

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Großhadern der

Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Steffen Massberg

**Multimodale nicht-invasive Bildgebung
koronarer Arteriosklerose und myokardialer Ischämie**

Kumulative Habilitationsschrift

zur Erlangung der Lehrbefugnis (venia legendi)

für das Fach Innere Medizin

vorgelegt von

Dr. med. Hans Ullrich Ebersberger

2015

Inhaltsverzeichnis

1. Verzeichnis der in der Habilitationsschrift zusammengefassten Publikationen	4
2. Einleitung	6
3. Zielsetzung.....	9
4. Ergebnisse multimodaler nicht-invasive Bildgebung koronarer Arteriosklerose und myokardialer Ischämie	11
4.1 Untersuchung des Einfluss von Kokainkonsum auf die arteriosklerotische Plaquelast mittels CT-Koronarangiographie.....	11
4.2 Stellenwert der iterativen Rekonstruktion in der Beurteilung von koronaren Stents; Untersuchungen mit cCTA.....	14
4.3 Verbesserung der zeitlichen Auflösung mit Hilfe eines neuen Rekonstruktions-algorithmus; Untersuchungen mit cCTA.....	18
4.4 Einfluss der interativen Rekonstruktion auf automatische Nachverarbeitungsprozesse; Untersuchungen mit cCTA.....	22
4.5 Anwendbarkeit einer vollautomatischen Softwarelösung zur Bestimmung von Koronarkalk aus kontrastmittelverstärkten cCTA-Studien, Untersuchungen mit cCTA.....	24
4.6 Anwendbarkeit einer semi-automatischen Evaluationssoftware zur Bestimmung myokardialer Ischämie aus CT-Perfusionsuntersuchungen; Untersuchungen mit dynamischer CT-Perfusion.....	28
4.7 Vergleich myokardialer MRT-Perfusionsstudien mit invasiver Koronarangiographie; Untersuchung mit kardialer MRT	31
4.8 Korrelation von „transienter ischämischer Dilatation“ (TID) im SPECT mit cCTA; Untersuchungen mit SPECT/cCTA.....	35

5. Zusammenfassung	39
6. Literaturverzeichnis	42
7. Danksagung	47

1. Verzeichnis der in der Habilitationsschrift zusammengefassten Publikationen

1. Halligan WT, Morris PB, Schoepf UJ, Mischen BT, Spearman JV, Spears JR, Blanke P, Cho YJ, Silverman JR, Chiaramida SA, **Ebersberger U**. Transient Ischemic Dilation of the Left Ventricle on SPECT: Correlation with Findings at Coronary CT Angiography. *J Nucl Med*. 2014 Apr 24;55(6):917-922. doi: 10.2967/jnumed.113.125880.
2. Spears JR, Schoepf UJ, Henzler T, Joshi G, Moscariello A, Vliegenthart R, Cho YJ, Apfaltrer P, Rowe G, Weininger M, **Ebersberger U**. Comparison of the effect of iterative reconstruction versus filtered back projection on cardiac CT postprocessing. *Acad Radiol*. 2014 Mar;21(3):318-24. doi: 10.1016/j.acra.2013.11.008.
3. **Ebersberger U**, Marcus RP, Schoepf UJ, Lo GG, Wang Y, Blanke P, Geyer LL, Gray JC 3rd, McQuiston AD, Cho YJ, Scheuering M, Canstein C, Nikolaou K, Hoffmann E, Bamberg F. Dynamic CT myocardial perfusion imaging: performance of 3D semi-automated evaluation software. *Eur Radiol*. 2014 Jan;24(1):191-9. doi: 10.1007/s00330-013-2997-5.
4. **Ebersberger U**, Makowski MR, Schoepf UJ, Platz U, Schmidtler F, Rose J, Kessel A, Roth P, Antoni D, Schnackenburg B, Helmberger T, Rieber J, Hoffmann E, Leber AW. Magnetic resonance myocardial perfusion imaging at 3.0 Tesla for the identification of myocardial ischaemia: comparison with coronary catheter angiography and fractional flow reserve measurements. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013 Dec;14(12):1174-80. doi: 10.1093/ehjci/jet074.

5. **Ebersberger U**, Sudarski S, Schoepf UJ, Bamberg F, Tricarico F, Apfaltrer P, Blanke P, Schindler A, Makowski MR, Headden GF, Leber AW, Hoffmann E, Vliegenthart R. Atherosclerotic plaque burden in cocaine users with acute chest pain: analysis by coronary computed tomography angiography. *Atherosclerosis*. 2013 Aug;229(2):443-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.05.032.
6. **Ebersberger U**, Eilot D, Goldenberg R, Lev A, Spears JR, Rowe GW, Gallagher NY, Halligan WT, Blanke P, Makowski MR, Krazinski AW, Bamberg F, Leber AW, Hoffmann E, Schoepf UJ Fully automated derivation of coronary artery calcium scores and cardiovascular risk assessment from contrast medium-enhanced coronary CT angiography studies. *Eur Radiol*. 2013 Mar;23(3):650-7. doi: 10.1007/s00330-012-2652-6.
7. Apfaltrer P, Schoendube H, Schoepf UJ, Allmendinger T, Tricarico F, Schindler A, Vogt S, Sunnegårdh J, Stierstorfer K, Henzler T, Fink C, Bruder H, Flohr TG, **Ebersberger U**. Enhanced temporal resolution at cardiac CT with a novel CT image reconstruction algorithm: initial patient experience. *Eur J Radiol*. 2013 Feb;82(2):270-4. doi: 10.1016/j.ejrad.2012.10.005.
8. **Ebersberger U**, Tricarico F, Schoepf UJ, Blanke P, Spears JR, Rowe GW, Halligan WT, Henzler T, Bamberg F, Leber AW, Hoffmann E, Apfaltrer P. CT evaluation of coronary artery stents with iterative image reconstruction: improvements in image quality and potential for radiation dose reduction. *Eur Radiol*. 2013 Jan;23(1):125-32. doi: 10.1007/s00330-012-2580-5.

2. Einleitung

Die Koronare Herzerkrankung (KHK) ist eine chronische Erkrankung des Herzens, die durch arteriosklerotische Veränderungen der Koronararterien ausgelöst wird. Die Folge ist eine Beeinträchtigung der myokardialen Durchblutung und damit eine verminderte Sauerstoffversorgung. Die koronare Arteriosklerose bleibt in der Regel über Jahre klinisch asymptomatisch. Typische klinische Symptome entstehen erst, wenn eine hochgradige Stenosierung der Gefäße vorliegt.

Heute stehen verschiedene diagnostische Ansätze zur Abklärung einer KHK zur Verfügung. Man unterscheidet dabei zwischen direkten und indirekten, sowie zwischen invasiven und nicht-invasiven Verfahren. Während mittels direkten Verfahren die Koronargefäße und der Stenosegrad direkt dargestellt werden können (z.B. invasive Koronarangiografie und kardiale Computertomographie (CT)), beruhen indirekte Verfahren auf dem Nachweis belastungsinduzierter Ischämien des Herzmuskels (z.B. Stress- oder Belastungs-Echokardiographie, kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) und Myokardszintigraphie). Neben invasiven Verfahren (z.B. Koronarangiographie), gewinnen heute nicht-invasive Verfahren (z.B. kardiale CT und MRT) zur weiterführenden Abklärung von Patienten mit Verdacht auf KHK zunehmend an Bedeutung. Insbesondere unter dem Aspekt dass in nahezu zwei Dritteln der Herzkatheteruntersuchungen relevante Koronarstenosen ausgeschlossen werden,²⁷ ist eine Weiterentwicklung und konsequente Anwendung vorgeschalteter nicht-invasiver Tests wünschenswert.

Die **CT-Koronarangiographie (cCTA)** wird in der klinischen Routine insbesondere bei Patienten mit niedriger oder intermediärer Prätestwahrscheinlichkeit genutzt, um mit hoher Sicherheit

koronare Stenosierungen ausschließen zu können. Mittlerweile stellt die cCTA eine etablierte Methode dar und ist in den aktuellen Guidelines der European Society of Cardiology vertreten.²³

Das **Kalziumscoring** wird ebenfalls mit einer CT durchgeführt und wird meist in der klinischen Routine der cCTA vorgeschaltet. Hierbei wird der Koronarkalk dargestellt und quantifiziert. Mit Hilfe des Kalziumscorings kann eine der Framingham-Klassifikation überlegene Risikostratifizierung erfolgen.²⁹ Eine Kontrastmittelapplikation ist dafür nicht erforderlich.

Die **kardiale MRT** wird zur Beurteilung einer hämodynamischen Relevanz koronarer Stenosen verwendet. Hierfür werden insbesondere 1.5 Tesla und neuerdings 3.0 Tesla Geräte eingesetzt. Zur Darstellung von Perfusionsdefiziten werden Dobutamin-Stress oder Adenosin-Hyperämie Protokolle verwendet.²⁶ Beim Dobutamin-Stress Protokoll werden meist über jeweils 3 Minuten 10-, 20-, 30-, und 40 µg/kg/min Dobutamin appliziert, und die myokardiale Wandbewegung beurteilt. Je nach anatomischer Lokalisation einer möglichen Wandbewegungsstörung können dann Rückschlüsse auf die koronare Versorgung gezogen werden. Beim Adenosin Protokoll wird dem Patienten über 3 Minuten 140 µg/kg/min Adenosin appliziert und im Anschluss über 30 Sekunden ein Kontrastmittelbolus verabreicht. Zum Vergleich wird „in Ruhe“ ebenfalls ein Kontrastmittelbolus verabreicht und beide Aufnahmen miteinander verglichen. Kommt es nur unter Belastung zu einem Perfusionsdefizit spricht man von einer Belastungsischämie.

Die **dynamische kardiale CT Perfusion** ist eine innovative Untersuchungsmethode, welche derzeit in mehreren, zum Teil multizentrischen Studien an Patienten, sowie tierexperimentell untersucht wird. Hierbei wird analog zur MRT-Perfusion dem Patienten Adenosin appliziert und dann ein Kontrastmittelbolus verabreicht. Die Herausforderung bei dieser Methode besteht darin, zum einen eine möglichst geringe Strahlendosis zu erreichen und zum anderen das ganze Herz zu erfassen. Da die CT-Detektoren abhängig vom Hersteller nicht in der Lage sind das ganze

Herz abzubilden, gibt es mehrere Ansätze dies zu umgehen (z.B. Shuttle-Mode). Aufgrund des frühen Forschungsstandes kann diese Methodik in der klinischen Routine noch nicht angeboten werden. Sie stellt jedoch eine vielversprechende Möglichkeit dar, mit einem diagnostischen Verfahren Anatomie und Perfusion zu untersuchen, was die diagnostische Genauigkeit maßgeblich verbessert.

In den letzten Jahren konnten neue technische Ansätze die Strahlendosis in der kardialen CT signifikant reduzieren, und so diese Modalität einem größeren, insbesondere jüngeren, Patientenkollektiv zugänglich machen. Neben der herkömmlichen Rekonstruktionsmethode, der gefilterten Rückprojektion („filtered back projection“ (FBP)), spielen **iterative Rekonstruktionsalgorithmen** eine zunehmend größere Rolle. Die in den letzten Jahren verbesserte Computerleistung wird genutzt, um CT-Scans mittels iterativer Rekonstruktionsverfahren nachzubearbeiten. Die hierdurch gewonnene Verbesserung der Bildqualität kann entweder dazu genutzt werden den CT-Scan mit niedriger Strahlendosis durchzuführen, oder eine deutlich bessere Bildqualität bei gleicher Strahlendosis zu erreichen. Auch konnten in den letzten Jahren neue Softwarelösungen für verschiedenste Anwendungen in der kardialen Bildgebung entwickelt werden.

