

Aus der Klinik für Radiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Diagnostische Genauigkeit der Multisegment- und Halbscan-  
Rekonstruktion der CT-Myokardperfusion  
zur Diagnostik der obstruktiven koronaren Herzerkrankung

Diagnostic performance of multisegment and halfscan  
reconstruction of myocardial CT perfusion imaging  
for diagnosing obstructive coronary artery disease

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Daniel Preuß

aus Perleberg

Datum der Promotion: 23.03.2024



## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	iii
Abbildungsverzeichnis .....	iv
Abkürzungsverzeichnis .....	v
Zusammenfassung .....	1
1. Einleitung .....	5
1.1 Bedeutung von ischämischen Herzerkrankungen .....	5
1.2 Stellenwert der Computertomographie in der Diagnostik der obstruktiven koronaren Herzerkrankung .....	6
1.2.1 Anatomisches Verfahren: Computertomographie-Koronarangiographie .....	6
1.2.2 Funktionelles Verfahren: Computertomographie-Myokardperfusion .....	6
1.3 Grundprinzipien der statischen Computertomographie-Myokardperfusion .....	7
1.4 Reduktion von Bewegungsartefakten: Technik der Multisegment- und Halbscan-Rekonstruktion der Computertomographie .....	8
1.5 Multisegment- und Halbscan-Rekonstruktion in der Computertomographie- Herzbildgebung: Stand der Forschung .....	11
1.6 Fragestellung .....	11
2. Methodik .....	12
2.1 Studiendesign und Population .....	12
2.2 Index-Test: Computertomographie-Myokardperfusion .....	16
2.2.1 Patient*innenvorbereitung .....	16
2.2.2 Rohdaten-Akquisition .....	16
2.2.3 Rohdaten-Rekonstruktion .....	18
2.2.4 Auswertung der Rekonstruktionen .....	19
2.2.5 Definition der Patient*innen-Subgruppen .....	20
2.3 Referenz: Quantitative invasive Koronarangiographie .....	20
2.4 Statistik .....	21
3. Ergebnisse .....	22

---

3.1	Patient*innencharakteristik .....	22
3.2	Diagnostische Genauigkeit.....	25
3.3	Strahlendosis.....	35
4.	Diskussion .....	36
4.1	Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse .....	36
4.2	Diskussion des Gesamtergebnisses .....	36
4.2.1	Dynamische Definition des zeitlichen Rekonstruktionsfensters der Multisegment-Rekonstruktion .....	37
4.2.2	Verbreiterung des zeitlichen Sensitivitätsprofils der Multisegment-Rekonstruktion .....	38
4.2.3	Identisches Zeilen-Sensitivitätsprofil von Multisegment- und Halbscan-Rekonstruktion in Scannern mit voller Herzabdeckung .....	39
4.2.4	Neues Erkennungsziel: Perfusionsdefekte im Myokard.....	40
4.3	Diskussion der Ergebnisse der Patient*innen-Subgruppen.....	40
4.3.1	Patient*innen mit bekannter und Verdacht auf koronare Herzerkrankung....	41
4.3.2	Patient*innen mit hoher und niedriger Herzfrequenz .....	41
4.4	Diskussion der Ergebnisse der Strahlendosis .....	42
4.5	Stärken und Schwächen der Arbeit .....	43
4.6	Implikationen für die Praxis und zukünftige Forschung .....	45
5.	Schlussfolgerungen .....	46
	Literaturverzeichnis.....	47
	Eidesstattliche Versicherung.....	53
	Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen.....	54
	Auszug aus der Journal Summary List .....	55
	Druckexemplar der Publikation .....	57
	Lebenslauf .....	79
	Komplette Publikationsliste .....	80
	Danksagung.....	81

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Hauptziele sowie Einschluss- und Ausschlusskriterien der Primärstudien .	13
Tabelle 2: Rohdaten-Akquisition der CTP .....	17
Tabelle 3: Charakteristik der 134 eingeschlossenen Patient*innen .....	23
Tabelle 4: Scan-Timing der statischen CTP während der ersten arteriellen Kontrastmittelpassage .....	25
Tabelle 5: Alle Patient*innen: Diagnostische Genauigkeit der MSR und HSR der CTP.....	29
Tabelle 6: Patient*innen mit bekannter und Verdacht auf KHK: Diagnostische Genauigkeit der MSR und HSR der CTP .....	30
Tabelle 7: Patient*innen mit hoher und niedriger Herzfrequenz: Diagnostische Genauigkeit der MSR und HSR der CTP .....	31
Tabelle 8: Alle Patient*innen mit der Referenz $\geq 70\%$ Stenose: Diagnostische Genauigkeit der MSR und HSR der CTP .....	32
Tabelle 9: Patient*innen mit bekannter und Verdacht auf KHK mit der Referenz $\geq 70\%$ Stenose: Diagnostische Genauigkeit der MSR und HSR der CTP .	33
Tabelle 10: Patient*innen mit hoher oder niedriger Herzfrequenz mit der Referenz $\geq 70\%$ Stenose: Diagnostische Genauigkeit der MSR und HSR der CTP .	34

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Technik der Vollscan-Rekonstruktion, MSR und HSR sowie das daraus generierte zeitliche Rekonstruktionsfenster .....	9
Abbildung 2: Fluss der Patient*innen durch die Arbeit .....	15
Abbildung 3: Alle 93 Patient*innen: AUCs für den Vergleich der MSR und HSR der Computertomographie-Myokardperfusion .....	26
Abbildung 4: HSR und 2-Segment MSR der Stress-CTP in einem 55-jährigen Mann mit Verdacht auf KHK und typischer Angina pectoris im Vergleich mit der diagnostischen und therapeutischen ICA .....	28
Abbildung 5: Abgeschätzte Stress-Strahlendosis der Patient*innen mit MSR + HSR und ausschließlicher HSR.....	35

## **Abkürzungsverzeichnis**

*AUC* Fläche unter der ROC-Kurve

(engl.: area under the curve)

*CT* Computertomographie

*CTA* CT-Koronarangiographie

*CTP* CT-Myokardperfusion

*ICA* invasive Koronarangiographie

(engl.: invasive coronary angiography)

*KHK* koronare Herzerkrankung

*HSR* Halbscan-Rekonstruktion

*MSR* Multisegment-Rekonstruktion





## Zusammenfassung

2022 Freier Zugang: Publiziert unter einer „Creative Commons Attribution 4.0“ internationalen Lizenz. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Teile der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Preuß D, Garcia G, Laule M, Dewey M, Rief M. Myocardial CT perfusion imaging for the detection of obstructive coronary artery disease: multisegment reconstruction does not improve diagnostic performance. *European radiology experimental*. 2022;6(1):5.

### Hintergrund:

Die Multisegment-Rekonstruktion (MSR) wird angewendet, um Bewegungsartefakte der Computertomographie (CT) zu reduzieren. Jedoch ist die diagnostische Genauigkeit der MSR in der CT-Myokardperfusion (CTP) unbekannt. Ziel dieser Arbeit war, zu analysieren, ob die diagnostische Genauigkeit der CTP durch die Nutzung der MSR anstatt der Halbscan-Rekonstruktion (HSR) in der Diagnostik der obstruktiven koronaren Herzerkrankung (KHK) erhöht werden kann.

### Methoden:

Von April 2009 bis November 2011 wurden insgesamt 134 Patient\*innen (Medianalter 65,7 Jahre, Interquartilsabstand 55,9-70,2; 73% Männer) mit Verdacht auf oder bekannter KHK prospektiv mittels statischer CTP vor der invasiven Koronarangiographie untersucht. Aufgrund einer hohen Herzfrequenz erhielten 93 Patient\*innen eine Multisegment-Akquisition. In diesen Patient\*innen wurden sowohl die MSR als auch die HSR retrospektiv rekonstruiert und auf Perfusionsdefekte untersucht. Die Subgruppen bestanden aus Patient\*innen mit bekannter (n = 68) und Verdacht auf KHK (n = 25) sowie hoher (n = 30) und niedriger Herzfrequenz (n = 63). Als Referenzstandard diente eine  $\geq 50\%$  Stenose in der versorgenden Koronararterie, welche mittels quantitativer invasiver Koronarangiographie diagnostiziert wurde. Die Fläche unter der ROC-Kurve (engl.: area under the curve, AUC) wurde mit der Methode von DeLong verglichen.

### Ergebnisse:

Auf der Patient\*innenebene war in allen Patient\*innen die AUC der MSR kleiner als jene der HSR (MSR: 0,65 [95% Konfidenzintervall 0,53, 0,78]; HSR: (0,79 [0,69, 0,88];  $p = 0,011$ ). In den Subgruppen war die AUC beider Rekonstruktionen in Patient\*innen mit bekannter (MSR: 0,62 [0,45, 0,79]; HSR: 0,72 [0,57, 0,86];  $p = 0,157$ ) und Verdacht auf KHK (MSR: 0,80 [0,63, 0,97]; HSR: 0,89 [0,77, 1,00];  $p = 0,243$ ) gleich. In Patient\*innen

mit hoher Herzfrequenz war die AUC von MSR und HSR gleich (MSR: 0,46 [0,19, 0,73]; HSR: 0,55 [0,33, 0,77];  $p = 0,389$ ), wohingegen in Patient\*innen mit niedriger Herzfrequenz die AUC der MSR kleiner war als jene der HSR (MSR: 0,70 [0,57, 0,83]; HSR: 0,87 [0,78, 0,95];  $p = 0,007$ ). Die Median-Stress-Strahlendosis war ca. 45% höher, wenn die MSR anstatt der HSR genutzt wurde (MSR: 6,67 mSv; HSR: 3,64 mSv;  $p < 0,001$ ).

**Schlussfolgerungen:**

Die diagnostische Genauigkeit der CTP kann durch die Nutzung der MSR anstatt der HSR in der Diagnostik der obstruktiven KHK nicht erhöht werden. Aufgrund der niedrigeren Strahlendosis scheint eine Einzelsegment-Akquisition mit HSR die geeignetste Methode in der statischen CTP.

## Abstract

2022 Open Access: Published under a Creative Commons Attribution 4.0 International License. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Parts of this work were published in:

Preuß D, Garcia G, Laule M, Dewey M, Rief M. Myocardial CT perfusion imaging for the detection of obstructive coronary artery disease: multisegment reconstruction does not improve diagnostic performance. *European radiology experimental*. 2022;6(1):5.

### Background:

Multisegment reconstruction (MSR) is applied to lower motion artefacts of computed tomography (CT). However, the diagnostic performance of MSR in myocardial CT perfusion (CTP) imaging is unknown. The objective of this work was to analyse whether diagnostic performance of myocardial CTP can be increased by using MSR instead of halfscan reconstruction (HSR) for diagnosing obstructive coronary artery disease (CAD).

### Methods:

From April 2009 to November 2011, a total of 134 patients (median age, 65.7 years; interquartile range, 55.9-70.2; 73% men) with known or suspected CAD prospectively received static CTP before invasive coronary angiography. Ninety-three patients had multisegment acquisition due to high heart rates. In these patients, both MSR and HSR were retrospectively performed and interpreted for perfusion defects. Subgroups consisted of patients with known ( $n = 68$ ) or suspected CAD ( $n = 25$ ) and high ( $n = 30$ ) or low heart rate ( $n = 63$ ), respectively. Detection of  $\geq 50\%$  diameter stenosis in the supplying artery on quantitative invasive coronary angiography served as reference standard. The area under the curve (AUC) was compared using DeLong's method.

### Results:

In all patients, AUC of MSR was lower than that of HSR in per-patient analysis (MSR: 0.65 [95% confidence interval 0.53, 0.78]; HSR: 0.79 [0.69, 0.88];  $p = 0.011$ ). Considering subgroups, AUC of both reconstruction methods were similar in patients with known (MSR: 0.62 [0.45, 0.79]; HSR: 0.72 [0.57, 0.86];  $p = 0.157$ ) and suspected CAD (MSR: 0.80 [0.63, 0.97]; HSR: 0.89 [0.77, 1.00];  $p = 0.243$ ), respectively. In patients with high heart rates, AUC of MSR and HSR were similar (MSR: 0.46 [0.19, 0.73]; HSR: 0.55 [0.33, 0.77];  $p = 0.389$ ), whereas AUC of MSR was lower than that of HSR in patients

with low heart rate (MSR: 0.70 [0.57, 0.83]; HSR: 0.87 [0.78, 0.95];  $p = 0.007$ ). Median stress radiation dose increased by approximately 45% when using MSR instead of HSR (MSR: 6.67 mSv; HSR: 3.64 mSv;  $p < 0.001$ ).

**Conclusion:**

Diagnostic performance of myocardial CTP cannot be increased by using MSR instead of HSR for diagnosing obstructive CAD. Considering the lower radiation dose, a single-segment acquisition protocol with HSR appears to be most adequate for static CTP.

## 1. Einleitung

2022 Freier Zugang: Publiziert unter einer „Creative Commons Attribution 4.0“ internationalen Lizenz. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Teile der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Preuß D, Garcia G, Laule M, Dewey M, Rief M. Myocardial CT perfusion imaging for the detection of obstructive coronary artery disease: multisegment reconstruction does not improve diagnostic performance. *European radiology experimental*. 2022;6(1):5.

### 1.1 Bedeutung von ischämischen Herzerkrankungen

Laut der neusten Gesundheitsberichterstattung des Bundes ist die chronische koronare Herzerkrankung (KHK) zusammen mit dem akuten Myokardinfarkt führend in der deutschen Todesursachenstatistik: Für ca. 13,3% (n = 61 633) der Sterbefälle bei Frauen und 15,6% (n = 67 175) bei Männern waren im Jahr 2013 ischämische Herzerkrankungen ursächlich. Davon waren 38,8% der Todesfälle bei Frauen (n = 23 916) und 45,6% der Todesfälle bei Männern (n = 30 622) auf einen akuten Myokardinfarkt zurückzuführen (1). Die Lebenszeitprävalenz der KHK wurde in Deutschland im Jahr 2013 auf ca. 7% bei Frauen und ca. 10% bei Männern geschätzt, wobei die Gruppe der kardiovaskulären Erkrankungen im Jahr 2008 mit 37 Milliarden Euro die höchsten direkten Kosten aller Krankheitsgruppen verursachte (1). Im Gegensatz dazu sank die Inzidenz von Myokardinfarkten von 112/100 000 Frauen und 357/100 000 Männer im Jahr 1985 auf 79/100 000 Frauen und 253/100 000 Männer im Jahr 2012. Ebenfalls waren die stationären Behandlungsfälle der KHK vom Jahr 2000 bis zum Jahr 2013 um 27,5% rückläufig, was auf Verbesserungen in Prävention, ambulanter Diagnostik und Therapie zurückgeführt wird (1).

## **1.2 Stellenwert der Computertomographie in der Diagnostik der obstruktiven koronaren Herzerkrankung**

### **1.2.1 Anatomisches Verfahren: Computertomographie-Koronarangiographie**

In Patient\*innen mit stabiler Angina pectoris und Verdacht auf Erstmanifestation oder Progress einer KHK wird eine nicht-invasive Diagnostik empfohlen, bevor im Falle eines positiven Tests direkt eine konservative Therapie (Modifikation des Lebensstils, Medikamente) eingeleitet bzw. optimiert wird. Erst wenn anschließend keine Verbesserung der Lebensqualität der Patient\*innen eintritt (symptomatische Indikation; Ziel: Therapie der Symptome durch Stenose-Dilatation/Stent-Implantation) oder eine Verlängerung des Lebens durch eine Bypass-Operation angestrebt wird (prognostische Indikation; Ziel: Diagnostik vor Bypass-Operation), ist eine invasive Koronarangiographie (engl.: invasive coronary angiography, ICA) indiziert (2). Obwohl sie mit seltenen (<2%), jedoch potentiell schwerwiegenden Komplikationen (Herzinfarkt, Schlagfall, Tod) einhergeht (3), ist die ICA der diagnostische Standard zur anatomischen Einschätzung des Schweregrades der KHK (2).

In der neuesten nationalen Versorgungsleitlinie der chronischen KHK nimmt die Computertomographie (CT)-Koronarangiographie (CTA) nach großen technischen Fortschritten in den letzten 15 Jahren eine besondere Stellung ein, denn sie wird als einzige nicht-invasive anatomische Methode zur Visualisierung und Quantifizierung von Koronarstenosen empfohlen und kann sowohl in der KHK-Diagnostik vor der ICA als auch in der Bypass-Evaluation als Alternative zur ICA eingesetzt werden (2). Aktuelle Publikationen aus unserer Arbeitsgruppe stützen die CTA für den erstgenannten Anwendungsfall: Sie zeigen, dass die CTA einen negativen prädiktiven Wert von bis zu 98,7% für den Ausschluss obstruktiver Koronarstenosen in Patient\*innen mit Verdacht auf KHK erreicht (4) und dass das Risiko zukünftiger schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse identisch ist, wenn diese Patient\*innen initial mit der CTA anstatt der ICA untersucht werden (3).

### **1.2.2 Funktionelles Verfahren: Computertomographie-Myokardperfusion**

Im Gegensatz zur CTA und ICA, welche Koronarstenosen direkt visualisieren und quantifizieren können, untersuchen alle anderen verfügbaren nicht-invasiven Verfahren der

KHK-Diagnostik funktionelle Veränderungen des Myokards, welche indirekt auf verursachende obstruktive Koronarstenosen hinweisen. Als Verfahren der Schnittbildgebung stehen dabei die CT-Myokardperfusion (CTP), Magnetresonanztomographie-Myokardperfusion sowie Single-Photon-Emission-CT zur Verfügung, deren Funktionsprinzip in Unterkapitel 1.3 dargestellt wird. Dabei wird die CTP als einziges der genannten Verfahren bisher nicht für die KHK-Diagnostik vor der ICA empfohlen (2), obwohl Publikationen aus (5) oder unter der Mitarbeit (6) unserer Arbeitsgruppe zeigten, dass ihre diagnostische Genauigkeit in der Erkennung signifikanter Koronarstenosen bereits als alleinstehende Untersuchung identisch im Vergleich mit der Magnetresonanztomographie-Myokardperfusion (5) und höher im Vergleich mit der Single-Photon-Emission-CT (6) ist. Die Besonderheit der CT-Bildgebung liegt außerdem in der Kombinationsmöglichkeit von CTA und CTP in einer Sitzung, sodass anatomisch detektierte Stenosen direkt auf funktionelle Relevanz geprüft werden können und dabei im Vergleich mit der alleinigen CTA eine signifikant höhere diagnostische Genauigkeit in der Erkennung obstruktiver KHK erreicht wird (7).

### **1.3 Grundprinzipien der statischen Computertomographie-Myokardperfusion**

Das Funktionsprinzip von Myokardperfu-sionsverfahren im Allgemeinen basiert auf der Induktion einer myokardialen Hyperämie durch die intravenöse Applikation von medikamentösen Vasodilatoren (Dipyridamol, Adenosin oder Regadenoson) oder durch körperliche Betätigung. Liegt eine flussrelevante koronare Stenose vor, wird das Versorgungsgebiet der betroffenen Arterie nicht ausreichend mit Blut versorgt. Nach intravenöser Applikation von Kontrastmittel (CTP: jodhaltig; MRT: gadoliniumhaltig) oder eines Radionuklids (Single-Photon-Emission-CT: meist ein Technetium-99m-Tracer) werden die funktionell minderversorgten Myokardsegmente durch Aussparungen (Perfusionsdefekte) des Kontrastmittels oder des Radionuklids demarkiert. Werden die funktionellen Verfahren mit der anatomischen CTA kombiniert, können Perfusionsdefekte den verursachenden Koronararterien individuell zugeordnet und dabei mögliche Abweichungen von der koronararteriellen Standardversorgung des Myokards nicht-invasiv erkannt werden (8).

In der dynamischen CTP werden die Rohdaten in vielen aufeinanderfolgenden Herzschlägen (Segmente) während der gesamten ersten arteriellen Kontrastmittelpassage akquiriert und somit stehen mehrere Volumina verschiedener Segmente zur Detektion von Perfusionsdefekten zur Verfügung. Da sich jene jedoch lediglich in einem 8s-Zeitfenster während der ersten arteriellen Kontrastmittelpassage demarkieren (9), werden die Patient\*innen in der statischen CTP innerhalb dieses Zeitfensters gescannt, um das Myokard in einem einzigen Volumen mit optimaler diagnostischer Bildqualität darzustellen. In Abhängigkeit der Herzfrequenz der Patient\*innen werden die Rohdaten dabei innerhalb eines Segmentes (Einzelsegment-Akquisition) oder mehrerer aufeinanderfolgender Segmente (Multisegment-Akquisition) akquiriert (10-14), was in dem folgenden Unterkapitel genauer erläutert wird.

#### **1.4 Reduktion von Bewegungsartefakten: Technik der Multisegment- und Halb-scan-Rekonstruktion der Computertomographie**

In der CTA limitieren neben Aufhärungsartefakte insbesondere Bewegungsartefakte der Koronararterien die genaue Erkennung von Stenosen (13, 14). Um letztere zu minimieren wird grundsätzlich auf eine möglichst geringe Bewegung des Herzens während der CTA und Ruhe-CTP abgezielt, was einerseits durch eine Senkung der Herzfrequenz auf  $< 65 \text{ min}^{-1}$  durch orale und intravenöse Applikation von negativ chronotropen Beta-Blockern und andererseits durch eine Elektrokardiogramm-getriggerte Akquisition der Rohdaten während der Diastole erreicht wird (8). Das Hauptziel der Stress-CTP ist jedoch die Induktion einer myokardialen Hyperämie um bei flussrelevanten Koronarstenosen nach intravenöser Kontrastmittel-Applikation Perfusionsdefekte im Versorgungsgebiet der betroffenen Arterie zu demarkieren (siehe Unterkapitel 1.3). Die dafür angewendeten medikamentösen Vasodilatoren vermitteln als unerwünschte Nebenwirkung einen Anstieg der Herzfrequenz (15) und sind somit kontraproduktiv für die Reduktion von Bewegungsartefakten während der Stress-CTP. Da die Verkürzung der Gantry-Rotationszeit in Single-Source- und Dual-Source-Scannern physikalisch limitiert ist, wurden für beide Scanner-Typen die Halb-scan-Rekonstruktion (HSR) und Multisegment-Rekonstruktion (MSR) als rekonstruktionstechnische Lösungen entwickelt (Abbildung 1) um eine möglichst hohe zeitliche Auflösung bzw. ein kurzes zeitliches Rekonstruktionsfenster des CT-Volumens zu generieren und um folglich Bewegungsartefakte zu reduzieren (10-14).



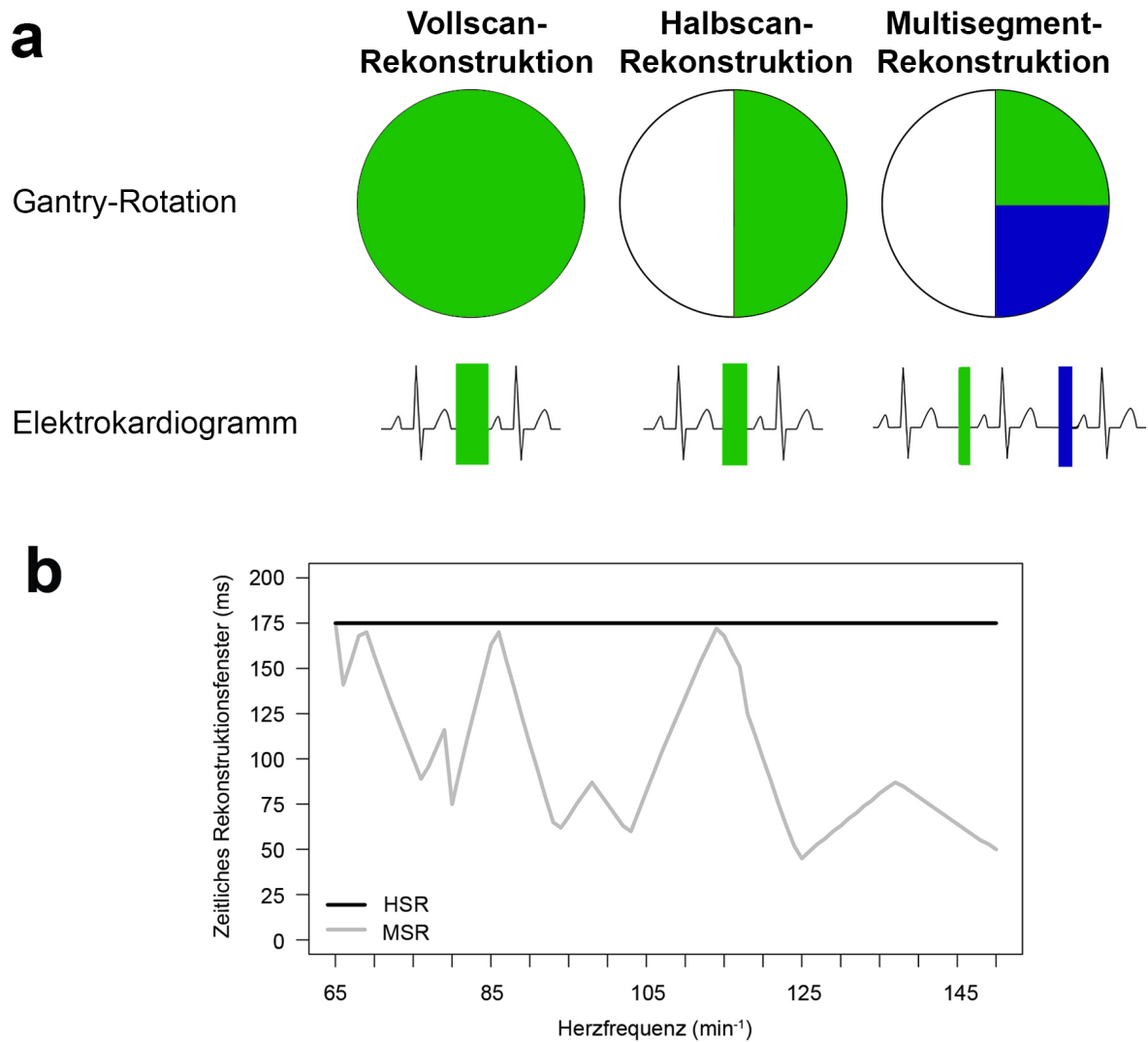


Abbildung 1: Die Abbildung zeigt die Technik der Vollscan-Rekonstruktion, MSR und HSR (a) sowie das daraus generierte zeitliche Rekonstruktionsfenster für einen Single-Source-Scanner mit einer Gantry-Rotationszeit von 350 ms (b). a: Wenn alle akquirierten Rohdaten der gesamten 360°-Gantry-Rotation zur Rekonstruktion eines Volumens genutzt werden (Vollscan-Rekonstruktion, links in grün dargestellt), korrespondiert das zeitliche Rekonstruktionsfenster des Volumens mit der Gantry-Rotationszeit des Scanners (10, 11). Zur Erstellung eines Volumens werden in der HSR lediglich Teil-Rohdaten aus einer 180°- (+ 50-60° Fächerwinkel) Gantry-Rotation genutzt, welche wie bei der Vollscan-Rekonstruktion während eines einzigen Herzschlages (Segments) akquiriert werden (mittig in grün dargestellt). Das generierte zeitliche Rekonstruktionsfenster korrespondiert mit der Teil-Gantry-Rotationszeit und halbiert sich somit im Vergleich zur Vollscan-Rekonstruktion (10-14). Die Rohdaten einer 180°-Gantry-Rotation können jedoch auch in mehreren aufeinanderfolgenden Segmenten akquiriert und aus den Teil-Rohdaten aller gescannten Segmente ein einziges Volumen mit der MSR berechnet werden

(rechts in grün und blau für zwei aufeinanderfolgende Segmente idealisiert dargestellt). Im Vergleich mit der HSR halbiert sich bei einer 2-Segment-MSR das minimale segmentale zeitliche Rekonstruktionsfenster erneut und kann im Allgemeinen wie folgt berechnet werden:

$$\text{minimales zeitliches Rekonstruktionsfenster} = \frac{\text{Rotationszeit der Gantry}}{2 * \text{Anzahl der akquirierten Segmente}}$$

Somit kann theoretisch das segmentale zeitliche Rekonstruktionsfenster der MSR im Vergleich mit der HSR maximal um den Faktor reduziert werden, welcher der Anzahl der akquirierten Segmente entspricht (10-14). In Dual-Source-Scannern können auch die Teil-Rohdaten beider Strahlenquellen zur Rekonstruktion eines Volumens genutzt und so das zeitliche Rekonstruktionsfenster im Vergleich mit Single-Source-Scannern bei gleicher Anzahl der akquirierten Segmente zusätzlich halbiert werden (11). b: In diesen Liniendiagrammen wird die Abhängigkeit der Länge des segmentalen zeitlichen Rekonstruktionsfensters der MSR und HSR von der Herzfrequenz der Patient\*innen in dem genutzten Single-Source-Scanner dargestellt. Wenn die 180°-Teil-Rohdaten in maximal vier Segmenten mit der kürzesten Gantry-Rotationszeit von 350 ms akquiriert werden, schwankt das reale segmentale zeitliche Rekonstruktionsfenster der MSR zwischen 45 und 175 ms in Abhängigkeit der Herzfrequenz, währenddessen selbiges der HSR bei allen Herzfrequenzen konstant 175 ms beträgt. Der maximale Faktor der Verkürzung des zeitlichen Rekonstruktionsfensters der MSR im Vergleich mit der HSR wird nur bei wenigen Herzfrequenzen (2-Segment MSR: 76 min<sup>-1</sup>, 3-Segment-MSR: 103 min<sup>-1</sup>, 4-Segment-MSR: 125 min<sup>-1</sup>) erreicht, bei welchen die Gantry-Rotation komplett asynchron zum Herzzyklus ist (10, 11). Die Daten des Liniendiagramms wurden mit freundlicher Genehmigung des Geräteherstellers zur Verfügung gestellt. *HSR* Halbscan-Rekonstruktion, *MSR* Multisegment-Rekonstruktion (Abbildung und Fußnote modifiziert durch den Autor nach Preuß et al., 2022 (16), publiziert unter der „Creative Commons Attribution 4.0“ internationalen Lizenz)

---

### **1.5 Multisegment- und Halbscan-Rekonstruktion in der Computertomographie-Herzbildgebung: Stand der Forschung**

Die verfügbaren älteren prospektiven klinischen CTA-Studien zeigten, dass die MSR ab einer Herzfrequenz von  $> 65 \text{ min}^{-1}$  die Bewegungsartefakte der Koronararterien im Vergleich mit der HSR verringerte (13, 14, 17) und dabei die diagnostische Genauigkeit der Erkennung obstruktiver KHK entweder stieg (13, 17) oder gleich blieb (14). Eine prospektive Studie unserer Arbeitsgruppe zeigte außerdem, dass die MSR die diagnostische Genauigkeit eines 16-Reihen-Scanners in der Beurteilung der globalen Herzfunktion im Vergleich mit der HSR nicht verbesserte (18). Nach bestem Wissen des Autors und seiner Arbeitsgruppe wurde die diagnostische Genauigkeit der MSR und HSR jedoch bisher nie mit der CTP in der Erkennung von Perfusionsdefekten verglichen, welche obstruktive Koronarstenosen in der versorgenden Arterie repräsentieren. Dennoch wurde in aktuellen CTP-Studien entweder die MSR anstatt der HSR verwendet und damit die Ergebnisse der älteren genannten CTA-Studien übertragen (19, 20) oder die HSR ohne Evidenz präferiert (21, 22).

