

Aus der
I. Medizinischen Universitätsklinik der Medizinischen Fakultät Mannheim
Abteilung für Kardiologie, Angiologie, Hämostaseologie
und internistische Intensivmedizin
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Daniel Dürschmied)

Detektion myokardialer Ischämie durch die maschinell-lernende
Computertomographie basierte Fraktionelle Flussreserve
im Vergleich zur Stress-Perfusions-Magnetresonanztomographie in
Patient*innen mit chronischem Koronarsyndrom

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

vorgelegt von
Selina Klenantz

aus
Schwetzingen
2025

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Prof. Dr. med. Dirk Loßnitzer

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
1 EINLEITUNG	3
1.1 Koronare Herzerkrankung	3
1.2 Diagnostisches Vorgehen bei Patient*innen mit Verdacht auf ein chronisches Koronarsyndrom	6
1.3 Kardiale Computertomographie	9
1.3.1 Technische Grundlagen und Fortschritte	9
1.3.2 Bedeutung der Computertomographie in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung	12
1.4 Stress-Perfusions-Magnetresonanztomographie	13
1.4.1 Technische Grundlagen und Fortschritte	13
1.4.2 Bedeutung der Stress-Perfusions-Magnetresonanztomographie in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung	16
1.5 Maschinell-lernende Computertomographie basierte Fraktionelle Fluss- reserve	17
1.6 Fragestellung	21
2 MATERIAL UND METHODEN	22
2.1 Studiendesign	22
2.2 Durchführung der Studie	24
2.2.1 Akquisition und Analyse der cCTA-Datensätze	24
2.2.2 Akquisition und Analyse der Stress-Perfusions-MRT-Datensätze	29
2.2.3 Kalkulation der CT-FFR _{ML} -Werte	35
2.2.4 Vergleich von Stress-Perfusions-MRT mit CT-FFR _{ML} Ergebnissen auf Gefäßebene	37
2.3 Statistische Auswertung	39

3	ERGEBNISSE	40
3.1	Studienpopulation	40
3.2	Klinische Ergebnisse	43
3.3	Diagnostische Genauigkeit der CT-FFR _{ML} und der cCTA in der Detektion Ischämie-induzierender Stenosen	44
3.4	Diagnostische Genauigkeit und Nutzen der CT-FFR _{ML} im klinischen Diagnosepfad	48
4	DISKUSSION	52
4.1	Studienpopulation und klinische Ergebnisse	54
4.2	Diagnostische Genauigkeit der CT-FFR _{ML} und der cCTA in der Detektion Ischämie-induzierender Stenosen	59
4.3	Diagnostische Genauigkeit und Nutzen der CT-FFR _{ML} im klinischen Diagnosepfad	63
4.4	cCTA und CT-FFR _{ML} im Vergleich zur Stress-Perfusions-MRT nach Aspekten der klinischen Anwendung	68
4.5	Limitationen	71
4.6	Schlussfolgerung	72
5	ZUSAMMENFASSUNG	73
6	LITERATURVERZEICHNIS	75
7	LEBENS LAUF	91
8	DANKSAGUNG	93

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACC/AHA	American College of Cardiology Foundation / American Heart Association
AUC	area under the receiver operator characteristics curve
CCS	chronisches Koronarsyndrom
cCTA	koronare Computertomographie-Angiographie
CFD	computergestütztes flussdynamisches Modell
CT	Computertomographie
CT-FFR	Computertomographie basierte Fraktionelle Flussreserve
CT-FFR _{CFD}	Computertomographie basierte Fraktionelle Flussreserve nach dem computergestützten flussdynamischen Modell
CT-FFR _{ML}	maschinell-lernende Computertomographie basierte Fraktionelle Flussreserve
DSCT	Dual-Source-Computertomographie
EBCT	Electron-Beam-Computertomographie
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
FFR	fraktionelle Flussreserve
ICA	invasive Koronarangiographie
KHK	koronare Herzerkrankung
LGE	Late-Gadolinium-Enhancement
MACE	major adverse cardiac events
MAPSE	Mitral Annular Plane Systolic Excursion
MS-CT	Mehrschicht-Computertomographie
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NPV	negativ prädiktiver Wert

PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PPV	positiv prädiktiver Wert
PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie
RCA	rechte Koronararterie
RCX	Ramus circumflexus
RIVA	Ramus interventricularis anterior
SCCT	Society of Cardiovascular Computed Tomography
SCMR	Society for Cardiovascular Magnetic Resonance
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomographie
Stress-Perfusions-MRT	Stress-Perfusions-Magnetresonanztomographie
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
True-FISP	fast imaging with steady-state precession

1 EINLEITUNG

1.1 Koronare Herzerkrankung

Dank Jahrzehnte langer Forschung zu Entstehung, Diagnostik und Therapie können wir seit einigen Jahren allmählich einen Rückgang der Mortalität durch kardiovaskuläre Erkrankungen in Europa verzeichnen. ¹ Auch der Anteil der Herz-Kreislauf-Erkrankungen an allen Todesursachen ist in Deutschland zurückgegangen. War 2012 noch in 40,2 % aller Verstorbenen die Herz-Kreislauf-Erkrankung für den Tod ursächlich, starben 2022 nur noch 33,6 % an solchen Erkrankungen. ² Dabei ist zu beachten, dass sich dieser Trend auch außerhalb der durch Covid-19 belasteten Jahrgänge reproduzieren lässt. ³ Dennoch besteht weiterhin hoher Handlungsbedarf. Denn ungeachtet des anteilmäßigen Rückgangs konnten 2022 genauso wie in den Jahren zuvor 5 der 10 häufigsten Todesursachen dem Bereich der Herz-Kreislauf-Erkrankungen zugeordnet werden. Die meistbenannte Einzeldiagnose bleibt dabei die chronisch ischämische Herzerkrankung, gefolgt von akuten Myokardinfarkten. ² Diesen beiden Todesursachen liegt in der deutlichen Mehrheit der Fälle die koronare Herzerkrankung (KHK) ursächlich zu Grunde.

Die KHK ist ein pathologischer Prozess, der durch die Ansammlung atherosklerotischen Materials in den Wänden der Koronargefäße angetrieben wird. ⁴ Resultierend aus der Framingham-Herz-Studie und folgenden großen Forschungsprojekten sind die Hauptrisikofaktoren zur Entstehung einer KHK eine arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, Diabetes, Hypercholesterinämie, Adipositas und Genetik weitläufig bekannt. ^{5,6} In Abhängigkeit dieser Risikofaktoren, gepaart mit dem Lebensstil und therapeutischem Vorgehen, kommt es bezüglich Größe, Architektur und Zusammensetzung beständig zu Veränderungen der atherosklerotischen Plaques und somit auch zu Veränderungen der KHK sowie ihrer klinischen Präsentation. Um dieser Erkenntnis über die Dynamik der Erkrankung Rechnung zu tragen, wurde in den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) seit 2019 eine Anpassung der Nomenklatur vorgenommen. Die Begriffe stabile und instabile KHK wurden zugunsten der Differenzierung zwischen chronischem und akutem Koronarsyndrom verlassen. Seit 2024 werden zudem zur Bestimmung der Vortestwahrscheinlichkeit nicht nur die Risikofaktoren, sondern auch die klinische Symptomatik berücksichtigt. ^{4,7-9}

Pathophysiologisch präsentiert sich das chronische Koronarsyndrom (CCS) häufig als fortschreitende Stenosierung des Gefäßlumens, die irgendwann in einer hämodynamisch relevanten Minderperfusion des nachgeschalteten Myokards mündet. Daneben können auch pathologische Veränderungen des mikrovaskulären Kompartiments oder der Gefäßfunktion zu einer Minderperfusion führen. Diese Minderperfusion induziert ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Verbrauch der Kardiomyozyten und führt somit zu einer Myokardischämie. Jedoch kann auch jedes nur langsam fortschreitende chronische Koronarsyndrom aufgrund einer Plaqueruptur oder Arrosion einer initial nicht stenosierenden Plaque instabil und zu einem akuten Koronarsyndrom werden.⁹

Bei beiden Verlaufsformen stellt die Angina pectoris das häufigste klinische Korrelat dar und ist traditionsgemäß durch folgende Charakteristika definiert: Es handelt sich um einschnürende retrosternale Beschwerden oder Beschwerden im Bereich von Nacken, Kiefer, Schulter oder Arm, die durch körperliche Anstrengung ausgelöst und durch Ruhe sowie Nitrate gebessert werden. Während für die typische Angina pectoris definitionsgemäß alle Charakteristika erfüllt sein müssen, treffen auf die atypische Angina pectoris beziehungsweise auf den nicht anginösen Brustschmerz nur zwei beziehungsweise keine dieser Merkmale zu. Neuere Studien zeigen jedoch, dass sich Frauen mit CCS und ähnlich auch Männer weniger mit der Klinik einer typischen Angina pectoris, als mit atypischer Klinik oder asymptomatisch präsentieren.⁹

Die Einteilung in akutes und chronisches Koronarsyndrom spiegelt sich bezüglich der Symptomatik am ehesten in der Differenzierung zwischen stabiler und instabiler Angina pectoris wider. Letztere gehört heutzutage als eigene Krankheitsentität zum übergeordneten akuten Koronarsyndrom und ist im Gegensatz zur stabilen Angina pectoris unter anderem durch neu aufgetretene anhaltende Beschwerden bei Ruhe oder minimaler Belastung gekennzeichnet.^{10,11}

Auch das therapeutische Vorgehen unterscheidet sich grundlegend zwischen akutem und chronischem Koronarsyndrom. Über die klaren Algorithmen zur medikamentösen Therapie hinaus bekommen Patient*innen mit einer persistierenden ST-Strecken-Hebung im Elektrokardiogramm (EKG) und Beginn der Ischämiesymptomatik vor unter 12 h gemäß der ESC-Leitlinien eine Ia-Empfehlung für die primäre Revaskularisation mittels invasiver Koronarangiographie.¹² Eine konservative Therapiestrategie wird auch beim akuten Koronarsyndrom ohne persistierende ST-Strecken-Hebung nur in einer kleineren Subgruppe der Patient*innen (bestehend aus Patient*innen ohne

Hochrisiko-Faktoren und ohne Verdacht auf instabile Angina pectoris) gewählt.¹² Im Gegensatz hierzu wird gemäß der aktuellen ESC-Leitlinien im Falle eines CCS die Koronarangiographie als invasive Diagnostik nur angestrebt, sofern eine hohe klinische Vortestwahrscheinlichkeit, schwere therapierefraktäre Symptome, Symptome bei niedriger körperlicher Anstrengung und und/oder ein pathologisches Ergebnis in der nicht-invasiven Diagnostik vorliegen. Anderweitig soll primär eine nicht-invasive Diagnostik oder keine weiterführende Abklärung erfolgen.⁹ Trotz dieser nicht-invasiven diagnostischen Bemühungen blieben 2016 in Deutschland noch 52 % aller diagnostischen Herzkatheteruntersuchung ohne anschließende interventionelle oder chirurgische Revaskularisierung. Dies verdeutlicht weiterhin die Notwendigkeit zur Optimierung der präinvasiven Diagnostik bei Verdacht auf chronisches Koronarsyndrom.¹³

1.2 Diagnostisches Vorgehen bei Patient*innen mit Verdacht auf ein chronisches Koronarsyndrom

Im Vergleich der ESC-Leitlinie von 2013 zu 2024 hat besonders das diagnostische Vorgehen bei Patient*innen mit Verdacht auf ein CCS eine drastische Entwicklung durchlaufen (**Abbildung 1**). Nicht zuletzt hat die durch mehrfache Studien belegte Senkung der zuvor angenommenen hohen Prävalenz einer obstruktiven KHK bei Verdacht auf CCS auf ein Drittel des vorigen Wertes maßgeblich dazu beigetragen. Die daraus resultierende Anpassung der Vortestwahrscheinlichkeiten führte zu einem starken Anstieg an Patient*innen, die keine weitere Diagnostik erhalten sollen und zu einer Neueinschätzung in der Wahl diagnostischer Mittel bei allen anderen Patient*innen. ^{4,7-9,14,15}

Unverändert zu der ESC-Leitlinie von 2013 ist der erste diagnostische Schritt zur Einschätzung von Patient*innen mit Verdacht auf eine KHK eine sorgfältige Anamnese unter Berücksichtigung einer möglichen Angina pectoris Symptomatik und eine körperliche Untersuchung. Im Hinblick auf Komorbiditäten und Lebensqualität wird hierbei auch entschieden, ob Patient*innen von einer invasiven Therapie nicht mehr profitieren würden und damit eine weitere Diagnostik überflüssig wäre. Die darauffolgenden Basisuntersuchungen aus Laboruntersuchung, 12-Kanal-EKG, Echokardiographie und eventuell Röntgen-Thorax-Untersuchung dienen dem Ausschluss von Differenzialdiagnosen und der Erhebung von Risikofaktoren. Da die diagnostische Aussagekraft der folgenden Testverfahren maßgeblich von der Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer obstruktiven KHK abhängt, soll diese vor weiteren Überlegungen zu Ausmaß und Wahl des diagnostischen Verfahrens erhoben werden. ^{4,9,16} Hierfür stehen den Untersuchenden zum Beispiel das aktuelle Diamond-Forrester-Modell, erweitert um das Symptom Dyspnoe und angepasst an die aktuellen Prävalenzen, zur Verfügung. ^{4,9,14,15,17} Laut aktueller Studienlage stellt die Kombination aus einem Risikofaktor-gewichteten klinischen Scoring und dem Calciumscore im CT die effektivste Methode zur Einschätzung der Vortestwahrscheinlichkeit dar. ^{9,18}

Präsentiert sich eine Person mit typischer therapierefraktärer Klinik und hoher Vortestwahrscheinlichkeit für eine KHK, kann eine direkte invasive Koronarangiographie (ICA) als diagnostisches Mittel auch bei Verdacht auf CCS in Erwägung gezogen werden. Allen weiteren Patient*innen mit Verdacht auf CCS und

einer Vortestwahrscheinlichkeit >5% wird von der ESC die Empfehlung für die nicht-invasive Diagnostik erteilt. Die Auswahl des geeigneten nicht-invasiven Testverfahrens ist neben der passenden Vortestwahrscheinlichkeit, von Patientencharakteristika, der Verfügbarkeit und der lokalen Expertise abhängig. ^{4,9}

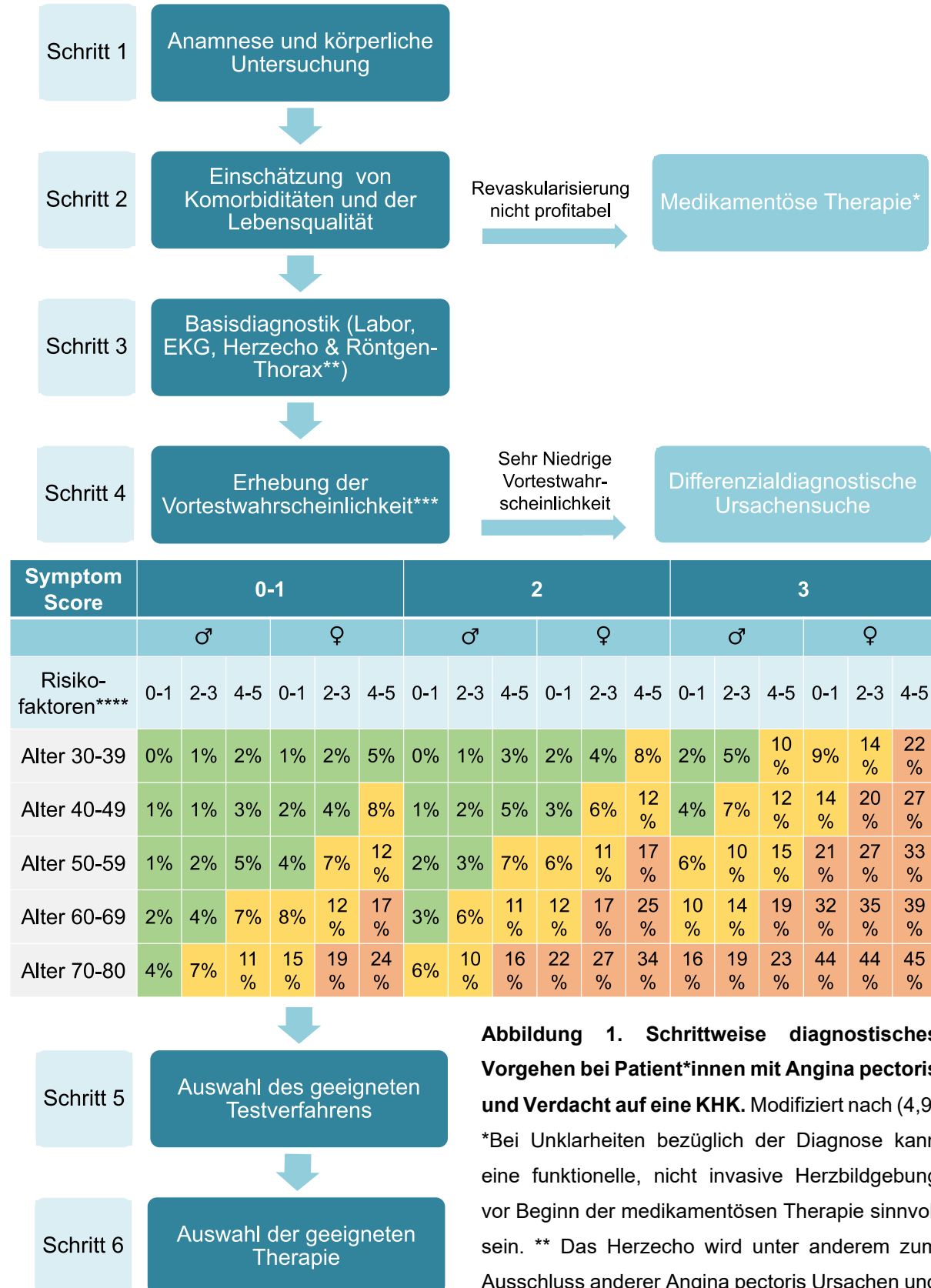


Abbildung 1. Schrittweise diagnostisches Vorgehen bei Patient*innen mit Angina pectoris und Verdacht auf eine KHK. Modifiziert nach (4,9)
 *Bei Unklarheiten bezüglich der Diagnose kann eine funktionelle, nicht invasive Herzbildgebung vor Beginn der medikamentösen Therapie sinnvoll sein. ** Das Herzecho wird unter anderem zum Ausschluss anderer Angina pectoris Ursachen und

zur Risikostratifizierung durchgeführt. Eine Thorax-Röntgenuntersuchung wird Patient*innen mit atypischer Angina, mit Zeichen einer Herzinsuffizienz oder Verdacht einer pulmonalen Erkrankung empfohlen. *** Die Einschätzung der Vortestwahrscheinlichkeit von symptomatischen Patient*innen für eine obstruktive koronare Herzerkrankung basiert auf einem Risikofaktor- gewichteten klinischen Modell, das die Patient*innen nach Art der Symptome (typische Angina Pectoris = 3 Punkte, atypische Angina Pectoris = 2 Punkte nicht-anginöser Brustschmerz = 0-1 Punkt, Dyspnoe = 2 Punkte), Anzahl der Risikofaktoren, Alter und Geschlecht klassifiziert. Die rot hinterlegte Patientengruppe weist eine Vortestwahrscheinlichkeit von >15 % auf und soll hinsichtlich einer KHK weiter diagnostisch abgeklärt werden. Die gelb gekennzeichnete Gruppe entspricht einer geschätzten Vortestwahrscheinlichkeit zwischen 5 % und 15 %. Bei allen weiteren Patient*innen der grün hinterlegten Patientengruppe (≤ 5 % Vortestwahrscheinlichkeit) soll ein Verzicht auf weitere Diagnostik bezüglich einer KHK erwogen werden. **** Als Risikofaktoren gelten positive Familienanamnese, Rauchen, Dyslipidämie, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus. EKG: Elektrokardiogramm; KHK: Koronare Herzerkrankung.

In den letzten Jahren hat sich hierfür besonders die koronare Computertomographie-Angiographie (cCTA) als Mittel der Wahl insbesondere bei Patient*innen niedriger bis intermediärer Vortestwahrscheinlichkeit etabliert. ^{19,20} Karlsberg et al. konnten zeigen, dass unter Nutzung der cCTA sowohl die absolute Anzahl durchgeführter ICAs sinkt als auch der Anteil der ICAs, die keine perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) zur Folge haben. ²¹ Dennoch lässt die aktuelle Evidenz auf eine Überlegenheit der Bestimmung der hämodynamischen Relevanz gegenüber der morphologischen Ausprägung einer Stenose als entscheidender Faktor für oder gegen eine Revaskularisierung schließen. ²² Sowohl die FAME-Studie als auch die DEFER-Studie konnten einen Anstieg in der Mortalität oder zumindest keinen prognostischen Vorteil der PTCA für Patient*innen ohne hämodynamisch signifikante Stenose feststellen. ²³⁻²⁵ Wenngleich die ISCHEMIA-Studie von 2020 keine Evidenz einer Ischämie-abhängigen PTCA-Strategie im Gegensatz zur alleinigen medikamentösen Therapie hinsichtlich eines reduzierten Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse oder Tod erbringen konnte, so ergab sich zumindest eine Verbesserung der Angina pectoris Symptomatik. Die FAME-2-Studie hingegen wies ebendiese Endpunktverbesserung in der fraktionellen Flussreserve (FFR) geleiteten PTCA-Therapie gegenüber der optimalen medikamentösen Therapie nach. ²⁶⁻²⁸ Als Konsequenz dieser Studienlage reagierte die ESC seit 2019 mit der Empfehlung weiterer funktioneller Bildgebung zur Darstellung myokardialer Ischämie, sofern die hämodynamische Relevanz der KHK in der cCTA unklar bleibt. ^{4,9} Um dieser Anforderung nachzukommen, stehen heutzutage eine Reihe verschiedener funktioneller Bildgebungsmöglichkeiten zur Verfügung, die jede für sich verschiedene Vor- und Nachteile aufweisen. Die Single-Photon-

Emissions-Computertomographie (SPECT) wird in der Klinik am häufigsten eingesetzt, wohingegen die teurere und seltener verfügbare Positronen-Emissions-Tomographie (PET) den Referenzstandard in der Quantifizierung der myokardialen Perfusion darstellt. Die Stress-Perfusions-Magnetresonanztomographie (Stress-Perfusions-MRT) kommt genauso wie die Echokardiographie ohne ionisierende Strahlung aus und liefert neben der Perfusionsdiagnostik noch weitere Informationen über mögliche kardiale Pathologien.²⁹ In Metaanalysen zur diagnostischen Genauigkeit der genannten funktionellen Bildgebungsverfahren gegenüber der invasiven FFR als Referenzstandard schneidet die Stress-Perfusions-MRT zusammen mit der PET am besten ab. Die cCTA sowie die ICA weisen als morphologisch basierte diagnostische Methoden in diesem Vergleich die niedrigsten Werte für die Spezifität auf.^{16,30-32}

Trotz der großen Auswahl nicht-invasiver Testverfahren existiert jedoch bisher noch keine einzelne klinisch angewandte Methode, die akkurate morphologische sowie funktionelle Informationen zum CCS vereint.²² Diese Lücke in der kardialen Bildgebung könnte durch die klinische Etablierung der neuartigen maschinell-lernenden Computertomographie basierten Fraktionellen Flussreserve (CT-FFR_{ML}) geschlossen werden.

1.3 Kardiale Computertomographie

1.3.1 Technische Grundlagen und Fortschritte

Voraussetzung für die Entwicklung der CT-FFR_{ML} waren zahlreiche Fortschritte in der Technik der kardialen Computertomographie. Die computertomographische Untersuchung des Herzens und besonders der Koronararterien stellt aufgrund des hohen technischen Anforderungsprofils die größte Herausforderung an die computertomographische Diagnostik und eine der wichtigsten treibenden Kräfte für ihren technischen Fortschritt dar. Zur detaillierten Darstellung der nur wenige Millimeter messenden Koronararterien mit deren noch kleineren Pathologien im bewegten Herzen benötigt es eine besonders hohe räumliche und zeitliche Auflösung sowie eine Phasenkonsistenz durch EKG-Triggerung. Zusätzlich sollte dies bei möglichst geringer Untersuchungszeit und somit Strahlenbelastung erfolgen.³³

Der erste Computertomograph wurde 1971 von Godfrey Hounsfield erfunden und basierte damals sowie heute auf der Röntgentechnik. Der Kern des CT-Gerätes bildet die Gantry, welche aus einer Röntgenröhre und dem gegenüberliegenden Detektor

besteht und unter Tischvorschub um die Patient*innen rotiert. Die dadurch erzeugten Absorptionsprofile folgen dem Lambert-Beerschen-Gesetz (die Schwächung der Röntgenstrahlung ist abhängig von Dicke, Dichte und Zusammensetzung der durchstrahlten Gewebe) und werden Computer-basiert zu dreidimensional angeordneten Schnittbildern rekonstruiert.

Der Grundstein zur computertomographischen Untersuchung einer KHK wurde mit der Erfindung der Electron-Beam-CT (EBCT) und der EKG-Synchronisation gelegt, die zunächst in der Calcium Scoring Untersuchung Anwendung fanden.^{34,35} Mit der Einführung einer verlässlichen Methode durch Agatston fand das Calcium Scoring Einzug in die klinische Diagnostik.³⁶ Mit der EBCT sind in den 90ern auch die ersten Studien zur cCTA mit stark eingeschränkter Bildqualität durchgeführt worden, bevor die Erfindung der Mehrschicht-CT (MS-CT) die EBCT langsam ablöste.^{37,38}

Durch die steigende Anzahl der simultan messenden, parallel angeordneten Detektorschichten der MS-CT von zunächst zwei auf heutzutage bis zu 320 Zeilen konnte die Schichtdicke und damit die räumliche Auflösung von 3 mm mit der EBCT auf unter 0,5 mm durch die MS-CT verbessert werden.^{33,39}

Eine hohe zeitliche Auflösung, welche für scharfe Bilder des schlagenden Herzens unabdingbar ist, wird durch eine kurze Aufnahmezeit des CT-Bildes und damit vorwiegend durch eine kurze Rotationszeit der Gantry um die Patient*innen erreicht. Aufgrund der gleichzeitigen Aufnahme mehrerer Schichten pro Umdrehung in einer helikalen Bewegung der Gantry um die Patient*innen ermöglicht die Spiral-MS-CT die Aufnahme des gesamten Herzens in einem einzigen angehaltenen Atemzug oder sogar Herzschlag in hoher zeitlicher Auflösung.^{40,41} Scanzeit und zeitliche Auflösung können außerdem durch das heutzutage weit verbreitete retrospektive EKG-Gating verbessert werden. Durch die Erfassung des gesamten Herzzyklus können hierbei retrospektiv diejenigen Phasen ausgewählt werden, bei denen am wenigsten Bewegungsartefakte auftreten, damit besonders bei Arrhythmien und hoher Herzfrequenz bessere Bildqualitäten erzielt werden können.^{42,43} Im Vergleich zur prospektiven EKG-Triggerung, mit der Aufnahmen nur an definierten zeitlichen Abständen zur R-Zacke des EKGs angefertigt werden, erfolgt der retrospektive Ansatz auf Kosten höherer Strahlendosen.^{44,45} Eine weitere Methode, strahlungsarm hohen Herzfrequenzen zu entgegenen und ausreichende Bildqualität zu gewährleisten, ist die Senkung der Herzfrequenz auf ≤ 65 Schläge pro Minute durch die Verabreichung von Betablockern oder Calciumantagonisten vor der Untersuchung.^{45,46}

Trotz all dieser technischen und prozeduralen Errungenschaften ist die zeitliche Auflösung der MS-CTs durch die enormen Zentrifugalkräfte, die mit einer beschleunigten Gantryrotation einhergehen, bei 135-175 ms begrenzt.

Dem 2005 eingeführten neuen Hardwarekonzept der Dual-Source-CT (DSCT) gelingt mit Hilfe zweier um etwa 90° versetzten Detektorsysteme eine zeitliche Auflösung, die dem Viertel einer Gantry-Rotationszeit entspricht, ohne eine schnellere Rotation zu erfordern. Die aktuelle dritte Generation erreicht dabei Werte von bis zu 50-100 ms, die der scharfen Ablichtung der in Bewegung 20-110 mm/s schnellen Koronararterien und der zeitlichen Auflösung einer ICA von 25 ms weitaus näher kommt^{33,45} Zahlreiche Studien konnten bisher das Potenzial der DSCT, verlässliche cCTA Aufnahmen weitestgehend unabhängig von Herzfrequenz, Arrhythmien oder dem Einsatz von Betablockern zu liefern, zeigen.⁴⁷⁻⁵⁰ Darüber hinaus führt die Kombination aus hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung zu einem reduzierten Blooming-Effekt und damit zu weniger Überschätzungen des Stenosegrads von kalzifizierten Plaques. Dem Blooming-Effekt liegt eine Vergrößerungswirkung stark strahlungsabschwächender Strukturen wie verkalkte Plaques oder Stents mitunter durch Bewegungsunschärfe zugrunde.⁵¹ Eine hohe Calciumlast bleibt nach aktueller Studienlage jedoch weiterhin eine Herausforderung für die diagnostische Genauigkeit der DSCT.⁵²⁻⁵⁴

Dieser Aufgabe nimmt sich der 2021 eingeführte neueste Fortschritt in der computertomographischen Hardware, die photonenzählende CT, durch eine herausragende räumliche Auflösung an. Die auf einem Halbleitermaterial beruhende neue Detektortechnik misst die Energie der einzelnen Röntgenquanten durch eine direkte Umwandlung in ein elektrisches Signal und bietet dadurch eine reduzierte Schichtdicke von 0,2 mm.^{55,56} Schon die DSCT der dritten Generation konnte durch einige technische Fortschritte in Hardware, Software und dem Scanning Protokoll die Strahlendosis in wenigen Patient*innen auf unter 0,1 mSv reduzieren, doch der photonenzählenden CT gelingt eine durchschnittlich niedrigere Strahlenbelastung.^{57,58} Somit kann diese neue CT-Technologie mehr Menschen Zugang zur CT-Bildgebung mit aussagekräftigeren und strahlenärmeren Ergebnissen verschaffen und wird so die Bedeutung der CT in der Diagnostik der KHK in Zukunft stark beeinflussen.⁵⁹

1.3.2 Bedeutung der Computertomographie in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung

Die technischen Fortschritte und Studien der letzten Jahrzehnte legitimierten ein Upgrading der Leitlinienempfehlungen für die CT in der Diagnostik der KHK und beförderten sie damit an die Spitze der nicht-invasiven Bildgebungsmöglichkeiten. Die ESC-Leitlinie von 2024 empfiehlt die cCTA als präferierten initialen Test für Patient*innen niedriger Vortestwahrscheinlichkeit für eine KHK.⁹ Das National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) macht keine Einschränkungen zur Vortestwahrscheinlichkeit und erteilt die Indikation für eine cCTA mit einem mindestens 64-zeiligen MS-CT für alle Patient*innen mit typischen oder atypischen Angina pectoris Beschwerden.⁶⁰

Die zugrundeliegende Studienlage zeigt eine hohe diagnostische Genauigkeit der cCTA in der Detektion und besonders im Ausschluss einer obstruktiver KHK im Vergleich zur ICA.^{16,61} Im Gegensatz zum Goldstandard der ICA bietet die cCTA außerdem die Möglichkeit, eine Atherosklerose hinsichtlich ihrer Ausdehnung, Plaquezusammensetzung und Instabilitätsmarker einzuschätzen. In Bezug hierzu kann einer cCTA-Untersuchung auch ein Kontrastmittel-freies Calcium Scoring vorausgehen. Dieses dient im Falle sehr niedriger Werte als Prognosefaktor für das Fehlen einer KHK, für ein reduziertes Risiko, kardiovaskuläre Ereignisse zu erleiden und für eine reduzierte Mortalität innerhalb der nächsten 15 Jahre.⁶²⁻⁶⁴

Im Hinblick auf die klinische Effektivität der cCTA wurden 2015 und 2016 die SCOT-HEART- und die PROMISE-Studie durchgeführt. In PROMISE wurde eine cCTA-basierte diagnostische Strategie mit funktionellen Tests hinsichtlich des Auftretens major adverse cardiac events (MACE) untersucht. Zwar konnten hierbei keine signifikanten Endpunktunterschiede festgestellt werden, doch konnte eine unpathologische cCTA Untersuchung im Gegensatz zu normalen funktionellen Tests das Auftreten von MACE für mindestens zwei Jahre nahezu ausschließen.^{65,66} SCOT-HEART konnte wiederum in der cCTA-basierten Gruppe eine anhaltende signifikante Reduktion an MACE im Vergleich zur Standardtherapie feststellen.^{67,68}

Dennoch weist die cCTA Schwächen in Bezug auf ihre Spezifität und den positiven Vorhersagewert auf, die zu einer Überschätzung des Stenosegrades im Vergleich zur ICA führen.^{61,69} Ursache dieser Schwachstelle ist unter anderem der Blooming-Effekt, der besonders bei einer hohen Calciumlast zu tragen kommt.⁷⁰ Da die cCTA eine morphologisch basierte Untersuchungstechnik ist, wird die diagnostische

Ungenauigkeit in der Prädiktion der hämodynamischen Relevanz einer Stenose im Vergleich zum Referenzstandard der FFR noch verstärkt.^{30,71,72} Deshalb wurden in den letzten Jahren intensiv Methoden untersucht, mit denen diese Einschränkung überwunden werden soll und die CT als einzige nicht-invasive anatomische Bildgebung befähigt, auch funktionelle Informationen zu Koronarstenosen zu liefern. Die myokardiale CT-Perfusion zum einen nutzt repetitive Bildaufnahmen nach Kontrastmittelgabe, um unter medikamentöser Vasodilatation minderperfundierte Myokardbereiche sichtbar zu machen und zeigt dabei gute Korrelationen zur invasiven FFR.^{73,74} Gegenstand dieser Studie ist die CT-FFR_{ML} als weiterer innovativer Ansatz, die diagnostischen Fähigkeiten der cCTA zu erweitern.

