

Aus dem Institut für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Detektion von In-Stent-Restenosen, myokardiale Perfusionsanalyse und
Bolus Tracking mit der 320-Zeilen-Computertomographie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Fabian Michael Stenzel
aus Berlin

Datum der Promotion: 11.12.2015

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| ABSTRACT | 3 |
| ZUSAMMENFASSUNG | 4 |
| EINLEITUNG | 5 |
| ZIELSTELLUNG | 6 |
| METHODIK | 7 |
| DETEKTION VON IN-STENT-RESTENOSEN | 7 |
| ANALYSESOFTWARE FÜR MYOKARDIALE PERFUSIONSAUSWERTUNG | 8 |
| BOLUS TRACKING | 9 |
| STATISTISCHE AUSWERTUNG..... | 10 |
| ERGEBNISSE | 11 |
| DETEKTION VON IN-STENT-RESTENOSEN | 11 |
| ANALYSESOFTWARE FÜR MYOKARDIALE PERFUSIONSAUSWERTUNG | 13 |
| BOLUS TRACKING | 14 |
| DISKUSSION | 15 |
| DETEKTION VON IN-STENT-RESTENOSEN | 15 |
| ANALYSESOFTWARE FÜR MYOKARDIALE PERFUSIONSAUSWERTUNG | 16 |
| BOLUS TRACKING | 17 |
| LITERATURVERZEICHNIS | 18 |
| EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG | 21 |
| ANTEILSERKLÄRUNG AN DEN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN | 22 |
| AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN | 23 |
| LEBENS LAUF | 52 |
| KOMPLETTE PUBLIKATIONS LISTE | 53 |
| DANKSAGUNG | 54 |

Abstract

Coronary artery disease (CAD) with its manifestations chronic ischemic heart disease and acute myocardial infarction was the leading cause of death in Germany in the year 2012 with 14.2% of all deaths. Invasive conventional coronary angiography (CCA) serves as the reference standard in the detection of coronary artery stenosis and in-stent restenosis (ISR). Noninvasive coronary angiography using multislice computed tomography (CTA) is a promising tool for patients with a low-to-intermediate likelihood for CAD due to its low risk of complications and high sensitivity and specificity in the detection of CAD.

The aim of this work was to investigate 1. the diagnostic accuracy of the combination of myocardial perfusion imaging (CTP) and CTA compared to CTA alone for the assessment of coronary artery stents, 2. the time efficiency and agreement of perfusion parameters of two different myocardial perfusion software releases and 3. the image quality using two different bolus tracking methods for CTA image acquisition.

The combination of CTA and CTP compared to CTA alone achieved a higher diagnostic accuracy in the detection of ISR on the patient level (87% vs. 71%, $p < 0.001$) and on the stent level (89% vs. 76%, $p < 0.001$; publication 1). The number of non-diagnostic stents was significantly reduced using the additional CTP information ($p < 0.001$).

The evaluation of the two software releases for CTP analysis showed that with the new software version significantly less analysis time is required compared to the previous software version ($p < 0.001$). The diagnostic accuracy was not significantly different between the two software versions (publication 2; $p = 0.169$).

In the analysis of two different bolus tracking methods for the initiation of CTA (publication 3) both a manual and a fixed threshold bolus tracking method achieved a reliable image quality. The evaluation of the image quality of the coronary arteries showed no significant differences between the two groups ($p > 0.41$).

The present work confirms that the non-invasive coronary angiography using CT is a constantly developing and promising tool and - under certain conditions - an alternative to CCA in the diagnosis of CAD.

Zusammenfassung

Die koronare Herzerkrankung (KHK) mit ihren Erscheinungsformen chronische ischämische Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt stellte im Jahr 2012 mit 14,2% die häufigste Todesursache in Deutschland dar. Als Goldstandard zur Detektion von Koronarstenosen und In-Stent-Restenosen (ISR) dient die invasive Koronarangiographie (CCA) mittels Linksherzkatheter. Die nichtinvasive Koronarangiographie mit der Computertomographie (CTA) gilt aufgrund einer niedrigen Komplikationsrate und hoher Sensitivität und Spezifität bei Patienten mit niedriger bis mittlerer Prätestwahrscheinlichkeit für eine KHK als vielversprechende Alternative.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist 1. die diagnostische Genauigkeit der Kombination von CTA und myokardialen Perfusionsuntersuchungen (CTP) und der CTA alleine zur Beurteilung von Koronarstenosen zu analysieren, 2. die Auswertung der Zeitdauer und der diagnostischen Genauigkeit der CTP-Auswertung zweier verschiedener Softwareversionen und 3. die Analyse der Bildqualität in Abhängigkeit von der zur Bildakquisition gewählten Bolustrackingmethode.

In der Analyse der diagnostischen Genauigkeit der Kombination von CTA und CTP im Vergleich zur CTA allein (Publikation 1) zeigte sich, dass die zusätzlich durchgeführte CTP die diagnostische Genauigkeit zur Detektion von ISR auf Patientenebene von 71% auf 87% ($p < 0,001$) und auf Stentebene von 76% auf 89% ($p < 0,001$) signifikant erhöht. Die Anzahl der nichtdiagnostischen Untersuchungen war signifikant reduziert ($p < 0,001$). Die Auswertung zweier Softwareversionen zur CTP-Analyse (Publikation 2) ergab, dass mit einer neuen Softwareversion signifikant weniger Zeit zur Auswertung der CTP benötigt wird als mit der vorherigen Version ($p < 0,001$), ohne signifikanten Unterschied in der diagnostischen Genauigkeit ($p = 0,169$). In der Analyse zweier unterschiedlicher Bolustrackingmethoden zur Initiation der CTA (Publikation 3) zeigte sich, dass sowohl mit einer manuellen als auch mit einer automatischen Bolustrackingmethode mit fest definiertem Dichtegrenzwert zuverlässig eine gute Bildqualität erreicht werden kann. Die Bildqualität wies keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf ($p > 0,41$).

Die vorliegende Arbeit bekräftigt, dass die nichtinvasive Koronarangiographie mittels CT durch Weiterentwicklungen von Technik und Untersuchungsprotokollen ein vielversprechendes Verfahren und unter bestimmten Voraussetzungen eine Alternative zur invasiven Koronardiagnostik mittels Linksherzkatheter sein kann.

