

Aus der  
I. Medizinischen Universitätsklinik der Medizinischen Fakultät Mannheim  
Abteilung für Kardiologie, Pneumologie, Angiologie  
und internistische Intensivmedizin  
(Direktor: Prof. Dr. med. Martin Borggrefe)

Diagnostischer Wert von quantitativen und qualitativen  
Plaueparametern in der koronaren Computertomographie-Angiographie  
im Vergleich zur  
instantaneous wave-free ratio-Messung mittels invasiver  
Koronarangiographie bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades  
der  
Medizinischen Fakultät Mannheim  
der Ruprecht-Karls-Universität  
zu  
Heidelberg

vorgelegt von  
Gökce Havva Özdemir

aus  
Neuss  
2020

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd  
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Baumann

In grenzenloser Dankbarkeit widme ich diese Arbeit meinen Eltern,  
die mich auf meinem Weg durch das Studium begleitet  
und unterstützt haben.

# INHALTSVERZEICHNIS

Seite

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	1
<b>1 EINLEITUNG</b> .....	3
1.1 Die koronare Herzkrankheit.....	3
1.2 Risikostratifizierung und diagnostisches Verfahren bei Verdacht auf ein chronisches Koronarsyndrom.....	5
1.3 Koronare CT-Angiographie in der Diagnostik der koronaren Herzkrankheit..	7
1.3.1 Technische Grundlagen der Computertomographie.....	9
1.3.2 Voraussetzungen für eine präzise diagnostische Leistung der koronaren CT-Angiographie .....	11
1.3.3 Koronare CT-Angiographie-basierte Plaque-Quantifizierung.....	13
1.4 Invasive Diagnostik der koronaren Herzkrankheit .....	14
1.4.1 Invasive Koronarangiographie und koronare Druckdrahtmessung ....	14
1.4.2 Instantaneous wave-free ratio .....	16
1.5 Fragestellung.....	19
<b>2 MATERIAL UND METHODEN</b> .....	20
2.1 Studiendesign.....	20
2.2 Datenerhebung.....	23
2.2.1 Koronare CT-Angiographie-Protokoll.....	23
2.2.2 CT-basierte Auswertung der Koronarstenosen.....	24
2.2.3 CT-basierte Plaque-Charakterisierung .....	26
2.2.4 Invasive Koronarangiographie und instantaneous wave-free ratio ....	33
2.3 Statistische Methoden .....	34

<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>36</b>
3.1	Studienpopulation und klinische Ergebnisse .....	36
3.2	Diagnostische Genauigkeit <i>morphologischer</i> Plaque-Eigenschaften zum Nachweis einer läsionsspezifischen Ischämie .....	39
3.3	Diagnostische Genauigkeit <i>funktionaler</i> Plaque-Eigenschaften für den Nachweis einer läsionsspezifischen Ischämie .....	41
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>45</b>
4.1	Diagnostische Genauigkeit <i>morphologischer</i> CT-Plaquecharakteristika .....	47
4.2	Diagnostische Genauigkeit <i>funktionaler</i> CT-Plaquecharakteristika.....	52
4.3	Klinische Praktikabilität der CT-basierten Plaque-Quantifizierung.....	55
4.4	Limitationen .....	62
4.5	Schlussfolgerung.....	63
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>65</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>67</b>
<b>7</b>	<b>LEBENS LAUF</b> .....	<b>80</b>
<b>8</b>	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>82</b>

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

%APV	Prozentsatz des aggregierten Plaquevolumens
ACS	akutes Koronarsyndrom
AP	Angina pectoris
AUC	Fläche unter der ROC-Kurve
CABG	koronararterielle Bypass-Operation
cCTA	koronare Computertomographie-Angiographie
CCO	korrigierter Dichtegradient
CCS	chronisches Koronarsyndrom
CPV	kalzifiziertes Plaquevolumen
CT	Computertomographie
CVRF	kardiovaskuläre Risikofaktoren
DSCT	Dual-Source-CT
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie
FFR	fraktionelle Flussreserve
ICA	invasive Koronarangiographie
iwFR	instantaneous wave-free ratio
KHK	koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LL	Läsionslänge
LV	Lumenvolumen
MACE	major adverse cardiac event
MLA	minimale Lumenfläche
MLD	minimaler luminaler Durchmesser
NCPV	nicht-kalzifiziertes Plaquevolumen

NPV	negativ prädiktiver Wert
PPV	positiv prädiktiver Wert
PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie
PV	Plaquivolumen
RCA	rechte Koronararterie
RCX	Ramus circumflexus
RI	Remodeling Index
ROI	Region of Interest
RIVA	Ramus interventricularis anterior
SD	Standardabweichung
SIS	Segment-Involvement-Score
SOP	standard operating procedure
SSCT	Single-Source-CT
SSS	Segment-Stenosis-Score
TPV	Gesamtplaquivolumen
VTW	Vortestwahrscheinlichkeit
VV	Gefäßvolumen

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Die koronare Herzkrankheit

Kardiovaskuläre Ereignisse sind deutschlandweit eine der führenden Todesursachen. Dem statistischen Bundesamt zufolge sind 37,2% von insgesamt 910.902 Todesfällen im Jahr 2016 auf die Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, wie zum Beispiel ischämische Herzkrankheiten, akuten Myokardinfarkt, arterielle Hypertonie beziehungsweise hypertensive Herzkrankheiten, Schlaganfall und zerebrovaskuläre Erkrankungen, zurückzuführen.<sup>1</sup> Die chronisch ischämische Herzkrankheit und der akute Myokardinfarkt spielen hierbei zusammen mit 35,6% aller kardiovaskulären Todesfälle die größte Rolle.<sup>2</sup> Immerhin beträgt die Lebenszeitprävalenz der koronaren Herzkrankheit (KHK) in der Altersgruppe von 49 bis 70 Jahren für Männer 12,3% und für Frauen 6,4%.<sup>3</sup> Die KHK bildet die häufigste Ursache einer primären Koronarinsuffizienz und entsteht durch einen atherosklerotischen Umbau der Koronargefäße. Die damit einhergehende Lumeneinengung der Herzkranzgefäße resultiert in einer Minderperfusion des Myokards und führt zu einem Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot des Myokards. Klinisch wird die KHK je nach Ausmaß in eine Ein-, Zwei- und Drei-Gefäßerkrankung unterteilt. Die Ätiologie der KHK ist multifaktoriell und wird neben den klassischen kardiovaskulären Hauptrisikofaktoren wie arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Nikotinabusus, Adipositas und körperliche Inaktivität auch durch genetische Faktoren beeinflusst.<sup>4</sup> Auch ein erhöhter Lipoprotein(a) und Homocystein Serumspiegel, Entzündungszustände (erhöhtes hochsensitives C-reaktives Protein), ein obstruktives Schlafapnoesyndrom und psychosoziale Faktoren, wie Stress und ein niedriger sozioökonomischer Status, scheinen die Entstehung einer KHK zu begünstigen.<sup>5</sup>

Die Myokardischämie kann sich unterschiedlich ausdrücken. Zum einen kann diese Ischämie „stumm“ ablaufen, ohne jegliche Symptomatik und Klinik. In diesem Fall spricht man von einer asymptomatischen KHK. Zum anderen kann sich die KHK auch symptomatisch durch eine stabile oder instabile Angina pectoris (AP), einen Myokardinfarkt, eine Herzinsuffizienz oder Herzrhythmusstörungen bemerkbar machen. Nicht selten ist auch der plötzliche Herztod eine Erstmanifestation bei einer KHK. Als Angina pectoris werden anfallsartige thorakale beziehungsweise retrosternale Beschwerden in Form von Druck- und Engegefühl mit möglicher



Ausstrahlung in den linken Arm, Unterkiefer, Oberbauch oder Rücken bezeichnet. Oft werden diese Beschwerden durch physische, aber auch psychische Stresssituationen ausgelöst. Von einer stabilen Angina pectoris spricht man, wenn die Beschwerden keine klinische Progredienz zeigen, reproduzierbar sind und innerhalb von kurzer Zeit bei Ruhe oder nach Nitroglycerin-Gabe sistieren. Anamnestisch lassen sich diese Symptome schnell evaluieren und durch die funktionelle Klassifizierung nach der Canadian Cardiovascular Society in vier Schweregrade abhängig von der Belastungstoleranz der Patienten einteilen (**Tabelle 1**).<sup>6, 7</sup>

Schweregrad	Belastungstoleranz
Klasse I	Keine Angina Pectoris bei normaler körperlicher Aktivität. (Angina pectoris nur bei anhaltender oder schneller Belastung)
Klasse II	Angina Pectoris bei hoher körperlicher Belastung (schnelles Laufen, Treppensteigen, in Kälte oder psychische Belastung)
Klasse III	Angina Pectoris bei leichter körperlicher Belastung (z.B. beim Gehen <200 m und beim Treppensteigen über 1 Etage)
Klasse IV	Angina Pectoris bei geringster körperlicher Belastung oder in Ruhe

**Tabelle 1. Schweregrade der Angina pectoris nach der Canadian Cardiovascular Society.** Erstellt nach<sup>7</sup>.

Im Gegensatz zu der stabilen AP ist die instabile AP dadurch definiert, dass die retrosternalen Schmerzen eine raschere Progredienz zeigen und in der Regel länger als 20 Minuten andauern. Auch neu aufgetretene AP, die vom Schweregrad mindestens in die Klasse III eingestuft wird oder eine vorbestehende AP mit einer deutlichen Zunahme von Dauer, Frequenz und Schmerzintensität werden als instabil eingestuft.

2019 wurde in den aktualisierten Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) erstmalig der Begriff des chronischen Koronarsyndroms (CCS) eingeführt. Die neue Begrifflichkeit verdeutlicht das Verständnis der KHK als ein chronischer atherosklerotischer Prozess, der sich im Verlauf als eine stabile AP ausdrücken kann.<sup>8</sup> Somit ist die CCS, welche eine sorgfältige Diagnostik und Risikostratifizierung zur Abschätzung des Schweregrades erfordert, komplementär zum akuten Koronarsyndrom (ACS) und der instabilen AP zu sehen, welche in der

Regel einer sofortigen Abklärung und einer Therapie in Form einer interventionellen perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) bedürfen.

## 1.2 Risikostratifizierung und diagnostisches Verfahren bei Verdacht auf ein chronisches Koronarsyndrom

Die individuelle optimale Therapie bei einem CCS hängt von dem Schweregrad beziehungsweise der hämodynamischen Relevanz einer Koronarstenose ab. Daher spielt die vorangeschaltete Risikostratifizierung und Diagnostik eine umso wichtigere Rolle beim Management des CCS.<sup>8,9</sup>

Auch wenn die Anamnese bei einer Mehrzahl von Patienten oftmals schon richtungsweisend ist, sollte diese durch weitere Schritte ergänzt werden, um den Verdacht auf eine Myokardischämie zu bestätigen und den Schweregrad der AP-Symptomatik einzuschätzen. Die Basisuntersuchung sollte zunächst eine Laboruntersuchung, ein Ruhe-EKG und eine transthorakale Echokardiographie in Ruhe beinhalten. Zusätzlich wird ein Röntgen-Thorax bei Verdacht auf eine Lungenerkrankung oder eine Herzinsuffizienz empfohlen. Diese Basisuntersuchungen dienen zum Ausschluss von wichtigen Differentialdiagnosen. Im nächsten Schritt sollte den ESC-Leitlinien entsprechend die Bestimmung der Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer signifikanten Koronarstenose erfolgen (**Tabelle 2**).

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

**Tabelle 2. Klinische Vortestwahrscheinlichkeit (in %) für eine obstruktive koronare Herzerkrankung bei Patienten mit stabiler Angina pectoris.** Modifiziert nach<sup>8</sup>. Die Vortestwahrscheinlichkeit wird unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Symptomatik bestimmt und liefert wichtige Hinweise zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer koronaren Herzkrankheit. AP: Angina pectoris

Das Ziel hierbei ist, Patienten mit einem CCS, die eine Revaskularisation im Rahmen einer invasiven PTCA benötigen, mit möglichst geringem Einsatz von nicht-invasiver Diagnostik frühzeitig zu erkennen.

Patienten mit einer niedrigen bis mittleren Vortestwahrscheinlichkeit sollten zur weiteren diagnostischen Abklärung den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie entsprechend weiteren nicht-invasiven Untersuchungen, wie zum Beispiel einer koronaren CT-Angiographie (cCTA) oder verschiedenen Ischämienachweisen in Form eines Belastungs-EKGs oder einer Belastungsbildgebung, unterzogen werden.<sup>8</sup> Bei pathologischen oder unklaren cCTA Befunden sollte leitliniengerecht eine weitere Abklärung zum Ausschluss einer hämodynamisch relevanten Stenose mittels invasiver Koronarangiographie (ICA) erfolgen. Hierbei wird bei intermediären Stenosen unklarer hämodynamischer Relevanz zusätzlich zur visuellen Einschätzung der Koronarläsion durch den Untersucher eine weitere invasive druck- beziehungsweise flussdynamische Messung empfohlen, um die optimale Revaskularisationsstrategie für die Patienten festzulegen. Die invasive Messung der fraktionellen Flussreserve (FFR) und die invasive Bestimmung der instantaneous wave-free ratio (iwFR) sind äquivalente diagnostische Verfahren und stellen den aktuellen Goldstandard in der kardialen Ischämiediagnostik dar, welche als Klasse-IA Empfehlung 2018 in die ESC-Leitlinien zur Myokardrevaskularisation einging.<sup>9</sup> Die iwFR jedoch präsentiert im Vergleich zur FFR-Messung einen innovativeren Ansatz zur Bestimmung der hämodynamischen Relevanz von Koronarstenosen ohne den Einsatz von Vasodilatoren, wie Adenosin. Dies hat den Vorteil, dass unerwünschte durch die Adenosin-Gabe verursachte Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Atemnot, thorakales Engegefühl oder gar eine atrioventrikuläre Blockade vermieden werden können. Außerdem ist die Untersuchungsdauer bei der iwFR-Messung deutlich kürzer, wodurch weitere untersuchungsassoziierte Risiken und die Strahlenbelastung während der invasiven Druckmessung für den Patienten minimiert werden können. Flussrelevante Koronarstenosen gehen unbehandelt mit einem erhöhten Risiko für schwere kardiovaskuläre Komplikationen (major adverse cardiac events, MACE) einher. In solchen Fällen kann die optimale Behandlungsstrategie, sei diese konservativ beziehungsweise medikamentös, interventionell mittels PTCA oder operativ in Form einer koronararteriellen Bypass-Operation (CABG), die Symptomatik und langfristig die Prognose des Patienten verbessern, insbesondere wenn die

Ischämie ausgedehnt ist.<sup>10, 11</sup> Die COURAGE-Studie hat allerdings gezeigt, dass die perkutane Koronarintervention bei nicht-ischämieinduzierenden Stenosen keinen prognostischen Vorteil gegenüber einer optimalen konservativen Therapie bietet, bei der sekundärpräventive Maßnahmen ergriffen werden sollten, um die kardiovaskulären Risikofaktoren zu reduzieren.<sup>12</sup> Auf der anderen Seite zeigten unter anderem die DEFER- und FAME-Studien im Vergleich zu der rein konservativen Therapie die signifikante prognostische Überlegenheit der PTCA bei hämodynamisch relevanten Stenosen.<sup>13-16</sup>

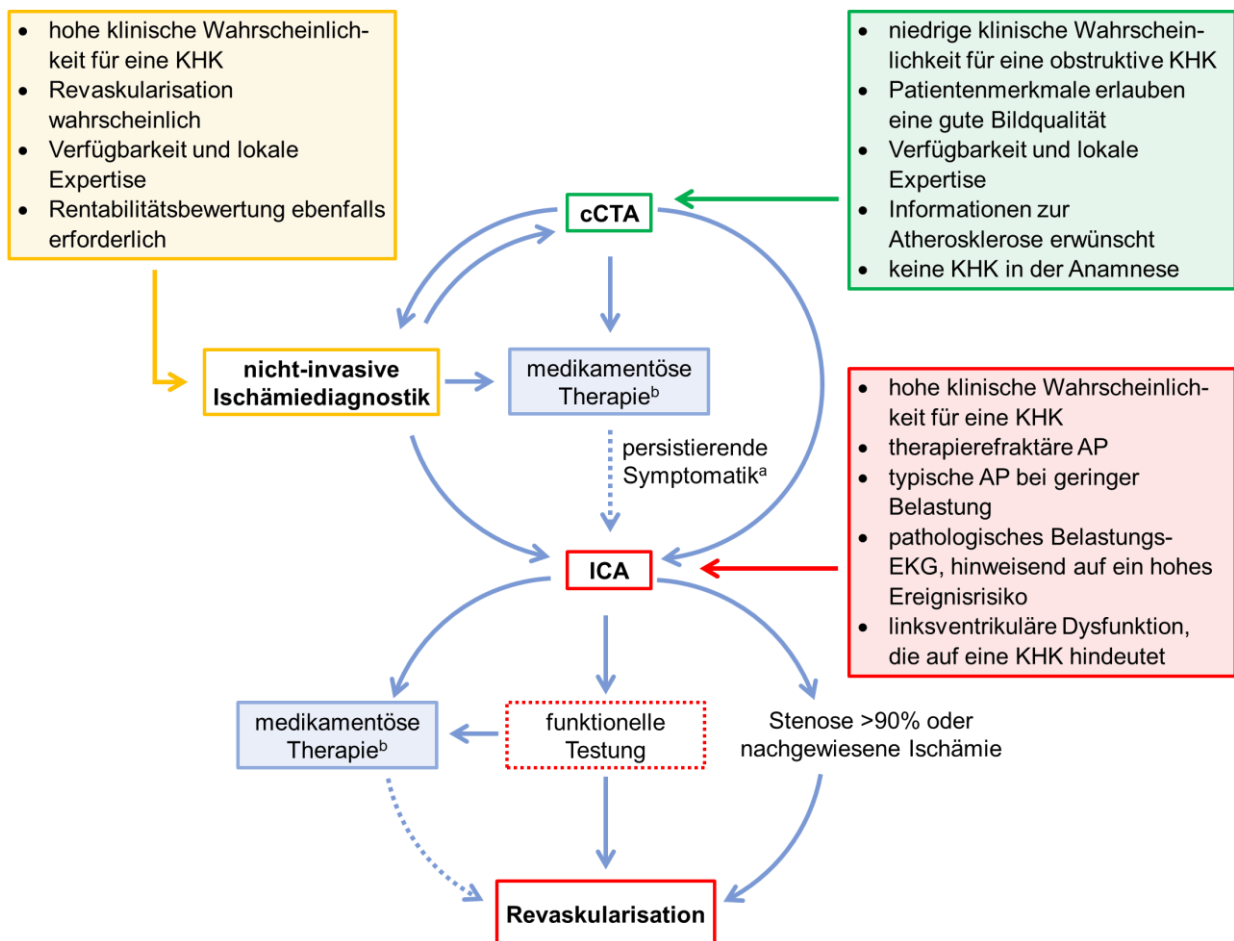
### **1.3 Koronare CT-Angiographie in der Diagnostik der koronaren Herzkrankheit**

Die nicht-invasive koronare CT-Angiographie gewinnt einen immer höheren Stellenwert und stellt eine bedeutsame Erweiterung der kardiologischen nicht-invasiven Diagnostik der KHK dar. Die hohe Sensitivität von 95-99% und der daraus resultierende sehr hohe negative prädiktive Wert von nahezu 100%<sup>17, 18</sup> räumen der cCTA eine bedeutende Rolle in den ESC-Leitlinien zum Management der KHK<sup>6</sup> und zur Myokardrevaskularisation<sup>9</sup> ein. Die cCTA ging 2013 bei Patienten mit einer Vortestwahrscheinlichkeit von 15-50% als eine Klasse IIa-Empfehlung in die Leitlinien zum Ausschluss einer stenosierenden KHK ein.<sup>6</sup> Eine weitere IIa-Empfehlung war der zusätzliche Einsatz der cCTA bei Patienten mit einem unklaren Befund in der Belastungsuntersuchung, wie im Belastungs-EKG oder in der Belastungsbildgebung mittels Echokardiographie, Magnetresonanztomographie (MRT), Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) oder Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Auch bei Patienten mit Kontraindikationen gegen einen physischen oder medikamentösen Belastungstest sollte eine cCTA in Betracht gezogen werden. Studien konnten zudem belegen, dass die cCTA bei Patienten mit einer niedrigen bis mittleren Vortestwahrscheinlichkeit im direkten Vergleich eine höhere Spezifität und Sensitivität als das Belastungs-EKG und die Belastungsbildgebung beziehungsweise die SPECT gezeigt hat.<sup>19-22</sup>

2019 wurden die ESC-Leitlinien zur Diagnostik und Management des chronischen Koronarsyndroms aktualisiert.<sup>8</sup> Durch den technischen Fortschritt und die mittlerweile zunehmende klinische Verfügbarkeit moderner CT-Systeme wurde die koronare CT-Angiographie bei einer niedrigen bis mittleren Vortestwahrscheinlichkeit als eine

Klasse IB Empfehlung in die aktuellen ESC-Leitlinien aufgenommen, was eine Aufwertung der Modalität bedeutet.

Ein Patient mit normalem Befund der Koronararterien in der cCTA benötigt in der Regel keine weitere invasive Ischämie-Abklärung. Bei pathologischen oder unklaren cCTA-Befunden hingegen sollte leitliniengerecht eine weitere Abklärung zum Ausschluss einer hämodynamisch relevanten Stenose mittels invasiver Koronarangiographie in Interventionsbereitschaft erfolgen (**Abbildung 1**).<sup>9</sup> Eine Revaskularisation bei einer cCTA morphologischen signifikanten Stenose kann positiven Einfluss auf die Prognose haben. Dagegen scheint eine kardiologische Intervention bei einer geringgradigen, nicht signifikanten Stenose in der cCTA eher die Prognose zu verschlechtern.<sup>23</sup>



**Abbildung 1. Diagnostischer Weg bei symptomatischen Patienten mit Verdacht auf eine obstruktive koronare Herzerkrankung.** Modifiziert nach<sup>8</sup>. <sup>a</sup> mikrovaskuläre Angina in Betracht ziehen; <sup>b</sup> Risikofaktor-Modifikation und/ oder antianginöse Medikation; AP: Angina pectoris; cCTA: koronare CT-Angiographie; ICA: invasive Koronarangiographie; KHK: koronare Herzkrankheit

Die cCTA liefert allerdings nur morphologische Informationen über die Koronarien. Gegenstand aktueller Forschung sind additive Verfahren zur cCTA, wie zum Beispiel eine Plaque-Charakterisierung, die ohne den Einsatz von invasiven Kathetern eine 3D-Rekonstruktion der Koronargefäße ermöglicht und neben kalzifizierten Plaques auch nicht kalzifizierte, sogenannte vulnerable Plaques, detektieren kann.<sup>24-26</sup> Mithilfe einer Plaquesoftware können aus den akquirierten cCTA-Datensätzen für jeden Patienten sowohl funktionelle als auch morphologische Plaquemerkmale, wie unter anderem Stenosegrad, Plaquevolumen, und der Anteil an lipidreichen, fibrösen und kalzifizierten Plaques bestimmt und berechnet werden.<sup>27-30</sup> Die Messung der fraktionellen Flussreserve mittels CT (CT-FFR) oder die Bestimmung der myokardialen Perfusion mittels Dual-Energy-CT (DECT-P) können ebenfalls die diagnostische Genauigkeit der cCTA verbessern.<sup>27, 31-33</sup>

Die CT-FFR kann aus konventionellen CT-Datensätzen ohne zusätzliches Kontrastmittel berechnet werden. Im Gegensatz zur invasiven Messung der FFR ist bei dem CT-basierten Verfahren keine zusätzliche Medikamentengabe erforderlich. Vor allem die exzellente Spezifität könnte die eingeschränkte Spezifität der cCTA verbessern.<sup>32</sup>

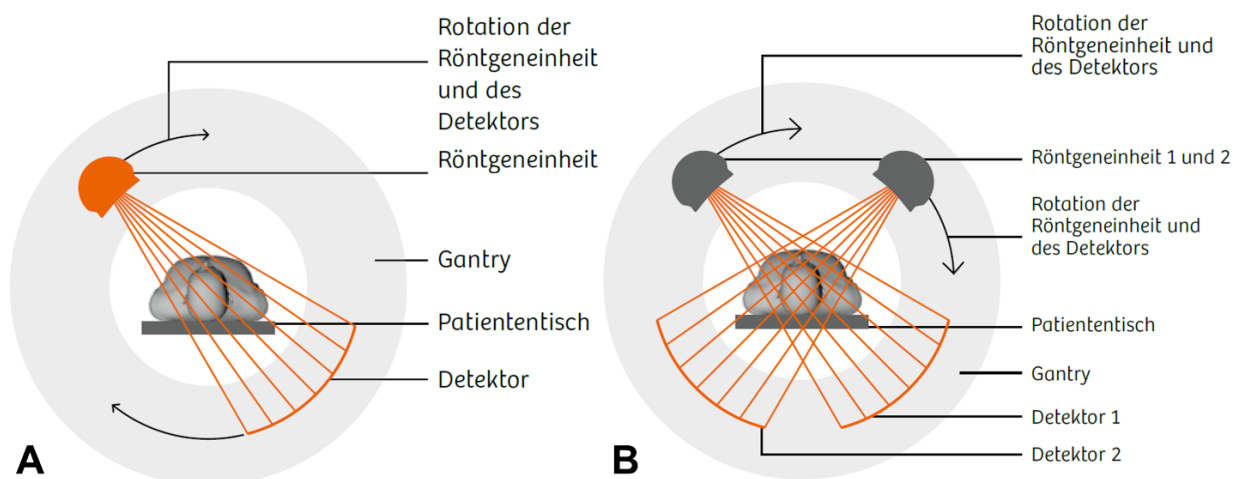
Die Plaque-Charakterisierung wird im Rahmen dieser Arbeit anhand konkreter Fragestellungen genauer untersucht.

### **1.3.1 Technische Grundlagen der Computertomographie**

Die Bildgebung des Herzens stellt eine besondere Herausforderung dar. Zum einen handelt es sich bei dem Herzen um ein sich ständig bewegendes Organ, welches eine hohe zeitliche Auflösung der CT erfordert. Zum anderen müssen Koronargefäße von nur wenigen Millimetern Durchmesser so abgebildet werden, dass eine Beurteilung mit einer hohen diagnostischen Genauigkeit gewährleistet werden kann. Die koronare CT-Angiographie ist eine nicht-invasive Darstellung des Herzens durch ein Schichtbildverfahren. Sie beruht auf der Methode der seit Jahrzehnten bekannten Spiral-Computertomographie. Das Herzstück des Computertomographen ist die Gantry, ein rotierender ringförmiger Rahmen um den Untersuchungstisch. In die Gantry ist eine Röntgenröhre integriert, die mithilfe von Blenden wenige Millimeter breite, fächerförmige Röntgenstrahlen erzeugt. Auf der gegenüberliegenden Seite der

Gantry befindet sich ein Detektor, der die Röntgenstrahlen, die durch den Patienten abgeschwächt werden, aufzeichnet. Dem Detektor ist ein Kollimator vorgeschaltet, der die Streustrahlung vorab filtert und somit das Bildrauschen reduziert. Die Gantry rotiert während der Untersuchung um den Patienten, während dieser durch den Untersuchungstisch kontinuierlich vorgeschoben wird. Dabei werden mehrere Tausend zweidimensionale Schnittbilder zusammen zu dreidimensionalen Bildern rekonstruiert. Die heute eingesetzten Mehrschicht-CTs (MSCT) arbeiten mit mehreren Röhren-Detektorsystemen, sodass pro Rotation bis zu 64 Schichten, auch Zeilen genannt, gleichzeitig erfasst werden können. Man spricht von einem 64-Zeiler CT, welche eine ausreichende zeitliche und räumliche Auflösung für Herz-CTs besitzt.<sup>34</sup> Der Fortschritt der Mehrzeilen-CTs ermöglicht deutlich kürzere Untersuchungszeiten und thorakale Aufnahmen mit Atemanhaltephasen.

2005 wurde durch Siemens Healthineers die innovative Dual-Source Technology (SOMATOM Definition, Siemens Healthineers, Forchheim, Germany) eingeführt.<sup>35, 36</sup> Im Vergleich zu der konventionellen oben beschriebenen Single-Source-CT (SSCT) besitzt die Dual-Source-CT (DSCT) zwei um 90° versetzte Röntgeneinheiten (**Abbildung 2**).



**Abbildung 2. Technische Entwicklung der Computertomographie.** Entnommen aus<sup>37</sup>. **A.** Single-Source-CT bestehend aus einer Röntgeneinheit und einem Detektor **B.** Dual-Source-CT mit zwei um 90° zueinander versetzten Röntgeneinheiten.

Die zeitliche Auflösung beträgt nur noch ein Viertel der Rotationszeit und ist damit schneller als das schlagende Herz. Patienten mit höherer Herzfrequenz oder Arrhythmien stellen somit keine Limitationen mehr dar und können zuverlässig untersucht werden.<sup>38</sup> Durch die Verbesserung der zeitlichen und räumlichen Auflösung kann die Überschätzung von kalzifizierten Plaques und somit die falsch-positive Fehleinschätzung von nicht signifikanten Stenosen vermieden beziehungsweise reduziert werden.<sup>39</sup> Die heute im klinischen Alltag eingesetzten DSCT dritter Generation erreichen eine exzellente zeitliche Auflösung von 66ms.<sup>40, 41</sup>

### **1.3.2 Voraussetzungen für eine präzise diagnostische Leistung der koronaren CT-Angiographie**

Ziel der koronare CT-Angiographie ist es zum einen diagnostisch verwertbare Aufnahmen mit einer hohen Bildqualität zu erzielen und zum anderen die Strahlenexposition für den Patienten möglichst zu reduzieren, ohne dabei die Bildqualität einzuschränken. Für eine gute diagnostische Beurteilung der feinen Koronargefäße muss die Auflösung der CT exzellent sein.

