittels CT (CT-FFR) (**Abbildung 3, Bild B**).

### 1.3 Koronare CT-Angiographie (cCTA) bei Verdacht auf KHK

Ungeachtet der Vorteile wie die fehlende Invasivität und die kurze Untersuchungsdauer stellt die cCTA nur eine von zahlreichen klinisch erprobten Methoden dar um Koronargefäße zu untersuchen. Obwohl bemerkenswerte Fortschritte der Computertomographie in der Evaluierung funktioneller Parameter existieren <sup>12-14</sup>, beschränkt sich die aktuelle Indikation vor allem auf die anatomische und morphologische Untersuchung der Gefäße. Vor allem beim Ausschluss der KHK spielt die cCTA unter Berücksichtigung entsprechender Leitlinien im klinischen Alltag eine entscheidende Rolle <sup>3, 6, 15</sup>. Grund hierfür ist die hohe Sensitivität der cCTA (95-99%) <sup>3</sup> und ein negativ prädiktiver Wert (NPV) von annähernd 100% <sup>8</sup>, bei jedoch nur mäßiger Spezifität (64-83%) <sup>3</sup>. Einen Grund für die niedrigere Spezifität ist die generelle Tendenz, Koronarstenosen in der cCTA in ihrem Ausmaß zu überschätzen, was zu falsch-positiven Ergebnissen führt. Vor allem verkalkte Stenosen führen über das s.g. „blooming“ zu einer Überschätzung <sup>8</sup> (**Abbildung 3, Bild A**).



**Abbildung 3:** Fall eines 58-jährigen Patienten mit atypischen AP-Beschwerden und einer VTW von 20%. **A:** Multiplanare Reformation der cCTA-Akquisition zeigt eine schwerwiegende langstreckige Stenosierung der proximalen left anterior descending coronary artery (LAD) durch kalzifizierte Plaques (Pfeil). **B:** Korrespondierende on-site CT-FFR Berechnung (Syngo VE36A, Siemens Healthineers; Siemens cFFR 3.1) der mittels cCTA identifizierten Stenose resultiert in einem CT-FFR Wert von 0,97. **C:** ICA des gleichen Patienten zeigt eine Stenosierung der proximalen LAD mit einem FFR Wert von 0,95. Der FFR Wert von 0,95 weist keine hämodynamisch relevante Stenose nach.

Für die Wahl des geeigneten diagnostischen Verfahrens zur Untersuchung von Patienten mit AP Beschwerden, spielt die VTW für das Vorliegen einer KHK eine entscheidende Rolle<sup>3, 5, 6</sup>. Im klinischen Alltag hat sich die Ermittlung der VTW nach Genders<sup>16</sup> etabliert<sup>3</sup>. Wie auch die ältere Variante nach Diamond-Forrester<sup>17</sup> basieren beide Scores ausschließlich auf Alter, Geschlecht und Konstellation der Brustschmerzen. Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Tabakkonsum, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie (Low Density Lipoprotein-Cholesterinerhöhung, High Density Lipoprotein-Cholesterinerniedrigung), sowie Familienanamnese für kardiovaskuläre Ereignisse werden in den zuvor genannten Scores nicht berücksichtigt, sollten in die Risikostratifizierung jedoch natürlich miteinfließen.

Abhängig von der individuellen Risikokonstellation des Patienten stellt die cCTA gemäß zahlreicher Leitlinien für Patienten mit niedrigem bis mittlerem Risiko eine geeignete Untersuchungsmethode dar<sup>3, 6</sup>. Hintergrund dieser Einschränkung ist u.a. die zu Beginn dieses Abschnittes erwähnte Tendenz, dass die Wertigkeit der cCTA bei hoher koronarer Kalklast aufgrund von „blooming“ limitiert ist. Für Patienten mit hohem Risiko repräsentiert die ICA nach wie vor den Goldstandard<sup>3, 6</sup> (**Abbildung 2**).

Die cCTA ist prädestiniert, um die koronare Morphologie darzustellen und hat sich zu einem adäquaten, nicht-invasiven Verfahren entwickelt, um die obstruktive KHK auszuschließen. Jedoch bleibt die hämodynamische Relevanz einer detektierten KHK

durch die alleinige cCTA-Untersuchung oft unklar <sup>10</sup>. Die Hauptlimitation der cCTA besteht in der niedrigen Spezifität (64-83%) <sup>3</sup>, dem niedrigen positiven prädiktiven Wert (PPV) (64-93%) <sup>8</sup> und der fehlenden Korrelation von detektierten Läsionen und ihrer hämodynamischen Relevanz <sup>18-20</sup>. Die Herausforderung für neue diagnostische Methoden im Bereich der Bildgebung in diesem hochspezialisierten Bereich liegt folglich darin, sowohl anatomische als auch funktionelle Informationen für die Beurteilung von Koronarstenosen zu liefern.

#### **1.4 Myokardiale Perfusionsbildgebung mittels Computertomographie (CT)**

Die myokardiale Perfusionsbildgebung mittels CT (CTMP) ist ein diagnostisches Verfahren mit wachsender Bedeutung. Das grundlegende Prinzip beruht auf der Detektion der Verteilung von iodhaltigem Kontrastmittel (KM) als Indikator für die Perfusion und den myokardialen Blutfluss <sup>10, 12, 21</sup>. Durch die Detektion von myokardialen Arealen mit herabgesetzter Kontrastmittelanreicherung wird analog zur Perfusionsquantifizierung im Bereich der kardialen Magnetresonanztomographie (cMR) auf eine herabgesetzte Perfusion in diesem anatomischen Gebiet gefolgert. Somit wird die Beurteilung der hämodynamischen Relevanz von Koronarstenosen ermöglicht, die durch die cCTA festgestellt wurden. Die Kombination von cCTA und CTMP verbessert die Spezifität und den PPV für das Vorliegen einer KHK und bietet so einen erheblichen Zusatznutzen in Abgrenzung zur alleinigen cCTA <sup>12, 22, 23</sup>.

Im Bereich der CTMP ist der statischen Perfusionsbildgebung mittels Dual-Energy-CT (DECT-P) die konventionelle statische Perfusionsbildgebung mittels Single-Energy-CT (SECT-P) gegenüberzustellen. Diese beiden statischen Verfahren akquirieren zu einem bestimmten Zeitpunkt Daten <sup>12</sup>. Von diesen beiden statischen Techniken ist grundlegend die dynamische Perfusion abzugrenzen, die ebenfalls im Single-Energy Modus durchgeführt wird, jedoch zu verschiedenen Zeitpunkten einen zeitlichen Ablauf der myokardialen Perfusion erfasst <sup>12, 24</sup>.

Die CTMP bietet den substantiellen Vorteil, dass sie weitestgehend auf den herkömmlichen cCTA-Daten basiert. Es handelt sich um einen sogenannten „one-stop-shop“ Ansatz, um die Lücke zwischen anatomischer und funktioneller Beurteilung durch eine Bildgebungsmodalität mit einer einzigen Untersuchung zu schließen und um potentiell zusätzlich falsch-positive Ergebnisse der cCTA-Untersuchung zu reduzieren <sup>12</sup>.

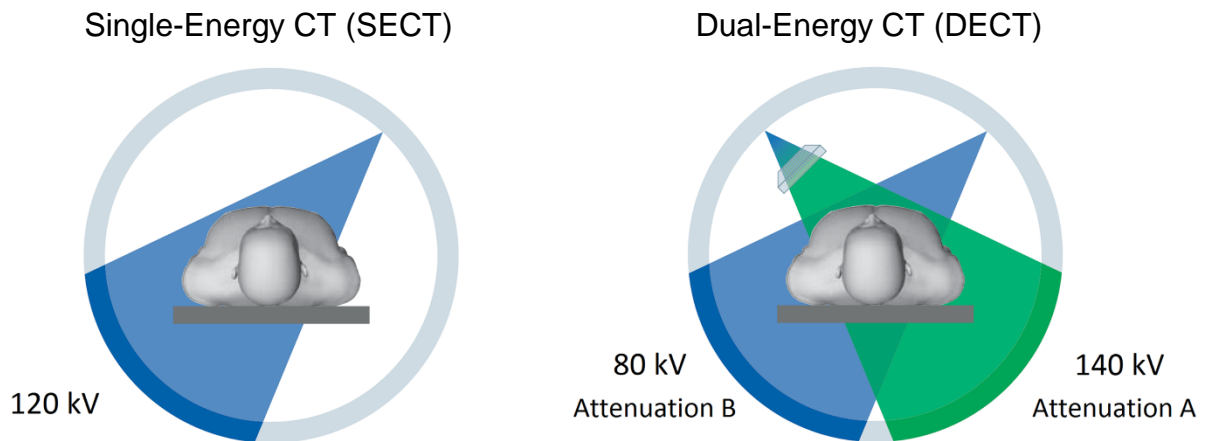
Neben der CTMP existieren weitere zahlreiche funktionelle bildgebende Verfahren in der Kardiologie, wie die Stress-Echokardiographie, die Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT), die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), oder die cMR. Sie dienen unter anderem der Beurteilung von Wandbewegungsstörungen oder regionalen Unterschieden der koronaren Flussreserve als Surrogat für Ischämie. Abgesehen von spezifischen Limitationen mangelt es den meisten dieser Modalitäten an der Fähigkeit, die koronare Anatomie oder eine subklinische Atherosklerose zu evaluieren <sup>12</sup>.

#### **1.4.1 CT Myokardperfusion (CTMP) mittels Dual-Energy-CT (DECT-P)**

Ähnlich wie beim Röntgen basiert die Computertomographie auf der Schwächung von Photonen durch das Gewebe und Kontrastmittel <sup>25</sup>. Konventionelle CT im klinischen Alltag wird gewöhnlich in Single-Energy-Technik (SECT) mit einer Röhrenspannung im Bereich von 70 bis 150 kV durchgeführt. Die Detektion und Charakterisierung von Läsionen basiert bei dieser Technik im Wesentlichen auf den Schwächungseigenschaften des Gewebes oder den Kontrastunterschieden zwischen Läsion und Umgebung <sup>7</sup>.

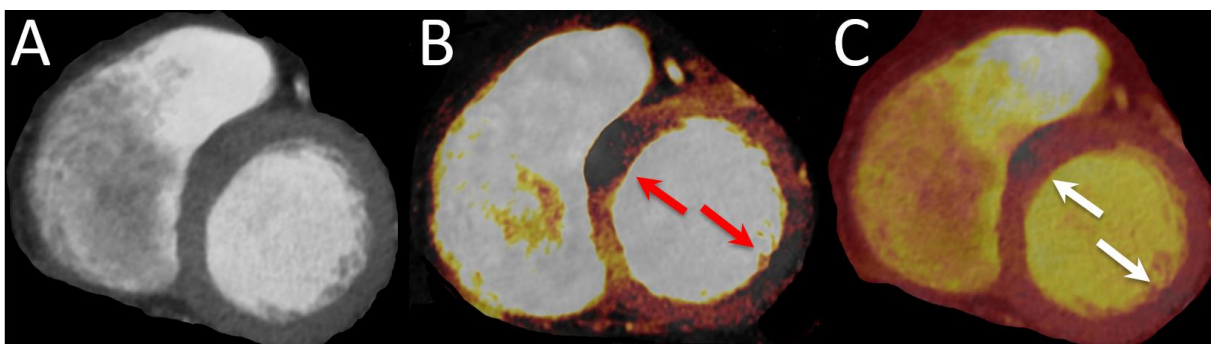
DECT basiert auf der gleichzeitigen Akquisition von Daten mittels zweier unabhängiger Röhrenspannungen (**Abbildung 4**). Daraus resultieren zwei verschiedene Darstellungen der gleichen anatomischen Region.

Die spezifischen Schwächungseigenschaften von Materialien und Gewebe bei unterschiedlicher Strahlungsenergie bilden die physikalische Grundlage, mit der DECT eine differenzierte Unterscheidung von Materialien, Gewebe oder Läsionen ermöglicht <sup>7, 9, 24, 26-28</sup>. Mittels DECT sind verglichen mit SECT weniger Akquisitionen nötig um diese Differenzierung zu erzielen, was für den Patienten letztendlich mit einer Reduktion der Strahlendosis einhergeht <sup>26</sup>.



**Abbildung 4:** Dual-Energy CT (rechts) ermöglicht durch simultane Untersuchung mit zwei verschiedenen Röhrenspannungen eine selektive Darstellung des Untersuchungsobjektes. Links im Vergleich Single-Energy-CT <sup>29</sup>.

Bei DECT-P handelt es sich um eine statische Perfusionsbildgebung zu einem bestimmten Zeitpunkt der früharteriellen Kontrastmittelverteilung (englisch: first-pass). DECT-P ermöglicht eine genaue anatomische Zuordnung (englisch: mapping) der myokardialen Iodverteilung im Gegensatz zur statischen SECT-P <sup>12, 27</sup>. Myokardiale Segmente mit reduzierter Blut- und damit Kontrastmittelzufuhr weisen reduzierte Iodkonzentrationen im Gewebe auf, die durch entsprechende Softwareanwendungen detektiert und quantifiziert werden können (**Abbildung 5**). Diese sogenannten myokardialen „blood pool“ Defekte sind hinweisend auf Ischämien oder abgelaufene myokardiale Infarkte und können somit als qualitatives Surrogat für die myokardiale Perfusion betrachtet werden <sup>30-34</sup>.



**Abbildung 5:** DECT-P-Aufnahmen einer 59-jährigen Patientin mit atypischen Brustschmerzen und einer VTW von 12%. Darstellung jeweils mit Syngo.Via VB10B, Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland. **A:** Multiplanare Reformation der DECT-Akquisition in der Kurzachse, mittventrikulär. **B:** Perfused Blood Volume (PBV) Visualisierung zeigt eine reduzierte Anreicherung mit Kontrastmittel innerhalb des mittventrikulären Versorgungsgebietes der LAD und der left circumflex coronary artery (LCX) (Pfeile). **C:** Perfused Blood Volume (PBV) Visualisierung mit Kontrastnormalisierung innerhalb

des linken Ventrikels zeigt eine reduzierte Anreicherung von Kontrastmittel innerhalb des mittventrikulären Versorgungsgebietes der LAD und dezent LCX (Pfeile).

Die dynamische CTMP hingegen ermöglicht eine zeitlich aufgelöste quantitative Beurteilung des myokardialen Perfusionsverlaufs<sup>23</sup>. Sie weist jedoch im klinischen Alltag zahlreiche Nachteile, wie eine höhere Strahlenbelastung<sup>12, 21, 23, 24, 35, 36</sup> und die Notwendigkeit einer Atempause von 30-40 Sekunden bei der Akquisition<sup>12, 21, 23</sup> auf. Die Daten der dynamischen CTMP können nicht gleichzeitig für eine anatomische Evaluation im Sinne einer cCTA genutzt werden wie bei der statischen CTMP, hierzu ist eine zusätzliche Akquisition mit einer neuerlichen Strahlenexposition nötig<sup>21</sup>. Des Weiteren ist das Verfahren anfälliger bei Patienten mit Extrasystolen und Arrhythmien und führt dadurch zu einer Zunahme falsch-positiver Ergebnisse<sup>37</sup>. Studien belegen keinen klaren Vorteil der dynamischen CTMP gegenüber der statischer CTMP<sup>12</sup>.

Weitere Möglichkeiten der DECT im Bereich der kardialen Bildgebung ist die Charakterisierung von koronaren Plaques anhand diverser Parameter wie beispielsweise deren Anteilen an weichen, fettigen und harten, verkalkten Anteilen<sup>26, 38-40</sup>. Dies ist bei der weiteren Therapieplanung und Risikoabschätzung für zukünftige kardiale Ereignisse von großem Nutzen<sup>26</sup>, da das Risiko einer Plaqueruptur stark von seiner Zusammensetzung abhängt. Auch hier ist DECT gegenüber SECT überlegen<sup>41</sup>.

#### 1.4.2 DECT-P-Protokoll

Ein standardisiertes DECT-P-Protokoll zur Beurteilung der myokardialen Perfusion umfasst gewöhnlich drei Akquisitionen: Eine Phase unter Ruhebedingungen, gefolgt von einer Phase unter maximalem pharmakologischen Stress (z.B. durch die Gabe von Adenosin) und ungefähr sechs Minuten nach der letzten Kontrastmittel-Injektion eine unter pharmakologischer Stimulation durchgeführte sogenannte Spätphasenakquisition (**Abbildung 6**)<sup>38</sup>. Dieses Prozedere dient der Abgrenzung von reversiblen Ischämien, die nur unter Belastung auftreten, zu dauerhaften Ischämien (z.B. myokardialen Narben)<sup>12</sup> und findet neben der DECT in dieser Form generell Anwendung im Bereich der CTMP<sup>21</sup>. Die Untersuchung wird üblicherweise zudem mit einer initialen Akquisition ohne Kontrastmittel für das Kalzium-Scoring ergänzt. Im Anschluss folgen die Phasen unter Dual-Energy-Technik mit Kontrastmittel. Die Phase in Ruhe wird gewöhnlich zur Akquisition der cCTA genutzt. Vergleichbar mit der Stress-cMR-Untersuchung wird in der Stress-Phase z.B. Adenosin verwendet. Die



Adenosinapplikation führt zu einer Dilatation der gesunden, nicht aber der arteriosklerotischen Koronargefäße mit eingeschränkter Vasomotion und hat aufgrund dieses Steal-Effektes eine Minderperfusion des von stenosierten Koronarien versorgten Myokards zur Folge. Infarziertes Myokard zeigt neben einer verzögerten KM-Aufnahme auch eine verlängerte KM-Auswaschphase (englisch: delayed enhancement), die somit visualisiert werden kann <sup>8</sup>.

In Studien finden verschiedene Protokolle Anwendung: ein ausschließliches Ruhe-Protokoll, eine Kombination von Ruhe und Stress sowie von Stress und Ruhe <sup>27</sup>. Neuere Studien lassen darauf schließen, dass mittels DECT-P Perfusionsdefizite auch ausschließlich mit einem Ruhe-Protokoll zu detektieren sind <sup>42</sup>.

Eine Akquisition nur in Ruhe ist mit einem substantiellen Vorteil verbunden: Die funktionellen Gegebenheiten der myokardialen Blutversorgung können potentiell simultan mit der herkömmlichen cCTA-Untersuchung und somit ohne zusätzliche Strahlenbelastung, Adenosingabe oder längeren Untersuchungszeiten generiert werden, die für die Stress- und Spätphasenakquisition notwendig wären.

### **1.4.3 Strahlenbelastung der DECT-P**

Innerhalb der letzten 25 Jahre hat die Strahlenbelastung der medizinischen Bildgebung insgesamt, vor allem aufgrund der Verbreitung der Computertomographie und deren verbesserte diagnostische Qualität und der damit einhergehenden erweiterten Indikationsstellung kontinuierlich zugenommen. Allein im Bereich der vollstationären Patienten in Deutschland hat sich die Anzahl der CT-Untersuchungen innerhalb von 2005 bis 2015 von 2.972.307 auf 5.489.698 erhöht. Im Bereich der CT-Untersuchungen des Herzens mit Kontrastmittel konnte ein Anstieg von 5.434 auf 28.247 Untersuchungen verzeichnet werden <sup>43</sup>. Laut einer Erhebung des Bundesamtes für Strahlenschutz betrug 2014 in Deutschland die mittlere Anzahl 0,14 CT-Untersuchungen pro Einwohner <sup>43</sup>.

Mit der gestiegenen CT-Nachfrage wuchs auch das Bewusstsein bezüglich der Strahlendosis in der radiologischen Fachgesellschaft, der Medizin allgemein und der Gesellschaft generell. Das American College of Radiology und andere Fachgesellschaften fordern zum umsichtigen Einsatz der CT auf <sup>25</sup>.

Die Strahlenbelastung eines umfassenden DECT-P-Protokolls bestehend aus Ruhe, Stress, einer Spätphasenakquisition sowie eines Kalzium-Scorings, liegt aktuell im

Bereich von 12-15 mSv. Dies ist vergleichbar mit der Dosis während einer SPECT-Untersuchung des Herzens<sup>12, 38</sup>. Meinel et al. berichten für die einzelnen Protokolle in Ruhe, Stress und das Spätphasenprotokoll jeweils eine Strahlenbelastung von 5,6, 7,1 und 4,7 mSv bei einer mittleren Gesamtstrahlenbelastung von 17,4 mSv<sup>42</sup>.

Die Hauptlimitation der konventionellen DECT-P oder auch CTMP-Untersuchung mit Ruhe-, Stress- und Spätphasenakquisition liegt neben der zusätzlichen Strahlenbelastung der drei Protokolle in der Anwendung der Medikamente für das Stressprotokoll im radiologischen Setting. Dies geht mit einem größeren Aufwand einher, bezogen auf Untersuchungszeit und die Überwachung des Patienten und ist folglich mit höheren Kosten verbunden<sup>10</sup>. Die Anwendung aller drei Protokolle sollte daher unter den jeweiligen lokalen klinischen Begebenheiten kritisch abgewogen werden<sup>12</sup>.