### **1.6 Fragestellung**

Wie in dem letzten Unterkapitel dargelegt, werden sowohl die MSR als auch die HSR in der CTP eingesetzt, obwohl ihre diagnostische Genauigkeit bisher nicht mit diesem Verfahren verglichen wurde. Da die MSR die diagnostische Genauigkeit der CTA im Vergleich mit der HSR erhöhte, war das Ziel dieser Arbeit, zu analysieren, ob die diagnostische Genauigkeit der CTP durch die Nutzung der MSR anstatt der HSR in der Diagnostik der obstruktiven KHK erhöht werden kann (16).

## 2. Methodik

### 2.1 Studiendesign und Population

Die vorliegende Arbeit wurde in Teilen als eine retrospektive Substudie publiziert (16) und schloss Patient\*innen ein, welche eine der beiden prospektiven Primärstudien CORE320 (europaweite multizentrische Studie; [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov): NCT00934037 (23, 24)) oder CARS-320 (Einzelzentrum-Studie; NCT00967876 (25)) vollständig durchliefen. Patient\*innen mit fehlenden CT-Rohdaten wurden ausgeschlossen (Abbildung 2). Die Durchführung beider Primärstudien und der Substudie wurde von der Ethikkommission der Charité genehmigt. Alle eingeschlossenen Patient\*innen stimmten schriftlich ihrer Teilnahme an der jeweiligen Primärstudie und der Verwendung ihrer Daten in Subanalysen zu. Die beiden Primärstudien wurden parallel von April 2009 bis November 2011 an der Charité Berlin ohne Doppeleinschluss der Patient\*innen durchgeführt und ihr Design wurde detailliert beschrieben (23, 25). Kurz zusammengefasst durchliefen alle Patient\*innen mit bekannter oder Verdacht auf KHK und klinischer Indikation zur ICA die CTA/Ruhe-CTP und Stress-CTP gefolgt von quantitativer ICA. Tabelle 1 zeigt die Hauptziele sowie die Einschluss- und Ausschlusskriterien beider Primärstudien.

Tabelle 1: Hauptziele sowie Einschluss- und Ausschlusskriterien der Primärstudien

Design	Primärstudie	
	CORE320 (23)	CARS-320 (25)
Ziel	Vergleich der diagnostischen Genauigkeit der Konstellation aus CTA und CTP mit der Konstellation aus quantitativer ICA und SPECT als erste Referenz und mit der alleinigen quantitativen ICA als zweite Referenz in der Erkennung von obstruktiver KHK in Patient*innen mit bekannter oder Verdacht auf KHK	Vergleich der diagnostischen Genauigkeit der alleinigen CTA mit der Konstellation aus CTA und CTP in der Erkennung von in-Stent Stenosen in Patient*innen mit Koronarstents mit der quantitativen ICA als Referenz
Einschlusskriterien	Patient*innen mit bekannter oder Verdacht auf KHK und klinischer Indikation zur ICA	Patient*innen mit Verdacht auf koronare in-Stent Stenose und klinischer Indikation zur ICA
Ausschlusskriterien	<p>Koronarbypass oder vorheriger herzchirurgischer Eingriff</p> <p>Vorhofflimmern oder unkontrollierbare Tachyarrhythmie</p> <p>&gt;1° atrioventrikulärer Block</p> <p>Sinusbradykardie &lt; 40 min<sup>-1</sup></p> <p>Instabiles akutes Koronarsyndrom oder Herzinfarkt</p> <p>Serum-Kreatinin &gt; 1,5 mg/dl oder berechnete glomeruläre Filtrationsrate &lt; 60 ml/min</p> <p>Vorherige Kontrastmittel-induzierte Nephropathie</p> <p>Body-Mass-Index &gt; 40</p> <p>Systolischer Blutdruck &lt; 90 mmHg</p> <p>Kürzliche Einnahme von Dipyridamol oder Methylxanthin</p> <p>Alter &lt; 45 oder &gt; 85 Jahre</p> <p>Schwangerschaft</p> <p>Patient*innen möchten oder können kein schriftliches Einverständnis geben</p> <p>Koronarintervention in den letzten 6 Monaten</p> <p>Bekannte Kontrastmittel-Allergie</p> <p>Bekannte oder Verdacht auf Intoleranz oder Kontraindikation gegen die Einnahme von Beta-Blockern</p> <p>Schwere symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Stadium III oder IV)</p> <p>Bekannte oder Verdacht auf moderate oder schwere Aortenstenose</p> <p>Intrakardiale Geräte innerhalb des Sichtfeldes</p> <p>Chronisch obstruktive Lungenerkrankung mit Anwendung von inhalativen Bronchodilatoren in den letzten Jahren</p>	<p>Koronarbypass</p> <p>Kein Sinusrhythmus,</p> <p>&gt;1° atrioventrikulärer Block</p> <p>Instabile Klinik</p> <p>Serum-Kreatinin &gt; 2,0 mg/dl</p> <p>Körpergewicht &gt; 300 kg</p> <p>Systolische Hypotension</p> <p>Therapie mit Dipyridamol</p> <p>Alter &lt; 40 Jahre</p> <p>Schwangerschaft</p> <p>Betreuung zum Studienzeitpunkt</p> <p>Unfähigkeit den Atem für 10 s anzuhalten</p>

Multiples Myelom oder Organtransplantation  
in der Eigenanamnese

Klinisches SPECT innerhalb 60 Tagen vor dem  
Screening, welches in einem nicht validierten  
Zentrum durchgeführt wurde

Klinisches SPECT 6 bis 3 Monate  
vor dem Screening

Dual-Isotop-, Thallium- oder Sestamibi-Bildgebung  
mit einem zweitägigen Ruhe- und Stress-Protokoll

Patient\*innen mit hoher Strahlenexposition  
in der Vergangenheit

Jeder andere Umstand, der von dem/der Untersu-  
cher/in als wichtigen Ausschlussgrund angesehen  
wird

---

*CTA* Computertomographie-Koronarangiographie, *CTP* Computertomographie-Myokardperfusion, *ICA* invasive Koronarangiographie (invasive coronary angiography), *KHK* koronare Herzerkrankung, *SPECT* Single-Photon-Emission-Computertomographie (Tabelle modifiziert und Fußnote übersetzt durch den Autor nach Preuß et al., 2022 (16), publiziert unter der „Creative Commons Attribution 4.0“ internationalen Lizenz)

---

In dieser Arbeit wurde ausschließlich die Ruhe- und Stress-CTP betrachtet und die CTA nicht analysiert (16). In den beiden Primärstudien erhielten Patient\*innen mit einer Herzfrequenz  $\geq 65 \text{ min}^{-1}$  eine Multisegment-Akquisition mit konsekutiver MSR, wobei dieser Herzfrequenz-Grenzwert zur Multisegment-Akquisition vom Gerätehersteller vorgegeben wurde. Im Unterschied zu den Primärstudien wurde in dieser Arbeit in Patient\*innen mit Multisegment-Akquisition sowohl die MSR aus allen verfügbaren Segmenten als auch die HSR des ersten akquirierten Segments berechnet und die diagnostische Genauigkeit in der Erkennung obstruktiver KHK intraindividuell verglichen. Patient\*innen mit einer Einzelsegment-Akquisition (Herzfrequenz  $< 65 \text{ min}^{-1}$ , nur HSR möglich; Kontrollgruppe) wurden in der vorliegenden Arbeit eingeschlossen, um ihre Strahlendosis mit jener der Patient\*innen mit einer Multisegment-Akquisition (MSR und HSR möglich; Index-Gruppe) interindividuell zu vergleichen (Abbildung 2). Die Definition und der Einschluss dieser Kontrollgruppe erschien notwendig, weil die Strahlendosis einer Einzelsegment-Akquisition aus einer realen Multisegment-Akquisition für einen intraindividuellen Vergleich nicht adäquat abgeschätzt werden kann (16).

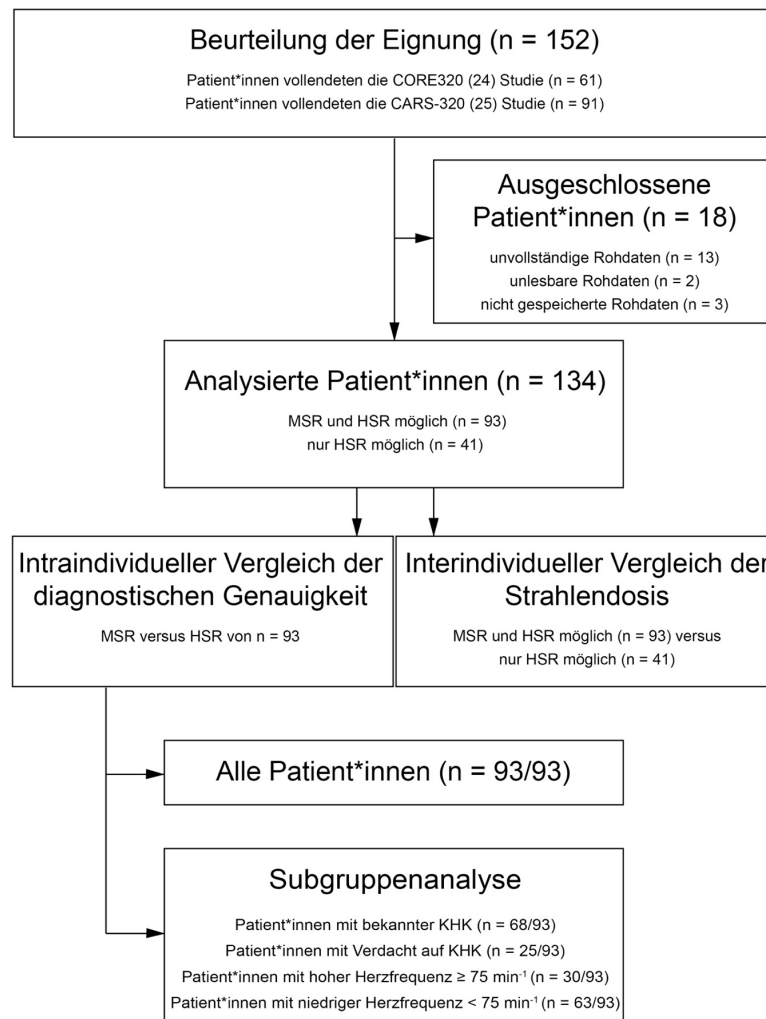


Abbildung 2: Der Fluss der Patient\*innen durch die Arbeit zeigt, dass insgesamt 134 Patient\*innen mit bekannter KHK oder Verdacht auf KHK und klinischer Indikation zur invasiven Koronarangiographie analysiert wurden, welche die CORE320 (24) oder CARS-320 Studie (25) vollendeten und deren Rohdaten der Computertomographie-Myokardperfusion vollständig zur neuen Rekonstruktion verfügbar waren. In 93 von 134 Patient\*innen, welche eine Multisegment-Akquisition aufgrund einer Herzfrequenz  $\geq 65 \text{ min}^{-1}$  erhielten, wurden sowohl die MSR als auch die HSR für den intraindividuellen Vergleich der diagnostischen Genauigkeit in diesen Patient\*innen und in deren Subgruppen rekonstruiert. Patient\*innen mit einer Einzelsegment-Akquisition und konsekutiv ausschließlicher HSR (41 von 134 Patient\*innen) wurden für den interindividuellen Vergleich der Strahlendosis als Kontrollgruppe eingeschlossen. *HSR* Halbscan-Rekonstruktion, *KHK* koronare Herzerkrankung, *MSR* Multisegment-Rekonstruktion (Abbildung übersetzt und Fußnote modifiziert durch den Autor nach Preuß et al., 2022 (16), publiziert unter der „Creative Commons Attribution 4.0“ internationalen Lizenz)

## 2.2 Index-Test: Computertomographie-Myokardperfusion

### 2.2.1 Patient\*innenvorbereitung

Die beiden Primärstudien wurden unabhängig voneinander von zwei verschiedenen Zentren (CORE320: Johns Hopkins Universität, Baltimore, MD, USA ; CARS-320: Charité Universitätsmedizin, Berlin, Deutschland) geplant, weshalb sich ihr Protokoll etwas unterscheidet (8, 25). Alle Patient\*innen waren vor der CT-Untersuchung 4 h nüchtern und 12 h koffeinabstinent. Nachdem sie einen intravenösen Zugang (18-20 Gauge) in die rechte Fossa cubitalis erhielten, wurde das Basis-Elektrokardiogramm erhoben und sowohl die Herzfrequenz als auch der Blutdruck gemessen. Nach Ausschluss von Kontraindikationen wurden im Falle einer Herzfrequenz  $> 60 \text{ min}^{-1}$  1 h vor der CT orale Beta-Blocker (CORE-320: Metoprolol [MetoHexal, Novartis, Bern, Schweiz]; CARS-320: Atenolol [Tenormin, Astra-Zeneca, Cambride, Großbritannien]) wie folgt appliziert: 75 mg bei Patient\*innen mit einem Body-Mass-Index  $< 30 \text{ kg/m}^2$  bzw. 150 mg bei Patient\*innen mit einem Body-Mass-Index  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ . Zwei Minuten vor dem Ruhe-Scan wurden sublingual 0,8 mg Glyceroltrinitrat (Nitrolingual, Pohl-Boskamp, Hohenlockstedt, Deutschland) verabreicht. Im Falle einer Herzfrequenz von  $> 60 \text{ min}^{-1}$  wurde den Patient\*innen unmittelbar vor dem Ruhe-Scan zusätzlich Beta-Blocker intravenös titriert: bis zu 15 mg Metoprolol (Beloc, Astra-Zeneca, Cambride, Großbritannien) in der CORE320 Studie (8); bis zu 200 mg Esmolol (Brevibloc, Baxter, Deerfield, IL, USA) in der CARS-320 Studie (25).

### 2.2.2 Rohdaten-Akquisition

Die Patient\*innen wurden an einem Scanner mit einer Kollimation von  $320 \times 0,5 \text{ mm}$  und einer Gantry-Rotationszeit von 350 ms (Aquilion ONE, Canon Medical Systems, Otawara, Japan; früher Toshiba Medical Systems) untersucht (16). Das detaillierte Akquisitionsprotokoll der statischen, prospektiv getriggerten Ruhe- und Stress-CTP ist in Tabelle 2 dargestellt und wurde zuvor publiziert (8, 25). In der CORE320 Studie erhielten die Patient\*innen vor der CTA, CTP und ICA außerdem eine Single-Photon-Emission-CT, weshalb von der zentralen Ethikkommission (Johns Hopkins Universität) eine maximale kumulative CT-Strahlendosis von 25,5 mSv festgelegt wurde und dadurch lediglich maximal zwei Segmente während der statischen Stress-CTP akquiriert werden durften (23). Im Gegensatz dazu konnten bei Patient\*innen der CARS-320 Studie bis zu vier



Segmente in Abhängigkeit der Herzfrequenz gescannt werden (adaptive Multisegment-Akquisition, (25)). Der CT-Röhrenstrom war vom Body-Mass-Index und die Menge des nicht-ionischen Kontrastmittels (CORE320: Iopamidol [Isovue 370, Bracco Imaging, Mailand, Italien]; CARS-320: Iomeprol [Imeron 400, Bracco Imaging, Mailand, Italien]) vom Körpergewicht abhängig (Tabelle 2). Als Vasodilatator des Stress-Scans wurde Adenosin (Adenosin Life Medical, Carinopharm, Eime, Deutschland) verwendet. Mittels eines Konversationsfaktors von  $0,017 \text{ mSv} \times \text{mGy}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$  wurde aus dem Dosis-Längenprodukt der Ruhe- und Stress-CTP die effektive Strahlendosis abgeschätzt (26).

Tabelle 2: Rohdaten-Akquisition der CTP

Parameter	Primärstudie	
	CORE320 (8)	CARS-320 (25)
Röhrenspannung (kV)	120	120
Röhrenstrom (mA)		
Body-Mass-Index <sup>a</sup>		
Frauen		
$\leq 20$	270	200
$20 \leq 25$	300	250
$25 \leq 30$	300	300
$30 \leq 33$	300	350
$33 \leq 36$	300	400
$36 \leq 40$	300	450
Männer		
$\leq 20$	300	250
$20 \leq 25$	350	300
$25 \leq 30$	350	350
$30 \leq 33$	350	400
$33 \leq 36$	350	450
$36 \leq 40$	350	500
EKG-getriggerte Röhrenstrommodulation	aus	aus
Ziel des Akquisitionsfensters (%)	85	85
Akquisitionsfenster (%)	20	20

Kontrastmittel		
Volumen (ml), (Fluss [ml/s])		
Körpergewicht		
< 60 kg	50 (4,0)	50 (4,0)
60 ≤ 70 kg	60 (4,5)	60 (5,0)
70 ≤ 80 kg	60 (5,0)	60 (5,0)
80 ≤ 100 kg	60 (5,0)	70 (5,0)
> 100 kg	70 (5,0)	70 (5,0)
Start der Akquisition (Bolus-Tracking)	300 HE in der Aorta descendens	200 HE in der Aorta descendens
Anzahl der gescannten Segmente		
Herzfrequenz (min <sup>-1</sup> )		
< 65	1	1
65 ≤ 80	2	2
80 ≤ 118	2	3
118 ≤ 155	2	4
Zeitliche Abfolge der CTP	Stress nach Ruhe	Stress nach Ruhe
Zeitabstand zwischen Ruhe- und Stress-Scan (min)	20	20
Vasodilatator des Stress-Scans (Fluss [µg/kg/min])	Adenosin (140)	Adenosin (140)

<sup>a</sup> Berechnet als  $\frac{\text{Körpergewicht in kg}}{(\text{Körpergröße in m})^2}$ . CTP Computertomographie-Myokardperfusion, EKG Elektrokardiogramm, HE Hounsfield-Einheiten (Tabelle und Fußnote übersetzt durch den Autor nach Preuß et al., 2022 (16), publiziert unter der „Creative Commons Attribution 4.0“ internationalen Lizenz)

### 2.2.3 Rohdaten-Rekonstruktion

Die Stress -Volumina der Patient\*innen mit Multisegment-Akquisition wurden sowohl mittels MSR aus den Teil-Rohdaten aller akquirierter Segmente (kürzestes zeitliches Rekonstruktionsfenster 45 ms [Median 87 ms, Interquartilsabstand 69–128]) als auch mittels HSR aus den Teil-Rohdaten des ersten akquirierten Segments (zeitliches Rekonstruktionsfenster 175 ms; Abbildung 1) rekonstruiert. Die Volumina der Ruhe-CTP wurden immer mittels HSR berechnet, da lediglich 7 Patient\*innen eine Multisegment-Akquisition erhielten (16). Alle Volumina wurden mit einer Schichtdicke von 0,5 mm, einem Inkrement von 0,25 mm und einem Sichtfeld von 180-200 mm rekonstruiert und dabei sowohl ein iterativer Rekonstruktionsalgorithmus (AIDR3Dstandard) als auch ein validierter CTP-Kernel (FC03) verwendet. Zur Analyse der Perfusionsdefekte wurde die

visuell beste Phase des verfügbaren R-R-Intervalls (Rekonstruktion in 5%-Schritten, wenigste Bewegungs- und Aufhärungsartefakte) der MSR und HSR selektiert (25).

#### 2.2.4 Auswertung der Rekonstruktionen

Alle Volumina der MSR und HSR wurden von zwei Auswertern (Dr. med. Matthias Rief, Radiologe, Letztautor der Publikation und Zweitbetreuer dieser Arbeit, 10-jährige Erfahrung in kardiovaskulärer Bildgebung sowie der Autor dieser Arbeit, Assistenzarzt für Radiologie, Erstautor der Publikation, zweijährige Erfahrung in kardiovaskulärer Bildgebung) in zufälliger Reihenfolge in individuellen Sitzungen nach dem „intent-to-diagnose“ Prinzip analysiert. Dabei waren die Auswerter jeweils zu den Ergebnissen der CTA, der Koronaranatomie und allen sonstigen klinischen Angaben der Patient\*innen geblindet. Beide Auswerter einigten sich bei unterschiedlichen Ergebnissen in gemeinsamen Konsensus-Sitzungen. Die visuelle und semiquantitative Analyse der Kurzachse des linken Ventrikels und des 2-Kammer- und 4-Kammer-Blicks erfolgte auf einem CTP-Forschungsrechner mit der Software-Version 4.71GR002 (Canon Medical Systems (16)). Dabei wurden als semiquantitative Parameter die Myokard-Abschwächungskarte und das transmurale Perfusionsverhältnis ( $= \frac{\text{subendokardiale Abschwächung}}{\text{subepicardiale Abschwächung}}$ ; positiv < 0,99) verwendet (8, 25). Nach dem Modell der American Heart Association (27) untersuchten die beiden Auswerter alle 17 Myokardsegmente auf Stress-induzierte, fixierte oder partiell reversible Perfusionsdefekte. In Abhängigkeit der diagnostischen Sicherheit der Auswerter wurde dabei jedes Segment einer Kategorie zugeordnet: definitiv kein Perfusionsdefekt, sehr wahrscheinlich kein Perfusionsdefekt, wahrscheinlich kein Perfusionsdefekt, möglicherweise kein Perfusionsdefekt, nicht beurteilbar, möglicherweise ein Perfusionsdefekt, wahrscheinlich ein Perfusionsdefekt, sehr wahrscheinlich ein Perfusionsdefekt und definitiv ein Perfusionsdefekt. Um den Vergleich der funktionellen CTP mit der anatomischen ICA zu ermöglichen, wurden den Perfusionsdefekten anschließend ihre verursachende Koronararterie manuell mittels dünnenschichtiger Ruhe-CTP (= CTA) zugeordnet (Entblindung der Auswerter ausschließlich zur CT-Koronaranatomie; keine Betrachtung des CTA- und ICA-Stenosegrades in diesem Schritt). Dabei wurde der Hauptstamm durch die myokardialen Versorgungsgebiete seiner Rami (Ramus interventricularis anterior, circumflexus und, wenn vorhanden, intermedius) repräsentiert (16). Um den Zeitpunkt des statischen Scans während der ersten arteriellen Kontrastmittelpassage zu beurteilen (9), wurde jeweils ein ca. 1 cm<sup>2</sup> großer kreisrunder Messbereich in den linken

Ventrikel, die Aorta ascendens sowie in die proximale und distale Aorta descendens platziert und deren CT-Zahl verglichen (16).

### 2.2.5 Definition der Patient\*innen-Subgruppen

Die diagnostische Genauigkeit der MSR und HSR wird in Patient\*innen mit bekannter und Verdacht auf KHK jeweils in getrennten Subgruppen verglichen (16), da Patient\*innen mit bekannter KHK eine Hochrisikogruppe für erneute obstruktive Koronarstenosen repräsentieren, eine hohe Rate an nicht obstruktiven Perfusionsdefekten aufweisen (28) und Perfusionsdefekte durch vorherige Intervention induziert sein könnten (29). Da außerdem die MSR Bewegungsartefakte der Koronararterien in Patient\*innen mit einer Herzfrequenz  $\geq 75 \text{ min}^{-1}$  im Vergleich mit der HSR reduzieren konnte (13), wurde die diagnostische Genauigkeit der MSR und HSR in diesen Patient\*innen und in jenen mit einer Herzfrequenz  $< 75 \text{ min}^{-1}$  ebenfalls in getrennten Subgruppen analysiert (16).

## 2.3 Referenz: Quantitative invasive Koronarangiographie

Alle Patient\*innen wurden nach der CTP mittels ICA in Judkins-Standardtechnik untersucht. Die Untersucher, allesamt Kardiologen mit mindestens 5-jähriger ICA-Erfahrung, waren dabei nur zu den Ergebnissen der CTA/CTP geblindet (klinisches Setting). Der maximale Stenosegrad der Koronararterien wurde stets in mindestens zwei orthogonalen Projektionen quantitativ (Axiom Artis BC, Siemens, Erlangen, Deutschland) nach dem „intent-to-diagnose“ Prinzip objektiviert (16). In den Primärstudien diente eine koronare Diameterstenose von  $\geq 50\%$  (obstruktiv) als gemeinsamer Referenzstandard (23, 25). Eine Subanalyse der CORE320-Studie fand heraus, dass ein koronararterieller Stenosegrad von  $\geq 70\%$  mit Perfusionsdefekten in der Single-Photon-Emission-CT assoziiert war (20). Deshalb nutzten wir diesen anatomischen Grenzwert als zusätzliche Referenz, um die funktionelle Relevanz der ICA-Stenosen abzuschätzen (16).

## 2.4 Statistik

In dieser retrospektiven Arbeit wurde die Anzahl der eingeschlossenen Patient\*innen durch die Anzahl der Patient\*innen bestimmt, welche eine der beiden Primärstudien (23, 25) vollständig durchliefen (keine zusätzliche Power-Analyse; Abbildung 2). Die Methode von DeLong et al. (30) diente zur Berechnung und zum Vergleich der Fläche unter der ROC-Kurve (engl.: area under the curve, AUC), um die diagnostische Sicherheit der Auswerter in der Beurteilung der Myokardsegmente zu repräsentieren (16). Um „nicht beurteilbare“ Segmente in die Analyse einzuschließen (31), wurde eine diagnostische Sicherheit von „nicht beurteilbar“ oder höher für das Vorhandensein eines Perfusionsdefekts klinisch als positive CTP definiert und als Basis für die Kalkulation von Sensitivität, Spezifität und prädiktivem Wert verwendet (16). Der McNemar-Test diente zum Vergleich von der Sensitivität und Spezifität und die Methode von Leisenring et al. (32) zum Vergleich des positiven und negativen prädiktiven Wertes (intraindividuellem Vergleich, verbundene Gruppen). Für den Vergleich unverbundener kategorialer Variablen wurde der  $\chi^2$ -Test oder der exakte Test nach Fisher verwendet. Stetige normalverteilte Variablen wurden mittels gepaarten oder ungepaarten t-Test und nicht normalverteilte Variablen mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test (verbundene Gruppen) oder Mann-Whitney-U-Test (unverbundene Gruppen) verglichen. Ein ungewichteter Cohen- $\kappa > 0,90$  zeigte eine fast perfekte Übereinstimmung der Auswerter (33) und  $p < 0,050$  eine statistische Signifikanz an. Gonzalo Garcia (Statistiker, Ko-Autor der Publikation) führte die statistischen Tests mit der Software „R“ in Version 3.4.1 (34) und den Paketen „pROC\_1.10.0“ (35), „DTCom-Pair\_1.0.3“ (36) sowie „epiR\_0.9-91“ (37) durch (16).

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patient\*innencharakteristik

Die diagnostische Genauigkeit der MSR und HSR der CTP wurde in 93 von 134 eingeschlossenen Patient\*innen intraindividuell verglichen und diese Gruppe diente gleichzeitig als Indexgruppe des interindividuellen Vergleichs der Strahlendosis mit den restlichen 41 von 134 Patient\*innen (Kontrollgruppe), bei denen ausschließlich HSR möglich war (Abbildung 2). Die Charakteristika dieser Patient\*innen-Gruppen sind in Tabelle 3 dargestellt. Insgesamt wurden 292 koronararterielle Versorgungsgebiete auf Perfusionsdefekte beurteilt (14 von 93 Patient\*innen hatten einen Ramus intermedius, ein Patient hatte keine Arteria coronaria dextra). In einem Patienten wurden Perfusionsdefekte im Versorgungsgebiet des Ramus interventricularis und des Ramus circumflexus als richtig positiv gewertet, welche in der ICA einer obstruktiven Hauptstammstenose zugeordnet werden konnten. Die quantitative Studien-ICA zeigte eine obstruktive KHK-Prävalenz der Gesamtpopulation von 60% ( $\geq 50\%$  Stenose; 80 von 134 Patient\*innen). Während der ICA erlitt ein Patient eine Dissektion einer Koronararterie und nach der ICA erlitt eine Patientin eine intrakranielle Blutung (16).