Die räumliche Auflösung hängt von der Schichtdicke der Aufnahmen ab. Je feiner die Schichtdicke ist, desto höher ist die Auflösung. Die Schichtdicke von 64-Zeilen CTs beträgt 0,6 mm. Die zeitliche Auflösung wird in erster Linie durch die Aufnahmebeziehungsweise Rotationszeit des CT-Scanners bestimmt. Je kürzer die Rotationszeit ist, desto besser ist die zeitliche Auflösung und die Schärfe der aufgenommenen Bilder. Die Rotationszeit der heute eingesetzten CTs liegt zwischen 330 und 400 ms.<sup>39</sup>

Eine adäquate technische Ausstattung ist die Voraussetzung und unverzichtbar für eine gute Bildqualität. Die Leitlinien sehen eine mindestens 64-Zeilen-CT als Voraussetzung für eine korrekte Diagnosestellung vor. Auch eine gezielte Patientenselektion kann die Bildqualität erheblich verbessern. Die Vortestwahrscheinlichkeit sollte möglichst unter 50% und der Agatston-Score, der den Koronarkalk quantifiziert, unter 400 betragen.<sup>18, 42, 43</sup> Bei höheren Werten besteht die Gefahr, dass bei einer hohen koronaren Kalklast die kalzifizierten Plaques überschätzt und tomographisch als hämodynamisch relevant eingestuft werden.<sup>44</sup> Dieses sogenannte Blooming-Artefakt führt zu einer Abnahme der Spezifität und des positiv prädiktiven Wertes. Patienten sollten in der Lage sein, den Atem für einige Sekunden



anzuhalten, um Bewegungsartefakte soweit es geht zu vermeiden. Bei übermäßig adipösen Patienten mit einem BMI  $>30 \text{ kg/m}^2$  besteht das Problem einer erhöhten Photonenabsorption und einer höheren Streustrahlung, welches zu einem höheren Bildrauschen und einer Abnahme der Bildqualität führt. Dies wirkt sich ebenfalls nachteilig auf die Spezifität und den positiv prädiktiven Wert aus. Durch die Erhöhung der Röhrenspannung auf 140 kV kann man dem schlechten Signal-zu-Rausch-Verhältnis in solchen Fällen entgegenwirken. Dies geht allerdings auch mit einem höheren Photonenflux und einer höheren Strahlenbelastung für den Patienten einher. Eine Alternative bietet das DSCT im Adipositas-Modus mit Einhaltung einer kleineren Zielherzfrequenz und einer niedrigeren zeitlichen Auflösung.<sup>45</sup> Auch bei Patienten mit Vorhofflimmern oder anderen Herzrhythmusstörungen ist eine wesentlich höhere Strahlendosis im Vergleich zu Patienten im Sinusrhythmus bei gleicher diagnostischer Bildqualität erforderlich.<sup>46</sup> Durch den Einsatz der modernen Dual-Source Technologie konnte diese zusätzliche Strahlenbelastung minimiert werden.<sup>47, 48</sup> Die diagnostische Leistung der cCTA hängt auch von der Patientenvorbereitung ab. Vorzugsweise sollten Beta-Blocker zum Einsatz kommen, um die optimale Zielfrequenz unter 65 Schlägen pro Minute zu erreichen und eine hohe zeitliche Auflösung zu gewährleisten. Unmittelbar vor der Untersuchung sollte eine sublinguale Nitroglycerin Applikation erfolgen. Dies führt zu einer Weitstellung und besseren Beurteilbarkeit der Koronargefäße.

Um das Herz in einem bestimmten Herzzyklus darzustellen, wie zum Beispiel in der diastolischen Ruhephase, ist es unverzichtbar, die Datenaquisition mit einem Elektrokardiogramm des Patienten zu synchronisieren. Hierfür stehen zum einen die retrospektiv EKG-synchronisierte cCTA und zum anderen die prospektiv synchronisierte cCTA zur Verfügung. Letztere hat aufgrund der geringeren Strahlenbelastung von nur etwa 2-3 mSv einen wesentlichen Vorteil gegenüber der retrospektiv EKG-synchronisierten cCTA. Allerdings bestehen auch hier Einschränkungen, insbesondere bei zu hohen Herzfrequenzen, Arrhythmien und Extrasystolen.<sup>39</sup>

### 1.3.3 Koronare CT-Angiographie-basierte Plaque-Quantifizierung

Die kontrastmittelgestützte koronare CT-Angiographie und die Quantifizierung der koronaren Kalklast (Calcium-Scoring) bilden die zwei Untersuchungsmodalitäten der kardialen CT.

Die cCTA erlaubt eine qualitative Analyse von Koronarläsionen, wie die Bestimmung des Stenosegrades oder das Calcium-Scoring. Das Calcium-Scoring dient zur Risikoabschätzung für kardiovaskuläre Ereignisse und wird im Gegensatz zur CT-basierten Plaque-Quantifizierung als Niedrigdosis-CT ohne den Einsatz von Kontrastmittel durchgeführt. Der Agatston-Score hat sich standardmäßig zur Bestimmung der koronaren Kalklast etabliert und berücksichtigt hierfür die Fläche und die Dichte des Koronarkalks.<sup>49</sup>

Neben der bisherigen klassischen anatomischen Stenosegraduierung können mithilfe der cCTA und einer semi-automatischen Softwareapplikation Koronarplaques volumetrisch quantifiziert und charakterisiert werden. Anhand der Röntgenabsorption der verschiedenen strukturellen Merkmale und deren unterschiedlichen CT-Dichtewerte können Plaques in Bezug auf ihre Zusammensetzung analysiert und genau differenziert werden. Auf diese Weise können qualitative Merkmale, wie zum Beispiel kalzifizierte, nicht-kalzifizierte und gemischte Plaquebestandteile unterschieden werden. Die sogenannten Plaquemerkmale beziehungsweise Plaqueparameter beschreiben die Plaquebeschaffenheit sowie Plaquestabilitätskriterien und können sowohl Informationen zu der hämodynamischen Relevanz von Koronarläsionen als auch Hinweise für die klinische Bedeutung und die weitere Prognose, wie zum Beispiel die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von unerwünschten kardialen Ereignissen, liefern.

Die sogenannten „low-attenuation Plaques“ bestehen aus einem „weichen“ lipidreichen Plaquekern mit nekrotischen Anteilen, weisen niedrige CT-Dichtewerte auf (CT-Dichtewert  $<30$  HU) und werden als vulnerabel und somit als rupturgefährdet eingestuft. Des Weiteren gehören weiche Plaques mit kleinen kalzifizierten Anteilen, sogenannte „spotty-calcifications“ und weiche Plaques ringförmig umgeben von einer kalzifizierten Lamelle beziehungsweise Hülle (napkin-ring-sign), sowie Koronarläsionen mit einem positiven Remodeling Index  $>1,1$ , welcher einen reaktiven Umbauvorgang in den Koronargefäßen beschreibt, zu den instabilen Hochrisiko-Plaques, die mit vermehrtem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert sind.<sup>24</sup>

## **1.4 Invasive Diagnostik der koronaren Herzkrankheit**

### **1.4.1 Invasive Koronarangiographie und koronare Druckdrahtmessung**

Die invasive Koronarangiographie bildet den Goldstandard in der Diagnostik von flussrelevanten Koronarläsionen. Zusätzlich kann diese invasive Diagnostik in Interventionsbereitschaft durchgeführt werden, sodass im Falle einer signifikanten Stenose eine unverzügliche Revaskularisation in Form einer PTCA erfolgen kann.

Die Myokarddurchblutung wird physiologisch durch die Widerstandsgefäße der Mikrozirkulation reguliert. Durch die Autoregulation kann eine stenosebedingte Abnahme des Perfusionsdrucks in den epikardialen Koronargefäßen durch eine Dilatation der Mikrozirkulation lange kompensiert werden. Die Autoregulation wird durch verschiedene metabolische, hämodynamische, neuronale und hormonelle Faktoren und Einflüsse bestimmt.<sup>51</sup> Störungen dieser Autoregulation beziehungsweise Mikrozirkulation, zum Beispiel im Rahmen eines metabolischen Syndroms, können selbst ohne signifikante epikardiale Koronarstenosen eine Myokardischämie verursachen. Deswegen sollten Stenosen nicht allein durch ihre Morphologie, sondern auch funktionell in Zusammenschau mit der nachgeschalteten Mikrozirkulation beurteilt werden. Allerdings sind Mikrozirkulationsstörungen makroskopisch beziehungsweise visuell nicht beurteilbar.

Die „klassische“ Koronarangiographie mit einer rein visuellen Einschätzung des Schweregrades der Koronarstenosen der epikardialen Gefäße unterliegt hier wichtigen Limitationen. Die visuelle Beurteilung der angiographischen Morphologie ist subjektiv und somit mit einer hohen Interobserver-Variabilität verbunden. Rein visuelle Beurteilungen führen häufig zu überflüssigen Revaskularisationsentscheidungen, die potenziell einen negativen Einfluss auf die Prognose eines chronischen Koronarsyndroms haben.<sup>13-15</sup> Zudem wurde in Studien gezeigt, dass in manchen Fällen der visuell eingeschätzte Schweregrad nicht mit der funktionellen Flussmessung übereinstimmt. Vor allem Hauptstammstenosen beziehungsweise deren Schweregrad werden visuell unterschätzt.<sup>52</sup> Deshalb sollte bei epikardialen koronaren Läsionen, die als intermediär eingestuft werden, und bei Mehrgefäßerkrankungen eine weitere invasive koronarphysiologische Messung zur Beurteilung der hämodynamischen Relevanz der Stenosen erfolgen, um die optimale Revaskularisationsstrategie für die Patienten festzulegen.<sup>9</sup>

Die invasive Messung der FFR und der iwFR können die hämodynamische Relevanz bestimmen und bei der Entscheidungsfindung zur koronaren Revaskularisation entscheidende Hinweise liefern. Sie sind äquivalente diagnostische Verfahren und stellen den aktuellen Goldstandard in der funktionellen kardialen Ischämiediagnostik dar, welche als Klasse-IA Empfehlung 2018 in die ESC-Leitlinien zur Myokardrevaskularisation einging.<sup>9</sup> Das Messprinzip beider Methoden ist ähnlich. Grundlage der FFR und iwFR ist die Messung des Quotienten zwischen dem prä- und poststenotischen intravasalen Druck mittels eines Druckdrahtes.

Ziel der koronarphysiologischen Diagnostik durch die FFR ist es, eine induzierbare myokardiale Ischämie, die während einer Belastungssituation vorliegen würde, nachzuweisen beziehungsweise auszuschließen. Die Messung erfolgt während einer maximalen Hyperämie, wo der mikrovaskuläre Widerstand minimal und konstant ist und der myokardiale Perfusionsdruck linear zum Blutfluss zunimmt. Mit der Hyperämie versucht man eine Belastungssituation nachzustellen, bei der Stenosen ab 50 Prozent des Gefäßdurchmessers aufgrund einer eingeschränkten koronaren Flussreserve zu einer relativen Minderdurchblutung des Myokards führen können. Die Hyperämie wird medikamentös durch die Gabe von Adenosin induziert. Adenosin bewirkt eine Vasodilatation, die zu einem Abfall des intrakoronaren Drucks und Widerstandes führt. Daraus resultiert eine Zunahme der Strömung beziehungsweise des Blutflusses. Die FFR wird während dieser Hyperämie zeitlich über mehrere Herzzyklen mithilfe eines Druckdrahtes aus dem Quotienten des mittleren koronararteriellen Drucks distal der Stenose und des prä-stenotischen mittleren aortalen Drucks ermittelt. Unter physiologischen Bedingungen liegt ein FFR-Wert von 1 vor. Werte unter 0,80 sind als pathologisch und somit als hämodynamisch relevant zu sehen.<sup>53, 54</sup>

Die Gabe von Adenosin kann allerdings auch viele Nebenwirkungen verursachen. Beispiele für die unerwünschten Wirkungen von Adenosin sind eine Sinusbradykardie bis hin zu einem Sinusarrest, Flush-Symptomatik, Hypotension, Angina pectoris, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit und Atemnot bedingt durch einen Bronchospasmus. Zudem bewirkt Adenosin durch die Blockade des Calciumstroms eine Verlangsamung der atrioventrikulären Überleitung, weshalb es bei einem bekannten AV-Block II-III°, einem Sick-Sinus-Syndrom, einem Vorhofflimmern in Kombination mit einem Präexzitationssyndrom und bei obstruktiven Atemwegserkrankungen möglichst nicht oder nur in Interventionsbereitschaft eingesetzt werden sollte. Der Einsatz eines Druckdrahtes und das damit verbundene

Risiko einer Gefäßperforation oder Gefäßdissektion stellt eine weitere Komplikation dieser funktionellen Ischämiediagnostik dar. Zusammenfassend kann jedoch gesagt werden, dass durch die konsequente Durchführung von FFR-Messungen die Patienten gezielter behandelt und unnötige Stentimplantationen verhindert werden können. In der FAME-Studie konnte durch die FFR-Messung eine Verringerung der MACE-Rate nach zwei Jahren nachgewiesen werden.<sup>14</sup>

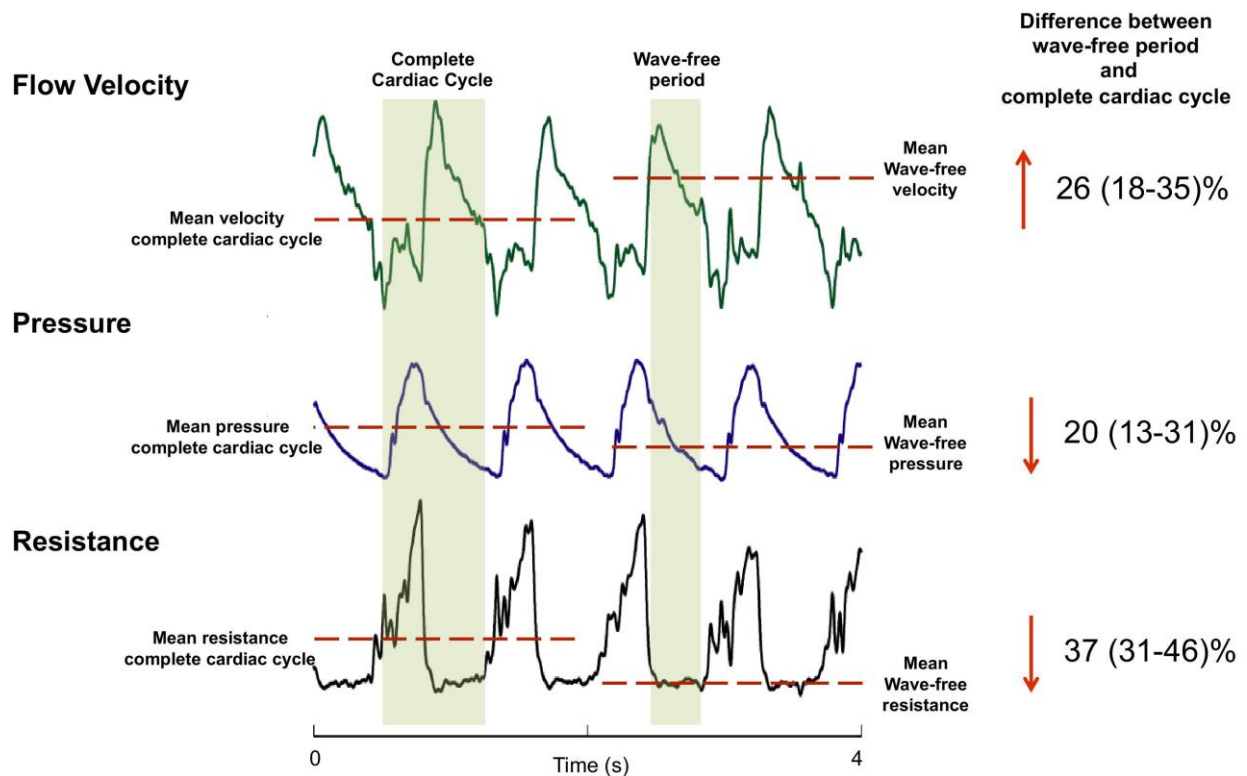
#### **1.4.2 Instantaneous wave-free ratio**

Eine Alternative zur FFR stellt die neuere iwFR-Messmethode von Philips Volcano (Verrata™ pressure wire, Philips Volcano Corporation, Koninklijke Philips N.V. Amsterdam, The Netherlands) dar. Mit insgesamt 4500 eingeschlossenen Patienten konnten die bislang größten, randomisierten und prospektiven DEFINE-FLAIR und iwFR-SWEDEHEART Studien belegen, dass die iwFR eine ebenso sichere und zuverlässige Beurteilung von Koronarstenosen im direkten Vergleich zur FFR ermöglicht.<sup>55, 56</sup>

Auch in Bezug auf Komplikationen und die Langzeitprognose ist die iwFR- der FFR-Messung nicht unterlegen. Bei gleicher Behandlungssicherheit ermöglicht die iwFR eine signifikant kürzere Prozedurzeit, wodurch weitere untersuchungsassoziierte Risiken und die Strahlenbelastung während der invasiven Druckmessung für den Patienten minimiert werden können.<sup>55</sup>

Ein weiterer Vorteil der iwFR ist der Verzicht auf Adenosin. Dadurch werden erhebliche pharmakologische Nebenwirkungen und zusätzliche Kosten reduziert und gleichzeitig die Patientenzufriedenheit verbessert. Anstelle der durch Adenosin induzierten Hyperämie, bedient man sich bei der iwFR-Messung der wellenfreien Periode im Herzzyklus. Die wellenfreie Periode ist als ein bestimmtes Zeitfenster der mittleren bis späten Diastole definiert.<sup>57</sup> Der Widerstand ist hier vernachlässigbar klein und konstant **(Abbildung 3)**.

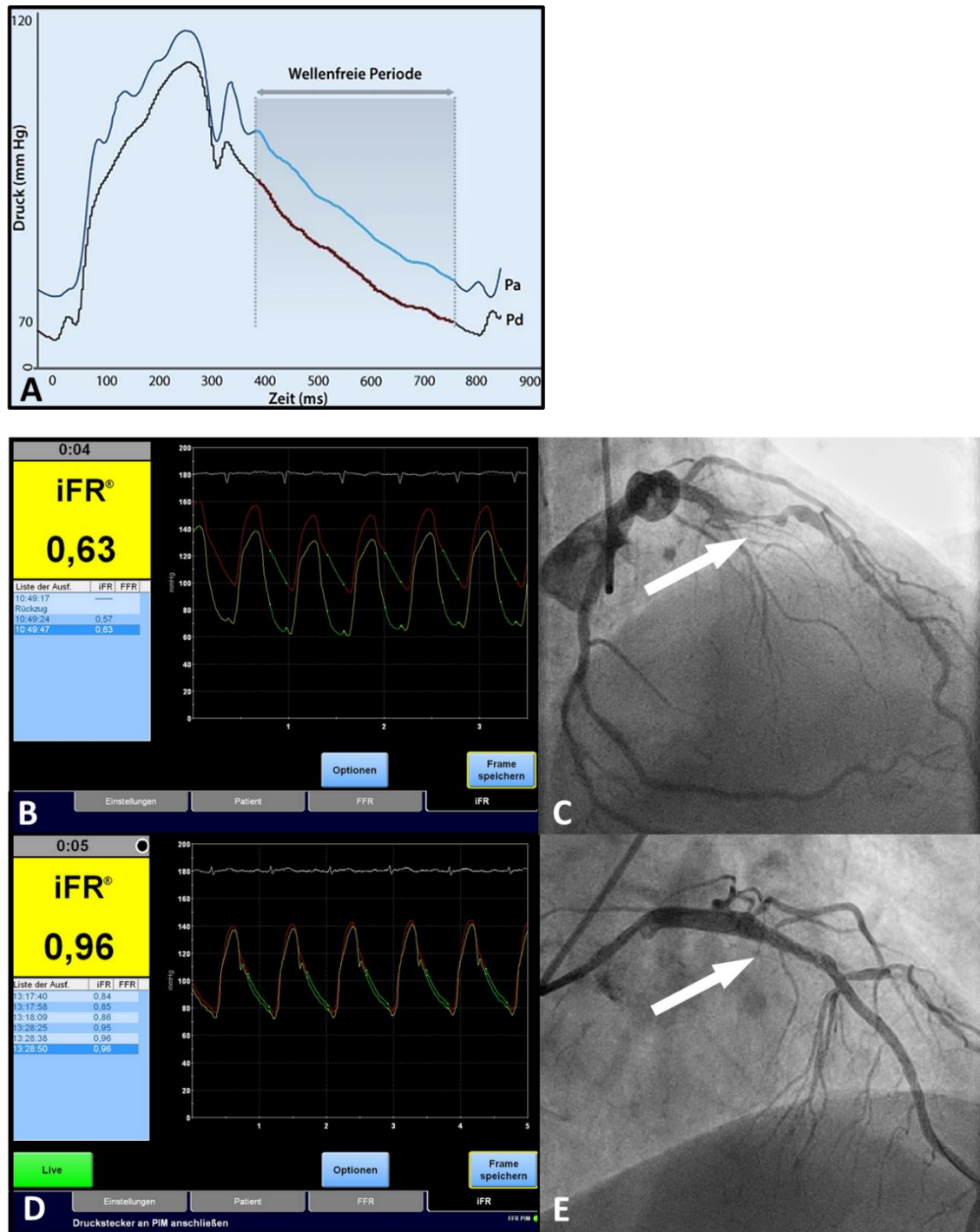
Der iwFR-Wert wird über fünf Herzschläge hinweg unter Ruhedurchblutungsbedingungen ermittelt. Analog zur FFR gibt der iwFR-Index das Verhältnis des Druckes distal einer Stenose ( $P_d$ ) zum Aortendruck ( $P_a$ ) an. Der Druckgradient gilt hier, wie auch bei der FFR-Messung, als ein Surrogatparameter für den koronaren Fluss.



**Abbildung 3. Schematische Darstellung verbesserter Diskriminationsfähigkeit der wellenfremen Periode im Vergleich zum vollständigen Herzzyklus.** Entnommen aus <sup>58</sup>. Die Werte werden als Median  $\pm$  Interquartilabstand angegeben. Der intrakoronare Druck und der intrakoronare Widerstand unterliegen einem physiologischen Muster innerhalb eines Herzzyklus. Während der Systole werden die kleinen KoronargefäÙe komprimiert, sodass der Druck und der Widerstand steigen und der Blutfluss abnimmt. In der Diastole kommt es zu einer Dekompression der koronaren GefäÙe. Daraus folgt eine Abnahme des intrakoronaren Drucks und Widerstands und eine Zunahme des Blutflusses. Die iwFR erreicht höhere Flussgeschwindigkeiten und somit eine bessere Diskriminationsfähigkeit während der wellenfremen Periode.

Als prognoserelevanter Cut-off in der Entscheidung zur Revaskularisierung hat sich ein Wert von  $\leq 0,89$  etabliert (**Abbildung 4**).<sup>56</sup>

Obwohl die FFR und die iwFR den transstenotischen Druckgradienten bestimmen, konnten die DEFINE und iwFR-SWEDEHEART Studien zeigen, dass nach einer iwFR-Messung signifikant weniger Revaskularisationen durchgeführt wurden als nach einer FFR-Messung. Nichtsdestoweniger waren die Ereignisraten der Patienten ohne Revaskularisation in beiden Gruppen gleich.<sup>55, 56</sup> Dieser Zusammenhang konnte auch durch Cook et al. nachgewiesen werden. Demnach korrelierten die iwFR-Messwerte besser mit der koronaren Flussreserve als die FFR-Werte.<sup>54</sup>



**Abbildung 4. Invasive Koronarangiographie mit instantane wave-free ratio -Messung. A.** Für die instantane wave-free ratio (iwFR) werden über einen Drucksensor der Druck distal der Stenose (Pd) und der aortale Druck (Pa) während der wellenfrihen Periode (grau schaffiert) in der Diastole gemessen. Entnommen aus <sup>59</sup>. **B.** Die iwFR im Ramus interventricularis anterior (RIVA) ist  $\leq 0,89$  und somit als pathologisch zu bewerten. Die Differenz der prä- und post-stenotischen Druckkurven ist in diesem Fall signifikant größer als in **Bild D**. **D.** Klinisch gemessene unauffällige iwFR nach Stenteinlage in der RIVA. Die rote Linie stellt den prä-stenotisch und die gelbe Linie den post-stenotisch gemessenen Druck dar. Die koronaren Läsionen mit den jeweiligen iwFR-Bestimmungen wurden in den Koronarangiographie-Aufnahmen (**C und E**) jeweils durch einen weißen Pfeil gekennzeichnet. iFR®: instantane wave-free ratio-Messung von Koninklijke Philips N.V. Amsterdam, Niederlande

## 1.5 Fragestellung

Seit Einführung der Koronarangiographie gilt die invasive KHK-Diagnostik mittels Herzkatheter als Goldstandard, an der neue Methoden gemessen werden. Zudem bietet die konventionelle Angiographie die Möglichkeit einer direkten Intervention in Form einer PTCA mittels Ballondilatation oder einer koronaren Stentimplantation. Allerdings sind in Europa und in den USA nur ein Drittel aller durchgeführten Koronarangiographien interventionsbedürftig.<sup>60</sup> Es wäre wünschenswert diesen hohen Anteil an nicht interventionsbedürftigen Koronarangiographien durch effektive präinvasive Diagnostik und Selektion soweit wie möglich zu minimieren, um einerseits die zusätzlichen mit der invasiven Diagnostik verbundenen Risiken und unerwünschten Nebenwirkungen zu vermeiden und andererseits einen optimalen und gezielten Einsatz von begrenzten personellen und finanziellen Ressourcen im Gesundheitswesen zu gewährleisten.

Die CT stellt eine bedeutende Erweiterung der kardiologischen Diagnostik dar. Der sehr hohe negative prädiktive Wert der CT erlaubt es, den Patienten mit einer computertomographisch leichtgradigen und damit hämodynamisch nicht relevanten Koronarstenose eine invasive Koronarangiographie und die damit verbundenen zusätzlichen Risiken zu ersparen. Zudem können cCTA-basierte Plaquemerkmale wichtige Informationen zur Plaquebeschaffenheit und -stabilität und der Prognose der CCS liefern. Durch die kombinierte anatomische und funktionelle Analyse von Koronarstenosen könnte der cCTA zukünftig eine wichtige Gatekeeper-Funktion hinsichtlich der Indikationsstellung für koronare Interventionen zukommen. Allerdings fehlen bisher Studien zum direkten Vergleich der cCTA mit der invasiven iwFR-Messung, welche 2018 als Klasse IA-Empfehlung zur koronarphysiologischen Quantifizierung von intermediären Stenosen einging.<sup>9</sup>

Daher soll in dem nachfolgenden Projekt die diagnostische Genauigkeit der Analyse von atherosklerotischen Plaques in der koronaren CT-Angiographie im Vergleich zu einer invasiven iwFR-Messung zur Beurteilung der hämodynamischen Relevanz von Stenosen im Rahmen einer koronaren Herzerkrankung bestimmt und überprüft werden.



## 2 MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie wurde durch die I. Medizinische Klinik der Universitätsmedizin Mannheim in Kooperation mit der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Mannheim in Übereinstimmung mit dem Gesetz "Health Insurance Portability and Accountability Act" und der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Es handelt es sich um eine prospektive, nicht randomisierte, monozentrische Studie, welche durch die Medizinische Ethik-Kommission II der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg geprüft und genehmigt wurde (Aktenzeichen 2016-862R-MA).

Alle Studienpatienten mit einer niedrigen bis mittleren Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK erhielten im Rahmen der Diagnostik leitliniengerecht eine cCTA und eine anschließende klinisch indizierte ICA. Die Studienpatienten wurden über die Art und den Umfang der Studie informiert und über die Risiken der einzelnen klinischen Standarduntersuchungen sowie über die zusätzliche Plaqueanalyse und Datenauswertung aufgeklärt. Alle Patienten willigten vor Beginn der Diagnostik schriftlich in die Teilnahme an der Studie ein.

Im Vorfeld wurden standardisierte Screening- und Einschlussprozesse und die weitere Vorgehensweise in der Patientenbetreuung in einer für alle Beteiligten zugänglichen Standard Operating Procedure (SOP) zusammengefasst, um die interdisziplinäre Zusammenarbeit zu erleichtern und die Patientenversorgung zu optimieren. Demnach wurde das Screening geeigneter Patienten und der spätere Einschluss in die Studie, inklusive Aufklärung, dem Zuständigkeitsbereich der I. Medizinischen Klinik zugeordnet. Des Weiteren war diese für die Patientenbetreuung während des klinischen Aufenthaltes und für die Entscheidung zur Durchführung einer cCTA verantwortlich. Die Durchführung der cCTA lag im Aufgabenbereich der Radiologie. Die studienbedingte Bildauswertung aller Patienten erfolgt zentral an der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Mannheim in Zusammenarbeit zwischen der Kardiologie und der Radiologie. Die nachfolgende ICA mit der iwFR-Messung bei intermediären Stenosen wurde wiederum seitens der interventionellen Kardiologie der I. Medizinischen Klinik durchgeführt. Zur Auswertung

der Patientenstammdaten und -befunde sowie der ICA-Protokolle wurden das klinikinterne Archivierungssystem (Clinic WinData Version 8.08.10) und die elektronischen Patientenakten der SAP-Software (SAP ERP Version 6.0, Walldorf, Deutschland) herangezogen.

In realer klinischer Umgebung und nach standardisiertem und leitliniengerechtem Vorgehen wurden im Zeitraum von Juli 2017 bis Dezember 2018 Patienten, bei denen sowohl eine cCTA als auch eine anschließende invasive ICA mit einer iwFR-Messung innerhalb von drei Monaten durchgeführt wurde, in die Studie eingeschlossen.