3. Zielsetzung

Die in der vorliegenden Arbeit zusammengefassten wissenschaftlichen Arbeiten untersuchen die nicht-invasive Darstellung koronarer Arteriosklerose und die hieraus resultierende myokardiale Ischämie. Darüber hinaus werden innovative Softwarelösungen vorgestellt, die einen signifikanten Einfluss auf klinische Anwendungen haben. Im Einzelnen werden im Rahmen der kumulativen Habilitationsschrift folgende Themen behandelt:

- Einfluss von Kokainkonsum auf die arteriosklerotische Plaquelast; Untersuchungen mit cCTA
- Stellenwert der iterativen Rekonstruktion in der Beurteilung von koronaren Stents; Untersuchungen mit cCTA
- Verbesserung der zeitlichen Auflösung mit Hilfe eines neuen Rekonstruktionsalgorithmus; Untersuchungen mit cCTA
- Einfluss der interativen Rekonstruktion auf automatische Nachverarbeitungsprozesse; Untersuchungen mit cCTA
- Anwendbarkeit einer voll-automatischen Softwarelösung zur Bestimmung von Koronarkalk aus kontrastmittelverstärkten cCTA-Studien, Untersuchungen mit cCTA
- Anwendbarkeit einer semi-automatischen Evaluationssoftware zur Bestimmung myokardialer Ischämie aus CT-Perfusionsuntersuchungen; Untersuchungen mit dynamischer CT-Perfusion
- Vergleich myokardialer MRT-Perfusionsstudien mit invasiver Koronarangiographie; Untersuchung mit kardialer MRT

- Korrelation von „transienter ischämischer Dilatation“ (TID) im SPECT mit cCTA;

Untersuchungen mit SPECT/cCTA

4. Ergebnisse multimodaler nicht-invasive Bildgebung koronarer Arteriosklerose und myokardialer Ischämie

4.1 Untersuchung des Einfluss von Kokainkonsum auf die arteriosklerotische Plaquelast mittels CT-Koronarangiographie (*Atherosclerosis. 2013 Aug;229(2):443-8*)

Die diagnostische und klinische Versorgung von Kokainkonsumenten mit pectanginöser Beschwerdesymptomatik stellt in den Notaufnahmen großer Metropolen eine zunehmende Herausforderung dar.¹⁸ Kokainkonsum ist bekanntermaßen mit einem erhöhten Risiko für ein akutes Koronarsyndrom²⁰, sowie dem Auftreten von Myokardinfarkten assoziiert. Ungefähr ein Viertel der Myokardinfarkte der Altersgruppe 18-45 Jahre gehen auf Kokainkonsum zurück.³¹

In einem der größten monozentrischen Patientenkollektive mit akutem Thoraxschmerz und bekanntem Kokainkonsum, konnte unserer Arbeitsgruppe die Assoziation zwischen Kokainexposition und arteriosklerotischer Plaquelast retrospektiv untersuchen. Insgesamt konnten wir 78 Patienten mit bekanntem Kokainkonsum und Thoraxschmerz einschließen. Alle eingeschlossenen Patienten erhielten noch in der Notaufnahme eine cCTA. Die Kontrollgruppe bestand aus einer nach Alter, Geschlecht, Rasse und Risikofaktoren gematchten Kohorte (Tabelle 1).

Tabelle 1. Basischarakteristika der Kokain- sowie der Kontrollgruppe.

Baseline characteristics.				
	Total	Regular cocaine abuse		P value
		Yes	No	
		156	n = 78	
Age (years)	44 ± 7	44 ± 7	45 ± 6	
Male	104 (66.7)	52 (66.7)	52 (67.7)	P = 1.0
Ethnicity:				P = 0.57
Caucasian	42 (26.9)	21 (26.9)	21 (26.9)	
African American	112 (71.8)	57 (73.1)	55 (70.5)	
Other	2 (1.3)	0	2 (2.6)	
Diabetes mellitus	18 (11.5)	9 (11.5)	9 (11.5)	P = 1.0
Hypertension	82 (52.6)	43 (55.1)	39 (50.0)	P = 0.63
Hyperlipidemia	29 (18.8)	16 (20.5)	13 (16.7)	P = 0.68
Nicotine abuse	115 (74.2)	62 (79.5)	53 (68.8)	P = 0.15
Family history	43 (27.6)	19 (24.4)	24 (30.8)	P = 0.47

Es zeigte sich, dass die Kokainkohorte signifikant mehr Koronarplaques aufwies als das Vergleichskollektiv ($p < 0.05$; Tabelle 2).

Tabelle 2. Prävalenz von Koronarstenosen sowie koronarer Plaquelast bei Patienten mit regelmäßigem Kokainkonsum und der Kontrollgruppe.

	Total	Regular cocaine abuse		P value
		Yes	No	
		156	n = 78	
Moderate stenosis (25–50%)	35 (22.4)	18 (23.1)	17 (21.8)	0.85
Significant stenosis (>50%)	14 (9.0)	10 (12.8)	4 (5.1)	0.09
Prevalence of any coronary plaque	66 (42.3)	38 (48.7)	28 (35.9)	0.11
Nr. of calcified plaque		0.64 ± 1.23	0.55 ± 1.22	0.3*
Calcified plaque volume		103.4 ± 206.8	93.3 ± 262.1	0.72*
Nr. of non-calcified plaque		0.26 ± 0.63	0.17 ± 0.57	0.18*
Non-calcified plaque volume		38.5 ± 52.2	36.9 ± 42.2	0.70*
Nr. of partially calcified plaque		0.41 ± 0.61	0.17 ± 0.41	P < 0.05*
Partially calcified plaque volume		59.7 ± 33.3	25.6 ± 12.9	P < 0.05*
Nr. of overall plaques		0.44 ± 0.88	0.29 ± 0.83	P < 0.05*
Overall volume		72.3 ± 134.3	64.9 ± 195.7	0.09*

Data are n (%) or mean ± SD unless otherwise indicated. Volumes are presented in mm³. *Non-normal distributed values.

Zudem war die Zusammensetzung der Plaques signifikant verschieden ($p < 0.05$). Es zeigte sich ein signifikant erhöhter gemischt-kalzifizierter Plaqueanteil in der Kokainkohorte (Abbildung 1, 2).

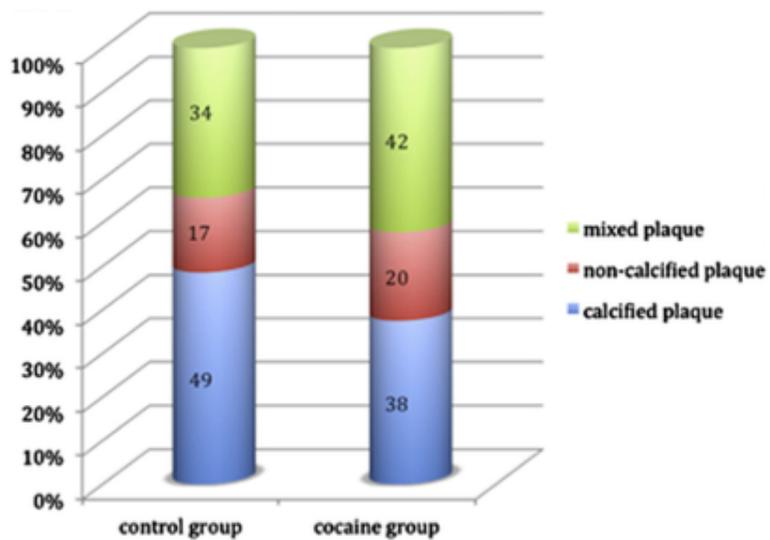


Abbildung 1. Relative Plaqueverteilung beider Gruppen mit signifikant ($p < 0.05$) höherem gemischt-kalzifiziertem Plaqueanteil in der Kokaingruppe.

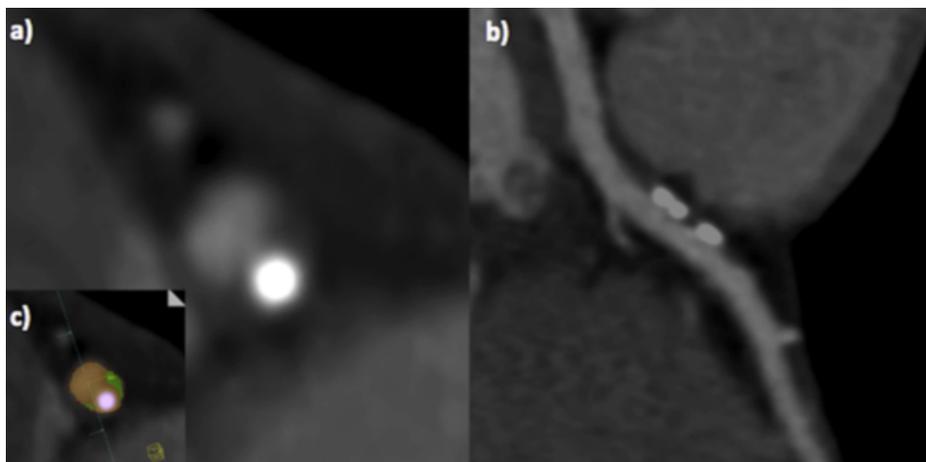


Abbildung 2. Beispiel eines 46 Jahre alten Mannes mit atypischen Thoraxschmerzen und bekanntem chronischem Kokainkonsum. Die transverse cCTA (a) und die entsprechende multiplanare Darstellung (b) zeigen einen gemischt-kalzifizierten Plaque mit kalzifizierten und nicht-kalzifizierten Anteilen im

proximalen Anteil des Ramus interventrikularis anterior. Die volumenbasierte Quantifizierung ist in (c) dargestellt.

Unsere Ergebnisse sind insbesondere im Hinblick der fortwährenden Diskussion über die Ursache gehäufte Myokardinfarkte bei Kokainkonsumenten interessant. Im Zusammenhang mit der bekannten vasospastischen Komponente des Kokains ließe sich, bei gleichzeitig erhöhter gemischt-kalzifizierter Plaquelast, ein „Aufplatzen“ der Plaques herleiten. Unsere Ergebnisse konnten 2013 in *Atherosclerosis* veröffentlicht werden.¹²

4.2 Stellenwert der iterativen Rekonstruktion in der Beurteilung von koronaren Stents; Untersuchungen mit cCTA (*Eur Radiol.* 2013 Jan;23(1):125-32)

Im Jahre 2008 wurden nach Angaben des aktuellen Berichts über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in Deutschland 271.329 Koronarstents implantiert.³⁹ Mit 1010 Implantationen pro 100.000 Einwohner steigt das Kollektiv von Patienten mit Koronarstents weiter an. Entsprechend stellt ein nicht-invasiver Test zur Beurteilung von möglichen In-Stent-Stenosen eine reizvolle Alternative zur invasiven Koronardiagnostik dar. In vielen Studien konnte der Nutzen der cCTA in der Beurteilung von Stents ≥ 3.0 mm belegt werden.^{1,15,35} Aufgrund von Artefakten im Bereich der Stents ist die Beurteilung kleinerer Stents (< 3.0 mm) jedoch weiterhin nur eingeschränkt möglich und wird in den aktuellen Leitlinien nicht empfohlen.³⁶

Vor dem Hintergrund dieser Limitation untersuchte unserer Arbeitsgruppe in einer retrospektiven Studie cCTA-Daten von 29 Patienten mit insgesamt 37 Stents (Tabelle 3).