Einleitung

Im Jahr 2008 wurden in Deutschland 845.172 konventionelle invasive Koronarangiographien (CCA) mittels Linksherzkatheteruntersuchung durchgeführt, davon 303.832 (36%) mit Intervention an den Koronararterien [1]. In 89% der Interventionen erfolgte die Implantation von Stents [1]. Die Anzahl der pro Jahr implantierten Koronarstents erhöhte sich von 123.265 im Jahr 2000 auf 271.329 im Jahr 2008 [1].

Aufgrund der zunehmenden Anzahl von Patienten mit Koronarstents kommt der Beurteilung von stenttragenden Koronargefäßen eine wachsende Bedeutung zu. Zur Detektion von Stenosen in nativen Koronargefäßen und In-Stent-Restenosen (ISR) ist bei entsprechender Indikation die Durchführung einer CCA empfohlen [2; 3]. Aufgrund der hohen Kosten [4; 5] und möglicher Komplikationen dieser Untersuchung [6; 7] ist eine nichtinvasive Methode zur Diagnostik von ISR wünschenswert.

Die nichtinvasive koronare Angiographie mittels Computertomographie (CTA) ist eine vielversprechende Alternative zur CCA für die Diagnostik von Stenosen in nativen Koronargefäßen bei Patienten mit niedriger bis mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit für eine Koronare Herzerkrankung (KHK) [8-12], allerdings bislang nicht zur Diagnostik von ISR [13]. Einschränkungen bei der Beurteilbarkeit von ISR durch die CTA bestehen vorwiegend aufgrund von Metallartefakten und Bewegungsartefakten und limitieren die CT-Diagnostik in diesem Gebiet. 2012 wurden Konsensusempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG) und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK) veröffentlicht [13], in denen die Indikationen für die CTA erarbeitet wurden. Dort wurde die Indikation zur Beurteilung von ISR als unklar festgelegt, da zum Zeitpunkt der Erstellung der Konsensusempfehlungen keine oder nicht kongruente Studienergebnisse vorlagen. Somit scheint die CTA bislang keine zuverlässige Methode zur Beurteilung von ISR zu sein.

Mit der funktionellen Bildgebung, bei welcher die myokardiale Durchblutungssituation während medikamentöser Belastung und in Ruhe berücksichtigt wird, können Perfusionsdefizite detektiert werden [14-16]. Ob mit funktionellen Darstellungen der myokardialen Perfusion in Ruhe und Belastung durch eine Perfusions-CT (CTP) zusätzlich zur CTA die diagnostische Genauigkeit der CT hinsichtlich der Detektion von ISR und Stenosen in nichtgestenteten Gefäßen erhöht werden kann, wird in Publikation 1 untersucht.

Bislang war die Auswertung dieser mit der CTP erhobenen myokardialen Perfusionsdatensätze aufwändig. Eine Erneuerung des Auswertungsprogramms von Seiten des Herstellers verspricht

einen geringeren Zeitaufwand in der Auswertung der Bilddatensätze. In erster Linie soll dies durch eine verbesserte myokardiale Konturerkennung erreicht werden, sodass weniger manuelle Korrekturen durch den Auswerter nötig werden. Der für die Auswertung nötige Zeitaufwand und die Übereinstimmung der ermittelten Perfusionsparameter unter den Auswertern und den zwei Softwareversionen wurden in der Publikation 2 verglichen. Des Weiteren wurde die diagnostische Genauigkeit der CTP gegenüber dem Referenzstandard CCA analysiert.

Um eine hohe diagnostische Genauigkeit mit der CTA zu erreichen bedarf es einer guten Bildqualität. Die Bildqualität hängt entscheidend von der Position des applizierten Kontrastmittelbolus und damit der Kontrastierung der Koronararterien ab [17]. Bei der CTA sollte der Hauptteil des Kontrastmittelbolus in den Koronararterien vorliegen. Aufgrund der Anatomie und Hämodynamik erreicht der Kontrastmittelbolus nahezu zeitgleich die Aorta ascendens und die aus den Sinus valsalvae entspringenden Koronararterien. Wir verglichen eine manuelle Startmethode, bei welcher der Untersucher über den Beginn der Bildakquisition nach individuellem Ermessen entschied, mit einer automatisierten Startmethode mittels fest eingestelltem Dichtegrenzwert und nachfolgendem automatischen Start der Bildakquisition hinsichtlich verschiedener Parameter der Bildqualität (Publikation 3).

Zielstellung

Folgende Fragestellungen wurden in den drei Publikationen untersucht:

1. Können myokardiale Perfusionsuntersuchungen (CTP) zusätzlich zur koronaren CT-Angiographie (CTA) die diagnostische Genauigkeit in der Beurteilung von koronaren Stents erhöhen (Publikation 1)?
2. Ist eine zeitsparende Auswertung der CTP mit einer neuen Softwareversion mit verbesserter Konturdetektion möglich? Unterscheidet sich die diagnostische Genauigkeit der mit den zwei Softwareversionen erhobenen Daten (Publikation 2)?
3. Mit welcher Startmethode - Bolustracking mit einem fest eingestellten Dichtegrenzwert oder Bolustracking mit einem manuell gewählten Startzeitpunkt - werden die Koronararterien zuverlässig kontrastiert (Publikation 3)?

Methodik

Detektion von In-Stent-Restenosen

In diese prospektive intention-to-diagnose Studie (Publikation 1) wurden 91 Patienten (Alter 64 Jahre \pm 10) im Zeitraum von 2009 bis 2011 eingeschlossen, welche mit dem klinischen Verdacht auf eine ISR in die Charité (Campus Mitte) eingewiesen wurden. Die CTA wurde innerhalb von 14 Tagen vor der CCA durchgeführt. Einschlusskriterien waren ein Mindestalter von 40 Jahren und Sinusrhythmus. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einem Serumkreatininwert $>$ 2,0 mg/dl, instabiler Angina pectoris, operativer Koronarrevaskularisation durch Bypass und Kontraindikation für die Adenosinabgabe.