Im Screening-Prozess wurden insbesondere stationär neu aufgenommene Patienten auf das Vorhandensein einer CCS und deren Symptome geprüft (**Tabelle 1, s. Seite 4**). Als primäres Einschlusskriterium wurde eine niedrige bis mittlere VTW für das Vorliegen einer KHK definiert. Die VTW wurde nach den aktuellen ESC-Leitlinien ermittelt (**Tabelle 2, s. Seite 5**), welche das Patientenalter, das Geschlecht und die Art der Angina Symptomatik berücksichtigt.<sup>8</sup> Des Weiteren wurden zur Risikostratifizierung kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, positive Familienanamnese, Dyslipidämie und Adipositas einbezogen. Patienten mit einem ST-Hebungsinfarkt oder einem Nicht-ST-Hebungsinfarkt und Patienten bei Zustand nach einem koronararteriellen Bypass (CABG) wurden ausgeschlossen. Als weiteres Ausschlusskriterium galten eine persistierende oder eine instabile Angina pectoris und eine laborchemische Erhöhung des hochsensitiven Tproponin I um mehr als 30% des Ausgangswertes innerhalb von 3 Stunden beziehungsweise ein signifikanter Anstieg des hochsensitiven Troponin I (>0,2 ng/ml), entsprechend einer hohen VTW. Während der routinemäßigen medizinischen Versorgung wurden Blutproben entnommen und im örtlichen Labor analysiert. Darüber hinaus wurde vor der cCTA bei allen Studienpatienten eine Standard-Echokardiographie mit Bestimmung der linksventrikulären Funktion durchgeführt. Als Voraussetzung für die Gabe von jodhaltigem Kontrastmittel während der cCTA mussten die aktuellen Nierenfunktions- und Schilddrüsenwerte (Serumkreatinin, GFR und TSH) im Vorfeld laborchemisch bestimmt werden und im Normbereich liegen, um eine thyreotoxische Krise, ein akutes Nierenversagen oder eine irreversible Verschlechterung der Nierenfunktion vorzubeugen. Patienten mit einer vorherigen allergischen Reaktion nach Kontrastmittel-Exposition wurden ebenfalls ausgeschlossen. Ferner mussten auch Kontraindikationen für Beta-Blocker und Nitrate, die für die CT-Untersuchung eingesetzt wurden, überprüft werden. Eine

vorbestehende Bradykardie (Herzfrequenz <50 Schläge/Minute), eine Hypotension (systolischer Druck <90 mmHg), ein unbehandeltes Phäochromozytom, eine kardiale Dekompensation, ein Atrioventrikulärer-Block II.-III. Grades, obstruktive Atemwegserkrankungen oder die Kombination mit Calciumantagonisten vom Diltiazem- oder Verapamil-Typ stellten eine Kontraindikation für die Gabe von Beta-Blockern dar. Zu den Kontraindikationen einer Nitrat-Gabe zählten schwere stenosierende Herzvitien, wie eine Aortenklappenstenose oder eine hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, ein erhöhter intrakranieller Druck oder die gleichzeitige Einnahme von Phosphodiesterase-5-Hemmern. Die Einschluss- und Ausschlusskriterien wurden der Übersichtlichkeit halber in der **Tabelle 3** zusammengefasst.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indikation für eine cCTA                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• niedrige bis mittlere VTW</li> <li>• CCS</li> <li>• Kardiovaskuläre Risikofaktoren</li> <li>• hochsensitives-Troponin I &lt;0,2 ng/ml</li> </ul> </li>   <li>• Indikation für eine ICA                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• auffällige cCTA-Untersuchung</li> </ul> </li>   <li>• Indikation für eine iwFR-Messung                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• intermediäre Stenosen</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontraindikationen für cCTA                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient mit vorangegangener CABG</li> <li>• Patient mit auffälligen Nieren-/Schilddrüsenwerten</li> <li>• Kontraindikationen gegen Beta-Blocker oder Nitrate</li> </ul> </li>   <li>• Ausschluss nach einer cCTA                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• unauffällige cCTA</li> <li>• inadäquate Bildqualität</li> <li>• Plaqueanalyse durch Software nicht möglich</li> </ul> </li>   <li>• Kontraindikationen für ICA mit iwFR                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hauptstammstenosen</li> <li>• fehlende klinische Indikation für eine iwFR-Messung bei leicht- oder hochgradigen Stenosen</li> </ul> </li>   <li>• interprozeduraler zeitlicher Abstand größer als drei Monate</li> </ul>

**Tabelle 3. Einschluss- und Ausschlusskriterien der Studie.** CABG: koronararterielle Bypass Operation; CCS: chronisches Koronarsyndrom; cCTA: koronare CT-Angiographie, ICA: invasive Koronarangiographie, iwFR: instantaneous wave-free ratio; VTW: Vortestwahrscheinlichkeit

## 2.2 Datenerhebung

### 2.2.1 Koronare CT-Angiographie-Protokoll

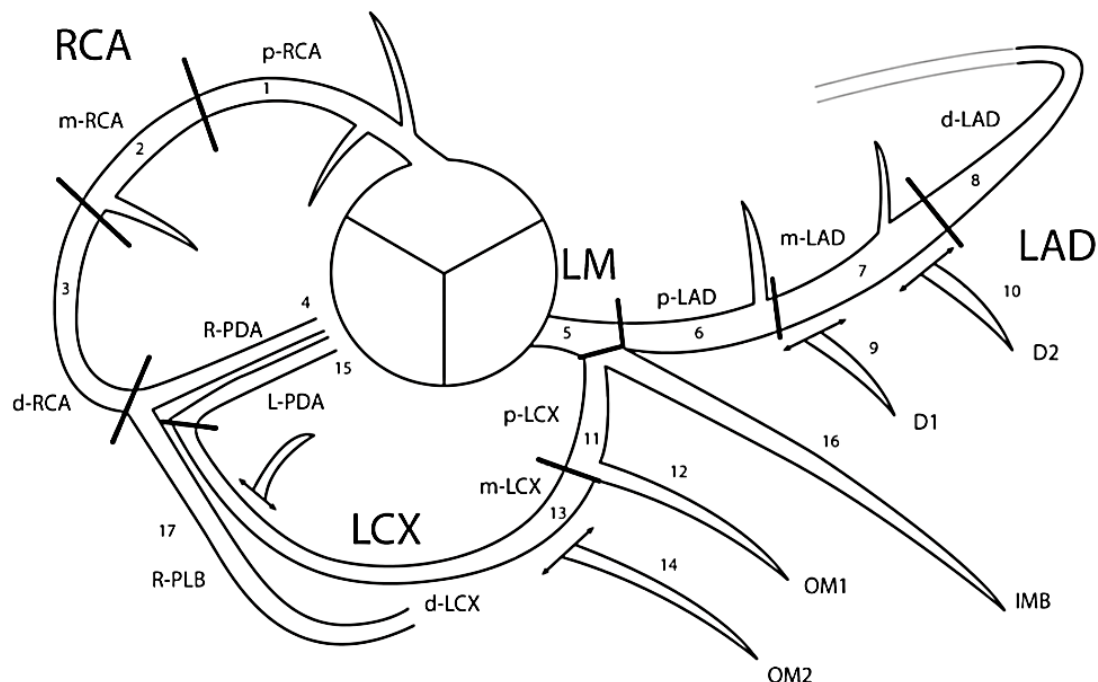
Die studienbedingte cCTA-Bildauswertung aller Patienten erfolgte zentral an der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Mannheim in Kooperation zwischen erfahrenen Auswertern für kardiale Bildgebung aus der Kardiologie und der Radiologie.

Patienten mit einer stabilen Angina pectoris und einer niedrigen bis mittleren Vortestwahrscheinlichkeit wurden den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der European Society of Cardiology entsprechend einer koronaren CT-Angiographie Untersuchung unterzogen.<sup>8,9</sup> Die Erfassung und Analyse der cCTA-Daten erfolgte gemäß den innerklinischen Behandlungsstandards. Alle cCTAs wurden mit einem 2x192-Zeilen Dual-Source-CT der dritten Generation (Siemens Somatom FORCE, Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland) durchgeführt. Zur Vorbereitung auf die radiologische Untersuchung haben alle Patienten einen peripheren mindestens 18 Gauge großen Venenverweilkatheter, vorzugsweise antekubital, erhalten. Vor der cCTA wurde eine zusätzliche prospektiv EKG-getriggerte und nicht kontrastmittelverstärkte CT zur Bestimmung des koronaren Calcium-Scores mit einer speziellen Softwareanwendung (CaScore, Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland) gemäß der Messmethode nach Agatston aufgenommen.<sup>49</sup> Diese Aufnahmen wurden bei einer Röhrenspannung von 120 kV, einer Detektorkollimation von 2x192x0,6 mm und einer Schichtdicke von 3,0 mm mittels iterativer Rekonstruktion erfasst.

Im Anschluss an das Calcium-Scoring wurde eine kontrastmittelgestützte cCTA durchgeführt. Hierfür wurde den Patienten unmittelbar vor der Untersuchung Nitroglycerin (0,8 mg) sublingual und bei Bedarf auch Betablocker intravenös verabreicht, um eine Zielherzfrequenz von 65 Schlägen/min nicht zu überschreiten. Bei der Datenakquisition kamen eine Röhrenspannung von 80 kV und eine Detektorkollimation 2x192x0,6 mm, eine Schichtdicke von 0,6 mm und ein retrospektives EKG-Gating zum Einsatz. Es wurden 80 ml iodiertes Kontrastmittel (Imeron 400; Bracco Imaging SpA, Mailand, Italien) unter Verwendung eines Leistungsinjektors (Stellant D, Medrad, Warrendale, PA, USA) mit einer Flussrate von 5 ml/s über die Venenverweilkanüle in die antekubitale Vene injiziert, gefolgt von 50 ml einer 0,9%igen Kochsalzlösung.

## 2.2.2 CT-basierte Auswertung der Koronarstenosen

Die cCTA-Bilder wurden auf einer 3D-fähigen Multimodalitäts-Workstation (Syngo VE36A; Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland) analysiert und von erfahrenen kardiovaskulären Radiologen und Kardiologen bei verblindeten Patienteneigenschaften ausgewertet. Zielläsionen wurden als der Bereich zwischen nicht erkrankten proximalen und distalen Gefäßabschnitten definiert, die keine atherosklerotischen Veränderungen zeigten. Zur Beurteilung standen Transversalschnitte und automatisch erzeugte gekrümmte multiplanare Reformatierungen zur Verfügung. Die durchschnittlichen Abmessungen der nicht betroffenen Gefäßsegmente unmittelbar proximal und distal der Koronarläsionen wurden an Schnitten gemessen, die frei von atherosklerotischer Plaque waren. Diese plaquefreien Gefäßabschnitte wurden als Referenz für die Quantifizierung der Durchmesser- und Flächenstenosen verwendet. Das Vorhandensein von Koronarplaque wurde unter Verwendung eines modifizierten 17-Segment-Koronarmodells bestimmt (**Abbildung 5**).<sup>61</sup>



**Abbildung 5.** Das 17-Segment-Modell der Koronararterien. Entnommen aus<sup>61</sup>.

Die Stenose der Koronararterien wurde gemäß den Richtlinien der Society of Cardiovascular Computed Tomography visuell als minimal (<25%), mild (25-49%), moderat (50-69%), schwer (70-99%) oder als vollständig verschlossen eingestuft (**Tabelle 4**).<sup>62</sup> Eine potenziell obstruktive KHK wurde als eine Stenose  $\geq 50\%$  definiert.

Schweregrad	Stenosegrad des Gefäßlumens
Normal	Keine sichtbare Stenose
Minimal	1-24%
Mild	25-49%
Moderat	50-69%
Schwer	70-99%
Totaler Gefäßverschluss	100%

**Tabelle 4. Standardisierten Beurteilung von Koronarstenosen nach Schweregrad mithilfe des CAD-RAD™-Systems** (Coronary Artery Disease Reporting and Data System) nach den Richtlinien der Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT)<sup>62, 63</sup>

Neben morphologischen und funktionellen Plaqueparametern wurden auch cCTA-basierte Scores wie der Segment-Stenosis-Score (SSS) und der Segment-Involvement-Score (SIS) bestimmt, welche ein Maß für die Plaquelast und die Summe der Koronarstenosierungen darstellten.

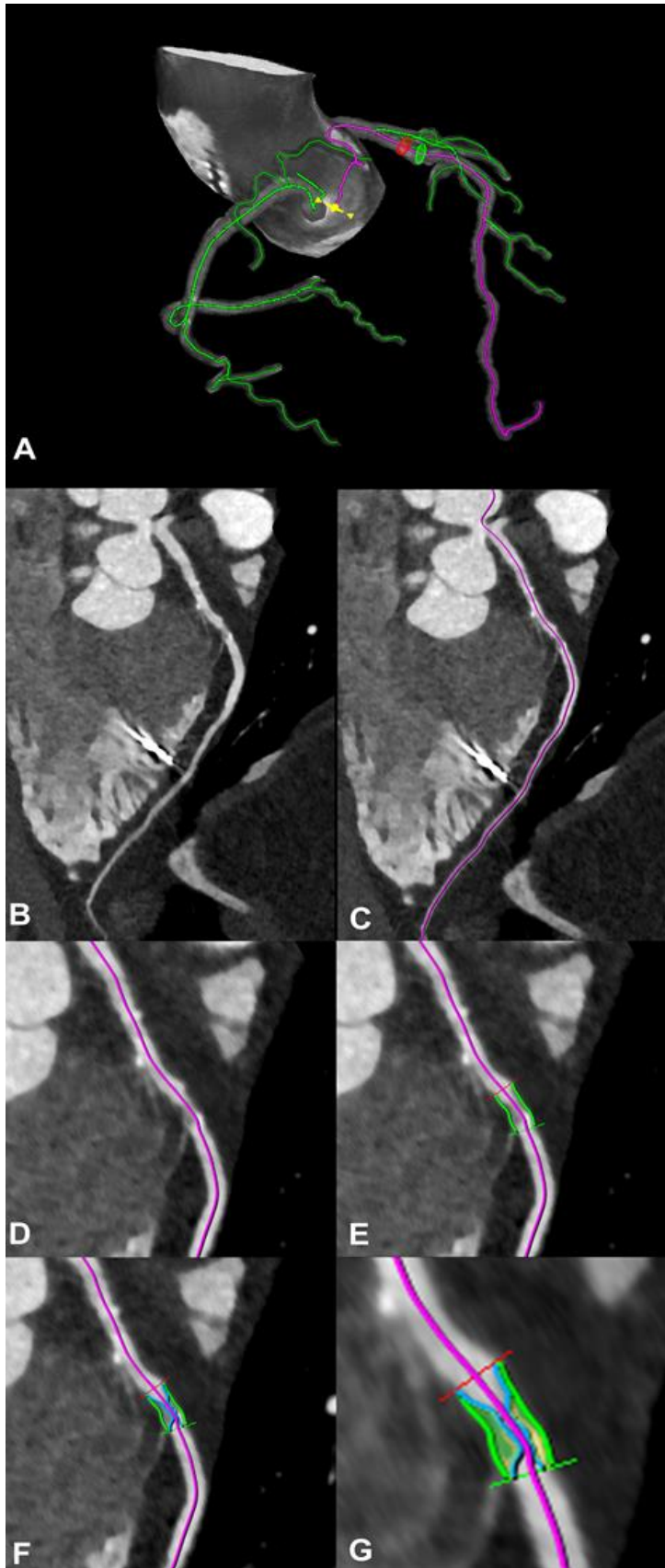
Für die Berechnung der SSS wurde jedes Koronarsegment auf das Vorhandensein von Plaque überprüft und mit einem Wert von null bis drei Punkten, je nach Ausmaß der Obstruktion des luminalen Durchmessers, bewertet (0 Punkte: keine Stenose; 1 Punkt: leichtgradige Stenose; 2 Punkte: mittelgradige Stenose; 3 Punkte: hochgradige Stenose). Die maximale erreichbare Punktzahl bei einem 17-Segment-Modell betrug 51 Punkte.

Der SIS gab die Summe aller Koronarsegmente mit atherosklerotischer Plaque an. Es konnten maximal 17 Punkte erzielt werden.<sup>64</sup>

### 2.2.3 CT-basierte Plaque-Charakterisierung

Die cCTA-basierte Plaque-Quantifizierung wurde unter Verwendung des Software-Prototyps Coronary Plaque Analysis 2.0. (Syngo.via FRONTIER, Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland) durchgeführt. Der semi-automatische Prototyp ermöglichte eine Quantifizierung der atherosklerotischen Plaquemorphologie und eine Charakterisierung verschiedener Plaquemerkmale und somit eine Beurteilung der Vulnerabilität und der Hämodynamik von Koronarplaques. Darüber hinaus wurden mit dem Prototyp volumetrische Messungen durchgeführt. Zur Auswertung und Messung wurden automatisch erzeugte multiplanare und gekrümmte planare Reformatierungen, sagittale, axiale und koronare Schnitte verwendet.

Die Koronarien wurden automatisch durch die Software erfasst und zu einem Gefäßbaum rekonstruiert. Zudem erfolgte eine automatische Kennzeichnung der rechten Koronararterie (RCA), des Ramus interventricularis anterior (RIVA), des Ramus circumflexus (RCX) und deren Hauptäste. Nicht erkannte Koronararterien konnten zusätzlich durch den Untersucher manuell erfasst und ergänzt werden. Vor jeder Plaqueanalyse wurden alle Gefäße auf das Vorhandensein von atherosklerotischen Veränderungen visuell durch den Untersucher überprüft und beurteilt. Dabei wurden visuell auffällige Koronarabschnitte als Voraussetzung für die Plaqueanalyse in der Software markiert. Zunächst wurden die proximalen und distalen nicht betroffenen Enden der zu analysierenden Koronarläsionen als prä- und poststenotische Grenzen definiert. Diese plaquefreien Gefäßabschnitte dienten zudem als Referenzdurchmesser und -fläche. Nach Eingabe des proximalen und distalen Endes des zu analysierenden Gefäßabschnittes wurden die inneren und äußeren Gefäßwände, sowie die Centerline automatisch durch den Prototyp bestimmt und in dem jeweiligen Bildschnitt farblich dargestellt. Bei Bedarf konnten die vorbestimmten Leitstrukturen manuell durch den Untersucher korrigiert und angepasst beziehungsweise optimiert werden. Die morphologischen Plaquemerkmale wurden durch die Bestimmung der Plaquedichte, gemessen in Hounsfield units (HU), beschrieben. Kalzifizierte Plaques haben im Allgemeinen eine Dichte von mehr als 400 HU und können daher leicht von nicht-kalzifizierten Plaques unterschieden werden, die eine Dichte im Bereich von 0 bis 150 HU aufweisen.<sup>65</sup> Nicht-kalzifizierte Plaques können weiter in dichtere fibröse und weniger dichtere lipidreiche Plaques (<30 HU) mit einer geringeren Abschwächung unterteilt werden (**Abbildung 6**).<sup>26, 66</sup>



**Abbildung 6. Die Plaqueanalyse mithilfe der Softwareapplikation Coronary Plaque Analysis 2.0. (Syngo.via FRONTIER, Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland).** **A.** Die drei großen Hauptgefäße und zum großen Teil auch kleinere Nebenäste werden automatisch durch die Software erkannt und zu einem dreidimensionalen Gefäßbaum generiert. **B.** Das Koronargefäß, in diesem Fall der Ramus interventricularis, wird durch den Untersucher in der kurvenförmigen multiplanaren Reformatierung (curved MPR) auf das Vorhandensein von Koronarläsionen überprüft. **C.** Die Centerlines (rosa), die den Verlauf der Koronargefäße darstellen, können bei Bedarf durch den Untersucher angepasst und im Falle von nicht erkannten Gefäßen manuell eingezeichnet werden. **D und E.** Nach der Identifizierung der Plaque werden das proximale Ende (rot) und das distale Ende (grün) durch den Untersucher markiert. **F.** Nach Eingabe der Läsionsenden werden die innere (blau) und äußere (grün) Gefäßwand automatisch durch die Software eingezeichnet. Die vorgegebenen Gefäßwandgrenzen können durch den Untersucher gegebenenfalls nochmals angepasst werden. Im nächsten Schritt wird durch die Software die koronare Läsion auf ihre Beschaffenheit analysiert. **G.** Die verschiedenen Plaquebestandteile werden farb-codiert dargestellt (gelb: kazifiziert, grün: fibrotisch, blau: lipidreich).



Morphologische Plaquemerkmale wie die Läsionslänge (LL), die minimale Lumenfläche (MLA), der minimale Lumendurchmesser (MLD), der Prozentsatz des aggregierten Plaquevolumens (% APV), das Gefäßvolumen (VV), das Lumenvolumen (LV), das Gesamtplaquevolumen (TPV), das kalzifizierte (CPV) und nicht-kalzifizierte Plaquevolumen (NCPV) und die Zusammensetzung von nicht-kalzifizierten, fibrotischen und lipidreichen Plaques wurden durch die Software semi-automatisch gemessen.<sup>67</sup> Zudem wurde der Remodeling Index (RI), welcher ein funktionelles Plaquemerkmal beschreibt, semi-automatisch bestimmt. Der korrigierte Dichtegradient (CCO) und der minimale Lumendurchmesser (MLD) wurden manuell durch den Untersucher ermittelt.

Die Plaquecharakteristika wurden wie folgt definiert und gemessen:

### **Läsionslänge (LL)**

Die Läsionslänge gibt die Strecke der Koronarläsion an. Sie ist definiert als der Abstand zwischen dem proximalen und dem distalen Ende der Koronarstenose, die frei von atherosklerotischer Plaque sind. Für die Bestimmung der Läsionslänge müssen die plaquefreien Enden einer Koronarstenose zunächst manuell durch den Untersucher definiert und markiert werden.

### **Minimale Lumenfläche (MLA)**

Die minimale Lumenfläche wurde als die kleinste luminale Fläche in der zu analysierenden Läsion gemessen. Hierfür wurde zunächst in der multiplanaren Gefäßrekonstruktion die engste Stelle in dem zu untersuchenden Gefäß ermittelt. Nach Identifikation des kleinsten Gefäßinnendurchmessers wurde das Gefäß im Transversalschnitt dargestellt und die kleinste luminale Fläche markiert beziehungsweise eingezeichnet. Auf diese Weise wurde die MLA manuell durch den Untersucher planimetriert. Alternativ konnte die MLA auch semi-automatisch durch die Plaquesoftware bestimmt werden.

### **Minimaler Lumendurchmesser (MLD)**

Der minimale Lumendurchmesser wurde als der kleinste innere Gefäßdurchmesser in dem zu analysierenden Gefäß beziehungsweise Stenose definiert. Die Bestimmung der MLD folgt der Messung der MLA. Der minimale und der maximale innere Gefäßdurchmesser wurden semi-automatisch aus der eingezeichneten Gefäßfläche

beziehungsweise MLA berechnet. Im Gegensatz zur MLA konnte der MLD nicht automatisch durch die Plaquesoftware bestimmt werden.

### **Koronarangiographischer Index auf Poiseuille-Basis (LL/MLD<sup>4</sup>)**

Ein auf dem Gesetz von Hagen-Poiseuille basierender koronarangiographischer Index ist der Quotient aus der Läsionslänge (LL), und der vierten Potenz des minimalen Lumendurchmessers (MLD<sup>4</sup>).<sup>68</sup> Der Index kann sowohl aus den Datensätzen einer cCTA als auch aus den Messungen einer invasiven Koronarangiographie ermittelt werden. Der Cut-off-Wert für eine hämodynamisch signifikante Läsion wurde als  $LL/MLD^4 > 3,86$  definiert.<sup>29</sup>

### **Gefäßvolumen (VV)**

Das Gefäßvolumen gibt das gesamte Volumen des Gefäßabschnittes entlang der Koronarläsion an. Es ist definiert als das Volumen zwischen den proximalen und distalen Grenzen der Koronarstenose sowie der äußeren Gefäßwand. VV wurde semi-automatisch durch die Plaquesoftware bestimmt.

### **Lumenvolumen (LV)**

Das Lumenvolumen ist der luminale plaquefreie Anteil des Gefäßvolumens und wurde ebenfalls mittels Software semi-automatisch errechnet. Im Gegensatz zu VV gibt LV das Volumen innerhalb des Endothels beziehungsweise der inneren Gefäßwände an.

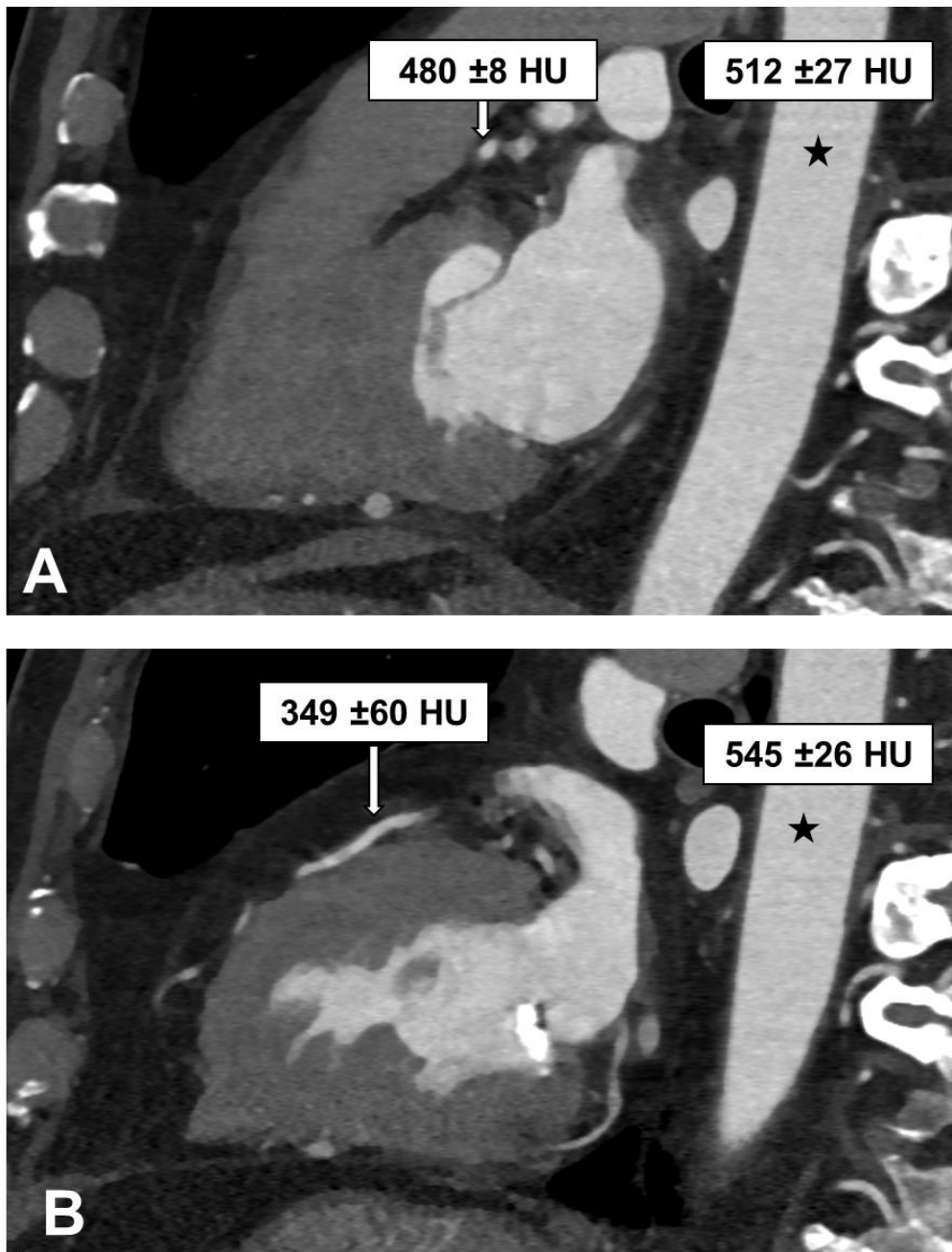
### **Prozentsatz des aggregierten Plaquevolumens (% APV)**

Der prozentuale Anteil des aggregierten Plaquevolumens wurde als der Quotient aus TPV und VV der Koronarläsion berechnet.<sup>69, 70</sup> Sowohl TPV als auch VV wurden semi-automatisch durch die Plaquesoftware bestimmt.

### **Korrigierter Dichtegradient (CCO: Corrected coronary opacification)**

Die CCO wurde als die Differenz der mittleren Abschwächung der Röntgenstrahlung in der Koronararterie proximal und distal der Läsion definiert. Die Abschwächungen wurden vor und nach der Stenose im gleichen axialen Schnitt gemessen und auf die Strahlenabsorption der Aorta normalisiert. Je größer die Differenz der Röntgenabschwächung war, desto weniger Kontrastmittel kam distal der Koronarläsion an und desto flussrelevanter war die Stenose. Grenzwerte  $> 0,184$  sollten ein Hinweis auf einen verdächtigen Koronarfluss geben.<sup>30, 71</sup> Die CT-Dichte-

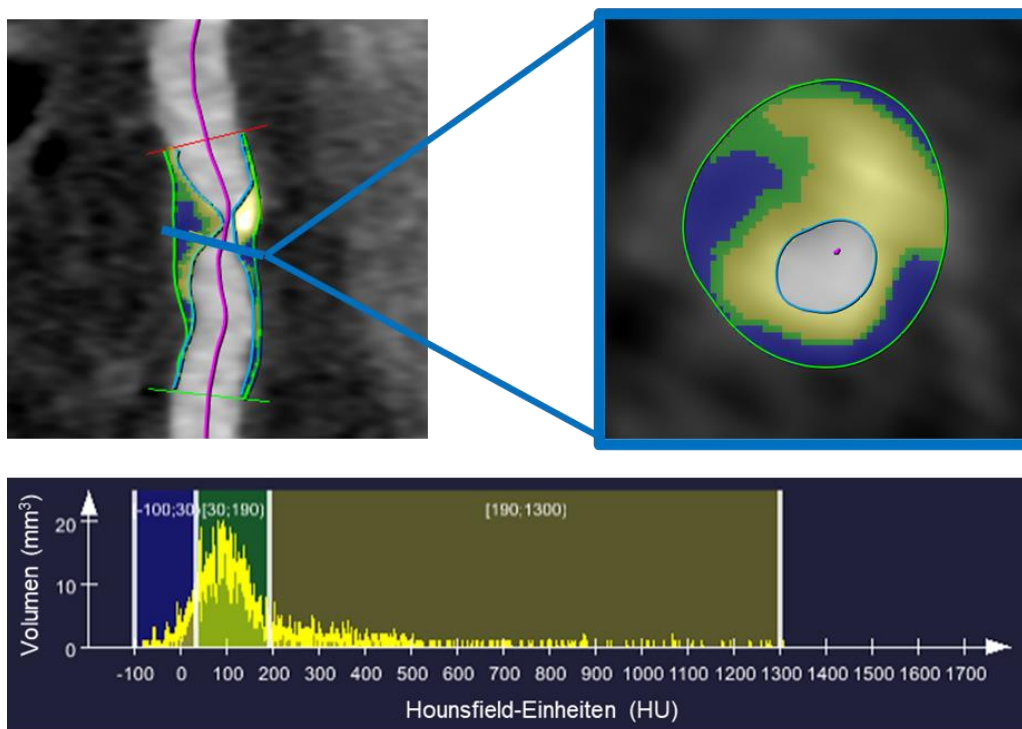
Werte wurden intraluminal durch manuelles Einzeichnen einer Region of Interest (ROI) ermittelt. Die Messmethode ist in **Abbildung 7** dargestellt.



**Abbildung 7. Messung der CCO (korrigierter Dichtegradient) im Ramus interventricularis anterior. A.** Die CCO ist die Differenz des Verhältnisses der niedrigsten mittleren Abschwächung am proximalen Ende der Stenose (weißer Pfeil), normalisiert zu der Abschwächung in der Aorta (schwarzer Stern), und **(B)** der niedrigsten mittleren Abschwächung im distalen Abschnitt der Stenose (weißer Pfeil), normalisiert zu der Abschwächung in der Aorta im gleichen Sagittalschnitt (schwarzer Stern). Ein CCO-Wert von  $>0,184$  kann hinweisend auf eine ischämische Läsion sein. Der CCO-Wert beträgt in diesem Beispiel  $0,30$ . HU: Hounsfield-Einheit als Mittelwert  $\pm$ Standardabweichung.

### **Gesamtplaquevolumen (TPV)**

TPV ist definiert als die Differenz aus VV und LV. TPV stellt den Raum zwischen der inneren und äußeren Gefäßwand dar und wurde semi-automatisch bestimmt. Mithilfe der CT-Dichtewerte konnte TPV weiter in CPV und NCPV beziehungsweise lipidreiche und fibröse Plaquevolumina unterteilt werden (**Abbildung 8**).



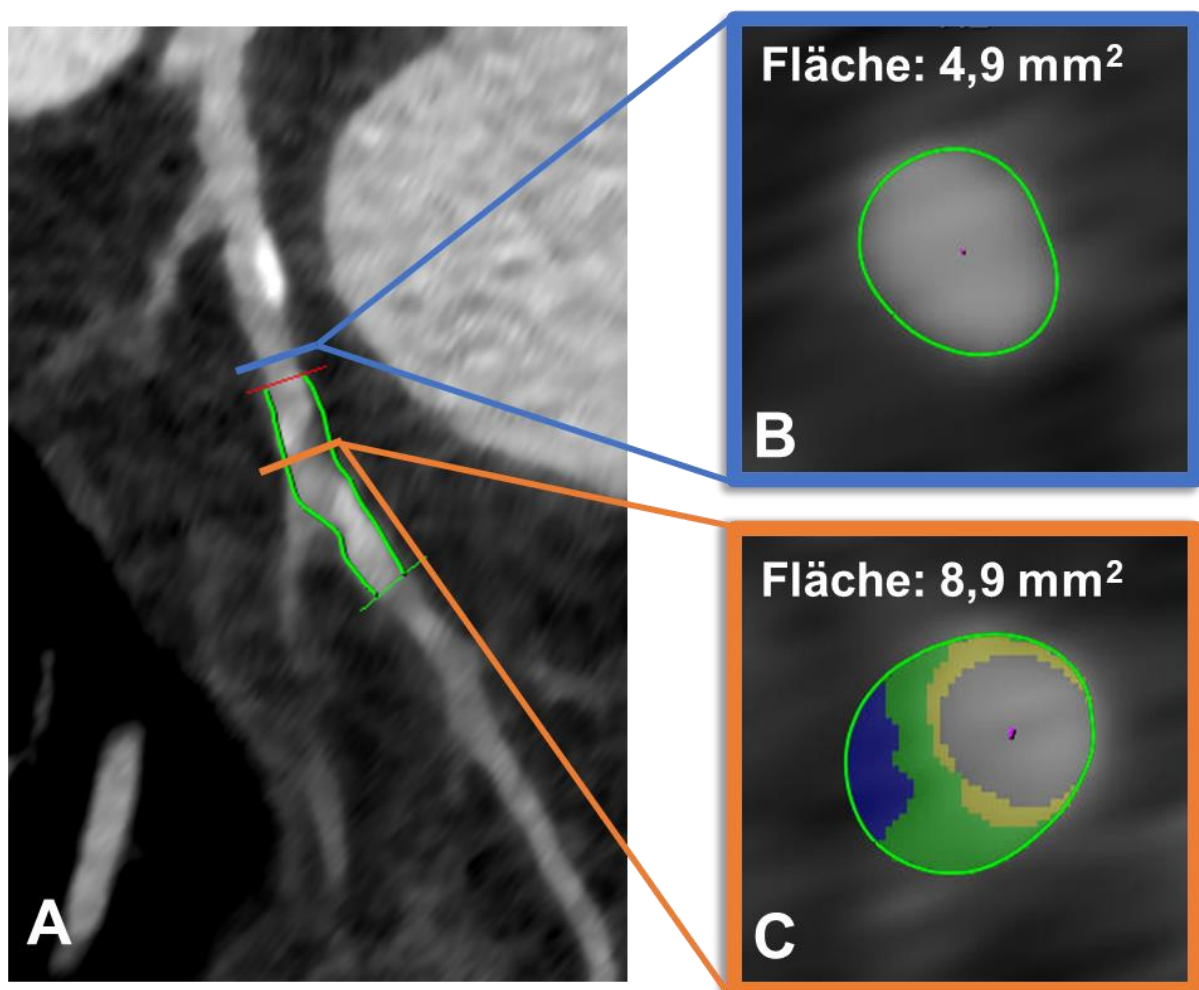
**Abbildung 8. Plaqueanalyse nach CT-Dichtewerten.** Die verschiedenen Plaquebestandteile werden aufgrund ihrer unterschiedlichen CT-Dichtewerte farbcodiert dargestellt und quantifiziert (blau: lipidreich, grün: fibrotisch, gelb: kazifiziert).

### **Remodeling Index (RI)**

Arteriell beziehungsweise koronares Remodeling beschreibt einen reaktiven Umbauvorgang in den Koronargefäßen. Ein positives Remodeling beschreibt eine radiale Erweiterung des Gefäßdurchmessers. Somit kann ein positives Remodeling zunächst die hämodynamischen Auswirkungen von atherosklerotischer Plaques kompensieren und die hämodynamische Relevanz von Lumeneinengungen zeitlich verzögern.<sup>72-74</sup> Im Verlauf einer atherosklerotischen Erkrankung der Koronargefäße kann es jedoch durch weitere Umbauprozesse zu einer Abnahme der Gefäßfläche kommen. In diesem Fall spricht man von einem negativen Remodeling.<sup>75, 76</sup>

Der Remodeling Index beschreibt das Verhältnis der kleinsten Gefäßquerschnittsfläche der atherosklerotischen Läsion zu dem jeweiligen proximalen Referenzgefäß-

querschnitt, welcher frei von atherosklerotischer Plaque war.<sup>77</sup> Der Remodeling Index wurde semi-automatisch durch die Plaquesoftware bestimmt. Dafür musste der Untersucher in der Software die zumessende Stelle und das proximale und distale Ende der Koronarläsion markieren. Die proximale Referenzfläche und der daraus resultierende Remodeling Index wurden durch die Plaquesoftware bestimmt. Ein Beispiel für die manuelle Messung des Remodeling Index ist in **Abbildung 9** dargestellt.



**Abbildung 9. Remodeling-Index (RI).** A. Patient mit einer gemischten Plaque im Ramus circumflexus mit einem Remodeling Index von 1,82. Der RI wurde als der Quotienten aus der Läsionsquerschnittsfläche (orange markiert) (C) und der proximalen Referenzquerschnittsfläche (blau markiert) (B) definiert. Die farbcodierte automatisierte Plaque-Quantifizierung durch die Software klassifizierte die Plaquezusammensetzung als gemischt und enthielt sowohl kalzifizierte (gelb schraffierter Bereich) als auch nicht-kalzifizierte Plaqueanteile (fibröse Plaqueanteile: grün schraffiert; lipidreiche Plaqueanteile: blau schraffiert).

#### 2.2.4 Invasive Koronarangiographie und instantaneous wave-free ratio

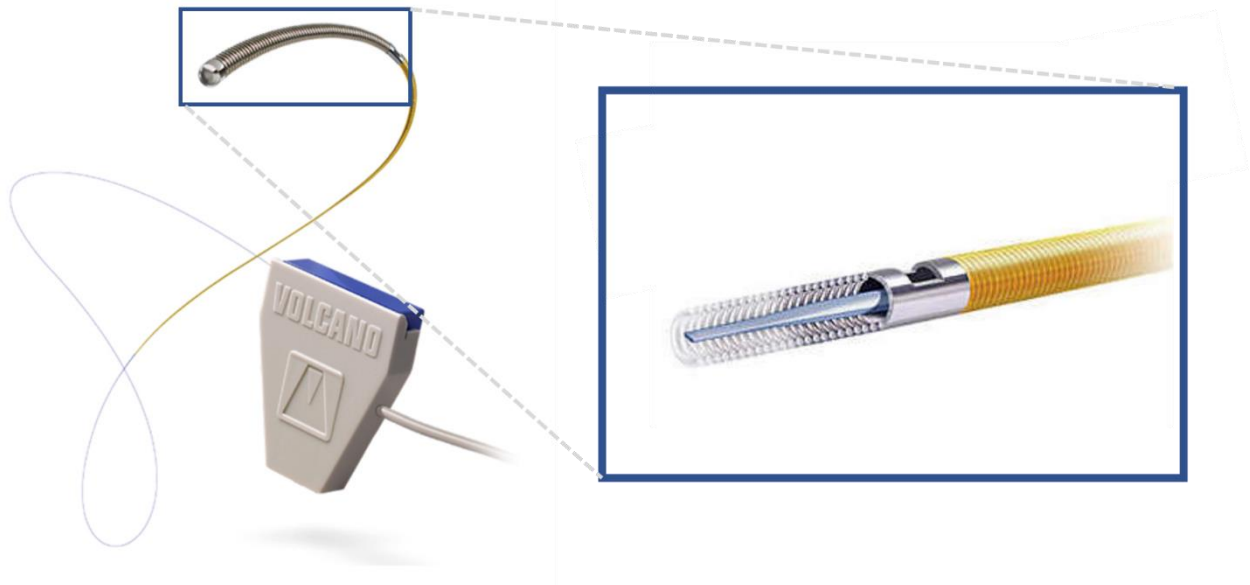
Nach vorherigem Einverständnis der Patienten wurde gemäß den aktuellen ESC-Leitlinien zur Myokardrevaskularisation bei pathologischen oder unklaren cCTA Befunden die KHK-Diagnostik durch weitere Abklärung zum Ausschluss einer hämodynamisch relevanten Stenose mittels ICA ergänzt.<sup>9</sup> Die Koronarangiographien wurden in Interventionsbereitschaft im Herzkatheterlabor der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim nach aktuellen Leitlinien und klinikinternen Behandlungsstandards beziehungsweise SOPs durchgeführt.

Für den arteriellen Gefäßzugang wurden die Arteria radialis oder die Arteria femoralis communis in der Seldinger-Technik punktiert. Hiernach wurde eine 5 French Schleuse in das Gefäß eingebracht, über die Standarddiagnostikkatheter, Druckdrähte und anderweitiges Material in das arterielle Gefäßsystem eingeführt und vorgeschoben werden konnten.

Zunächst wurde jedes Koronargefäß durch einen erfahrenen interventionellen Kardiologen kontrastmittelgestützt in den Standardprojektionsebenen dargestellt und visuell beurteilt. Bei visuell mittelgradigen Stenosen mit unklarer hämodynamischer Relevanz wurde eine invasive intrakoronare Druckdrahtmessung in Form einer iwFR-Messung zur Beurteilung der hämodynamischen Wirksamkeit einer Koronarstenose und zur Entscheidungsfindung der optimalen Revaskularisationsstrategie durchgeführt. Der iwFR-Index wurde nach Einbringen eines Führungskatheters unter Verwendung eines Druckdrahtes (Verrata<sup>TM</sup>-Druckdraht, Philips Volcano Corporation, Koninklijke Philips N. V. Amsterdam, Niederlande) über fünf Herzzyklen hinweg ermittelt (**Abbildung 10**).<sup>56</sup>

Der iwFR-Index ermittelte sich aus dem Verhältnis des intrakoronaren mittleren Drucks distal der Koronarläsion (Pd) und dem mittleren Aortendruck (Pa) zum Zeitpunkt der wellenfreien Periode während der Diastole. Hierfür wurde der Druckdraht beziehungsweise der Drucksensor nach vorheriger Gabe von Heparin (5.000 I.E.) und Nitroglycerin (intrakoronar) zunächst proximal der Stenose platziert. Nach Druckangleich beziehungsweise „Normalisierung“ wurde der Druckdraht durch die Stenose vorgeschoben und distal der Koronarläsion in dem zu untersuchenden Koronargefäß für die Messung positioniert. Für die Druckdrahtmessung wurde mit einer Software (SyncVision<sup>®</sup>, Philips Volcano Corporation, Koninklijke Philips N.V. Amsterdam, Niederlande) das optimale diastolische Intervall mit minimalem und konstantem mikrovaskulären Widerstand ermittelt.<sup>56, 78</sup> Ein iwFR-Wert von  $\leq 0,89$

wurde als funktionell relevant und somit die Koronarstenose als interventionsbedürftig definiert.<sup>9, 56, 79</sup>



**Abbildung 10. Druckdraht mit vergrößerter Frontline-Spitze** (Philips Volcano Corporation, Koninklijke Philips N. V. Amsterdam, Niederlande). Adaptiert nach<sup>80</sup>. Der Druckdraht eignet sich sowohl für invasive iwFR- als auch für FFR-Messungen.

### 2.3 Statistische Methoden

Die statistische Datenanalyse wurde mit der Statistik-Software SAS (Version 9.4 SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt.

Zu Beginn der Studie wurden für die Fallzahlplanung statistische Power- und Stichprobengrößenanalysen mithilfe von POWER Procedure ONESAMPLEFREQ Statement durchgeführt. Hierfür wurde eine mit dieser Arbeit vergleichbare Studie von Wang et al. herangezogen, bei der ebenfalls die diagnostische Genauigkeit von cCTA-basierten Plaquemerkmalen im Vergleich zur invasiven FFR-Messung bestimmt wurde. In Übereinstimmung mit der referenzierten Studie von Wang et al.<sup>81</sup> wurde die statistische Leistung basierend auf dem RI, dem luminalen Stenosegrad, MLD und LL/MLD<sup>4</sup> berechnet. Basierend auf diesen Merkmalen wurde bei einer Stichprobengröße von 54 Läsionen eine statistische Aussagekraft von 87% (Alpha = 1,25%) erreicht. Auf Patientenebene wurde eine Power von 74% (Alpha = 1,25%) berechnet.

Kategoriale Variablen wurden in Prozent angegeben. Kontinuierliche, normalverteilte Variablen wurden als Mittelwert  $\pm$ Standardabweichung (standard deviation, SD) angegeben. Bei nicht-normalverteilten Merkmalen beziehungsweise Daten wurde der Median und der Interquartilabstand dargestellt und t-Tests für unabhängige Stichproben zur Analyse herangezogen. Die Trennschärfe der einzelnen Plaquemerkmale zur Identifikation von hämodynamisch signifikanten Läsionen wurde auf Gefäßebene mithilfe einer Receiver-Operating-Characteristics-Analyse (ROC-Analyse) überprüft. Die diagnostische Güte der verschiedenen cCTA-Parameter im Vergleich zur invasiven iwFR Messung wurde durch die Fläche unter der ROC-Kurve (im Englischen als „Area Under the Curve“ oder AUC bezeichnet) nach der DeLong Methode quantifiziert.<sup>82</sup> Die Pearson-Korrelation wurde verwendet, um den Grad der Korrelation zwischen cCTA-basierten Plaquemarkern und invasivem iwFR auf Gefäßebene zu analysieren. Ein  $p$ -Wert von  $<0,05$  wurde als statistisch signifikant definiert.



### 3 ERGEBNISSE

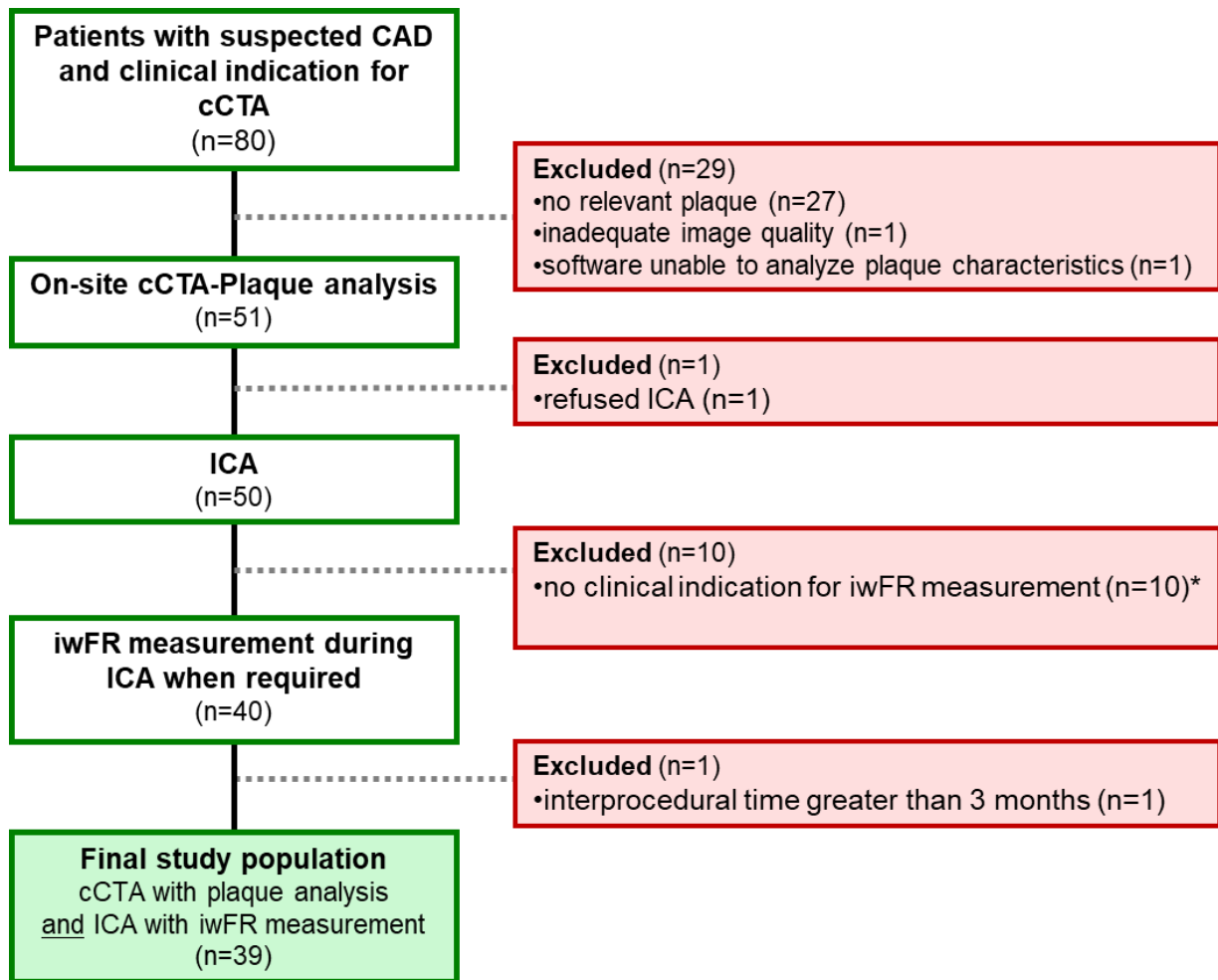
#### 3.1 Studienpopulation und klinische Ergebnisse

Unter Berücksichtigung der für diese Studie festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien und den ESC-Leitlinien zum Management der KHK haben sich primär 80 Patienten mit einer stabilen Angina pectoris und einer niedrigen bis mittleren Vortestwahrscheinlichkeit für eine obstruktive KHK nach einer ausführlichen Aufklärung einer cCTA unterzogen.<sup>8,9</sup>

Von den 80 durchgeführten cCTAs wurden 27 Patienten aufgrund von einem unauffälligen computertomografischen Befund beziehungsweise aufgrund von nicht relevanten Stenosen, die im Durchmesser weniger als 50% des Gefäßlumens eingenommen haben, ausgeschlossen. Weitere Gründe für den Ausschluss von zwei Patienten aus der Studie waren zum einen ein cCTA-Datensatz mit einer unzureichenden diagnostischen Bildqualität und zum anderen ein cCTA-Datensatz, der mit dem Prototyp der CT-Plaquesoftware nicht analysiert werden konnte. Darüber hinaus wurde ein Patient, der eine weitere invasive Diagnostik in Form einer ICA verweigerte, ausgeschlossen.

Bei 50 Patienten aus der ursprünglichen Studienpopulation ist aufgrund von pathologischen oder unklaren cCTA-Befunden leitliniengerecht eine weitere Abklärung zum Ausschluss einer hämodynamisch relevanten Stenose mittels invasiver Koronarangiographie erfolgt. Bei 10 Patienten waren die Stenosen entweder kleiner als 30%, sodass diese durch den Untersucher visuell als nicht hämodynamisch relevant eingestuft wurden, oder größer als 90% und somit interventionsbedürftig. In beiden Fällen war eine rein visuelle Beurteilung ausreichend, sodass keine Indikation zur iwFR-Messung gestellt wurde. Ein interprozeduraler Abstand länger als drei Monate zwischen cCTA und ICA hat ebenfalls zum Ausschluss eines Patienten aus der Studie geführt. Somit wurden 39 Patienten (67 ±12 Jahre, 72% Männer), die sowohl eine cCTA als auch eine ICA mit einer invasiven iwFR-Messung erhalten haben, in die finale Studienpopulation eingeschlossen (**Abbildung 11**).

Die durchschnittliche Bearbeitungszeit für die cCTA-Analyse von allen morphologischen und funktionellen cCTA-basierten Plaquemarkern betrug 14 ±5 Minuten.



**Abbildung 11. Studiendesign.** Auszug aus der Originalpublikation<sup>27</sup>. Ausgeschlossene Patienten sind rot markiert. \* definiert als Stenose >90% oder <30%. cCTA: koronare CT-Angiographie; ICA: invasive Koronarangiographie; iwFR: instantaneous wave-free ratio.

Alle Patienten haben die Untersuchungen beziehungsweise die cCTA und die ICA mit der iwFR-Messung ohne Probleme überstanden. Es sind keine Komplikationen in Form eines akuten Nierenversagens, einer thyreotoxischen Krise oder einer Anaphylaxie als eine allergische Reaktion auf das iodhaltige Kontrastmittel aufgetreten. Die Basischarakteristika der Patienten sind in **Tabelle 5** dargestellt.

In den 39 eingeschlossenen Patienten fanden sich 54 Läsionen. Somit wurde die in der Poweranalyse berechnete erforderliche Stichprobengröße erreicht. Die Läsionen setzten sich aus 31 Läsionen des Ramus interventricularis (57%), 12 Läsionen des Ramus circumflexus (22%) und 11 Läsionen der rechten Koronararterie (20%) zusammen.

Parameter	Mittelwert $\pm$ SD oder Häufigkeit
Anzahl der Patienten	39
Alter (Jahre)	67 $\pm$ 12,0
Männlich (%)	28 (71,8%)
Größe (m)	1,7 $\pm$ 0,1
Gewicht (kg)	85,9 $\pm$ 15,1
Body-mass-index (kg/m <sup>2</sup> )	29,1 $\pm$ 4,9
Systolischer Blutdruck (mmHg)	130,0 $\pm$ 19,7
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	70,6 $\pm$ 12,6
Herzfrequenz (Schläge/Minute)	68,5 $\pm$ 11,7
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>	
Arterielle Hypertonie* (%)	29 (74,4%)
Dyslipidämie** (%)	20 (51,3%)
Adipositas***	14 (35,9%)
Positive Familienanamnese für KHK (%)	10 (25,6%)
Diabetes mellitus**** (%)	8 (20,5%)
Nikotinabusus (%)	6 (15,4%)
<b>Medikation</b>	
Angiotensin converting enzyme Inhibitor oder AT <sub>1</sub> -R-Antagonist (%)	23 (59,0%)
Statin (%)	19 (48,7%)
$\beta$ -Blocker (%)	18 (46,2%)
Aspirin (%)	17 (43,6%)
Calciumkanalblocker (%)	13 (33,3%)
Clopidogrel (%)	2 (5,1%)
Nitrate (%)	2 (5,1%)

**Tabelle 5. Patientencharakteristika.** Die Daten sind als Mittelwert  $\pm$ Standardabweichung (SD) oder Häufigkeit in % angegeben. \* definiert als systolischer Druck >140 mmHg, diastolischer Druck >90 mmHg oder antihypertensive Therapie; \*\* definiert als Gesamtcholesterin-Spiegel >200 mg/dl oder lipidsenkende Therapie; \*\*\* definiert als Body-Mass-Index  $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup>; \*\*\*\*definiert als Nüchternblutzucker (im Plasma)  $\geq$ 7,0 mmol/l (126 mg/dl) oder Blutzucker zwei Stunden postprandial  $\geq$ 11,1 mmol/l (200 mg/dl). KHK: koronare Herzerkrankung

Insgesamt 15 Stenosen hatten einen iwFR-Wert von  $\leq$ 0,89 vorgewiesen und wurden als hämodynamisch relevant und ischämieinduzierend eingestuft (**Tabelle 6**).

Bei 13 Läsionen erfolgte nach pathologischem iwFR-Wert eine direkte Intervention in Form einer Stenteinlage. Zwei komplexe Koronarbefunde wurden zur Entscheidung über die Form der Revaskularisation dem interdisziplinären Heart-Team der Universitätsmedizin Mannheim vorgestellt. Das Heart-Team sprach bei einem Fall eine Therapieempfehlung zur Bypass-Chirurgie aus. In dem anderen Fall wurde eine PTCA zur Revaskularisation bevorzugt. Alle Revaskularisationen, sowohl interventionell als auch chirurgisch, verliefen komplikationslos.

Parameter	Mittelwert $\pm$ SD oder Häufigkeit
<b>Koronare Computertomographie-Angiographie</b>	
Agatston-Score	894 $\pm$ 1038
Messbereich*	35-3608
Patienten mit einem Agatston-Score >400	13 (59%)
SSS	8 $\pm$ 4
SIS	4 $\pm$ 2
Dauer der Plaqueanalyse pro Patient (min)	14 $\pm$ 5
<b>Invasive Koronarangiographie</b>	
Anzahl der Läsionen nach Lokalisation	
Ramus interventricularis anterior, RIVA	31 (57%)
Ramus circumflexus, RCX	12 (22%)
Rechte Koronararterie, RCA	11 (20%)
iwFR $\leq$ 0.89	15 (28%)

**Tabelle 6. Ergebnisse der koronaren CT-Angiographie und der invasiven Koronarangiographie mit iwFR-Messung.** Die Daten sind als Mittelwert  $\pm$ Standardabweichung (SD) oder Häufigkeit in % angegeben. \* entsprechend den Leitlinien der Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT)<sup>62</sup>; SIS: Segment-Involvement-Score; SSS: Segment-Stenosis-Score

### 3.2 Diagnostische Genauigkeit *morphologischer* Plaque-Eigenschaften zum Nachweis einer läsionsspezifischen Ischämie

Insgesamt wurden 54 Läsionen sowohl radiologisch durch die cCTA als auch invasiv durch die ICA und die iwFR-Messung bewertet. 15 Läsionen (28%) wurden letztendlich mit einem pathologischen iwFR-Index  $\leq$ 0,89 als hämodynamisch relevant identifiziert. Die morphologischen Plaquemerkmale LL/MLD<sup>4</sup> (20,9  $\pm$ 37,6 vs. 2,8  $\pm$ 3,3;  $p=0,0003$ ), MLA (2,6  $\pm$ 1,9 mm<sup>2</sup> vs. 5,3  $\pm$ 3,4 mm<sup>2</sup>;  $p=0,0006$ ), MLD (1,2  $\pm$ 0,4 mm vs. 1,9  $\pm$ 0,7 mm;  $p=0,0008$ ), der luminale Stenosegrad (71,4  $\pm$ 20,0% vs. 44,8  $\pm$ 26,1%;  $p=0,0009$ ) und die %APV (0,7  $\pm$ 0,1 vs. 0,6  $\pm$ 0,1;  $p=0,0167$ ) zeigten bei ischämieinduzierenden Läsionen im Vergleich zu hämodynamisch nicht relevanten Läsionen signifikante Unterschiede.

Die Ergebnisse zeigten auch eine mittlere Läsionslänge von 17,0  $\pm$ 7,2 mm, ein mittleres Gefäßvolumen von 206,0  $\pm$ 126,6 mm<sup>3</sup>, ein mittleres Lumenvolumen von 83,2  $\pm$ 57,6 mm<sup>3</sup> und ein mittleres totales Plaquevolumen von 122,1  $\pm$ 83,9 mm<sup>3</sup>.

Das mittlere totale Plaquevolumen konnte weiter in mittleres kalzifiziertes Plaquevolumen (69,3  $\pm$ 61,0 mm<sup>3</sup>) und mittleres nicht-kalzifiziertes Plaquevolumen

( $53,6 \pm 50,2 \text{ mm}^3$ ) differenziert werden (**Tabelle 7**). Morphologische Plaquemarker wie LL ( $18,7 \pm 5,7$  vs.  $16,3 \pm 7,6$ ;  $p=0,2365$ ), VV ( $224,6 \pm 116,3$  vs.  $198,9 \pm 131,0$ ;  $p=0,3993$ ), LV ( $71,4 \pm 38,8$  vs.  $87,7 \pm 63,2$ ;  $p=0,5519$ ), TPV ( $150,3 \pm 84,8$  vs.  $111,3 \pm 82,0$ ;  $p=0,1066$ ), CPV ( $91,8 \pm 76,6$  vs.  $60,6 \pm 52,5$ ;  $p=0,1066$ ) und NCPV ( $61,3 \pm 33,2$  vs.  $50,6 \pm 55,4$ ;  $p=0,1149$ ) zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen obstruktiven und nicht obstruktiven Läsionen.

Zur Quantifizierung eines linearen Zusammenhangs zwischen cCTA-basierten quantitativen Plaquemarkern und der invasiven iwFR-Messung wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson zeigte die folgende Korrelation für MLD ( $r=0,42$ ;  $p=0,0015$ ), den luminalen Stenosegrad ( $r=-0,44$ ;  $p=0,0009$ ), %APV ( $r=-0,39$ ;  $p=0,0037$ ), MLA ( $r=0,34$ ;  $p=0,0120$ ) und LL/MLD<sup>4</sup> ( $r=-0,32$ ;  $p=0,0179$ ).

