

Aus der
Radiologischen Universitätsklinik
Abteilung Diagnostische und Interventionelle Radiologie

**Fraktionelle Flussreserve in der kardialen
Computertomographie -
Diagnostische Genauigkeit der CT-FFR im Vergleich zur
CT-MPI**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Birkemeyer, Clara Laura**

2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. Artzner

2. Berichterstatter: Professor Dr. O. Borst

Tag der Disputation: 25.09.2025

Inhaltsverzeichnis

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	1
Abkürzungsverzeichnis	3
1 Einleitung	5
1.1 Hinführung zum Thema	5
1.2 Koronare Herzkrankheit	6
1.3 Akutes Koronarsyndrom	6
1.4 Chronisches Koronarsyndrom	7
1.5 Leitlinien zur Diagnostik des chronischen Koronarsyndroms	7
1.6 Koronare CT-Angiographie	9
1.7 Fraktionelle Flussreserve	10
1.8 CT-FFR	10
1.9 CT-Myokardperfusionssbildgebung	12
1.10 Stand der Forschung	13
1.11 Zielsetzung	19
2 Material und Methoden	21
2.1 Studiendesign	21
2.2 Studienpopulation	21
2.3 CT-Untersuchungen der SPECIFIC Studie	25
2.4 Nachbearbeitung der CT-MPI Daten der SPECIFIC Studie	28
2.5 Invasive Angiographie mit FFR-Messung in der SPECIFIC Studie	30
2.6 Koronarsegmentmodell	31
2.7 cFFR-Analyseprogramm	32
2.8 Statistik	34
3 Ergebnisse	36
3.1 Diagnostische Leistung CT-FFR und CT-MPI	36
3.1.1 Patientenebene	36
3.1.2 Gefäßebene RCA (Right coronary artery)	42
3.1.3 Gefäßebene LAD (Left anterior descending)	48
3.1.4 Gefäßebene CX (Circumflex coronary artery)	53
3.1.5 Gefäßebene Zusammenfassung der RCA, LAD und CX	58
3.2 Vergleich CT-FFR und CT-MPI	62

4	Diskussion	64
4.1	CT-FFR im Vergleich zum Goldstandard der invasiven FFR	64
4.2	Grenzwert CT-FFR	66
4.3	Diagnostische Leistung CT-FFR im Vergleich zur CT-MPI	67
4.4	Limitationen	70
4.5	Ausblick	72
5	Zusammenfassung	74
6	Literaturverzeichnis	76
7	Anhang	81
8	Erklärung zum Eigenanteil	119
9	Veröffentlichungen	120
10	Danksagung	121

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Patienten Flussdiagramm der SPECIFIC Studie ³	23
Abbildung 2: Koronarsegmentemodell der Society of Cardiovascular Computed Tomography ³¹	31
Abbildung 3: Legende Koronarsegmentemodell der Society of Cardiovascular Computed Tomography ³¹	32
Abbildung 4: cFFR-Analyseprogramm Modell.....	33
Abbildung 5: ROC-Kurve des relativen MBF auf Patientenebene.....	40
Abbildung 6: ROC-Kurven der CT-FFR und der CT-MPI auf Patientenebene	41
Abbildung 7: ROC-Kurve der CT-FFR in der RCA.....	44
Abbildung 8: ROC-Kurve des relativen MBF in der RCA.....	46
Abbildung 9: ROC-Kurven der CT-FFR und der CT-MPI in der RCA.....	47
Abbildung 10: ROC-Kurve der CT-FFR in der LAD.....	49
Abbildung 11: ROC-Kurve des relativen MBF in der LAD.....	51
Abbildung 12: ROC-Kurven der CT-FFR und der CT-MPI in der LAD.....	52
Abbildung 13: ROC-Kurve der CT-FFR in der CX.....	54
Abbildung 14: ROC-Kurve des relativen MBF in der CX.....	56
Abbildung 15: ROC-Kurven der CT-FFR und der CT-MPI in der CX.....	57
Abbildung 16: ROC-Kurve der CT-FFR auf gesamter Gefäßebene	59
Abbildung 17: ROC-Kurve des relativen MBF auf gesamter Gefäßebene	61

Tabelle 1: Studien zur Evaluierung der CT-FFR.....	13
Tabelle 2: Grundlegende Patientenmerkmale	24
Tabelle 3: Vierfeldertafel der CT-FFR auf Patientenebene.....	36
Tabelle 4: Diagnostische Genauigkeit der CT-FFR auf Patientenebene	37
Tabelle 5: Youden-Index der CT-FFR auf Patientenebene	38
Tabelle 6: Vierfeldertafel des relativen MBF auf Patientenebene	39
Tabelle 7: Diagnostische Genauigkeit des relativen MBF auf Patientenebene	39
Tabelle 8: Vierfeldertafel der CT-FFR in der RCA	42
Tabelle 9: Diagnostische Genauigkeit der CT-FFR in der RCA.....	43
Tabelle 10: Vierfeldertafel des relativen MBF in der RCA	45
Tabelle 11: Diagnostische Genauigkeit des relativen MBF in der RCA	45
Tabelle 12: Vierfeldertafel der CT-FFR in der LAD	48
Tabelle 13: Diagnostische Genauigkeit der CT-FFR in der LAD	48
Tabelle 14: Vierfeldertafel des relativen MBF in der LAD	50
Tabelle 15: Diagnostische Genauigkeit des relativen MBF in der LAD.....	50
Tabelle 16: Vierfeldertafel der CT-FFR in der CX.....	53
Tabelle 17: Diagnostische Genauigkeit der CT-FFR in der CX	53
Tabelle 18: Vierfeldertafel des relativen MBF in der CX	55
Tabelle 19: Diagnostische Genauigkeit des relativen MBF in der CX.....	55
Tabelle 20: Vierfeldertafel der CT-FFR auf gesamter Gefäßebene	58
Tabelle 21: Diagnostische Genauigkeit der CT-FFR auf gesamter Gefäßebene	58
Tabelle 22: Vierfeldertafel des relativen MBF auf gesamter Gefäßebene	60

Tabelle 23: Diagnostische Genauigkeit des relativen MBF auf gesamter Gefäßebene	60
Tabelle 24: Vergleich der AUC-Ergebnisse der CT-FFR und der CT-MPI.....	62

Abkürzungsverzeichnis

ACP	Akuter Brustschmerz
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AUC	Area under the curve
CAD-RADS	Coronary Artery Disease-Reporting and Data System
CCS	Chronisches Koronarsyndrom
CCTA	Koronare Computertomographie-Angiographie
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographie-Angiographie
CT-FFR	Fraktionelle Flussreserve Messung durch Computertomographie
CT-MPI	Computertomographie-Myokardperfusionsbildgebung
CX	Circumflex coronary artery
DECT	Dual Energy Computertomography
EKG	Elektrokardiogramm
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FFR	Fraktionelle Flussreserve
ICA	Invasive Koronarangiographie
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel
LAD	Left anterior descending
MBF	Myokardialer Blutfluss
MRT	Magnetresonanztomographie
NSTE-ACS	Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Hebung
PCI	Perkutane Koronarintervention
PET	Positronen Emissionstomographie
RCA	Right coronary artery
ROC	Receiver operating characteristic
SPECIFIC	Study of dynamic stress perfusion CT for detection of inducible myocardial ischemia

SPECT-CT

Einzel-Photon Emissionscomputertomographie

STEMI

ST-Hebungsinfarkt

Anmerkung

Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit auf die gleichzeitige Verwendung männlicher, weiblicher und diverser Geschlechtsformen verzichtet. Alle Personenbezeichnungen gelten unabhängig von ihrer Form für alle Geschlechter gleichermaßen. Diese sprachliche Verkürzung dient allein der Lesbarkeit und ist wertfrei.

1 Einleitung

1.1 Hinführung zum Thema

Die koronare Herzerkrankung (KHK) gehört zu einer der häufigsten Todesursachen weltweit.¹ Eine zielgerichtete frühzeitige Diagnostik und Therapie können die Symptomatik und Prognose der betroffenen Patienten verbessern. Insbesondere ihre stabile Form, das chronische Koronarsyndrom (CCS), erfordert häufig eine Kombination aus morphologischen und funktionellen nichtinvasiven und invasiven Testverfahren, um endgültige Therapieentscheidungen zu treffen zu können.² Die Entwicklung eines nichtinvasiven Testverfahrens, das alle benötigten morphologischen und funktionellen Informationen mit einer Messung abbildet, ist deshalb von hohem klinischem Interesse. Die Integration koronarphysiologischer Messungen in eine koronare Computertomographie Angiographie (CCTA) hat das Potential, diese Anforderung zu erfüllen.

Die folgende Dissertation ist eine Post-hoc Analyse der "Study of dynamic stress perfusion CT for detection of inducible myocardial ischemia" (SPECIFIC).³ Diese Post-hoc Analyse untersucht die Frage, inwieweit nachträglich aus den Originaldatensätzen der SPECIFIC Studie berechnete Werte der fraktionellen Flussreserve Messung durch Computertomographie (CT-FFR) mit dem Goldstandard der in der Studie bestimmten invasiven fraktionellen Flussreserve (FFR) Werte, sowie in der Studie ebenfalls ermittelten CT-Myokardperfusionsbildgebungswerten korrelieren.

1.2 Koronare Herzkrankheit

Die Koronare Herzkrankheit beschreibt einen durch atherosklerotische Plaques verursachten pathologischen Prozess in den Herzkranzgefäßen, der zu hämodynamisch relevanten Einengungen der Kranzgefäße führen kann. Die Krankheit zeichnet sich durch längere stabile Perioden aus, wobei diese jederzeit durch ein akutes atherothrombotisches Ereignis instabil werden und zu einem akuten kardialen Ereignis führen können. Somit wird klinisch zwischen einem chronischem Koronarsyndrom und einem akuten Koronarsyndrom (ACS) unterschieden.²

1.3 Akutes Koronarsyndrom

Das Leitsymptom des akuten Koronarsyndroms ist der akute Brustschmerz, der eine definierte diagnostische und ggf. therapeutische Kaskade in Gang setzt. Die initiale Untersuchung ist hierbei ein Elektrokardiogramm (EKG) und eine Laborbestimmung spezifischer kardialer Marker (Troponine). Aufgrund des EKG wird zwischen zwei Patientengruppen unterschieden. Erstens: Patienten mit einem ST-Hebungsinfarkt (STEMI), gekennzeichnet durch einen akuten und andauernden (>20 Minuten) Brustschmerz sowie ST-Hebungen. Zweitens: Patienten mit einem ACS ohne ST-Hebung (NSTEMI-ACS), gekennzeichnet durch einen akuten Brustschmerz, aber ohne anhaltende ST-Hebung. Bei einem NSTEMI-ACS wird wiederum abhängig vom Fehlen oder Vorhandensein kardialer Nekrosemarker im Labor zwischen einer instabilen Angina pectoris und einem Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) unterschieden.⁴

Das bestätigte akute Koronarsyndrom ist für den Patienten prognostisch relevant. Die Durchführung einer akuten Revaskularisation, in der Regel als perkutane Koronarintervention (PCI), kann die Prognose verbessern. Deshalb ist es gegenwärtig üblich, bei Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom eine invasive Koronarangiographie in PCI Bereitschaft durchzuführen.⁵

1.4 Chronisches Koronarsyndrom

Die KHK ist chronisch und daher auch in klinisch scheinbar stillen Perioden oft am Fortschreiten, was die Schwere der Erkrankung ausmacht.²

Deshalb wird die Todesursachenstatistik in Deutschland sowohl von der chronischen Koronarsyndrom als auch dem akuten Myokardinfarkt angeführt, wobei in den letzten Jahren die Sterblichkeit gesunken ist (Epidemiologie Stand 2016).⁶

Der dynamische Prozess des chronischen Koronarsyndroms zeigt sich in folgenden klinisch verschiedenen Erscheinungsbildern: Patienten mit Verdacht auf KHK und „stabilen“ pektanginösen Symptomen und/oder Dyspnoe, Patienten mit neu aufgetretener Herzinsuffizienz oder linksventrikulärer Dysfunktion und Verdacht auf KHK, asymptomatische und symptomatische Patienten mit stabilisierten Symptomen <1 Jahr nach einem ACS oder Patienten mit kürzlicher Revaskularisation, asymptomatische und symptomatische Patienten >1 Jahr nach der Erstdiagnose oder Revaskularisation, Patienten mit Angina pectoris und Verdacht auf eine vasospastische oder mikrovaskuläre Erkrankung, und asymptomatische Personen, bei denen beim Screening eine KHK festgestellt wurde.²

1.5 Leitlinien zur Diagnostik des chronischen Koronarsyndroms

Bei Patienten mit chronischem Koronarsyndrom ist eine Revaskularisation nur unter bestimmten Bedingungen indiziert und auch nur bei einem Teil der Patienten von prognostischer Bedeutung. Folglich müssen bei Verdacht auf ein chronisches Koronarsyndrom initial zwei Fragestellungen geklärt werden. Erstens: Liegt überhaupt eine atherosklerotische Erkrankung vor und welche Koronarstenosen sind hämodynamisch relevant? Zweitens: Gibt es Anhaltspunkte dafür, dass der Patient davon profitiert, wenn zusätzlich zur medikamentösen Therapie eine Revaskularisation durchgeführt wird? Damit ist

es in dieser Konstellation häufig sinnvoller, zunächst eine nicht invasive Abklärung durchzuführen.²

Die aktuellen Leitlinien zur Stufendiagnostik des CCS empfehlen hierzu entweder eine nicht invasive funktionelle Diagnostik zum Nachweis bzw. Ausschluss einer myokardialen Ischämie oder eine koronare Computertomographie-Angiographie (CCTA) zur Bestätigung oder zum Ausschluss atherosklerotischer Veränderungen an den Koronararterien. Zu den funktionellen Verfahren zählen die Stress Echokardiographie inklusive der myokardialen Kontrastechokardiographie, die SPECT-CT (Einzel-Photon Emissionscomputertomographie), die PET (Positronen Emissionstomographie) und das Stress MRT (Magnetresonanztomographie). Durch physiologische Belastung oder mithilfe pharmakologischer Stressoren wird bei diesen Verfahren eine Ischämie ausgelöst. Diese nicht invasive funktionelle Diagnostik ist geeignet, hämodynamisch relevante Koronarstenosen durch myokardiale Perfusions- und/oder Funktionsänderungen zu diagnostizieren. Jedoch können geringgradige Koronarstenosen, welche zu keiner Ischämie führen, nicht detektiert werden.²

Die CCTA hingegen erlaubt eine anatomisch-morphologische nichtinvasive Beurteilung der Koronararterien durch Darstellung der koronaren Gefäßwand und ihres Lumens, wobei die dargestellten Stenosen nicht unbedingt funktionell signifikant sein müssen, sondern nur nach bestimmten Stenosegraden systematisch klassifiziert werden können.² Eine Klassifizierung der Stenosen kann z.B. durch das Coronary Artery Disease Reporting and Data System (CAD-RADS) erfolgen in der CCTA, welches eine standardisierte Befundung erlaubt.⁷

Um zu beurteilen, ob eine im CCTA anatomisch nachgewiesene Stenose tatsächlich eine hämodynamische Relevanz hat, kann die fraktionelle Flussreserve (FFR) invasiv, mit einer Druckdrahtmessung, bestimmt werden. Die Bedeutung der invasiven FFR wurde in der multizentrischen FAME Studie untersucht, wobei Patienten (im Alter von ≥ 18 Jahren) mit koronarer Mehrgefäßerkrankung nach dem Zufallsprinzip einer angiographisch gesteuerten PCI oder einer FFR-gesteuerten PCI zugewiesen wurden. Der primäre Endpunkt

waren schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse nach einem Jahr. Zusätzlich wurde ein Follow-up über eine Dauer von 5-Jahren durchgeführt. Die Ergebnisse bestätigen die langfristige Sicherheit der FFR-gesteuerten PCI bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankungen. Die Strategie der FFR-gesteuerten PCI führte bis zu 2 Jahre nach dem Index-Eingriff zu einem signifikanten Rückgang von schweren kardialen Ereignissen. Zwischen 2 und 5 Jahren entwickelten sich die Risiken für beide Gruppen ähnlich. Dieses klinische Ergebnis wurde in der FFR-gesteuerten Gruppe mit einer geringeren Anzahl von koronaren Stentimplantationen und einem geringeren Ressourcenverbrauch erreicht.⁸

1.6 Koronare CT-Angiographie

Wie bereits erwähnt wird die CCTA in den aktuellen Leitlinien als primäres Diagnoseinstrument zum Ausschluss einer KHK bei symptomatischen Patienten empfohlen. Sie stellt eine anatomisch-morphologische nichtinvasive Beurteilung der Koronararterien durch Darstellung der koronaren Gefäßwand und ihres Lumens mit Hilfe von iodhaltigem Kontrastmittel (KM) dar.²

Die CCTA weist einen hohen negativen prädiktiven Wert auf, womit eine anatomische KHK nahezu ausgeschlossen werden kann. Gleichzeitig ist allerdings die Spezifität für die Detektion einer funktionell signifikanten KHK gering.⁹ Im Umkehrschluss bedeutet dies zwar eine hohe Sensitivität für die Detektion jedweder Koronarstenosen, bei jedoch nur niedrig positiv prädiktivem Wert für die Detektion funktionell signifikanter Koronarstenosen.¹⁰

Die Ursache ist, dass die rein visuelle Betrachtung von Stenosen oft zu einer Überschätzung des Stenosegrades führt. Bei positivem CCTA-Befund wäre es somit von Vorteil, wenn neben der rein morphologischen Beurteilung eine funktionelle Einschätzung mittels der CCTA möglich wäre.¹⁰

1.7 Fraktionelle Flussreserve

Die FFR ist definiert als das Verhältnis des maximalen Blutflusses in einem Koronargefäß mit Stenose zum theoretisch möglichen maximalen Blutfluss in dem gleichen Gefäß ohne Stenose. Sie kann invasiv gemessen werden, indem während einer Koronarangiographie ein Druckdraht eingeführt wird. Hierbei wird das Verhältnis zwischen distalem Koronardruck und dem gleichzeitig mit dem Führungskatheter gemessenen Aortendruck bei maximaler Hyperämie berechnet. In einer unauffälligen Koronararterie entspricht die FFR annähernd 1,0. Ist der FFR-Wert kleiner als 0,80 liegt per Definition eine relevante Ischämie vor.¹¹

1.8 CT-FFR

Zusätzlich zur konventionellen invasiven FFR gewinnt die CT-FFR an Bedeutung, welche ein nicht invasives Verfahren zur präzisen Lokalisierung und Quantifizierung von Ischämie-verursachenden Koronarstenosen darstellt.¹²

Um die CT-FFR zu berechnen, gibt es zwei grundsätzliche Vorgehensweisen:

1. Die numerische Strömungsmechanik (computational fluid dynamics), welche in der Technik allgegenwärtig ist. Anstelle der Luftströmung, wie bei der Konstruktion von Autos und Flugzeugen üblich, wird mit dieser Methodik die Blutströmung als Grundlage der Berechnung verwendet. Für diese Art der Analyse werden 5 grundlegende Schritte durchgeführt, um die CT-FFR zu berechnen: 1) Erstellung patientenspezifischer anatomischer Modelle aus der CCTA 2) Quantifizierung des gesamten und des gefäßspezifischen Koronararterienblutflusses, wobei man von dem hypothetischen Fall ausgeht, dass die versorgenden Gefäße normal sind 3) Bestimmung des myokardialen und mikrozirkulatorischen Referenzwiderstands 4) Quantifizierung der Veränderung des Koronarwiderstands bei Hyperämie und 5) Anwendung der numerischen Strömungsmechanik Methoden, um Koronarfluss, Druck und Geschwindigkeit in Ruhe und bei Hyperämie zu berechnen. Somit kann die FFR

in den Herzkranzgefäßen sowohl in Ruhe als auch unter hyperämischen Bedingungen allein aus den morphologischen CT-Daten ohne zusätzliche Bildgebung oder den Einsatz von Pharmaka berechnet werden. Da diese Methode allerdings auf komplexen Rechenmodellen beruht und somit eine große Rechenleistung benötigt wird, wird diese häufig nach extern (off-site) verlagert und kann nicht zeitnah und kostengünstig direkt vor Ort durchgeführt werden.¹² Die einzige bisher im klinischen Alltag gebräuchliche Software mit diesem methodischen Ansatz wurde von der Firma HeartFlow® entwickelt. Die von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassene Software fand Verwendung in größeren multizentrischen Studien wie dem NXT Trial, dem DISCOVER-FLOW Trial und dem PLATFORM Trial.^{13–15}

2. Zusätzlich gibt es neuere Methoden, die mit einer geringeren Rechenleistung arbeiten und auf Modellen des Maschinellen Lernens beruhen, um das Verfahren vor Ort (on-site) und mit weniger Zeitaufwand anzuwenden.^{16,17} Allerdings existieren bislang nur wenige Studien, die diese neueren Methoden in vergleichenden Studien evaluieren. In der Folge haben diese Ansätze noch keinen routinemäßigen Eingang in die klinische Nutzung gefunden.

Des Weiteren gilt es zu bedenken, dass die präsentierten Modelle lediglich Annäherungen mit einem gewissen Fehlerpotenzial darstellen und nicht als exakte Messwerte zu betrachten sind.

In der vorliegenden Arbeit wird das syngo.via Frontier CT cFFR Programm (Version 3.5) der Firma Siemens verwendet, welches auf Maschinellern Lernen beruht und vor Ort (on-site) durchgeführt werden kann.¹⁸

1.9 CT-Myokardperfusionsbildgebung

Die CT-Myokardperfusionbildgebung (CT-MPI) gehört wie die bereits erwähnte CT-FFR zu den klinisch noch nicht vollständig etablierten, funktionellen myokardialen CT Bildgebungen. Diese kann ergänzend zur Beurteilung der Herzkranzgefäße eingesetzt werden, um die hämodynamische Bedeutung von Herzkranzgefäßverengungen zu ermitteln.

Hierbei handelt es sich um ein Verfahren, dass auf der Visualisierung und Quantifizierung des Vorhandenseins von jodiertem Kontrastmittel im Myokard in Ruhe und/oder unter pharmakologischen Stressbedingungen beruht. Es kann entweder die Kontrastmittelverteilung zu einem einzigen Zeitpunkt (statisch) oder in einem zeitlichen Verlauf (dynamisch), über mehrere Herzphasen hinweg, gemessen werden, um in den entsprechenden Infarkt- oder Ischämiebereichen eine relative Hypoperfusion zu detektieren. Da bei der statischen Aufnahme eine geringere Strahlendosis verwendet werden kann, wird diese häufiger eingesetzt. Allerdings ist bei dieser Methode eine präzise Kontrastmittelbolusgabe zum richtigen Zeitpunkt von hoher Bedeutung. Eine weitere, aber seltenere angewandte statische CT-MPI-Technik ist die Dual Energy CT (DECT)-Perfusion. Im Gegensatz zur statischen CT-MPI ermöglicht die dynamische Aufnahme eine vollständige quantitative Analyse, die eine ausgeglichene oder mikrovaskuläre Ischämie erkennen lässt.¹⁹

In der vorliegenden Analyse wurde die dynamische Stress-CT-Myokardperfusionbildgebung zusätzlich zur CCTA eingesetzt. Für die Aufnahme wurde eine Computertomographie (CT) mit Dual-Source-System der 3. Generation verwendet. Der wesentliche Vorteil der dynamischen CT-MPI besteht in der Möglichkeit der absoluten Quantifizierung des myokardialen Blutflusses (MBF) sowie der Bewertung anatomischer und funktioneller Parameter einer Koronararterienstenose mit einer Untersuchungsmethode.

1.10 Stand der Forschung

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die wichtigsten, meist multizentrischen Studien zur Evaluierung der CT-FFR seit 2011.

Tabelle 1: Studien zur Evaluierung der CT-FFR

Studie	Patienten- zahl	Fragestellung	Ergebnis
DISCOVER- FLOW (2011) ¹³	103	Genauigkeit der FFR-CT und CT-Angiographie im Vergleich zum Referenzstandard der CAG-FFR.	Erhöhte Genauigkeit für FFR-CT im Vergleich zur CT-Angiographie und gute Korrelation von FFR-CT mit invasiver FFR.
NXT (2014) ¹⁴	252		
ReASSES (2018) ²⁰	143	Vergleich FFR-CT und SPECT.	Ähnliche diagnostische Genauigkeit für FFR-CT und SPECT zur Identifikation von Ischämien, wobei die FFR-CT die höhere Sensitivität und das SPECT die höhere Spezifität zeigt.
Artzner et al. (2018) ²¹	50	Bewertung der Auswirkungen der FFR-CT auf die Sicherheit des Befunders und die Zeit, die für die Interpretation der CCTA benötigt wird.	Die Auswertung der CCTA in Verbindung mit der FFR- CT verbesserte den Befunder bei der korrekten Beurteilung des Schweregrads der KHK und von hämodynamisch bedeutsamen Stenosen, bei gleichzeitiger Verringerung der Anzahl "nicht zuverlässiger" Ergebnisse.

			Zusätzlich ergab sich eine verringerte mediane Zeit zur Auswertung einer CCTA.
RIPCORD (2016) ²²	200	Es wurde der Einfluss des Hinzufügens von FFR-CT Daten zu den alleinigen Daten der Computertomographie-Angiographie auf die Beurteilung des Schweregrads der Läsion und das Patientenmanagement evaluiert.	Die Verfügbarkeit von FFR-CT-Ergebnissen im Vergleich zur CTA allein hat einen erheblichen Einfluss auf die Bewertung als signifikante koronare Herzkrankheit und damit auf die Behandlung der Patienten.
PLATFORM (2015) ¹⁵	584	Welche Auswirkung hat eine zusätzliche CCTA mit CT-FFR bei symptomatischen Patienten mit Verdacht auf eine KHK auf die Patientenauswahl für eine invasive Koronarangiographie. Im Vergleich zum Standard of Care. Prospektive Kohortenstudie.	Eine CCTA und FFR-CT vor geplanter invasiver Abklärung (ICA) reduziert die Inzidenz einer nicht-obstruktiven KHK bei der ICA von 73 % auf 12 %; die Verwendung von CCTA und FFR-CT würde die Kosten des invasiven Behandlungsalgorithmus um 32 % reduzieren, wenn die FFR-CT kostenfrei wäre.
ADVANCE (2018) ²³	5083	Groß angelegte prospektive Untersuchung des Einsatzes von CCTA und FFR-CT unter realen Bedingungen mit dem Ziel, die Auswirkungen dieses Verfahrens auf die Entscheidungsfindung zu ermitteln.	Das FFR-CT verändert bei zwei Dritteln der Probanden die Behandlungsempfehlung im Vergleich zur CCTA allein, ist assoziiert mit weniger ICA ohne obstruktive Erkrankung, sagt eine Revaskularisierung

			voraus und hilft gleichzeitig, Personen mit einem geringeren Risiko für unerwünschte Ereignisse nach 90 Tagen zu unterscheiden.
SYNTAX III Revolution (2019) ²⁴	223	Auswirkung der FFR-CT auf die Behandlungsentscheidungen des Herzteams und die Auswahl der zu revaskularisierenden Gefäße bei Patienten mit komplexer koronarer 3-Gefäß-Erkrankung.	Durch nichtinvasive physiologische Beurteilung mittels FFR-CT ändert sich bei einem Fünftel der Patienten die Entscheidungsfindung des Herzteams und die Planung des Eingriffs.
Clinical Use of CT-Derived Fractional Flow Reserve in the Emergency Department (2019) ²⁵	555	Retrospektive Untersuchung der Durchführbarkeit, der Sicherheit, der klinischen Ergebnisse und der Kosten im Zusammenhang mit der aus der Computertomographie abgeleiteten fraktionierten Flussreserve bei Patienten mit akutem Brustschmerz.	Bei ACP ist die FFR-CT durchführbar, wobei es keinen Unterschied bei schwerwiegenden unerwünschten kardialen Ereignissen und Kosten im Vergleich zur koronaren CTA allein gibt. Ein Aufschub der Revaskularisierung ist bei negativer FFR-CT, die mit einem höheren Anteil nichtobstruktiver Erkrankungen in der invasiven Angiographie einhergeht, sicher.
the FORECAST	1400	Senkt die Anwendung der fraktionierten Flussreserve	Die Anwendung der CT-FFR unterscheidet sich

randomized trial (2021) ²⁶		(FFR-CT) mittels Koronar-Computertomographie-Angiographie (CTA) im Vergleich zur Standardbehandlung die nachgelagerten Kosten der Herzversorgung bei Patienten mit stabiler Angina pectoris?	hinsichtlich der Kosten oder der klinischen Ergebnisse nicht signifikant von der klinischen Standardversorgung. Jedoch verringert sich der Einsatz der invasiven Koronarangiographie.
The TARGET Randomized Trial (2023) ²⁷	1216	Patientenkollektiv mit stabiler koronarer Herzkrankheit und mittlerer Stenose von 30% bis 90%. Randomisierung in CT-FFR Versorgungspfad oder Standardversorgung. Primärer Endpunkt: Anteil die sich einer invasiven Koronarangiografie unterzogen, ohne obstruktive Koronarerkrankung oder mit obstruktiver Erkrankung, die sich innerhalb von 90 Tagen keiner Intervention unterzogen.	Verringerung Anteil der Patienten im CT-FFR Pfad, die sich einer invasiven Koronarangiographie unterzogen, ohne dass eine obstruktive Erkrankung vorlag oder innerhalb von 90 Tagen ein Eingriff erforderlich war. Jedoch erhöhte sich die Zahl der Revaskularisierungen insgesamt, ohne dass sich die Symptome oder die Lebensqualität verbesserten oder die Zahl der schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignisse abnahm.

Abkürzungen: ACP: akuter Brustschmerz, CAG-FFR: fraktionelle Flussreserve Messung durch Koronarangiographie, CCTA: Koronare Computertomographie-Angiographie, CTA: Computertomographie-Angiographie, FFR-CT: fraktionelle Flussreserve Messung durch Computertomographie, ICA: invasive Koronarangiographie, KHK: Koronare Herzerkrankung, SPECT: Einzel-Photon Emissionscomputertomographie.

Die Ergebnisse der DISCOVER-FLOW und NXT-Studie zeigen, dass die Zahl der falsch positiven Ergebnisse, gemessen an der Referenz "invasive FFR", durch den Einsatz der FFR-CT im Vergleich zur CT-Angiographie reduziert wird. Dies führt zu einer Reduktion unnötiger invasiver Untersuchungen. Die Spezifität der DISCOVER-FLOW-Studie betrug 82 % für das FFR-CT im Vergleich zu 40 % für die CT-Angiographie und in der NXT-Studie 79 % für das FFR-CT im Vergleich zu 34 % für die CT-Angiographie. Als Goldstandard wurde jeweils eine invasive FFR-Messung durchgeführt. Bezüglich der Sensitivität wies das FFR-CT eine vergleichbare Performance wie die CT-Angiographie auf. Allerdings wurde in beiden Studien demonstriert, dass für eine valide Auswertung qualitativ hochwertige Bilddaten erforderlich sind. Diesbezüglich führten auftretende Artefakte in einigen Fällen zu einer eingeschränkten Auswertbarkeit der Untersuchungen.^{13,14}

Die von Artzner et al. durchgeführte Studie konnte darüber hinaus nachweisen, dass die FFR-CT zusätzlich zur CCTA die Befundungssicherheit des Untersuchers erhöht und die Befundungszeit verkürzt. Die Anzahl der Bewertungen einer CT-Untersuchung, welche als "nicht zufriedenstellend und weitere diagnostische Tests erforderlich" eingestuft wurden, verringerte sich um 27 %. Bei der Identifizierung hämodynamisch signifikanter Stenosen verringerte sich der Prozentsatz der Fälle mit der Bewertung "nicht zufriedenstellend" um 75 %. Die mediane Interpretationszeit verringerte sich durch die Hinzunahme der FFR-CT zu den koronaren CTA-Daten um 5 Minuten.²¹

Weitere Studien untersuchen die Eignung der FFR-CT, eine weiterführende invasive Diagnostik zu vermeiden bzw. diagnostische und therapeutische Entscheidungen zu modifizieren. Dies erfolgt auch unter dem Gesichtspunkt der Kosteneffizienz. Dazu gehören die in der Tabelle aufgeführte RIPCORDER-Studie, die PLATFORM-Studie, das ADVANCE-Register und SYNTAX-III-Revolution-Studie.^{15,22-24}

Aktuellere multizentrische randomisierte kontrollierte Studien untersuchen die Implantation der CT-FFR in die Versorgung von Patienten mit chronischem Koronarsyndrom im Vergleich zur leitliniengerechten Standardversorgung. Die

FORECAST-Studie zeigte, dass der CT-FFR-Pfad keine signifikanten Kosteneinsparungen ermöglichte und zu ähnlichen klinischen Ergebnissen führte wie die leitliniengerechte Versorgung, einschließlich schwerwiegender unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse, Angina-pectoris-Symptomatik und Lebensqualität. Die CT-FFR führte jedoch zu einer Verringerung der invasiven Koronarangiographien, ohne die Zahl der koronaren Revaskularisationen zu senken.²⁶ Die TARGET-Studie bestätigt dieses Ergebnis.²⁷

Die zuvor erwähnten Studien schlossen nur Patienten mit chronischem Koronarsyndrom ein.

Bei Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom mit hohem Risiko, wozu definitionsgemäß alle NSTEMI- und STEMI-Patienten gehören, empfehlen die aktuellen Leitlinien eine invasive Koronarangiographie in PCI-Bereitschaft, weil hierdurch eine Mortalitätssenkung zu erwarten ist.^{4,5} Dementsprechend begrenzt ist die Anzahl der CT-Studien zum akuten Koronarsyndrom.

Die Studie von Chinnaiyan et al schloss deshalb nur Brustschmerzpatienten in der Notaufnahme ein, die keine bekannte KHK und keinen Hinweis auf einen STEMI oder NSTEMI (d. h. keine Veränderungen im EKG oder positive kardiale Biomarker) hatten. Bei den Patienten wurde in der Notaufnahme eine koronare CTA durchgeführt. Die Studie zeigt die Machbarkeit dieser Untersuchung bei selektierten Patienten mit akutem Brustschmerz (ACP). In dieser spezifischen Kohorte von Niedrigrisiko-ACS Patienten wurde allerdings kein zusätzlicher Nutzen der FFR-CT gegenüber der CT Angiographie aufgezeigt. Weitere prospektive Studien sind erforderlich, um die Sicherheit eines Aufschubs einer möglichen Revaskularisierung bei FFR-CT-negativen Patienten und den klinischen Nutzen eines FFR-CT-gesteuerten Triage-Algorithmus in der Notaufnahme zu bewerten.²⁵

1.11 Zielsetzung

Die FFR-CT hat den Vorteil, dass sie in einem Untersuchungsgang nicht-invasiv anatomische als auch funktionelle Informationen zu einer vermuteten koronaren Herzerkrankung errechnen kann. Die derzeitige Studienlage belegt bereits, dass die FFR-CT ein genaueres Werkzeug für die Erfassung einer Ischämie verursachenden koronaren Herzerkrankungen ist als die alleinige CTA. Sie kann sowohl die Befundsicherheit als auch die Befundungsgeschwindigkeit erhöhen.^{13,14,21}

Im Moment kommt die FFR-CT als zusätzliches Werkzeug ähnlich wie die invasive FFR insbesondere dann zur Anwendung, wenn eine mittelgradige Stenose mit einer Diameterstenose zwischen 30 und 70 Prozent vorliegt oder bei stark verkalkten Stenosen beziehungsweise wenn ein Artefakt vermutet wird.²⁸

Kleinere Studien belegen bereits eine vielversprechende Korrelation der FFR-CT mit dem Referenzstandard der invasiven FFR.^{13,14} Dies eröffnet das Potential, nicht nur Stenosen nachzuweisen, sondern auch den weiteren therapeutischen Algorithmus bei vorhandener KHK in einer einzigen nicht-invasiven Untersuchung festzulegen.