Tabelle 3: Charakteristik der 134 eingeschlossenen Patient\*innen

Charakteristik	Alle Patient*innen (n = 134)	Vergleich der diagnos- tischen Genauigkeit und Indexgruppe der		p-Wert
		Strahlendosis (n = 93) <sup>c</sup>	Kontrollgruppe der Strahlendosis (n = 41) <sup>c</sup>	
Alter (Jahre) <sup>a</sup>	65,7 (55,9–70,2)	62,9 (54,5–70,0)	67,1 (64,4–70,1)	0,013
Männer	73 (98)	69 (64)	83 (34)	0,090
Body-Mass-Index <sup>a, b</sup>	26,8 (25,2–30,0)	27,0 (25,4–30,4)	26,3 (24,7–29,3)	0,163
Dyslipidämie	69 (93)	69 (64)	71 (29)	0,825
Bluthochdruck	80 (107)	81 (75)	78 (32)	0,730
Diabetes mellitus	27 (36)	24 (22)	34 (14)	0,207
Klinik				
Typische Angina	24 (32)	22 (20)	29 (12)	0,331
Atypische Angina	27 (36)	25 (23)	32 (13)	0,401
Unspezifischer Brustschmerz	20 (27)	22 (20)	17 (7)	0,556
Kein Brustschmerz	29 (39)	32 (30)	22 (9)	0,226
Positiver Stress-Test				
Elektrokardiographie	7 (9)	6 (6)	7 (3)	0,494
Echokardiographie	14 (19)	11 (10)	22 (9)	0,087
Magnetresonanztomographie- Myokardperfusion	17 (23)	16 (15)	20 (8)	0,632
Single-Photon-Emissions- Computertomographie	36 (48)	39 (36)	29 (12)	0,294
Vor-Test KHK-Status				
Prävalenz von KHK				
Verdacht auf oder keine obstruktive KHK	29 (39)	27 (25)	34 (14)	0,394
Obstruktive KHK				
KHK-1	31 (42)	31 (29)	32 (13)	0,952
KHK-2	22 (29)	24 (22)	17 (7)	0,394
KHK-3	16 (22)	16 (15)	17 (7)	0,892
KHK-4	1 (2)	2 (2)	0 (0)	0,999
Stress-CTP Parameter				
Kontrastmitteldosis (ml) <sup>a</sup>	60 (60–70)	60 (60–70)	60 (60–70)	0,130
Herzfrequenz (min <sup>-1</sup> ) <sup>a</sup>	66,4 (61,5–74,5)	70,7 (64,9–76,4)	58,0 (53,3–64,1)	0,001
Herzfrequenzvariabilität (%) <sup>a</sup>	0,7 (0,3-1,5)	0,7 (0,3-1,5)	0	< 0,001
2-Segment MSR	63 (84)	90 (84)	0 (0)	< 0,001
3-Segment MSR	7 (9)	10 (9)	0 (0)	0,057
Zeitliches Rekonstruktionsfenster eines Segments (ms) <sup>a</sup>	129,7 (102,8–175,0)	115,3 (96,8–132,5)	175 (175–175)	< 0,001
Max. Verkürzungsfaktor des zeitlichen Rekonstruktionsfensters erreicht	3 (4)	4 (4)	0 (0)	0,873

Daten sind Prozentanteile mit Anzahl der Patient\*innen in runden Klammern, soweit nicht anders angegeben. <sup>a</sup> Daten sind Mediane mit Interquartilsabstand in runden Klammern (nicht normalverteilte Daten). <sup>b</sup> Berechnet als:  $\frac{\text{Körpergewicht in kg}}{(\text{Körpergröße in m})^2}$ . <sup>c</sup> Da der vorgegebene Grenzwert für die Multisegment-Akquisition in den Primärstudien bei einer Herzfrequenz  $\geq 65 \text{ min}^{-1}$  lag, bestand die Population für den Vergleich der diagnostischen Genauigkeit der MSR und HSR der CTP aus 93 von 134 Patient\*innen mit Multisegment-Akquisition in der Stress-CTP, welche sowohl die MSR als auch die HSR ermöglichte. Die restlichen 41 von 134 Patient\*innen hatten eine Einzelsegment-Akquisition aufgrund einer Herzfrequenz  $< 65 \text{ min}^{-1}$  und dadurch war nur die HSR möglich. Diese Patient\*innen dienten als Kontrollgruppe für den interindividuellen Vergleich der Strahlendosis (Abbildung 2). *CTP* Computertomographie-Myokardperfusion, *HSR* Halbscan-Rekonstruktion, *KHK* koronare Herzerkrankung, *MSR* Multisegment-Rekonstruktion (Tabelle adaptiert und Fußnote übersetzt durch den Autor nach Preuß et al., 2022 (16), publiziert unter der „Creative Commons Attribution 4.0“ internationalen Lizenz)

---



### 3.2 Diagnostische Genauigkeit

Die Tabelle 4 zeigt einen optimalen Akquisitionszeitpunkt der statischen Stress-CTP um Perfusionsdefekte während der ersten arteriellen Passage des Kontrastmittels darzustellen (9, 16). Die beiden Auswerter stimmten in der Erkennung von Perfusionsdefekten sowohl auf der Patient\*innen-Ebene (Cohen- $\kappa$  0,94; Rohdaten-Übereinstimmung 96,9%) als auch auf der Versorgungsgebiet-Ebene der Koronararterien ( $\kappa$  0,97; 97,1%) fast perfekt überein (16).

Tabelle 4: Scan-Timing der statischen CTP während der ersten arteriellen Kontrastmittelpassage

Ort	CT-Zahl (HE) <sup>a</sup>	p-Wert
Linker Ventrikel (A)	369,0 (89,3)	< 0,001 (A versus B)
Aorta ascendens (B)	394,1 (83,8)	< 0,001 (A versus C)
Proximale Aorta descendens (C)	399,6 (85,9)	< 0,001 (A versus D)
Distale Aorta descendens (D)	353,2 (72,1)	0,129 (B versus C)
		< 0,001 (B versus D)
		< 0,001 (C versus D)

Die Patient\*innen wurden untersucht, als der Hauptkontrastmittelbolus in der Aorta ascendens oder kurz nach dieser war, was in der statischen Computertomographie-Myokardperfusion als Phase der optimalen Demarkierung von Perfusionsdefekten angenommen wird (9). a Daten sind Mittelwerte mit Standardabweichungen in runden Klammern (Daten normal verteilt). HE Hounsfield-Einheiten (Tabelle und Fußnote übersetzt durch den Autor nach Preuß et al., 2022 (16), publiziert unter der „Creative Commons Attribution 4.0“ internationalen Lizenz)

Auf der Patient\*innen-Ebene war die AUC der MSR insgesamt kleiner als jene der HSR (93 Patient\*innen;  $p = 0,011$ ) mit  $\geq 50\%$  Stenose in der quantitativen ICA als Referenz (Abbildung 3, Abbildung 4, Tabelle 5). In den Subgruppen war die AUC der MSR und HSR sowohl in Patient\*innen mit bekannter KHK (68 von 93 Patient\*innen;  $p = 0,157$ ) als auch in Patient\*innen mit Verdacht auf KHK (25 von 93 Patient\*innen;  $p = 0,243$ ) gleich (Tabelle 6). Bezüglich der Herzfrequenzen war die AUC der MSR und HSR in Patient\*innen mit hoher Herzfrequenz  $\geq 75 \text{ m}^{-1}$  gleich (30 von 93 Patient\*innen;  $p = 0,611$ ), wohingegen die AUC der MSR in Patient\*innen mit niedriger Herzfrequenz  $< 75 \text{ m}^{-1}$  kleiner war als jene der HSR (63 von 93 Patient\*innen;  $p = 0,007$ , Tabelle 7 (16)).

Unter Berücksichtigung der zusätzlichen Referenz  $\geq 70\%$  Stenose ist die diagnostische Genauigkeit aller 93 Patient\*innen in Tabelle 8 dargestellt. Die Subgruppen-Ergebnisse der Patient\*innen mit bekannter und Verdacht auf KHK sind mit dieser Referenz in Tabelle 9 bzw. der Patient\*innen mit hoher und niedriger Herzfrequenz in Tabelle 10 präsentiert. Zusammengefasst war auf der Patient\*innen-Ebene die AUC von MSR und HSR in allen Patient\*innen und in allen Subgruppen gleich ( $p > 0,050$ ; Tabelle 8, Tabelle 9, Tabelle 10 (16)).

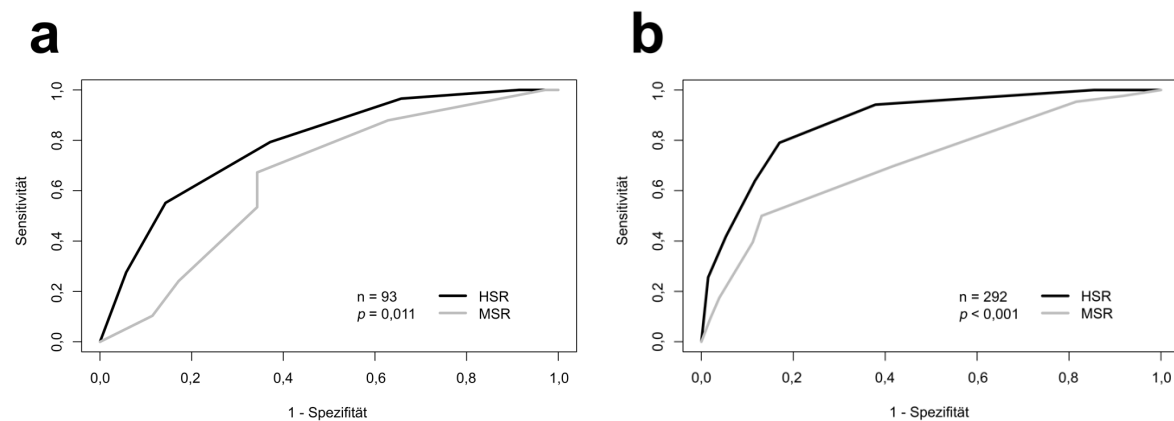


Abbildung 3: Alle 93 Patient\*innen: AUCs für den Vergleich der MSR und HSR der Computertomographie-Myokardperfusion in der Analyse der Patient\*innen-Ebene (a) und der Versorgungsgebiet-Ebene (b) mit einer 50% Diameterstenose als Referenzstandard, welche in der quantitativen invasiven Koronarangiographie diagnostiziert wurde. In allen Patientinnen war die AUC der MSR auf beiden Analyse-Ebenen kleiner als jene der HSR ( $p < 0,050$ ). *AUC* Fläche unter der ROC-Kurve (area under the curve), *HSR* Halbscan-Rekonstruktion, *MSR* Multisegment-Rekonstruktion (Abbildung und Fußnote modifiziert durch den Autor nach Preuß et al., 2022 (16), publiziert unter der „Creative Commons Attribution 4.0“ internationalen Lizenz)

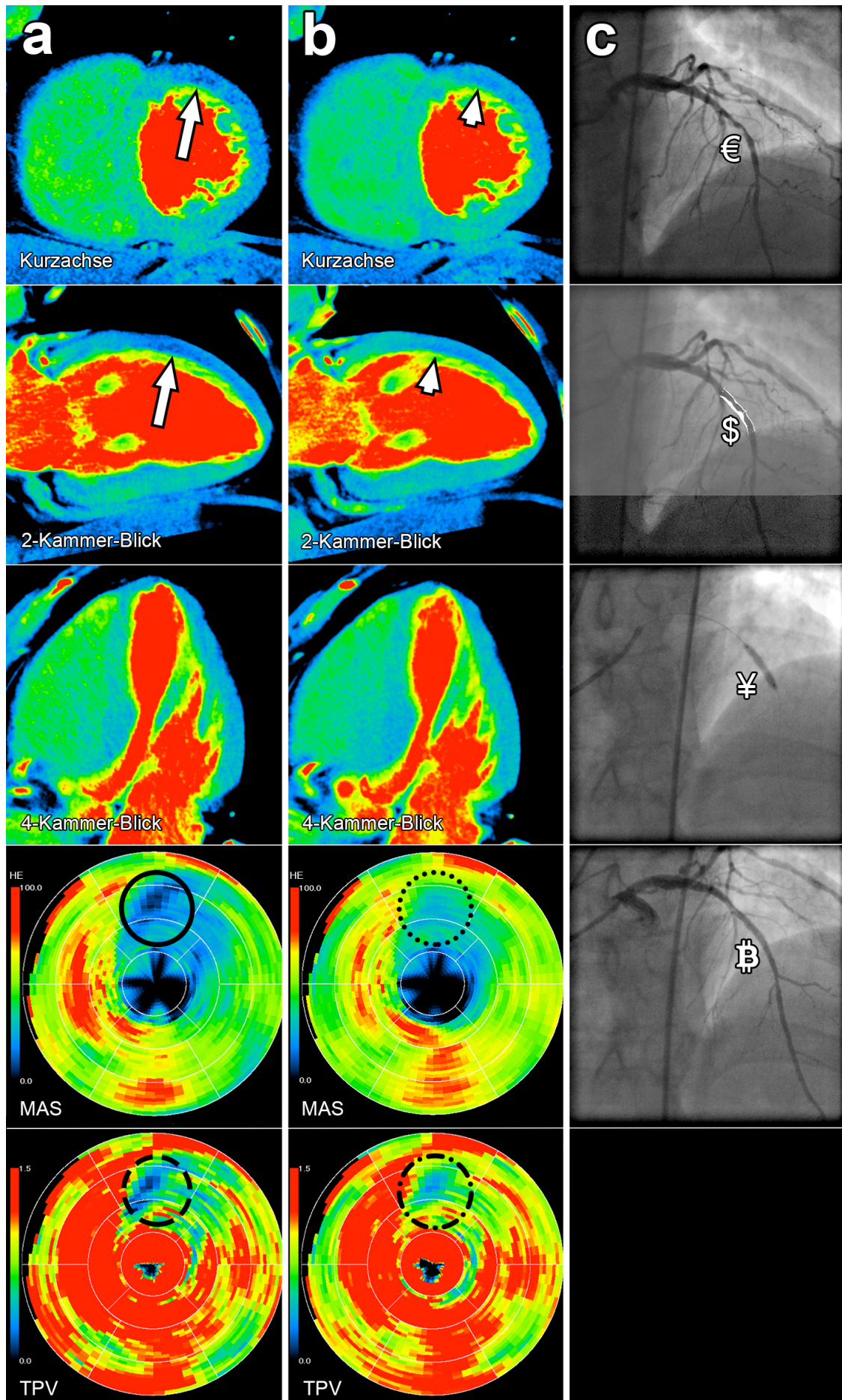


Abbildung 4: HSR (a) und 2-Segment MSR (b) der Stress-CTP in einem 55-jährigen Mann mit Verdacht auf KHK und typischer Angina pectoris im Vergleich mit der diagnostischen und therapeutischen ICA (c). a: Die HSR zeigt einen moderaten Perfusionsdefekt in dem Versorgungsgebiet des Ramus interventricularis anterior (Pfeil jeweils in der Kurzachse und im 2-Kammer-Blick), welcher auch durch eine moderate Abschwächung in dem korrespondierenden Areal (Kreis) der polaren MAS dargestellt und durch ein positives TPV (0,91; gestrichelter Kreis) bestätigt wird. Die CTP mit HSR wurde positiv gewertet. b: Die MSR zeigt nur eine gering reduzierte Perfusion (Pfeilspitze jeweils in der Kurzachse und im 2-Kammer-Blick) und nur eine schwache Abschwächung in dem korrespondierenden Areal (gepunkteter Kreis) der polaren MAS, jedoch ein positives TPV (0,81; Punkt-Strich-Kreis). Da das positive TPV visuell nicht nachvollzogen werden konnte, wurde die CTP mit MSR negativ gewertet. c: Die ICA zeigte eine visuell hochgradige Diameterstenose (€) des Ramus interventricularis anterior mit einer Quantifizierung von 61% (\$), korrespondierend zu einer richtig-positiven CTP mit HSR (a) und einer falsch-negativen CTP mit MSR (b). Nach Ballon-Dilatation (¥) wurde ein Medikamentbeschichteter Stent implantiert. In der unmittelbaren post-interventionellen Kontrolle stellt sich ein regelrecht kontrastierter Ramus interventricularis anterior dar (ß); somit wurde die Stenose erfolgreich mittels ICA therapiert. Kontrastverstärkte CTP der mittleren Herz-Kurzachse sowie des 2-Kammer- und 4-Kammer-Blicks mit einer 8 mm Schichtdicke und der Farbeinstellung „rainbow-red“ in einer definierten Fensterlage/Fensterbreite von 200/400 HE (25). *CTP* Computertomographie-Myokardperfusion, *HE* Hounsfield-Einheiten, *HSR* Halbscan-Rekonstruktion, *ICA* invasive Koronarangiographie (invasive coronary angiography), *MAS* Myokard-Abschwächungskarte, *MSR* Multisegment-Rekonstruktion, *TPV* transmurales Perfusionsverhältnis (Abbildung und Fußnote modifiziert durch den Autor nach Preuß et al., 2022(16), publiziert unter der „Creative Commons Attribution 4.0“ internationalen Lizenz)

---

Tabelle 5: Alle Patient\*innen: Diagnostische Genauigkeit der MSR und HSR der CTP

Rekonstruktion / diagnostische Genauigkeit	Alle 93 Patient*innen					
	Patient*innen-Ebene			Versorgungsgebiet-Ebene		
	HSR	MSR	p-Wert	HSR	MSR	p-Wert
AUC <sup>a</sup>	0,79 [0,69, 0,88]	0,65 [0,53, 0,78]	0,011	0,87 [0,83, 0,92]	0,71 [0,65, 0,78]	< 0,001
Sensitivität	88 (51/58) [77, 95]	67 (39/58) [54, 79]	0,001	79 (68/86) [69, 87]	50 (43/86) [39, 61]	< 0,001
Spezifität	49 (17/35) [31, 66]	66 (23/35) [48, 81]	0,114	83 (171/206) [77, 88]	87 (179/206) [82, 91]	0,118
Positiver prädiktiver Wert	74 (51/69) [62, 84]	76 (39/51) [63, 87]	0,541	66 (68/103) [56, 75]	61 (43/70) [49, 73]	0,263
Negativer prädiktiver Wert	71 (17/24) [49, 87]	55 (23/42) [39, 70]	0,027	90 (171/189) [85, 94]	81 (179/222) [75, 86]	< 0,001

Referenz:  $\geq 50\%$  Durchmesserstenose, welche in der quantitativen invasiven Koronarangiographie diagnostiziert wurde. Die Daten sind das Konsensusergebnis von zwei Auswertern. Wenn nicht anders angegeben, sind die Daten Prozentanteile. Die Daten in runden Klammern sind Rohdaten und Daten in eckigen Klammern sind 95% Konfidenzintervalle. <sup>a</sup> Die Daten sind die AUCs und die Daten in eckigen Klammern sind 95% Konfidenzintervalle. *AUC* Fläche unter der ROC-Kurve (area under the curve), *CTP* Computertomographie-Myokardperfusion, *HSR* Halbscan-Rekonstruktion, *MSR* Multisegment-Rekonstruktion (Tabelle übersetzt und Fußnote modifiziert durch den Autor nach Preuß et al., 2022 (16), publiziert unter der „Creative Commons Attribution 4.0“ internationalen Lizenz)

Tabelle 6: Patient\*innen mit bekannter und Verdacht auf KHK: Diagnostische Genauigkeit der MSR und HSR der CTP

Rekonstruktion / diagnostische Genauigkeit	Patient*innen mit bekannter KHK			Patient*innen mit Verdacht auf KHK		
	HSR	MSR	p-Wert	HSR	MSR	p-Wert
<b>Patient*innen-Ebene</b>						
AUC <sup>a</sup>	0,72 [0,57, 0,86]	0,62 [0,45, 0,79]	0,157	0,89 [0,77, 1,00]	0,80 [0,63, 0,97]	0,243
Sensitivität	86 (43/50) [73, 94]	62 (31/50) [47, 75]	0,001	100 (8/8) [63, 100]	100 (8/8) [63, 100]	1,000
Spezifität	39 (7/18) [17, 64]	67 (12/18) [41, 87]	0,131	59 (10/17) [33, 82]	65 (11/17) [38, 86]	0,999
Positiver prädiktiver Wert	80 (43/54) [66, 89]	84 (31/37) [68, 94]	0,387	53 (8/15) [27, 79]	57 (8/14) [29, 82]	0,563
Negativer prädiktiver Wert	50 (7/14) [23, 77]	39 (12/31) [22, 58]	0,282	100 (10/10) [69, 100]	100 (11/11) [72, 100]	0,999
<b>Versorgungsgebiet-Ebene</b>						
AUC <sup>a</sup>	0,86 [0,81, 0,91]	0,72 [0,65, 0,79]	< 0,001	0,93 [0,87, 0,99]	0,71 [0,55, 0,87]	0,002
Sensitivität	78 (56/72) [66, 87]	49 (35/72) [37, 61]	< 0,001	86 (12/14) [57, 98]	57 (8/14) [29, 82]	0,134
Spezifität	83 (119/143) [76, 89]	90 (128/143) [83, 94]	0,039	83 (52/63) [71, 91]	81 (51/63) [69, 90]	0,999
Positiver prädiktiver Wert	70 (56/80) [59, 80]	70 (35/50) [55, 82]	0,999	52 (12/23) [31, 73]	40 (8/20) [19, 62]	0,078
Negativer prädiktiver Wert	88 (119/135) [81, 93]	78 (128/165) [70, 84]	< 0,001	96 (52/54) [87, 100]	89 (51/57) [78, 96]	0,037

Referenz:  $\geq 50\%$  Durchmesserstenose, welche in der quantitativen invasiven Koronarangiographie diagnostiziert wurde. Die Daten sind das Konsensusergebnis von zwei Auswertern. Wenn nicht anders angegeben, sind die Daten Prozentanteile. Die Daten in runden Klammern sind Rohdaten und Daten in eckigen Klammern sind 95% Konfidenzintervalle. <sup>a</sup> Die Daten sind die AUCs und die Daten in eckigen Klammern sind 95% Konfidenzintervalle. *AUC* Fläche unter der ROC-Kurve (area under the curve), *CTP* Computertomographie-Myokardperfusion, *HSR* Halbscan-Rekonstruktion, *KHK* koronare Herzerkrankung, *MSR* Multisegment-Rekonstruktion (Tabelle und Fußnote modifiziert durch den Autor nach Preuß et al., 2022 (16), publiziert unter der „Creative Commons Attribution 4.0“ internationalen Lizenz)

Tabelle 7: Patient\*innen mit hoher und niedriger Herzfrequenz: Diagnostische Genauigkeit der MSR und HSR der CTP

Rekonstruktion / diagnostische Genauigkeit	Patient*innen mit hoher Herzfrequenz $\geq 75 \text{ min}^{-1}$			Patient*innen mit niedriger Herzfrequenz $< 75 \text{ min}^{-1}$		
	HSR	MSR	p-Wert	HSR	MSR	p-Wert
<b>Patient*innen-Ebene</b>						
AUC <sup>a</sup>	0,55 [0,33, 0,77]	0,54 [0,27, 0,81]	0,611	0,87 [0,78, 0,95]	0,70 [0,57, 0,83]	0,007
Sensitivität	90 (19/21) [70, 99]	86 (18/21) [64, 97]	0,999	86 (32/37) [71, 95]	57 (21/37) [39, 73]	0,003
Spezifität	11 (1/9) [0, 48]	33 (3/9) [7, 70]	0,480	62 (16/26) [41, 80]	77 (20/26) [56, 91]	0,289
Positiver prädiktiver Wert	70 (19/27) [50, 86]	75 (18/24) [53, 90]	0,254	76 (32/42) [61, 88]	78 (21/27) [58, 91]	0,814
Negativer prädiktiver Wert	33 (1/3) [1, 91]	50 (3/6) [12, 88]	0,417	76 (16/21) [53, 92]	56 (20/36) [38, 72]	0,009
<b>Versorgungsgebiet-Ebene</b>						
AUC <sup>a</sup>	0,89 [0,83, 0,95]	0,74 [0,63, 0,85]	< 0,001	0,87 [0,82, 0,92]	0,70 [0,62, 0,78]	< 0,001
Sensitivität	90 (27/30) [73, 98]	60 (18/30) [41, 77]	0,008	73 (41/56) [60, 84]	45 (25/56) [31, 59]	< 0,001
Spezifität	78 (49/63) [66, 87]	83 (52/63) [71, 91]	0,371	85 (122/143) [78, 91]	89 (127/143) [82, 93]	0,302
Positiver prädiktiver Wert	66 (27/41) [49, 80]	62 (18/29) [42, 79]	0,475	66 (41/62) [53, 78]	61 (25/41) [45, 76]	0,381
Negativer prädiktiver Wert	94 (49/52) [84, 99]	81 (52/64) [70, 90]	0,002	89 (122/137) [83, 94]	80 (127/158) [73, 86]	< 0,001

Referenz:  $\geq 50\%$  Durchmesserstenose, welche in der quantitativen invasiven Koronarangiographie diagnostiziert wurde. Die Daten sind das Konsensusergebnis von zwei Auswertern. Wenn nicht anders angegeben, sind die Daten Prozentanteile. Die Daten in runden Klammern sind Rohdaten und Daten in eckigen Klammern sind 95% Konfidenzintervalle. <sup>a</sup> Die Daten sind die AUCs und die Daten in eckigen Klammern sind 95% Konfidenzintervalle. *AUC* Fläche unter der ROC-Kurve (area under the curve), *CTP* Computertomographie-Myokardperfusion, *HSR* Halbscan-Rekonstruktion, *MSR* Multisegment-Rekonstruktion (Tabelle und Fußnote modifiziert durch den Autor nach Preuß et al., 2022 (16), publiziert unter der „Creative Commons Attribution 4.0“ internationalen Lizenz)

Tabelle 8: Alle Patient\*innen mit der Referenz  $\geq 70\%$  Stenose: Diagnostische Genauigkeit der MSR und HSR der CTP

Rekonstruktion / diagnostische Genauigkeit	Alle 93 Patient*innen					
	Patient*innen-Ebene			Versorgungsgebiet-Ebene		
	HSR	MSR	p-Wert	HSR	MSR	p-Wert
AUC <sup>a</sup>	0,70 [0,59, 0,81]	0,67 [0,55, 0,78]	0,503	0,85 [0,79, 0,91]	0,70 [0,61, 0,80]	< 0,001
Sensitivität	92 (24/26) [75, 99]	73 (19/26) [52, 88]	0,074	88 (28/32) [71, 96]	53 (17/32) [35, 71]	0,003
Spezifität	33 (22/67) [22, 45]	52 (35/67) [40, 65]	0,004	71 (185/260) [65, 77]	80 (207/260) [74, 84]	< 0,001
Positiver prädiktiver Wert	35 (24/69) [24, 47]	37 (19/51) [24, 52]	0,483	27 (28/103) [19, 37]	24 (17/70) [15, 36]	0,384
Negativer prädiktiver Wert	92 (22/24) [73, 99]	83 (35/42) [69, 93]	0,124	98 (185/189) [95, 99]	93 (207/222) [89, 96]	0,001

Referenz:  $\geq 70\%$  Durchmesserstenose, welche in der quantitativen invasiven Koronarangiographie diagnostiziert wurde. Die Daten sind das Konsensusergebnis von zwei Auswertern. Wenn nicht anders angegeben, sind die Daten Prozentanteile. Die Daten in runden Klammern sind Rohdaten und Daten in eckigen Klammern sind 95% Konfidenzintervalle. <sup>a</sup> Die Daten sind die AUCs und die Daten in eckigen Klammern sind 95% Konfidenzintervalle. *AUC* Fläche unter der ROC-Kurve (area under the curve), *CTP* Computertomographie-Myokardperfusion, *HSR* Halbscan-Rekonstruktion, *MSR* Multisegment-Rekonstruktion (Tabelle übersetzt und Fußnote modifiziert durch den Autor nach Preuß et al., 2022 (16), publiziert unter der „Creative Commons Attribution 4.0“ internationalen Lizenz)



Tabelle 9: Patient\*innen mit bekannter und Verdacht auf KHK mit der Referenz  $\geq 70\%$  Stenose: Diagnostische Genauigkeit der MSR und HSR der CTP

Rekonstruktion / diagnostische Genauigkeit	Patient*innen mit bekannter KHK			Patient*innen mit Verdacht auf KHK		
	HSR	MSR	p-Wert	HSR	MSR	p-Wert
<b>Patient*innen-Ebene</b>						
AUC <sup>a</sup>	0,63 [0,49, 0,77]	0,63 [0,48, 0,77]	0,975	0,89 [0,78, 1,00]	0,78 [0,61, 0,96]	0,114
Sensitivität	90 (18/20) [68, 99]	65 (13/20) [41, 85]	0,074	100 (6/6) [54, 100]	100 (6/6) [54, 100]	1,000
Spezifität	25 (12/48) [14, 40]	50 (24/48) [35/65]	0,003	53 (10/19) [29, 76]	58 (11/19) [33, 80]	0,999
Positiver prädiktiver Wert	33 (18/54) [21, 47]	35 (13/37) [20, 52]	0,683	40 (6/15) [16, 68]	43 (6/14) [18, 71]	0,565
Negativer prädiktiver Wert	86 (12/14) [58, 98]	77 (24/31) [59, 90]	0,311	100 (10/10) [69, 100]	100 (11/11) [72, 100]	0,999
<b>Versorgungsgebiet-Ebene</b>						
AUC <sup>a</sup>	0,81 [0,73, 0,89]	0,69 [0,57, 0,81]	0,021	0,95 [0,90, 1,00]	0,73 [0,56, 0,90]	0,010
Sensitivität	82 (18/22) [60, 95]	50 (11/22) [28, 72]	0,023	100 (10/10) [69, 100]	60 (6/10) [26, 88]	0,133
Spezifität	68 (131/193) [61, 74]	80 (154/193) [73, 85]	< 0,001	81 (54/67) [69, 89]	79 (53/67) [67, 88]	0,999
Positiver prädiktiver Wert	23 (18/80) [14, 33]	22 (11/50) [12, 36]	0,894	43 (10/23) [23, 66]	30 (6/20) [12, 54]	0,049
Negativer prädiktiver Wert	97 (131/135) [93, 99]	93 (154/165) [88, 97]	0,017	100 (54/54) [93, 100]	93 (53/57) [83, 98]	0,038

Referenz:  $\geq 70\%$  Durchmesserstenose, welche in der quantitativen invasiven Koronarangiographie diagnostiziert wurde. Die Daten sind das Konsensusergebnis von zwei Auswertern. Wenn nicht anders angegeben, sind die Daten Prozentanteile. Die Daten in runden Klammern sind Rohdaten und Daten in eckigen Klammern sind 95% Konfidenzintervalle. <sup>a</sup> Die Daten sind die AUCs und die Daten in eckigen Klammern sind 95% Konfidenzintervalle. *AUC* Fläche unter der ROC-Kurve (area under the curve), *CTP* Computertomographie-Myokardperfusion, *HSR* Halbscan-Rekonstruktion, *KHK* koronare Herzerkrankung, *MSR* Multisegment-Rekonstruktion (Tabelle und Fußnote modifiziert durch den Autor nach Preuß et al., 2022 (16), publiziert unter der „Creative Commons Attribution 4.0“ internationalen Lizenz)

Tabelle 10: Patient\*innen mit hoher oder niedriger Herzfrequenz mit der Referenz  $\geq 70\%$  Stenose: Diagnostische Genauigkeit der MSR und HSR der CTP

Rekonstruktion / diagnostische Genauigkeit	Patient*innen mit hoher Herzfrequenz $\geq 75 \text{ min}^{-1}$			Patient*innen mit niedriger Herzfrequenz $< 75 \text{ min}^{-1}$		
	HSR	MSR	p-Wert	HSR	MSR	p-Wert
<b>Patient*innen-Ebene</b>						
AUC <sup>a</sup>	0,60 [0,36, 0,84]	0,62 [0,36, 0,89]	0,704	0,77 [0,64, 0,89]	0,72 [0,58, 0,85]	0,475
Sensitivität	100 (7/7) [59, 100]	86 (6/7) [42, 100]	0,999	89 (17/19) [67, 99]	68 (13/19) [43, 87]	0,134
Spezifität	13 (3/23) [3, 34]	22 (5/23) [7, 44]	0,480	43 (19/44) [28, 59]	68 (30/44) [52, 81]	0,010
Positiver prädiktiver Wert	26 (7/27) [11, 46]	25 (6/24) [10, 47]	0,774	40 (17/42) [26, 57]	48 (13/27) [29, 68]	0,211
Negativer prädiktiver Wert	100 (3/3) [29, 100]	83 (5/6) [36, 100]	0,279	90 (19/21) [70, 99]	83 (30/36) [67, 94]	0,212
<b>Versorgungsgebiet-Ebene</b>						
AUC <sup>a</sup>	0,85 [0,74, 0,95]	0,66 [0,43, 0,89]	0,029	0,87 [0,80, 0,94]	0,73 [0,62, 0,84]	0,007
Sensitivität	100 (8/8) [63, 100]	50 (4/8) [16, 84]	0,134	83 (20/24) [63, 95]	54 (13/24) [33, 74]	0,023
Spezifität	61 (52/85) [50, 72]	71 (60/85) [60, 80]	0,027	76 (133/175) [69, 82]	84 (147/175) [78, 89]	0,011
Positiver prädiktiver Wert	20 (8/41) [9, 35]	14 (4/29) [4, 32]	0,220	32 (20/62) [21, 45]	32 (13/41) [18, 48]	0,909
Negativer prädiktiver Wert	100 (52/52) [93, 100]	94 (60/64) [85, 98]	0,039	97 (133/137) [93, 99]	93 (147/158) [88, 96]	0,012

Referenz:  $\geq 70\%$  Diameterstenose, welche in der quantitativen invasiven Koronarangiographie diagnostiziert wurde. Die Daten sind das Konsensusergebnis von zwei Auswertern. Wenn nicht anders angegeben, sind die Daten Prozentanteile. Die Daten in runden Klammern sind Rohdaten und Daten in eckigen Klammern sind 95% Konfidenzintervalle. <sup>a</sup> Die Daten sind die AUCs und die Daten in eckigen Klammern sind 95% Konfidenzintervalle. *AUC* Fläche unter der ROC-Kurve (area under the curve), *CTP* Computertomographie-Myokardperfusion, *HSR* Halbscan-Rekonstruktion, *MSR* Multisegment-Rekonstruktion (Tabelle und Fußnote modifiziert durch den Autor nach Preuß et al., 2022 (16), publiziert unter der „Creative Commons Attribution 4.0“ internationalen Lizenz)

### 3.3 Strahlendosis

Die abgeschätzte Strahlendosis der Stress-CTP war in Patient\*innen mit MSR und HSR (93 von 134; Median 6,67 mSv [Interquartilsabstand 5,98–7,36]) ca. 45% höher als in Patient\*innen, in denen nur die HSR möglich war (41 von 134; 3,64 mSv [3,27–4,71];  $p < 0,001$ , Abbildung 5). Dabei war die abgeschätzte Gesamtstrahlendosis (Ruhe- und Stress-CTP) in Patient\*innen mit MSR und HSR (10,53 mSv [9,11–12,11]) ebenfalls höher als in Patient\*innen mit ausschließlicher HSR (7,26 mSv [6,38–9,23];  $p < 0,001$  (16)).

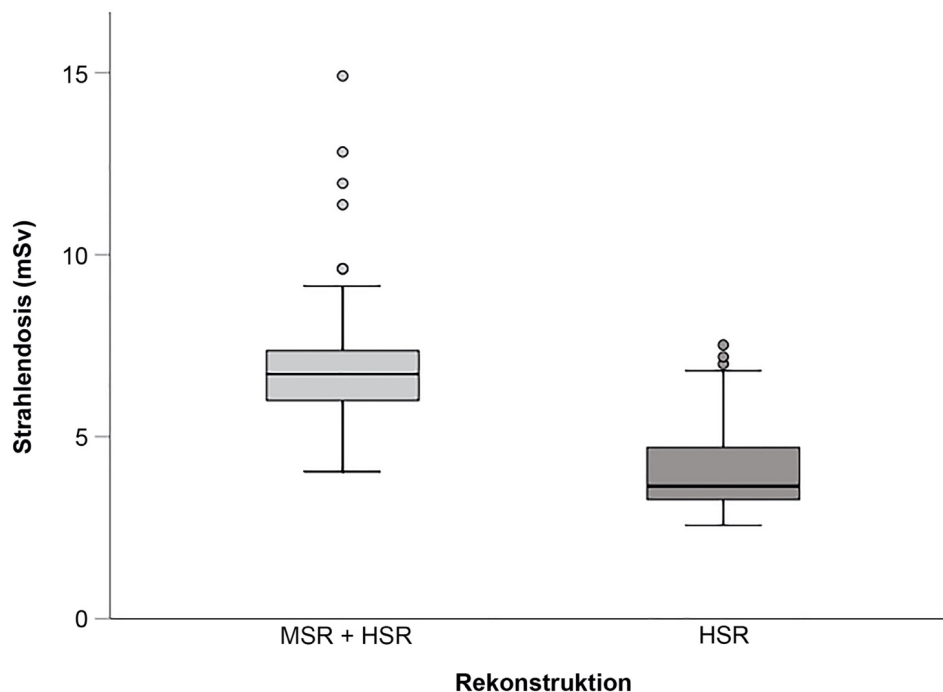


Abbildung 5: Die abgeschätzte Stress-Strahlendosis der Patient\*innen mit MSR + HSR (links; 93 Patient\*innen) und ausschließlicher HSR (rechts; 41 Patient\*innen) wird in diesen Boxplots dargestellt. Dabei zeigen die horizontalen Linien der Boxen die Mediane und deren Begrenzungen den Interquartilsabstand (Daten nicht normalverteilt). Die Einzelkreise repräsentieren Ausreißer. Trotz einer 2-Segment-Akquisition schlug eine MSR in neun Patient\*innen der HSR-Gruppe fehl. Der interindividuelle Vergleich beider Gruppen zeigte eine höhere Stress-Strahlendosis in Patient\*innen mit MSR und HSR als in Patient\*innen, in denen nur HSR möglich war ( $p < 0,001$ ). *HSR* Halbscan-Rekonstruktion, *MSR* Multisegment-Rekonstruktion (Abbildung und Fußnote modifiziert durch den Autor nach Preuß et al., 2022 (16), publiziert unter der „Creative Commons Attribution 4.0“ internationalen Lizenz)

## 4. Diskussion

### 4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse

Das Ziel dieser Arbeit war, zu analysieren, ob die diagnostische Genauigkeit der CTP durch die Nutzung der MSR anstatt der HSR in der Diagnostik der obstruktiven KHK erhöht werden kann. Die MSR zeigte insgesamt eine geringere diagnostische Genauigkeit (AUC) als die HSR. Auch konnte die MSR die diagnostische Genauigkeit in keiner Subgruppe der Patient\*innen (KHK-Status, Herzfrequenz) im Vergleich mit der HSR verbessern. Dabei war die Strahlendosis in Patient\*innen mit MSR höher als in Patient\*innen, bei denen ausschließlich eine HSR möglich war (16).

### 4.2 Diskussion des Gesamtergebnisses

Dies ist die erste Arbeit in der klinischen Herzbildgebung, in der die MSR eine geringere diagnostische Genauigkeit als die HSR aufweist (12-14, 16, 18). Dieses im Vergleich zur existierenden Literatur unterschiedliche Gesamtergebnis könnte zusammenfassend dadurch erklärt werden, dass in einem modernen Scanner der potentielle Vorteil der MSR durch ein kürzeres zeitliches Rekonstruktionsfenster von dem stets vorhandenen Nachteil durch den Verlust an Ortsauflösung im Vergleich mit der HSR aufgewogen wird. Technisch tragen hierzu möglicherweise vier Hauptgründe bei, die in den folgenden Unterkapiteln detailliert diskutiert werden. In Kürze könnte durch die dynamische Definition des zeitlichen Rekonstruktionsfensters der Zugewinn der MSR im Vergleich mit der HSR limitiert sein, wohingegen ihre axiale Ortsauflösung durch die Verbreiterung des zeitlichen Sensitivitätsprofils stets verringert ist und beide Rekonstruktionen in Scannern mit voller Herzabdeckung keine Einschränkung der longitudinalen Ortsauflösung mehr aufweisen, welche in älteren Studien insbesondere in der HSR durch ein verbreitertes Zeilen-Sensitivitätsprofil des Scanners während der Spiralakquisition limitiert war (10, 11, 14, 38). Zusätzlich ist nach bestem Wissen des Autors und seiner Arbeitsgruppe erstmals das Myokard das Zielgewebe, um die diagnostische Genauigkeit der MSR und HSR in der Erkennung obstruktiver KHK zu vergleichen (16).

#### 4.2.1 Dynamische Definition des zeitlichen Rekonstruktionsfensters der Multisegment-Rekonstruktion

Da selbst in aktuellen Scanner-Generationen eine Gantry-Rotationszeit von lediglich 280 ms (21) erreicht wird und die Verkürzung selbiger in Single-Source- und Dual-Source-Scannern im Allgemeinen physikalisch limitiert ist, wurden für beide Scanner-Typen die HSR und MSR zur Reduktion des zeitlichen Rekonstruktionsfensters des CT-Volumens entwickelt (10-14), um eine vergleichbare zeitliche Auflösung mit der ICA zu erreichen (33 ms – 133 ms unter der Verwendung einer gepulsten Durchleuchtung mit einer Bildrate von 7,5-30 s<sup>-1</sup>). Die Verkürzung des zeitlichen Rekonstruktionsfensters der MSR gegenüber der HSR ist jedoch von der Beziehung der Gantry-Rotationszeit zur Herzfrequenz und der Anzahl der akquirierten Segmente abhängig und erreicht nur dann den maximalen Faktor, wenn der Herzzyklus komplett asynchron zur Gantry-Rotation ist (dynamische Definition des zeitlichen Rekonstruktionsfensters (10, 11, 14, 38)). In einer CTA-Studie führte so die Nutzung von MSR anstatt der HSR nur bei wenigen Herzfrequenzen tatsächlich zu einer Verkürzung des zeitlichen Rekonstruktionsfensters und folglich zu einer Verbesserung der Bildqualität, was jedoch keinen Einfluss auf die gleiche diagnostische Genauigkeit der beiden Rekonstruktionen in der Erkennung von Koronarstenosen hatte (14). In der vorliegenden CTP-Arbeit ist die diagnostische Genauigkeit der MSR geringer als jener der HSR. Jedoch stimmt sie mit dieser CTA-Studie insofern überein, als dass der maximale Verkürzungsfaktor des zeitlichen Rekonstruktionsfensters der MSR im Vergleich mit der HSR ebenfalls lediglich in vier Patienten mit 2-Segment MSR erreicht wird und das reale segmentale zeitliche Rekonstruktionsfenster der MSR zwischen 45 und 175 ms schwankt (16). Obwohl die Bildqualität in dieser Arbeit nicht betrachtet wird, könnte somit diese Rekonstruktion möglicherweise auch nur selten von der Reduktion von potentiellen Bewegungsartefakten profitiert haben und dadurch möglicherweise insgesamt die diagnostische Genauigkeit im Vergleich mit der HSR nicht verbessern (14, 16). Die verfügbaren, prospektiven CTA-Studien, welche einen 16-Reihen-Scanner mit einer 400 ms Gantry-Rotationszeit nutzten, wurden alle von der Arbeitsgruppe des Autors veröffentlicht und zeigten eine höhere diagnostische Genauigkeit von MSR im Vergleich mit der HSR (12, 13). Das unterschiedliche Gesamtergebnis dieser Arbeit könnte zusätzlich zur dynamischen Definition des zeitlichen Rekonstruktionsfensters der MSR durch den schnelleren Scanner (350 ms Gantry-Rotationszeit) erklärt werden, in welchem zum

einen das zeitliche Rekonstruktionsfenster der HSR von 200 ms auf 175 ms und zum anderen der absolute Unterschied des zeitlichen Rekonstruktionsfensters zwischen MSR und HSR von maximal 100 ms auf 88 ms (bei einer 2-Segment-MSR) verringert wurde. Möglicherweise führt so einerseits eine Verkürzung des zeitlichen Rekonstruktionsfensters der HSR auf 175 ms bereits zur adäquaten Erkennung von obstruktiver KHK mittels CTP (16), andererseits könnte eine zusätzliche Verkürzung des zeitlichen Rekonstruktionsfensters durch die MSR mit zunehmender Gantry-Rotationsgeschwindigkeit einen immer geringeren Zusatznutzen für die Bildqualität und diagnostische Genauigkeit der CTP haben (14).

#### 4.2.2 Verbreiterung des zeitlichen Sensitivitätsprofils der Multisegment-Rekonstruktion

Bei der Multisegmentakquisition muss die Herzfrequenz während des Scans stabil und vorhersehbar sein, damit bei einem festgelegten Ziel des Akquisitionsfensters (bei uns 85% vom RR-Intervall (8)) der gleiche Herzzyklus gescannt wird. Jedoch ist die Herzfrequenz und damit der gescannte Herzzyklus zwischen den Segmenten nie identisch (Herzfrequenz-Variabilität in dieser Arbeit 0,7%), was zu räumlichen Inkonsistenzen und folglich bei der Verrechnung der Teil-Rohdaten aller Segmente zur MSR zu einem Verlust an axialer Ortsauflösung geführt haben könnte (Verbreiterung des zeitlichen Sensitivitätsprofil der MSR (10, 11, 14, 16, 38)). Obwohl die Bildqualität in dieser Arbeit nicht betrachtet wird, wären so in der MSR durch die Verrechnung nicht exakt zusammenpassender Teil-Rohdaten Perfusionsdefekte partiell gar nicht oder lediglich verwischt bzw. unscharf dargestellt (14, 16, 38), was zu einer höheren Anzahl falsch-negativer Ergebnisse und konsekutiv zu einer niedrigeren Sensitivität der MSR und daraus resultierend insgesamt zu einer kleineren AUC im Vergleich mit der HSR geführt haben könnte (16). Im Vergleich mit einer Meta-Analyse, welche CTP-Studien unterschiedlichster Methoden einschloss und eine gepoolte Sensitivität von 79% und Spezifität von 88% in der Analyse der Patient\*innen-Ebene berichtet (39), ist die Sensitivität der HSR dieser Arbeit höher bzw. jene der MSR niedriger. Jedoch zeigen beide Rekonstruktionen eine vergleichsweise (39) niedrige Spezifität, was mit einer hohen Rate an nicht-okklusiven Perfusionsdefekten (28, 29) in der Hochrisiko-Patient\*innenpopulation und einer potentiellen Fehlinterpretation von Aufhärungsartefakten als Perfusionsdefekte (41) begründet werden könnte.

#### 4.2.3 Identisches Zeilen-Sensitivitätsprofil von Multisegment- und Halbscan-Rekonstruktion in Scannern mit voller Herzabdeckung

Die den in Unterkapitel 4.2.1 genannten älteren prospektiven CTA-Studien wurden Bild-Inkonsistenzen während der Spiralakquisition zwischen in z-Achse aneinanderlegenden Schichten durch bewegungsbedingte Treppenstufen-Artefakte und durch einen Verlust an longitudinaler Ortsauflösung deutlich, welche im Vergleich zu modernen Scannern durch eine relativ lange Gantry-Rotationszeit (400 ms), relativ schmale Detektor-Scanbreite (8 cm; Kollimation: 16 x 0,5 mm) und den benötigten Tischvorschub bedingt waren (12, 13). Je höher der notwendige Tischvorschub während einer Spiralakquisition ist, umso mehr Daten müssen in z-Richtung interpoliert werden, was konsekutiv zu einer räumlichen Unschärfe und zu einem Verlust an longitudinaler Ortsauflösung führt (Verbreiterung des Zeilen-Sensitivitätsprofil des Scanners (10, 14, 38)). Dieser Effekt limitiert insbesondere die HSR, denn mit zunehmender Anzahl der akquirierten Segmente kann nicht nur das zeitliche Rekonstruktionsfenster der MSR erniedrigt, sondern im Gegensatz zur Einzelsegment-Akquisition auch der benötigte Tischvorschub der Multisegment-Akquisition reduziert und damit die einzelne Zeilen-Sensitivität der MSR während einer Spiralakquisition verbessert werden (10). Die Limitation durch das verbreiterte Zeilen-Sensitivitätsprofil des Scanners tritt mit zunehmender Detektor-Scanbreite und langsamerem Tischvorschub immer mehr in den Hintergrund und folglich wird die HSR im Vergleich mit der MSR immer weniger durch den Verlust der longitudinalen Ortsauflösung benachteiligt (10, 14). Dies könnte zum Teil erklären, weshalb die diagnostische Genauigkeit der MSR in älteren CTA-Studien, die einen 16-Reihen-Scanner verwendeten, höher war als jene der HSR (12, 13), wohingegen in einer Studie, die einen 64-Reihen-Scanner nutzte, beide Rekonstruktionen die gleiche diagnostische Genauigkeit in der Erkennung von Koronarstenosen aufwiesen (14). Der in dieser Arbeit verwendete 320-Reihen-Scanner besitzt eine volle Herzabdeckung und somit wurde kein Tischvorschub während der Einzel- oder Multisegment-Akquisition benötigt. Damit haben sowohl MSR als auch HSR identische Zeilen-Sensitivitätsprofile und beide Rekonstruktionen werden nicht mehr durch einen interpolationsbedingten Verlust an longitudinaler Ortsauflösung limitiert (10). In Zusammenschau mit den in den Unterkapiteln 4.2.1 und 4.2.2 diskutierten Effekten könnte so insgesamt die erstmals schlechtere diagnostische Genauigkeit der MSR im Vergleich mit der HSR in der klinischen Herzbildgebung erklärt werden (12-14, 16, 18).

#### 4.2.4 Neues Erkennungsziel: Perfusionsdefekte im Myokard

Das Gesamtergebnis dieser Arbeit deckt sich zum Teil mit einer älteren, prospektiven Studie aus der Arbeitsgruppe des Autors mit dem Myokard als Zielgewebe, in welcher unter Verwendung eines 16-Reihen-Scanners mit einer Gantry-Rotationszeit von 400 ms die MSR zwar die Beurteilung der regionalen Myokardfunktion, jedoch nicht die Analyse der globalen Myokardfunktion im Vergleich mit der HSR verbessern konnte (18). Eine mögliche Erklärung wäre, dass sowohl bei der Beurteilung der Myokardfunktion als auch bei der Erkennung von KHK das Zielgewebe (Myokard) groß genug ist, um mit der HSR globale Wandbewegungsstörungen oder Perfusionsdefekte trotz möglicherweise vorhandener Bewegungsartefakte zu erkennen (16). Weiterhin könnten in der älteren Studie (18) die in z-Richtung möglicherweise interpolierten Daten (siehe Unterkapitel 4.2.3) selbst mit der HSR bereits zur Bestimmung der globalen Herzfunktion ausreichend gewesen sein, da auch in Scannern mit voller Herzabdeckung semiautomatisch inadäquat detektierte Herzkonturen von den Auswertern in der Herzbildgebung manuell in allen Ebenen angepasst und damit interpoliert werden (8). Damit könnten Limitationen der longitudinalen Ortsauflösung generell einen geringeren Einfluss auf die diagnostische Genauigkeit in der Beurteilung des Myokards haben. Da jedoch die MSR bisher ausschließlich in älteren Scannern in der CTA und CT-Herzfunktion mit der HSR verglichen wurde, bleiben letztendlich die genauen Beiträge des anderen Erkennungsziels dieser CTP-Arbeit (Perfusionsdefekte im Myokard versus Stenosen in den Koronararterien (12-14) bzw. Myokardfunktion (18)) und des technischen Fortschritts des Scanners zur erstmalig besseren diagnostischen Genauigkeit der HSR im Vergleich mit der MSR unklar (16).

### 4.3 Diskussion der Ergebnisse der Patient\*innen-Subgruppen

In der Analyse der klinisch relevanten Patient\*innen-Ebene könnten AUC-Unterschiede von MSR und HSR in den Patient\*innen-Subgruppen durch eine zu niedrige Fallzahl nicht ersichtlich sein (keine Power-Analyse in dieser retrospektiven Arbeit). In der Analyse der Versorgungsgebiet-Ebene ist die AUC von MSR in allen Subgruppen kleiner als jene der HSR, da trotz der kleinen Fallzahlen die im Unterkapitel 4.2 beschriebenen Effekte ebenfalls in allen Subgruppen auftreten und somit möglicherweise dazu beitragen, dass die MSR die diagnostische Genauigkeit der CTP in der Diagnostik der obstruktiven KHK im Vergleich mit der HSR nicht erhöhen kann (16).



#### 4.3.1 Patient\*innen mit bekannter und Verdacht auf koronare Herzerkrankung

Auf Patient\*innen-Ebene könnte in Patient\*innen mit bekannter KHK die niedrigere Sensitivität der MSR im Vergleich mit der HSR insbesondere mit der im Unterkapitel 4.2.2 beschriebenen Verbreiterung des zeitlichen Sensitivitätsprofils der MSR und konsekutiv höheren Anzahl falsch negativer Patient\*innen erklärt werden (10, 11). Jedoch war trotz einer Fallzahl von 68 Patient\*innen die Auswirkung auf die AUC möglicherweise zu gering, sodass keine AUC-Unterschiede zwischen MSR und HSR aufgezeigt werden konnten (16). Der gleich hohe positive prädiktive Wert und gleich niedrige negative prädiktive Wert könnte zusätzlich durch die hohe KHK-Prävalenz (74%) in dieser Hochrisiko-Patient\*innengruppe bedingt sein. Im Gegensatz dazu trug in Patient\*innen mit Verdacht auf KHK möglicherweise neben einer niedrigen Fallzahl eine niedrigere KHK-Prävalenz (32%) zu dem gleich niedrigen positiv prädiktiven Wert und gleich hohen negativen prädiktiven Wert von MSR und HSR bei. Die Literatur zur Analyse des Einflusses des KHK-Status auf die diagnostische Genauigkeit der CTP ist limitiert. Dennoch stimmen in der Analyse der Versorgungsgebiet-Ebene die Größenordnungen der Sensitivität und Spezifität der HSR in beiden Subgruppen mit der Literatur (gepoolte Sensitivität von 77% und Spezifität von 88% (39)) überein. Im Gegensatz dazu weist die MSR, möglicherweise bedingt durch das in Unterkapitel 4.2.2 diskutierte verbreitete zeitliche Sensitivitätsprofil, eine vergleichsweise (39) geringe Sensitivität in beiden Subgruppen auf. Dabei ist die AUC von MSR sowohl in Patient\*innen mit bekannter KHK als auch in Patient\*innen mit Verdacht auf KHK in der Analyse der Versorgungsgebiet-Ebene stets kleiner als jene der HSR, sodass der KHK-Status der Patient\*innen insgesamt eher einen nachrangigen Einfluss auf den Vergleich der diagnostischen Genauigkeit von MSR und HSR in der CTP haben könnte.

#### 4.3.2 Patient\*innen mit hoher und niedriger Herzfrequenz

Eine ältere prospektive CTA-Studie aus der Arbeitsgruppe des Autors, welche einen Scanner mit einer Kollimation von 16 x 0,5 mm nutzte und mit der HSR ein zeitliches Rekonstruktionsfenster von 200 ms generierte, zeigte, dass mit ansteigender Herzfrequenz Bewegungsartefakte sowohl von der MSR als auch der HSR zunehmen, MSR in allen Herzfrequenz-Gruppen eine höhere diagnostische Genauigkeit als die HSR in der Erkennung von Koronarstenosen aufweist und die diagnostische Genauigkeit der

HSR ab einer Herzfrequenz von  $75 \text{ min}^{-1}$  signifikant abfällt (13). Im Gegensatz dazu wird in einem Scanner mit einer Kollimation von  $64 \times 0,6 \text{ mm}$  und einem zeitlichen Rekonstruktionsfenster der HSR von  $165 \text{ ms}$  eine gleiche diagnostische Genauigkeit von MSR und HSR in Patient\*innen mit Herzfrequenzen bis  $87 \text{ min}^{-1}$  erreicht (14). Somit scheint, wie im Unterkapitel 4.2 beschrieben, die HSR mit zunehmender Gantry-Rotationsgeschwindigkeit und Detektor-Scanbreite selbst bei hoher Herzfrequenz immer geringer im Vergleich mit der MSR limitiert. In der vorliegenden CTP-Arbeit konnte in der Analyse der Patient\*innenebene die Erkennung der obstruktiven KHK durch die MSR im Vergleich mit der HSR in Patient\*innen mit hohen Herzfrequenzen  $\geq 75 \text{ min}^{-1}$  ebenfalls nicht verbessert werden und somit könnte ein zeitliches Rekonstruktionsfenster von  $175 \text{ ms}$  in einem Scanner mit voller Herzabdeckung bereits kurz genug sein, um Myokardsegmente mit der HSR selbst bei hoher Herzfrequenz genauso gut wie mit der MSR zu beurteilen (16). Jedoch ist die AUC von beiden Rekonstruktionen in dieser Subgruppe insgesamt kleiner, was möglicherweise mit einem Anstieg von Bewegungsartefakten mit zunehmender Herzfrequenz in beiden Rekonstruktionen erklärt werden könnte (13, 16, 40).

#### **4.4 Diskussion der Ergebnisse der Strahlendosis**

Die Gesamt-Strahlendosis dieser Arbeit von Patient\*innen mit Multisegment-Akquisition ist vergleichbar mit der aktuellen Literatur ( $10,6 \text{ mSv}$  (19)), wenn ebenfalls maximal drei Segmente während der Stress-CTP gescannt werden. Die höhere Gesamt-Strahlendosis dieser Arbeit von Patient\*innen mit Einzelsegment-Akquisition (Literatur:  $5,2 \text{ mSv}$  (21)) könnte zum einen dadurch erklärt werden, dass die CT-Rohdaten vor etwa 11 Jahren in den Primärstudien (24, 25) akquiriert wurden und zum anderen, dass in dieser Arbeit zur Berechnung der abgeschätzten Strahlendosis aus dem Dosis-Längen-Produkt der von der Europäischen Kommission im Jahr 2000 empfohlene und in der Arbeitsgruppe des Autors etablierte Thorax-Konversationsfaktor von  $0,017 \text{ mSv} \times \text{mGy}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$  (26) anstatt von  $0,014 \text{ mSv} \times \text{mGy}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$  (21, 23, 25) verwendet wurde. Im Gegensatz dazu scheint möglicherweise selbst der verwendete konservative Konversationsfaktor zu klein, da eine neuere Studie zeigte, dass mit dem kleineren der genannten Konversationsfaktoren die Strahlendosis in der CT-Herzbildgebung durchschnittlich 46% zu niedrig abgeschätzt und ein spezieller Herz-Konversationsfaktor von  $0,026 \text{ mSv} \times \text{mGy}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$  die Strahlendosis

präziser berechnen könnte (41). In einer aktuellen Studie wird unter der Verwendung dieses Konversationsfaktors eine Gesamt-Strahlendosis von 7,85 mSv in Patient\*innen mit einer Einzelsegment-Akquisition abgeschätzt (22), was vergleichbar mit dem Ergebnis dieser Arbeit in dieser Patient\*innengruppe ist. Jedoch steigt die Strahlendosis der CTP generell mit der Anzahl der akquirierten Segmente (12, 42, 43) und somit ist es naheliegend, dass auch in aktuellen Scannern unabhängig des Konversationsfaktors die Strahlendosis der Multisegment-Akquisition mit MSR höher sein könnte als jene der Einzelsegment-Akquisition mit HSR (16). Obwohl die verfügbare CTP-Literatur für einen direkten Vergleich der Dosisersparnis limitiert ist, zeigt die verfügbare CTA-Forschung relative Dosisersparnisse von 21,6% (43) bis 52,0% (42) bei der Verwendung einer Einzelsegment-Akquisition anstatt einer Multisegment-Akquisition, was vergleichbar mit der abgeschätzten Stress-Dosisersparnis dieser CTP-Arbeit ist (16).

#### 4.5 Stärken und Schwächen der Arbeit

Diese Arbeit ist limitiert, da sie retrospektiv Patient\*innen ohne erneute Power-Analyse einschließt und somit die Fallzahlen in den Subgruppen (z.B. lediglich 30 Patient\*innen mit hoher Herzfrequenz) reduziert waren. Daher konnten in den Subgruppen auf der Patient\*innenebene möglicherweise vorhandene AUC-Unterschiede der MSR und HSR nicht immer aufgezeigt (16) oder partiell lediglich sehr kleine Werte der diagnostischen Genauigkeit errechnet werden (z.B. Spezifität in Patient\*innen mit hoher Herzfrequenz). Deshalb sollten die Ergebnisse in einer prospektiven randomisierten Studie mit Power-Analyse überprüft werden. Jedoch wurde zum einen durch den retrospektiven Einschluss von Patient\*innen aus zwei Primärstudien (23, 25) die größte Gesamtfallzahl aller verfügbaren prospektiven Studien in der Herzbildgebung erreicht, welche die diagnostische Genauigkeit der MSR und HSR verglichen (12-14, 16, 18). Zum anderen stützen die Ergebnisse aller Subgruppen auf Patient\*innenebene bereits das Gesamtergebnis der Arbeit, dass die MSR der CTP die diagnostische Genauigkeit der Erkennung obstruktiver KHK im Vergleich mit der HSR nicht verbessern kann (Subgruppen:  $AUC_{MSR} = AUC_{HSR}$  oder  $AUC_{MSR} < AUC_{HSR}$  (16)). Eine weitere Limitation ist die Nutzung eines in den Primärstudien (23, 25) vorgegebenen, gemeinsamen anatomischen Referenzstandards (quantitative ICA) anstatt einer funktionellen Referenz (fraktionelle Flussreserve), welche in aktuellen Herz-CT Studien standardmäßig verwendet wird (7, 21, 22). Dies könnte das

Referenzergebnis und konsekutiv das Gesamtergebnis dieser Arbeit in irgendeiner Weise beeinflusst haben (16). In der Nationalen Versorgungsleitlinie der chronischen KHK wird jedoch auch die Single-Photon-Emission-CT als nicht invasives, funktionelles Verfahren in der KHK-Diagnostik empfohlen (2) und diese Methode war ebenfalls funktioneller Referenzstandard des CORE320 Studienprotokolls (6, 23, 24). Da in einer CORE320 Substudie ein Stenosegrad von  $\geq 70\%$  in der quantitativen ICA mit einem funktionellen Perfusionsdefekt in der Single-Photon-Emission-CT assoziiert war (20), wurde dieser anatomische Grenzwert als eine zusätzliche Referenz in dieser Arbeit genutzt um funktionelle Relevanz der ICA-Stenosen zu repräsentieren. Auch mit dieser Referenz konnte die MSR die diagnostische Genauigkeit der CTP im Vergleich mit der HSR in keiner Analyse der Patient\*innenebene verbessern und somit wird das Gesamtergebnis dieser Arbeit möglicherweise auch mit einer funktionellen Referenz gestützt (16). Abschließend ist die Gantry-Rotationszeit von aktuelleren Scanner-Generationen kürzer (z.B. 280 ms (21)) als diejenige des genutzten Scanners aus dem Jahre 2011, was zu einem noch kürzeren zeitlichen Rekonstruktionsfenster sowohl der MSR als auch der HSR führen würde und daraus eine höhere diagnostische Genauigkeit der CTP mit beiden Rekonstruktionen resultieren könnte (16). Da jedoch die im Unterkapitel 4.2 diskutierten Limitationen der MSR (z.B. Verbreiterung des zeitlichen Sensitivitätsprofils (10, 11)) auch bei der Nutzung von aktuelleren Scannern vorhanden sind, könnte das Gesamtergebnis dieser Arbeit, dass die MSR die diagnostische Genauigkeit der CTP im Vergleich zur HSR nicht verbessern kann, Bestand haben (16). Zu den größten Stärken dieser Arbeit zählen zum einen, dass erstmalig in der Literatur die MSR und HSR der CTP in der Erkennung der obstruktiven KHK verglichen wird und sie damit Evidenz liefert, welche der beiden Rekonstruktionen zu präferieren sein könnte (16). Zum anderen wird in dieser Arbeit ein Scanner mit voller Herzabdeckung (Kollimation  $320 \times 0,5$  mm (16)) genutzt und damit erstmalig in der CT-Herzbildgebung die diagnostische Genauigkeit der MSR und HSR in einem Scanner mit  $> 64$  Detektorreihen verglichen.

#### **4.6 Implikationen für die Praxis und zukünftige Forschung**

Die Ergebnisse dieser Arbeit implizieren die Nutzung eines Einzelsegment-Akquisitionsprotokolls mit HSR in der statischen CTP zur Diagnostik der obstruktiven koronaren Herzerkrankung unabhängig des KHK-Status oder der Herzfrequenz der Patient\*innen (16). Jedoch sollten die vorliegenden Resultate in einer prospektiven randomisierten Studie überprüft und dabei die benötigte Fallzahl für potentielle Subgruppenanalysen (z.B. Patient\*innen mit Verdacht auf KHK oder hoher Herzfrequenz) bei der Power-Analyse beachtet werden. Um die Ergebnisse vertieft diskutieren zu können, erscheint ein Vergleich der diagnostischen Genauigkeit der MSR und HSR in Zusammenschau mit der Bildqualität (z.B. Ausmaß der Bewegungsartefakte) zielführend, weil sich jene in den älteren prospektiven Herz-CT-Studien mit steigender Herzfrequenz verschlechterte und dabei insbesondere die diagnostische Genauigkeit der HSR limitierte (13, 14, 17). Da in der CTP prinzipiell vielfältige Studienprotokolle zur Verfügung stehen (z.B. Nutzen einer 2-Segment- (6, 8, 14, 24) oder bis zu 4-Segment-MSR (13, 17, 18, 25)) und in Meta-Analysen bisher lediglich der grundsätzliche Stellenwert der CTP in der KHK-Diagnostik untersucht wurde (7, 39), sollte weiterführend der Einfluss einzelner Scan-Parameter (z.B. Kollimation und Gantry-Rotationszeit der Scanner, Anzahl der akquirierten Segmente mit Rekonstruktionsalgorithmus) auf die diagnostische Genauigkeit der Erkennung der obstruktiven KHK in einer detaillierten Meta-Analyse untersucht werden. Diese Evidenz trüge zur Vereinheitlichung und Verbesserung der Methodik bei, damit die CTP als nicht-invasives funktionelles Verfahren in der täglichen klinischen Praxis weiter etabliert und in der Versorgungsleitlinie der chronischen KHK (2) aufgenommen werden kann.

## **5. Schlussfolgerungen**

Diese Arbeit zeigt, dass die diagnostische Genauigkeit der CTP durch die Nutzung der MSR anstatt der HSR in der Diagnostik der obstruktiven KHK nicht erhöht werden kann. Aufgrund der niedrigeren Strahlendosis scheint eine Einzelsegment-Akquisition mit HSR die geeignetste Methode in der statischen CTP (16).

## Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut. Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis.2015 [Datum des Abrufs: 04.07.2022]. Verfügbar auf: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtld/gesundheit\\_in\\_deutschland\\_2015.html;jsessionid=552B7AB595A8967F6AE612085627F435.internet061?nn=2379316](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtld/gesundheit_in_deutschland_2015.html;jsessionid=552B7AB595A8967F6AE612085627F435.internet061?nn=2379316).
2. Bundesärztekammer (BÄK) KrBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung [Internet]. 5. Auflage. Version 1. 2019 [Datum des Abrufs: 20.04.2022]. Verfügbar auf: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/nvl-004l\\_S3\\_KHK\\_2019-04.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-004l_S3_KHK_2019-04.pdf).
3. Maurovich-Horvat P, Bossert M, Kofoed KF, Rieckmann N, Benedek T, Donnelly P, Rodriguez-Palomares J, Erglis A, Štěchovský C, Šakalyte G, Čemerlić Adić N, Gutberlet M, Dodd JD, Diez I, Davis G, Zimmermann E, Kępka C, Vidakovic R, Francone M, Ilnicka-Suckiel M, Plank F, Knuuti J, Faria R, Schröder S, Berry C, Saba L, Ruzsics B, Kubiak C, Gutierrez-Ibarluzea I, Schultz Hansen K, Müller-Nordhorn J, Merkely B, Knudsen AD, Benedek I, Orr C, Xavier Valente F, Zvaigzne L, Suchánek V, Zajančauskiene L, Adić F, Woinke M, Hensey M, Lecumberri I, Thwaite E, Laule M, Kruk M, Neskovic AN, Mancone M, Kuśmierz D, Feuchtner G, Pietilä M, Gama Ribeiro V, Drosch T, Delles C, Matta G, Fisher M, Szilveszter B, Larsen L, Ratiu M, Kelly S, Garcia Del Blanco B, Rubio A, Drobni ZD, Jurlander B, Rodean I, Regan S, Cuéllar Calabria H, Boussoussou M, Engstrøm T, Hodas R, Napp AE, Haase R, Feger S, Serna-Higueta LM, Neumann K, Dreger H, Rief M, Wieske V, Estrella M, Martus P, Dewey M. CT or Invasive Coronary Angiography in Stable Chest Pain. *The New England journal of medicine*. 2022.
4. Haase R, Schlattmann P, Gueret P, Andreini D, Pontone G, Alkadhi H, Hausleiter J, Garcia MJ, Leschka S, Meijboom WB, Zimmermann E, Gerber B, Schoepf UJ, Shabestari AA, Nørgaard BL, Meijs MFL, Sato A, Ovrehus KA, Diederichsen ACP, Jenkins SMM, Knuuti J, Hamdan A, Halvorsen BA, Mendoza-Rodriguez V, Rochitte CE, Rixe J, Wan YL, Langer C, Bettencourt N, Martuscelli E, Ghostine S, Buechel RR, Nikolaou K, Mickley H, Yang L, Zhang Z, Chen MY, Halon DA, Rief M, Sun K, Hirt-Moch B, Niinuma H, Marcus RP, Muraglia S, Jakamy R, Chow BJ, Kaufmann PA, Tardif JC, Nomura C, Kofoed KF, Laissy JP, Arbab-Zadeh A, Kitagawa K, Laham R, Jinzaki M, Hoe J, Rybicki FJ, Scholte A, Paul N, Tan SY, Yoshioka K, Röhle R, Schuetz GM, Schueler

- S, Coenen MH, Wieske V, Achenbach S, Budoff MJ, Laule M, Newby DE, Dewey M. Diagnosis of obstructive coronary artery disease using computed tomography angiography in patients with stable chest pain depending on clinical probability and in clinically important subgroups: meta-analysis of individual patient data. *BMJ (Clinical research ed)*. 2019;365:l1945.
5. Rief M, Chen MY, Vavere AL, Kendziora B, Miller JM, Bandettini WP, Cox C, George RT, Lima J, Di Carli M, Plotkin M, Zimmermann E, Laule M, Schlattmann P, Arai AE, Dewey M. Coronary Artery Disease: Analysis of Diagnostic Performance of CT Perfusion and MR Perfusion Imaging in Comparison with Quantitative Coronary Angiography and SPECT-Multicenter Prospective Trial. *Radiology*. 2018;286(2):461-70.
  6. George RT, Mehra VC, Chen MY, Kitagawa K, Arbab-Zadeh A, Miller JM, Matheson MB, Vavere AL, Kofoed KF, Rochitte CE, Dewey M, Yaw TS, Niinuma H, Brenner W, Cox C, Clouse ME, Lima JA, Di Carli M. Myocardial CT perfusion imaging and SPECT for the diagnosis of coronary artery disease: a head-to-head comparison from the CORE320 multicenter diagnostic performance study. *Radiology*. 2014;272(2):407–16.
  7. Celeng C, Leiner T, Maurovich-Horvat P, Merkely B, de Jong P, Dankbaar JW, van Es HW, Ghoshhajra BB, Hoffmann U, Takx RAP. Anatomical and Functional Computed Tomography for Diagnosing Hemodynamically Significant Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovascular imaging*. 2019;12(7 Pt 2):1316-25.
  8. George RT, Arbab-Zadeh A, Cerci RJ, Vavere AL, Kitagawa K, Dewey M, Rochitte CE, Arai AE, Paul N, Rybicki FJ, Lardo AC, Clouse ME, Lima JA. Diagnostic performance of combined noninvasive coronary angiography and myocardial perfusion imaging using 320-MDCT: the CT angiography and perfusion methods of the CORE320 multicenter multinational diagnostic study. *AJR American journal of roentgenology*. 2011;197(4):829–37.
  9. Bischoff B, Bamberg F, Marcus R, Schwarz F, Becker HC, Becker A, Reiser M, Nikolaou K. Optimal timing for first-pass stress CT myocardial perfusion imaging. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2013;29(2):435–42.
  10. Flohr T, Ohnesorge B. Heart rate adaptive optimization of spatial and temporal resolution for electrocardiogram-gated multislice spiral CT of the heart. *Journal of computer assisted tomography*. 2001;25(6):907–23.
  11. Flohr TG, McCollough CH, Bruder H, Petersilka M, Gruber K, Süß C, Grasruck M, Stierstorfer K, Krauss B, Raupach R, Primak AN, Küttner A, Achenbach S, Becker C,



- Kopp A, Ohnesorge BM. First performance evaluation of a dual-source CT (DSCT) system. *European radiology*. 2006;16(2):256-68.
12. Dewey M, Laule M, Krug L, Schnapauff D, Rogalla P, Rutsch W, Hamm B, Lembcke A. Multisegment and halfscan reconstruction of 16-slice computed tomography for detection of coronary artery stenoses. *Investigative radiology*. 2004;39(4):223-9.
  13. Dewey M, Teige F, Laule M, Hamm B. Influence of heart rate on diagnostic accuracy and image quality of 16-slice CT coronary angiography: comparison of multisegment and halfscan reconstruction approaches. *European radiology*. 2007;17(11):2829-37.
  14. Herzog C, Nguyen SA, Savino G, Zwerner PL, Doll J, Nielsen CD, Flohr TG, Vogl TJ, Costello P, Schoepf UJ. Does two-segment image reconstruction at 64-section CT coronary angiography improve image quality and diagnostic accuracy? *Radiology*. 2007;244(1):121-9.
  15. Verani MS, Mahmorian JJ, Hixson JB, Boyce TM, Staudacher RA. Diagnosis of coronary artery disease by controlled coronary vasodilation with adenosine and thallium-201 scintigraphy in patients unable to exercise. *Circulation*. 1990;82(1):80-7.
  16. Preuß D, Garcia G, Laule M, Dewey M, Rief M. Myocardial CT perfusion imaging for the detection of obstructive coronary artery disease: multisegment reconstruction does not improve diagnostic performance. *European radiology experimental*. 2022;6(1):5.
  17. Schnapauff D, Teige F, Hamm B, Dewey M. Comparison between the image quality of multisegment and halfscan reconstructions of non-invasive CT coronary angiography. *The British journal of radiology*. 2009;82(984):969-75.
  18. Dewey M, Muller M, Teige F, Schnapauff D, Schink T, Hamm B, Lembcke A. Multisegment and halfscan reconstruction of 16-slice computed tomography for assessment of regional and global left ventricular myocardial function. *Investigative radiology*. 2006;41(4):400-9.
  19. Sogaard MH, Linde JJ, Kuhl JT, Kelbaek H, Hove JD, Fornitz GG, Jorgensen TBS, Heitmann M, Kragelund C, Hansen TF, Abdulla J, Engstrom T, Jensen JS, Wiegandt YT, Hofsten DE, Kober LV, Kofoed KF. Value of Myocardial Perfusion Assessment With Coronary Computed Tomography Angiography in Patients With Recent Acute-Onset Chest Pain. *JACC Cardiovascular imaging*. 2018;11(11):1611-21.
  20. Bakhshi H, Meyghani Z, Kishi S, Magalhães TA, Vavere A, Kitslaar PH, George RT, Niinuma H, Reiber JHC, Betoko A, Matheson M, Rochitte CE, Di Carli MF, Cox C, Lima JAC, Arbab-Zadeh A. Comparative Effectiveness of CT-Derived Atherosclerotic

Plaque Metrics for Predicting Myocardial Ischemia. *JACC Cardiovascular imaging*. 2019;12(7 Pt 2):1367–76.

21. Pontone G, Baggiano A, Andreini D, Guaricci AI, Guglielmo M, Muscogiuri G, Fusini L, Fazzari F, Mushtaq S, Conte E, Calligaris G, De Martini S, Ferrari C, Galli S, Grancini L, Ravagnani P, Teruzzi G, Trabattoni D, Fabbiocchi F, Lualdi A, Montorsi P, Rabbat MG, Bartorelli AL, Pepi M. Stress Computed Tomography Perfusion Versus Fractional Flow Reserve CT Derived in Suspected Coronary Artery Disease: The PERFECTION Study. *JACC Cardiovascular imaging*. 2019;12(8 Pt 1):1487–97.

22. Andreini D, Mushtaq S, Pontone G, Conte E, Collet C, Sonck J, D'Errico A, Di Odoardo L, Guglielmo M, Baggiano A, Trabattoni D, Ravagnani P, Montorsi P, Teruzzi G, Olivares P, Fabbiocchi F, De Martini S, Calligaris G, Annoni A, Mancini ME, Formenti A, Magatelli M, Consiglio E, Muscogiuri G, Lombardi F, Fiorentini C, Bartorelli AL, Pepi M. CT Perfusion Versus Coronary CT Angiography in Patients With Suspected In-Stent Restenosis or CAD Progression. *JACC Cardiovascular imaging*. 2019.

23. Vavere AL, Simon GG, George RT, Rochitte CE, Arai AE, Miller JM, Di Carli M, Arbab-Zadeh A, Dewey M, Niinuma H, Laham R, Rybicki FJ, Schuijf JD, Paul N, Hoe J, Kuribayashi S, Sakuma H, Nomura C, Yaw TS, Kofoed KF, Yoshioka K, Clouse ME, Brinker J, Cox C, Lima JA. Diagnostic performance of combined noninvasive coronary angiography and myocardial perfusion imaging using 320 row detector computed tomography: design and implementation of the CORE320 multicenter, multinational diagnostic study. *Journal of cardiovascular computed tomography*. 2011;5(6):370-81.

24. Rochitte CE, George RT, Chen MY, Arbab-Zadeh A, Dewey M, Miller JM, Niinuma H, Yoshioka K, Kitagawa K, Nakamori S, Laham R, Vavere AL, Cerci RJ, Mehra VC, Nomura C, Kofoed KF, Jinzaki M, Kuribayashi S, de Roos A, Laule M, Tan SY, Hoe J, Paul N, Rybicki FJ, Brinker JA, Arai AE, Cox C, Clouse ME, Di Carli MF, Lima JA. Computed tomography angiography and perfusion to assess coronary artery stenosis causing perfusion defects by single photon emission computed tomography: the CORE320 study. *European heart journal*. 2014;35(17):1120-30.

25. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(16):1476–85.

26. Bongartz G, Golding SJ, Jurik AG, Leonardi M, van Meerten EvP, Geleijns J, Jessen KA, Panzer W, Shrimpton PC, Tosi G. European Guidelines on Quality Criteria for Computed Tomography [Internet]. 2000 [Datum des Abrufs: 21.04.2022]. Verfügbar auf: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/d229c9e1-a967-49de-b169-59ee68605f1a>.
27. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105(4):539–42.
28. Schuijf JD, Matheson MB, Ostovaneh MR, Arbab-Zadeh A, Kofoed KF, Scholte A, Dewey M, Steveson C, Rochitte CE, Yoshioka K, Cox C, Di Carli MF, Lima JAC. Ischemia and No Obstructive Stenosis (INOCA) at CT Angiography, CT Myocardial Perfusion, Invasive Coronary Angiography, and SPECT: The CORE320 Study. *Radiology*. 2020;294(1):61-73.
29. Kan H, Knol RJ, Lazarenko SV, Wondergem M, van der Zant FM. Occurrence of typical perfusion defects attributed to jailed or occluded side branch after ramus descendens anterior stenting in a patient cohort referred for 13NH3 myocardial PET/CT. *Nuclear medicine communications*. 2016;37(5):480-6.
30. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837–45.
31. Schuetz GM, Schlattmann P, Dewey M. Use of 3x2 tables with an intention to diagnose approach to assess clinical performance of diagnostic tests: meta-analytical evaluation of coronary CT angiography studies. *BMJ (Clinical research ed)*. 2012;345:e6717.
32. Leisenring W, Alonzo T, Pepe MS. Comparisons of predictive values of binary medical diagnostic tests for paired designs. *Biometrics*. 2000;56(2):345–51.
33. McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochemia medica*. 2012;22(3):276–82.
34. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2017.

35. Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez JC, Müller M. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*. 2011;12:77.
36. Stock C, Hielscher T. DTComPair: comparison of binary diagnostic tests in a paired study design. 2014.
37. Stevenson M. *epiR: Tools for the Analysis of Epidemiological Data*. 2017.
38. Halliburton SS, Stillman AE, Flohr T, Ohnesorge B, Obuchowski N, Lieber M, Karim W, Kuzmiak SA, Kasper JM, White RD. Do segmented reconstruction algorithms for cardiac multi-slice computed tomography improve image quality? *Herz*. 2003;28(1):20-31.
39. Pontone G, Guaricci AI, Palmer SC, Andreini D, Verdecchia M, Fusini L, Lorenzoni V, Guglielmo M, Muscogiuri G, Baggiano A, Rabbat MG, Cademartiri F, Strippoli GF. Diagnostic performance of non-invasive imaging for stable coronary artery disease: A meta-analysis. *International journal of cardiology*. 2020;300:276-81.
40. Steveson C, Schuijf JD, Vavere AL, Mather RT, Caton T, Mehra V, Betoko A, Cox C, Lima JA, George RT. The Effect of Heart Rate on Exposure Window and Best Phase for Stress Perfusion Computed Tomography: Lessons From the CORE320 Study. *Journal of computer assisted tomography*. 2017;41(2):242-8.
41. Trattner S, Halliburton S, Thompson CM, Xu Y, Chelliah A, Jambawalikar SR, Peng B, Peters MR, Jacobs JE, Ghesani M, Jang JJ, Al-Khalidi H, Einstein AJ. Cardiac-Specific Conversion Factors to Estimate Radiation Effective Dose From Dose-Length Product in Computed Tomography. *JACC Cardiovascular imaging*. 2018;11(1):64-74.
42. Lee AB, Nandurkar D, Schneider-Kolsky ME, Crossett M, Seneviratne SK, Cameron JD, Troupis JM. Coronary image quality of 320-MDCT in patients with heart rates above 65 beats per minute: preliminary experience. *AJR American journal of roentgenology*. 2011;196(6):W729-35.
43. Huang W, Xu Y, Lu D, Shi Y, Lu G. Single- versus multi-phase acquisition protocol for prospective-triggered sequential dual-source CT coronary angiography: comparison of image quality and radiation dose. *Clinical imaging*. 2015;39(4):597–602.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Daniel Preuß, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Diagnostische Genauigkeit der Multisegment- und Halbscan-Rekonstruktion der CT-Myokardperfusion zur Diagnostik der obstruktiven koronaren Herzerkrankung“ / „Diagnostic performance of multisegment and halfscan reconstruction of myocardial CT perfusion imaging for diagnosing obstructive coronary artery disease“ 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 Vorträge anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zur Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und zu Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Daniel Preuß hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation: Preuß D, Garcia G, Laule M, Dewey M, Rief M. Myocardial CT perfusion imaging for the detection of obstructive coronary artery disease: multisegment reconstruction does not improve diagnostic performance. *European radiology experimental*. 2022;6(1):5.

Beitrag im Einzelnen:

Nach Überlassung des Promotionsthemas durch den Erstbetreuer führte ich eine ausführliche Literaturrecherche durch und entwickelte anschließend selbstständig die Fragestellung und die genaue Methodik in Abstimmung mit meinen beiden Betreuern. Beide Schritte ermöglichten es mir eigenständig die Fig. 1 und 2 des Manuskriptes zu entwerfen. Ich rekonstruierte alle Ruhe- und Stress-CT-Rohdaten der beiden Primärstudien und analysierte sie allein als Erstauswerter auf einer Spezialworkstation. Ich organisierte und leitete die Konsensus-Sessions zur CT- Auswertung mit dem Zweitauswerter (=Zweitbetreuer). Die Fig. 3 sowie Supplementary Tables 3-5 des Manuskriptes entwarf ich selbstständig nach der Konsensus-Auswertung der CTP. Nach dem Zusammentragen der vorhandenen Daten der Primärstudien (Patient\*innenakten, RIS/PACS, Studienprotokolle, Publikationen) entwarf ich eigenständig die Tabelle 1 und 2 sowie die Supplementary Table 1 des Manuskriptes. Für sämtliche im Manuskript beschriebenen Analysen diskutierte ich die Test-Verfahren mit dem Statistiker und arbeitete die Daten so auf, dass der Statistiker in meinem Auftrag den Großteil der Tests durchführen konnte. Aus den Berechnungen des Statistikers entwarf ich allein die Fig. 4, die Tabellen 3-5 sowie die Supplementary Tables 6-8 des Manuskriptes. Die Fig. 5 des Manuskriptes erstellte ich eigenständig aus den Rohdaten der Strahlendosis. Nachdem ich die Ergebnisse zusammen mit dem Erst- und Zweitbetreuer interpretiert hatte, schrieb ich selbstständig den vollständigen Entwurf des Manuskriptes und führte alle internen und initialen externen Revisionen desselben durch. Das Einreichen des Manuskriptes beim Journal wurde von mir geleitet und ich beantwortete und diskutierte eigenständig alle Fragen und Kommentare des Chef-Editors und der drei Reviewer des Journals während des Publikationsprozesses. Daraus ergab sich meine zusätzliche Analyse des Scan-timings der CT-Perfusion, aus welcher ich die Supplementary Table 2 des Manuskriptes entwarf.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## Auszug aus der Journal Summary List

Das Journal *European Radiology Experimental* wurde Mitte des Jahres 2017 aufgelegt und ist das jüngste peer-reviewed Journal der European Society of Radiology des Fachgebietes "Radiology, Nuclear Medicine and Medical Imaging". Dieses Journal erfüllt alle 24 Qualitätskriterien der „Web of Science Core Collection“ und wird somit bereits im „Emerging Sources Citation Index“ gelistet. Neben der Erfüllung von vier Impact-Kriterien ist dies die Voraussetzung für die Listung des Journals im „Science Citation Index Expanded“ und damit zur Berechnung eines Impact-Factors (berechnet als: Veröffentlichungen der letzten 2 Jahre/ Zitierungen der letzten 2 Jahre). Durch die erst kürzlich erfolgte Auflegung von *European Radiology Experimental* steht ein Impact-Factor für das Jahr 2019 leider noch nicht zur Verfügung. Im Gegensatz dazu erfüllt das Journal bereits die Voraussetzungen für die Berechnung eines Impact-Scores aus den Scopus Daten (berechnet als: Veröffentlichung der letzten 2 Jahre/ Zitierungen des letzten Jahres) und folglich für die Listung im SCImago-Journal Ranking. In diesem Ranking ist das Journal im Jahr 2019 bereits im 2. Quartil und seit dem Jahr 2020 im 1. Quartil des Fachgebietes platziert.

### Auszug aus dem SCImago-Journal Ranking 2019

Quelle: <https://www.scimagojr.com/journalrank.php?category=2741&area=2700&year=2019&type=j>

Rank	Title	SJR	SJR Quartile	H index	Total Docs. (2019)	Total Docs. (3years)	Total Refs.	Total Cites (3years)	Citable Docs. (3years)	Cites / Doc. (2years)
1	JACC: Cardiovascular Imaging	4,902	Q1	132	442	890	8811	3877	362	4,56
2	Medical Image Analysis	3,877	Q1	143	148	369	8270	5051	333	15,97
3	Cancer Treatment Reviews	3,619	Q1	142	70	385	5772	3474	379	8,93
4	Journal of the American Society of Echocardiography	3,567	Q1	139	205	536	4875	2293	360	3,80
5	nj Breast Cancer	3,545	Q1	30	46	90	1906	564	86	5,03
6	Radiology	2,986	Q1	307	551	1591	11607	9310	1205	5,35
7	Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance	2,934	Q1	102	77	546	2851	1572	307	5,67
8	Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging	2,904	Q1	37	133	285	7640	1295	220	4,07
9	Ultrasound in Obstetrics and Gynecology	2,855	Q1	151	285	902	7169	3165	570	3,32
10	Circulation: Cardiovascular Imaging	2,807	Q1	109	226	602	2595	1889	366	2,81
11	Investigative Radiology	2,564	Q1	119	100	293	3868	1561	293	5,34
12	European Heart Journal Cardiovascular Imaging	2,543	Q1	101	255	807	4815	2435	536	2,67
13	Human Brain Mapping	2,216	Q1	199	392	1121	28940	5564	1117	4,71
14	Photoacoustics	2,171	Q1	37	32	69	2095	451	68	6,30
15	European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging	2,117	Q1	168	329	888	11455	4477	725	5,01
16	International Journal of Radiation Oncology Biology Physics	2,096	Q1	257	573	1779	13316	6035	1212	3,16
17	Journal of Nuclear Medicine	2,013	Q1	221	363	1256	9057	6029	1096	4,56
18	Radiotherapy and Oncology	2,003	Q1	163	372	1003	12365	4528	935	4,26
19	Radiographics	1,816	Q1	181	153	492	7355	2113	386	4,00
20	NeuroImage: Clinical	1,795	Q1	77	490	968	30745	4523	967	4,69
21	Journal of Endovascular Therapy	1,776	Q1	105	137	402	2887	1003	321	2,37
22	Magnetic Resonance in Medicine	1,751	Q1	232	502	1499	20949	5863	1478	3,85
23	Gastrointestinal Endoscopy	1,597	Q1	210	471	1671	7998	4430	1149	2,84
24	European Radiology	1,579	Q1	157	757	1689	24269	6977	1656	4,08
25	American Journal of Neuroradiology	1,557	Q1	185	394	1321	9699	4105	1115	2,88
26	Journal of Magnetic Resonance Imaging	1,535	Q1	166	395	1045	15265	4038	1009	3,95
27	Ultrasonics Sonochemistry	1,493	Q1	140	478	1329	23758	9238	1320	6,77
28	European urology oncology	1,475	Q1	26	119	80	2563	150	61	1,88
29	Journal of Cardiovascular Computed Tomography	1,468	Q1	55	73	291	2209	821	246	2,41
30	Advanced Structural and Chemical Imaging	1,385	Q1	18	5	47	168	152	46	3,82
31	NMR in Biomedicine	1,374	Q1	119	162	498	10265	1638	485	3,20
32	Brain Imaging and Behavior	1,325	Q1	55	158	444	9278	1506	443	3,16
33	Cancer Medicine	1,315	Q1	65	729	1250	28970	4567	1240	3,52
34	Clinical and Translational Radiation Oncology	1,297	Q1	23	86	110	3245	355	108	3,26

35 American Journal of Roentgenology	1,287	Q1	203	498	1479	14186	4027	1236	2.63
36 Digestive Endoscopy	1,278	Q1	62	198	504	3249	1183	273	2.28
37 Medical Physics	1,275	Q1	189	555	1714	20491	5583	1654	3.36
38 Neurophotonics	1,262	Q1	39	57	199	2794	701	188	2.62
39 Acta Oncologica	1,210	Q1	107	283	801	9231	2255	636	3.01
40 Seminars in Radiation Oncology	1,202	Q1	96	42	131	2656	397	119	3.85
41 Practical Radiation Oncology	1,178	Q1	40	172	391	3482	935	362	2.44
42 Physics in Medicine and Biology	1,143	Q1	198	570	1750	22606	5676	1739	3.18
43 Psychiatry Research - Neuroimaging	1,131	Q1	112	116	408	6767	1038	405	2.22
44 Clinical Oncology	1,117	Q1	80	150	459	5426	967	308	2.12
45 European Journal of Radiology	1,082	Q1	119	355	1078	11267	3185	1041	2.63
46 Insights into Imaging	1,053	Q1	47	121	205	5908	819	204	4.05
47 Computerized Medical Imaging and Graphics	1,035	Q1	82	57	182	2542	873	176	5.12
48 Radiation Oncology	1,035	Q1	78	244	614	8238	1809	610	2.83
49 Brain Topography	1,028	Q1	76	75	215	4703	583	213	2.74
50 EJNMMI Physics	1,012	Q1	25	32	99	880	297	98	2.43
51 Seminars in Nuclear Medicine	978	Q1	91	60	172	3688	538	136	2.90
52 Journal of the American College of Radiology	977	Q1	64	411	1316	8761	2342	1044	1.91
53 Radiation Research	972	Q1	128	131	419	4387	1062	398	2.42
54 Journal of Digital Imaging	967	Q1	63	122	287	3190	1085	267	4.32
55 Academic Radiology	954	Q1	100	304	708	7882	1487	572	2.12
56 Clinical Neuroradiology	946	Q1	31	98	235	2487	457	191	1.90
57 EJNMMI Research	945	Q1	43	117	297	3832	811	289	2.59
58 Journal of Vascular and Interventional Radiology	942	Q1	137	402	1061	6677	1978	691	1.81
59 Cancer Imaging	939	Q1	52	91	122	2977	366	122	2.54
60 Catheterization and Cardiovascular Interventions	918	Q1	120	501	1541	9162	2395	1184	1.58
61 Breast Cancer	912	Q1	55	96	323	2877	760	308	2.55
62 Strahlentherapie und Onkologie	909	Q1	72	145	437	3769	863	345	1.99
63 Neuroradiology	906	Q1	97	168	440	4862	1013	386	1.97
64 Molecular Imaging and Biology	904	Q1	71	136	330	5073	947	320	2.64
65 Fetal Diagnosis and Therapy	897	Q1	64	117	271	3111	510	260	2.07
66 Physica Medica	887	Q1	51	279	761	9776	1871	750	2.51
67 Korean Journal of Radiology	885	Q1	64	153	357	6430	1078	324	3.00
68 Surgery Research and Practice	878	Q1	9	0	12	0	30	12	6.00
69 Journal of Neuroimaging	868	Q1	66	97	257	3579	583	256	2.40
70 Advances in Radiation Oncology	848	Q1	25	98	223	2700	446	218	1.97
71 Journal of Thoracic Imaging	845	Q1	59	70	179	2613	388	156	2.06
72 Ultraschall in der Medizin	839	Q1	59	83	221	2155	604	185	2.88
73 Annals of Nuclear Medicine	836	Q1	61	111	262	3116	631	257	2.59
74 Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology	835	Q1	124	237	1181	11639	5522	1181	4.65
75 Radiation Oncology Journal	829	Q2	24	38	127	1035	267	127	2.11
76 Abdominal Radiology	821	Q2	76	488	1091	13601	2174	1056	2.06
77 Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology, and Medicine	819	Q2	65	68	191	2291	451	186	1.83
78 Brachytherapy	815	Q2	51	118	414	3668	705	401	1.69
79 Journal of Medical Imaging	798	Q2	35	113	400	4148	1026	391	2.52
80 Magnetic Resonance in Medical Sciences	794	Q2	41	52	166	932	283	140	1.78
81 Magnetic Resonance Imaging	792	Q2	115	266	611	10704	1452	600	2.15
82 Ultrasound in Medicine and Biology	792	Q2	139	312	882	12316	2173	857	2.54
83 Ultrasonography	786	Q2	28	36	118	1214	345	111	2.85
84 Congenital Heart Disease	783	Q2	46	160	351	4080	612	331	1.64
85 Neuroimaging Clinics of North America	783	Q2	59	60	184	2832	359	136	2.09
86 Dentomaxillofacial Radiology	768	Q2	76	101	236	2710	452	224	1.81
87 British Journal of Radiology	766	Q2	110	353	1173	13902	2656	1142	2.17
88 Japanese Journal of Clinical Oncology	758	Q2	89	210	567	5497	1142	529	1.74
89 International Journal of Cardiovascular Imaging	755	Q2	59	251	662	7008	1233	648	1.89
90 Clinical Radiology	740	Q2	97	283	751	7819	1517	673	2.03
91 Interventional Neuroradiology	740	Q2	38	120	343	2206	536	330	1.45
92 Journal of Clinical Densitometry	740	Q2	70	66	229	2421	417	193	1.83
93 Journal of Neuroradiology	727	Q2	45	60	185	1724	317	142	1.69
94 Clinical Research in Cardiology Supplements	716	Q2	14	9	13	325	31	11	2.64
95 Journal of Radiation Research	715	Q2	63	120	340	3284	766	333	1.98
96 Cardiovascular Ultrasound	705	Q2	49	32	102	926	192	102	2.07
97 Journal of Nuclear Cardiology	699	Q2	87	351	920	6682	1125	550	1.12
98 Radiologic Clinics of North America	693	Q2	84	94	268	4167	465	213	1.84
99 Molecular Imaging	692	Q2	63	17	83	786	198	72	2.38
<b>100 European radiology experimental</b>	<b>686</b>	<b>Q2</b>	<b>20</b>	<b>49</b>	<b>73</b>	<b>511</b>	<b>176</b>	<b>71</b>	<b>2.41</b>



## Druckexemplar der Publikation

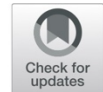
Preuß et al. *European Radiology Experimental* (2022) 6:5  
<https://doi.org/10.1186/s41747-021-00256-8>

European Radiology  
Experimental

## ORIGINAL ARTICLE

## Open Access

# Myocardial CT perfusion imaging for the detection of obstructive coronary artery disease: multisegment reconstruction does not improve diagnostic performance



Daniel Preuß<sup>1</sup>, Gonzalo Garcia<sup>1</sup>, Michael Laule<sup>2</sup>, Marc Dewey<sup>1</sup> and Matthias Rief<sup>1\*</sup> 

## Abstract

**Background:** Multisegment reconstruction (MSR) was introduced to shorten the temporal reconstruction window of computed tomography (CT) and thereby reduce motion artefacts. We investigated whether MSR of myocardial CT perfusion (CTP) can improve diagnostic performance in detecting obstructive coronary artery disease (CAD) compared with halfscan reconstruction (HSR).

**Methods:** A total of 134 patients (median age 65.7 years) with clinical indication for invasive coronary angiography and without cardiac surgery prospectively underwent static CTP. In 93 patients with multisegment acquisition, we retrospectively performed both MSR and HSR and searched both reconstructions for perfusion defects. Subgroups with known ( $n = 68$ ) or suspected CAD ( $n = 25$ ) and high heart rate ( $n = 30$ ) were analysed. The area under the curve (AUC) was compared applying DeLong approach using  $\geq 50\%$  stenosis on invasive coronary angiography as reference standard.

**Results:** Per-patient analysis revealed the overall AUC of MSR (0.65 [95% confidence interval 0.53, 0.78]) to be inferior to that of HSR (0.79 [0.69, 0.88];  $p = 0.011$ ). AUCs of MSR and HSR were similar in all subgroups analysed (known CAD 0.62 [0.45, 0.79] versus 0.72 [0.57, 0.86];  $p = 0.157$ ; suspected CAD 0.80 [0.63, 0.97] versus 0.89 [0.77, 1.00];  $p = 0.243$ ; high heart rate 0.46 [0.19, 0.73] versus 0.55 [0.33, 0.77];  $p = 0.389$ ). Median stress radiation dose was higher for MSR than for HSR (6.67 mSv versus 3.64 mSv,  $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** MSR did not improve diagnostic performance of myocardial CTP imaging while increasing radiation dose compared with HSR.

**Trial registration:** CORE320: [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) NCT00934037, CARS-320: NCT00967876.

**Keywords:** Coronary artery disease, Coronary angiography, Multidetector computed tomography, Myocardial perfusion imaging, Sensitivity and specificity

\* Correspondence: [matthias.rief@charite.de](mailto:matthias.rief@charite.de)

<sup>1</sup>Department of Radiology, Charité—Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Campus Mitte, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany  
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) under exclusive licence to European Society of Radiology. 2022 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

### Key points

- Overall per-patient diagnostic performance of multi-segment reconstruction (MSR) of myocardial computed tomography perfusion was inferior to halfscan reconstruction (HSR) for detecting obstructive coronary artery disease (CAD).
- MSR also did not improve the diagnostic performance in terms of area under the curve in any patient subgroup analysed (CAD status, high heart rate).
- The radiation dose of MSR was higher than that of HSR.

### Background

The latest American and European guidelines [1, 2] still do not include myocardial computed tomography perfusion (CTP) for noninvasive imaging of patients with suspected or known coronary artery disease (CAD) before invasive coronary angiography (ICA). However, recent studies suggest that CTP has higher diagnostic performance than single-photon emission tomography [3] and the same as magnetic resonance imaging [4] for detecting obstructive CAD. Evidence from meta-analyses shows an added benefit of static and dynamic CTP when combined with coronary computed tomography angiography (CTA), allowing accurate anatomical and functional assessment of the coronary arteries [5, 6]. Stress imaging is generally part of CTP acquisition protocols and is performed to induce hyperaemia and thus demarcate relative myocardial perfusion defects indicative of obstructive CAD [5]. However, an undesired effect is an increase in heart rate, and CTA research suggests that the temporal reconstruction window of halfscan reconstruction (HSR) may not be short enough to accurately detect stenosis and avoid motion artefacts of the coronary arteries [7, 8] for heart rates > 65 beats per minute (bpm).

Technically, HSR uses partial scan raw data of approximately half a gantry rotation, generating a temporal reconstruction window that corresponds to that partial gantry rotation time [7–11]. A shorter temporal reconstruction window can also be generated by acquiring several heart beats (segments) and using the partial scan raw data of all segments in multisegment reconstruction (MSR). This improves the per-segment temporal reconstruction window of MSR compared with HSR by up to the same factor as the number of segments acquired [7–11] at the cost of a higher radiation dose.

A few prospective studies show that MSR improves CTA image quality of coronary arteries compared to HSR in patients with high heart rates [7, 8, 12]. In terms of diagnostic performance of CTA in the diagnostic evaluation of CAD [7, 8, 12] or myocardial function [13], available studies revealed that MSR had higher [7, 12] or

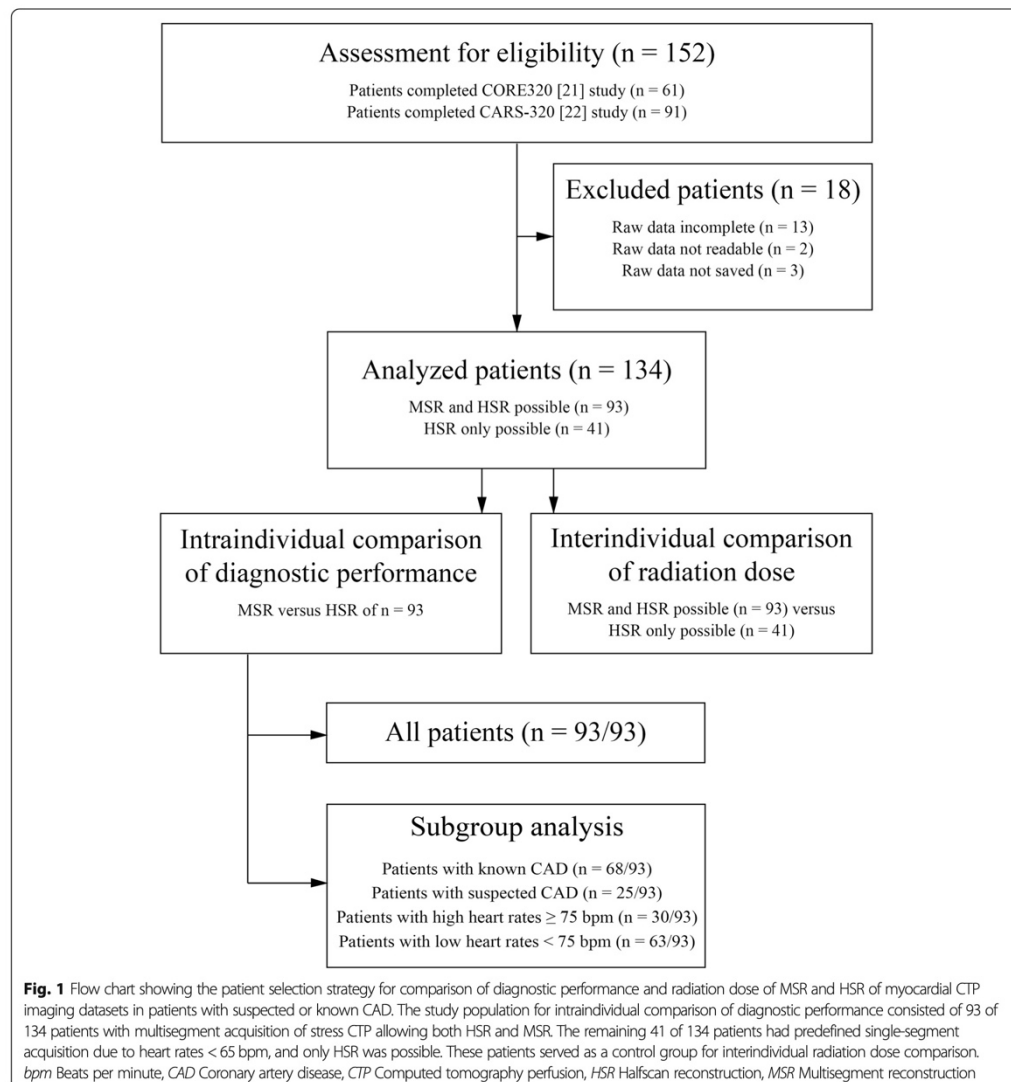
the same [8, 13] diagnostic performance compared to HSR. Although, with the much faster gantry rotation speed available today, the temporal reconstruction window of HSR may be short enough to avoid motion artefacts and accurately detect perfusion defects in CTP, recent studies [14–16] still used MSR assuming superior diagnostic performance for this method in myocardial CTP as demonstrated in CTA and myocardial function. On the other hand, preferring HSR over MSR [17–19] is also not evidence-based as the diagnostic performance of MSR and HSR in myocardial CTP has not yet been compared before.

Thus, the primary objective of the present analysis was to investigate whether MSR of myocardial CTP imaging can improve diagnostic performance in the detection of obstructive CAD compared with HSR.

### Methods

#### Study design and population

The current study is a retrospective single-centre substudy of patients prospectively enrolled in two studies: multicentre CORE320 ([20, 21], [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov): NCT00934037) and single-centre CARS-320 ([22], NCT00967876). Both primary studies and this substudy were approved by the institutional ethics committee, and patients gave written informed consent for enrolment in the primary study and use of their data for secondary analysis. The study designs of the primary studies have been reported in detail before [20, 22] and their primary objectives along with detailed inclusion and exclusion criteria are given in Supplementary Table S1. Patient enrolment was conducted consecutively at Charité University Hospital Berlin between April 2009 and November 2011 (no randomisation or double inclusion). The inclusion criterion for the current substudy was completion of either the CORE320 or the CARS-320 study. The exclusion criterion was no availability of the full myocardial CTP raw dataset (Fig. 1). All patients underwent coronary CTA (not considered in the current analysis) and myocardial CTP followed by quantitative ICA (no randomisation). In the primary studies, a heart rate of  $\geq 65$  bpm was the cut-off for multisegment acquisition (vendor preset), and patients were analysed using MSR only. In the current substudy, we performed both MSR and HSR of myocardial CTP in patients with multisegment acquisition and compared the diagnostic performance of the two reconstruction techniques. Patients with single-segment acquisition were included to compile the control group for interindividual comparison of radiation dose with that of the multisegment acquisition group, as estimating radiation dose of HSR from the multisegment acquisition raw data may be inaccurate (Fig. 1). As predictive values depend on disease prevalence, and patients with known CAD of the present analysis represent a high-risk group for having obstructive CAD, we analysed the diagnostic performance of MSR and HSR separately for the two subgroups, *i.e.*, patients with



known or suspected CAD. Furthermore, we analysed subgroups of patients with high heart rate ( $\geq 75$  bpm) and low heart rate ( $< 75$  bpm) as previous coronary CTA research indicates that the image quality of HSR decreases with heart rates  $\geq 75$  bpm (Fig. 1) [7, 23].

#### CT acquisition, reconstruction, and reading

Details of the CTP acquisition protocols are provided in Table 1 and have been reported before [22, 24]. In brief,

contrast-enhanced static CTP imaging was performed on a 320-row CT scanner (Aquilion ONE, Canon Medical Systems; former Toshiba Medical Systems) with a 350-ms gantry rotation time and a detector width of 0.5 mm. As the primary studies were planned independently from each other, and the maximum cumulative radiation dose of all CT examinations in the CORE320 study was capped to 25.5 mSv [20], the acquisition protocols of the primary studies slightly differ from each other (Table 1).

**Table 1** Myocardial computed tomography perfusion raw data acquisition protocol

Parameter	Primary study	
	CORE320 [24]	CARS-320 [22]
Tube voltage (kV)	120	120
Tube current (mA)		
Body mass index <sup>a</sup>		
Women		
≤ 20	270	200
20 ≤ 25	300	250
25 ≤ 30	300	300
30 ≤ 33	300	350
33 ≤ 36	300	400
36 ≤ 40	300	450
Men		
≤ 20	300	250
20 ≤ 25	350	300
25 ≤ 30	350	350
30 ≤ 33	350	400
33 ≤ 36	350	450
36 ≤ 40	350	500
ECG-gated tube current modulation	off	off
Target of acquisition window (%)	85	85
Acquisition window (%)	20	20
Contrast agent		
Volume (mL), (flow [mL/s])		
Weight		
< 60 kg	50 (4.0)	50 (4.0)
60 ≤ 70 kg	60 (4.5)	60 (5.0)
70 ≤ 80 kg	60 (5.0)	60 (5.0)
80 ≤ 100 kg	60 (5.0)	70 (5.0)
> 100 kg	70 (5.0)	70 (5.0)
Acquisition kick-off (bolus tracking)	300 HU in the descending aorta	200 HU in the descending aorta
Number of scanned segments		
Heart rate (beats per minute)		
< 65	1	1
65 ≤ 80	2	2
80 ≤ 118	2	3
118 ≤ 155	2	4
Temporal order of CTP imaging	Stress imaging after rest imaging	Stress imaging after rest imaging
Time interval between rest and stress imaging (min)	20	20
Vasodilator in stress imaging (flow [μg/kg/min])	Adenosine (140)	Adenosine (140)

ECG Electrocardiogram, CTP Computed tomography perfusion, HU Hounsfield units. <sup>a</sup>Calculated as  $\frac{\text{weight in kg}}{(\text{height in m})^2}$

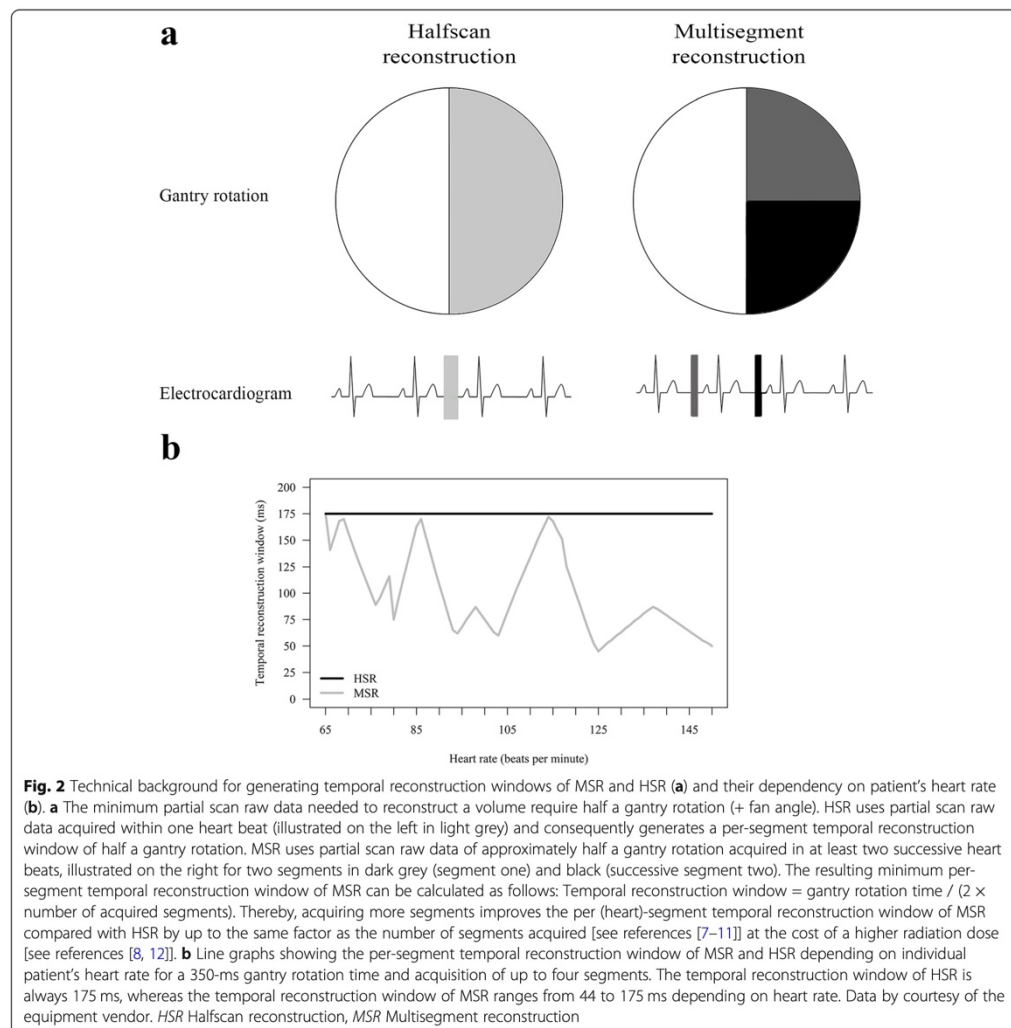
In patients with heart rates < 65 bpm, a single segment was scanned (vendor preset). Patients with heart rates ≥ 65 bpm underwent a capped two-segment acquisition when they were included in the CORE320 study [24]

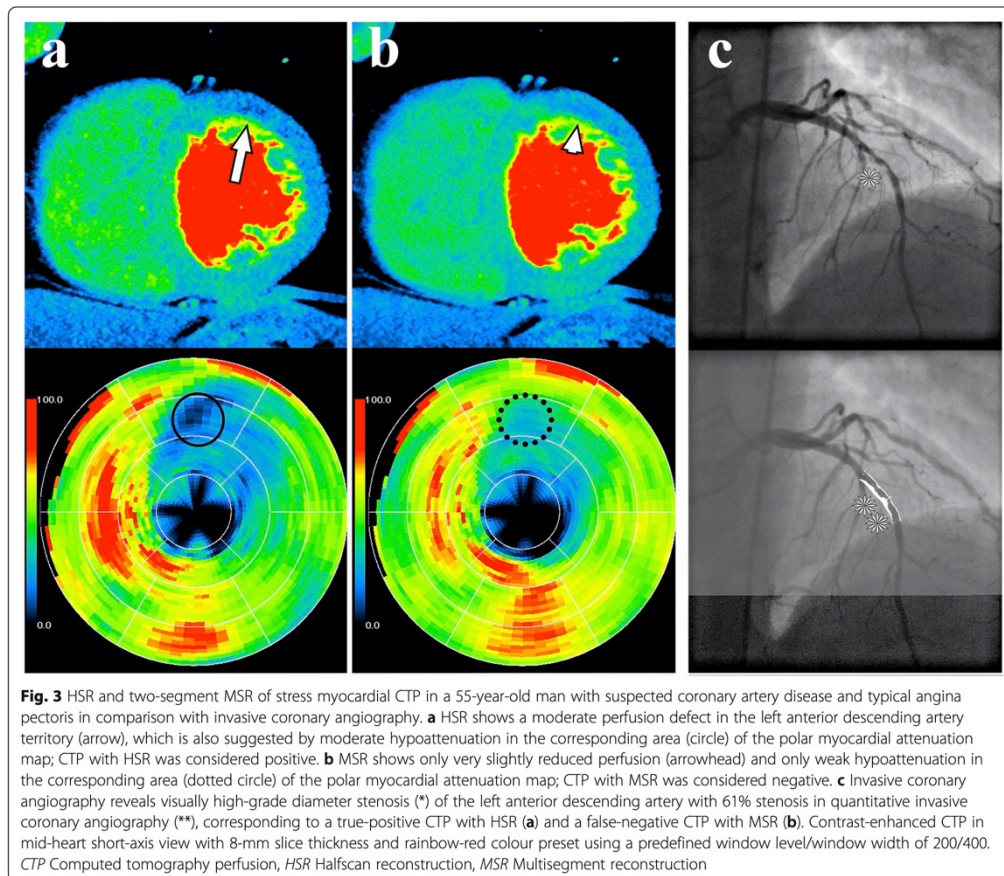
and adaptive multisegment acquisition of up to four segments in the CARS-320 study (vendor preset) [22].

If multiple segments were acquired for stress CTP imaging, we performed both MSR of all available

consecutive segments and HSR of the first segment, resulting in a temporal reconstruction window of 175 ms for HSR and of down to 44 ms (median 87 ms, interquartile range 69–128) for MSR (Fig. 2) when up to four segments were acquired [8–11]. HSR was consistently used for rest CTP. We applied a myocardial CTP kernel (FC03) and an iterative reconstruction algorithm (AIDR3D-standard). Further reconstruction parameters were previously described [22]. Reconstructed volumes were read on a dedicated research workstation with software version 4.71GR002, Canon Medical Systems (Otagawa, Japan), using 3-mm intervals of 8-mm-thick cardiac short-axis

views [22] in rainbow red colour (assigning CT attenuations to colours ranging from low attenuation (black), to intermediate (green), to high attenuation (red)) (Fig. 3). Two readers (M.R., radiologist, 10 years of experience in cardiovascular imaging, and D.P., physician, 2 years of experience in cardiovascular imaging) blinded to clinical information, coronary anatomy, and results of the CTA and reference test independently assessed images in random order. Each myocardial segment was visually judged (qualitative analysis [24]) in an intent-to-diagnose approach [25] to detect stress-induced, fixed, or partially reversible perfusion defects with additional use of the





myocardial attenuation map and the transmural perfusion ratio ( $< 0.99$ ) as semiquantitative parameters [22, 24]. Subsequently, each segment was classified according to readers' rating confidence: definitely no perfusion defect, most likely no perfusion defect, possibly no perfusion defect, probably no perfusion defect, non-diagnostic, probably a perfusion defect, possibly a perfusion defect, most likely a perfusion defect, and definitely a perfusion defect. Differences between the two readers were solved in a consensus session. The American Heart Association's 17-segment myocardial model was used [26]. Thereafter, readers were unblinded only to the patient's individual coronary CT anatomy: perfusion defects were manually assigned to their culprit supplying arteries (right anterior descending, left anterior descending, left circumflex artery, and, if present, ramus intermedius) using the thin-sliced rest CTP images (which also served as coronary CTA dataset in the primary studies). A perfusion defect possibly

caused by left main artery stenosis (50%) was assigned to one of the anatomic downstream coronary arteries. As scan timing is crucial for differentiating ischemic from normal myocardium in static myocardial perfusion during arterial contrast medium first pass [27–29], we compared CT attenuation in the left ventricle, ascending aorta, and proximal or distal descending aorta to estimate the contrast bolus phase in which the images were acquired.

#### Reference: quantitative invasive coronary angiography

A diameter stenosis of  $\geq 50\%$  detected on quantitative ICA served as the common predefined reference standard [20, 22]. To consider functional relevance [16], we additionally used a  $\geq 70\%$  diameter stenosis detected on ICA as secondary reference standard. ICA was conducted in clinical standard technique [20, 22]. The degree of coronary artery stenosis was assessed by the principal investigators of these studies in an intent-to-

diagnose approach. They were cardiologists with at least 5 years of experience in performing ICA and were blinded to the results of CTA and CTP. However, clinical information was available to them in a clinical setting.

#### Statistical analysis

In contrast to the primary studies [20, 22], an additional power analysis was not conducted for this retrospective substudy. The AUC represents the readers' confidence in the identification of perfusion defects caused by stenosis in the supplying artery. AUCs were calculated and compared using DeLong et al.'s approach [30]. To avoid overestimation of diagnostic performance, an analysis should include 'non-diagnostic' segments as well [25], and we think they should not be considered negative but positive (intent-to-diagnose approach). Consequently, a diagnostic confidence rating of non-diagnostic or higher for the presence of a perfusion defect was used to estimate sensitivity, specificity, and predictive values. Thereby, the threshold for a positive myocardial segment in CTP was clinically set and was not derived from AUC. The proportions were calculated with 95% confidence intervals for unclustered data [31] and compared using McNemar's and Leisenring et al.'s methods [32]. We performed Cohen- $\kappa$  statistics and additionally calculated raw agreement to assess inter-reader correlation. An unweighted  $\kappa > 0.90$  was interpreted to indicate almost perfect agreement [33]. Patient characteristics, bolus timing data, and radiation doses were compared with Student's paired or unpaired  $t$ -, Mann-Whitney  $U$ , Wilcoxon's signed-rank,  $\chi^2$ , or Fisher's exact test, as appropriate. Values of  $p < 0.050$  were regarded as statistically significant. Statistical analysis was conducted by G.G. using the open-source software 'R', version 3.4.1 [34] with the 'pROC\_1.10.0' [35], 'DTCom-Pair\_1.0.3' [36], and 'epiR\_0.9-91' [37] packages.

## Results

#### Patient characteristics

A total of 134 patients were included in this study (Fig. 1). The population for comparing diagnostic performance of MSR and HSR of myocardial CTP consisted of 93 of 134 patients with multisegment acquisition of stress CTP, allowing application of both reconstruction methods. The remaining 41 of 134 patients had single-segment acquisition and only HSR was possible. These patients served as a control group for interindividual radiation dose comparison. Detailed patient characteristics are given in Table 2. Median age of all 134 patients was 65.7 years (interquartile range 55.9–70.2); 73% were men (98 of 134) and 66% of the patients (89 of 134) presented with a previous percutaneous coronary intervention. Among all analysed patients, 60% (80 of 134) and 27% (36 of 134) were diagnosed with at least one  $\geq 50\%$  and

$\geq 70\%$  coronary vessel stenosis in the study ICA, respectively. One patient had obstructive CAD in the left main artery and corresponding perfusion defects in both the left anterior descending and the left circumflex artery. Serious adverse events occurred in two patients (one coronary dissection during ICA and one intracerebral bleeding after ICA). The median time interval between CTP and ICA was 24 h 02 min (range 1 h 35 min to 28 days 4 h 38 min).

#### Diagnostic performance of MSR and HSR of myocardial CTP

Scan timing of static CTP was optimal to diagnose perfusion defects (Supplementary Table S2) [27]. Overall agreement between the two readers in identifying myocardial segments positive for perfusion defects was almost perfect in both per-patient (Cohen  $\kappa$  0.94, raw agreement 96.9%) and per-territory analysis (0.97, 97.1%, respectively). Figure 3 shows a representative patient example juxtaposing stress CTP reconstructions (MSR and HSR) and the corresponding ICA images. We directly compare the results of MSR and HSR of myocardial CTP in the per-patient and per-territory analysis in relation to quantitative ICA in Supplementary Table S3. Additionally, direct comparison of the results of MSR and HSR of myocardial CTP by patient subgroup is presented in Supplementary Table S4 (per-patient) and in Supplementary Table S5 (per-territory). As one of the 93 patients we compared had no right coronary artery and 14 patients had a ramus intermedius, the 93 patients had a total of 292 myocardial artery territories that we analysed (left anterior descending artery territory,  $n = 93$ ; left circumflex artery territory,  $n = 93$ ; right coronary artery territory,  $n = 92$ ; ramus intermedius territory,  $n = 14$ ).

The AUC of MSR was inferior to that of HSR on the per-patient level (93 patients; MSR 0.65 [95% confidence interval lower, upper 0.53, 0.78]; HSR 0.79 [0.69, 0.88];  $p = 0.011$ ) using 50% vessel stenosis detected in quantitative ICA as reference (Table 3, Fig. 4). Results of subgroup analysis including the diagnostic performance of MSR and HSR in patients with known CAD (68 of 93 patients), suspected CAD (25 of 93 patients), high heart rates  $\geq 75$  bpm (30 of 93 patients), and low heart rates (63 of 93 patients) using 50% vessel stenosis detected in ICA as reference are presented in Table 4 (per-patient) and Table 5 (per-territory). Per-patient AUC of MSR and HSR was similar in patients with known CAD (MSR 0.62 [0.45, 0.79]; HSR 0.72 [0.57, 0.86];  $p = 0.157$ ) and in patients with suspected CAD (MSR 0.80 [0.63, 0.97]; HSR 0.89 [0.77, 1.00];  $p = 0.243$ ) (Table 4). In addition, per-patient AUC of MSR and HSR was similar in patients with high heart rates (MSR 0.54 [0.27, 0.81]; HSR 0.55 [0.33, 0.77];  $p = 0.611$ ) whereas per-patient AUC of MSR was found to be inferior to that of HSR in patients

**Table 2** Characteristics of the 134 patients analysed in this study

Characteristic	All patients (n = 134)	Diagnostic performance comparison and radiation dose index group (n = 93) <sup>c</sup>	Radiation dose control group (n = 41) <sup>c</sup>	p-value
Age (years) <sup>a</sup>	65.7 (55.9–70.2)	62.9 (54.5–70.0)	67.1 (64.4–70.1)	0.013
Men	73 (98)	69 (64)	83 (34)	0.090
Body mass index <sup>a, b</sup>	26.8 (25.2–30.0)	27.0 (25.4–30.4)	26.3 (24.7–29.3)	0.163
Dyslipidaemia	69 (93)	69 (64)	71 (29)	0.825
Arterial hypertension	80 (107)	81 (75)	78 (32)	0.730
Diabetes mellitus	27 (36)	24 (22)	34 (14)	0.207
Clinical presentation				
Typical angina	24 (32)	22 (20)	29 (12)	0.331
Atypical angina	27 (36)	25 (23)	32 (13)	0.401
Nonspecific chest pain	20 (27)	22 (20)	17 (7)	0.556
No chest pain	29 (39)	32 (30)	22 (9)	0.226
Positive stress test				
Electrocardiography	7 (9)	6 (6)	7 (3)	0.494
Echocardiography	14 (19)	11 (10)	22 (9)	0.087
Magnetic resonance perfusion imaging	17 (23)	16 (15)	20 (8)	0.632
Single-photon emission computed tomography	36 (48)	39 (36)	29 (12)	0.294
Pretest CAD status				
Prevalence of CAD				
Suspected or no obstructive disease	29 (39)	27 (25)	34 (14)	0.394
One-vessel disease	31 (42)	31 (29)	32 (13)	0.952
Two-vessel disease	22 (29)	24 (22)	17 (7)	0.394
Three-vessel disease	16 (22)	16 (15)	17 (7)	0.892
Four-vessel disease	1 (2)	2 (2)	0 (0)	0.999
Stress CTP parameters				
Contrast medium dose (ml) <sup>a</sup>	60 (60–70)	60 (60–70)	60 (60–70)	0.130
Heart rate (bpm) <sup>a</sup>	66.4 (61.5–74.5)	70.7 (64.9–76.4)	58.0 (53.3–64.1)	0.001
2-segment MSR	63 (84)	90 (84)	0 (0)	< 0.001
3-segment MSR	7 (9)	10 (9)	0 (0)	0.057
Per-segment temporal reconstruction window (ms) <sup>a</sup>	129.7 (102.8–175.0)	115.3 (96.8–132.5)	175 (175–175)	< 0.001

Data are percentages with numbers of patients in parentheses, unless otherwise stated. <sup>a</sup>Data are medians with interquartile ranges in parentheses (data not normally distributed). <sup>b</sup>Calculated as  $\frac{\text{weight in kg}}{\text{height in m}^2}$ . <sup>c</sup>Since a heart rate  $\geq 65$  bpm was the predefined cutoff for multisegment acquisition in the primary studies, the population for comparing the diagnostic performance of MSR and HSR of myocardial CTP consisted of 93 of 134 patients with multisegment acquisition of stress CTP allowing both MSR and HSR. The remaining 41 of 134 patients had single-segment acquisition due to heart rates  $< 65$  bpm, and only HSR was possible. These patients served as a control group for interindividual radiation dose comparison (Fig. 1). bpm Beats per minute, CAD Coronary artery disease, CTP Computed tomography perfusion, HSR Halfscan reconstruction, MSR Multisegment reconstruction

with low heart rates (MSR 0.70 [0.57, 0.83]; HSR 0.87 [0.78, 0.95];  $p = 0.007$ ) (Table 4).

For all patients, diagnostic performance results of MSR and HSR of myocardial CTP using 70% vessel stenosis as reference are presented in Supplementary Table S6. Regarding subgroup analysis, the results for diagnostic performance of MSR and HSR of myocardial CTP using 70% vessel stenosis as reference are

presented in Supplementary Table S7 (per-patient) and in Supplementary Table S8 (per-territory). In brief, per-patient analysis revealed the AUC of MSR and HSR of myocardial CTP to be similar ( $p > 0.050$ ) in all patients and in each patient subgroup using 70% vessel stenosis detected in quantitative ICA as reference.



**Table 3** All patients: diagnostic performance of MSR and HSR of myocardial CTP

Reconstruction/performance	All 93 patients					
	Per-patient level			Per-territory level		
	HSR	MSR	p-value	HSR	MSR	p-value
Area under the curve <sup>a</sup>	0.79 [0.69, 0.88]	0.65 [0.53, 0.78]	0.011	0.87 [0.83, 0.92]	0.71 [0.65, 0.78]	< 0.001
Sensitivity	88 (51/58) [77, 95]	67 (39/58) [54, 79]	0.001	79 (68/86) [69, 87]	50 (43/86) [39, 61]	< 0.001
Specificity	49 (17/35) [31, 66]	66 (23/35) [48, 81]	0.114	83 (171/206) [77, 88]	87 (179/206) [82, 91]	0.118
Positive predictive value	74 (51/69) [62, 84]	76 (39/51) [63, 87]	0.541	66 (68/103) [56, 75]	61 (43/70) [49, 73]	0.263
Negative predictive value	71 (17/24) [49, 87]	55 (23/42) [39, 70]	0.027	90 (171/189) [85, 94]	81 (179/222) [75, 86]	< 0.001

Reference:  $\geq 50\%$  diameter vessel stenosis detected in quantitative invasive coronary angiography. Data are the results of consensus reading of two readers. Unless otherwise stated, data are percentages, data in parentheses are raw data, and data in brackets are 95% confidence intervals. The 95% confidence intervals were estimated for unclustered data (see reference [31]). <sup>a</sup>Data are the area under the curve and data in brackets are 95% confidence intervals. CTP Computed tomography perfusion, HSR Halfscan reconstruction, MSR Multisegment reconstruction

#### Radiation dose

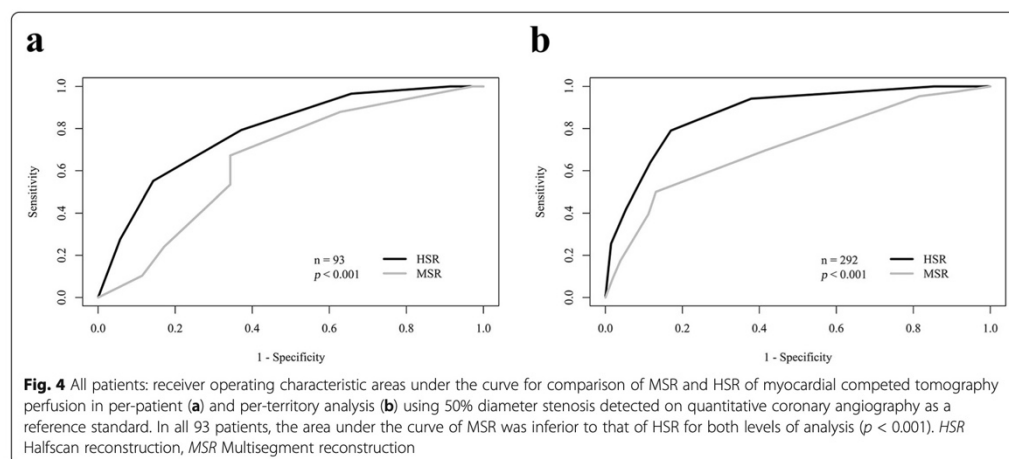
Median estimated radiation dose of stress imaging was 6.67 mSv (interquartile range 5.98–7.36) in patients in whom both MSR and HSR was possible (93 of 134) and 3.64 mSv (3.27–4.71) in patients with HSR only (41 of 134;  $p < 0.001$ ), resulting in approximately 45% higher radiation doses for MSR compared to HSR (Fig. 5). Considering rest-stress CTP, median estimated radiation dose was 10.53 mSv (interquartile range 9.11–12.11) in patients in whom both MSR and HSR was possible in stress CTP and 7.26 mSv (6.38–9.23) in patients with HSR only ( $p < 0.001$ ).

#### Discussion

We investigated whether MSR of myocardial CTP imaging can improve detection of obstructive CAD compared to HSR. The most important findings of our study are as follows: first, overall per-patient diagnostic performance of MSR was inferior to that of HSR; second, MSR also did not improve the AUC in any patient

subgroup analysed (known/suspected CAD and high/low heart rate); and third, the radiation dose of MSR was higher than that of HSR.

The poorer diagnostic performance of MSR compared with HSR might in part be explained by a loss of partial resolution [8–11]. As MSR uses partial scanning data from several segments to reconstruct one volume, images can be blurred through image offsetting and averaging across the whole temporal reconstruction window of 230.6 ms [8–11]. This may have resulted in a higher number of false-negative results of MSR and consequently a lower sensitivity of MSR compared with HSR. The similarly low specificity of both reconstructions might be attributable to beam hardening artefacts leading to false positive results [38]. Additionally, non-diagnostic myocardial segments were classified as positive and included in our analysis, which possibly further lowered specificity [25] and may have led to higher overall agreement between the two readers. Conversely, older prospective research revealed higher diagnostic performance of MSR compared to HSR



**Fig. 4** All patients: receiver operating characteristic areas under the curve for comparison of MSR and HSR of myocardial computed tomography perfusion in per-patient (a) and per-territory analysis (b) using 50% diameter stenosis detected on quantitative coronary angiography as a reference standard. In all 93 patients, the area under the curve of MSR was inferior to that of HSR for both levels of analysis ( $p < 0.001$ ). HSR Halfscan reconstruction, MSR Multisegment reconstruction

**Table 4** Patient subgroups in per-patient level analysis: diagnostic performance of MSR and HSR of myocardial CTP

Reconstruction/ performance	Patients with known CAD			Patients with suspected CAD			Patients with high heart rates $\geq 75$ bpm			Patients with low heart rates $< 75$ bpm		
	HSR	MSR	p-value	HSR	MSR	p-value	HSR	MSR	p-value	HSR	MSR	p-value
Area under the curve <sup>a</sup>	0.72 [0.57, 0.86]	0.62 [0.45, 0.79]	0.157	0.89 [0.77, 1.00]	0.80 [0.63, 0.97]	0.243	0.55 [0.33, 0.77]	0.54 [0.27, 0.81]	0.611	0.87 [0.78, 0.95]	0.70 [0.57, 0.83]	0.007
Sensitivity	86 (43/50) [73, 94]	62 (31/50) [47, 75]	0.001	100 (8/8) [63, 100]	100 (8/8) [63, 100]	1.000	90 (19/21) [70, 99]	86 (18/21) [64, 97]	0.999	86 (32/37) [71, 95]	57 (21/37) [39, 73]	0.003
Specificity	39 (7/18) [17, 64]	67 (12/18) [41, 87]	0.131	59 (10/17) [33, 82]	65 (11/17) [38, 86]	0.999	11 (1/9) [0, 48]	33 (3/9) [7, 70]	0.480	62 (16/26) [41, 80]	77 (20/26) [56, 91]	0.289
Positive predictive value	80 (43/54) [66, 89]	84 (31/37) [68, 94]	0.387	53 (8/15) [27, 79]	57 (8/14) [29, 82]	0.563	70 (19/27) [50, 86]	75 (18/24) [53, 90]	0.254	76 (32/42) [61, 88]	78 (21/27) [58, 91]	0.814
Negative predictive value	50 (7/14) [23, 77]	39 (12/31) [22, 58]	0.282	100 (10/10) [69, 100]	100 (11/11) [72, 100]	0.999	33 (1/3) [1, 91]	50 (3/6) [12, 88]	0.417	76 (16/21) [53, 92]	56 (20/36) [38, 72]	0.009

Reference:  $\geq 50\%$  diameter vessel stenosis detected in quantitative invasive coronary angiography. Data are the results of consensus reading of two readers. Unless otherwise stated, data are percentages, data in parentheses are raw data, and data in brackets are 95% confidence intervals. The 95% confidence intervals were estimated for unclustered data (see reference [31]). <sup>a</sup>Data are the area under the curve and data in brackets are 95% confidence intervals. bpm Beats per minute, CAD Coronary artery disease, CTP Computed tomography perfusion, HSR Halfscan reconstruction, MSR Multisegment reconstruction

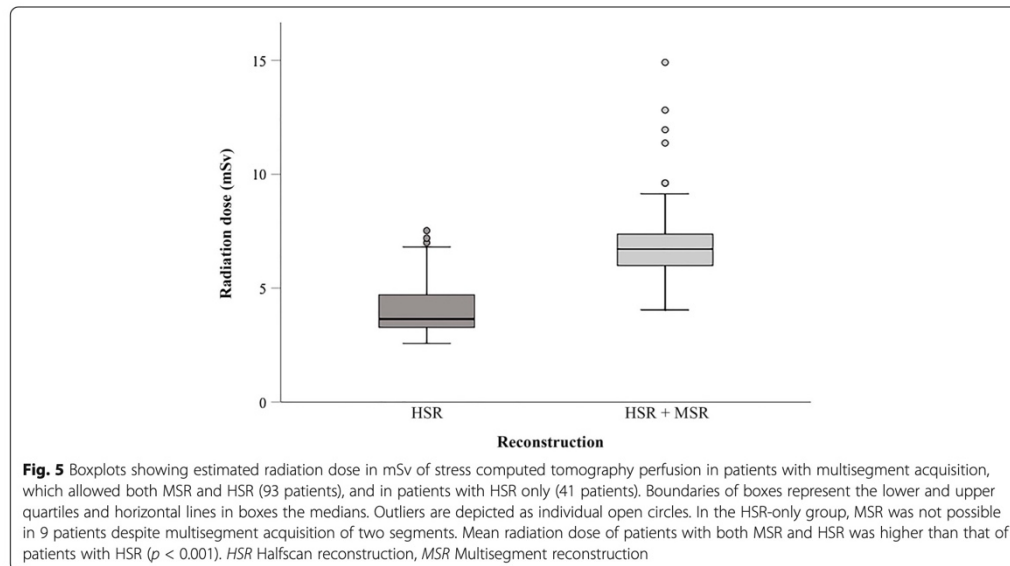
in assessing coronary arteries for CAD [7] whereas there was no difference in diagnostic performance between both reconstruction methods in the evaluation of global myocardial function despite using an older 16-row scanner [13]. The region of interest in CTP (myocardial perfusion defect) is larger than in CTA (coronary artery stenosis) and therefore may be accurately assessed by HSR despite the longer temporal reconstruction window of 175 ms. Consequently, implications of the results reported by the few older studies available on coronary CTA may not automatically be transferable to myocardial CTP. Investigating patients on a 64-row CT scanner, a later CTA study shows that shortening the temporal reconstruction window to 165 ms in HSR allows reliable detection of

obstructive CAD by both MSR and HSR and that MSR cannot improve diagnostic performance compared to HSR [8]. This result suggests that HSR may benefit more than MSR from faster scanners with more detector rows in terms of diagnostic performance when performing CTA to diagnose CAD. The larger number of detector rows now available enables whole-heart coverage (no pitch), preventing stair-step artefacts, which compromised both HSR and MSR in older studies, while HSR was additionally limited by more motion artefacts due to the longer temporal reconstruction window compared to MSR [12]. Our findings obtained using 320-row CT datasets suggest MSR to be inferior to HSR for detection of myocardial perfusion defects. However, to our knowledge, we are the

**Table 5** Patient subgroups in per-territory level analysis: diagnostic performance of MSR and HSR of myocardial CTP

Reconstruction/ performance	Patients with known CAD			Patients with suspected CAD			Patients with high heart rates $\geq 75$ bpm			Patients with low heart rates $< 75$ bpm		
	HSR	MSR	p-value	HSR	MSR	p-value	HSR	MSR	p-value	HSR	MSR	p-value
Area under the curve <sup>a</sup>	0.86 [0.81, 0.91]	0.72 [0.65, 0.79]	< 0.001	0.93 [0.87, 0.99]	0.71 [0.55, 0.87]	0.002	0.89 [0.83, 0.95]	0.74 [0.63, 0.85]	< 0.001	0.87 [0.82, 0.92]	0.70 [0.62, 0.78]	< 0.001
Sensitivity	78 (56/72) [66, 87]	49 (35/72) [37, 61]	< 0.001	86 (12/14) [57, 98]	57 (8/14) [29, 82]	0.134	90 (27/30) [73, 98]	60 (18/30) [41, 77]	0.008	73 (41/56) [60, 84]	45 (25/56) [31, 59]	< 0.001
Specificity	83 (119/143) [76, 89]	90 (128/143) [83, 94]	0.039	83 (52/63) [71, 91]	81 (51/63) [69, 90]	0.999	78 (49/63) [66, 87]	83 (52/63) [71, 91]	0.371	85 (122/143) [78, 91]	89 (127/143) [82, 93]	0.302
Positive predictive value	70 (56/80) [59, 80]	70 (35/50) [55, 82]	0.999	52 (12/23) [31, 73]	40 (8/20) [19, 62]	0.078	66 (27/41) [49, 80]	62 (18/29) [42, 79]	0.475	66 (41/62) [53, 78]	61 (25/41) [45, 76]	0.381
Negative predictive value	88 (119/135) [81, 93]	78 (128/165) [70, 84]	< 0.001	96 (52/54) [87, 100]	89 (51/57) [78, 96]	0.037	94 (49/52) [84, 99]	81 (52/64) [70, 90]	0.002	89 (122/137) [83, 94]	80 (127/158) [73, 86]	< 0.001

Reference:  $\geq 50\%$  diameter vessel stenosis detected in quantitative invasive coronary angiography. Data are the results of consensus reading of two readers. Unless otherwise stated, data are percentages, data in parentheses are raw data, and data in brackets are 95% confidence intervals. The 95% confidence intervals were estimated for unclustered data (see reference [31]). <sup>a</sup>Data are the area under the curve and data in brackets are 95% confidence intervals. bpm Beats per minute, CAD Coronary artery disease, CTP Computed tomography perfusion, HSR Halfscan reconstruction, MSR Multisegment reconstruction



first to compare the diagnostic performance of MSR and HSR in myocardial CTP. The fact that MSR was so far investigated only for CTA and myocardial function in times when CT scanners were much slower and did not offer whole-heart coverage makes it difficult to determine which factors contributed most to our different results for CTP *versus* CTA—either the technical advances in CT scanner technology and protocols or the fact that we now diagnose CAD by evaluating the myocardium instead of the coronary arteries.

Our subgroup analysis showed diagnostic performance of MSR and HSR to be similar in the two patient groups with known and suspected CAD. As no power analysis was conducted for this retrospective substudy, differences between MSR and HSR may be less apparent due to a small number of patients especially in the subgroup with suspected CAD (25 patients). However, the results in these subgroups support our overall finding that MSR does not improve the diagnostic performance on any level analysis compared to HSR. For patients with high heart rates, the few available older prospective CTA studies showed the diagnostic performance of MSR in detecting obstructive CAD to be higher [7] or similar [8] compared with HSR [8]. For myocardial CTP imaging, our findings show that MSR and HSR have similar diagnostic performance with high sensitivities in patients with heart rates  $> 75$  bpm, suggesting that the temporal reconstruction window of HSR may be short enough and MSR therefore does not offer additional benefits for diagnosing CAD using CTP when patients are examined

in a later-generation CT scanner. However, the AUC of both MSR and HSR in this patient subgroup is smaller, which may be driven by a low specificity possibly attributable to an increase in motion artefacts with rising heart rates [39] that may compromise both reconstruction techniques.

A major concern of myocardial CTP with MSR is that acquiring more segments increases radiation exposure [11, 40–42]. Our estimated radiation dose saving of 45% of single-segment instead of multisegment acquisition is comparable with dose savings reported in the literature (21.6% [41] to 52.0% [40]). Thus, our findings in CTP might be generalizable for studies using first generation 320-row CT scanners. In contrast, latest scanner generations using static and even dynamic CTP protocols achieve even lower radiation doses than in our study [19, 43] as we analysed raw data acquired 10 years ago. Furthermore, use of dose reduction strategies such as electrocardiogram-gated tube current modulation may contribute to further dose reduction [44]. However, the tendency that radiation dose is higher in static CTP when using a multisegment acquisition protocol followed by MSR instead of a single-segment acquisition followed by HSR may be the same even for examinations performed using the latest-generation CT scanners and protocols.

Our study is limited by the use of quantitative ICA as predefined reference standard rather than invasive fractional flow reserve. This may have influenced the reference outcome in any way. To consider functional

relevance, we additionally included  $\geq 70\%$  diameter stenosis diameter as secondary reference standard as this diameter cut-off was associated with a perfusion defect in single-photon emission tomography in a subgroup of the CORE320 cohort [16]. Using this secondary reference, we still found overall AUC of MSR and HSR to be similar, indicating that MSR cannot improve the diagnostic performance of CTP compared to HSR even in patients with high-grade stenosis. Another limitation is that subgroups included only small numbers of patients as no additional power analysis was conducted for this retrospective study. However, in no patient subgroup did MSR improve diagnostic performance, but MSR showed similar or smaller AUCs compared to HSR. Furthermore, as the primary studies were conducted in 2011, gantry rotation times were longer than available today. However, the overall inferiority of MSR to HSR might even be more significant in faster CT scanners due to the even shorter temporal reconstruction window of HSR that is not affected by the previously suggested limitations of MSR.

In conclusion, our results showed that MSR does not improve diagnostic performance of myocardial CTP imaging for detection of obstructive CAD while increasing radiation doses compared with HSR.

#### Abbreviations

AUC: Area under the curve; bpm: Beats per minute; CAD: Coronary artery disease; CTA: Computed tomography angiography; CTP: Computed tomography perfusion; HSR: Halfscan reconstruction; ICA: Invasive coronary angiography; MSR: Multisegment reconstruction

#### Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s41747-021-00256-8>.

**Additional file 1: Supplementary Table 1.** Primary objectives as well as inclusion and exclusion criteria of the primary studies.

**Supplementary Table 2.** Scan timing of static myocardial CT perfusion during arterial contrast medium first pass. **Supplementary Table 3.** All patients: direct comparison of the results of MSR and HSR of myocardial CTP. **Supplementary Table 4.** Patient subgroups in per-patient level analysis: direct comparison of the results of MSR and HSR of myocardial CTP. **Supplementary Table 5.** Patient subgroups in per-territory level analysis: direct comparison of the results of MSR and HSR of myocardial CTP. **Supplementary Table 6.** All patients using  $\geq 70\%$  stenosis as reference: diagnostic performance of MSR and HSR of myocardial CTP. **Supplementary Table 7.** Patient subgroups in per-patient level analysis using  $\geq 70\%$  stenosis as reference: diagnostic performance of MSR and HSR of myocardial CTP. **Supplementary Table 8.** Patient subgroups in per-territory level analysis using  $\geq 70\%$  stenosis as reference: diagnostic performance of MSR and HSR of myocardial CTP.

#### Acknowledgements

The authors thank Bettina Herwig for language editing.

#### Authors' contributions

DP: study design, data acquisition, data analysis, data interpretation, manuscript draft and approval, agreement to contributions. GG: statistics, manuscript revision and approval, agreement to contributions. ML: data acquisition, manuscript revision and approval, agreement to contributions. MD: study conception, study design, data interpretation, manuscript revision and approval, agreement to contributions. MR: study design, data

acquisition, data interpretation, manuscript revision and approval, agreement to contributions.

#### Funding

The CARS-320 study was supported by Bracco. The CORE320 study was supported by Canon Medical Systems (former Toshiba Medical Systems). The investigators had complete control of the design of the study, the collection, analysis, and interpretation of data, and writing the manuscript. Open Access funding enabled and organised by Projekt DEAL.

#### Availability of data and materials

The datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request. The dataset supporting the conclusions of this article is included within the article.

#### Declarations

##### Ethics approval and consent to participate

The studies were approved by the institutional Ethics Committee 'Ethikkommission'. Written informed consent was obtained from each participant.

##### Consent for publication

Not applicable.

##### Competing interests

Institutional master research agreements exist with Siemens, General Electric, Philips, and Canon Medical Systems (former Toshiba Medical Systems). The terms of these arrangements are managed by the legal department of Charité – Universitätsmedizin Berlin.

Prof. Dewey has received grant support from the FP7 Program of the European Commission for the randomized multicenter DISCHARGE trial (603266-2, HEALTH-2012.2.4.-2). He also received grant support from German Research Foundation (DFG) in the Heisenberg Program (DE 1361/14-1), graduate programme on quantitative biomedical imaging (BIOQIC, GRK 2260/1), for fractal analysis of myocardial perfusion (DE 1361/18-1), the Priority Programme Radiomics for the investigation of coronary plaque and coronary flow (DE 1361/19-1 [428222922] and 20-1 [428223139] in SPP 2177/1). He also received funding from the Berlin University Alliance (GC\_SC\_PC 27) and from the Digital Health Accelerator of the Berlin Institute of Health. Prof. Dewey has received lecture fees from Canon Medical Systems (former Toshiba Medical Systems), Guerbet. Prof. Dewey is European Society of Radiology (ESR) Research Chair (2019–2022) and the opinions expressed in this article are the author's own and do not represent the view of ESR. Per the guiding principles of ESR, the work as Research Chair is on a voluntary basis and only travel expenses are remunerated. Prof. Dewey is also the editor of *Cardiac CT*, published by Springer Nature, and offers hands-on courses on CT imaging ([www.ct-kurs.de](http://www.ct-kurs.de)). Prof. Dewey holds a joint patent with Florian Michalek on dynamic perfusion analysis using fractal analysis (PCT/EP2016/071551).

Dr. Rief received grant support for the investigation of coronary plaque from the 'Radiomics' Priority Programme of the German Research Foundation (DFG).

Other authors declared no conflicts of interest.

##### Author details

<sup>1</sup>Department of Radiology, Charité—Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Campus Mitte, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany. <sup>2</sup>Department of Cardiology, Charité—Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany.

Received: 27 April 2021 Accepted: 2 December 2021

Published online: 31 January 2022

#### References

1. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J et al (2012) 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology

- Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 60:e44–e164 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.07.013>
2. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al (2013) 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 34:2949–3003 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs296>
  3. George RT, Mehra VC, Chen MY, et al. (2014) Myocardial CT perfusion imaging and SPECT for the diagnosis of coronary artery disease: a head-to-head comparison from the CORE320 multicenter diagnostic performance study. *Radiology* 272:407–416 <https://doi.org/10.1148/radiol.14140806>
  4. Rief M, Chen MY, Vavere AL, et al. (2018) Coronary artery disease: analysis of diagnostic performance of CT perfusion and MR perfusion imaging in comparison with quantitative coronary angiography and SPECT-multicenter prospective trial. *Radiology* 286:461–470 <https://doi.org/10.1148/radiol.2017162447>
  5. Sorgaard MH, Kofeod KF, Linde JJ et al (2016) Diagnostic accuracy of static CT perfusion for the detection of myocardial ischemia. A systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 10:450–457 <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2016.09.003>
  6. Celeng C, Leiner T, Maurovich-Horvat P, et al. (2019) Anatomical and functional computed tomography for diagnosing hemodynamically significant coronary artery disease: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 12:1316–1325 <https://doi.org/10.1016/j.jcimg.2018.07.022>
  7. Dewey M, Teige F, Laule M, Hamm B (2007) Influence of heart rate on diagnostic accuracy and image quality of 16-slice CT coronary angiography: comparison of multisegment and halfscan reconstruction approaches. *Eur Radiol* 17:2829–2837 <https://doi.org/10.1007/s00330-007-0685-z>
  8. Herzog C, Nguyen SA, Savino G, et al. (2007) Does two-segment image reconstruction at 64-section CT coronary angiography improve image quality and diagnostic accuracy? *Radiology* 244:121–129 <https://doi.org/10.1148/radiol.2441060004>
  9. Taguchi K, Anno H (2000) High temporal resolution for multislice helical computed tomography. *Med Phys* 27:861–872 <https://doi.org/10.1118/1.598951>
  10. Flohr T, Ohnesorge B (2001) Heart rate adaptive optimization of spatial and temporal resolution for electrocardiogram-gated multislice spiral CT of the heart. *J Comput Assist Tomogr* 25:907–923 <https://doi.org/10.1097/00004728-200111000-00014>
  11. Dewey M, Laule M, Krug L, et al. (2004) Multisegment and halfscan reconstruction of 16-slice computed tomography for detection of coronary artery stenoses. *Invest Radiol* 39:223–229 <https://doi.org/10.1097/01.rli.0000115201.27096.6e>
  12. 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 <https://doi.org/10.1259/bjr/27290085>
  13. Dewey M, Muller M, Teige F et al (2006) Multisegment and halfscan reconstruction of 16-slice computed tomography for assessment of regional and global left ventricular myocardial function. *Invest Radiol* 41:400–409 <https://doi.org/10.1097/01.rli.0000201233.42994.9b>
  14. Sorgaard MH, Linde JJ, Kühl JT, et al. (2018) Value of myocardial perfusion assessment with coronary computed tomography angiography in patients with recent acute-onset chest pain. *JACC Cardiovasc Imaging* 11:1611–1621 <https://doi.org/10.1016/j.jcimg.2017.09.022>
  15. Ko BS, Linde JJ, Ihdahid AR, et al. (2019) Non-invasive CT-derived fractional flow reserve and static rest and stress CT myocardial perfusion imaging for detection of haemodynamically significant coronary stenosis. *Int J Cardiovasc Imaging* 35:2103–2112 <https://doi.org/10.1007/s10554-019-01658-x>
  16. Bakhshi H, Meyghani Z, Kishi S, et al. (2019) Comparative effectiveness of CT-derived atherosclerotic plaque metrics for predicting myocardial ischemia. *JACC Cardiovasc Imaging* 12:1367–1376 <https://doi.org/10.1016/j.jcimg.2018.05.019>
  17. Pontone G, Baggiano A, Andreini D, et al. (2019) Stress computed tomography perfusion versus fractional flow reserve CT derived in suspected coronary artery disease: the PERFECTION study. *JACC Cardiovasc Imaging* 12:1487–1497 <https://doi.org/10.1016/j.jcimg.2018.08.023>
  18. Andreini D, Mushtaq S, Pontone G, et al. (2020) CT perfusion versus coronary CT angiography in patients with suspected in-stent restenosis or CAD progression. *JACC Cardiovasc Imaging* 13:732–742 <https://doi.org/10.1016/j.jcimg.2019.05.031>
  19. Bechsgaard DF, Gustafsson I, Michelsen MM, et al. (2020) Evaluation of computed tomography myocardial perfusion in women with angina and no obstructive coronary artery disease. *Int J Cardiovasc Imaging* 36:367–382 <https://doi.org/10.1007/s10554-019-01723-5>
  20. Vavere AL, Simon GG, George RT, et al. (2011) Diagnostic performance of combined noninvasive coronary angiography and myocardial perfusion imaging using 320 row detector computed tomography: design and implementation of the CORE320 multicenter, multinational diagnostic study. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 5:370–381 <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2011.11.001>
  21. Rochitte CE, George RT, Chen MY, et al. (2014) Computed tomography angiography and perfusion to assess coronary artery stenosis causing perfusion defects by single photon emission computed tomography: the CORE320 study. *Eur Heart J* 35:1120–1130 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs488>
  22. Rief M, Zimmermann E, Stenzel F, et al. (2013) Computed tomography angiography and myocardial computed tomography perfusion in patients with coronary stents: prospective intraindividual comparison with conventional coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 62:1476–1485 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.088>
  23. Tomizawa N, Yamamoto K, Akahane M, Torigoe R, Kiryu S, Ohtomo K (2013) The feasibility of half-cycle reconstruction in high heart rates in coronary CT angiography using 320-row CT. *Int J Cardiovasc Imaging* 29:907–911 <https://doi.org/10.1007/s10554-012-0151-0>
  24. George RT, Arbab-Zadeh A, Cerci RJ, et al. (2011) Diagnostic performance of combined noninvasive coronary angiography and myocardial perfusion imaging using 320-MDCT: the CT angiography and perfusion methods of the CORE320 multicenter multinational diagnostic study. *AJR Am J Roentgenol* 197:829–837 <https://doi.org/10.2214/ajr.10.5689>
  25. Schuetz GM, Schlattmann P, Dewey M (2012) Use of 3 × 2 tables with an intention to diagnose approach to assess clinical performance of diagnostic tests: meta-analytical evaluation of coronary CT angiography studies. *BMJ* 345:e6717 <https://doi.org/10.1136/bmj.e6717>
  26. 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. *Circulation* 105:539–542 <https://doi.org/10.1161/hc0402.102975>
  27. Bischoff B, Bamberg F, Marcus R, et al. (2013) Optimal timing for first-pass stress CT myocardial perfusion imaging. *Int J Cardiovasc Imaging* 29:435–442 <https://doi.org/10.1007/s10554-012-0080-y>
  28. George RT, Jerosch-Herold M, Silva C, et al. (2007) Quantification of myocardial perfusion using dynamic 64-detector computed tomography. *Invest Radiol* 42:815–822 <https://doi.org/10.1097/RLI.0b013e318124a884>
  29. 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 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.04.014>
  30. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL (1988) Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 44:837–845 <https://doi.org/10.2307/2531595>
  31. Newcombe R, Altman D (2000) Proportions and their differences. In: Altman D, Machin D, Bryant T, Gardner M (eds) *Statistics with confidence*, 2nd edn. BMJ Books, London, pp 50–55
  32. Leisenring W, Alonzo T, Pepe MS (2000) Comparisons of predictive values of binary medical diagnostic tests for paired designs. *Biometrics* 56:345–351 <https://doi.org/10.1111/j.0006-341X.2000.00345.x>
  33. McHugh ML (2012) Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochem Med (Zagreb)* 22:276–282 <https://doi.org/10.11613/BM.2012.031>
  34. R Core Team (2017) R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. url: <https://www.r-project.org/>
  35. Robin X, Turck N, Hainard A, et al. (2011) pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics* 12:77 <https://doi.org/10.1186/1471-2105-12-77>

36. Stock C, Hielscher T (2014) DTComPair: comparison of binary diagnostic tests in a paired study design. R package version 1.0.3. url:<http://cran.r-project.org/package=DTComPair>
37. Stevenson M (2017) epiR: Tools for the analysis of epidemiological data. R package version 0.9-91. url:<https://cran.r-project.org/package=epiR>
38. Carrascosa PM, Cury RC, Deviggiano A, et al. (2015) Comparison of myocardial perfusion evaluation with single versus dual-energy CT and effect of beam-hardening artifacts. *Acad Radiol* 22:591–599 <https://doi.org/10.1016/j.acra.2014.12.019>
39. Steveson C, Schuijf JD, Vavere AL, et al. (2017) The effect of heart rate on exposure window and best phase for stress perfusion computed tomography: lessons from the CORE320 study. *J Comput Assist Tomogr* 41: 242–248 <https://doi.org/10.1097/rct.0000000000000514>
40. Lee AB, Nandurkar D, Schneider-Kolsky ME, et al. (2011) Coronary image quality of 320-MDCT in patients with heart rates above 65 beats per minute: preliminary experience. *AJR Am J Roentgenol* 196:W729–W735 <https://doi.org/10.2214/ajr.10.5252>
41. Huang W, Xu Y, Lu D, Shi Y, Lu G (2015) Single- versus multi-phase acquisition protocol for prospective-triggered sequential dual-source CT coronary angiography: comparison of image quality and radiation dose. *Clin Imaging* 39:597–602 <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2015.02.014>
42. Pelgrim GJ, Dorrius M, Xie X, et al. (2015) The dream of a one-stop-shop: Meta-analysis on myocardial perfusion CT. *Eur J Radiol* 84:2411–2420 <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.12.032>
43. Yu M, Shen C, Dai X, et al. (2020) Clinical outcomes of dynamic computed tomography myocardial perfusion imaging combined with coronary computed tomography angiography versus coronary computed tomography angiography-guided strategy. *Circ Cardiovasc Imaging* 13:e009775 <https://doi.org/10.1161/circimaging.119.009775>
44. He G, Liu X, Liu Y, Wang W, Ke Z (2015) Dose study of electrocardiogram automatic tube current modulation technology in prospective coronary computed tomography angiography scans of overweight patients. *Exp Ther Med* 9:2384–2388 <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2412>

#### Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Submit your manuscript to a SpringerOpen<sup>®</sup> journal and benefit from:

- Convenient online submission
- Rigorous peer review
- Open access: articles freely available online
- High visibility within the field
- Retaining the copyright to your article

---

Submit your next manuscript at ► [springeropen.com](https://www.springeropen.com)

## Supplementary material

### Supplementary Table 1. Primary objectives as well as inclusion and exclusion criteria of the primary studies

Design	CORE320 [20]	CARS-320 [22]
Objectives	To compare the diagnostic performance of the combination of CTA and myocardial CTP imaging with the combination of quantitative ICA and SPECT as first reference and quantitative ICA alone as second reference for the detection of obstructive CAD in patients with known or suspected CAD	To compare the diagnostic performance of coronary CTA alone with the combination of coronary CTA and myocardial CTP for the detection of in-stent restenosis in patients with coronary stents using quantitative ICA as reference
Inclusion criteria	Patient with known or suspected CAD and clinical indication for ICA	Patient with suspected coronary in-stent restenosis and clinical indication for ICA
Exclusion criteria	<p>Coronary artery bypass graft or other cardiac surgery</p> <p>Atrial fibrillation or uncontrolled tachyarrhythmia,</p> <p>&gt;1st degree atrioventricular block</p> <p>Sinus bradycardia &lt; 40 bpm</p> <p>Unstable acute coronary syndrome or myocardial infarction</p> <p>Serum creatinine &gt; 1.5mg/dl or calculated creatinine clearance of &lt; 60 ml/min</p> <p>History of contrast-medium-induced nephropathy</p> <p>Body mass index &gt; 40</p> <p>Systolic blood pressure &lt; 90 mmHg, recent use of dipyridamole or methylxanthines</p> <p>Age &lt; 45 or &gt; 85 years</p> <p>Pregnancy</p> <p>Patient not willing or unable to sign written informed consent</p> <p>Coronary artery intervention within the last 6 months</p> <p>Known allergy to iodinated contrast media</p> <p>Known or suspected intolerance or contraindication to beta-blockers</p> <p>Evidence of severe symptomatic heart failure (NYHA class III or IV)</p> <p>Known or suspected moderate or severe aortic stenosis</p> <p>Presence of intracardiac devices within the imaging field of view</p> <p>Chronic obstructive pulmonary disease with use of inhaled bronchodilators over the past year</p> <p>History of multiple myeloma or previous organ transplantation</p> <p>Clinical SPECT performed by non-validated centre within 60 days prior to screening</p> <p>Clinical SPECT in the period 6 to 3 months prior to screening</p> <p>Dual isotope, thallium or sestamibi imaging studies including rest and stress studies with 2-day protocols</p> <p>Patients with a history of high radiation exposure</p> <p>Any other history or condition that the investigator judged to be a significant reason for exclusion</p>	<p>Coronary artery bypass graft</p> <p>No sinus rhythm,</p> <p>&gt;1st degree atrioventricular block</p> <p>Unstable presentation</p> <p>Serum creatinine &gt; 2.0mg/dl</p> <p>Body weight &gt;300 kg</p> <p>Systolic hypotension, therapy with dipyridamole</p> <p>Age &lt; 40 years</p> <p>Pregnancy</p> <p>Guardianship at the time of the study</p> <p>Inability to hold breath for 10 seconds</p>

*bpm* Beats per minute, *CAD* Coronary artery disease, *CTA* Computed tomography angiography, *CTP* Computed tomography perfusion, *ICA* Invasive coronary angiography, *SPECT* Single-photon emission computed tomography

**Supplementary Table 2.** Scan timing of static myocardial CT perfusion during arterial contrast medium first pass

<b>Location</b>	<b>CT attenuation (HU)<sup>a</sup></b>	<b>p-value</b>
Left ventricle (A)	369.0 (89.3)	< 0.001 (A versus B)
Ascending aorta (B)	394.1 (83.8)	< 0.001 (A versus C) < 0.001 (A versus D)
Proximal descending aorta (C)	399.6 (85.9)	0.129 (B versus C) < 0.001 (B versus D)
Distal descending aorta (D)	353.2 (72.1)	< 0.001 (C versus D)

Patients were scanned with the peak of the contrast medium bolus in or having just left the ascending aorta - which is assumed to be the phase with optimal demarcation of perfusion defects in static myocardial CT perfusion [27]. a Data are means with standard deviations in parentheses (data normally distributed). *HU* Hounsfield units



**Supplementary Table 3.** All patients: direct comparison of the results of MSR and HSR of myocardial CTP

Reconstruction Finding	ICA finding					
	Per-patient level			Per-territory level		
	<i>Positive</i>	<i>Negative</i>	<i>Total</i>	<i>Positive</i>	<i>Negative</i>	<i>Total</i>
HSR						
<i>Positive</i>	51	18	69	68	35	103
<i>Negative</i>	7	17	24	18	171	189
<i>Total</i>	58	35	93	86	206	292
MSR						
<i>Positive</i>	39	12	51	43	27	70
<i>Negative</i>	19	23	42	43	179	222
<i>Total</i>	58	35	93	86	206	292

Reference:  $\geq 50\%$  diameter vessel stenosis detected in quantitative ICA. Data are the results of consensus reading of two readers. Myocardial perfusion defects in MSR and HSR were manually assigned to their culprit lesions detected in ICA using thin-slice rest CTP images. *CTP* Computed tomography perfusion, *HSR* Halfscan reconstruction, *ICA* Invasive coronary angiography, *MSR* Multisegment reconstruction

**Supplementary Table 4.** Patient subgroups in per-patient level analysis: direct comparison of the results of MSR and HSR of myocardial CTP

Reconstruction / Finding	ICA finding											
	Patients with known CAD			Patients with suspected CAD			Patients with high heart rates $\geq 75$ bpm			Patients with low heart rates $< 75$ bpm		
	Positive	Negative	Total	Positive	Negative	Total	Positive	Negative	Total	Positive	Negative	Total
<b>HSR</b>												
Positive	43	11	54	8	7	15	19	8	27	32	10	42
Negative	7	7	14	0	10	10	2	1	3	5	16	21
Total	50	18	68	8	17	25	21	9	30	37	26	63
<b>MSR</b>												
Positive	31	6	37	8	6	14	18	6	24	21	6	27
Negative	19	12	31	0	11	11	3	3	6	16	20	36
Total	50	18	68	8	17	25	21	9	30	37	26	63

Reference:  $\geq 50\%$  diameter vessel stenosis detected in quantitative ICA. Data are the results of consensus reading of two readers. Myocardial perfusion defects in MSR and HSR were manually assigned to their culprit lesions detected in ICA using thin-slice rest CTP images. *bpm* Beats per minute, *CAD* Coronary artery disease, *CTP* Computed tomography perfusion, *HSR* Halfscan reconstruction, *ICA* Invasive coronary angiography, *MSR* Multisegment reconstruction



**Supplementary Table 6.** All patients using  $\geq 70\%$  stenosis as reference: diagnostic performance of MSR and HSR of myocardial CTP

Reconstruction / Performance	All 93 patients					
	Per-patient level			Per-territory level		
	HSR	MSR	<i>p</i> -value	HSR	MSR	<i>p</i> -value
Area under the curve <sup>a</sup>	0.70 [0.59, 0.81]	0.67 [0.55, 0.78]	0.503	0.85 [0.79, 0.91]	0.70 [0.61, 0.80]	< 0.001
Sensitivity	92 (24/26) [75, 99]	73 (19/26) [52, 88]	0.074	88 (28/32) [71, 96]	53 (17/32) [35, 71]	0.003
Specificity	33 (22/67) [22, 45]	52 (35/67) [40, 65]	0.004	71 (185/260) [65, 77]	80 (207/260) [74, 84]	< 0.001
Positive predictive value	35 (24/69) [24, 47]	37 (19/51) [24, 52]	0.483	27 (28/103) [19, 37]	24 (17/70) [15, 36]	0.384
Negative predictive value	92 (22/24) [73, 99]	83 (35/42) [69, 93]	0.124	98 (185/189) [95, 99]	93 (207/222) [89, 96]	0.001

Reference:  $\geq 70\%$  diameter vessel stenosis detected in quantitative ICA. Data are the results of consensus reading of two readers. Unless otherwise stated, data are percentages, data in parentheses are raw data, and data in brackets are 95% confidence intervals. The 95% confidence intervals were estimated for unclustered data [31]. <sup>a</sup> Data are the area under the curve and data in brackets are 95% confidence intervals. *CTP* Computed tomography perfusion, *HSR* Halfscan reconstruction, *ICA* Invasive coronary angiography, *MSR* Multisegment reconstruction

**Supplementary Table 7. Patient subgroups in per-patient level analysis using  $\geq 70\%$  stenosis as reference: diagnostic performance of MSR and HSR of myocardial CTP**

Reconstruction / Performance	Patients with known CAD			Patients with suspected CAD			Patients with high heart rates $\geq 75$ bpm			Patients with low heart rates $< 75$ bpm		
	HSR	MSR	p-value	HSR	MSR	p-value	HSR	MSR	p-value	HSR	MSR	p-value
Area under the curve <sup>a</sup>	0.63 [0.49, 0.77]	0.63 [0.48, 0.77]	0.975	0.89 [0.78, 1.00]	0.78 [0.61, 0.96]	0.114	0.60 [0.36, 0.84]	0.62 [0.36, 0.89]	0.704	0.77 [0.64, 0.89]	0.72 [0.58, 0.85]	0.475
Sensitivity	90 (18/20) [68, 99]	65 (13/20) [41, 85]	0.074	100 (6/6) [54, 100]	100 (6/6) [54, 100]	1.000	100 (7/7) [59, 100]	86 (6/7) [42, 100]	0.999	89 (17/19) [67, 99]	68 (13/19) [43, 87]	0.134
Specificity	25 (12/48) [14, 40]	50 (24/48) [35/65]	0.003	53 (10/19) [29, 76]	58 (11/19) [33, 80]	0.999	13 (3/23) [3, 34]	22 (5/23) [7, 44]	0.480	43 (19/44) [28, 59]	68 (30/44) [52, 81]	0.010
Positive predictive value	33 (18/54) [21, 47]	35 (13/37) [20, 52]	0.683	40 (6/15) [16, 68]	43 (6/14) [18, 71]	0.565	26 (7/27) [11, 46]	25 (6/24) [10, 47]	0.774	40 (17/42) [26, 57]	48 (13/27) [29, 68]	0.211
Negative predictive value	86 (12/14) [58, 98]	77 (24/31) [59, 90]	0.311	100 (10/10) [69, 100]	100 (11/11) [72, 100]	0.999	100 (3/3) [29, 100]	83 (5/6) [56, 100]	0.279	90 (19/21) [70, 99]	83 (30/36) [67, 94]	0.212

**Reference:  $\geq 70\%$  diameter vessel stenosis detected in quantitative ICA. Data are the results of consensus reading of two readers. Unless otherwise stated, data are percentages, data in parentheses are raw data, and data in brackets are 95% confidence intervals. The 95% confidence intervals were estimated for unclustered data [31]. <sup>a</sup> Data are the area under the curve and data in brackets are 95% confidence intervals. bpm Beats per minute, CAD Coronary artery disease, CTP Computed tomography perfusion, HSR Halfscan reconstruction, ICA Invasive coronary angiography, MSR Multisegment reconstruction**

**Supplementary Table 8. Patient subgroups in per-territory level analysis using  $\geq 70\%$  stenosis as reference: diagnostic performance of MSR and HSR of myocardial CTP**

Reconstruction / Performance	Patients with known CAD			Patients with suspected CAD			Patients with high heart rates $\geq 75$ bpm			Patients with low heart rates $< 75$ bpm		
	HSR	MSR	p-value	HSR	MSR	p-value	HSR	MSR	p-value	HSR	MSR	p-value
Area under the curve <sup>a</sup>	0.81 [0.73, 0.89]	0.69 [0.57, 0.81]	0.021	0.95 [0.90, 1.00]	0.73 [0.56, 0.90]	0.010	0.85 [0.74, 0.95]	0.66 [0.43, 0.89]	0.029	0.87 [0.80, 0.94]	0.73 [0.62, 0.84]	0.007
Sensitivity	82 (18/22) [60, 95]	50 (11/22) [28, 72]	0.023	100 (10/10) [69, 100]	60 (6/10) [26, 88]	0.133	100 (8/8) [63, 100]	50 (4/8) [16, 84]	0.134	83 (20/24) [63, 95]	54 (13/24) [74]	0.023
Specificity	68 (131/193) [61, 74]	80 (154/193) [73, 85]	< 0.001	81 (54/67) [69, 89]	79 (53/67) [67, 88]	0.999	61 (52/85) [50, 72]	71 (60/85) [60, 80]	0.027	76 (133/175) [69, 82]	84 (147/175) [78, 89]	0.011
Positive predictive value	23 (18/80) [14, 33]	22 (11/50) [12, 36]	0.894	43 (10/23) [23, 66]	30 (6/20) [12, 54]	0.049	20 (8/41) [5, 35]	14 (4/29) [4, 32]	0.220	32 (20/62) [21, 45]	32 (13/41) [48]	0.909
Negative predictive value	97 (131/135) [93, 99]	93 (154/165) [88, 97]	0.017	100 (54/54) [93, 100]	93 (53/57) [83, 98]	0.038	100 (52/52) [93, 100]	94 (60/64) [85, 98]	0.039	97 (133/137) [93, 99]	93 (147/158) [88, 96]	0.012

**Reference:  $\geq 70\%$  diameter vessel stenosis detected in quantitative ICA. Data are the results of consensus reading of two readers. Unless otherwise stated, data are percentages, data in parentheses are raw data, and data in brackets are 95% confidence intervals. The 95% confidence intervals were estimated for unclustered data [31].<sup>a</sup> Data are the area under the curve and data in brackets are 95% confidence intervals. bpm Beats per minute, CAD Coronary artery disease, CTP Computed tomography perfusion, HSR Halfscan reconstruction, ICA Invasive coronary angiography, MSR Multisegment reconstruction**

## **Lebenslauf**

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

## Komplette Publikationsliste

1. Preuß D, Garcia G, Laule M, Dewey M, Rief M. Myocardial CT perfusion imaging for the detection of obstructive coronary artery disease: multisegment reconstruction does not improve diagnostic performance. *European radiology experimental*. 2022;6(1):5.
2. Rieckmann N, Neumann K, Feger S, Ibes P, Napp A, Preuß D, Dreger H, Feuchter G, Plank F, Suchánek V, Veselka J, Engstrøm T, Kofoed KF, Schröder S, Zelesny T, Gutberlet M, Woinke M, Maurovich-Horvat P, Merkely B, Donnelly P, Ball P, Dodd JD, Hensey M, Loi B, Saba L, Francone M, Mancone M, Berzina M, Erglis A, Vaitiekiene A, Zajackauskiene L, Harań T, Suckiel MI, Faria R, Gama-Ribeiro V, Benedek I, Rodean I, Adjić F, Čemerlić Adjić N, Rodriguez-Palomares J, Garcia Del Blanco B, Brooksbank K, Collison D, Davis G, Thwaite E, Knuuti J, Saraste A, Kępkas C, Kruk M, Benedek T, Ratiu M, Neskovic AN, Vidakovic R, Diez I, Lecumberri I, Fisher M, Ruzsics B, Hollingworth W, Gutiérrez-Ibarluzea I, Dewey M, Müller-Nordhorn J. Health-related quality of life, angina type and coronary artery disease in patients with stable chest pain. *Health and quality of life outcomes*. 2020;18(1):140.
3. Bossert M, Feger S, Rief M, Preuß D, Ibes P, Martus P, Kofoed KF, Laule M, Perez I, Dewey M. Performing Computed Tomography Instead of Invasive Coronary Angiography: Sex Effects in Patients With Suspected CAD. *JACC Cardiovascular imaging*. 2020;13(3):888-9.



## Danksagung

Für die freundliche Überlassung des Themas, die Erstbetreuung und die langjährige Unterstützung möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Marc Dewey herzlich danken.

Ich danke meinem Zweitbetreuer, Herrn Dr. med. Matthias Rief, für die langjährige und intensive Zusammenarbeit, insbesondere für Zweitauswertung der CT-Rekonstruktionen sowie für die unermüdliche Unterstützung im gesamten Publikationsprozess.

Vielen Dank an meinen Statistiker, Herrn Gonzalo Garcia, für die engagierte Zusammenarbeit, insbesondere für die Mitentwicklung und Durchführung der statistischen Testverfahren.

Für die englische Sprachkorrektur des Manuskriptes möchte ich mich bei Frau Bettina Herwig bedanken.

Ich danke Herrn Jürgen Mews für unermüdliche technische Unterstützung.

Herzlichen Dank an meine Eltern für die Ermöglichung des Medizinstudiums, die Geduld und für die langjährige finanzielle und moralische Unterstützung bei der Promotion. Diese Arbeit ist für meine gesamte Familie.

Ganz besonders möchte ich mich bei Frau Dr. med. Clarissa Hameister bedanken, die mich von der ersten bis zur letzten Sekunde meiner Promotion unermüdlich unterstützt hat. Als Freundin gab sie mir stets geduldig seelischen und moralischen Beistand, obwohl sie des Öfteren ihre persönlichen Bedürfnisse der Promotion hintanstellen musste. Als Kollegin war sie immer scharfe Kritikerin und Korrekturleserin. Ohne sie hätte ich mir das Gelingen dieser Promotion nicht vorstellen können. Diese Arbeit ist für dich.

Vielen Dank für alles, mi Mauzi!