### **1.5 Problemstellung, Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit**

Der Bedarf an zuverlässigen, nicht-invasiven Methoden zur Detektion einer KHK und der Beurteilung einer stabilen KHK wird angesichts, wenn auch geringer Risiken einer ICA und der Tatsache deutlich, dass nahezu 60% der Patienten, die einer ICA unterzogen werden, keine obstruktive Stenose haben, welche eine perkutane Koronarintervention (PCI) notwendig macht<sup>44</sup>.

Dies verdeutlicht, dass eine initiale nicht-invasive Diagnostik mit kurzer Untersuchungszeit zur leitlinienkonformen Selektion von Patienten mit niedriger bis mittlerer VTW für das Vorliegen einer KHK wünschenswert wäre. Eine sichere Evaluierung des Ausmaßes und der Komposition von Koronarstenosen würde letztendlich dann nur noch die Patienten einem invasiven Verfahren zuführen, die auch einer Revaskularisierung mittels PCI bedürfen. Rein diagnostische ICAs, die letztendlich eine nicht-obstruktive KHK als Resultat haben, ließen sich mit solch einem Ansatz vermeiden.

Mit der Entwicklung neuer Techniken im Bereich der Computertomographie ist es möglich, jenseits der rein anatomischen Beurteilung von Koronarstenosen, deren hämodynamische Relevanz und den myokardialen Blutfluss nicht-invasiv zu evaluieren<sup>22, 45, 46</sup>. Bereits interventionell konnte man durch die FAME und COMPARE-ACUTE Studien zeigen, dass diese funktionelle Evaluierung der rein anatomischen

Beurteilung überlegen ist und bei der KHK Diagnostik einen sehr hohen Stellenwert hat <sup>47, 48</sup>.

Die nicht-invasive DECT-P bietet den Vorteil, dass sie gemeinsam mit der cCTA-Untersuchung im Sinne eines „one-stop-shop“ Ansatzes durchgeführt werden kann. Zielsetzung dieser Arbeit ist die Ermittlung des diagnostischen Nutzens der DECT-P mit einer alleinigen Akquisition in Ruhe bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit im klinischen Alltag unter Berücksichtigung der relevanten Leitlinien <sup>3, 49</sup>.

Hierzu sollen folgende Hypothesen überprüft werden:

1. Die Kombination einer cCTA mit einer DECT-P-Untersuchung in Ruhe erhöht die diagnostische Genauigkeit im Vergleich zur alleinigen cCTA-Untersuchung in der Detektion hämodynamisch relevanter Koronarstenosen.
2. Die Kombination einer cCTA mit einer DECT-P-Untersuchung in Ruhe vermeidet die Durchführung diagnostischer invasiver Koronarangiographien, bei denen eine KHK, aber keine hämodynamisch relevanten Stenosen festgestellt werden.

## **2 MATERIAL UND METHODEN**

### **2.1 Studienkonzeption**

Die Konzeption der Studie begann Anfang 2015 durch die I. Medizinische Klinik der Universitätsmedizin Mannheim in Zusammenarbeit mit dem Institut für Klinische Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Mannheim.

Das "Health Insurance Portability and Accountability Act" konforme Studienprotokoll war im Einklang mit der Deklaration von Helsinki und wurde von unserer örtlichen Ethikkommission im August 2015 genehmigt (2015-583N-MA).

Die Verantwortung seitens der I. Medizinischen Klinik lag beim Screening, der Aufklärung und dem Einschluss geeigneter Patienten. Darüber hinaus war die I. Medizinischen Klinik für die Betreuung und Behandlung der Studienteilnehmer während des klinischen Aufenthaltes, die Zuführung der Studienteilnehmer zur CT-Untersuchung und für die Auswertung der DECT-P-Untersuchung verantwortlich. Ebenfalls befanden sich die Entscheidung und Durchführung notwendiger ICA- und PCI-Untersuchungen, die Erhebung und Auswertung aller notwendigen Daten der Studienteilnehmer sowie die Publikation der Ergebnisse im Aufgabenbereich der I. Medizinischen Klinik.

Die Verantwortung seitens des Institutes für Klinische Radiologie und Nuklearmedizin lag bei der Durchführung der cCTA- und DECT-P-Untersuchungen, der Auswertung und Befundung der cCTA sowie der Unterstützung bei der Publikation der Ergebnisse. Die Durchführung aller nicht-ärztlicher Maßnahmen zur Gewährleistung des reibungslosen Ablaufes der Studie lag bei Doktorand cand. med. Marlon Rutsch. Dies umfasste im Wesentlichen die Entwicklung und Optimierung eines Screening- und Einschlussprozesses der Patienten und Studienteilnehmer, die Auswertung der DECT-P-Untersuchungen, die Konzeption und Pflege der Datenbank sowie die Erhebung und Auswertung aller notwendigen Daten der Studienteilnehmer. Darüber hinaus zählte die Assistenz bei den nicht-invasiven und invasiven Untersuchungen sowie die umfangreiche Mitarbeit an der Publikation zu seinen Aufgabenbereichen.

## 2.2 Einschlussprozess und Patientenpopulation

Da in den Patienteneinschluss mehrere Personen und klinische Abteilungen involviert waren, wurde im Vorfeld ein standardisierter Screening- und Einschlussprozess entwickelt. Dieser sollte die Transparenz beim Patienteneinschluss in die Studie für alle Beteiligte gewährleisten und klare Zuständigkeitsbereiche definieren. Des Weiteren diente er der Standardisierung aller Arbeitsschritte zur Vermeidung von Fehlern und doppelt ausgeführten Arbeiten und hatte eine homogene Patientenpopulation zum Ziel.

Für das entsprechende CT (Somatom Force, Siemens Healthineers Forchheim, Deutschland) standen für die Studie jeweils dienstags und donnerstags vormittags zwei Patienten-Slots zur Verfügung. Bereitgestellt wurden diese durch das Institut für Klinische Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Mannheim am Forschungscampus M<sup>2</sup>OLIE der Universitätsmedizin Mannheim. Das Screening von potentiellen Studienteilnehmern und deren Einschluss musste somit am Vortrag durchgeführt und abgeschlossen sein.

Potentielle Studienteilnehmer wurden anhand der internen Klinik-Software (SAP i.s.h.med, Walldorf, Deutschland) ausfindig gemacht. Hierzu wurden die stationär neu aufgenommenen Fälle berücksichtigt. Bei der Patientenaufnahme wurden hierzu im Vorfeld folgende Diagnosen definiert: Thoraxschmerz, Brustschmerz, Angina pectoris (AP), Synkope, Schwindel und hypertensive Krise.

Als Einschlusskriterien wurden eine niedrige bis mittlere VTW für das Vorliegen einer KHK festgelegt sowie das Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren (Diabetes Mellitus, arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Ereignisse, Hyperlipidämie, Adipositas).

Die VTW für das Vorliegen einer KHK wurde nach Genders <sup>16</sup> ermittelt, bei der Alter, Geschlecht und die Konstellation der Brustschmerzen miteinfließen (**Tabelle 1**).

Alter	Nicht-anginöser Brustschmerz		Atypische Angina pectoris		Typische Angina pectoris	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
30–39	17,7	5,3	28,9	9,6	59,1	27,5
40–49	24,8	8,0	38,4	14,0	68,9	36,7
50–59	33,6	11,7	48,9	20,0	77,3	47,1
60–69	43,7	16,9	59,4	27,7	83,9	57,7
70–79	54,4	23,8	69,2	37,0	88,9	67,7
>80	64,6	32,3	77,5	47,4	92,5	76,3

**Tabelle 1:** VTW symptomatischer Patienten. Werte sind Angaben in %. Adaptiert von Genders et al. <sup>16</sup>. Die farbliche Gruppierung spiegelt gemäß der Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) zum Management der stabilen KHK die VTW wider: grün: < 15%, blau: 15-65%, orange: 66-85% sowie rot: > 85%.

Gemäß der Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) zum Management der stabilen KHK <sup>3</sup> wurde neben der VTW nach Genders <sup>16</sup> die zuvor genannten kardiovaskulären Risikofaktoren für die Risikostratifizierung herangezogen.

Als Ausschlusskriterien wurden Patienten mit Zustand nach PCI, Bypass-OP, ST-Hebungs-Infarkt (STEMI), Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI), ICA/PCI oder bereits diagnostizierter KHK definiert. Ferner wurden Patienten ausgeschlossen mit persistierender AP-Symptomatik während des klinischen Aufenthaltes oder einem Anstieg des hoch-sensitiven-Troponin I > 30% des Ausgangswertes in der laborchemischen Kontrolle nach drei Stunden. Patienten mit pathologischen Nieren- oder Schilddrüsenwerten wurden ebenfalls ausgeschlossen. Die Schwellenwerte wurden festgelegt als Kreatinin > 1,25 mg/dl. Bei TSH > 4 mE/l erfolgte eine Rücksprache mit den Studienärzten bzgl. der potentiellen Eignung des Patienten.

Die identifizierten Patienten wurden im Anschluss hinsichtlich persistierender AP-Beschwerden, Vorliegen von Kreatinin- und TSH-Werten, einer bestehenden Schwangerschaft, bestehenden KM-Allergien, Implantaten und der Einnahme von Metformin überprüft. Darüber hinaus wurden Kontraindikationen gegen die während der CT-Untersuchung eingesetzten Beta-Blocker (Metoprolol) überprüft. Im Einzelnen auf das Vorliegen einer dekompensierten Herzinsuffizienz, eines bestehenden Asthma bronchiale, einer Allergie gegen  $\beta$ -Rezeptor-Antagonisten oder die Einnahme von Medikamenten mit Verlängerung der AV-Überleitungszeit (z. B. Verapamil, Diltiazem, Digoxin). Ebenfalls wurden Kontraindikationen der während der CT-Untersuchung

eingesetzten Nitrate überprüft, wie eine schwere Aortenklappenstenose, eine hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, ausgeprägte hypotone Kreislaufzustände oder die Einnahme von Phosphodiesteraseinhibitoren (z.B. Sildenafil).

Nach Überprüfung aller zuvor genannten Aspekte, wurde der identifizierte Patient mit eventuellen Anmerkungen an die Studienärzte gemeldet sowie alle Unterlagen für die Aufklärung des Patienten über die Studie und die CT-Untersuchung mit KM-Gabe vorbereitet und für die Studienärzte bereitgestellt.

Im Anschluss erfolgten die Abwägung der Eignung des Patienten, eine Rücksprache mit dem jeweiligen Stationsarzt und eine ausführliche Aufklärung des Patienten durch die Studienärzte hinsichtlich der gesundheitlichen Situation des Patienten und dem möglichen Vorliegen einer KHK. Ihm wurde der potentielle Einsatz der cCTA erläutert sowie die Risiken einer CT-Untersuchung mit KM-Gabe wie KM-Überempfindlichkeitsreaktionen, seltenen schwerwiegenden KM-Reaktionen und Aspekten der Strahlenbelastung. Ferner wurde dem Patienten die Inhalte und Zielsetzung der Studie, seine Eignung für die Studie sowie die Konsequenzen durch die Studienteilnahme erläutert (Erhebung und Speicherung persönlicher Daten, eventuell Kontaktaufnahme im Rahmen eines follow-up, höhere Strahlenbelastung der CT-Untersuchung durch DECT-P-Akquisition).

Nach erfolgter Zustimmung des Patienten zur Studienteilnahme wurde der Patient in die Studiendatenbank aufgenommen und im Folgenden anonymisiert seine Daten erfasst. Es erfolgte eine Archivierung der schriftlichen Einverständniserklärung zur Studienteilnahme, das Anlegen eines Auftrages für das Institut für Klinische Radiologie und Nuklearmedizin in der klinik-internen Software zur Durchführung einer cCTA mit Studienprotokoll DECT-P in Ruhe sowie die Terminierung und Meldung des Patienten für die Slots am Studien-CT.

Die Aufklärung zu einer eventuell nötigen ICA wurde vorgenommen, wenn durch die cCTA-Untersuchung das Vorliegen einer potentiell relevanten KHK diagnostiziert wurde.

Der geschilderte Prozess wurde schriftlich fixiert und allen Beteiligten der Studie als Standard Operating Procedure (SOP) zugänglich gemacht.

Durch den standardisierten Prozess war gewährleistet, dass bei Studienteilnehmern zeitnah zur stationären Aufnahme die cCTA-Untersuchung sowie die DECT-P-Akquisition durchgeführt wurden. Dieser Aspekt hatte im Vorfeld eine hohe Priorität, um zu vermeiden, dass es bedingt durch die Studie zu Verzögerungen bei der

Durchführung von Untersuchungen (z.B. ICA und eine gefolgte Revaskularisierung) kam, die sich nachteilig auf die Sicherheit der Patienten auswirken könnten.

Vor Aufnahme des Patienteneinschlusses wurde auch anhand ambulanter Patienten die Durchführbarkeit an der Studienteilnahme getestet. Aufgrund des großen Aufwandes bedingt durch die Notwendigkeit einer terminlich separaten Studien- und CT-Aufklärung, der Laborkontrolle im Vorfeld und einer Besprechung der Untersuchungsergebnisse der cCTA, gefolgt von einer gegebenenfalls notwendigen stationären Aufnahme, wurde sich im Verlauf ausschließlich auf stationäre Patienten fokussiert.

Im Zeitraum von Februar 2016 bis Oktober 2016 wurden 51 Patienten in die Studie eingeschlossen, die im Rahmen einer stabilen AP-Symptomatik in der Universitätsmedizin Mannheim vorstellig wurden und bei denen der Verdacht einer KHK bei niedriger bis mittlerer VTW gemäß Leitlinie<sup>3</sup> vorlag.

Bei den Studienteilnehmern wurde zunächst eine herkömmliche cCTA-Untersuchung in Kombination mit einer DECT-P-Akquisition in Ruhe zur Beurteilung des myokardialen Blutflusses durchgeführt. Wenn die cCTA eine Stenose zeigte, die von potentieller hämodynamischer Relevanz war, sich an einer sensiblen anatomischen Region wie beispielsweise dem linken Hauptstamm befand oder unklare Resultate vorwies, wurde anschließend umgehend eine ICA mit Bereitschaft zur Revaskularisierung durchgeführt.

Besonders hervorzuheben gilt, dass der diagnostische Ablauf innerhalb der Studie dem diagnostischen Ablauf im realen klinischen Alltag entspricht und im Einklang mit den relevanten Leitlinien der kardiologischen Fachgesellschaften steht<sup>3, 49</sup>. Lediglich die DECT-P-Untersuchung stellt sich hiervon als zusätzliche studien-spezifische Untersuchung dar, weicht als nicht-invasiver Test jedoch von den Forderungen der Leitlinie zum Management der stabilen KHK der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) nicht ab<sup>3</sup> und führt innerhalb unseres Studiendesigns zu keinen relevanten Verzögerungen in der Versorgung der Patienten.



### 2.3 CT-Protokoll

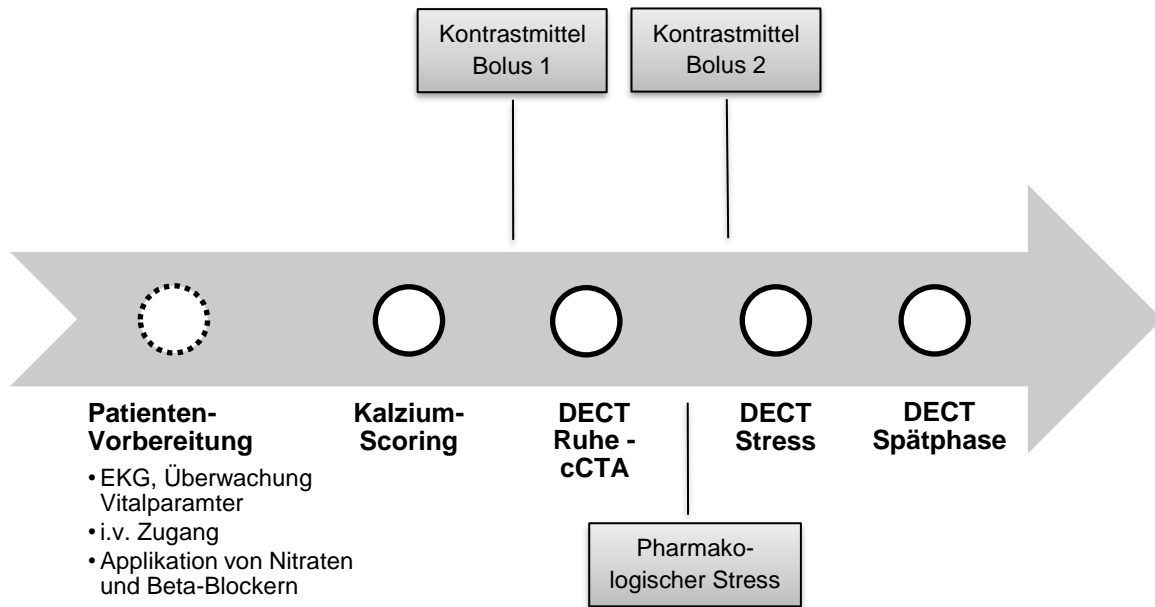
Alle CT-Aufnahmen wurden mit einem 2 x 192-Zeilen-CT der dritten Generation in Dual-Energy-Technik vorgenommen (Somatom Force, Siemens Healthineers Forchheim, Deutschland). Das CT-Protokoll bestand aus einer Akquisition ohne Kontrastmittel in Single-Energy-Technik für das Kalzium-Scoring, direkt gefolgt von einer cCTA-Akquisition in Dual-Energy-Technik (**Abbildung 7**).

Die Parameter der Akquisition für die Aufnahme ohne Kontrastmittel waren: 120 kV Röhrenspannung, Detektorkollimation 2x192x0,6 mm sowie die Anwendung einer prospektiven EKG-Triggerung. Folgende Parameter der Rekonstruktion fanden beim Kalzium-Scoring Anwendung: Schichtdicke 3,0 mm, Inkrement 1,5 mm sowie eine iterative Rekonstruktion mittels eines Qr36 Kernels.

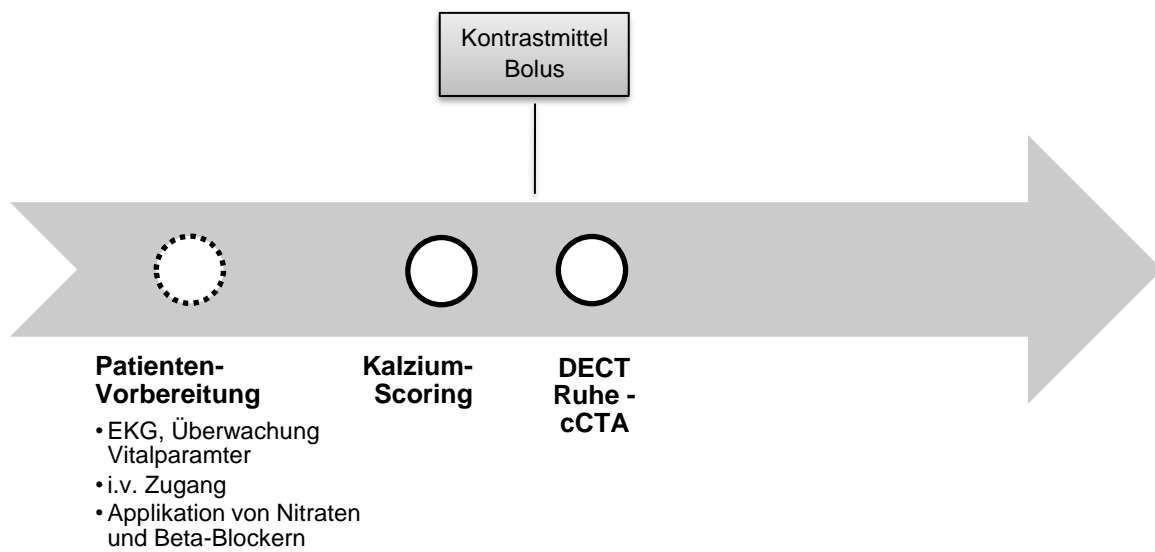
Die Parameter der Akquisition der cCTA unter DECT-Technik waren: Röhrenspannung von 90 kV der Röhre A und 150 kV der Röhre B mit einem zusätzlichen Tin Filter der Röhre B. Bei beiden Röhren fand eine automatische Modulation der Röhrenspannung Anwendung. Die Detektorkollimation betrug 2x192x0,6 mm. Die Daten für die Rekonstruktion betragen: Schichtdicke 0,6 mm, Inkrement 0,5 mm sowie ein Bv40 Kernel. Bei der cCTA-Akquisition fand retrospektives EKG-gating sowie ein Bolus-Tracking Anwendung. Der Region-Of-Interest (ROI) Trigger für das Bolus-Tracking wurde in der Aorta descendens mit einer Schwelle von 100 Hounsfield Units (HU) definiert. Eine EKG-abhängige Modulation der Röhrenspannung wurde nicht verwendet.

Über eine 18G intravenöse Venenverweilkanüle wurden Kontrastmittel (Imeron<sup>®</sup> 400, Bracco, Milan, Italien) appliziert, gefolgt von 50 ml Kochsalzlösung. Sowohl die Kontrastmittelmenge wie auch die Flussrate waren abhängig vom Körpergewicht des Patienten und wurden nach einem internen Standard adaptiert. Mittels intravenöser Gabe von Beta-Blockern wurde vor Beginn der Datenakquisition eine Zielherzfrequenz von  $\leq 65$  Schlägen/Minute erreicht. Durch die sublinguale Gabe von Nitraten wurde die Dilatation der Koronargefäße gewährleistet.

