

Technische  
Universität  
München



Deutsches Herzzentrum München  
des Freistaates Bayern  
Klinik an der Technischen Universität München (Kardiologie)

**Iterative Rekonstruktion zur Strahlendosisreduktion bei der  
koronaren CT-Angiographie**  
—  
**Eine multizentrische randomisierte prospektive klinische Studie**

Anna-Leonie Menges

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

Vorsitzender: Prof. Dr. med. Jürgen Schlegel

Prüfende der Dissertation:

1. Prof. Dr. med. Jörg Hausleiter
2. Prof. Dr. med. Heribert Schunkert

Die Dissertation wurde am 28.05.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die Fakultät für Medizin am 29.12.2020 angenommen.

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungen .....</b>	<b>3</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>4</b>
<b>1.1 Koronare Herzkrankheit .....</b>	<b>4</b>
1.1.1 Epidemiologie der koronaren Herzkrankheit.....	4
1.1.2 Biologie KHK: Plaque, Arteriosklerose, Kalzifikationen.....	6
1.1.3 Diagnostischer Algorithmus .....	8
1.1.4 Stellenwert der kardialen CT .....	11
<b>1.2 Historische und technische Grundlagen der CT: konventionelle Methode .....</b>	<b>14</b>
<b>1.3 Strahlenbelastung und -risiko bei der CT .....</b>	<b>17</b>
1.3.1 Strahlenbelastung .....	17
1.3.2 Strahlenrisiko.....	18
<b>1.4 CT-Bildrekonstruktion und Datennachverarbeitung.....</b>	<b>21</b>
1.4.1 Gefilterte Rückprojektion – filtered back projection – FBP .....	22
1.4.2 Iterative Bildrekonstruktion .....	24
1.4.3 Datennachverarbeitung.....	27
<b>1.5 Röhrenstrom und Röhrenspannung.....</b>	<b>29</b>
1.5.1 Röhrenstrom .....	29
1.5.2 Röhrenspannung .....	29
1.5.3 Einfluss auf die Bildqualität.....	30
<b>1.6 Grundlagen der koronaren CTA.....</b>	<b>32</b>
1.6.1 Retrospektive EKG-gegatete Spiraluntersuchung .....	33
1.6.2 Prospektive EKG-getriggerte Sequenzuntersuchung .....	34
1.6.3 Prospektive EKG-getriggerte High-Pitch-Spiraluntersuchung.....	35
<b>1.7 Ansätze zur Strahlendosisreduktion in der koronaren CTA .....</b>	<b>36</b>
<b>2 Ziel der Studie .....</b>	<b>38</b>
<b>3 Material und Methodik.....</b>	<b>39</b>
<b>3.1 Studienaufbau .....</b>	<b>39</b>
<b>3.2 Patientenkollektiv .....</b>	<b>41</b>
<b>3.3 Vorgehen/ Untersuchungsmethode/ Durchführung der koronaren CTA .....</b>	<b>43</b>
<b>3.4 Studienprotokoll .....</b>	<b>44</b>
<b>3.5 Bildverarbeitung und -rekonstruktion .....</b>	<b>45</b>
<b>3.6 Auswertung der Bildqualität.....</b>	<b>46</b>
<b>3.7 Auswertung der quantitativen Bildqualitätsparameter .....</b>	<b>47</b>
<b>3.8 Erfassung der Strahlendosis.....</b>	<b>48</b>
<b>3.9 Klinische Nachbeobachtung .....</b>	<b>49</b>
<b>3.10 Statistische Auswertung .....</b>	<b>49</b>

<b>4</b>	<b><i>Ergebnisse</i></b> .....	<b>50</b>
4.1	<b>Patientencharakteristika</b> .....	<b>50</b>
4.2	<b>Verteilung der Scancharakteristik</b> .....	<b>51</b>
4.3	<b>Primärer Endpunkt - Bildqualität</b> .....	<b>52</b>
4.4	<b>Sekundäre Endpunkte</b> .....	<b>55</b>
4.4.1	Strahlendosis.....	55
4.4.1	Gefäßkonturschärfe.....	56
4.4.2	Quantitative Bildqualitätsparameter.....	57
4.5	<b>Klinische Nachbeobachtung</b> .....	<b>59</b>
<b>5</b>	<b><i>Diskussion</i></b> .....	<b>60</b>
5.1	<b>Nutzen-Risiko-Abwägung der koronaren CTA</b> .....	<b>60</b>
5.1.1	Nutzen der koronaren CTA .....	60
5.1.2	Risiko der koronaren CTA .....	63
5.1.1	Limitation der koronaren CTA .....	65
5.2	<b>Ansätze zur Strahlendosisreduktion</b> .....	<b>67</b>
5.2.1	Reduktion der Röhrenstromstärke und der Röhrenspannung.....	68
5.2.2	EKG -gesteuerte Untersuchungsverfahren .....	69
5.3	<b>Iterative Rekonstruktion und deren Möglichkeiten</b> .....	<b>71</b>
5.4	<b>Auswirkung der iterativen Rekonstruktion auf die Bildqualität</b> .....	<b>74</b>
5.4.1	Quantitative Bildqualität.....	74
5.4.2	Qualitative Bildqualität.....	75
5.5	<b>Limitation der Methodik</b> .....	<b>76</b>
5.6	<b>Ausblick in die Zukunft und Bedeutung für das Forschungsfeld</b> .....	<b>78</b>
<b>6</b>	<b><i>Schlussfolgerung</i></b> .....	<b>80</b>
<b>7</b>	<b><i>Zusammenfassung</i></b> .....	<b>81</b>
<b>8</b>	<b><i>Danksagung</i></b> .....	<b>82</b>
<b>9</b>	<b><i>Abbildungsverzeichnis</i></b> .....	<b>83</b>
<b>10</b>	<b><i>Tabellenverzeichnis</i></b> .....	<b>84</b>
<b>11</b>	<b><i>Literaturverzeichnis</i></b> .....	<b>85</b>

## Abkürzungen

CT	Computertomographie
CTA	CT-Angiographie
CTDI <sub>vol</sub>	CT-Dosis-Index im Untersuchungsvolumen
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DHZ	Deutsches Herzzentrum
DL	Deep Learning
DLP	Dosis-Längen-Produkt
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology)
ESCR	Europäische. Gesellschaft für kardiovaskuläre Radiologie (European society of cardiovascular radiology)
FBP	Filtered backprojection (gefilterte Rückprojektion)
FU	Follow up
HDL	High-Density-Lipoprotein
HU	Hounsfield-Units
IQA	Interquartilabstand
IR	Iterative Rekonstruktion
kCTA	Koronare CT-Angiographie
KHK	Koronare Herzerkrankung
kV	Kilovolt
LAD	Left anterior descending artery (Ramus interventricularis anterior)
LCA	Left coronary artery (A. coronaria sinistra)
LCX	Left circumflex artery (Ramus circumflexus)
LDL	Low-Density-Lipoprotein
mA	Milliampere
mAs	Milliampere-Sekunden (mAs)
mGy	Milligray
MIP	Maximum Intensitätsprojektion
MPR	Multiplanare Reformierung
MRT	Magnetresonanztomographie
mSv	Millisievert
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie mit Computertomographie
RCA	Right coronary artery (A. coronaria dextra)
SPECT	Single-Positronen-Emissions-CT
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VTW	Vortestwahrscheinlichkeit
WHO	World Health Organisation

# 1 Einleitung

## 1.1 Koronare Herzkrankheit

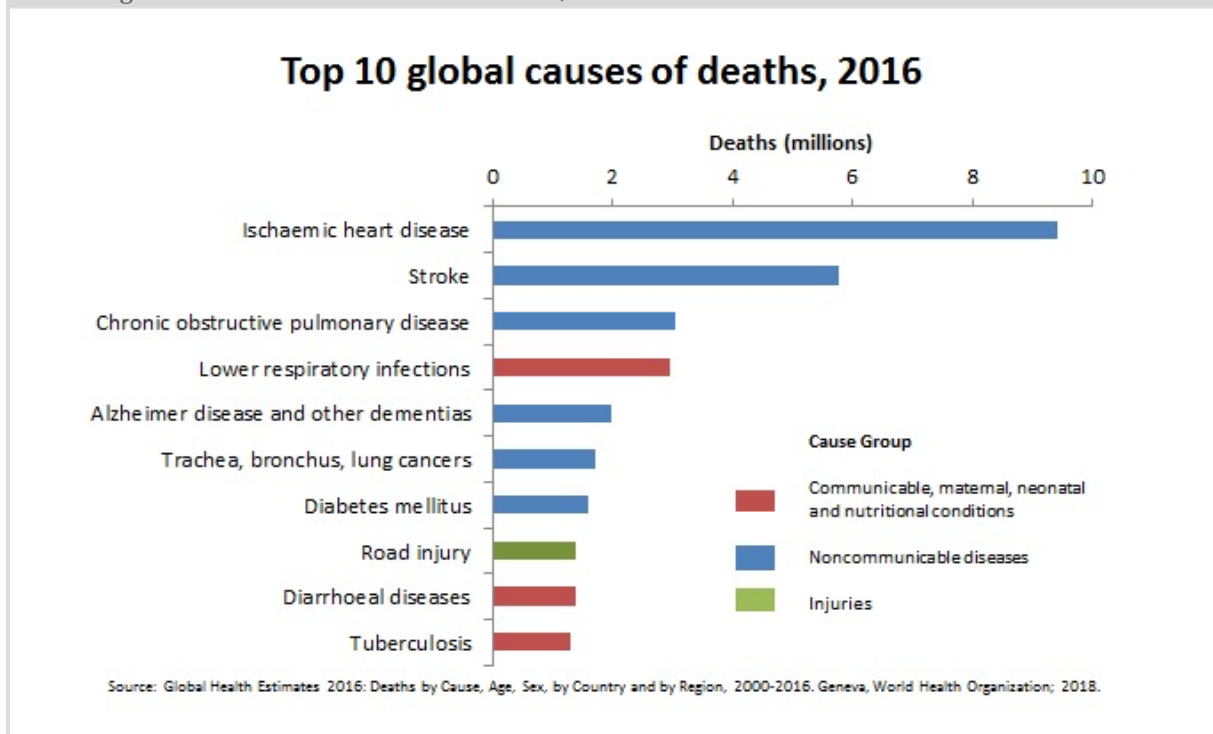
### 1.1.1 Epidemiologie der koronaren Herzkrankheit

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist die Manifestation der Arteriosklerose an den Koronararterien. Durch eine zunehmende Stenosierung der Gefäße entsteht eine Minderdurchblutung des Myokards und somit ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot. Das klinische Symptom der chronischen KHK ist die Angina pectoris.

Mit einer Lebenszeitprävalenz von 9,3 % bei den 40 - 79-jährigen in Deutschland gehört die KHK zu den relevantesten Volkskrankheiten. Im Hinblick auf den demografischen Wandel wird in Zukunft von einer steigenden Tendenz der KHK-Prävalenz bei einer zunehmend älter werdenden Bevölkerung ausgegangen (Gößwald et al., 2013).

Kardiovaskuläre Erkrankungen, insbesondere die KHK, zählen nach wie vor weltweit zu den führenden Todesursachen. Dies zeigen die von der WHO 2016 veröffentlichten Zahlen in Abbildung 1 (Statistisches Bundesamt, 2019; WHO, 2018).

Abbildung 1: Weltweit führende Todesursachen, WHO 2016



Darstellung der weltweit häufigsten Todesursachen von 2000-2016, Weltgesundheitsorganisation (WHO), 2018

Quelle: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.

In Deutschland sind 7-14% der Todesfälle durch eine chronische KHK verursacht. Über die letzten Jahre konnte die durch KHK verursachte Mortalität aufgrund verbesserter Myokardinfarktbehandlung, verbesserter medikamentöser Therapie und guter diagnostischer Algorithmen effektiv gesenkt werden. 2003 lag der Anteil der durch KHK verursachten Todesfälle noch bei ca. 11%, 2013 waren es nur noch 8 % (Bundesärztekammer (BÄK), 2019; Gößwald et al., 2013; Herold, 2018; Robert-Koch-Institut, 2015).

In der Therapie kommt v.a. der Früherkennung eine übergeordnete Rolle zu. Die primäre und sekundäre Prävention mit Einstellung aller bekannten Risikofaktoren ist daher ein wichtiges gesundheits- und sozialpolitisches Handlungsfeld in Bezug auf die Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Piepoli et al., 2016).

Die Hauptrisikofaktoren der KHK sind (Herold, 2018):

- LDL-Cholesterin-Erhöhung ( $\geq 160$  mg/dl)
- HDL-Cholesterin-Erniedrigung (Männer:  $\leq 40$  mg /dl, Frauen  $\leq 50$  mg/dl)
- Arterielle Hypertonie ( $\geq 140/90$  mmHg)
- Diabetes mellitus (HbA1c  $\geq 7\%$ )
- Tabakkonsum
- Familiäre Prädisposition mit KHK oder Herzinfarkt bei erstgradigen Familienangehörigen vor dem 55. bzw. 65. Lebensjahr bei Männern bzw. Frauen
- Lebensalter (Männer  $\geq 55$  J., Frauen  $\geq 65$  J.) und
- männliches Geschlecht

In mehreren Studien konnte bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko bei konsequenter Einstellung der beeinflussbaren Risikofaktoren (Rauchen, Hyperlipidämie, Adipositas, Diabetes mellitus, Bewegungsmangel, Ernährung) eine verlängerte Überlebenszeit nachgewiesen werden (Piepoli et al., 2016). Zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos stehen valide und evidenzbasierte Risikoeinschätzungssysteme wie bspw. SCORE ([www.heartscore.org](http://www.heartscore.org), (Thomsen, 2005)) oder der Framingham Risk Score ([www.framinghamheartstudy.org](http://www.framinghamheartstudy.org), (Mahmood et al., 2014)) online zur Verfügung. Mit Hilfe dieser Scores kann das 10-Jahres-Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis

berechnet werden. Hier fließen die Ergebnisse klinischer Untersuchungen sowie unterschiedliche diagnostische Parameter als Punktwerte ein.

In der Hochrisikogruppe überschreitet das 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität 10-20 % (Assmann & Schulte, 1988; *cardiology*, 2018; Herold, 2018; Montalescot et al., 2013).

Aktuell empfohlene Risiko-Scores in Deutschland sind:

- SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation, [www.heartscore.org](http://www.heartscore.org), (Thomsen, 2005))
- PROCAM-Risikokalkulator auf der Basis der PROspektiven Cardiovasculären Münster-Studie ([www.chd-taskforce.com](http://www.chd-taskforce.com), (Assmann & Schulte, 1988))
- ESC-Risikokalkulator-Score für tödliche kardiovaskuläre Ereignisse ([www.escardio.org](http://www.escardio.org))
- Framingham-Risikokalkulator für die USA ([www.nhlbi.nih.gov](http://www.nhlbi.nih.gov))
- CARRISMA-Risikokalkulator ([www.carrisma-pocket-ll.de](http://www.carrisma-pocket-ll.de)) berücksichtigt die prognostische Bedeutung des BMI, die Anzahl der gerauchten Zigaretten und die körperliche Aktivität (kcal/Woche: 0 - 3.000).

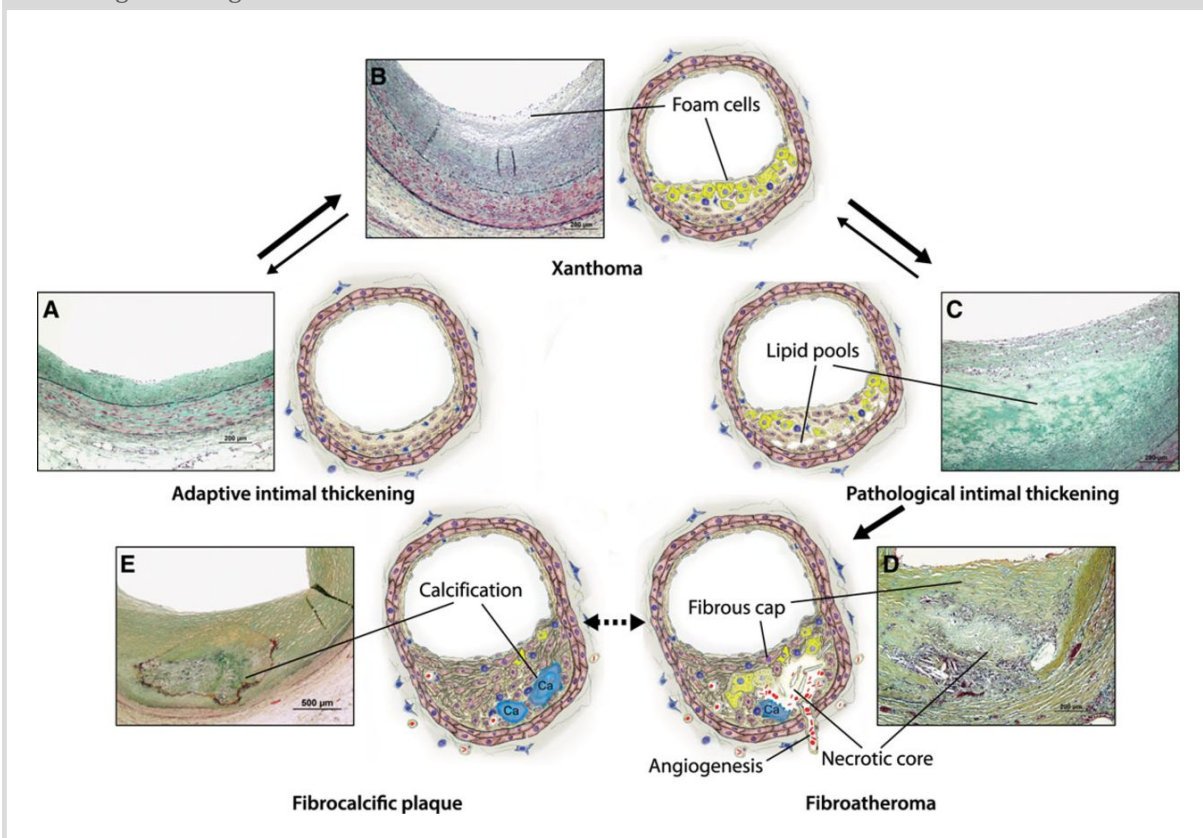
### 1.1.2 Biologie KHK: Plaque, Arteriosklerose, Kalzifikationen

Der chronischen KHK und der Koronarinsuffizienz liegen in über 90% liegen arteriosklerotische Veränderungen der Koronararterien zu Grunde. Die Arteriosklerose ist eine Kombination von Veränderungen der Intima und der glatten Gefäßmuskelzellen in der Media (Ross, 1999). Sie tritt hauptsächlich in der Aorta, den Carotiden, den Beinarterien und eben den Koronararterien auf. Prädilektionsstellen sind v.a. im Bereich von Gefäßabzweigungen.

Die frühesten Anzeichen der Arteriosklerose sind sog. Fettstreifen in der Arterienwand, die teilweise schon im Kindesalter nachweisbar sind. In dieser Phase ist die Intimaverdickung noch reversibel (Abb. 2 A). Im weiteren Verlauf zeigt sich eine subendotheliale Anhäufung von großen fetthaltigen Zellen, sog. Schaumzellen (Abb. 2 B). Als Manifestation der Arteriosklerose bilden sich später fibröse Plaques und Atherome

(Abb. 2 C und D). Durch unterschiedliche entzündliche Vorgänge auf zelluläre und molekularer Ebene kommt es zur Einwanderung und Ansammlung von Monozyten, Makrophagen (Schaumzellen) und T-Lymphozyten (Silbernagl S, 2017). Durch intra- und extrazelluläre Einlagerung von Cholesterin, Lipiden und Calciumphosphat sowie Akkumulation von Kollagen und Proteoglykanen verliert die Gefäßwand zunehmend an Elastizität. In der Folge führt dies durch Verhärtung und Verdickung der Gefäßwand zu einer Obstruktion des Gefäßlumens. Parallel zur Fibrosierung kommt es zu Mineraleinlagerungen (Abb. 2 E). Diese bestehen aus carbonat-haltigem Hydroxylapatit, das chemisch eine große Ähnlichkeit zur Kalziumphosphat- Phase des Knochens hat und daher im Röntgenbild gut sichtbar ist (Becker et al., 2004; Bentzon et al., 2014; Wikipedia, 2019).

Abbildung 2: Pathogenese der Arteriosklerose



A: Reversible Intimaverdickung mit Ansammlung glatter Muskelzellen; B: Einwanderung von Makrophagen und Entstehung von Schaumzellen; C: Irreversible Intimaverdickung als Manifestation der Arteriosklerose; D: Fibröse Plaques mit teilweise nekrotischem Kern; E: Kalzifizierung des Plaques, fibröse und kalzifizierte Plaques entstehen gleichzeitig.

Quelle: J. F. Bentzon et al., *Circ Res.* 2014;114:1852-1866



### 1.1.3 Diagnostischer Algorithmus

Für Patienten mit suspekten thorakalen Beschwerden und Dyspnoe hat die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) in ihren aktuellen Leitlinien von 2019 und die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) in Deutschland von 2017 ein 5-stufiges Entscheidungsmodell zur Diagnostik empfohlen (Albus et al., 2017; Bundesärztekammer (BÄK), 2019; Knuuti et al., 2019).

- Stufe 1: Ausführliche **Anamnese** der Symptome und kardiovaskulären Risikofaktoren
- Stufe 2: Anamnese der Komorbiditäten und Erfassung möglicher Differentialdiagnosen, Einschätzung des kardiovaskulären Risikos mittels o.g. evidenzbasierten Risikoeinschätzungssystemen (SCORE etc.)
- Stufe 3: **Körperliche Untersuchung und Basisdiagnostik** mit Ruhe-EKG, laborchemischer Untersuchung und transthorakaler Echokardiografie (TTE)
- Stufe 4: Einschätzung der **Vortestwahrscheinlichkeit** und **klinischen Wahrscheinlichkeit** für eine KHK
- Stufe 5: **Auswahl entsprechender Diagnostik** zur Sicherung der Diagnose KHK anhand funktioneller oder anatomischer nicht-invasiver Untersuchungen entsprechend der Vortest- und klinischen Wahrscheinlichkeit

#### 1.1.3.1 Stufe 1-3: Anamnese und Basisdiagnostik

Besteht aufgrund von Anamnese und körperlicher Untersuchung der Verdacht auf eine KHK, soll als weitere Basisdiagnostik zunächst ein Ruhe-EKG mit 12-Kanal-Ableitungen geschrieben und eine TTE durchgeführt werden. Im EKG können Veränderungen der Q-Zacke, der ST-Strecke oder der T-Welle Hinweise auf eine KHK sein. Ein unauffälliges EKG schließt eine KHK aber nicht aus (Skinner et al., 2010). Mit der TTE kann die regionale und globale Myokardfunktion beurteilt werden. Bei regionalen Wandbewegungsstörung (Hypokinesie, Akinesie oder Dyskinesie) erhärtet sich der Verdacht auf eine KHK (Albus et al., 2017; Cheitlin et al., 1997; Cheitlin et al., 2003; Douglas et al., 2011; Haasenritter J, 2011; Knuuti et al., 2019; Montalescot et al., 2013).

### 1.1.3.2 Stufe 4: Klinische Wahrscheinlichkeit und Vortestwahrscheinlichkeit

Die klinische Wahrscheinlichkeit und Vortestwahrscheinlichkeit (VTW, angegeben in %) nimmt in den Leitlinien der ESC, der DGK und der zuletzt im deutschen Ärzteblatt veröffentlichten Empfehlungen der NVL eine zentrale Rolle ein. Da die Sensitivität und Spezifität der einzelnen Untersuchungsmodalitäten nie 100% erreicht, soll die VTW v.a. das Risiko falsch positiver und falsch negativer Ergebnisse minimieren (Bundesärztekammer (BÄK), 2019; Knuuti et al., 2019; Montalescot et al., 2013). Durch eine statistische Interpretation der Hauptdeterminanten Alter, Geschlecht, Art der Symptome, Risiken und Ergebnisse der Basisdiagnostik (EKG, TTE) wird die VTW bestimmt (Albus et al., 2017; Diamond & Forrester, 1979; Genders et al., 2011; Knuuti et al., 2019). Eine Übersicht zeigt Tabelle 1.

Alter	Typische Angina		Atypische Angina		Nicht-anginöser Brustschmerz		Dyspnoe	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
30-39	3	5	4	3	1	1	0	3
40-49	22	10	10	6	3	2	12	3
50-59	32	13	17	6	11	3	20	9
60-69	44	16	26	11	22	6	27	14
70+	52	27	34	19	24	10	32	12

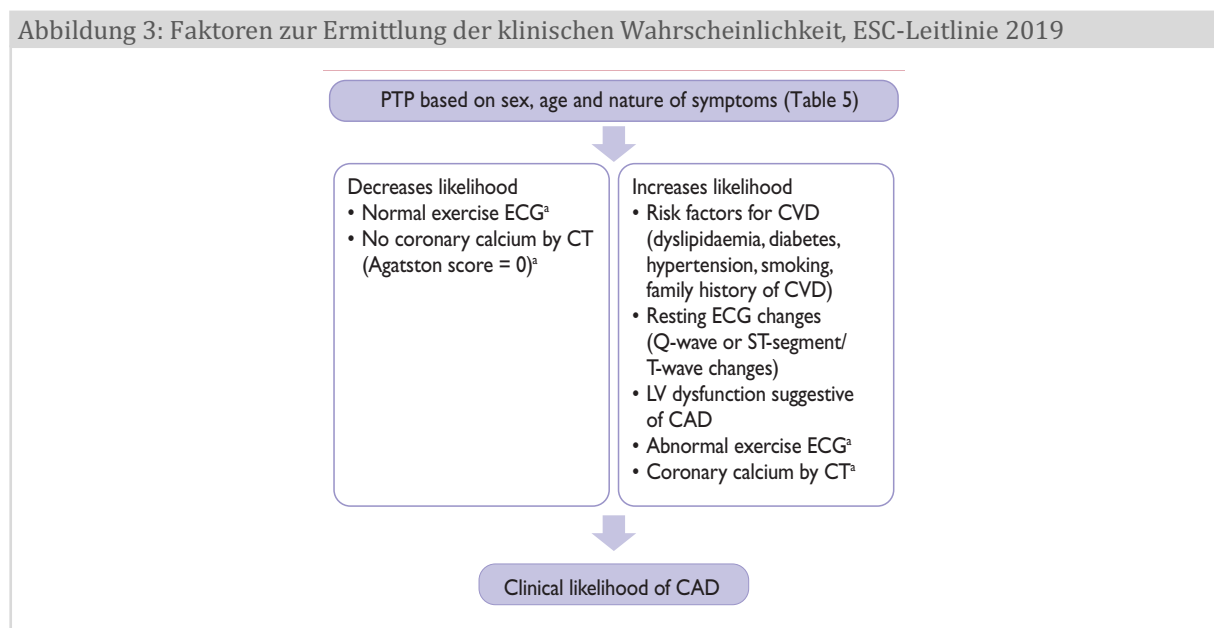
Angabe der Vortestwahrscheinlichkeit in %; Grau: VTW  $\leq 5\%$ : keine weiteren nicht-invasiven Tests empfohlen, außer in begründeten Fällen. Blau: VTW 5-15%: weitere nicht-invasive Diagnostik wird in Abhängigkeit von der klinischen Wahrscheinlichkeit empfohlen. Orange: VTW  $>15\%$ : Gruppe mit dem größten Nutzen für nicht-invasive Diagnostik

Quelle: J. Knuuti et al. ESC Guidelines European Heart Journal (2019) 00, 1-71

Abhängig von der VTW und der klinischen Wahrscheinlichkeit erfolgt die Auswahl der weiteren diagnostischen Maßnahmen. Am nützlichsten sind nicht-invasive Untersuchungen bei einer mittleren Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK (Knuuti et al., 2019). Bei einer VTW in den Randbereichen und einer geringen oder sehr hohen klinischen Wahrscheinlichkeit (Abb. 3) werden keine weiteren Tests empfohlen. Hier kann anhand der klinischer Evaluation davon ausgegangen werden, dass entweder keine (VTW  $< 5\%$ , geringe klinische Wahrscheinlichkeit) oder dass eine hämodynamisch relevante KHK (VTW  $>85\%$ , hohe klinische Wahrscheinlichkeit) vorliegt (Knuuti et al., 2019; Montalescot et al., 2013). Dem entsprechend sollen weitere Differentialdiagnosen

abgeklärt oder direkt die bestmögliche medikamentöse Therapie bzw. eine invasive Koronarangiografie in Interventionsbereitschaft eingeleitet werden. In diesen Randbereichen häufen sich v.a. in der klinischen Diagnostik falschpositive und falschnegative Befunde. Bei einer Vortestwahrscheinlichkeit (>15%) wird empfohlen, entsprechende weitere nicht-invasive bildgebende Untersuchungen zur genaueren Evaluierung durchzuführen (Albus et al., 2017; Knuuti et al., 2019; Montalescot et al., 2013).

In der Gruppe der Patienten mit einer VTW von 5-15% ist die Einschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit zur Einleitung weiterer nicht-invasiver Bildgebung entscheidend. Abbildung 3 zeigt im Detail die klinischen Ergebnisse in den 2019 veröffentlichten ESC-Leitlinien, die zur Einschätzung einer niedrigen oder erhöhten klinischen Wahrscheinlichkeit beitragen (Knuuti et al., 2019).

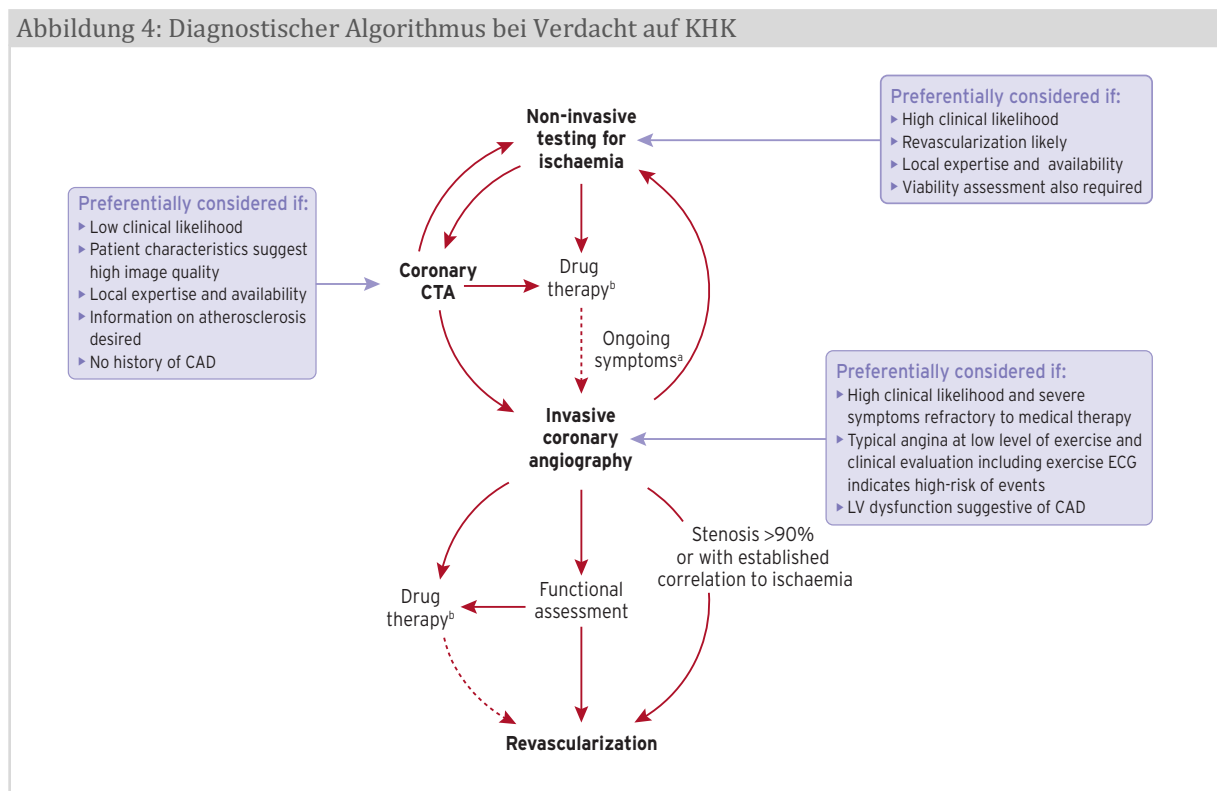


Quelle: J. Knuuti et al. ESC Guidelines European Heart Journal (2019) 00, 1-71

### 1.1.4 Stellenwert der kardialen CT

Laut den neuen ESC -Leitlinien 2019 werden v.a. für Patienten, bei denen eine KHK nicht allein durch die klinische Beurteilung ausgeschlossen werden kann, eine nicht-invasive Bildgebung zur Diagnosesicherung und Einschätzung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse empfohlen (Knuuti et al., 2019).

Prinzipiell gibt es zwei verschiedene Ansätze in der nicht-invasiven kardialen Bildgebung. Einen funktionellen Ansatz, bei dem die Auswirkung bestehender Gefäßpathologien auf die Myokardperfusion dargestellt wird und einen morphologischen Ansatz mit Darstellung der anatomischen Verhältnisse. Den laut den ESC-Leitlinien empfohlenen Algorithmus stellt Abbildung 4 dar.



Stellenwert der koronaren CTA im diagnostischen Algorithmus. Bei niedriger klinischer Wahrscheinlichkeit und bei nicht bekannter KHK sowie einer für das CT günstigen Konstitution des Patienten und lokaler Expertise zur koronaren CTA wird diese empfohlen.

Quelle: J. Knuuti et al. ESC Guidelines European Heart Journal (2019) 00, 1-71

In der Darstellung der kardialen und koronaren Anatomie spielt die CT eine einzigartige Rolle. Zum einen ermöglicht die native CT die Visualisierung der Koronarkalkifizierung, zum anderen ist die koronare CT-Angiographie (CTA) in der Lage, auch nicht kalkifizierte

Gefäßpathologien sehr genau darzustellen. Sowohl die native CT als auch die CTA können subklinische Gefäßveränderungen nachweisen (Bundesärztekammer (BÄK), 2019).

Aufgrund der raschen technischen Weiterentwicklung mit verbesserter koronarer Darstellung hat die koronare CTA mittlerweile eine ähnliche Genauigkeit wie die invasive Koronarangiografie (Knuuti et al., 2018). Daher hat die koronare CTA zunehmend das Potential, unnötige invasive Eingriffe zu reduzieren (Douglas et al., 2015).

Laut der klinischen Leitlinie zur Diagnostik der KHK (Deutsches Ärzteblatt, 2017) wurden im Jahr 2014 insgesamt 906 843 Herzkatheteruntersuchungen und 361 377 Interventionen durchgeführt. Das entspricht einer Quote von ca. 40% für eine therapeutische Intervention (Herzstiftung, 2016). Eine Reduktion invasiver zugunsten nichtinvasiver diagnostischer Verfahren wäre also wünschenswert. Entscheidend dabei ist aber, dass es nicht zu einer Abnahme der diagnostischen und therapeutischen Sicherheit kommt (Albus et al., 2017).

#### *1.1.4.1 Koronare CT-Angiographie*

Die koronare CTA hat sich als nicht-invasive Bildgebung v.a. bei Patienten mit einer mittleren Vortestwahrscheinlichkeit von 5-50 % in der klinischen Routine etabliert (s. Abb. 3, (Knuuti et al., 2019; Montalescot et al., 2013). Laut der ESCR (European society of cardiovascular radiology) wurden in den letzten 10 Jahren (2009-2019) 105846 kardiovaskuläre CT-Untersuchungen in Europa durchgeführt, wobei 60540 aufgrund des klinischen Verdachts einer KHK indiziert waren (European-MR/CT-Registry, 2019).

Da die koronare CTA mit annähernd 100% einen sehr zuverlässigen negativen prädiktiven Wert aufweist, kommt diese Methode v.a. zum Ausschluss einer KHK zum Einsatz (Fine et al., 2006; Guo et al., 2011; Hausleiter et al., 2007; Mollet et al., 2005; Montalescot et al., 2013; Raff et al., 2005). In großen prospektiven Studien konnte neben dem zuverlässigen negativen Vorhersagewert auch der prognostische Wert der koronaren CTA bestätigt werden. Das Ausmaß von arteriosklerotischen Plaques in Koronararterien erweist sich, unabhängig von den üblichen Risikofaktoren als starker prädiktiver Wert, nicht nur hinsichtlich der Mortalität, sondern auch hinsichtlich des Auftretens sonstiger

kardiovaskulärer Ereignisse (Chow et al., 2011; Hadamitzky et al., 2009; Hulten et al., 2011; Min et al., 2011; Ostrom et al., 2008).

Die SCOT-HEART Studie (Scottish Computed Tomography of the Heart) zeigte eine signifikant niedrigere Rate von kardiovaskulär bedingtem Tod oder nicht-tödlichem Myokard-Infarkt bei Patienten, bei denen neben Routinetests auch eine koronare CTA durchgeführt wurde (D. E. Newby et al., 2018).

Aufgrund der bildgebenden Untersuchungsmodalität bietet die koronare CTA im Vergleich zu funktionellen Tests, wie etwa Belastungs-EKG oder Stress-Echokardiografie genaue Angaben zu den vorliegenden anatomischen Gegebenheiten (Budoff et al., 2008; Douglas et al., 2015; Mark et al., 2010; Meijboom et al., 2008; Miller et al., 2008; Min et al., 2011). Zudem konnte nachgewiesen werden, dass klinische Tests in Kombination mit der koronaren CTA gleiche Ergebnisse wie die funktionelle nicht-invasive Bildgebung erreicht (Douglas et al., 2015; D. E. Newby et al., 2018; Siontis et al., 2018).

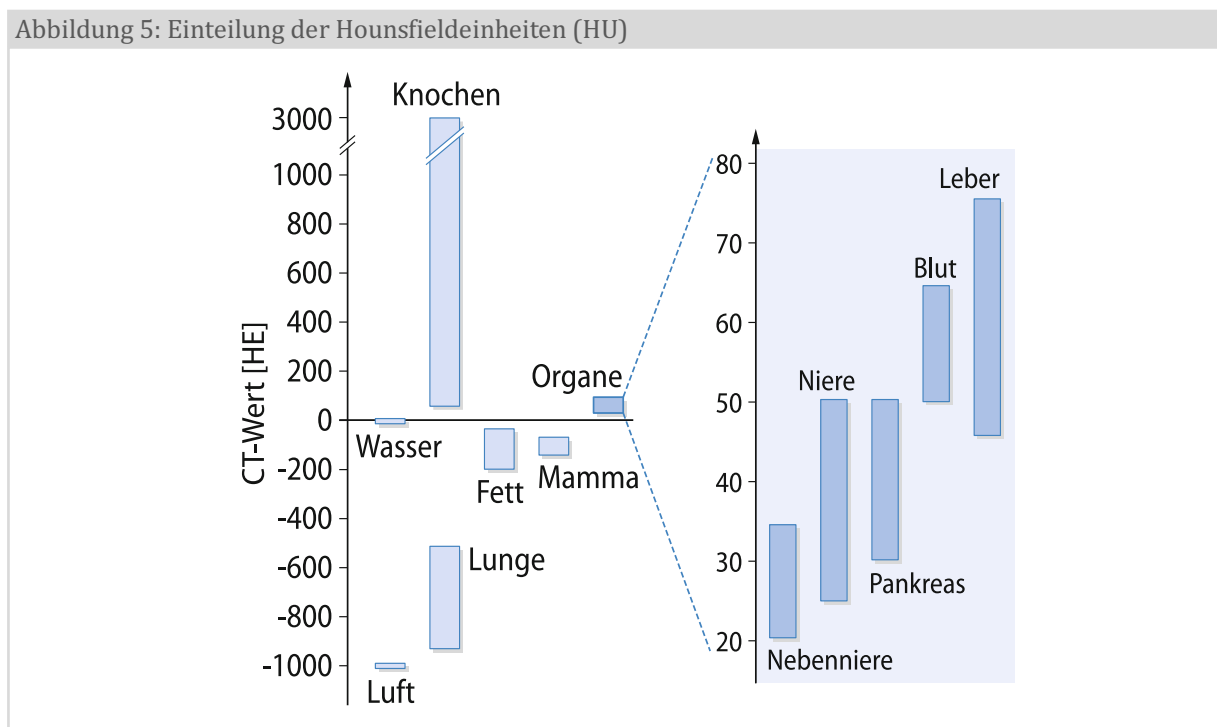
Neben der Stenosegraduierung sind in der koronaren CTA ebenfalls Aussagen über die morphologische Plaquezusammensetzung möglich. So können potentiell vulnerable Plaques mit erhöhtem Rupturrisiko identifiziert werden. Zu diesen Hochrisikoplaques zählen bspw. Plaques mit einem lipidreichen Kern und nekrotischen Anteilen, bei denen ein CT-Dichtewert von  $<30$  Hounsfield-Einheiten („low attenuation plaques“) zu messen ist. Ebenso gelten weichere Plaqueanteile mit einzelnen Kalzifikationen (spotty calcifications) und Plaques mit niedrigen Dichtewerten im Plaquekern umgeben von einem Ring mit höherer Dichte (napkin-ring sign) als Hochrisiko-Plaques. Die Unterteilung und Differenzierung der Plaquemorphologie hat ebenfalls Bedeutung für die klinische Prognose und das Auftreten unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse (Tesche et al., 2018).

Während die Sensitivität der koronaren CTA, also die Fähigkeit eine Stenose nachzuweisen, über 90% beträgt, ist die Spezifität niedriger. Ein Problem der koronaren CTA ist häufig eine Überschätzung der Stenosen, v.a. bei erhöhter Kalklast (Hatem Alkadhi, 2013). Ab einem Agatston-Score von mehr als 400 sinkt die diagnostische Aussagekraft deutlich (s. Kapitel 1.1.4.2).

## 1.2 Historische und technische Grundlagen der CT: konventionelle Methode

Um 1970 wurde die Röntgen-Computertomografie in die klinische Praxis eingeführt. Der britische Elektrotechniker Godfrey N. Hounsfield, gilt als „die Hauptfigur der CT“, so das Nobelpreis-Komitee 1979. Er erhielt zusammen mit dem amerikanischen Physiker Allen M. Cormack, der die theoretisch-physikalischen Probleme löste, 1979 den Nobelpreis für Medizin. Heutzutage ist die CT ein unverzichtbares Diagnostikinstrument in der klinischen Routine. Im Gegensatz zum konventionellen Röntgen können mit der CT überlagerungsfreie Schichtbilder des Patienten erzeugt werden. Selbst kleine Dichteunterschiede, wie beispielsweise zwischen unterschiedlichen Weichteilgewebetypen, können dargestellt werden (Alkadhi et al., 2011).

Das Prinzip der CT-Untersuchung besteht darin, die Abschwächung der Röntgenstrahlen durch das Gewebe des Patienten in verschiedenen Richtungen zu messen. „Die relativen Schwächungswerte werden in Hounsfield-Units (HU) ausgedrückt und als grauwertkodierte Bild wiedergegeben. Die Hounsfield-Skala reicht von -1000 für Luft über 0 für Wasser und ist nach oben hin offen (z.B. Substantia compacta = ca.1500 HU)“ (Alkadhi, 2013), Abb. 5).



Wasser bildet mit einem Wert von 0 den Referenzwert

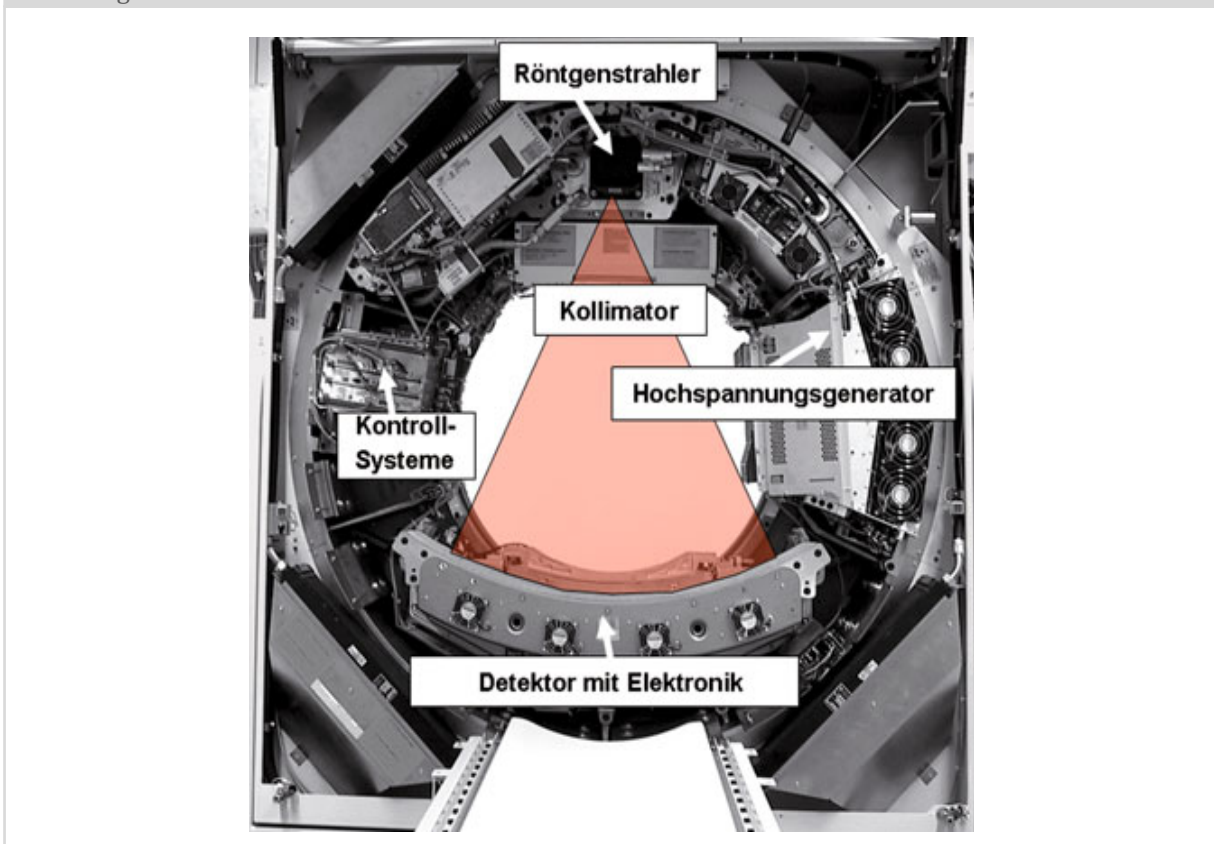
Quelle: H. Alkadhi et al., Wie funktioniert CT?, Springer Verlag Berlin Heidelberg 2011, S.7

Um die Untersuchungszeiten zu verkürzen und trotzdem detaillierte dünn-schichtige Aufnahmen machen zu können, erfolgt eine stetige Weiterentwicklung der Technik. Eine deutliche Verkürzung der Untersuchungszeit brachte 1991 das Spiral-CT. Wobei zuvor ein intermittierender Tischvorschub nach jeder Umdrehung der Gantry (Röntgenstrahlenquellendetektoreinheit) nötig war, wurde mit dem Spiral-CT eine Messung unter kontinuierlichem Tischvorschub möglich, während die Gantry unter konstanter Winkelgeschwindigkeit um den Patienten rotiert. Der nächste Entwicklungsschritt war das Mehrschicht-Spiral-CT. Hier sind mehrere Detektorzeilen in Patientenlängsrichtung angeordnet. In der Regel wird ein Untersuchungsbereich von bis zu 50 cm abgedeckt.

Die heutzutage verwendeten CT-Modelle sind Geräte der 3. Generation. Sie bestehen aus einer Kombination von Spiral- und Mehrschicht-CT.

Den Aufbau eines modernen CT-Gerätes mit einer Röntgenquelle (Single-Source) zeigt Abb 6.

Abbildung 6: Innenansicht eines CT-Gerätes der 3. Generation



Röntgenstrahler und Detektor mit Elektronik rotieren um den Patienten  
Quelle: H. Alkhadi (Hrsg.), Praxisbuch Herz-CT, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013, S. 4



Die Gantry, auf der Röntgenstrahler und gegenüberliegender Detektor montiert sind, rotiert innerhalb von 0,27-0,35s um den Patienten und ermöglichen so eine Messzeit pro Schicht von weniger als  $(0,27-0,35)/2$  s sowie eine räumliche Auflösung von 0,3-0,4 mm in allen Raumrichtungen.

Jeder Röntgenstrahler hat eine Leistung von 60-120 kW bei Spannungen von 80-140 kV. Die Strahlendosis variiert je CT-Untersuchung von 0,2 mSv (Millisievert) bei Untersuchung der Nasennebenhöhlen bis ca. 11,5 mSv bei einer CTA der Aorta (Strahlenschutz, 2019a).

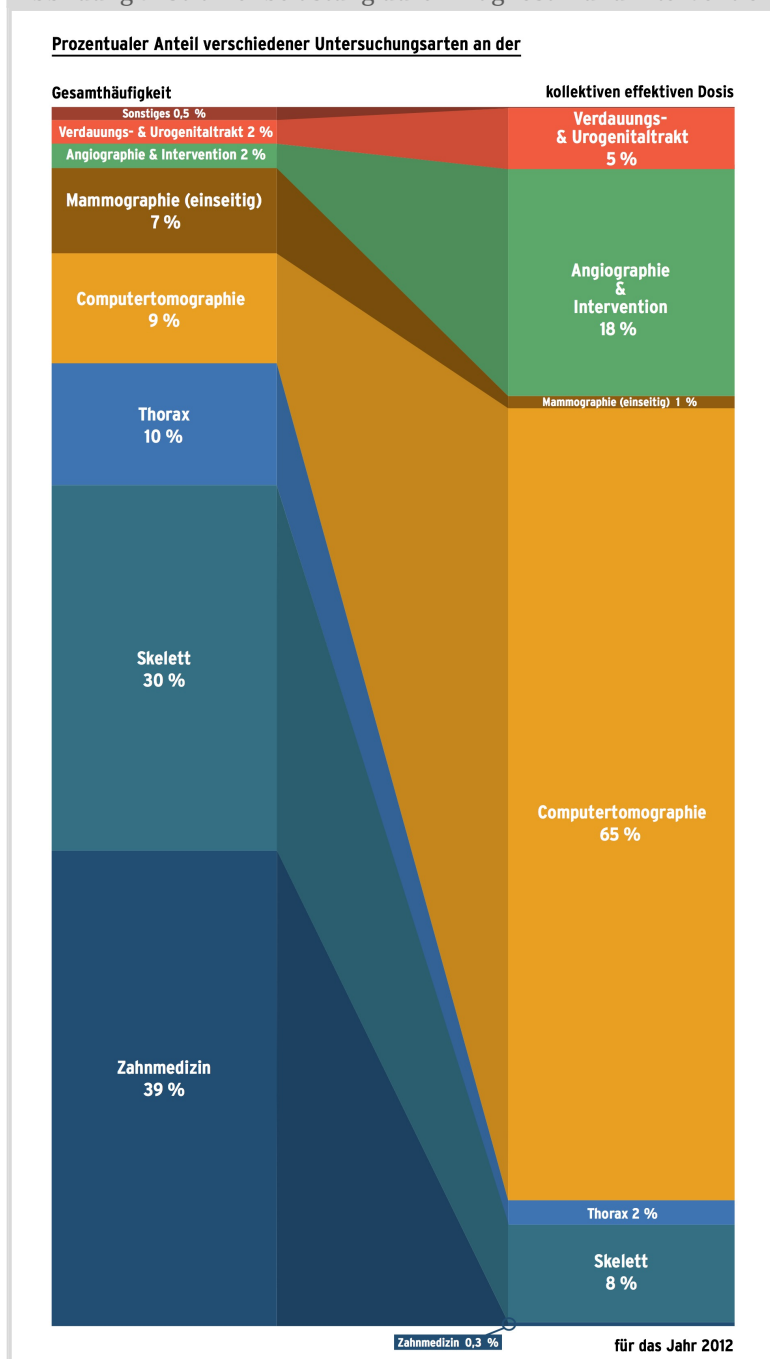
Ein Sondermodell der 3. Generation sind die Dual-Source CT-Geräte. Hierbei sind 2 Röntgenstrahler und Detektoren in einem 90°-Winkel zueinander auf der Gantry montiert. Die Messsysteme nehmen parallel Daten auf, so dass eine Viertelrotation der Gantry ausreicht, um den benötigten Halbumlauf an Messdaten zu erhalten. So kann die Datenakquisition nochmal deutlich beschleunigt werden und innerhalb von 83 ms erfolgen.

## 1.3 Strahlenbelastung und -risiko bei der CT

### 1.3.1 Strahlenbelastung

Die Computertomographie ist wie bereits erwähnt eine Röntgenuntersuchung. Eine Strahlenexposition mit entsprechender Strahlenbelastung ist dabei nicht zu umgehen. Die

Abbildung 7: Strahlenbelastung durch Diagnostik und Intervention



Prozentuale Verteilung verschiedener Untersuchungsarten und deren Anteil an der kollektiven effektiven Dosis

Quelle: [www.bfs.de](http://www.bfs.de), Broschüre „Röntgendiagnostik – Nutzen und Risiken“, 2018

Strahlenbelastung der Bevölkerung in den Industrieländern steigt über die letzten 30 Jahre kontinuierlich an. Dies ist v.a. auf die zunehmende klinische Anwendung der CT zurückzuführen. In Deutschland hat sich die jährliche effektive Dosis pro Einwohner von 1996 bis 2012 mehr als verdoppelt (Radiation, 2010). Laut dem Bundesamt für Strahlenschutz beträgt die mittlere effektive Dosis der „zivilisatorischen Strahlenbelastung“ in Deutschland 1,7 mSv pro Jahr. Die natürlichen Strahlenbelastung liegt durchschnittlich bei 2,1 mSv pro Jahr (Strahlenschutz, 2018a). Obwohl die CT nur einen Anteil von 9% der gesamten Untersuchungen mit ionisierender Strahlung einnimmt, hat sie mit 65% den weitaus größten Anteil der

Strahlenbelastung (Strahlenschutz, 2018b), Abb. 7).

Im Vergleich zu anderen Untersuchungen hat die koronare CTA mit 2-4 mSv eine moderate Strahlenbelastung (Hausleiter et al., 2010). Die invasive Koronarangiografie liegt bei 4-7mSv, die kardiale SPECT (Single-Positronen-Emissions-CT) bei 7-18 mSv und die kardiale PET (Positronen-Emissions-Tomografie) bei 6-10 mSv(Tesche et al., 2018). Trotz der im Vergleich zu anderen Untersuchungen moderaten Strahlenbelastung der koronaren CTA entspricht sie ungefähr der gesamten Strahlenexposition von einem ganzen Jahr. Diese liegt bei 3-4 mSv/Jahr (Strahlenschutz, 2018a; Tesche et al., 2018).

### 1.3.2 Strahlenrisiko

Die Einschätzungen zum Lebenszeitrisiko bei Exposition von ionisierender Strahlung basieren meist auf Untersuchungen an Atombombenüberlebenden in Hiroshima oder Nagasaki. In diesen Untersuchungen zeigt sich, dass bei jeder Art von Strahlung ein gewisses Risiko für gesundheitliche Folgen besteht.

Die Auswirkungen ionisierender Strahlung im Hochdosisbereich wie bspw. in der Strahlentherapie sind gut dokumentiert und man weiß, dass bei höherer Strahlendosis (>500 mSv) ein deutlicher Anstieg des Risikos für biologische Effekte besteht. In der diagnostischen Bildgebung, wie beim Röntgen, CT oder der Durchleuchtung werden im Vergleich eher geringe Strahlendosen verwendet. Hier besteht bisher keine eindeutige Evidenz für einen linearen Zusammenhang zwischen der Dosis und dem Auftreten von biologischen Effekten (National Health Committee(US), 1998; Halliburton et al., 2011).

Grundsätzlich wird aber angenommen, dass die Wahrscheinlichkeit und das Risiko einer Schädigung durch ionisierende Strahlung mit zunehmender Strahlendosis steigen. Einen definierten Schwellenwert für das Auftreten eines Strahlenschadens gibt es jedoch nicht.

Laut Meinel et al. liegt die Wahrscheinlichkeit durch die Strahlungsexposition bei kardialer Bildgebung ein strahlungsinduziertes Malignom zu entwickeln bei etwa 0,02-0,17%. Dem gegenüber steht ein natürliches Krebsrisiko aller Entitäten von etwa 21% (Meinel et al., 2014). Da bei Strahlendosen, wie sie beim CT verwendet werden, eine Latenzzeit von 10-30 Jahren beschrieben ist (Nickoloff & Alderson, 2001), haben jüngere Patienten aufgrund der längeren Lebenserwartung ein höheres Risiko für einen

Gesundheitseffekt als ältere Patienten, die der gleichen Strahlendosis ausgesetzt sind (Halliburton et al., 2011). Insgesamt zeigt sich also im Niedrigdosisbereich wie im CT ein vergleichsweise geringes Risiko.

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen einem deterministischen und einem stochastischen Strahlenschaden.

#### *1.3.2.1 Deterministischer Strahlenschaden*

Der deterministische Strahlenschaden ist die Akutreaktion von Geweben und Organen auf eine hohe Strahlenbelastung. Die Schwellenwertdosis liegt, wie oben bereits beschrieben, bei 500 mSv. Eine Strahlenbelastung über diesem Schwellenwert führt zu einer massiven Zellschädigung und damit zur Apoptose der Zellen. Besonders betroffen sind dabei differenzierte Zellen mit einer hohen Zellteilungsrate wie Haut, Haare und besonders die Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes. Je höher die Dosis, umso größer der Schaden und umso früher das Auftreten von Strahlenschäden.

Akute Strahlenschäden äußern sich unter anderem als Erythem der Haut, Haarausfall, Beeinträchtigung der Fertilität oder Anämie. Späte deterministische Schäden sind bspw. die strahleninduzierte Lungenfibrose mit einer Latenzzeit von 6-24 Monaten (Strahlenschutz, 2019b).

#### *1.3.2.2 Stochastischer Strahlenschaden*

In der medizinischen Diagnostik spielt v.a. der stochastische Strahlenschaden eine Rolle. Durch die absorbierte Strahlungsenergie kann es zur Bildung freier Radikale kommen, die durch Reaktion auf molekularer Ebene eine direkte oder indirekte Zellschädigung bewirken. Es entstehen u.a. Schäden in Proteinen oder der DNS. Durch gezielte Reparaturvorgänge ist die Zelle in der Lage diese Strahlenschäden auszugleichen, so dass sich keine biologische Manifestation zeigt. Versagen diese Reparaturvorgänge wird in der Regel die Apoptose eingeleitet. In einzelnen seltenen Fällen treten jedoch DNS-Schäden auf, die zu Mutationen der Zelle und im langfristigen Verlauf zur Entstehung von Malignomen führen.

DNS-Schäden können sowohl bei niedrigen als auch bei hohen Strahlendosen entstehen. Dennoch gilt: Je höher die Strahlendosis, umso größer ist die Wahrscheinlichkeit eines Strahlenschadens (Strahlenschutz, 2019b).

Ein in der Klinik und Forschung anerkanntes grundlegendes Prinzip des Strahlenschutzes besagt, dass jede Untersuchung mit ionisierender Strahlung dem ALARA- Prinzip folgen muss. Dies ist ein Akronym für **As Low As Reasonably Achievable** und bedeutet, dass die Strahlendosis so niedrig wie vernünftigerweise möglich gehalten werden muss (Prasad et al., 2004; Stolzmann, 2013b).

## 1.4 CT-Bildrekonstruktion und Datennachverarbeitung

Der langjährige Standard zur Bilderstellung in der Computertomografie war die gefilterte Rückprojektion (filtered backprojection, FBP). In der FBP wird die Abschwächung der Photonen durch den Patienten von den Detektoren als Projektionsdaten gemessen und aufgezeichnet. Die Übersetzung der gewonnenen Rohdaten in Bilddaten erfolgt durch eine mathematische Faltung und anschließende Rückprojektion in die Bildebene, daher gefilterte Rückprojektion (Flohr, 2011) (Abb. 8 - 10).

Vorteil dieser Technik ist die geringe Rechenleistung und der damit verbundene geringe zeitliche Aufwand. Nachteil dieser Bildrekonstruktion ist die Assoziation mit einem erhöhten Bildrauschen und einer erhöhten Anfälligkeit für Bildartefakte. Vor allem bei Reduktion der Röhrenspannung und -stromstärke nehmen diese zu.

Einen möglichen Lösungsansatz verspricht hier die iterative Bildrekonstruktion (IR). Unter Verwendung spezieller Bildrekonstruktionsalgorithmen und statistischer Modelle hilft es Artefakte und Bildrauschen zu reduzieren (M. Y. Chen et al., 2013; Hou et al., 2012; Leipsic et al., 2010a; Moscariello et al., 2011). Im Vergleich zur gefilterten Rückprojektion, die auf analytischen Rekonstruktionsmethoden basiert, ist die iterative Rekonstruktion ein rein rechnerisches Verfahren, das auch in Kombination mit unterschiedlichen Strategien zur Strahlendosisreduktion verwendet werden kann (G. Wang et al., 2008).

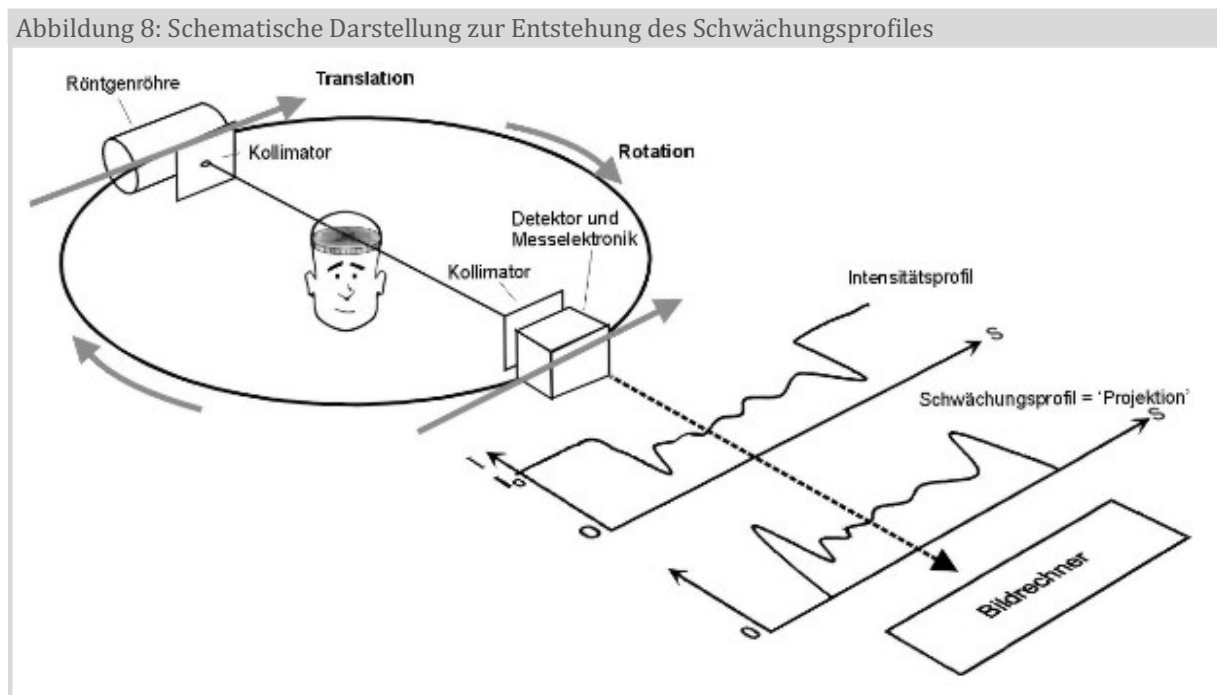
Nachteil der IR ist allerdings die durch den iterativen Abgleich der Daten benötigte hohe Rechenleistung. Damit einhergehend war die Erstellung des CT-Bildes mit IR lange Zeit für die klinische Routine ein zu hoher zeitlicher Aufwand. Mit sich rasch entwickelnden Technologien und rasant steigender Rechenleistung wurde die Methode in den letzten Jahren jedoch zunehmend attraktiver (Geyer et al., 2015). Mit den heutigen technischen Möglichkeiten ist der Einsatz in der klinischen Routine kein Problem mehr. In einzelnen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass unter dem Einsatz von IR bei gleicher Strahlenbelastung für den Patienten eine höhere Bildqualität erreicht werden kann (Renker et al., 2011).

Nun ist die Frage, ob durch IR eine mit der konventionellen koronaren CTA vergleichbare Bildqualität bei reduzierter Strahlung erreicht werden kann.

Eine prospektive randomisierte Studie zum Vergleich der beiden Bildrekonstruktionsalgorithmen hinsichtlich der Bildqualität in der koronaren CTA wurde vor der PROTECTION V-Studie nicht durchgeführt.

#### 1.4.1 Gefilterte Rückprojektion – filtered back projection – FBP

Die gefilterte Rückprojektion ist eine Rekonstruktionstechnik, die auf der Rückprojektion von Dämpfungslinienintegralen aus radialen Ansichten basiert, die im Patienten zusammenlaufen (Nelson et al., 2011). Das bedeutet, die Schwächung der Röntgenstrahlen durch den Körper wird von den Detektoren gemessen und in elektrische Signale umgewandelt. Eine schematische Darstellung zeigt Abbildung 8.

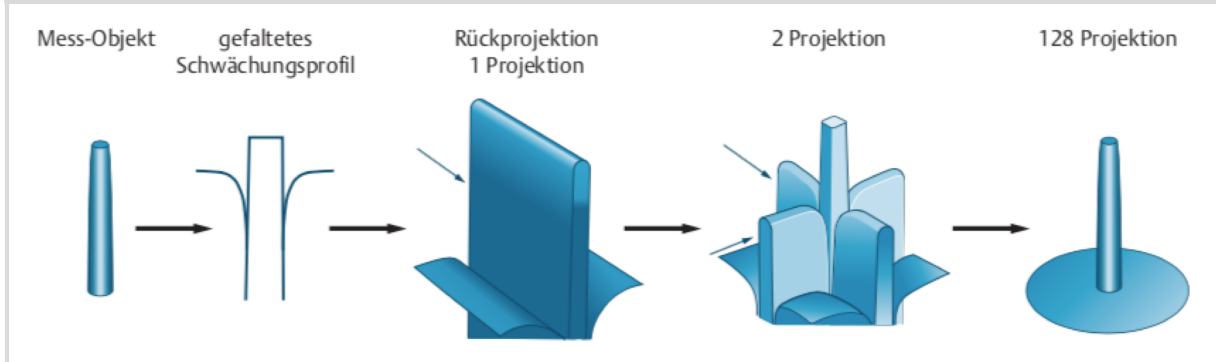


Durch Rotation des Messsystems wird zunächst ein Intensitäts- und Schwächungsprofil erstellt, aus denen letztendlich das 2D-Bild errechnet wird.

Quelle: [http://217.91.25.33/images/theory\\_abb5.jpg](http://217.91.25.33/images/theory_abb5.jpg)

Da nur die Gesamtschwächung eines Strahles gemessen werden kann, erfolgt die Projektion gleichmäßig. Um Kanten zwischen den Strukturen zu erhalten und ein Verschmieren zu verhindern, erfolgt noch vor der Rückprojektion eine mathematische Faltung der Schwächungsprofile mit einem Filterkern (Abb. 9).

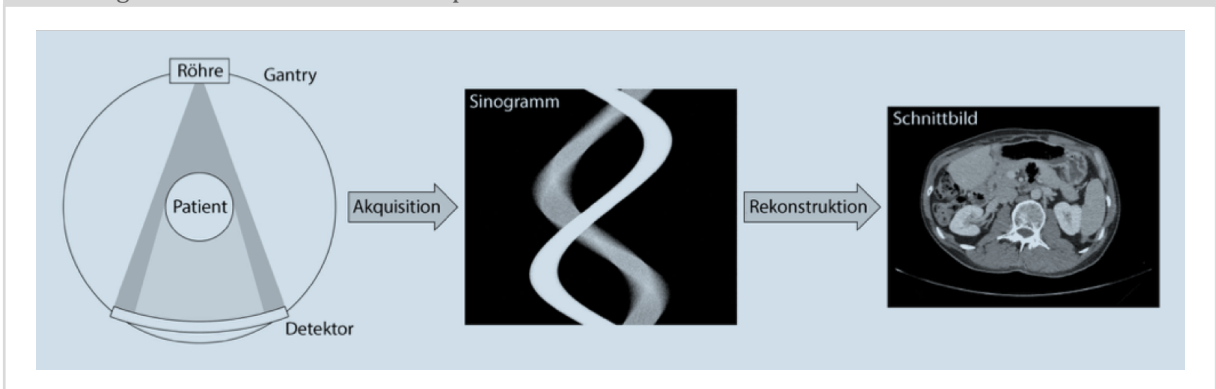
Abbildung 9: Bildrekonstruktion mit Faltungskern



Rückprojektion der gefalteten Schwächungsprofile mit Rekonstruktion eines originalgetreuen Bildes  
Quelle: H. Alkhadi et al., Wie funktioniert CT?, Springer Verlag Berlin Heidelberg 2011, S.6

Anschließend erfolgt die Sortierung der Schwächungsprofile, die im Detektor für jeden abgetasteten Raumwinkel in einer Ebene gemessen werden, um diese dann entlang von Parallelstrahlen in eine zweidimensionale Matrix zu projizieren. Aus der Gesamtheit der Schwächungsprofile bzw. Projektionen einer Spiral-CT entsteht das Sinogramm. Hier wird aus der Überlagerung der Schwächungsprofile letztendlich das zweidimensionale Schichtbild errechnet, wobei die gemessenen Abschwächungen in Form von definierten Graustufen auf die einzelnen Pixel der Bildmatrix verteilt werden (Geyer et al., 2015; Hsieh, 2015; Liebing, 2013a; Skornitzke, 2018), Abb. 10).

Abbildung 10: Bildrekonstruktion im Spiral-CT



Während der Rotation des Messsystems um den Patienten werden zahlreiche Projektionen akquiriert (*links*). Jede Projektion entspricht einer Zeile im Sinogramm (*Mitte*). Aus dem Sinogramm wird das zweidimensionale Schnittbild rekonstruiert (*rechts*)  
Quelle: S. Skornitzke, Radiologe. 2018;58(3):202-10.



### 1.4.2 Iterative Bildrekonstruktion

Die iterative Bildrekonstruktion (IR) ist im Vergleich zur gefilterten Rückprojektion, ein rein rechnerisches Verfahren.

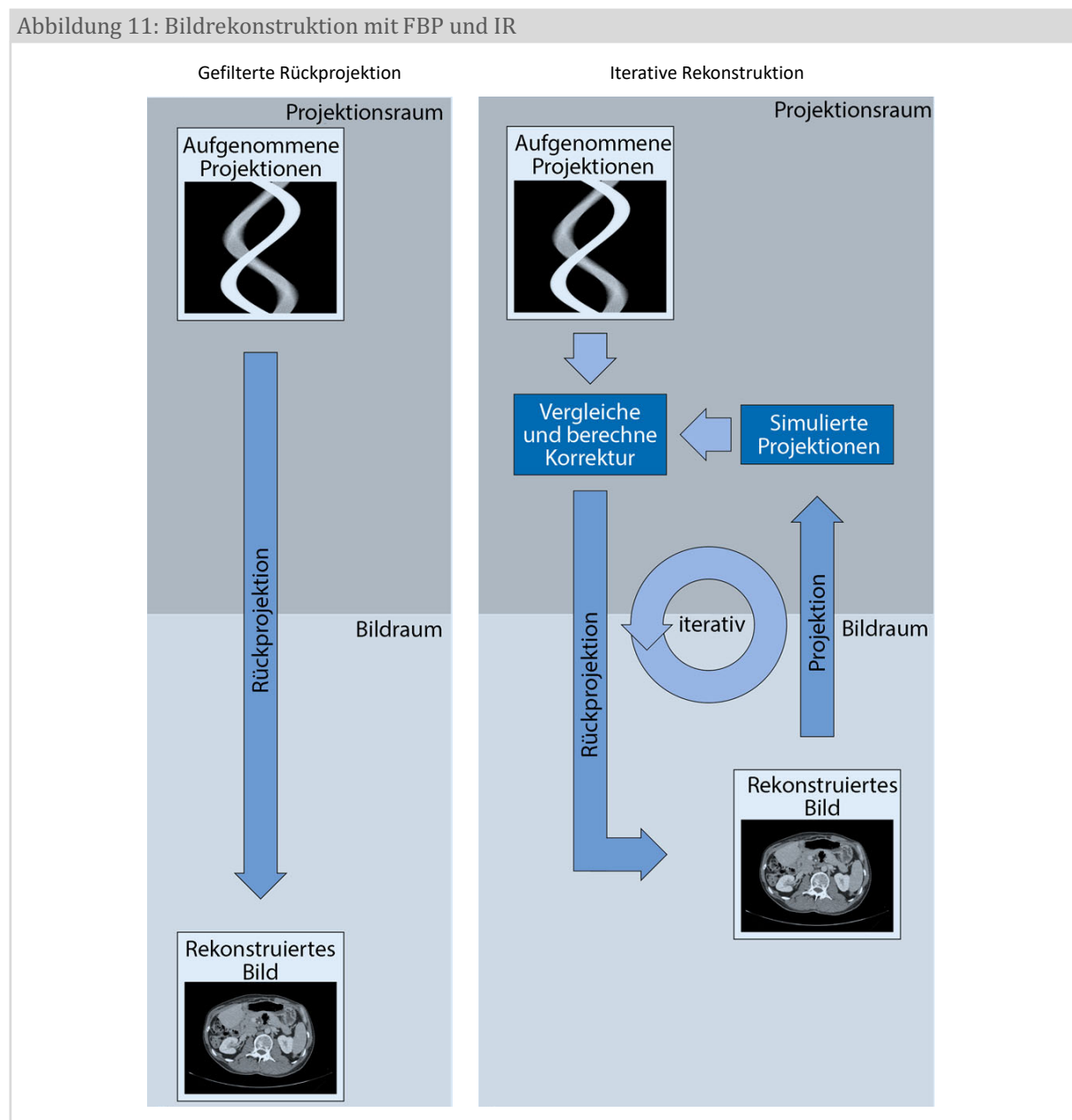
Bisher kam die IR hauptsächlich in der Nuklearmedizin zum Einsatz. Im Rahmen des PET-CT (Positronen Emissions Tomografie) wurde sie bereits 1977 als vielversprechende Methode beschrieben (Liow et al., 1997). Aufgrund der benötigten hohen Rechenleistung und dem damit verbundenen höheren zeitlichen Aufwand fand die IR in der klinischen Routine zunächst keine Verwendung.

Bei der Erstellung der CT-Bilder werden die Projektionsdaten erst zusammengeführt und anschließend mit einem mathematischen Korrekturalgorithmus iterativ (lat. iterare „wiederholen“) verglichen. Fehlende Daten werden dabei künstlich erzeugt (Liebing, 2013b). In der Mathematik beschreibt die Iteration ein sich schrittweise in wiederholten Rechengängen der exakten Lösung annäherndes Verfahren. Durch die Verwendung statistischer Modelle ist mit dieser Methode die Modellierung des Bildrauschens und der Bildartefakte möglich. Die iterativen Rekonstruktionsverfahren sind auf unterschiedlichen Ebenen möglich. Sie können auf Bilddaten, Rohdaten (Projektionsdaten) oder auf beidem durchgeführt werden (Skornitzke, 2018; G. Wang et al., 2008).

Die CT-Gerätehersteller benutzen für diese Rekonstruktionsverfahren unterschiedliche Namen:

- GE Healthcare = ASiR (Adaptive statistical iterative Reconstruction)
- Siemens = IRIS (Iterative Reconstruction in Image Space)
- Philips = iDose4
- Toshiba = ADIR (Adaptive iterative Dose Reduction)

Abbildung 11 zeigt einen schematischen Vergleich der Bildrekonstruktion von FBP und IR.



Links: Bildrekonstruktion mit FBP. Rechts: IR mit wiederholtem Übergang zwischen Projektions- und Bildraum

Quelle: modifiziert nach Skornitzke S., Radiologe. 2018;58(3):202-10.

Nelson et al. vergleicht den iterativen Rekonstruktionsprozess mit einem Zahlenspiel (Nelson et al., 2011). Bei diesem Zahlenspiel soll das Alter eines 68-jährigen Fremden durch Zwischenrückmeldung erraten werden. Es wird davon ausgegangen, dass die Person zwischen 0 und 100 Jahre alt ist.

Die erste Schätzung wäre 50, da in den Schätzungen jeweils der Median gebildet wird. Wenn nun die Rückmeldung erhalten wird, dass die Schätzung zu niedrig ist, ist die nächste Schätzung 75, also der Median zwischen 50 und 100. Während das Spiel fortschreitet, ist die nächste Schätzung 63, dann 69, dann 66. In dem sechsten Durchlauf erhält man schließlich die Zahl 68.

Übertragen auf den Bildrekonstruktionsprozess im CT ergibt sich folgendes Schema (Skornitzke, 2018):

1. Starte mit einem initialen Schätzwert für das rekonstruierte Bild, z. B. dem Ergebnis einer gefilterten Rückprojektion.
2. Simuliere durch Vorwärtsprojektion Projektionen für das aktuelle Bild (Übergang vom Bildraum zum Projektionsraum).
3. Vergleiche die simulierten Projektionen mit den aufgenommenen Projektionen und berechne ein Update aus der Differenz.
4. Rekonstruiere das Update und wende es auf das aktuelle Bild an (Übergang vom Projektionsraum in den Bildraum).
5. Wiederhole Schritte 2 bis 4, bis ein vorher bestimmtes Abbruchkriterium erreicht ist.

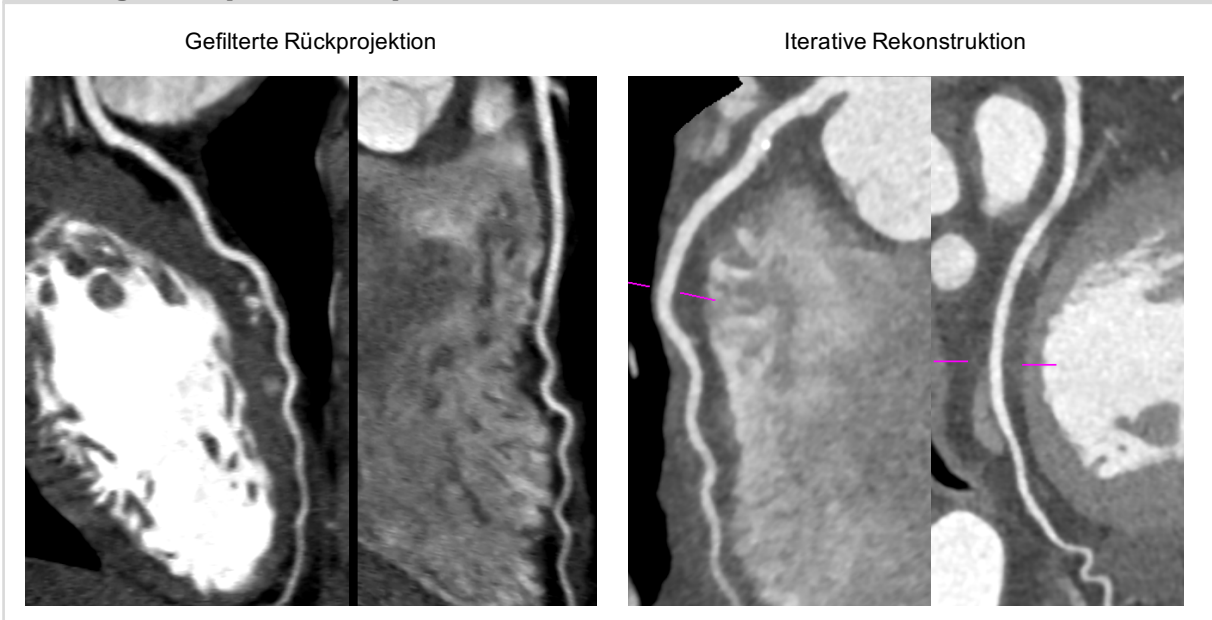
Da in jedes aktualisierte Bild Vorwissen im Sinne von Rauschcharakteristik der Röntgenphotonen einfließt, kann das Bild innerhalb homogener Bereiche geglättet werden, während die Kontrastgrenzen erhalten bleiben. Letztendlich ist die räumliche Auflösung bei erhöhtem Objektkontrast verbessert und das Bildrauschen in kontrastarmen Bereichen verringert. Dies ist zu erreichen, da Bildauflösung und Bildrauschen entkoppelt sind und von der Anzahl der Wiederholungen abhängen. Durch den Vergleich mit den Originalmessdaten kann mit Hilfe der IR die Strahlenbelastung des Patienten gesenkt werden, ohne den gewohnten Bildeindruck zu verlieren (Liebing, 2013b; Mayor, 2015).

### 1.4.3 Datennachverarbeitung

#### 1.4.3.1 MPR – Multiplanare Reformation

Die multiplanare Reformation ist eine sekundäre Erzeugung zweidimensionaler Schnittbilder aus dem 3D-Volumensatz. Hierbei kann die Ebene in beliebigen Richtungen berechnet und die Schichtdicke auf ein Minimum festgelegt werden. Diese Rekonstruktion ist zur Befundung der Koronararterien im Hinblick auf Stenosen die Darstellung der Wahl. In der Regel werden 2 senkrecht zueinanderstehende Schnittebenen im Verlauf der entsprechenden Struktur rekonstruiert. Die Möglichkeit der gekrümmten MPR erlaubt die Darstellung der Koronarien in einer Ebene (Abb. 12, (Frauenfelder, 2013)).

Abbildung 12: Beispiele zur multiplanaren Reformation



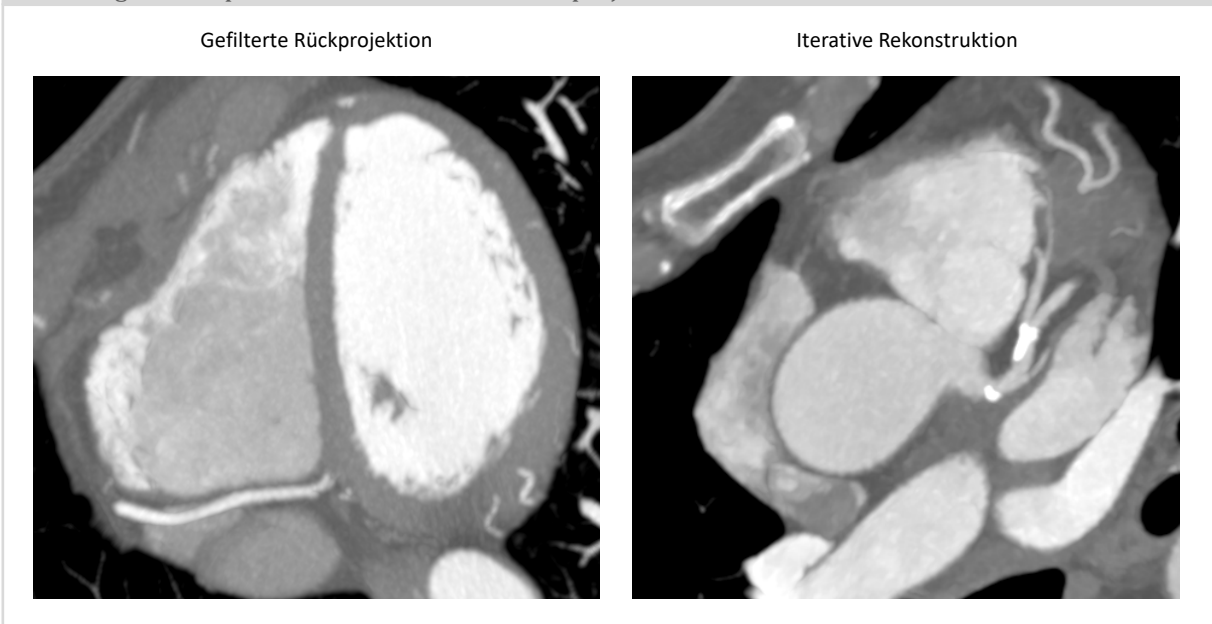
Gekrümmte MPR nach FBP (Ramus intraventricularis anterior (LCA)) und IR (LCA und Ramus circumflexus (LCX))

Quelle: eigene CT-Bilder

### 1.4.3.2 MIP – Maximum Intensitätsprojektion

In dieser Nachverarbeitung der Bilddaten werden nur die Punkte (Voxel) mit der höchsten Dichte bzw. diejenigen, die eine vordefinierte Dichte überschreiten, abgebildet. Die Darstellung erfolgt ähnlich einer konventionellen Angiographie als Luminographie. Dies bedeutet, dass nur das durchflossene Lumen ohne umgebende Strukturen angezeigt wird. Der Vorteil ist, dass umgebende und angrenzende Strukturen entfernt werden können. Aufgrund der Darstellung in Abhängigkeit vom Dichtewert ist die Unterscheidung unterschiedlicher Gewebestrukturen gut möglich und kann wichtige Informationen zur Plaquecharakterisierung geben. Durch die isolierte Abbildung bestimmter Strukturen ist die visuelle Rekonstruktion der Koronararterien über eine längere Distanz möglich. Eine Aussage über den Stenosegrad ist im Rahmen dieser Rekonstruktion aufgrund der Projektionsdarstellung jedoch nicht suffizient möglich. Meist wird der Stenosegrad eher überschätzt (Abb. 13 (Frauenfelder, 2013)).

Abbildung 13: Beispiele zur Maximum Intensitätsprojektion



MIP nach FBP und IR, axialer Schnitt parallel zur Herzachse von kranial in unterschiedlichen Ebenen (kraniale anteriore schrägrechte Projektion (RAO cran))

Quelle: eigene CT-Bilder

## 1.5 Röhrenstrom und Röhrenspannung

### 1.5.1 Röhrenstrom

Der Röhrenstrom bedingt die Anzahl der Elektronen, die über die Röntgenröhre pro Zeiteinheit beschleunigt werden und zum Heizen der Kathode erforderlich sind. Er wird in Milliampere (mA) ausgedrückt und ist einer der Hauptfaktoren, der zur Reduzierung der Strahlenexposition angepasst werden kann. Als Belichtung wird häufig das Röhrenstrom-Zeit-Produkt beschrieben. Dies ist das Produkt aus Röhrenstrom und Strahlungsdauer. Es wird in Milliampere-Sekunden (mAs) angegeben (Stolzmann & Götti, 2011). Beide Größen beeinflussen sowohl die Strahlenexposition als auch das Bildrauschen linear.

Die Reduzierung des Röhrenstroms führt zu reduzierter Strahlendosis. Da jedoch weniger Röntgenstrahlen bzw. weniger Photonen zur Bildentstehung vorhanden sind, erscheint das CT Bild körnig bzw. verrauscht (Mahesh, 2009).

Eine 20%ige Reduzierung des Röhrenstroms führt zu einer Reduktion der Strahlenbelastung um 20%, aber gleichzeitig zu einem Anstieg des Bildrauschens um 12%. Das Bildrauschen ist proportional zu  $1/\sqrt{\text{Röhrenstrom (mA)}}$  (Halliburton et al., 2011).

### 1.5.2 Röhrenspannung

Die Röhrenspannung, angegeben in Kilovolt (kV), definiert die Spannung, die auf eine Röntgenröhre zur Beschleunigung der Elektronen angelegt wird und bestimmt somit die Energie des Röntgenstrahles bzw. der Photonen (Halliburton et al., 2011; Stolzmann & Götti, 2011). Handelsübliche CT-Scanner stehen mit einer Röhrenspannung zwischen 80-140 kV zur Verfügung, wobei 120 kV bei den meisten Untersuchungen der Standard ist.

Die Strahlenexposition ist etwa proportional zum Quadrat der Röhrenspannung, so dass eine Reduzierung der Röhrenspannung von 120 auf 100 kV zu einer Reduzierung der Strahlendosis um 31% führt (Bischoff et al., 2009; Halliburton et al., 2011). Eine reduzierte Röhrenspannung führt zu einer reduzierten Energie des Röntgenstrahles, was

die Durchdringungsfähigkeit verringert. Für die Bildqualität bedeutet auch dies eine Erhöhung des Bildrauschens.

Die Reduzierung der Röhrenspannung von 120 auf 100 kV führt zu einem Anstieg des Bildrauschens um 20%. Das Bildrauschen ist proportional zu  $1/\text{Röhrenspannung}$  (Halliburton et al., 2011).

### 1.5.3 Einfluss auf die Bildqualität

Die Reduzierung des Röhrenstroms und der Röhrenspannung sind sehr effektive Strategien zur Dosisminimierung. Jedoch hat dies gleichzeitig Einfluss auf die Bildqualität, die sich aus dem Kontrast und dem Bildrauschen zusammensetzt (Liebing, 2013a; Stolzmann & Götti, 2011).

Eine verringerte Strahlendosis führt zu einer geringeren Dichte an eindringenden Photonen. Eine geringere Photonendichte führt typischerweise zu einem erhöhten Bildrauschen (Deseive, Chen, et al., 2015). Eine Erhöhung des Bildrauschens geht hauptsächlich mit einer Einschränkung der Bildqualität einher und so mit einer Einschränkung der diagnostischen Beurteilbarkeit (Gerber, Kuzo, et al., 2005). Das Bildrauschen beschreibt Störsignale, die sich im Nutzsignal befinden, aber keine relevante Bildinformation beinhalten. Es setzt sich zusammen aus dem Rauschen der eigentlichen Messwerte (Quantenrauschen), dem elektronischen Rauschen des Detektors und dem Rauschen der Projektionsdaten. Quantifiziert wird das Rauschen als Standardabweichung der Hounsfield-Einheiten im CT-Bild.

Vereinfacht zusammengefasst gilt, dass das Pixelrauschen proportional zur Dosis ist. Je geringer die Dosis, umso höher die Störsignale, umso höher also das Bildrauschen (Liebing, 2013a).

Während des Scans wird ein digitales Signal durch die Detektorsysteme generiert. Als Signal-zu-Rausch-Verhältnis wird das entstandene digitale Signal mit dem Bildrauschen ins Verhältnis gesetzt und beschreibt damit die Bildqualität der CT-Untersuchung (Buzug, 2004; Primak et al., 2006; Prokop, 2002; Stolzmann & Götti, 2011).

Auch bei dem Kontrast bzw. der Bildschärfe besteht eine Proportionalität zur Dosis, da der Kontrast durch die Dichte des Gewebes bestimmt wird. Der Kontrast beschreibt den Helligkeitsverlauf zwischen 2 Bildpunkten. Er ist umso größer, je mehr Pixel, sprich je mehr Röntgenstrahlen das Gewebe durchdringen und sich im Rekonstruktionsfeld befinden.

Während ein hohes Röhrenstrom-Zeit-Produkt (mAs) eine hohe Ortsauflösung, einen hohen Kontrast und ein geringes Rauschen ergibt, ergibt eine erhöhte Röhrenspannung (kV) zwar erhöhte Zusatzinformationen am Detektor und mindert das Bildrauschen, senkt aber gleichzeitig den Kontrast (Liebing, 2013a).

Zur quantitativen Beschreibung der Bildqualität wird häufig analog zum Signal-zu-Rausch-Verhältnis das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis ausgedrückt (Buzug, 2004; Primak et al., 2006; Prokop, 2006; Stolzmann & Götti, 2011).



## 1.6 Grundlagen der koronaren CTA

Die kardiale CT-Untersuchung und insbesondere die koronare CT-Angiografie stellt bei ständig schlagendem Herzen im Hinblick auf die zeitliche und räumliche Auflösung große Herausforderungen an die Technik. Um auch für kleine anatomische Strukturen wie die Koronargefäße unter diesen „bewegten“ Bedingungen aussagekräftige Befunde zu erhalten und Bewegungsartefakte zu vermeiden, ist neben einer hohen räumlichen gleichzeitig eine hohe zeitliche Auflösung erforderlich.

Erst die Einführung der Mehrschicht-Spiral-CT im Jahr 1998/99 ermöglicht die Darstellung des schlagenden Herzens durch die Verkürzung der Rotationszeit auf weniger als 0,5 s. Mit der Entwicklung von Dual-Source Geräten konnte die zeitliche Auflösung auf 75 ms verkürzt werden, so dass die bildliche Darstellung des Herzens in einem einzigen Herzzyklus, zwischen Systole und Diastole, möglich wurde.

Üblicherweise erfolgt der Scan der Koronararterien zu zwei Zeitpunkten des Herzzyklus mit minimaler Bewegung. Diese sind am Ende der Diastole und am Ende der Systole. Zur optimalen Beurteilung wird vorzugsweise die diastolische Ruhephase (Füllungsphase) verwendet (Flohr, 2011). Um das Herz phasenkonsistent darzustellen, erfolgen die Schichtaufnahmen EKG abhängig.

Hier werden vor allem 3 Möglichkeiten angewendet:

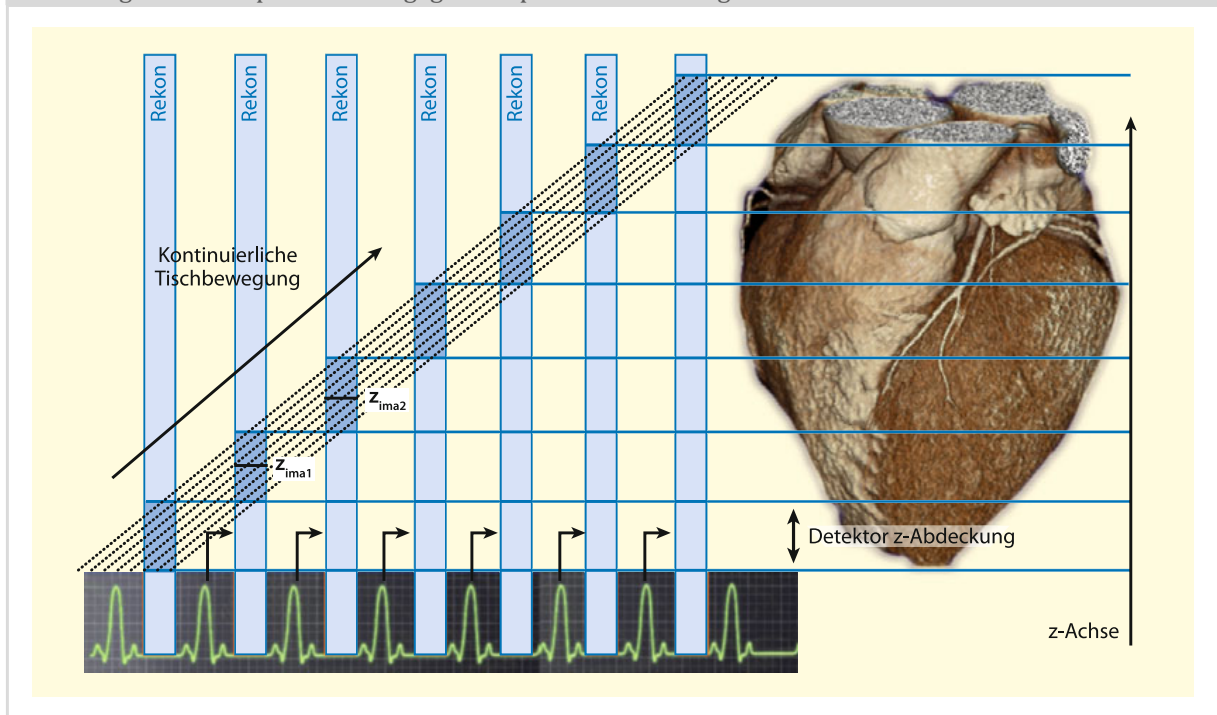
- die retrospektive EKG-gegatete Spiraluntersuchung (Abb. 14)
- die prospektive EKG-getriggerte Sequenzuntersuchung (Abb. 15)
- die prospektive EKG-getriggerte High-Pitch-Spiraluntersuchung (Abb. 16)

Die prospektive EKG-getriggerte Sequenz- und Spiraluntersuchung bietet im Gegensatz zur retrospektiven EKG-gegateten Spiraluntersuchung den Vorteil einer geringeren Strahlendosis (Halliburton et al., 2011).

### 1.6.1 Retrospektive EKG-gegate Spiraluntersuchung

Bei der retrospektiven EKG-gegateen Untersuchung erfolgt ein kontinuierlicher Spiralscan mit gleicher Strahlung und kontinuierlichem Tischvorschub. Parallel zu dem Scan wird das EKG aufgezeichnet. Nach der Datenerfassung werden anhand der EKG-Aufzeichnung die Datenbereiche retrospektiv extrahiert, die im Herzzyklus der gleichen Phase entsprechen und damit das Bild rekonstruiert (Flohr, 2013; Tesche et al., 2018) (Abb. 14). Der größte Nachteil dieser Technik ist, wie oben bereits erwähnt, eine hohe Strahlenexposition von 25-30 mSv (H. Alkadhi & Leschka, 2011). Möglichkeit zur Strahlendosisreduktion bestehen hier in der EKG-abhängigen Röhrenstrommodulation, wobei der Nominalwert des Röhrenstroms nur während des vordefinierten Herzzyklus erreicht wird und sonst auf Werte zwischen 4-25% des Nominalwertes gesenkt wird (Flohr, 2013; Tesche et al., 2018)

Abbildung 14: Retrospektive EKG-gegate Spiraluntersuchung



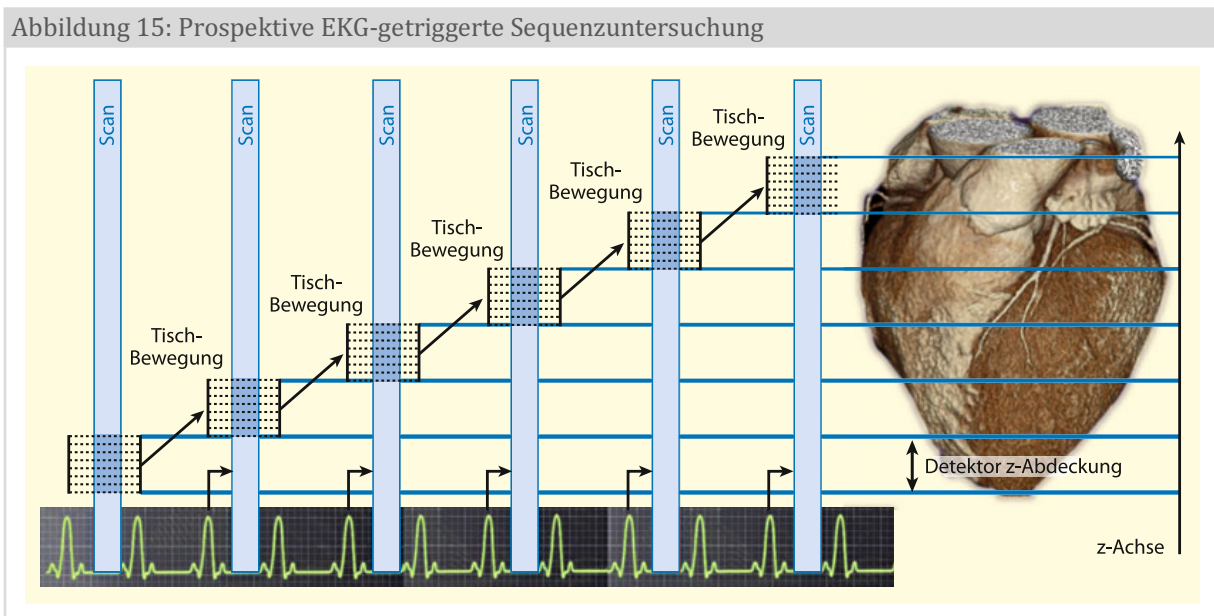
Unter kontinuierlicher Durchleuchtung erfolgt die Datenakquisition (gestrichelte Linie). Die Bildrekonstruktion erfolgt EKG-abhängig (blaue Balken).

Quelle: H. Alkadhi (Hrsg.), Praxisbuch Herz-CT, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013, S. 8

## 1.6.2 Prospektive EKG-getriggerte Sequenzuntersuchung

Bei der prospektiven EKG-getriggerten Sequenzuntersuchung wird der Röhrenstrom ebenfalls entsprechend dem EKG gesteuert (Abb. 15). In einem festgelegten Abstand nach einer R-Zacke wird ein axialer Scan ohne Tischvorschub in der Ausgangsposition (z-Position) gemäß der aktiven Zeilenzahl und der entsprechenden Detektorbreite durchgeführt („step and shot“). Hierunter kann die Strahlendosis auf 5-10 mSv reduziert werden (Budoff et al., 2017), (Hausleiter et al., 2006).

Nachteil der prospektiven EKG-getriggerten Sequenzuntersuchung ist der limitierte Einsatz nur bei normofrequentem Sinusrhythmus. Bei Tachykardie oder Arrhythmien ist die retrospektive EKG-geatete Untersuchung flexibler.



### 1.6.3 Prospektive EKG-getriggerte High-Pitch-Spiraluntersuchung

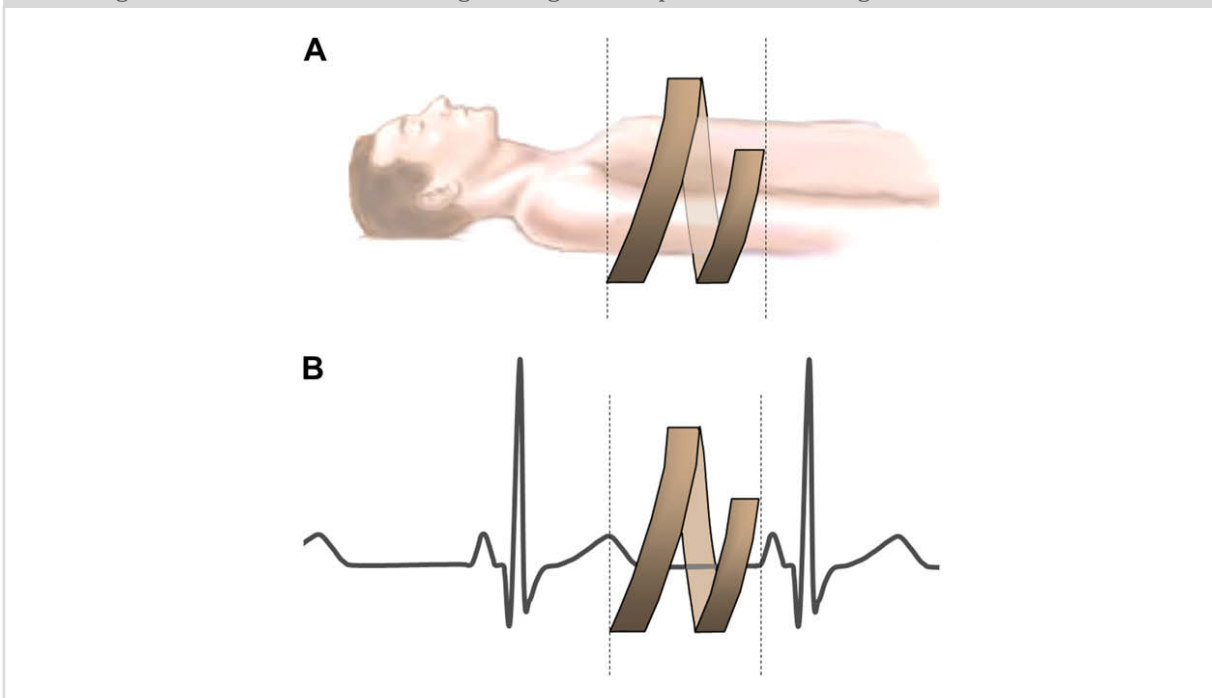
Im Gegensatz zur Sequenzuntersuchung erfolgt bei der High-Pitch-Spiraluntersuchung EKG abhängig während des CT-Scans ein schneller Vorschub des Untersuchungstisches (High Pitch). Dadurch ist die Darstellung des gesamten Herzens in nur einem Herzzyklus möglich und wird daher auch als Flash-Modus bezeichnet (s. Abb. 16).

Durch den raschen Tischvorschub werden die Überlappungszonen des Strahlenfeldes sehr gering gehalten und durch die kurze Untersuchungszeit kann eine effektive Dosis von weniger als 1 mSv erreicht werden.(S. Achenbach et al., 2009).

Der Flash-Modus kommt hauptsächlich bei Dual-Source-Geräten zum Einsatz. Durch die um 90° versetzten Röntgenstrahler und Detektoren ist ein bis zu 3,5-facher Tischvorschub (Pitch) möglich. Trotzdem kann der Flash-Modus auch bei Single-Source Geräten eingesetzt werden. Um dabei einen lückenfreien Scan zu gewährleisten, sollte der Pitch nicht höher als 1,5 sein(S. Achenbach et al., 2011).

Nachteil des Flash-Modus ist wie bei der prospektiven Sequenzuntersuchung, dass der Einsatz nur bei normofrequentem Sinus-Rhythmus möglich ist.

Abbildung 16: Schematische Darstellung der High Pitch Spiraluntersuchung



Schematische Darstellung des Flash Modus bei der High Pitch Spiraluntersuchung anhand nur einer Röntgenquelle. A: Der Flash Modus wird mit hohem Pitch durchgeführt, dabei entsteht keine Überlappung des Strahlenfeldes. B: die Bildakquisition startet in der späten Systole und ist nach einem Herzzyklus beendet.

Adaptiert nach: S. Achenbach et al., Journal of Cardiovascular Computed Tomography (2009) 3, 117-121

## 1.7 Ansätze zur Strahlendosisreduktion in der koronaren CTA

Um das Potential der koronaren CTA mit größtmöglicher Sicherheit für den Patienten nutzen zu können, ist die Reduktion der Strahlendosis ein wichtiger Aspekt und Gegenstand der aktuellen Forschung. Bei jeder kardialen CT-Untersuchung muss der Nutzen stets das assoziierte potenzielle Risiko überwiegen.

Zur Minimierung der Strahlenbelastung wurden bereits unterschiedliche Strategien entwickelt (S. Achenbach et al., 2010; Coles et al., 2006; Gerber, Stratmann, et al., 2005; Hausleiter, Bischoff, et al., 2009; Hausleiter et al., 2010; Hausleiter et al., 2006; Hausleiter et al., 2012; Hosch et al., 2013; Hunold et al., 2003; Menke et al., 2013). Hierzu zählen für die kardiale CT-Untersuchung u.a.:

- die EKG-adaptierte Röhrenstrommodulation
- die prospektive EKG-getriggerte Sequenzaufnahme
- EKG-getriggerte High-Pitch-Spiraluntersuchung
- die Reduktion des Röhrenstroms und der Röhrenspannung
- die Verwendung von iterativer Rekonstruktion

Die Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT) hat 2011 folgende Richtlinien für die Strahlendosis und Dosisoptimierung im kardiovaskulären CT entwickelt und veröffentlicht (Halliburton et al., 2011):

- Angemessene Indikationsstellung:  
Die Indikationsstellung sollte leitliniengerecht, auf die klinische Fragestellung und die Patientenmerkmale zugeschnitten sein.
- Scan Modus:  
Grundsätzlich sollte eine prospektive EKG-getriggerte Untersuchung gewählt werden. Der retrospektive EKG-gesteuerte Spiralmodus sollte nur bei Patienten eingesetzt werden, die für eine prospektive EKG-getriggerte Untersuchung nicht geeignet sind (Arrhythmie, Tachykardie).
- Röhrenspannung:  
Bei einem Gewicht von  $\leq 90\text{kg}$  oder einem BMI  $\leq 30\text{ kg/m}^2$  ist eine Röhrenspannung von 100 kV empfohlen, bei einem höheren Gewicht oder größerem BMI sollten 120 kV verwendet werden.

- Röhrenstrom:  
Der Röhrenstrom sollte abhängig von klinischer Indikation und Konstitution des Patienten auf den niedrigsten Wert eingestellt werden, so dass aber ein akzeptables Bildrauschen erreicht wird.
- Scan-Länge:  
Die Scanlänge sollte auf die klinisch notwendige Mindestlänge eingestellt werden.
- Schichtdicke:  
Hier wird die größtmögliche Schichtdicke empfohlen, da für die Rekonstruktion dickerer Schichten ein geringerer Röhrenstrom benötigt wird.
- Dosisüberwachung:  
Für jeden Patienten sollten der CT-Dosis-Index ( $CTDI_{vol}$  in mGy) und das Dosis-Längen-Produkt (DLP in mGy x cm) dokumentiert werden.

Bei allen Maßnahmen zur Dosisreduktion ist allerdings entscheidend, dass eine geringere Strahlendosis nicht mit einer Verschlechterung der Bildqualität und somit der diagnostischen Beurteilbarkeit einhergehen darf. Eine geringere diagnostische Aussagekraft entzieht der CT-Untersuchung nicht nur im Rahmen der kardiologischen Abklärung die Rechtfertigung (Halliburton et al., 2011). Zudem kann eine schlechte diagnostische Beurteilbarkeit ggf. weitere für den Patienten risikobehaftete Untersuchungen zur Folge haben. Im Hinblick auf die Abklärung der KHK ist hier bspw. eine invasive Bildgebung mittels Koronarangiografie gemeint.

## 2 Ziel der Studie

In der PROTECTION V Studie (**P**rospective **R**andomized **T**rial **O**n **R**adiation **D**ose **E**stimates of **CT** **A**ngiography in **P**atients) soll gezeigt werden, dass die iterative Bildrekonstruktion unter Verwendung einer um 30% verminderten Röntgenröhrenstromstärke im Vergleich zu konventionellen Untersuchungsprotokollen im Hinblick auf die diagnostische Bildqualität in der koronaren CTA nicht unterlegen ist und zugleich eine Strahlendosisreduktion um ca. 30% erreicht werden kann.

Die Motivation, die vorliegende Studie durchzuführen, bestand darin

1. die Erfordernisse des Strahlenschutzes im Rahmen der koronaren CTA weiter zu entwickeln und dabei die erforderliche diagnostisch verwertbare Bildqualität zu garantieren
2. die koronare CTA als nicht invasives Untersuchungsverfahren zur Früherkennung der koronaren Herzerkrankung weiter zu etablieren

Langfristig soll die Studie zur sicheren und für den Patienten möglichst wenig belastenden Routineuntersuchung in der Früherkennung einer koronaren Herzerkrankung und zur rechtzeitigen Einleitung präventiver Maßnahmen beitragen.

## **3 Material und Methodik**

### **3.1 Studienaufbau**

Die PROTECTION V Studie ist eine randomisierte prospektive klinische Studie mit Teilnahme von 8 internationalen Studienzentren. Die Studienuntersuchung wurden mit CT-Geräten unterschiedlicher Hersteller durchgeführt. Die Analyse der Bilder erfolgte in unserem Studienlabor am Deutschen Herzzentrum, München.

Teilnehmende Studienzentren und CT-Systeme:

- Baltimore – Philips iCT 256
- Bethesda – TOSHIBA Aquilion ONE
- Edinburgh – TOSHIBA Aquilion ONE
- Heidelberg – Philips iCT 256
- Maipu – Philips iCT 256
- München – Siemens SOMATOM
- Rom – GE MEDICAL SYSTEMS LightSpeed VCT
- Vancouver – GE MEDICAL SYSTEMS CT750HD

Zum Vergleich der konventionellen mit der strahlenreduzierten Untersuchung wurden 400 Patienten in 2 Gruppen randomisiert. Die Randomisierung wurde mit versiegelten Umschlägen durchgeführt.

Eine Power-Analyse ergab, dass mindestens 144 Patienten in jede Gruppe eingeschlossen werden mussten, um eine Nichtunterlegenheit der IR-Gruppe mit einer Power von 90% und einem 2-seitigen alpha-Level von 0,05 zu zeigen. Um ein generalisierbares Ergebnis auch bei unterschiedlichen CT-Geräteherstellern zu gewährleisten, wurde beschlossen 100 Patienten je Gerätehersteller einzuschließen. Die Berechnung der Stichprobengröße erfolgte mit nQuery Advisor (Statistical Solutions, Cork, Ireland).

Die Studiengruppe (n=198) wurde mit einer um 30% reduzierten Röhrenstromstärke und der iterativen Bildrekonstruktion (IR) untersucht, während die Kontrollgruppe (n=202) mit dem konventionellen Scanansatz mit voller Standardröhrenstromstärke und gefilterter Rückprojektion (FBP) untersucht wurde.



Der primäre Endpunkt der Studie war die diagnostische Bildqualität, die mit einem bereits in vorherigen Studien etablierten Bildqualitätsscore (Score 1 = keine Diagnose möglich, Score 4= ausgezeichnete Qualität) erfasst wurde (Hausleiter et al., 2010; Hausleiter et al., 2012). Eine detaillierte Beschreibung erfolgt in Kapitel 3.6 *Auswertung der Bildqualität*.

Sekundäre Endpunkte waren die Strahlendosisexposition, die Gefäßkonturschärfe und quantitative Bildqualitätsparameter (Signalintensität, Bildrauschen, Signal-zu-Rausch-Verhältnis und Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis).

Das Studienprotokoll wurde von der lokalen Ethikkommission in München und den Ethikkommissionen der teilnehmenden Zentren vollumfänglich genehmigt. Jeder Patient wurde zuvor ausführlich über die Studie aufgeklärt und bei Teilnahme erfolgte eine schriftliche Einwilligung.

Die Studie wurde bei [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (Identifizier NCT01453712) registriert.

### **3.2 Patientenkollektiv**

Es wurden 400 Patienten mit V.a. KHK konsekutiv eingeschlossen.

Die Patienten wurden nach folgenden Kriterien ein- bzw. ausgeschlossen:

#### Einschlusskriterien

- stabiler Sinusrhythmus
- Alter > 18 Jahre
- Klinische Indikation für die Durchführung einer koronaren CTA bei V.a. KHK

#### Ausschlusskriterien

- Patienten mit bekannter KHK
- starke Koronarverkalkung (Agatsonsore >800 Einheiten)
- Herz-CT mit nicht-koronarer Indikation
- nicht EKG-getriggerte oder nicht EKG-gesteuerte koronare CTA –Studien.

Zur Einschätzung des Gesamt-Patientenkollektivs wurden folgende demografische und klinische Daten erfasst und ausgewertet:

- Alter
- Geschlecht
- Kardiovaskuläres Risikoprofil
- Medikamentöse Therapie
- BMI

Die Daten wurden anhand eines standardisierten Anamneseblattes (Abb. 17) erhoben und gemeinsam mit der errechneten Gesamtstrahlendosisbelastung in einer ORACLE-Datenbank (Oracle, München, Deutschland) registriert.



### **3.3 Vorgehen/ Untersuchungsmethode/ Durchführung der koronaren CTA**

Wie oben beschrieben erfolgte vor der Durchführung der Untersuchung eine Aufklärung und schriftliche Einwilligung des Patienten; zum einen für die Durchführung der koronaren CTA und zum anderen zur Teilnahme an der Studie.

Anschließend wurde der Patient mit einer peripheren, in der Regel kubital platzierten Venenverweilkanüle versorgt. Nach Lagerung auf dem CT-Tisch erfolgte die Anlage der EKG-Elektroden. Patienten mit einer Herzfrequenz  $>65/\text{min}$  wurden mit bis zu 15 mg Metropolol i.v. frequenzkontrolliert. Zur besseren Beurteilbarkeit des Koronarlumens bekamen alle Patienten 0,8 mg Nitroglycerin sublingual zur Gefäßdilatation.

Zur Planung des Scanbereiches wurde zunächst die Übersichtsaufnahme, das sog. Topogramm, angefertigt. Anschließend erfolgte die Bestimmung der Kontrastmittelpassagezeit nach standardisiertem Vorgehen. Die Injektion des Kontrastmittels erfolgt in der Regel mit einer Flussrate von 5-6 ml/s in Abhängigkeit von der Konstitution des Patienten. Insgesamt wurden zwischen 60-90 ml Kontrastmittel pro Patient appliziert. Alle Aufnahmen fanden in Inspiration statt, um die Aufnahmen in der physiologischen Atemruhelage zu akquirieren. Je nach klinischer Fragestellung wurde zudem ein Kalzium-Scoring durchgeführt.

Der versiegelte Umschlag mit dem Randomisierungsergebnis wurde nach dem Planung-Scan zur Einstellung des Untersuchungsprotokolls geöffnet und angewendet.

### 3.4 Studienprotokoll

Das Studienprotokoll zur koronaren CTA für diese Vergleichsstudie wurde mit den Studienleitern aller teilnehmenden Zentren entwickelt. In der Regel sollte eine prospektive EKG-getriggerte axiale Scantechnik verwendet werden. War dies aufgrund von Herzfrequenz und BMI nicht möglich, wurde bei der retrospektiv EKG-gesteuerten Scantechnik eine EKG-gesteuerte Modulation der Röhrenspannung empfohlen, um die Strahlendosis zu reduzieren. Das Kontrastmittelprotokoll wurde nach Ermessen der lokalen Untersucher durchgeführt. Eine Zusammenfassung der Untersuchungsprotokolle zeigt Tabelle 2.

Tabelle 2: Bildakquisitionsprotokolle und Einstellung für IR			
CT - Manufacturer	Filtered back projection	Iterative image reconstruction	Iterative image reconstruction settings
GE	BMI < 30: 100 kVp / 550 mA for axial	BMI < 30: 100 kVp / 385 mA for axial	Blend of 60 % ASIR and 40 % FBP
	BMI < 30: 100 kVp / 650 mA for helical	BMI < 30: 100 kVp / 455 mA for helical	
	BMI > 30: 120 kVp / 650 mA for axial	BMI > 30: 120 kVp / 455 mA for axial	
	BMI > 30: 120 kVp / 700 mA for helical	BMI > 30: 120 kVp / 490 mA for helical	
Philips	BMI < 30: 100 kVp / 250 mAs (eff)* for axial	BMI < 30: 100 kVp / 170 mAs (eff)* for axial	iDose Iterative Reconstruction  Level 2
	BMI < 30: 100 kVp / 1200 mAs (eff)* for helical	BMI < 30: 100 kVp / 840 mAs (eff)* for helical	
	BMI > 30: 120 kVp / 250 mAs (eff)* for axial	BMI > 30: 120 kVp / 170 mAs (eff)* for axial	
	BMI > 30: 120 kVp / 1200 mAs (eff)* for helical	BMI > 30: 120 kVp / 840 mAs (eff)* for helical	
Siemens	BMI < 30: 100 kVp / 370 mAs for axial	BMI < 30: 100 kVp / 259 mAs for axial	SAFIRE Iterative Reconstruction  Level 3
	BMI < 30: 100 kVp / 368 mAs for helical	BMI < 30: 100 kVp / 258 mAs for helical	
	BMI > 30: 120 kVp / 456 mAs for axial	BMI > 30: 120 kVp / 320 mAs for axial	
	BMI > 30: 120 kVp / 456 mAs for helical	BMI > 30: 120 kVp / 320 mAs for helical	
Toshiba	BMI < 20: 100 kVp / 200 mA for axial	BMI < 20: 100 kVp / 140 mA for axial	ADIR-3D standard iterative reconstruction level
	BMI 20-30: 100 kVp / 580 mA for axial	BMI 20-30: 100 kVp / 406 mA for axial	
	BMI 30-40: 120 kVp / 500 mA for axial	BMI 30-40: 120 kVp / 350 mA for axial	
	BMI >40: 120 kVp / 580 mA for axial	BMI >40: 120 kVp / 406 mA for axial	

Quelle: Deseive S. et al. Prospective Randomized Trial on Radiation Dose Estimates of CT Angiography Applying Iterative Image Reconstruction: The PROTECTION V Study. JACC Cardiovasc Imaging. 2015;8(8):888-96.

### **3.5 Bildverarbeitung und -rekonstruktion**

Die Rekonstruktion der CT-Rohdaten zur visuellen Beurteilung und für die klinische Fragestellung erforderlich erfolgte nach dem CT-Scan durch die jeweiligen Untersucher. Zur Beurteilung und Darstellung der Koronararterien wurden die multiplanare Reformationen (MPR) und die Maximum-Intensitätsprojektionen (MIP) verwendet. Die Daten der IR-Gruppe wurden je nach Gerätehersteller unter Verwendung von

- ASIR (GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin),
- iDose (Philips Healthcare, Best, the Netherlands),
- SAFIRE (Siemens Medical Solutions, Forchheim, Germany) und
- ADIR 3D (Toshiba Medical Systems, Otawara, Japan)

rekonstruiert.

Für die IR wurde eine mittlere Stärkeeinstellung empfohlen, falls zur klinischen Beurteilung notwendig waren jedoch auch andere Stärkeeinstellungen erlaubt. Eine detaillierte Auflistung der Stärkeeinstellung ist in Tabelle 3 zu finden.

Zur Beurteilung der CTA im Rahmen der PROTECTION V-Studie wurden die CT-Rohdaten jeder Untersuchung auf CD gebrannt und an uns verschickt. In unserem Studienlabor erfolgte die Rekonstruktion der axialen Bilder mit einer Schichtdicke von 0,6 mm und einem Inkrement von 0,4 mm. Anschließend wurde entsprechend den 3 Herzachsen, LAO, RAO 45° und RAO cranial für jede Untersuchung die MIPs erstellt (5 mm Schichtdicke, 1 mm Inkrement). Den Längsschnitt zeigt die anteriore schräglinke Projektion (LAO 45°). Den Querschnitt zeigt eine anteriore schrägrechte Projektion (RAO 45°) und den Schnitt parallel zur Herzachse von kranial zeigt die kraniale anteriore schrägrechte Projektion (RAO cranial).

In der PROTECTION V-Studie wurden MIPs verwendet, die üblich für die koronare CT-Angiographie sind.

### 3.6 Auswertung der Bildqualität

Die Beurteilung der CT-Daten erfolgte im CTA-Labor im DHZ München. Nach der Rekonstruktion der MPR und MIP aus den entsprechenden Kernels, wurden die Datensets geblindet durch 2 erfahrene Untersucher evaluiert. Jede Koronararterie wurde einzeln mit dem Bildqualitätsscore bewertet und anschließend für jeden Patienten der Gesamtdurchschnitt gebildet. Die Koronararterien wurden im Hinblick auf Stenosen untersucht und gefäßbasiert die qualitative Bildqualität bewertet.

Zur Beurteilung der Bildqualität wurden die diagnostische Beurteilbarkeit und Gefäßkonturschärfe nach einem bereits in vorherigen Studien (PROTECTION II und III) etablierten Punktesystem mit 1-4 Punkten bewertet (Hausleiter et al., 2010; Hausleiter et al., 2012).

Einteilung der **diagnostischen Beurteilbarkeit** (Quality-Score):

- 1 = nicht-diagnostische Bildqualität,
- 2 = deutliche Artefakte, aber diagnostische Beurteilung möglich,
- 3 = gute diagnostische Qualität mit kleineren Artefakten,
- 4 = exzellente Bildqualität ohne Artefakte.

Einteilung der **Gefäßkonturschärfe** (Mottle-Score):

- 1 = starke Unschärfe,
- 2 = mittlere Unschärfe,
- 3 = leichte Unschärfe,
- 4 = fast keine oder keine Konturunschärfe

### 3.7 Auswertung der quantitativen Bildqualitätsparameter

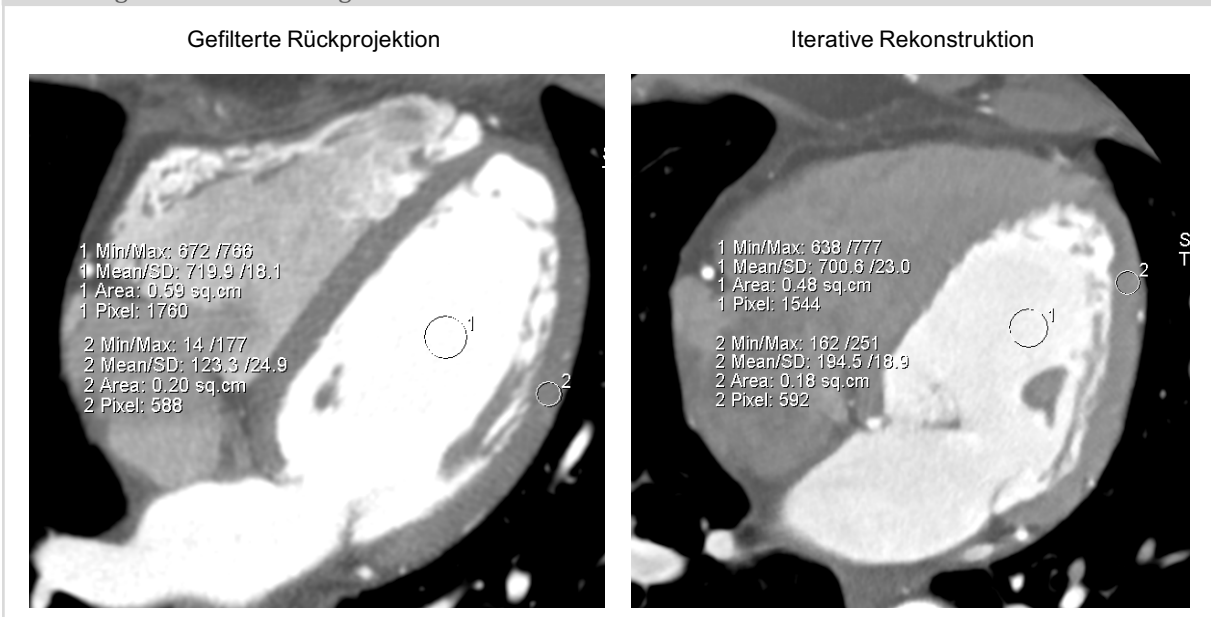
Als quantitative Bildqualitätsparameter wurden Signalintensität, Bildrauschen, Signal-zu-Rausch-Verhältnis und Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis ausgewertet.

Hierfür wurden in den axial rekonstruierten Schichten sowohl der FBP als auch der IR in 2 kreisförmigen, ca. 8 mm großen Bereichen im linken Ventrikellumen und in der Wand des linken Ventrikels die Dichtewerte in HU bestimmt (Abb. 18). Zur Bestimmung der **Bildsignalstärke** und des **Bildrauschens** erfolgte die Messung im linken Ventrikellumen. Das Bildrauschen ist als Standardabweichung der Dichtewerte (in HU) innerhalb des linken Ventrikels (Abb. 18) definiert. Der **Kontrast** als Differenz zwischen der mittleren Dichte des linken Ventrikels und dem Mittelwert der Dichte der Ventrikelwand. Das **Signal-zu-Rausch-Verhältnis** wurde als Quotient aus Signalstärke und Bildrauschen definiert. Das **Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis** als Differenz zwischen der mittleren Dichte im Bereich des Ventrikels und der Ventrikelwand geteilt durch das Bildrauschen.

$$\text{Signal-zu-Rausch-Verhältnis} = \frac{\text{Signalstärke}}{\text{Bildrauschen}}$$

$$\text{Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis} = \frac{\text{mittlere Dichte Ventrikellumen} - \text{mittlere Dichte Ventrikelwand}}{\text{Bildrauschen}}$$

Abbildung 18: Dichtemessung



Dichtemessung im Myokard (kleiner Kreis) und linken Ventrikel (großer Kreis) zur Bestimmung der Bildsignalstärke, des Bildrauschens und des Kontrastes in der FBP (rechts) und der IR (links)

Quelle: Eigene CT-Daten



### 3.8 Erfassung der Strahlendosis

Zur Erfassung der Strahlenexposition wurde für jeden Patienten die effektive Dosis in Millisievert berechnet. Die effektive Dosis ist der Parameter, der das stochastische Risiko eines biologischen Schadens durch ionisierende Strahlung in Bezug auf die Strahlenempfindlichkeit des jeweiligen Organs beschreibt (Stolzmann, 2013b). Durch Relation einer Teilkörperbestrahlung zu einer Ganzkörperbestrahlung ermöglicht die effektive Dosis den Vergleich des biologischen Effekts verschiedener CT-Technologien, CT-Untersuchungen und Modalitäten.

Die Bestimmung der effektiven Dosis erfolgte nach der empfohlenen Methode der „European Working Group for Guidelines on Quality Criteria in CT“ (Moore, 2000). Dafür wird das Dosis-Längen-Produkt (DLP) mit dem untersuchungsspezifischen Konversionsfaktor ( $\kappa$ ) multipliziert. Das DLP ist die gesamte Energie, die während der CT-Untersuchung appliziert wird und besitzt die Einheit mGy (Milligray) x cm. Diese setzt sich zusammen aus dem CT-Dosis-Index im Untersuchungsvolumen ( $CTDI_{vol}$ ) multipliziert mit der Scanlänge (Morin et al., 2003).

Der Konversionsfaktor hat die Einheit ( $\kappa = mSv/(mGy \times cm)$ ) und ist von der Untersuchungsregion abhängig. Zudem ist er ein gemittelter Wert von weiblichen und männlichen Modell-Untersuchungen (C. McCollough et al., 2008). Der Konversionsfaktor des Thorax ist  $\kappa = 0,014$ .

Die Formel für die effektive Dosis lautet also:

$$E_{eff} = \kappa \times DLP.$$

*E<sub>eff</sub>* effektive Dosis,  $\kappa$  untersuchungsregionspezifischer Konversionsfaktor, *DLP* Dosis-Längen-Produkt

Der DLP-Wert und der  $CTDI_{vol}$  wurden dem Untersuchungsprotokoll entnommen, in dem die relevanten Strahlenexpositionsparameter der individuellen CT-Untersuchung zusammengefasst sind.

### **3.9 Klinische Nachbeobachtung**

Die klinische Nachbeobachtung erfolgte mindestens 30 Tage nach der koronaren CTA. Jeder Studienteilnehmer wurde telefonisch kontaktiert und hinsichtlich weiterer Untersuchungen und der bestehenden medikamentösen Therapie (ASS und Statin) befragt (Abb. 17).

### **3.10 Statistische Auswertung**

Das Ziel der Studie war zu zeigen, dass die Bildqualität bei reduzierter Röhrenstromstärke mit iterativer Rekonstruktion der konventionellen Bildrekonstruktion mit FBP nicht unterlegen ist. Als gemeinsame Standardabweichung des Bildqualitätsscores wurde 0,65 angenommen (Hausleiter et al., 2010; Hausleiter et al., 2012). Die Berechnung der Stichprobengröße erfolgte auf Basis einer Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 0,25 für den Bildqualitätsscore. Ein größerer Unterschied wurde als klinisch relevant angesehen.

Die Ergebnisse der primären und sekundären Endpunkte basieren auf einer „Intention-to-treat“-Analyse. Die Angabe erfolgt als Anzahl, als Proportion in Prozent oder als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung. Die Strahlendosis und die Bildqualität werden als Median angegeben. Kontinuierliche und kategoriale Variablen wurden unter Verwendung des zweiseitigen Student-t-Tests, des Chi-Quadrat-Tests und gegebenenfalls des Fisher-Exakt-Tests analysiert. Die Unterschiede im Bereich der Strahlendosis und der Bildqualität wurden mit Hilfe des Wilcoxon-Mann-Whitney-Test ausgewertet.

Für den primären Endpunkt wurde zur Bewertung von Einflüssen abhängig von den unterschiedlichen IR-Techniken eine 4x2 Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Um die Interobservervariabilität zu testen wurde die Intraclass-Korrelation berechnet. Werte  $<0,20$  wurden als schlechte Übereinstimmung interpretiert, 0,21 bis 0,40 als annehmbare Übereinstimmung, 0,41 bis 0,60 als moderat, 0,61 bis 0,80 als gut und 0,81 bis 1,00 als sehr gute Übereinstimmung. Für die statistische Analyse wurde die BiAS-Version 10.12 (epsilon Verlag, Darmstadt) verwendet.

Die Unterschiede wurden als statistisch signifikant angesehen, wenn der zweiseitige p-Wert  $< 0,05$  war.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientencharakteristika

In die PROTECTION V-Studie wurden zwischen Dezember 2011 bis Juni 2012 insgesamt 400 Patienten eingeschlossen. 202 Patienten wurden in die Interventionsgruppe und 198 Patienten in die Kontrollgruppe randomisiert. Im Vergleich der Komorbiditäten zeigen sich vergleichbare Kohorten ohne signifikanten Unterschied. Eine detaillierte Auflistung zeigt Tabelle 3.

Tabelle 3: Patientencharakteristika, demographische Daten, Komorbiditäten

	IR + reduzierter Röhrenstrom	FBP + Standard-Röhrenstrom	p-Wert
Anzahl, n	202	198	
Alter Jahre	59,2±10,8	57,5±11,2	0,12
Männer, n (%)	129 (63,9)	123 (62,1)	0,72
Hypertonie, n (%)	104 (51,5)	102 (51,5)	0,99
Diabetes mellitus, n (%)	20 (9,9)	20 (10,1)	0,95
Positive Familienanamnese für KHK, n (%)	69 (34,2)	69 (34,8)	0,88
Raucher oder ehemalige Raucher, n (%)	71 (35,1)	66 (33,3)	0,97
Größe, m	1,75 ±0,33	1,75 ±0,28	0,90
Gewicht, kg	78,6 ±13,8	81,0 ±19,4	0,16
BMI kg/m <sup>2</sup>	26,3±4,0	26,7±5,4	0,40

Adaptiert von Deseive S. et al. Prospective Randomized Trial on Radiation Dose Estimates of CT Angiography Applying Iterative Image Reconstruction: The PROTECTION V Study. JACC Cardiovasc Imaging. 2015;8(8):888-96.

## 4.2 Verteilung der Scancharakteristik

In der Interventions- und Kontrollgruppe zeigt sich eine gleichmäßige Verteilung der Patienten auf die unterschiedlichen CT-Gerätehersteller (s. Tab. 5). Die IR-Gruppe hat signifikant mehr Patienten, die mit einer Röhrenspannung von 100 kV oder weniger untersucht wurden (IR n=162 vs. FBP n=139, p=0,01).

Die CT-Grundeinstellungen und Scancharakteristika (Scanlänge, Kontrastmittelmenge, Scantechnik, Herzfrequenz) zeigen keine signifikanten Unterschiede.

Eine detaillierte Auflistung der Scancharakteristika zeigt Tabelle 4.

Tabelle 4: Scancharakteristika

	IR + reduzierter Röhrenstrom	FBP + Standard-Röhrenstrom	p-Wert
GE	49	47	
Philips	50	51	
Siemens	51	51	
Toshiba	52	49	
Scanlänge mm	130±18	129±15	0,44
Röhrenspannung = 100kVp	162 (81)	139 (70)	0,01
Menge Kontrastmittel (ml)	73,1±13,6	73,2±14	0,89
Axiale Scantechnik n (%)	190 (95)	185 (94,4)	0,79
Herzfrequenz Schläge/min	59,2±10,8	57,5±11,2	0,14

Adaptiert von Deseive S. et al. Prospective Randomized Trial on Radiation Dose Estimates of CT Angiography Applying Iterative Image Reconstruction: The PROTECTION V Study. JACC Cardiovasc Imaging. 2015;8(8):888-96.

### 4.3 Primärer Endpunkt - Bildqualität

Zur Auswertung der Bildqualität wurde die diagnostische Beurteilbarkeit anhand des oben beschriebenen Scores (1= nicht beurteilbar, 4= exzellente Bildqualität ohne Artefakte) bewertet und zwischen den beiden Gruppen verglichen. Dabei ist der mittlere Bildqualitätsscore der IR mit 3,5 (Interquartilabstand (IQA) 3,0-4,0) vergleichbar zum mittleren Bildqualitätsscore der FBP-Kontrollgruppe mit 3,4 (IQA 2,8 bis 4,0). Ein signifikanter Unterschied konnte ausgeschlossen werden ( $p=0,19$ , Abb. 19).

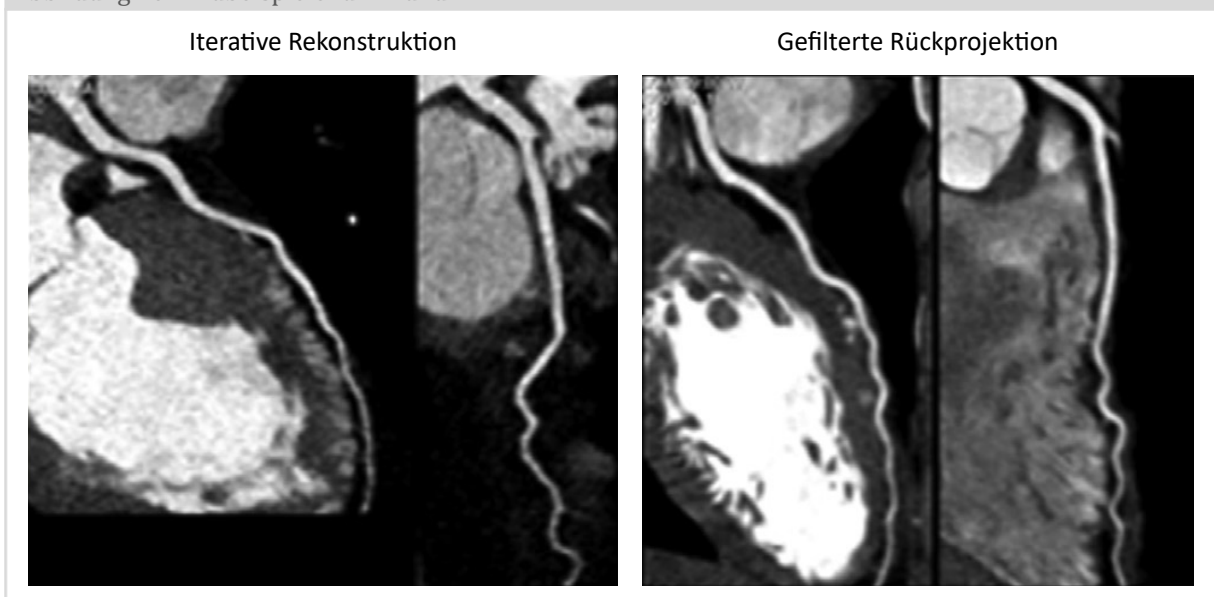
Abbildung 19: Darstellung der medianen Bildqualität



Adaptiert von Deseive S. et al. Prospective Randomized Trial on Radiation Dose Estimates of CT Angiography Applying Iterative Image Reconstruction: The PROTECTION V Study. JACC Cardiovasc Imaging. 2015;8(8):888-96.

Abbildung 20 zeigt repräsentative Untersuchungsbeispiele für beide Gruppen.

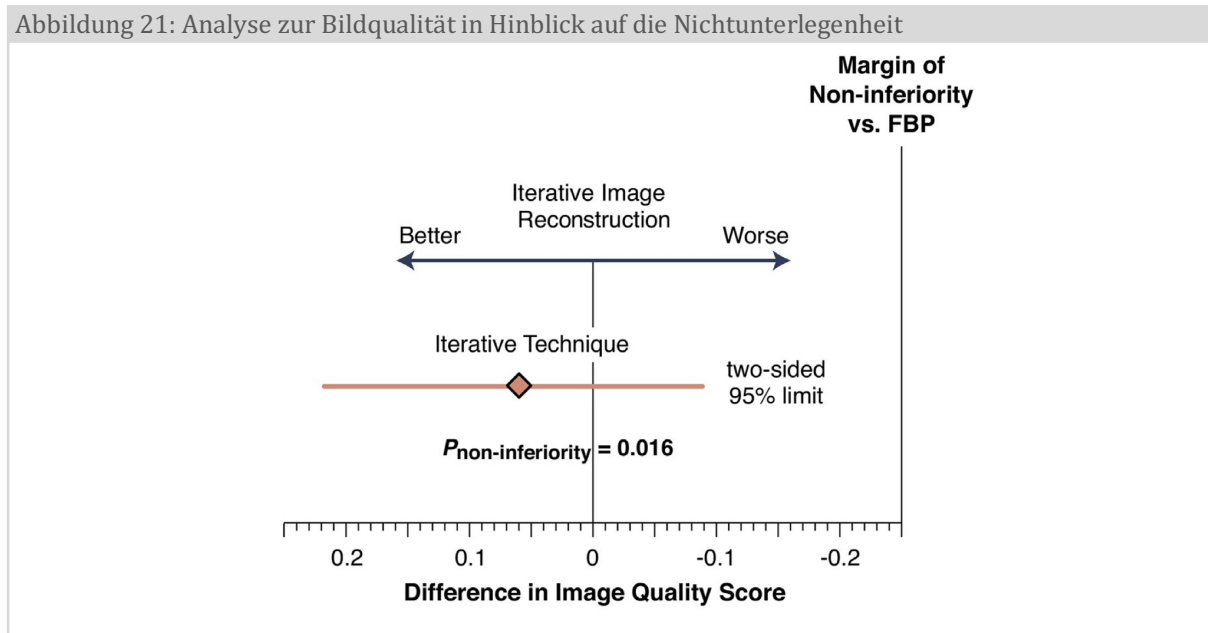
Abbildung 20: Bildbeispiele für IR und FBP



Vergleichbare diagnostische Bildqualität nach IR und FBP.

Eine mehr als 50%ige Stenose war in der IR-Gruppe in 21,8 % (n=44) und in 20,7% (n=41) in der FBP-Gruppe festzustellen.

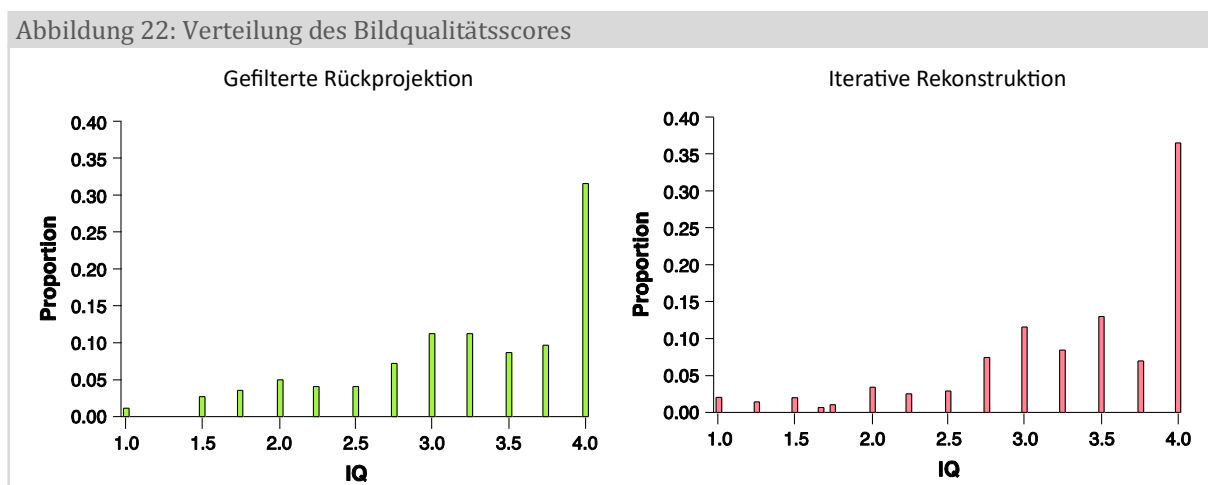
In der Bewertung der Nicht-Unterlegenheit zeigt das 95%-Konfidenzintervall keine Überschreitung der Grenze von 0,25 ( $p < 0,016$ , Abb. 21).



Darstellung der Bildqualität bei IR mit Hinblick auf die Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 0,25. Das 95% Konfidenzintervall überschreitet diese Grenze nicht.

Quelle: Deseive S. et al. Prospective Randomized Trial on Radiation Dose Estimates of CT Angiography Applying Iterative Image Reconstruction: The PROTECTION V Study. JACC Cardiovasc Imaging. 2015;8(8):888-96.

Vergleicht man die Verteilung hinsichtlich der diagnostischen Beurteilbarkeit so wird deutlich, dass in der Mehrzahl der Fälle die Bilder eine exzellente diagnostische Beurteilbarkeit in beiden Gruppen aufweisen (Abb. 22).



Quelle: Deseive S. et al. Prospective Randomized Trial on Radiation Dose Estimates of CT Angiography Applying Iterative Image Reconstruction: The PROTECTION V Study. JACC Cardiovasc Imaging. 2015;8(8):888-96.

Eine nicht beurteilbare Bildqualität wurde bei 7,0% (n=28) der Patienten festgestellt. Grund dafür waren in 78,6 % (n=22) Bewegungsartefakte gefolgt von erhöhtem Bildrauschen und zu wenig Kontrast in jeweils 10,7% (n=3).

Im Vergleich der Gerätehersteller zeigt sich eine gleichmäßige Verteilung des Bildqualitätsscores. Bei allen Geräteherstellern ist im Durchschnitt eine gute bis exzellente diagnostische Beurteilbarkeit möglich. Eine detaillierte Verteilung der Bildqualitätsscores nach Geräteherstellern zeigt Tabelle 5.

	IR + reduzierter Röhrenstrom	FBP + Standard-Röhrenstrom	p-Wert
GE	3,3 (2,8-3,8)	3,5 (2,8-4,0)	
Philips	3,3 (2,8-3,8)	3,3 (2,5-3,8)	
Siemens	4,0 (3,5-4,0)	3,5 (3,0-4,0)	
Toshiba	3,5 (2,9-4,0)	3,3 (2,8-4,0)	
Gesamt	3,5 (3,0-4,0)	3,4 (2,8-4,0)	0,19

Adaptiert von Deseive S. et al. Prospective Randomized Trial on Radiation Dose Estimates of CT Angiography Applying Iterative Image Reconstruction: The PROTECTION V Study. JACC Cardiovasc Imaging. 2015;8(8):888-96.

Die Intraclass-Korrelation zur Bewertung der Interobservervariabilität zeigt mit einem Wert von 0,85 eine sehr gute Übereinstimmung. Die Varianzanalyse ANOVA zeigt mit einem p=0,65 keine relevanten Interaktionen zwischen den unterschiedlichen Techniken der IR.

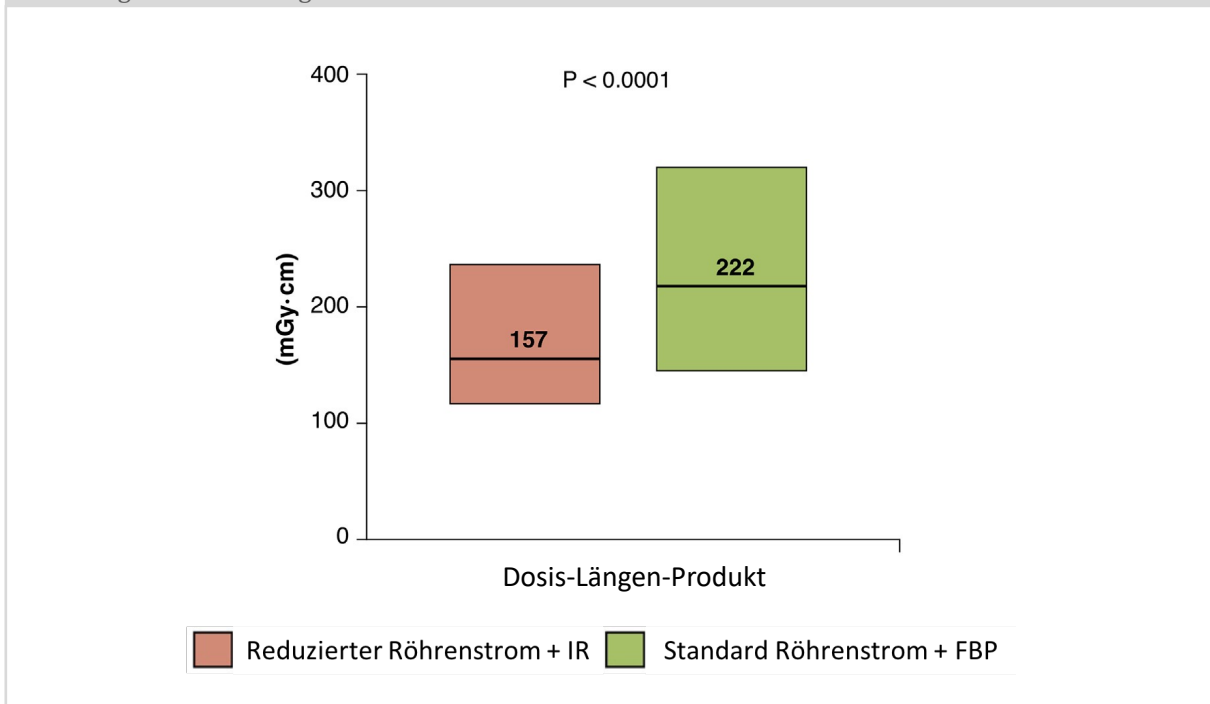
## 4.4 Sekundäre Endpunkte

### 4.4.1 Strahlendosis

In der Auswertung der Strahlendosisparameter zeigt sich ein signifikant erniedrigtes Dosis-Längen-Produkt (DLP) in der Interventionsgruppe.

Im Vergleich beträgt das DLP der IR-Gruppe 157 (114;239) mGy\*cm zu 222 (141;319) mGy\*cm in der FBP-Gruppe ( $p < 0,0001$ , Abb. 23).

Abbildung 23: Darstellung des DLP



Quelle: Deseive S. et al. Prospective Randomized Trial on Radiation Dose Estimates of CT Angiography Applying Iterative Image Reconstruction: The PROTECTION V Study. JACC Cardiovasc Imaging. 2015;8(8):888-96.

Eine detaillierte Auflistung des DLP im Hinblick auf die einzelnen Gerätehersteller zeigt Tab. 6.

Tabelle 6: DLP im Vergleich der einzelnen Hersteller

DLP mGy x cm	IR + reduzierter Röhrenstrom	FBP + Standard-Röhrenstrom	p-Wert
GE	126 (100-252)	138 (132-265)	
Philips	142 (103-178)	181 (139-244)	
Siemens	230 (134-293)	319 (198-412)	
Toshiba	159 (120-183)	237 (207-316)	
Gesamt	157 (114-239)	222 (141-319)	<0,0001

Quelle: Deseive S. et al. Prospective Randomized Trial on Radiation Dose Estimates of CT Angiography Applying Iterative Image Reconstruction: The PROTECTION V Study. JACC Cardiovasc Imaging. 2015;8(8):888-96.

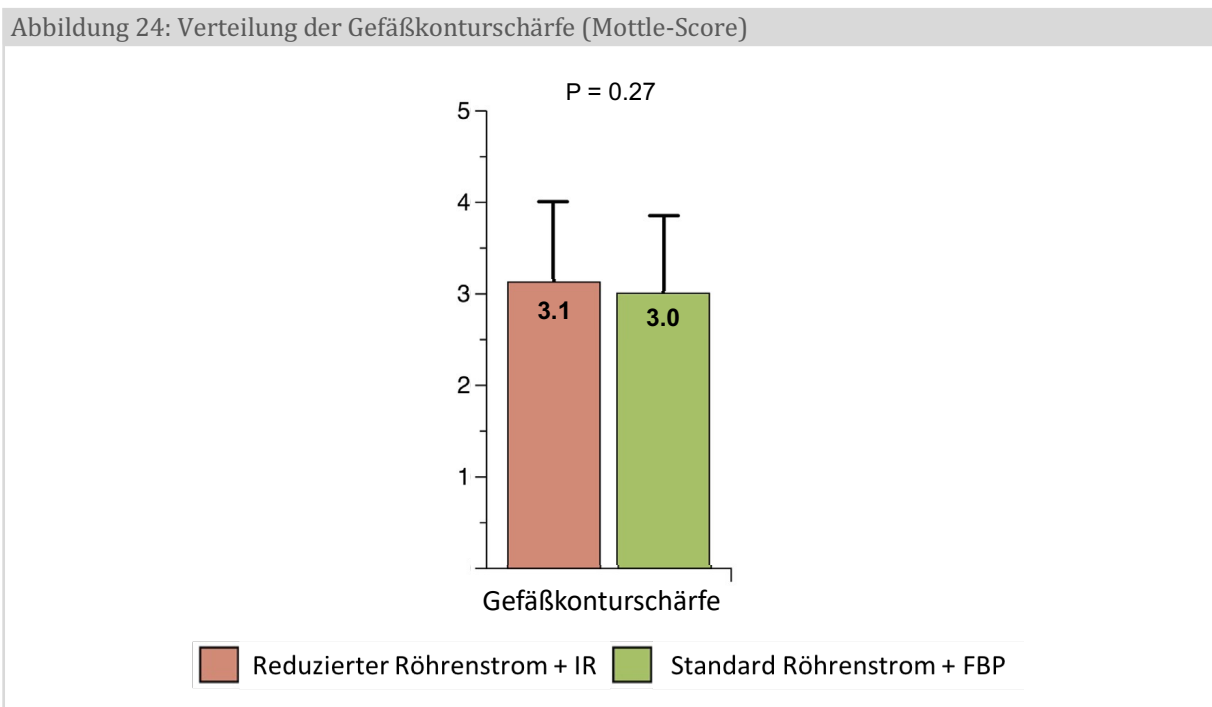


Nach Bestimmung der effektiven Dosis mittels des Konversionsfaktors für den Thorax,  $\kappa = 0,014$ , ergibt sich eine effektive Dosis für die IR-Gruppe von 2,2 (1,6-3,3) mSv vs. 3,1 (2,0-4,5) mSv in der FBP-Gruppe.

Dies entspricht einer Reduktion der effektiven Strahlendosis um 29% in der IR-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe.

#### 4.4.1 Gefäßkonturschärfe

In der Auswertung der Gefäßkonturschärfe anhand des Mottle-Score bietet die IR-Gruppe einen durchschnittlichen Wert von  $3,0 \pm 0,9$  und ist somit minimal niedriger als der Mottle-Score der FBP-Gruppe mit  $3,1 \pm 0,9$ . Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ( $p=0,27$ , Abb. 24).



Quelle: Deseive S. et al. Prospective Randomized Trial on Radiation Dose Estimates of CT Angiography Applying Iterative Image Reconstruction: The PROTECTION V Study. JACC Cardiovasc Imaging. 2015;8(8):888-96.

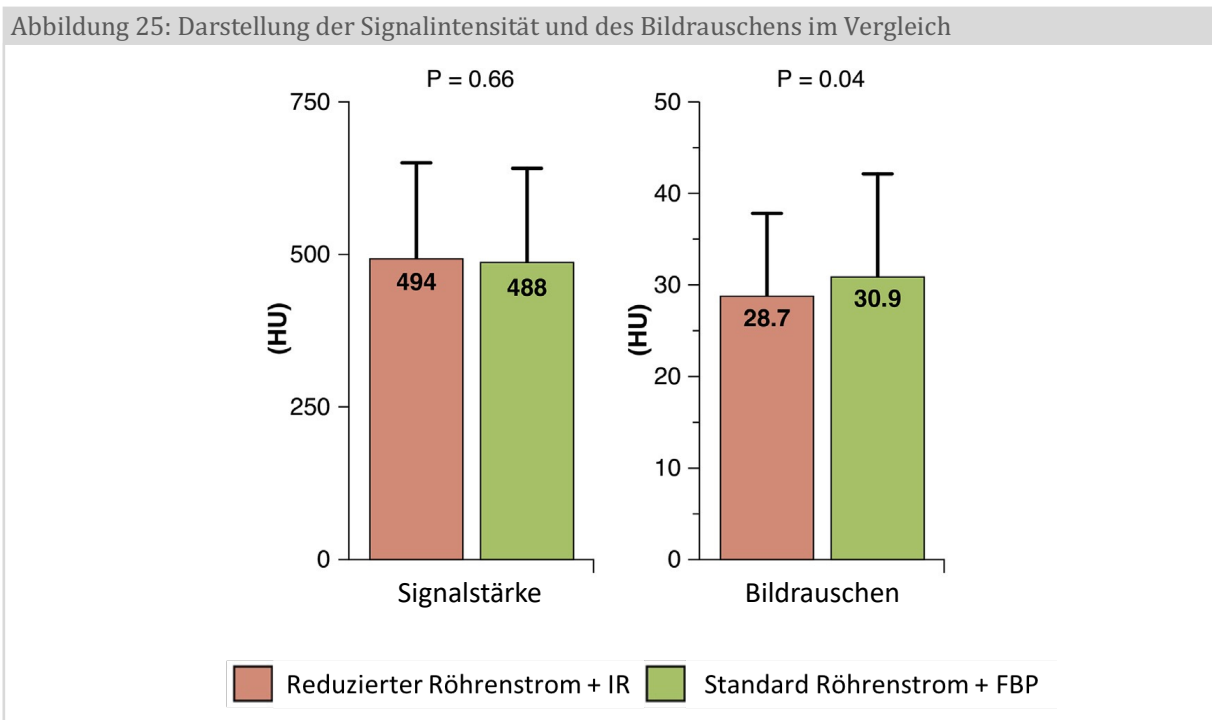
## 4.4.2 Quantitative Bildqualitätsparameter

Zur Bewertung der quantitativen Bildqualität wurden folgende Kriterien ausgewertet:

- Signalintensität
- Bildrauschen
- Signal-zu-Rausch-Verhältnis
- Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis

### 4.4.2.1 Signalintensität und Bildrauschen

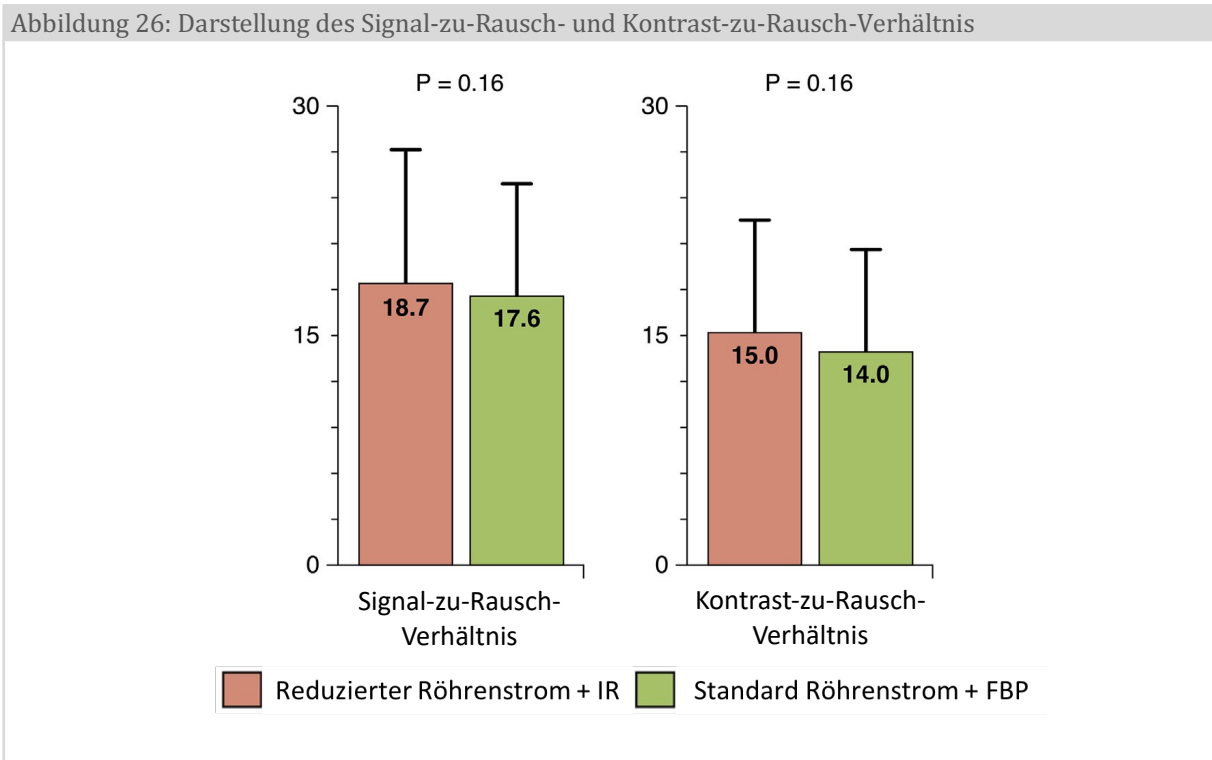
Während die mittlere Signalintensität keinen signifikanten Unterschied für die Untersuchungsgruppen zeigt (IR 494±12,1 HU vs. FBP 488±14,5 HU,  $p=0,66$ ), ist besonders das Bildrauschen in der Interventionsgruppe signifikant niedriger (IR 28,7±8,2 HU vs. FBP 30,9±12,1 HU,  $p=0,04$ , s. Abb. 25).



Adaptiert von Deseive S. et al. Prospective Randomized Trial on Radiation Dose Estimates of CT Angiography Applying Iterative Image Reconstruction: The PROTECTION V Study. JACC Cardiovasc Imaging. 2015;8(8):888-96.

#### 4.4.2.2 Signal-zu-Rausch- und Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis

Im Vergleich des Signal-zu-Rausch- und Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisses zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Das Signal-zu-Rausch-Verhältnis liegt für IR bei  $18,7 \pm 8,7$  vs. FBP  $17,6 \pm 7,4$  ( $p=0,16$ ), das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis bei IR  $15,0 \pm 7,4$  vs. FBP  $14,0 \pm 6,6$  ( $p=0,16$ , Abb. 26).



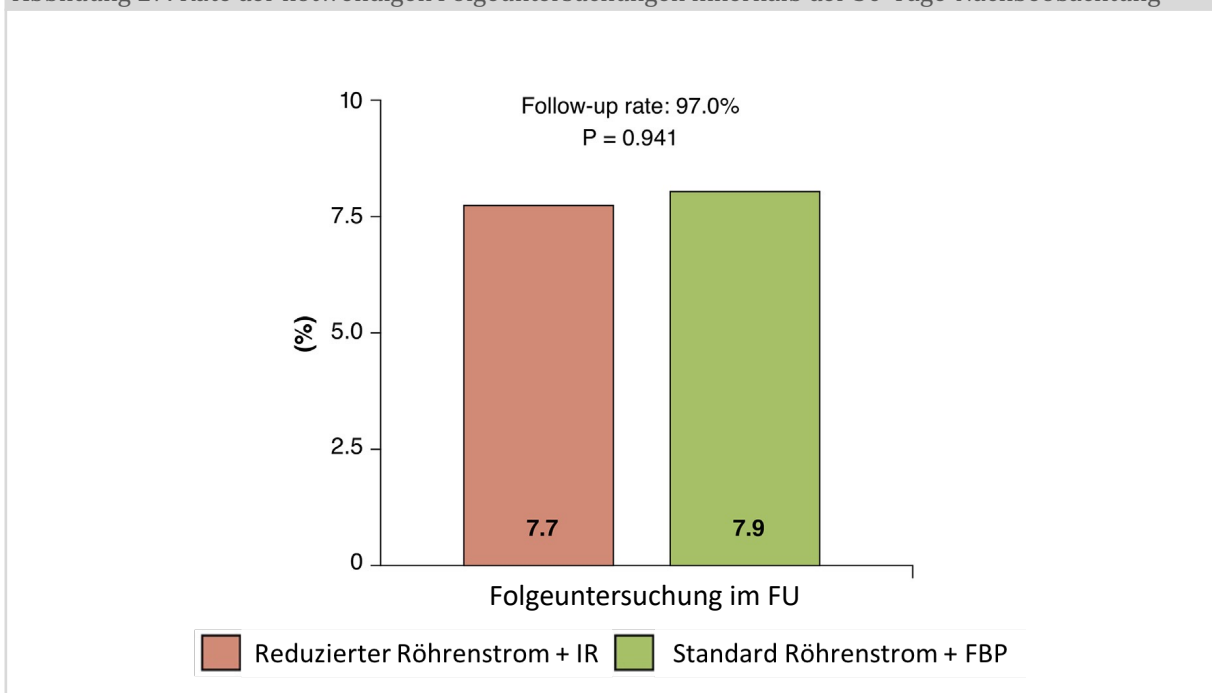
Adaptiert von Deseive S. et al. Prospective Randomized Trial on Radiation Dose Estimates of CT Angiography Applying Iterative Image Reconstruction: The PROTECTION V Study. JACC Cardiovasc Imaging. 2015;8(8):888-96.

## 4.5 Klinische Nachbeobachtung

Insgesamt konnte die klinische 30-Tage-Nachbeobachtung bei 97% der Patienten beendet werden (n=387). Die Nachbeobachtung war bei 6 Patienten aus der IR-Gruppe und bei 7 Patienten aus der FBP-Gruppe auf Grund fehlender oder falscher Kontaktdaten nicht möglich. Im Hinblick auf weitere notwendige Diagnostik innerhalb der 30 Tage-Nachbeobachtung sind die beiden Gruppen vergleichbar (p=0,94). In jeder Gruppe waren jeweils bei 15 Patienten weitere Tests erforderlich (Abb. 27).

In der IR-Gruppe wurden alle 15 Patienten zu einer invasiven Koronarangiographie überwiesen, während in der Kontrollgruppe bei 13 Patienten die Indikation zur Koronarangiografie gestellt und bei 2 Patienten ein nuklearer Stresstest durchgeführt wurde.

Abbildung 27: Rate der notwendigen Folgeuntersuchungen innerhalb der 30-Tage-Nachbeobachtung



Adaptiert von Deseive S. et al. Prospective Randomized Trial on Radiation Dose Estimates of CT Angiography Applying Iterative Image Reconstruction: The PROTECTION V Study. JACC Cardiovasc Imaging. 2015;8(8):888-96.

## **5 Diskussion**

Das Ziel der prospektiven, randomisierten, multizentrischen PROTECTION V - Studie war zu zeigen, dass die diagnostische Bildqualität der koronaren CTA bei iterativer Rekonstruktion mit um 30% reduzierter Röntgenröhrenstromstärke im Vergleich zu der jahrelangen Standarduntersuchungsmethode mit gefilterter Rückprojektion nicht unterlegen ist. Dies wurde in 8 international verteilten Studienzentren anhand 400 Patienten mit CT-Geräten unterschiedlicher Hersteller untersucht.

Die PROTECTION V-Studie konnte nachweisen, dass die iterative Rekonstruktion mit um 30% reduzierter Röntgenröhrenstromstärke weder im Bereich der Bildqualität noch in der objektiven Messung quantitativer Bildqualitätsparameter unterlegen ist.

In der Auswertung der Strahlenbelastung konnte bei 30% erniedrigter Röntgenröhrenstromstärke eine signifikante Reduktion der effektiven Strahlendosis um 29% nachgewiesen werden.

### **5.1 Nutzen-Risiko-Abwägung der koronaren CTA**

#### **5.1.1 Nutzen der koronaren CTA**

Es ist unbestritten, dass nach der Entdeckung der Röntgenstrahlung 1895, mit der Entwicklung der Computertomographie und damit der Möglichkeit, das Innere des menschlichen Körpers überlagerungsfrei darzustellen, ein weiterer Meilenstein in der Medizingeschichte gesetzt wurde.

In der Einleitung wurde bereits auf den aktuellen Stellenwert der koronaren CTA in den Leitlinien der ESC, den Empfehlungen der DGK sowie der aktuellen Nationalen Versorgungsleitlinie hingewiesen (s. Kap. 1.1.4). Vor allem bei Patienten mit einer 15-50% Vortestwahrscheinlichkeit eignet sich die koronare CTA zum sicheren Ausschluss einer KHK.

Der hohe Stellenwert der koronaren CTA in der KHK-Diagnostik als Alternative oder als Ergänzung zu anderen Testverfahren (Stressecho, Ergometrie, Szintigraphie) konnte bereits mehrfach belegt werden (Chow et al., 2011; Douglas et al., 2014; D. Newby et al.,

2015). F. André et al. sieht eine herausragende Stellung der koronaren CTA in der Diagnostik der KHK und schreibt: „Die präzise Darstellung der Koronarien, die hohe Sensitivität und der negative Vorhersagewert von mehr als 95% übertrifft somit alle anderen nichtinvasiven Modalitäten“ (Andre et al., 2016).

Der große Vorteil ist zum einen die geringe Invasivität und zum anderen die mittlerweile flächendeckende Verfügbarkeit hochwertiger CT-Geräte mit entsprechenden bildgebenden Qualitäten. CT- Geräte der heutigen Generation bieten eine räumliche Auflösung von <0,25 mm bei einer zeitlichen Auflösung von <70 ms. Bei diesen Werten nähert sich die Qualität der Bildgebung der invasiven Koronarangiografie an und kann bei Patienten mit hohem negativen Vorhersagewert diese sogar ersetzen (Andre et al., 2016; Buuren, 2010). Die Zahlen des Deutschen Registers für kardiale CT belegen, dass in 42% der Fälle bei Patienten mit einer mittleren Vortestwahrscheinlichkeit eine koronare CT-Angiografie eine invasive Bildgebung zum Ausschluss einer KHK vermeiden kann (Stephan Achenbach, 2015). In der PROTECTION V Studie war sogar bei 92,7 % der Patienten keine weitere Diagnostik nötig. Somit wird für die koronare CTA eine gewisse „Gatekeeperfunktion“ v.a. bei Patienten mit niedriger oder mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit für die invasive Koronarangiografie diskutiert.

Zum Thema der diagnostischen Genauigkeit bei IR gibt es bereits einzelne vergleichende Arbeiten, die eine gleichwertige Genauigkeit für die koronare CTA auch unter Verwendung von IR bestätigen. Bereits 2013 konnte W. Yin et al. in einem direkten intraindividuellen Vergleich mit 60 Patienten, die sowohl eine invasive Koronarangiografie als auch 2 koronare CTAs (FBP und IR) erhielten, eine Gleichwertigkeit bestätigen. Eine erneute Untersuchung Anfang 2019 von J. Lee et al. konnte ebenfalls an 61 Patienten nachweisen, dass zwischen der invasiven Koronarangiografie und der koronaren CTA in Kombination mit IR kein Unterschied hinsichtlich der Beurteilung des Stenosegrades und der Lokalisation besteht (Lee et al., 2019).

Neben der Vermeidung invasiver Koronarangiografien konnte zudem in aktuellen Studien und Registerstudien, wie bspw. das CONFIRM-Register, ein präventiver und prognostischer Wert im Hinblick auf zukünftige unerwünschte Ereignisse nachgewiesen werden. Anhand koronarer CTA-Scores, die auf der Summe der Koronarstenosierungen und der Plaque- bzw. Kalklast basieren (Agatston-Score, „segment involvement score“

(SIS) und der „segment stenosis score“ (SSS)), kann eine Risikostratifizierung erfolgen und valide prognostische Aussagen zum Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse getroffen werden (Chow et al., 2011; Deseive et al., 2017; Hadamitzky et al., 2013; Kelly et al., 2008; Marwan et al., 2009; Montalescot et al., 2013).

Die SCOT-HEART- und auch die CRESCENT-Studie konnten im Zusammenhang mit der koronaren CTA eine signifikante Reduktion der Myokardinfarktrate feststellen. Zum einen wurde aufgrund der koronaren CTA bei dem Nachweis von koronaren Stenosen gezielt Koronarangiografien mit Intervention durchgeführt und zum anderen wurde bei nicht stenosierender KHK die sekundärpräventive Medikation angepasst. (Douglas et al., 2015; Lubbers et al., 2016; D. E. Newby et al., 2018; Williams et al., 2016).

Aufgrund rascher technologischer Entwicklung, Reduktion der Strahlenexposition und Robustheit gegenüber Artefakten konnte das Indikationsspektrum der kardialen CT bereits jetzt deutlich ausgeweitet werden. Wie keine andere Untersuchung eignet sich die kardiale CT zur Darstellung anatomischer Strukturen. Sie kann zur Beurteilung von Koronarpathologien und -anomalien, koronaren Bypässen sowie Stents ab ca. 3 mm Durchmesser herangezogen werden (Herold, 2018). Außerdem ist es Planungsgrundlage spezieller Interventionen wie u.a. der Pulmonalvenenisolation oder der kathertergestützten Herzklappenimplantationen (Andre et al., 2016). Neben dem großen Vorteil bei elektiven Untersuchungen bietet die koronare CTA im Rahmen der Notfallabklärung im Triple-Rule-Out eine führende Rolle. Hierbei werden simultan die Koronararterien, die Pulmonalarterien und die Aorta dargestellt, um bei akuten Thoraxschmerzen ein akutes Koronarsyndrom, eine arterielle Lungenembolie oder eine Aortendissektion schnell zu diagnostizieren oder auszuschließen. Unter dem Aspekt der Kosten- und Zeiteffizienz ist dies ein enormer Vorteil (Goldstein et al., 2011; Hamilton-Craig et al., 2014; Litt et al., 2012).

In unterschiedlichen Studien konnten verkürzte Wartezeiten, geringere Hospitalisation und Einsparung zusätzlicher Untersuchung nachgewiesen werden (CT-COMPARE (Hamilton-Craig et al., 2014), CT-STAT (Goldstein et al., 2011), ACRIN-PA (Litt et al., 2012)). Diese Aspekte führen insgesamt zu einer verbesserten Lebensqualität der Patienten und unterstreichen die herausragende Stellung der kardialen CT.

### 5.1.2 Risiko der koronaren CTA

Bei allen medizinischen Maßnahmen muss der Nutzen, den eine Untersuchung oder eine Therapie mit sich bringt, gegenüber dem Risiko überwiegen. Solche Fragen werden in der Risikoethik behandelt.

Eine Entscheidungstheorie, die sich mit dem moralisch und ethisch richtigen Handeln in Situationen der Ungewissheit, der Unsicherheit und des Risikos beschäftigt, wurde bspw. von dem Philosoph und Arzt Benjamin Rath etabliert. Grundgedanke der entwickelten Entscheidungstheorie ist, dass der Maßstab zur Bewertung von Risikosituationen jeweils individuell zu verstehen ist und ethische Risikoentscheidungen durch eine interaktive Prozedur zu treffen sind (Rath, 2011).

Im Hinblick auf die PROTECTION V-Studie sind die Dimensionen zur Risikobeurteilung auf die koronare CTA zu setzen, dabei sind 2 Risiken von Bedeutung:

1. Strahlenexposition
2. Kontrastmittelapplikation

Ad 1. – Die Strahlenexposition.

Im Rahmen zunehmender kardiovaskulärer Bildgebung besteht eine zunehmende Strahlenexposition, die zumindest theoretisch zu einer erhöhten Rate an strahlungsinduzierten Malignomen führen kann (Halliburton et al., 2011), (2000, 2001; Berrington de Gonzalez & Darby, 2004; Strahlenschutz, 2019c). Die koronare CTA hat im Vergleich zu anderen bildgebenden Modalitäten in der Diagnostik der KHK unter konsequenter Verwendung dosis-sparender Algorithmen eine moderate Strahlenbelastung von 2-4 mSv. Die invasive Koronarangiografie bspw. liegt bei 4-7mSv, die kardiale SPECT bei 7–18 mSv und die kardiale PET 6–10mSv (Tesche et al., 2018). Jedoch ist zu bedenken, dass die Strahlenexposition nicht immer nur auf die koronare CTA beschränkt bleibt, sondern im Rahmen der KHK-Diagnostik bei dem einzelnen Patienten ggf. weitere strahlendosisrelevante Untersuchungen erfolgen müssen (Gerber et al., 2009; Mettler et al., 2008).

Das Bundesamt für Strahlenschutz schreibt: „Obwohl das stochastische Strahlenrisiko eines einzelnen Patienten, im späteren Leben aufgrund einer CT-Untersuchung Krebs zu entwickeln, im Allgemeinen gering ist, kann die immer größere Zahl von Menschen, die



sich infolge personalisierter Behandlungsstrategien CT-Studien unterziehen, zu einer erheblichen Anzahl zusätzlicher Krebsfälle führen (Berrington de Gonzalez & Darby, 2004; Radiation, 2010; Strahlenschutz, 2019c). Daher ist es notwendig, nicht nur jedes einzelne CT-Verfahren angemessen zu begründen, sondern auch die eingesetzten CT-Protokolle zu optimieren, um die Belastung des Patienten zu reduzieren“ (Scheggerer et al., 2017). Dass der Nutzen einer koronaren CTA häufig das Risiko überwiegt, konnte bereits mehrfach belegt werden (Little et al., 2009; Strzelczyk et al., 2007; Tubiana et al., 2009).

Bei allen Maßnahmen zum Strahlenschutz ist jedoch zu beachten, dass das Verhältnis zwischen Strahlendosisreduktion und diagnostischer Bildqualität in einem angemessenen Rahmen bleiben muss. Eine nicht ausreichende diagnostische Bildqualität kann zu einer wesentlich höheren Netto-Strahlung durch Wiederholung oder zu unnötigen invasiven Untersuchungen führen (Halliburton et al., 2011).

Die PROTECTION V-Studie konnte einen weiteren Beitrag zur Risikoreduktion durch Reduzierung der Strahlenexposition leisten, da nachgewiesen wurde, dass durch den Einsatz iterativer Rekonstruktion eine vergleichbare Bildqualität bei um 30% reduzierter Strahlenexposition erreicht wird.

## Ad 2. – Kontrastmittelapplikation

Auch wenn es in der PROTECTION V Studie zu keiner Kontrastmittel assoziierten Komplikation kam, besteht dennoch ein seltenes Risiko.

Neben der Kontrastmittel-Extravasation, der leichten anaphylaktischen Reaktion bis hin zum anaphylaktischen Schock kann es zu einer kontrastmittelinduzierten Niereninsuffizienz kommen. Während sich bei der CTA insgesamt eine Inzidenz für eine kontrastmittelinduzierte Niereninsuffizienz von 2-15% zeigt, konnte im Speziellen bei der koronaren CTA glücklicherweise nur eine Inzidenz von <1% nachgewiesen werden (McDonald et al., 2014).

Eine spezifische Auswertung erfolgte in unserer Studie allerdings nicht, da die verwendeten Kontrastmittelmengen in der Regel nur 60-80 ml betragen und die Risiken für Kontrastmittel induzierte Komplikationen als gering anzusehen sind.

### 5.1.1 Limitation der koronaren CTA

Trotz vieler Möglichkeiten v.a. im Rahmen rascher technologischer Entwicklung und dem hohen diagnostischen Potenzial der koronaren CT-Angiografie bleiben aus physikalischen Gründen nach wie vor noch nicht überwindbare Limitationen bestehen.

Hierzu zählen u.a.

- ausgeprägte Arrhythmien
- hoher Kalzifizierungsgrad
- hochgradige Adipositas

Bei ca. 7% der Patienten in der PROTECTION V-Studie war die diagnostische Bildqualität zu schlecht, um eine valide Aussage über den Gefäßstatus zu treffen.

Durch ausgeprägte Arrhythmien kommt es häufig zu Bewegungsartefakten, die eine suffiziente Beurteilbarkeit unmöglich machen. Zur EKG-Synchronisation muss ein geeignetes Zeitfenster während des Herzzyklus ausgewählt werden, das in der diastolischen Ruhephase liegt und in der Regel in einem zeitlichen Abstand zur R-Zacke angegeben wird. Bei höheren Frequenzen oder Arrhythmien verkürzt sich dies bzw. ist unregelmäßig, so dass das Herz nicht phasenkonsistent erfasst werden kann (Leschka & Alkadhi, 2013).

Wie bereits erwähnt, kann eine höhergradige Kalzifizierung (Agatston-Score >400) zu einer eingeschränkten Beurteilbarkeit und zur Überschätzung einer Stenose führen (Meijboom et al., 2008; Miller et al., 2008). Eine eingeschränkte Beurteilbarkeit führt in der Regel zu weiterer, teilweise belastender Diagnostik. Daher ist eine Selektionierung der Patienten zuvor unbedingt erforderlich.

Bei adipösen Patienten (BMI >30kg/m<sup>2</sup>) kommt es bei der koronaren CTA zu einer erhöhten Photonen-Absorption mit erhöhter Streustrahlung, was zu einem niedrigeren Signal-zu-Rausch-Verhältnis führt. Dies bedeutet eine Verschlechterung der Bildqualität und eine Reduktion der diagnostischen Genauigkeit. Eine Lösung bietet hier vor allem eine Erhöhung der Röhrenspannung, was jedoch eine höhere Strahlenbelastung mit sich bringt (Stolzmann, 2013a).

Eine weitere Limitation der koronaren CTA ist die Tatsache, dass die Aussagekraft auch bei guter Bildqualität nur quantitativ bleibt. Über die funktionelle Relevanz einer Stenose ist keine Aussage möglich (Tesche et al., 2018). Hier bietet die virtuelle Bestimmung der fraktionellen Flussreserve (vFFR) eine neue vielversprechende Methode. Die vFFR simuliert mit Hilfe der numerischen Strömungsmechanik anhand der Bilddaten den Blutfluss und kann so Flussveränderungen auswerten (Koo et al., 2011; Nakazato et al., 2013; Norgaard et al., 2014; Tesche et al., 2017) (s. Kap. 5.6).

## 5.2 Ansätze zur Strahlendosisreduktion

Trotz zunehmender Anwendung der CT in der medizinischen Diagnostik konnte in jüngeren Übersichtsarbeiten durch den Einsatz innovativer CT-Techniken in Kombination mit optimierten Protokollen ein großes Dosisreduktionspotential nachgewiesen werden (Kalender, 2014; C. H. McCollough et al., 2012). Laut A. Schegerer ist es in Deutschland gelungen, mit Hilfe unterschiedlicher Dosisersparungsstrategien bei jeglichen CT-Untersuchungen das DLP und die effektive Dosis seit 2002 um 16% zu senken (Schegerer et al., 2017).

Im Speziellen für die koronare CTA konnte die PROTECTION VI-Studie 2017 sogar eine Einsparung des DLP von 78% im Vergleich zu 2007 nachweisen, ohne dass der Anteil der nicht beurteilbaren Untersuchungen gestiegen wäre (Stocker et al., 2018).

Das Dosisersparungspotenzial unterschiedlicher Ansätze in der koronaren CTA konnte bisher in zahlreichen Studien mit ausreichender diagnostischer Bildqualität bestätigt werden (Chinnaiyan et al., 2014; Deseive, Chen, et al., 2015; Deseive, Pugliese, et al., 2015; Ghadri et al., 2012; Hausleiter et al., 2010; Hausleiter et al., 2012; Jakobs et al., 2002; Y. J. Park et al., 2012). Im Wesentlichen finden neben der IR in der koronaren CTA folgende CT-Modifikationen und Untersuchungsprotokolle ihren Einsatz:

- Reduzierung des Röhrenstroms und der Röhrenspannung
- EKG-gesteuerte Untersuchungsverfahren

Neben der Möglichkeit einzelne Dosisreduktionsmethoden anzuwenden, ist auch eine Kombination der unterschiedlichen Verfahren möglich. Bspw. konnte bei prospektiven EKG-getriggerten Protokollen in Kombination mit axialer Bildakquisition oder schnellem Tischvorschub, Strahlendosiswerte im Submillisievertbereich (<1 mSv) erreicht werden. Der Nachteil bei diesen Verfahren ist die Anwendungsmöglichkeit nur bei niedrigen Herzfrequenzen (Hausleiter et al., 2006; Meyer et al., 2014).

In der klinischen Routine kann häufig das in der Forschung ermittelte Dosisreduktionspotential nicht flächendeckend ausgenutzt werden. Die Anwendung der Dosisreduktionsstrategien variiert stark. Zwischen dem klinischen Standard und den in zumeist hoch spezialisierten Zentren durchgeführten Studien besteht zum Teil eine große Varianz im Hinblick auf die technische Ausstattung der CT-Geräte (Hata et al., 2016;

Kalender, 2014; C. H. McCollough et al., 2012). Es hat sich gezeigt, dass eine landesweite Erhebung zur Strahlenexposition die Bestrebungen zur Strahlendosisreduktion unterstützen und das Bewusstsein für den Strahlenschutz schärfen können. Durch Festlegung diagnostischer Referenzniveaus kann so negativen Entwicklungen effizient und zeitnah entgegen gewirkt werden (Administration, 2010; Amis et al., 2010; Rehani, 2012). In Zukunft könnten flächendeckende Standards die Strahlenexposition deutlich verringern. In Australien werden aktuell bereits nationale Richtlinien zur Strahlendosisreduktion unter Verwendung oben beschriebener Maßnahmen etabliert (Alhailiy et al., 2018).

### 5.2.1 Reduktion der Röhrenstromstärke und der Röhrenspannung

Ein gängiges und sehr effektives Vorgehen zur Reduktion der Strahlenbelastung ist die Reduktion der Röhrenstromstärke oder der Röhrenspannung. Die Strahlendosis ist linear proportional zur Röhrenstromstärke und proportional zum Quadrat der Röhrenspannung. (Stolzmann, 2013b).

Der größte Nachteil bei der Reduktion der Röhrenstromstärke ist das zunehmende Bildrauschen. Dennoch konnten bisher einige Verfahren mit reduzierter Röhrenstromstärke und akzeptablem Bildrauschen etabliert werden. Für die kardiovaskuläre Bildgebung gehören dazu EKG-adaptierte CT-Untersuchungen und Anpassung der Röhrenstromstärke an Größe und Gewicht (Halliburton et al., 2011). In früheren Studien konnte bereits gezeigt werden, dass durch die Reduktion der Röhrenstromstärke und der Röhrenspannung bei der kardialen CTA eine Reduzierung der Strahlendosis um bis zu 50% möglich ist (Kalender et al., 2009; Leipsic et al., 2010b).

Grundsätzlich wird bei einem BMI  $<30 \text{ kg/m}^2$ , Sinusrhythmus und einer Herzfrequenz unter 70 Schlägen/min eine prospektive EKG-getriggerte Röhrenstrommodulation sowie eine Röhrenspannung unter 100 kV empfohlen (Halliburton et al., 2011), (Hausleiter et al., 2010).

Nach wie vor stellen bei der Strahlendosisreduktion in der kardialen CTA jedoch Arrhythmien und Herzfrequenzen über 70 Schläge/min eine Schwierigkeit dar (Stocker et al., 2019). Auch bei adipösen Patienten ist eine höhere Eindringtiefe erforderlich und

macht daher eine Reduktion der Strahlendosis nur eingeschränkt möglich (Stolzmann, 2013a).

Im Dezember 2018 wurden Daten von I. Park et al. veröffentlicht, die zeigen, dass mit Hilfe von IR auch bei adipösen Patienten (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>) eine gleichbleibende Bildqualität ohne Erhöhung der Röhrenspannung erreicht werden kann (I. K. Park et al., 2018).

Im Gegensatz dazu veröffentlichte D. Caruso et al. 2019, dass bei der Beurteilung des Kalziumscores durch eine Dosisreduktion um 50% mit Verwendung von IR bei normalgewichtigen Patienten kein Nachteil besteht, aber bei adipösen Patienten im direkten Vergleich beider Untersuchungsmodalitäten ein vermehrtes Rauschen mit signifikant erhöhter Anzahl an unterschiedlich beurteilten Kalziumscores auffällt. D.h. bei adipösen Patienten konnte bei geringerer Röhrenspannung trotz IR ein vermehrtes Rauschen mit Veränderung der Beurteilbarkeit nicht verhindert werden (Caruso et al., 2019).

Weitere Studien konnten bei schlanken Patienten unter Verwendung eines erniedrigten Röhrenstroms und einer Röhrenspannung von 80 kV eine zufriedenstellende Bildqualität erreichen, so dass die Reduktion sowohl des Röhrenstroms, als auch der Röhrenspannung ein gängiges Mittel zur Dosisreduktion ist (Abada et al., 2006; Stocker et al., 2018; D. Wang et al., 2012). Eine sichere Nichtunterlegenheit in der Beurteilung der Koronararterien konnte mehrfach bei einer Röhrenspannung von 100 kV im Vergleich zu 120 kV nachgewiesen werden (Feuchtner et al., 2010; Hausleiter et al., 2010; Hausleiter et al., 2006; Hausleiter, Meyer, et al., 2009).

### 5.2.2 EKG -gesteuerte Untersuchungsverfahren

Neben der Reduktion der Röhrenspannung oder des Röhrenstromes gibt es bei der koronaren CTA EKG-synchronisierte Ansätze zur Strahlendosisreduktion. Hierzu zählt wie eingangs bereits erwähnt die prospektive EKG modulierte Röhrenstromstärke.

Bereits vor mehr als 10 Jahren konnte in einigen Studien eine deutliche Strahlendosisreduktion bei Verwendung dieser Technik erreicht werden (Husmann et al., 2008). J. Hausleiter et al. hat in einer Studie mit 1035 Patienten 40% Strahlendosisreduktion bei gleichbleibender Bildqualität nachgewiesen (Hausleiter et al.,

2006). Andere Studien konnten sogar eine bis zu 80%ige Reduktion der Strahlenbelastung ermitteln (Earls et al., 2008; Horiguchi et al., 2009; Schegerer et al., 2017).

Ein Problem bei der prospektiven EKG-Triggerung bleibt nach wie vor die Arrhythmie und Tachykardie (Halliburton et al., 2011). Wegen dem vermehrten Auftreten von Bewegungsartefakten ist diese Methode bei Arrhythmie und Tachykardie meist nur eingeschränkt anwendbar, da Bewegungsartefakte zu einer eingeschränkten Beurteilbarkeit führen.

### **5.3 Iterative Rekonstruktion und deren Möglichkeiten**

Vor dem Hintergrund des Strahlenschutzes wurden stetig neue Verfahren des Strahlenmanagements und Algorithmen zur Verbesserung der optischen Qualität entwickelt. Ziel ist dabei zumeist, die diagnostische Bildqualität zu erhalten und die Strahlenbelastung zu senken. Hierzu gehört auch die 2010 eingeführte und in dieser Arbeit untersuchte interaktive Rekonstruktion.

Die IR ist mittlerweile eine weitverbreitete Rekonstruktionstechnik mit einem hohen Strahlenreduktionspotential, die zunehmenden Einsatz findet. Der große Vorteil ist, dass die IR mit allen Maßnahmen zur Strahlendosisreduktion kombiniert werden kann (Scheegerer et al., 2017). In der PROTECTION V Studie konnte das Potenzial zur Strahlendosisreduktion bei gleichbleibender Bildqualität durch die IR speziell für die koronare CTA prospektiv randomisiert bestätigt werden und damit ein großer Beitrag in der Etablierung der IR in der koronaren CTA leisten.

Die ERASIR Studie mit 574 eingeschlossenen Patienten beschreibt die IR als einen der wichtigsten Faktoren zu Strahlendosisreduktion (Leipsic et al., 2010b; Tesche et al., 2018).

In einer 2018 veröffentlichten Studie mit 543 Patienten konnte in einem „real-world-Szenario“ mit unselektionierten Patienten nachgewiesen werden, dass mit IR eine hohe Bildqualität in der koronaren CTA bei niedriger Strahlenbelastung erreicht werden kann (Richardson, 2008).

In Studien zum maximalen Dosisersparungspotential bei der koronaren CTA wurde erarbeitet, dass es möglich ist, im Sub-Millisievert-Bereich zu bleiben, wenn die üblichen Dosisersparungsstrategien und v.a. die prospektive EKG-Triggerung in Kombination mit IR verwendet werden (C. H. Park et al., 2015; Richards & Obaid, 2019).

Tachykardien und Arrhythmien bleiben bei der prospektiven EKG-Triggerung aufgrund von Bewegungsartefakten auch mit IR eine Schwäche. Bisher wurde für eine ausreichende diagnostische Bildqualität eine Herzfrequenz von max. 70 Schlägen/min gefordert.

Im Hinblick auf die Plaquelast erfolgte durch S. Puchner et al. 2017 ein Vergleich zwischen der koronaren CTA mit IR und FBP zu dem intraluminalen vaskulären Ultraschall (IVUS).



Hier zeigte sich für die koronare CTA mit IR eine bessere Korrelation zu IVUS als die CTA mit FBP (Puchner et al., 2017).

Des Weiteren gibt es Untersuchungen zum Einfluss der IR auf die Beurteilung der Koronarkalzifizierung. Der Agatston-Score erfolgt nach einem standardisierten Untersuchungsprotokoll, ohne die Möglichkeit Dosisreduktionsmaßnahmen anzuwenden. Eine Metaanalyse die im September 2018 veröffentlicht wurde, ging der Frage nach, inwiefern Patienten unter Verwendung von Dosisersparungsmaßnahmen hinsichtlich des Kalziumscores falsch klassifiziert wurden. Dabei konnte gezeigt werden, dass unter Reduzierung der Strahlendosis mit IR oder unter Einsatzes des Spektral-CT mit Tin-Filter eine geringe Fehleinschätzungsrate erreicht wurde. Auch andere Artikel zum Kalziumscoring beschreiben ähnliche Ergebnisse (van der Werf et al., 2017, 2018). Daher empfehlen die Autoren auch beim Kalziumscoring die IR zur Dosisreduktion flächendeckend einzusetzen (Vonder et al., 2018).

Neben dem Einfluss der IR auf die diagnostische Bildqualität bei der Stenosegraduierung und dem Kalziumscoring, ist der Einfluss der IR auf die differenzierte morphologische Beurteilung der Koronarplaques Gegenstand aktueller Untersuchungen. Hier konnten M. Kolossváty et al. 2018 zeigen, dass die Aussagekraft bei der Beurteilung der Koronarplaquezusammensetzung mit IR, trotz zusätzlicher Prozessierung der Bilddaten, nicht geringer ist (Kolossvary et al., 2018). Also kann das Einsatzgebiet der IR auch auf diese Fragestellung erweitert werden.

Nicht nur im Bereich der koronaren CTA werden die Anwendungsmöglichkeiten von IR aktuell untersucht. Wegen des großen Potenzials zur Dosisersparung wird v.a. der Einsatz bei Patienten empfohlen, die voraussichtlich häufiger eine CTA zur Nachsorge benötigen, wie bspw. Marfan-Patienten oder auch bei Kindern (Freyhardt et al., 2018).

Die PROTECTION VI Studie als Nachfolgestudie der PROTECTION V-Studie bestätigt ebenfalls das hohe Potenzial der Strahlendosisersparung durch IR bei gleichbleibender Bildqualität. In der Untersuchung an 4502 Patienten wurde eine deutliche Reduktion der Strahlendosis im Vergleich zu 2007 festgestellt. Als bestehendes Problem zeigt sich allerdings in der Ausarbeitung, dass in der multizentrischen Untersuchung eine große Varianz zwischen den teilnehmenden Kliniken besteht. Um also eine generelle Reduktion der Strahlendosis bei der koronaren CTA zu erreichen, ist es erforderlich, die

Untersuchungsalgorithmen zu vereinheitlichen und mit Hilfe von gezielten Trainings eine höhere Homogenität im Hinblick auf die Strahlenbelastung zu erreichen (Andreini et al., 2019).

## **5.4 Auswirkung der iterativen Rekonstruktion auf die Bildqualität**

Die IR ist ein rein rechnerisches Verfahren, das Teil der Bilderstellung ist und keinen Einfluss auf die Strahlenphysik hat.

Die Vorteile dabei sind, dass die IR zum einen bei Anwendung im Bilddatenbereich eine Verbesserung des Bildrauschens und eine Artefaktreduktion bei gleicher Dosis erreichen kann. Zum anderen kann sie bei Anwendung im Rohdatenbereich bei reduzierter Dosis zu einer gleichbleibenden Bildqualität beitragen. Letztendlich kann unter Anwendung der IR die Strahlenexposition des Patienten erheblich gesenkt werden, ohne auf den gewohnten Bildeindruck zu verzichten (Mayor, 2015). Diese Eigenschaft konnte auch in der PROTECTION V-Studie bestätigt werden.

### **5.4.1 Quantitative Bildqualität**

Zur objektiven Beurteilung der Bildqualität wurde in der PROTECTION V-Studie die Signalintensität, das Bildrauschen, das Signal-zu-Rausch-Verhältnis und das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis bestimmt. Im Vergleich der beiden Modalitäten, FBP mit Standard-Röhrenspannung gegen IR mit reduzierter Röhrenspannung zeigt sich als herausragender positiver Effekt eine Reduktion des Bildrauschens in der IR-Gruppe. Bezüglich der quantitativen Bildqualitätsparameter besteht kein Unterschied. Diese Vorzüge und Ergebnisse entsprechen, wie oben bereits erwähnt, auch den Angaben der aktuellen Literatur.

Grundsätzlich gilt, dass IR im Hinblick auf die quantitativen Bildqualitätsparameter bei Reduktion der Strahlendosis ein gleichbleibendes (Hirata et al., 2018; Li et al., 2019), bzw. bei gleicher Grundeinstellung in der Regel ein reduziertes Bildrauschen bzw. ein verbessertes Signal-zu-Rausch- oder Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis bietet (Fareed et al., 2017; Mangold et al., 2016; Precht et al., 2016; Tesche et al., 2018).

#### 5.4.2 Qualitative Bildqualität

Als qualitative Bildqualität wurde die diagnostische Beurteilbarkeit und die Gefäßkonturschärfe bewertet. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen. Das bedeutet, dass IR mit reduzierter Röhrenstromstärke einen gleichwertigen Bildeindruck im Vergleich zur Standardeinstellung mit FBP liefert. Auch dies entspricht den Erkenntnissen in der aktuellen Literatur (Precht et al., 2016). In einzelnen Studien wird sogar eine Verbesserung des Bildeindrucks und des Kontrastes beschrieben (Funama et al., 2017).

## 5.5 Limitation der Methodik

Das Ziel der Studie war zu zeigen, dass die IR in der koronaren CTA bei reduziertem Röhrenstrom eine diagnostisch gleichwertige Bildqualität im Vergleich mit dem bisherigen Standardprotokoll und FBP liefern kann. Dies konnte bei einer Reduktion der Röhrenstroms um 30% mit einem IR-Algorithmus im mittleren Stärkebereich erreicht werden.

Nicht untersucht wurde, bis zu welchem Schwellenwert der Röhrenstrom gesenkt und das Level der IR gesteigert werden kann, ohne dass die diagnostische Bildqualität eingeschränkt ist. Diese Fragestellung bleibt in der PROTECTION V Studie offen und damit die Beantwortung der Frage, wo das maximale Potential zur Dosisersparung durch IR in der koronaren CTA liegt. Wie oben bereits erwähnt, gibt es aber mittlerweile einzelne Studien die bei schlanken Patienten eine koronare CTA im Submillisievert-Bereich erreichen konnten (C. H. Park et al., 2015; Richards & Obaid, 2019).

2015 wurde durch A. Den Harder et al. eine Meta-Analyse veröffentlicht, in die 10 Studien mit insgesamt 1042 Patienten eingeschlossen wurden. Hier zeigt sich in dem systematischen Überblick, dass mit IR eine Dosisreduktion bis 48% mit einer effektiven Dosis von ca. 2,2 mSv erreicht werden kann (Den Harder et al., 2016). U. Tayal et al. veröffentlichte 2019 in einem systematischen Review, dass auch weiterhin keine eindeutige Aussage über das maximale Strahlungseinsparungspotential möglich ist. Als Argument wird hier v.a. die Unterschiedlichkeit und Komplexität der, je nach Hersteller verschiedenen IR-Algorithmen genannt (Tayal et al., 2019). Letztendlich müsste eine Studie mit Vergleich der einzelnen Hersteller und Algorithmen durchgeführt werden, was eine unrealistisch hohe Anzahl an Patienten erfordern würde (Deseive, Chen, et al., 2015).

Erkenntnisse über den aktuellen globalen Standard, die durchschnittliche Strahlenbelastung und das mögliche Einsparungspotential in der koronaren CTA ergab die PROTECTION VI Studie anhand einer weltweiten prospektiven Registerstudie. Hier zeigte sich, dass IR bereits in 83% der Fälle zum Einsatz kommt und mit einer Reduktion der Strahlendosis um 33% im Vergleich zur FBP einen entscheidenden Beitrag zum Strahlenschutz leistet (Stocker et al., 2019).

In der Auswertung der quantitativen und qualitativen Bildparameter im Vergleich der Untersuchungsmodalitäten, FBP mit Standardröhrenstromstärke vs. IR mit reduzierter

Röhrenstromstärke, konnte eine vergleichbare diagnostische Beurteilbarkeit für die IR-Gruppe nachgewiesen werden. Die Methode zur Beurteilung der Bildqualität wurde bereits in vorherigen Studien etabliert und basierend auf der Anwendung in der PROTECTION II, III und IV Studie durchgeführt (Deseive, Pugliese, et al., 2015; Hausleiter et al., 2010; Hausleiter et al., 2012). Eine Aussage zur diagnostischen Genauigkeit ist anhand dieser Untersuchung jedoch nicht möglich. Hier wäre ein Vergleich mit der invasiven Koronarangiografie in jedem Patienten erforderlich.

Bisher wurde nur eine kleine Studie mit 60 Patienten von Yin et al. durchgeführt, die den direkten intraindividuellen Vergleich zwischen der koronaren CTA mit FBP und IR und der invasiven Koronarangiografie pro Patient erbringt. Dabei bekamen Patienten, die eine invasive Koronarangiografie erhielten, anschließend 2 CTAs nach Standardprotokollen für FBP und IR. Im direkten Vergleich konnte eine minimal bessere Genauigkeit für die FBP-Gruppe dargestellt werden, diese war jedoch nicht signifikant (Yin et al., 2013). Zum Herausarbeiten möglicher Unterschiede wäre eine größere Patientengruppe erforderlich. Solche Daten sind schwer zu erhalten, da aufgrund ethischer Gesichtspunkte am gleichen Patienten mehrere CTAs zum Vergleich durchzuführen, nur eingeschränkt vertretbar ist.

## **5.6 Ausblick in die Zukunft und Bedeutung für das Forschungsfeld**

Die Grundlagen der iterativen Rekonstruktion sind seit den Anfängen der CT bekannt, waren aber jahrelang aufgrund des hohen Rechenaufwandes für die klinische Routine zu zeitaufwändig. In der Nuklearmedizin findet sie bereits seit 1977 v.a. im Rahmen des PET-CT ihren Einsatz (Liow et al., 1997). Doch mit rascher technischer Entwicklung, stetig zunehmender Rechenleistung und schnellerer Verarbeitung erlebt die IR seit 2010 ein „Revival“ und wird mittlerweile standardmäßig von allen CT-Herstellern angeboten (Geyer et al., 2015; Skornitzke, 2018). Bereits mehrfach konnten die Vorzüge durch die Fähigkeit zur Reduktion des Bildrauschens und der damit verbundenen Möglichkeit der Strahlenbelastungsreduktion nachgewiesen werden. A. Schuhbeck konnte als magische Grenze sogar eine Strahlenbelastung  $<0,1$  mSv bei der koronaren CTA mit allen Reduktionsmaßnahmen der Strahlenphysik in Kombination mit IR nachweisen (Richards & Obaid, 2019; Schuhbaeck et al., 2013). Dies unterstreicht die herausragende Rolle beim Strahlenschutz.

Neben der Strahlenreduktion konnte zudem in einzelnen Studien nachgewiesen werden, dass es durch die Bildverarbeitung mit IR möglich ist, die injizierte Kontrastmittelmenge bei der CTA signifikant zu reduzieren. Diese Erkenntnis erweitert das Spektrum der CT-Angiografie bspw. auch für nephrologisch vorerkrankte Patienten (Y. Chen et al., 2019).

Neben der Anwendung in der KHK-Diagnostik gibt es Bestrebungen, die IR auch im Follow-up der chronischen KHK anzuwenden. Hier konnte zur Beurteilung von gestenteten Koronararterien und zur Detektion von In-Stent-Stenosen bisher zuverlässige Ergebnisse nachgewiesen werden (Andreini et al., 2019; Tatsugami et al., 2018). Auch Untersuchungen zur Verlaufskontrolle koronarer Bypässe oder künstlicher Herzklappen liefern zufriedenstellende Ergebnisse (Ippolito et al., 2017; Yamasaki et al., 2018).

Bisher konnte die IR auch im Einsatz bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern eine gute Auflösung erreichen (Yamasaki et al., 2018). Das ist vor allem wegen des hohen Dosisersparungspotentials ein sehr interessantes Feld.

Ein weiteres, sehr aktuelles Forschungsfeld ist der Bereich der künstlichen Intelligenz. Zusätzliche Verbesserung der Bildqualität und des Bildrauschens liefert hier die „deep-

learning“ (DL) basierte Bildrekonstruktion (Tatsugami et al., 2019). Bei vermehrter Dosisreduktion und einem erhöhten Level der IR wirkt der Bildeindruck verwaschen und unnatürlich. Erste Untersuchungen in der Kombination von DL und IR zeigen, dass dabei die IR-Algorithmen optimiert und komplexe Funktionen in der Bildrekonstruktion implementiert werden können (Buturovic et al., 2018; Y. Chen et al., 2017; Kang et al., 2017; Wu et al., 2017; Yi & Babyn, 2018).

Neben der quantitativen, morphologischen Aussagekraft der kardialen CT, sind funktionelle Untersuchungen weitere Einsatzmöglichkeiten und Gegenstand aktueller Forschung. Mit Hilfe funktioneller Untersuchungen sollen Informationen über die Myokardperfusion gegeben werden und damit über die hämodynamische Relevanz bestehender Koronarpathologien. Besonderes Interesse liegt dabei im Moment auf der virtuellen fraktionellen Flussreserve (vFFR). In einzelnen Studien wurden zu dieser Methode bereits vielversprechende Ergebnisse erhoben (Nakazato et al., 2013; Tesche et al., 2017). Es konnte bereits nachgewiesen werden, dass die koronare CTA ergänzt durch die vFFR der invasiven Koronarangiografie mit FFR nicht unterlegen ist (Collet et al., 2018). Bei der vFFR wird der Blutfluss durch die numerische Strömungsmechanik anhand von Bilddaten simuliert und kann so Aussagen über die funktionelle Relevanz von Stenosen geben. Um die vFFR zu berechnen, werden qualitativ hochwertige Bilddaten benötigt. Dabei scheint die Prozessierung der Rohdaten durch die IR die Bilddaten nachteilig zu beeinflussen (Koo et al., 2011; Norgaard et al., 2014). Erste Daten zeigen einen deutlichen Unterschied zwischen IR und FBP, so dass dies einer der wenigen Bereiche ist, in denen die IR kein geeigneter Algorithmus zu sein scheint (Mastrodicasa et al., 2018).



## **6 Schlussfolgerung**

Als erste prospektive randomisierte Studie an 400 Patienten zum Einsatz der IR mit reduzierter Röhrenstromstärke in der koronaren CTA konnte die PROTECTION V-Studie nachweisen, dass eine um 30% reduzierte Röhrenstromstärke in Kombination mit IR dem Standardverfahren der FBP im Hinblick auf die diagnostische Bildqualität nicht unterlegen ist.

Damit leistet die PROTECTION V-Studie einen entscheidenden Beitrag zum Strahlenschutz bei der koronaren CTA und konnte die IR als Methode der Wahl zur Bilderstellung etablieren.

Auch wenn das maximale Strahlendosiseinsparungspotential der IR in der koronaren CTA nicht ermittelt wurde, sollte dennoch wenn immer möglich eine reduzierte Röhrenstromstärke mit IR verwendet werden, um die diagnostische koronare CTA mit geringstmöglicher Strahlendosis anzuwenden.

## 7 Zusammenfassung

**Hintergrund:** Neue iterative Rekonstruktionstechniken mit fortschrittlicher Rohdatenverarbeitung in der CT versprechen ein reduziertes Bildrauschen bei unveränderten Strahlendosiswerten oder ein zum aktuellen Standard vergleichbares Bildrauschen bei Strahlendosisreduktion. Das Ziel der PROTECTION V Studie ist es, das Potential der iterativen Bildrekonstruktion (IR) in der koronaren CTA zur Strahlendosisreduktion herauszustellen und die Nicht-Unterlegenheit der diagnostischen Beurteilbarkeit und Bildqualität bei reduzierter Röhrenspannung nachzuweisen.

**Material und Methoden:** In dieser randomisierten, prospektiven, internationalen und multizentrischen Studie mit CT-Geräten unterschiedlicher Hersteller wurde die IR in Kombination mit 30% reduzierter Röhrenstromstärke der Standardbildrekonstruktion (filtered back projection- FBP) mit der Standardröhrenstromstärke gegenübergestellt. In dieser Nicht-Unterlegenheitsstudie wurden konsekutiv 400 Patienten in die IR-Gruppe oder FBP-Kontroll-Gruppe randomisiert.

Der primäre Endpunkt war die Nicht-Unterlegenheit der IR-Gruppe mit reduzierter Röhrenstromstärke hinsichtlich der Bildqualität. Die Bildqualität wurde in einer 4 Punkte-Skala bewertet (1 nicht diagnostische bis 4 ausgezeichnete Bildqualität). Sekundäre Endpunkte waren die Auswertung der Strahlendosis, quantitative Werte der Bildqualität sowie die Rate benötigter Folgediagnostik innerhalb von 30 Tagen klinischer Nachverfolgung.

**Ergebnisse:** Die mediane Bildqualität der IR-Gruppe war vergleichbar mit der FBP-Gruppe (IR 3,5 [3,0-4,0], FBP 3,4 [2,8-4,0], p 0,19), während die Strahlenbelastung in der IR-Gruppe signifikant niedriger war (medianes Dosis-Längen-Produkt: IR 157 [114-239] vs. FBP 222 [141-319] mGy x cm, p=0,0001). Die Rate der notwendigen Folgediagnostiken unterschied sich nicht signifikant (IR 7,7% vs. FBP 7,9%, p=0,94).

**Schlussfolgerung:** Mit Hilfe der IR kann bei 30% reduzierter Röhrenstromstärke eine signifikante Dosisreduktion und eine zur FBP mit Standardröhrenstromstärke vergleichbare diagnostische Bildqualität in der koronaren CTA erreicht werden.

## **8 Danksagung**

Ein besonderer Dank gebührt in erster Linie meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Jörg Hausleiter, der mir dieses Thema überlassen und es mir trotz längerer Schaffenspause ermöglicht hat, diese Dissertation erfolgreich zu beenden.

Gleichermaßen gilt mein Dank meinem Betreuer PD Dr. med. Simon Deseive. Er hat mich mit viel Engagement in die Thematik eingearbeitet, begleitet und stand mir über die gesamte Zeit stets mit Rat und Tat zur Seite.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinem guten Freund und chirurgischen Mentor Prof. Dr. med. Marcus Feith. Er hat mich während meiner bisherigen klinischen Tätigkeit und der Vollendung der Dissertation immer tatkräftig unterstützt.

Last but not least gilt ein besonderer Dank meinen Eltern und deren ermutigenden Unterstützung während des gesamten Studiums.

## 9 **Abbildungsverzeichnis**

<i>Abbildung 1: Weltweit führende Todesursachen, WHO 2016.....</i>	<i>4</i>
<i>Abbildung 2: Pathogenese der Arteriosklerose.....</i>	<i>7</i>
<i>Abbildung 3: Faktoren zur Ermittlung der klinischen Wahrscheinlichkeit, ESC-Leitlinie 2019.....</i>	<i>10</i>
<i>Abbildung 4: Diagnostischer Algorithmus bei V.a. KHK.....</i>	<i>11</i>
<i>Abbildung 5: Einteilung der Hounsfieldeinheiten (HU).....</i>	<i>14</i>
<i>Abbildung 6: Innenansicht eines CT-Gerätes der 3. Generation.....</i>	<i>15</i>
<i>Abbildung 7: Strahlenbelastung durch Diagnostik und Intervention.....</i>	<i>17</i>
<i>Abbildung 8: Schematische Darstellung zur Entstehung des Schwächungsprofils.....</i>	<i>22</i>
<i>Abbildung 9: Bildrekonstruktion mit Faltungskern.....</i>	<i>23</i>
<i>Abbildung 10: Bildrekonstruktion im Spiral-CT.....</i>	<i>23</i>
<i>Abbildung 11: Bildrekonstruktion mit FBP und IR.....</i>	<i>25</i>
<i>Abbildung 12: Beispiele zur multiplanaren Reformation.....</i>	<i>27</i>
<i>Abbildung 13: Beispiele zur Maximum Intensitätsprojektion.....</i>	<i>28</i>
<i>Abbildung 14: Retrospektive EKG-geatete Spiraluntersuchung.....</i>	<i>33</i>
<i>Abbildung 15: Prospektive EKG-getriggerte Sequenzuntersuchung.....</i>	<i>34</i>
<i>Abbildung 16: Schematische Darstellung der High Pitch Spiraluntersuchung.....</i>	<i>35</i>
<i>Abbildung 17: Studienblatt.....</i>	<i>42</i>
<i>Abbildung 18: Dichtemessung.....</i>	<i>47</i>
<i>Abbildung 19: Darstellung der medianen Bildqualität.....</i>	<i>52</i>
<i>Abbildung 20: Verteilung des Bildqualitätsscores.....</i>	<i>52</i>
<i>Abbildung 21: Bildbeispiele für IR und FBP.....</i>	<i>53</i>
<i>Abbildung 22: Analyse zur Bildqualität in Hinblick auf die Nichtunterlegenheit.....</i>	<i>53</i>
<i>Abbildung 23: Darstellung des DLP.....</i>	<i>55</i>
<i>Abbildung 24: Verteilung der Gefäßkonturschärfe (Mottle-Score).....</i>	<i>56</i>
<i>Abbildung 25: Darstellung der Signalintensität und des Bildrauschens im Vergleich.....</i>	<i>57</i>
<i>Abbildung 26: Darstellung des Signal-zu-Rausch- und Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis.....</i>	<i>58</i>
<i>Abbildung 27: Rate der notwendigen Folgeuntersuchungen innerhalb der 30-Tage-Nachbeobachtung.....</i>	<i>59</i>

## 10 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Klinische Vortestwahrscheinlichkeit.....</i>	<i>9</i>
<i>Tabelle 2: Bildakquisitionsprotokolle und Einstellung für IR.....</i>	<i>44</i>
<i>Tabelle 3: Patientencharakteristika, demographische Daten, Komorbiditäten.....</i>	<i>50</i>
<i>Tabelle 4: Scancharakteristika.....</i>	<i>51</i>
<i>Tabelle 5: Bildqualität im Vergleich der CT-Gerätehersteller.....</i>	<i>54</i>
<i>Tabelle 6: DLP im Vergleich der einzelnen Hersteller.....</i>	<i>55</i>

## 11 Literaturverzeichnis

- 2000, U. (2001). UNSCEAR 2000 published. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. *Health Phys*, 80(3), 291.
- (US), N. R. C., & VII), C. o. H. E. o. E. t. L. L. o. I. R. B. (1998). Health Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiations: Time for Reassessment? In *Health Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiations: Time for Reassessment?* Washington (DC).
- Abada, H. T., Larchez, C., Daoud, B., Sigal-Cinqualbre, A., & Paul, J. F. (2006). MDCT of the coronary arteries: feasibility of low-dose CT with ECG-pulsed tube current modulation to reduce radiation dose. *AJR Am J Roentgenol*, 186(6 Suppl 2), S387-390. doi:10.2214/AJR.05.0216
- Achenbach, S. (2015). Deutsches Register kardiale Computertomographie: Indikationen, prozedurale Daten und Ergebnisse bei 7061 Patienten. Retrieved from <https://dggk.org/daten/Achenbach-CT.pdf>
- Achenbach, S., Goroll, T., Seltmann, M., Pfloderer, T., Anders, K., Ropers, D., . . . Marwan, M. (2011). Detection of coronary artery stenoses by low-dose, prospectively ECG-triggered, high-pitch spiral coronary CT angiography. *JACC Cardiovasc Imaging*, 4(4), 328-337. doi:10.1016/j.jcmg.2011.01.012
- Achenbach, S., Marwan, M., Ropers, D., Schepis, T., Pfloderer, T., Anders, K., . . . Lell, M. M. (2010). Coronary computed tomography angiography with a consistent dose below 1 mSv using prospectively electrocardiogram-triggered high-pitch spiral acquisition. *Eur Heart J*, 31(3), 340-346. doi:10.1093/eurheartj/ehp470
- Achenbach, S., Marwan, M., Schepis, T., Pfloderer, T., Bruder, H., Allmendinger, T., . . . Flohr, T. (2009). High-pitch spiral acquisition: a new scan mode for coronary CT angiography. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 3(2), 117-121. doi:10.1016/j.jcct.2009.02.008
- Administration, U. S. F. a. D. (2010). White Paper: Initiative to Reduce Unnecessary Radiation Exposure from Medical Imaging. Retrieved from <https://www.fda.gov/media/78214/download>
- Albus, C., Barkhausen, J., Fleck, E., Haasenritter, J., Lindner, O., & Silber, S. (2017). The Diagnosis of Chronic Coronary Heart Disease. *Dtsch Arztebl Int*, 114(42), 712-719. doi:10.3238/arztebl.2017.0712
- Alhailiy, A. B., Ekpo, E. U., Ryan, E. A., Kench, P. L., Brennan, P. C., & McEntee, M. F. (2018). Diagnostic Reference Levels for Cardiac Ct Angiography in Australia. *Radiat Prot Dosimetry*, 182(4), 525-531. doi:10.1093/rpd/ncy112
- Alkadhi, H. (2013). *Praxisbuch Herz CT*: Springer Verlag Berlin Heidelberg.
- Alkadhi, H., & Leschka, S. (2011). Radiation dose of cardiac computed tomography - what has been achieved and what needs to be done. *Eur Radiol*, 21(3), 505-509. doi:10.1007/s00330-010-1984-3

Alkadhi, H., Leschka, S., Stolzmann, P., & Scheffel, H. (2011). *Wie funktioniert CT?* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag GmbH.

Amis, E. S., Jr., Butler, P. F., & American College of, R. (2010). ACR white paper on radiation dose in medicine: three years later. *J Am Coll Radiol*, 7(11), 865-870. doi:10.1016/j.jacr.2010.04.006

Andre, F., Buss, S. J., & Katus, H. A. (2016). [Does coronary CT change the cardiologist's clinical practice?]. *Herz*, 41(5), 405-412. doi:10.1007/s00059-016-4452-2

Andreini, D., Pontone, G., Mushtaq, S., Conte, E., Guglielmo, M., Mancini, M. E., . . . Pepi, M. (2019). Diagnostic accuracy of coronary CT angiography performed in 100 consecutive patients with coronary stents using a whole-organ high-definition CT scanner. *Int J Cardiol*, 274, 382-387. doi:10.1016/j.ijcard.2018.09.010

Assmann, G., & Schulte, H. (1988). The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J*, 116(6 Pt 2), 1713-1724. doi:10.1016/0002-8703(88)90220-7

Becker, A., Epple, M., Muller, K. M., & Schmitz, I. (2004). A comparative study of clinically well-characterized human atherosclerotic plaques with histological, chemical, and ultrastructural methods. *J Inorg Biochem*, 98(12), 2032-2038. doi:10.1016/j.jinorgbio.2004.09.006

Bentzon, J. F., Otsuka, F., Virmani, R., & Falk, E. (2014). Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res*, 114(12), 1852-1866. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302721

Berrington de Gonzalez, A., & Darby, S. (2004). Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries. *Lancet*, 363(9406), 345-351. doi:10.1016/S0140-6736(04)15433-0

Bischoff, B., Hein, F., Meyer, T., Hadamitzky, M., Martinoff, S., Schomig, A., & Hausleiter, J. (2009). *Impact of a reduced tube voltage on CT angiography and radiation dose: results of the PROTECTION I study*. (2), Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19679281> (8)

Budoff, M. J., Dowe, D., Jollis, J. G., Gitter, M., Sutherland, J., Halamert, E., . . . Min, J. K. (2008). Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol*, 52(21), 1724-1732. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.031

Budoff, M. J., Li, D., Kazerooni, E. A., Thomas, G. S., Mieres, J. H., & Shaw, L. J. (2017). Diagnostic Accuracy of Noninvasive 64-row Computed Tomographic Coronary Angiography (CCTA) Compared with Myocardial Perfusion Imaging (MPI): The PICTURE Study, A Prospective Multicenter Trial. *Acad Radiol*, 24(1), 22-29. doi:10.1016/j.acra.2016.09.008

Bundesärztekammer (BÄK), K. r. B. K., Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). (2019). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung, 5. Auflage. Version 1.2019. doi:10.6101/AZQ/000419

Buturovic, L., Shelton, J., Spellman, S. R., Wang, T., Friedman, L., Loftus, D., . . . Lee, S. J. (2018). Evaluation of a Machine Learning-Based Prognostic Model for Unrelated Hematopoietic Cell Transplantation Donor Selection. *Biol Blood Marrow Transplant*, 24(6), 1299-1306. doi:10.1016/j.bbmt.2018.01.038

Buuren, F. v. (2010). 25. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. *Der Kardiologe*, 4(6), 502-508. doi:10.1007/s12181-010-0297-8

Buzug, T. M. (2004). *Einführung in die Computertomographie: Mathematisch-physikalische Grundlagen der Bildrekonstruktion*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.

cardiology, E.-E. s. o. (2018). HeartScore. Retrieved from <http://www.heartscore.org>

Caruso, D., De Santis, D., Biondi, T., Panvini, N., Zerunian, M., Rivosecchi, F., . . . Laghi, A. (2019). Half-dose Coronary Artery Calcium Scoring: Impact of Iterative Reconstruction. *J Thorac Imaging*, 34(1), 18-25. doi:10.1097/RTI.0000000000000340

Cheitlin, M. D., Alpert, J. S., Armstrong, W. F., Aurigemma, G. P., Beller, G. A., Bierman, F. Z., . . . Gillam, L. D. (1997). ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *Circulation*, 95(6), 1686-1744. doi:10.1161/01.cir.95.6.1686

Cheitlin, M. D., Armstrong, W. F., Aurigemma, G. P., Beller, G. A., Bierman, F. Z., Davis, J. L., . . . American Society of, E. (2003). ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation*, 108(9), 1146-1162. doi:10.1161/01.CIR.0000073597.57414.A9

Chen, M. Y., Steigner, M. L., Leung, S. W., Kumamaru, K. K., Schultz, K., Mather, R. T., . . . Rybicki, F. J. (2013). Simulated 50 % radiation dose reduction in coronary CT angiography using adaptive iterative dose reduction in three-dimensions (AIDR3D). *Int J Cardiovasc Imaging*, 29(5), 1167-1175. doi:10.1007/s10554-013-0190-1

Chen, Y., Liu, J., Xie, L., Hu, Y., Shu, H., Luo, L., . . . Coatrieux, G. (2017). Discriminative Prior - Prior Image Constrained Compressed Sensing Reconstruction for Low-Dose CT Imaging. *Sci Rep*, 7(1), 13868. doi:10.1038/s41598-017-13520-y

Chen, Y., Liu, Z., Li, M., Yu, Y., Jia, Y., Ma, G., . . . He, T. (2019). Reducing both radiation and contrast doses in coronary CT angiography in lean patients on a 16-cm wide-detector CT using 70 kVp and ASiR-V algorithm, in comparison with the conventional 100-kVp protocol. *Eur Radiol*, 29(6), 3036-3043. doi:10.1007/s00330-018-5837-9



- Chinnaiyan, K. M., Bilolihar, A. N., Walsh, E., Wood, D., DePetris, A., Gentry, R., . . . Raff, G. L. (2014). CT dose reduction using prospectively triggered or fast-pitch spiral technique employed in cardiothoracic imaging (the CT dose study). *J Cardiovasc Comput Tomogr*, *8*(3), 205-214. doi:10.1016/j.jcct.2014.04.001
- Chow, B. J., Small, G., Yam, Y., Chen, L., Achenbach, S., Al-Mallah, M., . . . Investigators, C. (2011). Incremental prognostic value of cardiac computed tomography in coronary artery disease using CONFIRM: COroNary computed tomography angiography evaluation for clinical outcomes: an InteRnational Multicenter registry. *Circ Cardiovasc Imaging*, *4*(5), 463-472. doi:10.1161/CIRCIMAGING.111.964155
- Coles, D. R., Smail, M. A., Negus, I. S., Wilde, P., Oberhoff, M., Karsch, K. R., & Baumbach, A. (2006). Comparison of radiation doses from multislice computed tomography coronary angiography and conventional diagnostic angiography. *J Am Coll Cardiol*, *47*(9), 1840-1845. doi:10.1016/j.jacc.2005.11.078
- Collet, C., Onuma, Y., Andreini, D., Sonck, J., Pompilio, G., Mushtaq, S., . . . Serruys, P. W. (2018). Coronary computed tomography angiography for heart team decision-making in multivessel coronary artery disease. *Eur Heart J*, *39*(41), 3689-3698. doi:10.1093/eurheartj/ehy581
- Den Harder, A. M., Willeminck, M. J., De Ruiter, Q. M., De Jong, P. A., Schilham, A. M., Krestin, G. P., . . . Budde, R. P. (2016). Dose reduction with iterative reconstruction for coronary CT angiography: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol*, *89*(1058), 20150068. doi:10.1259/bjr.20150068
- Deseive, S., Chen, M. Y., Korosoglou, G., Leipsic, J., Martuscelli, E., Carrascosa, P., . . . Hausleiter, J. (2015). Prospective Randomized Trial on Radiation Dose Estimates of CT Angiography Applying Iterative Image Reconstruction: The PROTECTION V Study. *JACC Cardiovasc Imaging*, *8*(8), 888-896. doi:10.1016/j.jcmg.2015.02.024
- Deseive, S., Pugliese, F., Meave, A., Alexanderson, E., Martinoff, S., Hadamitzky, M., . . . Hausleiter, J. (2015). Image quality and radiation dose of a prospectively electrocardiography-triggered high-pitch data acquisition strategy for coronary CT angiography: The multicenter, randomized PROTECTION IV study. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, *9*(4), 278-285. doi:10.1016/j.jcct.2015.03.001
- Deseive, S., Shaw, L. J., Min, J. K., Achenbach, S., Andreini, D., Al-Mallah, M. H., . . . Hadamitzky, M. (2017). Improved 5-year prediction of all-cause mortality by coronary CT angiography applying the CONFIRM score. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, *18*(3), 286-293. doi:10.1093/ehjci/jew195
- Diamond, G. A., & Forrester, J. S. (1979). Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med*, *300*(24), 1350-1358. doi:10.1056/NEJM197906143002402
- Douglas, P. S., Garcia, M. J., Haines, D. E., Lai, W. W., Manning, W. J., Patel, A. R., . . . American College of Chest, P. (2011). ACCF/ASE/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular

Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance American College of Chest Physicians. *J Am Soc Echocardiogr*, 24(3), 229-267. doi:10.1016/j.echo.2010.12.008

Douglas, P. S., Hoffmann, U., Lee, K. L., Mark, D. B., Al-Khalidi, H. R., Anstrom, K., . . . investigators, P. (2014). PROspective Multicenter Imaging Study for Evaluation of chest pain: rationale and design of the PROMISE trial. *Am Heart J*, 167(6), 796-803 e791. doi:10.1016/j.ahj.2014.03.003

Douglas, P. S., Hoffmann, U., Patel, M. R., Mark, D. B., Al-Khalidi, H. R., Cavanaugh, B., . . . Investigators, P. (2015). Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*, 372(14), 1291-1300. doi:10.1056/NEJMoa1415516

Earls, J. P., Berman, E. L., Urban, B. A., Curry, C. A., Lane, J. L., Jennings, R. S., . . . Londt, J. H. (2008). Prospectively gated transverse coronary CT angiography versus retrospectively gated helical technique: improved image quality and reduced radiation dose. *Radiology*, 246(3), 742-753. doi:10.1148/radiol.2463070989

European-MR/CT-Registry. (2019). MR/CT-Registry in Europe 2019. Retrieved from [https://www.mrct-registry.org/images/ESCR\\_2019\\_CardiacMRCTbooklet.pdf](https://www.mrct-registry.org/images/ESCR_2019_CardiacMRCTbooklet.pdf)

Fareed, A., Vavere, A. L., Zimmermann, E., Tanami, Y., Steveson, C., Matheson, M., . . . Arbab-Zadeh, A. (2017). Impact of iterative reconstruction vs. filtered back projection on image quality in 320-slice CT coronary angiography: Insights from the CORE320 multicenter study. *Medicine (Baltimore)*, 96(48), e8452. doi:10.1097/MD.0000000000008452

Feuchtner, G. M., Jodocy, D., Klauser, A., Haberfellner, B., Aglan, I., Spoeck, A., . . . Jaschke, W. (2010). Radiation dose reduction by using 100-kV tube voltage in cardiac 64-slice computed tomography: a comparative study. *Eur J Radiol*, 75(1), e51-56. doi:10.1016/j.ejrad.2009.07.012

Fine, J. J., Hopkins, C. B., Ruff, N., & Newton, F. C. (2006). Comparison of accuracy of 64-slice cardiovascular computed tomography with coronary angiography in patients with suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 97(2), 173-174. doi:10.1016/j.amjcard.2005.08.021

Flohr, T. (2011). Messprinzip, Bildrekonstruktion, Gerätetypen und Aufnahmetechniken. 3-13. doi:10.1007/978-3-642-17803-0\_1

Flohr, T. (2013). Technische Grundlagen der Herz-CT. 3-15. doi:10.1007/978-3-642-35383-3\_1

Frauenfelder, T. (2013). Datennachverarbeitung: MPR, MIP und VR. In H. Alkadhi (Ed.), *Praxisbuch Herz-CT* (2. Auflage ed.). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.

Freyhardt, P., Solowjowa, N., Boning, G., Kahn, J., Aufmesser, B., Haage, P., & Streitparth, F. (2018). CT-angiography of the aorta in patients with Marfan disease - High-pitch MDCT at different levels of tube voltage combined with Sinogram Affirmed Iterative Reconstruction. *Clin Imaging*, 51, 123-132. doi:10.1016/j.clinimag.2018.02.007

- Funama, Y., Utsunomiya, D., Hirata, K., Taguchi, K., Nakaura, T., Oda, S., . . . Yamashita, Y. (2017). Improved Estimation of Coronary Plaque and Luminal Attenuation Using a Vendor-specific Model-based Iterative Reconstruction Algorithm in Contrast-enhanced CT Coronary Angiography. *Acad Radiol*, 24(9), 1070-1078. doi:10.1016/j.acra.2017.02.006
- Genders, T. S., Steyerberg, E. W., Alkadhi, H., Leschka, S., Desbiolles, L., Nieman, K., . . . Consortium, C. A. D. (2011). A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J*, 32(11), 1316-1330. doi:10.1093/eurheartj/ehr014
- Gerber, T. C., Carr, J. J., Arai, A. E., Dixon, R. L., Ferrari, V. A., Gomes, A. S., . . . Yester, M. V. (2009). Ionizing radiation in cardiac imaging: a science advisory from the American Heart Association Committee on Cardiac Imaging of the Council on Clinical Cardiology and Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. *Circulation*, 119(7), 1056-1065. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191650
- Gerber, T. C., Kuzo, R. S., & Morin, R. L. (2005). Techniques and parameters for estimating radiation exposure and dose in cardiac computed tomography. *Int J Cardiovasc Imaging*, 21(1), 165-176.
- Gerber, T. C., Stratmann, B. P., Kuzo, R. S., Kantor, B., & Morin, R. L. (2005). Effect of acquisition technique on radiation dose and image quality in multidetector row computed tomography coronary angiography with submillimeter collimation. *Invest Radiol*, 40(8), 556-563.
- Geyer, L. L., Schoepf, U. J., Meinel, F. G., Nance, J. W., Jr., Bastarrika, G., Leipsic, J. A., . . . De Cecco, C. N. (2015). State of the Art: Iterative CT Reconstruction Techniques. *Radiology*, 276(2), 339-357. doi:10.1148/radiol.2015132766
- Ghadri, J. R., Kuest, S. M., Goetti, R., Fiechter, M., Pazhenkottil, A. P., Nkoulou, R. N., . . . Kaufmann, P. A. (2012). Image quality and radiation dose comparison of prospectively triggered low-dose CCTA: 128-slice dual-source high-pitch spiral versus 64-slice single-source sequential acquisition. *Int J Cardiovasc Imaging*, 28(5), 1217-1225. doi:10.1007/s10554-011-9921-3
- Goldstein, J. A., Chinnaiyan, K. M., Abidov, A., Achenbach, S., Berman, D. S., Hayes, S. W., . . . Investigators, C.-S. (2011). The CT-STAT (Coronary Computed Tomographic Angiography for Systematic Triage of Acute Chest Pain Patients to Treatment) trial. *J Am Coll Cardiol*, 58(14), 1414-1422. doi:10.1016/j.jacc.2011.03.068
- Gößwald, A., Lange, M., Dölle, R., & Hölling, H. (2013). Die erste Welle der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). In (Vol. 56): Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung.
- Guo, S. L., Guo, Y. M., Zhai, Y. N., Ma, B., Wang, P., & Yang, K. H. (2011). Diagnostic accuracy of first generation dual-source computed tomography in the assessment of coronary artery disease: a meta-analysis from 24 studies. *Int J Cardiovasc Imaging*, 27(6), 755-771. doi:10.1007/s10554-010-9690-4

Haasenritter J, B. s. S., Klug J, Ledig T, Donner-Banzhoff N. (2011). *Brustschmerz DEGAM-Leitlinie Nr. 15*. Retrieved from Düsseldorf:

Hadamitzky, M., Achenbach, S., Al-Mallah, M., Berman, D., Budoff, M., Cademartiri, F., . . . Investigators, C. (2013). Optimized prognostic score for coronary computed tomographic angiography: results from the CONFIRM registry (CORONARY CT ANGIOGRAPHY EVALUATION FOR CLINICAL OUTCOMES: AN INTERNATIONAL MULTICENTER REGISTRY). *J Am Coll Cardiol*, 62(5), 468-476. doi:10.1016/j.jacc.2013.04.064

Hadamitzky, M., Freissmuth, B., Meyer, T., Hein, F., Kastrati, A., Martinoff, S., . . . Hausleiter, J. (2009). Prognostic value of coronary computed tomographic angiography for prediction of cardiac events in patients with suspected coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2(4), 404-411. doi:10.1016/j.jcmg.2008.11.015

Halliburton, S. S., Abbara, S., Chen, M. Y., Gentry, R., Mahesh, M., Raff, G. L., . . . Society of Cardiovascular Computed, T. (2011). SCCT guidelines on radiation dose and dose-optimization strategies in cardiovascular CT. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 5(4), 198-224. doi:10.1016/j.jcct.2011.06.001

Hamilton-Craig, C., Fifoot, A., Hansen, M., Pincus, M., Chan, J., Walters, D. L., & Branch, K. R. (2014). Diagnostic performance and cost of CT angiography versus stress ECG--a randomized prospective study of suspected acute coronary syndrome chest pain in the emergency department (CT-COMPARE). *Int J Cardiol*, 177(3), 867-873. doi:10.1016/j.ijcard.2014.10.090

Hata, A., Yanagawa, M., Honda, O., Gyobu, T., Ueda, K., & Tomiyama, N. (2016). Submillisievert CT using model-based iterative reconstruction with lung-specific setting: An initial phantom study. *Eur Radiol*, 26(12), 4457-4464. doi:10.1007/s00330-016-4307-5

Hausleiter, J., Bischoff, B., Hein, F., Meyer, T., Hadamitzky, M., Thierfelder, C., . . . Martinoff, S. (2009). Feasibility of dual-source cardiac CT angiography with high-pitch scan protocols. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 3(4), 236-242. doi:10.1016/j.jcct.2009.05.012

Hausleiter, J., Martinoff, S., Hadamitzky, M., Martuscelli, E., Pschierer, I., Feuchtner, G. M., . . . Achenbach, S. (2010). Image quality and radiation exposure with a low tube voltage protocol for coronary CT angiography results of the PROTECTION II Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*, 3(11), 1113-1123. doi:10.1016/j.jcmg.2010.08.016

Hausleiter, J., Meyer, T., Hadamitzky, M., Huber, E., Zankl, M., Martinoff, S., . . . Schomig, A. (2006). Radiation dose estimates from cardiac multislice computed tomography in daily practice: impact of different scanning protocols on effective dose estimates. *Circulation*, 113(10), 1305-1310. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602490

Hausleiter, J., Meyer, T., Hadamitzky, M., Zankl, M., Gerein, P., Dorrlor, K., . . . Schomig, A. (2007). Non-invasive coronary computed tomographic angiography for patients with suspected coronary artery disease: the Coronary Angiography by Computed Tomography with the Use of a Submillimeter resolution (CACTUS) trial. *Eur Heart J*, 28(24), 3034-3041. doi:10.1093/eurheartj/ehm150

Hausleiter, J., Meyer, T., Hermann, F., Hadamitzky, M., Krebs, M., Gerber, T. C., . . . Achenbach, S. (2009). Estimated radiation dose associated with cardiac CT angiography. *JAMA*, *301*(5), 500-507. doi:10.1001/jama.2009.54

Hausleiter, J., Meyer, T. S., Martuscelli, E., Spagnolo, P., Yamamoto, H., Carrascosa, P., . . . Achenbach, S. (2012). Image quality and radiation exposure with prospectively ECG-triggered axial scanning for coronary CT angiography: the multicenter, multivendor, randomized PROTECTION-III study. *JACC Cardiovasc Imaging*, *5*(5), 484-493. doi:10.1016/j.jcmg.2011.12.017

Herold, G. (2018). *Herold: Innere Medizin 2019* (G. Herold Ed.): Gerd Herold.

Herzstiftung, D. (2016). *Deutscher Herzbericht 2016. 28. Sektoren-übergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie und Herzchirurgie in Deutschland*. . Deutsche Herzstiftung.

Hirata, K., Utsunomiya, D., Kidoh, M., Funama, Y., Oda, S., Yuki, H., . . . Yamashita, Y. (2018). Tradeoff between noise reduction and inartificial visualization in a model-based iterative reconstruction algorithm on coronary computed tomography angiography. *Medicine (Baltimore)*, *97*(20), e10810. doi:10.1097/MD.0000000000010810

Horiguchi, J., Fujioka, C., Kiguchi, M., Yamamoto, H., Kitagawa, T., Kohno, S., & Ito, K. (2009). Prospective ECG-triggered axial CT at 140-kV tube voltage improves coronary in-stent restenosis visibility at a lower radiation dose compared with conventional retrospective ECG-gated helical CT. *Eur Radiol*, *19*(10), 2363-2372. doi:10.1007/s00330-009-1419-1

Hosch, W., Hofmann, N. P., Mueller, D., Iwan, J., Gitsioudis, G., Siebert, S., . . . Korosoglou, G. (2013). Body mass index-adapted prospective coronary computed tomography angiography. Determining the lowest limit for diagnostic purposes. *Eur J Radiol*, *82*(5), e232-239. doi:10.1016/j.ejrad.2012.12.013

Hou, Y., Liu, X., Xv, S., Guo, W., & Guo, Q. (2012). Comparisons of image quality and radiation dose between iterative reconstruction and filtered back projection reconstruction algorithms in 256-MDCT coronary angiography. *AJR Am J Roentgenol*, *199*(3), 588-594. doi:10.2214/AJR.11.7557

Hsieh, J. (2015). *Computed tomography: principles, design, artifacts, and recent advances*: Bellingham.

Hulten, E. A., Carbonaro, S., Petrillo, S. P., Mitchell, J. D., & Villines, T. C. (2011). Prognostic value of cardiac computed tomography angiography: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, *57*(10), 1237-1247. doi:10.1016/j.jacc.2010.10.011

Hunold, P., Vogt, F. M., Schmermund, A., Debatin, J. F., Kerkhoff, G., Budde, T., . . . Barkhausen, J. (2003). Radiation exposure during cardiac CT: effective doses at multi-detector row CT and electron-beam CT. *Radiology*, *226*(1), 145-152. doi:10.1148/radiol.2261011365

Husmann, L., Valenta, I., Gaemperli, O., Adda, O., Treyer, V., Wyss, C. A., . . . Kaufmann, P. A. (2008). Feasibility of low-dose coronary CT angiography: first experience with prospective ECG-gating. *Eur Heart J*, *29*(2), 191-197. doi:10.1093/eurheartj/ehm613

- Ippolito, D., Fior, D., Franzesi, C. T., Riva, L., Casiraghi, A., & Sironi, S. (2017). Diagnostic accuracy of 256-row multidetector CT coronary angiography with prospective ECG-gating combined with fourth-generation iterative reconstruction algorithm in the assessment of coronary artery bypass: evaluation of dose reduction and image quality. *Radiol Med*, *122*(12), 893-901. doi:10.1007/s11547-017-0800-4
- Jakobs, T. F., Becker, C. R., Ohnesorge, B., Flohr, T., Suess, C., Schoepf, U. J., & Reiser, M. F. (2002). Multislice helical CT of the heart with retrospective ECG gating: reduction of radiation exposure by ECG-controlled tube current modulation. *Eur Radiol*, *12*(5), 1081-1086. doi:10.1007/s00330-001-1278-x
- Kalender, W. A. (2014). Dose in x-ray computed tomography. *Phys Med Biol*, *59*(3), R129-150. doi:10.1088/0031-9155/59/3/R129
- Kalender, W. A., Deak, P., Kellermeier, M., van Straten, M., & Vollmar, S. V. (2009). Application- and patient size-dependent optimization of x-ray spectra for CT. *Med Phys*, *36*(3), 993-1007. doi:10.1118/1.3075901
- Kang, E., Min, J., & Ye, J. C. (2017). A deep convolutional neural network using directional wavelets for low-dose X-ray CT reconstruction. *Med Phys*, *44*(10), e360-e375. doi:10.1002/mp.12344
- Kelly, J. L., Thickman, D., Abramson, S. D., Chen, P. R., Smazal, S. F., Fleishman, M. J., & Lingam, S. C. (2008). Coronary CT angiography findings in patients without coronary calcification. *AJR Am J Roentgenol*, *191*(1), 50-55. doi:10.2214/AJR.07.2954
- Knuuti, J., Ballo, H., Juarez-Orozco, L. E., Saraste, A., Kolh, P., Rutjes, A. W. S., . . . Wijns, W. (2018). The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J*, *39*(35), 3322-3330. doi:10.1093/eurheartj/ehy267
- Knuuti, J., Wijns, W., Saraste, A., Capodanno, D., Barbato, E., Funck-Brentano, C., . . . Group, E. S. C. S. D. (2019). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. doi:10.1093/eurheartj/ehz425
- Koch-Institut, R. (2015). Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. RKI, Berlin. doi:10.17886/rkipubl-2015-003
- Kolossvary, M., Szilveszter, B., Karady, J., Drobni, Z. D., Merkely, B., & Maurovich-Horvat, P. (2018). Effect of image reconstruction algorithms on volumetric and radiomic parameters of coronary plaques. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. doi:10.1016/j.jcct.2018.11.004
- Koo, B. K., Erglis, A., Doh, J. H., Daniels, D. V., Jegere, S., Kim, H. S., . . . Min, J. K. (2011). Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms. Results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study. *J Am Coll Cardiol*, *58*(19), 1989-1997. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.066
- Lee, J., Kim, T. H., Lee, B. K., Yoon, Y. W., Kwon, H. M., Hong, B. K., . . . Park, C. H. (2019). Diagnostic accuracy of low-radiation coronary computed tomography angiography with

low tube voltage and knowledge-based model reconstruction. *Sci Rep*, 9(1), 1308. doi:10.1038/s41598-018-37870-3

Leipsic, J., Labounty, T. M., Heilbron, B., Min, J. K., Mancini, G. B., Lin, F. Y., . . . Earls, J. P. (2010a). Adaptive statistical iterative reconstruction: assessment of image noise and image quality in coronary CT angiography. *AJR Am J Roentgenol*, 195(3), 649-654. doi:10.2214/AJR.10.4285

Leipsic, J., Labounty, T. M., Heilbron, B., Min, J. K., Mancini, G. B., Lin, F. Y., . . . Earls, J. P. (2010b). Estimated radiation dose reduction using adaptive statistical iterative reconstruction in coronary CT angiography: the ERASIR study. *AJR Am J Roentgenol*, 195(3), 655-660. doi:10.2214/AJR.10.4288

Leschka, S., & Alkadhi, H. (2013). Herzphasen und Datenrekonstruktion. 129-138. doi:10.1007/978-3-642-35383-3\_14

Li, T., Tang, T., Yang, L., Zhang, X., Li, X., & Luo, C. (2019). Coronary CT Angiography with Knowledge-Based Iterative Model Reconstruction for Assessing Coronary Arteries and Non-Calcified Predominant Plaques. *Korean J Radiol*, 20(5), 729-738. doi:10.3348/kjr.2018.0435

Liebing, A. (2013a). Computertomografie – Teil 1: Aufbau, Technik, Bildentstehung. *Radiopraxis*(6), 9-21. doi:10.1055/s-0032-1326232

Liebing, A. (2013b). Computertomografie – Teil 1: Aufbau, Technik, Bildentstehung. *Radiopraxis 2013; 06(04): 199-212*, 199-212.

Liow, J. S., Strother, S. C., Rehm, K., & Rottenberg, D. A. (1997). Improved resolution for PET volume imaging through three-dimensional iterative reconstruction. *J Nucl Med*, 38(10), 1623-1631.

Litt, H. I., Gatsonis, C., Snyder, B., Singh, H., Miller, C. D., Entrikin, D. W., . . . Hollander, J. E. (2012). CT angiography for safe discharge of patients with possible acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 366(15), 1393-1403. doi:10.1056/NEJMoa1201163

Little, M. P., Wakeford, R., Tawn, E. J., Bouffler, S. D., & Berrington de Gonzalez, A. (2009). Risks associated with low doses and low dose rates of ionizing radiation: why linearity may be (almost) the best we can do. *Radiology*, 251(1), 6-12. doi:10.1148/radiol.2511081686

Lubbers, M., Dedic, A., Coenen, A., Galema, T., Akkerhuis, J., Bruning, T., . . . Nieman, K. (2016). Calcium imaging and selective computed tomography angiography in comparison to functional testing for suspected coronary artery disease: the multicentre, randomized CRESCENT trial. *Eur Heart J*, 37(15), 1232-1243. doi:10.1093/eurheartj/ehv700

Mahesh, M. (2009). MDCT Physics: The Basics—Technology, Image Quality and Radiation Dose. *American Journal of Roentgenology*, 196(4), 196. doi:10.2214/AJR.10.5960

Mahmood, S. S., Levy, D., Vasan, R. S., & Wang, T. J. (2014). The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*, 383(9921), 999-1008. doi:10.1016/S0140-6736(13)61752-3

- Mangold, S., Wichmann, J. L., Schoepf, U. J., Poole, Z. B., Canstein, C., Varga-Szemes, A., . . . De Cecco, C. N. (2016). Automated tube voltage selection for radiation dose and contrast medium reduction at coronary CT angiography using 3(rd) generation dual-source CT. *Eur Radiol*, 26(10), 3608-3616. doi:10.1007/s00330-015-4191-4
- Mark, D. B., Berman, D. S., Budoff, M. J., Carr, J. J., Gerber, T. C., Hecht, H. S., . . . American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus, D. (2010). ACCF/ACR/AHA/NASCI/SAIP/SCAI/SCCT 2010 expert consensus document on coronary computed tomographic angiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Catheter Cardiovasc Interv*, 76(2), E1-42.
- Marwan, M., Ropers, D., Pflederer, T., Daniel, W. G., & Achenbach, S. (2009). Clinical characteristics of patients with obstructive coronary lesions in the absence of coronary calcification: an evaluation by coronary CT angiography. *Heart*, 95(13), 1056-1060. doi:10.1136/hrt.2008.153353
- Mastrodicasa, D., Albrecht, M. H., Schoepf, U. J., Varga-Szemes, A., Jacobs, B. E., Gassenmaier, S., . . . De Cecco, C. N. (2018). Artificial intelligence machine learning-based coronary CT fractional flow reserve (CT-FFRML): Impact of iterative and filtered back projection reconstruction techniques. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. doi:10.1016/j.jcct.2018.10.026
- Mayor, A. (2015). Artefakte in der Computertomografie. *Radiopraxis*(8), 145-160. doi:10.1055/s-0041-102575
- McCollough, C., Cody, D., Edyvean, S., Geise, R., Gould, B., Keat, N., . . . Wilson, C. (2008). *Report No. 096 - The Measurement, Reporting, and Management of Radiation Dose in CT (2008)* Retrieved from [https://www.aapm.org/pubs/reports/RPT\\_96.pdf](https://www.aapm.org/pubs/reports/RPT_96.pdf)
- McCollough, C. H., Chen, G. H., Kalender, W., Leng, S., Samei, E., Taguchi, K., . . . Pettigrew, R. I. (2012). Achieving routine submillisievert CT scanning: report from the summit on management of radiation dose in CT. *Radiology*, 264(2), 567-580. doi:10.1148/radiol.12112265
- McDonald, J. S., McDonald, R. J., Carter, R. E., Katzberg, R. W., Kallmes, D. F., & Williamson, E. E. (2014). Risk of intravenous contrast material-mediated acute kidney injury: a propensity score-matched study stratified by baseline-estimated glomerular filtration rate. *Radiology*, 271(1), 65-73. doi:10.1148/radiol.13130775
- Meijboom, W. B., Meijs, M. F., Schuijf, J. D., Cramer, M. J., Mollet, N. R., van Mieghem, C. A., . . . de Feyter, P. J. (2008). Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol*, 52(25), 2135-2144. doi:10.1016/j.jacc.2008.08.058
- Meinel, F. G., Nance, J. W., Jr., Harris, B. S., De Cecco, C. N., Costello, P., & Schoepf, U. J. (2014). Radiation risks from cardiovascular imaging tests. *Circulation*, 130(5), 442-445. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005340
- Menke, J., Unterberg-Buchwald, C., Staab, W., Sohns, J. M., Seif Amir Hosseini, A., & Schwarz, A. (2013). Head-to-head comparison of prospectively triggered vs retrospectively gated coronary computed tomography angiography: Meta-analysis of diagnostic accuracy,



image quality, and radiation dose. *Am Heart J*, 165(2), 154-163 e153. doi:10.1016/j.ahj.2012.10.026

Mettler, F. A., Jr., Huda, W., Yoshizumi, T. T., & Mahesh, M. (2008). Effective doses in radiology and diagnostic nuclear medicine: a catalog. *Radiology*, 248(1), 254-263. doi:10.1148/radiol.2481071451

Meyer, M., Haubenreisser, H., Schoepf, U. J., Vliegenthart, R., Leidecker, C., Allmendinger, T., . . . Henzler, T. (2014). Closing in on the K edge: coronary CT angiography at 100, 80, and 70 kV-initial comparison of a second- versus a third-generation dual-source CT system. *Radiology*, 273(2), 373-382. doi:10.1148/radiol.14140244

Miller, J. M., Rochitte, C. E., Dewey, M., Arbab-Zadeh, A., Niinuma, H., Gottlieb, I., . . . Lima, J. A. (2008). Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med*, 359(22), 2324-2336. doi:10.1056/NEJMoa0806576

Min, J. K., Dunning, A., Lin, F. Y., Achenbach, S., Al-Mallah, M., Budoff, M. J., . . . Investigators, C. (2011). Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 58(8), 849-860. doi:10.1016/j.jacc.2011.02.074

Mollet, N. R., Cademartiri, F., van Mieghem, C. A., Runza, G., McFadden, E. P., Baks, T., . . . de Feyter, P. J. (2005). High-resolution spiral computed tomography coronary angiography in patients referred for diagnostic conventional coronary angiography. *Circulation*, 112(15), 2318-2323. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.533471

Montalescot, G., Sechtem, U., Achenbach, S., Andreotti, F., Arden, C., Budaj, A., . . . Zamorano, J. L. (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(38), 2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/eh296

Moores, J. H. E. C. B. M. (2000). European guidelines on quality criteria for diagnostic radiographic images. Retrieved from

Morin, R. L., Gerber, T. C., & McCollough, C. H. (2003). Physics and dosimetry in computed tomography. *Cardiol Clin*, 21(4), 515-520.

Moscariello, A., Takx, R. A., Schoepf, U. J., Renker, M., Zwerner, P. L., O'Brien, T. X., . . . Henzler, T. (2011). Coronary CT angiography: image quality, diagnostic accuracy, and potential for radiation dose reduction using a novel iterative image reconstruction technique-comparison with traditional filtered back projection. *Eur Radiol*, 21(10), 2130-2138. doi:10.1007/s00330-011-2164-9

Nakazato, R., Park, H. B., Berman, D. S., Gransar, H., Koo, B. K., Erglis, A., . . . Min, J. K. (2013). Noninvasive fractional flow reserve derived from computed tomography angiography for coronary lesions of intermediate stenosis severity: results from the DeFACTO study. *Circ Cardiovasc Imaging*, 6(6), 881-889. doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.000297

Nelson, R. C., Feuerlein, S., & Boll, D. T. (2011). New iterative reconstruction techniques for cardiovascular computed tomography: how do they work, and what are the

advantages and disadvantages? *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 5(5), 286-292. doi:10.1016/j.jcct.2011.07.001

Newby, D., Williams, M., Hunter, A., Pawade, T., Shah, A., Flapan, A., . . . investigators, S.-H. (2015). CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. *Lancet*, 385(9985), 2383-2391. doi:10.1016/S0140-6736(15)60291-4

Newby, D. E., Adamson, P. D., Berry, C., Boon, N. A., Dweck, M. R., Flather, M., . . . Investigators, S.-H. (2018). Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med*, 379(10), 924-933. doi:10.1056/NEJMoa1805971

Nickoloff, E. L., & Alderson, P. O. (2001). Radiation exposures to patients from CT: reality, public perception, and policy. *AJR Am J Roentgenol*, 177(2), 285-287. doi:10.2214/ajr.177.2.1770285

Norgaard, B. L., Leipsic, J., Gaur, S., Seneviratne, S., Ko, B. S., Ito, H., . . . Group, N. X. T. T. S. (2014). Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: the NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps). *J Am Coll Cardiol*, 63(12), 1145-1155. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.043

Ostrom, M. P., Gopal, A., Ahmadi, N., Nasir, K., Yang, E., Kakadiaris, I., . . . Budoff, M. J. (2008). Mortality incidence and the severity of coronary atherosclerosis assessed by computed tomography angiography. *J Am Coll Cardiol*, 52(16), 1335-1343. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.027

Park, C. H., Lee, J., Oh, C., Han, K. H., & Kim, T. H. (2015). The feasibility of sub-millisievert coronary CT angiography with low tube voltage, prospective ECG gating, and a knowledge-based iterative model reconstruction algorithm. *Int J Cardiovasc Imaging*, 31 Suppl 2, 197-203. doi:10.1007/s10554-015-0795-7

Park, I. K., Park, J., Kim, T. H., Lee, J., Han, K., Oh, C., & Park, C. H. (2018). Non-inferior low-dose coronary computed tomography angiography image quality with knowledge-based iterative model reconstruction for overweight patients. *PLoS One*, 13(12), e0209243. doi:10.1371/journal.pone.0209243

Park, Y. J., Kim, Y. J., Lee, J. W., Kim, H. Y., Hong, Y. J., Lee, H. J., . . . Choi, B. W. (2012). Automatic Tube Potential Selection with Tube Current Modulation (APSCM) in coronary CT angiography: Comparison of image quality and radiation dose with conventional body mass index-based protocol. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 6(3), 184-190. doi:10.1016/j.jcct.2012.04.002

Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A. L., . . . Verschuren, W. M. M. (2016). 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*, 252, 207-274. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037

Prasad, K. N., Cole, W. C., & Haase, G. M. (2004). Radiation protection in humans: extending the concept of as low as reasonably achievable (ALARA) from dose to biological damage. *Br J Radiol*, 77(914), 97-99. doi:10.1259/bjr/88081058

Precht, H., Thygesen, J., Gerke, O., Egstrup, K., Waaler, D., & Lambrechtsen, J. (2016). Influence of adaptive statistical iterative reconstruction algorithm on image quality in coronary computed tomography angiography. *Acta Radiol Open*, 5(12), 2058460116684884. doi:10.1177/2058460116684884

Primak, A. N., McCollough, C. H., Bruesewitz, M. R., Zhang, J., & Fletcher, J. G. (2006). Relationship between noise, dose, and pitch in cardiac multi-detector row CT. *Radiographics*, 26(6), 1785-1794. doi:10.1148/rg.266065063

Prokop, M. (2002). [Radiation dose and image quality in computed tomography]. *Rofo*, 174(5), 631-636. doi:10.1055/s-2002-28269

Prokop, M. (2006). *Ganzkörper-Computertomographie: Spiral- und Multislice-CT*: Georg Thieme Verlag.

Puchner, S. B., Ferencik, M., Maehara, A., Stolzmann, P., Ma, S., Do, S., . . . Schlett, C. L. (2017). Iterative Image Reconstruction Improves the Accuracy of Automated Plaque Burden Assessment in Coronary CT Angiography: A Comparison With Intravascular Ultrasound. *AJR Am J Roentgenol*, 208(4), 777-784. doi:10.2214/AJR.16.17187

Radiation, U. N. S. C. o. t. E. o. A. (2010). SOURCES AND EFFECTS OF IONIZING RADIATION - UNSCEAR 2008. Retrieved from [https://www.unscear.org/docs/publications/2008/UNSCEAR\\_2008\\_Report\\_Vol.I.pdf](https://www.unscear.org/docs/publications/2008/UNSCEAR_2008_Report_Vol.I.pdf)

Raff, G. L., Gallagher, M. J., O'Neill, W. W., & Goldstein, J. A. (2005). Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol*, 46(3), 552-557. doi:10.1016/j.jacc.2005.05.056

Rath, B. (2011). *Entscheidungstheorien der Risikoethik: Eine Diskussion etablierter Entscheidungstheorien und Grundzüge eines prozeduralen libertären Risikoethischen Kontraktualismus* (Vol. 1): Tectum Wissenschaftsverlag.

Rehani, M. M. (2012). ICRP and IAEA actions on radiation protection in computed tomography. *Ann ICRP*, 41(3-4), 154-160. doi:10.1016/j.icrp.2012.06.029

Renker, M., Nance, J. W., Jr., Schoepf, U. J., O'Brien, T. X., Zwerner, P. L., Meyer, M., . . . Henzler, T. (2011). Evaluation of heavily calcified vessels with coronary CT angiography: comparison of iterative and filtered back projection image reconstruction. *Radiology*, 260(2), 390-399. doi:10.1148/radiol.11103574

Richards, C. E., & Obaid, D. R. (2019). Low-Dose Radiation Advances in Coronary Computed Tomography Angiography in the Diagnosis of Coronary Artery Disease. *Curr Cardiol Rev*. doi:10.2174/1573403X15666190222163737

Richardson, R. B. (2008). Age-dependent changes in oxygen tension, radiation dose and sensitivity within normal and diseased coronary arteries-Part C: oxygen effect and its implications on high- and low-LET dose. *Int J Radiat Biol*, 84(10), 858-865. doi:10.1080/09553000802389686

Ross, R. (1999). Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 340(2), 115-126. doi:10.1056/NEJM199901143400207

Scheegerer, A. A., Nagel, H. D., Stamm, G., Adam, G., & Brix, G. (2017). Current CT practice in Germany: Results and implications of a nationwide survey. *Eur J Radiol*, 90, 114-128. doi:10.1016/j.ejrad.2017.02.021

Schuhbaeck, A., Achenbach, S., Layritz, C., Eisentopf, J., Hecker, F., Pflederer, T., . . . Ropers, D. (2013). Image quality of ultra-low radiation exposure coronary CT angiography with an effective dose <0.1 mSv using high-pitch spiral acquisition and raw data-based iterative reconstruction. *Eur Radiol*, 23(3), 597-606. doi:10.1007/s00330-012-2656-2

Silbernagl S, L. F. (2017). *Taschenatlas Pathophysiologie*. Stuttgart.

Siontis, G. C., Mavridis, D., Greenwood, J. P., Coles, B., Nikolakopoulou, A., Juni, P., . . . Windecker, S. (2018). Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. *BMJ*, 360, k504. doi:10.1136/bmj.k504

Skinner, J. S., Smeeth, L., Kendall, J. M., Adams, P. C., Timmis, A., & Chest Pain Guideline Development, G. (2010). NICE guidance. Chest pain of recent onset: assessment and diagnosis of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin. *Heart*, 96(12), 974-978. doi:10.1136/hrt.2009.190066

Skornitzke, S. (2018). [Iterative algorithms for artifact reduction in computed tomography]. *Radiologe*, 58(3), 202-210. doi:10.1007/s00117-017-0327-7

Statistisches Bundesamt, D. (2019). Retrieved from <https://www.destatis.de/Europa/DE/Thema/BevoelkerungSoziales/Gesundheit/Gesundheit.html>

Stocker, T. J., Deseive, S., Leipsic, J., Hadamitzky, M., Chen, M. Y., Rubinshtein, R., . . . investigators, P. V. (2018). Reduction in radiation exposure in cardiovascular computed tomography imaging: results from the PROspective multicenter registry on radiaTion dose Estimates of cardiac CT angIOgraphy iN daily practice in 2017 (PROTECTION VI). *Eur Heart J*, 39(41), 3715-3723. doi:10.1093/eurheartj/ehy546

Stocker, T. J., Leipsic, J., Hadamitzky, M., Chen, M. Y., Rubinshtein, R., Deseive, S., . . . Hausleiter, J. (2019). Application of Low Tube Potentials in CCTA: Results From the PROTECTION VI Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. doi:10.1016/j.jcmg.2019.03.030

Stolzmann, P. (2013a). Adaptation der Protokolle bei übergewichtigen Patienten. 123-127. doi:10.1007/978-3-642-35383-3\_13

Stolzmann, P. (2013b). Strahlenexposition bei der Herz-CT: Tipps zur Dosisminimierung. 89-97. doi:10.1007/978-3-642-35383-3\_9

Stolzmann, P., & Götti, R. (2011). Protokollparameter und Bildqualität. 23-29. doi:10.1007/978-3-642-17803-0\_3

Strahlenschutz, B. f. (2018a). Röntgendiagnostik - Nutzen und Risiken. *STRAHLENSCHUTZ KONKRET*. Retrieved from

[http://www.bfs.de/SharedDocs/Downloads/BfS/DE/broschueren/ion/stko-roentgen.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](http://www.bfs.de/SharedDocs/Downloads/BfS/DE/broschueren/ion/stko-roentgen.pdf?__blob=publicationFile&v=4)

Strahlenschutz, B. f. (2018b). *Röntgendiagnostik – Nutzen und Risiken*. Informationsbroschüre.

Strahlenschutz, B. f. (2019a). Computertomographie – Expositionspraxis in Deutschland und Möglichkeiten der Dosisreduktion. Retrieved from <http://www.bfs.de/DE/themen/ion/anwendung-medizin/diagnostik/roentgen/ct-untersuchungen.html>

Strahlenschutz, B. f. (2019b). Ionisierende Strahlung - Wie wirkt Strahlung? Retrieved from [http://www.bfs.de/DE/themen/ion/wirkung/einfuehrung/einfuehrung\\_node.html](http://www.bfs.de/DE/themen/ion/wirkung/einfuehrung/einfuehrung_node.html)

Strahlenschutz, B. f. (2019c). Umweltradioaktivität und Strahlenbelastung. Retrieved from [http://www.bfs.de/DE/mediathek/berichte/umweltradioaktivitaet/umweltradioaktivitaet\\_node.html](http://www.bfs.de/DE/mediathek/berichte/umweltradioaktivitaet/umweltradioaktivitaet_node.html)

Strzelczyk, J. J., Damlakis, J., Marx, M. V., & Macura, K. J. (2007). Facts and controversies about radiation exposure, part 2: low-level exposures and cancer risk. *J Am Coll Radiol*, 4(1), 32-39. doi:10.1016/j.jacr.2006.07.010

Tatsugami, F., Higaki, T., Nakamura, Y., Yu, Z., Zhou, J., Lu, Y., . . . Awai, K. (2019). Deep learning-based image restoration algorithm for coronary CT angiography. *Eur Radiol*. doi:10.1007/s00330-019-06183-y

Tatsugami, F., Higaki, T., Sakane, H., Nakamura, Y., Iida, M., Baba, Y., . . . Awai, K. (2018). Diagnostic accuracy of in-stent restenosis using model-based iterative reconstruction at coronary CT angiography: initial experience. *Br J Radiol*, 91(1082), 20170598. doi:10.1259/bjr.20170598

Tayal, U., King, L., Schofield, R., Castellano, I., Stirrup, J., Pontana, F., . . . Nicol, E. (2019). Image reconstruction in cardiovascular CT: Part 2 - Iterative reconstruction; potential and pitfalls. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 13(3), 3-10. doi:10.1016/j.jcct.2019.04.009

Tesche, C., De Cecco, C. N., Albrecht, M. H., Duguay, T. M., Bayer, R. R., 2nd, Litwin, S. E., . . . Schoepf, U. J. (2017). Coronary CT Angiography-derived Fractional Flow Reserve. *Radiology*, 285(1), 17-33. doi:10.1148/radiol.2017162641

Tesche, C., Ebersberger, U., Hoffmann, E., & (2018). Aktueller Stellenwert der kardialen Computertomographie in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung. doi:<https://doi.org/10.1007/s12181-018-0251-8>

Thomsen, T. (2005). HeartScore: a new web-based approach to European cardiovascular disease risk management. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 12(5), 424-426. doi:10.1097/01.hjr.0000186617.29992.11

Tubiana, M., Feinendegen, L. E., Yang, C., & Kaminski, J. M. (2009). The linear no-threshold relationship is inconsistent with radiation biologic and experimental data. *Radiology*, 251(1), 13-22. doi:10.1148/radiol.2511080671

- van der Werf, N. R., Willemink, M. J., Willems, T. P., Greuter, M. J. W., & Leiner, T. (2017). Influence of dose reduction and iterative reconstruction on CT calcium scores: a multi-manufacturer dynamic phantom study. *Int J Cardiovasc Imaging*, 33(6), 899-914. doi:10.1007/s10554-017-1061-y
- van der Werf, N. R., Willemink, M. J., Willems, T. P., Greuter, M. J. W., & Leiner, T. (2018). Influence of iterative reconstruction on coronary calcium scores at multiple heart rates: a multivendor phantom study on state-of-the-art CT systems. *Int J Cardiovasc Imaging*, 34(6), 947-957. doi:10.1007/s10554-017-1292-y
- Vonder, M., van der Werf, N. R., Leiner, T., Greuter, M. J. W., Fleischmann, D., Vliegenthart, R., . . . Willemink, M. J. (2018). The impact of dose reduction on the quantification of coronary artery calcifications and risk categorization: A systematic review. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 12(5), 352-363. doi:10.1016/j.jcct.2018.06.001
- Wang, D., Hu, X. H., Zhang, S. Z., Wu, R. Z., Xie, S. S., Chen, B., & Zhang, Q. W. (2012). Image quality and dose performance of 80 kV low dose scan protocol in high-pitch spiral coronary CT angiography: feasibility study. *Int J Cardiovasc Imaging*, 28(2), 415-423. doi:10.1007/s10554-011-9822-5
- Wang, G., Yu, H., & De Man, B. (2008). An outlook on x-ray CT research and development. *Med Phys*, 35(3), 1051-1064. doi:10.1118/1.2836950
- WHO. (2018). Top 10 global causes of death, 2016. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- Wikipedia, n. n. (2019). Atherosklerose. Retrieved from <https://de.wikipedia.org/wiki/Atherosklerose>
- Williams, M. C., Hunter, A., Shah, A. S. V., Assi, V., Lewis, S., Smith, J., . . . Investigators, S.-H. (2016). Use of Coronary Computed Tomographic Angiography to Guide Management of Patients With Coronary Disease. *J Am Coll Cardiol*, 67(15), 1759-1768. doi:10.1016/j.jacc.2016.02.026
- Wu, D., Kim, K., El Fakhri, G., & Li, Q. (2017). Iterative Low-Dose CT Reconstruction With Priors Trained by Artificial Neural Network. *IEEE Trans Med Imaging*, 36(12), 2479-2486. doi:10.1109/TMI.2017.2753138
- Yamasaki, Y., Kawanami, S., Kamitani, T., Sagiya, K., Shin, S., Hino, T., . . . Honda, H. (2018). Patient-related factors influencing detectability of coronary arteries in 320-row CT angiography in infants with complex congenital heart disease. *Int J Cardiovasc Imaging*, 34(9), 1485-1491. doi:10.1007/s10554-018-1363-8
- Yi, X., & Babyn, P. (2018). Sharpness-Aware Low-Dose CT Denoising Using Conditional Generative Adversarial Network. *J Digit Imaging*, 31(5), 655-669. doi:10.1007/s10278-018-0056-0
- Yin, W. H., Lu, B., Li, N., Han, L., Hou, Z. H., Wu, R. Z., . . . Schoepf, U. J. (2013). Iterative reconstruction to preserve image quality and diagnostic accuracy at reduced radiation dose in coronary CT angiography: an intraindividual comparison. *JACC Cardiovasc Imaging*, 6(12), 1239-1249. doi:10.1016/j.jcmg.2013.08.008