In den bisherigen Studien wurde ein Verfahren der CT FFR-Bestimmung eingesetzt, das eine hohe Rechenleistung benötigt und deshalb regelhaft off site durchgeführt werden musste. Dies ist für einen routinemäßigen Alltagseinsatz nicht praktikabel. Die Entwicklung neuer Methoden der CT FFR Berechnung zielt deshalb auf einen on site Einsatz ab, bei dem die lokal vorhandenen Rechnerkapazitäten ausreichen.

Die vorliegende Arbeit dient der weiteren Evaluation der diagnostischen Genauigkeit eines neueren machine learning gestützten Verfahrens zur Berechnung der Fraktionellen Flussreserve in der Computertomografie. Hierzu wurde eine Post-hoc Analyse der SPECIFIC Studie durchgeführt, die die diagnostische Genauigkeit einer CT-Perfusion Messung in Bezug auf den Referenzstandard einer invasiven FFR-Messung untersucht hat.

Die primäre Zielsetzung dieser Arbeit ist es, die diagnostische Genauigkeit der post-hoc bestimmten CT-FFR im Vergleich zur CT-MPI auf Patientenebene zu untersuchen.

Sekundär soll die diagnostische Genauigkeit beider Verfahren auf der Ebene einzelner Gefäßterritorien verglichen werden. Im Einzelnen werden die Gefäße „right coronary artery“ (RCA), „left anterior descending“ (LAD) und „circumflex coronary artery“ (CX) betrachtet.

Der Vergleich der CT-FFR und der CT-MPI erfolgt sodann über einen statistischen Vergleich der ROC-Area/AUC. Zu diesem Zweck wird die Stata-Routine "roccomp" von DeLong und Clarke-Pearson herangezogen, welche einen nichtparametrischen Vergleich der ROC-Werte zweier logistischer Regressionen erlaubt.²⁹

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der SPECIFIC Studie handelte es sich um eine prospektive multizentrische Studie, die die diagnostische Genauigkeit einer dynamischen CT-Perfusionsbildgebung im Vergleich zur invasiven fraktionellen Flussreserve evaluiert hat. Die sekundären Zielkriterien waren die Evaluation der CT-Perfusions-Bildqualität in Abhängigkeit von Untersuchungsparametern und Patienteneigenschaften, sowie die statistische Häufigkeit der Detektion von hämodynamisch relevanten Koronarstenosen und bestimmter epidemiologischer Parameter. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der jeweiligen Einrichtungen genehmigt (Tübingen: 565/2015BO1). Legaler Sponsor der Studie war das ‚Erasmus Medical Center Rotterdam‘. Die Studie wurde durch die Siemens Healthineers AG wirtschaftlich unterstützt. (siehe Anhang)

Die vorliegende Post-hoc Analyse verwendet das syngo.via Frontier CT cFFR Programm (Version 3.5) zur Errechnung der CT-FFR-Werte der Koronargefäße auf Grundlage der koronaren CT-Angiographie jedes Patienten, wobei die Koronargefäße unter Verwendung des Modells der „Society of Cardiovascular Computed Tomography“ (siehe 2.6 Koronarsegmentmodell) analysiert werden.

2.2 Studienpopulation

Die 132 Studienteilnehmer wurden in 9 Krankenhäusern in Europa, Japan und den USA zwischen Juli 2016 und September 2019 für die SPECIFIC-Studie rekrutiert. Bei 123 der Probanden wurden alle vorgesehenen Untersuchungen durchgeführt.³

Die wesentlichen Einschlusskriterien der SPECIFIC Studie waren ein Alter über 21 Jahren sowie der klinische Verdacht auf oder eine bekannte koronare Herzkrankheit mit Indikation zur invasiven Koronarangiographie. Zudem sollten

die Probanden fähig sein, 20-30 Sekunden die Luft anzuhalten. Des Weiteren musste eine schriftliche Einwilligung des Patienten nach ärztlicher Aufklärung vorliegen. (siehe Anhang)

Zu den Ausschlusskriterien gehörten eine hämodynamisch instabile kardiale Situation (z.B. maligne Arrhythmien), ein bereits aufgetretener Myokardinfarkt oder der Hinweis auf einen begrenzten Typ II Myokardinfarkt sowie ein Zustand nach aortokoronarer Bypass-Operation. Zudem wurden verschiedene kardiale Vorerkrankungen mit zu erwartender deutlicher Einschränkung der CT-Bildqualität ausgeschlossen, wie beispielsweise das Vorhandensein von Schrittmachern oder ICD's, schwere Herzklappenentzündungen oder ein Zustand nach Herzklappenersatz. Des Weiteren gehörten eine eGFR von <60 ml/kg/min und ein BMI von >35 kg/m² zu den Ausschlusskriterien. Patient*innen mit Vorhofflimmern oder anderen Arrhythmien (>6 ektopische Schläge/ min) konnten ebenfalls nicht an der Studie teilnehmen, ebenso wie nicht einwilligungsfähige Patientin*innen sowie schwangere und stillende Frauen. Die Angabe einer Unverträglichkeit gegenüber jodhaltigen Kontrastmitteln, eine Kontraindikation gegen die Gabe von Adenosin, wie zum Beispiel Bronchialasthma, ein AV-Block zweiten oder dritten Grades, ein Blutdruck von <110/70 mmHg oder sonstige Allergien waren ebenfalls Ausschlusskriterien. (siehe Anhang)

Während der CT-MPI und der invasiven FFR traten keine schweren kardialen Ereignisse oder studienbedingte Komplikationen auf. Die Studienpopulation hatte ein Durchschnittsalter von 64 +/- 8 Jahre, 66% waren Männer, 39 Patienten (34 %) hatten typische Angina Pectoris-Symptome und 5 Patienten (5 %) hatten sich zuvor einem Stenting bei stabiler KHK unterzogen.³

In der SPECIFIC Studie war die Bildqualität der CT-MPI bei 114 Patienten (93%) ausreichend für eine Analyse. Bei diesen wurden jedoch 53 Gefäßen in der primären Analyse ausgeschlossen, weil trotz einer angiographischen Stenose von 40-70% keine invasive FFR-Messung erfolgt war. Für die primäre und sekundäre Analyse waren damit 289 Gefäße bei 111 Patienten verfügbar. Eine funktionell signifikante Stenose lag bei 74 Gefäßen (26 %) und 54 Patienten

(49%) mit einer FFR von $\leq 0,80$ (n = 54) oder einer hochgradigen angiographischen Stenose ($>90\%$ Durchmesserstenose) (n = 20) vor. Von diesen Patienten zeigten 37 (33%) eine Ein-Gefäß-Erkrankung, 14 (13%) eine 2-Gefäß-Erkrankung und 3 (3%) eine 3-Gefäß-Erkrankung. Keine funktionell bedeutsame Stenose war nachweisbar in 215 (74 %) Gefäßen und 57 (51 %) Patienten definiert als fehlender Nachweis einer FFR von $\leq 0,80$ (n = 74) und/oder einer hochgradigen angiographischen Stenose (n = 141).³

Die medianen Dosis-Längen-Produkte von CT-MPI und koronarer CTA betragen 313 mGy•cm (IQR: 237-448) beziehungsweise 138 mGy•cm (IQR: 76-280).³

Folgend ist das Flussdiagramm aus der SPECIFIC Studie zum Studieneinschluss zu sehen.³

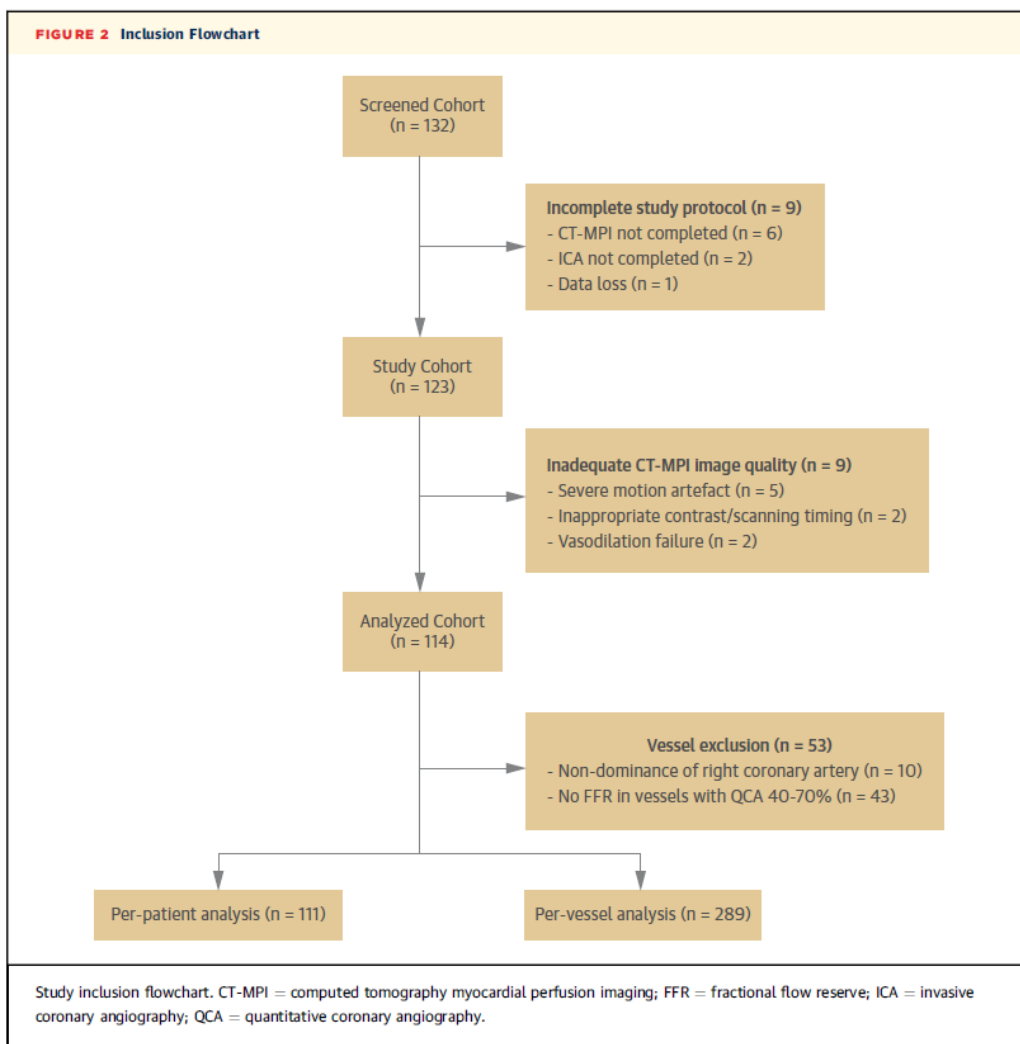


Abbildung 1: Patienten Flussdiagramm der SPECIFIC Studie³

Für die aktuelle Datenanalyse wurden dieselben Patientinnen und Patienten berücksichtigt wie in der zuvor erwähnten Publikation. Insgesamt umfasste die Analyse 132 Patienten, von denen 123 alle geplanten Untersuchungen abschlossen. Neun Patienten wurden ausgeschlossen, da die Bildqualität der CT-MPI als suboptimal beurteilt wurde. Drei weitere Patienten schieden aus, da in den betroffenen Gefäßen trotz einer durch das Corelab bestätigten Stenose von 40–70 % keine ICA-FFR-Messungen durchgeführt wurden. Zudem war bei neun Patienten eine post hoc-Analyse der CT-FFR aus technischen Gründen nicht möglich. Damit umfasst die finale Studienpopulation n=102 Patienten mit insgesamt 266 auswertbaren Koronargefäßen. In der nachfolgenden Tabelle 2 werden die Patientenmerkmale dargestellt.

Tabelle 2: Grundlegende Patientenmerkmale

	Ohne Ischämie (ICA/FFR)	Mit Ischämie (ICA/FFR)	Alle	p Wert*
Patientenzahl	54	48	102	
Alter (Jahre) [IQR]	64,2 [58,5;70,4]	65,2 [60,8;69,2]	64,7 [59,6;70,0]	n.sig.
Geschlecht (# der Patienten)				
<i>Weiblich</i>	25 (46)	10 (21)	35 (34)	0,007 **
<i>Männlich</i>	29 (54)	38 (79)	67 (66)	
Gewicht (kg) [IQR]	73,2 [62;82]	81,3 [74;88]	77 [68;85]	0,005 **
BMI [IQR]	25,5 [23,3;27,3]	27,1 [25,3;29,4]	26,3 [24,2;28,1]	0,022 *
Risikofaktoren				
Bluthochdruck	32 (59)	39 (81)	71 (70)	0,016 *
Dyslipidämie	40 (74)	33 (69)	73 (72)	n.sig.
Rauchen				
<i>Ja</i>	10 (19)	10 (21)	20 (19)	n.sig.
<i>Ehemalig (aufgehört)</i>	18 (33)	16 (33)	34 (33)	
<i>Nie</i>	26 (48)	22 (46)	48 (47)	
Koronare Herzkrankheit in der Familiengeschichte	27 (50)	23 (48)	50 (49)	n.sig.
Diabetes mellitus	9 (17)	11 (23)	20 (20)	n.sig.
Symptome				
Typische angina	20 (37)	14 (29)	34 (33)	n.sig.
Atypische angina	14 (26)	17 (35)	31 (30)	
nichtanginöse Symptome	20 (37)	17 (35)	37 (36)	

Koronares CTA				
Beta-Blocker verabreicht	22 (41)	25 (52)	47 (46)	n.sig.
Patienten mit Koronarläsion (Summe von ICA_ Ischemia)				
Ischämie verursachend				
Eingefäßerkrankung		35 (73)		
Zweigefäßerkrankung		12 (25)		
Dreigefäßerkrankung		1 (2)		
Beobachtete Ischämie nach Gefäß (Summe ist mehr als 100%, da mehr als 1 Gefäß vorkommen kann)				
RCA		15 (31)		
LAD		35 (73)		
CX		12 (25)		
Angaben für kontinuierliche Variablen: Mittelwert, in Klammern Interquartilsrange. P-Wert: T-Test für Mittelwertunterschiede				
Angaben für kategoriale Variablen: Anzahl Patienten, in runden Klammern Anteil an der Gesamtgruppe in % (mit/ohne Ischämie, alle). p-Wert: Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit (entspricht einem Test für Anteilswerte)				
n.sig. - nicht signifikant, *: signifikant bei 5%-iger Irrtumswahrscheinlichkeit; **: signifikant bei 1%-iger Irrtumswahrscheinlichkeit.				

Die grundlegenden Patientencharakteristika zeigten einen signifikant geringeren Frauenanteil in der Kohorte der Patienten mit bestätigter Ischämie im Vergleich zur Kohorte ohne Ischämienachweis. Gleichmaßen hatten die Patienten mit bestätigter Ischämie auch ein signifikant höheres Gewicht, einen signifikant höheren BMI sowie einen signifikant höheren Anteil an Hypertonikern.

2.3 CT-Untersuchungen der SPECIFIC Studie

Die Einzelheiten zur Ausführung und Interpretation von CT-MPI, CCTA und invasiver Koronarangiographie (ICA) mit FFR wurden in der SPECIFIC Studie bereits veröffentlicht und werden hier noch einmal zusammengefasst.

Die Patienten erhielten zunächst eine native Aufnahme des Herzens ohne Kontrastmittel sowie ein koronares Calcium-Scoring. Im Vorfeld der CT-MPI-Aufnahme wurde eine Hyperämie durch die intravenöse Adenosin-Gabe induziert und Kontrastmittel appliziert. Die CT-MPI-Aufnahme, sowie die nachfolgende

CCTA wurde ebenfalls mit Kontrastmittel unter Verwendung der dritten Generation von Dual-Source-Computertomographen (Somatom Force, Siemens Healthineers AG) durchgeführt. Zudem wurden die Patienten gebeten vor der Untersuchung 12 Stunden auf koffeinhaltige Getränke und 3 Stunden vorher auf Nikotin zu verzichten. Ferner wurde vor der CCTA Nitroglycerin sublingual verabreicht und bei einer Herzfrequenz von >75 Schläge/min ein Betablocker gegeben.³

Der Einsatz von Adenosin im Rahmen eines kardialen CTs findet zur Induktion einer maximalen Vasodilatation der Koronargefäße statt. Das sogenannte Steal-Phänomen spielt hierbei eine zentrale Rolle. In Bereichen von stenosierte Koronargefäßen ist die vasodilatatorische Reserve bereits ausgeschöpft. Anstelle dessen erfolgt eine medikamentöse Dilatation vorgeschalteter, nicht stenotischer Gefäße. Dies resultiert in einem Abfall des Perfusionsdrucks hinter den Stenosen, wodurch eine Umleitung des Blutes aus den ischämischen Regionen in die besser durchbluteten, dilatierbaren Gefäße erfolgt. In den von den stenosierte Gefäßen versorgten Bereichen des Herzmuskels manifestiert sich dadurch eine besser sichtbare Ischämie, die diagnostisch nachweisbar ist. Dabei ist es wichtig auf methylxanthinhaltige Nahrungsmittel wie z.B. Kaffee zu verzichten, da diese den Adenosinrezeptoren kompetitiv blockieren und somit zu einer Wirkungsabschwächung führen können.³⁰

Die Parameter des zuerst durchgeführten CT-MPI Scans waren wie folgt eingestellt. Die Kollimation betrug $2 \times 96 \times 0,6$ mm. Daraus resultierte eine 105mm Z-Achsenabdeckung im Shuttle Mode, eine Gantry Rotationszeit von 250ms, eine zeitliche Auflösung von 66ms und eine Röhrenspannung von 70 bis 80 kV unter Verwendung der automatisierten Dosiskontrolle (300 mAs/Umdrehung bei 80 kV als Referenz). Die 3,0 mm dicken Schichten wurden mit 2,0-mm-Überlappung rekonstruiert. Die CT-MPI Daten wurden in einem unabhängigen Labor ausgewertet (Centre of Advanced Cardiovascular Imaging, Barts Cardiovascular Biomedical Research Center, London, United Kingdom). CT-MPI-Bilder mit schlechter Bildqualität wurden von der Analyse ausgeschlossen.³

Die darauffolgende koronare CTA-Aufnahme wurde mit prospektiven EKG-getriggerten axialen oder High-Pitch-Spiralscans abhängig von der Herzfrequenz durchgeführt. Auf Grundlage der Körpergröße wurden der Röhrenstrom und die Röhrenspannung (halb-) automatisch ausgewählt. Das Timing der KM-Phase wurde entweder durch einen Testbolus (10ml KM gefolgt von 40ml NaCl 0,9%) oder Bolustracking erreicht. Bei der koronaren CTA betrug das Kontrastmittelvolumen 65 (Interquartilsbereich [IQR]: 55-75) ml, injiziert mit einer Geschwindigkeit von 5,0 (IQR: 4,9-5,4) ml/s. Das Kontrastmittel wurde mit 40ml Kochsalzlösung nachgespült. Die Bilder wurden mit einem mittelglatten Kernel, 0,6-mm-Schichtdicke und 0,4-mm-Inkrement rekonstruiert.³

Der Zeitaufwand für die komplette CT-Untersuchung betrug pro Patienten ungefähr 30 Minuten. Die CT-Untersuchung wurde jeweils vor der invasiven Angiographie mit FFR Messung durchgeführt.³

Der Ablauf der CT-Untersuchung war zusammenfassend demnach wie folgt³ (siehe Anhang):

1. Der Studienleiter klärte den Patienten im Detail auf. (10-30 Minuten)
Danach wurde dem Patienten genug Zeit gegeben, um eine Entscheidung zu treffen.
2. Nachdem die schriftliche Aufklärung von dem Patienten und dem Studienleiter unterschrieben war, wurde der Patient auf dem Tisch positioniert.
3. Es wurden zwei intravenöse Zugänge in die Kubitalvenen gelegt und mit einem 10ml NaCl Bolus getestet, um die richtige Lage zu überprüfen. (1-5 Minuten)
4. Der Blutdruck und die Herzfrequenz wurden vor und während der Diagnostik gemessen. Es erfolgte eine kontinuierliche EKG-Aufzeichnung.
5. Danach wurde ein Topogram-CT zur genauen Ermittlung der zu untersuchende Region durchgeführt. (0.5 Minuten)
6. Im Anschluss wurde ein Calcium Scan durchgeführt, um die kalzifizierten Stenosen zu detektieren. (0.5 Sekunden)

7. Danach wurde eine Adenosininfusion (140 $\mu\text{mol/kg/min}$ für 3-5 Minuten) gestartet, um eine Vasodilatation zu erzeugen.
8. Die Kontrastgabe erfolgte mit einem 45ml Kontrastbolus mit einer Laufrate von 5.5 ml/s (Iopromide, Bayer) (370mg/mL) und 40ml Kochsalzlösung zum Nachspülen. Aufgrund der Verfügbarkeit gab es kleine geringfügige Änderungen an 2 Standorten.
9. Es folgte die CT-MPI Aufnahme mit einer festeingestellten 4 Sekunden Verzögerung nach Gabe des Kontrastmittels in wechselnden Tischpositionen (Shuttle Mode), um das Myokard vollständig abzudecken. Der Datensatz bestand aus 10 bis 15 CT-Aufnahmen in einer Zeit von 30 Sekunden.
10. Eine Betablockergabe erfolgte nur, wenn die Herzfrequenz über 75 Schläge/min war.
11. Vor der CCTA wurde Nitroglycerin sublingual zur Vasodilatation verabreicht.
12. Der kontrastverstärkte CCTA-Scan (2 Minuten) erfolgte mit Testbolus oder Bolustracking. Der Kontrastbolus betrug 65 ml mit 5,0 ml/s und 40 ml Kochsalzlösung zum Nachspülen.

Bei 34 Patienten war innerhalb von 4 Monaten vor Aufnahme in die Studie eine Koronar-CTA in adäquater Qualität klinisch durchgeführt worden. In dieser Patientengruppe wurde kein erneutes Koronar-CTA durchgeführt.³

2.4 Nachbearbeitung der CT-MPI Daten der SPECIFIC Studie

Die CT-MPI-Bilder wurden mit einer kommerziellen Software verarbeitet (Syngo.CT Myocardial Perfusion, Siemens Healthineers), wobei ein Bewegungskorrekturalgorithmus eingesetzt wurde, um die sequenziellen Aufnahmen anzupassen. Das linksventrikuläre Myokard wurde isoliert, indem das Blutvolumen basierend auf den Grenzwerten der Hounsfield Skala rechnerisch entfernt wurde. Die arterielle Inputfunktion wurde aus dem CT-Dichteverlauf abgeleitet, der in der absteigenden Aorta gemessen wurde. Die

Konzentrations-Zeit-Kurve wurden für jedes myokardiale Voxel innerhalb des linksventrikulären Volumens erstellt. Eine Dekonvolution auf der Grundlage eines 2 Kompartimentenmodells des intra- und extravaskulären Raums wurde angewandt, um die Konzentrations-Zeit-Kurve anzupassen und den myokardialen Blutfluss zu berechnen. Der myokardiale Blutfluss wurde berechnet als das Verhältnis zwischen der maximalen Steigung der Anpassungskurve und dem Spitzenwert der arteriellen Inputfunktion. Die Daten wurden dann mit einer Prototyp-Software (Cardiac Functional Analysis Prototype, Siemens Healthineers) zur automatischen Segmentierung des linken Ventrikels basierend auf einem Herzmodell in eine Karte mit 17 Segmenten umgewandelt, wobei diese Karte den myokardialen Blutfluss innerhalb der subendokardialen Schicht des linken Ventrikelmyokards darstellt.³

Daraufhin erfolgte eine umfassende Auswertung, um die Koronaranatomie visuell den entsprechenden Myokardterritorien zuzuordnen und etwaige zugehörige myokardiale Hyperfusionen zu detektieren. Die Auswerter waren gegenüber den ICA- und FFR-Ergebnissen verblindet.³

Auf der Grundlage der Interpretation der verfügbaren CCTA- und CT-MPI-Bildern wurde das Vorliegen einer hämodynamisch signifikanten KHK pro Gefäßgebiet bestimmt. Wenn CCTA- und CT-MPI-Befunde nicht übereinstimmten, hatte die myokardiale Perfusion Vorrang vor dem Stenosegrad in der CCTA, außer die CT-MPI-Bildqualität Qualität war beeinträchtigt. Der am stärksten betroffene Koronarast bestimmt die Krankheitsklassifizierung pro Gefäßgebiet.³

Für die Berechnung des myokardialen Blutflusses (MBF) wurde für jedes Gefäßgebiet die Region von Interesse ($\geq 0,5 \text{ cm}^3$ des subendokardialen Myokards) sowohl in Bereichen markiert mit vermuteter Ischämie, als auch zentral in jedem Gefäßgebiet, in dem keine Ischämie vermutet wurde. Die entsprechende Referenz des myokardialen Blutflusses wurde definiert als das 75. Perzentil des automatisch generierten globalen endokardialen Blutflusses. Diese ist ein robustes Maß für den normalen untersuchungsspezifischen myokardialen Blutfluss eines bestimmten Patienten, das relativ unbeeinflusst ist von territorialen Ischämien oder Artefakten. Außerdem wurde der relative

myokardiale Blutfluss pro Gefäßterritorium berechnet als der absolute myokardiale Blutfluss geteilt durch den myokardialen Referenzblutfluss.³

2.5 Invasive Angiographie mit FFR-Messung in der SPECIFIC Studie

Die ICA wurde nach den Standards des Studienzentrums durchgeführt. Sie erfolgte mit einem medianen Abstand von 2 Tagen (IQR: 1-6 Tage) nach der CT-MPI und 3 Tagen (IQR: 1-23 Tagen) nach der koronaren CTA. Mittelgradige koronare Stenosen mit einem visuellen Durchmesser zwischen 25% und 90% wurden nach Protokoll mit einer invasiven FFR-Messung untersucht, insofern der Untersucher es für technisch machbar und sicher hielt. Dabei wurde der FFR-Druckdraht distal der zu untersuchenden Stenose platziert und eine Hyperämie durch intravenös verabreichtes Adenosin (140mg/kg/min) induziert. Die ICA-Bilder und FFR-Daten wurden von einem ICA-Referenzzentrum (Erasmus Medical Center, Rotterdam, Niederlande) und einem FFR-Referenzzentrum (University Medical Center Groningen, Groningen, Niederlande) unabhängig voneinander und verblindet für die CT-Befunde ausgewertet. In allen Koronarsegmenten mit einem Durchmesser von >1,5mm wurde der Schweregrad der Stenose mit Hilfe der „Quantitative coronary angiography (QCA) software (Caas, Pie Medical Imaging)“ gemessen. Eine hämodynamisch relevante CAD wurde definiert als eine FFR von $\leq 0,80$ oder einem angiografisch gemessenen Schweregrad der Stenose von $> 90\%$, wenn keine invasive FFR in diesen Segmenten durchgeführt wurde. Das Fehlen einer hämodynamisch relevanten CAD wurde definiert als eine FFR von $> 0,80$ oder einem visuell geschätzten Schweregrad der Stenose von $< 25\%$. Stenosen, die vom Untersucher während der PCI visuell als schwer ($> 90\%$) oder als fehlend ($< 25\%$) eingestuft wurden benötigten der QCA-Bestätigung des Referenzzentrums mit einem Stenosegrad von entweder mindestens $> 70\%$ oder von $< 40\%$. Gefäße mit intermediärer Stenose (40% bis 70% nach Corelabanalyse) ohne vorliegende invasive FFR wurden in der SPECIFIC Studie von der Analyse ausgeschlossen.³

2.6 Koronarsegmentmodell

Die KoronargefäÙe werden unter Verwendung des Modells der „Society of Cardiovascular Computed Tomography“ analysiert³¹, um die Vergleichbarkeit mit der SPECIFIC Studie zu gewähren, da dort die gleichen Kriterien verwendet wurden.³

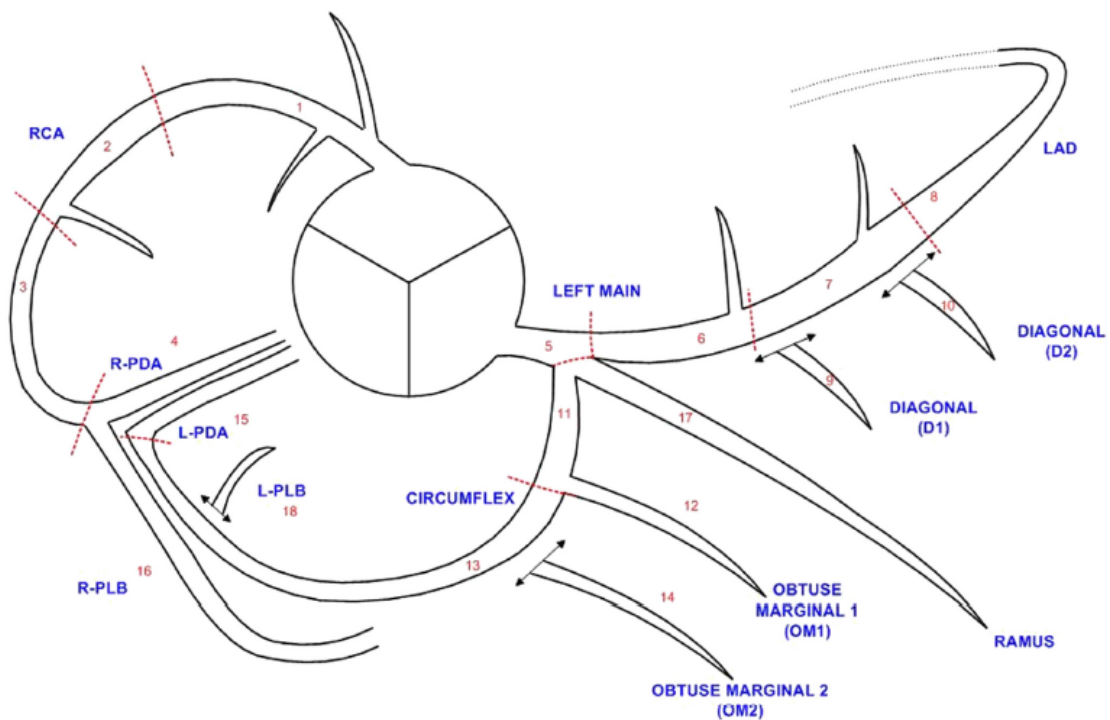


Fig. 1 – Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT) coronary segmentation diagram. Dashed lines represent division between RCA, LAD, and LCx and the end of the LM. PLB, posterior-lateral branch; PLV, posterior left ventricular branch. Definitions derived and adjusted from the report by Austen et al.¹ The abbreviation and description for each segment can be found in [Appendix 1](#). 2009. Society of Cardiovascular Computed Tomography.

Abbildung 2: Koronarsegmentmodell der Society of Cardiovascular Computed Tomography³¹

Appendix 1 – Axial coronary anatomy legend ¹		
Segment	Abbreviation	Description
1. Proximal right coronary artery (RCA)	pRCA	Ostium of the RCA to one-half the distance to the acute margin of heart
2. Mid RCA	mRCA	End of proximal RCA to the acute margin of heart
3. Distal RCA	dRCA	End of mid RCA to origin of the PDA (posterior descending artery)
4. PDA-R	R-PDA	PDA from RCA
5. Left main (LM)	LM	Ostium of LM to bifurcation of LAD (left anterior descending artery) and LCx (left circumflex artery)
6. Proximal LAD	pLAD	End of LM to the first large septal or D1 (first diagonal; >1.5 mm in size) whichever is most proximal
7. Mid LAD	mLAD	End of proximal LAD to one-half the distance to the apex
8. Distal LAD	dLAD	End of mid LAD to end of LAD
9. D1	D1	First diagonal branch D1
10. D2	D2	Second diagonal branch D2
11. Proximal LCx	pCx	End of LM to the origin of the OM1 (first obtuse marginal)
12. OM1	OM1	First OM1 traversing the lateral wall of the left ventricle
13. Mid and distal LCx	LCx	Traveling in the atrioventricular groove, distal to the OM1 branch to the end of the vessel or origin of the L-PDA (left PDA)
14. OM2	OM2	Second marginal OM2
15. PDA-L	L-PDA	PDA from LCx
16. PLB-R	R-PLB	PLB from RCA
17. Ramus intermedius	RI	Vessel originating from the left main between the LAD and LCx in case of a trifurcation
18. PLB-L	L-PLB	PLB from LCx

PLB, posterior-lateral branch.
Additional nomenclature may be added, for example, D3, R-PDA2, saphenous vein graft, and mLAD.
¹ Definitions derived, adopted, and adjusted from the report by Austen et al.¹

Abbildung 3: Legende Koronarsegmentemodell der Society of Cardiovascular Computed Tomography ³¹

2.7 cFFR-Analyseprogramm

Die Messung der CT-FFR-Werte der Koronargefäße wurde auf Grundlage der CT-Angiographie mit dem syngo.via Frontier CT cFFR Programm (Version 3.5) der Firma Siemens durchgeführt. Das Programm beruht auf Maschinellen Lernen, die Anwendung kann vor Ort (on-site) ausgeführt werden.

