

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikum Großhadern
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Steffen Massberg

**Kardiale Computertomographie zur strukturellen und funktionellen Analyse
der Arteriosklerose und myokardialen Ischämie**

Kumulative Habilitationsschrift
zur Erlangung der Venia Legendi
der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München
für das Fach Innere Medizin und Kardiologie

vorgelegt von
Dr. med. Christian Tesche
2019

Inhaltsverzeichnis

1. Vorwort	3
2. Verzeichnis der in der Habilitationsschrift zusammengefassten Publikationen	4
3. Einleitung	6
3.1 Kardiale Computertomographie.....	7
3.1.1 Bildakquisition und innovative Techniken in der kardialen Computertomographie	7
3.1.2 Kontrastmittelgestützte koronare CT-Angiographie (cCTA).....	8
3.1.3 Kalzium-Scoring.....	11
3.2 Zielsetzung.....	12
4. Ergebnisse der kardiale Computertomographie zur strukturellen und funktionellen Analyse der Arteriosklerose und myokardialen Ischämie.....	13
4.1 Diagnostische Genauigkeit und Strahlendosisreduktion des Kalzium-Scorings bei niedriger Röhrenspannung mit Hilfe der Zinnfiltration	13
4.2 Einfluss der Zinnfiltration und Iterativen Kalzium-Rekonstruktion auf die diagnostische Genauigkeit des Kalzium-Scorings.....	15
4.3 cCTA-basierte Plaquequantifizierung im Vergleich zur invasiven Messung der fraktionellen Flussreserve zur Beurteilung der myokardialen Ischämie.....	17
4.4 Einfluss der cCTA-basierte Plaquequantifizierung für das Auftreten von In-Stent-Restenosen.	20
4.5 Vorhersagekraft der cCTA-basierten Plaquequantifizierung für das Auftreten unerwünschter kardialer Ereignisse („MACE“)	22
4.6 Prädiktiver Wert der cCTA-basierten Plaquequantifizierung bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom.....	24
4.7 cCTA-basierte Messung der fraktionellen Flussreserve zur Evaluation der klinischen Therapieentscheidung.....	26
4.8 Vergleich von zwei Softwarealgorithmen zur Messung der cCTA-basierten fraktionellen Flussreserve.....	28
5. Zusammenfassung	31
6. Literaturverzeichnis.....	34
7. Danksagung.....	39

1. Vorwort

In der vorliegenden kumulativen Habilitationsschrift werden aktuelle Entwicklungen auf dem Gebiet der kardialen Computertomographie vorgestellt und wissenschaftlich bewertet. Neben den technischen Fortschritten durch neue CT-Systeme haben insbesondere Softwareapplikationen entscheidend zum wachsenden Stellenwert der kardialen Computertomographie beigetragen. Einleitend werden die aktuelle klinische Wertigkeit sowie Entwicklung der kardialen Computertomographie mit den verschiedenen Bildakquisitionstechniken dargestellt. Des Weiteren werden auf Grundlage von acht Originalarbeiten (Erstautorenschaften) die Ergebnisse aus verschiedenen klinischen Studien zur strukturellen und funktionellen Analyse der Arteriosklerose und myokardialen Ischämie mit Hilfe der kardialen Computertomographie und neuer CT-basierter Softwareapplikationen dargestellt. Methodische Einzelheiten, erweiterte Resultate und Abbildungen der jeweiligen Arbeiten finden sich detailliert in den jeweiligen Originalarbeiten im Anhang. Eine Auswahl von Tabellen und Abbildungen im Text soll zentrale Aussagen der Originalarbeiten erläutern und graphisch darstellen. Eine weitere Auswahl von Arbeiten anderer Autoren dient der Vertiefung weiterer Teilaspekte. Die Literaturstellen sind alphabetisch geordnet.

2. Verzeichnis der in der Habilitationsschrift zusammengefassten Publikationen

1. **Tesche C**, De Cecco CN, Vliegenthart R, Albrecht MH, Varga-Szemes A, Duguay TM, Ebersberger U, Bayer RR, 2nd, Canstein C, Schmidt B, Allmendinger T, Litwin SE, Morris PB, Flohr TG, Hoffmann E and Schoepf UJ. Accuracy and Radiation Dose Reduction Using Low-Voltage Computed Tomography Coronary Artery Calcium Scoring With Tin Filtration. *Am J Cardiol.* 2017;119:675-680
2. **Tesche C**, De Cecco CN, Schoepf UJ, Duguay TM, Albrecht MH, De Santis D, Varga-Szemes A, Lesslie VW, Ebersberger U, Bayer RRN, Canstein C, Hoffmann E, Allmendinger T and Nance JW. CT coronary calcium scoring with tin filtration using iterative beam-hardening calcium correction reconstruction. *Eur J Radiol.* 2017;91:29-34.
3. **Tesche C**, De Cecco CN, Caruso D, Baumann S, Renker M, Mangold S, Dyer KT, Varga-Szemes A, Baquet M, Jochheim D, Ebersberger U, Bayer RR, 2nd, Hoffmann E, Steinberg DH and Schoepf UJ. Coronary CT angiography derived morphological and functional quantitative plaque markers correlated with invasive fractional flow reserve for detecting hemodynamically significant stenosis. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2016;10:199-206.
4. **Tesche C**, De Cecco CN, Vliegenthart R, Duguay TM, Stubenrauch AC, Rosenberg RD, Varga-Szemes A, Bayer RR, 2nd, Yang J, Ebersberger U, Baquet M, Jochheim D, Hoffmann E, Steinberg DH, Chiaramida SA and Schoepf UJ. Coronary CT angiography-derived quantitative markers for predicting in-stent restenosis. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2016;10:377-83.
5. **Tesche C**, Plank F, De Cecco CN, Duguay TM, Albrecht MH, Varga-Szemes A, Bayer RRN, Yang J, Jacks IL, Gramer BM, Ebersberger U, Hoffmann E, Chiaramida SA, Feuchtner G and Schoepf UJ. Prognostic implications of coronary CT angiography-derived quantitative markers for the

prediction of major adverse cardiac events. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2016;10:458-465.