Die Patienten erhielten vor der CTA 0,8 mg Nitroglycerintrinitrat (Nitrolingual N Spray, Pohl-Boskamp, Hohenlockstedt, Deutschland) sublingual zur Koronardilatation und somit besseren Beurteilbarkeit der Koronararterien [18]. Die CTA erfolgte an einem 320-Zeilen CT (Aquilion ONE, Toshiba Medical Systems, Otawara, Japan) mit 0,5 mm Detektorkollimation und einer Gantryrotationszeit von 350 ms. Die Bilddaten der CTA wurden prospektiv EKG-getriggert erhoben, die der CTP im Target-Mode. Kontrastmitteldosis und -fluss wurden körperrgewichtsadaptiert appliziert. Die Röhrenspannung betrug 120 kV, der Röhrenstrom wurde individuell an den Body Mass Index angepasst. Für die Initiation der Bildakquisition wurde folgende automatische Bolustracking Methode verwendet: sobald der Dichtewert in einer Region of Interest (ROI) in der Aorta descendens um 200 Hounsfield Units (HU) gegenüber dem in einer nativen Aufnahme ermittelten HU Wert angestiegen war, erfolgte mit einer Verzögerung von insgesamt ca. 7 Sekunden die Bildakquisition. Nacheinander wurden CTA und CTP in Ruhe und anschließend - frühestens 20 min nach Nitroapplikation - die CTP unter medikamentöser Belastung mittels Adenosin (Adenosin Life Medical, Carniopharm GmbH, Gronau/Leine, Deutschland) durchgeführt. Die Adenosinapplikation wurde körperrgewichtsadaptiert (140 μ g/kg/min) vorgenommen. 4 Minuten nach Beginn der kontinuierlichen Adenosinabgabe erfolgte die CTP-Bildakquisition. Nach der Bildrekonstruktion mit einem field-of-view von 180 mm mit einer Schichtdicke von 0,5 mm wurden die gewonnenen CTA-Bilddaten an einer Workstation (Vitrea fX, Vital Images, Plymouth, Minnesota) hinsichtlich Koronarstenosen gemäß des 16 Segment Modells der American Heart Association Klassifikation ausgewertet. Eine Diameterreduktion des Gefäßlumens von mindestens 50% wurde als signifikante Stenose klassifiziert. Die CTP-Bilddaten wurden an einer weiteren Workstation für Perfusionsanalysen (Version 4.71GR001, W.I.P, Toshiba Medical Systems, Nasu, Japan) visuell an Kurz- und Langachsenschnitten und nach den semiquantitativen Parametern transmurale Perfusionsratio (TPR) und Signalintensität ausgewertet [19]. Es wurden

Perfusionsdefizite in Ruhe und während medikamentöser Belastung nach dem 17 Segment Modell der American Heart Association beurteilt [20].

Auswertungen erfolgten hinsichtlich der Detektion von ISR und hinsichtlich der Detektion von allen vorliegenden Koronarstenosen jeweils auf Patienten- und Stentebene. Als Referenzstandard dienten die quantitative Koronarangiographie (QCA) und die Koronarrevaskularisation. Wenn ein Koronarstent in der CTA nicht-diagnostisch im Sinne von nicht sicher beurteilbar war, wurden die Ergebnisse der CTP aus den vom nicht-diagnostischen Gefäßabschnitt versorgten Myokardsegmenten in die Auswertung mit einbezogen. Eine reversible Ischämie und ein fixierter Perfusionsdefekt wurden als pathologische und somit positive Befunde definiert. Ein Perfusionsdefizit im zum nichtbeurteilbaren Gefäßabschnitt korrespondierenden Myokardareal resultierte in der kombinierten CTA/CTP Auswertung in einem positiven Befund. Die Untersucher der CCA waren zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht in Kenntnis der mittels CT erhobenen Befunde.

Analysesoftware für myokardiale Perfusionsauswertung

An einem 320-Zeilen CT (Aquilion ONE, Toshiba Medical Systems, Otawara, Japan) wurde die CTP in Ruhe und unter medikamentöser Belastung mittels Adenosin bei Patienten mit Verdacht auf einen Progress der bestehenden KHK untersucht (Publikation 2). Die Untersuchungen der insgesamt 30 Patienten mit einem Alter von $64,2 \pm 11,0$ Jahren erfolgten im Rahmen einer prospektiven klinischen Studie (Publikation 1) an der Charité (Campus Mitte) mit den vorangehend beschriebenen Akquisitionsparametern.

Die Analyse der Bilddaten erfolgte durch drei Auswerter an zwei aufeinanderfolgenden Softwareversionen (Version 4.6 und die neuere Version 4.71GR001, W.I.P, Toshiba Medical Systems, Nasu, Japan). Diese Versionen unterscheiden sich unter anderem in den Berechnungsalgorithmen der endo- und epikardialen Konturen des Myokards. Zusätzlich führt die neuere Version 4.71 die zur Auswertung nötige Angulation der kardialen Achsen nun automatisch durch.

Verglichen wurden die Zeitdauer der Analyse der Auswerter, der subjektive Eindruck der Genauigkeit der epi- und endokardialen Konturdetektion durch die Software und als Perfusionsparameter die Signalintensität des Myokards und die TPR. Des Weiteren erfolgte eine Analyse der diagnostischen Genauigkeit der in der CTP detektierten Perfusionsdefekte hinsichtlich der Detektion signifikanter Koronarstenosen. Als Goldstandard diente die CCA. Eine Diameterreduktion des Gefäßlumens von mindestens 50% in der QCA wurde als signifikante Koronarstenose gewertet.

Bolus Tracking

Die an einem 320-Zeilen CT (Aquilion ONE, Toshiba Medical Systems, Otawara, Japan) im Rahmen von einer bereits publizierten [8] und einer sich in der Rekrutierungsphase befindenden prospektiven Studie [21] akquirierten CTA-Bilddaten von 50 Patienten wurden retrospektiv hinsichtlich der Position des Kontrastmittelbolus und der erlangten Bildqualität abhängig von der Bolustrackingmethode verglichen (Publikation 3). Die CTA von jeweils 25 Patienten wurde entweder mittels einer Bolustrackingmethode mit einem definierten Dichtegrenzwert (Gruppe 1) oder mit einem manuellen Fast Surestart (Gruppe 2) initiiert.