Die Rekonstruktion von DECT-P wurde aus den Rohdaten der cCTA-Akquisition vorgenommen.



**Abbildung 6:** Schematische Darstellung eines herkömmlichen Dual-Energy-Protokolls.



**Abbildung 7:** Schematische Darstellung des Dual-Energy-Studien-Protokolls.

## 2.4 CT-Bildanalyse

Alle Daten wurden von Anwendern mit Erfahrung in der kardiovaskulären Bildgebung ausgewertet. Bei der Beurteilung der cCTA-Untersuchung fanden axiale Aufnahmen sowie multi-planare Aufnahmen und curved Reformationen Anwendung. Das Ausmaß der Stenose wurde gemäß den Richtlinien der Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT) <sup>50</sup> vorgenommen (**Tabelle 2**):

Normal	kein Plaque und keine Stenosierung des Lumens
Minimal	Plaque mit < 25% Stenosierung des Lumens
Mild	25-50% Stenosierung des Lumens
Moderat	50-69% Stenosierung des Lumens
Signifikant	70-99% Stenosierung des Lumens
Verschlossen	100% Stenosierung des Lumens

**Tabelle 2:** Definition von Koronarstenosen in der cCTA gemäß der Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT) <sup>50</sup>.

Für die Beurteilung der DECT-P Untersuchung wurden Abbildungen der myokardialen Iodverteilung mittels einer speziellen Software analysiert (Syngo.Via VB10B, Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland). Um die myokardiale Iodverteilung darzustellen, kam die Perfused Blood Volume (PBV) Funktion der Software zur Anwendung. Da die Iodkonzentrationen mitunter eine breite Spannbreite vorweisen <sup>30, 38</sup>, wurde auf Empfehlung des Institutes für Klinische Radiologie und Nuklearmedizin eine Kontrastnormalisierung gegen den Kontrast des Blutes inmitten des linken Ventrikels vorgenommen.

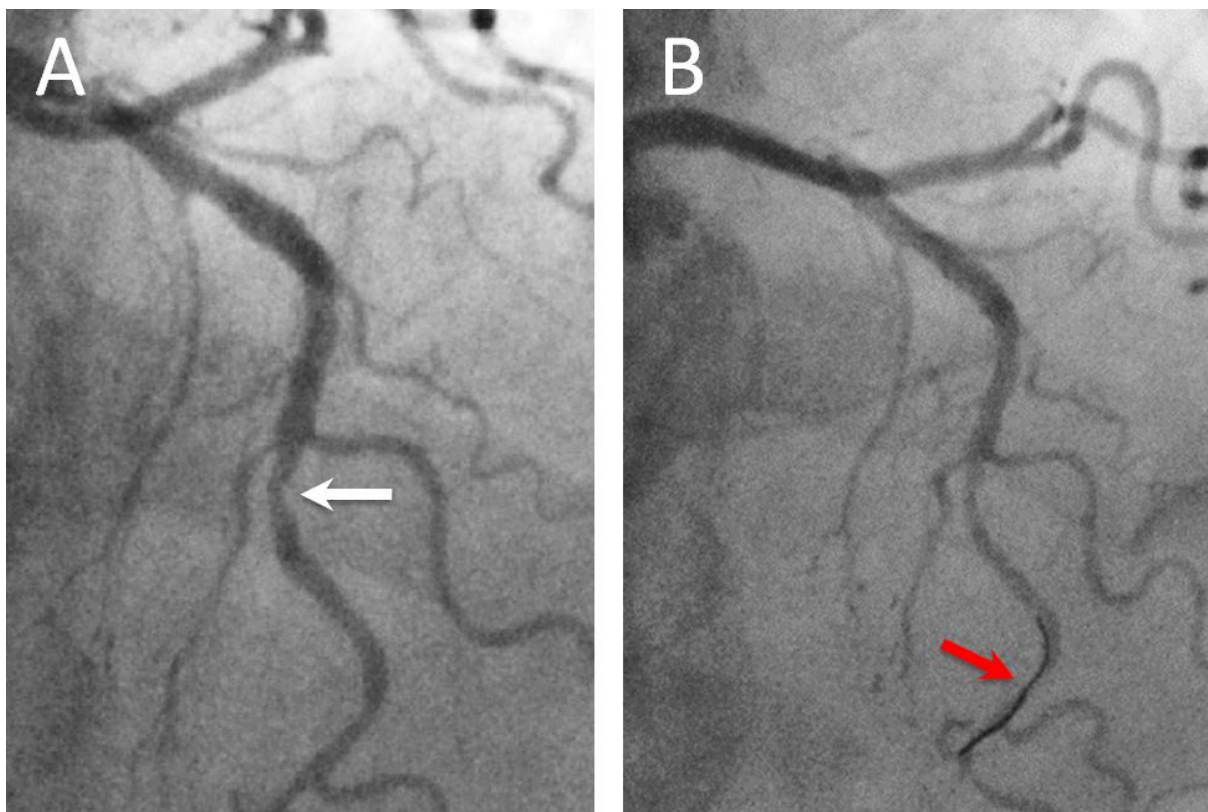
Myokardiale Perfusionsdefizite wurden als visuell abgrenzbare Areale mit herabgesetzter Anreicherung von Iod definiert. Analysiert wurde hierzu das Myokard des linken Ventrikels in der Kurzachse während der Diastole, verglichen mit dem restlichen Myokard. Die anatomische Zuordnung des Areals erfolgte gemäß des 17-Segment-Modells der American Heart Association (AHA) <sup>51</sup>.

## 2.5 Invasive Koronarangiographie (ICA) mit Messung der fraktionellen Flussreserve (FFR)

Im Falle des Verdachts auf eine hämodynamisch relevante Koronarstenose führte ein interventionell erfahrener Kardiologe die ICA gemäß den Leitlinien zur diagnostischen Herzkatheteruntersuchung<sup>52</sup> sowie zur myokardialen Revaskularisierung<sup>49</sup> in einem entsprechend ausgestatteten Herzkatheterlabor<sup>53</sup> der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim durch. Die Möglichkeit zur Revaskularisierung war ständig gegeben.

Vor Beginn der ICA wurde eine periphere intravenöse Venenverweilkanüle gelegt und mit der kontinuierlichen Überwachung der Vitalparameter des Patienten begonnen. Für eventuell eintretende Notfallsituationen befand sich entsprechendes Notfallmaterial, ein weiterer Arzt sowie Assistenzpersonal in unmittelbarer Nähe.

Als Gefäßzugang diente die Arteria femoralis. Das entsprechende Hautareal wurde desinfiziert und steril abgedeckt.



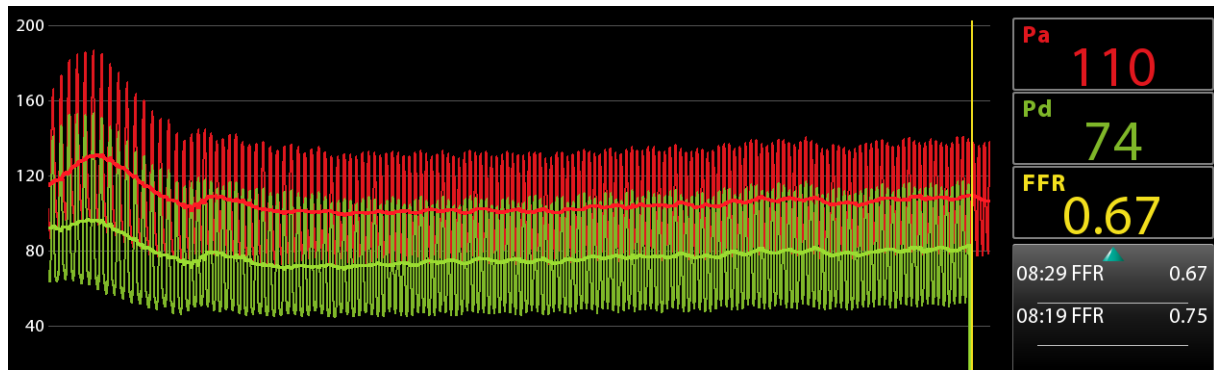
**Abbildung 8:** ICA eines 60-jährigen Patienten mit atypischen Brustschmerzen und einer VTW für das Vorliegen einer KHK von 59,4%. Die ICA zeigt eine Stenose von 70-75% im Bereich der medialen LAD (Bild A, Pfeil weiß) bei intrakoronar liegendem Druckdraht (Bild B, Pfeil rot) zur Messung der FFR. Die hämodynamische Relevanz der Stenose ist ungewiss.

Das Gefäß wurde in „Seldingertechnik“ punktiert und durch die Platzierung einer Schleuse ein weitgehend atraumatisches Einführen der Katheter ermöglicht. Über den Katheter wurde kontinuierlich invasiv der Blutdruck gemessen. Als Kompromiss zwischen Darstellungsqualität und vaskulären Komplikationen kam ein Katheterdurchmesser von 5 French zur Anwendung. Bei entsprechenden Befunden aus der cCTA-Untersuchung und der daraus abgeleiteten höheren Interventionswahrscheinlichkeit, wurde ein 6 French Katheterdurchmesser gewählt. Es wurde eine auf einen Liter 0,9%-ige Natriumchlorid-Lösung mit 5000 Einheiten Heparin versetzte Spüllösung verwendet.

Bei der eigentlichen ICA kam ein herkömmlicher standardisierter Ablauf zur Anwendung: Nach der Druckmessung in der Aorta erfolgte die Darstellung der linken Koronararterie in mindestens 6 Projektionen. Im Anschluss wurde die rechte Koronararterie in mindestens 2 Projektionen dargestellt.

Es wurde ein möglichst sparsamer Umgang mit Kontrastmittel angestrebt. Die maximal verabreichte Menge für eine rein diagnostische ICA sollte 5-10 ml pro Ebene nicht übersteigen. Zur Reduktion von allergischen Früh- und Spätreaktionen kamen nicht-ionische Kontrastmittel zur Anwendung. Die bildliche Dokumentation der ICA erfolgte mit 7,5 Bildern/s.

Die Messung der FFR wurde während der ICA durchgeführt, wenn die hämodynamische Relevanz einer Läsion visuell nicht eindeutig war. Hierzu wurde ein Druckdraht (PressureWire Certus, St. Jude Medical; St. Paul, Minnesota, USA oder Verrata Wire, Vulcano, Philips, The Netherlands) über die Läsion im Zielgefäß geschoben (**Abbildung 8**) und unter medikamentös maximal induzierter Hyperämie mittels einer intravenösen Applikation von Adenosin von 140 µg/kg/min die Messungen der Druckgradienten vorgenommen. Der FFR-Wert ermittelte sich aus dem Verhältnis des mittleren Drucks innerhalb der Koronararterie distal der Stenose und dem mittleren Aortendruck zum Zeitpunkt der pharmakologisch induzierten Hyperämie. Eine obstruktive KHK wurde gemäß Leitlinie definiert als visuell hochgradige Stenose (> 70%) oder bei einem FFR-Wert  $\leq 0,80$  <sup>49</sup> (**Abbildung 9**).



**Abbildung 9:** FFR Messung der medialen LAD Stenose des in **Abbildung 8** geschilderten Falls. Der FFR Wert von 0,67 weist eine hämodynamisch relevante Stenose nach. Es folgte eine zweifache Stentimplantation der medialen LAD.

Nach Beendigung der ICA erfolgte unmittelbar die Entfernung der Schleuse durch den Untersucher, gefolgt von manueller Kompression des Areals des Gefäßzuganges für mindestens 10 Minuten bis zur Blutstillung und anschließender Anlage eines Kompressionsverbandes. Eine mechanische Kompressionshilfe kam nicht zur Anwendung. Zur Vermeidung von Blutungskomplikationen wurde eine Liegezeit des Patienten von mindestens 4 Stunden bei 5 French Schleusen, sowie von 6 Stunden bei 6 French Schleusen gewährleistet. Nach Ende der Liegezeit wurde die Injektionsstelle durch Inspektion, Palpation und Auskultation auf Komplikationen wie Hämatome, Fisteln oder Aneurysmen untersucht.

## 2.6 Methodik bei der Analyse der Ergebnisse

Das folgende Vorgehen wurde zur Untersuchung der beiden Hypothesen angewandt:

### 2.6.1 Hypothese 1

Die cCTA stellt aufgrund hoher Sensitivität (95-99%)<sup>3</sup> und einem NPV von annähernd 100%<sup>8</sup> im klinischen Alltag, vor allem beim Ausschluss der KHK, ein etabliertes diagnostisches Verfahren dar<sup>3, 6, 15</sup>. Da im Rahmen unserer Studie der Bezug zur klinischen Realität und ethische Gesichtspunkte höchsten Stellenwert einnahmen, wurden lediglich Patienten mit positiven cCTA-Ergebnissen einer invasiven Diagnostik zugeführt. Daher beschränkt sich die Untersuchung der diagnostischen Genauigkeit der Kombination von cCTA mit DECT-P im Vergleich zur ICA auf diese Subgruppe, da lediglich bei diesem Patientenkollektiv eine ICA als Referenzuntersuchung durchgeführt wurde. Die ICA-Ergebnisse wurden als Referenz definiert, da es sich bei

der Durchführung der ICA mit FFR-Messung um den Goldstandard der Ischämiediagnostik handelt <sup>54</sup>.

### **2.6.2 Hypothese 2**

Zur Analyse dieser Hypothese wurden die Patienten, die aufgrund eines Verdachtes auf eine relevante Koronarstenose im cCTA einer ICA zugeführt wurden, hier jedoch keine obstruktive Stenosen aufwiesen, mit den Ergebnissen der DECT-P-Untersuchung intraindividuell verglichen.

Auch hier wurden die ICA-Ergebnisse als Referenz definiert <sup>54</sup>. Patienten mit nicht-obstruktiven ICA-Ergebnissen, aber positiven DECT-P-Ergebnissen, wurden als falsch-positiv definiert. Patienten mit obstruktiven ICA-Ergebnissen, aber negativen DECT-P-Ergebnissen, folglich als falsch-negativ.

## **2.7 Statistik**

Zur statistischen Auswertung wurden Mittelwert, Standardabweichung, Minimal- und Maximalwert, Median sowie der Interquartilsabstand berechnet.

Im Einzelnen handelte es sich um die Parameter Geschlecht, Alter, Verteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren, Body-Mass-Index (BMI), Charakteristika der AP-Beschwerden, VTW auf das Vorliegen einer KHK, Laborwerte und Dauermedikation. Bei den durchgeführten Untersuchungen wurden im Detail folgende Parameter ausgewertet: Strahlenbelastung, Kontrastmittelmenge, die während der cCTA applizierten Medikamente und deren Dosierung sowie Vitalparameter während der cCTA-Akquisition.

Bei den durchgeführten cCTA- und DECT-P-Untersuchungen wurden folgende Ergebnisse ausgewertet: Agatston Score, Anzahl betroffener Gefäße, Stenose Grade gemäß SCCT <sup>50</sup> sowie das Vorliegen von Perfusionsdefiziten. Bei ICA bzw. PCI erfolgte eine Analyse hinsichtlich: Anzahl betroffener Gefäße, Zielgefäß der FFR-Messung, FFR Wert, Anzahl der Stents pro Patient und die totale Stent-Länge.

Bei all den zuvor genannten Analysen kam Microsoft® Excel® 2016 MSO 16.0.9126.2259 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) zur Anwendung.

Die Berechnung der diagnostischen Genauigkeit des Patiententeilkollektivs mit durchgeführter ICA wurde mit MedCalc Statistical Software Version 17.11.5 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2017) durchgeführt.



### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Patientenkollektiv

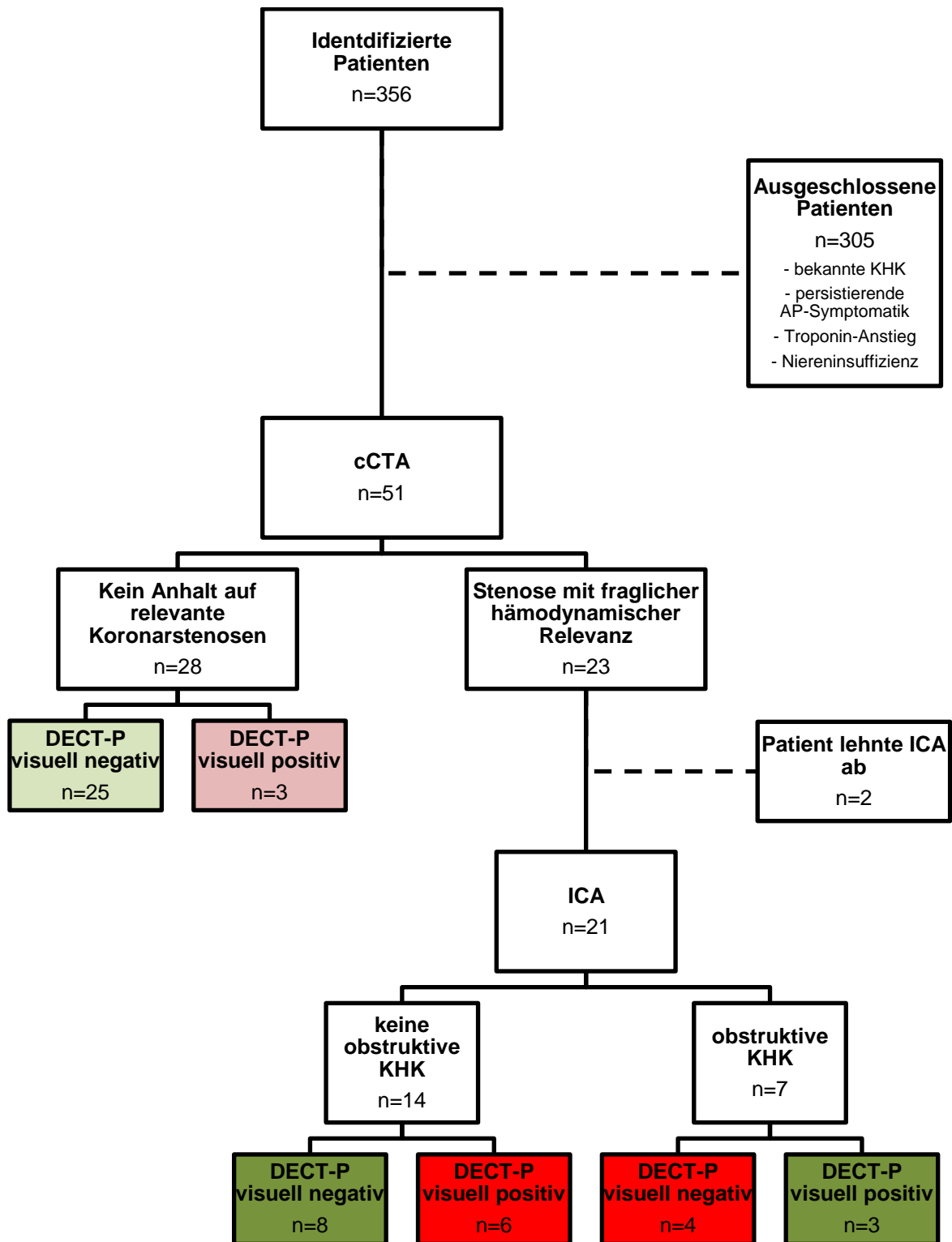
Insgesamt wurden 356 Patienten gescreent, von denen 305 aufgrund der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien nicht in die Studie eingeschlossen werden konnten. Der diagnostische Ablauf innerhalb der Studie ist in **Abbildung 10** veranschaulicht.

Wir beurteilten 51 Patienten (62,7% männlich, Alter:  $51.6 \pm 12.8$  Jahre, BMI  $31,0 \pm 6,7$  kg/m<sup>2</sup>) mit einem mittleren Agatston Score von  $145,7 \pm 507,6$  und einem mittleren Genders Risikoscore von  $26,8 \pm 13,1\%$ .

Der Großteil der Patienten klagte initial bei Symptombeginn über nicht-anginöse Brustschmerzen (80,4%). Atypische AP-Beschwerden zeigten 19,6%, typische AP-Beschwerden traten in unserem Patientenkollektiv nicht auf. Laborchemisch lag das hoch-sensitive-Troponin I initial bei  $0,005 \pm 0,015$  µg/l. Die zweite Kontrolle dieses Laborparameters lag nach drei Stunden bei  $0,005 \pm 0,017$  µg/l (Referenzbereich 0-0,045 µg/l).

In unserem Patientenkollektiv fanden sich kardiovaskuläre Risikofaktoren wie folgt (Mehrfachnennungen möglich): 30 Patienten mit arteriellem Hypertonus, 28 Raucher, 20 Patienten mit einer positiven Familienanamnese für kardiovaskuläre Ereignisse, 12 an Diabetes Mellitus erkrankte Patienten sowie 8 Patienten mit einer Hyperlipidämie. In der Grundmedikation unseres Patientenkollektivs verteilten sich folgende Substanzen (Mehrfachnennungen möglich): 24 Patienten mit einem Angiotensinkonversionsenzym-Hemmer / Angiotensin-Rezeptorblocker, 10 Patienten mit einem Beta-Blocker, 8 Patienten mit einem Kalzium-Antagonist, 7 Patienten mit einem Statin, 7 Patienten mit einem Antikoagulans / Thrombozytenaggregationshemmer und ein Patient mit einem Nitrat.