Die Software ermittelt automatisch die Koronarmittellinien auf der Grundlage der CCTA-Daten. Nach Überprüfung und Korrektur der Mittellinien extrahiert die Software das Koronarlumen, was visuell überprüft und manuell korrigiert werden muss. Auf der Grundlage des Koronarlumens wird die fraktionelle Flussreserve berechnet und zur interaktiven Auswertung angezeigt (beispielhafte Darstellung in Abbildung 4. Nähere Einzelheiten sind dem Handbuch des Programms zu entnehmen.¹⁸

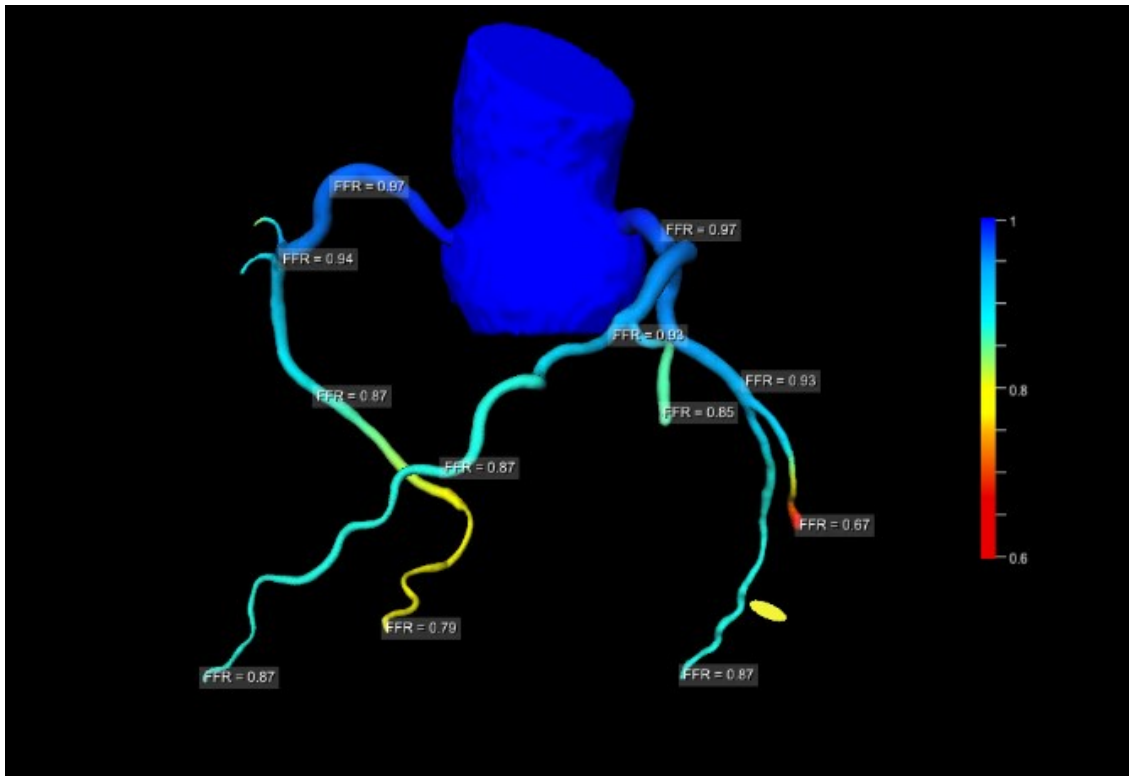


Abbildung 4: cFFR-Analyseprogramm Modell

Legende: FFR-Werte $\leq 0,8$ gelten als pathologisch. Patient RO011, abgerufen am 20.09.2022, eigene Abbildung.

Die CT-FFR-Messungen erfolgten 2 cm nach einer Koronarstenose oder, wenn visuell keine Stenose ($<25\%$) vorlag, in der Gefäßmitte bei einem erhaltenen Luminaldurchmesser von $\geq 1,5$ mm. Der CT-FFR-Wert des am stärksten betroffenen Koronarastes wurde für den Vergleich mit der invasiven FFR und CT-MPI pro Gebiet verwendet.

2.8 Statistik

Die Darstellung der grundlegenden Patientenmerkmale, wie in Kapitel 2.2 Studienpopulation ersichtlich, basiert auf einer deskriptiven statistischen Analyse.

Als Parameter der diagnostischen Genauigkeit werden die Prävalenz, Sensitivität, Spezifität, Likelihood Ratio, Odds Ratio, der positiv und negative prädiktive Wert sowie die Accuracy angegeben. Hierzu werden die CT-FFR Ergebnisse dem Referenzstandard der invasiven FFR in einer Vierfeldertafel gegenübergestellt. Dazu werden die Testergebnisse beider FFR-Bestimmungen binär (Ischämie vs. keine Ischämie) angegeben.

Da die invasive und CT-FFR als Ergebnis einen metrischen Wert liefert, muss ein Grenzwert definiert werden, um eine binäre Kodierung (Ischämie vs keine Ischämie) zu ermöglichen.³²

Auch für die CT-FFR wird im Rahmen dieser Analyse ein Schwellenwert $\leq 0,8$ festgelegt, um Ischämie zu definieren, analog zum Referenzstandard der invasiven FFR-Messung, bei der ein Wert $\leq 0,8$ per Definition eine hämodynamisch relevante Koronarstenose anzeigt.^{11,33} Ergänzend wird zur Bewertung der Güte des gewählten CT-FFR Grenzwerts der Youden-Index berechnet.³²

Die Bewertung der diagnostischen Genauigkeit der CT-MPI Ergebnisse erfolgt für das in dem für diese Analyse selektierten Subkollektiv der SPECIFIC Patienten in analoger Weise. In der SPECIFIC-Studie wird beschrieben, dass die Grenzwerte für den relativen MBF zwischen Studien und CT-MPI-Techniken in der Literatur (Bereich 0,71-0,81) und auch in der eigenen Analyse (0,8) konsistenter sind. Daher wird angenommen, dass dies ein robusterer Parameter als die absolute MBF für die dynamische CT-MPI-Interpretation in der klinischen Praxis ist. Somit wird der relative myokardiale Blutfluss als geeigneter Parameter in dieser Analyse genutzt.³

Zu der weiteren Bewertung der diagnostischen Güte des neuen CT-FFR Algorithmus und der CT-MPI werden ROC-Kurven (receiver operating characteristics) erstellt.³²

Der Vergleich der CT-FFR und der CT-MPI erfolgt dann über einen statistischen Vergleich der ROC-Area/AUC. Hierfür wird die Stata-Routine „roccomp“ von DeLong und Clarke-Pearson eingesetzt, welche einen nichtparametrischen Vergleich der ROC-Werte von zwei logistischen Regressionen erlaubt.²⁹

Für die statistische Analyse wird das Programm Stata version 16.1 Special Edition verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Diagnostische Leistung CT-FFR und CT-MPI

3.1.1 Patientenebene

Nachstehend wird die diagnostische Leistung der CT-FFR und der CT-MPI auf Patientenebene (n = 102) betrachtet.

CT-FFR Ergebnisse

Wie zuvor beschrieben wurde der CT-FFR-Wert des am stärksten betroffenen Koronarastes wurde für den Vergleich mit der invasiven FFR pro Gebiet verwendet.

Tabelle 3: Vierfeldertafel der CT-FFR auf Patientenebene

Invasive FFR	CT-FFR Ergebnis		Total
	≤0,8	>0,8	
Ischämie	39	9	48
Keine Ischämie	22	32	54
Total	61	41	102

Eine durch die invasive FFR-Messung definierte Ischämie lag in 48 Fällen vor. Die CT-FFR Messung bewertete dies in 39 Fällen gleich. Allerdings stimmte die Bewertung bei Patienten ohne Ischämiehinweis in der invasiven FFR nur bei 32 von 54 Patienten überein.

Daraus ergeben sich folgende Werte für die statistische Genauigkeit (die einzelnen Werte sind jeweils mit ihrem 95% Konfidenzintervall abgebildet).

Tabelle 4: Diagnostische Genauigkeit der CT-FFR auf Patientenebene

CT-FFR auf Patientenebene		[95% Confidence Interval]		
Prevalence	Pr(A)	47.1%	37.1%	57.2%
Sensitivity	Pr(+ A)	81.3%	67.4%	91.1%
Specificity	Pr(- N)	59.3%	45.0%	72.4%
ROC area	(Sens. + Spec.)/2	0.70	0.62	0.79
Likelihood ratio (+)	Pr(+ A)/Pr(+ N)	1.99	1.41	2.83
Likelihood ratio (-)	Pr(- A)/Pr(- N)	0.32	0.17	0.59
Odds ratio	LR(+)/LR(-)	6.30	2.57	15.38
Positive predictive value	Pr(A +)	63.9%	50.6%	75.8%
Negative predictive value	Pr(N -)	78.0%	62.4%	89.4%

Die Accuracy beträgt somit 0.71 mit einem 95% Konfidenzintervall zwischen 0.61 und 0.78.

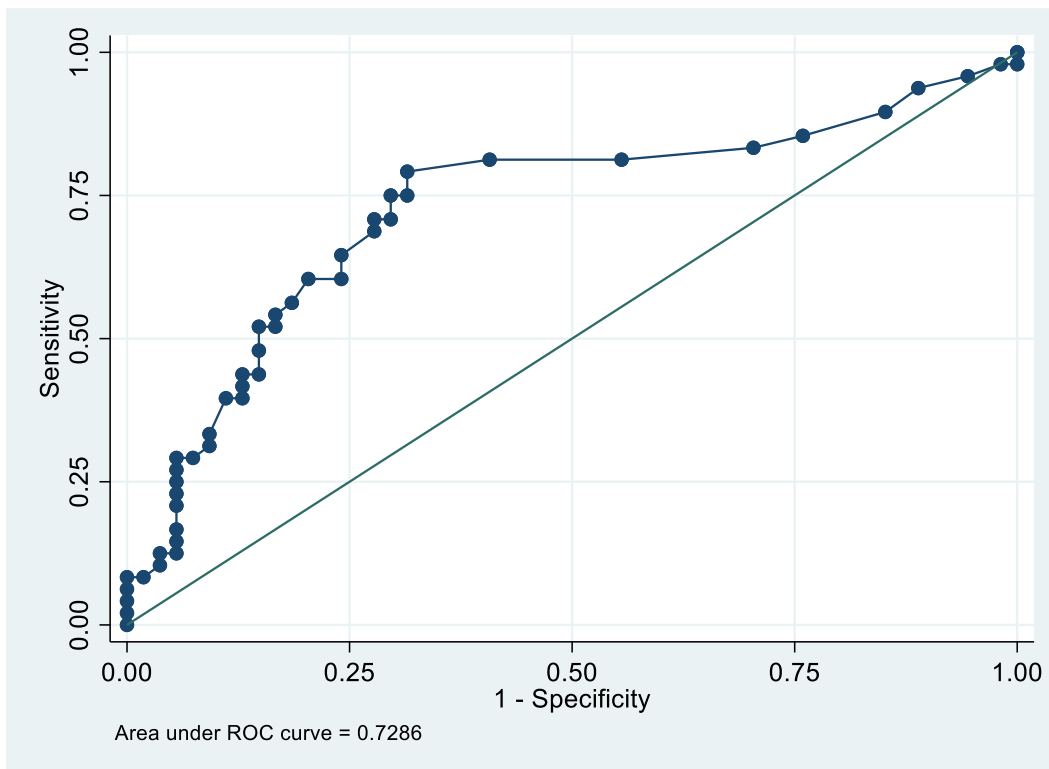


Abbildung 4: ROC-Kurve der CT-FFR auf Patientenebene. Grenzwert der CT-FFR für Ischämie $\leq 0,8$.

Die Area under the curve (AUC) beträgt 0.73 mit einem 95% Konfidenzintervall zwischen 0.63 und 0.81.

Zur ergänzenden Evaluation der Güte des CT-FFR-Grenzwerts zeigt Tabelle 5 den Youden-Index.

Tabelle 5: Youden-Index der CT-FFR auf Patientenebene

Grenzwert	Sensitivität	Spezifität	Youden-Index
0.9	100	0	0
0.81	81.25	44.44	0.2569
0.8	81.25	59.26	0.4051
0.79	79.17	68.52	0.4769
0.78	75	68.52	0.4352
0.77	75	70.37	0.4537
0.7	60.42	75.93	0.3635
0.6	41.67	87.04	0.2871
0.5	29.17	94.44	0.2361

Die Sensitivität nimmt mit Reduzierung des Grenzwertes wie erwartet ab ohne deutlichen Sprung zwischen 0,8 und 0,81, der sich aber bei der Spezifität findet. Der optimal berechnete Grenzwert für die CT-FFR in dieser Analyse wäre 0.79 bei einem Youden-Index von 0.4769. Allerdings ist zu beachten, dass eine statistische Unsicherheit durch den geringen Strichprobenumfang (n=102) verbleibt.

Relative CT-MPI Ergebnisse

Wie bereits dargelegt, wird für die dynamische CT-MPI-Interpretation der relative MBF als Parameter verwendet.

Tabelle 6: Vierfeldertafel des relativen MBF auf Patientenebene

Invasive FFR	CT-MPI		Total
	$\leq 0,8$	$> 0,8$	
Ischämie	43	5	48
Keine Ischämie	17	37	54
Total	60	42	102

Die CT-MPI detektiert bei 43 von 48 Patienten mit invasiver FFR $< 0,8$ ebenfalls eine Ischämie. Zudem erkennt die Technik 54 von 102 Patienten ohne durchblutungsrelevante invasive FFR-Veränderungen.

Folgend findet sich ein Überblick der wichtigsten statistischen Parameter jeweils mit ihrem 95% Konfidenzintervall.

Tabelle 7: Diagnostische Genauigkeit des relativen MBF auf Patientenebene

Relativer MBF auf Patientenebene		[95% Confidence Interval]		
Prevalence	Pr(A)	47.1%	37.1%	57.2%
Sensitivity	Pr(+ A)	89.6%	77.3%	96.5%
Specificity	Pr(- N)	68.5%	54.4%	80.5%
ROC area	(Sens. + Spec.)/2	0.79	0.71	0.87
Likelihood ratio (+)	Pr(+ A)/Pr(+ N)	2.85	1.90	4.27
Likelihood ratio (-)	Pr(- A)/Pr(- N)	0.15	0.07	0.36
Odds ratio	LR(+)/LR(-)	18.72	6.44	53.90
Positive predictive value	Pr(A +)	71.7%	58.6%	82.5%
Negative predictive value	Pr(N -)	88.1%	74.4%	96.0%

Bei der Messung des relativen MBF zeigt sich eine Sensitivität von 89.6% und eine Spezifität von 68.5%. Die Accuracy beträgt 0.78 mit einem 95% Konfidenzintervall von 0.69 bis 0.86.

In der nächsten Abbildung ist die ROC-Kurve basierend auf dem relativen MBF und der invasiven FFR-Messung auf Patientenebene zu sehen.

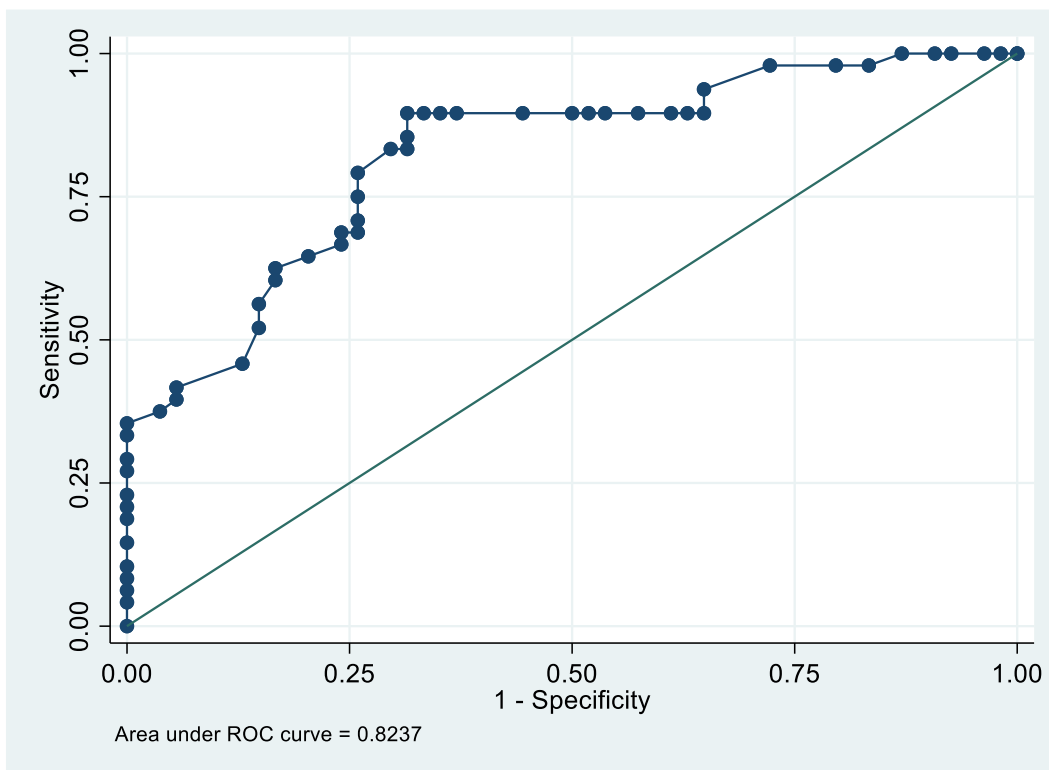


Abbildung 5: ROC-Kurve des relativen MBF auf Patientenebene. Grenzwert der CT-MPI für Ischämie $\leq 0,8$.

Die AUC ist 0.82 mit einem 95% Konfidenzintervall zwischen 0.74 und 0.89.

ROC-Kurven der CT-FFR und CT-MPI auf Patientenebene

In der folgenden Abbildung sind die ROC-Kurven des aggregierten Gesamtergebnisses von CT-FFR und CT-MPI zur Übersicht grafisch dargestellt. Bei beiden Verfahren handelt es sich um aggregierte Beobachtungen auf Patientenebene, die für die 3 Gefäßbereiche bei 102 Patienten durchgeführt wurden.

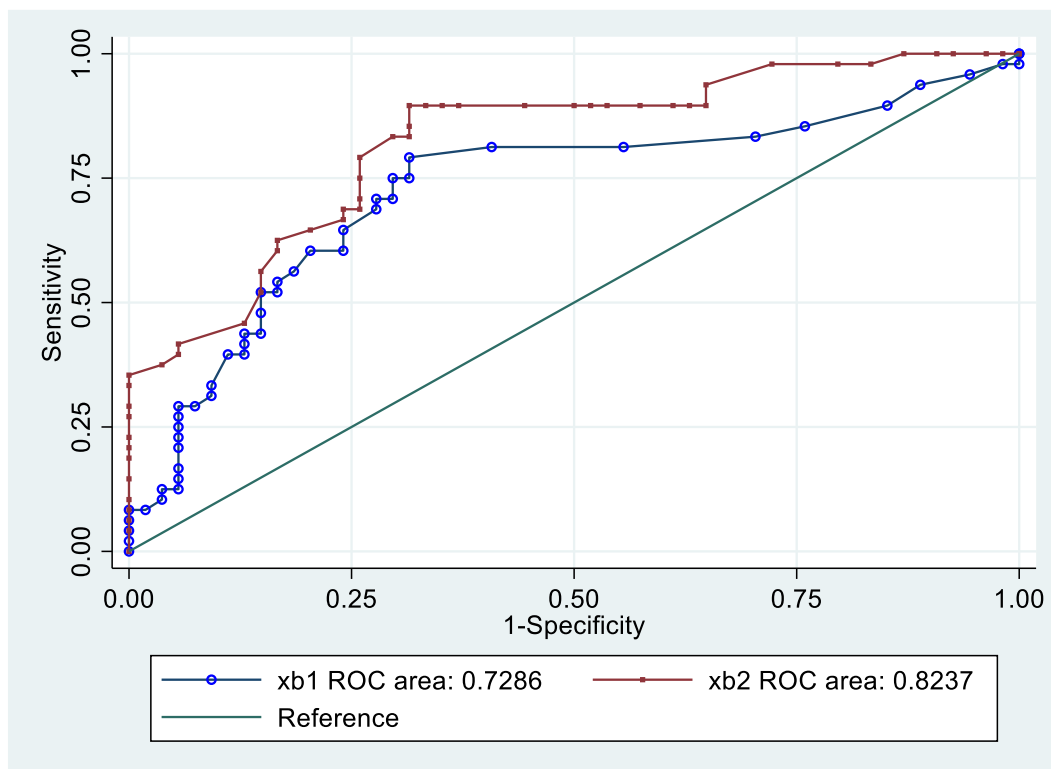


Abbildung 6: ROC-Kurven der CT-FFR und der CT-MPI auf Patientenebene. xb1 = CT-FFR, xb2 = CT-MPI relativ. Grenzwert der CT-FFR/CT-MPI für Ischämie $\leq 0,8$.

Zusammenfassend zeigt die CT-FFR auf der Ebene der Patienten im Vergleich zur CT-MPI bei der Feststellung einer Stenose mit invasiver FFR $\leq 0,8$ sowohl eine geringe Sensitivität (0.813 vs. 0.896) als auch eine geringere Spezifität (0.593 vs. 0.685). Die Fläche unterhalb der ROC-Kurve (AUC) ist bei der CT-FFR (0.7286) geringer als bei der CT-MPI (0.8237). Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs ist dieser Unterschied nicht signifikant ($p=0.09$).

3.1.2 Gefäßebene RCA (Right coronary artery)

Die CT-FFR Ergebnisse und die CT-MPI Ergebnisse werden anschließend getrennt auf die drei großen Herzkranzgefäße RCA, LAD und CX betrachtet.

CT-FFR Ergebnisse

Die folgende Vierfeldertafel zeigt die Gegenüberstellung der CT-FFR Ergebnisse der RCA (n = 87) gegen die des Referenzstandards der invasiven FFR-Messung.

Tabelle 8: Vierfeldertafel der CT-FFR in der RCA

Invasive FFR RCA	CT-FFR Ergebnis RCA		Total
	$\leq 0,8$	$> 0,8$	
Ischämie	11	4	15
Keine Ischämie	11	61	72
Total	22	65	87

Eine durch die invasive FFR-Messung bestimmte Ischämie der RCA liegt in 15 Fällen vor. Die CT-FFR Messung bewertet dies in 11 Fällen gleich. Zudem liegt die CT-FFR bei 61 von 72 Patienten richtig bei denen keine Ischämie durch den Goldstandard detektierbar ist.

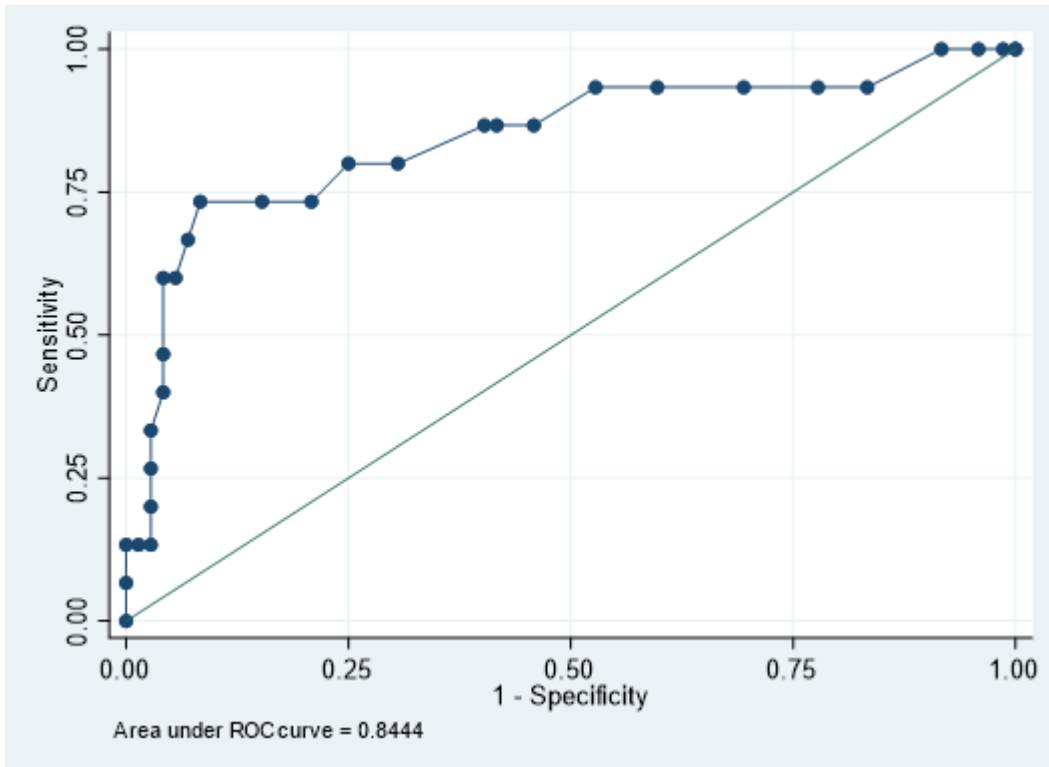
Anschließend sind die wichtigsten Parameter zur diagnostischen Genauigkeit in Tabelle 9 abgebildet.

Tabelle 9: Diagnostische Genauigkeit der CT-FFR in der RCA

CT-FFR in der RCA		[95% Confidence Interval]		
Prevalence	Pr(A)	17.2%	10.0%	26.8%
Sensitivity	Pr(+ A)	73.3%	44.9%	92.2%
Specificity	Pr(- N)	84.7%	74.3%	92.1%
ROC area	(Sens. + Spec.)/2	0.79	0.67	0.91
Likelihood ratio (+)	Pr(+ A)/Pr(+ N)	4.80	2.57	8.96
Likelihood ratio (-)	Pr(- A)/Pr(- N)	0.31	0.14	0.73
Odds ratio	LR(+)/LR(-)	15.25	4.27	53.97
Positive predictive value	Pr(A +)	50.0%	28.2%	71.8%
Negative predictive value	Pr(N -)	93.8%	85.0%	98.3%

Bei Messungen der CT-FFR in der RCA zeigt sich eine Sensitivität von 73.3% und eine Spezifität von 84.7%. Wobei die Accuracy 0.84, mit einem 95% Konfidenzintervall zwischen 0.74 und 0.91, beträgt.

Folgend ist die zugehörige ROC-Kurve der RCA abgebildet basierend auf den CT-FFR Werten und den entsprechenden invasiven FFR-Messungen.



Relative CT-MPI Ergebnisse

Die sich anschließende Vierfeldertafel stellt die relativen CT-MPI Ergebnisse der RCA gegenüber die des Referenzstandards der invasiven FFR-Messung.

Tabelle 10: Vierfeldertafel des relativen MBF in der RCA

Invasive FFR RCA	CT-MPI RCA		Total
	≤0,8	>0,8	
Ischämie	12	3	15
Keine Ischämie	8	64	72
Total	20	67	87

Die CT-MPI stimmt bezogen auf die RCA in 12 von 15 Fällen mit dem Referenzstandard überein, dass eine Ischämie vorliegt. In 67 von 87 Fällen diagnostiziert die CT-MPI einen Normalbefund.

In Tabelle 11 sind die wichtigsten statistischen Parameter des relativen MBF im Gefäßgebiet der RCA aufgelistet.

Tabelle 11: Diagnostische Genauigkeit des relativen MBF in der RCA

Relativer MBF in der RCA		[95% Confidence Interval]		
Prevalence	Pr(A)	17.2%	10.0%	26.8%
Sensitivity	Pr(+ A)	80.0%	51.9%	95.7%
Specificity	Pr(- N)	88.9%	79.3%	95.1%
ROC area	(Sens. + Spec.)/2	0.84	0.73	0.96
Likelihood ratio (+)	Pr(+ A)/Pr(+ N)	7.20	3.57	14.51
Likelihood ratio (-)	Pr(- A)/Pr(- N)	0.23	0.08	0.62
Odds ratio	LR(+)/LR(-)	32.00	7.78	129.21
Positive predictive value	Pr(A +)	60.0%	36.1%	80.9%
Negative predictive value	Pr(N -)	95.5%	87.5%	99.1%

Die Sensitivität bei Messungen der CT-MPI im Gefäßgebiet der RCA beträgt 80.0%. Die Spezifität ist 88.9%. Zudem beträgt die Accuray 0.87 mit einem 95% Konfidenzintervall zwischen 0.79 und 0.94.

Die nächste ROC-Kurve beruht auf dem relativen MBF der RCA und dem Referenzstandard der invasiven FFR-Messung.

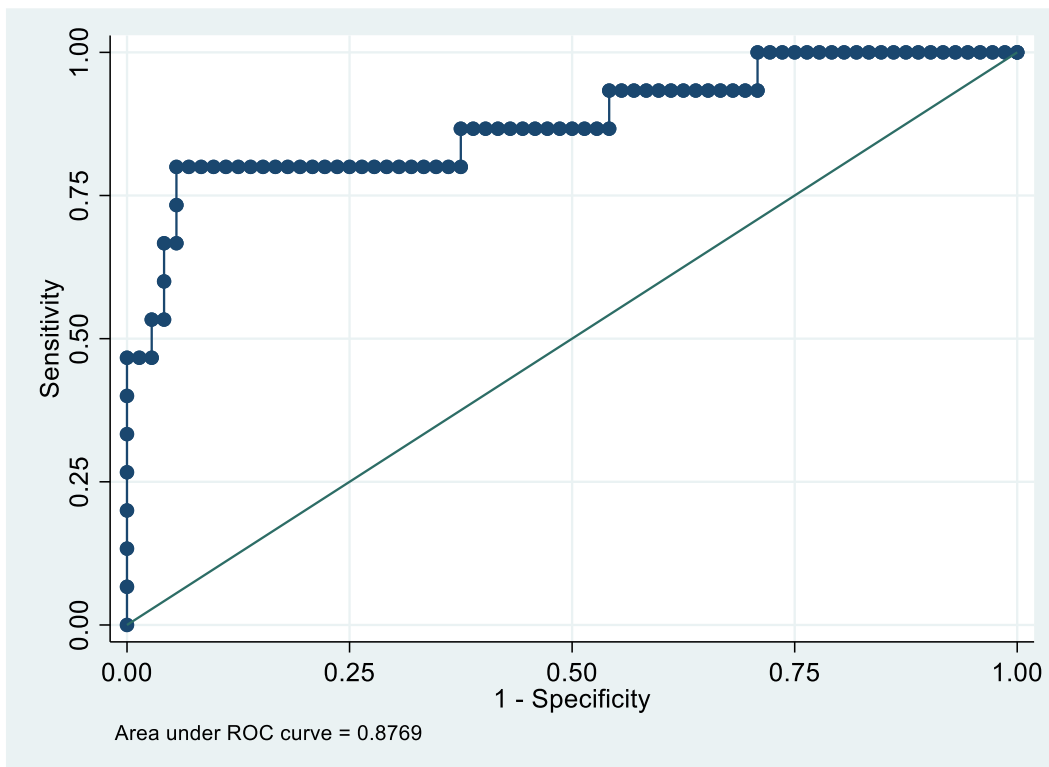


Abbildung 8: ROC-Kurve des relativen MBF in der RCA. Grenzwert der CT-MPI für Ischämie $\leq 0,8$.

Die AUC ist 0.88, mit einem 95% Konfidenzintervall von 0.79 bis 0.94.

ROC-Kurven der CT-FFR und CT-MPI in der RCA

Die nachstehende Abbildung zeigt zur Übersicht die ROC-Kurven der CT-FFR und der CT-MPI im Gefäßgebiet der RCA in einem Schaubild.

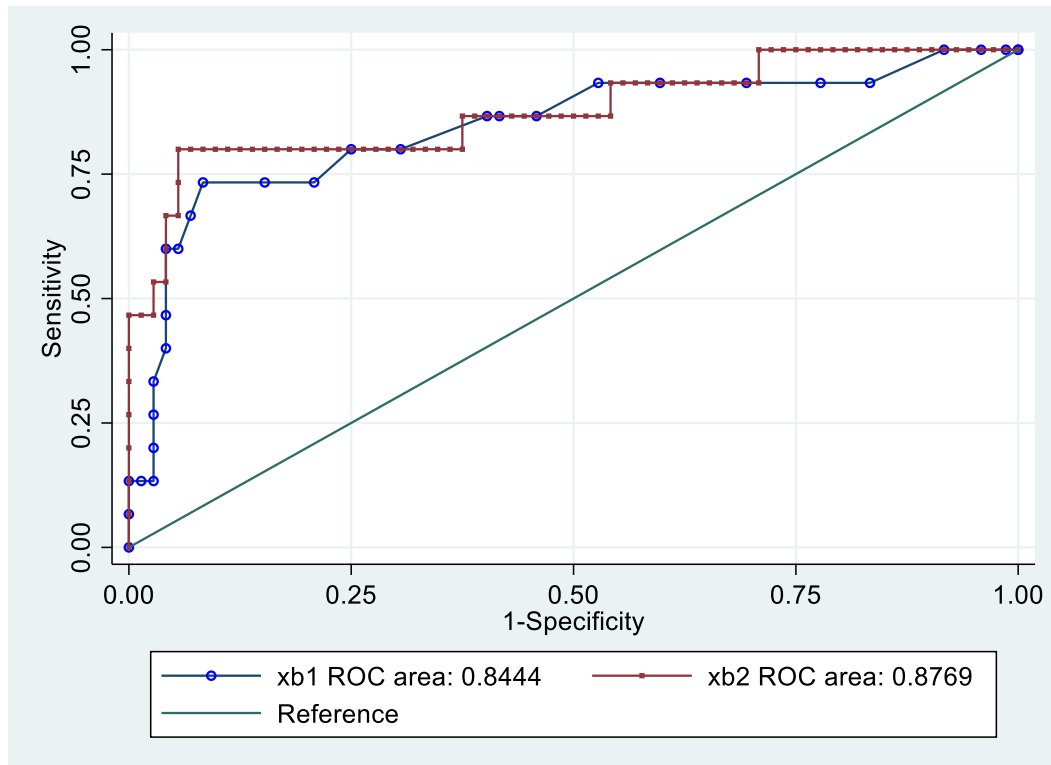


Abbildung 9: ROC-Kurven der CT-FFR und der CT-MPI in der RCA. xb1 = CT-FFR, xb2 = CT-MPI relativ. Grenzwert der CT-FFR/CT-MPI für Ischämie $\leq 0,8$.

Abschließend zeigt sich im Gefäßgebiet der RCA eine höhere Sensitivität und Spezifität der relativen CT-MPI (80,0%, 88,9%) verglichen mit der CT-FFR (73,3%, 84,7%). Die ROC-Kurven der zwei Verfahren, und dementsprechend auch die AUC-Werte, liegen wie auch in der Gesamtübersicht nah beieinander.

3.1.3 Gefäßebene LAD (Left anterior descending)

CT-FFR Ergebnisse

Die sich anschließende Vierfeldertafel stellt die CT-FFR Ergebnisse der LAD (n = 92) gegenüber die des Referenzstandards der invasiven FFR-Messung.

Tabelle 12: Vierfeldertafel der CT-FFR in der LAD

Invasive FFR LAD	CT-FFR Ergebnis LAD		Total
	≤0,8	>0,8	
Ischämie	29	6	35
Keine Ischämie	19	38	57
Total	48	44	92

Im Gefäßgebiet der LAD wurde eine vorliegende Ischämie bei 35 Patienten durch die invasive FFR-Messung detektiert. Die CT-FFR kommt bei 29 von 35 Patienten zum gleichen Ergebnis. Im Falle eines Normalbefundes übereinstimmt die CT-FFR bei 38 von 57 Patienten mit dem Goldstandard.

In Tabelle 13 findet sich ein Überblick der wichtigsten statistischen Parameter jeweils mit ihrem 95% Konfidenzintervall.

Tabelle 13: Diagnostische Genauigkeit der CT-FFR in der LAD

CT-FFR in der LAD		[95% Confidence Interval]		
Prevalence	Pr(A)	38.0%	28.1%	48.8%
Sensitivity	Pr(+ A)	82.9%	66.4%	93.4%
Specificity	Pr(- N)	66.7%	52.9%	78.6%
ROC area	(Sens. + Spec.)/2	0.75	0.66	0.84
Likelihood ratio (+)	Pr(+ A)/Pr(+ N)	2.49	1.67	3.70
Likelihood ratio (-)	Pr(- A)/Pr(- N)	0.26	0.12	0.54
Odds ratio	LR(+)/LR(-)	9.67	3.49	26.60
Positive predictive value	Pr(A +)	60.4%	45.3%	74.2%
Negative predictive value	Pr(N -)	86.4%	72.6%	94.8%

Die CT-FFR Messung der LAD hat eine Sensitivität von 82.9% und eine Spezifität 66.7%. Zudem beträgt die Accuracy 0.73 mit einem 95% Konfidenzintervall zwischen 0.63 und 0.82.

Im Anschluss findet sich die ROC-Kurve der LAD basierend auf den CT-FFR Werten und den entsprechenden invasiven FFR-Messungen.

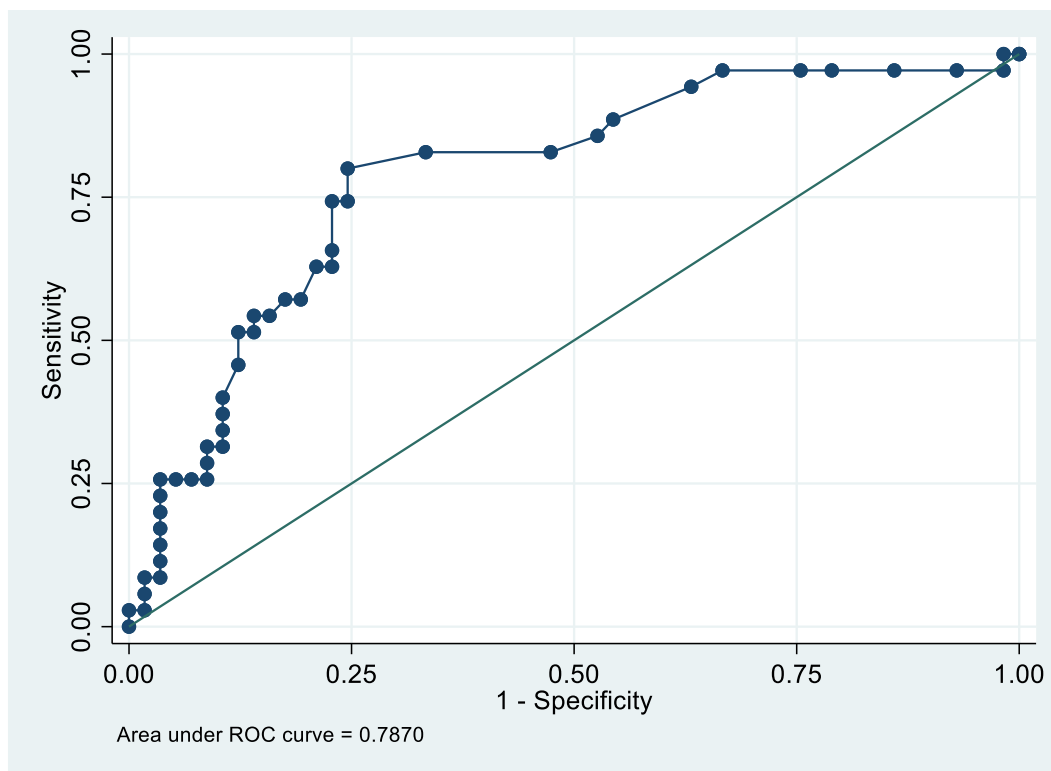


Abbildung 10: ROC-Kurve der CT-FFR in der LAD. Grenzwert der CT-FFR für Ischämie $\leq 0,8$.

Die AUC beträgt 0.79 mit einem 95% Konfidenzintervall zwischen 0.68 und 0.86.

Relative CT-MPI Ergebnisse

Die nächste Vierfeldertafel zeigt die Gegenüberstellung des relativen MBF der LAD gegen die der invasiven FFR-Messung.

Tabelle 14: Vierfeldertafel des relativen MBF in der LAD

Invasive FFR LAD	CT-MPI LAD		Total
	≤0,8	>0,8	
Ischämie	25	10	35
Normal	9	48	57
Total	34	58	92

Tabelle 14 veranschaulicht, dass die CT-MPI Messung im Bereich der LAD 25 von 35 als Ischämie definierten Fällen erkennt. Bei den als normwertig definierten Fällen erkennt sie 58 von 92 Fällen.

Folgend sind die wichtigsten statistischen Erhebungen des relativen MBF im Gefäßbereich der LAD aufgeführt.

Tabelle 15: Diagnostische Genauigkeit des relativen MBF in der LAD

Relativer MBF in der LAD		[95% Confidence Interval]		
Prevalence	Pr(A)	38.0%	28.1%	48.8%
Sensitivity	Pr(+ A)	71.4%	53.7%	85.4%
Specificity	Pr(- N)	84.2%	72.1%	92.5%
ROC area	(Sens. + Spec.)/2	0.78	0.69	0.87
Likelihood ratio (+)	Pr(+ A)/Pr(+ N)	4.52	2.40	8.54
Likelihood ratio (-)	Pr(- A)/Pr(- N)	0.34	0.20	0.58
Odds ratio	LR(+)/LR(-)	13.33	4.85	36.64
Positive predictive value	Pr(A +)	73.5%	55.6%	87.1%
Negative predictive value	Pr(N -)	82.8%	70.6%	91.4%

Die Sensitivität beträgt 71.4% und die Spezifität 84.2%. Die Accuracy beträgt zudem 0.79 mit einem 95% Konfidenzintervall von 0.70 bis 0.87.

Die nächste ROC-Kurve zeigt den relativen MBF der LAD im Verhältnis zu den invasiven FFR-Messungen.

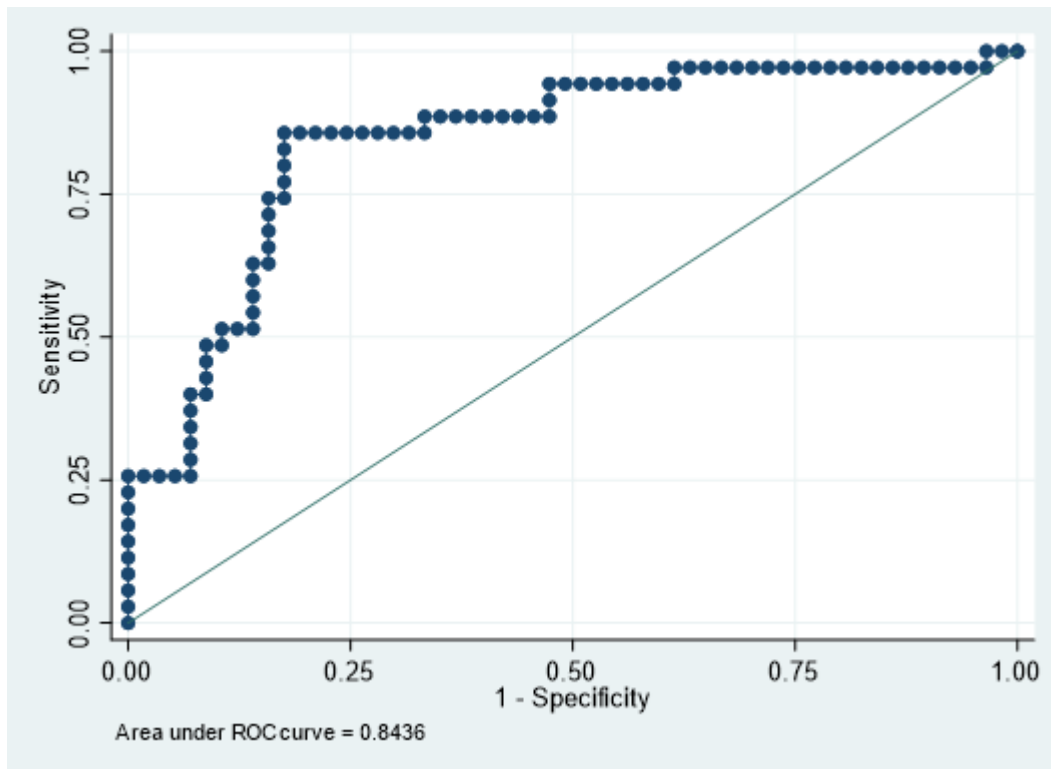


Abbildung 11: ROC-Kurve des relativen MBF in der LAD. Grenzwert der CT-MPI für Ischämie $\leq 0,8$.

Die zugehörige AUC beträgt 0.84 mit einem 95% Konfidenzintervall zwischen 0.76 und 0.91.

ROC-Kurven der CT-FFR und CT-MPI in der LAD

Die nachstehende Abbildung zeigt die ROC-Kurven der CT-FFR und der CT-MPI im Gefäßgebiet der LAD zur Übersicht in einem Schaubild.

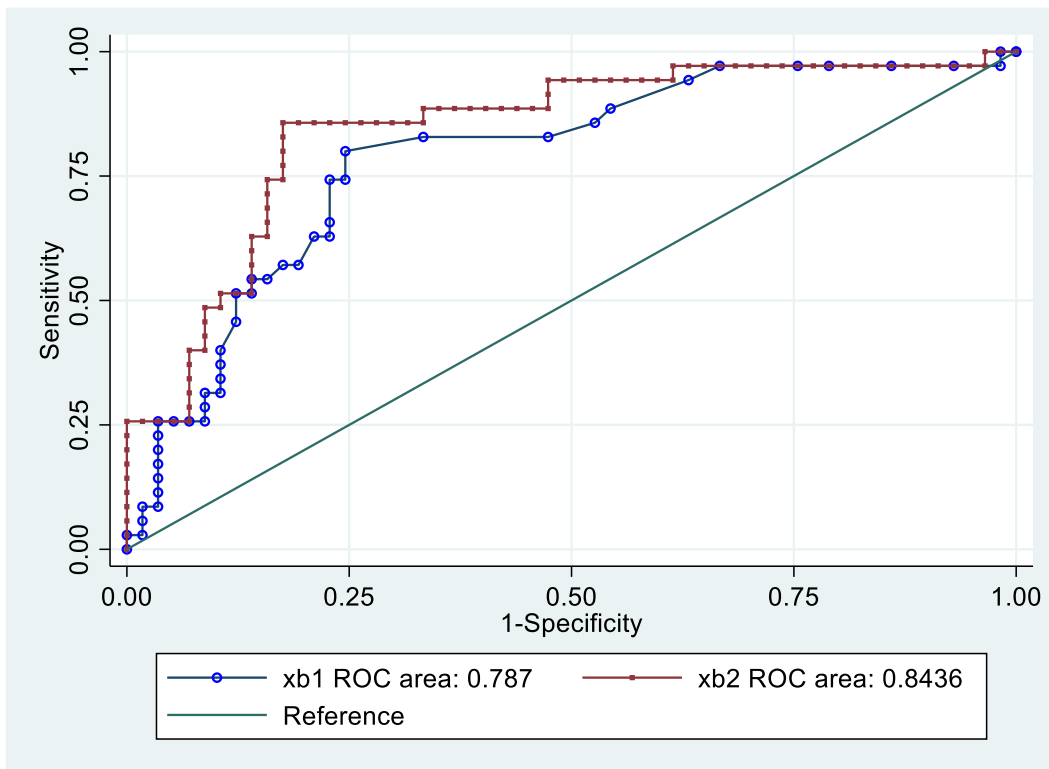


Abbildung 12: ROC-Kurven der CT-FFR und der CT-MPI in der LAD. xb1 = CT-FFR, xb2 = CT-MPI relativ. Grenzwert der CT-FFR/CT-MPI für Ischämie $\leq 0,8$.

Somit zeigt die CT-FFR Messung (82.9%) im Gefäßgebiet der LAD eine höhere Sensitivität als die relative CT-MPI (71.4%). Demgegenüber hat die relative CT-MPI (84.2%) allerdings eine höhere Spezifität als die CT-FFR (66.7%). Zudem ist der AUC-Wert der CT-FFR etwas geringer als der der CT-MPI.

3.1.4 Gefäßebene CX (Circumflex coronary artery)

CT-FFR Ergebnisse

Die Vierfeldertafel zeigt die CT-FFR Ergebnisse der CX (n = 87) in Abhängigkeit der invasiven FFR-Messungen des Goldstandards.

Tabelle 16: Vierfeldertafel der CT-FFR in der CX

Invasive FFR CX	CT-FFR Ergebnis CX		Total
	≤0,8	>0,8	
Ischämie	8	4	12
Normal	6	69	75
Total	14	73	87

Hierbei zeigt sich, dass die CT-FFR Messung bei 8 von 12 Patienten eine Ischämie erkennt, die durch den Goldstandard definiert wurde. Zudem erkennt die CT-FFR im Gefäßgebiet der CX 69 von 75 Normalbefunden.

Die nächste Tabelle zeigt zusammenfassend verschiedene statistische Parameter zur diagnostischen Genauigkeit der CT-FFR Messung in der CX.

Tabelle 17: Diagnostische Genauigkeit der CT-FFR in der CX

CT-FFR in der CX		[95% Confidence Interval]		
Prevalence	Pr(A)	13.8%	7.3%	22.9%
Sensitivity	Pr(+ A)	66.7%	34.9%	90.1%
Specificity	Pr(- N)	92.0%	83.4%	97.0%
ROC area	(Sens. + Spec.)/2	0.79	0.65	0.94
Likelihood ratio (+)	Pr(+ A)/Pr(+ N)	8.33	3.51	19.80
Likelihood ratio (-)	Pr(- A)/Pr(- N)	0.36	0.16	0.81
Odds ratio	LR(+)/LR(-)	23.00	5.58	95.13
Positive predictive value	Pr(A +)	57.1%	28.9%	82.3%
Negative predictive value	Pr(N -)	94.5%	86.6%	98.5%

Es zeigt sich eine Sensitivität von 66.7% und eine Spezifität von 92%. Die Accuracy beträgt 0.89 mit einem 95% Konfidenzintervall von 0.80 bis 0.94.

Anschließend ist die ROC-Kurve basierend auf den CT-FFR Messungen im Gefäßgebiet der CX und den invasiven FFR-Messungen abgebildet.

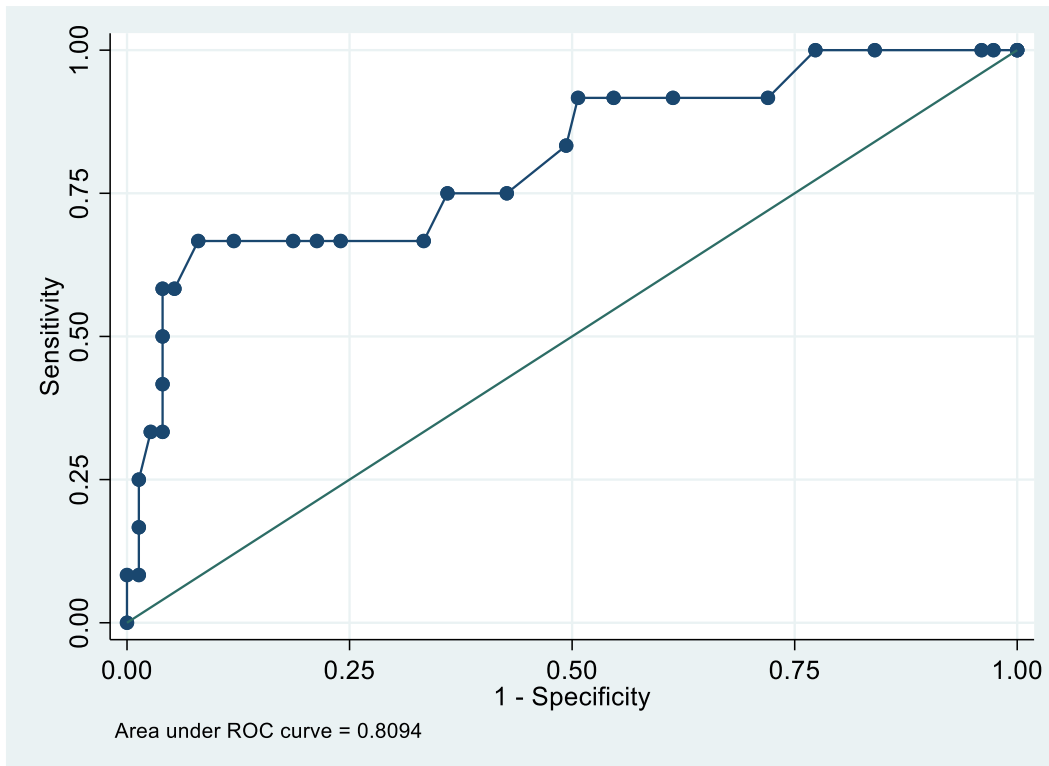


Abbildung 13: ROC-Kurve der CT-FFR in der CX.
Grenzwert der CT-FFR für Ischämie $\leq 0,8$.

Die AUC beträgt 0.81 mit einem 95% Konfidenzintervall von 0.71 bis 0.88.

Relative CT-MPI Ergebnisse

Abschließend wird der relative MBF im Gefäßgebiet der CX betrachtet. Folgend ist die Vierfeldertafel dazu abgebildet.

Tabelle 18: Vierfeldertafel des relativen MBF in der CX

Invasive FFR CX	CT-MPI CX		Total
	$\leq 0,8$	$> 0,8$	
Ischämie	10	2	12
Normal	8	67	75
Total	18	69	87

In Tabelle 18 zeigt sich, dass die CT-MPI im Bereich der CX eine Ischämie in 10 von 12 Fällen erkennt. Ein Normalbefund wird in 69 von 87 detektiert.

Anschließend findet sich die passenden statistischen Parameter der relativen CT-MPI Messungen in der CX in Tabelle 19.

Tabelle 19: Diagnostische Genauigkeit des relativen MBF in der CX

Relativer MBF in der CX		[95% Confidence Interval]		
Prevalence	Pr(A)	13.8%	7.3%	22.9%
Sensitivity	Pr(+ A)	83.3%	51.6%	97.9%
Specificity	Pr(- N)	89.3%	80.1%	95.3%
ROC area	(Sens. + Spec.)/2	0.86	0.75	0.98
Likelihood ratio (+)	Pr(+ A)/Pr(+ N)	7.81	3.87	15.77
Likelihood ratio (-)	Pr(- A)/Pr(- N)	0.19	0.05	0.66
Odds ratio	LR(+)/LR(-)	41.88	8.46	.
Positive predictive value	Pr(A +)	55.6%	30.8%	78.5%
Negative predictive value	Pr(N -)	97.1%	89.9%	99.6%

Die Sensitivität ist 83.3% und die Spezifität 89.3%. Die Accuracy beträgt 0.89 mit einem 95% Konfidenzintervall zwischen 0.80 und 0.94.

Abbildung 14 zeigt die ROC-Kurve des relativen MBF im Gefäßgebiet der CX.

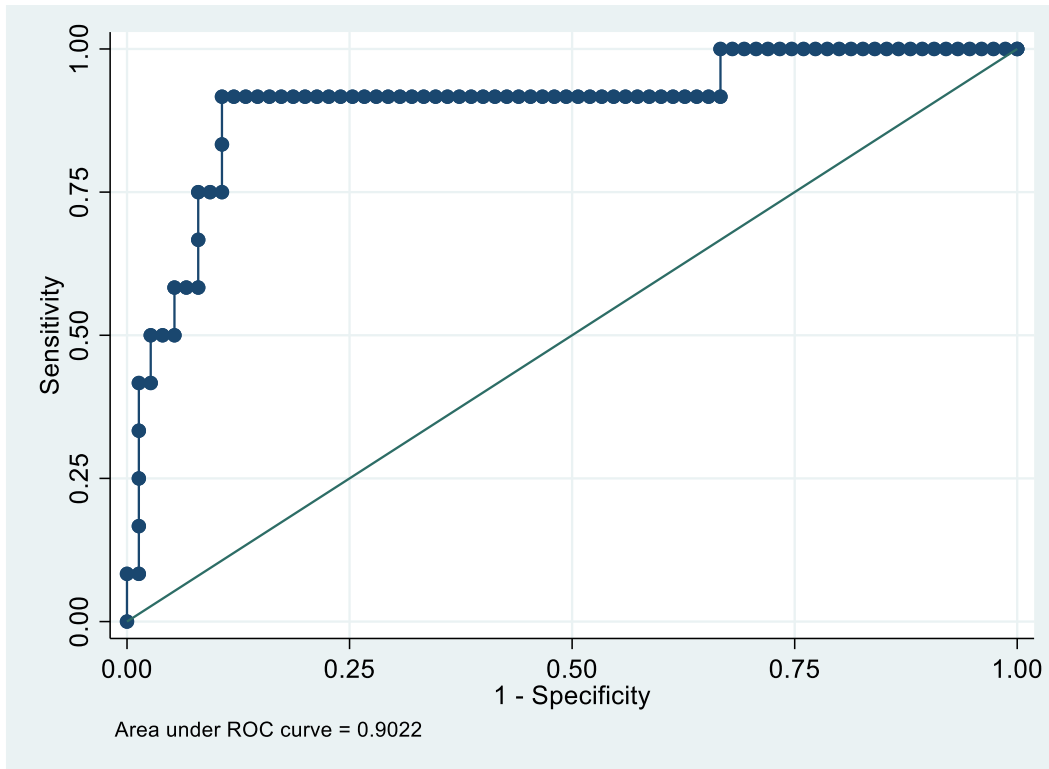


Abbildung 14: ROC-Kurve des relativen MBF in der CX.
Grenzwert der CT-MPI für Ischämie $\leq 0,8$.

Die AUC der ROC-Kurve beträgt 0.90 mit einem 95% Konfidenzintervall von 0.81 bis 0.95.

ROC-Kurven der CT-FFR und CT-MPI in der CX

Die nachstehende Abbildung zeigt die ROC-Kurven der CT-FFR und der CT-MPI im Gefäßgebiet der CX in einem Schaubild.

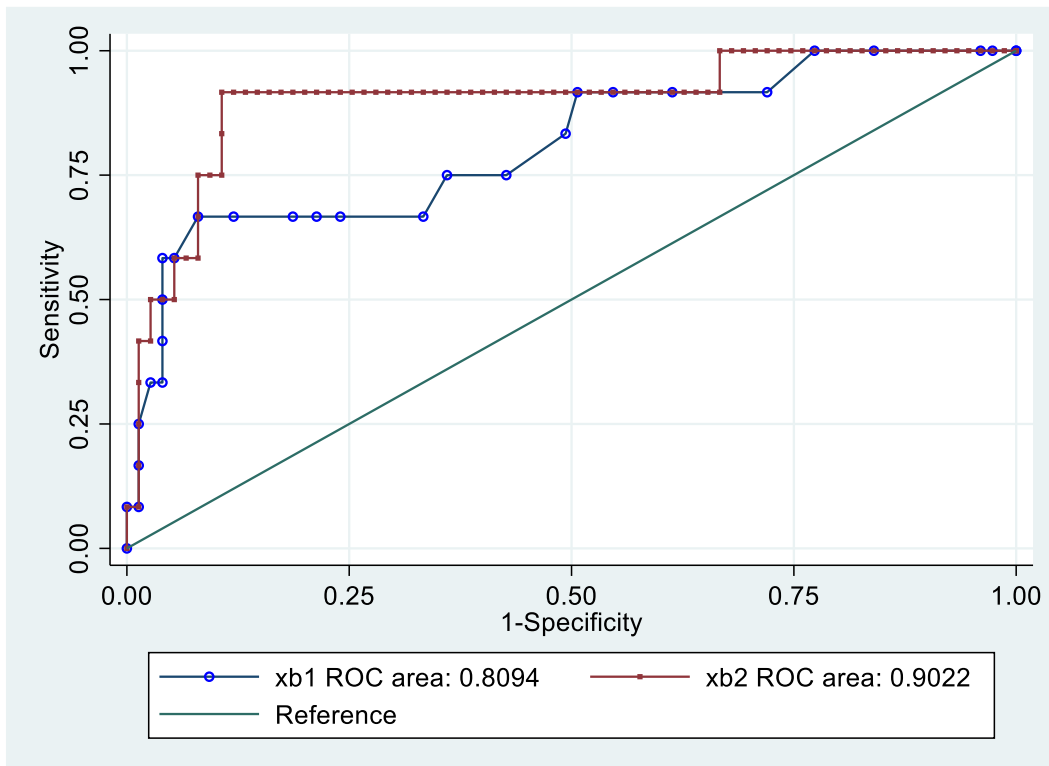


Abbildung 15: ROC-Kurven der CT-FFR und der CT-MPI in der CX. xb1 = CT-FFR, xb2 = CT-MPI relativ. Grenzwert der CT-FFR/CT-MPI für Ischämie $\leq 0,8$.

Zusammenfassend ist die Sensitivität der CT-FFR (66.7%) im Gefäßgebiet der CX deutlich geringer als die der relativen CT-MPI (83.3%). Jedoch ist die Spezifität der CT-FFR (92%) etwas höher als die der CT-MPI (89.3%). Die ROC-Kurven unterscheiden sich deutlich. Folglich hat die CT-MPI einen höheren AUC-Wert.

3.1.5 Gefäßebene Zusammenfassung der RCA, LAD und CX

CT-FFR Ergebnisse

Nachstehend handelt es sich um die Werte der Zusammenfassung aller drei Gefäßterritorien auf n = 266 Gefäße.

Tabelle 20: Vierfeldertafel der CT-FFR auf gesamter Gefäßebene

Invasive FFR	CT-FFR		Total
	≤0,8	>0,8	
Ischämie	48	14	62
Keine Ischämie	36	168	204
Total	84	182	266

Eine durch die invasive FFR-Messung definierte Ischämie lag in 62 Gefäßen vor. Die CT-FFR Messung bewertete dies in 48 Fällen gleich. Allerdings stimmte die Bewertung bei Patienten ohne Ischämiehinweis in der invasiven FFR nur bei 168 von 266 Gefäßen überein.

Daraus ergeben sich folgende Werte für die statistische Genauigkeit. (die einzelnen Werte sind jeweils mit ihrem 95% Konfidenzintervall abgebildet)

Tabelle 21: Diagnostische Genauigkeit der CT-FFR auf gesamter Gefäßebene

CT-FFR auf gesamter Gefäßebene		[95% Confidence Interval]		
Prevalence	Pr(A)	23.3%	18.4%	28.9%
Sensitivity	Pr(+ A)	77.4%	65.0%	87.1%
Specificity	Pr(- N)	82.4%	76.4%	87.3%
ROC area	(Sens. + Spec.)/2	0.80	0.74	0.86
Likelihood ratio (+)	Pr(+ A)/Pr(+ N)	4.39	3.17	6.07
Likelihood ratio (-)	Pr(- A)/Pr(- N)	0.27	0.17	0.44
Odds ratio	LR(+)/LR(-)	16.00	8.02	31.87
Positive predictive value	Pr(A +)	57.1%	45.9%	67.9%
Negative predictive value	Pr(N -)	92.3%	87.4%	95.7%

Bei der Messung der CT-FFR zeigt sich eine Sensitivität von 77.4% und eine Spezifität von 82.4%.

Abbildung 16 zeigt die ROC-Kurve der CT-FFR auf Gefäßebene.

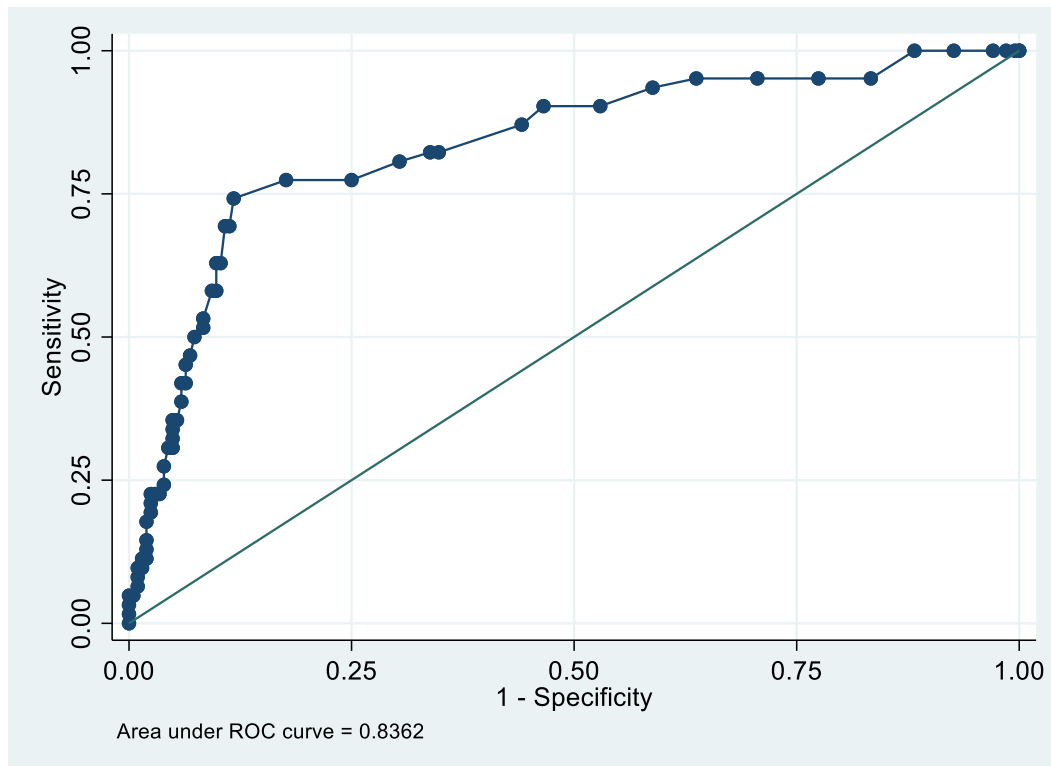


Abbildung 16: ROC-Kurve der CT-FFR auf gesamter Gefäßebene. Grenzwert der CT-FFR für Ischämie $\leq 0,8$.

Die AUC ist 0.84 mit einem 95% Konfidenzintervall zwischen 0.78 und 0.88.

Relative CT-MPI Ergebnisse

Tabelle 22: Vierfeldertafel des relativen MBF auf gesamter Gefäßebene

Invasive FFR	CT-MPI		Total
	≤0,8	>0,8	
Ischämie	47	15	62
Keine Ischämie	25	179	204
Total	72	194	266

Die CT-MPI detektiert bei 47 von 62 Koronargefäßen mit invasiver FFR $\leq 0,8$ ebenfalls eine Ischämie. Zudem erkennt die Technik 194 von 266 Gefäße ohne durchblutungsrelevante invasive FFR-Veränderungen.

Folgend findet sich ein Überblick der wichtigsten statistischen Parameter jeweils mit ihrem 95% Konfidenzintervall.

Tabelle 23: Diagnostische Genauigkeit des relativen MBF auf gesamter Gefäßebene

Relativer MBF auf gesamter Gefäßebene		[95% Confidence Interval]		
Prevalence	Pr(A)	23.3%	18.4%	28.9%
Sensitivity	Pr(+ A)	75.8%	63.3%	85.8%
Specificity	Pr(- N)	87.7%	82.4%	91.9%
ROC area	(Sens. + Spec.)/2	0.82	0.76	0.88
Likelihood ratio (+)	Pr(+ A)/Pr(+ N)	6.19	4.17	9.17
Likelihood ratio (-)	Pr(- A)/Pr(- N)	0.28	0.18	0.43
Odds ratio	LR(+)/LR(-)	22.43	11.01	45.68
Positive predictive value	Pr(A +)	65.3%	53.1%	76.1%
Negative predictive value	Pr(N -)	92.3%	87.6%	95.6%

Bei der Messung des relativen MBF zeigt sich eine Sensitivität von 75.8% und eine Spezifität von 87.7%. Die Accuracy beträgt 0.85 mit einem 95% Konfidenzintervall von 0.80 bis 0.89.

In der nächsten Abbildung ist die ROC-Kurve basierend auf dem relativen MBF aller Gefäße und der invasiven FFR-Messung zu sehen.

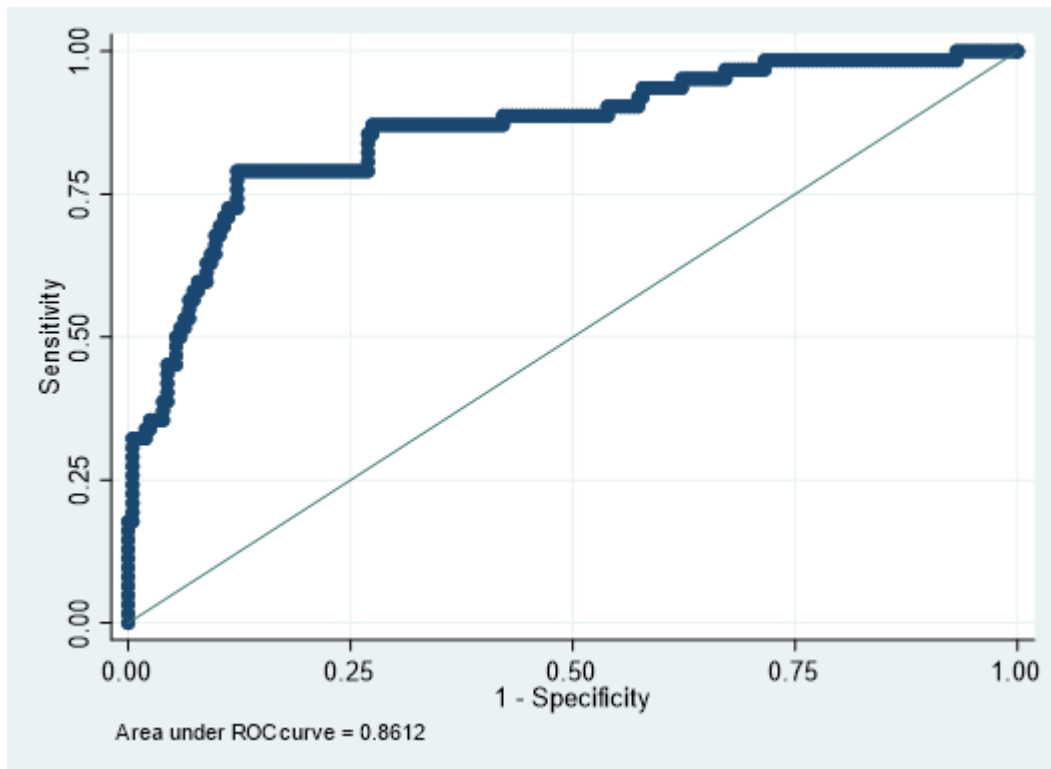


Abbildung 17: ROC-Kurve des relativen MBF auf gesamter Gefäßebene. Grenzwert der CT-MPI für Ischämie $\leq 0,8$.