Zur Bestimmung der optimalen Cut-off Werte wurden für die morphologischen Plaquemerkmale ROC-Kurven erstellt. Um die Güte des Tests beziehungsweise der Plaqueparameter darzustellen wurden für die morphologischen Plaqueparameter die AUCs, welche die Flächen unter den ROC-Kurven quantifizieren, bestimmt. Die ROC-Kurvenanalyse für morphologische Plaquemarker ergab eine AUC von 0,84 ( $p=0,0045$ ) für LL/MLD<sup>4</sup>, 0,82 ( $p=0,0085$ ) für MLA, 0,81 ( $p=0,0028$ ) für MLD, 0,81 ( $p=0,0050$ ) für den luminalen Stenosegrad und 0,72 ( $p=0,0172$ ) für %APV. Die ROC-Kurven für LL/MLD<sup>4</sup>, MLA, MLD und den luminalen Stenosegrad sind in **Abbildung 12 (s. Seite 43)** dargestellt. Die entsprechenden AUCs sind in der **Tabelle 8 (s. Seite 42)** abgebildet. Die Auswertung der Plaqueanalyse konnte zeigen, dass einige morphologische Plaquemerkmale in der Lage sind, eine läsionsspezifische koronare Ischämie detektieren zu können. Die Sensitivitäten und Spezifitäten betrugen für MLA 80% und 82%, für LL/MLD<sup>4</sup> 80% und 77%, für MLD 87% und 64% und für den luminalen Stenosegrad 93% und 54% (**Tabelle 9, s. Seite 44**).

Parameter	Alle Läsionen	Läsionen mit iwFR >0,89	Läsionen mit iwFR ≤0,89	p-Wert
Anzahl der Läsionen	54	39 (72%)	15 (28%)	-
<b>Morphologische Plaqueparameter</b>				
LL/MLD <sup>4</sup>	7,9 ±21,2	2,8 ±3,3	20,9 ±37,6	0,0003*
MLA (mm <sup>2</sup> )	4,6 ±3,2	5,3 ±3,4	2,6 ±1,9	0,0006*
MLD (mm)	1,7 ±0,7	1,9 ±0,7	1,2 ±0,4	0,0008*
Luminaler Stenosegrad (%)	52,2 ±27,2	44,8 ±26,1	71,4 ±20,0	0,0009*
%APV	0,6 ±0,1	0,6 ±0,1	0,7 ±0,1	0,0167*
LL (mm)	17,0 ±7,1	16,3 ±7,6	18,7 ±5,7	0,2365
VV (mm <sup>3</sup> )	206,0 ±126,6	198,9 ±131,0	224,6 ±116,3	0,3993
LV (mm <sup>3</sup> )	83,2 ±57,6	87,7 ±63,2	71,4 ±38,8	0,5519
TPV (mm <sup>3</sup> )	122,1 ±83,9	111,3 ±82,0	150,3 ±84,8	0,1066
CPV (mm <sup>3</sup> )	69,3 ±61,0	60,6 ±52,5	91,8 ±76,6	0,1066
NCPV (mm <sup>3</sup> )	53,6 ±50,2	50,6 ±55,4	61,3 ±33,2	0,1149
Fibröses PV (mm <sup>3</sup> )	43,5 ±37,7	41,1 ±40,5	49,9 ±29,5	0,1534
Lipidreiches PV (mm <sup>3</sup> )	10,0 ±16,0	9,3 ±16,8	11,7 ±14,0	0,1328
<b>Funktionelle Plaqueparameter</b>				
CCO	0,1 ±0,1	0,1 ±0,1	0,2 ±0,2	0,0017*
RI	1,2 ±0,3	1,1 ±0,2	1,4 ±0,3	0,0075*

**Tabelle 7. Vergleich der Plaqueparameter zwischen Koronarläsionen mit und ohne hämodynamische Relevanz.** Sofern nichts anderes angegeben, handelt es sich bei den Daten um Mittelwerte ±Standardabweichung (SD); \* p-Wert signifikant; %APV: Prozentsatz des aggregierten Plaquevolumens; CCO: korrigierter Dichtegradient; CPV: kalzifiziertes Plaquevolumen; KI: Konfidenzintervall; LL: Läsionslänge; LV: Lumenvolumen; MLA: minimale Lumenfläche; MLD: minimaler luminaler Durchmesser; NCPV: nicht-kalzifiziertes Plaquevolumen; PV: Plaquevolumen; RI: Remodeling Index; TPV: Gesamtplaquevolumen; VV: Gefäßvolumen

### 3.3 Diagnostische Genauigkeit *funktioneller* Plaque-Eigenschaften für den Nachweis einer läsionsspezifischen Ischämie

Die CCO war bei hämodynamisch relevanten Läsionen signifikant größer als bei Gefäßen ohne funktionell relevante Stenosen (0,2 ±0,2 vs. 0,1 ±0,1;  $p=0,0017$ ). Darüber hinaus zeigte der Remodeling Index auch eine signifikante Korrelation zwischen hämodynamisch relevanten und nicht-relevanten Stenosen (1,4 ±0,3 vs. 1,1 ±0,2;  $p=0,0075$ ).

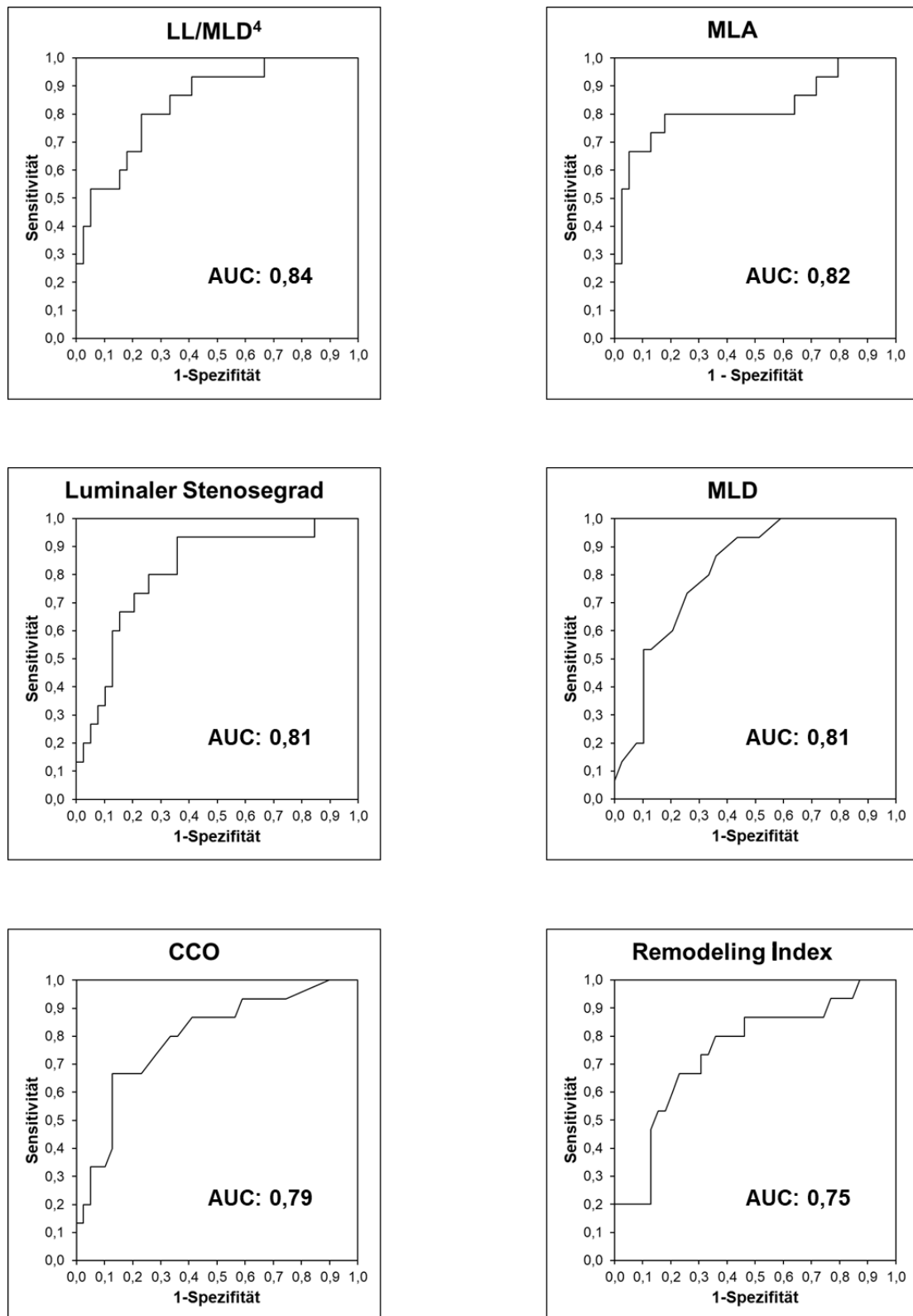
Um den Zusammenhang zwischen cCTA-basierten funktionellen Plaquemarkern und der iwFR-Messung zu untersuchen wurde auch hier eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Auf Gefäßebene bestand eine gute Korrelation zwischen CCO, RI und

der invasiven iwFR-Messung mit den Pearson-Korrelationskoeffizienten  $r=-0,546$ ;  $p<0,0001$  für CCO und  $r=-0,292$ ;  $p=0,0324$  für RI.

Die ROC-Kurvenanalyse demonstrierte die Diskriminierungsfähigkeit der cCTA-basierten funktionellen Plaquemerkmale in der Beurteilung der hämodynamischen Relevanz von Koronarläsionen (**Abbildung 12**). Die AUC-Analysen von CCO (AUC: 0,79;  $p=0,0036$ ) und RI (AUC: 0,75;  $p=0,0073$ ) erreichten das statistische Signifikanzniveau (**Tabelle 8**). In der multivariaten Regressions-analyse zeigte die Kombination aus CCO, RI und dem luminalen Stenosegrad, als ein morphologisches Plaquemerkmal, eine hohe diskriminative Genauigkeit mit einer AUC von 0,93. Die diagnostische Genauigkeit der funktionellen Plaqueparameter zur Detektion von hämodynamisch signifikanten Koronarläsionen im Vergleich zur invasiven iwFR-Messung ist in **Tabelle 9 (s. Seite 44)** dargestellt. Die Sensitivitäten und Spezifitäten betragen für CCO 67% und 87% und für RI 80% und 64%.

Parameter	AUC	OR (95% KI)	p-Wert	Optimaler Cut-off Wert
<b>Morphologische Plaqueparameter</b>				
MLA (mm <sup>2</sup> )	0,82	0,53 (0,33-0,85)	0,0085	2,86 mm <sup>2</sup>
MLD (0,1 mm)	0,81	0,77 (0,64-0,91)	0,0028	1,60 mm
LL/MLD <sup>4</sup>	0,84	1,28 (1,08-1,52)	0,0045	3,86
Luminaler Stenosegrad (%)	0,81	1,06 (1,02-1,10)	0,0050	50%
%APV (0,1%)	0,72	2,14 (1,15-4,02)	0,0172	*
LL (10 mm)	0,61	1,62 (0,69-3,79)	0,2661	20,4 mm
VV (10 mm <sup>3</sup> )	0,58	1,02 (0,97-1,16)	0,5018	496,32 mm <sup>3</sup>
LV (10 mm <sup>3</sup> )	0,55	0,95 (0,84-1,06)	0,3524	*
TPV (10 mm <sup>3</sup> )	0,65	1,06 (0,98-1,13)	0,1387	219,06 mm <sup>3</sup>
CPV (10 mm <sup>3</sup> )	0,65	1,08 (0,98-1,19)	0,1084	*
NCPV (10 mm <sup>3</sup> )	0,64	1,04 (0,93-1,20)	0,4849	*
Fibröses PV (10 mm <sup>3</sup> )	0,63	1,06 (0,91-1,24)	0,4471	*
Lipidreiches PV (10 mm <sup>3</sup> )	0,64	1,09 (0,77-1,56)	0,6220	*
<b>Funktionelle Plaqueparameter</b>				
CCO (0,1 unit)	0,79	1,10 (1,03-1,18)	0,0036	0,184
RI (0,1 unit)	0,75	1,45 (1,11-1,91)	0,0073	1,19

**Tabelle 8. Logistische Regressionsanalyse mit der Fläche unter der ROC Kurve (AUC: Fläche unter der ROC-Kurve) und Odds Ratios der Plaqueparameter.** \*keine Cut-off Werte in der Literatur; %APV: Prozentsatz des aggregierten Plaquevolumens; CCO: korrigierter Dichtegradient; CPV: kalzifiziertes Plaquevolumen; KI: Konfidenzintervall; LL: Läsionslänge; LV: Lumenvolumen; MLA: minimale Lumenfläche; MLD: minimaler luminaler Durchmesser; NCPV: nicht-kalzifiziertes Plaquevolumen; PV: Plaquevolumen; RI: Remodeling Index; TPV: Gesamtplaquevolumen; VV: Gefäßvolumen



**Abbildung 12.** Die Receiver-Operating-Characteristics-Analyse (ROC-Analyse) für die morphologischen und funktionellen Plaquemarker. Die invasive iwFR-Messung dient als Referenzstandard für die Erfassung von hämodynamisch signifikanten Stenosen. AUC: Fläche unter der ROC-Kurve; CCO: korrigierter Dichtegradient; MLA: minimale Lumenfläche; MLD: minimaler luminaler Durchmesser; RI: Remodeling Index



Parameter	Sensitivität (%) (95% KI)	Spezifität (%) (95% KI)	PPV (%) (95% KI)	NPV (%) (95% KI)
<b>Morphologische Plaqueparameter</b>				
MLA (mm <sup>2</sup> )	80% (52-96%)	82% (66-92%)	63% (38-84%)	91% (77-98%)
MLD (mm)	87% (60-98%)	64% (47-79%)	48% (29-68%)	93% (76-99%)
LL/MLD <sup>4</sup>	80% (52-96%)	77% (61-89%)	57% (34-78%)	91% (76-98%)
Luminaler Stenosegrad (%)	93% (68-100%)	54% (37-70%)	44% (26-62%)	96% (77-100%)
LL (mm)	33% (12-62%)	72% (55-85%)	31% (11-59%)	74% (57-87%)
VV (mm <sup>3</sup> )	7% (0-32%)	97% (87-100%)	50% (1-99%)	73% (59-84%)
TPV (mm <sup>3</sup> )	13% (2-40%)	90% (76-97%)	33% (4-78%)	73% (58-85%)
<b>Funktionelle Plaqueparameter</b>				
CCO	67% (38-88%)	87% (73-96%)	67% (38-88%)	87% (73-96%)
RI	80% (52-96%)	64% (47-79%)	46% (27-67%)	89% (72-98%)

**Tabelle 9. Diagnostische Genauigkeit CT- basierter morphologischer und funktioneller Plaqueparameter zur Detektion einer läsionsspezifischen Ischämie im Vergleich zur invasiven iwFR-Messung.** %APV: Prozentsatz des aggregierten Plaquevolumens; CCO: korrigierter Dichtegradient; CPV: kalzifiziertes Plaquevolumen; KI: Konfidenzintervall; LL: Läsionslänge; LV: Lumenvolumen; MLA: minimale Lumenfläche; MLD: minimaler luminaler Durchmesser; NCPV: nicht-kalzifiziertes Plaquevolumen; NPV: negativ prädiktiver Wert; PPV: positiv prädiktiver Wert; RI: Remodeling Index; TPV: Gesamtplaquevolumen; VV: Gefäßvolumen

## 4 DISKUSSION

Die hohe Prävalenz der KHK und die Tatsache, dass kardiovaskuläre Ereignisse eine der führenden Todesursachen in Deutschland bilden, stellt eine große Herausforderung an die frühzeitige Diagnostik einer hämodynamisch relevanten KHK und an einen rechtzeitigen Beginn von Therapie und Präventivmaßnahmen bei bestehenden Koronarplaques dar.

Durch die hohe Sensitivität und den sehr hohen negativ prädiktiven Wert eignet sich die nicht-invasive koronare CT-Angiographie bei Patienten mit einer niedrigen bis mittleren Vortestwahrscheinlichkeit zum präzisen Ausschluss von signifikanten Koronarstenosen.<sup>83, 84</sup> Die kontrastmittelgestützte koronare CT-Angiographie ist neben der nativen Computertomographie zur Quantifizierung der koronaren Kalklast die am häufigsten eingesetzte Untersuchungsmodalität der kardialen CT. Die Daten der großen multizentrischen Studien von SCOT-Heart<sup>85</sup>, PROMISE<sup>86</sup> und CONFIRM<sup>87</sup> zeigten zudem eine gleichwertige bis überlegene diagnostische Stärke der cCTA im Vergleich zu nicht-invasiven funktionellen Alternativen, wie Myokardszintigraphie, Stressechokardiographie und Belastungs-Elektrokardiogramm.

In den aktuellen ESC-Leitlinien zum Management des chronischen Koronarsyndroms bei Patienten mit niedriger bis mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit wurde für die cCTA eine Klasse IB Empfehlung ausgesprochen.<sup>8</sup>

In Großbritannien wurde die cCTA bereits bei Patienten mit stabiler Angina pectoris und einer niedrig intermediären Vortestwahrscheinlichkeit für eine KHK in die aktuellen NICE-Richtlinien (National Institute for Health and Care Excellences) als Erstlinienuntersuchung aufgenommen.<sup>88</sup>

Allerdings ist die Anwendung der cCTA im klinischen Alltag auf eine rein anatomische und morphologische Beurteilung des Schweregrades einer Koronarläsion begrenzt, sodass die Koronarstenosen durch eine rein visuelle Beurteilung tendenziell eher überschätzt werden und nicht-obstruktive Stenosen CT-morphologisch aufgrund von Blooming-Artefakten als falsch-positiv eingeschätzt werden. Die moderate Spezifität der cCTA hat die Folge, dass bei eigentlich nicht-flussrelevanten Koronarläsionen vermeidbare invasive Koronarangiographien zur weiteren Abklärung des Koronarstatus durchgeführt werden, die wiederum mit Risiken und höheren Behandlungs- und Untersuchungskosten assoziiert sind. Somit weist die cCTA

dieselben Limitationen wie die konventionelle ICA durch eine rein visuelle Beurteilung der hämodynamischen Relevanz einer Koronarstenose auf.<sup>13-15</sup>

Neben der bisherigen klassischen anatomischen Stenosegraduierung können mithilfe der cCTA und einer semi-automatischen Softwareapplikation Koronarplaques volumetrisch quantifiziert und im Hinblick auf ihre Zusammensetzung analysiert und genau differenziert werden. Die Plaqueparameter können sowohl Informationen zu der hämodynamischen Signifikanz von Koronarläsionen als auch Hinweise für die klinische Bedeutung und die weitere Prognose, wie zum Beispiel die Wahrscheinlichkeit für eine Ruptur instabiler Plaques und das Auftreten von schwerwiegenden kardialen Ereignissen, liefern.<sup>29, 30, 81, 89</sup> Dies zeigten die vor kurzem veröffentlichten 5-Jahres Follow-up Daten der SCOT-Heart Studie.<sup>89</sup>

In dieser Studie wurde die diagnostische Genauigkeit der Analyse von atherosklerotischen Plaques in der koronaren CT-Angiographie im Vergleich zu einer invasiven instantaneous wave-free ratio-Messung zur Beurteilung der hämodynamischen Relevanz von koronaren Stenosen im Rahmen eines chronischen Koronarsyndroms untersucht. Die iwFR-Messung nimmt seit 2018 als Referenzstandard und Klasse IA-Empfehlung ihren Platz in den aktuellen Leitlinien zur Myokardrevaskularisation ein.<sup>9</sup>

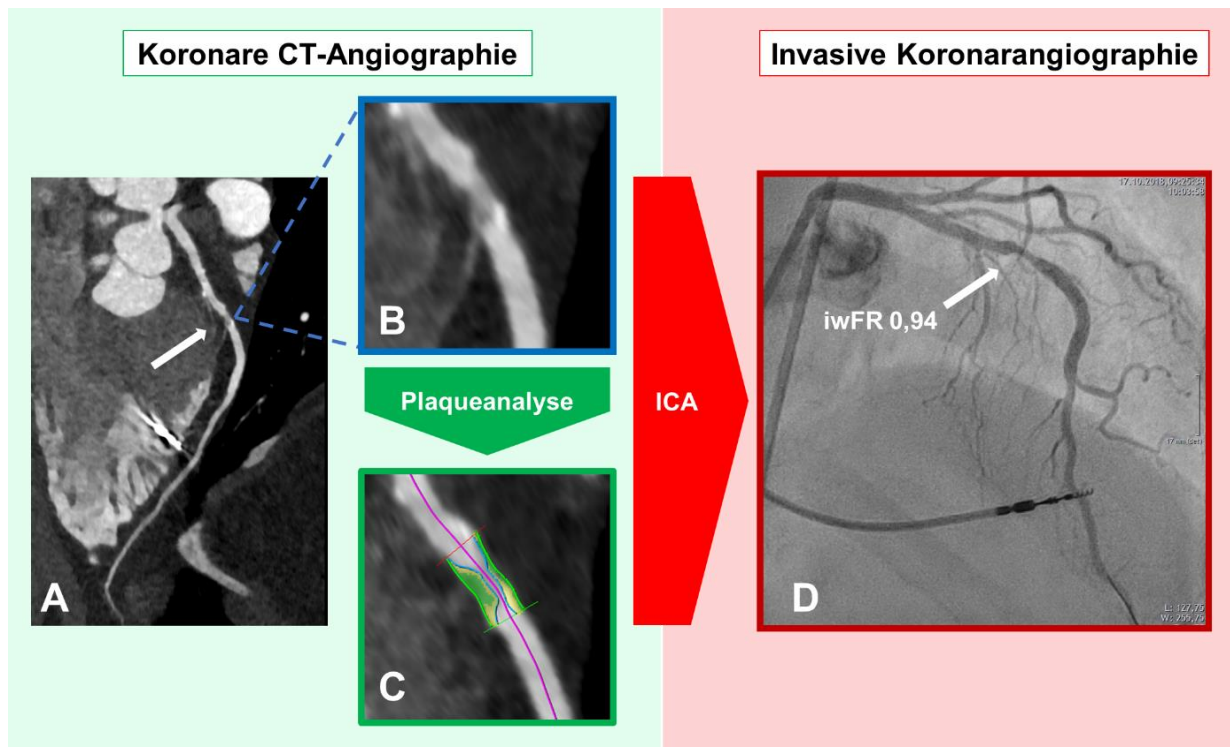
Im Vergleich zu vorangegangenen Studien von Tesche et al.<sup>30</sup>, Wang et al.<sup>29, 81</sup> und Knebel Doeberitz et al.<sup>90</sup> ist die vorliegende Studie prospektiv ausgerichtet. Zudem ist sie, nach dem aktuellen Kenntnisstand, die erste Studie, bei der die invasive iwFR-Messung als Referenzstandard eingesetzt wurde. Im Gegensatz zu der invasiven FFR-Messung, die in den Vorgänger-Studien Anwendung fand, bedient sich die iwFR an der wellenfreien Periode während der Diastole und wird ohne den Einsatz von Adenosin und den damit assoziierten unerwünschten Wirkungen ermittelt.

#### 4.1 Diagnostische Genauigkeit *morphologischer* CT-Plauecharakteristika

Neben den funktionellen Plauemerkmalen liefert die CT-basierte Plaueauswertung auch wichtige Informationen zu der Morphologie einer Koronarläsion. Zu den klassischen Parametern gehören der lumenale Stenosegrad, die Läsionslänge sowie der minimale Durchmesser und die minimale Querschnittsfläche einer Koronarstenose.

Die cCTA hat sich in dem letzten Jahrzehnt zu einem klinisch etablierten Diagnostikum in der Beurteilung der KHK entwickelt. In einer Metaanalyse haben Hulten et al. die diagnostische Stärke der cCTA in insgesamt 18 Studien ausgewertet.<sup>83</sup> Die cCTA erreichte eine Sensitivität und Spezifität von 99% und 41%. Hulten et al. konnten somit zeigen, dass sich die koronare CT-Angiographie, insbesondere durch die hohe Sensitivität und dem hohen negativ prädiktiven Wert, zum sicheren und schnellen Ausschluss einer obstruktiven KHK eignet. In der vorliegenden Studie wurde eine ähnliche diagnostische Genauigkeit, mit einer Sensitivität von 93% und einer moderaten Spezifität von 54%, für den lumenalen Stenosegrad erzielt. Die moderate Spezifität führt dazu, dass der Schweregrad einer eigentlich nicht-flussrelevanten Koronarläsion fälschlicherweise eher überschätzt wird. Ein Fallbeispiel für ein falsch-positives Ergebnis beziehungsweise für eine Überschätzung einer koronaren Läsion durch morphologische Plaueparameter ist in **Abbildung 13** dargestellt.

In Übereinstimmung mit vorangegangenen Studien von Wang et al. und Tesche et al. konnten in dieser Studie signifikante Unterschiede der cCTA-basierten morphologischen Plauemerkmale zwischen Koronarläsionen mit und ohne hämodynamischer Relevanz festgestellt werden.<sup>29, 30, 81</sup> Im Gegensatz zu den vorangegangenen Studien, die die invasive FFR-Messung als Referenzstandard gewählt haben, wurde in der vorliegenden Studie die diagnostische Genauigkeit der morphologischen Plaueparameter der invasiven iwFR-Messung gegenübergestellt und eine mit den vorangegangenen Studienergebnissen vergleichbare diagnostische Stärke bei einem Großteil von verschiedenen morphologischen Plauecharakteristika erhalten. LL/MLD<sup>4</sup>, MLA, MLD, %APV und der lumenale Stenosegrad unterschieden sich signifikant bei flussrelevanten und nicht-flusslimitierenden Koronarstenosen und konnten somit nachweislich hinweisend auf eine myokardiale Ischämie sein. Die diagnostische Stärke dieser morphologischen Plauemerkmale zur Detektion einer läsionsspezifischen Ischämie ist in **Tabelle 9 (s. Seite 44)** aufgeführt.



**Abbildung 13. Fallbeispiel für ein falsch-positives Ergebnis in der koronaren CT-Angiographie.**

Eine 52-jährige Patientin mit einer gemischten Plaque der medialen RIVA, die sowohl kalzifizierte als auch nicht-kalzifizierte Bestandteile enthält. **A, B:** Die cCTA zeigt eine 91%ige Stenose des Lumendurchmessers der medialen RIVA in der kurvenförmigen multiplanaren Reformatierung (curved MPR). **C:** Die farbcodierte automatisierte Plaque-Quantifizierung durch die Software klassifizierte die Plaque-Zusammensetzung als gemischt, die sowohl kalzifizierte (gelbe Fläche) als auch nicht-kalzifizierte Komponenten (grüne Fläche) enthielt. Ein LL/MLD<sup>4</sup>-Index von 8,0 und der hohe luminale Stenosegrad zeigten eine läsionsspezifische Ischämie an, während ein CCO-Wert von 0,01 die Möglichkeit einer flussbehindernden Stenose ausschließen konnte. **D:** Trotz der schweren Stenose in der cCTA zeigt die invasive Koronarangiographie eine Stenose mit einer iwFR-Messung von 0,94 (weißer Pfeil). Dieses Fallbeispiel zeigt, dass aufgrund der aktuellen Limitationen in der klinischen Praxis vermeidbare rein diagnostische invasive Koronarangiographien bei nicht obstruktiver KHK durchgeführt werden. ICA: invasive Koronarangiographie; iwFR: instantaneous wave-free ratio

Vorherige Studien von Wang et al.<sup>29, 81</sup>, Jaffe et al.<sup>68</sup> und Yu et al.<sup>91</sup> zeigten eine starke Korrelation des aus der Poiseuille-Gleichung hergeleiteten LL/MLD<sup>4</sup> Index und der invasiven FFR-Messung. Li et al. beschrieben als eine der ersten Studien den statistisch signifikanten Effekt des LL/MLD<sup>4</sup> Index in der Detektion von flussrelevanten Koronarläsionen.<sup>92</sup> Auch hier wurde die invasive FFR-Messung als Referenzstandard gewählt. Der optimale Cut-off Wert wurde durch Li et al. als LL/MLD<sup>4</sup> >3,89 definiert. Mit diesem Grenzwert konnte in der vorliegenden Arbeit ebenfalls gezeigt werden,

dass der morphologische LL/MLD<sup>4</sup> Index mit einer hohen diagnostischen Genauigkeit die hämodynamische Signifikanz von Koronarstenosen prädiktieren konnte. Es wurde eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 77% erreicht. Diese Werte stimmen mit den Ergebnissen von Li et al. überein, die eine Sensitivität und Spezifität von 83% und 82% erreicht haben.

Ein weiteres morphologisches Plaquemerkmal, welches ebenfalls eine gute diskriminative Stärke zeigte, war die MLA. Die AUC für die MLA betrug in dieser Studie 0,82. Die diagnostische Stärke der MLA ist vergleichbar mit den Ergebnissen von Nakazato et al., die eine AUC von 0,78 erreichten.<sup>69</sup> Die Messungen beziehungsweise Ergebnisse dieser Arbeit zeigten einen optimalen Grenzwert bei  $\leq 2,86$  mm<sup>2</sup>. Im klinischen Setting wurde unter Berücksichtigung dieses Grenzwertes eine Sensitivität und Spezifität von 80% und 82% erreicht.

Ein mit der MLA im Zusammenhang stehender weiterer Plaueparameter ist der MLD. Zwar kann der MLD nicht direkt mathematisch von der MLA hergeleitet werden, da es sich bei einem stenosierten Gefäßlumen im Querschnitt meistens nicht um eine exakte Kreisform handelt. Dennoch bestehen ein Zusammenhang und eine gewisse Proportionalität zwischen diesen beiden morphologischen Parametern. Wie die MLA war auch der MLD in der Lage, ischämieinduzierende Läsionen zu detektieren. Der optimale Cut-off Wert lag in dieser Arbeit bei  $\leq 1,6$  mm und war somit vergleichbar mit der vorangegangenen Studie von Wang et al., welche MLD  $< 1,8$  mm als Grenzwert für eine signifikante Koronarstenose definierten.<sup>81</sup> Mit diesen Cut-off Werten wurde in beiden Studien eine vergleichbare diagnostische Genauigkeit erreicht und ähnliche AUCs von 0,81 und 0,80 erzielt.