6. **Tesche C**, Caruso D, De Cecco CN, Shuler DC, Rames JD, Albrecht MH, Duguay TM, Varga-Szemes A, Jochheim D, Baquet M, Bayer RR, Ebersberger U, Litwin SE, Chiaramida SA, Hoffmann E and Schoepf UJ. Coronary Computed Tomography Angiography-Derived Plaque Quantification in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol.* 2017;119:712-718.
7. **Tesche C**, Vliegenthart R, Duguay TM, De Cecco CN, Albrecht MH, De Santis D, Langenbach MC, Varga-Szemes A, Jacobs BE, Jochheim D, Baquet M, Bayer RRN, Litwin SE, Hoffmann E, Steinberg DH and Schoepf UJ. Coronary Computed Tomographic Angiography-Derived Fractional Flow Reserve for Therapeutic Decision Making. *Am J Cardiol.* 2017;120:2121-2127.
8. **Tesche C**, De Cecco CN, Baumann S, Renker M, McLaurin TW, Duguay TM, Bayer RR, 2nd, Steinberg DH, Grant KL, Canstein C, Schwemmer C, Schoebinger M, Itu LM, Rapaka S, Sharma P and Schoepf UJ. Coronary CT Angiography-derived Fractional Flow Reserve: Machine Learning Algorithm versus Computational Fluid Dynamics Modeling. *Radiology.* 2018;288:64-721.

3. Einleitung

Die Koronare Herzerkrankung (KHK) wird definiert als Arteriosklerose der epikardialen Koronararterien. Durch die hierdurch verursachte Verengung eines oder mehrerer Koronargefäße kann eine adäquate Perfusion des Herzmuskels nicht mehr vollständig gewährleistet werden. Es entsteht ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot im Myokard mit konsekutiver Myokardischämie. Die Entstehung der Arteriosklerose ist ein chronischer verlaufender Prozess und typische klinische Symptome entstehen erst beim Vorliegen hochgradiger Koronarstenosen. Aufgrund der hohen Prävalenz und Inzidenz der KHK kommt der frühzeitigen Diagnostik ein großer Stellenwert zu. Neben der klinischen Untersuchung mit Beurteilung des kardiovaskulären Risikoprofils und Ermittlung der Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK anhand von Risiko-Scores, kann zwischen invasiven und nicht-invasiven Diagnostikverfahren unterschieden werden. Die invasive Koronarangiographie stellt hierbei den Goldstandard in der Beurteilung der Koronararterien dar und ermöglicht neben der Diagnostik auch ein therapeutisches Vorgehen in einer Untersuchung. Neben invasiven Verfahren gewinnen bildgebende, nicht-invasive Methodiken zunehmend an Bedeutung. Die kardiale Computertomographie hat unter den nicht-invasiven Bildgebungsmodalitäten in den letzten zwei Dekaden einen rapiden technischen Fortschritt erfahren und hat sich zu einem klinisch etablierten Diagnostikum in der Evaluation der KHK entwickelt. Dieser Stellenwert findet Berücksichtigung in den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und Amerikanischen Gesellschaft für Kardiologie (ACC), in denen der kardialen Computertomographie bei Patienten mit niedriger Vortestwahrscheinlichkeit eine Level IIA bzw. Level IIB Indikation in der Diagnostik der KHK zukommt (Stone et al., 2014). Die aktuellen NICE-Richtlinien (National Institute for Health and Care Excellences) empfehlen hierüber hinaus die kardiale Computertomographie als primären Untersuchungstest zur Evaluation für das Vorliegen einer KHK (Moss et al., 2017).

3.1 Kardiale Computertomographie

3.1.1 Bildakquisition und innovative Techniken in der kardialen Computertomographie

Grundsätzlich umfasst die kardiale Computertomographie zwei Untersuchungsmodalitäten:

- die kontrastmittelgestützte koronare CT-Angiographie (cCTA) zur anatomischen und morphologischen Beurteilung von Koronarstenosen und
- die native Computertomographie zur Quantifizierung des Koronarkalks mittels Kalzium-Scoring.

Für die traditionelle Bildakquisition in der kardialen Computertomographie stehen zwei Untersuchungstechniken zur Verfügung: die retrospektiv EKG-geatete Spiraluntersuchung und die prospektiv EKG-getriggerte Sequenzuntersuchung. Ersteres Verfahren bildet den Grundstein in der kardialen Computertomographie und fand vor allem Anwendung in den Anfangsjahren der CT-basierten Herzbildgebung. Größter Nachteil dieses Verfahrens - insbesondere bei Anwendung in der cCTA - war die initial relativ hohe Strahlenexposition mit 25-30mSv. Durch Einführung der EKG-kontrollierten Dosismodulation („Röhrenstrommodulation“, „EKG-Pulsing“) ließ sich die Strahlendosis deutlich auf 5-10mSv verringern (Hausleiter et al., 2010). Vorteil der retrospektiv EKG-geateten Spiraluntersuchung ist die Möglichkeit zur Optimierung der Rekonstruktionsphase bei schwierigen Patientenverhältnissen (hohe Herzfrequenz, