

АНАЛИЗ ВНУТРИСОСУДИСТОГО ГРАДИЕНТА ОСЛАБЛЕНИЯ Контрастирования коронарных артерий методом компьютерной томографии при отсутствии стенотического поражения коронарного русла

Терновой С.К.^{1,2}, Веселова Т.Н.¹, Шабанова М.С.¹, Чеповский А.М.³

Цель исследования. Определение внутрисосудистого градиента ослабления контрастирования (ВГОК) в неизмененных коронарных артериях.

Материалы и методы. КТ-ангиография (КТА) выполнена 12 пациентам в возрасте $55,2 \pm 12,3$ лет, которым исключен диагноз ишемической болезни сердца (томограф с 320 рядами детекторов, Aquilion ONE Vision Edition, Toshiba, Япония). Значения ВГОК рассчитывались автоматически с помощью специализированной программы.

Результаты. Среднее значение ВГОК для всех артерий составило $-11,5 \pm 8,2$ HU/10мм. Значения ВГОК были ниже референтного показателя (-15 HU/10мм) у 7 из 12 пациентов (58,3%), а при анализе по артериям – в 11 из 31 артерий (35,5%). Среднее значение ВГОК для ПНА, ПКА и ОА составило $-15,6 \pm 7,2$ HU/10мм (от $-29,0$ до $6,4$ HU/10мм), $-5,0 \pm 5,0$ HU/10мм (от $-26,1$ до 6 HU/10мм) и $-14,4 \pm 5,0$ HU/10мм (от $-22,4$ до $-4,6$ HU/10мм) соответственно.

Обсуждение. Референтное значение ВГОК, равное <-15 HU/10мм, не может быть использовано для разграничения функционально значимых от незначимых стенозов. Возможности ВГОК для выявления гемодинамических значимых стенозов ограничены.

Заключение. Значения ВГОК у здоровых лиц варьируют в широком диапазоне (от $-29,0$ до $+6,4$ HU/10мм) и в 35,5% случаев ниже предложенного референтного показателя (<-15 HU/10мм). Низкие значения ВГОК (<-15 HU/10мм) чаще регистрируются при оценке кровотока в ПНА и ОА, чем в ПКА. Нельзя исключить зависимость этого показателя от определенных параметров, что требует добавления в расчетную математическую модель большего количества показателей.

Ключевые слова: внутрисосудистый градиент ослабления контрастирования, коронарные артерии, функциональная значимость стеноза, компьютерная томография

Контактный автор: Веселова Т.Н., tnikveselova@gmail.com

Для цитирования: Терновой С.К., Веселова Т.Н., Шабанова М.С., Чеповский А.М. Анализ внутрисосудистого градиента ослабления контрастирования коронарных артерий методом компьютерной томографии при отсутствии стенотического поражения коронарного русла. REJR 2019; 9(3):58-64. DOI:10.21569/2222-7415-2019-9-3-58-64.

Статья получена: 05.09.19

Статья принята: 27.09.19

EVALUATION OF TRANSLUMINAL ATTENUATION GRADIENT IN COMPUTED TOMOGRAPHY IN INTACT CORONARY ARTERIES

Ternovoy S.K.^{1,2}, Veselova T.N.¹, Shabanova M.S.¹, Chepovskiy A.M.³

Purpose. Determination of transluminal attenuation gradient (TAG) in intact coronary arteries.

Materials and methods. CT angiography (CTA) was performed on 12 patients aged 55.2 ± 12.3 years, with excluded coronary artery disease (320-CT-scanner, Aquilion ONE Vision Edition, Toshiba, Japan). Values of TAG were calculated automatically using dedicated program.

1 – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России.

г. Москва, Россия.

2 - ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

г. Москва, Россия.

3 - Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики».

г. Москва, Россия.

1 - Federal State Budgetary Organization National Cardiology Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation.

2 - I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation.

3 - National Research University "Higher School of Economics".
Moscow, Russia.