Laborchemisch wurden im Mittel folgende Parameter bei Patienteneinschluss erhoben: Low-density Lipoprotein 128 mg/dl, High-density Lipoprotein 40,0 mg/dl, Triglyzeride 163,5 mg/dl, Gesamtcholesterin 203,6 mg/dl sowie HbA1c 5,9% (**Tabelle 3**).



**Abbildung 10:** Ergebnisse der DECT-P-Untersuchung verglichen mit Ergebnissen der ICA. Die DECT-P-Untersuchung resultierte in 4 Fällen (19,1%) in falsch-negativen Ergebnissen und in 6 Fällen (28,6%) in falsch-positiven Ergebnissen, bezogen auf die Ergebnisse der ICA als Referenz.

### 3.2 Ergebnisse der CT-Untersuchung

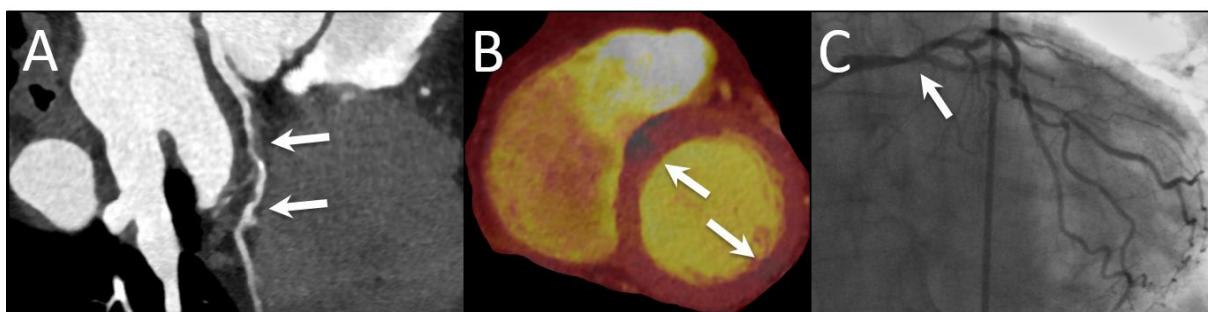
Zur Durchführung der CT-Akquisition wurden  $10,2 \pm 8,8$  mg Beta-Blocker intravenös appliziert. Der systolische Blutdruck betrug während der Akquisition  $132,9 \pm 16,6$  mmHg, der diastolische Blutdruck  $84,3 \pm 8,8$  mmHg und die Herzfrequenz lag bei  $62,3 \pm 8,5$   $\text{min}^{-1}$ . Bei 50 Patienten lag ein Sinusrhythmus während der Akquisition vor (98,0%).

Die cCTA-Untersuchung identifizierte 3 (5,9%) Patienten mit starker koronarer Stenosierung ( $\geq 70\%$  des Gefäßlumens), 9 (17,6%) mit moderater Stenosierung (50-69% des Gefäßlumens), 6 (11,8%) mit milder Stenosierung (25-49% des Gefäßlumens), 5 (9,8%) mit minimaler Stenosierung ( $< 25\%$  des Gefäßlumens) und 28 (54,9%) ohne Plaque und Stenosierung des Lumens.

Hauptsächlich waren in der LAD mittels cCTA Stenosierungen nachweisbar (63,6%). Die LCX war mit 21,2% betroffen, die RCA zu 12,1% und der linke Hauptstamm zu 3,0%.

DECT-P identifizierte Perfusionsdefizite bei drei (10,7%) der 28 Patienten mit negativem cCTA-Befund für eine koronare Stenose sowie bei 10 (43,5%) der 23 Patienten mit einem positiven cCTA-Befund für eine koronare Stenose (**Abbildung 11**).

Bezogen auf das gesamte Studienkollektiv stellte die DECT-P bei 13 Patienten ein Perfusionsdefizit fest (25,5%), bei 38 Patienten (74,5%) resultierte die Evaluierung der myokardialen Perfusion in einem unauffälligen Befund (**Tabelle 4**).



**Abbildung 11:** Fall einer 59-jährigen Patientin mit atypischen Brustschmerzen und einer VTW von 12%. **A:** die cCTA-Untersuchung zeigt moderate Stenosierung der LAD (Pfeile). **B:** DECT-P zeigt eine reduzierte Anreicherung mit Kontrastmittel innerhalb des basalen Versorgungsgebietes der LAD und LCX (Pfeile). **C:** ICA zeigt eine schwere KHK aller drei Koronargefäße. Subtotale Stenosierung der right coronary artery (RCA), signifikante Stenosierung des linken Hauptstammes (Pfeil) und eine Stenosierung von 75% der mittleren LCX und des Ramus marginalis.

### 3.3 Strahlendosis und Kontrastmittelmenge der CT-Untersuchung

Die Menge des während der CT-Untersuchung eingesetzten Kontrastmittels betrug  $84,9 \pm 13,8$  ml pro Patient.

Das Dosis-Längen-Produkt (DLP) der gesamten CT-Untersuchung, bestehend aus Topogramm, Bolus-Tracking, Kalzium-Scoring, cCTA- und DECT-P-Akquisition betrug  $716,4 \pm 173,9$  mGy\*cm.

Die effektive Strahlendosis wurde gemäß der europäischen Leitlinie für Qualitätskriterien der CT berechnet, indem das DLP mit einem Thorax-Koeffizienten multipliziert wurde ( $k = 0,014 \text{ mSv mGy}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ )<sup>55</sup>.

Sie betrug dementsprechend für die Strahlenbelastung des gesamten CT-Protokolls eines Patienten  $10,03 \pm 2,43$  mSv. Das DLP für die cCTA- und DECT-P-Akquisition betrug kumuliert  $643,4 \pm 156,3$  mGy\*cm. Dies entspricht  $9,01 \pm 2,19$  mSv.

Das DLP des Kalzium-Scoring betrug  $29,4 \pm 12,9$  mGy\*cm, dies entspricht einer effektiven Strahlendosis von  $0,41 \pm 0,18$  mSv (**Tabelle 4**).

### 3.4 Ergebnisse der ICA

Bei 23 Patienten (45,1%) führte das Resultat der cCTA aufgrund fraglicher hämodynamischer Relevanz, Unklarheit oder einer Läsion, die sich an einer sensiblen anatomischen Region wie beispielsweise dem linken Hauptstamm befand, zu einer ICA mit Bereitschaft zur Revaskularisierung. Zwei Patienten verweigerten die empfohlene ICA. Insgesamt unterzogen wir somit 21 Patienten sowohl einer cCTA als auch einer ICA (41,1%).

Zu einem invasiven Ausschluss einer KHK kam es bei 6 Patienten (28,8%), definiert als koronare Läsion <50% lumenale Stenosierung. Bei 4 Patienten wurde eine Ein-Gefäß-KHK diagnostiziert (19,0%), bei weiteren 4 Patienten eine Zwei-Gefäß-KHK (19,0%) und bei 7 Patienten eine Drei-Gefäß-KHK (33,3%), jeweils definiert als lumenale Stenosierung >50%.

Sieben (33,3%) Patienten hatten eine obstruktive KHK in der ICA, indem sie eine visuell hochgradige Stenose (> 70%) oder einen FFR-Wert  $\leq 0,80$  vorwiesen. Das Zielgefäß für die FFR Messung war in 92,3% die LAD und zu 7,7% die RCX. Im linken Hauptstamm (LM) und in der RCA wurden keine FFR Messungen durchgeführt.

Bei 6 Patienten (28,57%) wurde unmittelbar eine Intervention zur Revaskularisierung unternommen. Ein Patient (4,76%) wurde aufgrund einer komplexen, hochgradigen Dreifgefäßerkrankung für eine aortokoronare Bypass-Operation vorgesehen.

Die Anzahl der implantierten Stents betrug  $0,8 \pm 1,3$  pro Patient und die gesamte Stentlänge  $19,7 \pm 31,3$  mm (**Tabelle 5**).

### 3.5 Strahlendosis und Kontrastmittelmenge der ICA

Die Menge des während der ICA bzw. PCI eingesetzten Kontrastmittels betrug  $176,8 \pm 137,8$  ml pro Patienten.

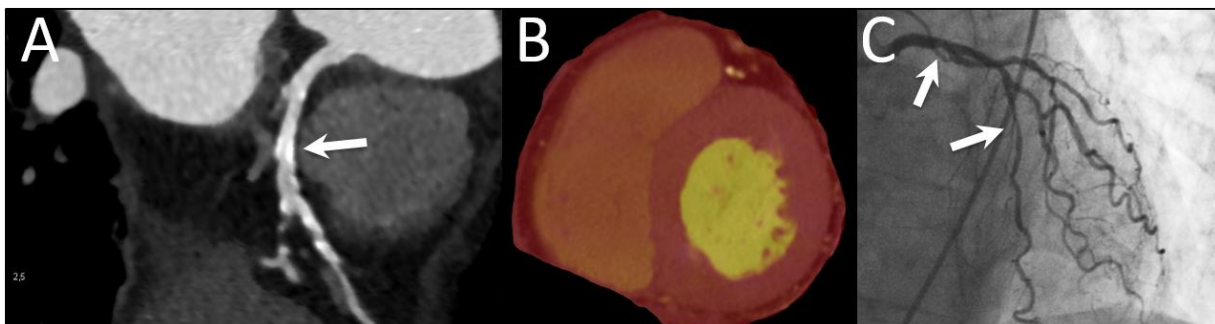
Das Dosis-Flächen-Produkt (DFP) betrug  $47,7 \pm 45,4$  mGy\*cm<sup>2</sup> bei einer Durchleuchtungszeit von  $8,5 \pm 7,4$  min (**Tabelle 5**).

### 3.6 Diagnostische Genauigkeit der DECT-P

Die DECT-P-Untersuchung resultierte in 4 Fällen (19,1%) in falsch-negativen Ergebnissen (**Abbildung 12**) und in 6 Fällen (28,6%) in falsch-positiven Ergebnissen, bezogen auf die Ergebnisse der ICA als Referenz (**Abbildung 13**).

Für das Teilkollektiv der Patienten mit durchgeführter ICA, ergibt sich für die DECT-P-Untersuchung folgende diagnostische Genauigkeit: Sensitivität 42,9%, Spezifität 57,1%, PPV 33,3%, NPV 66,7%.

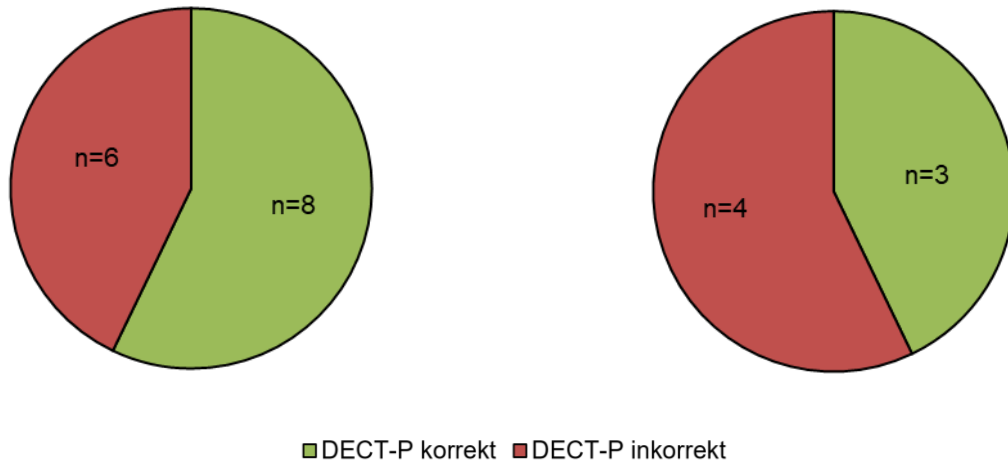
Weitere Ergebnisse sind den folgenden Tabellen zu entnehmen.



**Abbildung 12:** Fall einer 78-jährigen Patientin mit atypischen Brustschmerzen und einer VTW von 37%. **A:** die cCTA-Untersuchung zeigt eine hochgradige Stenosierung der LAD (Pfeil) sowie weitere multiple Stenosen aller anderen Koronarien. **B:** DECT-P zeigt eine gleichmäßige Anreicherung von Kontrastmittel. Keine Anzeichen für Perfusionsunregelmäßigkeiten. **C:** ICA zeigt eine schwere KHK aller drei Koronargefäße mit distaler Hauptstammstenose (Pfeil), relevanter LAD-Abgangsstenose und medialer LAD-Stenose (Pfeil), hochgradiger LCX-Abgangsstenose und relevanter medialer LCX-Stenose, sowie hochgradiger medialer RCA-Stenose.

Ergebnisse der DECT-P-Untersuchung bei  
Patienten mit nicht-obstruktiver KHK laut ICA

Ergebnisse der DECT-P-Untersuchung bei  
Patienten mit obstruktiver KHK laut ICA



**Abbildung 13:** Ergebnisse der DECT-P-Untersuchung verglichen mit Ergebnissen der ICA. Die DECT-P-Untersuchung resultierte in 4 Fällen (19,1%) in falsch-negativen Ergebnissen und in 6 Fällen (28,6%) in falsch-positiven Ergebnissen, bezogen auf die Ergebnisse der ICA als Referenz.

Alter, Jahren	51,6 ±12,8
Geschlecht, männlich	32 (62,7%)
Body-Mass-Index, kg/m <sup>2</sup>	31,0 ±6,7
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>	
Arterieller Bluthochdruck	30 (58,8%)
Rauchen	28 (54,9%)
Positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Ereignisse	20 (39,2%)
Diabetes	12 (23,5%)
Hyperlipidämie	8 (15,7%)
Diamond-Forrester Risikoscore <sup>1</sup> , %	22,1 ±16,8
Genders Risikoscore <sup>2</sup> , %	26,8 ±13,1
<b>Initiale pektanginöse Symptomatik</b>	
Typische AP-Beschwerden <sup>3</sup>	0 (0,0%)
Atypische AP-Beschwerden <sup>3</sup>	10 (19,6%)
Nicht-anginöser Brustschmerz <sup>3</sup>	41 (80,4%)
<b>Laborchemische Parameter</b>	
Low-density Lipoprotein, mg/dl	128,0 (111,0 - 149,0)
High-density Lipoprotein, mg/dl	40,0 (35,3 - 45,8)
Triglyzeride, mg/dl	163,5 (121,3 - 231,0)
Gesamtcholesterin, mg/dl	203,6 (182,5 - 228,8)
HbA1c, %	5,9 (5,3 - 6,0)
<b>Baseline Medikation</b>	
Angiotensinkonversionsenzym-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker	24 (41,1%)
Beta-Blocker	10 (19,6%)
Kalzium-Antagonist	8 (15,7%)
Statine	7 (13,7%)
Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulantien	7 (13,7%)
Nitrate	1 (2,0%)
Solange nicht anders angegeben, handelt es sich bei den Angaben um Anzahl von Patienten, der prozentuale Anteil in Klammern. Angaben sind Mean ± Standardabweichung (SD) oder Median mit Interquartilsabstand.	
<sup>1</sup> gemäß Diamond and Forrester, N Engl J Med 1979 <sup>17</sup> . <sup>2</sup> gemäß Genders et al., Eur Heart J 2011 <sup>16</sup> .	
<sup>3</sup> gemäß Montalescot et al., Eur Heart J 2013 <sup>3</sup> .	

**Tabelle 3:** Patientencharakteristika

Beta-Blocker Dosis vor Akquisition, mg	10,2 ±8,8
Systolischer Blutdruck während Akquisition, mm/Hg	132,9 ±16,6
Diastolischer Blutdruck während Akquisition, mm/Hg	84,3 ±8,8
Herzfrequenz während Akquisition, min <sup>-1</sup>	62,3 ±8,5
Sinusrhythmus während Akquisition	50 (98,0%)
Kontrastmittelmenge CT-Untersuchung, ml	84,9 ±13,8
Dosislängenprodukt CT-Untersuchung (DLP), mGy*cm	716,4 ±173,9
Effektive Strahlendosis CT-Untersuchung, mSv <sup>1</sup>	10,03 ±2,43
Dosislängenprodukt Kalzium-Scoring, mGy*cm	29,4 ±12,9
Effektive Strahlendosis Kalzium-Scoring, mSv <sup>1</sup>	0,41 ±0,18
Dosislängenprodukt cCTA+DECT-P, mGy*cm	643,4 ±156,3
Effektive Strahlendosis cCTA+DECT-P, mSv <sup>1</sup>	9,01 ±2,19
Agatston Score	145,7 ±507,6
<b>Stenosegrade der cCTA<sup>2</sup></b>	
Normal (kein Plaque und keine Stenose)	28 (54,9%)
Minimal (Plaque < 25%)	5 (9,8%)
Mild (25-49%)	6 (11,8%)
Moderat (50-69%)	9 (17,6%)
Stark (70-99%)	3 (5,9%)
Verschlossen	0 (0,0%)
<b>Betroffene Gefäße in der cCTA, n=33</b>	
Linker Hauptstamm	1 (3,0%)
LAD	21 (63,6%)
LCX	7 (21,2%)
RCA	4 (12,1%)
<b>DECT Myokardperfusion (DECT-P)</b>	
kein Perfusionsdefekt	38 (74,5%)
Perfusionsdefekt	13 (25,5%)
Solange nicht anders angegeben, handelt es sich bei den Angaben um Anzahl von Patienten, der prozentuale Anteil in Klammern. Angaben sind Mean ± Standardabweichung (SD) oder Median mit Interquartilsabstand.	
<sup>1</sup> Umrechnungskoeffizient für Thorax <sup>55</sup> . <sup>2</sup> gemäß SCCT Leitlinie <sup>50</sup> .	

**Tabelle 4:** Ergebnisse cCTA und DECT-P



Dosisflächenprodukt (DFP), cGy*cm <sup>2</sup>	47,7 ±45,4
Kontrastmittelmenge, ml	176,8 ±137,8
Durchleuchtungszeit, min	8,5 ±7,4
<b>Ergebnisse der ICA</b>	
Keine KHK <sup>1</sup>	6 (28,6%)
Ein-Gefäßkrankung <sup>2</sup>	4 (19,0%)
Zwei-Gefäßkrankung	4 (19,0%)
Drei-Gefäßkrankung	7 (33,3%)
<b>Ergebnisse der FFR Messung, n=13</b>	
Ischämische Läsion mit FFR ≤ 0.80	4 (30,8%)
Keine ischämische Läsion mit FFR > 0.80	9 (69,2%)
<b>FFR Zielgefäß</b>	
Linker Hauptstamm (LM)	0 (0,0%)
LAD	12 (92,3%)
RCX	1 (7,7%)
RCA	0 (0,0%)
<b>PCI</b>	
Anzahl an Stents pro Patient	0,8 ±1,3
Gesamte Stentlänge, mm	19,7 ±31,3
Solange nicht anders angegeben, handelt es sich bei den Angaben um Anzahl von Patienten, der prozentuale Anteil in Klammern. Angaben sind Mean ± Standardabweichung (SD) oder Median mit Interquartilsabstand.	
<sup>1</sup> definiert als koronare Läsion < 50% Stenose. <sup>2</sup> definiert als koronare Läsion > 50% Stenose.	

**Tabelle 5:** Ergebnisse ICA und PCI

## 4 DISKUSSION

Mit der Studie sollte überprüft werden, dass die Kombination einer cCTA mit einer DECT-P-Untersuchung in Ruhe die diagnostische Genauigkeit im Vergleich zur alleinigen cCTA-Untersuchung in der Detektion hämodynamisch relevanter Koronarstenosen erhöht. Des Weiteren sollte gezeigt werden, dass die Kombination einer cCTA mit einer DECT-P-Untersuchung in Ruhe die Durchführung diagnostischer invasiver Koronarangiographien vermeidet, bei denen eine KHK, aber keine hämodynamisch relevanten Stenosen festgestellt werden.

Die multi-zentrische PLATFORM Studie hat gezeigt, dass ein diagnostisches Vorgehen bei vermuteter KHK, basierend auf einem nicht-invasiven funktionellen Test (in diesem Fall CT-FFR) mit signifikant weniger ICA einhergeht, die keine obstruktive KHK zeigen <sup>56</sup>. Bezogen auf die zweite Hypothese dieser Arbeit können wir mit unseren Studienergebnissen nicht an diese Studie anknüpfen. Bei einer angenommenen DECT-P basierten Evaluierung wäre keine Reduktion von diagnostisch, invasiven Koronarangiographien zu verzeichnen, bei denen nicht-obstruktive Stenosen festgestellt werden. Bezogen auf alle 21 Patienten, die sich einer invasiven KHK-Diagnostik unterzogen, wurden in 6 Fällen (28,6%) falsch-positive Ergebnisse durch die DECT-P-Untersuchung geliefert. Des Weiteren sind 4 (19,1%) falsch-negative Ergebnisse zu verzeichnen (**Abbildung 12**), die bei einer reinen DECT-P-Strategie potentiell dazu geführt hätten, dass hämodynamisch relevante Stenosen unentdeckt bleiben. Bei Patienten mit obstruktiver KHK wurden somit 57% der Patienten durch DECT-P falsch klassifiziert, bei Patienten mit nicht-obstruktiver KHK waren es 43% der Patienten (**Abbildung 13**).