Tabelle 3. Im Rahmen der Studie untersuchte Stents.

Name	Hersteller	Material	Beschichtung	Stentdiameter (mm)				
				2.5	2.75	3.0	3.5	4.0
Promus	Boston Scientific	CoCr	Everolimus	0	3	0	0	0
Cypher	Cordis	Edelstahl	Sirolimus	0	0	6	0	0
Endeavour	Medtronic	CoCr	Phosphorylcholine+ABT578	0	0	3	0	0
Liberte	Boston Scientific	Edelstahl	Paclitaxel	0	0	2	2	4
Driver	Medtronic	Co-Ni-Cr-Mo alloy	None	0	0	0	3	0
Taxus	Boston Scientific	Edelstahl	Paclitaxel	0	0	2	3	0
Unbekannt				3	0	2	0	4
Summe				3	3	15	8	8

Die Datensätze wurden einerseits mittels FBP, sowie mit einem neuartigen iterativen Verfahren zur Rohdaten-Rekonstruktion (Sinogram affirmed iterative reconstruction (SAFIRE)) rekonstruiert und miteinander verglichen (Abbildung 3).

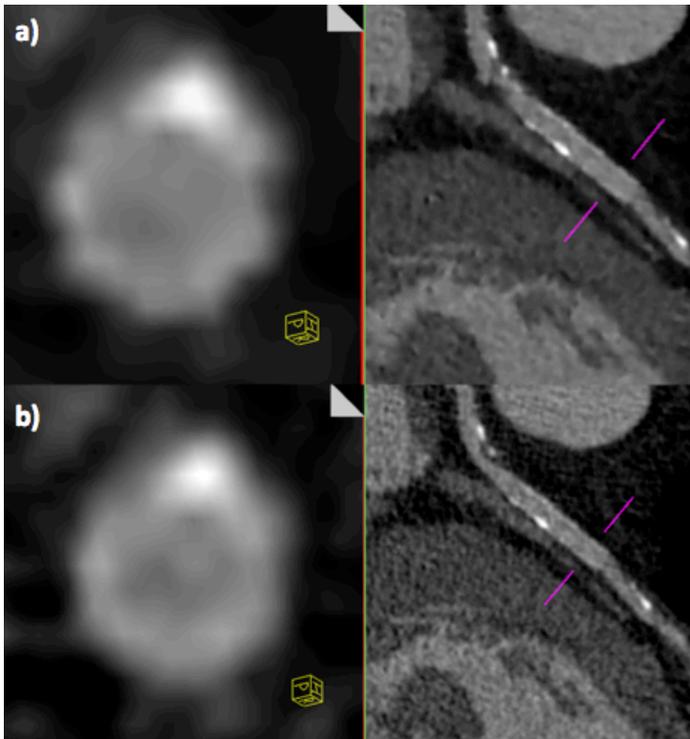


Abbildung 3. cCTA eines Patienten mit implantiertem Koronarstent. Die rechten Bildausschnitte zeigen eine multiplanare Reformation entlang der Gefäßmittelachse. Die linken Bildausschnitte einen Gefäßquerschnitt senkrecht zur Gefäßachse. Die oberen Bilder (a) zeigen eine Volldosis SAFIRE Rekonstruktion, die Unteren (b) eine Volldosis FBP Rekonstruktion.

Evaluert wurde eine mögliche Reduktion des Bildrauschens sowie der Artefakte mittels SAFIRE. Zudem konnte durch eine virtuelle Rekonstruktion eine Reduktion des Röhrenstroms und der Röhrenspannung simuliert, und der Einfluss auf die Bildqualität untersucht werden. Aus den cCTA-Rohdaten wurden jeweils zwei FBP sowie zwei iterative Bilddatensätze berechnet. Je ein Bilddatensatz mit virtuell rekonstruierten Halb-Dosis Rekonstruktionen, sowie ein Bilddatensätze mit Voll-Dosis Rekonstruktionen. Alle vier Bilddatensätze wurden mit einer Schichtdicke von 0,75 mm, unter Verwendung zweier für die Evaluation von Koronarstents geeigneter CT-Faltungskernel, berechnet (Gefilterte Rückprojektion: B46f; iteratives Rekonstruktionsverfahren: I46f). Neben dem Gefäßkontrast (Hounsfield Units, HU) wurde das

Bildrauschen von allen 4 Bilddatensätzen in unterschiedlichen, standardisierten Lokalisationen innerhalb der Stents in identischen Positionen gemessen. Die subjektive Bildqualität wurde hinsichtlich des Auftretens von "Bloomingartefakten" anhand einer 5 Punkte Likert-Skala untersucht.

Die subjektive Beurteilung der Bildqualität zeigte für die mit SAFIRE rekonstruierten Datensätze signifikant bessere Werte ($p < 0.05$) als die mit FBP oder halb-dosis FBP berechneten Datensätze. Auch zeigten die halb-Dosis SAFIRE Rekonstruktionen eine signifikante bessere Bildqualität als die halb-Dosis FBP Rekonstruktionen ($p < 0.05$). 32% der Stents welche mit halb-Dosis FBP rekonstruiert wurden waren nicht diagnostisch. (Tabelle 4)

Tabelle 4. Subjektive Bildqualität und Anzahl nicht evaluierbarer Koronarstents.

	<u>FBP</u>	<u>half-dose FBP</u>	<u>SAFIRE</u>	<u>half-dose SAFIRE</u>
Mittelwert	3.46	2.33	4.22	3.68
SD	1.02	1.12	0.85	1.11
Nicht diagnostisch	1 (3 %)	12 (32 %)	0 (0 %)	2 (5%)

Neben der durch SAFIRE verbesserten Bildqualität konnte auch das Bildrauschen durch den iterativen Bildrekonstruktionsalgorithmus im Vergleich zu FBP signifikant reduziert werden. Es zeigte sich trotz einer simulierten Strahlendosisreduktion der SAFIRE Datensätze um 50% (halb-Dosis SAFIRE) ein signifikant reduziertes Bildrauschen, sowie eine tendenziell bessere Bildqualität im Vergleich zu den FBP Datensätzen mit 100% Strahlendosis (voll-Dosis FBP) (Tabelle 4, Abbildung 4).

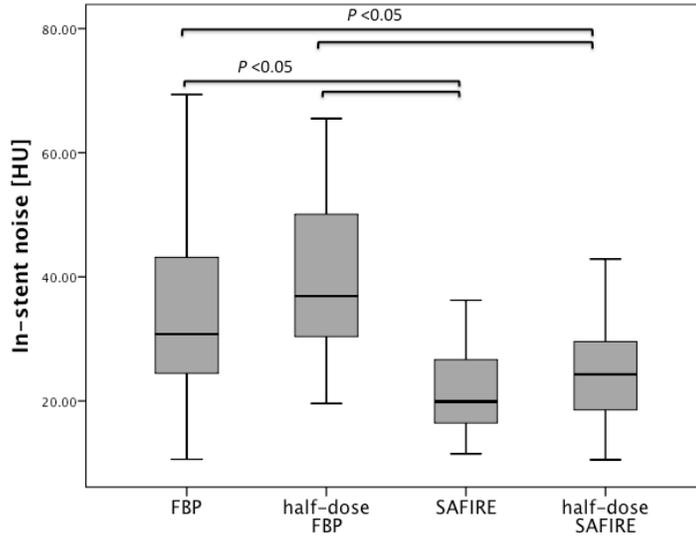


Abbildung 4. Im Vergleich zu den FBP Rekonstruktionen zeigen die SAFIRE Rekonstruktionen ein signifikant niedrigeres Bildrauschen innerhalb der Stents ($P < 0.05$).

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen zum einen, dass mittels iterativen Rekonstruktionstechniken wie SAFIRE die Bildqualität bei gleich bleibender Strahlendosis signifikant gesteigert werden kann. Insbesondere die Beurteilung von dünnkalibrigen Stents (< 3.0 mm) könnte hiervon profitieren. Zum anderen ist es möglich mit iterativen Rekonstruktionen eine signifikante Strahlendosisreduktion ohne Einschränkungen der Bildqualität zu erzielen. Unsere Ergebnisse wurden 2013 in *European Radiology* veröffentlicht.¹³

4.3 Verbesserung der zeitlichen Auflösung mit Hilfe eines neuen Rekonstruktionsalgorithmus; Untersuchungen mit cCTA (*Eur J Radiol.* 2013 Feb;82(2):270-4)

Insbesondere in der cCTA ist die diagnostische Bildqualität mit einer hohen zeitlichen Auflösung verknüpft. So sind hohe Herzfrequenzen und Arrhythmien immer noch ein Hauptgrund für nicht

diagnostische Untersuchungen. Die zeitliche Auflösung wird durch die Rotationszeit der CT-Gantry bestimmt. Durch die Technik der Rückprojektion (FBP) können Bildinformationen aus etwas mehr als einer halben Gantry-Rotation (180 Grad + Fächerwinkel) für die Bildrekonstruktion genutzt werden. Ursprünglich ist ein Minimum von 180 Grad plus Fächerwinkel für eine komplette Bildrekonstruktion erforderlich. Dies bedeutete auch, dass eine höhere zeitliche Auflösung bis dato nur durch eine schnellere Gantry-Rotation oder durch Verwendung anderer CT-Systemen (z.B. dual-source) möglich war. So konnte in den letzten Jahren mit Einführungen neuer CT-Scanner Generationen die zeitliche Auflösung deutlich reduziert werden. Heutzutage sind hierdurch zeitliche Auflösungen von ca. 75-83 ms möglich. Da neue CT-Scanner sehr kostspielig sind, stehen den meisten Krankenhäusern nach wie vor die 2006 eingeführten 64-Zeilen CTs mit einer zeitlichen Auflösung von ca. 165 ms zur Verfügung. Ein neuer Rekonstruktionsalgorithmus könnte nun zu einer Verbesserung der zeitlichen Auflösung unabhängig vom verwendeten CT-Scanner führen. Unsere Arbeitsgruppe konnte erstmals anhand von 11 Patienten Datensetzen einen solchen Algorithmus (TRIM (temporal resolution improvement method)) untersuchen (Abbildung 5).

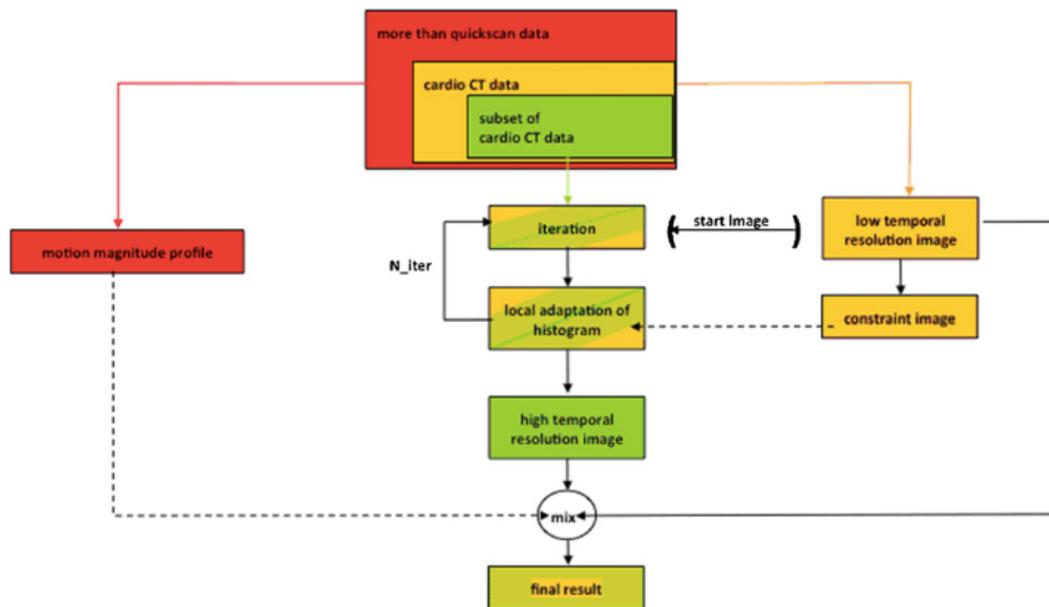


Abbildung 5. Schematische Darstellung des TRIM Algorithmus. Dieser beschleunigt die zeitliche Auflösung durch iterative Nachverarbeitungen unter Verwendung von Datensätzen < 180 Grad.

Alle Patienten wurden mit einem dual-source CT (120 kV; 175-426 mAs) bei einer Gantry Rotation von 500 ms untersucht. Die Datensätze wurden mit FBP mit einer zeitlichen Auflösung von 250 ms und mit dem TRIM Algorithmus mit einer zeitlichen Auflösung von 200 ms rekonstruiert. Die Bildqualität der Koronararteriensegmente beider Rekonstruktionen wurde miteinander verglichen (Tabelle 5).

Tabelle 5. Vergleich der Bildqualität von Koronararteriensegmenten welche bei einer Gantry Rotation von 500ms mit FBP und TRIM rekonstruiert wurden. Bildqualität (Image quality score) 1: keine Bewegungsartefakte 2: geringe Bewegungsartefakte 3: moderate Bewegungsartefakte 4: starke Bewegungsartefakte; nicht diagnostische Bildqualität.

Image quality score	Total number (%)	
	FBP reconstruction	TRIM reconstruction
1	11 (10)	17 (15)
2	46 (42)	78 (71)
3	45 (41)	10 (9)
4	8 (7)	5 (5)

Insgesamt wurden 110 Koronarsegmente rekonstruiert. Es zeigte sich hierbei ein signifikante ($p < 0.05$) Reduktion der Bewegungsartefakte in den mit TRIM rekonstruierten Datensätzen (FBP median = 2.5; TRIM median = 2.0) (Abbildung 6).

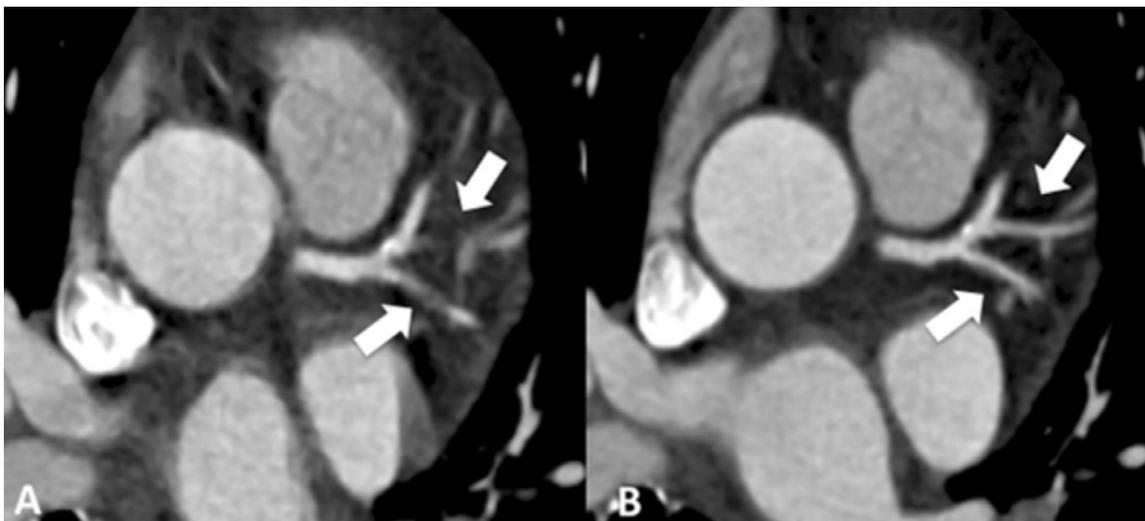


Abbildung 6. FBP (A) und TRIM (B) Rekonstruktion. Es zeigen sich deutlich weniger Bewegungsartefakte in dem mit TRIM rekonstruierten Datensatz. A = Bildqualität 4; B = Bildqualität 2 .

Unserer Studienergebnisse zeigen, dass mit Hilfe moderner Rekonstruktionsalgorithmen eine Verbesserung der zeitlichen Auflösung mit entsprechender Verbesserung der Bildqualität erreicht werden kann. Dies könnte zur Reduktion von Bewegungsartefakten bei älteren CT-Scannern oder bei bewusst eingesetzter langsamer Gantry Rotation (z.B. adipösen Patienten) führen. Unsere Ergebnisse konnten 2013 im *European Journal of Radiology* veröffentlicht werden.²

4.4 Einfluss der interaktiven Rekonstruktion auf automatische Nachverarbeitungsprozesse; Untersuchungen mit cCTA (*Acad Radiol.* 2014 Mar;21(3):318-24)

Unsere Arbeitsgruppe befasste sich mit dem Einfluss iterativer Rekonstruktion auf Bildrauschen, Bildqualität sowie auf die automatisierte Nachverarbeitung von cCTA-Daten. Hierzu wurden 50 Patienten-Datensätze mit FBP, sowie mit einem iterativen Rekonstruktionsalgorithmus (iterative reconstruction in image space (IRIS)), rekonstruiert. Zwei Radiologen untersuchten unabhängig voneinander mit Hilfe einer automatisierten Analysesoftware (Syngo MMWP VE36A [with Circulation]; Siemens Healthcare, Forchheim, Germany) die Koronararterien. Bildrauschen sowie die Bildqualität wurden beurteilt. Zudem wurde die Anzahl der manuellen Korrekturen, der Zeitaufwand, sowie die Anzahl der fehlenden Koronarsegmente beurteilt (Tabelle 6, Abbildung 7).

Tabelle 6. Analyse des Bildrauschens, der Bildqualität, sowie der Koronarsegmentanalyse.

	IRIS	FBP	t Value	P Value
Image noise (HU)	23.3 ± 8.1	31.0 ± 11.1	10.520	.0001*
Image quality	3.2 ± 1.0	3.0 ± 1.0	2.137	.038*
Time (sec)	95.2 ± 38.2	111.9 ± 40.5	3.117	.003*
Manual adjustments	5.7 ± 3.0	6.8 ± 3.6	2.895	.006*
Segments missing	3.6 ± 1.8	3.8 ± 1.9	1.269	.210

FBP, filtered back-projection; IRIS, iterative reconstruction in image space.

*Significant ($P < .05$).

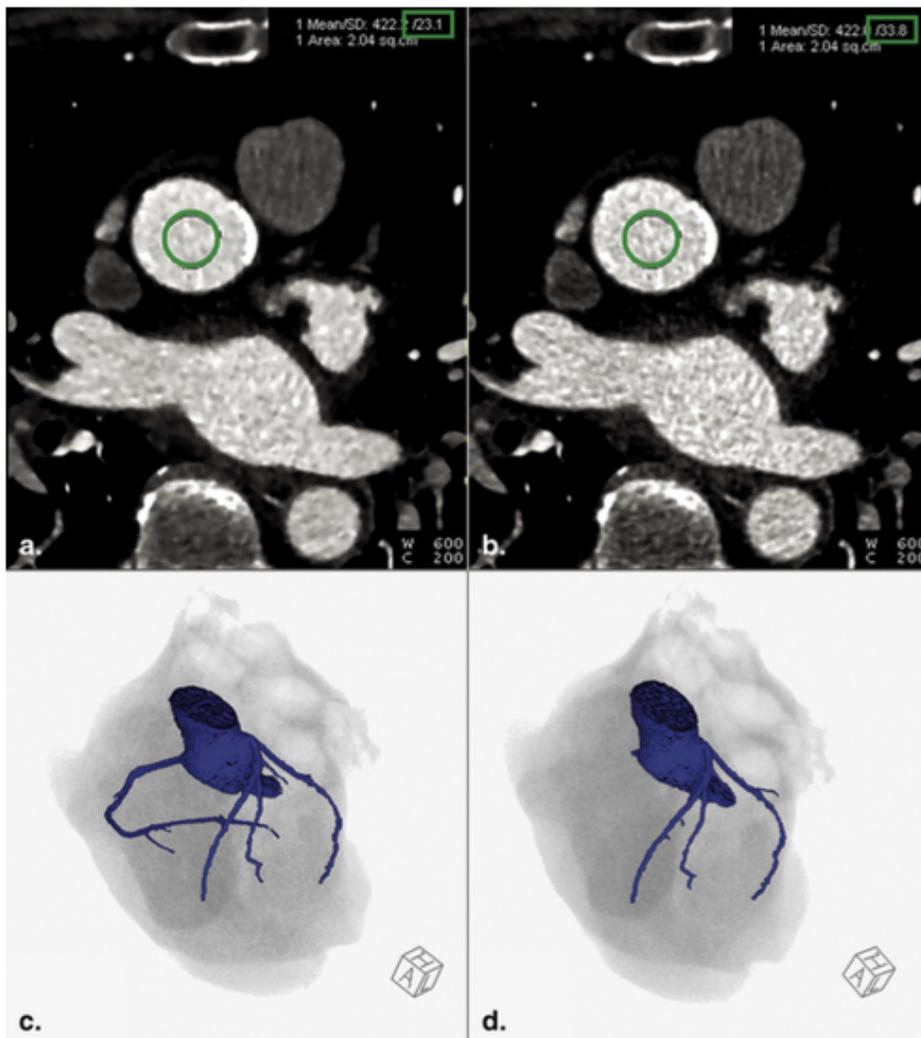


Abbildung 7. Automatisierte Analyse der Koronararterien. Rekonstruktion desselben Datensatzes mit FBP und IRIS. Die IRIS Rekonstruktion zeigt ein geringeres Bildrauschen (A) sowie eine bessere automatisierte

Rekonstruktion der Koronargefäße (C). Die rechte Koronararterie wurde mit der FBP Rekonstruktion nicht erkannt (D).