Die AUC ist 0.86 mit einem 95% Konfidenzintervall zwischen 0.81 und 0.90.

3.2 Vergleich CT-FFR und CT-MPI

Abschließend werden im folgenden Abschnitt die ROC-Kurven genauer gesagt die dazugehörigen AUC-Ergebnisse der CT-FFR und der CT-MPI gegenübergestellt und miteinander verglichen.

Tabelle 24 zeigt den Vergleich der AUC-Ergebnisse der CT-FFR gegen die der CT-MPI. Sowie den statistischen Test von DeLong, DeLong und Clarke-Pearson.²⁹

Tabelle 24: Vergleich der AUC-Ergebnisse der CT-FFR und der CT-MPI

	Gefäßebene				Patientenebene
	Aggregiert	RCA	LAD	CX	
n	266	87	92	87	102
CT-FFR					
AUC estimate	0,8362	0,8444	0,787	0,8094	0.7286
sd AUC estimate	0,031	0,0662	0,0497	0,0765	0.0527
MPI (Relativ)					
AUC estimate	0,8612	0,8769	0,8436	0,9022	0.8237
sd AUC estimate	0,029	0,0601	0,0438	0,0558	0.0411
Tests auf AUC-Unterschied nach DeLong, DeLong, Clarke-Pearson					
MPI Relativ vs. CT-FFR	n.sig., p>0,5	n.sig., p>0,4	n.sig., p>0,3	n.sig., p>0,3	n.sig., p=0.09

Die explorative Datenanalyse zeigt, dass die AUC-Werte des CT-FFR-Verfahrens sowohl auf Patientenebene als auch auf Gefäßebene unterhalb der AUC-Werte des MPI-Verfahrens liegen. Bei der Zusammenfassung aller Messpunkte und bei den RCA-Messpunkten ist der Unterschied geringer als bei den Messpunkten der LAD- und CX-Gefäßbereiche.

Die CT-FFR Messung allein schneidet im Gefäßgebiet der RCA gefolgt von der CX am besten ab. Wohingegen die CT-MPI ihre besten Ergebnisse im Bereich der CX erzielt. Im Gefäßgebiet der LAD haben beide Verfahren ihre niedrigsten AUC-Werte.

Der statistische Vergleich der Schätzungen für die Area under Curve (AUC) durch das Verfahren von DeLong, DeLong und Clarke-Pearson²⁹ führt in keinem der betrachteten Fälle zu einem signifikanten Ergebnis. Im Falle der Einzelbetrachtungen der Gefäßbereiche RCA, LAD und CX ist die Zahl der Beobachtungen (und damit die Power des Tests) mit $n < 100$ eher gering. Bei der aggregierten Betrachtung aller Gefäßbereiche ist die fehlende Signifikanz auch auf den geringen Unterschied zurückzuführen.

Zusammenfassend kann durch die fehlende Signifikanz im statistischen Vergleich darauf geschlossen werden, dass nur bei rein deskriptiver Interpretation die CT-MPI einen Vorteil gegenüber der CT-FFR hat.

4 Diskussion

4.1 CT-FFR im Vergleich zum Goldstandard der invasiven FFR

Mehrere Studien haben gezeigt, dass die Messung der CT-FFR eine vielversprechende Korrelation mit der invasiven FFR-Messung aufweist und daher als praktikabel angesehen werden kann.^{13,14} In diesen Studien wurde eine „Offsite“ Software (HeartFlow®, HeartFlow Inc., Redwood, CA, USA) verwendet, die auf der Numerischen Strömungsmechanik-Technik (Computational Fluid Dynamics) beruht.³⁴ Die für die Durchführung des Verfahrens erforderliche Rechnerleistung bedingt den Versand der CT-Bilder, wodurch sich das Verfahren in seiner Alltagstauglichkeit einschränkt. Weitere Einschränkungen ergeben sich durch die mit dem Verfahren verbundenen Kosten sowie den Aspekt des Datenschutzes. Daher werden gegenwärtig alternative Methoden zur CT-FFR-Berechnung sowie alternative Verfahren zur Ischämiediagnostik im CT, wie beispielsweise die Myokardperfusion, evaluiert, welche die Möglichkeit einer Onsite-Analyse bieten.

Die hier vorgestellte Analyse befasst sich deshalb mit dem Vergleich der diagnostischen Genauigkeit eines auf maschinellem Lernen basierten neuen Verfahrens zur CT-FFR Berechnung (Syngo.via Frontier CT cFFR Programm (Version 3.5), Siemens Healthineers) mit einem ebenfalls neuen Verfahren zur Beurteilung der myokardialen Perfusion (Syngo.CT Myocardial Perfusion, Siemens Healthineers). Beide Verfahren wurden in Vergleich zum validierten Referenzstandard einer invasiven FFR-Messung gesetzt.

Bei Messungen an 102 Patienten zeigte die Verwendung der FFR-CT „Onsite“ Software auf Patientenebene eine Sensitivität von 81.3% (KI: 67.4- 91.1) und eine Spezifität von 59.3% (KI: 45.0-72.4) sowie die Verwendung der myokardialen Perfusionsanalyse auf Patientenebene eine Sensitivität von 89.6% (KI: 77.3-96.5) und eine Spezifität von 68.5% (KI: 54.4-80.5).

Im Vergleich zur vorliegenden CT-FFR Analyse zeigt die HeartFlow® „Offline“-Software eine höhere Sensitivität (92.6%, KI: 82.1–97.9) und Spezifität (81.6%,

KI: 68.0–91.2) in der DISCOVER-FLOW Studie.¹³ Die NXT-Studie¹⁴ ordnet sich mit einer Sensitivität von 86% (KI: 77–92) und Spezifität von 79% (KI: 72–84) zwischen der DISCOVER-FLOW Studie und der vorliegenden Analyse ein. Somit zeigt sich vor allem bezogen auf die Spezifität ein deutlicher Unterschied zwischen der Methode von Siemens vor Ort (onsite) und der ausgelagerten Methode (offsite) der Firma HeartFlow®.

Allerdings ist das ausgelagerte Verfahren durch die komplexeren Rechenleistungen deutlich zeitaufwendiger.¹⁷

Aus den genannten Gründen wurde eine Studie (n=116) zur Evaluation der CT-FFR durchgeführt, welche ebenfalls auf der numerischen Strömungsmechanik-Technik basiert. Diese kann jedoch vor Ort eingesetzt werden. Der Referenzstandard wurde auch hier durch die invasive FFR-Messung vorgegeben. Die erhobene Sensitivität mit 87.5% (KI: 78.2-93.8) ähnelt die der DISCOVER-FLOW und NXT-Studie, allerdings ist die Spezifität mit 65.1% (KI: 55.4-74.0) deutlich reduziert analog zu der vorliegenden Analyse.³⁵

Zusätzlich gibt es neuere Studien^{17,36}, die auch wie die hier verwendete Software auf maschinellem Lernen beruhen und vor Ort mit einer gängigen Computerhardware funktioniert. In einer Multicenter-Studie aus dem Jahr 2018 (n=351) zeigt sich, dass die auf maschinellem Lernen beruhende CT-FFR, die Leistung der CTA durch die korrekte Reklassifizierung hämodynamisch nicht signifikanter Stenosen verbessert und ebenso gut abschneidet wie die auf der numerischen Strömungsmechanik-Technik basierenden CT-FFR. Die Ergebnisse der beiden CT-FFR-Techniken weisen eine AUC von 0,84 auf. Die Messungen wurden in 525 Gefäßen durchgeführt und gegenüber der invasiven FFR validiert. Dabei wurde ein Grenzwert von $\leq 0,80$ für hämodynamisch relevante Stenosen angewendet.¹⁷ Die vorliegende Analyse erlaubt ebenfalls die Berechnung einer AUC von 0,84, welche sich auf die Zusammenfassung aller CT-FFR-Messergebnisse zu einem Gesamturteil auf Gefäßebene (n=266) stützt. Auf Patientenebene (n=102) zeigt sich eine AUC von 0,73.

Zusammenfassend zeigt sich, dass die diagnostische Genauigkeit der CT-FFR in verschiedenen Studien im Vergleich zum Goldstandard variiert.

Es besteht jedoch der Konsens, dass die CT-FFR zusätzlich zur konventionell beurteilten CCTA einen klinischen Zugewinn durch Erhöhung der Spezifität und des positiven prädiktiven Werts hat. Die CCTA ermöglicht zwar den effektiven Ausschluss einer KHK in Bevölkerungsgruppen mit einer geringeren Prävalenz, doch erlaubt die Technik keine genaue Interpretation der hämodynamischen Relevanz der Stenosen.^{13,14,17,37} Die Anwendung der CT-FFR in Verbindung mit der CCTA kann somit unnötige invasive Verfahren bei hoher Patientensicherheit vermeiden.¹⁷ Die multizentrische, randomisierte, kontrollierte TARGET-Studie aus dem Jahr 2023 und die FORECAST-Studie aus dem Jahr 2021 bestätigten dieses Ergebnis. Allerdings führte die Anwendung der CT-FFR nur zu einer Reduktion der invasiven Koronarangiographien, nicht aber zu einer Reduktion der koronaren Revaskularisationen.^{26,27}

Darüber hinaus bietet die CT-FFR den Vorteil die FFR-Messung über den gesamten Gefäßbaum zu erheben. Im Gegensatz dazu sind Informationen über die invasiv gemessene FFR nur in Gefäßen verfügbar, die mit dem Druckdraht untersucht wurden, was in der Regel, während der invasiven Koronarangiographie nach dem Ermessen der Interventionalisten entschieden wird.³⁸

4.2 Grenzwert CT-FFR

Um den verwendeten Grenzwert der CT-FFR zu überprüfen, wurde zusätzlich der Youden-Index (Tabelle 6) berechnet. Der optimale Wert in der vorliegenden Analyse liegt bei einem Grenzwert von 0,79. Zudem zeigt sich ein deutlicher Sprung in der Spezifität beim Übergang des Grenzwerts von 0,81 auf 0,8. Allerdings verbleibt bei der exakten Bestimmung des Grenzwerts eine statistische Unsicherheit durch den geringen Stichprobenumfang (n=102).

In der Literatur zeigt sich, dass ein poststenotischer CT-FFR Wert kleiner oder gleich 0,8 auf eine mögliche hämodynamisch relevante Koronarstenose hinweist.^{13,14,20,39} Dagegen haben symptomatische Patienten mit einer

moderaten koronaren Herzkrankheit (KHK), die durch eine CT-Angiographie und einen CT-FFR-Wert von mehr als 0,8 nachgewiesen wurde, eine günstige Prognose, wenn auf eine invasive Angiographie zunächst verzichtet wird.^{40–42} Eine dichotome Verwendung (Ischämie vs. keine Ischämie) des FFR-CT Grenzwerts wurde zudem in weiteren Studien hinterfragt, da aus der Literatur bekannt ist, dass Patienten den größten Nutzen einer Revaskularisation bei hohem Druckverlust haben.^{33,43} Deshalb wird auch empfohlen Werte $>0,80$ als normal und Werte $\leq 0,75$ als pathologisch anzusehen. Es gibt mehrere Faktoren, die für die Verwendung dieses Graubereichs sprechen. In erster Linie ist es relevant, dass die FFR-CT Werte etwas niedriger als die gemessene invasiven FFR-Werte ausfallen (Abweichung zwischen 0,03 und 0,05).^{14,39} Zudem besteht bei Patienten mit FFR-CT Werten kleiner oder gleich 0,8 eine abgestufte Korrelation zwischen FFR-CT und invasiv gemessener FFR. Dabei besteht die höchste CT-FFR Unsicherheit im Bereich zwischen 0,76 und 0,8 und die höchste Übereinstimmung bei Werten kleiner oder gleich 0,75.⁴⁰

In der vorliegenden Analyse wurde der Grenzwert angelehnt an die Literatur und die invasive FFR-Messung auf ≤ 0.8 festgelegt.

4.3 Diagnostische Leistung CT-FFR im Vergleich zur CT-MPI

Zusätzlich zur bereits diskutierten CT-FFR ermöglicht auch die CT-MPI eine ergänzende Funktionsdiagnostik zur anatomischen Bildgebung. Es konnte bereits in mehreren Studien gezeigt werden, dass beide Methoden die Spezifität im Vergleich zur CTA als Basisdiagnostik des chronischen Koronarsyndroms erhöhen.^{17,44,45}

Dies konnte auch in der multizentrischen SPECIFIC-Studie gezeigt werden, die die Grundlage für diese Arbeit bildete. Die wichtigsten Ergebnisse waren, dass die koronare CTA in Kombination mit der dynamischen CT-MPI hämodynamisch signifikante KHK im Vergleich zu invasiven FFR identifizierte. Darüber hinaus erhöhte sich die Gesamtgenauigkeit im Vergleich zur CCTA allein, insbesondere

bei Gefäßen mit moderatem angiographischem Stenosegrad. Ferner sind in dieser Studie absolute und relative MBF-Werte gleich gut geeignet Gebiete mit funktionell signifikanter KHK zu unterscheiden, ohne dass einer der beiden Werte einen diagnostischen Vorteil bietet.³

Ein weiterer Vorteil der CT-MPI ist, dass durch die direkte Messung des myokardialen Blutflusses nicht nur Stenose-spezifische Ischämien, sondern auch mikrozirkulatorische Störungen erkannt werden können.⁴⁶ Durch die Integration der CT-MPI wird der diagnostische Prozess jedoch komplexer und zeitaufwändiger, was zu einer höheren Strahlenexposition führt.⁴⁴

Es ist wichtig, in der Literatur zwischen CT-MPI-Studien zu unterscheiden, die auf dynamischen oder statischen Verfahren beruhen, da die Strahlenexposition zwischen den beiden Verfahren variiert, wobei die dynamische CT-MPI eine höhere Strahlenexposition aufweist als die statische CT-MPI. Zudem beruht die dynamische CT-MPI auf anspruchsvolleren Bildakquisitionsprotokollen und komplexeren Analysetechniken.^{19,47}

Die vorliegenden Messungen an 102 Patienten zeigten unter Verwendung der dynamischen myokardialen Perfusionsanalyse im Vergleich zu invasiven FFR auf Patientenebene eine Sensitivität von 89.6% (KI: 77.3-96.5), eine Spezifität von 68.5% (KI: 54.4-80.5) und eine AUC von 0.82. Als Parameter der Analyse gilt analog zur SPECIFIC-Studie der relative myokardiale Blutfluss.

Die Studie aus dem Jahr 2017 von Rossi et al. verwendete wie in der vorliegenden Analyse die dynamische CT-MPI und die invasive FFR-Messung als Referenzstandard. Es zeigte sich bezogen auf den relativen MBF bei n=286 Gefäßterritorien eine AUC von 0.90 (KI: 0.85–0.95), eine Sensitivität von 87.5% (78.7–93.0) und eine Spezifität von 83.6% (KI 78.1–88).⁴⁸ Im Vergleich dazu zeigt die hier vorliegende Analyse auf aggregierter Gefäßebene mit n=266 eine niedrigere AUC von 0,86 und eine niedrigere Sensitivität von 75,8% (KI: 63,3-85,8). Jedoch ist die Spezifität mit 87.7% (KI: 82.4-91.9) höher.

Im statistischen Vergleich der CT-FFR und der CT-MPI zeigt die vorliegende Analyse keinen signifikanten Unterschied sowohl auf Patienten- als auch auf

Gefäßebene. Die rein deskriptive Interpretation zeigt jedoch einen Vorteil der dynamischen CT-MPI gegenüber der CT-FFR.

Die Studie von Coenen et al. (2017) zeigt, dass sowohl CT-MPI als auch CT-FFR funktionell relevante KHKs mit vergleichbarer Genauigkeit identifizieren. Die Studie wurde ebenfalls mit einer dynamischen CT-MPI durchgeführt und durch den Goldstandard der invasiven Messung validiert. Mit einer Sensitivität von 73% (KI: 61-86) und einer Spezifität von 68% (KI: 56-80) liegen die Ergebnisse etwas niedriger als in der vorliegenden Analyse (Sensitivität auf Patientenebene 89,6%, KI: 77,3-96,5. Spezifität 68,5%, KI: 54,4-80,5.). Die CT-FFR ist mit einer Sensitivität von 82% (KI: 72-92) und einer Spezifität von 60% (KI: 48-72) nahezu identisch zur vorliegenden Analyse. Auch hier zeigt sich die leichte Überlegenheit der CT-MPI gegenüber der CT-FFR.⁴⁹

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist, dass die Verfahren nicht nur als konkurrierende, sondern als sich ergänzende Methoden betrachtet werden können. Diese Frage war bereits Gegenstand in einer Reihe von Studien.^{37,49,50} In der erweiterten Post-Hoc Analyse der SPECIFIC Studie, worin die Daten dieser Arbeit aufgenommen wurden, wurde durch die Kombination beider Methoden die höchste Genauigkeit auf Patientenebene mit 88% erreicht.³⁷ Um die Spezifität insbesondere für verkalkte Plaquestenosen zu gewährleisten, wurden in dieser Studie Koronarläsionen mit einer CT-FFR $\leq 0,8$ in der CCTA erneut auf Verkalkungen untersucht. Bei überwiegend verkalkten Stenosen wurden die CT-MPI-Ergebnisse als Ersatz für die CT-FFR für das betreffende Gefäßgebiet herangezogen. Bei überwiegend nicht kalzifizierten Plaques und kalzifizierten Stenosen mit einer CT-FFR $> 0,8$ hatte die CT-FFR Vorrang vor der CT-MPI.³⁷

In der oben erwähnten Studie von Coenen et al. wurde der gleiche Ansatz verfolgt. Dort wurde ebenfalls gezeigt, dass die CT-FFR und die dynamische CT-MPI sich ergänzende Informationen liefern und dass die integrierte Interpretation die diagnostische Leistung signifikant verbessert. Da die CT-FFR keine zusätzlichen Tests erfordert und eine routinemäßige Anwendung beider Techniken in der klinischen Praxis unwahrscheinlich ist, wurde in dieser Studie ein diagnostisches Vorgehen simuliert, bei dem zunächst die CT-FFR und erst

bei einem intermediären CT-FFR-Ergebnis die CT-MPI durchgeführt wird. Der selektive Einsatz der CT-MPI verbesserte die hämodynamische Klassifikation bei intermediären CT-FFR-Ergebnissen (0,74 bis 0,85).⁴⁹

Ein weiteres diagnostisches Vorgehen wurde in einer ähnlichen Studie simuliert. Eine nicht-obstruktive KHK in der CCTA wurde unabhängig von den Ergebnissen des Funktionstests als negativ eingestuft. Eine obstruktive KHK in der CCTA mit einer FFR-CT >0,8 wurde unabhängig von den Ergebnissen der CT-MPI als negativ eingestuft; eine obstruktive KHK mit einer FFR-CT <0,7 wurde unabhängig von den Ergebnissen der CT-MPI als positiv eingestuft; und eine obstruktive KHK mit einer FFR-CT zwischen 0,7 und 0,8 wurde nur im Falle einer pathologischen CT-MPI als positiv eingestuft. Auch in diesem Fall konnte durch die Kombination beider Verfahren eine zusätzliche diagnostische Genauigkeit erzielt werden.⁵⁰

Zusammenfassend zeigt sich somit, dass die diagnostische Genauigkeit der CT-MPI, wie auch der CT-FFR, in verschiedenen Studien im Vergleich zum Goldstandard variiert. Beide Methoden erhöhen jedoch die Spezifität im Vergleich zur CCTA allein, sowohl allein als auch in Kombination. Weiterhin ist zu beachten, dass sich in der Literatur zur CT-MPI nur vermehrt Studien mit kleinen Fallzahlen finden und unterschiedliche Techniken zur myokardialen Perfusionsbildgebung verwendet werden. Für eine genauere Evaluation sind weitere randomisierte multizentrische Studien mit einem standardisierten Vorgehen und validiertem Grenzwert oder sogar klinische Endpunktstudien nötig.

4.4 Limitationen

Die vorliegende Arbeit ist mit einigen Einschränkungen behaftet, weshalb eine Interpretation der Ergebnisse im Kontext dieser Arbeit unerlässlich ist.

In die Analyse wurden ausschließlich Patienten mit klinischem Verdacht auf oder mit bekannter koronarer Herzkrankheit und Indikation zur invasiven Angiographie eingeschlossen. Als Ausschlusskriterien galten eine hämodynamisch instabile

kardiale Situation, ein Zustand nach Myokardinfarkt oder aortokoronarer Bypass-Operation sowie das Vorhandensein von Schrittmachern. Dies kann zu einer Verzerrung der Stichprobe führen, weshalb die Ergebnisse nur bei Patienten mit gleicher Prävalenz einer funktionell signifikanten KHK angewendet werden sollten.

Ferner waren die CT-Angiographiebilder teilweise nicht von ausreichender Qualität, dadurch konnte der CT-FFR Wert durch die Software nicht berechnet werden. Frühere Studien haben den Zusammenhang zwischen Bildqualität und CT-FFR-Diagnoseleistung schon untersucht und zeigten, dass sich Stufenartefakte negativ auf die CT-FFR-Leistung auswirken.^{35,51}

Der CT-FFR-Wert des am stärksten betroffenen Koronarastes wurde für den Vergleich mit der invasiven FFR und CT-MPI pro Gebiet verwendet. Die Testergebnisse beider FFR-Bestimmungen wurden binär (Ischämie vs. keine Ischämie) angegeben. Folgend wurde eine exakte Korrelation der einzelnen Werte nicht durchgeführt, da eine Übereinstimmung der Messorte der invasiven FFR und der CT-FFR nicht erhoben werden konnte. Dies ist zu beachten, da sowohl bei der invasiven FFR als auch bei der CT-FFR die distalen Werte in einem bestimmten Gefäß den kumulativen Druckabfall und die Auswirkungen der gesamten Erkrankung proximal zum Messort widerspiegeln. Ferner zeigt die Studie von Gassenmaier et al., dass selbst bei hochtrainierten Sportlern mit fehlender Koronararteriosklerose pathologische CT-FFR Werte $\leq 0,8$ in distalen Koronararteriensegmenten bei mehr als einem Drittel der Fälle auftreten. Dies führt zu einer Einschränkung der Validität der hämodynamischen Bewertung in diesen Bereichen, da der Effekt lediglich bis zu einem gewissen Grad durch kleine Gefäßdurchmesser erklärbar ist.⁵²

In dieser Arbeit wird davon ausgegangen, dass der relative MBF ein robusterer Parameter für die Interpretation der dynamischen CT-MPI in der klinischen Praxis ist als der absolute MBF. Der relative MBF wird dabei auf Grundlage des absoluten MBF berechnet.³ Diese Werte sollten jedoch weiter kritisch betrachtet werden, da sie zum Teil mit Unterschieden bei den Patientenmerkmalen, technischen Faktoren im Zusammenhang mit der Bildqualität, der Modellierung

der Kontrastmittelkinetik, der zeitlichen Auflösung der Aufnahme und der Flussrate der Kontrastmittelinjektion zusammenhängen könnten. Bisher ist noch kein definitiver Cut-off-Wert der Stress-MBF für die Erkennung einer signifikanten KHK festgelegt. Aus diesem Grund sind große Datenbanken mit normalen Perfusionswerten, die verschiedene Scan-Protokolle umfassen, äußerst wünschenswert.

Sowohl die CT-FFR- als auch die CT-MPI-Programme erfassen ihre Daten nicht vollständig autonom; vielmehr erfolgt eine Anpassung durch geschultes Personal. Dies stellt eine potenzielle Fehlerquelle dar. Es ist somit von größter Bedeutung, dass die Anwendung und Interpretation der CT-FFR- und CT-MPI-Verfahren durch Fachkräfte mit umfassender klinischer Ausbildung und praktischer Erfahrung in der Handhabung dieser Technologien durchgeführt wird. Vor diesem Hintergrund sind zusätzliche Studien erforderlich, um zu untersuchen, ob unterschiedliche Anwender aus den Programmen vergleichbare Ergebnisse erzielen und einen einheitlichen Konsens in der Bewertung erreichen.

4.5 Ausblick

Die Ergebnisse der CT-FFR und CT-MPI sollten immer im klinischen Kontext betrachtet werden, wobei die Symptomatik des Patienten und bestehende Begleiterkrankungen berücksichtigt werden müssen. Zur Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit wird empfohlen, funktionelle Verfahren wie CT-FFR und CT-MPI in der Diagnostik zu kombinieren.

Es ist entscheidend zu verstehen, dass die CT-FFR eine mathematisch abgeleitete Analyse ist, die auf Modellen zur Schätzung von Fluss und Druck basiert, anstatt direkte Messungen vorzunehmen. Daher sollten die CT-FFR-Ergebnisse nicht als direkte Beweise für Ischämie gewertet werden, sondern vielmehr als Indikatoren für eine niedrige, grenzwertige oder hohe Wahrscheinlichkeit einer hämodynamischen Signifikanz. Diese differenzierte

Interpretation unterstützt die klinische Entscheidungsfindung und optimiert die Patientenversorgung. Entsprechendes gilt für die CT-MPI.

Beide Methoden stellen zusammenfassend in Kombination mit der CCTA eine vielversprechende Methode zur Erfassung und Bewertung einer KHK bei V.a. ein chronisches Koronarsyndrom dar, da sie in einem singulären, einzeitigen, nicht-invasiven Verfahren Anatomie- und Funktionsdiagnostik vereint. Wie zuvor dargestellt zeigen mehrere Studien, dass die FFR-CT und die CT-MPI im Vergleich zur CCTA eine bessere diagnostische Genauigkeit besitzt und somit die CCTA sinnvoll ergänzen. Durch die erhöhte Spezifität beider Verfahren können somit grundsätzlich möglicherweise überflüssige nachfolgende invasive Untersuchungen vermieden werden. Damit könnten die erprobten Funktionsdiagnostiken, die in Ergänzung zur CCTA selektiv unklare mittelgradige Stenosen evaluieren können, der zukünftige Gatekeeper der invasiven Koronardiagnostik werden, auch wenn eine anatomische Stenosierung nachgewiesen wird. Jedoch ist die Anzahl an Studien, die mit dem klinisch validierten Referenzstandard, nämlich der invasiven FFR-Messung vergleichen und die in ihnen eingeschlossene Patientenzahl, noch gering.

Im Hinblick auf die klinischen Konsequenzen sind weitere größere multizentrische und randomisierte Vergleichsstudien an einem unselektionierten Patientenkollektiv oder und sogar klinische Endpunktstudien zu fordern. Parallel muss zur systematischen klinischen Etablierung der FFR-CT und der CT-MPI der zeitliche Aufwand, die benötigte Rechenleistung und die verwendete Strahlendosis verringert werden, um die Methode in der klinischen Routine machbar einsetzbar und bezahlbar zu machen. Somit sollten die Verfahren technisch weiterentwickelt und ein diagnostischer Standard hinsichtlich des Ablaufs und der Grenzwerte etabliert werden.

Die potenzielle Rolle für Patienten mit akutem Brustschmerz lässt sich noch weniger gut einschätzen, hier sind weitere Studien zu erwarten.

5 Zusammenfassung

Die koronare Herzerkrankung zählt zu den weltweit häufigsten Todesursachen, doch eine frühzeitige Diagnostik und Therapie kann Prognose und Symptome deutlich verbessern. Neue Methoden wie die CCTA mit CT-FFR-Bestimmung und die CT-MPI ermöglichen eine nichtinvasive anatomische und funktionelle Bewertung von Koronarstenosen. Da der Nachweis hämodynamisch relevanter Stenosen essenziell für die Planung revaskularisierender Maßnahmen ist, stehen verschiedene nichtinvasive Tests mit unterschiedlicher Genauigkeit zur Verfügung. In den letzten Jahren hat die invasive FFR-Messung die Diameterstenose als Referenzstandard abgelöst, weshalb die Suche nach einer zuverlässigen nichtinvasiven Alternative Gegenstand aktueller Forschung ist.

Diese Dissertation analysiert post-hoc Daten der prospektiven, multizentrischen SPECIFIC-Studie, die die diagnostische Genauigkeit der dynamischen CT-MPI im Vergleich zur invasiven fraktionellen Flussreserve evaluierte. Für die jetzige Analyse wurden CT-FFR-Werte mithilfe des syngo.via Frontier CT cFFR-Programms auf Grundlage der CCTA berechnet, mit dem Goldstandard der invasiven FFR-Messungen validiert und den CT-MPI Werten gegenübergestellt. Von 132 Patienten blieben nach Ausschluss von 30 Patienten wegen Bildqualitätsproblemen oder unvollständiger Messungen 102 Patienten.

Die diagnostische Genauigkeit der CT-FFR auf Patientenebene zum Nachweis einer Ischämie, definiert als invasive $FFR \leq 0,8$, ergab eine Sensitivität von 81,3% und eine Spezifität von 59,3%. Im Vergleich dazu zeigte die CT-MPI mit 89,6% eine höhere Sensitivität und mit 68,5% eine höhere Spezifität. Die explorative Datenanalyse zeigte, dass die AUC-Werte des CT-FFR-Verfahrens im Vergleich zum MPI-Verfahren insgesamt niedriger sind, sowohl auf Patienten- als auch auf Gefäßebene. Der Unterschied ist in den RCA-Messpunkten und bei der Gesamtheit aller Messpunkte geringer, während er bei den Messpunkten der LAD- und CX-Gefäßbereiche größer ist. Beide Verfahren zeigen die niedrigsten AUC-Werte im LAD-Gefäßgebiet. Der statistische Vergleich der AUC-Schätzungen mittels des Verfahrens von DeLong et al. ergab in keinem der

betrachteten Fälle signifikante Unterschiede. Insbesondere in den Einzelanalysen der Gefäßbereiche RCA, LAD und CX ist die geringe Fallzahl einen limitierenden Faktor. Somit deutet sich nur rein deskriptiv ein potenzieller Vorteil der CT-MPI gegenüber der CT-FFR an.

Die diagnostische Genauigkeit der CT-FFR im Vergleich zum invasiven Goldstandard variiert in der Literatur, doch ihre Kombination mit der CCTA erhöht Spezifität und positiven prädiktiven Wert. Während die CCTA allein koronare Herzerkrankungen ausschließen kann, ermöglicht die CT-FFR eine präzisere funktionelle Bewertung von Stenosen und kann unnötige invasive Eingriffe vermeiden. Ein weiterer Vorteil ist die umfassende Erhebung von FFR-Werten im gesamten Gefäßbaum, im Gegensatz zur punktuellen invasiven FFR-Messung. Auch die CT-MPI verbessert die diagnostische Genauigkeit gegenüber der alleinigen CCTA und ermöglicht zusätzlich die Erkennung mikrozirkulatorischer Störungen. Besonders bei moderaten Stenosen steigert die Kombination von CT-FFR und CT-MPI die Spezifität und Identifikation hämodynamisch signifikanter koronarer Herzerkrankungen. Die Sensitivität und Spezifität von CT-MPI und CT-FFR variieren je nach Studienmethodik und Fallzahl, wobei einige Arbeiten eine ähnliche diagnostische Leistung beider Verfahren zeigen. Ein kombinierter Einsatz könnte die diagnostische Genauigkeit weiter steigern, wie in der Erweiterung der SPECIFIC-Studie und anderen Arbeiten vorgeschlagen.

Es ist zu berücksichtigen, dass die Ergebnisse der CT-FFR und CT-MPI stets im klinischen Kontext interpretiert werden sollten, unter Einbeziehung der Symptomatik und möglicher Begleiterkrankungen. Da die CT-FFR auf mathematischen Modellen zur Schätzung von Fluss und Druck basiert, dient sie als Indikator für die Wahrscheinlichkeit einer hämodynamischen Signifikanz, jedoch nicht als direkter Nachweis einer Ischämie. Auch die CT-MPI ist als ergänzendes funktionelles Verfahren zu betrachten. Zur weiteren Validierung sind größere multizentrische, randomisierte Studien mit unselektierten Patientenkollektiven und klinischen Endpunkten erforderlich. Zudem müssen zeitlicher Aufwand, Rechenleistung und Strahlendosis reduziert sowie ein diagnostischer Standard mit klaren Abläufen und Grenzwerten etabliert werden, um eine breitere klinische Anwendung zu ermöglichen.

6 Literaturverzeichnis

1. World Health Organization. The top 10 causes of death. 2020. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Accessed November 1, 2023.
2. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European heart journal*. 2020;41(3):407-477.
3. Nous FMA, Geisler T, Kruk MBP, et al. Dynamic Myocardial Perfusion CT for the Detection of Hemodynamically Significant Coronary Artery Disease. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2021.
4. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2016;37(3):267-315.
5. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2018;39(2):119-177.
6. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft Ernährungsmedizin (DGEM), et al. *Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK - Langfassung: Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2022.*
7. Cury RC, Abbara S, Achenbach S, et al. CAD-RADS(TM) Coronary Artery Disease - Reporting and Data System. An expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), the American College of Radiology (ACR) and the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). Endorsed by the American College of Cardiology. *Journal of cardiovascular computed tomography*. 2016;10(4):269-281.
8. van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PAL, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015;386(10006):1853-1860.
9. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, et al. 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. *European heart journal*. 2018;39(35):3322-3330.
10. Gutberlet M, Kriehoff C, Gohmann R. Werden die Karten der CT-Koronarangiographie mit der FFRCT neu gemischt? *Herz*. 2020;45(5):431-440.