1.4 Stress-Perfusions-Magnetresonanztomographie

1.4.1 Technische Grundlagen und Fortschritte

Verglichen mit anderen Bildgebungstechniken vereint die Magnetresonanztomographie Strahlungsfreiheit mit einer einzigartigen dreidimensionalen Gewebekonstrastierung, die die Verleihung von über 7 Nobelpreisen für ihre Erforschung rechtfertigt. Diese Eigenschaften und konkreter die gute räumliche Auflösung mit klarer Abgrenzbarkeit der kardialen Wandabschnitte voneinander bevorteilen die Stress-Perfusions-MRT als jüngste funktionelle Bildgebungstechnik gegenüber ihren Vorgängern.⁷⁵

Die magnetischen Eigenschaften von Wasserstoffkernen bilden die physikalische Grundlage der MRT. Während einer MRT-Untersuchung werden die Patient*innen in einem starken Magnetfeld gelagert, an dessen Feldlinien sich die Wasserstoffkerne ausrichten. Wird nun über einen Hochfrequenzsender eine charakteristische Radiofrequenz, die Larmofrequenz, eingestrahlt, so richten sich die Kerne gegen das Magnetfeld aus. Beim Zurückkehren in die Ausgangsposition emittieren sie schwache Radiofrequenzsignale, die von Empfängerspulen erkannt werden. Die dabei gemessenen T1- und T2-Relaxationszeiten sind Konstanten, die gewebeabhängig sind und die Bildkontrastierung verbessern. Im K-Raum sind nun alle Informationen zur Protonendichte sowie ihre komplexe Weise, im Magnetfeld zu schwingen, samt der Ortskodierung gespeichert und werden mittels Fourier-Transformation in zweidimensionale Schnittbilder umgesetzt.^{76,77}

Die Entdeckung der nuklearen Magnetresonanz wurde zeitgleich und unabhängig voneinander durch die beiden Wissenschaftler Felix Bloch aus Stanford und Edwin Purcell aus Harvard 1946 gemacht. Erst ungefähr 30 Jahre später wurde das Interesse der medizinischen Gemeinschaft mit der Veröffentlichung der ersten Magnetresonanz-Aufnahme in der Fachzeitschrift Nature geweckt.⁷⁸ Damit die Kardio-MRT ihr Potenzial entfalten konnte, waren ähnlich der cCTA-Entwicklung ein EKG-Gating und eine schnellere Bildakquisition notwendig, um die Herausforderung des schlagenden Herzens zu überwinden. Mit der Erfindung der Fast-Low-Angle-Shot-Bildgebung oder der Echo-Planar-Bildgebung, einer besonders schnellen Messfrequenz, konnte eine zeitliche Auflösung von bis zu 40 ms erreicht werden.⁷⁹ Zum anderen benötigte es den Einsatz von Kontrastmittel, das durch seine paramagnetischen Eigenschaften an den Orten hoher Konzentration die Relaxationszeiten verkürzt und damit die Aussagekraft der Aufnahmen verbessert. Dank des Kontrastmittels wurde auch ein Zusammenhang zwischen infarzierten Arealen und veränderten T1- beziehungsweise T2-Werten und damit das Late-Gadolinium-Enhancement (LGE) entdeckt.⁷⁵ Das verzögerte Auswaschen des Kontrastmittels beim LGE in avitalen Gebieten beruht auf den beiden Tatsachen, dass sich das Gadolinium Chelat nur extrazellulär aufhalten kann und sich dieser Extrazellularraum in akutem oder chronischem Infarktgebiet durch Zellzerstörung oder bindegewebigen Ersatz vergrößert.⁸⁰

In den frühen 1990er Jahren wurden auch die ersten erfolgreichen First-pass-Perfusions-Studien in Ruhe und unter medikamentösem Stress durchgeführt.^{81,82} Ziel einer solchen Stress-Perfusions-MRT ist es, eine Sequenz von Aufnahmen zu erzeugen, die das Einfluten des Kontrastmittels in das Myokard darstellt und dabei mögliche Durchblutungsstörungen in ischämischen Bereichen nachweisen kann. Das Stressagent fungiert dabei als Vasodilatator der Koronararterien. Da Gefäße distal einer hämodynamisch relevanten Stenose durch Autoregulationsmechanismen schon vor Stressapplikation dilatiert sind, kommt es danach konsekutiv zu einer Umverteilung des Blutflusses von stenosierten zu gesunden Koronararterien. Dieser als Steal-Phänomen bezeichnete Effekt führt zu einer Minderperfusion und damit Ischämieinduktion in den von stenosierten Gefäßen versorgten Myokardbereichen, die entweder durch ein verspätetes Kontrastmitteleinfluten oder durch Wandbewegungsstörungen sichtbar werden. Diese sollten zur Differenzierung zwischen potenziell behandelbarer Ischämie und fixiertem vernarbtem Gewebe im Kontext zu Ruhe-Perfusions- und LGE-Aufnahmen gesetzt werden.^{83,84}

Der A2-Rezeptor-Stimulator Adenosin ist aufgrund seiner kurzen Wirkdauer und gutem Nebenwirkungsprofil das heutzutage häufigste genutzte Stressagent. Neueste Daten legen jedoch eine höhere Untersuchungssicherheit und Toleranz bei der Anwendung von Regadenoson durch seine höhere Rezeptorspezifität nahe.^{85,86} Das Sympathikomimetikum Dobutamin ist ein seit langem bekanntes Stresspharmakon, das durch Induktion von Wandbewegungsstörungen dem Adenosin in der Erfassung von stressinduzierten Perfusionsdefiziten ebenbürtig ist. Aufgrund höherer Nebenwirkungsraten und geringerer Patiententoleranz stellt es vor allem bei Kontraindikationen gegen Vasodilatoren eine Alternative dar.^{87,88}

Neben Anpassungen in der Stressmedikation kam es in den letzten drei Jahrzehnten zu einigen weiteren technischen Entwicklungen, die sowohl Hardware, Bildanalysetechniken als auch neue Pulssequenzen betreffen und die klinische Relevanz der Stress-Perfusions-MRT steigerten.

Mit der Anwendung der Steady-state-free-precession-Sequenz konnten ein höheres Kontrast-Rausch-Verhältnis und eine höhere zeitliche Auflösung erreicht werden. In Kombination mit paralleler Bildakquisition, einer Technik, die auf mehrfachen simultan messenden Empfängerspulen beruht, können bis zu 50 Phasen pro Herzzyklus während 6-sekündiger Atempause erzeugt werden. Jedoch ist die Steady-state-free-precession -Sequenz bei steigender Magnetfeldstärke besonders anfällig für Suszeptibilitätsartefakte (Artefakte durch Magnetfeldinhomogenitäten aufgrund von magnetischen Eigenschaften von Stoffen).⁸⁹⁻⁹² Der Vorteil von 3-Tesla gegenüber 1,5-Tesla-Geräten ist andererseits ein Anstieg des Signal-Rausch-Verhältnisses um 109 %, der trotz höheren Artefakt-Rausch-Verhältnisses nach aktueller Studienlage zu einer verbesserten diagnostischen Genauigkeit in der Detektion obstruktiver Stenosen, verglichen mit der ICA, führt.⁹³⁻⁹⁵

Artefakte, insbesondere das Dark-Rim-Artefakt, können die visuelle Einschätzung der Stress-Perfusions-MRT Aufnahmen erschweren und stellen besonders für deren Quantifizierung weiterhin eine Herausforderung dar. Die verschiedenen Techniken zur Quantifizierung der myokardialen Perfusion sind Gegenstand heutiger Forschung. Durch den Mangel an multizentrischen prospektiven Studien und fehlenden Konsens über die effektivste Methode ist deren klinische Umsetzung noch wenig fortgeschritten, doch birgt sie in Zukunft das Potenzial einer schnelleren, einfacheren und untersucherunabhängigen Bildauswertung.⁹⁶

Eine weitere aufkommende Modalität mit vielversprechenden Studienergebnissen stellt die Strain-Bildgebung dar. Sie misst Kontrastmittel-unabhängig die Deformierung des Myokards während eines Herzzyklus und kann dabei unter vasodilatativem Stress als unabhängiger Prädiktor für MACE in Patient*innen mit KHK agieren.⁹⁷ Darüber hinaus gibt es noch einige weitere in Studien befindliche technische Fortschritte, wie die Anwendung künstlicher Intelligenz oder medikationsfreie Stressprotokolle, die die Chance haben, die klinische Bedeutung der Stress-Perfusions-MRT in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung in Zukunft nachhaltig zu beeinflussen.⁹⁸⁻¹⁰¹

1.4.2 Bedeutung der Stress-Perfusions-Magnetresonanztomographie in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung

Aktuelle Leitlinien räumen funktioneller Bildgebung und darunter auch der Stress-Perfusions-MRT maßgebliche Bedeutung in der Diagnostik der koronaren Herzkrankheit ein. Die ESC sowie NICE empfehlen deren Einsatz, sobald die cCTA als initiales Diagnostikum eine KHK unklarer hämodynamischer Relevanz oder Aufnahmen geringer diagnostischer Qualität zeigt. Die ESC, ähnlich der American College of Cardiology Foundation und der American Heart Association (ACC/AHA), erteilt darüber hinaus der funktionellen Bildgebung die Empfehlung zum initialen nicht-invasiven Test für Patient*innen mit intermediärer und hoher Vortestwahrscheinlichkeit für eine KHK oder bereits nachgewiesener KHK.^{4,9,60,102}

Die SPECT stellte historisch betrachtet den Goldstandard der myokardialen Perfusionsdiagnostik dar und ist bis heute die am häufigsten angewendete funktionelle Bildgebung. Gleichsam einiger anderer Studien verglichen die beiden großen prospektiven Studien MR-IMPACT und CE-MARC die diagnostische Genauigkeit der Stress-Perfusions-MRT mit der SPECT und ICA. Während die MR-IMPACT-Studie bei übereinstimmender diagnostischer Performance die Stress-Perfusions-MRT als wertvolle Alternative zur SPECT postulierte, so konnte die CE-MARC-Studie eine klare Verbesserung der Area under the receiver operator characteristics curve (AUC) also der diagnostischen Genauigkeit der Stress-Perfusions-MRT gegenüber der SPECT vorweisen.^{103,104}

Unter Nutzung der ICA als Referenzstandard schneidet die Stress-Perfusions-MRT zwar mit hoher diagnostischer Genauigkeit ab, jedoch erreicht sie vor allem in Bezug auf die Spezifität mit der invasiven FFR als Referenzstandard höhere Werte.

Ursächlich hierfür ist die Anzahl falsch positiver Ergebnisse durch die ICA, denen die bekannte fehlende Übereinstimmung zwischen anatomischer Stenose und der tatsächlichen Ischämie-Induktion durch diese Stenose zugrunde liegt.^{16,105} Deshalb dient in der großen multizentrischen klinischen Effektivitätsstudie MR-INFORM auch die invasive FFR-Messung als Referenzstandard in der Untersuchung zur Stress-Perfusions-MRT als Selektionsparameter zur initialen Revaskularisierung in Patient*innen mit stabiler Angina Pectoris. Hierbei erwies sich zum einen eine Stress-Perfusions-MRT-basierte Revaskularisierungsstrategie der invasiven FFR-basierten bezüglich MACE als nicht unterlegen. Zum anderen konnte durch die Stress-Perfusions-MRT eine signifikante Reduktion invasiver Revaskularisierungen erreicht werden.¹⁰⁶ Ergänzend zeigen die Daten einer weiteren Studie, dass die Stress-Perfusions-MRT auch unnötige diagnostische ICAs reduzieren kann.¹⁰⁷

Über die mögliche Gatekeeper-Funktion der Stress-Perfusions-MRT für die Revaskularisierung hinaus stellt sie zusätzlich einen starken unabhängigen Prädiktor für MACE und erhöhte jährliche Mortalität mit hohem negativem prädiktivem Wert in Abwesenheit eines Perfusionsdefizits dar.^{83,108-110} Durch das breite Angebot an verschiedenen Sequenzen gelingt der kardialen MRT außerdem die Evaluierung einer großen Anzahl weiterer Pathologien, inklusive der Diagnose von Myokardinfarkten ohne Koronararterienobstruktion, auch MINOCA (myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries) genannt, sodass die Stress-Perfusions-MRT nahtlos in die klinisch-kardiale Diagnostik integriert werden kann.^{101,111}

Demgegenüber stehen die negativen Faktoren einer geringen Verfügbarkeit und Expertise, sowie eines hohen zeitlichen und finanziellen Aufwands, die bisher die Etablierung der Stress-Perfusions-MRT zur klinischen Standardmethode für die Diagnose eines chronischen Koronarsyndroms verhinderten.^{22,112}

1.5 Maschinell-lernende Computertomographie basierte Fraktionelle Flussreserve

Der Referenzstandard zur Diagnostik einer KHK stellte lange Zeit die ICA dar. Als jedoch klar wurde, dass die hämodynamische Relevanz einer Stenose für den zu versorgenden Myokardabschnitt von mehr als nur dem Stenosegrad an der engsten Stelle abhängt, wurde die invasive FFR als funktioneller Referenzstandard eingeführt.^{22,24} Als solche hielt sie in Form einer Klasse IA-Empfehlung zur Einschätzung intermediärer Stenosen bei fehlendem nicht-invasiven Ischämienachweis Einzug in die

aktuellen ESC-Leitlinien zur myokardialen Revaskularisierung.⁹ Bei der invasiven FFR wird während einer ICA mit Hilfe eines Druckdrahtes und eventuell einer Adenosinapplikation der Druck distal einer Stenose mit dem proximal der Stenose verglichen und ab einem Cut-off Wert von $\leq 0,8$ (FFR bzw. 0,89 RFR) von einer hämodynamisch relevanten Stenose gesprochen.^{24,113} Diese Technik ermöglicht folglich zusammen mit der ICA sowohl eine morphologische als auch eine funktionelle Beurteilung der KHK, birgt aber alle Risiken einer ICA mit dem zusätzlichen Risiko einer Koronardissektion bei außerdem höherem Zeitaufwand.²²

In Anlehnung an die invasive FFR wurde mit der Computertomographie basierten Fraktionellen Flussreserve (CT-FFR) eine nicht-invasive Möglichkeit geboten, funktionelle und morphologische Informationen zu einer Stenose in einer Bildgebung zu vereinen. Diese 2011 eingeführte Technik nutzt herkömmliche cCTA-Bilder zur Erhebung der patientenindividuellen, anatomischen Randbedingungen zusammen mit universellen physikalischen Gleichungen und physiologischen Parametern zur Modellierung der Flußdynamik in den Koronararterien. Dieses computergestützte flusssdynamische Modell (CFD) berechnet so Blutfluss und Druckverhältnisse ohne jegliche Stressmedikation und liefert so läsionsspezifische CT-FFR-Werte.^{22,114} Im Laufe der letzten Jahre wurde der Algorithmus immerzu weiterentwickelt und dessen verschiedene Versionen in großen multizentrischen und monozentrischen Studien untersucht.^{71,115} DISCOVER-FLOW, DeFacto und NXT als erste große Validierungsstudien konnten dabei in den Jahren 2012-2014 sowohl eine hohe diagnostische Genauigkeit der CT-FFR im Vergleich zur invasiven FFR feststellen als auch eine Überlegenheit gegenüber der alleinigen cCTA. Diese höhere Diskriminierungsfähigkeit in der hämodynamischen Relevanz einer Stenose im Vergleich zur cCTA manifestierte sich vor allem in höheren Spezifitäten bei vergleichbaren Sensitivitäten. Während dieser ersten Studien etablierte sich in der Literatur ein Cut-off Wert von $\leq 0,8$ für das Vorliegen einer Ischämie-induzierenden Stenose.^{114,116,117}

Zur Evaluation der klinischen Effektivität der CT-FFR wurde in der PLATFORM-Studie die Population in die cCTA/CT-FFR gestützte Diagnostik und die Standarddiagnostik randomisiert. Bezüglich des primären Endpunkts, also des Anteils durchgeführter ICAs ohne behandlungsbedürftige Stenosierung, konnte in der cCTA/CT-FFR-basierten Diagnostik ein signifikant niedrigerer Prozentsatz ermittelt werden. Trotz geringerer Raten von ICAs in dieser Gruppe konnte keine signifikante Differenz in der Häufigkeit

von MACE in einer 90-tägigen Nachverfolgung gegenüber der Standarddiagnostik-Kohorte beobachtet werden.¹¹⁸ Diese Rückschlüsse konnten auch aus der multizentrischen ADVANCE-Studie in einem „real-world“ Setting gezogen werden.¹¹⁹ In weiteren PLATFORM-Substudien konnten zusätzlich eine mögliche Kostenersparnis von bis zu 32 % in den USA und eine verbesserte Lebensqualität durch den Einsatz der CT-FFR demonstriert werden.^{120,121}

Das größte Hindernis der ersten CFD-basierten CT-FFR (CT-FFR_{CFD}) Diagnostik für deren Einzug in die klinische Praxis stellte die Verwendung hoch komplexer Rechenoperationen dar, die einen Transfer der Daten zu einem externen Zentrum mit Supercomputer und Bearbeitungszeiten von 1-4h notwendig machten.^{122,123} Die nächsten Generationen der CT-FFR waren weiterhin CFD-basiert, mit jedoch weniger komplexen Algorithmen, die somit eine vor Ort Nutzung ermöglichten.²² Der neueste Ansatz der CT-FFR Technik die klinische Praktikabilität zu verbessern, ist der von Ito et al. 2016 vorgeschlagene Einsatz von maschinellem Lernen.¹²⁴

Das Training dieses maschinell-lernenden Algorithmus bestand aus 12000 synthetisch generierten Koronargefäßbäumen, die die physiologischen Variationen der Anatomie widerspiegeln sollen, und den entsprechenden FFR-Werten, die durch den CT-FFR_{CFD}-Algorithmus berechnet wurden. Der aus dem Training des CT-FFR_{ML}-Algorithmus resultierende erlernte Zusammenhang zwischen CTA-Bild und CT-FFR-Wert umfasst 28 Merkmale, deren Wechselwirkungen durch einen Deep-Learning-Algorithmus erkannt wurden (**Abbildung 2**).

Diese neue Methode gelingt mit einer durchschnittlichen Reduktion der Rechenzeit um mehr als das 80-fache nahezu die Echtzeit-Analyse, was auch die vor Ort Nutzung des Algorithmus ermöglicht.¹²⁴ In einigen Studien, wie der multizentrischen MACHINE-Studie, wurde die diagnostische Leistung des neuen CT-FFR_{ML}-Algorithmus mit der der on-site CT-FFR_{CFD} und der invasiven FFR als Referenzstandard verglichen. Die CT-FFR_{ML} wies weiterhin eine hohe Korrelation zur invasiven FFR und keinen signifikanten Unterschied zu anderen CT-FFR-Algorithmen auf.¹²⁵⁻¹²⁷ Dennoch ist bisher die einzige von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassene und kommerziell verfügbare Methode das off-site CT-FFR_{CFD} von der Firma HeartFlow (Redwood City, CA, USA), während die CT-FFR_{ML} von Siemens Healthineers (Forchheim, Deutschland) in Form eines Prototyps nur für Forschungszwecke angewandt wird.

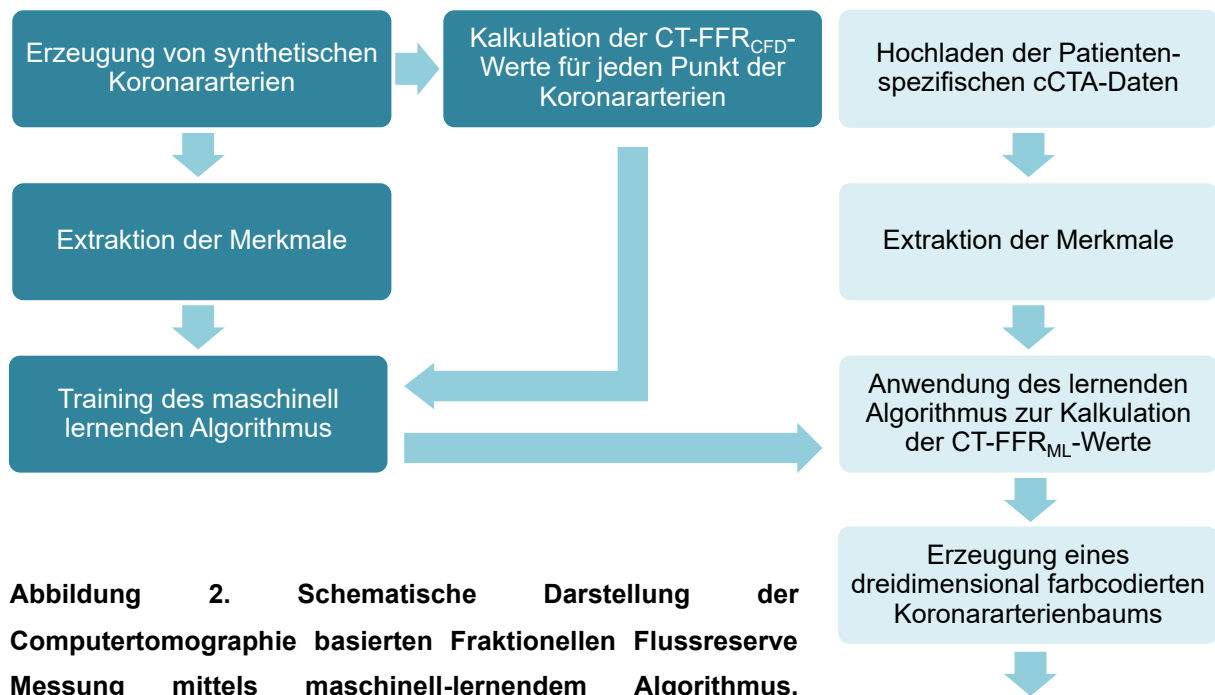
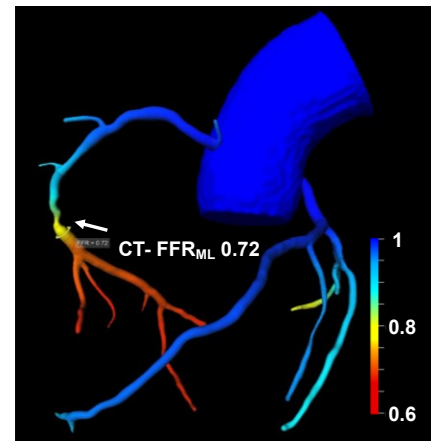


Abbildung 2. Schematische Darstellung der Computertomographie basierten Fraktionellen Flussreserve Messung mittels maschinell-lernendem Algorithmus. Modifiziert aus ²². Der Algorithmus wird mit Hilfe synthetisch erstellter Koronararterienbäume und mit CT-FFR_{CFD}-Algorithmus ermittelter Werte trainiert. Nach dem Vor-Ort-Hochladen der cCTA-Daten der Patient*innen kann der Algorithmus angewendet werden. CT-FFR_{CFD}: Computertomographie basierte Fraktionelle Flussreserve mittels Computer-gestütztem flusssdynamischen Modell, cCTA: koronare Computertomographie-Angiographie, CT-FFR_{ML}: maschinell-lernende Computertomographie basierte Fraktionelle Flussreserve.



Unabhängig des Algorithmus gilt die Bildqualität der cCTA als entscheidende Limitation zur Anwendung der CT-FFR. ¹²⁸ Auch das Vorliegen von Bypässen oder Stents ist eine Kontraindikation für die Methode. Gemäß Tesche et al. schwächen zudem hohe Calciumwerte die Aussagekraft, wobei die CT-FFR_{ML} selbst in diesen Fällen weiterhin der alleinigen cCTA gegenüber dem Referenzstandard der invasiven FFR überlegen bleibt. ¹²⁹⁻¹³¹

Als Reaktion auf die positive Studienlage wurde die CT-FFR auch in aktuelle Leitlinien integriert. Die ESC-Leitlinie von 2024 spricht eine IIb-Empfehlung und die ACC/AHA eine IIa-Empfehlung zur Nutzung der CT-FFR in intermediären Koronarstenosen eines proximalen oder mittleren Koronarsegments in der cCTA bei einem bekannten CCS aus. Stärkere Empfehlungen werden hier mangels höheren Evidenzgrades noch nicht ausgesprochen. ^{9,102}

1.6 Fragestellung

Resultierend aus technischem Fortschritt und hohem Evidenz- und Empfehlungsgrad nach geltenden Leitlinien hat sich der Einsatz der cCTA, sowie der Stress-Perfusions-MRT in der nicht-invasiven Diagnostik und Beurteilung des chronischen Koronarsyndroms in den letzten Jahren verdoppelt.¹¹² Wenngleich beide Bildgebungsmodalitäten ihre Fähigkeit, die therapeutische Entscheidungsfindung effektiv zu dirigieren, unter Beweis gestellt haben, so kommt es unter Nutzung der cCTA als anatomische Methode dennoch zu einer beträchtlichen Anzahl überschätzter hämodynamischer Relevanzen der Koronarstenosen.^{21,30,72,107} Dies trägt weiterhin zu dem hohen Anteil von 52 % an ICAs, denen keine Revaskularisierung folgt, bei.¹³

Die Stress-Perfusions-MRT hat wiederum als funktionelle Bildgebungsmethode in einer Vielzahl an Studien ihre Stärke in der Prädiktion der hämodynamischen Relevanz einer Stenose bewiesen, weist aber einige Nachteile auf, die sie in der klinischen Anwendung wenig praktikabel machen.^{16,30,105,112}

Die CT-FFR_{ML} als innovative Bildgebungssoftware vereint die funktionelle mit der morphologischen Betrachtungsweise von Koronarstenosen. Sie erreicht damit eine hohe diagnostische Genauigkeit in der Detektion Ischämie-induzierender Stenosen im Vergleich zum Goldstandard der invasiven FFR und stellt so laut Effektivitätsstudien eine effektive sowie kostengünstige diagnostische Strategie dar, die im Vergleich zur cCTA zu weniger rein diagnostischen ICAs führt.^{114,116-119,132}

Da die diagnostische Genauigkeit nicht-invasiver funktioneller Tests bisher vorwiegend im Vergleich zum Referenzstandard der invasiven FFR untersucht wurde, liegt aktuell nur geringe Evidenz für den Vergleich der CT-FFR_{ML} zu anderen funktionellen, nicht-invasiven Bildgebungsmodalitäten vor.

Ziel dieser Studie ist es deshalb, die diagnostische Genauigkeit der CT-FFR_{ML} in der Detektion Ischämie-induzierender Stenosen bei Patient*innen mit chronischem Koronarsyndrom im Vergleich zur Stress-Perfusions-MRT zu untersuchen und dabei einen möglichen klinischen Mehrwert gegenüber der alleinigen Anwendung der cCTA zu evaluieren.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studiendesign

Diese Studie wurde als retrospektive, monozentrische Beobachtungsstudie geplant und mit Genehmigung der Medizinischen Ethik-Kommission II der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg (Aktenzeichen S-108/2020 und 2020-882R) in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Sie fand als Kooperation zwischen der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim und dem MVZ DRZ Das Radiologische Zentrum Sinsheim-Eberbach-Erbach-Walldorf-Heidelberg statt.

Die vorliegende Studie soll der Fragestellung nachgehen, ob und inwieweit die CT-FFR_{ML} als neue diagnostische Methode im Vergleich zum Goldstandard Stress-Perfusions-MRT Ischämie-induzierende koronare Stenosen erkennen kann und ob sie der herkömmlichen Methode der cCTA in diesem Vergleich überlegen ist. Demnach war für das Studiendesign obligat, dass jeder Teilnehmende sowohl eine cCTA als auch eine Stress-Perfusions-MRT Untersuchung erhielt und schließlich anhand der cCTA-Bilddaten die CT-FFR_{ML} Analyse durchgeführt werden konnte.

Hierbei fanden die initiale Bildgebung und Patientenbetreuung im MVZ DRZ statt. Zunächst wurden gemäß den aktuellen ESC-Leitlinien die Indikation für eine cCTA gestellt und Kontraindikationen wie hochgradige Niereninsuffizienz, Hyperthyreose, Kontrastmittel- und Betablockerunverträglichkeit ausgeschlossen.⁴ Hierfür wurden im Vorhinein Daten zur Symptomatik, zu kardiovaskulären Risikofaktoren (Diabetes, familiäre Vorbelastung, Nikotinkonsum, Hypertonie, Dyslipidämie), zur Medikamentenanamnese und zu aktuellen Blutwerten erhoben. Die Bildauswertung erfolgte verblindet bezüglich der Patienteneigenschaften durch zwei erfahrene Radiologen und einen erfahrenen Kardiologen im Sinne konsensueller Interpretation. Wurde hierbei mindestens eine koronare Stenose mit fraglicher hämodynamischer Relevanz gefunden, schloss sich leitliniengerecht eine nicht invasive funktionelle Bildgebung, in diesem Fall die Stress-Perfusions-MRT, an.^{4,9} Vorher mussten erneut allgemeine Kontraindikationen einer MRT-Untersuchung, wie das Vorhandensein schwerer Platzangst, nicht MRT-fähiger Herzschrittmacher und einiger anderer metallischer und elektrischer Gegenstände, ausgeschlossen werden. Hinzu kamen die spezifischen Kontraindikationen der Stress-Perfusions-MRT: Adenosin- oder

Kontrastmittelunverträglichkeit, höhergradiger atrioventrikulärer Block, instabile Angina pectoris, kürzlich abgelaufener Myokardinfarkt, starke Hypo- oder Hypertonie, schweres Asthma oder COPD, linke Hauptstammstenose oder schwere Aortenklappenstenose. Auch diese Bilder wurden verblindet und gemeinsam von jeweils einem Radiologen und Kardiologen befundet. Konnten dabei signifikante Ischämien nachgewiesen werden, wurde den Patient*innen eine invasive Abklärung mittels Herzkatheteruntersuchung und gegebenenfalls Revaskularisation empfohlen. Die retrospektive Erstellung und Auswertung der CT-FFR_{ML} Daten anhand der akquirierten cCTA-Datensätze fiel in den Zuständigkeitsbereich der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim. Auch hier wurde die Interpretation konsensuell durch zwei im Umgang mit der Software erfahrene Untersuchende vorgenommen. Danach wurden die Ergebnisse aus cCTA, Stress-Perfusions-MRT und CT-FFR_{ML} miteinander verglichen und analysiert. Die wissenschaftliche Planung und Durchführung dieser Studie sowie die statistische Auswertung fanden dabei in Zusammenarbeit beider Einrichtungen statt.

Zu Beginn der vorliegenden Studie wurden Ein- und Ausschlusskriterien klar definiert. Diesbezüglich wurden alle in diese Studie eingeschlossenen Patient*innen konsekutiv im Zeitraum von Januar 2017 bis September 2020 im MVZ DRZ im Einklang mit der aktuellen ESC-Leitlinie untersucht.^{4,9} Des Weiteren musste die cCTA-Untersuchung vor der Stress-Perfusions-MRT-Untersuchung erfolgt und zwischen den beiden Untersuchungen nicht mehr als zwei Monate vergangen sein. Patient*innen, bei denen die CT-FFR_{ML} Analyse nicht möglich war, wurden ausgeschlossen. Gründe hierfür sind Probleme der Software oder beim Laden des Datensatzes, inadäquate cCTA-Bildqualität, schwere Stenose des koronaren Ostiums, schwere linke Hauptstammstenose, Zustand nach koronararterielle Bypass Operation, Aneurysmen, Anomalien der Koronaranatomie, serielle Stenosen, Bifurkationsstenosen, totaler chronischer Verschluss einer Koronarie oder ein vorliegender Stent in dem zu untersuchenden Gefäß.

Die Ein- und Ausschlusskriterien sind nochmals in **Tabelle 1** zusammengefasst.

Einschlusskriterien

- Stattgehabte cCTA-Bildgebung
- danach stattgehabte Stress-Perfusions-MRT Bildgebung
- Im Zeitraum 01/2017-09/2020
- Interprozeduraler Zeitraum höchstens zwei Monate

Ausschlusskriterien

- Softwareprobleme
- Inadäquate cCTA-Bildqualität
- Schwere linke Hauptstammstenose
- Schwere Koronarostiumsstenose
- Koronararterieller Bypass
- Koronararterielles Aneurysma
- Anomalie der Koronaranatomie
- Serielle Stenosen
- Totaler chronischer Verschluss einer Koronararterie
- Stent in relevanter Koronararterie
- Bifurkationsstenosen

Tabelle 1. Einschluss- und Ausschlusskriterien der Studie. cCTA: koronare Computertomographie-Angiographie, MRT: Magnetresonanztomographie.

2.2 Durchführung der Studie

2.2.1 Akquisition und Analyse der cCTA-Datensätze

Die Akquisition und Analyse aller cCTA-Datensätze erfolgte am Standort MVZ DRZ Das Radiologische Zentrum Sinsheim-Eberbach-Erbach-Walldorf-Heidelberg unter Nutzung eines 2x192-Zeilen Dual-Source-CTs der dritten Generation (Siemens Somatom FORCE, Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland).

Die Durchführung lief dabei nach einem innerklinisch standardisierten Protokoll ab. Dies schließt eine spezifische Patientenvorbereitung zur Generierung bestmöglicher Bildqualitäten unter gegebenen Rahmenbedingungen ein. Zunächst erhielten alle Patient*innen einen periphere Venenverweilkatheter mit einem Mindestdurchmesser von 18 Gauge. Zur Erweiterung und damit besseren Darstellbarkeit der

Koronararterien bekamen die Patient*innen (nach Ausschluss möglicher Kontraindikationen und Messung des Blutdrucks) Nitroglycerin sublingual appliziert.¹³³ Zusätzlich wurden allen mit einer Herzfrequenz >65/min unter EKG Kontrolle Metoprolol über den peripheren Venenverweilkatheter injiziert. Dies reduziert Bewegungsartefakte und verbessert die Aussagefähigkeit der Bilder.⁴⁶

Vor der eigentlichen Kontrastmittel-gestützten cCTA erhielt jeder Teilnehmende eine EKG-getriggerte nativ CT zur Bestimmung des Agatston-Äquivalent-Scores.³⁶ Diesem Protokoll folgend wurden mit einer Röhrenspannung von 120 kV und einem Röhrenstrom von 80 mAs/Rotation Aufnahmen mit einer Schichtdicke von 3 mm erstellt.