Die Beantwortung der Hypothese der Erhöhung der diagnostischen Genauigkeit ist komplexer. Aufgrund des Studiendesigns konnte die diagnostische Genauigkeit nicht für das gesamte Patientenkollektiv ermittelt werden. Ausführungen dazu finden sich im folgenden Abschnitt 4.1.

Gründe und Lösungsansätze unserer Ergebnisse werden im Folgenden diskutiert und in Abschnitt 4.7 zusammengefasst. Ebenso werden in diesem Kapitel die Limitationen unserer Studie erörtert.

#### 4.1 Diagnostische Genauigkeit

Bei der Patientengruppe, die einer ICA zugeführt wurde, konnten wir mit der alleinigen DECT-P in Ruhe eine Sensitivität von 42,9%, eine Spezifität von 57,1%, einen PPV von 33,3% und einen NPV von 66,7% erreichen.

Ko et al. erzielten mit einem DECT-P-Ansatz in Ruhe auf einer Segmentbasis (Gefäßbasis) 29% (46%), 88% (79%), 56% (61%) und mit einem DECT-P-Ansatz unter medikamentös induziertem Stress 70% (67%), sowie 73% (94%), 83% (74%), 70% (72%) und 85% (95%)<sup>57</sup>. Beim Vergleich mit anderen Studien sollte beachtet werden, dass die angegebene diagnostische Genauigkeit sich oft auf eine Kombination von cCTA und CTMP oder ein anderes funktionelles Verfahren bezieht. Die direkte Vergleichbarkeit ist somit eingeschränkt.

Eine umfassende statistische Analyse der diagnostischen Genauigkeit unserer DECT-P-Untersuchung des gesamten Patientenkollektivs war nicht möglich. Dies hängt mit dem prospektiven Studiendesign und ethischen Aspekten zusammen. Angesichts der Risiken einer ICA<sup>58</sup> und Empfehlungen entsprechender Leitlinien<sup>3, 49</sup>, wäre es nicht vertretbar gewesen, bei Patienten mit laut CT-Untersuchung ausgeschlossener KHK (die bekanntermaßen mit einer hohen Sensitivität einhergeht) oder mit eindeutig geringgradigen Stenosierungen eine nachgelagerte ICA durchzuführen. Ebenso inakzeptabel wäre es aufgrund der zusätzlichen Strahlenbelastung bei Patienten mit primär invasiv diagnostizierter KHK eine nachgelagerte cCTA-/DECT-P-Untersuchung durchzuführen. Auch wäre eine der invasiven Diagnostik nachgelagerte CT-Untersuchung von unserem ursprünglichen Hauptaugenmerk, dem Bezug zum klinischen Alltag und Einhaltung von Leitlinien, stark abgewichen.

Die Hypothese der potentiellen Erhöhung der diagnostischen Genauigkeit einer Kombination von cCTA mit einer DECT-P-Untersuchung in Ruhe im Vergleich zur alleinigen cCTA-Untersuchung, lässt sich somit nicht wie in der Literatur üblich mit einem direkten Vergleich der diagnostischen Genauigkeit beantworten.

Die cCTA ist ein im klinischen Alltag etabliertes diagnostisches Verfahren zum Ausschluss der KHK mit hoher Sensitivität (95-99%)<sup>3</sup>, einem NPV von annähernd 100%<sup>8</sup>, bei mäßiger Spezifität (64-83%)<sup>3</sup> und niedrigem PPV (64-93%)<sup>8</sup>. Beachtet man unsere für das Teilkollektiv erzielten Ergebnisse der DECT-P (Sensitivität 42,9%, Spezifität 57,1%, PPV 33,3%, NPV 66,7%), wäre die potentiell erreichbare diagnostische Genauigkeit einer Kombination von cCTA mit einer DECT-P-

Untersuchung in Ruhe im Vergleich zur alleinigen cCTA-Untersuchung deutlich geschwächt.

## 4.2 Patientenkollektiv

Die Studienpopulation besteht mit 51 Patienten aus einer kleinen, nicht-multizentrischen Kohorte. Jedoch ist dies bei vergleichbaren Studien in diesem Bereich ebenfalls der Fall <sup>45, 59-64</sup>.

Die Patienten wurden gemäß Leitlinie <sup>3</sup> nur in die Studie eingeschlossen, wenn sie eine niedrige bis mittlere VTW für das Vorliegen einer KHK hatten. Der Anteil an Patienten in unserem Patientenkollektiv mit hämodynamisch relevanten Stenosen ist somit gering, was die Aussagekraft der Studie schwächt. Lediglich 7 Patienten der gesamten Population (13,7%) und somit 33,3% der ICA-unterzogenen Patienten wiesen eine obstruktive KHK auf. Von den 187 PLATFORM-Patienten, die einer ICA unterzogen worden, resultierten jedoch ebenfalls lediglich 26,7% in einer obstruktiven KHK <sup>56</sup>. De Cecco et al. postulieren hingegen, dass der Wert der DECT-P nur in einer entsprechend kranken Population zu ermitteln ist <sup>59</sup>.

Die Beendigung des Patienteneinschlusses wurde von den Verantwortlichen unserer Studie kritisch diskutiert. Es stellte sich die Frage, welche Auswirkungen eine längere Zeitspanne beim Patienteneinschluss gehabt hätten. Wir hätten über eine gesteigerte Anzahl an Patienten eine größere Anzahl an Patienten mit einer obstruktiver KHK gewinnen können, hätten jedoch auch vielen gesunden Patienten eine durch die DECT-P-Akquisition höhere Strahlenbelastung bei der CT-Untersuchung zugemutet. Der relative Anteil der Patienten mit einer nicht-obstruktiven KHK von 33,3% wäre trotzdem nicht bemerkenswert gestiegen. Es ist fraglich, ob die Aussagekraft der Studie größer gewesen wäre, bei weiterhin bestehenden Limitationen. Somit entschieden wir uns zum Schutze der Patienten nach einer Zwischenanalyse von 51 Patienten zum Abbruch der Rekrutierung. Die Studienergebnisse bekräftigen nun diese Entscheidung.

Ein Lösungsansatz zur Steigerung der Aussagekraft der Studie wäre möglicherweise in einem Patientenkollektiv mit ausgeprägter KHK zu finden gewesen, wie es in vergleichbaren Studien der Fall ist <sup>42, 45, 57, 63</sup>. Der Bezug zum realen diagnostischen Procedere bei Patienten mit stabiler KHK im klinischen Alltag unter Berücksichtigung

der entsprechenden Leitlinie <sup>3</sup>, wie wir ihn verfolgt haben, wäre dann nicht mehr gegeben gewesen.

Die relativ gesunde Population in unserer Studie erklärt jedoch nicht ausschließlich die erzielten Ergebnisse, sind neben 4 falsch-negativen Ergebnissen doch auch 6 falsch-positive Ergebnisse zu verzeichnen.

### **4.3 Ruhe, Stress und Spätphasenakquisition und deren Notwendigkeit**

Eine gewöhnliche DECT-P-Untersuchung setzt sich in der Regel aus den Akquisitionen in Ruhe, unter Stress und der Spätphasenakquisition zusammen <sup>12, 38, 42</sup>. Die Hauptlimitation dieser konventionellen Datenerhebung mit allen drei Protokollen besteht in der zusätzlichen Strahlenbelastung jedes dieser Protokolle und dem Einsatz von Medikamenten für die Akquisition unter Stress. Damit einher gehen ein größerer Aufwand im klinischen Alltag, bezogen auf die Untersuchungs- und Überwachungsdauer des Patienten sowie den Patientenkomfort und Risiken (z.B. AV-Blockierungen oder Dyspnoe) <sup>65</sup>. Die reale klinische Durchführbarkeit außerhalb von Studien ist daher limitiert. Da der Fokus bei der Konzeption und Durchführung unserer Studie im realen klinischen Setting lag, entschieden wir uns aufgrund der in der Einleitung aufgeführten Vorteile bei der klinischen Durchführbarkeit für eine ausschließliche Akquisition der Perfusion in Ruhe.

Es besteht genereller Konsens darüber, dass die hämodynamische Relevanz von Koronarstenosen ohne vorliegende Informationen über die Perfusion oder die Wandbewegung des Myokardes sowohl während Ruhe als auch unter Stress (entweder physiologisch oder medikamentös) nicht verlässlich beurteilt werden kann <sup>38</sup>. Jedoch zeigen Studien, dass ein ausschließliches DECT-P-Protokoll in Ruhe unter Studienbedingungen möglich ist <sup>27, 42, 45, 64</sup>. In den Arbeiten von Ruzsics und Wang et al. wurden beispielsweise die meisten Perfusionsdefizite, die mit einem Ruhe-/Stress-Protokoll einer SPECT-Untersuchung festgestellt wurden, auch ausschließlich mit Hilfe eines Ruhe-Protokolls einer DECT-P-Untersuchung detektiert <sup>45, 64</sup>. Meinel et al. verglichen darüber hinaus den diagnostischen Beitrag der einzelnen Akquisitionen einer DECT-P-Untersuchung und erzielten beeindruckende Ergebnisse für eine ausschließliche Akquisition in Ruhe (Sensitivität 92%, Spezifität 98%, PPV 94%, NPV 98%, Genauigkeit 97%). Des Weiteren postulieren die Autoren eine Reduktion der Strahlenbelastung von 68% durch einen Ansatz in Ruhe, im Vergleich zu einem

ausführlichen Protokoll mit allen drei Akquisitionen <sup>42</sup>. Jedoch ist das Kollektiv in dieser Arbeit deutlich kränker als unseres. Beispielsweise haben 64% der Patienten in der Vorgeschichte einen Myokardinfarkt vorzuweisen, der bei uns unter Berücksichtigung der Leitlinie <sup>3</sup> als Ausschlusskriterium diente. Der zentrale Aspekt der VTW des Patientenkollektives für das Vorliegen einer KHK, der bereits in Abschnitt 4.2 diskutiert wurde, rückt somit an dieser Stelle nochmals in den Blickpunkt. Da reversible myokardiale Perfusionsdefizite vor festen Perfusionsdefiziten auftreten <sup>66</sup>, ist ein relativ gesundes Patientenkollektiv mit einer ausschließlichen DECT-P-Akquisition in Ruhe zur Detektion von Perfusionsdefiziten gegenüber einer zusätzlichen Stress-Akquisition nachteilig. Theoretisch hätten in unserem Kollektiv somit potentiell mehr Patienten mit höhergradigen Stenosen vorliegen müssen, um bereits in Ruhe mittels DECT-P Perfusionsdefizite detektieren zu können.

In der 2017 veröffentlichten Empfehlung der „Society of Computed Body Tomography and Magnetic Resonance on Dual-Energy CT“ wird das Einsatzgebiet der Akquisition in Ruhe nun begrenzt auf Patienten mit einer hohen VTW für das Vorliegen einer KHK oder für Patienten mit koronaren Stents oder koronaren Bypässen <sup>67</sup>. Dies entspricht zwar dem zuvor Postulierten, führt im klinischen Alltag jedoch zu einem Problem, dass die klinisch etablierte cCTA durch die Leitlinie der ESC zum Management der stabilen KHK <sup>3</sup>, bisher doch vor allem Patienten mit niedriger bis mittlerer VTW vorsieht. Darüber hinaus gibt es für Patienten nach erfolgter Revaskularisierung gemäß dieser Leitlinie keine Empfehlung für den Einsatz der cCTA <sup>3</sup>. Unter Berücksichtigung der zuvor genannten Empfehlung der „Society of Computed Body Tomography and Magnetic Resonance on Dual-Energy CT“ <sup>67</sup> und der Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) <sup>3</sup> ist hier bezogen auf die VTW von zwei abweichenden Patientenkollektiven die Rede. Der ursprüngliche substantielle Vorteil der simultanen Akquisition von cCTA und DECT-P wird dadurch stark beeinträchtigt.

Es stellt sich die Frage, ob theoretische Ansätze mit einem kränkeren Patientenkollektiv überhaupt Schlussfolgerungen zulassen würden, die in der klinischen Realität anwendbar wären. Denn wie bereits erwähnt, ist für ein Patientenkollektiv mit einer hohen VTW für das Vorliegen einer KHK oder auch bekannter KHK und stattgehabtem Myokardinfarkt ein solch nicht-invasiver Test mittels CT auch vor dem Hintergrund der gut etablierten und gänzlich strahlungsfreien cMR nur eingeschränkt empfohlen <sup>3</sup>. Von den 7 Patienten mit obstruktiver KHK in unserer Studie war die DECT-P in Ruhe bei 4 Patienten (57%) unauffällig. Lediglich

bei 3 Patienten (43%) wurde ein Perfusionsdefizit befundet. Drei unserer Patienten wiesen eine schwere Dreigefäßerkrankung mit hämodynamisch relevanten Stenosen vor. Bei zwei dieser Patienten diagnostizierte die DECT-P in Ruhe ebenfalls kein Perfusionsdefizit.

#### **4.4 Strahlenbelastung**

Die von uns eingesetzte statische DECT-P-Technik in Ruhe wird in der Literatur mit einer effektiven Strahlenbelastung in einer Größenordnung von 12-15 mSv<sup>12, 38</sup> angegeben. Die einzelnen Protokolle einer umfassenden DECT-P-Akquisition in Ruhe, Stress und mit einem Spätphasenprotokoll werden von Meinel et al. mit entsprechend 5,6, 7,1 und 4,7 mSv bei einer mittleren Gesamtstrahlenbelastung von 17,4 mSv angegeben<sup>42</sup>. Die dynamische CTMP in Ruhe und Stress geht mit bis zu 18,2 mSv<sup>23</sup> mit einer höheren effektiven Strahlenbelastung einher<sup>12, 21, 23, 24, 35, 36</sup>.

In unserer Studie fand ein DSCT-Scanner der neusten dritten Generation Anwendung. Die effektive Strahlendosis für cCTA sowie Kalzium-Scoring ( $0,44 \pm 0,12$  mSv,  $0,32 \pm 0,07$  mSv) ist im Vergleich zu einem Gerät der zweiten Generation ( $0,92 \pm 0,29$  mSv,  $0,44 \pm 0,11$  mSv) geringer<sup>68</sup>.

Die effektive Strahlendosis unserer cCTA- und DECT-P-Akquisition in Ruhe betrug  $9,01 \pm 2,19$  mSv und liegt somit im Bereich einer ICA<sup>69, 70</sup>. Unter Berücksichtigung der zuvor aufgeführten Größenordnungen forciert dies das von uns gewählte initiale Konzept einer strahlensparenden Akquisition in Ruhe zum Schutze des Patienten. Umfassende Akquisitionen mit allen drei Protokollen sollten aufgrund der Strahlenmehrbelastung kritisch abgewogen werden<sup>42, 59</sup>. Ein additiver Mehrwert der Untersuchung im Sinne einer Ruhe-Perfusion wäre jedoch wünschenswert gewesen. Die DECT-P hat Potential bezüglich der Reduktion von Strahlenbelastung und Untersuchungszeit<sup>41</sup>. Wie in Kapitel 1.4.1 beschrieben, zeichnet sich DECT bezogen auf SECT durch eine genaue Materialdifferenzierung aus. Iodhaltiges Kontrastmittel kann aus Kontrastmittelaufnahmen der DECT nachträglich mit einer Software subtrahiert werden. Diese virtuell erzeugten Aufnahmen werden als „virtual non-contrast“ (VNC) bezeichnet und gleichen herkömmlichen Aufnahmen ohne Kontrastmittel. Das Potential in der Dosisreduktion besteht nun in der nativen Akquisition ohne Kontrastmittel, die potentiell eingespart werden kann<sup>24, 25, 36, 67</sup>. Studien haben gezeigt, dass diese VNC-Datensätze für das Kalzium-Scoring genutzt

werden können <sup>71-73</sup>. Yamada et al. erzielen durch Verwendung von VNC-Daten eine Reduktion der Strahlenbelastung einer cCTA-Untersuchung mit DECT-Technik um 20%, verglichen zu einer gewöhnlichen cCTA-Untersuchung mit einer vorherigen Akquisition ohne Kontrastmittel <sup>74</sup>. In einer Arbeit zur Quantifizierung von Kalziumscores wurde über eine Dosisreduktion von 51% berichtet <sup>75</sup>.

Die effektive Strahlendosis des Kalzium-Scorings in unserer Studie betrug  $0,41 \pm 0,18$  mSv und bei einer Gesamtdosis von  $10,03 \pm 2,43$  mSv anteilig 3,98%. Der prozentuale Anteil der potentiellen Dosisreduktion fällt bei uns im Vergleich zu den zuvor genannten Studien geringer aus, da wir im Vergleich zu einer gewöhnlichen cCTA wie bei Yamada et al. <sup>74</sup> ein Dosis-intensiveres DECT-Protokoll durchgeführt haben.

Abschließend sei bezüglich des Stellenwertes des Kalzium-Scorings erwähnt, dass es bei Patienten mit mittlerer VTW auf das Vorliegen einer KHK in der Leitlinie der AHA zur Beurteilung des kardiovaskulären Risikos eine Abwertung von einer Klasse IIA zur einer Klasse IIB Empfehlung erfahren hat <sup>76</sup>. Im Sinne des Patienten sollte aus Aspekten der Strahlenbelastung somit bei der cCTA eine alleinige, zusätzliche Akquisition zum Kalzium-Scoring bei den zuvor genannten technischen Möglichkeiten kritisch hinterfragt werden.

#### **4.5 Perfusionsdefizite in der DECT-P**

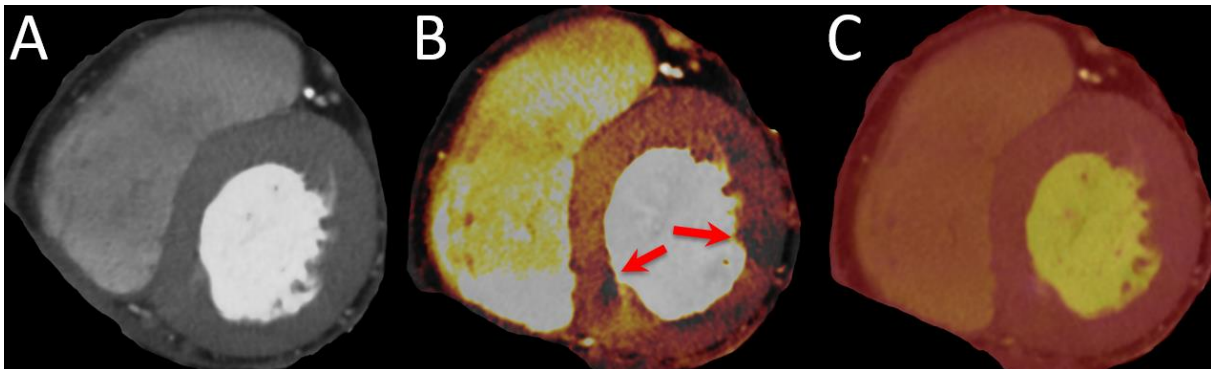
Wie in Kapitel 1.4.1 erläutert, handelt es sich bei der statischen DECT um eine vornehmlich qualitative Beurteilung der Perfusion. Die rein quantitative Beurteilung der myokardialen Perfusionsverhältnisse ist der dynamischen CTMP vorbehalten, die jedoch mit zahlreichen Nachteilen, besonders der höheren Strahlenbelastung einhergeht, wie ebenfalls in diesem Kapitel geschildert.

Die von uns gewählte visuelle Beurteilung des Myokardes auf Perfusionsdefizite ist ein gängiges qualitatives Verfahren in der Literatur <sup>27, 36</sup>. Die häufig zitierten Studien in diesem Forschungsbereich bedienen sich vornehmlich dieser Methodik <sup>45, 77, 78</sup>.

Bei der visuellen Auswertung in unserer Studie wurde zur Darstellung der myokardialen Iodverteilung die Perfused Blood Volume (PBV) Visualisierung mit einer Kontrastnormalisierung innerhalb des Blutes des linken Ventrikels (**Abbildung 14, Bild C**) genutzt. Hintergrund der Kontrastnormalisierung ist die große Breite myokardialer Iodkonzentrationen <sup>30, 38</sup>. Es wurde festgestellt, dass in den zuvor generierten Bildern mit Perfused Blood Volume (PBV) Funktion ohne



Kontrastnormalisierung Perfusionsdefizite sichtbar waren (**Abbildung 14, Bild B**), die in die Auswertung jedoch nicht mit eingeflossen sind. Auch in **Abbildung 5** ist die unterschiedliche Intensität der Perfusionsdefizite zwischen Bild B und C zu erkennen.



**Abbildung 14:** DECT-P Aufnahmen einer 78-jährigen Patientin mit atypischen Brustschmerzen und einer VTW von 37%. Darstellung jeweils mit Syngo.Via VB10B, Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland. **A:** Multiplanare Reformation der DECT-Akquisition in der Kurzachse, mittventrikulär. **B:** Perfused Blood Volume (PBV) Visualisierung zeigt eine reduzierte Anreicherung mit Kontrastmittel innerhalb des mittventrikulären Versorgungsgebietes der RCA und LCX (Pfeile). **C:** Perfused Blood Volume (PBV) Visualisierung mit Kontrastnormalisierung innerhalb des Blutes des linken Ventrikels zeigt eine normale Anreicherung von Kontrastmittel.