Zusammenfassend zeigte sich in unserer Studie, dass sich die Nachverarbeitungszeit sowie die manuellen Korrekturen der cCTA Datensätze durch Verwendung von IRIS signifikant reduzieren ließen. Dieser Effekt lässt sich insbesondere durch das reduzierte Bildrauschen mit konsekutiv besserer automatischer Beurteilbarkeit herleiten. Unsere Ergebnisse wurden 2014 in *Academic Radiology* veröffentlicht.³⁴

4.5 Anwendbarkeit einer vollautomatischen Softwarelösung zur Bestimmung von Koronarkalk aus kontrastmittelverstärkten cCTA-Studien, Untersuchungen mit cCTA (*Eur Radiol.* 2013 Mar;23(3):650-7)

Die Bestimmung von Koronarkalk ist eine etablierte Methode die ohne Kontrastmittelgabe und mit niedriger Strahlendosis durchgeführt werden kann. Durch verschiedene Scoringsysteme (Agatston Score, Volumen Score) kann die Menge von Koronarkalk im gesamten Koronarsystem exakt quantifiziert werden. Der Kalkscore ist als Surrogatmarker für das Ausmaß der koronaren Arteriosklerose auch von frühen Stadien der KHK mittlerweile gut etabliert.^{3,6,16} Vor allem die hohe prognostische Aussagekraft in Abwesenheit von Koronarkalk konnte in vielen Studien eindrucksvoll bewiesen werden und ist sicherlich die Stärke dieses Untersuchungsverfahrens.³³ Aktuell wird die Koronarkalkmessung mittels einer Nativaufnahme der kontrastmittelverstärkten cCTA vorangestellt. Da sowohl von Kalk als auch von jodhaltigem Kontrastmittel in CT-Untersuchungen ein hohes Signal ausgeht, kann die Differenzierung beider problematisch werden und zu einer Über- oder Unterschätzung der koronaren Kalklast führen. In der aktuellen Literatur wird über die Anwendbarkeit der Kalkmessung mittels kontrastmittelverstärkter cCTA-

Untersuchung diskutiert.^{7,19,40} Ziel unserer Studie war die Evaluation eines vollautomatischen Algorithmus zur Koronarkalkmessung aus kontrastmittelverstärkten cCTA Datensätzen. Im wesentlichen besteht dieser Algorithmus aus zwei Schritten. Zuerst erfolgt die Erstellung des koronaren Gefäßmodells (Abbildung 8). Hiernach werden mittels eines Gefäß-Intensitätsprofils mögliche Abweichungen i.S. von Koronarkalk bestimmt (Abbildung 9).

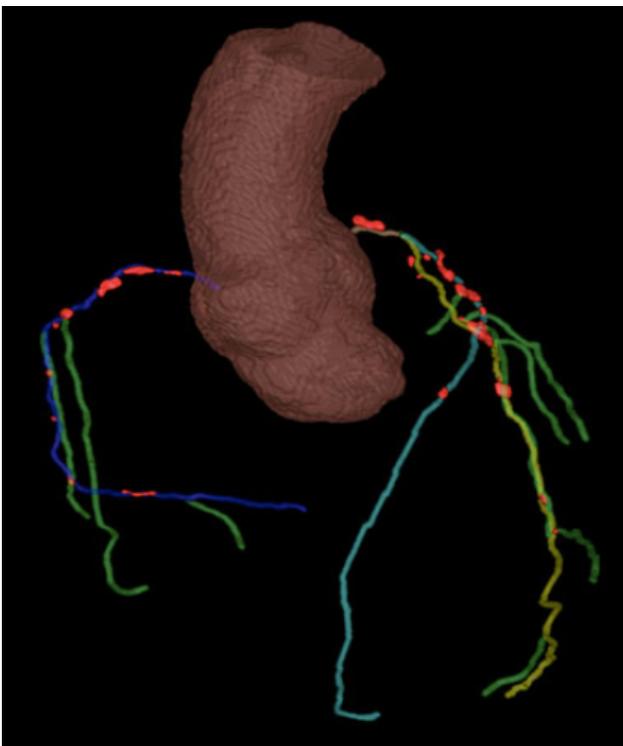


Abbildung 8. Automatische Gefäßsegmentierung durch die Softwarelösung.

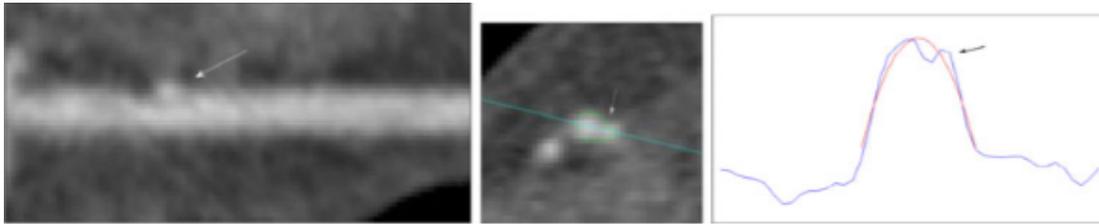


Abbildung 9. Longitudinal (links) sowie im Querschnitt (mitte) dargestelltes kleines exzentrisches Plaque. Die blaue Linie im rechten Bild stellt das Gefäß-Intensitätsprofil entlang der im mittleren Bild dargestellten cyanfarbenen Linie dar. Die rote Linie stellt das Lumen-Intensitätsmodell dar. Es zeigt sich für das Kalzium ein geringerer Signalanstieg als für das Kontrastmittel im Lumen.

Um diese neue Methode zu evaluieren, untersuchte unsere Arbeitsgruppe 127 Datensätze von Patienten, die einen Koronarkalk-Scan, sowie eine anschließende cCTA Untersuchung benötigten. Die Datensätze wurden verblindet. Der Koronarkalk aus den Nativaufnahmen wurde mit einer handelsüblichen Kalziumscoring Software (Calcium Scoring module of Aquarius iNtuition; TeraRecon, San Mateo, CA, USA) quantifiziert. Die cCTA Datensätze wurde mit der hier vorgestellten vollautomatischen Software (COR CS module; Rcadia, Haifa, Israel) bearbeitet, und die Kalziumscore Werte miteinander verglichen (Abbildung 10).

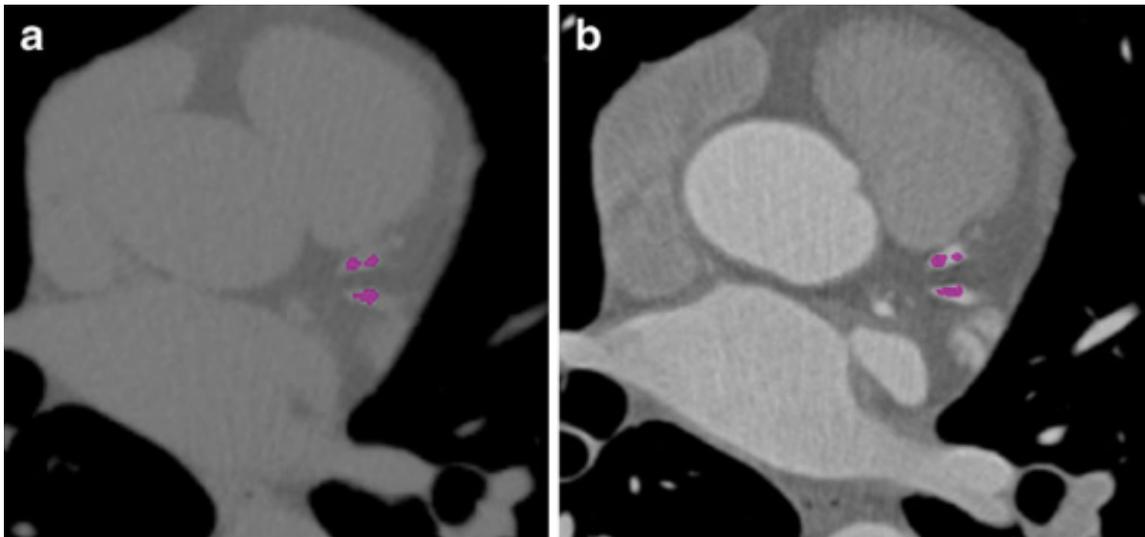


Abbildung 10. Koronarkalkbestimmung aus einer CT-Nativaufnahme (A) sowie aus einer kontrastmittelverstärkten cCTA (B) eines Patienten.

Es zeigte sich eine sehr gute Korrelation beider Methoden (Abbildung 11, Tabelle 7).

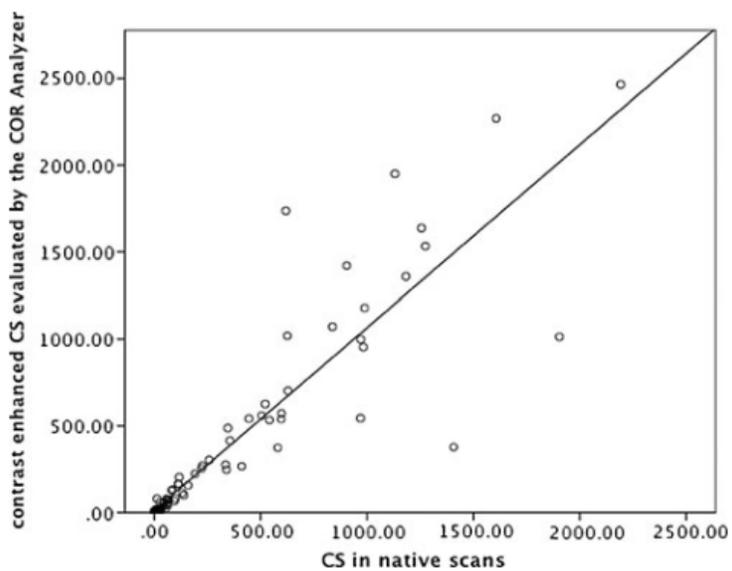


Abbildung 11. Scatter plot. Die Y-Achse zeigt die mittels automatischer Softwarelösung ermittelten Kalziumwerte. Die X-Achse die herkömmlich akquirierten Kalziumwerte. Pearson Korrelations-Koeffizient 0.91, $P < 0.0001$.

Tabelle 7. Vergleich der Verteilungen beider Kalziumscoringmethoden auf 5 verschiedene Risikokategorien.³²

	Number of patients in calcium score-based risk categories by unenhanced CT calcium scoring studies					
	0	1–10	11–100	101–400	>400	
Number of patients in calcium score-based risk categories by contrast medium-enhanced cCTA studies	0	35	0	0	0	0
	1–10	8	8	2	0	0
	11–100	0	3	22	0	0
	101–400	0	0	2	13	2
	>400	0	0	0	2	22

Zusammenfassend konnte unserer Arbeitsgruppe zeigen, dass eine Koronarkalkbestimmung aus kontrastmittelverstärkten CT-Datensätzen möglich ist, und eine sehr gute Korrelation mit den heute üblichen Methoden besteht. Durch Anwendung dieser Methode könnten sowohl Untersuchungszeit als auch Strahlendosis eingespart werden. Unsere Studienergebnisse wurden 2013 in *European Radiology* veröffentlicht.¹⁰

4.6 Anwendbarkeit einer semi-automatischen Evaluationssoftware zur Bestimmung myokardialer Ischämie aus CT-Perfusionsuntersuchungen; Untersuchungen mit dynamischer CT-Perfusion (*Eur Radiol.* 2014 Jan;24(1):191-9)

Durch die Weiterentwicklung neuer strahlungsreduzierter Untersuchungsprotokolle ist die Möglichkeit der myokardialen Perfusionsmessung mit CT in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses gerückt.^{4,5} Insbesondere die Möglichkeit anatomische Darstellungen der

Koronararterien mit myokardialen Perfusionsmessungen in einer Untersuchung zu verknüpfen, ist von klinisch großer Bedeutung. Ein relevanter Nachteil ist jedoch die langwierige manuelle Nachbearbeitungszeit, die eine klinische Implementation zum jetzigen Zeitpunkt nicht erlauben würde. Ziel unserer Arbeitsgruppe war es, eine vollautomatische Softwarelösung in Bezug auf Zeitersparnis und Genauigkeit im Vergleich zur manuellen Nachverarbeitung zu testen. Um dies zu untersuchen, verglichen wir die manuelle Auswertung von 37 CT-Perfusion Datensätzen mit der zu testenden 3D semi-automatischen Software. Zudem wurden beide Evaluationen mit den ebenfalls vorhandenen SPECT Datensätzen verglichen, die als Goldstandard dienen (Abbildung 12).