Nach dem Calcium-Scoring wurden den Patient*innen über einen Power Injektor (Stellant D, Medrad, Warrendale, PA, USA) 80 ml ein auf Iod basierten Kontrastmittels (Imeron 400; Bracco Imaging SpA, Mailand, Italien) in die Venenverweilkanüle gespritzt und mit Kochsalzlösung nachgespült. Daraufhin erfolgte die Kontrastmittel-gestützte, retrospektiv getriggerte cCTA-Bildgebung unter Nutzung einer Röhrenspannung von 80 kV, eines Röhrenstroms von maximal 330 mAs/Rotation und einer Kollimation von 2 x 192 x 0,6 mm. Hierbei wurde mittels CARE-Dose-4D-Algorithmus der Röhrenstrom automatisch und dynamisch an die Gewebedichte und den Durchstrahlungsdurchmesser angepasst, wodurch eine Ersparnis der Strahlendosis einhergeht.

Alle akquirierten CT-Datensätze wurden am MVZ DRZ mit Hilfe der 3D-fähigen multimodalen Workstation (Syngo VE36A; Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland) unter Beratung von je zwei erfahrenen Radiologen und einem erfahrenen Kardiologen analysiert. Der gemeinsame Konsensbefund wurde daraufhin in der innerklinischen Datenbank objektiviert festgehalten (**Abbildung 4**).

Für die Erhebung des Calcium Scores wurde eine spezielle Software (CaScore, Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland) angewendet, die auf Grundlage der Agatston Methode, angepasst an die aktuellen technischen Möglichkeiten, den Agatston-Äquivalent-Score berechnet. Somit wurden für die Berechnung des Scores gemäß der Agatston Richtlinien sowohl die Ausdehnung als auch die Dichte ab einem Schwellenwert von 130 Hounsfield-Einheiten von kalzifizierten koronaren Läsionen herangezogen.³⁶ Die Begrenzungen der kalzifizierten Plaques wurden dabei von der Software eigenständig erkannt, konnten aber auch manuell korrigiert werden. Neben

dem Gesamt-Calcium-Score wurden auch die einzelnen Scores für die Hauptkoronaräste (rechte Koronararterie, linker Hauptstamm, Ramus interventricularis anterior, Ramus circumflexus) kalkuliert. Der errechnete Perzentilenwert gibt an, wie viel Prozent einer Referenzpopulation gleichen Alters und Geschlechts weniger oder genauso ausgeprägte Koronarverkalkungen aufweisen.

Auch für die Analyse der cCTA-Aufnahmen wurde eine aktuelle Software (Syngo VE36A; CT Coronary Analyses, Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland) verwendet. Diese segmentierte automatisch den Koronararterienbaum und erkannte die Koronararterien sowie mögliche arterielle oder venöse Bypässe. Zur Koronaranalyse wurden den Fachärzten sowohl axiale Ansichten als auch multiplanar gekrümmte Rekonstruktionen der Koronararterien zur Verfügung gestellt, anhand derer automatische Berechnungen, wie Durchmesser und Fläche des Koronararterienquerschnitts, Länge der Stenose und Stenosegrad erfolgen konnten. Bewertet wurden die Koronarien schlussendlich nach zwei Scoringssystemen. Zum einen wurde gemäß den Vorgaben der Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT) die CAD-RADS™ Klassifikation erhoben (**Tabelle 2**).¹³⁴ Diese Graduierung wird auf Patientenebene für dessen schwerste Koronarstenose angewendet.








CAD-RADS™ Kategorie	Stenosegrad des Gefäß- lumens	Schweregrad
 0	0%	Keine Stenose/WUR
 1	1-24%	Minimale Stenose
 2	25-49%	Milde Stenose
 3	50-69%	Moderate Stenose
 4 - A	70-99%	Schwere Stenose
 - B	Linke Hauptstammstenose >50% oder 3-Gefäß KHK ≥70%	
 5	100%	Totaler Verschluss

Tabelle 2. CAD-RADS™ Kategorisierung. CAD-RADS™: Coronary Artery Disease Reporting and Data System, WUR: Wandunregelmäßigkeiten, KHK: Koronare Herzerkrankung.¹³⁴

Zum anderen wurde der Koronararterienbaum nach SCCT-Richtlinien in 18 Segmente gegliedert und jedes Segment nach einem innerklinischen Score bezüglich des Stenosegrades und der Plaque-Zusammensetzung eingestuft (**Abbildung 3, Tabelle 3**).¹³⁵ In der vorliegenden Studie wurde sowohl eine CAD-RADS™ Kategorie von ≥ 3 (entspricht $\geq 50\%$) als auch die Einstufung eines segmentalen Stenosegrades als ≥ 5 (entspricht $\geq 50\%$; ausgenommen 9 = nicht vorhanden) als positives cCTA-Ergebnis gewertet.

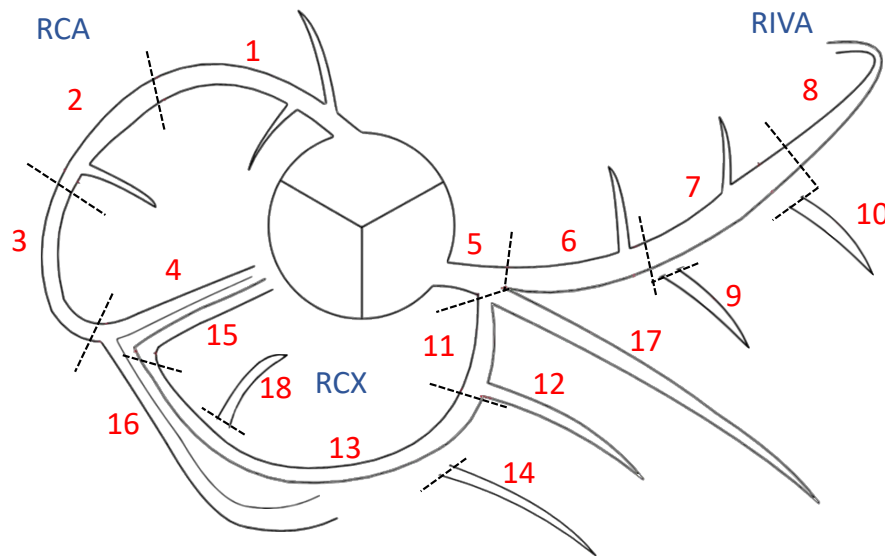


Abbildung 3. 18-Segment-Modell des Koronararterienbaums gemäß der Society of Cardiovascular Computed Tomography. Modifiziert nach¹³⁵. RCA: rechte Koronararterie, RIVA: Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie, RCX: Ramus circumflexus der linken Koronararterie.

Stenosegrad		Plaquezusammensetzung
1-WUR / minimale Stenose	1-24%	1-verkalkt
2-unauffällig	0%	2-weich
3-nicht beurteilbar		3-gemischt
4-milde Stenose	25-49%	4-High-Risk*
5-moderate Stenose	50-69%	5-Stent
6-höhergradige Stenose	70-98%	
7-subtotale Stenose	99%	
8-verschlossen	100%	
9-nicht vorhanden		

Tabelle 3. Innerklinischer Score zur segmentalen Beurteilung von Koronarstenosen.

*definitionsgemäß wenn mindestens ein Charakteristikum (positives Remodelling, niedrige Dichte in Hounsfield Units, Serviettenring-Zeichen, fleckige Mikrokalzifizierung) eines High-Risk-Plaques erfüllt ist.¹³⁶WUR: Wandunregelmäßigkeiten.

Gewicht	100 kg	Herzfrequenz	60 / min	A	
Größe	175 cm	Blutdruck	150/80 mmHg		
Kardiovaskuläre Risikofaktoren					
	Arterielle Hypertonie	Ja	Familienanamnese	Ja	
	Diabetes mellitus	Nein	Nikotinanamnese	Ja	
	Hypercholesterinämie	Ja			
Calcium-Scoring				B	
Das Calcium-Scoring ergibt folgenden Befund:					
	Hauptstamm	92.5			
	LAD	24.9			
	LCX	5.1			
	RCA	2.5			
	Agatston-Score	125			
Koronararterien				C	
Die folgende Tabelle fasst die nicht-invasive Beurteilung der Koronararterien zusammen					
	Segment	Beurteilung	Plaque	Bemerkung	
	<i>RCA prox.</i>	(1)	milde Stenose	gemischt	ostial
	<i>RCA medial</i>	(2)	WUR / minimale Stenose	weicher	minimal - mild
	<i>RCA distal</i>	(3)	WUR / minimale Stenose	verkalkt	
	<i>R. desc. post.</i>	(4)	WUR / minimale Stenose		
	<i>Hauptstamm</i>	(5)	WUR / minimale Stenose	verkalkt	
	<i>LAD prox.</i>	(6)	milde Stenose	gemischt	HRP
	<i>LAD medial</i>	(7)	moderate Stenose	gemischt	
	<i>LAD distal</i>	(8)	WUR / minimale Stenose		
	<i>1. R. diag.</i>	(9)	WUR / minimale Stenose		a, b
	<i>2. R. diag.</i>	(10)	WUR / minimale Stenose		
	<i>LCx prox.</i>	(11)	milde Stenose	gemischt	
	<i>R. marg.</i>	(12)	WUR / minimale Stenose		
	<i>LCx distal</i>	(13)	WUR / minimale Stenose		
	<i>R. post. lat.</i>	(14)	milde Stenose	weicher	a, b
	<i>R. desc. post.</i>	(15)	WUR / minimale Stenose		
	<i>R-PLB</i>	(16)	WUR / minimale Stenose		
	<i>R. intermedius</i>	(17)	WUR / minimale Stenose		sehr klein
<i>L-PLB</i>	(18)	nicht vorhanden			

Abbildung 4. Beispielhafter Ausschnitt eines cCTA Befundes mit Calcium-Scoring. A. Vitalparameter nach 2 Hub Nitroglycerin sublingual. **B.** Nachweis einer moderaten Koronarkalkifikation. Der Agatston-Aquivalent-Score von 125 entspricht der 59. Perzentile der altersentsprechenden Norm.³⁶ **C.** Nachweis einer 1-Gefäß-Erkrankung des RIVA (CAD-RADS™ 3/V).¹³⁴ Es werden ein bildgebender funktioneller Ischämienachweis sowie die optimale Einstellung der kardiovaskulären Risikofaktoren empfohlen. LAD: left anterior descending artery = RIVA: Ramus interventricularis anterior; RCA: rechte Koronararterie; RCX: Ramus circumflexus; WUR: Wandunregelmäßigkeiten; HRP: High-Risk-Plaque; cCTA: koronare Computertomographie-Angiographie.

2.2.2 Akquisition und Analyse der Stress-Perfusions-MRT-Datensätze

Die MRT-Diagnostik aller Patient*innen wurde unter Verwendung eines 1,5-Tesla-MRT (Aera, Siemens Healthineers, Forchheim, Germany) im MVZ DRZ durchgeführt. Hierfür wurde ein präzises innerklinisches Protokoll verfolgt, welches im Einklang mit den Leitlinien der Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) steht (**Tabelle 4**).¹³⁷ Demzufolge beinhaltete eine solche Untersuchung neben der eigentlichen Stress-Perfusions-Diagnostik auch eine Bildgebung zur Funktion beziehungsweise Morphologie (Cine-MRT) und zur myokardialen Vitalität (LGE). Diese kombinierte Bildgebung dauert typischerweise ca. 30 min und ermöglicht eine ausführliche Analyse von Morphologie, Funktion, Perfusion, Gewebecharakterisierung und Vitalität des Herzens.

Im Zuge der Patientenvorbereitung wurden die Patient*innen dazu angehalten, Betablocker und andere antianginös beziehungsweise koronardilatativ wirksame Medikamente 2-3 Tage vor Untersuchungsbeginn abzusetzen sowie keine koffeinhaltigen oder Methylxanthin-haltigen Substanzen ab 12 h vor Belastung zu konsumieren. Am Untersuchungstag erfolgte die Anlage eines peripheren Venenverweilkatheters vorzugsweise antecubital in beide Arme, einen für die Kontrastmittel- und einen für die Adenosin-Injektion. Zwecks Monitorings wurden EKG und Pulsoxymetrie angeschlossen und während der gesamten Untersuchungsdauer kontinuierlich abgeleitet. Der Blutdruck wurde alle 3 Minuten über eine konventionelle Blutdruckmanschette nach Riva-Rocci gemessen.

Als Grundlage jeder kardialen MR-Untersuchung wurden zunächst Localizer Aufnahmen angefertigt. Der Zweck dieser Planungsschichten ist es, die Schichtführung anschließender Aufnahmen an die individuelle anatomische Herzlage anzupassen und so die Voraussetzung für eine standardisierte Schnittebenendarstellung zu schaffen. Zur besseren Vergleichbarkeit mussten sie gemäß der folgenden Messungen EKG-getriggert und in endexpiratorischer Atemanhaltetechnik erfolgen. Sie beinhalteten orthogonale Raumbenen-Localizer, Kurzachsen-Localizer (apikal, mittventrikulär, basal) sowie 2- und 4-Kammer Localizer und wurden in fast imaging with steady-state precession (True-FISP) -Sequenz als Single-Shots akquiriert.

Danach wurden Aufnahmen zu Morphologie und Funktion des Herzens unter Nutzung von T1-/Cine Sequenzen angefertigt. Zur präzisen Positionierung der

Untersuchungsschichten ist hier die Berücksichtigung aller Localizer Aufnahmen besonders wichtig. Es kamen Untersuchungsebenen in der langen Achse, 2-Kammerblick, 4-Kammerblick, in der kurzen Achse über die gesamte Herzkontur sowie im 3-Kammerblick zur Darstellung.

Zur Vorbereitung der Stress-Perfusions-Diagnostik wurden den Patient*innen 140µg/kg/min Adenosin über mindestens 3 min in einen der peripheren Zugänge injiziert. Die Wirksamkeit wurde über Herzfrequenz und Blutdruck überwacht. Kam es nach 2-3 min zu keinem Anstieg der Herzfrequenz um 10 Schläge pro Minute oder Abfall des Blutdrucks um >10 mmHg, wurde eine Auftitration auf bis zu 210µg/kg/min Adenosin erwogen. Weiterhin wurde die erfolgreiche Adenosinbelastung mittels Splenic-switch-off-Zeichen kontrolliert. Bei diesem Phänomen zeigt die Milz unter adäquater Adenosinwirksamkeit eine geringere Kontrastmittelaufnahme als in Ruhe. Danach wurden über den anderen peripheren Verweilkatheter 0,05 mmol/kg Körpergewicht Gadobutrol (Gadovist, BayerVital, Deutschland) zusammen mit Kochsalz verabreicht. Nach Kontrastmittelanreicherung wurden in freier Atmung 3 parallele kurze Herzachsenschnitte apikal, mittventrikulär und basal pro Herzzyklus mittels True-FISP Sequenz angefertigt.

Kam es während der Untersuchung zu einem der folgenden Ereignisse, führte dies zum vorzeitigen Abbruch:

- Klinische Symptome (ausgeprägte Angina pectoris, Dyspnoe, Erschöpfung)
- Pathologische EKG Veränderungen (AV-Blockierungen, Asystolie)
- Neu aufgetretene Herzrhythmusstörungen
- Vergrößerung des endsystolischen linksventrikulären Durchmessers
- Ausgeprägte regionale Wandbewegungsstörungen
- Massive Blutdruckveränderungen

Nach den Stress-Perfusions-Aufnahmen wurde aus Zeitgründen zum Zwecke der LGE Darstellung ein zweites Mal Kontrastmittel (0,1-0,2 mmol/kg Körpergewicht) injiziert. In der Wartezeit bis zur Erstellung der LGE Aufnahmen wurden die morphologischen Cine Aufnahmen mittels 2-, 3-, 4- Kammer und Kurzachsen Ebenen und Multislice Aufnahmen komplettiert.

Zur Vorbereitung der abschließenden Vitalitätsmessung mittels LGE mussten zunächst TI-Scout Aufnahmen angefertigt werden. Mit deren Hilfe wurde visuell die

optimale Inversionszeit ermittelt, unter der der beste Kontrast zwischen gesundem und vernarbtem Myokard bestand. Nach einer Latenz von weiteren 4 Minuten wurden dann unter Verwendung der phase-sensitive inversion recovery Turbo FLASH 2D Sequenz LGE-Bilder in 2-, 3- und 4-Kammerblick sowie Kurzachsenschnitten akquiriert. In **Tabelle 4** wird das MRT Untersuchungsprotokoll veranschaulicht.

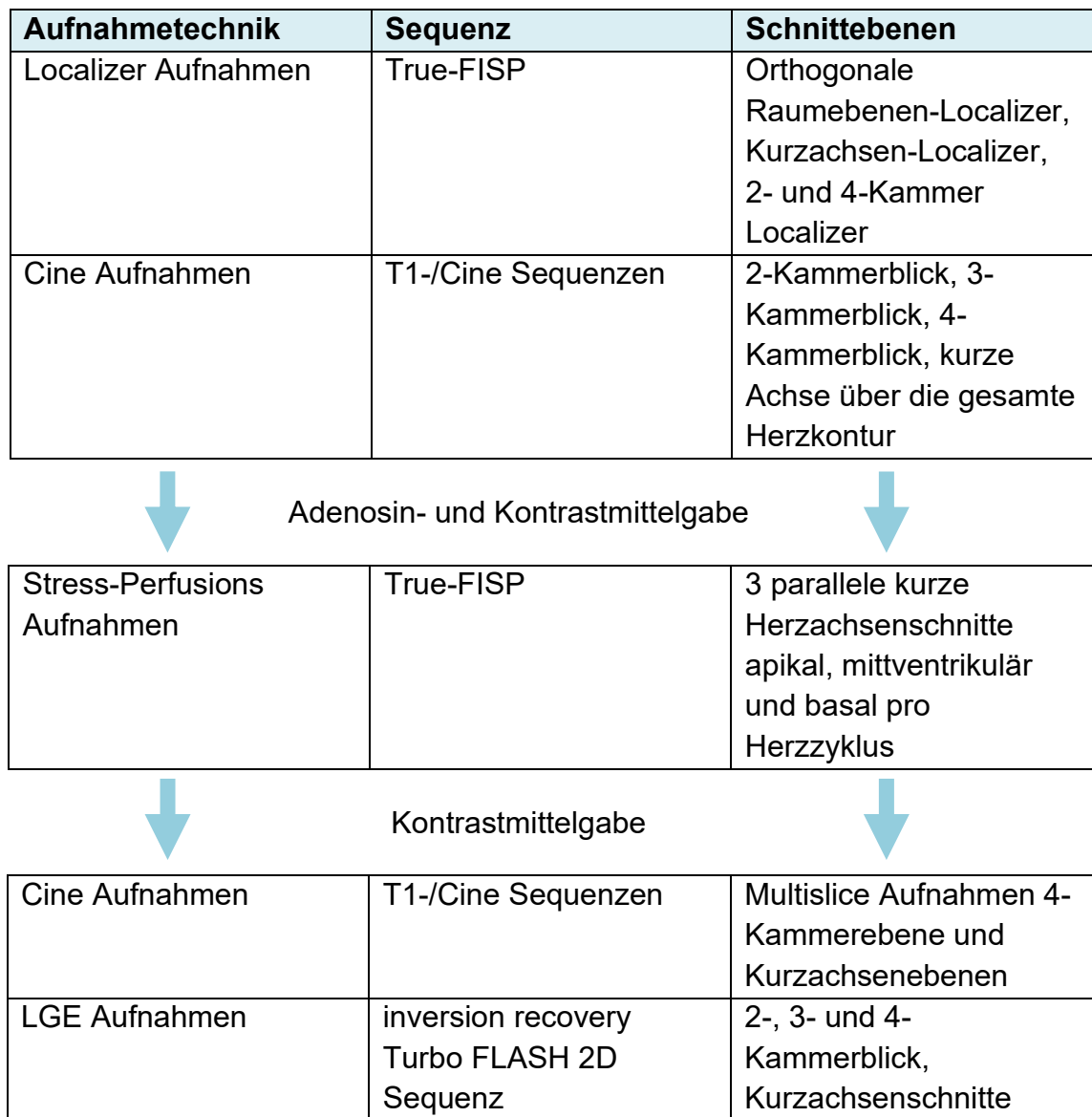


Tabelle 4. Innerklinisches kardiales MRT Untersuchungsprotokoll im Einklang zu den Leitlinien der Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR). ¹³⁷ True-FISP: fast imaging with steady-state precession, LGE: Late Gadolinium Enhancement.

Die Analyse aller angefertigten Aufnahmen erfolgte analog der cCTA-Datensätze durch jeweils einen erfahrenen Radiologen und Kardiologen mit anschließenden

Konsensusgesprächen. Auch hierfür wurde eine 3D-fähige multimodale Workstation (Syngo VE36A; Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland) verwendet.

Die meisten morphologischen Eigenschaften wie der linksventrikuläre und endsystolische Durchmesser, die Dicke des Septums und der freien linksventrikulären Wand, der rechtsventrikuläre enddiastolische Diameter, die MAPSE (Mitral Annular Plane Systolic Excursion), TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion) und der Diameter des linken Atriums wurden durch den befundenden Arzt manuell vermessen. Zur Ermittlung der Volumina des Herzens bot die Software anhand der Kurzachsenschnitte automatisch vorgefertigte Begrenzungslinien des Myokards, die manuell noch adjustiert werden konnten. Nach Bestätigung durch den Benutzer wurden die Volumina sowie die Ejektionsfraktion berechnet. Weitere Informationen zu myokardialer Wandbewegung, Stress-Perfusion sowie zur Vitalität des Myokards wurden semiquantitativ erfasst. Anhand der visuellen Evaluation des gesamten Herzzyklus konnte in der regionalen Wandbewegung zwischen Normokinesie, Hypokinesie, Akinesie und Dyskinesie differenziert werden.

Auch das Anfluten des Kontrastmittels in den Stress-Perfusions Aufnahmen sowie das Auswaschen in den LGE Vitalitätsaufnahmen wurden visuell unter Berücksichtigung von Ausmaß und Lokalisation ausgewertet. Ein Perfusionsdefizit war als signifikant zu werten, sobald eine der folgenden Voraussetzungen erfüllt war: Über 60° eines basalen oder mittventrikulären Abschnitts, über 90° eines apikalen Abschnitts oder zwei benachbarte Abschnitte waren betroffen und sobald ein transmurales Defizit vorlag.¹³⁸

Alle erhobenen Daten wurden abschließend in quantitativer Form tabellarisch beziehungsweise in semiquantitativer Form mittels farbcodiertem Bulls-eye-AHA-Segment-Modell in der innerklinischen Datenbank festgehalten (**Abbildungen 5 und 6**).

Erst in Zusammenschau aller Patienteninformationen und damit insbesondere nach Korrelation von Gefäßstenosen in der cCTA mit Wandbewegungsstörungen, Perfusionsdefekten und Fibrosearealen in der MRT wurde eine Handlungsempfehlung über weitere diagnostische oder medikamentöse Maßnahmen bis hin zu Koronarinterventionen oder Bypass-Operationen ausgesprochen.

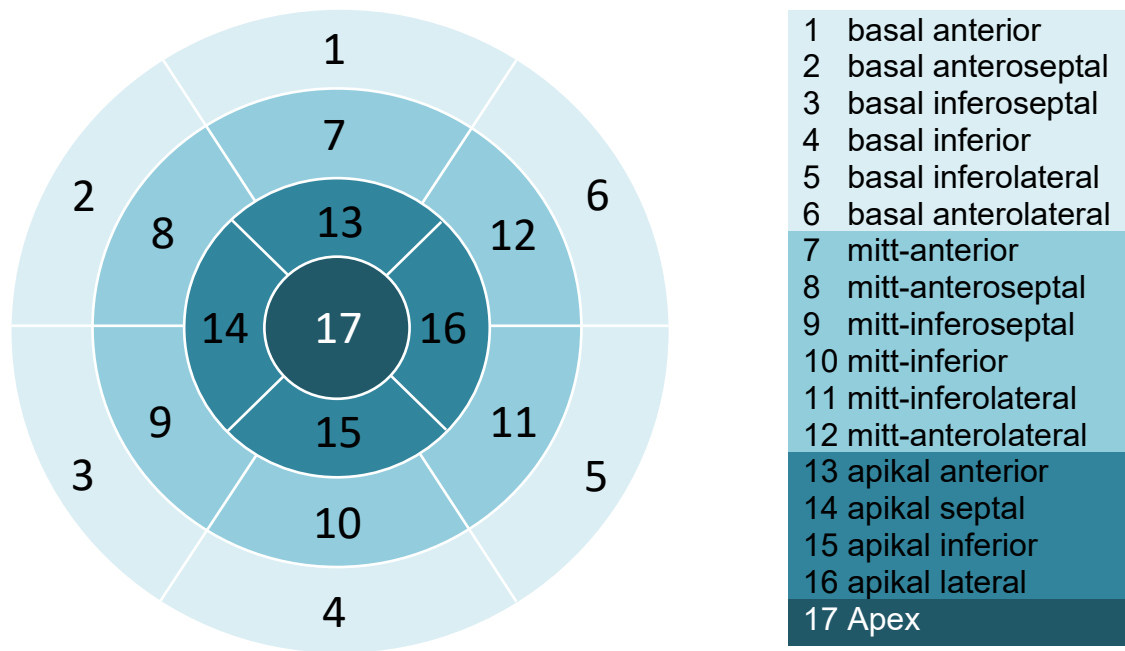


Abbildung 5. 17 Myokardsegmente in der Bulls-eye Ansicht nach der Nomenklatur der „American Heart Association“. Modifiziert nach ¹³⁹. Das Herz wird schematisch als ineinander liegende Kurzschnittschnitte in Form eines Polardiagramms dargestellt.

Größe	176 cm	Body Surface Area	1.59 m ²	A
Gewicht	52 kg	Kontrastmittel	12 ml	
Bildqualität	n.a.			

Fragestellung Adenosin-Stress zum Ischämienachweis bei KHK im CT

Ventrikel Links

Normal

LV EDD (3K)	52	< 56	mm
LV ESD (3K)	31	< 37	mm
Septumdicke	8	< 12	mm
Wanddicke basal inf lat	6	< 8	mm
LV EDV	160	99 - 199	ml
LV ESV	65	17 - 69	ml
LV SV	95	68 - 144	ml
LV EF	59	59 - 83	%
LV EDV / BSA	100.6	53 - 97	ml/m ²
LV ESV / BSA	40.9	10 - 34	ml/m ²
LV Masse	123	74 - 166	g
MAPSE	13	> 11	mm

Ventrikel Rechts

Normal

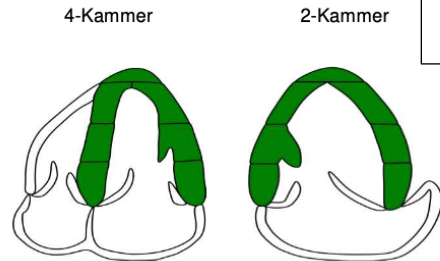
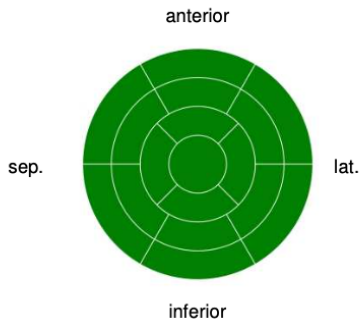
RV EDD	45	< 55	mm
RV EDV		125 - 237	ml
RV ESV		37 - 105	ml
RV SV		74 - 146	ml
RV EF		49 - 73	%
RV EDV / BSA		67 - 111	ml/m ²
RV ESV / BSA		20 - 48	ml/m ²
TAPSE	26	> 13	mm

Vorhöfe

Normal

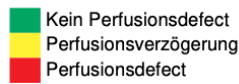
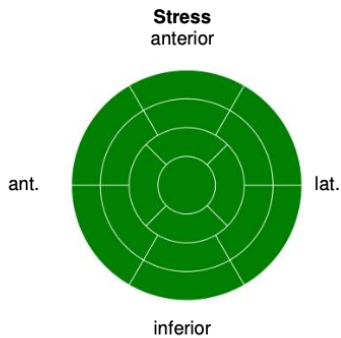
LA Diameter (3K)	31	< 43	mm
RA Diameter (4K)		< 60	mm

Linker Ventrikel



B

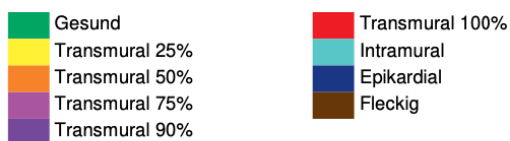
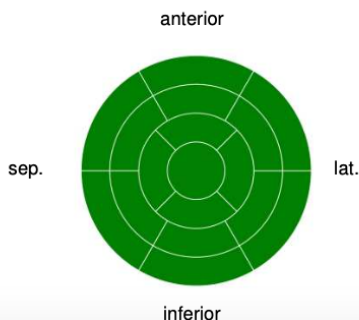
Adenosin-Stress Perfusion



Belastungsstufe	Herzfrequenz	Blutdruck	Rhythmusstör.	AP-Beschw.	Dyspnoe
Prä	60	126/92			
Peak	72	129/92	--	--	--
Post	61	122/85			

C

Late Enhancement / Narbe



D

Abbildung 6. Beispielhafter Ausschnitt eines normalen kardialen MRT-Befundes (aus der Datenbank des MVZ DRZ Das Radiologische Zentrum Sinsheim-Eberbach-Erbach-Walldorf-Heidelberg) **A.** MR tomographisch normal großer (LVEDD= 52 mm, LVEDV= 160 ml), nicht hypertrophierter linker Ventrikel (Septum= 8 mm, Lateralwand= 6 mm) mit guter systolischer Funktion (LVEF= 59%). Der rechte Ventrikel ist normal groß, nicht hypertrophiert, mit normaler Trabekularisierung und mit guter longitudinaler (TAPSE= 26mm) und guter radiärer systolischer RV-Funktion. **B.** Kein Nachweis von regionalen oder globalen Wandbewegungsstörungen in Ruhe. **C.** MR tomographisch negative Stressuntersuchung bei guter Stimulation. Somit keine Myokardischämie detektierbar. **D.** Kein Zeichen eines Infarkt-typischen oder -atypischen Late Enhancements. LV: linksventrikulär, RV: rechtsventrikulär, EDD: enddiastolischer Durchmesser, ESD: endsystolischer Durchmesser, EDV: enddiastolisches Volumen, ESV: endsystolisches Volumen, SV: Schlagvolumen, EF: Ejektionsfraktion, BSA: body surface area, MAPSE: mitral annular plane systolic excursion, TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion, LA: linkes Atrium, RA: rechtes Atrium.

2.2.3 Kalkulation der CT-FFR_{ML}-Werte

Die Kalkulation der CT-FFR_{ML} Datensätze erfolgte retrospektiv im Rahmen der Studie an der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim. Die akquirierten cCTA-Aufnahmen wurden hierfür auf die on-site CT-FFR_{ML}-Software (Siemens cFFR, Version 3.1, Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland) hochgeladen, welche auf einer 3D-fähigen multimodalen Workstation (Syngo VE36A; Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland) installiert war. Der Segmentationsalgorithmus arbeitet halbautomatisch und ist somit auf Überprüfungen und Anpassungen durch den Benutzer angewiesen. Dieser folgt dabei definierten Arbeitsschritten unter Nutzung von multiplanar gekrümmten Reformationen der Koronarien, Gefäßquerschnitten und Volumenrenderingtechnik.

Im ersten Schritt suchte die Software in den hochgeladenen cCTA-Aufnahmen alle Koronararterien mit den jeweiligen Seitenästen auf und legte sogenannte Centerlines mittig in diese Gefäße. Der so von der Software generierte dreidimensionale Koronararterienbaum wurde durch den geübten Anwendenden auf seine Vollständigkeit und auf die korrekte Zuordnung der Gefäße (zur rechten Koronararterie, Hauptstamm, Ramus interventricularis anterior oder Ramus circumflexus) geprüft. Bei nicht präziser automatischer Segmentierung konnten die sogenannten Centerlines in fehlenden Gefäßen hinzugefügt oder solche ohne entsprechendes Koronararterienkorrelat gelöscht werden. Sind die vorgefertigten Centerlines nicht mittig in den Gefäßen zu liegen gekommen, musste dies ebenfalls angepasst werden. Erst nach Bestätigung aller Centerlines erstellte die Software die

Lumenbegrenzungen der Koronarien um die Centerlines herum. Auch diese Begrenzungslinien mussten insbesondere unter Ausschluss von Gefäßplaques angepasst und akzeptiert werden. Abschließend wurden Anfang und Ende möglicher Stenosen markiert. Die Software kalkulierte auf dieser Grundlage den Stenosegrad und den minimalen Lumenquerschnitt. Wurden alle Arbeitsschritte durchgeführt, generierte die Software einen farbcodierten dreidimensionalen Koronararterienbaum, der durch Setzen eines Cursors für jede beliebige Stelle des Koronarbaumes den entsprechenden CT-FFR_{ML} Wert anzeigen konnte. In **Abbildung 7** wurden Teile dieses Arbeitsprozesses veranschaulicht.