Results. Average value of TAG for all arteries was -11.5 ± 8.2 HU / 10 mm. TAG values were lower than reference index (-15 HU / 10 mm) in 7 of 12 patients (58.3%), and in analysis by arteries - in 11 of 31 arteries (35.5%). Average value of TAG for LAD, RCA and LCX was -15.6 ± 7.2 HU / 10mm (from -29.0 to 6.4 HU / 10mm), -5.0 ± 5.0 HU / 10mm (from 26.1 to 6 HU / 10mm) and -14.4 ± 5.0 HU / 10mm (from -22.4 to -4.6 HU / 10mm), respectively.

Reference TAG value - less than -15 HU / 10mm cannot be used to distinguish functionally significant from insignificant stenoses. Possibilities of TAG for detecting hemodynamic significant stenoses are limited.

Conclusion. Values of TAG in healthy individuals are extremely different (from -29.0 to $+6.4$ HU / 10mm) and in 35.5% of cases below the proposed reference value (<-15 HU / 10mm). Low values of TAG (<-15 HU / 10mm) are more often detected in LAD and LCX, than in RCA. TAG values may be affected by certain parameters, that require adding more data to the calculated mathematical model.

Keywords: transluminal attenuation gradient, coronary artery, functional significance of stenosis, computed tomography

Corresponding author: Veselova T.N., tnikveselova@gmail.com

For citation: Ternovoy S.K., Veselova T.N., Shabanova M.S., Chepovskiy A.M. Evaluation of transluminal attenuation gradient in computed tomography in intact coronary arteries. REJR 2019; 9(3):58-64. DOI:10.21569/2222-7415-2019-9-3-58-64.

Received: 05.09.19

Accepted: 27.09.19

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является самой частой причиной заболеваемости и смертности среди всех сердечно-сосудистых заболеваний. Лечение ИБС – не только важнейшая медицинская, но и социально-экономическая задача. Восстановление кровотока с помощью чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) – основной способ лечения ИБС на сегодняшний день.

Проведение ЧКВ позволило заметно улучшить качество жизни, а в отдельных случаях, и прогноз у больных с ИБС. Оклазирующее поражение коронарной артерии является прямым показанием для реваскуляризации. Вопрос о целесообразности проведения ЧКВ возникает при наличии так называемых «пограничных» стенозов (60-80% от диаметра просвета артерии). Методом выбора в оценке гемодинамической значимости пораженного участка считается инвазивное измерение фракционного резерва кровотока (ФРК), выполняемое одновременно с селективной коронарной ангиографией (КАГ) – ФРК_{КАГ}. В исследованиях FAME и FAME II была доказана эффективность оценки гемодинамической значимости стеноза с помощью измерения ФРК_{КАГ} в дополнение к анатомическим характеристикам [1, 2]. Эти данные помогают определить тактику лечения больных с хронической ИБС. Согласно рекомендациям Европейского Общества Кардиологов необходимо выполнять измерение ФРК_{КАГ} для определения функциональной значимости пограничных стенозов от 50% до 80%, в случае если не-

инвазивные функциональные пробы не проводились, либо полученная при проведении этих проб информация неинформативна (класс I, уровень доказательности A) [3].

Современные достижения в вычислительной гидродинамике и компьютерном моделировании позволяют рассчитать ФРК неинвазивно на основании данных, полученных при проведении компьютерной томографической ангиографии (КТА) коронарных артерий, выполненной по стандартному протоколу с последующим построением трехмерной математической модели коронарного русла и расчетом ФРК_{КТА}. Сравнительные исследования продемонстрировали высокую диагностическую точность ФРК_{КТА}. По данным последнего метаанализа чувствительность и специфичность ФРК_{КТА} составили соответственно 85% (95% ДИ 83–88) и 76% (95% ДИ 74–79) [4]. Одной из серьезных проблем применения ФРК_{КТА} в клинике заключается в том, что расчет этого показателя проводится в единственной на сегодняшний день лицензированной лаборатории HeartFlow и требует серьезных финансовых затрат [5].

Альтернативным методом неинвазивной оценки функциональной значимости стеноза по данным КТА является оценка внутрисосудистого градиента ослабления контрастирования (ВГОК) просвета пораженной коронарной артерии до и после стеноза. Метод основан на автоматическом определении рентгеновской плотности в центре просвета коронарной артерии на каждом томографическом срезе до и после стеноза на протяжении 10 см. Угол наклона по-

Таблица №1. Протокол проведения исследования КТ – ВГОК.

| | |
|------------------------------------|---|
| Компьютерный томограф | КТ с 320 рядами детекторов – Aquilion vision |
| Контрастный препарат | 80 мл Йогексол (Омнипак 350), введение со скоростью 5 мл/сек с помощью автоматического шприца, с последующим введением 30 мл физиологического раствора |
| Триггер | Автоматическое отслеживание болюса контрастного препарата в зоне интереса – просвете нисходящей аорты (ROI), автоматическое начало сканирования при достижении порогового значения рентгеновской плотности в просвете нисходящей аорты, равной 300 HU |
| Напряжение | 100 кВ |
| Ток на рентгеновской трубке (мА) | Автоматическая корректировка параметров (SUREExposure3D, Toshiba Medical Systems) в зависимости от массы тела |
| Толщина среза | 512x512 матрица, 0.5 мм толщина среза, 0.25 мм интервал |
| Фильтр | FC43 |
| Итеративная реконструкция | AIDR, стандартное время вращения трубки |
| Время оборота рентгеновской трубки | 350 мс |
| Временное разрешение | 175 мс |
| ЭКГ-синхронизация | Проспективная ЭКГ-синхронизация (70% - 80% от интервала R-R) |

лучаемой регрессионной модели отражает степень ослабления контрастирования крови в пораженной коронарной артерии – чем больше угол наклона, тем ниже кровотоки.

С 2010 г. по настоящее время в литературе опубликованы несколько работ, посвященных диагностической ценности оценки ВГОК для предсказания гемодинамической значимости стеноза их просвета [6 - 13]. В 2010 году M.L. Steigner и соавт. [6] получили различные средние значения ВГОК в правой, передней нисходящей и огибающей неизмененных коронарных артериях: $-6,5 \pm 4,1$ HU/мм, $-13,7 \pm 8,0$ HU/мм и $12,5 \pm 7,8$ HU/мм соответственно. В работе Kim и соавт. были получены аналогичные результаты [13]. В исследовании Wong и соавт. [7, 8] было получено пороговое значение ВГОК ≤ -15.1 HU/10 мм, которое с чувствительностью – 77% и специфичностью – 74% свидетельствует о гемодинамической значимости стеноза во всех коронарных артерий.

Актуальность неинвазивной оценки функциональной значимости стенотического поражения коронарных артерий, а также доступ-

ность, простота расчета показателя ВГОК послужили основанием для нашего исследования.

Цель нашей работы состояла в определении внутрисосудистого градиента ослабления контрастирования в неизмененных коронарных артериях.

Материалы и методы.

КТА выполнена 12 пациентам (4 мужчин, 8 женщин) в возрасте $55,2 \pm 12,3$ лет, которым по данным стандартного общеклинического обследования и нагрузочных тестов исключен диагноз ИБС.

КТА выполнялась на томографе с 320 рядами детекторов (Aquilion ONE Vision Edition, Toshiba, Япония), при задержке дыхания и проспективной синхронизации с ЭКГ в диапазоне 70-80% интервала R-R. За один оборот рентгеновской трубки одновременно выполнялись 640 срезов толщиной 0,5 мм.

Вначале исследования выполнялись топограммы в боковой и прямой проекциях, по которым устанавливались границы зоны интереса (от бифуркации трахеи и до нижней границы сердца). КТА выполнялась с внутривенным вве-

дением 80 мг неионного йодсодержащего контрастного препарата с концентрацией 350 мг йода/мл, вводимого со скоростью 5 мл/с автоматическим шприцем. Исследование начиналось автоматически при достижении порогового значения рентгеновской плотности в просвете нисходящей аорты, равной 300 HU.

Анализ полученных данных с определением внутрисосудистого градиента ослабления контрастирования.

После проведения КТА оптимальную по качеству серию изображений загружают на рабочую станцию томографа и запускают программу автоматического определения ВГОК. Принцип расчета этого показателя основан на определении среднего значения рентгеновской плотности в центре контрастированного просвета коронарной артерии на протяжении от устья до дистального сегмента. Осевую линию и центральную точку измерения на изображениях поперечного сечения определяют для каждой магистральной коронарной артерии и при необходимости корректируют вручную. Среднее значение рентгеновской плотности измеряется с интервалом 10 мм от устья до дистального уровня, где площадь поперечного сечения не менее 2 мм². ВГОК рассчитывается с помощью построения графика линейной регрессии между значением HU и длиной артерии от устья до дистального сегмента и соответствует углу наклона прямой, как показано на рисунке 1 и 2.

Результаты.

У всех 12 пациентов были проанализированы правая коронарная артерия (ПКА), передняя нисходящая артерия (ПНА) и огибающая артерия (ОА). Изображения коронарных артерий были высокого качества, без артефактов, кальцинатов и стенотических изменений. Всего проанализировано: 31 коронарная артерия (12 – ПНА, 11 – ПКА и 8 – ОА). Пять артерий (1 ПКА и 4 ОА) были исключены из анализа из-за узкого просвета (менее 2 мм). У большинства пациентов (9 из 12) определялся правый тип кровоснабжения миокарда.

Среднее значение ВГОК для всех артерий составило $-11,5 \pm 8,2$ HU/10 мм. Значения ВГОК были ниже референтного показателя (-15 HU/10 мм) у 7 из 12 пациентов (58,3%), а при анализе по артериям – в 11 из 31 артерий (35,5%).

Значение ВГОК < -15 HU/10 мм чаще регистрировалось в ПНА (в 7 из 12 артерий, 58,3%) и ОА (в 3 из 8 артерий, 37,5%), чем в ПКА (в 1 из 11 артерий, 9,1%). Среднее значение ВГОК для ПНА, ПКА и ОА составило $-15,6 \pm 7,2$ HU/10 мм (от $-29,0$ до $6,4$ HU/10 мм), $-5,0 \pm 5,0$ HU/10 мм (от $-26,1$ до 6 HU/10 мм) и $-14,4 \pm 5,0$ HU/10 мм (от $-22,4$ до $-4,6$ HU/10 мм) соответственно.

Обсуждение.

В нашей работе значения ВГОК у здоровых лиц (без ИБС) варьируют в широком диа-

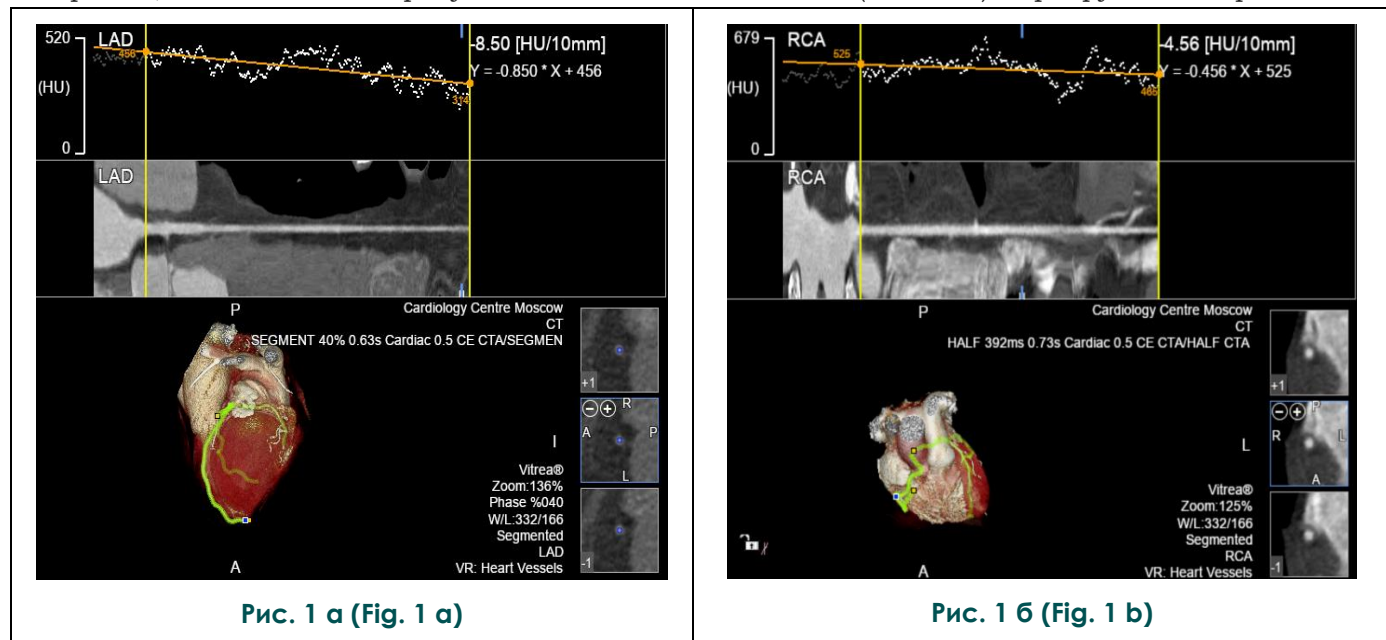


Рис. 1 а (Fig. 1 а)

Рис. 1 б (Fig. 1 б)

Рис. 1. Компьютерная томография, трехмерные и мультипланарные реконструкции.

График линейной регрессии для неизмененных ПНА (А) и ПКА (Б) с показателем внутрисосудистого градиента ослабления контрастирования выше референтного значения (≥ -15 HU/10 мм).

Fig. 1. Computed tomography, three-dimensional and multiplanar reconstructions.

The linear regression graph for intact LAD (A) and RCA (B): TAG is higher than the reference value (≥ -15 HU / 10 mm).

пазоне (от -29,0 до +6,4 HU/10 мм) и в 35,5% случаев ниже предложенного референтного показателя (<-15 HU/10 мм). Низкие значения ВГОК (<-15 HU/10 мм) чаще регистрируются при оценке кровотока в ПНА и ОА, чем в ПКА. Результаты нашего исследования согласуются с данными работ M.L. Steigner и соавт. и H.J. Kim с соавт., где также были получены различия в значениях ВГОК при оценке кровотока ПНА, ОА и ПКА [6, 13].

участка к дистальному [14]. В опубликованном исследовании Kim с соавт. приведены такие предполагаемые причины вариабельности значений ВГОК, как вариабельность распределения контрастного препарата внутри сосуда, отличие скорости кровотока в разных артериях, различная анатомическая локализация и протяженность артерий [13].

Отметим, что в наше исследование были включены результаты КТА только с хорошим

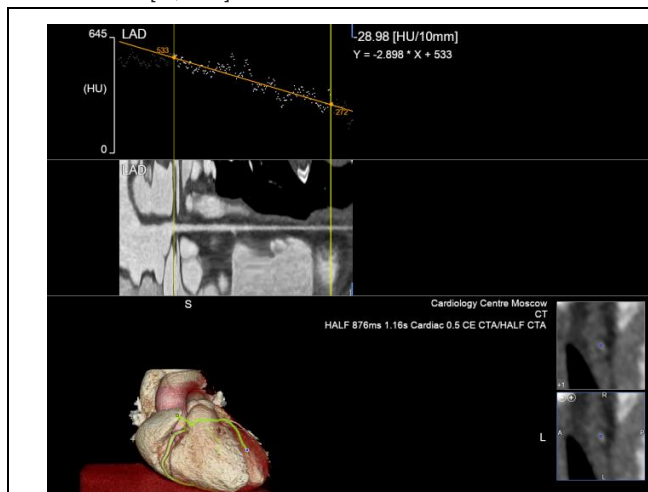


Рис. 2 а (Fig. 2 а)