Zur Durchführung der Bolustrackingmethode mit festgelegtem Grenzwert wurde eine ROI in die Aorta descendens in Höhe der Mitralklappe platziert. Sobald durch Kontrastmitteleinfluss der Dichtewert in der ROI die Grenze von 180 HU erreicht hatte, erfolgte nach einem Atemkommando von 5 Sekunden Dauer und einer weiteren Verzögerung von etwa 2 Sekunden die CTA.

Beim manuellen Fast Surestart beobachtete der Untersucher in einer dynamischen axialen Abbildung den Kontrastmitteleinfluss in das Herz und bestimmte nach eigenem Ermessen den Zeitpunkt der CTA. Nach ebenfalls ca. 7 Sekunden Verzögerung wurden die Bilddaten akquiriert. Zur Auswertung der Bilddaten wurden ROIs in alle vier Herzhöhlen und die Aorta ascendens und descendens platziert. Entsprechend der dort ermittelten HU-Werte konnte für jeden einzelnen Patienten der Ort der höchsten Dichte des Kontrastmittelbolus bestimmt werden. Die Dichtewerte der Koronargefäße und des umgebenden Gewebes wurden einmal in der left main coronary artery (LMA) und jeweils dreimal (proximal, medial und distal) in der right coronary artery (RCA), der left anterior descending artery (LAD) und der left circumflex artery (LCX) gemessen. Zur Messung der gesamten Gefäßlänge, der beurteilbaren Gefäßlänge und der durch ein Softwaretool [22] automatisch erkannten Gefäßlänge wurden curved multiplanar reconstructions (MPR) verwendet. Auf einer Likert-Skala von 1-5 wurden jeweils der Bildkontrast (1 = schlecht bis 5 = sehr gut), die Darstellung der Seitenäste (1 = kein Seitenast sichtbar bis 5 = mindestens zwei Seitenäste sichtbar) und die Gefäßkontinuität (1 = keine Gefäßdarstellung bis 5 = Darstellung des gesamten Gefäßes) beurteilt und zu einem Bildqualitätsscore [23] addiert.

Statistische Auswertung

Die Ergebnisse sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung, Mediane oder als Anteil in Prozent mit 95% Konfidenzintervallen aufgeführt. P-Werte $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant definiert.

Die statistischen Analysen erfolgten mit SPSS (Versionen 18.0, 19.0 und 20.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois) und SAS (version 8.0, SAS Institute Inc., Cary, North Carolina).

Chi-Quadrat-Test, Mc Nemar-Test und T-Test wurden für kategoriale und kontinuierliche Variablen verwendet. Für die Evaluation der Zeitunterschiede in der Auswertzeit wurden der Friedman-Test und der Wilcoxon-Test verwendet. Die subjektive Evaluation der myokardialen Konturerkennung wurde mit dem Wilcoxon-Test ausgewertet, die diagnostische Genauigkeit mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Die Analyse der Lokalisationen der Kontrastmittelboli erfolgte mit dem exakten Test nach Fisher. Der Bildqualitätsscore wurde mit dem Wilcoxon-Test für nicht normalverteilte Daten analysiert.

Ergebnisse

Detektion von In-Stent-Restenosen

Mit dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Durchführung einer CTP zusätzlich zur CTA die diagnostische Genauigkeit zur Detektion von ISR und auch von Stenosen in Koronargefäßen ohne Stents erhöht (Publikation 1). Die diagnostische Genauigkeit auf Patientenebene zur Detektion von ISR für die CTA alleine liegt in der vorliegenden Studie bei 71% und erhöht sich durch die Kombination CTA + CTP auf 87% ($p < 0,001$). Die Anzahl nicht-diagnostischer Untersuchungen konnte durch die Kombination von CTA und CTP gegenüber der CTA alleine signifikant reduziert werden (0% vs. 22%, $p < 0,001$). Auch auf der Stentebene (insgesamt wurden 224 Stents beurteilt) weist die Kombination CTA + CTP eine signifikant höhere diagnostische Genauigkeit (89% vs. 76%; $p < 0,001$) und eine niedrigere Anzahl nicht-diagnostischer Stents (0% vs. 20%; $p < 0,001$) auf als die CTA alleine.

In der sowohl ISR als auch Stenosen in nicht gestenteten Koronargefäßen umfassenden Analyse ist auf Patientenebene die diagnostische Genauigkeit von CTA + CTP nicht signifikant höher als bei CTA alleine (86% vs. 81%, $p = 0,13$) und die Anzahl an nicht-diagnostischen Untersuchungen ist signifikant reduziert (0% vs. 7%, $p < 0,001$). Auf Gefäßebene sind sowohl diagnostische Genauigkeit (89% vs. 85%, $p > 0,001$) als auch die Anzahl nicht-diagnostischer Untersuchungen (0% vs. 6%, $p < 0,001$) signifikant unterschiedlich.

Die Abbildung 1 wird aus urheberrechtlichen Gründen in der elektronischen Version der Arbeit nicht veröffentlicht.

Analysesoftware für myokardiale Perfusionsauswertung

Die Abbildung 2 wird aus urheberrechtlichen Gründen in der elektronischen Version der Arbeit nicht veröffentlicht.

Die Dauer der Auswertung mit der neuen Softwareversion zur myokardialen Perfusion ist bei allen drei Auswertern signifikant kürzer gegenüber der vorherigen Softwareversion (Auswerter 1: 09:47 ± 04:51 min vs. 43:08 ± 11:39 min, Auswerter 2: 09:42 ± 02:50 min vs. 42:07 ± 06:44 min, Auswerter 3: 07:34 ± 02:12 min vs. 21:38 ± 3:44 min mit jeweils $p < 0,001$; Publikation 2). Die Konturdetektion durch die neue Softwareversion wurde als signifikant besser bewertet als die der vorherigen Version (sehr gut $n = 6$ vs. 0, gut $n = 18$ vs. 2, mittelmäßig $n = 4$ vs. 4, schlecht $n = 2$ vs. 20, sehr schlecht $n = 0$ vs. 4; $p < 0,001$). Dabei war die Übereinstimmung der neuen und vorherigen Softwareversion hinsichtlich der ermittelten myokardialen Signalintensität und der TPR mit 93% und 82% hoch. Die Sensitivität in der Detektion von signifikanten Koronarstenosen gemäß den Ergebnissen der TPR-Werte liegt bei der neuen Softwareversion bei 92% und bei der vorherigen bei 96%, die positiv prädiktiven Werte betragen 85% und 81%. Die Prävalenz von signifikanten Koronarstenosen in der QCA war auf Patientenebene allerdings mit 80% hoch. Zwischen neuer und vorheriger Softwareversion zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit ($p = 0,169$).