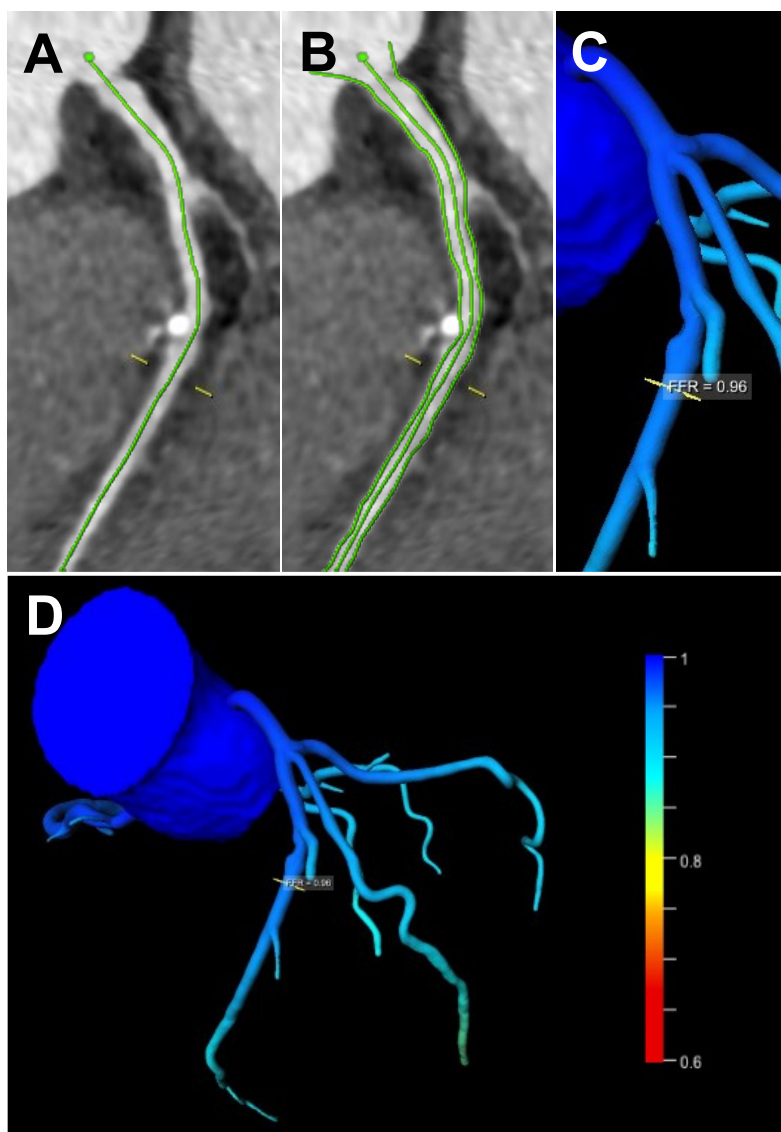


Abbildung 7. Beispielhafte Ausschnitte des Arbeitsvorgangs mit der CT-FFR_{ML} Software (Siemens cFFR, Version 3.1, Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland). **A.** cCTA Aufnahme eines Abschnitts des RIVA mit einer Centerline (grüne Linie) mittig im Gefäß. Die Centerline wurde halbautomatisch von der CT-FFR_{ML} Software generiert und kann durch den Nutzenden manuell angepasst werden. **B.** Um die Centerline herum kommt die durch die CT-FFR_{ML} Software kalkulierte Lumenbegrenzung des Gefäßes zur Darstellung. Hierbei wurde die kalzifizierte Plaque von der Software erkannt und durch die Konturierung vom Lumen ausgeschlossen. Auch die Lumenbegrenzung kann manuell korrigiert werden. **C.**

Ausschnitt des dreidimensionalen farbcodierten Koronararterienbaums, der nach Abschluss aller Arbeitsschritte von der CT-FFR_{ML} Software erstellt wurde. Es wurde durch Markierung eines Gefäßabschnitts des RIVA kurz distal der Stenose ein CT-FFR_{ML} Wert von 0,96 für diese Stenose berechnet. **D.** Übersichtsaufnahme des dreidimensionalen Koronararterienbaums. Anhand der

Farbcodierung ist hier keine hämodynamisch relevante Stenose zu erkennen. CT-FFR_{ML}: maschinell-lernende Computertomographie basierte Fraktionelle Flussreserve, cCTA: koronare Computertomographie-Angiographie, RIVA: Ramus interventricularis anterior.

Die für die vorliegende Studie notwendigen CT-FFR_{ML} Werte wurden unter Zuhilfenahme der cCTA-Befunde in jeder Koronarie mit relevanter Stenose, also CAD-RADS™ ≥ 3 (entspricht $\geq 50\%$) oder segmentaler Stenosegrad ≥ 5 (entspricht $\geq 50\%$; ausgenommen 9 = nicht vorhanden), distal entsprechender Stenose ermittelt. In den cCTA negativen Fällen wurde die Messung hinter der als hämodynamisch unklar eingestuften Stenose durchgeführt. Im Einklang mit der aktuellen Studienlage wurde ein CT-FFR_{ML} Ergebnis ab einem Wert $\leq 0,8$ als positiv und eine Stenose somit als hämodynamisch relevant definiert. ^{114,117,140}

2.2.4 Vergleich von Stress-Perfusions-MRT mit CT-FFR_{ML} Ergebnissen auf Gefäßebene

Das Interesse dieser Studie galt dem Vergleich der diagnostischen Leistungsfähigkeit zwischen CT-FFR_{ML} und Stress-Perfusions-MRT beziehungsweise zwischen cCTA und Stress-Perfusions-MRT mit dem Schwerpunkt der Betrachtung auf der Patientenebene. Dennoch sollten die Ergebnisse dieser Studie nicht durch zufällige Übereinstimmungen der CT-basierten Ergebnisse mit denen der Stress-Perfusions-MRT auf Patientenebene ohne entsprechende Korrelationen auf Gefäßebene verzerrt werden. In diesem Sinne musste bei positiven Untersuchungen der CT-FFR_{ML} beziehungsweise der cCTA bei gleichzeitig signifikantem Perfusionsdefizit in der Stress-Perfusions-MRT überprüft werden, ob die betroffenen Abschnitte im MRT dem Versorgungsgebiet einer der positiven Gefäße (rechte Koronararterie, Ramus interventricularis anterior oder Ramus circumflexus) der CT-FFR_{ML} beziehungsweise der cCTA entsprechen.

Für die Umsetzung des Vergleichs auf Gefäßebene musste also den Myokardsegmenten in der Bulls-eye Ansicht des Stress-Perfusions-MRTs die arterielle Blutversorgung durch die entsprechenden Gefäße zugewiesen werden. Hierfür wurde zunächst die Zuordnung nach der „American Heart Association“ verwendet (**Abbildung 8**), die abhängig vom Versorgungstyp (Normal-/Links-/Rechtsversorgertyp) der Patient*innen gegebenenfalls individuell angepasst wurde.

¹³⁹ In gemeinsamer Beratung konnte so abschließend bestimmt werden, ob im

Versorgungsgebiet eines CT-FFR_{ML} oder cCTA positiven Gefäßes in der Stress-Perfusions-MRT ein entsprechendes ischämisches Myokardsegment vorliegt und der Fall somit als richtig positiv zu werten ist.

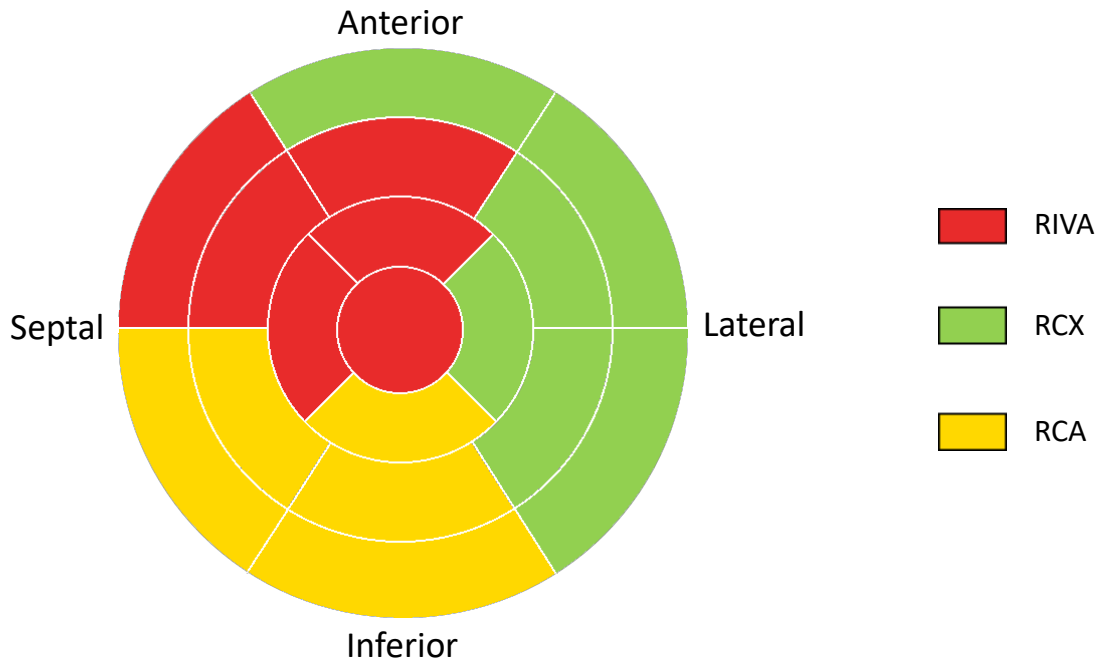


Abbildung 8. Zuweisung der 17 Myokardsegmente in der Bulls-eye Ansicht zu den Versorgungsgebieten des RIVA, RCX und der RCA gemäß der „American Heart Association“. ¹³⁹

Das Herz wird schematisch als ineinander liegende Kurzachsenschnitte in Form eines Polardiagramms dargestellt. Für Details zur Bulls-eye Ansicht siehe Abbildung 2. RCA: rechte Koronararterie, RIVA: Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie, RCX: Ramus circumflexus der linken Koronararterie.

2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der vorliegenden Studie erfolgte in Zusammenarbeit zwischen der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim und dem MVZ DRZ. Hierbei wurden die statistischen Berechnungen mit Hilfe einer entsprechenden Software (Medcalc 19.6, MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgien) durchgeführt. Kategorische Variablen wurden als Häufigkeiten mit entsprechenden prozentualen Anteilen und kontinuierliche Daten als Mittelwerte \pm Standardabweichungen angegeben. Die untersuchten Variablen wurden mittels T-Test auf ihre Normalverteilung hin analysiert.

Es wurden die diagnostischen Parameter Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert (PPV), negativ prädiktiver Wert (NPV) und die Accuracy von der cCTA mit Cut-off bei 50 %, bei 70 % sowie von der CT-FFR_{ML} mit der Stress-Perfusions-MRT als Referenzstandard erhoben. Eine logistische Regressionsanalyse wurde mittels Chi²-Tests sowohl auf univariater Ebene als Vergleich der einzelnen diagnostischen Verfahren untereinander, als auch auf multivariater Ebene als Vergleich verschiedener diagnostischer Pfade zur Beurteilung des statistischen Zusammenhangs zu der Stress-Perfusions-MRT dargestellt. Analog dazu wurde eine univariate und eine multivariate Receiver-Operating-Characteristics-Analyse unter Angabe der jeweiligen AUC-Werte durchgeführt. Dies diente der Untersuchung der diagnostischen Trennschärfe von hämodynamisch relevanten und irrelevanten Stenosen im Vergleich zur Stress-Perfusions-MRT. Ein p-Wert <0,05 wurde als statistisch signifikant festgelegt.

Die Stichprobengrößenberechnung wurde basierend auf der AUC-Analyse der CT-FFR_{ML} im Vergleich zur Stress-Perfusions-MRT ausgeführt. Es wurde ein AUC-Wert von 0,75 für die CT-FFR_{ML} angenommen und die Nullhypothese als AUC=0,5 definiert. Ausgehend von der Stress-Perfusions-MRT als Referenzstandard betrug das Verhältnis von negativen zu positiven Fällen 124/17. Bei einem Alpha-Fehler von 0,05 und einem Beta-Fehler von 0,2, was zu einer Teststärke von 0,8 führte, betrug die erforderliche Stichprobengröße 100 Fälle (12 positive).

3 ERGEBNISSE

3.1 Studienpopulation

Im MVZ DRZ Das Radiologische Zentrum Sinsheim-Eberbach-Erbach-Walldorf-Heidelberg wurden im Zeitraum von Januar 2017 bis September 2020 nach Indikationsstellung gemäß der aktuellen ESC-Leitlinie cCTA Bilder von insgesamt 4507 Patient*innen angefertigt. Diese Patient*innen erfüllten somit das erste Einschlusskriterium der vorliegenden Studie. Ausgehend von drei großen Koronargefäßen pro Patient*in entsprach dies 13521 zu untersuchenden Gefäßen.

Den weiteren Einschlusskriterien folgend (**Tabelle 1**), erhielten 164 dieser Patient*innen daraufhin eine Stress-Perfusions-MRT Untersuchung. Alle Anderen wiesen entweder mangels Stenose unklarer hämodynamischer Relevanz keine Indikation für eine anschließende nicht-invasive Diagnostik auf oder die entsprechende MRT-Untersuchung konnte aus diversen Gründen (wie das Vorliegen von medizinischen Kontraindikationen, die Verweigerung durch die Patient*innen oder einer inadäquaten Bildqualität) nicht durchgeführt beziehungsweise verwertet werden. Vor der CT-FFR_{ML} Analyse des Patientenkollektivs mussten im Einklang mit den zuvor definierten Ausschlusskriterien (**Tabelle 1**) weitere 23 Patient*innen und darüber hinaus 54 Gefäße ausgeschlossen werden. Hierunter fielen 17 Patient*innen, deren Untersuchungen über zwei Monate auseinander liegen, je 2 Patient*innen, die einen Koronarbypass beziehungsweise Koronaranomalien aufwiesen und 2, deren cCTA-Datensätze wegen Software-Problemen oder inadäquater Bildqualität nicht auswertbar waren. Genauso wurden 3 Gefäße mit inadäquater Bildqualität, 138 Gefäße mangels Stenose unklarer hämodynamischer Relevanz und 13 Gefäße aufgrund von Koronarstents von der Analyse ausgeschlossen.

Demnach umfasst die finale retrospektiv generierte Studienpopulation 141 Patient*innen und deren zugehörigen 269 Gefäße. **Abbildung 9** zeigt weitere Details zur Beschreibung der Studienpopulation.

In der Studienkohorte befanden sich 110 männliche Studienteilnehmer und das Durchschnittsalter betrug 67 ± 9 Jahre. Die Patient*innen wiesen im Durchschnitt $2,0 \pm 1,1$ der erhobenen kardiovaskulären Risikofaktoren auf, die im Folgenden genauer betrachtet werden: Mit 64 % (77 Personen) bildete die arterielle Hypertonie den häufigsten Risikofaktor. Gefolgt von einem Anteil von 45 % der Patient*innen (55

Personen), die eine positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen aufwiesen. 47 Patient*innen (41 %) gaben als Vorerkrankungen eine Hypercholesterinämie und 24 (20 %) einen Diabetes mellitus an. Weitere 12 % (15 Patient*innen) der Teilnehmenden waren Raucher. Der durchschnittliche Body-Mass-Index der Studienpopulation betrug $28 \pm 5 \text{ kg/m}^2$, von denen 24 % (34 Personen) definitionsgemäß adipös waren. 53 % der Patient*innen gaben an, Statine einzunehmen gefolgt von β -Blocker (37 %) und Aspirin (34 %).

Nach Maßgabe des „Coronary artery disease consortium basic score“ ergab sich für die Studienteilnehmenden eine durchschnittliche Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK von $20 \% \pm 12 \%$.¹⁴¹ Weitere Patientencharakteristika der Studienkohorte können **Tabelle 5** entnommen werden.

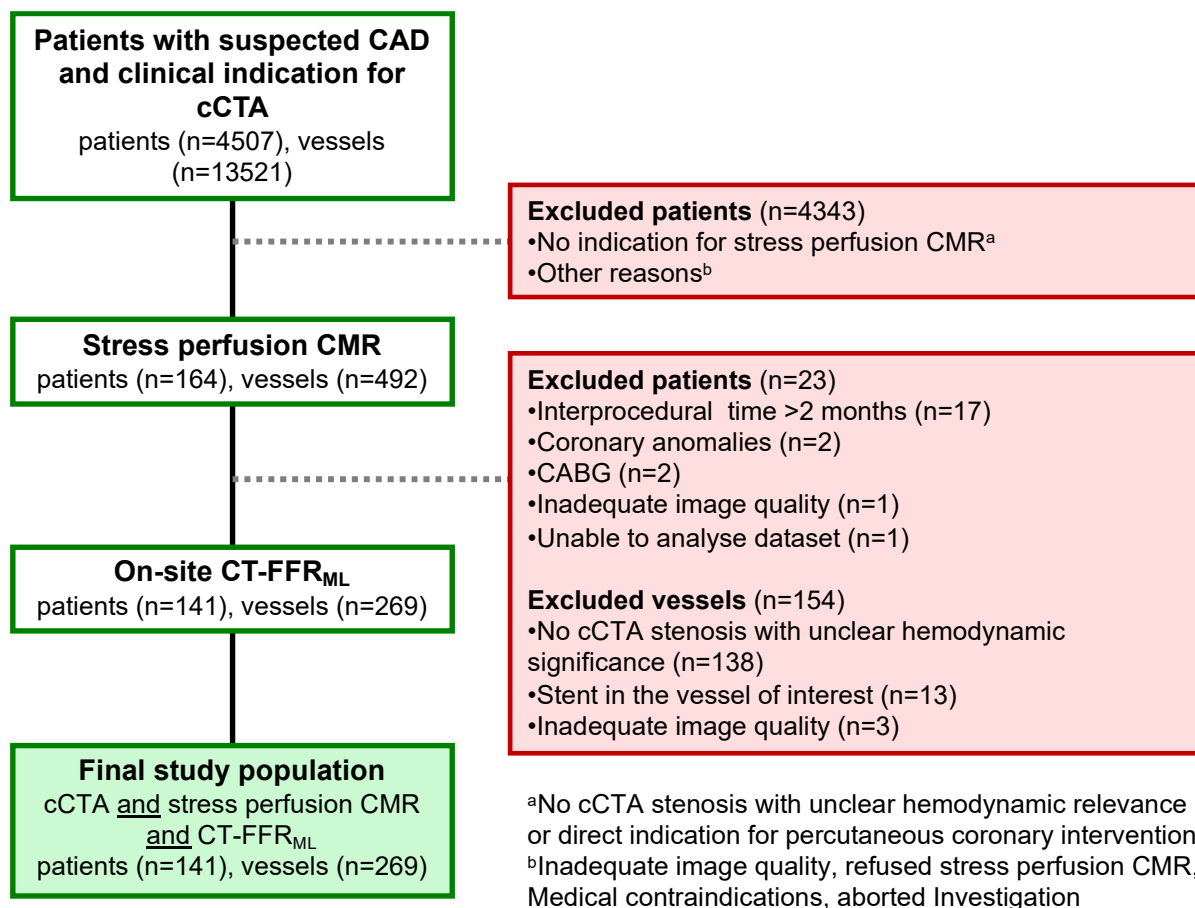


Abbildung 9. Flussdiagramm zur Entwicklung der Studienpopulation. Auszug aus der Originalpublikation.¹⁴² CAD: koronare Herzerkrankung, cCTA: koronare Computertomographie-Angiographie, CMR: kardiale Magnetresonanztomographie, CABG: koronararterieller Bypass, CT-FFR_{ML}: maschinell-lernende Computertomographie basierte Fraktionelle Flussreserve.

Parameter	Mittelwert \pm SD oder Häufigkeit (%)
Alter (Jahre)	67 \pm 9
Männer	110 (78)
Body-Mass-Index (kg/m ²)	28 \pm 5
Systolischer Blutdruck (mmHg)	154 \pm 20
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	86 \pm 11
Herzfrequenz (Schläge/min)	65 \pm 13
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	
Arterielle Hypertonie* ***	77 (64)
Positive Familienanamnese für KHK*	55 (45)
Hypercholesterinämie* ****	47 (41)
Diabetes mellitus* *****	24 (20)
Raucher*	15 (12)
Vortestwahrscheinlichkeit für KHK (%)* **	20 \pm 12
Blutwerte	
Cholesterol (mg/dl)*	188 \pm 50
High-density lipoprotein (mg/dl)*	52 \pm 15
Low-density lipoprotein (mg/dl)*	118 \pm 42
Triglyzeride (mg/dl)*	158 \pm 103
Hämoglobin A1c (%)*	6.0 \pm 0.9
Kreatinin (mg/dl)*	1.0 \pm 0,2
Medikation	
Statin *	63 (53)
β -Blocker *	39 (37)
Aspirin *	40 (34)
Angiotensin converting enzyme Inhibitor oder AT ₁ -R-Antagonist *	30 (32)
Calciumkanalblocker *	13 (14)
P2Y ₁₂ Inhibitor *	4 (3)
Nitrate *	3 (3)

Tabelle 5. Patientencharakteristika. Sofern nicht anders gekennzeichnet, handelt es sich bei den Daten um die Anzahl der Patient*innen. Die Daten sind entweder als Mittelwerte \pm Standardabweichung oder als Häufigkeiten mit entsprechendem Prozentsatz angegeben. *Bei unvollständiger Datenlage entspricht die Grundgesamtheit n nicht der Studienpopulation n=141 Patient*innen. **Definiert als systolischer Druck \geq 140 mmHg, diastolischer Druck \geq 90 mmHg oder Einnahme antihypertensiver Therapie¹⁴¹. ***Definiert als Gesamtcholesterinspiegel $>$ 200 mg/dL oder Einnahme lipidsenkender Therapie. ****Definiert als Nüchternblutzucker (im Plasma: \geq 7,0 mmol/l; 126 mg/dl), postprandialer Blutzucker nach 2 h (im Plasma: \geq 11,1 mmol/l; 200 mg/dl) oder Erhalt antidiabetischer Therapie. *****Die Berechnung erfolgte gemäß des "Coronary artery disease consortium basic score". SD: Standardabweichung, KHK: koronare Herzerkrankung, AT₁-R-Antagonist: Angiotensin-II- Rezeptor-Subtyp 1 Antagonist.

3.2 Klinische Ergebnisse

Innerhalb der 141 Teilnehmenden der finalen Studienpopulation konnte im Rahmen des cCTA-Untersuchungsprotokolls von insgesamt 137 Patient*innen ein Agatston-Äquivalent-Score ermittelt werden. Der durchschnittliche Wert dieses Calcium Scorings betrug dabei 657 ± 808 bei einem Interquartilsabstand von 759. Bei 54 % der Patient*innen (74 Personen) wurde ein Wert >400 ermittelt und 86,9 % der Patient*innen (119 Personen) wiesen einen Perzentilenwert von >50 % auf.

Die Auswertung der darauffolgenden Kontrastmittel gestützten cCTA-Aufnahmen ergab bei 129 (91 %) Teilnehmenden ein für diese Studie positiv definiertes cCTA-Ergebnis, das heißt mindestens eine Koronararterienstenose von ≥ 50 %. Die durchschnittliche Anzahl von $1,7 \pm 0,9$ positiven Gefäßen pro Patient*in verteilt sich dabei zu folgenden Anteilen auf die drei großen Koronargefäße: 46,8 % aller positiven Gefäße (109 Personen) betreffen den Ramus interventricularis anterior (RIVA), 26,6 % (62 Personen) den Ramus circumflexus (RCX) und genauso viele die rechte Koronararterie (RCA). Mindestens eine ≥ 70 % Stenose konnte bei 28 Patient*innen (20 %) mit einer durchschnittlichen Anzahl von $0,3 \pm 0,6$ betroffenen Gefäßen in den cCTA-Aufnahmen gefunden werden. Hierbei waren zu 42,1 % (16 Patient*innen) die RIVA, zu 31,6 % (12 Patient*innen) die RCA und zu 26,3 % (10 Patient*innen) die RCX betroffen.

Die aufgrund der cCTA-Befunde indizierten Stress-Perfusions-MRT Untersuchungen zeigten in 17 Fällen (12 %) ein signifikantes Perfusionsdefizit und somit eine positive Stressuntersuchung. Weiterhin zu erwähnen, sind die Ergebnisse der LGE-Darstellung, die im Zuge der kardialen MRT-Diagnostik erfolgte. Demnach zeigten 23 % (30 Patient*innen) ein Infarkt-typisches und 36 % der Teilnehmenden (48 Patient*innen) kein LGE. 54 Patient*innen (41 %) wiesen Zeichen eines Infarkt-atypischen LGEs auf. Bei den fehlenden 9 Patient*innen wurde diese Untersuchung nicht durchgeführt.

Die im Rahmen dieser Studie angewendete CT-FFR_{ML} Software berechnete für 27 der Patient*innen (19 %) einen Wert von $\leq 0,8$ für mindestens eine Stenose und ermittelte somit ein positives CT-FFR_{ML} Ergebnis. Für die Ermittlung der CT-FFR_{ML} Ergebnisse wurden im Durchschnitt $17 \text{ min } 36 \text{ s} \pm 2 \text{ min } 50 \text{ s}$ benötigt. Dies beinhaltete das Hochladen der Dateien in die Software, die automatischen Berechnungen der Software sowie die manuellen Adjustierungen.

Die klinischen Ergebnisse sind zur besseren Veranschaulichung zusätzlich in **Tabelle 6** aufgeführt.

Parameter	Mittelwert \pm SD oder Häufigkeit (%)
cCTA	
Agatston-Äquivalent-Score*	657 \pm 808
Interquartilenabstand*	759
Anzahl Patient*innen mit einem Scoringwert >400*	74 (54 %)
Luminale Stenose \geq 50 %	129 (91 %)
Mittlere Anzahl der GefäÙe/Patient*in	1,7 \pm 0,9
Luminale Stenosis \geq 70 %	28 (20 %)
Mittlere Anzahl der GefäÙe/Patient*in	0,3 \pm 0,6
Stress-Perfusions-MRT	
Signifikantes Perfusionsdefizit**	17 (12 %)
CT-FFR_{ML}	
CT-FFR _{ML} \leq 0,8	27 (19 %)
Kalkulationszeit	17 min 36 s \pm 2 min 50 s

Tabelle 6. Ergebnisse der cCTA, der Stress-Perfusions-MRT und der CT-FFR_{ML}. Sofern nicht anders gekennzeichnet, handelt es sich bei den Daten um die Anzahl der Patient*innen. Die Daten sind entweder als Mittelwerte \pm Standardabweichung oder als Häufigkeiten mit entsprechendem Prozentsatz angegeben. *Bei unvollständiger Datenlage entspricht die Grundgesamtheit n nicht der Studienpopulation n=141 Patient*innen. **Definitionsgemäß sobald 60° eines basalen oder mittventrikulären Abschnitts, über 90° eines apikalen Abschnitts oder zwei benachbarte Abschnitte in den Kurzachsenaufnahmen des Stress-Perfusions-MRT betroffen waren und sobald ein transmurales Defizit vorlag.¹³⁸

SD: Standardabweichung, cCTA: koronare Computertomographie-Angiographie, CT-FFR_{ML}: maschinell-lernende Computertomographie basierte Fraktionelle Flussreserve.

3.3 Diagnostische Genauigkeit der CT-FFR_{ML} und der cCTA in der Detektion Ischämie-induzierender Stenosen

In vorliegender Studie wurde die diagnostische Genauigkeit der CT-FFR_{ML} in der Detektion Ischämie-induzierender Stenosen im Vergleich zu der als Goldstandard festgelegten Stress-Perfusions-MRT analysiert. Darüber hinaus wurden Vergleiche zwischen dem Agatston-Äquivalent-Score und der cCTA ab \geq 50 % Stenose beziehungsweise ab \geq 70 % zur Stress-Perfusions-MRT gezogen.

Unter Betrachtung aller 141 eingeschlossener Patient*innen konnten hierfür die diagnostischen Gütekriterien und der statistische Zusammenhang zwischen der CT-FFR_{ML} und der Stress-Perfusions-MRT beziehungsweise zwischen der cCTA und der Stress-Perfusions-MRT quantifiziert werden.

Die univariate logistische Regressionsanalyse zeigte einen hoch signifikanten statistischen Zusammenhang zwischen der CT-FFR_{ML} und der Stress-Perfusions-MRT mit einem Chi² von 47 ($p < 0,0001$). Wobei auch der Zusammenhang zwischen der cCTA bei Patient*innen mit mindestens einer Stenose ≥ 70 % und der Stress-Perfusions-MRT mit Chi²=15 ($p < 0,0001$) statistisch signifikant ist. Im Gegensatz dazu konnte die cCTA ab einem Stenosewert von ≥ 50 % das Signifikanzniveau im Chi²-Test (Chi²=0,188; $p = 0,66$) nicht erreichen. Somit können im Vergleich zur Stress-Perfusions-MRT nur die CT-FFR_{ML} und die cCTA ab einem Stenosegrad von ≥ 70 % die hämodynamische Relevanz einer Stenose auf Patientenebene vorhersagen, nicht aber die cCTA ab einem Stenosegrad von ≥ 50 %. **Abbildungen 10 und 11** sind Fallbeispiele aus der Studienpopulation und veranschaulichen nochmals diesen Sachverhalt sowie die diagnostische Leistungsfähigkeit der CT-FFR_{ML}.

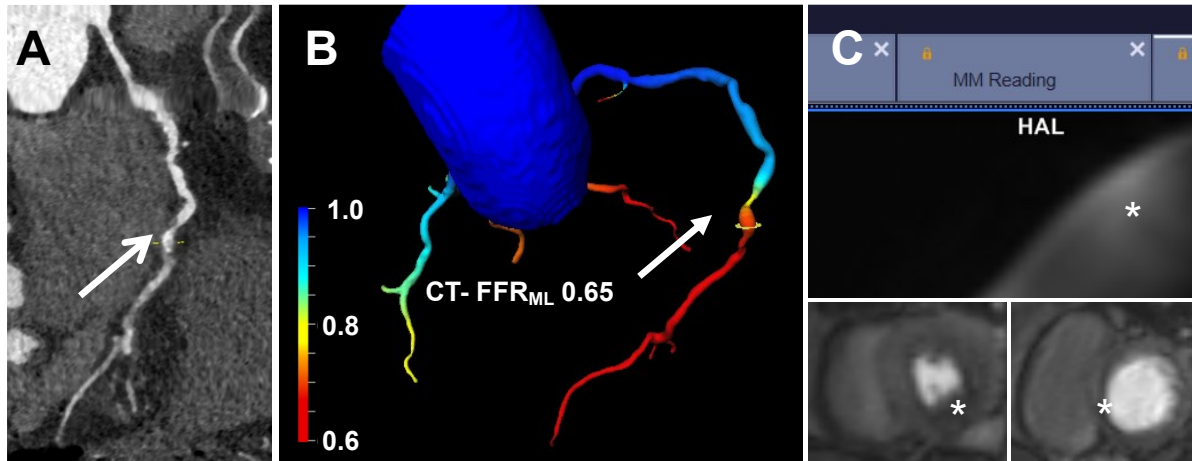


Abbildung 10. Fallbeispiel aus der Studienpopulation. 78-jährige Patientin mit Verdacht auf koronare Herzkrankheit. Als kardiovaskuläre Risikofaktoren waren eine arterielle Hypertonie, eine positive Familienanamnese und eine Hypercholesterinämie bekannt. **A.** Die cCTA-Aufnahme demonstriert eine schwere Stenose (70-99 %) mit unklarer hämodynamischer Relevanz, verursacht durch eine weiche Plaque in der dominanten mittleren rechten Koronararterie (Pfeil). **B.** Der farbcodierte dreidimensionale Koronararterienbaum, der durch die CT-FFR_{ML} Software erstellt wurde, zeigt eine flusslimitierende Stenose und einen für diese Stenose kalkulierten Wert von 0,65. **C.** In allen drei Kuzachsenschnitten der Stress-Perfusions-MRT sind zu dem cCTA Befund passende inferiore oder septale Bereiche mit Perfusionsdefizit zu sehen. cCTA: koronare Computertomographie-Angiographie, CT-FFR_{ML}: maschinell-lernende Computertomographie basierte Fraktionelle Flussreserve.

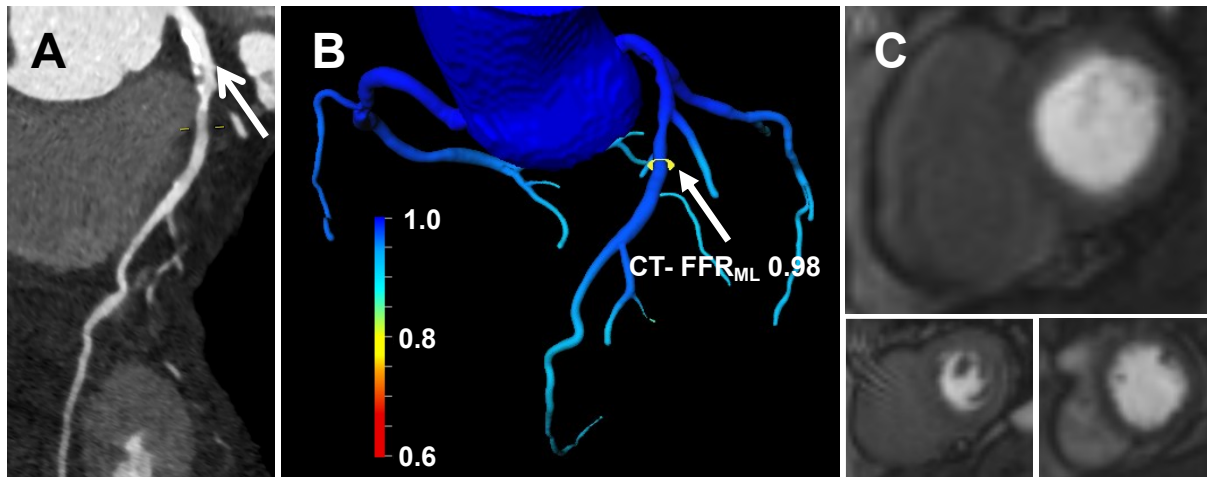


Abbildung 11. Fallbeispiel aus der Studienpopulation. Auszug aus der Originalpublikation.¹⁴² 80-jähriger männlicher Patient mit einer Vortestwahrscheinlichkeit für eine koronare Herzkrankheit nach dem „Coronary artery disease consortium basic score“ von 37 %.¹⁴¹ **A** Die cCTA-Aufnahme zeigt einen Hochrisiko-Plaques mit unklarer hämodynamischer Relevanz im Hauptstamm der linken Koronararterie, bis in den proximalen Ramus interventricularis anterior reichend. **B**. Die Berechnungen der CT-FFR_{ML} Software ergeben einen dreidimensionalen farbcodierten Koronararterienbaum mit einem Zahlenwert von 0,98 distal der Stenose (Pfeil). **C**. Die Stress-Perfusions-MRT zeigt in allen drei Kurzachsenschnitten kein Perfusionsdefizit und damit keine myokardiale Ischämie. cCTA: koronare Computertomographie-Angiographie, CT-FFR_{ML}: maschinell-lernende Computertomographie basierte Fraktionelle Flussreserve.

Die diagnostische Leistungsfähigkeit der CT-FFR_{ML} wurde zusätzlich durch Berechnungen der Gütekriterien deutlich. Mit der Stress-Perfusions-MRT als Referenzstandard ergaben sich für die CT-FFR_{ML} eine Sensitivität von 88 %, eine Spezifität von 90 %, ein PPV von 56 % und ein NPV von 98 %. Vergleicht man diese Werte mit denen der cCTA ab Stenosegrad ≥ 50 % beziehungsweise ab Stenosegrad ≥ 70 %, können folgende Aussagen getroffen werden: Ausschließlich in Bezug auf die Sensitivität übertraf die cCTA ≥ 50 % die CT-FFR_{ML} in der Detektionsfähigkeit Ischämie-induzierender Stenosen in Referenz zur Stress-Perfusions-MRT. In allen anderen Werten zeigte sich die CT-FFR_{ML} der alleinigen cCTA (≥ 50 % und ≥ 70 %) überlegen. Wenngleich die Ergebnisse des NPV mit 92 % und 94 % für die cCTA ≥ 50 % und die cCTA ≥ 70 % noch nah an dem der CT-FFR_{ML} (98 %) lagen, wurden die Unterschiede besonders beim PPV mit 12 % für die cCTA ≥ 50 % und 36% für die cCTA ≥ 70 % sichtbar.

Deutlichere Differenzen zeigten sich in den Berechnungen zur diagnostischen Genauigkeit im Sinne der Accuracy. Die cCTA ≥ 70 % und die CT-FFR_{ML} wiesen mit

82 % und 90 % ein hohes bis sehr hohes Maß an Accuracy auf, wohingegen sich für die cCTA ≥ 50 % eine Accuracy von 19 % errechnete.

Die diagnostische Genauigkeit wurde weiterhin mittels einer Receiver-Operating-Characteristics-Analyse überprüft. Hierbei wurde auch der Agatston-Äquivalent-Score mitbetrachtet. Im Einklang mit der Accuracy übertrifft die cCTA ≥ 70 % mit einer AUC von 0,74 die der cCTA ≥ 50 % (AUC=0,52). Dazwischen reiht sich der Agatston-Äquivalent-Score mit einer AUC von 0,70 als kontrastmittelfreie, nicht-invasive Alternative zur vollständigen cCTA-Untersuchung ein. Die CT-FFR_{ML} übertrifft mit einer AUC von 0,89 nicht nur die vorigen Werte, sondern stellt auch eine signifikante Verbesserung ($p < 0.05$) gegenüber dem guten Ergebnis der cCTA ≥ 70 % dar. Zusammengefasst spiegeln sich die hohe diagnostische Leistung der CT-FFR_{ML} in Referenz zur Stress-Perfusions-MRT und die Verbesserung der Vorhersagekraft hämodynamisch signifikanter Stenosen durch die CT-FFR_{ML} gegenüber der cCTA (≥ 50 % und ≥ 70 %) sowohl als statistischer Zusammenhang im Chi²-Test als auch in den diagnostischen Gütekriterien und der Receiver-Operating-Characteristics-Analyse wider. Weitere Details können **den Abbildungen 12 und 13** entnommen werden.

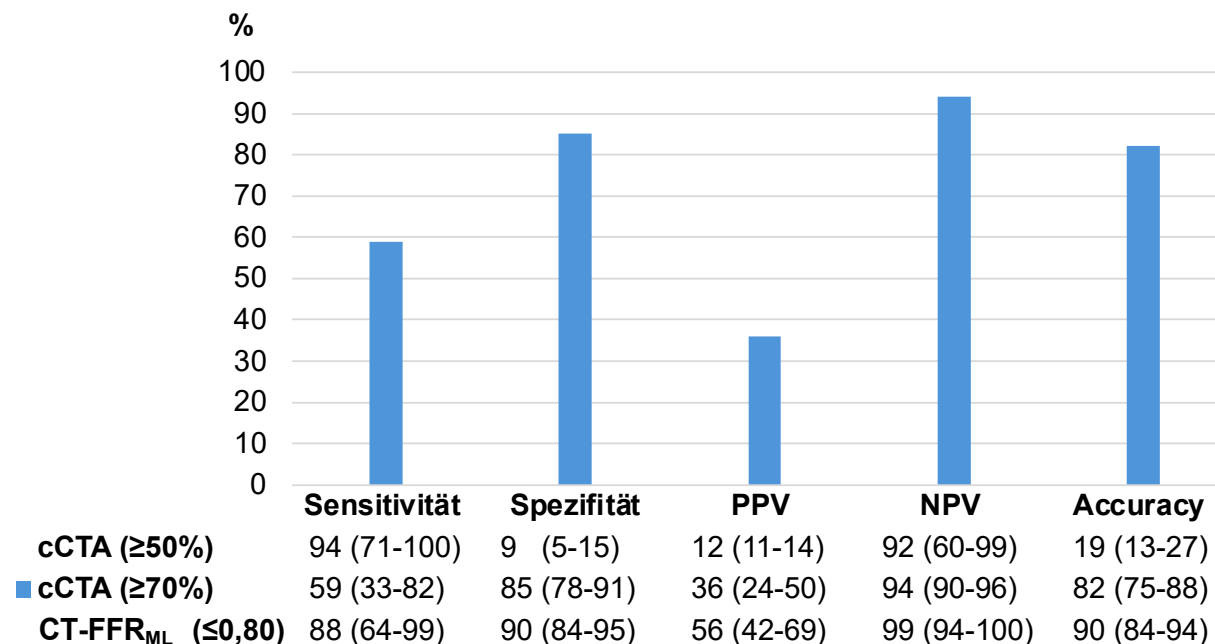


Abbildung 12. Diagnostische Genauigkeit der cCTA ≥ 50 %, der cCTA ≥ 70 % und der CT-FFR_{ML} in Referenz zu der Stress-Perfusions-MRT in Prozent. Die Angaben in Klammern entsprechen dem 95 %-Konfidenzintervall. cCTA: koronare Computertomographie-Angiographie, CT-FFR_{ML}: maschinell-lernende Computertomographie basierte Fraktionelle Flussreserve, PPV: positiv prädiktiver Wert, NPV: negativ prädiktiver Wert.

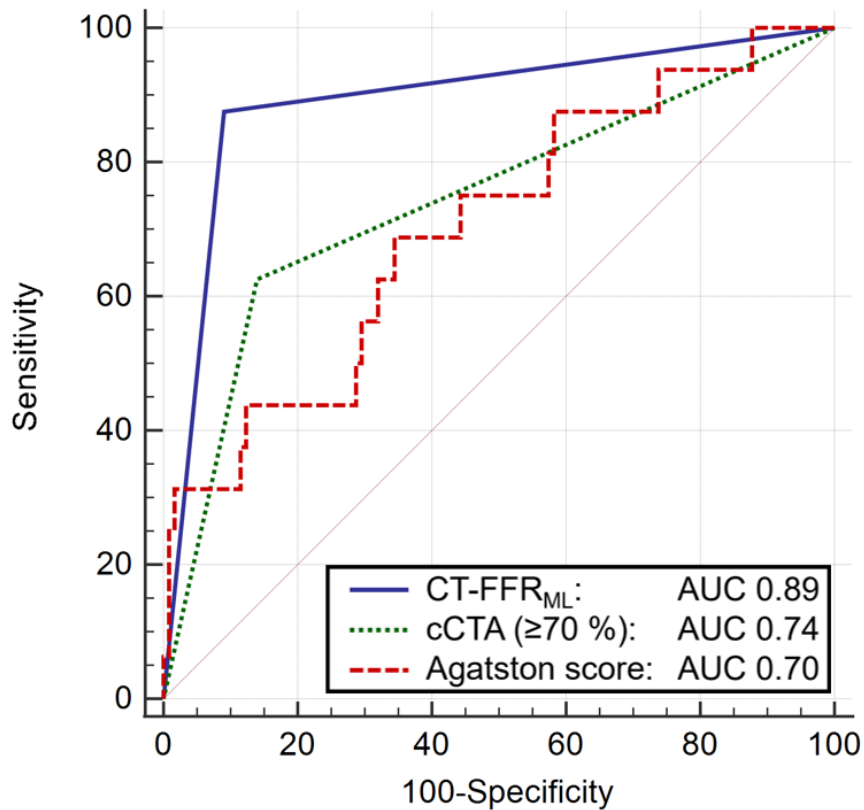


Abbildung 13. Receiver-Operating-Characteristics-Kurven mit Angabe der AUC-Werte der CT-FFR_{ML}, der cCTA $\geq 70\%$ und des Agatston-Äquivalent-Scores mit der Stress-Perfusions-MRT als Referenzstandard. Auszug aus der Originalpublikation. ¹⁴² AUC: Area under the curve, CT-FFR_{ML}: maschinell-lernende Computertomographie basierte Fraktionale Flussreserve, cCTA: koronare Computertomographie-Angiographie.

3.4 Diagnostische Genauigkeit und Nutzen der CT-FFR_{ML} im klinischen Diagnosepfad

Ein weiterer Aspekt dieser Studie war die Untersuchung eines potenziellen Mehrwertes der CT-FFR_{ML} für die klinische Praxis, insbesondere für den diagnostischen Pfad zur Einschätzung einer chronischen koronaren Herzerkrankung. Dazu wurde die CT-FFR_{ML} in den weiteren Berechnungen nicht mehr einzeln, sondern entsprechend einer vorstellbaren klinischen Anwendung mit vorausgegangener cCTA-Untersuchung samt Calcium Scoring im Sinne einer One-stop-shop Diagnostik betrachtet. Unter diesem Ansatz wurden Kalkulationen hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit in der Detektion hämodynamisch relevanter Stenosen mit der Stress-Perfusions-MRT als Goldstandard für verschiedene vorstellbare diagnostische Pfade vorgenommen.

Unter den 141 eingeschlossenen Patient*innen wurde in 129 Fällen ein positives cCTA-Ergebnis (mindestens eine Stenose $\geq 50\%$) detektiert. Innerhalb dieser 129 Patient*innen wurde mittels Stress-Perfusions-MRT in 16 Fällen (12,4 %) tatsächlich mindestens eine Ischämie-induzierende Stenose nachgewiesen. Im Falle der restlichen 88 % wurde bei positiven cCTA-Ergebnissen, aber fehlendem Ischämienachweis keine weitere invasive Diagnostik mehr notwendig. In 79 % (102 Patient*innen) der cCTA positiven Patient*innen hätte die CT-FFR_{ML} allein zum richtigen Ergebnis einer hämodynamisch irrelevanten Stenose geführt und damit invasive Diagnostik verhindert sowie eine aufwendige und bisweilen unangenehme Stress-Perfusions-MRT Bildgebung überflüssig gemacht. 8,5 % der Fälle (11 Patient*innen) wurden durch die CT-FFR_{ML} fälschlicherweise als hämodynamisch relevant eingestuft und hätten zu einer invasiven Koronarangiographie geführt. In nur einem Fall aus dem Patientenpool der cCTA positiven Patient*innen führte die CT-FFR_{ML} Kalkulation zu einem falsch negativen Ergebnis.

Der hohe Anteil der Fälle, die durch die CT-FFR_{ML} richtigerweise als in der cCTA überschätzte Stenosen erkannt wurden, wird deutlicher, wenn man nur die Patient*innen betrachtet, deren Stenosen in der cCTA als moderat (50-69 %) eingestuft wurden (n=101): 6 % (6 Patient*innen) positive Stress-Perfusions-MRT Untersuchungen und 12 % (12 Patient*innen) positive und damit 88 % (richtig) negative CT-FFR_{ML} Ergebnisse. Bezogen auf die Teilnehmenden mit $\geq 70\%$ Stenose in der cCTA (n=28) verschieben sich die Anteile wieder zugunsten der diagnostischen Genauigkeit der cCTA: 36 % (10 Patient*innen) positive Stress-Perfusions-MRT und 50 % (14 Patient*innen) positive CT-FFR_{ML} Ergebnisse (**Abbildung 14**).

In den multivariaten Berechnungen wurden folgende drei diagnostische Pfade im Vergleich zur Stress-Perfusions-MRT analysiert: Die alleinige Erhebung des Agatston-Äquivalent-Scores ist im Falle von Kontraindikationen gegen eine Kontrastmittelgabe denkbar. Eine sequenzielle Erhebung des Agatston-Äquivalent-Scores und kontrastmittelabhängiger cCTA-Bildgebung entspricht einem in der gängigen Praxis häufig angewandten diagnostischen Pfad. Die dritte Möglichkeit beinhaltet die Hinzunahme der CT-FFR_{ML} als zusätzliches funktionelles Diagnostikum zur Einschätzung der hämodynamischen Relevanz einer Stenose.

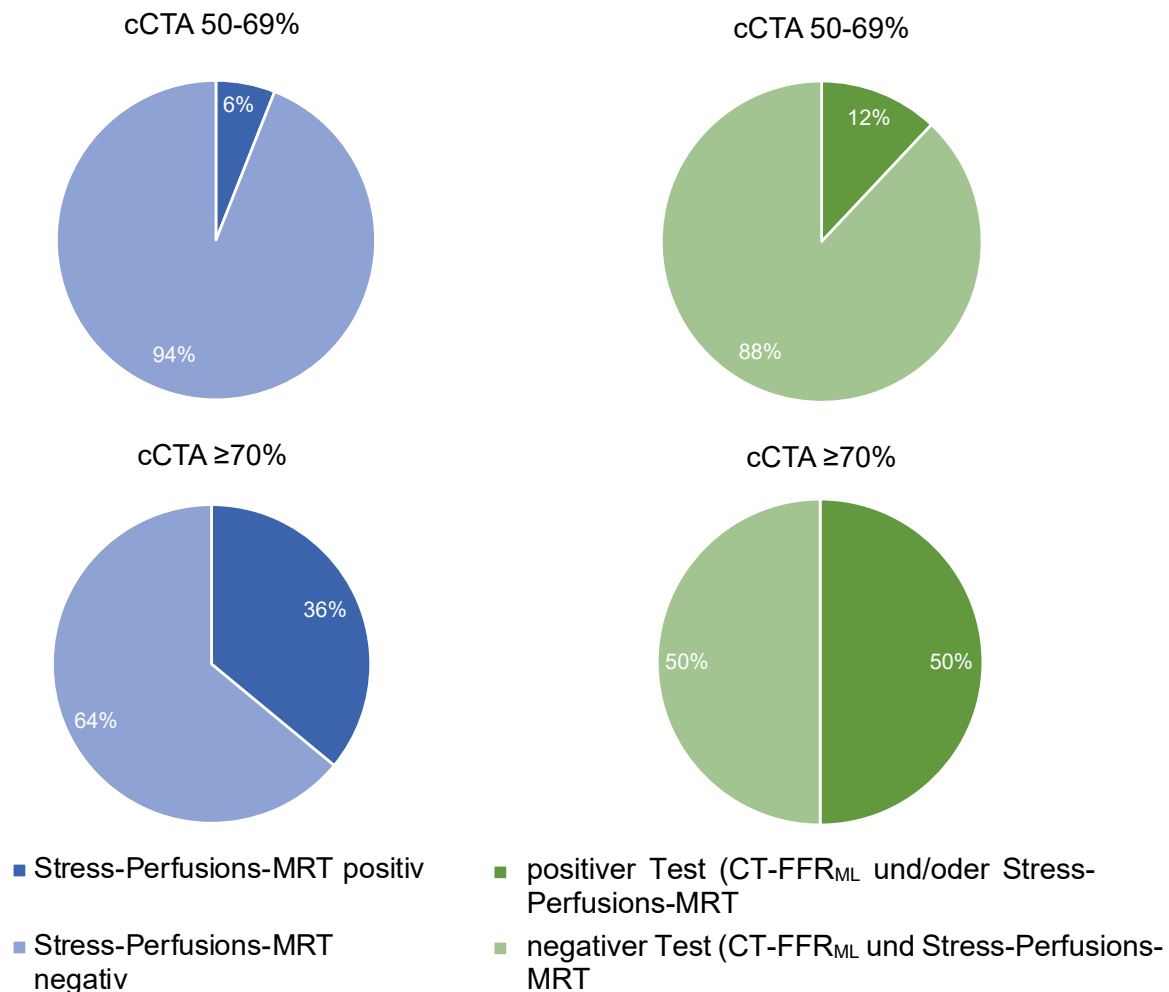


Abbildung 14. Kreisdiagramme zu den Ergebnissen der Stress-Perfusions-MRT und der CT-FFR_{ML} in Studiensubpopulationen. Die erste Subpopulation, mit cCTA 50-69 % gekennzeichnet, umfasst alle Patient*innen (n=101), deren schwerste koronare Stenose in der cCTA eine 50-69 % (moderate) Stenosierung aufweist. Die zweite Subpopulation, als cCTA ≥70 % bezeichnet, entspricht allen Patient*innen (n=28), die in der cCTA mindestens eine Stenose ≥70 % aufzeigen. Eine positive Stress-Perfusions-MRT Untersuchung entspricht dem Nachweis eines signifikanten Perfusionsdefizites. Ein positives CT-FFR_{ML} Ergebnis stimmt mit einem kalkulierten Wert ≤0,80 überein. *beinhaltet in der Subpopulation cCTA ≥70 % ein falsch negatives Ergebnis der CT-FFR_{ML}. cCTA: koronare Computertomographie-Angiographie, CT-FFR_{ML}: maschinell-lernende Computertomographie basierte Fraktionelle Flussreserve.

Der multivariate Chi²- Test zeigte eine merkliche Zunahme des statistischen Zusammenhangs zwischen dem Agatston-Äquivalent-Score und der Stress-Perfusions-MRT zu der Kombination aus Agatston-Äquivalent-Score mit cCTA-Bildgebung ab Stenosegrad ≥70 % und der Stress-Perfusions-MRT mit einem Anstieg von Chi²=12 zu Chi²=23. Obwohl schon diese Erhöhung des Chi²- Werts die Signifikanz erreichte, kam es unter Hinzunahme der CT-FFR_{ML} mit einem Chi²-Wert

von 50 zu einer weiteren signifikanten Verbesserung des statistischen Zusammenhangs zur Stress-Perfusions-MRT (**Abbildung 15 A**).

Die multivariate Receiver-Operating-Characteristics-Analyse verhielt sich redundant zur multivariaten logistischen Regressionsanalyse: Von allen drei diagnostischen Pfaden erreicht die Kombination aus Agatston-Äquivalent-Score mit cCTA Bildgebung ab Stenosegrad $\geq 70\%$ und der CT-FFR_{ML} den höchsten Wert für die AUC mit 0,91 und kann damit im Vergleich zur Stress-Perfusions-MRT am besten zwischen hämodynamisch signifikanten und nicht signifikanten Stenosen diskriminieren (**Abbildung 15 B**).

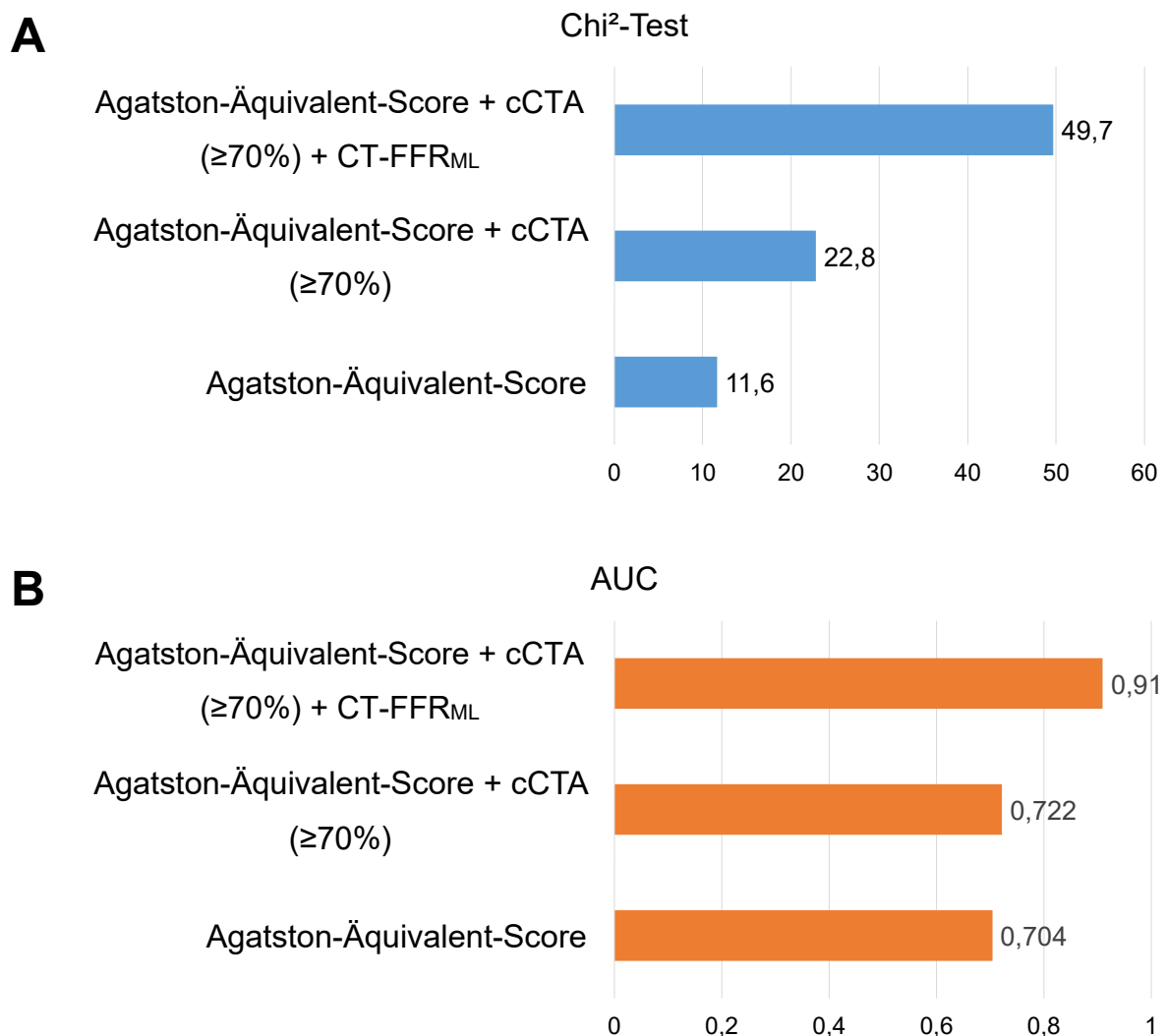


Abbildung 15. Ergebnisse multivariater Analysen drei verschiedener diagnostischer Pfade mit der Stress-Perfusions-MRT als Referenzstandard. A. Ergebnisse aus der multivariaten logistischen Regressionsanalyse unter Angabe der Chi²-Werte. **B.** Ergebnisse aus der Receiver-Operating-Characteristics-Analyse unter Angabe der AUC-Werte. AUC: Area under the curve, CT-FFR_{ML}: maschinell-lernende Computertomographie basierte Fraktionelle Flussreserve, cCTA: koronare Computertomographie-Angiographie.

4 DISKUSSION

Die KHK führt schon seit Jahrzehnten die Rangliste der häufigsten Todesursachen in Deutschland an und wird vielfach durch eine PCI behandelt.³ Laut der FAME- und DEFER-Studie stellt die PCI jedoch nicht in allen Fällen einer KHK das adäquate therapeutische Mittel dar und kann bei Patient*innen ohne hämodynamisch signifikanter Stenose sogar zu einem Anstieg der Mortalität führen.^{23,24} Als Konsequenz hieraus wird heutzutage in Bezug auf die ESC-Leitlinien von 2024 der deutlichen Mehrheit der Patient*innen mit CCS eine nicht-invasive Bildgebungsmodalität als initialer diagnostischer Test empfohlen.⁹ In den letzten Jahren hat sich hierfür vor allem die cCTA als Mittel der Wahl für die nicht-invasive Einschätzung einer koronaren Stenose, besonders für Patient*innen mit niedriger bis mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit für eine KHK, etabliert.^{19,20} Aufgrund ihres hohen negativ prädiktiven Werts, kann sie erfolgreich die Anzahl rein diagnostischer ICAs reduzieren.²¹ Wobei eine wachsende Evidenz darauf hindeutet, dass die cCTA nur wenig Korrelation zur hämodynamischen Relevanz einer Stenose aufweist und deshalb häufig die Schwere einer Stenose überschätzt.^{30,71,72} Aufgrund dessen reagierte die ESC mit der Empfehlung zur Anwendung funktioneller Bildgebung initial oder ergänzend nach cCTA, sofern die hämodynamische Relevanz der Stenose unklar bleibt.⁹ Hierfür stehen verschiedene Bildgebungsmodalitäten zur Verfügung, von denen in Metaanalysen besonders die Stress-Perfusions-MRT mit hoher diagnostischer Genauigkeit im Vergleich zur invasiven FFR und besserer Diskriminierungsfähigkeit in der hämodynamischen Relevanz einer Stenose als die cCTA überzeugte.^{16,30,31} Grundlage der Stress-Perfusions-MRT stellt das veränderte First-pass Kontrastmittelverhalten in Myokardsegmenten dar, in denen die Applikation eines Stressagents zuvor zu einer Ischämieinduktion führte. Neben ihrer hohen Korrelation zur invasiven FFR wurde eine Stress-Perfusions-MRT gestützte Revaskularisierungsstrategie in der klinischen Effektivitätsstudie MR-INFORM in Bezug auf MACE der invasiven FFR gegenüber als nicht unterlegen eingestuft.¹⁰⁶ Dennoch sind hoher zeitlicher und finanzieller Aufwand sowie fehlende Verfügbarkeit und Expertise Hindernisse, die die Stress-Perfusions-MRT als klinische Standardmethode wenig praktikabel erscheinen lassen.^{22,112}

Die CT-FFR_{CFD} ist eine innovative Methode, die sowohl funktionelle als auch morphologische Informationen zu einer koronaren Stenose liefert. Sie nutzt die cCTA-

Aufnahmen der Patient*innen und ein CFD-Modell, um CT-FFR-Werte zu spezifischen Stenosen berechnen zu können. Ähnlich der invasiven FFR-Messung ist ab dem Cut-off von $\leq 0,80$ distal der Stenose von einer hämodynamischen Relevanz dieser auszugehen. Genauso wie die Stress-Perfusions-MRT erreicht die CT-FFR nach aktueller Studienlage eine höhere diagnostische Genauigkeit in der Prädiktion einer Ischämie-induzierenden Stenose als die alleinige cCTA und demonstriert eine hohe Korrelation zur invasiven FFR.^{114,116,117} Basierend auf den Ergebnissen der prospektiven multizentrischen PLATFORM-Studie ist die CT-FFR bei gleichbleibender MACE-Rate zusätzlich in der Lage, die Anzahl an ICAs, die keine Revaskularisierung zu Folge haben, weiter zu reduzieren.¹¹⁸ Die Nutzung eines maschinell-lernenden Algorithmus ist der neueste Fortschritt in der CT-FFR-Technologie und ist dem CT-FFR_{CFD} Algorithmus in ihrer diagnostischen Genauigkeit ebenbürtig. Die Einführung der CT-FFR_{ML} ermöglicht eine vor Ort Nutzung bei geringerer Berechnungszeit im Vergleich zur CT-FFR_{CFD} und macht die CT-FFR zu einer klinisch praktikablen Alternative zur Einschätzung der hämodynamischen Relevanz von Koronarstenosen.

124-127

Außerhalb einer Metaanalyse wurde zuvor nur durch Ghekiere et al. ein Kopf-zu-Kopf-Vergleich zwischen den beiden nicht-invasiven diagnostischen Möglichkeiten der innovativen CT-FFR-Software und der etablierten Stress-Perfusions-MRT durchgeführt.^{30,143} Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie wurde dabei die off-site CT-FFR_{CFD} Software angewandt und die invasive FFR als Referenzstandard genutzt. Somit ist die vorliegende Studie die erste Studie mit dem Ziel, die diagnostische Genauigkeit in der Detektion Ischämie-induzierender Stenosen der CT-FFR_{ML} mit der der Stress-Perfusions-MRT zu vergleichen. Darüber hinaus wurde ein möglicher diagnostischer Mehrwert durch die CT-FFR_{ML} gegenüber der alleinigen cCTA untersucht.

4.1 Studienpopulation und klinische Ergebnisse

Mangels vergleichbarer Studien werden im Folgenden die Ergebnisse der vorliegenden Studie inklusive der untersuchten Studienpopulation vor allem im Kontext zu aussagekräftigen Studien analysiert, die den Vergleich zwischen der CT-FFR, vorzugsweise der CT-FFR_{ML}, und der invasiven FFR oder der Stress-Perfusions-MRT und der invasiven FFR zum Ziel hatten.

Von 4507 Patient*innen, die im Rahmen dieser Studie eine cCTA erhielten, folgte bei 164 eine Stress-Perfusions-MRT Untersuchung. Aus dieser Kohorte wurde nach Anwendung der Ausschlusskriterien von 141 Patient*innen mit 269 Gefäßen, die die finale Studienpopulation bildeten, retrospektiv die CT-FFR_{ML} Kalkulation durchgeführt (**Abbildung 9**). Andere retrospektive Studien, wie Renker et al., Coenen et al. und De Geer et al., die eine on-site CT-FFR_{CFD}-Software mit der invasiven FFR verglichen, wiesen mit 53, 106 beziehungsweise 21 Teilnehmende weitaus kleinere Studienpopulationen auf.^{71,115,144} Auch eine 2019 von Kurata et al. mit der CT-FFR_{ML} durchgeführte retrospektive multizentrische Studie umfasste nur 74 Patient*innen.¹⁴⁵ Demgegenüber war die multizentrische MACHINE-Studie, die CT-FFR_{CFD} und CT-FFR_{ML} Ergebnisse retrospektiv mit der invasiven FFR verglich mit 351 Patient*innen und 525 Gefäßen weitaus größer aufgestellt.¹²⁵ Auch die prospektiven Validierungsstudien der CT-FFR_{CFD} DISCOVER-FLOW, DeFACTO und NXT haben mit 103, 252 beziehungsweise 254 ähnlich viele oder mehr Fälle eingeschlossen, wie in unserer Studie.^{114,116,117}

In der Metaanalyse von Takx et al. wurden myokardiale Perfusionsbildgebungsmodalitäten mit der invasiven FFR verglichen und dabei auch 15 Studien zur Stress-Perfusions-MRT eingeschlossen.⁷³ Alle Studienkohorten dieser 15 Studien waren kleiner als die der vorliegenden Studie. Genauso konnten auch Ghekiere et al. mit 37 Patient*innen für den Vergleich von CT-FFR_{CFD} mit der Stress-Perfusions-MRT nur wenige Teilnehmende in die Studie aufnehmen.¹⁴³

Trotz unserer verhältnismäßig großen Studienpopulation ist die Anzahl von 17 Patient*innen (12,1 %) mit nachgewiesenem signifikantem Perfusionsdefizit in der Stress-Perfusions-MRT gering. Der Anteil an Patient*innen mit hämodynamisch relevantem chronischem Koronarsyndrom, nachgewiesen durch die invasive FFR, unterliegt zwar großen Schwankungen zwischen zuvor genannten Studien, jedoch weisen sowohl Untersuchungen mit der Stress-Perfusions-MRT als auch mit der CT-FFR als Vergleichsmodalitäten durchgängig höhere Anteile auf. Keine der drei

Metaanalysen von Takx et al., Knuuti et al. und Danad et al. haben Vergleichsstudien zwischen Stress-Perfusions-MRT und invasiver FFR eingeschlossen, deren Patientenanteil mit positivem FFR-Ergebnis 30 % unterschritten. ^{16,30,73} Auch in der MACHINE-Studie zeigen 202 von 303 Patient*innen (67 %) mindestens eine hämodynamisch relevante Stenose. ¹²⁵ Ursächlich für diese stark differierenden Werte sind vermutliche Unterschiede in den Studiendesigns. Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie wurden in der ersten Validierungsstudie der CT-FFR_{CFD} DISCOVER-FLOW zum Beispiel nur Patient*innen mit Stenosen in der cCTA >50 % eingeschlossen und weisen dabei zu 56% mindestens eine hämodynamisch relevante Stenose in der invasiven FFR auf. ¹¹⁴ DeFacto zeigt in einer Substudie außerdem, dass der Anteil positiver FFR Ergebnisse von 54 % auf 33 % sinkt, betrachtet man nicht die ganze Studienpopulation, sondern nur Teilnehmende mit intermediären Stenosen (30-69 %) in der cCTA. ^{116,146} Es wiesen auch nur 33 % der Studienteilnehmenden höchstens intermediäre Stenosen auf. ¹¹⁶ Im Vergleich hierzu sind 101 der 141 Teilnehmenden (72 %) unserer Studie von höchstens moderaten Stenosen (50-69 %) betroffen. Die NXT-Studie wiederum weist in 33 % der Fälle Patient*innen mit >70 % Stenosen und damit 32% FFR-Positive auf, während in dieser Studie nur 20 % von der Subgruppe ≥ 70 % vorliegen. ¹¹⁷

Ein Grund für die geringe Anzahl höhergradiger Stenosen könnte in der niedrigen Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer obstruktiven KHK von durchschnittlich 20 ± 12 % liegen. Das hier angewandte Modell zur Berechnung der Vortestwahrscheinlichkeit ist der „Coronary artery disease consortium basic score“, der die gleichen Parameter wie das Diamond-Forrester-Modell nutzt, laut Bittencourt et al. aber im Vergleich zum Diamond-Forrester-Modell von 2011 das Risiko einer obstruktiven KHK weniger überschätzt. ¹⁴⁷ Neueste Studienergebnisse demonstrieren jedoch eine Überlegenheit der neuesten Version des Diamond-Forrester-Scores aus den ESC-Leitlinien von 2019 gegenüber dem „Coronary artery disease consortium basic score“. ¹⁴⁸ Unter Nutzung des Diamond-Forrester-Modell von 2011 liegt in der NXT-Studie eine Vortestwahrscheinlichkeit von 57,8 % im Durchschnitt vor. ¹¹⁷ Auch die klinischen Effektivitätsstudien PLATFORM und ADVANCE, die prospektiv den Einfluss der Verwendung der CT-FFR im klinischen Alltag untersuchten, erhoben mit dieser alten Version Wahrscheinlichkeiten von 49 ± 17 % beziehungsweise $46,8 \pm 19,9$ %. ^{118,119} Baumann et al. nutzte in seinem Vergleich zwischen der CT-FFR_{ML} und dem Goldstandard der instantaneous wave free ratio (iFR[®]), einer Stressmedikations-freien

Variante der invasiven FFR, den „Coronary artery disease consortium basic score“ und berechnete mit einem Ergebnis von durchschnittlich 57 % Risiko trotz des selbigen Scores einen weitaus höheren Wert als den der vorliegenden Studie.¹⁴⁹

Möchte man weitere Charakteristika der Studienkohorte vergleichend betrachten, bieten sich die beiden retrospektiven Studien, die MACHINE-Studie und die Studie von Kurata et al. an, die beide die CT-FFR_{ML} mit der invasiven FFR verglichen. Hierbei stimmen Alter und Geschlecht sowie Body-Mass-Index und die meisten Risikofaktoren mit nur geringen Abweichungen gut überein. Lediglich der Raucheranteil, vermutlich aufgrund verschiedener Definitionen des Begriffs Raucher, und der Anteil an Dyslipidämien, da in dieser Studie nur die Komponente Hypercholesterinämie betrachtet wurde, liegen unter den Werten der beiden anderen Studien.^{125,145} Auch die 23 % erfassten Patient*innen mit Infarkt-typischem LGE in dieser Studie liegen weit über dem 6 % Anteil mit früherem Myokardinfarkt in der MACHINE-Studie.¹²⁵ Ursächlich hierfür ist wahrscheinlich eine hohe Rate an durch das LGE detektierten stattgehabten Myokardinfarkten im kardialen MRT, die in anamnestischer Erhebung wie in der MACHINE-Studie nicht erfasst worden wären.

Die Verteilung der obstruktiven Läsionen auf die drei großen Koronararterien in der cCTA stimmt sehr gut mit den anderen Studien in der cCTA und in der ICA überein.^{146,149-152} Auch Untersuchungen zur quantitativen Plaque Analyse mittels cCTA wie die von Bax et al. bestätigen die hier beobachtete höhere Prävalenz an obstruktiven Koronarplaques in dem RIVA im Vergleich zum RCX und der RCA.^{152,153}

Die durchschnittliche Calciumlast aller drei Koronarien zusammen, gemessen am Agatston-Äquivalent-Score, liegt ungeachtet der wenigen Patient*innen mit hämodynamisch relevanten Stenosen mit 657 ± 808 hoch. Der Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein hämodynamisch relevanter Stenosen und hoher Calciumlast wurde in dieser Studie untersucht und wird zu einem späteren Zeitpunkt im Kontext der Evidenzlage diskutiert. Mit diesem hohen durchschnittlichen Calciumscore geht auch ein hoher Anteil von Teilnehmenden (54%) mit einem Score über 400 einher. In einer Metaanalyse von Abdulla et al. wurde ab diesem Calciumscore eine signifikant niedrigere Spezifität der MS-CT basierten cCTA in der Detektion obstruktiver Koronarstenosen festgestellt.¹⁵⁴ In Anbetracht der Tatsache, dass die CT-FFR auf den cCTA-Aufnahmen basiert, wurden in den letzten Jahren Untersuchungen zur diagnostischen Genauigkeit der CT-FFR bei hoher Calciumlast angestellt, die ambivalente Ergebnisse lieferten. Norgaard et al. haben in einer

Substudie der NXT-Validierungsstudie bei einem durchschnittlichen Agatston Score von 302 ± 468 über alle Agatston-Quartile hinweg keine signifikanten Unterschiede in der Accuracy, Sensitivität und Spezifität der CT-FFR_{CFD} feststellen können. Erwähnenswert ist hierbei der Ausschluss von 12 % Studienteilnehmenden wegen inadäquater Bildqualität in der cCTA, deren Berücksichtigung das Ergebnis der Substudie womöglich verändert hätte.^{22,131} Ähnliche Ergebnisse wurden 2021 jedoch auch durch eine chinesische multizentrische Studie unter Nutzung des CT-FFR_{ML}-Algorithmus erzielt.¹³⁰ Bei der MACHINE-Substudie von Tesche et al. hingegen wurden nur 15 von 314 Patient*innen aufgrund zu hohem Agatston-Scores ausgeschlossen und es zeigte sich bei einem durchschnittlichen Agatston-Score von 492 ± 644 einen signifikant niedrigen AUC Wert für eine Ischämie Detektion durch die CT-FFR_{ML} ab einem Agatston-Score >400 .¹²⁹ Einig sind sich alle Studien darüber, dass die CT-FFR unabhängig vom Agatston-Score mit höherer diagnostischer Genauigkeit als die alleinige cCTA die hämodynamische Relevanz von Stenosen vorhersagt.¹²⁹⁻¹³¹

Wenngleich die untersuchten Patient*innen hohe Agatston-Scores aufwiesen, wurden in dieser Studie abzüglich des Ausschlusskriteriums einer Überschreitung der interprozeduralen Zeitspanne nur 6 Patient*innen, das heißt 4 % der Studienpopulation, und davon nur ein Fall aufgrund inadäquater Bildqualität von der CT-FFR_{ML} Analyse ausgeschlossen. In den drei prospektiven Validierungsstudien zur CT-FFR_{CFD} DeFACTO, PLATFORM und ADVANCE wurden 12 %, 12 % und 9 % von der CT-FFR_{CFD} Analyse ausgeschlossen.^{116,118,119} In einer ADVANCE-Substudie wurde dabei nicht nur die Bildqualität in der cCTA als häufigster Grund des Ausschlusses festgestellt, auch eine niedrige zeitliche Auflösung des CT-Gerätes erwies sich als unabhängiger Prädiktor für den Ausschluss.¹⁵⁵ Das DS-CT der dritten Generation, welche in unserer Studie eingesetzt wurden, bieten unter anderem aufgrund der höheren zeitlichen Auflösung eine bessere Bildauflösung im Vergleich zu älteren Geräten. Die MACHINE-Studie und Tesche et al. untersuchten retrospektiv die diagnostische Genauigkeit der CT-FFR_{ML} unter Nutzung von ausschließlich Dual-Source-CT-Geräten und mussten dabei mit 9% und 5% ähnlich viele Probanden wie in unserer Kohorte von der endgültigen Studienpopulation ausschließen.^{125,126} Ein weiterer Aspekt, den die niedrige Ausschlussrate in der vorliegenden Studie begünstigte, ist der Ausschluss von einzelnen Gefäßen aufgrund nicht-diagnostischer Bildqualität, deren zugehörigen Studienteilnehmenden im Gegensatz zum

Studiendesign der meisten vergleichbaren Studien nicht gänzlich von der Studie ausgeschlossen wurden. In jedem Fall ist aus der Studien-übergreifenden niedrigen Ausschlussraten eine breite Anwendbarkeit der Software und damit eine hohe klinische Praktikabilität abzuleiten.

Einen weiteren bedeutenden Aspekt klinischer Praktikabilität stellt der zeitliche Aufwand zur Nutzung der CT-FFR-Software dar.

Schon mit Einführung des on-site CT-FFR_{CFD} Algorithmus konnte eine deutliche Reduktion der Berechnungszeiten im Vergleich zu den 1-4 h Zeitaufwand der klassischen CT-FFR_{CFD}-Methode erzielt werden.²² So ergaben die ersten Untersuchungen dieses Algorithmus durch zwei kleine retrospektive Studien von Renker et al. 2014 und Baumann et al. 2015 durchschnittliche Anwendungsdauern von 37,5 und 51,9 Minuten.^{71,156} Tesche et al stellten einen direkten Vergleich zwischen dem on-site CT-FFR_{CFD} und dem CT-FFR_{ML}-Algorithmus her und konnten eine zusätzliche signifikante Zeitersparnis durch Nutzung der CT-FFR_{ML} darlegen. Insbesondere die endgültige Berechnungszeit des CT-FFR-Wertes differierte deutlich mit $3,5 \pm 1,2$ Minuten für die CT-FFR_{CFD} und $2,3 \pm 0,5$ Sekunden für die CT-FFR_{ML}. In der vorliegenden Studie liegt der absolute zeitliche Aufwand mit 17 min 36 s \pm 2 min 50 s sogar noch weit unter dem von Tesche et al mit $40,5 \pm 6,3$ Minuten, reiht sich aber zwischen den Ergebnissen zweier weiterer kleiner Studien ein, die unter Nutzung der gleichen Version der CT-FFR_{ML}-Software eine Anwendungszeit von $23,9 \pm 11,2$ Minuten und 11 ± 2 Minuten beschrieben.^{149,151} Trotz fehlender Angabe ist aufgrund des frühen Erscheinungsdatums davon auszugehen, dass Tesche et al wohl noch eine Vorgängerversion der CT-FFR_{ML} Software genutzt haben, was möglicherweise zu der längeren prozeduralen Dauer beigetragen haben könnte.¹²⁶ Eine weitere wichtige Ursache der weit auseinanderliegenden Zeitangaben ist wahrscheinlich der menschliche Faktor. Wie Tesche et al schon demonstrierten, entsprechen die reinen Berechnungszeiten nur einem Bruchteil der absoluten Anwendungsdauer.¹²⁶ Diese wird primär durch die manuellen Adjustierungen bestimmt und hängt damit vornehmlich vom Nutzer ab.

Trotz der stark differierenden Anwendungsdauern durch den Nutzer ist laut aktueller Studienlage eine hohe Reproduzierbarkeit der CT-FFR_{ML} Ergebnisse zu verzeichnen.^{149,157} Insbesondere eine aktuelle Studie von Han et al. mit 60 Studienteilnehmenden hatte spezifisch die Untersuchung der Inter- und Intra- Operator-Reliabilität der CT-FFR_{ML} als Thema und konnte hierbei hohe Übereinstimmungen in Bland-Altman-

Analysen aufzeigen.¹⁵⁷ Studien mit der on-site CT-FFR_{CFD} Software geben zudem Hinweise auf die Unabhängigkeit der Ergebnisvalidität von der Expertise des Nutzers.^{158,159} Nach Bestätigung durch weiterführende Studien mit der CT-FFR_{ML} könnte dies in Zukunft sogar eine klinische Nutzung der Software durch nicht-ärztliches Personal denkbar machen.

Zusammenfassend ist unsere Studienpopulation mit ihren klinischen Ergebnissen unter den Ausnahmen der niedrigen Rate positiver Befunde des Stress-Perfusions-MRTs und hohen Calciumlast repräsentativ für die Gesamtbevölkerung und integriert sich gut in vergleichbare Studien. Die Ergebnisse unterstützen weiterhin die Praktikabilität der CT-FFR_{ML}.

4.2 Diagnostische Genauigkeit der CT-FFR_{ML} und der cCTA in der Detektion Ischämie-induzierender Stenosen

In vorliegender Studie wurde die diagnostische Genauigkeit der CT-FFR_{ML} und der cCTA in der Detektion Ischämie-induzierender Stenosen untersucht. Im Gegensatz zur überwiegenden Mehrheit voriger Studien wurde hier nicht die ICA oder invasive FFR, sondern die Stress-Perfusions-MRT als Goldstandard verwendet. Die Grundlage dieses neuen Studiendesigns stellen folgende zwei Sachverhalte dar:

Zunächst sprechen sich die ESC-Leitlinien von 2019 und 2024 bei Verdacht auf chronisches Koronarsyndrom nur in speziellen Ausnahmefällen wie therapierefraktärer Angina pectoris oder sehr hoher KHK-Vortestwahrscheinlichkeit für die initiale invasive Diagnostik aus. In allen anderen Fällen wird entweder keine oder eine nicht invasive initiale Diagnostik empfohlen.^{4,9} Somit ist seit 2019 ein Studiendesign, welches eine invasive FFR bei Patient*innen vorsieht, die weder zu genannten Ausnahmefällen gehören, noch in nicht-invasiver Diagnostik eine mögliche hämodynamisch relevante Stenose zeigten, nicht leitliniengerecht durchführbar.

Zum anderen zeigt die Studienlage, dass die beste vergleichbare Diskriminierungsfähigkeit zwischen hämodynamisch relevanten und irrelevanten Stenosen zur invasiven FFR durch die Stress-Perfusion-MRT geleistet werden kann. Knuuti et al sowie Danad et al haben in ihren Metaanalysen 2018 und 2017 im European Heart Journal mit Sensitivitäten und Spezifitäten von 90 % (83 %-94 %) beziehungsweise 90 % (75 %-97 %) und 80 % (69 %-88 %) beziehungsweise 94 % (79 %-99 %) auf Patientenebene bessere Ergebnisse für die Stress-Perfusions-MRT

als für alle weiteren untersuchten nicht-invasiven Diagnostikmethoden im Vergleich zur invasiven FFR festgestellt.^{16,30} Zusammenfassend legen diese und weitere Studienergebnisse eine gute Aussagekraft der vorliegenden Studie hinsichtlich der Nutzung der Stress-Perfusions-MRT als Goldstandard zur Detektion Ischämie-induzierender Stenosen nahe.

Wie erwartet bestätigte die vorliegende Studie mit ihren ermittelten Werten für Sensitivität (88 %), Spezifität (90 %), positiver (56 %) und negativer prädiktiver Wert (99 %) sowie die Accuracy (90 %) erneut die hohe diagnostische Leistungsfähigkeit der CT-FFR_{ML} auch im Vergleich zur Stress-Perfusions-MRT. Die Ergebnisse reihen sich damit gut sowohl in die ersten drei großen multizentrischen Validierungsstudien DISCOVER-FLOW, DeFACTO und NXT zur off-site CT-FFR_{CFD} im Vergleich zur invasiven FFR als auch in die neueren Studien unter Nutzung der CT-FFR_{ML} ein.^{114,116,117,125,149} Lediglich in der Betrachtung der positiven und negativen prädiktiven Werte zeigen sich in dieser Studie Abweichungen nach unten beziehungsweise oben zu den Validierungsstudien. Diese können gut durch die niedrige Prävalenz pathologischer Stress-Perfusions-MRT Ergebnisse erklärt werden. Hierfür spricht auch, dass die AUC wiederum, welche als unabhängig von Prävalenzen gilt, mit einem Wert von 0,89 gut zu denen der drei Studien mit 0,92, 0,81 und 0,90 passt. Gleiches gilt für die MACHINE Studie bei einem AUC-Wert von 0,84.^{114,116,117,125}

Neben den diagnostischen Gütekriterien wurde in der vorliegenden Studie auch ein statistischer Zusammenhang untersucht. Wie im Methodenteil genauer ausgeführt, wurden die Stress-Perfusions-MRT Aufnahmen visuell beurteilt und in einem Bulls-Eye semiquantitativ befundet. Hieraus konnte anhand klarer Kriterien die Aussage getroffen werden, ob ein signifikantes Perfusionsdefizit vorlag. Aufgrund dieser dichotomen Ergebnisse nutzten wir den Chi²-Test zur Beurteilung des statistischen Zusammenhangs.

Studien, welche die invasive FFR als Goldstandard nutzten, konnten hingegen aufgrund der numerischen Resultate zwischen 0 und 1 einen Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnen. Die Validierungsstudien präsentierten hierzu erneut die ersten Ergebnisse mit signifikanten guten Korrelationswerten zwischen der invasiven FFR und der CT-FFR_{CFD} von $r=0,72$ für DISCOVER-FLOW und $r=0,82$ für NXT. Ähnlich der AUC schnitt die 2012 veröffentlichte Studie DeFACTO mit einer nur moderaten Korrelation von $r=0,63$ am schlechtesten ab.^{114,116,117}

Vor Einführung der CT-FFR_{ML} Methode wurde auch die On-Site Variante des CT-FFR_{CFD} Algorithmus mit der invasiven FFR korreliert. Baumann et al. ermittelten hierbei auch für diesen Algorithmus eine gute Korrelation mit $r = 0,74$, $p < 0,0001$.¹⁵⁶ Itu et al. untersuchten seinen eigens 2016 entwickelten CT-FFR_{ML} Algorithmus retrospektiv mit 82 Patient*innen zunächst auf die Korrelation zum bekannten CT-FFR_{CFD} Algorithmus mit einem exzellenten Ergebnis von $r=0,9994$ ($P < 0,001$).¹²⁴

Die multizentrische MACHINE-Studie bestätigte die Ergebnisse von Itu et al. mit einem exzellenten Pearson Koeffizienten von $r=0,997$ für die Korrelation zwischen der On-site CT-FFR_{CFD} und der CT-FFR_{ML}. Die Korrelation zwischen der CT-FFR_{ML} und der invasiven FFR schnitt hier jedoch mit einem moderaten Ergebnis $r=0,62$ im Vergleich zu oben genannten Studien unterdurchschnittlich ab.¹²⁵

Das hochsignifikante Ergebnis der logistischen Regressionsanalyse zur Stress-Perfusions-MRT und CT-FFR_{ML} vorliegender Studie ist mit einem Chi^2 von 47 ($p < 0,0001$) am ehesten mit dem Korrelationsergebnis aus dem Vergleich zwischen CT-FFR_{CFD} und invasiver FFR aus der NXT-Studie vereinbar.¹¹⁷

Als weiterer Aspekt dieser Studie wurde die alleinige cCTA mit der Stress-Perfusions-MRT verglichen.

Mit Einführung der cCTA konnten unter Nutzung der ICA als Goldstandard zunächst gute Studienergebnisse ermittelt werden, sodass sich die cCTA als eine der ersten nicht invasiven Bildgebungsmodalitäten etablieren konnte. Meijboom et al. veröffentlichten 2008 im „Journal of the American College of Cardiology“ eine prospektive multizentrische Studie unter Nutzung eines 64-Zeilen Multidetektor CTs mit der Fragestellung, wie genau dieses eine obstruktive KHK (≥ 50 % Stenose) im Vergleich zur ICA detektieren kann. Bei den Ergebnissen von 99 % und 64 % für Sensitivität und Spezifität, sowie 86 % und 97 % für den positiven und negativen prädiktiven Wert wurde dennoch das Fazit gezogen, dass die cCTA zur Überschätzung von Stenosen tendiere und der PPV die Ablösung der ICA durch die cCTA nicht zuließe. Ähnliche Studien wie die multizentrische Accuracy Studie von Budoff et al. wiesen noch niedrigere PPVs auf.^{61,69} Ursächlich für diese Überschätzungen der Schwere einer KHK durch die cCTA macht man insbesondere den sogenannten Blooming Effekt verantwortlich, der verkalkte Plaques größer erscheinen lässt.⁵¹

Mit der steigenden Bedeutung der Ischämiewirksamkeit einer KHK durch einflussreiche Studien wie DEFER verschob sich der wissenschaftliche und klinische

Untersuchungsschwerpunkt weg von der morphologischen und hin zur funktionellen Komponente der koronaren Stenosen.²³ Damit einhergehend wurde in den folgenden Studien die ICA von der FFR als invasiver Goldstandard zur Beurteilung einer Stenose abgelöst. Meijboom et al. untersuchte diesbezüglich in einer 2008 veröffentlichten kleinen retrospektiven Studie erneut die diagnostische Leistung der cCTA, dieses Mal im Vergleich zur invasiven FFR und erhob dabei deutlich schlechtere Werte mit einer Sensitivität von 94 %, Spezifität von 48 % und einer Accuracy von 64 %. Noch eindrücklicher wird die reduzierte Aussagekraft der cCTA zur Hämodynamik der Stenosen in der Betrachtung der Korrelationskoeffizienten bei einem $r=0,81$ (95% CI, 0,76-0,84) für den Vergleich von cCTA und ICA durch Miller et al. und einem $r=0,53$ in seinem Vergleich zwischen cCTA und invasiver FFR durch Meijboom et al.^{150,160}

Da jeder CT-FFR eine cCTA vorangeht, bot es sich schon aus methodischen Gründen an, in den Studien zur CT-FFR im Vergleich zur invasiven FFR zusätzlich erneut die cCTA im Vergleich zur invasiven FFR zu untersuchen. Wie auch in der vorliegenden Studie sollte dabei im Wesentlichen ein möglicher Mehrwert der CT-FFR gegenüber der alleinigen cCTA evaluiert werden. Während die Einzelergebnisse für die diagnostischen Gütekriterien und AUC-Werte in den drei Validierungsstudien DISCOVER-FLOW, DeFACTO und NXT leichte Differenzen aufwiesen, bestand ein klarer Konsens zur diagnostischen Überlegenheit der CT-FFR_{CFD} gegenüber der alleinigen cCTA. Einen möglichen Einfluss auf die verschiedenen Ergebnisse könnte die Nutzung unterschiedlich moderner CT-Geräte haben.^{114,117,146}

Unsere Studie stimmt insbesondere in den hohen Werten für Sensitivität und NPV mit 94 % und 92 % für die Detektion der hämodynamischen Wirksamkeit durch die alleinige cCTA mit den Validierungsstudien zur CT-FFR_{CFD} und auch mit Meijboom et al. überein. Sowohl Spezifität als auch der PPV und die Accuracy liegen jedoch mit 9 %, 12 % und 19 % deutlich unter den Ergebnissen aller genannten Studien.^{114,117,146,150}

Unsere berechnete AUC=0,52 ist am ehesten mit der AUC=0,68 aus der DeFacto-Studie vereinbar.¹⁴⁶ Diese Differenzen sind weniger durch die Nutzung der Stress-Perfusions-MRT im Gegensatz zur invasiven FFR als Goldstandard zu erklären als durch ein anderes Einschlussverfahren der Studienpopulation. Voraussetzung für die Durchführung einer Stress-Perfusions-MRT war in unserer Studie das Vorliegen mindestens einer Stenose fraglicher hämodynamischer Relevanz in der cCTA, sodass die Studienpopulation mit Stenosen <50 % in der cCTA sehr klein war (n=12).

Wir führten weitere Untersuchungen mit einem erhöhten Cut-off Wert bei cCTA Stenosen $\geq 70\%$ durch, welche zumindest bei 20% ($n=28$) der Gesamtpopulation zu finden waren. Auch die MACHINE-Studie hatte bei ähnlichem Studiendesign eine sehr niedrige Anzahl richtig negativer cCTAs ($n=10$) mit entsprechend niedriger Spezifität von 11% , sodass auch hier die diagnostische Leistungsfähigkeit der cCTA im Vergleich zur invasiven FFR mit beiden cCTA Cut-off Werten von Patient*innen mit mindestens einer Stenose $\geq 50\%$ und $\geq 70\%$ berechnet wurde. Sowohl in der vorliegenden Studie als auch in der MACHINE-Studie sank mit Erhöhung des Cut-offs folglich die Sensitivität bei deutlich steigender Spezifität, PPV und Accuracy. Dennoch schnitt die CT-FFR_{ML} mit einer Accuracy von 90% und 78% in der vorliegenden beziehungsweise in der MACHINE-Studie besser ab als die cCTA $\geq 70\%$ mit 82% beziehungsweise 66% .¹²⁵ Wir berechneten zusätzlich noch eine signifikant höhere AUC für die CT-FFR_{ML} als für die cCTA $\geq 70\%$.

Unsere Berechnungen zum statistischen Zusammenhang spiegelten obengenannte Sachverhalte wider.

Zusammenfassend zeigten unsere Studienergebnisse unter Betrachtung der cCTA und CT-FFR_{ML} im Vergleich zur Stress-Perfusions-MRT genauso wie die MACHINE-Studie bei dem Vergleich der cCTA und CT-FFR_{ML} mit der invasiven FFR, dass die cCTA als alleiniges diagnostisches Tool in der Detektion hämodynamisch relevanter Stenosen mit dem Cut-off-Wert von mindestens einer Stenose $\geq 70\%$ bessere diagnostische Ergebnisse erzielt als bei einem Cut-off $\geq 50\%$ für den Preis einer schlechteren rule-out Fähigkeit aufgrund einer niedrigeren Sensitivität. Die CT-FFR_{ML} wies sowohl im Vergleich zur invasiven FFR als auch zur Stress-Perfusions-MRT als neuen nicht-invasiven Goldstandard eine nur geringfügig niedrigere Sensitivität gegenüber der cCTA $\geq 50\%$ auf, bei insgesamt jedoch überlegener diagnostischer Genauigkeit gegenüber der cCTA.

4.3 Diagnostische Genauigkeit und Nutzen der CT-FFR_{ML} im klinischen Diagnosepfad

Die richtige Diagnostik für den individuellen Patientenfall mit chronischem Koronarsyndrom bleibt eine Herausforderung. Zur Evaluation der optimalen Diagnostik, das heißt eine Diagnostik mit verlässlichem Ergebnis, minimaler Komplikationsrate unter Nutzung möglichst wenig finanzieller und zeitlicher Ressourcen, ist die Betrachtung der einzelnen Diagnosetools nicht ausreichend.

In vorliegender Studie haben wir drei wichtige Diagnosepfade aus dem klinischen Alltag im Vergleich zu der klinisch wenig etablierten Stress-Perfusions-MRT insbesondere im Hinblick auf den Zusatznutzen der CT-FFR_{ML} untersucht. Nachfolgend werden unsere Ergebnisse in Bezug zur aktuellen Studienlage gesetzt und die Bedeutung sowie Integration der Diagnosetools in den klinischen Alltag beleuchtet.

Die Erhebung des Agatston-Scores stellt die Minimalvariante der Diagnostik dar. Hierbei wird kein Kontrastmittel und eine niedrigere Strahlenbelastung als bei einer cCTA benötigt. Gleichsam der cCTA wurde auch das Calcium Scoring, damals noch unter Nutzung eines Electron-Beam-CT, zunächst mit der ICA verglichen. Budoff et al. generierte auch hierzu eine große multizentrische Studie. Das Calcium Scoring in Kombination mit Risikoscores konnte hier bei einer AUC von $0,842 \pm 0,023$ und einem signifikanten statistischen Zusammenhang ($\chi^2 = 8,95$; $P=0,442$) eine gute Prädiktionsfähigkeit obstruktiver Stenosen im Vergleich zur ICA zeigen.¹⁶¹

In der aktuellen Studienlage wurde der Vergleich zwischen Calcium Scoring und funktioneller Diagnostik eher selten gezogen. In einer kleinen Studie von 2020 hat Lossnitzer et al. unter anderem den Agatston-Score retrospektiv mit den Ergebnissen der ICA, die leitliniengerecht teilweise durch die invasive FFR ergänzt wurde, verglichen. Bei einer AUC = $0,631$ ($p = 0,1448$) konnte dabei für den Agatston-Score keine ausreichende Aussagekraft bezüglich der Notwendigkeit einer Revaskularisierung aufgezeigt werden.¹⁵¹ Zwei weitere kleine Studien wiesen zudem keine signifikante Korrelation zwischen dem Agatston-Score des individuellen Patientenfalls und der invasiven FFR auf. Wohingegen der Agatston-Score für die einzelnen Gefäße gut mit der invasiven FFR korrelierte.^{162,163}

Auch in unserer Studie erreichte der Agatston-Score im Vergleich zur Stress-Perfusions-MRT nur eine vergleichsweise niedrige diagnostische Genauigkeit bei einer AUC= $0,70$ und einen niedrigen statistischen Zusammenhang. Der fehlende Zusammenhang zwischen Agatston-Score und hämodynamischer Relevanz einer Stenose erklärt auch, weshalb es wie in unserer Studie möglich ist, bei durchschnittlich hohen Werten für das Calcium Scoring dennoch nur wenige positive Ischämienachweise zu generieren.

Die unzureichende Datenlage bezüglich der Prädiktion hämodynamisch relevanter Stenosen durch den Agatston-Score ist am ehesten durch einen aktuell anderen

Anwendungsbereich begründet. Der Agatston-Score wird weniger als Wegweiser in der Revaskularisierungsstrategie als vielmehr im Rahmen eines Risikofaktors mit entsprechender Anpassung der konservativ medikamentösen Therapie eingesetzt. Die St. Francis Heart Studie hat als eine der ersten prospektiven Studien den hohen prognostischen Wert des Calcium Scorings hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse und einen Mehrwert gegenüber des alleinigen Framingham Risikoscores demonstriert.¹⁶⁴ Dem folgend wurden auch medikamentöse Therapiestrategien in Abhängigkeit des Calcium Scorings untersucht. Auch hier zeigte sich vor allem bei intermediären Risikogruppen ein Zusatznutzen des Calcium Scorings in der Indikationsstellung von Statinen und Acetylsalicylsäure zu der bisher leitliniengerechten Risikostratifizierung.¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ Zudem konnten bisweilen einige Studien den Zusammenhang zwischen einem negativen Calcium Scoring und einer sehr niedrigen kardiovaskulären Ereignisrate in den kommenden 10 Jahren verdeutlichen, welcher in diesen Fällen weitere Diagnostik gegebenenfalls überflüssig macht.⁶² Daraus resultierte die IIa-Empfehlung aus den aktuellen ESC-Leitlinien von 2024 zur möglichen Reklassifizierung von Patientin mit zuvor 5-15% Vortestwahrscheinlichkeit für eine obstruktive KHK in die Gruppe sehr niedriger Vortestwahrscheinlichkeit (<5%) unter Einbeziehung des Calcium Scorings.⁹

Über das kardiovaskuläre Risikoscore hinaus könnte der Agatston-Score in Zukunft auch als quantifizierbarer Faktor einer möglicherweise eingeschränkten Aussagekraft eines cCTs und der CT-FFR_{ML} aufgrund erhöhter Calciumlast dienen.

Kommt eine Kontrastmittelgabe in Frage, wird in der klinischen Praxis bei Patient*innen mit chronischem Koronarsyndrom das Calcium Scoring meist mit einer cCTA verbunden. In vorliegender Studie zeigte diese Kombination (Agatston-Score und cCTA $\geq 70\%$) eine deutliche Verbesserung des statistischen Zusammenhangs zur Stress-Perfusions-MRT im Vergleich zum alleinigen Agatston-Score und erreichte damit auch das Signifikanzniveau. In den Berechnungen zur AUC konnte auch eine Verbesserung, wenn auch weniger deutlich, von 0,70 zu 0,72 demonstriert werden. Die beiden Effektivitätsstudien SCOT-HEART und PROMISE untersuchten mögliche Vorteile durch die klinische Anwendung der cCTA im Vergleich zu der damaligen Standarddiagnostik inklusive nicht-invasiver funktioneller Tests wie Belastungs-EKG, Stress-Echokardiographie, PET-CT und Stress-Perfusions-MRT. SCOT-HEART konnte hierbei eine exaktere Diagnosestellung einer nicht-obstruktiven und

obstruktiven KHK aufzeigen. Im Gegensatz zu PROMISE konnte in der 10-Jahre-Follow-up Studie von SCOT-HEART auch eine signifikant niedrigere Rate an MACE registriert werden.⁶⁸ Dem liegt wahrscheinlich hauptsächlich eine Anpassung des Lebensstils und Intensivierung der präventiven, medikamentösen Therapie bei Patient*innen mit durch cCTA diagnostizierter nicht-obstruktiver KHK zu Grunde. Die Nutzung der cCTA zeigte in beiden Studien jedoch wenig Einfluss auf die invasive Diagnostik und PCIs. Während in PROMISE durch Nutzung der cCTA die Gesamtanzahl der ICAs und PCIs sogar stiegen, blieb diese in SCOT-HEART in beiden Studienarmen gleich. Hierbei blieb der Anteil der ICAs, die über die konservative Therapie hinaus eine Revaskularisierung als direkte Konsequenz erhielten mit ungefähr der Hälfte weiterhin gering.^{66-68,168} Folglich ist die cCTA alleine noch kein ausreichendes Diagnostikum, bei chronischen KHK Patient*innen die therapeutische Strategie insbesondere die Revaskularisierungsstrategie effizient zu steuern.

In unserem dritten diagnostischen Pfad wird unter Hinzunahme der CT-FFR_{ML} zuzüglich der cCTA $\geq 70\%$ und des Agatston-Scores erneut die deutliche Verbesserung der diagnostischen Leistungsfähigkeit in der Detektion funktionell relevanter KHK verdeutlicht. Sowohl der Chi²-Wert, aber insbesondere die AUC zeigt einen signifikanten Anstieg, wobei die AUC der multivariaten logistischen Regressionsanalyse mit 0,91 zusätzlich höher liegt als die der alleinigen CT-FFR_{ML} und somit einen Vorteil des kombinierten Pfades anzeigt. Als Folge des deutlichen Anstiegs der AUC unter Hinzunahme der CT-FFR zu der cCTA, welche hauptsächlich auf den Anstieg der Spezifität basiert, wäre eine deutliche Verbesserung der „rule-in“-Fähigkeit und folglich Reduktion unnötiger ICAs zu erwarten.

Eine retrospektive Substudie von PROMISE gibt ebenfalls deutliche Hinweise auf eine effizientere Steuerung der Revaskularisierungsstrategie durch die Einführung der CT-FFR. Diese hätte zusätzlich zur cCTA zu einer potenziellen Reduktion um 44% der ICAs ohne Stenose $\geq 50\%$, sowie eine Steigerung der Revaskularisierungsrate um 24% unter den Patient*innen, die eine ICA erhielten, geführt. Weiterhin wäre es zu einer Reduktion der Gesamtanzahl an Revaskularisierungen um 9% gekommen, deren Folgen in diesem retrospektiven Setting unklar blieben.¹⁶⁹

Die tatsächlichen Auswirkungen der CT-FFR in der klinischen Anwendung wurden in den beiden Effektivitätsstudien PLATFORM und ADVANCE untersucht.

In der 2015 im European Heart Journal veröffentlichten multizentrischen Kohortenstudie PLATFORM wurde erstmals prospektiv eine cCTA/CT-FFR gestützte Diagnostik mit der Standarddiagnostik verglichen. Im cCTA/CT-FFR Arm der Studienkohorte geplanter ICAs konnte die Gesamtanzahl der durchgeführten ICAs drastisch gesenkt werden, sodass der Anteil nicht-obstruktiver KHK von 73% in der Standarddiagnostik Kohorte auf 12% reduziert wurde. Gleichzeitig war die Strahlenbelastung deutlich geringer. Gleichzeitig konnte keine signifikante Differenz in der Häufigkeit von MACE sowohl in einer 90-tägigen als auch in einer einjährigen Nachverfolgung gegenüber der Standarddiagnostik-Kohorte beobachtet werden.^{118,121}

ADVANCE ist eine große multizentrische Studie von 2018, die in einem real-world-setting konzipiert wurde. Die Untersuchenden erstellten eine initiale Therapiestrategie auf Basis der cCTA Untersuchung, die daraufhin mit der Therapiestrategie und den Ergebnissen unter Ergänzung der CT-FFR verglichen wurde. Im primären Endpunkt zeigte sich eine Reklassifizierungsrate mit der CT-FFR von 67%. Im sekundären Endpunkt wurde ein deutlich niedrigerer Anteil nicht-obstruktiver KHK in der CT-FFR positiven im Vergleich zu der CT-FFR negativen Gruppe bei gleichzeitig höherer Revaskularisierungs- und MACE-Rate dargestellt.¹¹⁹

Ähnlich der drei zuletzt genannten Studien wurde auch in vorliegender Studie retrospektiv eine mögliche Reklassifizierung der invasiven Strategie durch die CT-FFR_{ML} beleuchtet. Dabei wurde jedoch nicht auf den morphologischen Aspekt der obstruktiven KHK, sondern auf den funktionellen Aspekt der Ischämieinduktion Bezug genommen. Unter Nutzung der CT-FFR_{ML} konnten wir eine potenzielle Senkung der nicht-Ischämie-induzierenden KHK von 88% auf 9% (entspricht einer 89%igen Reduktion) aufzeigen. Diese höhere Reklassifizierungsrate im Vergleich zu oben genannten Studien ist am ehesten auf den anderen Goldstandard und auf den niedrigen Anteil positiver Stress-Perfusions-MRTs zurückzuführen. Die MACHINE Studie, die mit der invasiven FFR auch einen funktionellen Goldstandard nutzte, wies eine 73%ige korrekte Reklassifizierung falsch positiver cCTA Ergebnisse mit Hilfe der CT-FFR_{ML} auf.¹²⁵

Unter Erhöhung des Cut-off Wertes der cCTA von $\geq 50\%$ auf $\geq 70\%$ Stenosierung konnten wir in dieser Subpopulation die falsch positiven cCTAs von zuvor 88% auf 64% senken. Die retrospektive Substudie von PROMISE unterstützt unsere Beobachtung, dass auch unter Erhöhung des Cut-off Wertes durch die CT-FFR eine zusätzliche deutliche Senkung der falsch positiven cCTAs erfolgt.¹⁶⁹ Diese Reduktion

fällt in unserer Studie entsprechend der gesteigerten Spezifität in der Subpopulation $\geq 70\%$ Stenosierung mit 14% erheblich niedriger aus als in der Subpopulation 50-69% Stenosierung mit 88%.

Letztlich weisen die Ergebnisse unserer multivariaten logistischen Regressionsanalyse und Berechnungen des statistischen Zusammenhangs gleichsam der aktuellen Studienlage auf deutliche Verbesserungen der diagnostischen Genauigkeit unter der Hinzunahme der CT-FFR_{ML} in den diagnostischen Pfad aus Agatston Score und cCTA hin. Daraus resultiert potenziell eine effektivere Steuerung der invasiven Therapie.

4.4 cCTA und CT-FFR_{ML} im Vergleich zur Stress-Perfusions-MRT nach Aspekten klinischer Anwendung

Die Stress-Perfusions-MRT konnte in diversen genannten Studien ihre diagnostische Genauigkeit in der Detektion hämodynamisch signifikanter Stenosen und Reduktion invasiver Diagnostik unter Beweis stellen. Insbesondere die multizentrische Effektivitätsstudie MR-INFORM wies die fehlende Unterlegenheit einer Stress-Perfusions-MRT gegenüber der invasiven FFR geleiteten Revaskularisierungsstrategie in Bezug auf MACE auf.¹⁰⁶ Unsere Studienergebnisse legen wiederum eine gute Vergleichbarkeit der CT-FFR_{ML} Ergebnisse mit denen der Stress-Perfusions-MRT nahe. Mangels eindeutiger Handlungsempfehlungen in den ESC-Leitlinien bezüglich der Auswahl der nicht-invasiven Diagnosemethoden bei Verdacht auf chronischen KHK werden im folgenden Vor- und Nachteile der beiden Bildgebungsmodalitäten cCTA beziehungsweise CT-FFR_{ML} und Stress-Perfusions-MRT nach Aspekten klinischer Anwendung erörtert.

Trotz unserer positiven Studienergebnisse zugunsten der CT-FFR_{ML} mussten wir dennoch einen Fall eines negativen CT-FFR_{ML} Ergebnisses bei nachgewiesener Ischämie in der Stress-Perfusions-MRT verzeichnen. Unter anderen möglichen Ursachen hierfür könnte bei genanntem Fall eine mikrovaskuläre Dysfunktion vorgelegen haben. Im Gegensatz zur cCTA und CT-FFR ist die Stress-Perfusions-MRT zwar mit vergleichsweise niedriger Sensitivität und Spezifität fähig, einige Fälle von Ischämie ohne obstruktive KHK zu erkennen, welche nach aktueller Studienlage in nicht unerheblichem Anteil für eine chronische AP-Symptomatik verantwortlich ist.

^{9,170} Auch andere Differenzialdiagnosen für chronische AP-Symptomatik wie eine

chronische Myokarditis, Speichererkrankungen oder Kardiomyopathien werden im Gegensatz zur cCTA im MRT sichtbar.

Zudem sind für die Bevölkerungsanteile mit stark reduzierter Nierenfunktion oder Hyperthyreose der Einsatz des Stress-Perfusions-MRT im Vergleich zur cCTA mit iodhaltigem Kontrastmittel präferiert. Genauso stellt die Strahlenfreiheit besonders für junge Bevölkerungsgruppen einen Vorteil dar. Eine eingeschränkte Aussagekraft der CT-FFR gegenüber der Stress-Perfusions-MRT besteht im Falle schon bestehender koronarer Stents und Bypässen, (kollateralisierten) chronischen Verschlüsse und gegebenenfalls bei Vorliegen von Herzrhythmusstörungen.¹⁰¹

Demgegenüber stehen die Kontraindikationen der Nutzung einer Stress-Perfusions-MRT wie nicht MRT-fähige metallische Implantate, Asthma bronchiale und ausgeprägte Klaustrophobie.

Im Gegensatz zur MRT ist die cCTA weiterhin in der Lage eine beginnende KHK im nicht obstruktiven Stadium zu erkennen. Da die meisten Herzinfarkte von nicht obstruktiven Plaques ausgehen, ergibt sich hieraus ein wichtiges Interventionstarget der medikamentösen Therapie.¹⁷¹ Neben der SCOT-HEART Studie, die schon eine Reduktion der Mortalität mittels cCTA geleiteter Therapieanpassung zeigte, untersuchte auch die multizentrische CONFIRM Studie den Einfluss medikamentöser Therapie auf nicht obstruktive KHK. Zunächst wurde ein Mortalitätszuwachs von 6% für jedes zusätzliche mit nicht obstruktiver KHK betroffene Koronarsegment im Vergleich zur Teilnehmendenkohorte ohne KHK demonstriert. Zudem konnte eine Statintherapie die Mortalität in der Gruppe nicht obstruktiver KHK signifikant senken, nicht aber in der Gruppe ohne KHK.^{67,172}

In Bezug auf die tatsächliche klinische Anwendung konnten sowohl die cCTA als auch die Stress-Perfusions-MRT einen deutlichen Anstieg ihrer Nutzungshäufigkeiten in den letzten Jahren verzeichnen. Jedoch wird die cCTA aktuell noch weit häufiger eingesetzt als die Stress-Perfusions-MRT.^{112,173} Gründe hierfür sind vielfältig. Zum einen ist die Stress-Perfusions-MRT zeitaufwändiger und tritt damit auch in stärkere Konkurrenz zu nicht kardialen Indikationen in der Nutzung eines MRT- Gerätes. Laut Deutsche Röntgengesellschaft liegt für die cCTA zudem mittlerweile eine sehr gute Verfügbarkeit und Expertise in der Befundung vor.¹⁷⁴ Überdies spielt gemäß einer Studie aus England und den USA die Kostenerstattungsstrategie für die Häufigkeit des Einsatzes verschiedener nicht-invasiver Bildgebungsstrategien eine große Rolle.¹⁷³ Im Gegensatz zur Stress-Perfusions-MRT wurde die cCTA 2024 in den

Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherungen aufgenommen, weshalb wohl innerhalb Deutschlands in näherer Zukunft ein weiterer Anstieg der cCTA Nutzung zu erwarten ist. Für die CT-FFR wiederum sieht das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) aktuell keinen Vorteil gegenüber der alleinigen Nutzung der cCTA.¹⁷⁵ Folglich liegt für die CT-FFR somit weiterhin weder eine breite Verfügbarkeit noch eine Kostenabdeckung über die gesetzliche Krankenkasse vor. Nicht zuletzt steht die on-site Methode aktuell nicht käuflich zur Verfügung.

Der Kostenvergleich zwischen cCTA beziehungsweise CT-FFR und Stress-Perfusions-MRT ist komplex. Beide Bildgebungsmodalitäten haben in diversen Studien bei breiter Anwendung das Potenzial der Kostenersparnis insbesondere durch Vermeidung unnötiger ICAs demonstriert.^{106,107,119-121}

Im direkten Vergleich ist die Durchführung einer cCTA deutlich preiswerter. Eine Metaanalyse aus 2022 zeigte wiederum unter Einbezug einer verbesserten Lebensqualität eine höhere Kosteneffizienz für die Stress-Perfusions-MRT.¹⁷⁶

Die CT-FFR hat in einer Substudie von PLATFORM eine deutliche Kostenersparnis im Vergleich zur Kohorte der initialen invasiven Strategie gezeigt, wobei die Kosten im Vergleich zur nicht-invasiven Kohorte unter Nutzung anderer Bildgebungsmodalitäten vergleichbar waren. Die Lebensqualität zeigte sich in der CT-FFR Kohorte im Vergleich zur nicht-invasiven Kohorte ohne CT-FFR hingegen verbessert.¹²⁰

Unter Betrachtung eines Patientenkollektivs wie in vorliegender Studie aus Patient*innen mit niedriger bis mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit für eine signifikante KHK, bei denen eine cCTA als initiales Diagnostikum indiziert wurde, ist wiederum die CT-FFR als weiterführende Abklärung im Falle hämodynamisch unklarer Stenosen sicherlich ressourcensparender als eine zusätzliche Stress-Perfusions-MRT.

Zusammenfassend muss unter Einbeziehung multipler Faktoren wie Vortestwahrscheinlichkeiten für eine signifikante KHK, Patientenalter, Komorbiditäten, Verfügbarkeit und Expertise eine individuelle leitlinienegerechte Entscheidung zwischen cCTA und Stress-Perfusions-MRT als initiale nicht-invasive Diagnostik bei chronischer KHK getroffen werden. Besteht die Indikation zur cCTA und die hämodynamische Relevanz einer Stenose ist unklar, ist eine one-stop-shop Diagnostik aus gegebenenfalls Agatston Score, cCTA und CT-FFR_{ML} eine kostengünstige und zeitsparende Alternative zu einer zusätzlichen Stress-Perfusions-MRT Diagnostik.

4.5 Limitationen

Schlussfolgerungen aus vorliegender Studie müssen unter Berücksichtigung folgender Limitationen betrachtet werden.

Zunächst ist die Studie eine retrospektiv angelegte Studie mit Patientendaten aus nur einem Krankenhaus, womit die Generalisierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt ist. Die Patientenpopulation ist von ihrer Größe zwar vergleichbar mit einigen anderen retrospektiven und prospektiven Studien ähnlicher Thematik, jedoch ist die Vortestwahrscheinlichkeit für eine signifikante KHK geringer und damit auch die Anzahl positiver Ischämienachweise mit $n=17$ klein.^{22,115,125}

Darüber hinaus ist aufgrund des leitliniengerechten Studiendesigns, bei dem nur auf eine Stenose unklarer hämodynamischer Relevanz in der cCTA ein Stress-Perfusions-MRT folgte, die Anzahl negativer cCTAs, das heißt ohne Segmente mit $\geq 50\%$ Stenosierung, mit $n=12$ sehr gering. Hieraus folgen insbesondere verzerrte Ergebnisse für Spezifität, positiver Vorhersagewerte und Accuracy. Um dem entgegenzuwirken wurde eine weitere größere Subpopulation geschaffen, welche keine Stenosierungen $\geq 70\%$ in der cCTA aufwies (n=113).

Zwar konnten die MRT negativen Teilnehmenden nicht leitliniengerecht eine weitere invasive Abklärung erhalten, doch wäre die Übereinstimmung der positiven Ischämieergebnisse im Stress-Perfusions-MRT mit den Ergebnissen aus ICA und invasiver FFR untersuchenswert gewesen. Da im MVZ DRZ, wo die Bildgebung erfolgte, keine invasiven Untersuchungen durchgeführt werden, waren diese Daten im retrospektiven Setting nicht zu erheben. Andererseits hat die Stress-Perfusions-MRT schon in zahlreichen anderen Studien übereinstimmende Ergebnisse zur invasiven FFR bewiesen.^{16,30,106}

In Bezug auf Wirtschaftlichkeit und Praktikabilität wäre außerdem ein direkter Vergleich des zeitlichen sowie finanziellen Aufwands zwischen dem Pfad aus CT-Diagnostik samt Agatston-Scoring und CT-FFR_{ML} und dem Pfad aus cCTA plus Stress-Perfusions-MRT interessant gewesen.

Zusammenfassend wären weiterführende, prospektive, multizentrische Studien zum Vergleich zwischen CT-FFR_{ML} und Stress-Perfusions-MRT wünschenswert, um unsere Ergebnisse zu validieren und noch offene Fragestellungen zu beantworten.

4.6 Schlussfolgerung

In vorliegender Studie wurde erstmalig der diagnostische Wert des neuartigen maschinell-lernenden Algorithmus der CT-FFR_{ML} in der nicht-invasiven Ischämiedetektion in Patient*innen mit chronischem Koronarsyndrom im Vergleich zu dem Goldstandard der Stress-Perfusions-MRT untersucht.

Die Ergebnisse dieser Studie weisen in diesem Vergleich auf eine hohe diagnostische Genauigkeit der CT-FFR_{ML} sowie auf einen starken statistischen Zusammenhang zur Stress-Perfusions-MRT hin. Weiterhin zeigte sich die CT-FFR_{ML} als einzelnes diagnostisches Tool den morphologisch basierten nicht-invasiven Möglichkeiten Agatston-Äquivalent-Score, cCTA-Bildgebung ab Stenosegrad $\geq 50\%$ und $\geq 70\%$ in ihrer Prädiktion der hämodynamischen Relevanz einer chronischen koronaren Herzerkrankung überlegen. Darüber hinaus konnte der konkrete Diagnosepfad aus der Kombination Agatston-Score und cCTA unter Hinzunahme der CT-FFR_{ML} nicht nur einen signifikanten Anstieg zur höchsten berechneten diagnostischen Genauigkeit im Vergleich zur Stress-Perfusions-MRT liefern, sondern auch eine potenzielle Reduktion unnötiger Stress-Perfusions-MRTs und ICAs in der klinischen Anwendung ableiten.

Die Erkenntnisse dieser Studie bestärken somit die der vorherrschenden Studienlage zum hohen diagnostischen Wert bei zusätzlicher potenzieller Ressourcenersparnis durch die Integration der CT-FFR_{ML} in die Diagnostik des chronischen Koronarsyndroms.

Eine Steigerung des Evidenzgrades durch weiterführende, prospektive, multizentrische Studien zum Vergleich der CT-FFR_{ML} mit etablierter nicht-invasiver Diagnosemethoden zur Detektion hämodynamisch relevanter Stenosen wären wünschenswert, um die Zulassung, einen höheren Empfehlungsgrad und breitere Verfügbarkeit der CT-FFR_{ML} in der klinischen Anwendung zu erreichen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die KHK ist seit Jahrzehnten anführende Todesursache und stellt dennoch insbesondere in ihrer klinischen Form des chronischen Koronarsyndroms bis heute große Herausforderungen an Diagnostik und Therapie. Dies hat einen beträchtlichen Anteil an Überdiagnostik mittels ICA zur Folge. Gemäß der ESC-Leitlinien von 2019 und 2024 wird deshalb mit wenigen Ausnahmen allen Patient*innen mit chronischem Koronarsyndrom eine initiale nicht-invasive Diagnostik empfohlen. Die cCTA hat sich in den letzten Jahren als morphologisch basierte Bildgebungsdiagnostik besonders etabliert, neigt jedoch zur Überschätzung der hämodynamischen Relevanz einer koronaren Stenose. Die in der klinischen Praxis weniger etablierte Stress-Perfusions-MRT konnte in der aktuellen Studienlage mit sehr guter diagnostischer Genauigkeit in der Ischämiedetektion eines chronischen Koronarsyndroms überzeugen. Als erste nicht-invasive Diagnostik integriert die CT-FFR_{ML} morphologische und funktionelle Kriterien des chronischen Koronarsyndroms in einer Bildgebungsmodalität. Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich erstmals mit der Frage nach der diagnostischen Genauigkeit der CT-FFR_{ML} im Vergleich zur Stress-Perfusions-MRT und einem möglichen Zusatznutzen der CT-FFR_{ML} gegenüber der alleinigen cCTA.

Unsere retrospektive Studie schloss 269 Gefäße in 141 Patient*innen (durchschnittliches Alter 67 ± 9 Jahre, 78 % Männer) mit klinischem Verdacht auf ein chronisches Koronarsyndrom ein. Alle Teilnehmenden erhielten initial eine gemäß aktuelle Leitlinie indizierte cCTA mittels Dual-Source-CT der dritten Generation, welche mindestens eine Stenose hämodynamisch unklarer Relevanz zeigte. Innerhalb von zwei Monaten folgte bei allen eingeschlossenen Teilnehmenden eine Stress-Perfusions-MRT und anschließend retrospektiv die CT-FFR_{ML}-Analyse anhand der vorliegenden cCTA-Bilddateien.

Die CT-FFR_{ML} und die cCTA ($\geq 70\%$ Stenosierung) wiesen jeweils eine patientenbezogene Sensitivität von 88 % und 59 %; Spezifität von 90 % und 85 %; PPV von 56 % und 36 %; NPV von 98 % und 94 % und eine Accuracy von 90 % und 82 % im Vergleich zur Stress-Perfusions-MRT auf. Die Accuracy der cCTA $\geq 50\%$ Stenosierung lag bei 19 %. Die AUC der CT-FFR_{ML} war mit einem Ergebnis von 0,89 signifikant höher als die der cCTA $\geq 70\%$ Stenosierung (AUC =0,74), $\geq 50\%$ Stenosierung (AUC =0,52) und des Agatston-Scores (AUC =0,70). Weiterhin zeigte die CT-FFR_{ML} im Gegensatz zur cCTA $\geq 50\%$ Stenosierung in der Chi²-Berechnung

einen signifikanten statistischen Zusammenhang zur Stress-Perfusions-MRT. In unseren multivariaten Analysen wurde der höchste statistische Zusammenhang und AUC-Wert von 0,91 durch den kombinierten diagnostischen Pfad aus Agatston-Score, cCTA ≥ 70 % Stenosierung und CT-FFR_{ML} erreicht. Außerdem erwies sich in 79 % der Patient*innen mit Stenose(n) ≥ 50 % in der cCTA die KHK alleine durch die CT-FFR_{ML} Analyse richtigerweise als hämodynamisch irrelevant, was eine zusätzliche Stress-Perfusions-MRT hätte vermeiden können.

Zusammenfassend konnte mit den Ergebnissen dieser Studie ein hoher diagnostischer Wert der CT-FFR_{ML} im Vergleich zur Stress-Perfusions-MRT demonstriert werden. Insbesondere aufgrund einer potenziellen Vermeidung unnötiger Stress-Perfusions-MRTs und ICAs zeigte die CT-FFR_{ML} zudem einen vielversprechenden klinischen Zusatznutzen zuzüglich der alleinigen cCTA.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Timmis A, Aboyans V, Vardas P, et al. European Society of Cardiology: the 2023 Atlas of Cardiovascular Disease Statistics. *European Heart Journal*. 2024;45(38):4019-4062. doi:10.1093/eurheartj/ehae466
2. Michael Mühlichen PG, Sebastian Klüsener, Felix zur Nieden. Sozialbericht 2024 Todesursachen. Updated 21.03.2025. <https://www.bpb.de/kurz-knapp/zahlen-und-fakten/sozialbericht-2024/553050/todesursachen/>
3. Böhm K. Gesundheitszustand der Bevölkerung und Ressourcen der Gesundheitsversorgung. *Datenreport 2011: Der sozialbericht für Deutschland*. 2011:215-239.
4. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2019;doi:10.1093/eurheartj/ehz425
5. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. Sep 11-17 2004;364(9438):937-952. doi:10.1016/s0140-6736(04)17018-9
6. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE, Jr. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health*. Mar 1951;41(3):279-281. doi:10.2105/ajph.41.3.279
7. Möllmann H, Leistner D, Schulze P, Sechtem U, Bauersachs J. Kommentar zu den Leitlinien (2019) der ESC zum chronischen Koronarsyndrom. *Der Kardiologe*. 2020;14(6):482-491.
8. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. Oct 2013;34(38):2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/ehz296
9. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes: Developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2024;45(36):3415-3537. doi:10.1093/eurheartj/ehae177
10. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2020;42(14):1289-1367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575
11. Braunwald E, Morrow DA. Unstable Angina. *Circulation*. 2013;127(24):2452-2457. doi:doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001258

12. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2023;44(38):3720-3826. doi:10.1093/eurheartj/ehad191
13. Dörr R. Welcher Belastungstest bei Verdacht auf stabile Angina pectoris? *Ist das Belastungs-EKG tot?* 2018/12/07 2018;47(11):512-519. doi:10.1055/a-0781-7280
14. Reeh J, Thering CB, Heitmann M, et al. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur Heart J*. May 7 2019;40(18):1426-1435. doi:10.1093/eurheartj/ehy806
15. Foldyna B, Udelson JE, Karády J, et al. Pretest probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: re-evaluating Diamond-Forrester for the contemporary era and clinical implications: insights from the PROMISE trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. May 1 2019;20(5):574-581. doi:10.1093/ehjci/jej182
16. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J*. Sep 14 2018;39(35):3322-3330. doi:10.1093/eurheartj/ehy267
17. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med*. Jun 14 1979;300(24):1350-1358. doi:10.1056/nejm197906143002402
18. Zhou J, Li C, Cong H, et al. Comparison of Different Investigation Strategies to Defer Cardiac Testing in Patients With Stable Chest Pain. *JACC Cardiovasc Imaging*. Jan 2022;15(1):91-104. doi:10.1016/j.jcmg.2021.08.022
19. Schoepf UJ, Zwerner PL, Savino G, Herzog C, Kerl JM, Costello P. Coronary CT angiography. *Radiology*. Jul 2007;244(1):48-63. doi:10.1148/radiol.2441052145
20. Gueret P, Deux JF, Bonello L, et al. Diagnostic performance of computed tomography coronary angiography (from the Prospective National Multicenter Multivendor EVASCAN Study). *Am J Cardiol*. Feb 15 2013;111(4):471-478. doi:10.1016/j.amjcard.2012.10.029
21. Karlsberg RP, Budoff MJ, Thomson LE, Friedman JD, Berman DS. Reduction in downstream test utilization following introduction of coronary computed tomography in a cardiology practice. *Int J Cardiovasc Imaging*. Mar 2010;26(3):359-366. doi:10.1007/s10554-009-9547-x
22. Tesche C, De Cecco CN, Albrecht MH, et al. Coronary CT Angiography-derived Fractional Flow Reserve. *Radiology*. Oct 2017;285(1):17-33. doi:10.1148/radiol.2017162641
23. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol*. May 29 2007;49(21):2105-2111. doi:10.1016/j.jacc.2007.01.087

24. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. Jan 15 2009;360(3):213-224. doi:10.1056/NEJMoa0807611
25. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. Jul 13 2010;56(3):177-184. doi:10.1016/j.jacc.2010.04.012
26. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2020;doi:10.1056/NEJMoa1915922
27. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, et al. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *N Engl J Med*. Jul 19 2018;379(3):250-259. doi:10.1056/NEJMoa1803538
28. Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, et al. Health-Status Outcomes with Invasive or Conservative Care in Coronary Disease. *N Engl J Med*. Apr 9 2020;382(15):1408-1419. doi:10.1056/NEJMoa1916370
29. Dewey M, Siebes M, Kachelrieß M, et al. Clinical quantitative cardiac imaging for the assessment of myocardial ischaemia. *Nature Reviews Cardiology*. 2020/02/24 2020;doi:10.1038/s41569-020-0341-8
30. Danad I, Szymonifka J, Twisk JWR, et al. Diagnostic performance of cardiac imaging methods to diagnose ischaemia-causing coronary artery disease when directly compared with fractional flow reserve as a reference standard: a meta-analysis. *Eur Heart J*. Apr 1 2017;38(13):991-998. doi:10.1093/eurheartj/ehw095
31. Yang K, Yu SQ, Lu MJ, Zhao SH. Comparison of diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion imaging for detecting hemodynamically significant coronary artery disease between cardiac magnetic resonance and nuclear medical imaging: A meta-analysis. *Int J Cardiol*. Oct 15 2019;293:278-285. doi:10.1016/j.ijcard.2019.06.054
32. Pontone G, Guaricci AI, Palmer SC, et al. Diagnostic performance of non-invasive imaging for stable coronary artery disease: A meta-analysis. *Int J Cardiol*. Feb 1 2020;300:276-281. doi:10.1016/j.ijcard.2019.10.046
33. Flohr TG, Raupach R, Bruder H. Cardiac CT: How much can temporal resolution, spatial resolution, and volume coverage be improved? *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. 2009/05/01/ 2009;3(3):143-152. doi:https://doi.org/10.1016/j.jcct.2009.04.004
34. Kulkarni S, Rumberger JA, Jha S. Electron Beam CT: A Historical Review. *American Journal of Roentgenology*. 2021/05/01 2021;216(5):1222-1228. doi:10.2214/AJR.19.22681
35. Tanenbaum SR, Kondos GT, Veselik KE, Prendergast MR, Brundage BH, Chomka EV. Detection of calcific deposits in coronary arteries by ultrafast computed

tomography and correlation with angiography. *Am J Cardiol.* Apr 1 1989;63(12):870-872. doi:10.1016/0002-9149(89)90060-x

36. 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.* Mar 15 1990;15(4):827-832. doi:10.1016/0735-1097(90)90282-t

37. Achenbach S, Moshage W, Ropers D, Nossen J, Daniel WG. Value of electron-beam computed tomography for the noninvasive detection of high-grade coronary-artery stenoses and occlusions. *N Engl J Med.* Dec 31 1998;339(27):1964-1971. doi:10.1056/nejm199812313392702

38. Moshage WE, Achenbach S, Seese B, Bachmann K, Kirchgeorg M. Coronary artery stenoses: three-dimensional imaging with electrocardiographically triggered, contrast agent-enhanced, electron-beam CT. *Radiology.* Sep 1995;196(3):707-714. doi:10.1148/radiology.196.3.7644633

39. Hurlock GS, Higashino H, Mochizuki T. History of cardiac computed tomography: single to 320-detector row multislice computed tomography. *The International Journal of Cardiovascular Imaging.* 2009/04/01 2009;25(1):31-42. doi:10.1007/s10554-008-9408-z

40. Nieman K, Oudkerk M, Rensing BJ, et al. Coronary angiography with multi-slice computed tomography. *Lancet.* Feb 24 2001;357(9256):599-603. doi:10.1016/s0140-6736(00)04058-7

41. Rybicki FJ, Otero HJ, Steigner ML, et al. Initial evaluation of coronary images from 320-detector row computed tomography. *The International Journal of Cardiovascular Imaging.* 2008/06/01 2008;24(5):535-546. doi:10.1007/s10554-008-9308-2

42. Funabashi N, Uehara M, Takaoka H, et al. A two center 320 slice CT study for evaluating coronary arteries in subjects with chronic atrial fibrillation: a comparison of prospective and retrospective ECG-gating acquisition. *Int J Cardiol.* Dec 15 2014;177(2):374-379. doi:10.1016/j.ijcard.2014.07.126

43. Hong C, Becker CR, Huber A, et al. ECG-gated reconstructed multi-detector row CT coronary angiography: effect of varying trigger delay on image quality. *Radiology.* Sep 2001;220(3):712-717. doi:10.1148/radiol.2203010055

44. Sun Z, Ng KH. Prospective versus retrospective ECG-gated multislice CT coronary angiography: a systematic review of radiation dose and diagnostic accuracy. *Eur J Radiol.* Feb 2012;81(2):e94-100. doi:10.1016/j.ejrad.2011.01.070

45. Torres FS, Crean AM, Nguyen ET, Paul N. Strategies for Radiation-dose Reduction and Image-quality Optimization in Multidetector Computed Tomographic Coronary Angiography. *Canadian Association of Radiologists Journal.* 2010/12/01/2010;61(5):271-279. doi:https://doi.org/10.1016/j.carj.2009.11.013

46. Mahabadi AA, Achenbach S, Burgstahler C, et al. Safety, efficacy, and indications of beta-adrenergic receptor blockade to reduce heart rate prior to coronary CT angiography. *Radiology.* Dec 2010;257(3):614-623. doi:10.1148/radiol.10100140

47. Achenbach S, Ropers D, Kuettner A, et al. Contrast-enhanced coronary artery visualization by dual-source computed tomography--initial experience. *Eur J Radiol.* Mar 2006;57(3):331-335. doi:10.1016/j.ejrad.2005.12.017
48. Matt D, Scheffel H, Leschka S, et al. Dual-source CT coronary angiography: image quality, mean heart rate, and heart rate variability. *American Journal of Roentgenology.* 2007;189(3):567-573.
49. Ropers U, Ropers D, Pflederer T, et al. Influence of heart rate on the diagnostic accuracy of dual-source computed tomography coronary angiography. *Journal of the American College of Cardiology.* 2007;50(25):2393-2398.
50. Li M, Zhang GM, Zhao JS, et al. Diagnostic performance of dual-source CT coronary angiography with and without heart rate control: systematic review and meta-analysis. *Clin Radiol.* Feb 2014;69(2):163-171. doi:10.1016/j.crad.2013.09.008
51. Hoffmann U, Ferencik M, Cury RC, Pena AJ. Coronary CT angiography. *J Nucl Med.* May 2006;47(5):797-806.
52. Kwan AC, Gransar H, Tzolos E, et al. The accuracy of coronary CT angiography in patients with coronary calcium score above 1000 Agatston Units: Comparison with quantitative coronary angiography. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* Sep-Oct 2021;15(5):412-418. doi:10.1016/j.jcct.2021.03.007
53. Guo SL, Guo YM, Zhai YN, Ma B, Wang P, Yang KH. Diagnostic accuracy of first generation dual-source computed tomography in the assessment of coronary artery disease: a meta-analysis from 24 studies. *Int J Cardiovasc Imaging.* Jul 2011;27(6):755-771. doi:10.1007/s10554-010-9690-4
54. Brodoefel H, Burgstahler C, Tsiflikas I, et al. Dual-source CT: effect of heart rate, heart rate variability, and calcification on image quality and diagnostic accuracy. *Radiology.* May 2008;247(2):346-355. doi:10.1148/radiol.2472070906
55. Si-Mohamed SA, Boccalini S, Lacombe H, et al. Coronary CT Angiography with Photon-counting CT: First-In-Human Results. *Radiology.* May 2022;303(2):303-313. doi:10.1148/radiol.211780
56. Mergen V, Sartoretti T, Baer-Beck M, et al. Ultra-High-Resolution Coronary CT Angiography With Photon-Counting Detector CT: Feasibility and Image Characterization. *Invest Radiol.* Dec 1 2022;57(12):780-788. doi:10.1097/rli.0000000000000897
57. Schuhbaeck A, Achenbach S, Layritz C, et al. Image quality of ultra-low radiation exposure coronary CT angiography with an effective dose <0.1 mSv using high-pitch spiral acquisition and raw data-based iterative reconstruction. *Eur Radiol.* Mar 2013;23(3):597-606. doi:10.1007/s00330-012-2656-2
58. Apfaltrer G, Szolar DH, Wurzinger E, et al. Impact on Image Quality and Radiation Dose of Third-Generation Dual-Source Computed Tomography of the Coronary Arteries. *Am J Cardiol.* Apr 15 2017;119(8):1156-1161. doi:10.1016/j.amjcard.2016.12.028

59. Layer YC, Kravchenko D, Dell T, Kütting D. [CT technology: photon-counting detector computed tomography]. *Radiologie (Heidelb)*. Jul 2023;63(7):497-506. CT-Technologie: photonenzählende Computertomographie. doi:10.1007/s00117-023-01166-z
60. Clinical guideline (National Institute for Health and Care Excellence): Recent-onset chest pain of suspected cardiac origin: assessment and diagnosis. Updated 30 November 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg95>
61. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol*. Nov 18 2008;52(21):1724-1732. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.031
62. Sarwar A, Shaw LJ, Shapiro MD, et al. Diagnostic and prognostic value of absence of coronary artery calcification. *JACC Cardiovasc Imaging*. Jun 2009;2(6):675-688. doi:10.1016/j.jcmg.2008.12.031
63. Valenti V, B ÓH, Heo R, et al. A 15-Year Warranty Period for Asymptomatic Individuals Without Coronary Artery Calcium: A Prospective Follow-Up of 9,715 Individuals. *JACC Cardiovasc Imaging*. Aug 2015;8(8):900-909. doi:10.1016/j.jcmg.2015.01.025
64. Vogler N, Meyer M, Fink C, Schoepf UJ, Schönberg SO, Henzler T. Predictive value of zero calcium score and low-end percentiles for the presence of significant coronary artery stenosis in stable patients with suspected coronary artery disease. *Rofo*. Aug 2013;185(8):726-732. doi:10.1055/s-0033-1335964
65. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*. Apr 2 2015;372(14):1291-1300. doi:10.1056/NEJMoa1415516
66. Hoffmann U, Ferencik M, Udelson JE, et al. Prognostic Value of Noninvasive Cardiovascular Testing in Patients With Stable Chest Pain: Insights From the PROMISE Trial (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation*. Jun 13 2017;135(24):2320-2332. doi:10.1161/circulationaha.116.024360
67. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. *Lancet*. Jun 13 2015;385(9985):2383-2391. doi:10.1016/s0140-6736(15)60291-4
68. Williams MC, Wereski R, Tuck C, et al. Coronary CT angiography-guided management of patients with stable chest pain: 10-year outcomes from the SCOT-HEART randomised controlled trial in Scotland. *The Lancet*. 2025;405(10475):329-337. doi:10.1016/S0140-6736(24)02679-5
69. Meijboom WB, Meijs MF, Schuijf JD, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol*. Dec 16 2008;52(25):2135-2144. doi:10.1016/j.jacc.2008.08.058

70. Schmermund A, Eckert J, Schmidt M, Magedanz A, Voigtländer T. Coronary computed tomography angiography: a method coming of age. *Clin Res Cardiol.* Aug 2018;107(Suppl 2):40-48. doi:10.1007/s00392-018-1320-5
71. Renker M, Schoepf UJ, Wang R, et al. Comparison of diagnostic value of a novel noninvasive coronary computed tomography angiography method versus standard coronary angiography for assessing fractional flow reserve. *Am J Cardiol.* Nov 1 2014;114(9):1303-1308. doi:10.1016/j.amjcard.2014.07.064
72. Budoff MJ, Nakazato R, Mancini GB, et al. CT Angiography for the Prediction of Hemodynamic Significance in Intermediate and Severe Lesions: Head-to-Head Comparison With Quantitative Coronary Angiography Using Fractional Flow Reserve as the Reference Standard. *JACC Cardiovasc Imaging.* May 2016;9(5):559-564. doi:10.1016/j.jcmg.2015.08.021
73. Takx RA, Blomberg BA, El Aidi H, et al. Diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion imaging compared to invasive coronary angiography with fractional flow reserve meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging.* Jan 2015;8(1)doi:10.1161/circimaging.114.002666
74. Balla S, Nieman K. From Inception to 2020: a Review of Dynamic Myocardial CT Perfusion Imaging. *Current Cardiovascular Imaging Reports.* 2021/01/05 2021;14(1):1. doi:10.1007/s12410-020-09551-1
75. Wall EEvd, Vliegen HW, Roos Ad, Brusckhe AVG. Magnetic Resonance Imaging in Coronary Artery Disease. *Circulation.* 1995;92(9):2723-2739. doi:doi:10.1161/01.CIR.92.9.2723
76. Kaufman L, Crooks L, Sheldon P, Hricak H, Herfkens R, Bank W. The potential impact of nuclear magnetic resonance imaging on cardiovascular diagnosis. *Circulation.* 1983;67(2):251-257. doi:doi:10.1161/01.CIR.67.2.251
77. Karamitsos T, Neubauer S. Cardiovascular magnetic resonance imaging. *Medicine.* 2022/06/01/ 2022;50(6):372-378. doi:https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2022.03.007
78. Lauterbur PC. Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. *Nature.* 1973/03/01 1973;242(5394):190-191. doi:10.1038/242190a0
79. Mohiaddin RH, Longmore DB. Functional aspects of cardiovascular nuclear magnetic resonance imaging. Techniques and application. *Circulation.* 1993;88(1):264-281. doi:doi:10.1161/01.CIR.88.1.264
80. Vöhringer M, Mahrholdt H, Yilmaz A, Sechtem U. Significance of Late Gadolinium Enhancement in Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging (CMR). *Herz Kardiovaskuläre Erkrankungen.* 2007/03/01 2007;32(2):129-137. doi:10.1007/s00059-007-2972-5
81. Atkinson DJ, Burstein D, Edelman RR. First-pass cardiac perfusion: evaluation with ultrafast MR imaging. *Radiology.* Mar 1990;174(3 Pt 1):757-762. doi:10.1148/radiology.174.3.2305058

82. Wilke N, Simm C, Zhang J, et al. Contrast-enhanced first pass myocardial perfusion imaging: correlation between myocardial blood flow in dogs at rest and during hyperemia. *Magn Reson Med*. Apr 1993;29(4):485-497. doi:10.1002/mrm.1910290410
83. Baessato F, Guglielmo M, Muscogiuri G, et al. Stress CMR in Known or Suspected CAD: Diagnostic and Prognostic Role. *Biomed Res Int*. 2021;2021:6678029. doi:10.1155/2021/6678029
84. Gerber BL, Raman SV, Nayak K, et al. Myocardial first-pass perfusion cardiovascular magnetic resonance: history, theory, and current state of the art. *J Cardiovasc Magn Reson*. Apr 28 2008;10(1):18. doi:10.1186/1532-429x-10-18
85. Monmeneu Menadas JV, García Gonzalez MP, Lopez-Lereu MP, Higuera Ortega L, Maceira Gonzalez AM. Safety and tolerability of regadenoson in comparison with adenosine stress cardiovascular magnetic resonance: Data from a multicentre prospective registry. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2022/01/01 2022;38(1):195-209. doi:10.1007/s10554-021-02363-4
86. Cerqueira MD, Verani MS, Schwaiger M, Heo J, Iskandrian AS. Safety profile of adenosine stress perfusion imaging: results from the Adenoscan Multicenter Trial Registry. *J Am Coll Cardiol*. Feb 1994;23(2):384-389. doi:10.1016/0735-1097(94)90424-3
87. Manka R, Jahnke C, Gebker R, Schnackenburg B, Paetsch I. Head-to-head comparison of first-pass MR perfusion imaging during adenosine and high-dose dobutamine/atropine stress. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2011/10/01 2011;27(7):995-1002. doi:10.1007/s10554-010-9748-3
88. Wahl A, Paetsch I, Gollesch A, et al. Safety and feasibility of high-dose dobutamine-atropine stress cardiovascular magnetic resonance for diagnosis of myocardial ischaemia: experience in 1000 consecutive cases. *European Heart Journal*. 2004;25(14):1230-1236. doi:10.1016/j.ehj.2003.11.018
89. Thiele H, Nagel E, Paetsch I, et al. Functional cardiac MR imaging with steady-state free precession (SSFP) significantly improves endocardial border delineation without contrast agents. *J Magn Reson Imaging*. Oct 2001;14(4):362-367. doi:10.1002/jmri.1195
90. Wang Y, Moin K, Akinboboye O, Reichek N. Myocardial first pass perfusion: steady-state free precession versus spoiled gradient echo and segmented echo planar imaging. *Magn Reson Med*. Nov 2005;54(5):1123-1129. doi:10.1002/mrm.20700
91. Schär M, Kozerke S, Fischer SE, Boesiger P. Cardiac SSFP imaging at 3 Tesla. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2004;51(4):799-806. doi:https://doi.org/10.1002/mrm.20024
92. Charoenpanichkit C, Hundley WG. The 20 year evolution of dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2010/10/26 2010;12(1):59. doi:10.1186/1532-429X-12-59
93. Gutberlet M, Noeske R, Schwinge K, Freyhardt P, Felix R, Niendorf T. Comprehensive cardiac magnetic resonance imaging at 3.0 Tesla: feasibility and

implications for clinical applications. *Invest Radiol.* Feb 2006;41(2):154-167. doi:10.1097/01.rli.0000195840.50230.10

94. Bernstein MA, Huston J, 3rd, Ward HA. Imaging artifacts at 3.0T. *J Magn Reson Imaging.* Oct 2006;24(4):735-746. doi:10.1002/jmri.20698

95. Walcher T, Ikuye K, Rottbauer W, Wöhrle J, Bernhardt P. Is contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging at 3 T superior to 1.5 T for detection of coronary artery disease? *Int J Cardiovasc Imaging.* Feb 2013;29(2):355-361. doi:10.1007/s10554-012-0099-0

96. Sharrack N, Chiribiri A, Schwitter J, Plein S. How to do quantitative myocardial perfusion cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* Feb 22 2022;23(3):315-318. doi:10.1093/ehjci/jeab193

97. Romano S, Romer B, Evans K, et al. Prognostic Implications of Blunted Feature-Tracking Global Longitudinal Strain During Vasodilator Cardiovascular Magnetic Resonance Stress Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* Jan 2020;13(1 Pt 1):58-65. doi:10.1016/j.jcmg.2019.03.002

98. Ochs MM, Kajzar I, Salatzki J, et al. Hyperventilation/Breath-Hold Maneuver to Detect Myocardial Ischemia by Strain-Encoded CMR: Diagnostic Accuracy of a Needle-Free Stress Protocol. *JACC Cardiovasc Imaging.* Oct 2021;14(10):1932-1944. doi:10.1016/j.jcmg.2021.02.022

99. Ochs A, Nippes M, Salatzki J, et al. Dynamic Handgrip Exercise: Feasibility and Physiologic Stress Response of a Potential Needle-Free Cardiac Magnetic Resonance Stress Test. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:755759. doi:10.3389/fcvm.2021.755759

100. Morales MA, Assana S, Cai X, et al. An inline deep learning based free-breathing ECG-free cine for exercise cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* Aug 11 2022;24(1):47. doi:10.1186/s12968-022-00879-9

101. Weberling LD, Lossnitzer D, Frey N, André F. Coronary Computed Tomography vs. Cardiac Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Coronary Artery Disease. *Diagnostics (Basel).* Dec 30 2022;13(1)doi:10.3390/diagnostics13010125

102. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2021;144(22):e368-e454. doi:doi:10.1161/CIR.0000000000001029

103. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, et al. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lancet.* Feb 4 2012;379(9814):453-460. doi:10.1016/s0140-6736(11)61335-4

104. Schwitter J, Wacker CM, van Rossum AC, et al. MR-IMPACT: comparison of perfusion-cardiac magnetic resonance with single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease in a multicentre, multivendor, randomized trial. *European Heart Journal.* 2008;29(4):480-489. doi:10.1093/eurheartj/ehm617

105. Kiaos A, Tziatzios I, Hadjimiliadiades S, Karvounis C, Karamitsos TD. Diagnostic performance of stress perfusion cardiac magnetic resonance for the detection of coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2018/02/01/ 2018;252:229-233. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.11.066>
106. Nagel E, Berry C. Magnetic Resonance Perfusion or Fractional Flow Reserve in Coronary Disease. Reply. *N Engl J Med*. Dec 5 2019;381(23):2277-2278. doi:10.1056/NEJMc1913968
107. Greenwood JP, Ripley DP, Berry C, et al. Effect of Care Guided by Cardiovascular Magnetic Resonance, Myocardial Perfusion Scintigraphy, or NICE Guidelines on Subsequent Unnecessary Angiography Rates: The CE-MARC 2 Randomized Clinical Trial. *Jama*. Sep 13 2016;316(10):1051-1060. doi:10.1001/jama.2016.12680
108. Buckert D, Dewes P, Walcher T, Rottbauer W, Bernhardt P. Intermediate-term prognostic value of reversible perfusion deficit diagnosed by adenosine CMR: a prospective follow-up study in a consecutive patient population. *JACC Cardiovasc Imaging*. Jan 2013;6(1):56-63. doi:10.1016/j.jcmg.2012.08.011
109. Heitner JF, Kim RJ, Kim HW, et al. Prognostic Value of Vasodilator Stress Cardiac Magnetic Resonance Imaging: A Multicenter Study With 48 000 Patient-Years of Follow-up. *JAMA Cardiol*. Mar 1 2019;4(3):256-264. doi:10.1001/jamacardio.2019.0035
110. Lipinski MJ, McVey CM, Berger JS, Kramer CM, Salerno M. Prognostic Value of Stress Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Known or Suspected Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013/08/27/ 2013;62(9):826-838. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.080>
111. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, et al. Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(18):e891-e908. doi:doi:10.1161/CIR.0000000000000670
112. Reeves RA, Halpern EJ, Rao VM. Cardiac Imaging Trends from 2010 to 2019 in the Medicare Population. *Radiol Cardiothorac Imaging*. Oct 2021;3(5):e210156. doi:10.1148/ryct.2021210156
113. Adjedj J, De Bruyne B, Floré V, et al. Significance of Intermediate Values of Fractional Flow Reserve in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation*. Feb 2 2016;133(5):502-508. doi:10.1161/circulationaha.115.018747
114. Koo BK, Erglis A, Doh JH, et al. Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms. Results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study. *J Am Coll Cardiol*. Nov 1 2011;58(19):1989-1997. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.066

115. Coenen A, Lubbers MM, Kurata A, et al. Fractional flow reserve computed from noninvasive CT angiography data: diagnostic performance of an on-site clinician-operated computational fluid dynamics algorithm. *Radiology*. Mar 2015;274(3):674-683. doi:10.1148/radiol.14140992
116. Nakazato R, Park HB, Berman DS, et al. Noninvasive fractional flow reserve derived from computed tomography angiography for coronary lesions of intermediate stenosis severity: results from the DeFACTO study. *Circ Cardiovasc Imaging*. Nov 2013;6(6):881-889. doi:10.1161/circimaging.113.000297
117. Norgaard BL, Leipsic J, Gaur S, et al. Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: the NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps). *J Am Coll Cardiol*. Apr 1 2014;63(12):1145-1155. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.043
118. Douglas PS, Pontone G, Hlatky MA, et al. Clinical outcomes of fractional flow reserve by computed tomographic angiography-guided diagnostic strategies vs. usual care in patients with suspected coronary artery disease: the prospective longitudinal trial of FFR(CT): outcome and resource impacts study. *Eur Heart J*. Dec 14 2015;36(47):3359-3367. doi:10.1093/eurheartj/ehv444
119. Fairbairn TA, Nieman K, Akasaka T, et al. Real-world clinical utility and impact on clinical decision-making of coronary computed tomography angiography-derived fractional flow reserve: lessons from the ADVANCE Registry. *European Heart Journal*. 2018;39(41):3701-3711. doi:10.1093/eurheartj/ehy530
120. Hlatky MA, De Bruyne B, Pontone G, et al. Quality-of-Life and Economic Outcomes of Assessing Fractional Flow Reserve With Computed Tomography Angiography: PLATFORM. *J Am Coll Cardiol*. Dec 1 2015;66(21):2315-2323. doi:10.1016/j.jacc.2015.09.051
121. Douglas PS, De Bruyne B, Pontone G, et al. 1-Year Outcomes of FFRCT-Guided Care in Patients With Suspected Coronary Disease: The PLATFORM Study. *J Am Coll Cardiol*. Aug 2 2016;68(5):435-445. doi:10.1016/j.jacc.2016.05.057
122. Gonzalez JA, Lipinski MJ, Flors L, Shaw PW, Kramer CM, Salerno M. Meta-Analysis of Diagnostic Performance of Coronary Computed Tomography Angiography, Computed Tomography Perfusion, and Computed Tomography-Fractional Flow Reserve in Functional Myocardial Ischemia Assessment Versus Invasive Fractional Flow Reserve. *Am J Cardiol*. Nov 1 2015;116(9):1469-1478. doi:10.1016/j.amjcard.2015.07.078
123. Renker M, Schoepf UJ, Becher T, et al. [Computed tomography in patients with chronic stable angina : Fractional flow reserve measurement]. *Herz*. Feb 2017;42(1):51-57. Computertomographie bei Patienten mit stabiler Angina Pectoris : Messung der fraktionellen Flussreserve. doi:10.1007/s00059-016-4433-5
124. Itu L, Rapaka S, Passerini T, et al. A machine-learning approach for computation of fractional flow reserve from coronary computed tomography. *J Appl Physiol (1985)*. Jul 1 2016;121(1):42-52. doi:10.1152/jappphysiol.00752.2015

125. Coenen A, Kim YH, Kruk M, et al. Diagnostic Accuracy of a Machine-Learning Approach to Coronary Computed Tomographic Angiography-Based Fractional Flow Reserve: Result From the MACHINE Consortium. *Circ Cardiovasc Imaging*. Jun 2018;11(6):e007217. doi:10.1161/circimaging.117.007217
126. Tesche C, De Cecco CN, Baumann S, et al. Coronary CT Angiography-derived Fractional Flow Reserve: Machine Learning Algorithm versus Computational Fluid Dynamics Modeling. *Radiology*. Jul 2018;288(1):64-72. doi:10.1148/radiol.2018171291
127. Tang CX, Wang YN, Zhou F, et al. Diagnostic performance of fractional flow reserve derived from coronary CT angiography for detection of lesion-specific ischemia: A multi-center study and meta-analysis. *Eur J Radiol*. Jul 2019;116:90-97. doi:10.1016/j.ejrad.2019.04.011
128. Xu PP, Li JH, Zhou F, et al. The influence of image quality on diagnostic performance of a machine learning-based fractional flow reserve derived from coronary CT angiography. *European Radiology*. 2020/05/01 2020;30(5):2525-2534. doi:10.1007/s00330-019-06571-4
129. Tesche C, Otani K, De Cecco CN, et al. Influence of Coronary Calcium on Diagnostic Performance of Machine Learning CT-FFR: Results From MACHINE Registry. *JACC Cardiovasc Imaging*. Mar 2020;13(3):760-770. doi:10.1016/j.jcmg.2019.06.027
130. Di Jiang M, Zhang XL, Liu H, et al. The effect of coronary calcification on diagnostic performance of machine learning-based CT-FFR: a Chinese multicenter study. *Eur Radiol*. Mar 2021;31(3):1482-1493. doi:10.1007/s00330-020-07261-2
131. Nørgaard BL, Gaur S, Leipsic J, et al. Influence of Coronary Calcification on the Diagnostic Performance of CT Angiography Derived FFR in Coronary Artery Disease: A Substudy of the NXT Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. Sep 2015;8(9):1045-1055. doi:10.1016/j.jcmg.2015.06.003
132. Nous FMA, Budde RPJ, Lubbers MM, et al. Impact of machine-learning CT-derived fractional flow reserve for the diagnosis and management of coronary artery disease in the randomized CRESCENT trials. *Eur Radiol*. Jul 2020;30(7):3692-3701. doi:10.1007/s00330-020-06778-w
133. Dewey M, Hoffmann H, Hamm B. Multislice CT coronary angiography: effect of sublingual nitroglycerine on the diameter of coronary arteries. *Rofö*. Jun 2006;178(6):600-604. doi:10.1055/s-2006-926755
134. Cury RC, Abbara S, Achenbach S, et al. CAD-RADS(TM) Coronary Artery Disease - Reporting and Data System. An expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), the American College of Radiology (ACR) and the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). Endorsed by the American College of Cardiology. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. Jul-Aug 2016;10(4):269-281. doi:10.1016/j.jcct.2016.04.005
135. Leipsic J, Abbara S, Achenbach S, et al. SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary CT angiography: a report of the Society of Cardiovascular

Computed Tomography Guidelines Committee. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* Sep-Oct 2014;8(5):342-358. doi:10.1016/j.jcct.2014.07.003

136. Shaw LJ, Blankstein R, Bax JJ, et al. Society of Cardiovascular Computed Tomography / North American Society of Cardiovascular Imaging - Expert Consensus Document on Coronary CT Imaging of Atherosclerotic Plaque. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* Mar-Apr 2021;15(2):93-109. doi:10.1016/j.jcct.2020.11.002

137. Kramer CM, Barkhausen J, Bucciarelli-Ducci C, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. *J Cardiovasc Magn Reson.* Feb 24 2020;22(1):17. doi:10.1186/s12968-020-00607-1

138. Hussain ST, Paul M, Plein S, et al. Design and rationale of the MR-INFORM study: stress perfusion cardiovascular magnetic resonance imaging to guide the management of patients with stable coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson.* Sep 19 2012;14:65. doi:10.1186/1532-429x-14-65

139. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart. *Circulation.* 2002;105(4):539-542. doi:doi:10.1161/hc0402.102975

140. Cook CM, Petraco R, Shun-Shin MJ, et al. Diagnostic Accuracy of Computed Tomography-Derived Fractional Flow Reserve : A Systematic Review. *JAMA Cardiol.* Jul 1 2017;2(7):803-810. doi:10.1001/jamacardio.2017.1314

141. Bittencourt MS, Hulten E, Polonsky TS, et al. European Society of Cardiology-Recommended Coronary Artery Disease Consortium Pretest Probability Scores More Accurately Predict Obstructive Coronary Disease and Cardiovascular Events Than the Diamond and Forrester Score: The Partners Registry. *Circulation.* Jul 19 2016;134(3):201-211. doi:10.1161/circulationaha.116.023396

142. Lossnitzer D, Klenantz S, Andre F, et al. Stable patients with suspected myocardial ischemia: comparison of machine-learning computed tomography-based fractional flow reserve and stress perfusion cardiovascular magnetic resonance imaging to detect myocardial ischemia. *BMC Cardiovasc Disord.* Feb 5 2022;22(1):34. doi:10.1186/s12872-022-02467-2

143. Ghekiere O, Bielen J, Leipsic J, et al. Correlation of FFR-derived from CT and stress perfusion CMR with invasive FFR in intermediate-grade coronary artery stenosis. *Int J Cardiovasc Imaging.* Mar 2019;35(3):559-568. doi:10.1007/s10554-018-1464-4

144. De Geer J, Sandstedt M, Björkholm A, et al. Software-based on-site estimation of fractional flow reserve using standard coronary CT angiography data. *Acta Radiol.* Oct 2016;57(10):1186-1192. doi:10.1177/0284185115622075

145. Kurata A, Fukuyama N, Hirai K, et al. On-Site Computed Tomography-Derived Fractional Flow Reserve Using a Machine-Learning Algorithm - Clinical Effectiveness in a Retrospective Multicenter Cohort. *Circ J.* Jun 25 2019;83(7):1563-1571. doi:10.1253/circj.CJ-19-0163

146. Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, et al. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *Jama*. Sep 26 2012;308(12):1237-1245. doi:10.1001/2012.jama.11274
147. Bittencourt MS, Hulten E, Polonsky TS, et al. European Society of Cardiology–Recommended Coronary Artery Disease Consortium Pretest Probability Scores More Accurately Predict Obstructive Coronary Disease and Cardiovascular Events Than the Diamond and Forrester Score. *Circulation*. 2016;134(3):201-211. doi:doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023396
148. Winther S, Schmidt SE, Rasmussen LD, et al. Validation of the European Society of Cardiology pre-test probability model for obstructive coronary artery disease. *European Heart Journal*. 2020;42(14):1401-1411. doi:10.1093/eurheartj/ehaa755
149. Baumann S, Hirt M, Schoepf UJ, et al. Correlation of machine learning computed tomography-based fractional flow reserve with instantaneous wave free ratio to detect hemodynamically significant coronary stenosis. *Clin Res Cardiol*. Jun 2020;109(6):735-745. doi:10.1007/s00392-019-01562-3
150. Meijboom WB, Van Mieghem CA, van Pelt N, et al. Comprehensive assessment of coronary artery stenoses: computed tomography coronary angiography versus conventional coronary angiography and correlation with fractional flow reserve in patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol*. Aug 19 2008;52(8):636-643. doi:10.1016/j.jacc.2008.05.024
151. Lossnitzer D, Chandra L, Rutsch M, et al. Additional Value of Machine-Learning Computed Tomographic Angiography-Based Fractional Flow Reserve Compared to Standard Computed Tomographic Angiography. *J Clin Med*. Mar 3 2020;9(3)doi:10.3390/jcm9030676
152. Baumann S, Özdemir GH, Tesche C, et al. Coronary CT angiography derived plaque markers correlated with invasive instantaneous flow reserve for detecting hemodynamically significant coronary stenoses. *European Journal of Radiology*. 2020/01/01/ 2020;122:108744. doi:https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.108744
153. Bax AM, van Rosendael AR, Ma X, et al. Comparative differences in the atherosclerotic disease burden between the epicardial coronary arteries: quantitative plaque analysis on coronary computed tomography angiography. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2020;22(3):322-330. doi:10.1093/ehjci/jeaa275
154. Abdulla J, Pedersen KS, Budoff M, Kofoed KF. Influence of coronary calcification on the diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging*. Apr 2012;28(4):943-953. doi:10.1007/s10554-011-9902-6
155. Pontone G, Weir-McCall JR, Baggiano A, et al. Determinants of Rejection Rate for Coronary CT Angiography Fractional Flow Reserve Analysis. *Radiology*. 2019;292(3):597-605. doi:10.1148/radiol.2019182673
156. Baumann S, Wang R, Schoepf UJ, et al. Coronary CT angiography-derived fractional flow reserve correlated with invasive fractional flow reserve measurements-

-initial experience with a novel physician-driven algorithm. *Eur Radiol.* Apr 2015;25(4):1201-1207. doi:10.1007/s00330-014-3482-5

157. Han Y, Ahmed AI, Schwemmer C, et al. Interoperator reliability of an on-site machine learning-based prototype to estimate CT angiography-derived fractional flow reserve. *Open Heart.* Mar 2022;9(1)doi:10.1136/openhrt-2021-001951

158. Ri K, Kumamaru KK, Fujimoto S, et al. Noninvasive Computed Tomography-Derived Fractional Flow Reserve Based on Structural and Fluid Analysis: Reproducibility of On-site Determination by Unexperienced Observers. *J Comput Assist Tomogr.* Mar/Apr 2018;42(2):256-262. doi:10.1097/rct.0000000000000679

159. Ihdahid AR, Sakaguchi T, Kerrisk B, et al. Influence of operator expertise and coronary luminal segmentation technique on diagnostic performance, precision and reproducibility of reduced-order CT-derived fractional flow reserve technique. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* Jul-Aug 2020;14(4):356-362. doi:10.1016/j.jcct.2019.11.014

160. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med.* Nov 27 2008;359(22):2324-2336. doi:10.1056/NEJMoa0806576

161. Budoff MJ, Diamond GA, Raggi P, et al. Continuous probabilistic prediction of angiographically significant coronary artery disease using electron beam tomography. *Circulation.* Apr 16 2002;105(15):1791-1796. doi:10.1161/01.cir.0000014483.43921.8c

162. Horie K, Kikuchi Y, Takizawa K, Inoue N. Role of Coronary Calcium Scoring in the Assessment of Physiological Ischemia in Patients with Intermediate Stenosis. *Int J Angiol.* Dec 2015;24(4):283-291. doi:10.1055/s-0035-1554943

163. Zhang C, Yang S, Gai LY, et al. Prognostic Value of Gai's Plaque Score and Agatston Coronary Artery Calcium Score for Functionally Significant Coronary Artery Stenosis. *Chin Med J (Engl).* Dec 5 2016;129(23):2792-2796. doi:10.4103/0366-6999.194636

164. Arad Y, Goodman KJ, Roth M, Newstein D, Guerci AD. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* Jul 5 2005;46(1):158-165. doi:10.1016/j.jacc.2005.02.088

165. Nasir K, Bittencourt MS, Blaha MJ, et al. Implications of Coronary Artery Calcium Testing Among Statin Candidates According to American College of Cardiology/American Heart Association Cholesterol Management Guidelines: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol.* Oct 13 2015;66(15):1657-1668. doi:10.1016/j.jacc.2015.07.066

166. Mahabadi AA, Möhlenkamp S, Lehmann N, et al. CAC Score Improves Coronary and CV Risk Assessment Above Statin Indication by ESC and AHA/ACC Primary Prevention Guidelines. *JACC Cardiovasc Imaging.* Feb 2017;10(2):143-153. doi:10.1016/j.jcmg.2016.03.022

167. Miedema MD, Duprez DA, Misialek JR, et al. Use of coronary artery calcium testing to guide aspirin utilization for primary prevention: estimates from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. May 2014;7(3):453-460. doi:10.1161/circoutcomes.113.000690
168. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(10):924-933. doi:10.1056/NEJMoa1805971
169. Lu MT, Ferencik M, Roberts RS, et al. Noninvasive FFR Derived From Coronary CT Angiography: Management and Outcomes in the PROMISE Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. Nov 2017;10(11):1350-1358. doi:10.1016/j.jcmg.2016.11.024
170. Konst RE, Meeder JG, Wittekoek ME, et al. Ischaemia with no obstructive coronary arteries. *Neth Heart J*. 2020;28(Suppl 1):66-72. doi:10.1007/s12471-020-01451-9
171. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. Jan 20 2011;364(3):226-235. doi:10.1056/NEJMoa1002358
172. Chow BJ, Small G, Yam Y, et al. Prognostic and therapeutic implications of statin and aspirin therapy in individuals with nonobstructive coronary artery disease: results from the CONFIRM (COronary CT Angiography EvaluatioN For Clinical Outcomes: An InteRnational Multicenter registry) registry. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Apr 2015;35(4):981-989. doi:10.1161/atvbaha.114.304351
173. Petersen SE, Friebel R, Ferrari V, et al. Recent Trends and Potential Drivers of Non-invasive Cardiovascular Imaging Use in the United States of America and England. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:617771. doi:10.3389/fcvm.2020.617771
174. Langenbach MC, Sandstede J, Sieren MM, et al. [German Radiological Society and the Professional Association of German Radiologists position paper on coronary computed tomography: clinical evidence and quality of patient care in chronic coronary syndrome]. *Radiologie (Heidelb)*. Feb 2023;63(Suppl 1):1-19. Positionspapier von DRG und BDR zur Computertomographie des Herzens: Klinische Evidenz und Versorgungsqualität beim chronischen Koronarsyndrom. doi:10.1007/s00117-022-01096-2
175. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): CT-Koronarangiografie zur Diagnose von koronarer Herzkrankheit: Vorteile gegenüber anderen Diagnoseverfahren. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Updated 28.06.2023. [https://www.iqwig.de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen-detailseite_95748.html#:~:text=funktionellen%20Verfahren%20\(z.-,B.,dass%20auch%20weniger%20Herzinfarkte%20auftreten](https://www.iqwig.de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen-detailseite_95748.html#:~:text=funktionellen%20Verfahren%20(z.-,B.,dass%20auch%20weniger%20Herzinfarkte%20auftreten). Abgerufen 22.07.2024
176. Pandya A, Yu Y-J, Ge Y, et al. Evidence-based cardiovascular magnetic resonance cost-effectiveness calculator for the detection of significant coronary artery disease. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2022/01/01/ 2022;24(1):1. doi:https://doi.org/10.1186/s12968-021-00833-1

7 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Klenantz, Selina
Geburtsdatum: 07.03.1998
Geburtsort: Schwetzingen

SCHULISCHER WERDEGANG

2008 – 2016 Johann-Sebastian-Bach-Gymnasium Mannheim
20.06.2016 Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS2016/17 Beginn des Studiums (Humanmedizin)
An der Medizinischen Fakultät Mannheim der
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
14.09.2018 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Hauptstudium
2018 – 2021 An der Medizinischen Fakultät Mannheim der
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
07.10.2022 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Hauptstudium
2021 – 2022 An der Medizinischen Fakultät Heidelberg der
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
02.12.2022 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

BERUFLICHER WERDEGANG

Seit 01.03.2023 Ausbildung zur Fachärztin der Inneren Medizin an dem
Klinikum der Stadt Ludwigshafen am Rhein

EIGENE PUBLIKATION

02/2022 Lossnitzer D, Klenantz S, Andre F, Goerich J, Schoepf UJ, Pazzo KL, Sommer A, Brado M, Gückel F, Sokiranski R, Becher T, Akin I, Buss SJ, Baumann S Stable patients with suspected myocardial ischemia: comparison of machine- learning computed tomography-based fractional flow reserve and stress perfusion cardiovascular magnetic resonance imaging to detect myocardial ischemia. BMC Cardiovasc Disord 22 (1):34.

8 DANKSAGUNG

Primär möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Dirk Loßnitzer danken für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die herausragende und nicht zuletzt überaus unterstützende Betreuung, die das übliche Maß in seiner Funktion als Doktorvater weitaus überstieg.

Ebenso danke ich Prof. Dr. med. Stefan Baumann, der mir als Betreuer dieser Promotion zum Verständnis vieler Quellen verhalf und mir wichtige sachliche Hinweise gab.

Besonderen Dank schulde ich auch dem gesamten Team des MVZ DRZ Das Radiologische Zentrum Sinsheim-Eberbach-Erbach-Walldorf-Heidelberg, insbesondere Herrn Prof. Dr. med. Johannes Görich für die Bereitstellung der Patienten- und Bilddaten sowie ungehinderten Zugang zu den Abläufen und medizinischen Hintergründen der kardiologischen Bildgebung.

Zudem danke ich PD Dr. med. Florian André für seine tatkräftige Unterstützung in der Optimierung der Methodik der zugrundeliegenden Studie sowie bei der statistischen Auswertung der Studienergebnisse.

Mein letzter großer Dank gilt meiner Familie, die immer hinter mir steht und mich bis zur Vollendung dieses Projekts unterstützten.