Die %APV stellt einen weiteren prädiktiven Parameter zur Detektion einer koronaren Obstruktion dar und wird aus den zwei Größen Gesamtplaquevolumen und Gefäßvolumen ermittelt. In Bezug auf die %APV waren die Ergebnisse der zwei Studien von Wang et al.<sup>81</sup> und Nakazato et al.<sup>69</sup> inkonsistent. Während Wang et al. keinen diskriminierenden Effekt der %APV bei der Detektion von obstruktiven Koronarläsionen zeigen konnten, konnten in der vorliegenden Studie signifikante Unterschiede zwischen hämodynamisch relevanten und nicht-relevanten Läsionen festgestellt werden ( $p=0,0167$ ). Obwohl für das Gesamtplaquevolumen und das

Gefäßvolumen im Einzelnen keine signifikanten Unterschiede zwischen flussrelevanten und nicht-flussrelevanten Läsionen gezeigt werden konnten ( $p=0,1066$  und  $p=0,3993$ ), waren diese Plaqueparameter zueinander ins Verhältnis gesetzt bei der Detektion von läsionsspezifischen Ischämien signifikant wirksam. Die Ergebnisse dieser Studie stimmen mit den Resultaten von Nakazato et al. überein. Diese erreichten bei der %APV, als diskriminativer Faktor zwischen koronaren Flusstörungen, einen  $p$ -Wert von  $<0,0001$ .

Zusätzlich zu der bisher üblichen Bestimmung der Länge, der Fläche, des Durchmessers und des Schweregrades einer Stenose ist es mithilfe der semi-automatisierten Softwareapplikation möglich, Plaques in ihrer morphologischen Beschaffenheit zu analysieren und volumetrisch zu quantifizieren. Morphologische Plaquemarken wie CPV, LL und LV zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen hämodynamisch bedeutsamen und nicht bedeutsamen Läsionen ( $p=0,1066$ ,  $p=0,2365$  und  $p=0,5519$ ) und schienen deshalb keine wesentliche Rolle bei der Erkennung von Strömungsbehinderungen und obstruktiver KHK zu spielen. Diaz et al.<sup>93</sup> und Knebel Doeberitz et al.<sup>90</sup> konnten in ihren Arbeiten das Ergebnis der vorliegenden Studie in Bezug auf CPV bestätigen und erhielten jeweils nicht-signifikante  $p$ -Werte von  $p=0,3000$  und  $p=0,5700$  für die Diskrimination von CPV zwischen hämodynamisch signifikanten und nicht-signifikanten koronaren Stenosen. Des Weiteren zeigten die vorangegangenen Studien von Diaz et al.<sup>93</sup> und Tesche et al.<sup>30</sup> im Hinblick auf LL Ähnlichkeiten und vergleichbare Ergebnisse zu der vorliegenden Arbeit. Diaz et al. konnten für LL ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen Koronarläsionen mit und ohne einem auffälligen FFR-Wert feststellen. Sie erreichten für LL einen  $p$ -Wert von  $p=0,2400$  und konnten somit keinen Zusammenhang zwischen diesem Plaqueparameter und den Ergebnissen der invasiven FFR-Messung, welches als Referenzstandard in dieser Studie galt, beobachten. Tesche et al. haben ebenfalls die diagnostische Genauigkeit von CT-basierten Plaquemerkmalen im Vergleich zu der invasiven FFR-Messung dargestellt. Auch hier wurde ein ähnlicher nicht signifikanter  $p$ -Wert für LL ( $p=0,3350$ ) beschrieben. Zudem haben Tesche et al. in ihrer Arbeit die Diskriminationsfähigkeit von LV untersucht. Die Autoren konnten vergleichbar zu der vorliegenden Studie zeigen, dass LV mit einem  $p$ -Wert von  $p=0,9730$  nicht zwischen hämodynamisch signifikanten und nicht-signifikanten Koronarläsionen unterscheiden konnte. Hieran kann man sehen, dass eine Interpretation von einzelnen

Plaqueparametern zur Bestimmung der Flussrelevanz von geringer Bedeutung ist. Würde man zum Beispiel zwei Läsionen unterschiedlicher Längen aber identischer luminaler Volumina miteinander vergleichen, so hätte die kurzstreckige Läsion eine geringere Obstruktion des koronaren Flusses als eine langstreckige Läsion. Bei einer langstreckigen Läsion würde sich das plaquefreie Lumenvolumen über eine größere Strecke verteilen. Unter Berücksichtigung, dass das Lumenvolumen das Produkt der Querschnittsfläche und der Länge des Gefäßlumens ist, kann man davon ausgehen, dass bei längeren Läsionen die Querschnittsfläche des Lumens abnimmt und es schneller zu hämodynamischen Beeinträchtigungen kommen kann als bei kurzstreckigen Läsionen mit demselben Lumenvolumen. Sinnvoller wäre es, ähnlich wie bei der %APV, einen Index zu bestimmen, der das Lumenvolumen im Verhältnis zur Läsionslänge darstellt. Dasselbe gilt auch für die Läsionslänge. Eine alleinige Bestimmung der Läsionslänge hat keine Aussagekraft über die hämodynamische Funktion einer Läsion. Erst im Zusammenhang mit anderen Plaqueparametern und Berechnung von Indices, wie zum Beispiel dem LL/MLD<sup>4</sup> Index, gewinnt dieser Plaqueparameter an diagnostischer Power. Eine weitere Möglichkeit wäre auch, in weiteren Studien und Projekten die Läsionslänge in Relation zu dem Gesamtplaquevolumen zu setzen und deren Aussagekraft im Hinblick auf die funktionelle Relevanz von Koronarstenosen zu bestimmen.

Im Gegensatz zu den vorangegangenen Arbeiten von Tesche et al.<sup>30</sup>, Diaz et al.<sup>93</sup> und Wang et al.<sup>81</sup> konnten die Ergebnisse der vorliegenden Studie nicht zeigen, dass VV, TPV und NCPV zwischen hämodynamisch relevanten und nicht-relevanten Koronarstenosen unterscheiden konnten. Knebel Doeberitz et al.<sup>90</sup> konnten in ihrer Studie ebenfalls keine diskriminatorische Stärke des Gesamtplaquevolumen in der Detektion von flussrelevanten Koronarläsionen nachweisen. Wie in dem vorherigen Abschnitt erklärt, wäre es sinnvoll, in weiteren Studien die diagnostische Performance der TPV in Zusammenschau mit anderen Plaqueparametern, wie zum Beispiel der Läsionslänge, zu bewerten.

Im Hinblick auf die Tatsache, dass LV, LL, VV, TPV, CPV und NCPV eher die Zusammensetzung der Plaques als ihre hämodynamische Relevanz beschreiben, ist eine fehlende Korrelation zur invasiven iwFR-Messung zu erwarten gewesen.

In einer Metaanalyse von Nerlekar et al.<sup>94</sup> wurde der prognostische Wert verschiedener cCTA-basierter Plaqueparameter in insgesamt 13 Studien, davon neun Studien mit prospektivem und vier Studien mit retrospektiven Design, mit insgesamt



13.977 Patienten für das Auftreten eines MACE analysiert. Die Metaanalyse zeigte, dass das Risiko für ein MACE durch die Plaquezusammensetzung eingeschätzt werden konnte. Insbesondere nicht-kalzifizierte Plaques, die im Allgemeinen aus lipidreichen und fibrösen Anteilen bestehen, zeigten eine starke Assoziation mit unerwünschten kardialen Ereignissen. Die Daten zeigten, dass die Interpretation der cCTA-basierten Plaquemorphologie wichtige prognostische Informationen, unabhängig von etablierten Calcium-Scoring-Algorithmen, liefern konnte. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse kann man sagen, dass eine Plaque-Charakterisierung und -Quantifizierung wichtige Informationen über das Vorhandensein sogenannter Hochrisiko-Plaques liefern können. Das heißt aber nicht, dass diese vulnerablen Plaques zum Zeitpunkt der ICA und der iwFR-Messung bereits flusslimitierend sein müssen. Vielmehr führen Plaquerupturen auf Basis von nicht-kalzifizierten lipidreichen Hochrisiko-Plaques häufig durch eine unmittelbar anschließende intraluminale Thrombose zu einem akuten Koronarverschluss.<sup>95</sup>

#### **4.2 Diagnostische Genauigkeit *funktionaler* CT-Plaquercharakteristika**

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass die cCTA-basierte Plaque-Quantifizierung eine diskriminative Stärke zur Detektion flussrelevanter Koronarläsionen hat. Unter den untersuchten funktionellen Koronarplaquemarkern zeigte die CCO eine statistische Signifikanz und konnte zwischen hämodynamisch relevanten und nicht-relevanten Koronarstenosen unterscheiden. Die CCO gibt die intrakoronare beziehungsweise intraluminale Abschwächung des applizierten Kontrastmittels entlang einer Koronarläsion an und ist somit ein funktioneller Surrogatparameter für den Schweregrad einer Stenose. Dadurch, dass der intrakoronare Dichtegradient zum CT-Dichtewert der Aorta normalisiert wurde, war eine CCO-Bestimmung in verschiedenen Herzzyklen möglich.<sup>29, 30</sup>

In den bisherigen Studien wurde die diagnostische Genauigkeit der cCTA-basierten Plaquequemerkmale im Vergleich zur invasiven FFR-Messung bestimmt. In diesen Studien konnte gezeigt werden, dass die CCO ein signifikanter Diskriminator für das Vorliegen einer läsionsspezifischen Ischämie war.<sup>29, 30, 81</sup> Auch in der vorliegenden Studie erwies sich die CCO im Vergleich zur nebenwirkungsärmeren, invasiven iwFR-Messung als ein signifikanter Prädiktor für funktionell relevante Läsionen der

Koronarien. Mit einem Cut-Off Wert von 0,184 wurde eine Spezifität von 87% und eine Sensitivität von 67% erreicht. In der ROC-Kurven Analyse ergab sich für die AUC ein Wert von 0,79. Der Vorteil der CCO war, dass die Bestimmung auch ohne eine spezielle Plaquesoftware möglich war. Die für die Berechnung der CCO notwendigen CT-Dichtewerte konnten durch Einzeichnung sogenannter „Regions of Interest“ durch jede beliebige CT-Auswertesoftware bestimmt werden. Zwar ist die CCO als alleiniger Prädiktor nicht hinreichend aussagekräftig, es wäre aber denkbar, dass die CCO in Zukunft bei unklaren cCTA-Befunden als weiterer Parameter zur Entscheidungsfindung herangezogen werden könnte. Sie ist im klinischen Alltag schnell verfügbar und kann ohne außerordentlich zusätzlichen Aufwand bestimmt werden. In der multivariaten Regressionsanalyse waren die CCO (Odds ratio 1,10 per 0,1 Unit;  $p=0,0036$ ), der Remodeling Index (Odds ratio 1,45 per 0,1 Unit;  $p=0,0073$ ) als funktionelle Plaquesparameter, und der luminale Stenosegrad (Odds ratio 1,06 per Prozent;  $p=0,0050$ ) als ein morphologisches Plaquesmerkmal signifikante Prädiktoren für hämodynamisch relevante Koronarläsionen. Die Kombination dieser Plaquesmerkmale zeigte eine hohe diskriminative Genauigkeit mit einer AUC von 0,93. Verglichen mit den exzellenten Ergebnissen von Baumann et al., erreichte die Kombination dieser Parameter nahezu dieselbe diagnostische Genauigkeit wie die CT-basierte FFR-Bestimmung (CT-FFR), welche eine AUC von 0,97 auf Läsionsebene erreichte.<sup>32</sup> Allerdings muss man beachten, dass die Prozedurdauer bei der CT-FFR mit  $11 \pm 2$  Minuten kürzer war, als die Bestimmung der Plaquesparameter in dieser Studie, da nicht alle Merkmale mit der Plaquesoftware semi-automatisch bestimmt werden konnten. Die CCO musste manuell ermittelt werden, welches mit einem zusätzlichen Zeitaufwand verbunden war. Zudem kommt hinzu, dass zusätzlich zu der Bestimmung von CCO, RI und dem luminalen Stenosegrad eine anschließende multivariate Regressionsanalyse durchgeführt werden muss, um eine unmittelbare Aussage über die hämodynamische Relevanz einer Koronarläsion zu treffen. Dieser Schritt der statistischen Auswertung des CT-Befundes mithilfe der multivariaten Regressionsanalyse würde den zeitlichen Aufwand, der ohnehin schon höher als bei der CT-FFR-Bestimmung war, zusätzlich erhöhen. Deswegen ist es sinnvoll, in gewissen Situationen Kosten und Nutzen abzuwägen. Bei elektiven Fragestellungen bezüglich des Koronarstatus ist eine multivariate Regressionsanalyse mit den genannten Parametern sinnvoll. In Akutsituationen, die eine schnelle Diagnostik mit

eventueller interventioneller Therapie erfordern, sollte leinliniengerecht auf die CT-Analyse verzichtet und eine ICA bevorzugt werden.

Des Weiteren zeigten die Ergebnisse dieser Studie, dass der Remodeling Index als diskriminierender Faktor bei hämodynamisch relevanten Koronarläsionen eine wichtige Rolle spielt. Das Ausmaß der Lumeneinengung einer Koronararterie wird nicht nur durch das Gesamtplaquevolumen, sondern auch durch Art und Ausmaß der Gefäßumbau- beziehungsweise Gefäßerweiterungsprozesse bestimmt. Dieser Gefäßumbau wird mithilfe des Remodeling Index quantifiziert.<sup>96</sup> Der Remodeling Index gibt jedoch keine Informationen über die aktuelle Plaquelast an.<sup>97</sup> Schoenhagen et al. konnten mittels intravaskulärem Ultraschall der Koronararterien beweisen, dass positives Remodeling eher mit rupturgefährdeten, vulnerablen Koronarplaques und mit dem akuten Koronarsyndrom assoziiert war. Patienten mit stabiler Angina pectoris Symptomatik wiesen dagegen tendenziell ein negatives Remodeling auf.<sup>98</sup> Auch in der vorliegenden Studie hat der Remodeling Index besser mit den erhobenen iwFR-Werten und damit mit der Hämodynamik der Koronarstenosen korreliert als das Gesamtplaquevolumen, welches die Plaquelast der zu messenden Koronarläsion widergespiegelt. Im Gegensatz zu vorangegangenen Arbeiten von Tesche et al.<sup>24</sup>, Wang et al.<sup>81</sup> und Diaz et al.<sup>93</sup> zeigten die Ergebnisse dieser Studie, dass der RI in der Lage war, zwischen hämodynamisch relevanten und nicht-relevanten Stenosen zu differenzieren. Der RI war in flussbehindernden Läsionen signifikant höher und erzielte eine gute Diskriminationsfähigkeit für hämodynamisch relevante Stenosen. Knebel Doeberitz et al. veröffentlichten ebenfalls eine Arbeit über die diagnostische Genauigkeit von CT-Plaquemerkmalen im Vergleich zur invasiven FFR-Messung als Referenzstandard.<sup>90</sup> Im Vergleich zu den vorherigen Studien erzielten die Autoren ebenfalls gute diskriminatorische Ergebnisse für RI zur Detektion von signifikanten Koronarstenosen und erreichten in Bezug auf die diagnostische Genauigkeit eine Sensitivität von 74%. In der vorliegenden Studie wies der RI eine ähnlich hohe Sensitivität von 80% auf. Allerdings wurde in dieser Studie im Gegensatz zur Vergleichsstudie eine höhere Spezifität erzielt. Die Spezifität betrug bei Knebel Doeberitz et al. 49% und in der vorliegenden Studie 64%. Dieser Unterschied könnte durch die Verwendung unterschiedlicher Grenzwerte für den Remodeling Index als Cut-Off für hämodynamisch signifikante Koronarläsionen zu erklären sein. Während in dieser Studie  $\geq 1,19$  als optimaler Grenzwert bestimmt wurde, haben die Autoren der Vergleichsstudie  $> 1,03$  als Cut-off gewählt. Durch den höher angesetzten Cut-off Wert

wurde in der Analyse der vorliegenden Studie ein vergleichsweise größerer Anteil der hämodynamisch nicht signifikanten Stenosen als richtig-negativ eingestuft.

#### **4.3 Klinische Praktikabilität der CT-basierten Plaque-Quantifizierung**

Die koronare CT-Angiographie gewinnt in den letzten Jahren einen immer höheren Stellenwert in der Diagnostik der stenosierenden KHK. Durch die rasante technische Entwicklung von Single-Source-CT zu der Dual-Source-CT und den Fortschritt der Mehrschicht-CTs können heutzutage kürzere Aquisitionszeiten mit verbesserter zeitlicher und räumlicher Auflösung erreicht werden. Dies ermöglicht im Vergleich zu den Vorgänger CT-Modellen eine Reduktion der Strahlendosis und eine Verbesserung der Bildqualität und somit der diagnostischen Genauigkeit.

Durch den technischen Fortschritt und die mittlerweile zunehmende klinische Verfügbarkeit moderner CT-Systeme wurde die koronare CT-Angiographie als eine Klasse IB Empfehlung in die aktuellen ESC-Leitlinien zum Management des chronischen Koronarsyndroms aufgenommen.<sup>8</sup>

Auf der anderen Seite ist die Zahl rein diagnostischer Herzkatheteruntersuchungen ohne nachfolgende Intervention weiterhin relativ hoch. Ziel ist es, durch den präinvasiven Einsatz der cCTA, die im Vergleich zur invasiven Diagnostik weniger Risiken birgt, eine KHK bei herzgesunden Patienten mit großer Sicherheit auszuschließen und bei Verdacht auf eine läsionsspezifische Ischämie, eine gezielte Indikation für die ICA zu stellen und somit die Zahl rein diagnostischer ICA zu reduzieren. Zudem können im Vergleich zur ICA mithilfe der cCTA-basierten Plaqueanalyse Aussagen über die Plaquekomposition und -beschaffenheit getroffen werden.

2016 wurde auf dem Kongress der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie die CONVERSE-Studie von Chang et al. vorgestellt.<sup>99</sup> In der großen multizentrischen, randomisierten Studie wurden insgesamt 1.530 Patienten mit stabilen Beschwerden bei Verdacht auf eine KHK eingeschlossen. Diese Patienten wurden in zwei Studienarme randomisiert. Der eine Studienarm verfolgte eine selektive Strategie. Hier wurden die symptomatischen Patienten einer koronaren CT-Angiografie unterzogen. Bei pathologischem CT-Befund ist leitliniengerecht eine weitere Abklärung zum

Ausschluss einer hämodynamisch relevanten Stenose mittels ICA erfolgt. In dem anderen Studienarm wurde bei jedem Patienten direkt eine ICA durchgeführt. Der primäre Endpunkt war definiert als das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses innerhalb von einem Jahr. Es zeigte sich, dass die MACE-Rate nach einem Jahr in beiden Studienarmen mit 4,6% identisch war. Allerdings konnten durch das selektive Vorgehen mit einer vorgeschalteten cCTA 78% der invasiven Herzkatheteruntersuchungen reduziert werden. Dies hatte zum einen den Vorteil, dass man den Patienten eine unnötige invasive Diagnostik erspart hat, welches wiederum mit Risiken assoziiert ist, und zum anderen konnten die durchschnittlichen Kosten durch eine vorgeschaltete CT-Untersuchung halbiert werden. In der Gruppe mit einer direkten ICA betragen die Kosten pro Patienten 6.700 US-Dollar. Im selektiven Studienarm waren die Kosten mit 3.338 US-Dollar pro Patient nur halb so hoch. Es ist anzumerken, dass sich die Kalkulation der jährlichen medizinischen Kosten bei KHK im Rahmen der genannten Studie auf die US-amerikanische Bevölkerung bezieht. Auch in der vorliegenden Studie waren 27 von 80 CT-Untersuchungen bei Patienten mit einer stabilen Angina pectoris unauffällig und bedurften keiner weiteren invasiven Abklärung. Auch wenn im Rahmen dieser Studie kein Follow-up durchgeführt wurde, kann durch den hohen negativ prädiktiven Wert und die Sensitivität unter Berücksichtigung der CONVERSE-Studie und anderen dieser Arbeit vorangegangenen Studien der cCTA eine wertvolle Rolle als „Gatekeeper“ in der Diagnostik der KHK zugesprochen werden. Die hohe Sensitivität und der daraus resultierende sehr hohe negativ prädiktive Wert <sup>17, 18</sup>, räumen der cCTA zurecht eine bedeutende Rolle in den ESC-Leitlinien zum Management des chronischen Koronarsyndroms ein.<sup>8</sup>

Die kardiovaskuläre Risikoeinschätzung beziehungsweise -bewertung und die Detektion von obstruktiven Koronarstenosen gehören zu den Grundbausteinen der KHK-Diagnostik.<sup>8</sup> Die cCTA kann dabei entscheidende Informationen liefern.

Sie kann nicht nur die luminalen Verhältnisse entlang einer Koronarläsion darstellen und Hinweise über die hämodynamische Relevanz einer Koronarläsion liefern, sondern auch die atherosklerotischen Plaques analysieren und quantifizieren. Die Plaqueanalyse kann durch die Bestimmung der atherosklerotischen Plaquelast und des Plaque-Typs das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis vorhersagen.

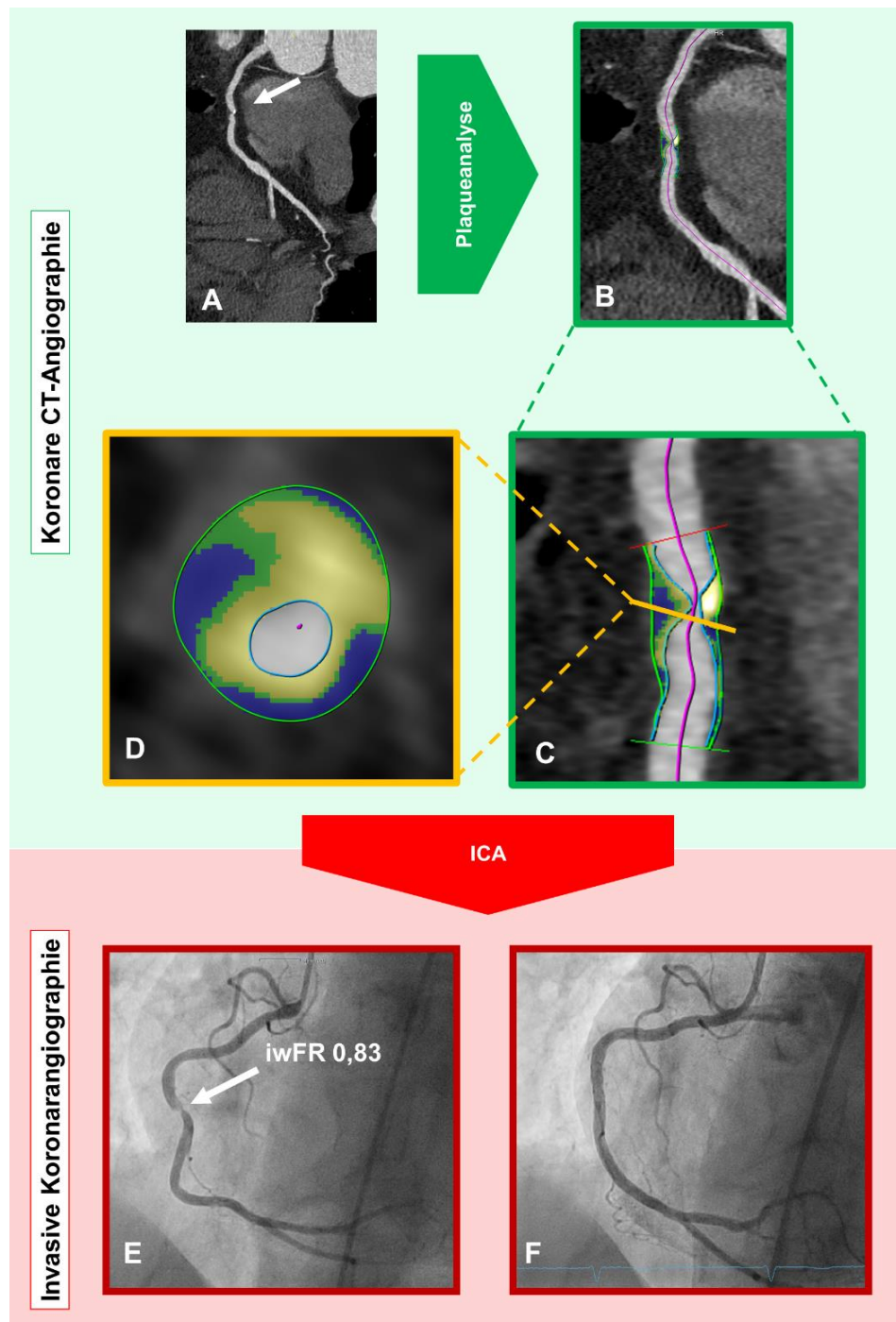
Ferencik et al. haben in einer Subanalyse der PROMISE-Studie die Risikostratifizierung bei Patienten mit einer stabilen Angina pectoris Symptomatik durch eine CT-basierte Plaqueanalyse evaluiert.<sup>100</sup> In der nordamerikanischen multizentrischen Studie wurden von 2010 bis 2013 insgesamt 10.003 Patienten mit stabilen Angina pectoris Beschwerden und einem Verdacht auf eine KHK eingeschlossen, die eine primäre invasive Diagnostik durch eine Herzkatheteruntersuchung abgelehnt hatten. Die Patienten wurden in zwei Studienarme randomisiert und erhielten dementsprechend entweder eine cCTA oder eine rein funktionelle Diagnostik. Von den 4.415 Patienten, die in den cCTA-Studienarm eingeschlossen wurden, wiesen 6,3% eine signifikante Stenose auf. 676 (15,3%) Patienten zeigten in der cCTA die Morphologie einer Hochrisiko-Plaques, welche als lipidreiche low-attenuation Plaques (<30 HU) mit einem positiven Remodeling (RI >1,1) und eventuell einem napkin-ring-sign vordefiniert wurden. Von diesen Hochrisiko-Plaques hatten 171 Läsionen (25,3%) zudem eine signifikante Stenose. In der Arbeit von Ferencik et al. wird deutlich, dass die Prävalenz von Hochrisiko-Plaques mit zunehmendem Grad der Stenose anstieg. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 25 Monaten trat bei 6,4% der Patienten mit einem Hochrisiko-Plaques, jedoch nur bei 2,4% der Patienten ohne ein Hochrisiko-Plaques ein Endpunktereignis ein, welches als MACE, bestehend aus Tod jeglicher Ursache, kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Herzinfarkt und Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris definiert wurde. Die Autoren konnten somit zeigen, dass das Vorhandensein von Hochrisikoplaques einen Großteil von kardiovaskulären Ereignissen vorhersagen konnte. Insbesondere bei Frauen, jüngeren Patienten und bei Patienten ohne obstruktive KHK stellte das Vorhandensein von Hochrisiko-Plaques ein Risiko für ein MACE dar. Bei bereits hochgradigen Stenosen hatte das Vorhandensein von Hochrisiko-Plaques keinen Einfluss auf das Outcome. Allerdings betonen die Autoren auch, dass die Ereignisraten in der Studienpopulation vergleichsweise sehr gering waren und dass aufgrund dessen der positive prädiktive Wert der Hochrisiko-Plaques bezüglich der kardiovaskulären Ereignisse zu gering gewesen sei, um aus den Studienergebnissen eine klinische Empfehlung zur Plaqueanalyse auszusprechen.

In einem Kommentar hat Dr. Raymond Gibbons von der Mayo Clinic in Rochester Stellung zu der Arbeit von Ferencik et al. genommen. Auch er führt die noch nicht

ausreichende Evidenz gegen die Einführung der Plaqueanalyse in die Routinediagnostik der KHK an.<sup>101</sup>

Die **Abbildung 14** demonstriert einen Patientenfall mit einem pathologischen cCTA-Befund und einer auffälligen CT-basierten Plaque-Quantifizierung. Die Koronarläsion der RCA wies einen signifikant hohen Anteil an lipidreicher Plaque mit einer low-attenuation-Plaquelast von 43% auf. Auch der RI war mit 1,19 signifikant. Zudem zeigte sich ein positives napkin-ring-sign. Somit hat diese koronare Stenose nach der Definition der Autoren der CONFIRM-Studie die Kriterien einer Hochrisiko-Plaque erfüllt. Im Anschluss an die bildgebende Diagnostik wurde in der invasiven Koronarangiographie die hämodynamische Flusslimitierung in der RCA durch eine iwFR-Ratio von 0,83 bestätigt. In der gleichen Sitzung erfolgte eine interventionelle Therapie in Form einer PTCA.

Im Sommer 2018 wurden die 5-Jahres Follow-up Daten der großen prospektiven und multizentrischen SCOT-Heart Studie (erste Veröffentlichung 2015)<sup>85</sup> publiziert.<sup>102</sup> Newby et al. haben den Stellenwert beziehungsweise den Einfluss der koronaren CT-Angiographie auf die Diagnostik und Risikostratifizierung bei einer KHK untersucht. Hierfür wurden insgesamt 4.146 Patienten mit stabiler Angina pectoris in zwei Studienarme randomisiert. Die eine Gruppe erhielt eine cCTA-basierte Abklärung, die andere eine Standardversorgung in Form eines Belastungs-EKGs, einer Echokardiographie oder anderen Untersuchungen. Man konnte beobachten, dass innerhalb der ersten zwölf Monate im cCTA-Arm aufgrund der frühzeitigen Diagnostik einer KHK mehr Koronarangiographien und Interventionen durchgeführt wurden. Allerdings hat die Rate der ICAs und der Interventionen im Verlauf des Follow-up abgenommen. Nach den ersten zwölf Monaten war die Zahl der Interventionen in dem Studienarm mit der Standardversorgung doppelt so hoch wie in der cCTA-Gruppe, sodass nach fünf Jahren die Zahl invasiver Diagnostik in beiden Studienarmen ähnlich war. Die Ergebnisse zeigten, dass das Auftreten eines MACE, als primärer Endpunkt, in der cCTA-Gruppe um knapp 40% signifikant niedriger war als in der Kontrollgruppe ( $p=0,004$ ). Die positive Langzeitprognose im cCTA-Arm konnten sich die Autoren dadurch erklären, dass durch die cCTA eine KHK erkannt und frühzeitig eine Intervention oder Sekundärprophylaxe in Form einer medikamentösen Therapie mit Statinen und Acetylsalicylsäure eingeleitet wurde.



**Abbildung 14. Hochrisiko-Plaques in der rechten Koronararterie (RCA).** Eine 66-jährige Patientin mit einem Hochrisiko-Plaques der medialen RCA. **A:** In der koronaren CT-Angiographie (cCTA) zeigt sich eine hochgradige Stenose der RCA. **B, C:** Die cCTA basierte Plaqueanalyse liefert folgende Ergebnisse: luminaler Stenosegrad 94,8 %; Gesamtplaquevolumen 116 mm<sup>3</sup>, kalzifiziertes Plaquevolumen 41,27 mm<sup>3</sup> (gelbe Fläche); nicht-kalzifiziertes Plaquevolumen 74,27 mm<sup>3</sup>, davon 50,32 mm<sup>3</sup> lipidreiche Plaque mit einem Dichtewert <30 HU (blaue Fläche) und 24,95 mm<sup>3</sup> fibrotische Plaque (grüne Fläche); low-attenuation-Plaquelast 43,2%; Remodeling Index 1,19, LL/MLD<sup>4</sup> 42,7. **D:** Querschnitt der Koronarläsion mit einem napkin-ring-sign. **E:** Aufgrund der auffälligen präinvasiven cCTA wurde eine ICA mit einer iwFR-Messung durchgeführt. **F:** Bei einer signifikanten iwFR von 0,83 wurde therapeutisch ein drug-eluting Stent eingesetzt. ICA: Invasive Koronarangiographie; iwFR: instantaneous wave-free ratio



Die Primärergebnisse der SCOT-Heart-Studie wurden durch Williams et al. mithilfe einer post-hoc Analyse reevaluiert und auf die Aussagekraft der cCTA weiter analysiert.<sup>89</sup>

Im Mittelpunkt dieser Arbeit stand die Fragestellung, inwieweit CT-basierte Plaquemerkmale, insbesondere nicht-kalzifizierte sogenannte „low-attenuation Plaques“ mit einem Dichtewert <30 HU einen Myokardinfarkt vorhersagen können, beziehungsweise inwieweit diese mit dem Risiko eines tödlichen oder nicht-tödlichen Myokardinfarkts korrelieren. Untersucht wurden insgesamt 1.769 Patienten mit einem Follow-up nach 4,7 Jahren im Mittel. Von diesen Patienten erlitten insgesamt 41 Patienten einen Myokardinfarkt. Es zeigte sich, dass der Nachweis von low-attenuation Plaques der stärkste Prädiktor für einen Myokardinfarkt war, gefolgt von kardiovaskulären Risikoscores, dem Kalk-Score und dem Schweregrad der Stenose. Patienten mit einer low-attenuation Plaquelast von mehr als vier Prozent wiesen ein fünffach höheres Risiko auf, innerhalb des Follow-up-Zeitfensters einen Myokardinfarkt zu erleiden. Die SCOT-HEART-Daten sprechen dafür, dass eine alleinige erhöhte low-attenuation Plaquelast ausreichte, um eine Koronarläsion als instabil und somit als ein Hochrisiko-Plaque einzustufen, auch wenn diese keinen höhergradigen Stenosegrad zeigte oder der Patient kein oder ein nur leicht erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufwies.

Auch wenn eine Korrelation zwischen der low-attenuation Plaquelast und dem Schweregrad der Koronarstenose beobachtet wurde, war das Vorhandensein einer signifikanten Stenose bei einer positiven low-attenuation Plaquelast nicht obligat für die Prädiktion eines Myokardinfarkts. In der Subanalyse konnte gezeigt werden, dass die Mehrzahl der MACE verursachenden Koronarläsionen initial nicht von einer obstruktiven Stenose ausgingen. Umgekehrt bedeutet dies aber auch, dass höhergradigen Stenosen nicht unbedingt eine hohe low-attenuation Plaquelast aufweisen müssen und dass das NCPV keine direkte Aussage über die hämodynamische Relevanz einer Koronarstenose treffen kann. Vielmehr kann über den Anteil des NCPV das Risiko, einen Myokardinfarkt in absehbarer Zeit zu erleiden, prädiktiv eingeschätzt werden, auch wenn zum Zeitpunkt der Untersuchung keine hochgradige Stenose oder eine Flusslimitierung durch eine Koronarläsion nachgewiesen werden kann.

Auch in der vorliegenden Arbeit konnte das NCPV nur geringe Informationen über das hämodynamische Verhalten einer Koronarläsion liefern. In dieser Studie wiesen 19

von 54 Gefäßen beziehungsweise Koronarläsionen eine low-attenuation Plaquelast von über vier Prozent auf. Es wäre sicherlich interessant, ein Follow-up in einem ähnlichen zeitlichen Abstand wie Williams et al. durchzuführen, um den prädiktiven Wert des NCPV für einen Myokardinfarkt zu bestätigen. Allerdings bezog sich die Fragestellung in dieser Studie auf den diagnostischen Wert der cCTA in der Diagnostik einer hämodynamisch relevanten KHK.

Der gute Vorhersagewert und die Risikostratifizierung von Hochrisiko-Plaques, insbesondere der Plaqueparameter wie NCPV und RI für eine ACS wurde zuvor auch durch die vergleichsweise kleinere ROMIKAT II-Studie<sup>50</sup> und den Studien von Montoyama et al.<sup>103</sup>, Versteylen et al.<sup>104</sup> und Kristensen et al.<sup>105</sup> bestätigt. Allerdings hatten diese Studien im Vergleich zur SCOT-Heart Studie ein relativ kurzes Follow-up, um eine Empfehlung für eine cCTA-basierte Plaqueanalyse auszusprechen.

Nach den kürzlich veröffentlichten Ergebnissen der SCOT-Heart Studie könnte der präinvasiven KHK-Diagnostik mithilfe der cCTA und der Möglichkeit einer zusätzlichen semi-automatischen morphologischen und funktionellen Plaqueanalyse sowohl für eine Indikationsstellung für eine anschließende ICA, als auch für eine Prognoseabschätzung und den frühzeitigen Beginn von Sekundärprävention eine große Rolle zukommen. Der Vorhersagewert für eine mögliche ACS und die gute Langzeitprognose bei frühzeitiger cCTA-Diagnostik untermauern den Stellenwert der CT und der Plaque-Quantifizierung mithilfe neuester Softwareapplikationen.

Ein wesentlicher Vorteil der cCTA-basierten Plaqueanalyse ist es, dass diese on-site ohne die Notwendigkeit eines Datenexports auf einen anderen Rechner durchgeführt werden kann. Außerdem können die morphologischen und funktionellen Plaquemarkers aus den Standard-CT-Datensätzen berechnet und gegebenenfalls nachträglich ermittelt werden. Die Standard-cCTA-Aufnahmen können nach Protokoll ohne zusätzliche Strahlenbelastung oder die Gabe von Medikamenten aufgenommen werden. Diese Vorteile erleichtern den Einsatz der cCTA im klinischen Alltag.

#### 4.4 Limitationen

Die folgende Studie weist mehrere Einschränkungen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden sollten.

Zuallererst sollte erwähnt werden, dass aufgrund der relativ kleinen Studienpopulation von 39 Patienten die Wahrscheinlichkeit einer Verzerrung der Studienergebnisse durch einen möglichen Selektionsbias berücksichtigt werden sollte und eine Aussage über eine Übertragung auf die Allgemeinbevölkerung nur bedingt möglich ist. Obwohl die initiale Studienkohorte aus 80 Patienten bestand, mussten von diesen 10 Patienten (13%) aufgrund einer fehlenden Indikation für eine iwFR-Messung während der ICA ausgeschlossen werden.

Darüber hinaus war nur ein kleiner Teil (28%) der bewerteten 54 Läsionen hämodynamisch relevant. Dies könnte die Gültigkeit in den positiven Fällen möglicherweise eingeschränkt haben. Daher kann diese Studie als „proof-of-concept“ dienen. Die Ergebnisse sollten durch weitere randomisierte kontrollierte Studien bestätigt werden.

Des Weiteren kann das Vorhandensein von Bewegungsartefakten und starken Verkalkungen an den Koronargefäßen, sogenannten Blooming-Artefakten, die Bestimmung von cCTA-basierten Plaqueparametern beeinflusst und zu einer Abnahme der diagnostischen Genauigkeit geführt haben.

Ein weiterer Punkt, der erwähnt werden sollte, ist, dass die Analyse der cCTA Datensätze beziehungsweise die Quantifizierung der cCTA-basierten Plaquemerkmale nur einmal pro Patienten durch einen Untersucher ohne eine Interobserver-Variabilität durchgeführt wurden.

Eine weitere Einschränkung, auf die eingegangen werden sollte, ist, dass die optimalen Cut-off Werte für die einzelnen cCTA-basierten Plaquemerkmale zum Teil angepasst und neu definiert wurden, da in der Literatur momentan keine allgemein etablierten Grenzwerte für die jeweiligen Plaqueparameter existieren. Um dennoch eine größere Verzerrung der Studienergebnisse zu vermeiden, wurde versucht, sich an den Grenzwerten, die durch vorherige Studien individuell festgelegt wurden, zu orientieren.

Außerdem ist anzumerken, dass keine cCTA-basierte FFR-Messung, als nicht-invasive Methode zum Nachweis von koronarer Ischämie, durchgeführt wurde. Dieser Punkt wäre eine interessante Grundlage für zukünftige Studien, um die Praktikabilität der CT in Kombination mit den innovativen Softwareapplikationen, wie der Plaqueanalyse und der CT-FFR-Messung, der invasiven KHK-Diagnostik gegenüberzustellen.

An letzter Stelle ist hinzuzufügen, dass in dieser Studie bewusst auf eine Durchführung einer Follow-up Untersuchung verzichtet wurde. Das primäre Ziel dieser Studie war die diagnostische Genauigkeit der koronaren CT-Angiographie beziehungsweise der cCTA-basierten Plaquemerkmale mit der invasiven ICA und der iwFR-Messung, als Referenzstandard in der Diagnostik der obstruktiven KHK, zu vergleichen. Ein Follow-up in Bezug auf die MACE-Rate wäre ein sinnvoller Ansatz für weiterführende Arbeiten, um den Zusammenhang zwischen der Plaquezusammensetzung, mit besonderem Augenmerk auf die sogenannten Hochrisiko-Plaques, und den unerwünschten kardialen Ereignissen darzustellen.

#### **4.5 Schlussfolgerung**

In der vorliegenden prospektiven klinischen Studie wurde zum ersten Mal die diagnostische Aussagekraft der cCTA-basierten Plaque-Quantifizierung und der verschiedenen cCTA-spezifischen morphologischen und funktionellen Plaquemerkmale im Vergleich zur ICA und der invasiven iwFR-Messung als Referenzstandard zur Beurteilung der hämodynamischen Relevanz von koronaren Stenosen im Rahmen des chronischen Koronarsyndroms untersucht.

Im Gegensatz zu vorangegangenen Studien, die die invasive FFR-Messung als Referenzstandard definiert hatten, konnte in der vorliegenden Arbeit als erste Studie durch die Wahl der iwFR-Messung als Referenzstandard auf eine Adenosin-Gabe und die damit verbundenen unerwünschten Nebenwirkungen verzichtet werden.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass cCTA-basierte morphologische Plaquemerkmale wie LL/MLD<sup>4</sup>, MLA, MLD, %APV und der luminale Stenosegrad und funktionelle Plaquemerkmale wie CCO und RI im Gegensatz zur alleinigen cCTA,

welche auf einer visuellen Beurteilung durch den Untersucher beruht, den Nachweis von hämodynamisch signifikanten Koronarstenosen verbessern können. Dabei zeigte LL/MLD<sup>4</sup> die größte diskriminative Stärke zur Detektion einer läsionsspezifischen Ischämie.

Im Vergleich dazu zeigten die Ergebnisse dieser Studie, dass LL, VV, TPV, CPV und NCPV keinen weiteren diagnostischen Wert über die visuelle cCTA hinaus liefern konnten.

Abschließend kann man sagen, dass die cCTA aufgrund des hohen negativ prädiktiven Wertes zum sicheren Ausschluss einer obstruktiven beziehungsweise stenosierenden KHK geeignet ist und beim Vorliegen einer KHK wichtige Hinweise über die hämodynamische Relevanz der Koronarstenosen und deren prognostische Bedeutung im Hinblick auf die Plaquestabilität liefern kann.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Kardiovaskuläre Ereignisse sind aufgrund der hohen Prävalenz und Inzidenz eine der führenden Todesursachen in Deutschland. Deshalb spielt die frühzeitige Diagnostik und Risikostratifizierung beim Management der koronaren Herzerkrankung sowohl aus medizinischer als auch aus wirtschaftlicher Sicht eine große Rolle.

Die koronare CT-Angiographie gewinnt einen immer höheren Stellenwert und stellt eine bedeutsame Erweiterung der kardiologischen nicht-invasiven Diagnostik der koronaren Herzerkrankung dar. Zudem kann diese durch additive Verfahren wie durch eine CT-basierte Plaque-Charakterisierung ergänzt werden.

Ziel dieser Studie ist es, die diagnostische Genauigkeit der Analyse von atherosklerotischen Plaques in der koronaren CT-Angiographie im Vergleich zum Referenzstandard der invasiven instantaneous wave-free ratio-Messung zur Beurteilung der hämodynamischen Relevanz von koronaren Stenosen im Rahmen der koronaren Herzerkrankung zu bestimmen. Mit dieser vorgeschalteten präinvasiven Bildgebung ist es möglich, gesunde Patienten zu selektionieren und die Indikation für eine invasive Untersuchung gezielter zu setzen, um die Zahl rein diagnostischer Herzkatheteruntersuchungen zu reduzieren.

In dieser prospektiven Studie wurden 39 Patienten ( $67 \pm 12$  Jahre alt, 72% männliche Patienten) mit Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit und einer klinischen Indikation für eine koronare CT-Angiographie eingeschlossen. Die koronare CT-Angiographie wurde unter Verwendung einer niedrig dosierten Dual-Source-CT der dritten Generation durchgeführt. Bei allen Patienten wurde anschließend im Falle auffälliger Ergebnisse in der Bilddiagnostik eine invasive Koronarangiographie mit einer instantaneous wave-free ratio-Messung durchgeführt.

Mithilfe einer semi-automatischen Softwareapplikationen wurden verschiedene CT-basierte morphologische und funktionelle Plaquemarker bestimmt und auf ihre diskriminative Fähigkeit zum Nachweis einer ischämieinduzierenden Koronarläsion im Vergleich zu der invasiven instantaneous wave-free ratio untersucht.

Von insgesamt 54 untersuchten Koronargefäßen wurden 15 Läsionen durch eine instantaneous wave-free ratio  $\leq 0,89$  als hämodynamisch signifikant charakterisiert.

In der Receiver-Operating-Characteristics-Analyse zeigten CT-basierte morphologische Plaquemarker wie der koronarangiographische Index auf Poiseuille-Basis (Läsionslänge /minimaler Lumendurchmesser<sup>4</sup> (LL / MLD<sup>4</sup>)) (AUC=0,84;  $p=0,0045$ ),

die minimale Lumenfläche (MLA) (AUC=0,82;  $p=0,0085$ ), der minimale lumenale Durchmesser (MLD) (AUC=0,81;  $p=0,0028$ ), der lumenale Stenosegrad (AUC=0,81;  $p=0,0050$ ) und der Prozentsatz des aggregierten Plaquevolumens (%APV) (AUC=0,72;  $p=0,0172$ ) sowie funktionelle Plaquemarkers wie der korrigierte Dichtegradient (CCO) (AUC=0,79;  $p=0,0036$ ) und der Remodeling Index (RI) (AUC=0,75;  $p=0,0073$ ) eine diskriminative Stärke zur Detektion einer läsionsspezifischen Ischämie.

Die Läsionslänge (LL), das Gefäßvolumen (VV), das Gesamtplaquevolumen (TPV), das kalzifizierte (CPV) und nicht-kalzifizierte Plaquevolumen (NCPV) erreichten keine statistische Signifikanz und konnten nicht zwischen hämodynamisch relevanten und nicht-relevanten Koronarstenosen unterscheiden.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die CT-basierten Plaquemerkmale wie LL/MLD<sup>4</sup>, MLA, MLD, der lumenale Stenosegrad, %APV, CCO und RI im Gegensatz zur alleinigen koronaren CT-Angiographie, welche auf einer visuellen Beurteilung durch den Untersucher beruht, den Nachweis von hämodynamisch signifikanten Koronarstenosen verbessern können. Dabei zeigte LL/MLD<sup>4</sup> die größte diskriminative Stärke zur Detektion einer ischämieinduzierenden Koronarläsion.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die koronare CT-Angiographie durch den Einsatz zusätzlicher Softwareapplikationen eine enorme Entwicklung genommen hat und die Kombination aus funktioneller und morphologischer Plaque-Quantifizierung zur Beurteilung der hämodynamischen Signifikanz von Koronarläsionen eine entscheidende „Gatekeeper-Funktion“ zur Indikationsstellung von invasiven Koronarangiographien und -interventionen einnehmen könnte.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Statistisches Bundesamt: *Die häufigsten Todesursachen*, *destatis.de*. 2019. Online: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html>, Stand: 08.03.2019.
2. Statistisches Bundesamt: *Die 10 häufigsten Todesfälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen*. *destatis.de*. 2019. Online: [https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/Sterbefaelle\\_HerzKreislaufErkrankungenInsgesamt.html](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/Sterbefaelle_HerzKreislaufErkrankungenInsgesamt.html), Stand: 08.03.2019.
3. Gosswald, A, Schienkiewitz, A, Nowossadeck, E, Busch, MA: Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56: 650-655, 2013.
4. Samani, NJ, Erdmann, J, Hall, AS, Hengstenberg, C, Mangino, M, Mayer, B, Dixon, RJ, Meitinger, T, Braund, P, Wichmann, HE, Barrett, JH, König, IR, Stevens, SE, Szymczak, S, Tregouet, DA, Iles, MM, Pahlke, F, Pollard, H, Lieb, W, Cambien, F, Fischer, M, Ouwehand, W, Blankenberg, S, Balmforth, AJ, Baessler, A, Ball, SG, Strom, TM, Braenne, I, Gieger, C, Deloukas, P, Tobin, MD, Ziegler, A, Thompson, JR, Schunkert, H: Genomewide association analysis of coronary artery disease. *The New England journal of medicine*, 357: 443-453, 2007.
5. Petersen, SE, Sanghvi, MM, Aung, N, Cooper, JA, Paiva, JM, Zemrak, F, Fung, K, Lukaschuk, E, Lee, AM, Carapella, V, Kim, YJ, Piechnik, SK, Neubauer, S: The impact of cardiovascular risk factors on cardiac structure and function: Insights from the UK Biobank imaging enhancement study. *PloS one*, 12: e0185114, 2017.
6. Montalescot, G, Sechtem, U, Achenbach, S, Andreotti, F, Arden, C, Budaj, A, Bugiardini, R, Crea, F, Cuisset, T, Di Mario, C, Ferreira, JR, Gersh, BJ, Gitt, AK, Hulot, JS, Marx, N, Opie, LH, Pfisterer, M, Prescott, E, Ruschitzka, F, Sabate, M, Senior, R, Taggart, DP, van der Wall, EE, Vrints, CJ, Zamorano, JL, Achenbach, S, Baumgartner, H, Bax, JJ, Bueno, H, Dean, V, Deaton, C, Erol, C, Fagard, R, Ferrari, R, Hasdai, D, Hoes, AW, Kirchhof, P, Knuuti, J, Kolh, P, Lancellotti, P, Linhart, A, Nihoyannopoulos, P, Piepoli, MF, Ponikowski, P, Sirnes, PA, Tamargo, JL, Tendera, M, Torbicki, A, Wijns, W, Windecker, S, Knuuti, J, Valgimigli, M, Bueno, H, Claeys, MJ, Donner-Banzhoff, N, Erol, C, Frank, H, Funck-Brentano, C, Gaemperli, O, Gonzalez-Juanatey, JR, Hamilos, M, Hasdai, D, Husted, S, James, SK, Kervinen, K, Kolh, P, Kristensen, SD, Lancellotti, P, Maggioni, AP, Piepoli, MF, Pries, AR, Romeo, F, Ryden, L, Simoons, ML, Sirnes, PA, Steg, PG, Timmis, A, Wijns, W, Windecker, S, Yildirir, A, Zamorano, JL: 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European heart journal*, 34: 2949-3003, 2013.



7. Campeau, L: Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation*, 54: 522-523, 1976.
8. Knuuti, J, Wijns, W, Saraste, A, Capodanno, D, Barbato, E, Funck-Brentano, C, Prescott, E, Storey, RF, Deaton, C, Cuisset, T, Agewall, S, Dickstein, K, Edvardsen, T, Escaned, J, Gersh, BJ, Svitil, P, Gilard, M, Hasdai, D, Hatala, R, Mahfoud, F, Masip, J, Muneretto, C, Valgimigli, M, Achenbach, S, Bax, JJ: 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European heart journal*, 41: 407-477, 2020.
9. Neumann, FJ, Sousa-Uva, M, Ahlsson, A, Alfonso, F, Banning, AP, Benedetto, U, Byrne, RA, Collet, JP, Falk, V, Head, SJ, Juni, P, Kastrati, A, Koller, A, Kristensen, SD, Niebauer, J, Richter, DJ, Seferovic, PM, Sibbing, D, Stefanini, GG, Windecker, S, Yadav, R, Zembala, MO: 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European heart journal*, 2018.
10. Hachamovitch, R, Berman, DS, Kiat, H, Cohen, I, Friedman, JD, Shaw, LJ: Value of stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with normal resting electrocardiograms: an evaluation of incremental prognostic value and cost-effectiveness. *Circulation*, 105: 823-829, 2002.
11. Shaw, LJ, Berman, DS, Maron, DJ, Mancini, GB, Hayes, SW, Hartigan, PM, Weintraub, WS, O'Rourke, RA, Dada, M, Spertus, JA, Chaitman, BR, Friedman, J, Slomka, P, Heller, GV, Germano, G, Gosselin, G, Berger, P, Kostuk, WJ, Schwartz, RG, Knudtson, M, Veledar, E, Bates, ER, McCallister, B, Teo, KK, Boden, WE: Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation*, 117: 1283-1291, 2008.
12. Boden, WE, O'Rourke, RA, Teo, KK, Hartigan, PM, Maron, DJ, Kostuk, WJ, Knudtson, M, Dada, M, Casperson, P, Harris, CL, Chaitman, BR, Shaw, L, Gosselin, G, Nawaz, S, Title, LM, Gau, G, Blaustein, AS, Booth, DC, Bates, ER, Spertus, JA, Berman, DS, Mancini, GB, Weintraub, WS: Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *The New England journal of medicine*, 356: 1503-1516, 2007.
13. Pijls, NH, van Schaardenburgh, P, Manoharan, G, Boersma, E, Bech, JW, van't Veer, M, Bar, F, Hoorntje, J, Koolen, J, Wijns, W, de Bruyne, B: Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 49: 2105-2111, 2007.
14. Tonino, PA, De Bruyne, B, Pijls, NH, Siebert, U, Ikeno, F, van' t Veer, M, Klauss, V, Manoharan, G, Engstrom, T, Oldroyd, KG, Ver Lee, PN, MacCarthy, PA, Fearon, WF: Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *The New England journal of medicine*, 360: 213-224, 2009.

15. De Bruyne, B, Pijls, NH, Kalesan, B, Barbato, E, Tonino, PA, Piroth, Z, Jagic, N, Mobius-Winkler, S, Rioufol, G, Witt, N, Kala, P, MacCarthy, P, Engstrom, T, Oldroyd, KG, Mavromatis, K, Manoharan, G, Verlee, P, Frobert, O, Curzen, N, Johnson, JB, Juni, P, Fearon, WF: Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *The New England journal of medicine*, 367: 991-1001, 2012.
16. Xaplanteris, P, Fournier, S, Pijls, NHJ, Fearon, WF, Barbato, E, Tonino, PAL, Engstrom, T, Kaab, S, Dambrink, JH, Rioufol, G, Toth, GG, Piroth, Z, Witt, N, Frobert, O, Kala, P, Linke, A, Jagic, N, Mates, M, Mavromatis, K, Samady, H, Irimpen, A, Oldroyd, K, Campo, G, Rothenbuhler, M, Juni, P, De Bruyne, B: Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *The New England journal of medicine*, 379: 250-259, 2018.
17. Budoff, MJ, Dowe, D, Jollis, JG, Gitter, M, Sutherland, J, Halamert, E, Scherer, M, Bellinger, R, Martin, A, Benton, R, Delago, A, Min, JK: Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 52: 1724-1732, 2008.
18. Meijboom, WB, Meijjs, MF, Schuijf, JD, Cramer, MJ, Mollet, NR, van Mieghem, CA, Nieman, K, van Werkhoven, JM, Pundziute, G, Weustink, AC, de Vos, AM, Pugliese, F, Rensing, B, Jukema, JW, Bax, JJ, Prokop, M, Doevendans, PA, Hunink, MG, Krestin, GP, de Feyter, PJ: Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *Journal of the American College of Cardiology*, 52: 2135-2144, 2008.
19. Nielsen, LH, Ortner, N, Nørgaard, BL, Achenbach, S, Leipsic, J, Abdulla, J: The diagnostic accuracy and outcomes after coronary computed tomography angiography vs. conventional functional testing in patients with stable angina pectoris: a systematic review and meta-analysis. *European heart journal cardiovascular Imaging*, 15: 961-971, 2014.
20. Tandon, V, Hall, D, Yam, Y, Al-Shehri, H, Chen, L, Tandon, K, Beanlands, RS, Wells, GA, Ruddy, TD, Chow, BJ: Rates of downstream invasive coronary angiography and revascularization: computed tomographic coronary angiography vs. Tc-99m single photon emission computed tomography. *European heart journal*, 33: 776-782, 2012.
21. Weustink, AC, Neefjes, LA, Rossi, A, Meijboom, WB, Nieman, K, Capuano, E, Boersma, E, Mollet, NR, Krestin, GP, de Feyter, PJ: Diagnostic performance of exercise bicycle testing and single-photon emission computed tomography: comparison with 64-slice computed tomography coronary angiography. *The international journal of cardiovascular imaging*, 28: 675-684, 2012.

22. Maffei, E, Seitun, S, Martini, C, Palumbo, A, Tarantini, G, Berti, E, Grilli, R, Tedeschi, C, Messalli, G, Guaricci, A, Weustink, AC, Mollet, NR, Cademartiri, F: CT coronary angiography and exercise ECG in a population with chest pain and low-to-intermediate pre-test likelihood of coronary artery disease. *Heart (British Cardiac Society)*, 96: 1973-1979, 2010.
23. Min, JK, Berman, DS, Dunning, A, Achenbach, S, Al-Mallah, M, Budoff, MJ, Cademartiri, F, Callister, TQ, Chang, HJ, Cheng, V, Chinnaiyan, K, Chow, BJ, Cury, R, Delago, A, Feuchtner, G, Hadamitzky, M, Hausleiter, J, Kaufmann, P, Karlsberg, RP, Kim, YJ, Leipsic, J, Lin, FY, Maffei, E, Plank, F, Raff, G, Villines, T, Labounty, TM, Shaw, LJ: All-cause mortality benefit of coronary revascularization vs. medical therapy in patients without known coronary artery disease undergoing coronary computed tomographic angiography: results from CONFIRM (COronary CT Angiography EvaluationN For Clinical Outcomes: An InteRnational Multicenter Registry). *European heart journal*, 33: 3088-3097, 2012.
24. Tesche, C, Plank, F, De Cecco, CN, Duguay, TM, Albrecht, MH, Varga-Szemes, A, Bayer, RRN, Yang, J, Jacks, IL, Gramer, BM, Ebersberger, U, Hoffmann, E, Chiaramida, SA, Feuchtner, G, Schoepf, UJ: Prognostic implications of coronary CT angiography-derived quantitative markers for the prediction of major adverse cardiac events. *Journal of cardiovascular computed tomography*, 10: 458-465, 2016.
25. Inoue, K, Motoyama, S, Sarai, M, Sato, T, Harigaya, H, Hara, T, Sanda, Y, Anno, H, Kondo, T, Wong, ND, Narula, J, Ozaki, Y: Serial coronary CT angiography-verified changes in plaque characteristics as an end point: evaluation of effect of statin intervention. *JACC Cardiovascular imaging*, 3: 691-698, 2010.
26. Baumann, S, Renker, M, Meinel, FG, Wichmann, JL, Fuller, SR, Bayer, RR, 2nd, Schoepf, UJ, Steinberg, DH: Computed tomography imaging of coronary artery plaque: characterization and prognosis. *Radiologic clinics of North America*, 53: 307-315, 2015.
27. Baumann, S, Özdemir, GH, Tesche, C, Schoepf, UJ, Golden, JW, Becher, T, Hirt, M, Weiss, C, Renker, M, Akin, I, Schoenberg, SO, Borggreffe, M, Haubenreisser, H, Lossnitzer, D, Overhoff, D: Coronary CT angiography derived plaque markers correlated with invasive instantaneous flow reserve for detecting hemodynamically significant coronary stenoses. *European journal of radiology*, 122: 108744, 2020.
28. Wang, ZG, Gai, LY, Gai, JJ, Li, P, Yang, X, Jin, QH, Chen, YD, Sun, ZJ, Guan, ZW: Correlation between acute coronary syndrome classification and multi-detector CT characterization of plaque. *Chinese medical sciences journal = Chung-kuo i hsueh k'o hsueh tsa chih*, 26: 85-90, 2011.
29. Wang, R, Renker, M, Schoepf, UJ, Wichmann, JL, Fuller, SR, Rier, JD, Bayer, RR, 2nd, Steinberg, DH, De Cecco, CN, Baumann, S: Diagnostic value of quantitative stenosis predictors with coronary CT angiography compared to invasive fractional flow reserve. *European journal of radiology*, 84: 1509-1515, 2015.