Bolus Tracking

Sowohl die manuelle als auch die automatische Startmethode eignen sich für die Durchführung einer CTA (Publikation 3). Der höchste Dichtewert des Kontrastmittelbolus fand sich beim Bolustracking mit fixiertem Dichtegrenzwert (Gruppe 1) häufiger als beim Bolustracking mit der manuellen Startmethode (Gruppe 2) in der Aorta ascendens (20 Patienten vs. 15 Patienten) und in der Aorta descendens (5 Patienten vs. 3 Patienten). In Gruppe 2 fand sich bei 3 Patienten der höchste Dichtewert des Kontrastmittelbolus im linken Ventrikel und bei 4 Patienten im linken Vorhof. Dieses Ergebnis ist signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen mit $p = 0,035$. Die durchschnittlichen Dichtewerte in der Aorta ascendens waren mit 519 ± 111 HU in Gruppe 1 und 476 ± 65 HU in Gruppe 2 nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,10$), die Durchschnittswerte in den Koronararterien betragen 464 ± 122 HU in Gruppe 1 und 352 ± 100 HU in Gruppe 2 ($p < 0,001$). Das Bildrauschen unterschied sich nicht signifikant zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 ($30,1 \pm 5,4$ vs. $27,8 \pm 6,7$; $p = 0,19$). Der LV/RV Quotient war in Gruppe 2 signifikant höher als in Gruppe 1 ($3,6 \pm 1,0$ vs. $2,8 \pm 0,7$; $p = 0,003$). Die Auswertungen der gesamten Gefäßlänge, der beurteilbaren Gefäßlänge und der automatisch erkannten Gefäßlänge zeigten keine signifikanten Unterschiede für alle Koronararterien bis auf eine signifikant längere Gesamtgefäßstrecke der LAD in Gruppe 1. Die Bildqualität der Koronargefäße war nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen ($p > 0,41$). Es wurde signifikant weniger Kontrastmittel in Gruppe 2 (64 ± 6 ml) als in Gruppe 1 (80 ± 0 ml, $p < 0,001$) verwendet.

Die Abbildung 3 wird aus urheberrechtlichen Gründen in der elektronischen Version der Arbeit nicht veröffentlicht.

Diskussion

Detektion von In-Stent-Restenosen

Die erste Publikation zeigt, dass die Kombination einer CTA der Koronararterien mit einer myokardialen CTP gegenüber der CTA alleine die diagnostische Genauigkeit hinsichtlich der Detektion von koronaren ISR und von KHK insgesamt erhöhen kann. So weist die Kombination von CTA und CTP auf der Patientenebene eine diagnostische Genauigkeit von 87% hinsichtlich der Detektion von ISR und von 86% zur Detektion einer KHK auf. Dies ist eine signifikante Verbesserung gegenüber der CTA alleine, welche eine diagnostische Genauigkeit für ISR von 71% und für KHK von 81% erreicht und einen Anteil von 22% bzw. 7% nicht-diagnostischer Untersuchungen aufweist. Mit der Kombination aus CTA und CTP wurden 4 ISR mehr detektiert als

durch CTA alleine, wodurch sich die Sensitivität von 59% auf 82% erhöhte, sich allerdings auch der positiv prädiktive Wert von 77% auf 61% erniedrigte.

Für die Durchführung der CTA und CTP sind sowohl eine zweimalige Kontrastmittelapplikation von jeweils 60 ml als auch eine größere Strahlendosis (7,9 mSv) als bei der CTA alleine (3 mSv) nötig. Dies ist wegen der möglichen Folgen der Strahlenexposition zu berücksichtigen [24; 25]. Die Strahlendosis der CT-Untersuchungen war in der vorliegenden Studie signifikant geringer als die Strahlendosis, welche für die diagnostische Untersuchung bei der konventionellen Koronarangiographie (9,5 mSv) nötig war. Möglicherweise ist die hohe Strahlendosis der konventionellen Koronarangiographie durch zusätzliche, für die QCA relevante Projektionen zu erklären und durch die hohe Prävalenz von Koronarstenosen. Alternative Untersuchungsmodalitäten zur Detektion von ISR sind die single-photon emission CT (SPECT), die Stressechokardiographie, die Magnetresonanztomographie und die CTP alleine. Interessant wäre des Weiteren ein Vergleich mit Fractional Flow Reserve Messungen der konventionellen Koronarangiographie und eine Untersuchung hinsichtlich der prognostischen Information durch die Kombination von CTA und CTP. Für die CTA alleine ist für Koronarplaques und obstruktive Läsionen der Wert der prognostischen Information belegt [26].

Analysesoftware für myokardiale Perfusionsauswertung

Für die klinische Anwendung der CTP sind eine möglichst zeitsparende Auswertung und eine hohe Übereinstimmung der Ergebnisse verschiedener Auswerter wünschenswert. In der Publikation 2 wurde gezeigt, dass sich die Dauer der Auswertung durch die neue Version ungefähr um den Faktor 4 verkürzt, insbesondere durch die automatische Angulation der Herzachsen und eine verbesserte Konturdetektion. Die quantitativen Ergebnisse von Signalintensität und TPR zeigten auf der Patientenebene eine gute Übereinstimmung zwischen den beiden Softwareversionen und zwischen den drei Auswertern, welche in unterschiedlichem Ausbildungsstand waren. Beide Parameter scheinen unabhängig vom Ausbildungsstand zuverlässig reproduzierbar zu sein. Dies ist ein Vorteil gegenüber der kardialen Magnetresonanztomographie, bei welcher die Interobserver-Reliabilität stark vom Ausbildungsstand der Auswerter abhängt [27]. Weitere Untersuchungen sollten folgen, die unsere Ergebnisse einer hohen Interobserver-Reliabilität bei der CTP untersuchen. Interessant wäre auch ein Vergleich unterschiedlicher die myokardiale Perfusion untersuchender Modalitäten wie CT, MRT und SPECT untereinander. Bei der konventionellen Koronarangiographie erfolgt die Erfassung der funktionellen Relevanz von Koronarstenosen mittels der Fractional Flow Reserve Messung (FFR) im Rahmen der invasiven Koronarangiographie [28; 29]. Kürzlich wurden nichtinvasive Methoden eingeführt, welche die hämodynamische Re-

levanz von Koronarstenosen im Rahmen von koronaren CT-Angiographien untersuchen. Dazu zählen die Fractional Flow Reserve CT (FFR-CT) [30-32], der Transluminal Attenuation Gradient (TAG) [32-36] und die Corrected Coronary Opacification (CCO) [34]. Diese Methoden wurden in der vorliegenden Arbeit nicht angewandt.