In einer in diesem Zusammenhang oft zitierten Arbeit von Schwarz et al. von 2008 wird eine Normalisierung gegen eine Region mit höchster Iodkonzentration vorgeschlagen. Des Weiteren nennen die Autoren den rechten Ventrikel oder das rechte Atrium<sup>30</sup>.

In vergleichbaren Studien gibt es zur Kontrastnormalisierung wenige Angaben. Die gewählte Variante der Perfused Blood Volume (PBV) Visualisierung wird selten erwähnt, ist lediglich aus den gezeigten Abbildungen zu folgern. Die Funktion ohne Kontrastnormalisierung würde eventuell das Übersehen von Perfusionsdefiziten vermeiden, potentiell jedoch auch zusätzliche falsch-positive Ergebnisse liefern.

Bei der Auswertung der Daten mit Perfused Blood Volume (PBV) Visualisierung konnte des Weiteren festgestellt werden, dass die visuellen Perfusionsdefizite stark von der vom Anwender gewählten Kontrasteinstellung der Software abhängig sind. Die Veränderung des Kontrastes stellt wie bereits erwähnt den Hintergrund der Perfused Blood Volume (PBV) Funktion mit Kontrastnormalisierung dar, mit der die Auswertung erfolgte. Die visuelle qualitative Beurteilung der Perfusionssituation ist natürlich allgemein stark abhängig vom Anwender, im Vergleich zu einer quantitativen Beurteilung und unterliegt somit einem Bias<sup>21</sup>. Eine verlässliche, standardisierte visuelle Beurteilung ist somit äußerst kritisch zu sehen.

Grundsätzlich erlaubt DECT die Möglichkeit der Quantifizierung der myokardialen Iodaufnahme in mg/ml <sup>24, 31, 79</sup>. Wie Albrecht et al. in einer aktuellen Arbeit jedoch schildern, fehlt hier die Standardisierung <sup>24</sup>. Koonce et al. demonstrieren in einem Phantommodell die (semi-)quantitative Evaluierung der Perfusion mit DECT und erzielen eine höhere Genauigkeit, verglichen mit der gewöhnlichen visuellen Beurteilung <sup>31</sup>. Eine Arbeit spanischer Kollegen zeigt mit einem DECT-Stress-Protokoll, dass die Iodkonzentration in geschädigtem Myokard geringer ist als in gesundem Myokard ( $1,35 \pm 0,57$  mg/ml zu  $2,56 \pm 0,66$  mg/ml;  $p < 0,01$ ) <sup>79</sup>. Feuchtnet et al. wendeten in einer Arbeit in SECT-Technik sogar eine automatisierte semi-quantitative Auswertung einer statischen Akquisition an und geben, bei hoher diagnostischer Genauigkeit, für normales Myokard einen HU-Wert von 101,1 und für geschädigtes Myokard einen HU-Wert von 46,3 an <sup>80</sup>.

Des Weiteren stellt sich grundlegend die Frage, wie ein Perfusionsdefizit quantitativ zu definieren ist. Hierzu gibt es in der Literatur wenige Angaben. Nikolaou et al. beschreiben infarktgeschädigte Areale in einer älteren Arbeit beispielsweise als eine Region  $< 50\%$  HU-Abweichung verglichen mit dem umgebenen Myokard <sup>81</sup>. Die gleiche Schwelle nutzen auch Iwasaki et al. bei einer Perfusionsanalyse mit einem Ruhe-Protokoll in SECT-Technik <sup>82</sup>. Delgado Sanchez-Gracia et al. postulieren für ihre Patientenpopulation eine Schwelle von 2,1 mg/ml zur Diskrimination zwischen gesunden und geschädigten myokardialen Segmenten <sup>79</sup>. Es bleibt zu bedenken, dass absolute Schwellen aufgrund hoher individueller Unterschiede des Myokardes schwer zu definieren sind. Nikolaou et al. nennen als Gründe hierfür das Kontrastmittel-Injektions-Protokoll oder den kardialen Output <sup>81</sup>. Individuelle myokardiale Einlagerungen von Fett oder Eisen stellen weitere Argumente dar <sup>65</sup>, dass als quantitative Schwelle ein relativer Wert herangezogen werden müsste, der die individuellen Gegebenheiten des Myokardes berücksichtigt <sup>81</sup>.

In anderen klinischen Anwendungsbereichen hat sich die Quantifizierung der Iodkonzentration im Gewebe mit großem Erfolg etabliert <sup>31, 79</sup>. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass die Iodanreicherung der DECT verlässlich zwischen renalen Neoplasien und benignen Zysten differenzieren kann <sup>83-85</sup>. Im Bereich der onkologischen Bildgebung wird die Quantifizierung von Iod unter anderem für die Beurteilung des Therapieansprechens genutzt <sup>86</sup>. Des Weiteren hat die Quantifizierung der pulmonalen Iodkonzentration gezeigt, dass sie als Indikator des Ausmaßes von

Lungenschädigungen wie Emphysemen<sup>87</sup> oder Lungenembolien dienen kann<sup>88</sup> und somit auch eine funktionelle Komponente hat.

Die Gründe für das Fehlen des Einzuges der Quantifizierung der myokardialen Iodkonzentration der DECT-P in aktuellen kardialen CT-Studien liegen eventuell in der mangelnden Durchführbarkeit in der klinischen Routine. Ist die visuelle Beurteilung der myokardialen Perfusion nach unserer Erfahrung in weniger als einer Minute pro Patient durchführbar, sind alleine für das manuelle Erheben aller Messwerte in den 17 myokardialen Segmenten ca. 25 Minuten zu investieren.

#### **4.6 DECT-P im diagnostischen Alltag**

Verglichen mit anderen funktionellen, nicht-invasiven diagnostischen Methoden wie der Stress-Echokardiographie, SPECT oder cMR, ist CTMP mittels DECT eine noch relativ neue Methode mit geringer Verbreitung außerhalb klinischer Studien.

Bei SPECT handelt es sich um eine nuklearmedizinische Bildgebungstechnik mit Tracersubstanzen, wie Thallium-201 oder Technetium-99. Die myokardiale Anreicherung dieser Substanzen weicht analog der Iodverteilung bei der CTMP in geschädigten oder minderperfundierte Myokardarealen ab. Auch hier finden Akquisitionen in Ruhe und Stress zur Differenzierung zwischen belastungsinduzierter Ischämie und myokardialen Narben Anwendung. Eine rotierende Gammakamera ermöglicht dreidimensionale topographische Rekonstruktionen zur quantitativ-visuellen und semiquantitativen Auswertung<sup>10</sup>. Gemäß den Leitlinien der AHA und des American College of Cardiology (ACC), findet SPECT Anwendung bei der Diagnose der KHK, der Risikostratifizierung, der Beurteilung der myokardialen Vitalität und der linksventrikulären Funktion<sup>89</sup>. Meyer et al. postulieren eine überlegene Kosteneffektivität von DECT-P gegenüber SPECT<sup>60</sup>. Eine weitere nuklearmedizinische Bildgebungstechnik zur Beurteilung der myokardialen Perfusion ist die PET. Die Verwendung ionisierender Strahlung, hohe Kosten, mangelnde Verfügbarkeit im klinischen Alltag sowie Abschwächungsartefakte stellen typische Nachteile nuklearmedizinischer Bildgebungstechniken dar<sup>38</sup>. In Deutschland finden sie im Gegensatz zur cMR auf Grund unterschiedlicher Verfügbarkeit und Kostenerstattung eher selten Anwendung in der klinischen Routine.

Die cMR liefert anatomische Informationen und eine Vielzahl von funktionellen Aspekten, wie die Beurteilung der myokardialen Perfusion während Ruhe- und unter

Stressakquisition und der myokardialen Viabilität<sup>10</sup>. Verglichen mit den nuklearmedizinischen Bildgebungstechniken besticht cMR durch fehlende Strahlenbelastung und höhere räumliche Auflösung<sup>38</sup>. Die große CE-MARC Studie postuliert eine höhere Sensitivität von cMR gegenüber SPECT sowie eine größere Kosteneffektivität und forciert die häufigere klinische Anwendung dieser Methode<sup>90,91</sup>. Jedoch ist eine genaue und kontinuierliche Evaluierung der Koronargefäße mit cMR bislang nur unter Studienbedingungen möglich<sup>38</sup>. Patienten mit implantierten Devices sind auf eine Eignung für eine cMR-Untersuchung zu prüfen, wenngleich aktuelle Empfehlungen<sup>92</sup> bei dezidierter Überwachung der Funktion der aktiven Implantate deutlich geringere Risiken für Fehlfunktionen, Dislokationen und Erhitzung der Metallimplantate beschreiben als in der Vergangenheit. Jedoch führen die Geräte je nach MRT-Sequenz häufig zu deutlichen Artefakten im Bereich des Herzens. Für Patienten mit klaustrophober Neigung stellt cMR aufgrund einer langen Untersuchungsdauer möglicherweise ebenfalls nicht die geeignete Untersuchungsmodalität dar<sup>93,94</sup>.

CTMP oder andere funktionelle bildgebende Verfahren sind nicht in jeder klinischen Situation anwendbar. Einem Patienten mit akuten pektanginösen Beschwerden und hoher VTW für das Vorliegen einer KHK einer umfassenden nicht-invasiven Stressuntersuchung zu unterziehen (unabhängig von der Bildgebungsmodalität), ist aufgrund der langen Untersuchungszeit und der Empfehlung zur zeitnahen Diagnostik und gegebenenfalls notwendiger Intervention kritisch zu sehen<sup>3,6,49</sup>. Die Verfügbarkeit dieser Untersuchung bei kurzer Vorlaufzeit stellt den nächsten kritischen Punkt im klinischen Alltag dar.

Die DECT-P ist potentiell ein vielversprechendes Verfahren, es ermöglicht grundsätzlich die quantitative wie auch qualitative Beurteilung von myokardialen Perfusionsdefiziten<sup>24</sup>. Verglichen mit einer zusätzlichen Stress-Akquisition ist die Akquisition in Ruhe mit einer einfacheren und schnelleren Durchführung im klinischen Alltag und reduzierter Strahlendosis verbunden<sup>42,65</sup>. Zahlreiche vorangegangene Arbeiten haben unter Studienbedingungen mit einem entsprechend krankem Patientenkollektiv gezeigt, dass DECT-P in Ruhe die diagnostische Genauigkeit einer alleinigen cCTA erhöht<sup>27,42,45,64</sup>. Verglichen mit anderen funktionellen Verfahren zur Ischämiediagnostik wie SPECT oder cMR, besticht die DECT-P-Akquisition in Ruhe ebenfalls mit einer einfacheren Durchführung im klinischen Alltag<sup>10</sup>. Die dynamische

CTMP bietet ebenfalls den Vorteil einer einfachen klinischen Durchführbarkeit, geht jedoch mit einer nicht unerheblichen höheren Strahlenbelastung einher<sup>12, 21, 23, 24, 35, 36</sup>.

Die Erfahrungswerte der durch die DECT-P erhobenen myokardialen Iodverteilung sind jedoch limitiert. Sicher erprobte Kriterien für die Detektion von Perfusionsdefiziten und deren Schlussfolgerung auf die Ausprägung der Ischämie gilt es zu etablieren.

Unsere kleine monozentrische Studie mit den diskutierten Limitationen zeigt, dass große multizentrische Studien für die Etablierung der DECT-P im klinischen Alltag notwendig sind. Das DECIDE-Gold-Projekt, welches wie wir den diagnostischen Wert der DECT-P gegen den Goldstandard FFR korreliert, könnte hierbei hilfreich sein<sup>95</sup>. Ergebnisse lagen bis Abgabe dieser Arbeit noch nicht vor.

Die rein visuelle Beurteilung der DECT-P in Ruhe liefert bei unserem relativ gesunden Patientenkollektiv in einem realen klinischen Setting keinen additiven Mehrwert im Vergleich zur alleinigen cCTA.

Ein Erklärungsansatz für unsere falsch-negativen Ergebnisse ist potentiell in der Problematik der Kontrastierung der Bilder zu finden, wie es in Abschnitt 4.5 und **Abbildung 14** ersichtlich wird. Einen weiteren Grund stellt das für eine Akquisition in Ruhe zu gesunde Patientenkollektiv dar. Dieser Aspekt wurde in den Abschnitten 4.1 und 4.2 erläutert.

Die statische Perfusionsbildgebung ist sehr stark vom korrekten Timing der Kontrastmittelgabe abhängig. Es wird bei dieser Bildgebungstechnik zum Zeitpunkt der maximalen Kontrastmittelanreicherung ein sogenannter „Snapshot“ erstellt. Wird dieser Zeitpunkt verpasst, werden hypoperfundierte Areale theoretisch maskiert<sup>36</sup>. Potentiell könnte dies einen weiteren Ansatz für die falsch-negativen Ergebnisse in unserer Studie darstellen. Jedoch wäre ein suboptimales Timing der Kontrastmittelanreicherung durch eine schlechte Kontrastierung der cCTA Datensätze aufgefallen, was nicht der Fall war.

In der Literatur werden für falsch-positive Ergebnisse der CTMP Strahlenaufhärungsartefakte, Bewegungsartefakte, die Bildrekonstruktion oder eine inadäquate Lagerung des Patienten genannt<sup>96</sup>. Möglicherweise sind potentielle Fehlerquellen in unserer Studie darauf zurückzuführen, wobei DECT im Vergleich zu SECT bezüglich dieser Limitationen grundsätzlich überlegen ist<sup>12, 41</sup>.

Bei der Durchführung unserer Studie hatte die Anwendbarkeit im klinischen Alltag höchsten Stellenwert, unter Berücksichtigung relevanter Leitlinien<sup>3, 49</sup>. Eine vergleichbare Arbeit existiert unserer Kenntnis nach nicht. Wie in Abschnitt 4.2

diskutiert, stellt dieser reale klinische Ansatz bezüglich des zu gesunden Patientenkollektives für die DECT-P in Ruhe ein erhebliches Problem dar. Die in Abschnitt 4.3 ausgeführte Problematik der aktuell von verschiedenen Fachgesellschaften uneinheitlich geforderten VTW, lässt die obligatorische Forderung nach weiteren Studien, die notwendig sind um Defizite des Verfahrens näher zu untersuchen, im klinischen Alltag schnell an Grenzen stoßen.

Weitere Studien wären jedoch in der Tat wünschenswert um zu klären, ob die visuelle Evaluation von Perfusionsdefiziten wirklich eine verlässliche Methode darstellt und wie die in Abschnitt 4.5 geschilderte Kontrastproblematik zu handhaben ist. Direkte Vergleiche bezüglich der diagnostischen Genauigkeit von visuellen und quantitativen Auswertungen von Perfusionsdaten der DECT-P wären hierzu hilfreich. Des Weiteren wären im nächsten Schritt eine größere Anzahl an Studien wünschenswert, die ein reales klinisches Setting adressieren, um die Etablierung der DECT-P bei der klinischen funktionellen Beurteilung der KHK voranzutreiben.

## 4.7 Schlussfolgerung

Die DECT-P in Ruhe kann unter Studienbedingungen mit einem entsprechend kranken Studienkollektiv einen erheblichen Zusatznutzen zur alleinigen cCTA liefern. Die Strahlenbelastung und die Untersuchungsdauer bewegen sich mittlerweile in einer beachtlichen Größenordnung, könnten Patienten doch potentiell ICA-Untersuchungen erspart werden, die eine nicht-obstruktive KHK als Resultat haben.

In der klinischen Realität ist der additive Mehrwert der DECT-P-Akquisition in Ruhe jedoch aufgrund eines durch die Leitlinie<sup>3</sup> reglementierten Patientenkollektivs limitiert. Ein DECT-P-Protokoll unter Stress findet in Studien die häufigere Anwendung. Der Einzug in die klinische Routine ist jedoch aufgrund der höheren Strahlenbelastung und des mit der Untersuchung in Verbindung stehenden Aufwandes kritisch zu sehen.

Eine alternative nicht-invasive Methode stellt CT-FFR dar, das, wie auch CTMP, auf Grundlage der cCTA-Daten vorgenommen werden kann, somit ebenfalls mit keiner additiven Strahlenbelastung verbunden ist und eine funktionelle KHK-Evaluation ermöglicht. CT-FFR quantifiziert abgrenzend zu CTMP jedoch die Stenosegrade und nicht das Ausmaß eines daraus resultierenden Perfusionsdefizites<sup>10</sup>. Eine aufwändige CT-FFR Berechnung mittels Supercomputer hat in den USA aufgrund der überzeugenden Studienlage bereits eine Zulassung der Food and Drug Administration (FDA) erreicht. Darüber hinaus sind verschiedene CT-FFR Prototypen für den direkten klinischen Einsatz momentan Gegenstand der Forschung<sup>97, 98</sup>.

Die Computertomographie hat durch die cCTA in Kombination mit neuen additiven Verfahren das Potential sich zu einer Untersuchungsmodalität zu entwickeln, die mit einer einzigen Untersuchung anatomische wie auch funktionelle Informationen liefert. Diese additiven, funktionellen Verfahren wie CTMP oder CT-FFR werden daher berechtigterweise aktuell in der Forschung als „gatekeeper“ bezeichnet, ermöglichen sie doch eine Vorselektion der Patienten, die wirklich eine invasive KHK Diagnostik mit Intervention benötigen. Der interventionelle Kardiologe hätte für ein selektioniertes Patientenkollektiv im Vorfeld der PCI bereits dezidierte Informationen über Lokalisation, Morphologie und hämodynamische Relevanz von Koronarstenosen. Neben einer Reduktion von Untersuchungszeit der PCI, Strahlendosis und Kontrastmittel wäre solch eine umfassende Stratifizierung auch mit mehr Sicherheit für den Patienten verbunden, hinsichtlich der Abwägung einer PCI gegenüber einer konservativen Therapie im Sinne einer „optimal medical therapie“ (OMT).

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Aktuelle Leitlinien zur stabilen koronaren Herzerkrankung empfehlen für Patienten mit niedriger bis mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung eine nicht-invasive Untersuchung, bevor eine Abklärung mittels invasiver Koronarangiographie erfolgt. Aufgrund hoher Sensitivität und eines hohen negativ prädiktiven Wertes, ist die koronare CT-Angiographie eine im klinischen Alltag etablierte Bildgebungsmodalität zum Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung. Jedoch ist die Spezifität und der positiv prädiktive Wert limitiert aufgrund der fehlenden Korrelation der detektierten Koronarstenosen und ihrer hämodynamischen Relevanz. Eine Möglichkeit zur Beurteilung der hämodynamischen Relevanz stellt die Dual-Energy CT Myokardperfusion dar. Zahlreiche Arbeiten haben unter Studienbedingungen gezeigt, dass dieses Verfahren unter medikamentös induziertem Stress die diagnostische Genauigkeit einer alleinigen koronaren CT-Angiographie erhöht. Der Einzug in die klinische Routine ist jedoch aufgrund der höheren Strahlenbelastung und des mit der Untersuchung in Verbindung stehenden Aufwandes kritisch zu sehen. Die Akquisition der Dual-Energy CT Myokardperfusion in Ruhe, also ohne pharmakologisch induzierten Stress, basiert auf dem gleichen Datensatz, der durch die gewöhnliche koronare CT-Angiographie generiert wurde. Verglichen mit der Akquisition unter pharmakologisch induziertem Stress sind somit kein zusätzliches Kontrastmittel, Strahlenbelastung oder Medikamente nötig. Dies stellt verglichen mit anderen Bildgebungsmodalitäten einen substantiellen Vorteil bei der Durchführbarkeit der Untersuchung im klinischen Alltag und nicht zuletzt für den Patienten dar.

Im Zuge der vorliegenden Promotion sollte bei Patienten mit Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit innerhalb eines realen klinischen Settings unter Berücksichtigung aktuell gültiger Leitlinien gezeigt werden, dass die koronare CT-Angiographie gemeinsam mit einer Dual-Energy CT Myokardperfuisionsbestimmung in Ruhe die diagnostische Genauigkeit im Vergleich zur alleinigen koronaren CT-Angiographie erhöhen. Des Weiteren sollte gezeigt werden, dass die koronare CT-Angiographie ergänzt durch eine Dual-Energy CT Myokardperfusion in Ruhe die Durchführung rein diagnostischer invasiver Koronarangiographien vermeiden kann.

Es wurden 51 Patienten analysiert (62,7% männlich, Durchschnittsalter 51,6 ±12,8 Jahre), die einer koronaren CT-Angiographie und einer Dual-Energy CT Myokardperfusion in Ruhe unterzogen wurden. Bei 21 Patienten (41,12%) führte das



Resultat der koronaren CT-Angiographie aufgrund fraglicher hämodynamischer Relevanz zu einer invasiven Koronarangiographie mit Bereitschaft zur Revaskularisierung, von denen 7 (33,3%) eine obstruktive koronare Herzkrankheit vorwiesen. Die Dual-Energy CT Myokardperfusion resultierte in 4 der 21 Patienten (19,1%) in falsch-negativen Ergebnissen und in 6 Fällen (28,6%) in falsch-positiven Ergebnissen.