30. Tesche, C, De Cecco, CN, Caruso, D, Baumann, S, Renker, M, Mangold, S, Dyer, KT, Varga-Szemes, A, Baquet, M, Jochheim, D, Ebersberger, U, Bayer, RR, 2nd, Hoffmann, E, Steinberg, DH, Schoepf, UJ: Coronary CT angiography derived morphological and functional quantitative plaque markers correlated with invasive fractional flow reserve for detecting hemodynamically significant stenosis. *Journal of cardiovascular computed tomography*, 10: 199-206, 2016.
31. George, RT, Mehra, VC, Chen, MY, Kitagawa, K, Arbab-Zadeh, A, Miller, JM, Matheson, MB, Vavere, AL, Kofoed, KF, Rochitte, CE, Dewey, M, Yaw, TS, Niinuma, H, Brenner, W, Cox, C, Clouse, ME, Lima, JA, Di Carli, M: Myocardial CT perfusion imaging and SPECT for the diagnosis of coronary artery disease: a head-to-head comparison from the CORE320 multicenter diagnostic performance study. *Radiology*, 272: 407-416, 2014.
32. Baumann, S, Hirt, M, Schoepf, UJ, Rutsch, M, Tesche, C, Renker, M, Golden, JW, Buss, SJ, Becher, T, Bojara, W, Weiss, C, Papavassiliu, T, Akin, I, Borggreffe, M, Schoenberg, SO, Haubenreisser, H, Overhoff, D, Lossnitzer, D: Correlation of machine learning computed tomography-based fractional flow reserve with instantaneous wave free ratio to detect hemodynamically significant coronary stenosis. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*, 2019.
33. Baumann, S, Rutsch, M, Becher, T, Kryeziu, P, Haubenreisser, H, Vogler, N, Schoenike, CA, Borggreffe, M, Schoenberg, SO, Akin, I, Henzler, T, Lossnitzer, D: Clinical Impact of Rest Dual-energy Computed Tomography Myocardial Perfusion in Patients with Coronary Artery Disease. *In vivo (Athens, Greece)*, 31: 1153-1157, 2017.
34. Silber, S, Richartz, BM: [Evidence-based application of cardiac magnetic resonance and cardiac computed tomography for primary diagnosis of stable coronary artery disease with special attention to disease management programs and the German National Medical Care Guidelines]. *Herz*, 32: 139-158, 2007.
35. Flohr, TG, McCollough, CH, Bruder, H, Petersilka, M, Gruber, K, Süss, C, Grasruck, M, Stierstorfer, K, Krauss, B, Raupach, R, Primak, AN, Küttner, A, Achenbach, S, Becker, C, Kopp, A, Ohnesorge, BM: First performance evaluation of a dual-source CT (DSCT) system. *Eur Radiol*, 16: 256-268, 2006.
36. Johnson, TR, Nikolaou, K, Wintersperger, BJ, Leber, AW, von Ziegler, F, Rist, C, Buhmann, S, Knez, A, Reiser, MF, Becker, CR: Dual-source CT cardiac imaging: initial experience. *Eur Radiol*, 16: 1409-1415, 2006.
37. Siemens Healthcare GmbH: *Die Geschichte der Computertomographie bei Siemens Healthineers*. 2018. Online: <https://cdn0.scrvt.com/64628d2f44eceb2321b00f46924a64d0/0077e29936c3aec5/43026c296d94/die-geschichte-der-computertomographie-bei-siemens-healthineers-06370462.pdf>, Stand: 18.08.2020.

38. Matt, D, Scheffel, H, Leschka, S, Flohr, TG, Marincek, B, Kaufmann, PA, Alkadhi, H: Dual-source CT coronary angiography: image quality, mean heart rate, and heart rate variability. *AJR American journal of roentgenology*, 189: 567-573, 2007.
39. Flohr, T: Technische Grundlagen der Herz-CT. In: *Praxisbuch Herz-CT: Grundlagen - Durchführung - Befundung*. 2., erweiterte und aktualisierte Auflage edited by ALKADHI, H., LESCHKA, S., STOLZMANN, P., FLOHR, T., Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 2013, pp 3-15.
40. Hedgire, SS, Baliyan, V, Ghoshhajra, BB, Kalra, MK: Recent advances in cardiac computed tomography dose reduction strategies: a review of scientific evidence and technical developments. *Journal of medical imaging (Bellingham, Wash)*, 4: 031211, 2017.
41. Cha, MJ: Clinical Utility of Third-generation Dual-source Computed Tomography for Left Ventricular Function Analysis and Coronary Artery Evaluation with Minimal Radiation Exposure. *Journal of cardiovascular imaging*, 28: 33-35, 2020.
42. Miller, JM, Rochitte, CE, Dewey, M, Arbab-Zadeh, A, Niinuma, H, Gottlieb, I, Paul, N, Clouse, ME, Shapiro, EP, Hoe, J, Lardo, AC, Bush, DE, de Roos, A, Cox, C, Brinker, J, Lima, JA: Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *The New England journal of medicine*, 359: 2324-2336, 2008.
43. Meijs, MF, Meijboom, WB, Prokop, M, Mollet, NR, van Mieghem, CA, Doevendans, PA, de Feyter, PJ, Cramer, MJ: Is there a role for CT coronary angiography in patients with symptomatic angina? Effect of coronary calcium score on identification of stenosis. *The international journal of cardiovascular imaging*, 25: 847-854, 2009.
44. Renker, M, Geyer, LL, Krazinski, AW, Silverman, JR, Ebersberger, U, Schoepf, UJ: Iterative image reconstruction: a realistic dose-saving method in cardiac CT imaging? *Expert review of cardiovascular therapy*, 11: 403-409, 2013.
45. Alkadhi, H, Scheffel, H, Desbiolles, L, Gaemperli, O, Stolzmann, P, Plass, A, Goerres, GW, Luescher, TF, Genoni, M, Marincek, B, Kaufmann, PA, Leschka, S: Dual-source computed tomography coronary angiography: influence of obesity, calcium load, and heart rate on diagnostic accuracy. *European heart journal*, 29: 766-776, 2008.
46. Vorre, MM, Abdulla, J: Diagnostic accuracy and radiation dose of CT coronary angiography in atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Radiology*, 267: 376-386, 2013.
47. Zhang, JJ, Liu, T, Feng, Y, Wu, WF, Mou, CY, Zhai, LH: Diagnostic value of 64-slice dual-source CT coronary angiography in patients with atrial fibrillation: comparison with invasive coronary angiography. *Korean journal of radiology*, 12: 416-423, 2011.

48. Blanke, P, Baumann, T, Bulla, S, Schaefer, O, Kotter, E, Langer, M, Pache, G: Prospective ECG-triggered CT angiography of the thoracic aorta in patients with atrial fibrillation or accelerated heart rates: feasibility and image quality. *AJR American journal of roentgenology*, 194: W111-114, 2010.
49. Agatston, AS, Janowitz, WR, Hildner, FJ, Zusmer, NR, Viamonte, M, Jr., Detrano, R: Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*, 15: 827-832, 1990.
50. Puchner, SB, Liu, T, Mayrhofer, T, Truong, QA, Lee, H, Fleg, JL, Nagurney, JT, Udelson, JE, Hoffmann, U, Ferencik, M: High-risk plaque detected on coronary CT angiography predicts acute coronary syndromes independent of significant stenosis in acute chest pain: results from the ROMICAT-II trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 64: 684-692, 2014.
51. Mosher, P, Ross, J, Jr., McFate, PA, Shaw, RF: CONTROL OF CORONARY BLOOD FLOW BY AN AUTOREGULATORY MECHANISM. *Circulation research*, 14: 250-259, 1964.
52. Toth, G, Hamilos, M, Pyxaras, S, Mangiacapra, F, Nelis, O, De Vroey, F, Di Serafino, L, Muller, O, Van Mieghem, C, Wyffels, E, Heyndrickx, GR, Bartunek, J, Vanderheyden, M, Barbato, E, Wijns, W, De Bruyne, B: Evolving concepts of angiogram: fractional flow reserve discordances in 4000 coronary stenoses. *European heart journal*, 35: 2831-2838, 2014.
53. Norgaard, BL, Leipsic, J, Gaur, S, Seneviratne, S, Ko, BS, Ito, H, Jensen, JM, Mauri, L, De Bruyne, B, Bezerra, H, Osawa, K, Marwan, M, Naber, C, Erglis, A, Park, SJ, Christiansen, EH, Kaltoft, A, Lassen, JF, Botker, HE, Achenbach, S: 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*, 63: 1145-1155, 2014.
54. Cook, CM, Jeremias, A, Petraco, R, Sen, S, Nijjer, S, Shun-Shin, MJ, Ahmad, Y, de Waard, G, van de Hoef, T, Echavarría-Pinto, M, van Lavieren, M, Al Lamee, R, Kikuta, Y, Shiono, Y, Buch, A, Meuwissen, M, Danad, I, Knaapen, P, Maehara, A, Koo, BK, Mintz, GS, Escaned, J, Stone, GW, Francis, DP, Mayet, J, Piek, JJ, van Royen, N, Davies, JE: Fractional Flow Reserve/Instantaneous Wave-Free Ratio Discordance in Angiographically Intermediate Coronary Stenoses: An Analysis Using Doppler-Derived Coronary Flow Measurements. *JACC Cardiovascular interventions*, 10: 2514-2524, 2017.

55. Davies, JE, Sen, S, Dehbi, HM, Al-Lamee, R, Petraco, R, Nijjer, SS, Bhindi, R, Lehman, SJ, Walters, D, Sapontis, J, Janssens, L, Vrints, CJ, Khashaba, A, Laine, M, Van Belle, E, Krackhardt, F, Bojara, W, Going, O, Härle, T, Indolfi, C, Niccoli, G, Ribichini, F, Tanaka, N, Yokoi, H, Takashima, H, Kikuta, Y, Erglis, A, Vinhas, H, Canas Silva, P, Baptista, SB, Alghamdi, A, Hellig, F, Koo, BK, Nam, CW, Shin, ES, Doh, JH, Brugaletta, S, Alegria-Barrero, E, Meuwissen, M, Piek, JJ, van Royen, N, Sezer, M, Di Mario, C, Gerber, RT, Malik, IS, Sharp, ASP, Talwar, S, Tang, K, Samady, H, Altman, J, Seto, AH, Singh, J, Jeremias, A, Matsuo, H, Kharbada, RK, Patel, MR, Serruys, P, Escaned, J: Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI. *The New England journal of medicine*, 376: 1824-1834, 2017.
56. Gotberg, M, Christiansen, EH, Gudmundsdottir, IJ, Sandhall, L, Danielewicz, M, Jakobsen, L, Olsson, SE, Ohagen, P, Olsson, H, Omerovic, E, Calais, F, Lindroos, P, Maeng, M, Todt, T, Venetsanos, D, James, SK, Karegren, A, Nilsson, M, Carlsson, J, Hauer, D, Jensen, J, Karlsson, AC, Panayi, G, Erlinge, D, Frobert, O: Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI. *The New England journal of medicine*, 376: 1813-1823, 2017.
57. Sen, S, Escaned, J, Malik, IS, Mikhail, GW, Foale, RA, Mila, R, Tarkin, J, Petraco, R, Broyd, C, Jabbour, R, Sethi, A, Baker, CS, Bellamy, M, Al-Bustami, M, Hackett, D, Khan, M, Lefroy, D, Parker, KH, Hughes, AD, Francis, DP, Di Mario, C, Mayet, J, Davies, JE: Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: results of the ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study. *Journal of the American College of Cardiology*, 59: 1392-1402, 2012.
58. Sen, S, Asrress, KN, Nijjer, S, Petraco, R, Malik, IS, Foale, RA, Mikhail, GW, Foin, N, Broyd, C, Hadjiloizou, N, Sethi, A, Al-Bustami, M, Hackett, D, Khan, MA, Khawaja, MZ, Baker, CS, Bellamy, M, Parker, KH, Hughes, AD, Francis, DP, Mayet, J, Di Mario, C, Escaned, J, Redwood, S, Davies, JE: Diagnostic classification of the instantaneous wave-free ratio is equivalent to fractional flow reserve and is not improved with adenosine administration. Results of CLARIFY (Classification Accuracy of Pressure-Only Ratios Against Indices Using Flow Study). *Journal of the American College of Cardiology*, 61: 1409-1420, 2013.
59. Baumann, S, Schaefer, AC, Hohneck, A, Mueller, K, Becher, T, Behnes, M, Renker, M, Borggreffe, M, Akin, I, Lossnitzer, D: [Instantaneous wave-free ratio (iFR®) in patients with coronary artery disease]. *Herz*, 43: 621-627, 2018.
60. Patel, MR, Peterson, ED, Dai, D, Brennan, JM, Redberg, RF, Anderson, HV, Brindis, RG, Douglas, PS: Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *The New England journal of medicine*, 362: 886-895, 2010.

61. Kirişli, HA, Schaap, M, Metz, CT, Dharampal, AS, Meijboom, WB, Papadopoulou, SL, Dedic, A, Nieman, K, de Graaf, MA, Meijs, MF, Cramer, MJ, Broersen, A, Cetin, S, Eslami, A, Flórez-Valencia, L, Lor, KL, Matuszewski, B, Melki, I, Mohr, B, Oksüz, I, Shahzad, R, Wang, C, Kitslaar, PH, Unal, G, Katouzian, A, Örkisz, M, Chen, CM, Precioso, F, Najman, L, Masood, S, Ünay, D, van Vliet, L, Moreno, R, Goldenberg, R, Vuçini, E, Krestin, GP, Niessen, WJ, van Walsum, T: Standardized evaluation framework for evaluating coronary artery stenosis detection, stenosis quantification and lumen segmentation algorithms in computed tomography angiography. *Medical image analysis*, 17: 859-876, 2013.
62. Leipsic, J, Abbara, S, Achenbach, S, Cury, R, Earls, JP, Mancini, GJ, Nieman, K, Pontone, G, Raff, GL: 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*, 8: 342-358, 2014.
63. Cury, RC, Abbara, S, Achenbach, S, Agatston, A, Berman, DS, Budoff, MJ, Dill, KE, Jacobs, JE, Maroules, CD, Rubin, GD, Rybicki, FJ, Schoepf, UJ, Shaw, LJ, Stillman, AE, White, CS, Woodard, PK, Leipsic, JA: 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*, 10: 269-281, 2016.
64. Ayoub, C, Erthal, F, Abdelsalam, MA, Murad, MH, Wang, Z, Erwin, PJ, Hillis, GS, Kritharides, L, Chow, BJW: Prognostic value of segment involvement score compared to other measures of coronary atherosclerosis by computed tomography: A systematic review and meta-analysis. *Journal of cardiovascular computed tomography*, 11: 258-267, 2017.
65. Rasouli, ML, Shavelle, DM, French, WJ, McKay, CR, Budoff, MJ: Assessment of coronary plaque morphology by contrast-enhanced computed tomographic angiography: comparison with intravascular ultrasound. *Coronary artery disease*, 17: 359-364, 2006.
66. Voros, S, Rinehart, S, Qian, Z, Joshi, P, Vazquez, G, Fischer, C, Belur, P, Hulten, E, Villines, TC: Coronary atherosclerosis imaging by coronary CT angiography: current status, correlation with intravascular interrogation and meta-analysis. *JACC Cardiovascular imaging*, 4: 537-548, 2011.
67. Tesche, C, De Cecco, CN, Vliedenthart, R, Duguay, TM, Stubenrauch, AC, Rosenberg, RD, Varga-Szemes, A, Bayer, RR, 2nd, Yang, J, Ebersberger, U, Baquet, M, Jochheim, D, Hoffmann, E, Steinberg, DH, Chiaramida, SA, Schoepf, UJ: Coronary CT angiography-derived quantitative markers for predicting in-stent restenosis. *Journal of cardiovascular computed tomography*, 10: 377-383, 2016.
68. Jaffe, R, Halon, DA, Roguin, A, Rubinshtein, R, Lewis, BS: A Poiseuille-based coronary angiographic index for prediction of fractional flow reserve. *International journal of cardiology*, 167: 862-865, 2013.



69. Nakazato, R, Shalev, A, Doh, JH, Koo, BK, Gransar, H, Gomez, MJ, Leipsic, J, Park, HB, Berman, DS, Min, JK: Aggregate plaque volume by coronary computed tomography angiography is superior and incremental to luminal narrowing for diagnosis of ischemic lesions of intermediate stenosis severity. *Journal of the American College of Cardiology*, 62: 460-467, 2013.
70. Nakazato, R, Shalev, A, Doh, JH, Koo, BK, Dey, D, Berman, DS, Min, JK: Quantification and characterisation of coronary artery plaque volume and adverse plaque features by coronary computed tomographic angiography: a direct comparison to intravascular ultrasound. *Eur Radiol*, 23: 2109-2117, 2013.
71. Chow, BJ, Kass, M, Gagne, O, Chen, L, Yam, Y, Dick, A, Wells, GA: Can differences in corrected coronary opacification measured with computed tomography predict resting coronary artery flow? *Journal of the American College of Cardiology*, 57: 1280-1288, 2011.
72. Glagov, S, Weisenberg, E, Zarins, CK, Stankunavicius, R, Kolettis, GJ: Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *The New England journal of medicine*, 316: 1371-1375, 1987.
73. Hermiller, JB, Tenaglia, AN, Kisslo, KB, Phillips, HR, Bashore, TM, Stack, RS, Davidson, CJ: In vivo validation of compensatory enlargement of atherosclerotic coronary arteries. *The American journal of cardiology*, 71: 665-668, 1993.
74. Tauth, J, Pinnow, E, Sullebarger, JT, Basta, L, Gursoy, S, Lindsay, J, Jr., Matar, F: Predictors of coronary arterial remodeling patterns in patients with myocardial ischemia. *The American journal of cardiology*, 80: 1352-1355, 1997.
75. Mintz, GS, Kent, KM, Pichard, AD, Satler, LF, Popma, JJ, Leon, MB: Contribution of inadequate arterial remodeling to the development of focal coronary artery stenoses. An intravascular ultrasound study. *Circulation*, 95: 1791-1798, 1997.
76. Nishioka, T, Luo, H, Eigler, NL, Berglund, H, Kim, CJ, Siegel, RJ: Contribution of inadequate compensatory enlargement to development of human coronary artery stenosis: an in vivo intravascular ultrasound study. *Journal of the American College of Cardiology*, 27: 1571-1576, 1996.
77. Achenbach, S, Ropers, D, Hoffmann, U, MacNeill, B, Baum, U, Pohle, K, Brady, TJ, Pomerantsev, E, Ludwig, J, Flachskampf, FA, Wicky, S, Jang, IK, Daniel, WG: Assessment of coronary remodeling in stenotic and nonstenotic coronary atherosclerotic lesions by multidetector spiral computed tomography. *Journal of the American College of Cardiology*, 43: 842-847, 2004.
78. Escaned, J, Echavarría-Pinto, M, Garcia-Garcia, HM, van de Hoef, TP, de Vries, T, Kaul, P, Raveendran, G, Altman, JD, Kurz, HI, Brechtken, J, Tulli, M, Von Birgelen, C, Schneider, JE, Khashaba, AA, Jeremias, A, Baucum, J, Moreno, R, Meuwissen, M, Mishkel, G, van Geuns, RJ, Levite, H, Lopez-Palop, R, Mayhew, M, Serruys, PW, Samady, H, Piek, JJ, Lerman, A: Prospective Assessment of the Diagnostic Accuracy of Instantaneous Wave-Free Ratio to Assess Coronary Stenosis Relevance: Results of ADVISE II International, Multicenter Study (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation II). *JACC Cardiovascular interventions*, 8: 824-833, 2015.

79. Musto, C, De Felice, F, Rigattieri, S, Chin, D, Marra, A, Nazzaro, MS, Cifarelli, A, Violini, R: Instantaneous wave-free ratio and fractional flow reserve for the assessment of nonculprit lesions during the index procedure in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: The WAVE study. *American heart journal*, 193: 63-69, 2017.
80. Philips GmbH Market DACH, HS: *Verrata Plus Druck-Führungsdraht*. Online: <https://www.philips.de/healthcare/product/HC989604186571/verrata-plus-pressure-guide-wire>, Stand: 18.08.2020.
81. Wang, R, Baumann, S, Schoepf, UJ, Meinel, FG, Rier, JD, Morris, JZ, Mollmann, H, Hamm, CW, Steinberg, DH, Renker, M: Comparison of quantitative stenosis characteristics at routine coronary computed tomography angiography with invasive fractional flow reserve for assessing lesion-specific ischemia. *Journal of cardiovascular computed tomography*, 9: 546-552, 2015.
82. DeLong, ER, DeLong, DM, Clarke-Pearson, DL: Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*, 44: 837-845, 1988.
83. Hultén, EA, Carbonaro, S, Petrillo, SP, Mitchell, JD, Villines, TC: Prognostic value of cardiac computed tomography angiography: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 57: 1237-1247, 2011.
84. Foy, AJ, Dhruva, SS, Peterson, B, Mandrola, JM, Morgan, DJ, Redberg, RF: Coronary Computed Tomography Angiography vs Functional Stress Testing for Patients With Suspected Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA internal medicine*, 177: 1623-1631, 2017.
85. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. *Lancet (London, England)*, 385: 2383-2391, 2015.
86. Douglas, PS, Hoffmann, U, Lee, KL, Mark, DB, Al-Khalidi, HR, Anstrom, K, Dolor, RJ, Kosinski, A, Krucoff, MW, Mudrick, DW, Patel, MR, Picard, MH, Udelson, JE, Velazquez, EJ, Cooper, L: PROspective Multicenter Imaging Study for Evaluation of chest pain: rationale and design of the PROMISE trial. *American heart journal*, 167: 796-803.e791, 2014.
87. Chow, BJ, Small, G, Yam, Y, Chen, L, Achenbach, S, Al-Mallah, M, Berman, DS, Budoff, MJ, Cademartiri, F, Callister, TQ, Chang, HJ, Cheng, V, Chinnaiyan, KM, Delago, A, Dunning, A, Hadamitzky, M, Hausleiter, J, Kaufmann, P, Lin, F, Maffei, E, Raff, GL, Shaw, LJ, Villines, TC, Min, JK: Incremental prognostic value of cardiac computed tomography in coronary artery disease using CONFIRM: COroNary computed tomography angiography evaluation for clinical outcomes: an InteRnational Multicenter registry. *Circulation Cardiovascular imaging*, 4: 463-472, 2011.
88. Moss, AJ, Williams, MC, Newby, DE, Nicol, ED: The Updated NICE Guidelines: Cardiac CT as the First-Line Test for Coronary Artery Disease. *Current cardiovascular imaging reports*, 10: 15, 2017.

89. Williams, MC, Kwiecinski, J, Doris, M, McElhinney, P, D'Souza, MS, Cadet, S, Adamson, PD, Moss, AJ, Alam, S, Hunter, A, Shah, ASV, Mills, NL, Pawade, T, Wang, C, Weir McCall, J, Bonnici-Mallia, M, Murrills, C, Roditi, G, van Beek, EJ, Shaw, LJ, Nicol, ED, Berman, DS, Slomka, PJ, Newby, DE, Dweck, MR, Dey, D: Low-Attenuation Noncalcified Plaque on Coronary Computed Tomography Angiography Predicts Myocardial Infarction: Results From the Multicenter SCOT-HEART Trial (Scottish Computed Tomography of the HEART). *Circulation*, 141: 1452-1462, 2020.
90. von Knebel Doeberitz, PL, De Cecco, CN, Schoepf, UJ, Duguay, TM, Albrecht, MH, van Assen, M, Bauer, MJ, Savage, RH, Pannell, JT, De Santis, D, Johnson, AA, Varga-Szemes, A, Bayer, RR, Schonberg, SO, Nance, JW, Tesche, C: Coronary CT angiography-derived plaque quantification with artificial intelligence CT fractional flow reserve for the identification of lesion-specific ischemia. *Eur Radiol*, 2018.
91. Yu, M, Lu, Z, Shen, C, Yan, J, Wang, Y, Lu, B, Zhang, J: The best predictor of ischemic coronary stenosis: subtended myocardial volume, machine learning-based FFR(CT), or high-risk plaque features? *Eur Radiol*, 29: 3647-3657, 2019.
92. Li, M, Zhang, J, Pan, J, Lu, Z: Coronary stenosis: Morphologic index characterized by using CT angiography correlates with fractional flow reserve and is associated with hemodynamic status. *Radiology*, 269: 713-721, 2013.
93. Diaz-Zamudio, M, Dey, D, Schuhbaeck, A, Nakazato, R, Gransar, H, Slomka, PJ, Narula, J, Berman, DS, Achenbach, S, Min, JK, Doh, JH, Koo, BK: Automated Quantitative Plaque Burden from Coronary CT Angiography Noninvasively Predicts Hemodynamic Significance by using Fractional Flow Reserve in Intermediate Coronary Lesions. *Radiology*, 276: 408-415, 2015.
94. Nerlekar, N, Ha, FJ, Cheshire, C, Rashid, H, Cameron, JD, Wong, DT, Seneviratne, S, Brown, AJ: Computed Tomographic Coronary Angiography-Derived Plaque Characteristics Predict Major Adverse Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation Cardiovascular imaging*, 11: e006973, 2018.
95. Virmani, R, Kolodgie, FD, Burke, AP, Farb, A, Schwartz, SM: Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 20: 1262-1275, 2000.
96. Füssl, R, Kranenberg, E, Kiausch, U, Baer, F, Höpp, HW: Art und Ausmaß des vaskulären Remodelings kritischer Koronarstenosen.¶Eine Studie mit intravaskulärem Ultraschall. *Zeitschrift für Kardiologie*, 88: 780-787, 1999.
97. Ward, MR, Pasterkamp, G, Yeung, AC, Borst, C: Arterial remodeling. Mechanisms and clinical implications. *Circulation*, 102: 1186-1191, 2000.
98. Schoenhagen, P, Ziada, KM, Kapadia, SR, Crowe, TD, Nissen, SE, Tuzcu, EM: Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes : an intravascular ultrasound study. *Circulation*, 101: 598-603, 2000.

99. Chang, HJ, Lin, FY, Gebow, D, An, HY, Andreini, D, Bathina, R, Baggiano, A, Beltrama, V, Cerci, R, Choi, EY, Choi, JH, Choi, SY, Chung, N, Cole, J, Doh, JH, Ha, SJ, Her, AY, Kepka, C, Kim, JY, Kim, JW, Kim, SW, Kim, W, Pontone, G, Valeti, U, Villines, TC, Lu, Y, Kumar, A, Cho, I, Danad, I, Han, D, Heo, R, Lee, SE, Lee, JH, Park, HB, Sung, JM, Leflang, D, Zullo, J, Shaw, LJ, Min, JK: Selective Referral Using CCTA Versus Direct Referral for Individuals Referred to Invasive Coronary Angiography for Suspected CAD: A Randomized, Controlled, Open-Label Trial. *JACC Cardiovascular imaging*, 12: 1303-1312, 2019.
100. Ferencik, M, Mayrhofer, T, Bittner, DO, Emami, H, Puchner, SB, Lu, MT, Meyersohn, NM, Ivanov, AV, Adami, EC, Patel, MR, Mark, DB, Udelson, JE, Lee, KL, Douglas, PS, Hoffmann, U: Use of High-Risk Coronary Atherosclerotic Plaque Detection for Risk Stratification of Patients With Stable Chest Pain: A Secondary Analysis of the PROMISE Randomized Clinical Trial. *JAMA cardiology*, 3: 144-152, 2018.
101. Gibbons, RJ: High-Risk Coronary Atherosclerotic Plaque Assessment by Coronary Computed Tomography Angiography-Should We Use It? *JAMA cardiology*, 3: 153-154, 2018.
102. Newby, DE, Adamson, PD, Berry, C, Boon, NA, Dweck, MR, Flather, M, Forbes, J, Hunter, A, Lewis, S, MacLean, S, Mills, NL, Norrie, J, Roditi, G, Shah, ASV, Timmis, AD, van Beek, EJR, Williams, MC: Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. *The New England journal of medicine*, 379: 924-933, 2018.
103. Motoyama, S, Ito, H, Sarai, M, Kondo, T, Kawai, H, Nagahara, Y, Harigaya, H, Kan, S, Anno, H, Takahashi, H, Naruse, H, Ishii, J, Hecht, H, Shaw, LJ, Ozaki, Y, Narula, J: Plaque Characterization by Coronary Computed Tomography Angiography and the Likelihood of Acute Coronary Events in Mid-Term Follow-Up. *Journal of the American College of Cardiology*, 66: 337-346, 2015.
104. Versteylen, MO, Kietselaer, BL, Dagnelie, PC, Joosen, IA, Dedic, A, Raaijmakers, RH, Wildberger, JE, Nieman, K, Crijns, HJ, Niessen, WJ, Daemen, MJ, Hofstra, L: Additive value of semiautomated quantification of coronary artery disease using cardiac computed tomographic angiography to predict future acute coronary syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, 61: 2296-2305, 2013.
105. Kristensen, TS, Kofoed, KF, Kühl, JT, Nielsen, WB, Nielsen, MB, Kelbæk, H: Prognostic implications of nonobstructive coronary plaques in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: a multidetector computed tomography study. *Journal of the American College of Cardiology*, 58: 502-509, 2011.

## 7 LEBENSLAUF

### PERSONALIEN

Name und Vorname: Özdemir, Gökce Havva

Geburtsdatum: 02.08.1990

Geburtsort: Neuss

### SCHULISCHER WERDEGANG

2001–2010 Nelly-Sachs-Gymnasium, Neuss

25.06.2010 Abitur

### BERUFSAUSBILDUNG

2012-2014 Ausbildung zur Medizinischen Fachangestellten  
Berufsbildungszentrum Neuss, in der hausärztlichen  
Gemeinschaftspraxis Daum-Thoneick, Neuss

### UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS 2014/15 Beginn des Medizinstudiums  
an der Semmelweis Universität Budapest, Ungarn

29.08.2016 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)

WS 2016/17 Weiterführung des Medizinstudiums  
an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität  
Heidelberg

Herbst 2019 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)

voraussichtlich  
Herbst 2020 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M3)

## EIGENE PUBLIKATIONEN

- 03/2020                    Baumann, S, Hirt, M, Rott, C, **Özdemir, GH**, Tesche, C, Becher, T, Weiss, C, Hetjens, S, Akin, I, Schoenberg, SO, Borggrefe, M, Janssen, S, Overhoff, D, Lossnitzer, D: Comparison of Machine Learning Computed Tomography-Based Fractional Flow Reserve and Coronary CT Angiography-Derived Plaque Characteristics with Invasive Resting Full-Cycle Ratio. *Journal of clinical medicine*, 9, 2020.
- 01/2020                    Baumann, S, **Özdemir, GH**, Tesche, C, Schoepf, UJ, Golden, JW, Becher, T, Hirt, M, Weiss, C, Renker, M, Akin, I, Schoenberg, SO, Borggrefe, M, Haubenreisser, H, Lossnitzer, D, Overhoff, D: Coronary CT angiography derived plaque markers correlated with invasive instantaneous flow reserve for detecting hemodynamically significant coronary stenoses. *European journal of radiology*, 122: 108744, 2020.

## **8 DANKSAGUNG**

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med. Martin Borggrefe, dem Klinikdirektor der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim, bedanken, der mir diese Arbeit in seiner Klinik ermöglichte.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Baumann für die Möglichkeit einer Promotion in der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim und für die exzellenten Betreuung als Doktorvater bedanken.

Besonders danken möchte ich zudem Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Dirk Loßnitzer, der mich als Betreuer dieser Promotion jederzeit mit konstruktiven Anregungen sowie hilfreichen Ratschlägen zu meiner vollsten Zufriedenheit unterstützt hat.

Zudem danke ich Frau Prof. Dr. sc. hum. habil. Christel Weiß aus der Abteilung für Medizinische Statistik Biomathematik und Informationsverarbeitung der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg für ihre tatkräftige Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Studienergebnisse.