Bolus Tracking

Zahlreiche Studien untersuchten die technischen Details der Kontrastmittelapplikation bei der CTA wie beispielsweise die Flussrate [37; 38] und Menge [39] des applizierten Kontrastmittels, wenige Studien die Koordination von Kontrastmittelapplikation und Bildakquisition [40; 41]. In der Publikation 3 zeigten wir, dass sowohl die Bolustracking Methode mit einem definierten Dichtegrenzwert als auch die Bolustracking Methode mit einem manuellen Fast Surestart adäquate Kontrastwerte in den Koronarien erzeugen und sich beide zur Durchführung der CTA eignen. Es werden zum Ausschluss einer KHK Dichtewerte in den Koronarien zwischen 200 und 500 HU empfohlen [37; 42-45], welche in Gruppe 1 (fixierter Dichtegrenzwert) in 68% und in Gruppe 2 (manuelle Startmethode) in 91% der Messungen erreicht wurden. HU-Werte über 500 wurden in Gruppe 1 in 30% und in Gruppe 2 in 4% der Fälle gemessen und können die Abgrenzung von Kalzifikation und Gefäßlumen erschweren und so zum Unterschätzen von Koronarstenosen führen [44]. Es ist anzunehmen, dass die hohen Dichtewerte in Gruppe 1 auf die signifikant höhere Kontrastmittelmenge und den daraus resultierenden längeren Kontrastmittelbolus zurückzuführen sind. Vorteile des kürzeren Kontrastmittelbolus in Gruppe 2 sind ein geringeres Risiko einer kontrastmittelinduzierten Komplikation und signifikant geringere Dichtewerte im rechten Herzen mit der Folge einer besseren Abgrenzbarkeit der rechten Koronararterie. Des Weiteren sind durch das Kontrastmittel verursachte Beam-Hardening Artefakte seltener, welche die Beurteilbarkeit der umliegenden Strukturen wie RCA einschränken können [46]. Die Bolusposition war beim automatischen Bolustracking mit 20 vs. 15 häufiger in der Aorta ascendens als bei der manuellen Methode. Die Bolusposition hängt bei der manuellen Methode entscheidend von der Expertise des Untersuchers ab. In unserer Analyse erreichten zwei Untersucher in 50-60% der Untersuchungen die höchste Kontrastmittelkonzentration in der Aorta ascendens, der dritte Untersucher in 100% seiner durchgeführten Untersuchungen. Mit dem automatischen Bolustracking wurde in 80% der Fälle die höchste Dichte in der Aorta ascendens gemessen. Daraus schließen wir, dass das automatische Bolustracking zuverlässig die höchste Kontrastmitteldichte in der Aorta ascendens platziert und von Untersuchern favorisiert werden sollte, die mit der manuellen Methode seltener als bei 4 von 5 Untersuchungen (80%) die höchste Kontrastmitteldichte in der Aorta ascendens erreichen.

Literaturverzeichnis

- 1 van Buuren F (2010) 25. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. *Der Kardiologe* 4:502-508
- 2 Hamm CW, Albrecht A, Bonzel T et al (2008) [Diagnostic heart catheterization]. *Clin Res Cardiol* 97:475-512
- 3 Levine GN, Bates ER, Blankenship JC et al (2013) 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheter Cardiovasc Interv* 82:E266-355
- 4 Dewey M, Hamm B (2007) Cost effectiveness of coronary angiography and calcium scoring using CT and stress MRI for diagnosis of coronary artery disease. *Eur Radiol* 17:1301-1309
- 5 Dorenkamp M, Bonaventura K, Sohns C, Becker CR, Leber AW (2012) Direct costs and cost-effectiveness of dual-source computed tomography and invasive coronary angiography in patients with an intermediate pretest likelihood for coronary artery disease. *Heart* 98:460-467
- 6 Anderson HV, Shaw RE, Brindis RG et al (2002) A contemporary overview of percutaneous coronary interventions: The American College of Cardiology–National Cardiovascular Data Registry (ACC–NCDR). *Journal of the American College of Cardiology* 39:1096-1103
- 7 Balmer F, Rotter M, Togni M et al (2005) Percutaneous coronary interventions in Europe 2000. *International Journal of Cardiology* 101:457-463
- 8 Dewey M, Zimmermann E, Deissenrieder F et al (2009) Noninvasive coronary angiography by 320-row computed tomography with lower radiation exposure and maintained diagnostic accuracy: comparison of results with cardiac catheterization in a head-to-head pilot investigation. *Circulation* 120:867-875
- 9 Lee HJ, Kim JS, Kim YJ et al (2011) Diagnostic accuracy of 64-slice multidetector computed tomography for selecting coronary artery bypass graft surgery candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg* 141:571-577
- 10 Miller JM, Rochitte CE, Dewey M et al (2008) Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med* 359:2324-2336
- 11 Greenland P (2006) Who is a candidate for noninvasive coronary angiography? *Ann Intern Med* 145:466-467
- 12 Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS et al (2006) Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 114:1761-1791
- 13 Achenbach S, Barkhausen J, Beer M (2012) Konsensusempfehlungen der DRG/DGK/DGPK zum Einsatz der Herzbildgebung mit Computertomografie und Magnetresonanztomografie. *Kardiologe* 6:105-125
- 14 Blankstein R, Shturman LD, Rogers IS et al (2009) Adenosine-induced stress myocardial perfusion imaging using dual-source cardiac computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 54:1072-1084
- 15 George RT, Arbab-Zadeh A, Miller JM et al (2009) Adenosine stress 64- and 256-row detector computed tomography angiography and perfusion imaging: a pilot study evaluating the transmural extent of perfusion abnormalities to predict atherosclerosis causing myocardial ischemia. *Circ Cardiovasc Imaging* 2:174-182

- 16 George RT, Silva C, Cordeiro MA et al (2006) Multidetector computed tomography myocardial perfusion imaging during adenosine stress. *J Am Coll Cardiol* 48:153-160
- 17 Cademartiri F, van der Lugt A, Luccichenti G, Pavone P, Krestin GP (2002) Parameters affecting bolus geometry in CTA: a review. *J Comput Assist Tomogr* 26:598-607
- 18 Dewey M, Hoffmann H, Hamm B (2006) Multislice CT coronary angiography: effect of sublingual nitroglycerine on the diameter of coronary arteries. *Rofo* 178:600-604
- 19 Valdiviezo C, Ambrose M, Mehra V, Lardo AC, Lima JA, George RT (2010) Quantitative and qualitative analysis and interpretation of CT perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 17:1091-1100
- 20 Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V et al (2002) 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. *J Nucl Cardiol* 9:240-245
- 21 Dewey M Coronary Artery Disease Management Using Multislice Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging. Accessed September 6, 2013. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00844220>
- 22 Dewey M, Schnapauff D, Laule M et al (2004) Multislice CT coronary angiography: evaluation of an automatic vessel detection tool. *Rofo* 176:478-483
- 23 Schnapauff D, Teige F, Hamm B, Dewey M (2009) Comparison between the image quality of multisegment and halfscan reconstructions of non-invasive CT coronary angiography. *Br J Radiol* 82:969-975
- 24 Geisel D, Zimmermann E, Rief M et al (2012) DNA double-strand breaks as potential indicators for the biological effects of ionising radiation exposure from cardiac CT and conventional coronary angiography: a randomised, controlled study. *Eur Radiol* 22:1641-1650
- 25 Gerber TC, Carr JJ, Arai AE et al (2009) Ionizing Radiation in Cardiac Imaging: A Science Advisory From the American Heart Association Committee on Cardiac Imaging of the Council on Clinical Cardiology and Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. *Circulation* 119:1056-1065
- 26 Bamberg F, Sommer WH, Hoffmann V et al (2011) Meta-analysis and systematic review of the long-term predictive value of assessment of coronary atherosclerosis by contrast-enhanced coronary computed tomography angiography. *J Am Coll Cardiol* 57:2426-2436
- 27 Lubbers DD, Kuijpers D, Bodewes R et al (2011) Inter-observer variability of visual analysis of "stress"-only adenosine first-pass myocardial perfusion imaging in relation to clinical experience and reading criteria. *Int J Cardiovasc Imaging* 27:557-562
- 28 De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B et al (2012) Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 367:991-1001
- 29 Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH et al (2009) Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 360:213-224
- 30 Koo BK, Erglis A, Doh JH et al (2011) Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms. Results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study. *J Am Coll Cardiol* 58:1989-1997
- 31 Min JK, Leipsic J, Pencina MJ et al (2012) Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *JAMA* 308:1237-1245
- 32 Yoon YE, Choi JH, Kim JH et al (2012) Noninvasive diagnosis of ischemia-causing coronary stenosis using CT angiography: diagnostic value of transluminal attenuation

- gradient and fractional flow reserve computed from coronary CT angiography compared to invasively measured fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Imaging* 5:1088-1096
- 33 Choi JH, Koo BK, Yoon YE et al (2012) Diagnostic performance of intracoronary gradient-based methods by coronary computed tomography angiography for the evaluation of physiologically significant coronary artery stenoses: a validation study with fractional flow reserve. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 13:1001-1007
- 34 Choi JH, Min JK, Labounty TM et al (2011) Intracoronary transluminal attenuation gradient in coronary CT angiography for determining coronary artery stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 4:1149-1157
- 35 Steigner ML, Mitsouras D, Whitmore AG et al (2010) Iodinated contrast opacification gradients in normal coronary arteries imaged with prospectively ECG-gated single heart beat 320-detector row computed tomography. *Circ Cardiovasc Imaging* 3:179-186
- 36 Wong DT, Ko BS, Cameron JD et al (2013) Transluminal attenuation gradient in coronary computed tomography angiography is a novel noninvasive approach to the identification of functionally significant coronary artery stenosis: a comparison with fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol* 61:1271-1279
- 37 Becker CR, Hong C, Knez A et al (2003) Optimal contrast application for cardiac 4-detector-row computed tomography. *Invest Radiol* 38:690-694
- 38 Zhu X, Chen W, Li M et al (2012) Contrast material injection protocol with the flow rate adjusted to the heart rate for dual source CT coronary angiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 28:1557-1565
- 39 Yang WJ, Chen KM, Liu B et al (2013) Contrast media volume optimization in high-pitch dual-source CT coronary angiography: feasibility study. *Int J Cardiovasc Imaging* 29:245-252
- 40 Cademartiri F, Nieman K, van der Lugt A et al (2004) Intravenous contrast material administration at 16-detector row helical CT coronary angiography: test bolus versus bolus-tracking technique. *Radiology* 233:817-823
- 41 Ramos-Duran LR, Kalafut JF, Hanley M, Schoepf UJ (2010) Current contrast media delivery strategies for cardiac and pulmonary multidetector-row computed tomography angiography. *J Thorac Imaging* 25:270-277
- 42 Cademartiri F, Mollet NR, Lemos PA et al (2006) Higher intracoronary attenuation improves diagnostic accuracy in MDCT coronary angiography. *AJR Am J Roentgenol* 187:W430-433
- 43 Cademartiri F, Mollet NR, van der Lugt A et al (2005) Intravenous Contrast Material Administration at Helical 16-Detector Row CT Coronary Angiography: Effect of Iodine Concentration on Vascular Attenuation1. *Radiology* 236:661-665
- 44 Fei X, Du X, Yang Q et al (2008) 64-MDCT coronary angiography: phantom study of effects of vascular attenuation on detection of coronary stenosis. *AJR Am J Roentgenol* 191:43-49
- 45 Johnson TR, Nikolaou K, Wintersperger BJ et al (2007) Optimization of contrast material administration for electrocardiogram-gated computed tomographic angiography of the chest. *J Comput Assist Tomogr* 31:265-271
- 46 Cademartiri F, Mollet N, van der Lugt A et al (2004) Non-invasive 16-row multislice CT coronary angiography: usefulness of saline chaser. *Eur Radiol* 14:178-183

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Fabian Stenzel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: ‚Detektion von In-Stent-Restenosen, myokardiale Perfusionsanalyse und Bolus Tracking mit der 320-Zeilen-Computertomographie‘ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§ 156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Fabian Stenzel hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Rief M, Zimmermann E, Stenzel F, Martus P, Stangl K, Greupner J, Knebel F, Kranz A, Schlattmann P, Laule M, Dewey M.