11. Tonino PAL, Bruyne B de, Pijls NHJ, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *The New England journal of medicine*. 2009;360(3):213-224.
12. Min JK, Taylor CA, Achenbach S, et al. Noninvasive Fractional Flow Reserve Derived From Coronary CT Angiography: Clinical Data and Scientific Principles. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2015;8(10):1209-1222.
13. Koo B-K, Erglis A, Doh J-H, et al. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(19):1989-1997.
14. Nørgaard BL, Leipsic J, Gaur S, et al. 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). *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(12):1145-1155.
15. Douglas PS, Pontone G, Hlatky MA, et al. Clinical outcomes of fractional flow reserve by computed tomographic angiography-guided diagnostic strategies vs. usual care in patients with suspected coronary artery disease: the prospective longitudinal trial of FFR(CT): outcome and resource impacts study. *European heart journal*. 2015;36(47):3359-3367.
16. Itu L, Rapaka S, Passerini T, et al. A machine-learning approach for computation of fractional flow reserve from coronary computed tomography. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*. 2016;121(1):42-52.
17. Coenen A, Kim Y-H, Kruk M, et al. Diagnostic Accuracy of a Machine-Learning Approach to Coronary Computed Tomographic Angiography-Based Fractional Flow Reserve: Result From the MACHINE Consortium. *Circulation. Cardiovascular imaging*. 2018;11(6):e007217.
18. *syngo.via Frontier CT cFFR*.
19. Peper J, Suchá D, Swaans M, Leiner T. Functional cardiac CT-Going beyond Anatomical Evaluation of Coronary Artery Disease with Cine CT, CT-FFR, CT Perfusion and Machine Learning. *The British journal of radiology*. 2020;93(1113):20200349.
20. Sand NPR, Veien KT, Nielsen SS, et al. Prospective Comparison of FFR Derived From Coronary CT Angiography With SPECT Perfusion Imaging in Stable Coronary Artery Disease: The ReASSESS Study. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2018;11(11):1640-1650.
21. Artzner C, Daubert M, Ehieli W, et al. Impact of computed tomography (CT)-derived fractional flow reserve on reader confidence for interpretation of coronary CT angiography. *European journal of radiology*. 2018;108:242-248.
22. Curzen NP, Nolan J, Zaman AG, Nørgaard BL, Rajani R. Does the Routine Availability of CT-Derived FFR Influence Management of Patients With Stable Chest Pain Compared to CT Angiography Alone?: The FFRCT RIPCORDER Study. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2016;9(10):1188-1194.
23. Fairbairn TA, Nieman K, Akasaka T, et al. Real-world clinical utility and impact on clinical decision-making of coronary computed tomography

- angiography-derived fractional flow reserve: lessons from the ADVANCE Registry. *European heart journal*. 2018;39(41):3701-3711.
24. Andreini D, Modolo R, Katagiri Y, et al. Impact of Fractional Flow Reserve Derived From Coronary Computed Tomography Angiography on Heart Team Treatment Decision-Making in Patients With Multivessel Coronary Artery Disease: Insights From the SYNTAX III REVOLUTION Trial. *Circulation. Cardiovascular interventions*. 2019;12(12):e007607.
 25. Chinnaiyan KM, Safian RD, Gallagher ML, et al. Clinical Use of CT-Derived Fractional Flow Reserve in the Emergency Department. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2020;13(2 Pt 1):452-461.
 26. Curzen N, Nicholas Z, Stuart B, et al. Fractional flow reserve derived from computed tomography coronary angiography in the assessment and management of stable chest pain: the FORECAST randomized trial. *European heart journal*. 2021;42(37):3844-3852.
 27. Yang J, Shan D, Wang X, et al. On-Site Computed Tomography-Derived Fractional Flow Reserve to Guide Management of Patients With Stable Coronary Artery Disease: The TARGET Randomized Trial. *Circulation*. 2023;147(18):1369-1381.
 28. Nørgaard BL, Fairbairn TA, Safian RD, et al. Coronary CT Angiography-derived Fractional Flow Reserve Testing in Patients with Stable Coronary Artery Disease: Recommendations on Interpretation and Reporting. *Radiology. Cardiothoracic imaging*. 2019;1(5):e190050.
 29. Cleves MA. Comparative Assessment of Three Common Algorithms for Estimating the Variance of the Area under the Nonparametric Receiver Operating Characteristic Curve. *The Stata Journal*. 2002;2(3):280-289.
 30. Rosemeier S, Berger C, Kriehoff C, Gutberlet M. Nicht invasive Diagnostik der koronaren Herzerkrankung: CT oder MRT? *Radiopraxis*. 2017;10(04):191-208.
 31. Leipsic J, Abbara S, Achenbach S, et al. SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary CT angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *Journal of cardiovascular computed tomography*. 2014;8(5):342-358.
 32. Hoyer A, Zapf A. Studies for the Evaluation of Diagnostic Tests—Part 28 of a Series on Evaluation of Scientific Publications. *Deutsches Arzteblatt international*. 2021;118(33-34):555-560.
 33. Adjedj J, Bruyne B de, Floré V, et al. Significance of Intermediate Values of Fractional Flow Reserve in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2016;133(5):502-508.
 34. Taylor CA, Fonte TA, Min JK. Computational fluid dynamics applied to cardiac computed tomography for noninvasive quantification of fractional flow reserve: scientific basis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(22):2233-2241.
 35. Coenen A, Lubbers MM, Kurata A, et al. Fractional flow reserve computed from noninvasive CT angiography data: diagnostic performance of an on-site clinician-operated computational fluid dynamics algorithm. *Radiology*. 2015;274(3):674-683.

36. Wang Z-Q, Zhou Y-J, Zhao Y-X, et al. Diagnostic accuracy of a deep learning approach to calculate FFR from coronary CT angiography. *Journal of geriatric cardiology : JGC*. 2019;16(1):42-48.
37. Soschynski M, Storelli R, Birkemeyer C, et al. CT Myocardial Perfusion and CT-FFR versus Invasive FFR for Hemodynamic Relevance of Coronary Artery Disease. *Radiology*. 2024;312(2):e233234.
38. Toth GG, Johnson NP, Jeremias A, et al. Standardization of Fractional Flow Reserve Measurements. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(7):742-753.
39. Driessen RS, Danad I, Stuijzand WJ, et al. Comparison of Coronary Computed Tomography Angiography, Fractional Flow Reserve, and Perfusion Imaging for Ischemia Diagnosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(2):161-173.
40. Nørgaard BL, Hjort J, Gaur S, et al. Clinical Use of Coronary CTA-Derived FFR for Decision-Making in Stable CAD. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2017;10(5):541-550.
41. Patel MR, Nørgaard BL, Fairbairn TA, et al. 1-Year Impact on Medical Practice and Clinical Outcomes of FFRCT: The ADVANCE Registry. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2020;13(1 Pt 1):97-105.
42. Ihdahid AR, Norgaard BL, Gaur S, et al. Prognostic Value and Risk Continuum of Noninvasive Fractional Flow Reserve Derived from Coronary CT Angiography. *Radiology*. 2019;292(2):343-351.
43. Johnson NP, Tóth GG, Lai D, et al. Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcomes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(16):1641-1654.
44. Patel AR, Bamberg F, Branch K, et al. Society of cardiovascular computed tomography expert consensus document on myocardial computed tomography perfusion imaging. *Journal of cardiovascular computed tomography*. 2020;14(1):87-100.
45. Danad I, Szymonifka J, Twisk JWR, et al. Diagnostic performance of cardiac imaging methods to diagnose ischaemia-causing coronary artery disease when directly compared with fractional flow reserve as a reference standard: a meta-analysis. *European heart journal*. 2017;38(13):991-998.
46. Vliegenthart R, Cecco CN de, Wichmann JL, et al. Dynamic CT myocardial perfusion imaging identifies early perfusion abnormalities in diabetes and hypertension: Insights from a multicenter registry. *Journal of cardiovascular computed tomography*. 2016;10(4):301-308.
47. Conte E, Sonck J, Mushtaq S, et al. FFRCT and CT perfusion: A review on the evaluation of functional impact of coronary artery stenosis by cardiac CT. *International journal of cardiology*. 2020;300:289-296.
48. Rossi A, Wragg A, Klotz E, et al. Dynamic Computed Tomography Myocardial Perfusion Imaging: Comparison of Clinical Analysis Methods for the Detection of Vessel-Specific Ischemia. *Circulation. Cardiovascular imaging*. 2017;10(4).
49. Coenen A, Rossi A, Lubbers MM, et al. Integrating CT Myocardial Perfusion and CT-FFR in the Work-Up of Coronary Artery Disease. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2017;10(7):760-770.

50. Pontone G, Baggiano A, Andreini D, et al. Dynamic Stress Computed Tomography Perfusion With a Whole-Heart Coverage Scanner in Addition to Coronary Computed Tomography Angiography and Fractional Flow Reserve Computed Tomography Derived. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2019;12(12):2460-2471.
51. Leipsic J, Yang T-H, Thompson A, et al. CT angiography (CTA) and diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve: results from the Determination of Fractional Flow Reserve by Anatomic CTA (DeFACTO) study. *AJR. American journal of roentgenology*. 2014;202(5):989-994.
52. Gassenmaier S, Tsiflikas I, Greulich S, et al. Prevalence of pathological FFRCT values without coronary artery stenosis in an asymptomatic marathon runner cohort. *European radiology*. 2021;31(12):8975-8982.

7 Anhang

Abteilung für Innere Medizin III, Kardiologie und Kreislauferkrankungen, Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinik Tübingen

Studienprotokoll

I. Datum der Antragstellung:

13.08.2015

II. Titel der klinischen Prüfung:

DYNAMIC STRESS PERFUSION CT FOR DETECTION OF INDUCIBLE MYOCARDIAL ISCHEMIA (SPECIFIC TRIAL)

Kurztitel: „SPECIFIC Trial“

Interner Studiencode: SPECIFIC

Studienprotokollversion: 3 / 12.01.2018

III. Studienleitung

Studienleitung Kardiologie

Prof. Dr. med. Tobias Geisler

Abteilung für Innere Medizin III, Kardiologie und Kreislauferkrankungen, Universitätsklinikum Tübingen
Otfried-Müller-Str. 10

72076 Tübingen

Tel: 07071/29-82769, Funk: 151-8867, Fax: 07071-29-5339

E-Mail: tobias.geisler@med.uni-tuebingen.de

Studienleitung Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT)

Prof. Dr. med. Fabian Bamberg

Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Tübingen
Hoppe-Seyler-Straße 3

72076 Tübingen

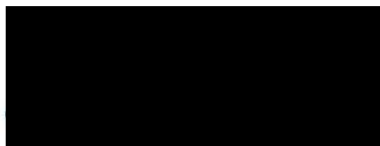
Tel: 07071/29-87216, Funk: 151-8460, Fax: 07071-29-5845

E-Mail: fabian.bamberg@med.uni-tuebingen.de

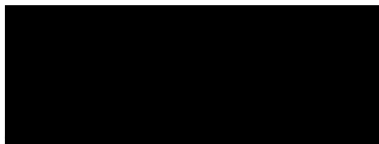
Tübingen, den 12.01.2018



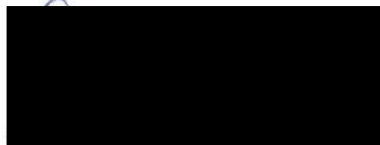
Prof. Dr. med. Fabian Bamberg
Studienleitung Computertomographie



Prof. Dr. med. Tobias Geisler
Studienleitung Kardiologie



Prof. Dr. med. K. Nikolaou
Ärztl. Direktor Diag. & Interv. Radiologie



Prof. Dr. med. M. Gawaz
Ärztl. Direktor Innere Medizin III

Abteilung für Innere Medizin III, Kardiologie und Kreislauferkrankungen, Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinik Tübingen

IV. Studienärzte und weitere an der klinischen Studie Beteiligte

Ansprechpartner für die Ethik-Kommission

Prof. Dr. med. Tobias Geisler
Abteilung für Innere Medizin III, Kardiologie und Kreislauferkrankungen, Universitätsklinikum Tübingen
Otfried-Müller-Str. 10
72076 Tübingen
Tel: 07071/29-82769, Funk: 151-8867, Fax: 07071-29-5339
E-Mail: tobias.geisler@med.uni-tuebingen.de

Prof. Dr. med. Fabian Bamberg
Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Tübingen
Hoppe-Seyler-Straße 3
72076 Tübingen
Tel: 07071/29-87216, Funk: 151-8460, Fax: 07071-29-5845
E-Mail: fabian.bamberg@med.uni-tuebingen.de

Studienärzte der Abteilung Innere Medizin III, Kardiologie und Kreislauferkrankungen

Prof. Dr. med. Tobias Geisler
Abteilung für Innere Medizin III, Kardiologie und Kreislauferkrankungen, Universitätsklinikum Tübingen
Otfried-Müller-Str. 10
72076 Tübingen
Tel: 07071/29-82769, Funk: 151-8867, Fax: 07071-29-5339
E-Mail: tobias.geisler@med.uni-tuebingen.de

Dr. med. Michal Droppa
Abteilung für Innere Medizin III, Kardiologie und Kreislauferkrankungen, Universitätsklinikum Tübingen
Otfried-Müller-Str. 10
72076 Tübingen
Tel: 07071/29-82712
E-Mail: michal.droppa@med.uni-tuebingen.de

Dr. med. Antonios Kiliass
Abteilung für Innere Medizin III, Kardiologie und Kreislauferkrankungen, Universitätsklinikum Tübingen
Otfried-Müller-Str. 10
72076 Tübingen
Tel: 07071/29-82751
E-Mail: antonios.kiliass@med.uni-tuebingen.de

Dr. med. Fabian Stimpfle
Abteilung für Innere Medizin III, Kardiologie und Kreislauferkrankungen, Universitätsklinikum Tübingen
Otfried-Müller-Str. 10
72076 Tübingen
Tel: 07071/29-82712
E-Mail: fabian.stimpfle@med.uni-tuebingen.de

Studienärzte der Abteilung Radiologie

PD Dr. med. Bernhard Klumpp
Universitätsklinikum Tübingen
Hoppe-Seyler-Straße 3
72076 Tübingen
Tel: 07071-29-87217, Funk: 151-8483, Fax: 07071/29-4548
E-Mail: bernhard.klumpp@med.uni-tuebingen.de

Abteilung für Innere Medizin III, Kardiologie und Kreislaufkrankungen, Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinik Tübingen

Roy Marcus
Universitätsklinikum Tübingen
Hoppe-Seyler-Straße 3
72076 Tübingen
Tel. 07071-29-86677, Fax: 07071/29-5845
E-Mail: roy.marcus@med.uni-tuebingen.de

Prof. Dr. Fabian Bamberg
Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Tübingen
Hoppe-Seyler-Straße 3
72076 Tübingen
Tel: 07071/29-87216, Fax: 07071-29-5845
E-Mail: fabian.bamberg@med.uni-tuebingen.de

Dr. med. Christer Ruff
Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Universitätsklinikum Tübingen
Hoppe-Seyler-Straße 3
72076 Tübingen
Tel: 07071/29-86677, Fax: 07071-29-5845
E-Mail: christer.ruff@med.uni-tuebingen.de

Dr. med. Malte Bongers
Universitätsklinikum Tübingen
Hoppe-Seyler-Straße 3
72076 Tübingen
Tel. 07071-29-87721, Fax: 07071/29-5845
E-Mail: malte.bongers@med.uni-tuebingen.de

Prof. Dr. med. Stephan Clasen
Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Universitätsklinikum Tübingen
Hoppe-Seyler-Straße 3
72076 Tübingen
Tel. 07071-29-86677, Fax: 07071/29-4638
E-Mail: stephan.clasen@med.uni-tuebingen.de

Prof. Dr. med. Ulrich Kramer
Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Universitätsklinikum Tübingen
Hoppe-Seyler-Straße 3
72076 Tübingen
Tel. 07071-29-86677, Fax: 07071/29-5845
E-Mail: ulrich.kramer@med.uni-tuebingen.de

Prof. Dr. med. Mike Notohamiprodjo
Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Universitätsklinikum Tübingen
Hoppe-Seyler-Straße 3
72076 Tübingen
Tel. 07071-29-87219, Fax: 07071/29-5845
E-Mail: mike.notohamiprodjo@med.uni-tuebingen.de

Dr. med. Tanja Zitzelsberger
Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Universitätsklinikum Tübingen
Hoppe-Seyler-Straße 3
72076 Tübingen
Tel. 07071-29-86677

Abteilung für Innere Medizin III, Kardiologie und Kreislauferkrankungen, Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinik Tübingen

E-Mail: tanja.zitzelsberger@med.uni-tuebingen.de

Dr. med. Christoph Schabel
Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Universitätsklinikum Tübingen
Hoppe-Seyler-Straße 3
72076 Tübingen
Tel. 07071-29-86677,
E-Mail: christoph.schabel@med.uni-tuebingen.de

Weitere an der Studie beteiligte Personen

Dr. rer. nat. Stefanie Elser
Wissenschaftliche Studienkoordination
Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Universitätsklinikum Tübingen
Hoppe-Seyler-Straße 3
72076 Tübingen
Tel. 07071-29 85722
E-Mail : stefanie.elser@med.uni-tuebingen.de

Prof. Dr. rer. nat. Peter Martus
Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie
Universitätsklinikum Tübingen
Sicherstrasse 5
72076 Tübingen
Tel.: 07071-29-86829, Fax : 07071-29-5075
Email: peter.martus@med.uni-tuebingen.de

1 Übersicht

1.1 Inhaltsverzeichnis

1	ÜBERSICHT	6
1.1	INHALTSVERZEICHNIS	6
1.2	STUDIENSYNOPSIS	8
1.3	LIST OF ABBREVIATIONS AND RELEVANT DEFINITIONS	11
1.4	SUMMARY	12
1.5	ORGANISATION AND ADMINISTRATION OF THE TRIAL.....	13
1.5.1	<i>Project Leaders in Tübingen</i>	13
1.5.2	<i>Principal Investigators and Consortium of the Multicenter Trial</i>	13
1.5.3	<i>Sponsoring</i>	14
1.5.4	<i>Regulatory Aspects</i>	14
2	INTRODUCTION AND RATIONALE	15
3	OBJECTIVES (SHORT)	17
4	DURATION OF THE TRIAL	17
4.1	DURATION FOR THE PATIENT	17
4.1.1	<i>CT-Study</i>	18
4.1.2	<i>Optional cardiac MRI Sub-Study</i>	18
4.1.3	<i>Measurement of Fractional Flow Reserve</i>	19
4.2	DURATION OF THE COMPLETE TRIAL	20
5	STUDY POPULATION	20
5.1	POPULATION (BASE).....	20
5.2	INCLUSION CRITERIA.....	20
5.3	EXCLUSION CRITERIA.....	20
5.4	SAMPLE SIZE CALCULATION	21
6	STUDY PROCEDURES	22
6.1	STUDY PROCEDURES AND „FLOWCHART“	22
6.1.1	<i>Identification of potential subjects</i>	22
6.1.2	<i>CT examination outline</i>	23
6.1.3	<i>Optional Substudy: Cardiac MRI examination outline</i>	24
6.1.4	<i>Measurement of Fractional Flow Reserve</i>	25
6.1.5	<i>Study related blood or tissue removal</i>	25
6.2	MEDICATION	26
6.2.1	<i>General medication</i>	26
6.2.2	<i>Study related medication</i>	26
6.2.3	<i>Study relevant CT medication</i>	26
6.2.4	<i>Study relevant MRI medication</i>	26
7	BENEFIT AND RISK ASSESSMENT	26
7.1	INDIVIDUAL WITHDRAWAL CRITERIA.....	27
7.2	RISKS OF CARDIAC CT EXAMINATION	27
7.3	RISKS OF CARDIAC MRI EXAMINATION DURING SUB-STUDY	28
7.4	RISKS OF FRACTIONAL FLOW RESERVE	28
7.5	RISKS OF A PERIPHERAL VENOUS INCISION	28
7.6	DOCUMENTATION OF SIDE EFFECTS	29
7.7	MONITORING AFTER FINAL EXAMINATION	29
7.8	WITHDRAWAL OF INDIVIDUAL SUBJECTS AND PREMATURE TERMINATION OF THE STUDY.....	29
8	OBJECTIVES	29
9	METHODS OF VALIDATION	30

9.1	DATA ANALYSIS AND VALIDATION – CARDIAC CT	30
9.2	DATA ANALYSIS AND VALIDATION – CARDIAC MRI SUB-STUDY	32
9.3	DATA ANALYSIS AND VALIDATION - FRACTIONAL FLOW RESERVE.....	32
9.4	MONITORING AND QUALITY ASSURANCE	32
9.5	PUBLIC DISCLOSURE AND PUBLICATION POLICY	32
9.6	DATA PROTECTION	33
10	ADMINISTRATIVE ASPECTS: DATA HANDLING.....	33
10.1	HANDLING AND STORAGE OF DATA AND DOCUMENTS	33
10.1.1	Source Data Handling	33
11	INSURANCE	34
12	ETHICAL CONSIDERATIONS.....	34
12.1	RECRUITMENT AND CONSENT	34
13	REFERENCES.....	35
14	APPENDIX.....	38

1.2 Studiensynopsis

Studientitel	DYNAMIC STRESS PERFUSION CT FOR DETECTION OF INDUCIBLE MYOCARDIAL ISCHEMIA
Studienleitung	<p>Studienleitung Kardiologie Prof. Dr. med. Tobias Geisler Abteilung für Innere Medizin III, Kardiologie und Kreislauferkrankungen, Universitätsklinikum Tübingen Otfried-Müller-Str. 10 72076 Tübingen Tel: 07071/29-82769, Funk: 151-8867, Fax: 07071-29-5339 E-Mail: tobias.geisler@med.uni-tuebingen.de</p> <p>Studienleitung Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) Prof. Dr. med. Fabian Bamberg Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Tübingen Hoppe-Seyler-Straße 3 72076 Tübingen Tel: 07071/29-87216, Funk: 151-8460, Fax: 07071-29-5845 E-Mail: fabian.bamberg@med.uni-tuebingen.de</p>
Studienzentrum	Abteilung für Innere Medizin II und Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinik Tübingen
Studiendesign	Prospektive multizentrische Studie, investigator initiated trial nach Berufsordnung
Weitere beteiligte Patienten-rekrutierende Studienzentren	Erasmus MC, Rotterdam, Holland Uniklinikum Erlangen, Deutschland UMCG Groningen, Holland Mie Universität, Japan Kobe Universität, Japan
Testprodukt / Studienmedikation	Entfällt
Haupt-Zielkriterien	<p><u>Primär:</u> Evaluation der diagnostischen Genauigkeit der dynamischen CT-Perfusionsbildgebung im Vergleich zur invasiven fraktionellen Flussreserve (FFR).</p> <p><u>Sekundär:</u> Evaluation der CT-Perfusions-Bildqualität in Abhängigkeit von Untersuchungsparametern und Patienteneigenschaften, Statistische Häufigkeit der Detektion von hämodynamisch relevanter Koronarstenosen und epidemiologischer Parameter</p> <p><u>Optionale Kardio-MRT-Substudie:</u> Evaluierung der diagnostischen Genauigkeit der dynamischen CT-Perfusionsbildgebung im Vergleich zur MR-Perfusionsbildgebung.</p>
Patientenkollektiv¹	Patienten/innen mit klinischem Verdacht auf oder bestehender koronarer Herzkrankheit mit bereits gestellter Indikation zur invasive Angiographie mit Flussdrahtmessung (bei einem Stenosegrad von 50-90%).

Patientenanzahl	180 gesamt, Tübingen: 30
Haupt- Ein-/Ausschlusskriterien	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter >21 Jahre • klinischer Verdacht oder bestehende koronare Herzkrankheit und Indikation zur invasiven Angiographie. • Fähigkeit die Luft für 20-30 Sekunden anzuhalten. • Schriftliche Einwilligung des Patienten nach ärztlicher Aufklärung. <p><u>Ausschlusskriterien:</u> <u>Für CT Studie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämodynamisch instabile kardiale Situation (z.B. keine aktive Angina, keine Hypotonien, maligne Arrhythmien) • Bereits aufgetretener Myokardinfarkt oder Hinweis auf leichten Typ II Myokardinfarkt • Zustand nach aortokoronarem Bypasses. • Kardiale Vorerkrankungen mit zu erwartender deutlicher Einschränkung der CT Bildqualität, einschließlich (aber nicht ausschließlich): Schrittmacher / ICD, schwere Herzklappenentzündung oder Zustand nach Herzklappenersatz, intrakardiale Shunts. • eGFR <60 ml/kg/min • BMI >35 kg/m² • Vorhofflimmern oder andere Arrhythmien, >6 ektopische Schläge / min • Nicht einwilligungsfähige Patienten • Schwangere und stillende Frauen • Unverträglichkeit gegenüber jodhaltiger Kontrastmittel • Kontraindikation gegen Adenosin: Bronchialasthma, Vorhoffammerblock zweiten od. dritten Grades, Blutdruck <110/70 mmHg, Allergien. <p><u>Für optionale cardio MRT Sub-Studie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Herzschrittmacher oder implantierter Defibrillator. • nicht einwilligungsfähige Patienten • schwangere und/oder stillende Frauen • vorhandene, nicht MR-taugliche Implantate • Personen mit Gehörerkkrankungen • Personen mit Klaustrophobie • Unverträglichkeit gegenüber gadoliniumhaltiger Kontrastmittel
Studienrel. Untersuchungen	Invasive Angiographie mit anschließender Druckdrahtmessung (FFR) bei Koronarstenosen zwischen 50-90%.
Studienbedingte Untersuchungen	<ol style="list-style-type: none"> 1. Herz-CT Untersuchung mittels dritter Generation Dual-Source Computertomographen (Somatom Force, Siemens Healthcare) 2. Invasive FFR bei hämodynamisch relevanten Stenosen zwischen 25-50% lumenaler Verengung Untersuchung im 3. (optional) Herz-MRT Untersuchung mittels 3T Magnetresonanztomographen (Skyra, Siemens Healthcare)
Studienrelevante Medikation	Jodhaltiges Kontrastmittel für invasive Angiographie

Abteilung für Innere Medizin III, Kardiologie und Kreislauferkrankungen, Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinik Tübingen

Studienbedingte Medikation	Jodhaltiges CT-Kontrastmittel Ultravist 370 (Bayer, Deutschland) Adenosin für CT-Perfusionsmessung Ggf. Beta Blocker (Metoprolol vor CT Angiographie) bei Herzfrequenz >75 bpm sowie Nitroglycerin s.l. <u>Bei Teilnahme an optionaler Kardio MRT-Substudie:</u> Gadolinium Kontrastmittel (Gadobutrol, Bayer, Deutschland) Adenosin für MRT-Perfusionsmessung
Studiendauer	24 Monate. Voraussichtlicher Beginn: 01.01.2016 / Voraussichtliches Ende: 31.12.2017

¹Im Rahmen dieses Textes schließt die männliche Bezeichnung im Folgenden stets die weibliche Bezeichnung mit ein.

1.3 List of abbreviations and relevant definitions

BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BFS	Bundesamt für Strahlenschutz
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographie Angiographie
ITT	Investigator Initiated Trial
MPG	Medizinproduktegesetz
GCP	Good Clinical Practice
MPKPV	Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten
RöV	Röntgenverordnung
StrlSchV	Strahlenschutzverordnung
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
AIF	Arterial input function
CAD	Coronary artery disease
CMR	Coronary magnetic resonance
CMRI	Coronary magnetic resonance imaging
CT	Computed tomography
EudraCT	European drug regulatory affairs Clinical Trials
FFR	Fractional flow reserve
ECG	Electro cardiogram
EU	European Union
GE	Gradient echo
IC	Informed consent
LGE	Late Gadolinium enhancement
MDCT	Multidetector computed tomography
MPI	Myocardial perfusion imaging
MPI _{CT}	Myocardial perfusion imaging by CT
MPI _{MRI}	Myocardial perfusion imaging by MRI
MRI	Magnetic resonance imaging
NPV	Negative predictive value
PET	Positron Emission tomography
PPV	Positive predictive value
SPECT	Single photon emission computed tomography
SSFP	Steady-State free precession
TAC	Time activity curve
TTC	Triphenyl tetrazolium chloride

1.4 Summary

Rationale: Cardiac computed tomography (cardiac CT) provides accurate assessment of the coronary arteries and detects significant coronary stenosis with high diagnostic accuracy. Although highly relevant for clinical decision-making, the hemodynamic relevance of these stenotic lesions remains unclear. Recent technical developments in the dynamic acquisition mode with the third-generation dual-source CT allow the determination of myocardial perfusion during hyperemia and thus the assessment of the hemodynamic relevance of coronary lesions. To date, there is only very limited evidence of the feasibility of this approach stemming from single-center studies with varying standards of reference.

Objective: Determination of the diagnostic accuracy of CT myocardial perfusion imaging (MPI_{CT}) for the detection of hemodynamically relevant coronary stenosis in comparison to invasive fractional flow reserve (FFR) in patients clinically referred for invasive angiography due to suspected or known coronary artery disease (CAD).

In an optional sub-study the diagnostic accuracy for the detection of myocardial perfusion defects as determined by cardiac magnetic resonance imaging (CMRI) will be investigated.

Study design: Prospective multicenter trial of diagnostic accuracy of MPI_{CT} using fractional flow reserve (FFR) during invasive angiography as the reference standard.

Study population: Subjects with known or suspected CAD clinically referred for invasive angiography.

Study related interventions:

Primary: CT myocardial perfusion imaging (MPI_{CT}) under stress condition. The MPI_{CT} will be part of an CT-protocol consisting of CT angiography and calcium scan to detect hemodynamic relevant stenotic lesions.

Secondary: Invasive FFR measurements will be performed for small to medium lesions (25-50%) as study related intervention. The FFR measurements are part of the standard invasive angiographic.

Third: Optional Cardiac-MRI sub-study. Patients can decide independently of the other interventions if they would take part in this study.

Main study parameters/endpoints:

First: Detection of myocardial perfusion defects with dynamic CT perfusion imaging, and diagnostic accuracy as compared to invasive FFR.

Second: Comparison of diagnostic accuracy of MPI_{CT} with cardiac-MRI substudy.

Nature and extent of the burden and risks associated with participation, benefit and group relatedness: The study protocol comprises the CT examination including a standard contrast enhanced cardiac CTA and MPI_{CT} acquisition under pharmacological stress using the latest 3rd generation dual-source CT system. Patients will undergo cardiac catheterization as part of their clinical care (inclusion criterion). FFR will be performed in all potentially hemodynamically relevant lesions (25% to 90% luminal narrowing), which may include lesions otherwise not investigated based on available noninvasive test results. FFR measurements have been shown to improve patient care (DEFER, FAME, FAME2). Patients who meet the requirement and give their written consent may undergo an optional CMR.

The dynamic MPI_{CT} exam has been previously applied and is considered to be a safe technique. As already published pharmacological stress is induced by a validated agent (adenosine). Risks include radiation exposure (≤ 10 mSv), contrast related allergies and contrast nephropathy. All measures are taken to keep the radiation dose low. Patients with high risk for contrast related injury will be excluded.

The optional cardiac MRI is free of radiation, although allergy reaction due to the contrast media may occur. Patients with kidney dysfunction (high creatinine and GFR < 45 90mls/min/1.73 m²) will be excluded in order to avoid the risk of nephrogenic systemic fibrosis.

All examinations are performed by experienced medical care givers, qualified and able to handle any adverse events occurring.

Patients may benefit from the additional information from imaging not related to the study (infarct detection and ventricular function in MRI), incidental imaging findings (i.e. bronchial carcinoma), and the clinically validated information from the additional FFR investigations, which could favorably alter clinical decision making. If confirmed, future patient populations may substantially benefit from a

Abteilung für Innere Medizin III, Kardiologie und Kreislaufkrankungen, Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinik Tübingen

combined CT procedure that includes morphological and functional information (dynamic CT perfusion) in a single comprehensive exam.

1.5 Organisation and Administration of the Trial

1.5.1 Project Leaders in Tübingen

Cardiology

Prof. Dr. med. Tobias Geisler
Abteilung für Innere Medizin III, Kardiologie und Kreislaufkrankungen, Universitätsklinikum Tübingen
Otfried-Müller-Str. 10
72076 Tübingen
Tel: 07071/29-82750, Funk: 151-8867, Fax: 07071-29-5339
E-Mail: tobias.geisler@med.uni-tuebingen.de

Computertomography (CT) and Magnetic Resonance Imaging (MRI)

Prof. Dr. med. Fabian Bamberg
Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Tübingen
Hoppe-Seyler-Straße 3
72076 Tübingen
Tel: 07071/29-87216, Funk: 151-8460, Fax: 07071-29-5845
E-Mail: fabian.bamberg@med.uni-tuebingen.de

1.5.2 Principal Investigators and Consortium of the Multicenter Trial

1.5.2.1 Principal Investigators

Dr. Koen Nieman
Departments of Cardiology and Radiology
Erasmus Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

Prof. Dr. Fabian Bamberg
Department of Diagnostic and Interventional Radiology,
University Hospital Tübingen, Germany

1.5.2.2 Co-Investigators, Study Sites and Core Units

Study participants will be recruited from the following sites:

- Prof. Dr. Tobias Geisler, Department of Cardiology, University of Tuebingen, Germany
- Dr. K. Nieman, Departments of Cardiology and Radiology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, The Netherlands
- Dr. R. Budde, Departments of Cardiology and Radiology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, The Netherlands
- Prof. Dr. Stephan Achenbach, Department of Cardiology, Erlangen University, Germany
- Prof. Dr. Joerg Hausleiter, Department of Cardiology (Internal Medicine I), Ludwig-Maximilians University, Munich, Germany
- Prof. Dr. Hatem Alkahlid, Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital Zurich, Switzerland
- Dr. Rozemarijn Vliegenthart, Prof. Dr. P. van der Harst, Department of Radiology, UMC Groningen, The Netherlands
- Dr. Kakuya Kitagawa, Department of Radiology, Mie University, Japan
- Dr. Atsushi Kono, Department of Radiology, Kobe University, Japan

1.5.2.3 Core Units for Data Workflow and Analysis

Once the imaging and clinical data is collected locally, reading for incidental findings and patient care completed, all pseudonymized data will be sent to the clinical coordinating center via a secure connection (provided by Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands) for further management and data analysis. Different core units will assure that all data are analyzed in a blinded and independent fashion. The following institutions will serve as central core laboratories:

Core Laboratories	Site Investigator	Responsibility
Clinical Coordination Center and invasive tests	Dr. K. Nieman, Departments of Cardiology and Radiology Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands	Collection/monitoring eCRF data Imaging data transfer FFR wire – CTA co-registration CTA processing for MPI analysis Invasive angiography readings
CT Perfusion	Dr. Francesca Pugliese, NIHR Cardiovascular Biomedical Research unit at Barts, London United Kingdom	MPI _{CT} readings
CT Angiography and MRI Perfusion	Prof. Dr. F. Bamberg, Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital Tuebingen Germany	CTA readings and MPI _{MRI} readings
Invasive FFR	Pin van der Harst, Department of Radiology, UMC Groningen, The Netherlands	FFR readings

Table 1: Core laboratories of the trial.

1.5.3 Sponsoring

This trial is sponsored by the Erasmus Medical Center Rotterdam, The Netherlands. Siemens AG Healthcare, Erlangen, is a subsidizing party of this project. All contents of the trial as well as the executive supervision of the trial fall to the principal investigators. The principal investigators defined the whole study protocol in collaboration with the core units mentioned in Table 1, ensuring that all procedures will be identically performed in all study sites.

The trial is organized by the University Hospital of Tuebingen and the Erasmus Medical Center Rotterdam. Prof. Dr. med. K. Nikolaou (Chairman of the Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital Tuebingen) and Prof. Dr. med. M. Gawaz (Chairman of the Department of Internal Medicine III – Cardiology) are responsible for the accomplishment of the trial in Tuebingen.

1.5.4 Regulatory Aspects

Regulatory affairs of other participating study centers will be executed due to their local legal situation. Below, the procedure is described respective to German regulations.

1.5.4.1 MPG und BfArM (according to legal situation in Germany)

Not applicable.

Examinations will be carried out on the Somatom Force Computed Tomograph, Siemens AG Healthcare, Erlangen/Forchheim. The CT is CE certified (93/42/EWG). Programs for data collection as well as analysis software are approved for clinical standard use. The protocols of MPI_{CT} and contrast enhanced coronary CTA as well as the calcium scan are CE certified. §23b MPG is not applicable.

The optional cardiac-MRI is a standard procedure that is routinely done in the department. All scans of the examination are CE certified.

1.5.4.2 Radiation safety issues

In total there will be a set of four consecutive scans. The examination outline is as follows (including the effective exposure to radiation):

1. Topogram (<0.5 mSv)
2. Calcium scan during systole, also used for positioning purposes (0.5-1.0 mSv).
3. Myocardial perfusion scan (MPI_{CT}) during pharmacological vasodilation (4-7 mSv)
4. CT contrast enhanced angiography, including pre-medication (1-2 mSv)

It is planned not to exceed a total of 10 mSv for the whole CT-examination.

For the CT intervention a permission request is filed at the Federal Office for Radiation Safety due to the additional radiation applied in this clinical trial.

1.5.4.3 Ethical Review Board (ERB)

Ethical Review Board Tuebingen: Medizinische Fakultät der Eberhard-Karls-Univ. und am UKT, Gartenstrasse 47, 72074 Tübingen

The study protocol, patient information and other relevant documents will be submitted to the ethical review board.

Other participating study centers will contact their responsible Ethical Review Boards for counsel.

2 Introduction and Rationale

Coronary artery disease (CAD) remains the most common cause of death in the western world. The current workup of patients with symptomatic CAD usually requires noninvasive imaging for functional assessment of coronary lesions. Extensive data regarding the prognostic value of myocardial perfusion imaging (MPI) has shown that the amount of infarcted and ischemic burden correlates with long term outcomes, helping in the decision making which patients are best suited for revascularization versus medical therapy [1, 2].

Fractional Flow Reserve and Invasive Coronary Angiography

There are different modalities available to assess the hemodynamic relevance of a coronary artery stenosis. On the basis of pressure-flow analysis of coronary stenoses during maximal flow, the concept of myocardial fractional flow reserve (FFR) has been developed as an invasively determined index of the functional severity of coronary stenoses [3]. Fractional flow reserve (FFR) is an index of the physiological significance of a coronary stenosis [4]. FFR is defined as the maximal blood flow to the myocardium in the presence of a stenosis in the supplying coronary artery, divided by the theoretical normal maximal flow in the same distribution. This index represents the fraction of the normal maximal myocardial flow that can be achieved despite the coronary stenosis. It can be measured during coronary angiography by calculating the ratio of distal coronary pressure measured with a coronary pressure guidewire to aortic pressure measured simultaneously with the guiding catheter. The information provided by FFR is similar to that obtained with myocardial perfusion studies, but it is more lesion specific and has a better spatial resolution, as each artery or segment is analyzed separately. Additionally, masking of one ischemic area by another, more severely ischemic, zone is avoided [5]. Deferring percutaneous coronary intervention (PCI) in nonischemic stenotic lesions as assessed by FFR is associated with an annual rate of death or myocardial infarction of approximately 1% in patients with single-vessel coronary artery disease, which is lower than the rate after routine stenting [6]. On the other hand, deferring PCI in lesions with an FFR of less than 0.75 to 0.80 may result in worse outcomes than those obtained with revascularization [7].

Retrospective studies suggest that in patients with multivessel coronary artery disease, FFR-guided PCI is associated with a favorable outcome with respect to event-free survival [8].

For several decades invasive coronary angiography has been the reference standard test for the assessment of coronary artery disease. The majority of detected coronary artery lesions are assessed by visual estimation of lumen diameter stenosis. However, analysis of coronary artery lesion severity is improved with the use of fractional flow reserve (FFR), assessing the hemodynamic effects related to the stenosis in question.

Stress cardiac magnetic resonance imaging (cardiac MRI)

Another available and clinically established diagnostic option to assess the hemodynamic severity of CAD is cardiac MRI. Cardiac MRI can provide assessment of myocardial function, perfusion, viability and if required cardiac metabolism within a single "one stop shop" non-invasive examination. Furthermore, its tomographic nature provides comparability between perfusion and function of corresponding myocardial segments and high reproducibility of the acquired results [9]. Although earlier cardiac MRI studies had limitations, such as poor slice coverage and low temporal resolution, limiting the detection of CAD, subsequent data demonstrated that cardiac MRI compares favorably to SPECT for the detection of myocardial ischemia [10, 11]. Using cardiac MRI (perfusion imaging and stress testing), inducible myocardial ischemia can be detected in the form of inducible wall motion abnormalities during e.g. dobutamine stress or in form of perfusion deficits during vasodilator stress, which both precede the development of ST-segment depression and anginal symptoms in the ischemic cascade and have been reported to accurately detect functionally significant CAD [12]. Thus, both FFR and cardiac MRI are considered established techniques for the assessment of hemodynamic relevance of coronary stenosis as well as assessment of myocardial perfusion, respectively.

CT in Coronary Artery Disease

Advances in Cardiac CTA technology have enabled the noninvasive assessment of coronary stenosis with very good to excellent diagnostic accuracy. In a meta-analysis, pooling data of 2045 patients who underwent 64-slice CT for the detection of significant coronary stenosis (>50% luminal narrowing), the pooled sensitivity was 98%, specificity 88%, the negative predictive value (NPV) 96%, and the positive predictive value (PPV) was determined to be 93% [13]. Beyond its diagnostic accuracy, there is also growing evidence that cardiac CTA may enhance the current clinical care of patients, i.e. if applied in patients with acute chest pain [14-20]. Despite these encouraging data, cardiac CTA is limited to the morphological assessment of the coronary stenosis while the physiological significance of many lesions remains uncertain [21]. Furthermore, the presence of calcified atherosclerotic plaque reduces the ability to detect significant stenosis from non-obstructive plaque, as indicated by the lower specificity and PPV. Thus, invasive angiography or myocardial perfusion imaging by SPECT, PET, or MRI are often better suited for accurately identifying obstructive or physiologically significant disease for such patients resulting in additional testing.

The general ability of CT to identify rest myocardial perfusion defects (i.e. areas of myocardial infarction) has been shown in both animal and human studies [22-26].

Such studies have demonstrated that areas of hypo-enhanced regions on multidetector computed tomography (MDCT) correspond directly to perfusion defects visualized on MRI and areas of myocardial infarction seen on triphenyl tetrazolium chloride (TTC) staining. These and other studies demonstrated that iodinated contrast agents used in CT have similar kinetics to gadolinium used in MRI [27]. Animal models of stenosis have suggested that myocardial perfusion CT (MPI_{CT}) can also diagnose areas of ischemic myocardium under adenosine induced stress [26, 28-31].

The ability to noninvasively obtain information on coronary anatomy and plaque burden would greatly enhance the management of patients with known or suspected CAD [32].

There is initial evidence that dynamic image acquisition may be used to quantify myocardial blood flow in patients referred for invasive angiography [33, 34]. The technique provides good diagnostic accuracy for the detection of hemodynamically relevant coronary artery stenosis as defined by FFR [35] and myocardial perfusion defects in MRI [36], as provided an example in Figure 1. The limited detector width of 7 cm provided incomplete coverage in a proportion of subjects and the radiation exposure was relatively high (10 – 12 mSv for the perfusion acquisition only), rendering the technique

of limited value for a widespread clinical application. Also, available evidence stems only from very few single centers with limited generalizability.

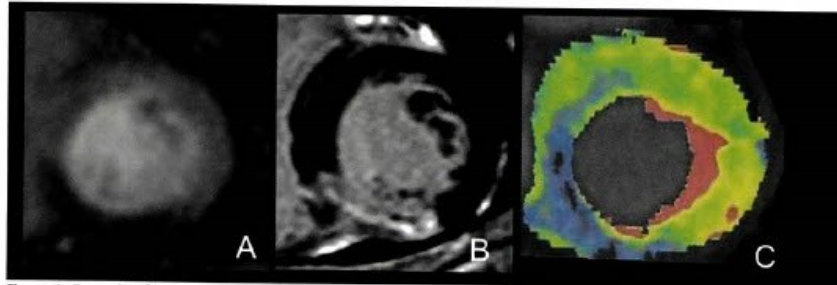


Figure 1: Example of the result of a dynamic CT perfusion scan (C) demonstrating significantly reduced myocardial blood flow in the infero-septal myocardium (blue coding) and normal reference myocardium (green coding) that corresponds to a transmural infarct as evident on CMR (A: MRI perfusion study, B: late gadolinium enhancement) [37].

Recently, a new CT system (3rd generation dual-source CT; Somatom FORCE, Siemens Healthcare, Forchheim, Germany) has been introduced overcoming most of the technical limitations, including an increased coverage of approximately 10 cm, reduced radiation exposure, and faster acquisition techniques, particularly useful for cardiovascular imaging [38].

The aim of the present study is to determine the diagnostic accuracy of dynamic CT myocardial perfusion imaging (MPI_{CT}) for the detection of hemodynamically significant coronary artery stenosis as compared with FFR using a third-generation dual-source CT in a multi-center fashion. In a secondary aim, we will compare the diagnostic accuracy of the technique with cardiac MRI in an optional sub-study as well as compare the diagnostic accuracy of the cardiac MRI to the FFR.

3 Objectives (Short)

Main study parameter

Diagnostic accuracy of MPI_{CT}, defined as myocardial blood flow (ml/100ml/min) measured in the myocardial territory distal to angiographic lesion (if present), as compared with FFR.

Secondary study parameters

- Per patient assessment of hemodynamically significant CAD
- Ischemia per standardized myocardial segment
- Coronary stenosis by CT angiography (CTA) per territory (branch)
- Coronary stenosis by invasive angiography per territory (branch)
- Demographics, physical parameters, cardiovascular risk factors, as described in the statistical analysis.
- Image quality
- Number of myocardial perfusion imaging by CT (MPI_{CT}) exams not covering the entire left ventricle.
- Optional MRI-Study Parameters: Presence of myocardial perfusion defect on MPI_{MRI}

4 Duration of the Trial

4.1 Duration for the patient

Study-induced expenditure of time for the individual patient will be 30 min for the CT examination. If the patient is willing to participate in the cardiac MRI substudy (optional, only after extra consent of the patient), the duration of the examination will be approximately 45-50 min. Both examinations will take place subsequently during 12h to 48h and before invasive angiography with FFR.

4.1.1 CT-Study

1. Study investigator discusses participation in the study in complete detail with the patient (approximately 10-30 minutes); the patient is given the appropriate and enough amount of time for a decision.
2. After the written consent is signed by the patient and the study investigator, the patient is positioned on the scanner table
3. Insertion of two iv lines in both antecubital veins and tested with a bolus of 10 ml NaCl each, ensuring the correct position of the catheter (1-5 min)
4. Blood pressure and heart rate is measured before the examination begins, each participant will be monitored throughout the exam using blood pressure and ECG monitoring. Also, a speaker / microphone system will be in place in order to allow interaction between the participant and the radiology technologist.
5. Topogram scan to identify the exact examination region of (0.5 min)
6. Calcium scan to detect calcified stenotic regions (0.5 sec)
7. Vasodilator stress: adenosine infusion (140 $\mu\text{mol/kg/min}$ for 3-5 minutes)
8. Contrast injection: fixed 4s delay, iodine delivery rate $>2\text{g/s}$, bolus injected in 8 seconds (or less), followed by 50 ml of saline bolus chaser (same rate)
9. Dynamic myocardial perfusion scan (MPI_{CT}), fixed delay of 4 seconds (30 sec)
10. Beta blocker administration only if heart rate is above 75/min
11. Prior to CTA scan Nitroglycerin is administrated sublingually for vasodilation
12. Contrast enhanced coronary CTA scan (2 min) with minimal iodine delivery rate of 1.8g/s, saline bolus chaser (with 50 ml)

The complete data acquisition time is approximately 30 min.

The preparation scan (topogram) is a standard acquisition procedure to determine the patient position. The calcium scan and contrast enhanced CTA are established acquisition protocols for the detection of calcified plaques and evaluating coronary arteries in suspected or known CAD, respectively. The MPI_{CT} is accomplished during stress caused by adenosine injection.

4.1.2 Optional cardiac MRI Sub-Study

1. Study investigator discusses participation in the study in complete detail with the patient (approximately 10-20 minutes)
2. After the written consent is signed by the patient and the study investigator, patient is positioned on the scanner bed
3. Insertion of two iv lines in both antecubital veins and tested with a bolus of 10 ml NaCl each, ensuring the correct position of the catheter (1-5 min)
4. Blood pressure and heart rate is measured before the examination begins, each participant will be monitored throughout the exam using blood pressure and ECG monitoring. Also, a speaker / microphone system will be in place in order to allow interaction between the participant and the radiology technologist.
5. Scan for acquisition of volume localization (localizer), 10 sec
6. Cine realtime MR scan for monitoring the heart movement, 5 min
7. Vasodilator stress: adenosine infusion (140 $\mu\text{mol/kg/min}$ for max. 6 minutes)
8. Cine realtime MR scan under stress condition, 5 min

9. Gadobutrol injection: 0.05 mmol/kg body weight with a flow rate of 4ml/sec, followed by 20ml saline solution will be administered via a separate i.v. line during stress and rest perfusion imaging (total dose of 0,1 mmol/kg BW), total infusion time 2 x 60 sec
10. Dynamic myocardial perfusion scan for gadolinium-enhanced stress examination and adenosine infusion, 60 sec
11. 10 min break
12. Dynamic myocardial perfusion scan for gadolinium-enhanced rest examination, 60 sec
13. 5 min break
14. Late gadolinium enhancement scan, 10 min

The complete data acquisition time approximately 50 min.

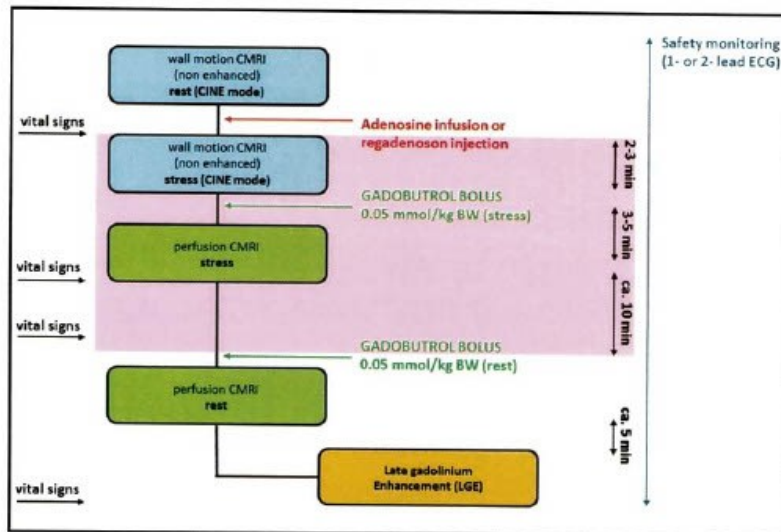


Figure 2: acquisition schedule of the different scans including approximates of scan durations

4.1.3 Measurement of Fractional Flow Reserve

The clinically indicated invasive angiography procedure will be performed in accordance with institutional standards and in accordance with international guidelines. All coronary arteries will be filmed from at least two orthogonal projections. The invasive angiography including FFR measurements after detection of luminal narrowing of 50-90% is the standard procedure and not part of the study protocol.

The research related FFR measurements (25-50%) will be performed in accordance with institutional standards and in accordance with international guidelines. To assure high quality data that allow for comparison with the cardiac CT data, the following procedures will be accomplished:

- The wire is be zeroed before insertion.
- Intracoronar administration of 300 ug nitroglycerine through the guiding catheter.
- The catheter is flushed with saline and placed in a co-axial position to the vessel, in order to avoid damping of the aorta pressure. The touhy should be tightened manually even if a hemostatic valve is in place.

- The pressure is normalized after approximately 10 seconds.
- After positioning the wire and pressure sensor distal to the lesion, the position of the wire on film will be recorded with a minimal contrast injection. The guide catheter is flushed with saline
- The recording is started before the injection of adenosine, for at least 20 seconds (baseline)
- With the wire at the same position, the recording is continued during peripheral infusion of adenosine (140ug/kg/min) for three minutes or until peak hyperemia has been achieved as determined by the physician.
- Without interrupting the adenosine infusion or opening the touthy hemostatic valve, a manual pullback is performed under fluoroscopic guidance at an estimated velocity of 0.5 mm/s until the wire sensor reaches the tip of the guiding catheter. After pressure normalization the recording is stopped. If the Pd/Pa is off by more than 0.03, the procedure should be repeated again.

4.2 Duration of the complete trial

The whole study is planned for the duration of 2 years including patient recruitment and initial data evaluation. Once the imaging and clinical data is collected locally, reading for incidental findings and patient care completed, all anonymized data will be sent to the clinical coordinating center via a secure connection for further management and data analysis. Different core units will assure that all data are analyzed in a blinded and independent fashion.

5 Study Population

5.1 Population (base)

Patients referred for invasive coronary angiography due to stable chest pain symptoms (either suspected or known CAD) will be recruited for the study participation.

5.2 Inclusion criteria

In order to be eligible to participate in this study, a subject must meet all of the following criteria:

- Age > 21 years
- Stable angina symptoms, suspected or known CAD and referred for invasive angiography on clinical grounds.
- Ability to provide written informed consent
- Ability to perform 20-30 second breath hold

5.3 Exclusion criteria

A potential subject who meets any of the following criteria will be excluded from participation in this study:

- Hemodynamically and clinically unstable condition (angina at rest, malignant arrhythmias)
- Prior, documented myocardial infarction, other than (procedure related) minor type II myocardial infarction, which includes Q waves on the ECG or evidence of myocardial infarction on prior non-invasive imaging.
- Significant other cardiovascular conditions affecting the interpretation of MPI_{CT}, including, but not limited to: clinical heart failure, IECB (pacemaker/ICD), severe valvular heart disease or prosthetic valves, significant intra-cardiac shunting or other relevant congenital heart disease.
- eGFR < 60 ml/kg/min
- BMI > 35 kg/m²
- Atrial fibrillation or other arrhythmia, > 6 ectopic beats / min
- Known or suspected allergy to iodinated contrast medium
- Pregnancy and/or breast feeding
- Contra-indications for adenosine: bronchial asthma, second or third degree atrioventricular block, blood pressure < 110/70 mmHg, allergies or severe side effects in the past.

If willing to participate in the cardiac MRI sub-study, the following additional exclusion criteria apply:

- Present or former cardiac pacemaker or implantable defibrillator
- Medical foreign bodies, such as cerebral aneurysm clip, cochlea implant, neural stimulator (i.e. TENS-unit),
- non-medical foreign bodies including metal shrapnel or bullet
- Known or suspected allergy to gadolinium-based contrast agent
- Non-removable piercings or metallic body art
- Claustrophobia
- Currently breastfeeding

5.4 Sample Size Calculation

The outcome of interest of the study is the diagnostic accuracy of CT-based myocardial perfusion for the detection of hemodynamically relevant coronary artery stenosis (as defined by FFR) for the primary study aim. Given the study design, we will assume the presence of any coronary stenosis (defined by 25% to 90% luminal narrowing in which an FFR will be obtained) in 90% and that on average, 1.5 lesions per subject with any coronary stenosis will be measured.

Also, we will assume that 50% of coronary stenoses will be hemodynamic relevant by FFR [35]. Conversely, 50% of coronary stenosis will be considered to be hemodynamically negative. Based on previous research on stress perfusion imaging by CT, we conservatively assume a sensitivity of 86% and a specificity of 92% for the detection of myocardial perfusion defects using previous scanner generations [37].

According to relatively narrow (<0.15) confidence intervals of the sensitivity (0.78 – 0.91) and specificity (0.85 – 0.96) this would result in 150 subjects, of whom 135 would have a coronary stenosis (with a total of 202 lesions of which 101 are FFR positive).

We will also assume a small drop-out rate of 20%, resulting in a necessary sample size of 180 subjects to determine the diagnostic value of CT based perfusion imaging for the detection of hemodynamically relevant coronary artery stenosis with sufficient statistical power.

Table 3 details different assumptions and the impact on the preciseness of the estimates on diagnostic accuracy.

The determination of the confidence intervals ignores the fact that multiple lesions from the same patients are not statistically independent however we assume that this dependency is of a very low degree because factors determining the validity of the CT result should be primarily lesion related and not subject related.

Thus, 180 subjects would result in relatively tight estimates of the diagnostic accuracy of cardiac CT for the detection of hemodynamically relevant coronary artery stenosis.

Subjects	FFR / subject	Positive FFR rate	Sensitivity (95%-CI)	Specificity (95%-CI)
100	1.5	0.50	75-92	83-97
120	1.5	0.50	76-92	84-97
150	1.5	0.50	78-91	85-96
120	1.0	0.50	75-94	81-97
120	2.0	0.50	78-91	85-96
120	1.5	0.40	75-93	84-96
120	1.5	0.60	78-92	82-97

Table 3: Sensitivity analysis of the assumptions and impact on the preciseness of the estimates of diagnostic accuracy.

6 Study Procedures

6.1 Study Procedures and „Flowchart“

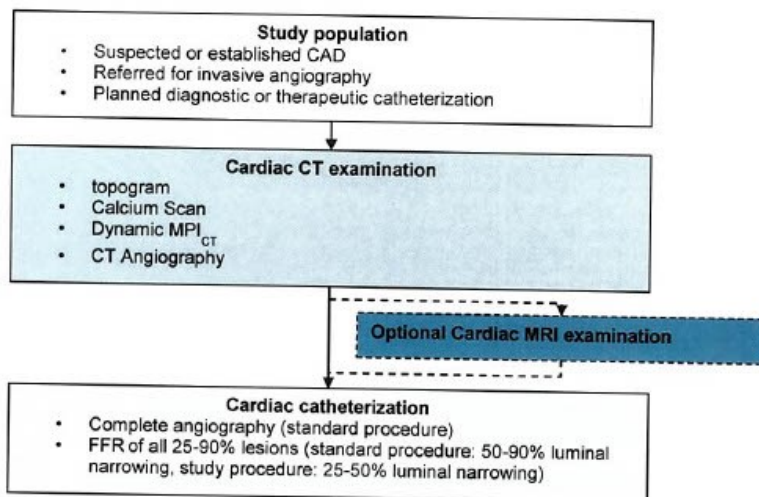


Figure 3: In this multi-centric, prospective study subjects with suspected or known CAD will undergo dynamic stress myocardial perfusion imaging (MPI_{CT}) during CT examination. A cardiac MRI sub-study will be available for patients willing to undergo the optional imaging acquisitions. Subsequently, all subjects will undergo the standard invasive coronary angiography. The study protocol includes FFR between 25-50% luminal narrowing. 50-90% lesions are considered as not study related. The invasive coronary angiography is not part of the study protocol, because it is clinically indicated.

The study is designed as a prospective, multi-centric observational cohort study comparing MPI_{CT} with findings on FFR and cardiac MRI (in a subset). The multi-centric design will comprise three countries and a total of six enrolment sites. Analysis with respect to MPI_{CT}, CTA, and invasive angiography with FFR will be performed in centralized core laboratories in a blinded fashion.

6.1.1 Identification of potential subjects

Eligible subjects will be identified by a study coordinator who will screen the advance catheterization schedule on a regular basis. Patients are eligible if they are referred for invasive angiography with or without planned revascularization procedure.

- Symptomatic patients with abnormal noninvasive test results, considered for revascularization
- Patients with known coronary artery disease, based on previous invasive angiography, and planned for invasive FFR and/or PCI.

Study participants will be informed in detail about the study procedures and are given the appropriate amount of time for their decision in participating. After written informed consent has been obtained, study participants will undergo dynamic adenosine-mediated stress perfusion CT imaging, eventually followed by cardiac MRI (with specific and separate agreement on the consent form) prior to invasive coronary angiography. Results of the CT scan (and optionally the MRI scan) will be kept blinded from the caregivers. However, if either a CT angiogram or MRI scan has been performed for clinical reasons, successful examinations will not be repeated for the study. In this case the results will be

known to the caregivers. Under either circumstance the respective corelabs will remain blinded. The study flow diagram is shown in Fig 3.

6.1.2 CT examination outline

Sequence outline:

- Preparation scans (<0.5 mSv)
- Calcium scan during systole, also for planning purposes (0.5-1.0 mSv).
- Myocardial perfusion scan, during pharmacological vasodilation (4-7 mSv)
- CT angiography, including pre-medication (1-2 mSv)

Detailed Workflow:

Topogram (Preparation Scan)

Standard protocol for patient positioning

Calcium scan

Standard protocol. High-pitch spiral mode, with acquisition during systole. Tube potential 120kV.

MPI_{CT}

Vasodilator stress with Adenosine (140 µmol/kg/min for 3-5 minutes)

Injection preferably at the antecubital vein site for predictability. Injection is continued throughout the acquisition. Patients need to be reassured about the sensations caused by the medication. Medication should be given using a continuous infusion pump. The pharmacological effect of adenosine will wear off quickly after discontinuing the infusion. Symptoms during infusion will be recorded.

Scan timing

Generally the scan delay is set at a fixed delay of 4 seconds. A test bolus can be performed for confirmation of the circulation time. 15 ml @ 6 ml/s with saline chaser. Monitoring is performed in ascending aorta. Maximum start delay 6 seconds. Cycle time at 1s.

Scan protocol

Prospectively ECG-triggered shuttle mode will be used. Repeated acquisition throughout wash-in and wash-out of contrast medium (30 seconds). Tube setting: 80-100kV and 300mAs. Coverage of entire myocardium during inspiration.

Contrast injection

Contrast injection: fixed 4s delay, iodine delivery rate >2g/s, bolus injected in 8 seconds (or less), followed by 50 ml of saline bolus chaser (same rate).

Infusion protocol (CM 370 mg/ml):

- 45 ml @ 6 ml/s = 2.22 g/s, 7.5s (weight 60-120 kg)
- 40 ml @ 5 ml/s = 1.85 g/s, 8s (weight <60 kg)

Contrast enhanced CTA

Heart rate modulating medication (betablocker) will be administrated if the heart rate is >75/min. Nitroglycerin is administrated sublingually for vasodilation during the CTA. High-pitch spiral protocol or prospectively ECG-triggered axial scan protocol. Minimization of tube potential (kV). Contrast protocol: minimal iodine delivery rate of 1.8g/s, saline bolus chaser (with 50 ml). Standard CTA reconstruction: 0.6 mm slices, 0.4 mm increment, 15 cm FOV, medium sharp kernel.

6.1.2.1 Patient preparation for CT imaging

- Full explanation of the protocol to the patient.
- The patient will be informed about the effect of adenosine and contrast agent infusion.
- Patients should be prepared for long breath hold. If non-sustainable, the patient is asked to try and breathe out slowly at the end.
- Insertion of two i.v. lines in both antecubital veins.
- Patient in supine position, heart centered in the middle of the gantry.
- Blood pressure and heart rate is measured and recorded before and after the examination.
- Nitroglycerin (s.l.) 5 minutes before the CTA.

- Beta-blockers in patients with a heart rate above 75/min (IV), or other heart rate modulating medication, prior to the CTA.
- Each participant will be monitored throughout the exam using blood pressure and ECG monitoring. Also, a speaker / microphone system will be in place in order to allow interaction between the participant and the technologist.

Important

Patients should refrain from using any medication or nutrients that interact with adenosine, starting the night before the examination. This includes: Caffeinated beverages, such as coffee, cola or tea, chocolate, diet drinks, dipyridamol (Persantin), theophylline. No nicotine consumption at least three hours prior the examination. Light meal.

If the patient consumed caffeinated products prior to the examination session, the examination is to be rescheduled.

6.1.3 Optional Substudy: Cardiac MRI examination outline

The cardiac MRI protocol is standardized, clinically fully implemented and complies with international guidelines. It comprises a rest and stress perfusion acquisition as well as sequences to determine viability and contractile function.

Cardiac MRI will be performed within 24 hours from the CT scan on a 3 Tesla whole body MR system using a dedicated cardiac coil.

Similar to CT, hyperemia will be induced with adenosine. A bolus of gadolinium contrast medium (0.05 mmol/kg body weight with a flow rate of 5ml/sec followed by 20ml saline solution using an MR compatible automatic injector will be administered via a separate IV line.

Sequence outline:

- Preparation sequences (Localizer)
- Cine realtime MR scan for monitoring the heart movement (stress and rest)
- Myocardial perfusion during pharmacological vasodilation and at rest including Cine Imaging at rest and stress
- Late Gadolinium Enhancement

Workflow

Preparation sequences (Localizer)

Scan for acquisition of volume localization.

Cine

Fast Imaging steady state precision is a T2 weighted sequence for acquisition of realtime wall motion. Cine sequences are used to collect a series of images (usually at the same spatial location) covering of one full period of cardiac cycle or over several periods in order to obtain complete coverage.

The Cine imaging at rest is performed first. Then, Adenosine (140 µmol/kg/min for max. 6 minutes) will be injected preferably at the antecubital vein site for predictability. Vital signs (HR, BP, ECG) are monitored immediately before start of adenosine infusion (140 µg/kg/min) and continuously afterwards. After ~ 3 min infusion of adenosine Cine at stress is performed.

Dynamic myocardial perfusion imaging

Similar to the MP_{CT} , the cardiac MRI will be acquired under pharmacologically induced stress.

Immediately upon completion of Cine at stress the myocardial perfusion sequence, a spoiled fast gradient echo sequence, is started for gadobutrol examination. A bolus of gadobutrol (Gadovist, Bayer-Schering Pharma) of 0.05 mmol/kg body weight with a flow rate of 4ml/sec followed by 20ml saline solution will be administered via a separate i.v. line during stress and rest perfusion imaging (total dose of 0.1 mmol/kg BW).

A first gadobutrol bolus with injection speed of 4 ml/sec is followed by saline flush (20 ml) with the same injection speed. Adenosine infusion is stopped max. 6 minutes after infusion start. Repeated acquisitions are taken throughout wash-in and wash-out of contrast medium (30 seconds) in at least 3 slices / heartbeat. The pharmacological effect of adenosine will wear off quickly after discontinuing the infusion (approximately 10 min).

Any further (e.g.) functional imaging during waiting time period to rest procedure could be acquired if required.

For rest procedure, the myocardial perfusion sequence for gadolinium-enhanced rest examination with identical parameters as used for the stress cardiac MRI is started. A second gadobutrol bolus with injection speed of 4 ml/sec is immediately followed by a saline flush (20 ml) with same injection speed. Simultaneously with bolus injection, dynamic myocardial perfusion cardiac MRI is acquired.

Late Gadolinium Enhancement

A pre-specified sequence for late enhancement is started around 5 min upon completion of rest myocardial perfusion cardiac MRI. 3 slices with slice position comparable to the perfusion cardiac MRI are acquired. The late enhancement is acquired as indicative of myocardial infarction or consecutive status of myocardial scarring, is integral part of a final CE-MRI diagnosis regarding presence or absence of CAD as it enables an improved decision of whether a detected perfusion defect is "real" (i.e. impaired myocardial perfusion) or an artifact.

6.1.3.1 Patient preparation for MR imaging

- Full explanation of the protocol to the patient.
- The patient will be informed about the effect of adenosine and contrast agent infusion.
- The patient will be informed about the effect of adenosine and contrast agent infusion. Patients should be prepared for long breath hold. If non-sustainable, the patient is asked to try and breath out slowly at the end.
- Insertion of two iv lines (18G if possible) in both antecubital veins.
- Full explanation of the protocol to the patient before CE-CMRI
- Patient in supine position, heart centered in the middle of the gantry.
- Blood pressure and heart rate are measured several times during the examination; ECG is monitored during whole examination.
- A speaker / microphone system will be in place in order to allow interaction between the participant and the technologist. An emergency indicator allows to indicate that the exam has to be suspended / cancelled.

6.1.4 Measurement of Fractional Flow Reserve

The cardiac catheterization and selective coronary angiography will be performed for clinical reasons and according to international guidelines. High-resolution images will be recorded and stored. The angiography core lab will quantitatively assess lumen stenosis on a per-segment basis.

The fractional flow reserve (FFR) will be determined in all vessels with a diameter stenosis between 25 and 90% in vessels with a minimum diameter of 2 mm, if technically feasible and safe. The FFR in lesions between 25-50% luminal narrowing is considered study relevant whereas 50-90% is considered clinical routine.

Measurement of the FFR will be clinically justified in the majority of patients to appropriately direct revascularization management. However, for study purposes FFR will also be performed when myocardial ischemia has been investigated in a clinical setting by other (noninvasive) means.

Intra-coronary pressure measurement will be performed using a pressure wire. The location of the FFR measurement will be angiographically recorded. The measurements of FFR will be performed at rest and during venous infusion of adenosine (140µg/kg/min) at maximal hyperemia during continuous monitoring of the symptoms, heart rate, blood pressure and ECG. A pressure gradient of ≤ 0.75 between the coronary artery and the aortic root is considered to indicate hemodynamical significance. Using a combewire, the intra-coronary pressure and flow can be measured and recorded simultaneously during adenosine infusion.

6.1.5 Study related blood or tissue removal

Not applicable

6.2 Medication

6.2.1 General medication

Not applicable.

6.2.2 Study related medication

Standard contrast agent will be injected during the invasive angiography.

6.2.3 Study relevant CT medication

All contrast media and medication are approved and clinically used on a daily basis. Adequate preventive measures will be taken to reduce the risk of side effects.

- 1) The dynamic MPI_{CT} scan will be acquired under pharmacologically induced stress. Adenosine (140 µmol/kg/min, 3-5 minutes) will be administered before and during the scan. Adenosine is approved and used for comparable stress imaging tests (SPECT, MRI, PET) for the work-up of patients with suspected or known CAD.
- 2) Standard iodinated contrast agent (Ultravist 370, Bayer) will be injected during the dynamic MPI_{CT} (40-60 ml) as well as the CT angiography (50-60 ml).
- 3) Nitroglycerine and beta-blockers will be administered prior to the CT angiography when the heart rate is too high for the examination.

6.2.4 Study relevant MRI medication

All contrast media and medication are approved and clinically used on a daily basis. Adequate preventive measures will be taken to reduce the risk of side effects. For the myocardial perfusion MR imaging the following medication will be used:

- 1) Adenosine (140 µmol/kg/min for max. 6 minutes) will be injected preferably through the antecubital vein site for predictability. Injection is continued throughout the acquisition.
- 2) A bolus of gadobutrole (Gadovist, Bayer-Schering Pharma) of 0.05 mmol/kg body weight with a flow rate of 4 ml/sec followed by 20ml saline solution will be administered via a separate i.v. line during stress and rest perfusion imaging (total dose of 0.1 mmol/kg BW).

7 Benefit and Risk Assessment

The proposed research protocol includes a cardiac CT exam and optional a cardiac MRI exam prior to clinically indicated invasive angiography. No findings on the primary research questions by either CT or MRI will be reported to the caregiving physician prior to the invasive angiography. Thus, there will be no direct benefit from the novel CT measurements. However, all exams will be read by a board-certified radiologist and any detected relevant incidental findings outside the primary research questions will be communicated to the caregiver, which will potentially improve the subject's medical care. Also, after completing the invasive angiography, the subject may request a report of the obtained imaging findings also pertaining to the research questions.

As demonstrated in the proposed research and confirmed by other groups, the MPI_{CT} technique will greatly improve the care of future patient populations. The ability to noninvasively obtain information on coronary anatomy and plaque burden would greatly enhance the management of patients with known or suspected CAD. There is initial evidence that non-invasive dynamic image acquisition may be used to quantify myocardial blood flow in patients referred for invasive angiography. The MPI_{CT} is supposed to be superior to the CTA in diagnostic accuracy and a secondary aim in this study is to prove this. This improved diagnostic value of the MPI_{CT} could lead to an alternative non-invasive

approach for reducing the need of invasive angiography and FFR, and, therefore, an improvement of life quality of the patients.

The research related FFR measurements (25-50%) will be performed to detect hemodynamically relevant stenosis. Although the stenotic lesions are small there could still be the known possibility of the detection of hemodynamic relevance. Additionally to the morphologic and functional information of the CT study these early prognostic values could lead to the improvement of therapy decisions and life quality of the patient at later timepoints.

7.1 Individual Withdrawal Criteria

The participation on the study is optional for all patients at any time. The patient's agreement for the scientific evaluation of the data can be withdrawn by the patient at any time. The patient will be ensured that a participation in the study will contain no drawbacks concerning the standard medical care protocol at any time.

The study investigator is responsible for the well-being of the patient and, therefore, is enabled to end the participation of a patient in the study when e.g. additional diseases or violation of the study protocol occur.

The examination can be terminated when the following events occur:

- Violation of the study protocol or lacking *Compliance* (patient or study investigator)
- Patients wants the dropout of the study
- Decision of the responsible clinician that the dropout of the study will increase the well-being of the patient (in agreement with the study investigator)
- Intolerable side-effects

7.2 Risks of Cardiac CT Examination

1. **Radiation exposure:** The proposed MPI_{CT} protocol is associated with a radiation dose of approximately 4 - 7 mSv depending on the patient's weight. In a large multicenter study by Hausleiter et al, the average radiation dose for clinically indicated cardiac CT exams was 12 mSv [39]. Overall, the dose of the combined CT examination (calcium scan, CTA and MPI_{CT}) is similar or lower than SPECT MPI or invasive angiography [40].
2. **Contrast-related nephropathy:** In order to illustrate the coronary arteries and perfusion of the myocardium the injection of iodinated contrast agent is required. In general this poses a risk of renal dysfunction. Adequate measures will be taken to identify patients with renal dysfunction, leading to the exclusion of the study, i.e. with a preexisting impaired renal function (eGFR <60 ml/100ml/min).
3. **Reaction to iodinated contrast administration:** Adequate measures will be taken to exclude subjects with increased risk for allergic reactions to iodine-containing contrast media based on history and patient records. There is a risk of allergic reactions which might lead to an anaphylactic shock. In the event of an allergic reaction, all occurring reactions will be treated immediately and appropriately by a physician on site. The risk of hyperthyroidism will be minimized by excluding subjects with a history of hyperthyroidism. In addition, in all subjects ≥60 years of age, a serum TSH will be measured prior to the exam to exclude latent hyperthyroidism.
4. **Medication:**
 - a. Nitroglycerine will be administered prior to the CTA, which is a safe and often used medication for patients with CAD. Side effects include flushing, headache and hypotension, and will not be given to patients with a low blood pressure, left ventricular outflow obstruction or using sildenafil or related medication.
 - b. Betablockers may be used in patients with a high heart rate (75/min). Beta-blocker administration is an established pre-imaging medication and regarded as safe. However this should not be administered to patients with hypotension or conduction disorders as described in the contra-indications to the study (please see 5.3).

- c. Adenosine is infused during the MPI_{CT} to achieve vasodilation and hyperemia. It can cause facial flushing, lightheadedness, asystoly, diaphoresis, or nausea after administration due to its vasodilatory effects. Metallic taste is a hallmark side effect of adenosine administration. Adenosine should not be given to patients with conduction abnormalities or bronchial asthma. Because of its very short half-life of ≤ 10 seconds any side effects will disappear shortly after discontinuing the infusion. The study subjects will be under continuous ECG and vital sign monitoring with a physician being on-site during all study related procedures.

7.3 Risks of cardiac MRI examination during sub-study

1. Claustrophobia (<10%) [41]. all applications available will be used, i.e. hearing protection and music on headphones, to reduce any discomforts.
2. In subjects with large metallic ferromagnetic implants, i.e. hip prosthesis, warming of metal has been observed. We will inform all participants that if any warm sensation occurs, the examination will be paused to allow for sufficient cooling. By institutional protocol patients with metal implants that may cause injury will be excluded from the MRI study.
3. Medication
 - a. Nephrogenic systemic fibrosis (NSF) has been described to occur after exposure to gadolinium-based contrast agents in patients with acute or chronic severe renal insufficiency (glomerular filtration rate <30 mL/100mL/min) [42-49]. To effectively rule out any risk for NSF, creatinine testing in every subject will be performed and subjects with a eGFR<60 mL/100mL/min will be excluded from participation.
 - b. Severe anaphylactic reactions are exceedingly rare (0.001%) [50]. In case of such an event, adequate measures will be taken.
 - c. Adenosin, see 7.2.

During the procedure, a study physician will be present to oversee protocol adherence and inform the study participant of the imaging steps. All risks and potential benefits will be provided to the participant as part of the consenting procedure prior to the examination.

Invasive angiography and FFR measurements are not part of the research protocol as are clinically indicated.

7.4 Risks of Fractional Flow Reserve

The FFR procedure itself is considered generally safe in experienced hands, although severe complications are reported infrequently, such as coronary dissection or perforation which might lead to spasm or vessel occlusion, potentially resulting in myocardial infarction or severe arrhythmia. All participating centers have extensive experience in FFR procedures. FFR will not be performed if the patient's clinical condition or the coronary anatomy is deemed unsafe. The team performing the procedure is experienced in handling any complications related to the clinically indicated FFR procedures.

Medication:

Adenosine see 7.2.

7.5 Risks of a peripheral venous incision

When a peripheral venous incision is applied for the application of contrast agent it is likely that e.g. hematomas, thrombosis, inflammation of the punctured skin or other possible things can occur. This will be discussed in detail in the patient consent.

7.6 Documentation of Side Effects

Side effects have to be reported to one of the study investigators and all necessary interventions have to be initiated. All side effects will be documented in the study protocol.

7.7 Monitoring after final examination

The patient is informed to report every incident occurring after the end of the examination or during the examination, e.g. dizziness, headache, pain, nausea and others. Other than this no further monitoring will be necessary.

7.8 Withdrawal of Individual Subjects and Premature Termination of the Study

Subjects can leave the study at any time for any reason if they wish to do so without any consequences. An oral notification is sufficient and will be documented. The investigator can decide to withdraw a subject from the study for urgent medical reasons. Withdrawn subjects will not be followed up. Study participants in whom study participation was cancelled will be counted as incomplete subjects and documented appropriately. Withdrawals can occur on behalf of the patient or based on the decision of the study investigator due to intolerable side-effects or technical deficits. The number of dropouts will be documented for rating the patient's acceptance of the study.

Handling of missing data: study participants who terminated study participation will be counted as enrolled subjects and documented in the study documents. Terminated subjects are defined as subjects in whom no complete imaging data (MPI_{CT}, CTA and FFR) is available for image analysis. The sample size calculation does accommodate a drop-out rate of 20% to assure study success.

8 Objectives

Primary Study parameters:

The diagnostic accuracy of MPI_{CT} will be determined on a per vessel basis (including all vessels where an FFR measurement could be performed). The correlation between the myocardial blood flow (MBF) and the FFR result will be compared using the Spearman's coefficient. The diagnostic performance will be assessed in terms of sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy using a FFR threshold of 0.80 and a MBF threshold based on prior studies. To account for the clustered nature of the data (increased likelihood of perfusion defects per patient) we will perform generalized estimation equations (GEE) methods to determine the 95%-confidence intervals as well as to compare the different measures of diagnostic accuracy.

Secondary Study parameters:

- *Integrated performance of CTA with MPI compared to invasive angiography and FFR:* Per territory the presence of ischemic heart disease will be determined by both CTA combined with MPI in vessels with 25-90% stenosis, compared with invasive angiography combined with FFR in vessels with a 25-90% stenosis. Conventional measures of diagnostic accuracy will be obtained on a per territory and per patient level taking into account the potential clustered data nature using GEE estimates.
- *Performance of MPI_{CT} compared to MPI_{MRI}:* MPI_{CT} will be compared on a per myocardial segment level either using MPI_{MRI} as a reference, or using FFR as a reference. Again, conventional measures of diagnostic accuracy will be obtained and compared on a per territory and per patient level taking into account the potential clustered data nature using GEE estimates.
- Further secondary study parameters include image quality, and the number of MPI_{CT} exams not covering the entire left ventricle. Descriptive and univariate and multivariate comparison to

determine differences in image quality and the proportion of exams not covering the entire left ventricle between subjects with different patient characteristics and other covariates (i.e. BMI, heart rate during the scan) will be used.

Further study parameters: epidemiologic parameters e.g. patient characteristics, demographics, risk profiles in comparison to procedural information from the CT scan, MRI scan, invasive catheterization procedure.

9 Methods of validation

9.1 Data analysis and validation – cardiac CT

CT image analysis with respect to the CTA and the MPI_{CT} will be carried out by independent core laboratories. All image analyses will be performed by two experienced readers in blinded fashion and disagreement will be solved by a consensus reading.

Dynamic Myocardial Perfusion Imaging: Acquired dynamic perfusion images will be reconstructed with 3 mm slice width every 2 mm with a B30 kernel and then processed using a Volume Perfusion software (Syngo VA31 or VB1, Siemens Healthcare, Forchheim, Germany) on a standard workstation. A dedicated parametric deconvolution technique based on a two compartment model of intra- and extravascular space to fit the time attenuation curves will be applied. One of the features to increase the precision of the fit is double sampling of the arterial input function (AIF). The input function is sampled from ROIs placed in the descending aorta at every table position and combined into one AIF that has twice the sampling rate of the tissue time-attenuation-curve (TAC). The algorithm then determines the maximum slope from the fit model curve for every voxel and calculates MBF and time-to-peak measurements according to the following relationship:

$$MBF = \frac{MaxSlope(TissueTAC)}{Maximum(AIF)}$$

The analysis will comprise a qualitative and a quantitative analysis of myocardial perfusion, using either a lesion directed approach (for FFR comparison) or a standardized myocardial segmentation (for MRI comparison).

Lesion directed analysis (primary analysis)

For the lesion directed approach, the myocardium dependent of the obstructed vessel will be interpreted and compared to remote myocardium. For the co-registration between the lesions and the FFR measurement, the following steps are required:

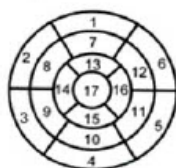
- 1) A low-resolution CT angiogram is reconstructed to allow a co-registration of the FFR sample location to the dependent CT perfusion based myocardium-map. Reconstructing with thick overlapping slices (5mm/3mm overlap), the coronary course is still recognizable. However the severity of stenosis is not evaluable. This should keep the MPI_{CT} readers blinded towards the angiographic stenosis severity.
- 2) The location of the FFR measurement is co-registered onto a low-resolution CT angiogram by an independent investigator.
- 3) A region of interest will be placed within the visually interpreted dependent myocardium in the short-axis MBF maps, extending throughout the myocardium with a minimum size of 100 mm², avoiding edge artifacts. This procedure will be performed by two independent observers, and later repeated by one of the two observers, to assess inter- and intra-observer reproducibility. The results by the two observers will be averaged for the further analysis. If the measured MBF differs by more than 15 ml/100ml/min a consensus reading will be performed for the further analyses. The lesion directed MBF will be the primary parameter of the study, using a pre-specified threshold of 78 ml/100ml/min to differentiate normal and ischemic myocardium.

- 4) In addition to the diseased area, the independent investigator will also identify a region of myocardium served by an angiographically normal coronary vessel. In similar fashion, the MBF will be sampled in this region as well, to allow for calculation of the MBF ratio.

Standardized myocardial segment analysis

The analysis will be performed using the standardized ACC/AHA 17 segment model (Figure 4). Two experienced observers, blinded to the variables to be tested, will analyze all myocardial segments in an independent fashion. A joint consensus reading session will be performed to resolve any discrepancies.

1. **Qualitative Analysis:** For each data set, a double oblique technique will be used to create a true short axis and 10mm thick multiplanar reformatted (MPR) images. Thicker slices are chosen as the increased voxel size results in decreased image noise and improves contrast resolution for visualization of normal and ischemic/ infarcted myocardium. Narrow window and level setting will be used (typically W200, L100) although the reading physician may adjust these display settings as needed. After initial evaluation of thick MPR short axis images, readers will then be allowed to examine the dynamic data from the stress CT scan (similarly available in 2 chamber, 4 chamber, and short axis views) to evaluate the dynamic inflow of the contrast material. In a second step, any areas of questionable perfusion defects will be examined in both rest (CT angiogram) and stress phases in order to differentiate potential artifacts as well as reversible ischemia vs. permanent ischemia. To ensure appropriate and consistent co-registration of all images, internal fiducial markers (e.g. mitral annular ring, left ventricular apex, pulmonary vasculature) and spatial localization coordinates available in the software will be used to co-register the stress and rest enhancement images [24]. Each of the 17 segments will be scored based on the absence or presence of a perfusion defect. Perfusion defect severity will be graded as transmural (>50%) versus non-transmural (<50%). Reversibility will be defined as follows: 0=none; 1=minimal; 2=partial; 3=complete. For each data set (i.e. stress, rest), image quality (IQ) will be determined by use of a subjective scale: 1=poor; 2=moderate; 3=good; 4=excellent.



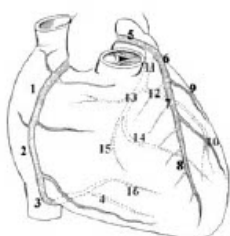
- 1. basal anterior
- 2. basal anteroseptal
- 3. basal inferoseptal
- 4. basal inferior
- 5. basal inferolateral
- 6. basal anterolateral
- 7. mid-anterior
- 8. mid-anteroseptal
- 9. mid-inferoseptal
- 10. mid-inferior
- 11. mid-inferolateral
- 12. mid-antrolateral
- 13. apical anterior
- 14. apical septal
- 15. apical inferior
- 16. lateral
- 17. apex

Figure 4: 17-segment model of the LV myocardium developed by the ACC/AHA for reporting abnormalities of wall motion, perfusion or injury.

2. **Quantitative Analysis:** Similar to the qualitative analysis, each myocardial segment will be analyzed by two experienced, blinded observers and MBF will be determined using a standard workstation (Syngo VA31, Siemens Healthcare, Forchheim, Germany). Based on previous data a MBF threshold of 78 ml/100ml/min will be used as the pre-specified threshold for the presence of myocardial ischemia. In an exploratory fashion, an MBF ratio of 0.85 compared to remote myocardium will be used as an alternative threshold to differentiate between normal and ischemic myocardium. The normal MBF value will be derived from the average of three basal segments that visually do not establish either hypo-perfusion or artifacts.

Cardiac CT Angiography: Each coronary segment according to the AHA (Figure 5) will be graded as follows:

- Normal
- Mild disease (1-49% coronary diameter stenosis)
 - Moderate disease (50-69%)
 - Severe stenosis (70-99%)
 - Occluded (100%)
 - Uninterpretable.



Abteilung für Innere Medizin III, Kardiologie und Kreislaufkrankungen, Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinik Tübingen

Also, type of plaque (calcified, non-calcified, or partially calcified) and subjective image quality will be recorded for each segment. For each coronary vessel, image quality will be determined by use of a subjective scale: 1=poor; 2=moderate; 3=good; 4= excellent.

Figure 5: Model of coronary artery segments according to the AHA. Side branches are used to define the respective coronary segments [51].

9.2 Data analysis and validation – cardiac MRI sub-study

Cardiac Magnetic Resonance Imaging (Optional): Based on prior experience, we anticipate that approximately 50% of subjects will agree to undergo an optional CMR.

All acquired MRI data will be read by two blinded observers performing the analysis for each of the 17 myocardial segments. For each segment, the presence of hypoperfusion (ischemia) assessed by visual comparison of stress and rest CMR perfusion scans (subendocardial ischemia or transmural ischemia) will be determined. Data will be additionally evaluated for the presence of infarction (scar) on late gadolinium-enhancement images as stratified by (1–25%), 2 (26–50%), 3 (51–75%), or 4 (>75%) for each segment according to current guidelines [52].

Image Co-Registration: An independent investigator will assure the adequate co-registration between coronary segment and pertaining myocardial segments, taking into account coronary vessel dominance. Also, the myocardial segments in the MPI_{CT} and the MPI_{MRI} will be co-registered in a similar fashion.

9.3 Data analysis and validation - Fractional Flow Reserve

Coronary stenosis will be classified as negative if the lesion in the respective artery is $\leq 25\%$ by QCA or the FFR is above 0.75. If FFR is ≤ 0.75 or the stenosis severity exceeds 90% myocardial ischemia is assumed to be present. Overall, this will provide a binary gold standard estimate of the presence of hemodynamic relevant stenosis per patient and per coronary territory.

9.4 Monitoring and Quality Assurance

The study is an investigator initiated multicenter trial. All aspects of study monitoring with respect to study preparation (i.e. study initiation, development of CRFs, SOPs), study conduct (i.e. organization of investigator meetings, support of data entry) and study completion (i.e. verification of study data, archiving) will be supported by the scientific staff as part of the clinical coordinating center at the University Hospital Tübingen.

Information obtained from imaging that is not directly related to the primary analysis will be shared with caregivers. All exams (CT and potentially MRI) will be read by certified radiologists for the presence of incidental findings (i.e. intrapulmonary lesions suspicious for bronchial carcinoma or hernias), these will be reported to the study participant and potentially be beneficial. FFR guided management of coronary artery disease improves clinical outcome. Use of FFR in the study, with extension to lesions initially not considered for interrogation (25-50%), could affect decision making in a beneficial manner.

9.5 Public disclosure and publication policy

Siemens Healthcare (Erlangen, Germany) provides financial support for the study. The investigators have full control of the study's implementation and data, as well as the publication of the scientific results. The study will be registered according to the International Committee of Medical Journal Editors under www.clinicaltrials.gov.

9.6 Data protection

All data will be pseudonymized. The pseudonymized data will be stored for at least 10 years as well as scientifically evaluated. Every data set is linked to an information document that contains the identification number of the data set. This document contains further body weight, age and gender of each patient. Additionally, the clinical diagnosis of each patient is completing the document which will be stored in an enclosed cabinet in the office of the study investigator.

Additionally, the assignment list of the pseudonymization will be in the enclosed cabinet in the office of the study investigator. The storage is necessary to retrace clinical diagnosis at a later timepoint (a maximum of 6 months after the CT examination).

A written consent from each patient is necessary for the scientific evaluation of the pseudonymized data as well as for the inspection of clinical diagnosis from the medical record. The consent for for the scientific evaluation of the pseudonymized data can be withdrawn at any time point without reasons.

10 Administrative Aspects: Data Handling

10.1 Handling and storage of data and documents

All acquired data will be pseudonymized and a unique study ID per study participant will be assigned (CTP001, CTP002 etc.). All data are transferred via secure connections and servers to Rotterdam, The Netherlands, respectively. The data will be collected at the central coordinating center and sent to the respective core labs. At the core laboratories, the acquired data will be transferred to an off-line work stations (Syngo Via, Siemens Healthcare) and a back-up copy of the data will be stored on an external encrypted hard drive.

As part of the study protocol, patient-related pseudonymized data, such as demographic data, diagnosis, cardiovascular risk factors, will be collected. All data entered into the case report form will be pseudonymized and validated by a study physician as confirmed by signatures. The site investigator is also responsible for the adherence to the study protocol. The study will comply with all local and national data safety and documentation requirements.

The Tuebingen core lab will secure all documents concerning patient information and consent. All patient related data is subject to the medical confidentiality. All data is secured and not available for unauthorized access. All CT data and CT related data will be stored for 10 years (RöV §28, Absatz 1, Satz 3).

10.1.1 Source Data Handling

The following rules will be applied for all patients recruited in this study:

- Existence of health records
- Date of birth
- Gender
- Confirmation of diagnosis examined in the current study
- Medical case history
- Note in the patient's documentation that the patient was enrolled in the study
- Recording of adverse and serious adverse events
- Recording of study relevant data

11 Insurance

Gemäß StrlSchV wird eine Probandenversicherung mit Zusatz-Strahlenhaftpflichtversicherung abgeschlossen. Voraussetzung für den Versicherungsschutz ist ein positives Schreiben der Ethikkommission und des BfS.

Die Versicherung erfolgt über die

HDI Gerling Industrie Versicherung AG
Riethorst 2
30659 Hannover

Makler:
Ecclesia Mildenberger Hospital GmbH
Klingenbergstr. 4
32758 Detmold

Ansprechpartner:
Karina Leipe
Tel.: 05231-603-6211
Fax: 05231-603-606211
Email: kleipe@em-hospital.de

12 Ethical Considerations

The study will be conducted according to the „Guidelines for Good Clinical Practice“ (GCP) and to the principles of the Declaration of Helsinki (Version from 2013, Fortaleza, Brasilia).

12.1 Recruitment and Consent

Subjects with known or suspected CAD scheduled for elective cardiac catheterization will be screened by the study staff and co-investigators determining whether subjects satisfy the inclusion criteria. Subjects will be contacted prior to the catheterization procedure, after consultation with the referring physician. The potential study candidate will be approached by the referring physician or a member of the study team, to discuss participation in the study.

If the potential candidate agrees, then one of the study investigators will discuss participation in the study in complete detail (procedures, risks, benefits). If the subject consents to participate, written informed consent will be obtained. Each patient has the guarantee that he/she can withdraw the consent at any timepoint without any reason. A copy of the consent form is attached to the application. No minors or incapacitated adults will be eligible for study participation.

13 References

1. Hachamovitch, R., et al., *Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction.* *Circulation*, 1998. **97**(6): p. 535-43.
2. Hachamovitch, R., et al., *Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography.* *Circulation*, 2003. **107**(23): p. 2900-7.
3. Kirkeeide, R.L., K.L. Gould, and L. Parsel, *Assessment of coronary stenoses by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilation. VII. Validation of coronary flow reserve as a single integrated functional measure of stenosis severity reflecting all its geometric dimensions.* *J Am Coll Cardiol*, 1986. **7**(1): p. 103-13.
4. Pijls, N.H., et al., *Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses.* *N Engl J Med*, 1996. **334**(26): p. 1703-8.
5. Lima, R.S., et al., *Incremental value of combined perfusion and function over perfusion alone by gated SPECT myocardial perfusion imaging for detection of severe three-vessel coronary artery disease.* *J Am Coll Cardiol*, 2003. **42**(1): p. 64-70.
6. Pijls, N.H., et al., *Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study.* *J Am Coll Cardiol*, 2007. **49**(21): p. 2105-11.
7. Legalery, P., et al., *One-year outcome of patients submitted to routine fractional flow reserve assessment to determine the need for angioplasty.* *Eur Heart J*, 2005. **26**(24): p. 2623-9.
8. Berger, A., et al., *Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease.* *J Am Coll Cardiol*, 2005. **46**(3): p. 438-42.
9. Korosoglou, G., et al., *Cardiac magnetic resonance and computed tomography angiography for clinical imaging of stable coronary artery disease. Diagnostic classification and risk stratification.* *Front Physiol*, 2014. **5**: p. 291.
10. Schwitter, J., et al., *Assessment of myocardial perfusion in coronary artery disease by magnetic resonance: a comparison with positron emission tomography and coronary angiography.* *Circulation*, 2001. **103**(18): p. 2230-5.
11. Schwitter, J., et al., *MR-IMPACT II: Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary artery disease Trial: perfusion-cardiac magnetic resonance vs. single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease: a comparative multicentre, multivendor trial.* *Eur Heart J*, 2013. **34**(10): p. 775-81.
12. Nandalur, K.R., et al., *Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis.* *J Am Coll Cardiol*, 2007. **50**(14): p. 1343-53.
13. Stein, P.D., et al., *64-slice CT for diagnosis of coronary artery disease: a systematic review.* *Am J Med*, 2008. **121**(8): p. 715-25.
14. Hoffmann, U., et al., *Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain.* *N Engl J Med*, 2012. **367**(4): p. 299-308.
15. Litt, H.I., et al., *CT angiography for safe discharge of patients with possible acute coronary syndromes.* *N Engl J Med*, 2012. **366**(15): p. 1393-403.

16. Rubinshtein, R., et al., *Impact of 64-slice cardiac computed tomographic angiography on clinical decision-making in emergency department patients with chest pain of possible myocardial ischemic origin.* Am J Cardiol, 2007. **100**(10): p. 1522-6.
17. Gallagher, M.J., et al., *The diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography compared with stress nuclear imaging in emergency department low-risk chest pain patients.* Ann Emerg Med, 2007. **49**(2): p. 125-36.
18. Stillman, A.E., et al., *Use of multidetector computed tomography for the assessment of acute chest pain: a consensus statement of the North American Society of Cardiac Imaging and the European Society of Cardiac Radiology.* Eur Radiol, 2007. **17**(8): p. 2196-207.
19. Hoffmann, U., et al., *Coronary computed tomography angiography for early triage of patients with acute chest pain: the ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography) trial.* J Am Coll Cardiol, 2009. **53**(18): p. 1642-50.
20. Nikolaou, K., et al., *Clinical value of MDCT in the diagnosis of coronary artery disease in patients with a low pretest likelihood of significant disease.* AJR Am J Roentgenol, 2006. **186**(6): p. 1659-68.
21. Meijboom, W.B., et al., *Comprehensive assessment of coronary artery stenoses: computed tomography coronary angiography versus conventional coronary angiography and correlation with fractional flow reserve in patients with stable angina.* J Am Coll Cardiol, 2008. **52**(8): p. 636-43.
22. Brodoefel, H., et al., *Sixty-four-slice CT in the assessment of global and regional left ventricular function: comparison with MRI in a porcine model of acute and subacute myocardial infarction.* Eur Radiol, 2007. **17**(11): p. 2948-56.
23. Abbara, S., A.V. Soni, and R.C. Cury, *Evaluation of cardiac function and valves by multidetector row computed tomography.* Semin Roentgenol, 2008. **43**(2): p. 145-53.
24. Cury, R.C., et al., *Comprehensive assessment of myocardial perfusion defects, regional wall motion, and left ventricular function by using 64-section multidetector CT.* Radiology, 2008. **248**(2): p. 466-75.
25. Busch, S., et al., *Quantitative assessment of left ventricular function with dual-source CT in comparison to cardiac magnetic resonance imaging: initial findings.* Eur Radiol, 2008. **18**(3): p. 570-5.
26. George, R., et al., *Adenosine Stress 64- and 256-Row Detector Computed Tomography Angiography and Perfusion Imaging - A Pilot Study Evaluating the Transmural Extent of Perfusion Abnormalities to Predict Atherosclerosis Causing Myocardial Ischemia* Circulation Imaging, 2009. **2**: p. 174-182.
27. Gerber, B.L., et al., *Characterization of acute and chronic myocardial infarcts by multidetector computed tomography: comparison with contrast-enhanced magnetic resonance.* Circulation, 2006. **113**(6): p. 823-33.
28. George, R.T., et al., *Multidetector computed tomography myocardial perfusion imaging during adenosine stress.* J Am Coll Cardiol, 2006. **48**(1): p. 153-60.
29. George, R.T., et al., *Quantification of myocardial perfusion using dynamic 64-detector computed tomography.* Invest Radiol, 2007. **42**(12): p. 815-22.
30. Mahnken, A.H., et al., *Quantitative whole heart stress perfusion CT imaging as noninvasive assessment of hemodynamics in coronary artery stenosis: preliminary animal experience.* Invest Radiol, 2010. **45**(6): p. 298-305.
31. Rossi, A., et al., *Quantification of myocardial blood flow by adenosine-stress CT perfusion imaging in pigs during various degrees of stenosis correlates well with coronary artery blood flow and fractional flow reserve.* Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2012.

32. Nagel, E., et al., *Newer methods for noninvasive assessment of myocardial perfusion: cardiac magnetic resonance or cardiac computed tomography?* JACC Cardiovasc Imaging, 2009. **2**(5): p. 656-60.
33. Kono, A.K., et al., *Relative myocardial blood flow by dynamic computed tomographic perfusion imaging predicts hemodynamic significance of coronary stenosis better than absolute blood flow.* Invest Radiol, 2014. **49**(12): p. 801-7.
34. Rossi, A., et al., *Stress myocardial perfusion: imaging with multidetector CT.* Radiology, 2014. **270**(1): p. 25-46.
35. Bamberg, F., et al., *Detection of Hemodynamically Significant Coronary Artery Stenosis: Incremental Diagnostic Value of Dynamic CT-based Myocardial Perfusion Imaging.* Radiology, 2011. **260**(3): p. 689-98.
36. Bamberg, F., et al., *Dynamic Myocardial CT Perfusion Imaging for Evaluation of Myocardial Ischemia as Determined by MR Imaging.* JACC Cardiovasc Imaging, 2014.
37. Schwarz, F., et al., *Myocardial CT perfusion imaging in a large animal model: comparison of dynamic versus single-phase acquisitions.* JACC Cardiovasc Imaging, 2013. **6**(12): p. 1229-38.
38. Meyer, M., et al., *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, 2014. **273**(2): p. 373-82.
39. Hausleiter, J., et al., *Estimated radiation dose associated with cardiac CT angiography.* JAMA, 2009. **301**(5): p. 500-7.
40. Einstein, A.J., et al., *Radiation dose to patients from cardiac diagnostic imaging.* Circulation, 2007. **116**(11): p. 1290-305.
41. Eshed, I., et al., *Claustrophobia and premature termination of magnetic resonance imaging examinations.* Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2007. **26**(2): p. 401-4.
42. Bongartz, G., *Imaging in the time of NFD/NSF: do we have to change our routines concerning renal insufficiency?* MAGMA, 2007. **20**(2): p. 57-62.
43. Broome, D.R., *Nephrogenic systemic fibrosis associated with gadolinium based contrast agents: a summary of the medical literature reporting.* European Journal of Radiology, 2008. **66**(2): p. 230-4.
44. Kanal, E., et al., *ACR guidance document for safe MR practices: 2007.* AJR: American Journal of Roentgenology, 2007. **188**(6): p. 1447-74.
45. Khurana, A., et al., *Nephrogenic systemic fibrosis: a review of 6 cases temporally related to gadodiamide injection (omniscan).* Investigative Radiology, 2007. **42**(2): p. 139-45.
46. Pedersen, M., *Safety update on the possible causal relationship between gadolinium-containing MRI agents and nephrogenic systemic fibrosis.* Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2007. **25**(5): p. 881-3.
47. Pryor, J.G., et al., *Nephrogenic systemic fibrosis: a clinicopathologic study of six cases.* Journal of the American Academy of Dermatology, 2007. **57**(1): p. 105-11.
48. Sadowski, E.A., et al., *Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation.* Radiology, 2007. **243**(1): p. 148-57.
49. Todd, D.J., et al., *Cutaneous changes of nephrogenic systemic fibrosis: predictor of early mortality and association with gadolinium exposure.* Arthritis and Rheumatism, 2007. **56**(10): p. 3433-41.
50. Goldstein, H.A., et al., *Safety assessment of gadopentetate dimeglumine in U.S. clinical trials.* Radiology, 1990. **174**(1): p. 17-23.

51. Austen, W.G., et al., *A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association.* *Circulation*, 1975. **51**(4 Suppl): p. 5-40.
52. American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus, D., et al., *ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents.* *J Am Coll Cardiol*, 2010. **55**(23): p. 2614-62.

14 Appendix

- Studienbedingte Änderung der Standarddiagnostik
- Risiko/Nutzenbewertung der zusätzlichen invasiven Koronar diagnostik
- Patienteninformation und Patienten-Einwilligung

8 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. med. Christoph Artzner durchgeführt.

Die Datenerhebung wurde (nach Einarbeitung durch Prof. Dr. med. Patrick Krumm und Prof. Dr. med. Christoph Artzner) von mir (eigenständig) durchgeführt. Zudem erfolgte eine Beratung zur Datenerhebung durch das Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie vertreten durch Dr. Johann Jacoby.

Die statistische Auswertung erfolgte (nach Beratung durch Alfred Müller, Statistiker) durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 07.03.2025

9 Veröffentlichungen

Daten der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in folgender Publikation in Zusammenarbeit mit Dr. med. Martin Soschynski, Oberarzt Universitätsklinikum Freiburg veröffentlicht:

Soschynski M, Storelli R, Birkemeyer C, et al. CT Myocardial Perfusion and CT-FFR versus Invasive FFR for Hemodynamic Relevance of Coronary Artery Disease. *Radiology*. 2024;312(2):e233234.

10 Danksagung

Mein erster und ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Artzner, meinem Doktorvater, für seine fachliche Unterstützung und sein Engagement. Die Realisierung dieses Projekts wäre ohne seine Begleitung und sein Vertrauen nicht möglich gewesen.

Des Weiteren möchte ich Herrn Prof. Dr. Nikolau für die inspirierende Seminarveranstaltung am Universitätsklinikum Tübingen danken, durch die das Thema dieser Arbeit für mich eröffnet wurde und mir die Gelegenheit gab, meine Forschung in seinem Team durchzuführen.

Meinen aufrichtigen Dank richte ich an die Deutsche Herzstiftung für die Gewährung eines Stipendiums, welches mir eine wertvolle finanzielle Unterstützung für meine Forschungsarbeit bot und diese maßgeblich ermöglichte.

Darüber hinaus möchte ich Herrn Müller für seine Unterstützung bei statistischen Fragestellungen danken. Seine Expertise sowie seine Geduld bei der Datenanalyse waren in den anspruchsvolleren Phasen der Auswertung von unschätzbarem Wert.

Meinen tiefsten Dank möchte ich meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, aussprechen, die mir während des gesamten Studiums immer den Rücken gestärkt haben. Ihre bedingungslose Unterstützung, ihr Vertrauen und ihr Zuspruch waren für mich von unermesslichem Wert und haben mir die Möglichkeit gegeben, diesen Weg zu beschreiten. Auch meinen Freunden danke ich von Herzen, die mir mit Rat und Zuspruch zur Seite standen und stets an mich geglaubt haben.