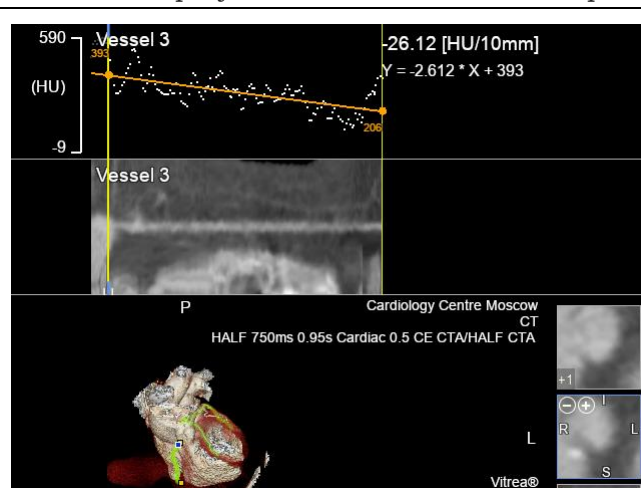


Рис. 2 б (Fig. 2 б)

Рис. 2. Компьютерная томография, трехмерные и мультипланарные реконструкции.

График линейной регрессии для неизмененных ПНА (А) и ПКА (Б) с показателем внутрисосудистого градиента ослабления контрастирования выше референтного значения (≥ -15 HU/10 мм).

Fig. 2. Computed tomography, three-dimensional and multiplanar reconstructions.

The linear regression graph for intact LAD (A) and RCA (B): TAG is higher than the reference value (≥ -15 HU / 10 mm).

Принимая во внимание вариабельность значений ВГОК для ПНА, ПКА и ОА, можно предположить, что существует зависимость этого показателя от диаметра артерии. Зависимость значений ВГОК от этого показателя описана в исследованиях E.-A. Park с соавт. и M. J. Vom с соавт. [14, 15]. В работе M. J. Vom с соавт. 201 пациенту с предполагаемым диагнозом ИБС были выполнены КТА с анализом ВГОК, ПЭТ и инвазивное измерение ФРК для определения гемодинамической значимости стенотических изменений коронарных артерий. Исследование показало, что при сравнении с референтными методами значения ВГОК статистически достоверно не различаются в артериях с гемодинамически значимым поражением и в артериях с незначимыми изменениями. Авторы связывают такие результаты со значительной вариабельностью диаметров просвета коронарных артерий [15]. В исследовании, выполненном E.-A. Park с соавт., с использованием фантома, была выявлена достоверная взаимосвязь снижения значения ВГОК с уменьшением диаметра просвета сосуда от проксимального

качеством изображений. При этом даже при условии хорошего качества КТ-изображений значения ВГОК крайне вариабельны и не соответствуют указанному в опубликованных ранее исследованиях пороговому значению ВГОК, рассчитанному для разграничения значимых от незначимых стенотических изменений [7, 8].

В работе W.J. Stuijzand с соавт. приводятся данные, что при выраженном кальцинозе коронарных артерий точность метода ВГОК снижается [9]. В наше исследование включены пациенты с интактными коронарными артериями, поэтому фактор выраженного кальциноза также исключен.

Работа Yoon YE с соавт. (53 пациента, КТ с 64 рядами детекторов) показала, что ВГОК имеет низкую чувствительность – 38% и высокую специфичность – 88% при сравнении с ФРК-ТА, используемого в качестве референтного метода [16].

Таким образом, при оценке просвета коронарных артерий по данным нашего исследования и единичных зарубежных работ [6, 13] значения ВГОК крайне вариабельны, а рефе-

рентное значение, равное <-15 HU/10 мм, предложенное ранее Wong D.T. с соавт. [7], не может быть использовано для разграничения функционально значимых стенозов от незначимых изменений. Считаем, что возможности ВГОК для выявления гемодинамических значимых стенотических изменений коронарных артерий ограничены, учитывая результаты нашей работы и других исследований [11, 15, 16, 17]. Более перспективным в настоящее время является изучение возможностей использования ФРККТА для выявления функционально значимых стенотических изменений.