Bedauerlicherweise zeigen die Studienergebnisse, dass zumindest in dem untersuchten Studienkollektiv keine Reduktion von diagnostisch invasiven Koronarangiographien zu verzeichnen gewesen war, bei denen lediglich nicht-obstruktive Stenosen festgestellt werden. Eine Kombination der beiden Verfahren ergab nicht den gewünschten diagnostischen Zusatznutzen gegenüber einer alleinigen koronaren CT-Angiographie, um hämodynamisch relevante Koronarstenosen zu detektieren.

Die Besonderheit unserer Arbeit lag unter anderem in der Durchführung im realen klinischen Setting und strenger Berücksichtigung relevanter Leitlinien und des unterliegenden Ethikvotums zur Etablierung des Verfahrens im klinischen Alltag. Eine vergleichbare Arbeit existiert bisher unseres Wissens nicht.

Schlussfolgernd resultierte die strenge Adhärenz zu den gültigen Guidelines in einem vergleichsweise gesunden Patientenkollektiv, das nicht ausreichend schwere Koronarstenosen vorwies, um die Bedeutung der Dual-Energy CT Myokardperfusion unter Beweis stellen zu können. Es stünde daher weiterhin zu erwarten, dass die Dual-Energy CT Myokardperfusion in Ruhe mit einem entsprechend kranken Studienkollektiv unter Studienbedingungen die diagnostische Genauigkeit verglichen zur alleinigen koronaren CT-Angiographie erhöhen kann.

Die Computertomographie hat durch die koronare CT-Angiographie in Kombination mit neuen funktionellen Verfahren das Potential sich zu einer Untersuchungsmodalität zu entwickeln, die mit einer einzigen Untersuchung anatomische wie auch relevante funktionelle Informationen liefert. Diese additiven, funktionellen Verfahren werden daher berechtigterweise aktuell in der Forschung als „gatekeeper“ bezeichnet, ermöglichen sie doch potentiell eine Vorselektion der Patienten, die eine invasive Diagnostik der koronaren Herzerkrankung benötigen, sowie die präzise Planung der durchzuführenden Interventionen.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Mathers, CD, Loncar, D: Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*, 3: e442, 2006.
2. Sigwart, U, Grbic, M, Payot, M, Goy, J-J, Essinger, A, Fischer, A: Ischemic Events During Coronary Artery Balloon Obstruction. In: *Silent Myocardial Ischemia*. edited by RUTISHAUSER, W., ROSKAMM, H., Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 1984, pp 29-36.
3. Task Force, M, Montalescot, G, Sechtem, U, Achenbach, S, Andreotti, F, Arden, C, Budaj, A, Bugiardini, R, Crea, F, Cuisset, T, Di Mario, C, Ferreira, JR, Gersh, BJ, Gitt, AK, Hulot, JS, Marx, N, Opie, LH, Pfisterer, M, Prescott, E, Ruschitzka, F, Sabate, M, Senior, R, Taggart, DP, van der Wall, EE, Vrints, CJ, Guidelines, ESCCfP, Zamorano, JL, Achenbach, S, Baumgartner, H, Bax, JJ, Bueno, H, Dean, V, Deaton, C, Erol, C, Fagard, R, Ferrari, R, Hasdai, D, Hoes, AW, Kirchhof, P, Knuuti, J, Kolh, P, Lancellotti, P, Linhart, A, Nihoyannopoulos, P, Piepoli, MF, Ponikowski, P, Sirnes, PA, Tamargo, JL, Tendera, M, Torbicki, A, Wijns, W, Windecker, S, Document, R, Knuuti, J, Valgimigli, M, Bueno, H, Claeys, MJ, Donner-Banzhoff, N, Erol, C, Frank, H, Funck-Brentano, C, Gaemperli, O, Gonzalez-Juanatey, JR, Hamilos, M, Hasdai, D, Husted, S, James, SK, Kervinen, K, Kolh, P, Kristensen, SD, Lancellotti, P, Maggioni, AP, Piepoli, MF, Pries, AR, Romeo, F, Ryden, L, Simoons, ML, Sirnes, PA, Steg, PG, Timmis, A, Wijns, W, Windecker, S, Yildirir, A, Zamorano, JL: 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 34: 2949-3003, 2013.
4. Leischik, R, Dworrak, B, Sanchis-Gomar, F, Lucia, A, Buck, T, Erbel, R: Echocardiographic assessment of myocardial ischemia. *Annals of translational medicine*, 4: 259, 2016.
5. Sechtem, U, Achenbach, S, Gitt, AK, Marx, N, Kelm, M, Schächinger, V: Kommentar zu den 2013 Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zum Management der stabilen koronaren Herzkrankheit (KHK). *Der Kardiologe*, 9: 159-164, 2015.

6. Fihn, SD, Blankenship, JC, Alexander, KP, Bittl, JA, Byrne, JG, Fletcher, BJ, Fonarow, GC, Lange, RA, Levine, GN, Maddox, TM, Naidu, SS, Ohman, EM, Smith, PK: 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*, 64: 1929-1949, 2014.
7. Siegel, MJ, Kaza, RK, Bolus, DN, Boll, DT, Rofsky, NM, De Cecco, CN, Foley, WD, Morgan, DE, Schoepf, UJ, Sahani, DV, Shuman, WP, Vrtiska, TJ, Yeh, BM, Berland, LL: White Paper of the Society of Computed Body Tomography and Magnetic Resonance on Dual-Energy CT, Part 1: Technology and Terminology. *Journal of computer assisted tomography*, 40: 841-845, 2016.
8. Alkadhi, H, Leschka, S, Stolzmann, P, Flohr, T: *Praxisbuch Herz-CT : Grundlagen – Durchführung – Befundung*, Berlin, Heidelberg, Springer, 2013.
9. Danad, I, Fayad, ZA, Willeminck, MJ, Min, JK: New Applications of Cardiac Computed Tomography: Dual-Energy, Spectral, and Molecular CT Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*, 8: 710-723, 2015.
10. Baumann, S, Kryeziu, P, Rutsch, M, Lossnitzer, D: Coronary Computed Tomography Angiography. In: *Interventional Cardiology*. Edited by AKIN, I., London, InTech, 2017, pp 197-214.
11. Alkadhi, H, Stolzmann, P, Desbiolles, L, Baumueller, S, Goetti, R, Plass, A, Scheffel, H, Feuchtner, G, Falk, V, Marincek, B, Leschka, S: Low-dose, 128-slice, dual-source CT coronary angiography: accuracy and radiation dose of the high-pitch and the step-and-shoot mode. *Heart (British Cardiac Society)*, 96: 933-938, 2010.
12. Bucher, AM, De Cecco, CN, Schoepf, UJ, Wang, R, Meinel, FG, Binukrishnan, SR, Spearman, JV, Vogl, TJ, Ruzsics, B: Cardiac CT for myocardial ischaemia detection and characterization--comparative analysis. *Br J Radiol*, 87: 20140159, 2014.

13. Douglas, PS, Hoffmann, U, Patel, MR, Mark, DB, Al-Khalidi, HR, Cavanaugh, B, Cole, J, Dolor, RJ, Fordyce, CB, Huang, M, Khan, MA, Kosinski, AS, Krucoff, MW, Malhotra, V, Picard, MH, Udelson, JE, Velazquez, EJ, Yow, E, Cooper, LS, Lee, KL, Investigators, P: Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*, 372: 1291-1300, 2015.
14. Norgaard, BL, Leipsic, J, Koo, BK, Zarins, CK, Jensen, JM, Sand, NP, Taylor, CA: Coronary Computed Tomography Angiography Derived Fractional Flow Reserve and Plaque Stress. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*, 9: 2, 2016.
15. Shaw, LJ, Hausleiter, J, Achenbach, S, Al-Mallah, M, Berman, DS, Budoff, MJ, Cademartiri, F, Callister, TQ, Chang, HJ, Kim, YJ, Cheng, VY, Chow, BJ, Cury, RC, Delago, AJ, Dunning, AL, Feuchtner, GM, Hadamitzky, M, Karlsberg, RP, Kaufmann, PA, Leipsic, J, Lin, FY, Chinnaiyan, KM, Maffei, E, Raff, GL, Villines, TC, Labounty, T, Gomez, MJ, Min, JK, Investigators, CR: Coronary computed tomographic angiography as a gatekeeper to invasive diagnostic and surgical procedures: results from the multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: an International Multicenter) registry. *J Am Coll Cardiol*, 60: 2103-2114, 2012.
16. Genders, TS, Steyerberg, EW, Alkadhi, H, Leschka, S, Desbiolles, L, Nieman, K, Galema, TW, Meijboom, WB, Mollet, NR, de Feyter, PJ, Cademartiri, F, Maffei, E, Dewey, M, Zimmermann, E, Laule, M, Pugliese, F, Barbagallo, R, Sinitsyn, V, Bogaert, J, Goetschalckx, K, Schoepf, UJ, Rowe, GW, Schuijf, JD, Bax, JJ, de Graaf, FR, Knuuti, J, Kajander, S, van Mieghem, CA, Meijs, MF, Cramer, MJ, Gopalan, D, Feuchtner, G, Friedrich, G, Krestin, GP, Hunink, MG, Consortium, CAD: A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J*, 32: 1316-1330, 2011.
17. Diamond, GA, Forrester, JS: Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med*, 300: 1350-1358, 1979.
18. Nakazato, R, Park, HB, Berman, DS, Gransar, H, Koo, BK, Erglis, A, Lin, FY, Dunning, AM, Budoff, MJ, Malpeso, J, Leipsic, J, Min, JK: Noninvasive fractional flow reserve derived from computed tomography angiography for coronary lesions of intermediate stenosis severity: results from the DeFACTO study. *Circ Cardiovasc Imaging*, 6: 881-889, 2013.

19. Norgaard, BL, Leipsic, J, Gaur, S, Seneviratne, S, Ko, BS, Ito, H, Jensen, JM, Mauri, L, De Bruyne, B, Bezerra, H, Osawa, K, Marwan, M, Naber, C, Erglis, A, Park, SJ, Christiansen, EH, Kaltoft, A, Lassen, JF, Botker, HE, Achenbach, S, Group, NXTTS: 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). *J Am Coll Cardiol*, 63: 1145-1155, 2014.
20. Hlatky, MA, De Bruyne, B, Pontone, G, Patel, MR, Norgaard, BL, Byrne, RA, Curzen, N, Purcell, I, Gutberlet, M, Rioufol, G, Hink, U, Schuchlenz, HW, Feuchtner, G, Gilard, M, Andreini, D, Jensen, JM, Hadamitzky, M, Wilk, A, Wang, F, Rogers, C, Douglas, PS: Quality-of-Life and Economic Outcomes of Assessing Fractional Flow Reserve With Computed Tomography Angiography: PLATFORM. *J Am Coll Cardiol*, 66: 2315-2323, 2015.
21. Cannao, PM, Schoepf, UJ, Muscogiuri, G, Wichmann, JL, Fuller, SR, Secchi, F, Varga-Szemes, A, De Cecco, CN: Technical prerequisites and imaging protocols for dynamic and dual energy myocardial perfusion imaging. *Eur J Radiol*, 84: 2401-2410, 2015.
22. Sorgaard, MH, Kofoed, KF, Linde, JJ, George, RT, Rochitte, CE, Feuchtner, G, Lima, JA, Abdulla, J: Diagnostic accuracy of static CT perfusion for the detection of myocardial ischemia. A systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 10: 450-457, 2016.
23. Caruso, D, Eid, M, Schoepf, UJ, Jin, KN, Varga-Szemes, A, Tesche, C, Mangold, S, Spandorfer, A, Laghi, A, De Cecco, CN: Dynamic CT myocardial perfusion imaging. *Eur J Radiol*, 85: 1893-1899, 2016.
24. Albrecht, MH, De Cecco, CN, Nance, JW, Varga-Szemes, A, De Santis, D, Eid, M, Tesche, C, Apfaltrer, G, von Knebel Doeberitz, PL, Jacobs, B, Vogl, TJ, Joseph Schoepf, U: Cardiac Dual-Energy CT Applications and Clinical Impact. *Current Radiology Reports*, 5, 2017.
25. Foley, WD, Shuman, WP, Siegel, MJ, Sahani, DV, Boll, DT, Bolus, DN, De Cecco, CN, Kaza, RK, Morgan, DE, Schoepf, UJ, Vrtiska, TJ, Yeh, BM, Berland, LL: White Paper of the Society of Computed Body Tomography and Magnetic Resonance on

Dual-Energy CT, Part 2: Radiation Dose and Iodine Sensitivity. *Journal of computer assisted tomography*, 40: 846-850, 2016.

26. Furlow, B: Dual-energy computed tomography. *Radiol Technol*, 86: 301ct-321ct; quiz322ct- 325ct, 2015.

27. Jin, KN, De Cecco, CN, Caruso, D, Tesche, C, Spandorfer, A, Varga-Szemes, A, Schoepf, UJ: Myocardial perfusion imaging with dual energy CT. *Eur J Radiol*, 2016.

28. Sedlmair, M: *Dual-Energy CT: Physikalische Modelle und Anwendungen. Dissertation, LMU München: Medizinische Fakultät*, 2009.

29. Mattison, BJ, Nguyen, GB, Januzis, N, Lowry, C, Yoshizumi, TT: A Novel Approach for Effective Dose Measurements in Dual-Energy Ct. *Radiat Prot Dosimetry*, 172: 416-421, 2016.

30. Schwarz, F, Ruzsics, B, Schoepf, UJ, Bastarrika, G, Chiaramida, SA, Abro, JA, Brothers, RL, Vogt, S, Schmidt, B, Costello, P, Zwerner, PL: Dual-energy CT of the heart--principles and protocols. *Eur J Radiol*, 68: 423-433, 2008.

31. Koonce, JD, Vliegenthart, R, Schoepf, UJ, Schmidt, B, Wahlquist, AE, Nietert, PJ, Bastarrika, G, Flohr, TG, Meinel, FG: Accuracy of dual-energy computed tomography for the measurement of iodine concentration using cardiac CT protocols: validation in a phantom model. *Eur Radiol*, 24: 512-518, 2014.

32. Peng, J, Zhang, LJ, Schoepf, UJ, Gibbs, KP, Ji, HS, Yang, GF, Zhu, H, Lu, GM: Acute myocardial infarct detection with dual energy CT: correlation with single photon emission computed tomography myocardial scintigraphy in a canine model. *Acta Radiol*, 54: 259-266, 2013.

33. Kerl, JM, Deseive, S, Tandi, C, Kaiser, C, Kettner, M, Korkusuz, H, Lehmann, R, Herzog, C, Schoepf, UJ, Vogl, TJ, Bauer, RW: Dual energy CT for the assessment of reperfused chronic infarction - a feasibility study in a porcine model. *Acta Radiol*, 52: 834-839, 2011.

34. Zhang, LJ, Peng, J, Wu, SY, Yeh, BM, Zhou, CS, Lu, GM: Dual source dual-energy computed tomography of acute myocardial infarction: correlation with histopathologic findings in a canine model. *Invest Radiol*, 45: 290-297, 2010.

35. Pelgrim, GJ, Dorrius, M, Xie, X, den Dekker, MA, Schoepf, UJ, Henzler, T, Oudkerk, M, Vliegthart, R: The dream of a one-stop-shop: Meta-analysis on myocardial perfusion CT. *Eur J Radiol*, 84: 2411-2420, 2015.
36. Danad, I, B, OH, Min, JK: Dual-energy computed tomography for detection of coronary artery disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 13: 1345-1356, 2015.
37. Wang, Y, Qin, L, Shi, X, Zeng, Y, Jing, H, Schoepf, UJ, Jin, Z: Adenosine-stress dynamic myocardial perfusion imaging with second-generation dual-source CT: comparison with conventional catheter coronary angiography and SPECT nuclear myocardial perfusion imaging. *AJR Am J Roentgenol*, 198: 521-529, 2012.
38. Vliegthart, R, Pelgrim, GJ, Ebersberger, U, Rowe, GW, Oudkerk, M, Schoepf, UJ: Dual-energy CT of the heart. *AJR Am J Roentgenol*, 199: S54-63, 2012.
39. Baumann, S, Kryeziu, P, Tesche, C, Shuler, DC, Becher, T, Rutsch, M, Behnes, M, Stach, K, Jacobs, BE, Renker, M, Henzler, T, Haubenreisser, H, Schoenberg, SO, Weiss, C, Borggrefe, M, Schwemmer, C, Schoepf, UJ, Akin, I, Lossnitzer, D: Association of Serum Lipid Profile With Coronary Computed Tomographic Angiography-derived Morphologic and Functional Quantitative Plaque Markers. *Journal of thoracic imaging*, 2018.
40. Kaeder, F, Rutsch, M, Skarga, E, Lossnitzer, D, Akin, I, Baumann, S: Diagnostic performance of cCTA derived stenosis predictors to detect hemodynamic significant coronary stenosis. *Int J Cardiol*, 274: 62, 2019.
41. De Santis, D, Eid, M, De Cecco, CN, Jacobs, BE, Albrecht, MH, Varga-Szemes, A, Tesche, C, Caruso, D, Laghi, A, Schoepf, UJ: Dual-Energy Computed Tomography in Cardiothoracic Vascular Imaging. *Radiol Clin North Am*, 56: 521-534, 2018.
42. Meinel, FG, De Cecco, CN, Schoepf, UJ, Nance, JW, Jr., Silverman, JR, Flowers, BA, Henzler, T: 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: 708-716, 2014.
43. Strahlenschutz, Bf: *Röntgendiagnostik: Häufigkeit und Strahlenexposition*. Online: <https://www.bfs.de/DE/themen/ion/anwendung-medizin/diagnostik/roentgen/haeufigkeit-exposition.html>, Stand: 31.05.2018.

44. Patel, MR, Peterson, ED, Dai, D, Brennan, JM, Redberg, RF, Anderson, HV, Brindis, RG, Douglas, PS: Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med*, 362: 886-895, 2010.
45. Wang, R, Yu, W, Wang, Y, He, Y, Yang, L, Bi, T, Jiao, J, Wang, Q, Chi, L, Yu, Y, Zhang, Z: Incremental value of dual-energy CT to coronary CT angiography for the detection of significant coronary stenosis: comparison with quantitative coronary angiography and single photon emission computed tomography. *Int J Cardiovasc Imaging*, 27: 647-656, 2011.
46. Ko, SM, Choi, JW, Hwang, HK, Song, MG, Shin, JK, Chee, HK: Diagnostic performance of combined noninvasive anatomic and functional assessment with dual-source CT and adenosine-induced stress dual-energy CT for detection of significant coronary stenosis. *AJR Am J Roentgenol*, 198: 512-520, 2012.
47. Pijls, NH, Fearon, WF, Tonino, PA, Siebert, U, Ikeno, F, Bornschein, B, van't Veer, M, Klauss, V, Manoharan, G, Engstrom, T, Oldroyd, KG, Ver Lee, PN, MacCarthy, PA, De Bruyne, B, Investigators, FS: Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*, 56: 177-184, 2010.
48. Smits, PC, Abdel-Wahab, M, Neumann, F-J, Boxma-de Klerk, BM, Lunde, K, Schotborgh, CE, Piroth, Z, Horak, D, Wlodarczak, A, Ong, PJ, Hambrecht, R, Angerås, O, Richardt, G, Omerovic, E: Fractional Flow Reserve–Guided Multivessel Angioplasty in Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*, 376: 1234-1244, 2017.
49. Windecker, S, Kolh, P, Alfonso, F, Collet, JP, Cremer, J, Falk, V, Filippatos, G, Hamm, C, Head, SJ, Juni, P, Kappetein, AP, Kastrati, A, Knuuti, J, Landmesser, U, Laufer, G, Neumann, FJ, Richter, DJ, Schauerte, P, Sousa Uva, M, Stefanini, GG, Taggart, DP, Torracca, L, Valgimigli, M, Wijns, W, Witkowski, A: 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*, 35: 2541-2619, 2014.



50. Leipsic, J, Abbara, S, Achenbach, S, Cury, R, Earls, JP, Mancini, GJ, Nieman, K, Pontone, G, Raff, GL: *SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary CT angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee*, 2014.
51. Cerqueira, MD, Weissman, NJ, Dilsizian, V, Jacobs, AK, Kaul, S, Laskey, WK, Pennell, DJ, Rumberger, JA, Ryan, T, Verani, MS, American Heart Association Writing Group on Myocardial, S, Registration for Cardiac, I: Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*, 105: 539-542, 2002.
52. Hamm, CW, Albrecht, A, Bonzel, T, Kelm, M, Lange, H, Schachinger, V, Terres, W, Voelker, W: Diagnostic heart catheterization. *Clin Res Cardiol*, 97: 475-512, 2008.
53. Schächinger, V, Nef, H, Achenbach, S, Butter, C, Deisenhofer, I, Eckardt, L, Eggebrecht, H, Kuon, E, Levenson, B, Linke, A, Madlener, K, Mudra, H, Naber, CK, Rieber, J, Rittger, H, Walther, T, Zeus, T, Kelm, M: Leitlinie zum Einrichten und Betreiben von Herzkatheterlaboren und Hybridoperationssälen/Hybridlaboren. *Der Kardiologe*, 9: 89-123, 2015.
54. Kim, YH, Park, SJ: Ischemia-guided percutaneous coronary intervention for patients with stable coronary artery disease. *Circ J*, 77: 1967-1974, 2013.
55. Shrimpton, PC, Hillier, MC, Lewis, MA, Dunn, M: National survey of doses from CT in the UK: 2003. *Br J Radiol*, 79: 968-980, 2006.
56. Douglas, PS, Pontone, G, Hlatky, MA, Patel, MR, Norgaard, BL, Byrne, RA, Curzen, N, Purcell, I, Gutberlet, M, Rioufol, G, Hink, U, Schuchlenz, HW, Feuchtner, G, Gilard, M, Andreini, D, Jensen, JM, Hadamitzky, M, Chiswell, K, Cyr, D, Wilk, A, Wang, F, Rogers, C, De Bruyne, B: 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 FFR(CT): outcome and resource impacts study. *Eur Heart J*, 36: 3359-3367, 2015.