Computed tomography angiography and myocardial computed tomography perfusion in patients with coronary stents: prospective intraindividual comparison with conventional coronary angiography. J Am Coll Cardiol. 2013 Oct; 62 (16): 1476-85. Impact Faktor: 15,343 (2013)

Beitrag im Einzelnen: Beteiligung bei der Rekrutierung von Patienten, der Durchführung und Befundung der CT-Untersuchungen, Dokumentation und Pflege der Datenbank, statistische Auswertung der Studiendaten, Erstellung von Abbildungen für das Manuskript.

Publikation 2: Rief M, Stenzel F, Kranz A, Schlattmann P, Dewey, M.

Time efficiency and diagnostic accuracy of new automated myocardial perfusion analysis software in 320-row CT cardiac imaging.

Korean J Radiol. 2013 Jan-Feb; 14 (1): 21-9. Impact Faktor: 1,807 (2013)

Beitrag im Einzelnen: Auswertung der Untersuchungen als einer der drei Reader, Erstellung der Figure 2, Mitarbeit bei der Manuskripterstellung.

Publikation 3: Stenzel F, Rief M, Zimmermann E, Greupner J, Richter F, Dewey M.

Contrast agent bolus tracking with a fixed threshold or a manual fast start for coronary CT angiography.

Eur Radiol. 2014 Jun; 24 (6): 1229-38. Impact Faktor: 4,338 (2013)

Beitrag im Einzelnen: Beurteilung der CT-Untersuchungen, statistische Auswertung, Manuskripterstellung.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

Ausgewählte Publikationen

Publikation 1

Rief M, Zimmermann E, Stenzel F, Martus P, Stangl K, Greupner J, Knebel F, Kranz A, Schlattmann P, Laule M, Dewey M.

Computed tomography angiography and myocardial computed tomography perfusion in patients with coronary stents: prospective intraindividual comparison with conventional coronary angiography. J Am Coll Cardiol. 2013 Oct; 62 (16): 1476-85.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.088>

Publikation 2

Rief M, Stenzel F, Kranz A, Schlattmann P, Dewey, M.

Time efficiency and diagnostic accuracy of new automated myocardial perfusion analysis software in 320-row CT cardiac imaging.

Korean J Radiol. 2013 Jan-Feb; 14 (1): 21-9.

DOI: <http://dx.doi.org/10.3348/kjr.2013.14.1.21>

Publikation 3

Stenzel F, Rief M, Zimmermann E, Greupner J, Richter F, Dewey M.

Contrast agent bolus tracking with a fixed threshold or a manual fast start for coronary CT angiography.

Eur Radiol. 2014 Jun; 24 (6): 1229-38.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-014-3148-3>

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Komplette Publikationsliste

Publikation 1: Rief M, Zimmermann E, Stenzel F, Martus P, Stangl K, Greupner J, Knebel F, Kranz A, Schlattmann P, Laule M, Dewey M.

Computed tomography angiography and myocardial computed tomography perfusion in patients with coronary stents: prospective intraindividual comparison with conventional coronary angiography.

J Am Coll Cardiol. 2013 Oct; 62 (16): 1476-85. Impact Faktor: 15,343 (2013)

Publikation 2: Rief M, Stenzel F, Kranz A, Schlattmann P, Dewey, M.

Time efficiency and diagnostic accuracy of new automated myocardial perfusion analysis software in 320-row CT cardiac imaging.

Korean J Radiol. 2013 Jan-Feb; 14 (1): 21-9. Impact Faktor: 1,807 (2013)

Publikation 3: Stenzel F, Rief M, Zimmermann E, Greupner J, Richter F, Dewey M.

Contrast agent bolus tracking with a fixed threshold or a manual fast start for coronary CT angiography.

Eur Radiol. 2014 Jun; 24 (6): 1229-38. Impact Faktor: 4,338 (2013)

Danksagung

Mein Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Marc Dewey, für die Überlassung des Themas, die unermüdliche Förderung und die hervorragende fachliche Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Dr. med. Matthias Rief danke ich für die kompetente Anleitung bei der Einarbeitung in die Thematik des Herz-CT. Vielen Dank für die intensive Betreuung während meines Forschungssemesters bis zur Fertigstellung dieser Arbeit, die konstruktiven Diskussionen und Ratschläge sowie die angenehme Arbeitsatmosphäre.

Meinen Mitdoktorandinnen und Mitdoktoranden, insbesondere Anisha Kranz und Lisa Hartmann, danke ich für ihr Engagement und die gegenseitige Unterstützung während jener Zeit.

Frau Christine Germershausen hat viel zum Gelingen dieser Arbeit durch die Einführung in den Arbeitsbereich und ihr Organisationstalent beigetragen.

Dr. med. Elke Zimmermann und Johannes Greupner waren stets kompetente Berater.

Vielen Dank an Felicitas Richter für die Hilfe bei statistischen Fragen.

Ich bedanke mich bei den MTRAs des CT und des Herzkatheterlabors sowie den Oberärzten und Assistenzärzten der Kardiologie für die gute Zusammenarbeit.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, Gerda und Michael Stenzel, die mir das Studium und die Erstellung der Dissertation ermöglicht haben.

Meiner Frau, Sinah Stenzel, danke ich für die Unterstützung bei der Verfassung dieser Arbeit und die Bereicherung meines Lebens.