В 2016 году опубликовано проспективное исследование NXT Substudy, в котором 53 пациентам с хронической ИБС были выполнены КТА с ВГОК, ФРК_{КТА} (КТ с 320-рядами детекторов) и инвазивное измерение ФРК [11]. При сравнительном анализе с инвазивным ФРК оптимальное пороговое значение ВГОК для выявления значимых стенозов составило -15,37 HU. Исследование показало, что точность, чувстви-

тельность, специфичность, положительная и отрицательная предсказательные значимости ВГОК ниже по сравнению с ФРК_{КТА} – 78% и 82,9%, 58,3% и 91,7%, 86,2% и 79,2%, 63,6% и 64,7%, 83,3% и 95,8% соответственно. Схожие результаты были получены при оценке результатов двух аналогичных проспективных многоцентровых исследований DISCOVER-FLOW и DeFACTO (103 пациента), где чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная предсказательная ценности при ВГОК были ниже по сравнению с ФРК_{КТА} (53,8%, 45,7%, 35,4%, 64,2% при ВГОК и 82,7%, 74,5%, 64,2%, 88,6% при ФРК_{КТА}) [17].

Источник финансирования и конфликт интересов.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта N 18-29-26012. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

References:

1. Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, Oldroyd KG, Leeser MA, Ver Lee PN, Maccarthy PA, Van't Veer M, Pijls NH. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(25):2816-21. doi: 10.1016/j.jacc.2009.11.096.
2. Fearon WF, Nishi T, De Bruyne B, Boothroyd DB, Barbato E, Tonino P, Juni P, Pijls NHJ, Hlatky MA; FAME 2 Trial Investigators. Clinical Outcomes and Cost-Effectiveness of Fractional Flow Reserve-Guided Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Stable Coronary Artery Disease: Three-Year Follow-Up of the FAME 2 Trial (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation). *Circulation.* 2018;137(5):480-487. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031907.
3. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schaliij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2010;31: 2501-2555. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.repece.2011.11.010>
4. Agasthi P, Kanmanthareddy A, Khalil C, Egbuche O, Yarlagadda V, Sachdeva R, Arsanjani R. Comparison of Computed Tomography derived Fractional Flow Reserve to invasive Fractional Flow Reserve in Diagnosis of Functional Coronary Stenosis: A Meta-Analysis. *Sci Rep.* 2018;8(1):11535. doi: 10.1038/s41598-018-29910-9.
5. Chinnaiyan K.M., Akasaka T., Amano T., Bax J.J., Blanke P., De Bruyne B., Kawasaki T., Leipsic J., Matsuo H., Morino Y., Nieman K., Norgaard B.L., Patel M.R., Pontone G., Rabbat M., Rogers C., Sand NP., Raff G. Rationale, design and goals of the HeartFlow assessing diagnostic value of non-invasive FFRCT in Coronary Care (ADVANCE) registry. *J Cardiovasc Comput*

- Tomogr. 2017;11:62–67. doi: 10.1016/j.jcct.2016.12.002.
6. Steigner, M. L., D. Mitsouras, A. G. Whitmore, H. J. Otero, C. Wang, O. Buckley, N. A. Levit, et al. "Iodinated Contrast Opacification Gradients in Normal Coronary Arteries Imaged With Prospectively ECG-Gated Single Heart Beat 320-Detector Row Computed Tomography." *Circulation: Cardiovascular Imaging* 2009; 3 (2): 179–186. doi:10.1161/circimaging.109.854307.
7. Wong DT, Ko BS, Cameron JD, Nerlekar N, Leung MC, Malaiapan Y, Crossett M, Leong DP, Worthley SG, Troupis J, Meredith IT, Seneviratne SK. Transluminal attenuation gradient in coronary computed tomography angiography is a novel noninvasive approach to the identification of functionally significant coronary artery stenosis: a comparison with fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(12):1271-9. doi: 10.1016/j.jacc.2012.12.029.
8. Wong DT, Ko BS, Cameron JD, Leong DP, Leung MC, Malaiapan Y, Nerlekar N, Crossett M, Troupis J, Meredith IT, Seneviratne SK. Comparison of diagnostic accuracy of combined assessment using adenosine stress computed tomography perfusion + computed tomography angiography with transluminal attenuation gradient + computed tomography angiography against invasive fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(18):1904-12. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.557.
9. Stuijzand WJ, Danad I, Raijmakers PG, Marcu CB, Heymans MW, van Kuijk CC, van Rossum AC, Nieman K, Min JK, Leipsic J, van Royen N, Knaapen P. Additional value of transluminal attenuation gradient in CT angiography to predict hemodynamic significance of coronary artery stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:374-86.
10. Funama Y, Utsunomiya D, Oda S, Shimonobo T, Nakaura T, Mukunoki T, Kidoh M, Yuki H, Yamashita Y. Transluminal attenuation-gradient coronary CT angiography on a 320-MDCT volume scanner: Effect of scan timing, coronary artery stenosis, and cardiac output using a contrast medium flow phantom. *Phys Med.* 2016;32(11):1415-1421. doi: 10.1016/j.ejmp.2016.10.011.

11. Ko BS, Wong DT, Nørgaard BL, Leong DP, Cameron JD, Gaur S, Marwan M, Achenbach S, Kuribayashi S, Kimura T, Meredith IT, Seneviratne SK. Diagnostic Performance of Transluminal Attenuation Gradient and Noninvasive Fractional Flow Reserve Derived from 320-Detector Row CT Angiography to Diagnose Hemodynamically Significant Coronary Stenosis: An NXT Substudy. *Radiology*. 2016;279(1):75-83. doi: 10.1148/radiol.2015150383.
12. Peng K., Xu N., Zhang L., Xiao F., Indima N., Zhang J., Shen Y., Peng W3., Tang G. Transluminal attenuation gradient and corrected models in coronary CT angiography for determining stenosis severity: a primary study using dual-source CT. *Clinical Clin Radiol*. 2017;72(6):508-516. doi: 10.1016/j.crad.2017.01.003.
13. Kim HJ, Kim SM, Choi JH, Choe YH. Influence of scan technique on intracoronary transluminal attenuation gradient in coronary CT angiography using 128-slice dual source CT: multi-beat versus one-beat scan. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017 Jun;33(6):937-946. doi: 10.1007/s10554-017-1078-2.
14. Park EA, Lee W, Park SJ, Kim YK, Hwang HY. Influence of Coronary Artery Diameter on Intracoronary Transluminal Attenuation Gradient During CT Angiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Sep;9(9):1074-1083. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.10.028.
15. Bom MJ, Driessen RS, Stuijzand WJ, Raijmakers PG, Van Kuijk CC, Lammertsma AA, van Rossum AC, van Royen N, Knuuti J, Mäki M, Nieman K, Min JK, Leipsic JA, Danad I, Knaapen P. Diagnostic Value of Transluminal Attenuation Gradient for the Presence of Ischemia as Defined by Fractional Flow Reserve and Quantitative Positron Emission Tomography. *ACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(2):323-333. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.10.009.
16. Yoon YE, Choi JH, Kim JH, Park KW, Doh JH, Kim YJ, Koo BK, Min JK, Erglis A, Gwon HC, Choe YH, Choi DJ, Kim HS, Oh BH, Park YB. Noninvasive diagnosis of ischemia-causing coronary stenosis using CT angiography: diagnostic value of transluminal attenuation gradient and fractional flow reserve computed from coronary CT angiography compared to invasively measured fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(11):1088-96. doi: 10.1016/j.jcmg.2012.09.002.
17. Nakanishi R, Matsumoto S, Alani A, Li D, Kitslaar PH, Broersen A, Koo BK, Min JK, Budoff MJ. Diagnostic performance of transluminal attenuation gradient and fractional flow reserve by coronary computed tomographic angiography (FFR(CT)) compared to invasive FFR: a sub-group analysis from the DISCOVER-FLOW and DeFACTO studies. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015;31(6):1251-9. doi: 10.1007/s10554-015-0666-2.