57. Ko, SM, Park, JH, Hwang, HK, Song, MG: Direct comparison of stress- and rest-dual-energy computed tomography for detection of myocardial perfusion defect. *Int J Cardiovasc Imaging*, 30 Suppl 1: 41-53, 2014.
58. Noto, TJ, Jr., Johnson, LW, Krone, R, Weaver, WF, Clark, DA, Kramer, JR, Jr., Vetrovec, GW: Cardiac catheterization 1990: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I). *Cathet Cardiovasc Diagn*, 24: 75-83, 1991.
59. De Cecco, CN, Harris, BS, Schoepf, UJ, Silverman, JR, McWhite, CB, Krazinski, AW, Bayer, RR, Meinel, FG: Incremental value of pharmacological stress cardiac dual-energy CT over coronary CT angiography alone for the assessment of coronary artery disease in a high-risk population. *AJR Am J Roentgenol*, 203: W70-77, 2014.
60. Meyer, M, Nance, JW, Jr., Schoepf, UJ, Moscariello, A, Weininger, M, Rowe, GW, Ruzsics, B, Kang, DK, Chiaramida, SA, Schoenberg, SO, Fink, C, Henzler, T: Cost-effectiveness of substituting dual-energy CT for SPECT in the assessment of myocardial perfusion for the workup of coronary artery disease. *Eur J Radiol*, 81: 3719-3725, 2012.
61. Delgado, C, Vazquez, M, Oca, R, Vilar, M, Trinidad, C, Sanmartin, M: Myocardial ischemia evaluation with dual-source computed tomography: comparison with magnetic resonance imaging. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 66: 864-870, 2013.
62. Osawa, K, Miyoshi, T, Miki, T, Koyama, Y, Sato, S, Kanazawa, S, Ito, H: Diagnostic Performance of First-Pass Myocardial Perfusion Imaging without Stress with Computed Tomography (CT) Compared with Coronary CT Angiography Alone, with Fractional Flow Reserve as the Reference Standard. *PLoS One*, 11: e0149170, 2016.
63. Kim, SM, Chang, SA, Shin, W, Choe, YH: Dual-energy CT perfusion during pharmacologic stress for the assessment of myocardial perfusion defects using a second-generation dual-source CT: a comparison with cardiac magnetic resonance imaging. *Journal of computer assisted tomography*, 38: 44-52, 2014.
64. Ruzsics, B, Schwarz, F, Schoepf, UJ, Lee, YS, Bastarrika, G, Chiaramida, SA, Costello, P, Zwerner, PL: Comparison of dual-energy computed tomography of the

heart with single photon emission computed tomography for assessment of coronary artery stenosis and of the myocardial blood supply. *Am J Cardiol*, 104: 318-326, 2009.

65. Baumann, S, Rutsch, M, Becher, T, Kryeziu, P, Haubenreisser, H, Vogler, N, Schoenike, CA, Borggrefe, M, Schoenberg, SO, Akin, I, Henzler, T, Lossnitzer, D: Clinical Impact of Rest Dual-energy Computed Tomography Myocardial Perfusion in Patients with Coronary Artery Disease. *In Vivo*, 31: 1153-1157, 2017.

66. Gould, KL, Lipscomb, K: Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol*, 34: 48-55, 1974.

67. De Cecco, CN, Schoepf, UJ, Steinbach, L, Boll, DT, Foley, WD, Kaza, RK, Bolus, DN, Morgan, DE, Sahani, DV, Shuman, WP, Siegel, MJ, Vrtiska, TJ, Yeh, BM, Berland, LL: White Paper of the Society of Computed Body Tomography and Magnetic Resonance on Dual-Energy CT, Part 3: Vascular, Cardiac, Pulmonary, and Musculoskeletal Applications. *Journal of computer assisted tomography*, 41: 1-7, 2017.

68. Meyer, M, Haubenreisser, H, Schoepf, UJ, Vliegenthart, R, Leidecker, C, Allmendinger, T, Lehmann, R, Sudarski, S, Borggrefe, M, Schoenberg, SO, Henzler, T: Closing in on the K edge: coronary CT angiography at 100, 80, and 70 kV-initial comparison of a second- versus a third-generation dual-source CT system. *Radiology*, 273: 373-382, 2014.

69. de Araujo Goncalves, P, Jeronimo Sousa, P, Cale, R, Marques, H, Borges dos Santos, M, Dias, A, Dores, H, Carvalho, MS, Ventosa, A, Martins, T, Campante Teles, R, Almeida, M, Mendes, M: Effective radiation dose of three diagnostic tests in cardiology: single photon emission computed tomography, invasive coronary angiography and cardiac computed tomography angiography. *Rev Port Cardiol*, 32: 981-986, 2013.

70. Pantos, I, Patatoukas, G, Katritsis, DG, Efstathopoulos, E: Patient radiation doses in interventional cardiology procedures. *Curr Cardiol Rev*, 5: 1-11, 2009.

71. Matsuda, T, Kido, T, Itoh, T, Saeki, H, Shigemi, S, Watanabe, K, Kido, T, Aono, S, Yamamoto, M, Matsuda, T, Mochizuki, T: Diagnostic accuracy of late iodine

enhancement on cardiac computed tomography with a denoise filter for the evaluation of myocardial infarction. *Int J Cardiovasc Imaging*, 31 Suppl 2: 177-185, 2015.

72. Funabashi, N, Irie, R, Namihira, Y, Morimoto, R, Aiba, M, Ozawa, K, Takaoka, H, Ohta, J, Masuda, Y, Kobayashi, Y: Influence of tube voltage and heart rate on the Agatston calcium score using an in vitro, novel ECG-gated dual energy reconstruction 320 slice CT technique. *Int J Cardiol*, 180: 218-220, 2015.

73. Yamak, D, Pavlicek, W, Boltz, T, Panse, PM, Frakes, D, Akay, M: Coronary calcium quantification using contrast-enhanced dual-energy computed tomography scans. *J Appl Clin Med Phys*, 14: 4014, 2013.

74. Yamada, Y, Jinzaki, M, Okamura, T, Yamada, M, Tanami, Y, Abe, T, Kuribayashi, S: Feasibility of coronary artery calcium scoring on virtual unenhanced images derived from single-source fast kVp-switching dual-energy coronary CT angiography. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 8: 391-400, 2014.

75. Fuchs, TA, Stehli, J, Dougoud, S, Sah, BR, Bull, S, Clerc, OF, Possner, M, Buechel, RR, Gaemperli, O, Kaufmann, PA: Coronary artery calcium quantification from contrast enhanced CT using gemstone spectral imaging and material decomposition. *Int J Cardiovasc Imaging*, 30: 1399-1405, 2014.

76. Goff, DC, Jr., Lloyd-Jones, DM, Bennett, G, Coady, S, D'Agostino, RB, Gibbons, R, Greenland, P, Lackland, DT, Levy, D, O'Donnell, CJ, Robinson, JG, Schwartz, JS, Shero, ST, Smith, SC, Jr., Sorlie, P, Stone, NJ, Wilson, PW, Jordan, HS, Nevo, L, Wnek, J, Anderson, JL, Halperin, JL, Albert, NM, Bozkurt, B, Brindis, RG, Curtis, LH, DeMets, D, Hochman, JS, Kovacs, RJ, Ohman, EM, Pressler, SJ, Sellke, FW, Shen, WK, Smith, SC, Jr., Tomaselli, GF, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice, G: 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 129: S49-73, 2014.

77. Ko, SM, Choi, JW, Song, MG, Shin, JK, Chee, HK, Chung, HW, Kim, DH: Myocardial perfusion imaging using adenosine-induced stress dual-energy computed tomography of the heart: comparison with cardiac magnetic resonance imaging and conventional coronary angiography. *Eur Radiol*, 21: 26-35, 2011.

78. Ruzsics, B, Lee, H, Zwerner, PL, Gebregziabher, M, Costello, P, Schoepf, UJ: Dual-energy CT of the heart for diagnosing coronary artery stenosis and myocardial ischemia-initial experience. *Eur Radiol*, 18: 2414-2424, 2008.
79. Delgado Sanchez-Gracian, C, Oca Pernas, R, Trinidad Lopez, C, Santos Armentia, E, Vaamonde Liste, A, Vazquez Caamano, M, Tardaguila de la Fuente, G: Quantitative myocardial perfusion with stress dual-energy CT: iodine concentration differences between normal and ischemic or necrotic myocardium. Initial experience. *Eur Radiol*, 2015.
80. Feuchtner, GM, Plank, F, Pena, C, Battle, J, Min, J, Leipsic, J, Labounty, T, Janowitz, W, Katzen, B, Ziffer, J, Cury, RC: Evaluation of myocardial CT perfusion in patients presenting with acute chest pain to the emergency department: comparison with SPECT-myocardial perfusion imaging. *Heart (British Cardiac Society)*, 98: 1510-1517, 2012.
81. Nikolaou, K: Assessment of myocardial infarctions using multidetector-row computed tomography. *Journal of computer assisted tomography*, 28: 286-292, 2004.
82. Iwasaki, K, Matsumoto, T: Myocardial perfusion defect in patients with coronary artery disease demonstrated by 64-multidetector computed tomography at rest. *Clin Cardiol*, 34: 454-460, 2011.
83. Song, KD, Kim, CK, Park, BK, Kim, B: Utility of iodine overlay technique and virtual unenhanced images for the characterization of renal masses by dual-energy CT. *AJR Am J Roentgenol*, 197: W1076-1082, 2011.
84. Chandarana, H, Megibow, AJ, Cohen, BA, Srinivasan, R, Kim, D, Leidecker, C, Macari, M: Iodine quantification with dual-energy CT: phantom study and preliminary experience with renal masses. *AJR Am J Roentgenol*, 196: W693-700, 2011.
85. Graser, A, Becker, CR, Staehler, M, Clevert, DA, Macari, M, Arndt, N, Nikolaou, K, Sommer, W, Stief, C, Reiser, MF, Johnson, TR: Single-phase dual-energy CT allows for characterization of renal masses as benign or malignant. *Invest Radiol*, 45: 399-405, 2010.

86. De Cecco, CN, Darnell, A, Rengo, M, Muscogiuri, G, Bellini, D, Ayuso, C, Laghi, A: Dual-energy CT: oncologic applications. *AJR Am J Roentgenol*, 199: S98-S105, 2012.
87. Meinel, FG, Graef, A, Thieme, SF, Bamberg, F, Schwarz, F, Sommer, WH, Helck, AD, Neurohr, C, Reiser, MF, Johnson, TR: Assessing pulmonary perfusion in emphysema: automated quantification of perfused blood volume in dual-energy CTPA. *Invest Radiol*, 48: 79-85, 2013.
88. Meinel, FG, Graef, A, Bamberg, F, Thieme, SF, Schwarz, F, Sommer, WH, Neurohr, C, Kupatt, C, Reiser, MF, Johnson, TR: Effectiveness of automated quantification of pulmonary perfused blood volume using dual-energy CTPA for the severity assessment of acute pulmonary embolism. *Invest Radiol*, 48: 563-569, 2013.
89. Klocke, FJ, Baird, MG, Lorell, BH, Bateman, TM, Messer, JV, Berman, DS, O’Gara, PT, Carabello, BA, Russell, RO, Cerqueira, MD, St. John Sutton, MG, DeMaria, AN, Udelson, JE, Kennedy, JW, Verani, MS, Williams, KA, Antman, EM, Smith, SC, Alpert, JS, Gregoratos, G, Anderson, JL, Hiratzka, LF, Faxon, DP, Hunt, SA, Fuster, V, Jacobs, AK, Gibbons, RJ, Russell, RO: ACC/AHA/ASNC Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging—Executive Summary. *Journal of the American College of Cardiology*, 42: 1318-1333, 2003.
90. Greenwood, JP, Motwani, M, Maredia, N, Brown, JM, Everett, CC, Nixon, J, Bijsterveld, P, Dickinson, CJ, Ball, SG, Plein, S: Comparison of cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography in women with suspected coronary artery disease from the Clinical Evaluation of Magnetic Resonance Imaging in Coronary Heart Disease (CE-MARC) Trial. *Circulation*, 129: 1129-1138, 2014.
91. Walker, S, Girardin, F, McKenna, C, Ball, SG, Nixon, J, Plein, S, Greenwood, JP, Sculpher, M: Cost-effectiveness of cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis of coronary heart disease: an economic evaluation using data from the CE-MARC study. *Heart (British Cardiac Society)*, 99: 873-881, 2013.
92. Sommer, T, Bauer, W, Fischbach, K, Kolb, C, Luechinger, R, Wiegand, U, Lotz, J, Eitel, I, Gutberlet, M, Thiele, H, Schild, HH, Kelm, M, Quick, H, Schulz-Menger, J,

Barkhausen, J, Bänsch, D: MR-Untersuchungen bei Patienten mit Herzschrittmachern und implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren. *Der Kardiologe*, 11: 97-113, 2017.

93. Bluemke, DA, Achenbach, S, Budoff, M, Gerber, TC, Gersh, B, Hillis, LD, Hundley, WG, Manning, WJ, Printz, BF, Stuber, M, Woodard, PK: Noninvasive coronary artery imaging: magnetic resonance angiography and multidetector computed tomography angiography: a scientific statement from the american heart association committee on cardiovascular imaging and intervention of the council on cardiovascular radiology and intervention, and the councils on clinical cardiology and cardiovascular disease in the young. *Circulation*, 118: 586-606, 2008.

94. Mangla, A, Oliveros, E, Williams, KA, Sr., Kalra, DK: Cardiac Imaging in the Diagnosis of Coronary Artery Disease. *Curr Probl Cardiol*, 42: 316-366, 2017.

95. Truong, QA, Knaapen, P, Pontone, G, Andreini, D, Leipsic, J, Carrascosa, P, Lu, B, Branch, K, Raman, S, Bloom, S, Min, JK: Rationale and design of the dual-energy computed tomography for ischemia determination compared to "gold standard" non-invasive and invasive techniques (DECIDE-Gold): A multicenter international efficacy diagnostic study of rest-stress dual-energy computed tomography angiography with perfusion. *J Nucl Cardiol*, 22: 1031-1040, 2015.

96. Mehra, VC, Valdiviezo, C, Arbab-Zadeh, A, Ko, BS, Seneviratne, SK, Cerci, R, Lima, JA, George, RT: A stepwise approach to the visual interpretation of CT-based myocardial perfusion. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 5: 357-369, 2011.

97. Rutsch, M, Akin, I, Borggrefe, M, Renker, M, Lossnitzer, D, Baumann, S: Coronary Computed Tomography-Derived Fractional Flow Reserve Assessment-A Gatekeeper in Intermediate Stenoses. *Am J Cardiol*, 121: 778-779, 2018.

98. Rutsch, M, Renker, M, Akin, I, Borggrefe, M, Baumann, S: Coronary computed tomography-derived fractional flow reserve assessment - Finally ready for clinical use? *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 12: e5, 2018.

## 7 EIGENE PUBLIKATIONEN

### Publikationen in wissenschaftlichen Journals:

1. Kaeder, F, **Rutsch, M**, Skarga, E, Loßnitzer, D, Akin, I, Baumann, S: Diagnostic performance of cCTA derived stenosis predictors to detect hemodynamic significant coronary stenosis. *International Journal of Cardiology*, 274: 62, 2019.
2. Baumann, S, Kryeziu, P, Tesche, C, Shuler, DC, Becher, T, **Rutsch, M**, Behnes, M, Stach, K, Jacobs, BE, Renker, M, Henzler, T, Haubenreisser, H, Schoenberg, SO, Weiss, C, Borggreffe, M, Schwemmer, C, Schoepf, UJ, Akin, I, Lossnitzer, D: Association of Serum Lipid Profile With Coronary Computed Tomographic Angiography-derived Morphologic and Functional Quantitative Plaque Markers. *Journal of thoracic imaging*, 2018.
3. **Rutsch, M**, Renker, M, Akin, I, Borggreffe, M, Baumann, S: Coronary computed tomography-derived fractional flow reserve assessment - Finally ready for clinical use? *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 12: e5, 2018.
4. Baumann, S, Becher, T, Giannakopoulos, K, Jabbour, C, **Rutsch, M**, Fastner, C, El-Battrawy, I, Ansari, U, Lossnitzer, D, Behnes, M, Alonso, A, Kirschning, T, Michels, G, Stern, D, Dissmann, R, Kueck, O, Taccone, FS, Waldmann, C, Bunker, N, Postiglione, M, Borggreffe, M, Akin, I: Bedside implantation of a new temporary vena cava inferior filter - Safety and efficacy results of the European ANGEL-Registry. *J Crit Care*, 44: 39-44, 2018.
5. **Rutsch, M**, Akin, I, Borggreffe, M, Renker, M, Lossnitzer, D, Baumann, S: Coronary Computed Tomography-Derived Fractional Flow Reserve Assessment-A Gatekeeper in Intermediate Stenoses. *Am J Cardiol*, 121: 778-779, 2018.
6. Baumann, S, **Rutsch, M**, Becher, T, Kryeziu, P, Haubenreisser, H, Vogler, N, Schoenike, CA, Borggreffe, M, Schoenberg, SO, Akin, I, Henzler, T, Lossnitzer, D: Clinical Impact of Rest Dual-energy Computed Tomography Myocardial Perfusion in Patients with Coronary Artery Disease. *In Vivo*, 31: 1153-1157, 2017.



**Fachbuchbeiträge:**

Baumann, S, Kryeziu, P, **Rutsch, M**, Lossnitzer, D: Coronary Computed Tomography Angiography. In: *Interventional Cardiology*. Edited by AKIN, I., London, InTech, 2017, pp 197-214.

**Kongressbeiträge:**

Kryeziu, P, **Rutsch, M**, Tesche, C, Shuler, D, Becher, T, Behnes, M, Stach, K, Renker, M, Henzler, T, Haubenreisser, H, Schoenberg, S, Weiss, C, Borggreffe, M, Schoepf, U.J., Akin, I, Loßnitzer, D, Baumann, S: Correlation of serum lipid profile with coronary CT angiography derived morphological and functional quantitative plaque markers. 84. Jahrestagung der Deutsche Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislaufforschung vom 4. bis 7. April 2018 in Mannheim. *Clinical Research in Cardiology*, 107: 1-1, 2018.

## 8 LEBENSLAUF

### PERSONALIEN

Name und Vorname: Rutsch, Marlon Kian  
Geburtsdatum: 23.10.1984  
Geburtsort: Heidelberg  
Familienstand: ledig  
Vater: Rutsch, Rainer  
Mutter: Rutsch, Karin

### SCHULISCHER WERDEGANG

1995 – 2004                      Wilhelmi Gymnasium Sinsheim  
30.06.2004                      Abitur (Allgemeine Hochschulreife)

### UNIVERSITÄRER WERDEGANG

2005 - 2008                      Studium der Betriebswirtschaftslehre  
An der Berufsakademie Mosbach  
03.11.2008                      Diplom-Betriebswirt (Berufsakademie)  
16.12.2008                      Bachelor of Arts  
2008                              Diplomarbeit:   Integration       eines       EDV-gestützten  
Zeiterfassungssystems  
2010 - 2018                      Studium der Humanmedizin  
An der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg  
09.04.2014                      1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
05.05.2017                      2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
13.11.2018                      3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

## 9 DANKSAGUNG

Zuallererst möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med. Martin Borggrefe, dem Klinikdirektor der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim bedanken, der mir diese Arbeit in seiner Klinik ermöglichte.

Weiterhin bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Ibrahim Akin, für die umfassenden Einblicke im Bereich der invasiven Kardiologie und der Möglichkeit der Mitwirkung an dem Kapitel „Coronary Computed Tomography Angiography“ in seinem Fachbuch „Interventional Cardiology“<sup>10</sup>.

Mein besonders herzlicher Dank gilt Herrn Dr. med. Stefan Baumann und Herrn Dr. med. Dirk Loßnitzer für die Überlassung des Themas dieser Arbeit. Sie standen mir während der Arbeit und darüber hinaus immer hilfreich zur Seite und verbesserten mit neuen Ideen und Anregungen meine Arbeit gewinnbringend. Vielen Dank für die ausgezeichnete Betreuung sowie für die kollegiale und freundschaftliche Zusammenarbeit in den letzten Jahren.

Ebenso danke ich Herrn Christoph Weiß für die langjährige Durchsicht meiner Arbeiten.