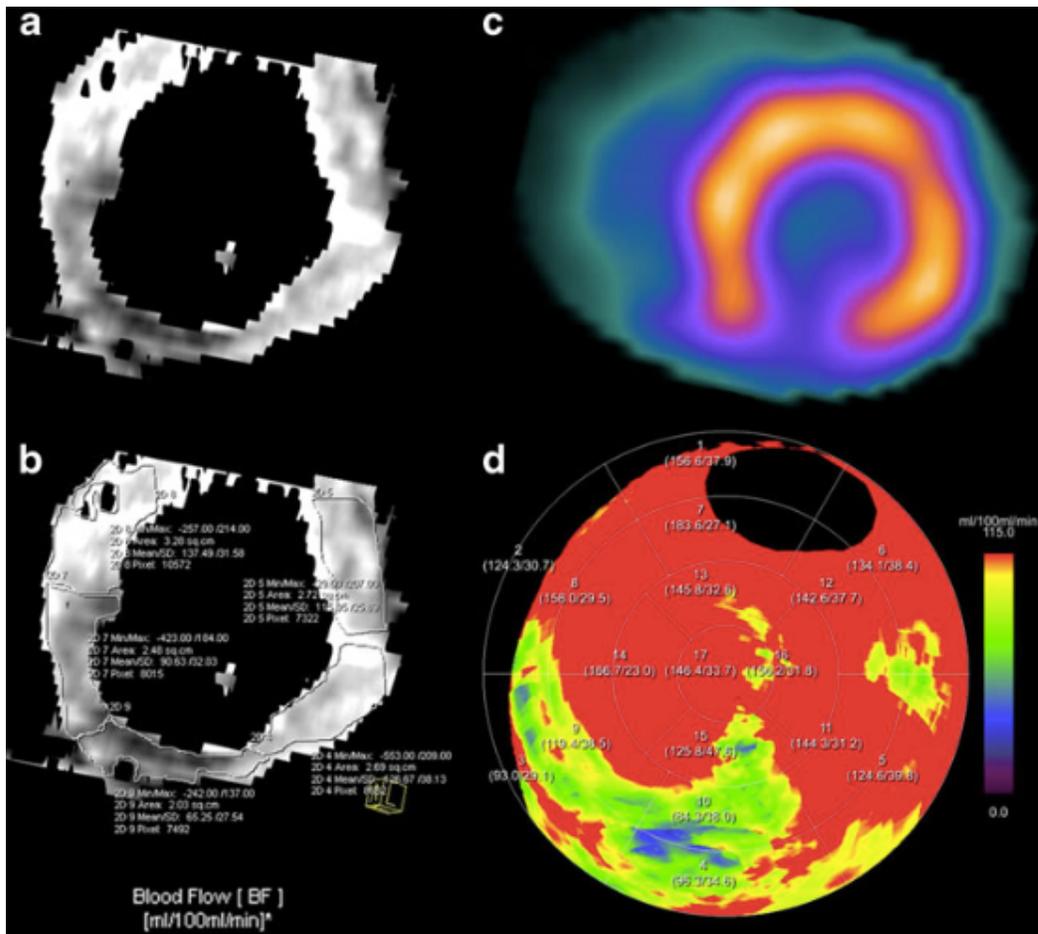


Abbildung 12. Darstellung eines myokardialen Perfusionsdefekts mittels CT-Perfusion. Übereinstimmung manueller qualitativer (a) sowie quantitativer (b) Analyse mit der semi-automatischen Softwarelösung (d) sowie mit den SPECT- Aufnahmen (c).

Insgesamt zeigte die semi-automatische Software eine der manuellen Auswertung vergleichbare diagnostische Genauigkeit (Tabelle 8).

Tabelle 8. Diagnostische Genauigkeit der manuellen und der semi-automatischen Auswertung des myokardialen Blutflusses (MBF), sowie des myokardialen Blutvolumens (MBV).

	Manual approach	3D semi-automated tool
MBF		
Sensitivity	0.86 (36/42)	0.79 (33/42)
Specificity	0.96 (481/500)	0.96 (482/500)
NPV	0.99 (481/487)	0.98 (482/491)
PPV	0.65 (36/55)	0.65 (33/51)
Accuracy	0.95 (517/542)	0.95 (515/542)
MBV		
Sensitivity	0.81 (34/42)	0.76 (32/42)
Specificity	0.96 (479/500)	0.96 (482/500)
NPV	0.98 (479/487)	0.98 (482/492)
PPV	0.62 (34/55)	0.64 (32/50)
Accuracy	0.95 (513/542)	0.95 (514/542)

NPV negative predictive value, *PPV* positive predictive value

Zudem konnte eine signifikante Zeitersparnis beobachtet werden. So lag die mittlere manuelle Bearbeitungszeit bei 49.1 ± 11.2 Minuten, die der semi-automatischen Auswertung bei 16.5 ± 3.7 Minuten ($P < 0.01$). Entsprechend könnte die vorgestellte Software-Lösung die Integration der CT-Perfusion in den klinischen Alltag vereinfachen. Unsere Daten wurden 2014 in *European Radiology* veröffentlicht.¹⁴

4.7 Vergleich myokardialer MRT-Perfusionsstudien mit invasiver Koronarangiographie;

Untersuchung mit kardialer MRT (*Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013 Dec;14(12):1174-80)

Eine rein visuelle bzw. anatomische Beurteilung von Koronarstenosen ist oftmals nicht ausreichend, um die hämodynamische Signifikanz abschätzen zu können. Die multizentrische FAME-Studie zeigte, dass die invasive Messung der fraktionierten Flussreserve (FFR) zu einer

Reduktion der Anzahl implantierter Stents, bei gleichzeitiger Verringerung der Komplikationsrate nach 1 und 2 Jahren führte.^{8,37} Zahlreiche Studien konnten eine hohe Korrelation der MRT-Myokardperfusion mit invasiv durchgeführter Koronardiagnostik aufzeigen.^{24,25,28} Bis dato gab es in der Literatur nur vereinzelt Vergleiche der MRT-Myokardperfusion auf 3 Tesla Geräten mit invasiven FFR-Messungen.

Unsere Arbeitsgruppe konnte insgesamt 116 Patienten einschließen die sowohl eine MRT-Myokardperfusion auf einem 3 Tesla Gerät, als auch eine invasive Koronardiagnostik mit FFR-Messungen erhielten (Abbildung 13).

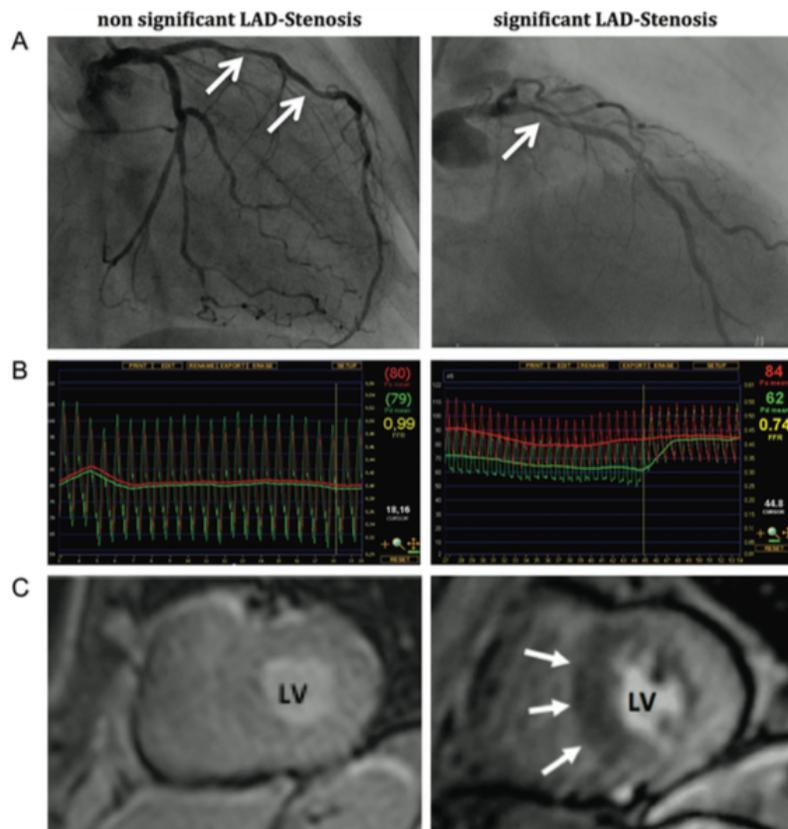


Abbildung 13. MRT-Myokardperfusion vs. Koronarangiographie. Links: Ein Patient mit zwei intermediären Koronarstenosen der linken Koronararterie (LAD). Sowohl die FFR-Messung als auch die MRT-Perfusion zeigte sich unauffällig. Rechts: Ein Patient mit intermediärer Stenose

der proximalen linken Koronararterie (LAD). Sowohl die FFR-Messung als auch die MRT-Perfusion zeigte sich pathologisch.

Untersucht wurde, neben der Bildqualität der MRT-Perfusion (Tabelle 9), die diagnostische Genauigkeit auf Patienten- und Koronargefäßebene im Vergleich zur FFR-Messung. FFR Werte \leq 0.8 galten als pathologisch.

Tabelle 9. Bildqualität der Ruhe- sowie Stress Perfusionsaufnahmen. Die Bildqualität (1-4: 1= nicht diagnostisch, 4= exzellent) wurde als Durchschnittswert (mean) und Median angeben. Zudem erfolgte eine Evaluation der untersucherabhängigen Reproduzierbarkeit (Cohen's κ).

	Myocardial perfusion CMR rest			Myocardial perfusion CMR stress		
	LAD	RCX	RCA	LAD	RCX	RCA
Mean \pm SD	2.8 \pm 0.6	3.1 \pm 0.5	3.0 \pm 0.5	2.5 \pm 0.6	3.1 \pm 0.5	3.0 \pm 0.4
Median	3	3	3	2	3	3
Cohen's κ	0.77	0.84	0.73	0.71	0.66	0.89

Table shows mean, median, and interobserver reproducibility (Cohen's κ) of image quality scores on a four-point grading system (4 = excellent to 1 = non-diagnostic). The perfusion territories of each coronary artery [left anterior descending (LAD), left circumflex artery (LCX), right coronary artery (RCA)] during rest and stress myocardial perfusion CMR were evaluated.

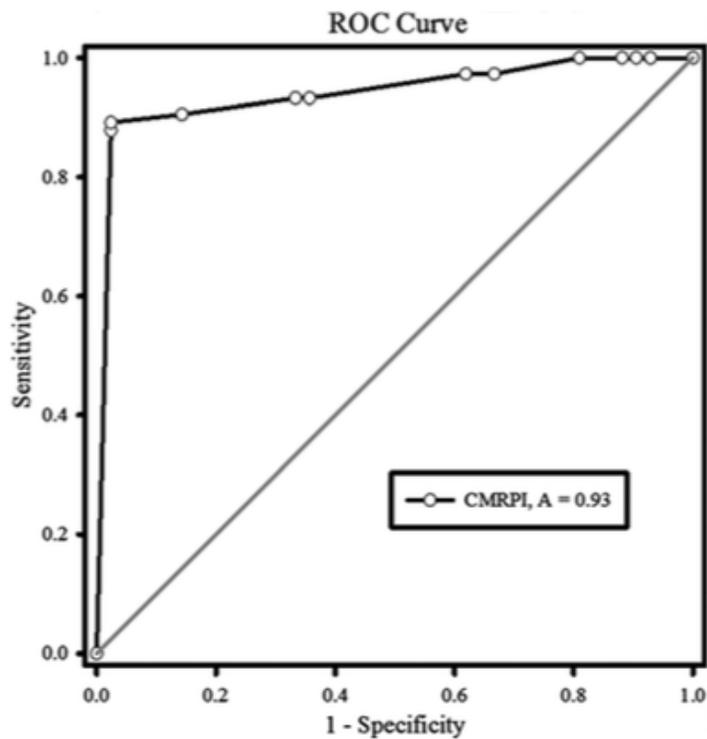


Abbildung 14. Die receiver operator characteristic curve (ROC) bestätigt eine gute diagnostische Leistung der myokardialen MRT-Perfusionsdiagnostik (AUC 0.93).

Unsere Studie zeigte eine hohe diagnostische Genauigkeit der MRT-Perfusionsuntersuchung auf einem 3 Tesla Gerät (Abbildung 14). Es ergaben sich gefäßbezogen eine Sensitivität, Spezifität, sowie positiv und negativ prädiktiver Wert von 89, 95, 87, 96%, und patientenbezogen von 85, 87, 77, 92%. Entsprechend lässt sich aus unseren Ergebnisse ableiten, dass die MRT-Perfusionsdiagnostik auf einem 3 Tesla Gerät eine robuste und diagnostisch valide Methode ist, um nicht-invasiv die hämodynamische Relevanz von Koronarstenosen zu beurteilen. Unsere Studienergebnisse wurden 2013 im *European Heart Journal Cardiovascular Imaging* veröffentlicht.¹¹

4.8 Korrelation von „transienter ischämischer Dilatation“ (TID) im SPECT mit cCTA; Untersuchungen mit SPECT/cCTA (*J Nucl Med. 2014 Apr 24;55(6):917-922*)

Transiente ischämische Dilatation (TID) im Rahmen von myokardszintigraphischen (SPECT) Untersuchungen, ist definiert als linksventrikuläre Dilatation nach Belastung im Vergleich zu den Ruhe-Aufnahmen. Ein Quotient von ≥ 1.18 für Männer und ≥ 1.22 für Frauen gilt als pathologisch.²¹ Die Ursachen werden in der Literatur noch immer kontrovers diskutiert. Mehrere Studien konnten jedoch belegen, dass ein pathologischer TID-Quotient in Kombination mit einer pathologischen SPECT Untersuchung ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bedeutet.²² In den letzten Jahren wurde zudem die Bedeutung von TID bei unauffälligen SPECT Untersuchungen evaluiert. Hier ergaben sich bei Vergleichen mit Herzkatheteruntersuchung keine Anhaltspunkte für eine signifikant erhöhtes Auftreten von signifikant Koronarstenosen.³⁸ Relevante Untersuchungen dieses Kollektives mittels cCTA fanden bis dato noch nicht statt. Unsere Arbeitsgruppe konnte 1553 konsekutive Patienten nach stattgehabter cCTA sowie Myokardszintigraphie einschließen. Hiervon zeigten 30 Patienten eine TID. 20 Patienten hiervon hatten eine normale myokardszintigraphisch gemessene Perfusion (Abbildung 15).

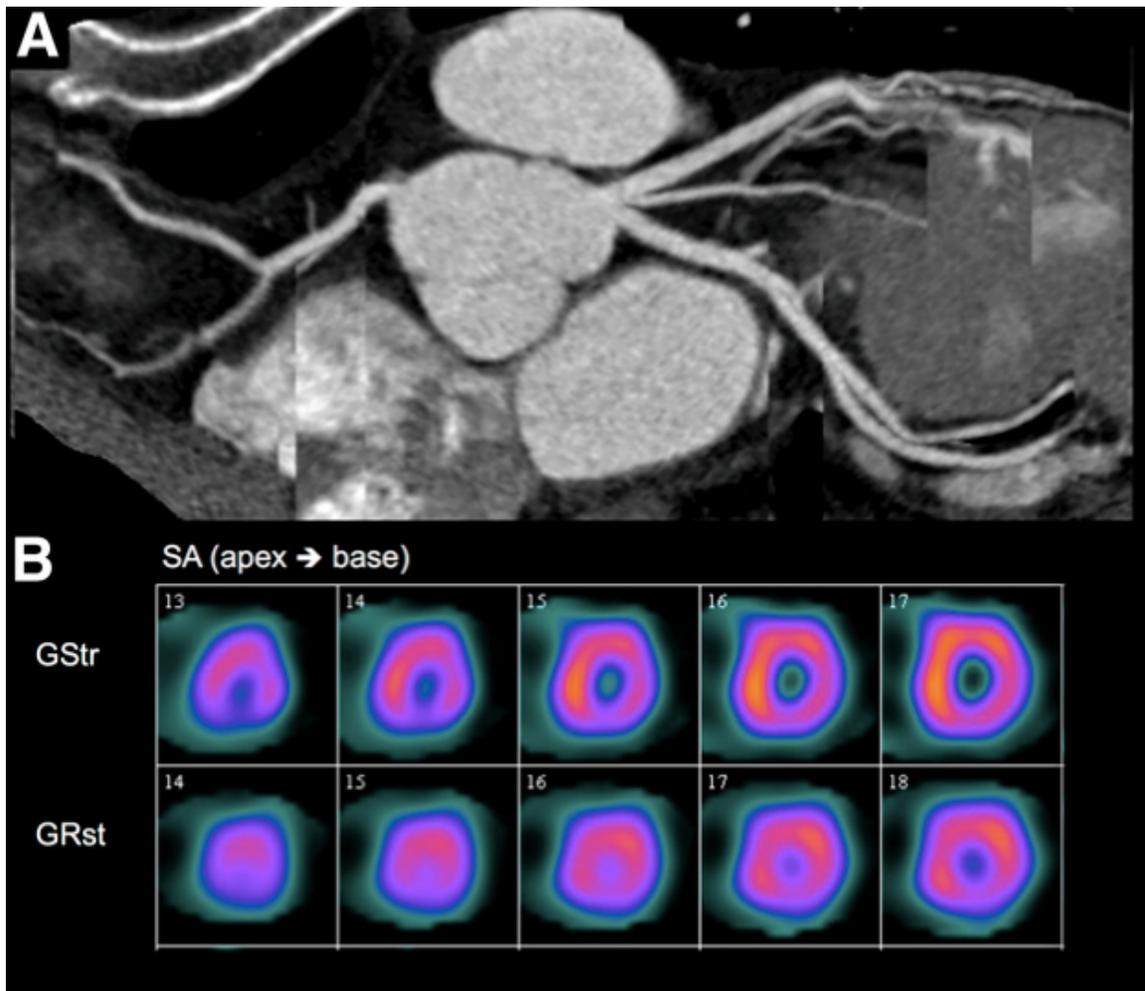


Abbildung 15. 54 Jahre alte Patientin mit unauffälliger CCTA (A) und normaler Perfusion in der SPECT-Untersuchung sowie TID (B). GRst= (EKG)-getriggerte Ruhe SPECT-Studie. GStr= (EKG)-getriggerte Stress SPECT-Studie.

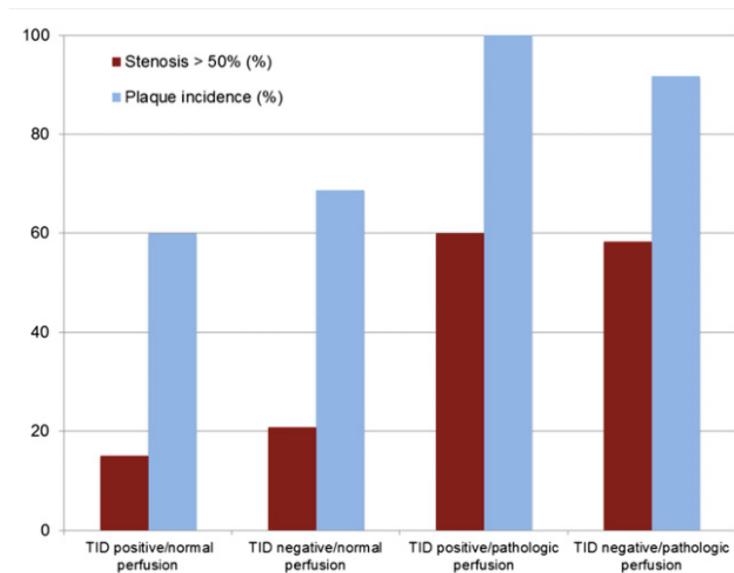
Die Patienten wurden 1:2 mit einer, nach Risikofaktoren gematchten, Kontrollgruppe ohne TID verglichen. (Tabelle 10).

Tabelle 10. Patienten Charakteristika.

Characteristic	All patients (n = 90)	Patients with TID (n = 30)	Patients without TID (n = 60)	P
Age (y)	62 ± 12	62 ± 12	62 ± 12	0.91
Male	54 (60)	18 (60)	36 (60)	0.99
BMI	30 ± 6	30 ± 7	29 ± 7	0.69
Diabetes mellitus	32 (36)	11 (37)	21 (35)	0.99
Hypertension	87 (96.7)	29 (97)	58 (97)	0.99
Hyperlipidemia	60 (67)	22 (73)	38 (63)	0.48
Current smoker	33 (37)	16 (57)	17 (27)	0.17
Family history	43 (47.8)	19 (60)	24 (40)	0.22
White	55 (61)	18 (60)	37 (62)	0.99

Data are n, with percentages in parentheses, or mean ± SD, unless otherwise indicated.

Es zeigte sich, dass Patienten mit TID im Vergleich zur TID-negativen Kontrollgruppe keine signifikant erhöhte Anzahl an Koronarstenosen oder eine erhöhte Plaquelast hatten (Abbildung 16). Ebenso zeigten sich keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich von Patienten mit TID und unauffälliger Myokardszintigraphie mit den TID-negativen Kontrollpatienten mit unauffälliger Myokardszintigraphie.

**Abbildung 16.** Prävalenz koronararterieller Plaques und Stenosierungen >50%.

Unsere Studie ergab keinen Anhalt, dass Patienten mit TID und unauffälliger Myokardszintigraphie ein stärker ausgeprägtes Arterioskleroserisiko haben. Entsprechend ist nach unseren Ergebnissen eine weiterführende Abklärung von Patienten mit TID und regelrechter myokardialer Perfusion nicht erforderlich. Unsere Studienergebnisse konnten 2014 im *Journal of Nuclear Medicine* veröffentlicht werden.¹⁷

5. Zusammenfassung

Die koronare Herzerkrankung bleibt trotz aller medizinischen Fortschritte in den westlichen Industrieländern die führende Todesursache. Im Jahr 2013 waren sowohl die häufigste (chronische ischämische Herzkrankheit), als auch die zweithäufigste Todesursache (akuter Myokardinfarkt) in Deutschland KHK assoziiert (www.destatis.de). Eine frühzeitige und exakte Risikoabschätzung ist sowohl von klinischem als auch von sozioökonomischem Interesse. Die invasive Koronardiagnostik mittels Herzkatheter gilt nach wie vor als Goldstandard zur Abklärung einer KHK. Da bei Herzkatheteruntersuchungen in nahezu zwei Dritteln der Fälle relevante Koronarstenosen ausgeschlossen werden,²⁷ ist eine Weiterentwicklung und konsequente Anwendung vorgeschalteter nicht-invasiver Tests erstrebenswert. In der 2015 veröffentlichten PROMISE-Studie⁹ wurden 10.003 symptomatischen Patienten mit Verdacht auf eine koronare Herzerkrankung eingeschlossen. Untersucht wurde der Unterschied zwischen einer cCTA, als direktem nicht-invasivem upstream Test, und anderen indirekten nicht-invasiven upstream Tests (Myokardszintigraphie, Stressechokardiographie, Ergometrie). Nach einem 25-monatigem Follow-up zeigte sich, dass es keine signifikanten Unterschiede bezüglich des klinischen Outcomes gab. Beide nicht-invasiven Test-Strategien zeigten eine niedrige Ereignisrate (Tod, Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris) von 3.1%. Trotz der vorgeschalteten Tests wurden in der cCTA-Gruppe bei 27.9%, und in der indirekt nicht-invasiven Gruppe bei 52.5%, eine relevante KHK mittels Herzkatheter ausgeschlossen. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit zur weiteren Verbesserung der, der invasiven Diagnostik vorgeschalteten, Tests. In den letzten Jahren wurden im Bereich der cCTA, neben dem Stenosegrad der Koronararterien, auch bestimmte Hochrisiko-Plauekonstellationen untersucht. So wurde in der ROMICAT-II Studie ein Zusammenhang von Risiko-Plaques (Napkin-

Ring-Zeichen, positives Remodeling, Plaques mit HU-Werten <30, verstreute Plaquerzeugung) und dem Auftreten von akutem Koronarsyndrom, unabhängig von traditionellen Risikofaktoren oder Gefäßstenosierungen, hergestellt.³⁰ An den aktuellen Veröffentlichungen lässt sich erkennen, dass die Bedeutung der richtigen Risikoeinschätzungen von bestimmten Patientengruppen weiter zunimmt. Dies gilt unabhängig von der angewendeten Modalität. So konnte unsere Arbeitsgruppe beispielsweise dazu beitragen, Patienten mit T1D und normaler myokardialer Perfusion anhand von cCTA Befunden in eine Risikogruppe dem Normalkollektiv entsprechend einzuordnen.¹⁷ Auch bei Patienten mit bekanntem Kokainkonsum und Thoraxschmerzen konnten unserer Ergebnisse weitere Hinweise auf eine höhere Plaquelast und somit Anhalt für ein höheres kardiovaskuläres Risiko geben.¹²

Zu den weiteren Fortschritten der nicht-invasiven kardialen Bildgebung zählen neue methodische Ansätze wie die CT-Perfusion, die mit der Integration von anatomischen und funktionellen Daten die Spezifität der CT-Untersuchung möglicherweise weiter steigern kann, jedoch auch neue Software-Lösungen die eine Implementation solcher neuen Ansätze in den klinischen Alltag erst möglich machen. So konnte unsere Arbeitsgruppe unter Verwendung einer semi-automatischen Software bei CT-Perfusion-Auswertungen eine Zeitersparnis von etwa 30 Minuten pro Patient aufzeigen.¹⁴ Aber auch iterative Rekonstruktionsalgorithmen spielen in der kardialen Computertomographie eine bedeutende Rolle. So ist neben einer Verbesserung der Bildqualität und Reduzierung der Strahlendosis der Zugang neuer Patientenkollektive möglich. Das stetig wachsende Patientenkollektiv mit implantierten Koronarstents ist hierbei nur ein Beispiel und wurde ebenfalls in dieser Habilitationsschrift untersucht.¹³

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass insbesondere die multimodale nicht-invasive Diagnostik der koronaren Arteriosklerose von den aktuellen und in Zukunft zu erwartenden technischen Innovationen profitieren wird. Eine konsequente Anwendung vorausgesetzt, könnte so eine deutliche Abnahme der rein diagnostischen Herzkatheteruntersuchungen in der klinischen Routine erreicht werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Andreini D, Pontone G, Bartorelli AL, et al. High diagnostic accuracy of prospective ECG-gating 64-slice computed tomography coronary angiography for the detection of in-stent restenosis. *Eur Radiol* 2011;21:1430-8.
2. Apfaltrer P, Schoendube H, Schoepf UJ, et al. Enhanced temporal resolution at cardiac CT with a novel CT image reconstruction algorithm: Initial patient experience. *Eur J Radiol* 2013;82:270-4.
3. Arbab-Zadeh A, Miller JM, Rochitte CE, et al. Diagnostic Accuracy of Computed Tomography Coronary Angiography According to Pre-Test Probability of Coronary Artery Disease and Severity of Coronary Arterial Calcification. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:379-87.
4. Bamberg F, Becker A, Schwarz F, et al. Detection of hemodynamically significant coronary artery stenosis: incremental diagnostic value of dynamic CT-based myocardial perfusion imaging. *Radiology* 2011;260:689-98.
5. Bastarrika G, Ramos-Duran L, Rosenblum MA, Kang DK, Rowe GW, Schoepf UJ. Adenosine-stress dynamic myocardial CT perfusion imaging: initial clinical experience. *Invest Radiol* 2010;45:306-13.
6. Becker CR, Majeed A, Crispin A, et al. CT measurement of coronary calcium mass: impact on global cardiac risk assessment. *Eur Radiol* 2004;15:96-101.
7. Bischoff B, Kantert C, Meyer T, et al. Cardiovascular risk assessment based on the quantification of coronary calcium in contrast-enhanced coronary computed tomography angiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012;13(6):468-75.
8. De Bruyne B, Pijls NHJ, Kalesan B, et al. Fractional Flow Reserve–Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2012; 367:991-1001.

9. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med* 2015;372:1291-300.
10. Ebersberger U, Eilat D, Goldenberg R, et al. Fully automated derivation of coronary artery calcium scores and cardiovascular risk assessment from contrast medium-enhanced coronary CT angiography studies. *Eur Radiol* 2013;23:650-7.
11. Ebersberger U, Makowski MR, Schoepf UJ, et al. Magnetic resonance myocardial perfusion imaging at 3.0 Tesla for the identification of myocardial ischaemia: comparison with coronary catheter angiography and fractional flow reserve measurements. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:1174-80.
12. Ebersberger U, Sudarski S, Schoepf UJ, et al. Atherosclerotic plaque burden in cocaine users with acute chest pain: Analysis by coronary computed tomography angiography. *Atherosclerosis* 2013;229:443-8.
13. Ebersberger U, Tricarico F, Schoepf UJ, et al. CT evaluation of coronary artery stents with iterative image reconstruction: improvements in image quality and potential for radiation dose reduction. *Eur Radiol* 2013;23:125-32.
14. Ebersberger U, Marcus RP, Schoepf UJ, et al. Dynamic CT myocardial perfusion imaging: performance of 3D semi-automated evaluation software. *Eur Radiol* 2014;24:191-9.
15. Gassenmaier T, Petri N, Allmendinger T, et al. Next generation coronary CT angiography: in vitro evaluation of 27 coronary stents. *Eur Radiol* 2014;24:2953-61.
16. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004;291:210-5.

17. Halligan WT, Morris PB, Schoepf UJ, et al. Transient Ischemic Dilation of the Left Ventricle on SPECT: Correlation with Findings at Coronary CT Angiography. *J Nucl Med* 2014;55(6):917-22.
18. Hollander JE, Todd KH, Green G, et al. Chest pain associated with cocaine: an assessment of prevalence in suburban and urban emergency departments. *Ann Emerg Med* 1995;26:671-6.
19. Hong C, Becker CR, Schoepf UJ, Ohnesorge B, Bruening R, Reiser MF. Coronary Artery Calcium: Absolute Quantification in Nonenhanced and Contrast-enhanced Multi-Detector Row CT Studies. *Radiology* 2002;223:474-80.
20. Lange RA, Hillis LD. Cardiovascular complications of cocaine use. *N Engl J Med* 2001;345:351-8.
21. Mazzanti M, Germano G, Kiat H, et al. Identification of severe and extensive coronary artery disease by automatic measurement of transient ischemic dilation of the left ventricle in dual-isotope myocardial perfusion SPECT. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1612-20.
22. McLaughlin M. Transient ischemic dilation: A powerful diagnostic and prognostic finding of stress myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2002;9:663-7.
23. Members ATF, Windecker S, Kolh P, et al. 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* 2014;35:2541-619.
24. Nagel E, Klein C, Paetsch I, et al. Magnetic resonance perfusion measurements for the noninvasive detection of coronary artery disease. *Circulation* 2003;108:432-7.

25. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, Nandalur MR, Carlos RC. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1343-53.
26. Paetsch I, Jahnke C, Wahl A, et al. Comparison of dobutamine stress magnetic resonance, adenosine stress magnetic resonance, and adenosine stress magnetic resonance perfusion. *Circulation* 2004;110:835-42.
27. Patel MR, Peterson ED, Dai D, et al. Low Diagnostic Yield of Elective Coronary Angiography. *N Engl J Med* 2010;362:886-95.
28. Pilz G, Bernhardt P, Klos M, Ali E, Wild M, Höfling B. Clinical implication of adenosine-stress cardiac magnetic resonance imaging as potential gatekeeper prior to invasive examination in patients with AHA/ACC class II indication for coronary angiography. *Clin Res Cardiol* 2006;95:531-8.
29. Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW, et al. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. *JAMA* 2010;303:1610-6.
30. Puchner SB, Liu T, Mayrhofer T, et al. High-risk plaque detected on coronary CT angiography predicts acute coronary syndromes independent of significant stenosis in acute chest pain: results from the ROMICAT-II trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:684-92.
31. Qureshi AI, Suri MF, Guterman LR, Hopkins LN. Cocaine use and the likelihood of nonfatal myocardial infarction and stroke: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2001;103:502-6.
32. Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc* 1999;74:243-52.

33. Sarwar A, Shaw LJ, Shapiro MD, et al. Diagnostic and Prognostic Value of Absence of Coronary Artery Calcification. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:675-88.
34. Spears JR, Schoepf UJ, Henzler T, et al. Comparison of the effect of iterative reconstruction versus filtered back projection on cardiac CT postprocessing. *Acad Radiol* 2014;21:318-24.
35. Sun Z, Almutairi AMD. Diagnostic accuracy of 64 multislice CT angiography in the assessment of coronary in-stent restenosis: A meta-analysis. *Eur J Radiol* 2010;73:266-73.
36. Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JMB, et al. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 Appropriate Use Criteria for Cardiac Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1864-94.
37. Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NHJ, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360:213-24.
38. Valdiviezo C, Motivala AA, Hachamovitch R, et al. The significance of transient ischemic dilation in the setting of otherwise normal SPECT radionuclide myocardial perfusion images. *J Nucl Cardiol* 2011;18:220-9.
39. van Buuren F. 25th Report of performance figures of the heart catheterization laboratories in Germany. *Der Kardiologe* 2010;4:502-8.
40. van der Bijl N, Joemai RMS, Geleijns J, et al. Assessment of Agatston Coronary Artery Calcium Score Using Contrast-Enhanced CT Coronary Angiography. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195:1299-305.

7. Danksagung

Herrn Prof. Alexander Leber sowie Herrn Priv.-Doz. Markus Makowski danke ich für die vielfältigen wissenschaftliche Anregungen und die in allen Belangen freundschaftliche Unterstützung. Ich danke Frau Prof. Ellen Hoffmann für die Förderung und Unterstützung meiner wissenschaftlichen Tätigkeit während meiner klinischen Ausbildung.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Uwe J. Schöpf für die langjährige, freundschaftliche Betreuung und kontinuierliche Unterstützung der Forschungsprojekte.

Danken möchte ich auch meinen Eltern Dr. Margit und Hellmut Ebersberger, die einen entscheidenden Einfluss auf meine persönliche und berufliche Laufbahn genommen haben.

Abschließend danke ich besonders meiner Frau Maximiliane für ihre vorbehaltlose Unterstützung meiner Arbeit.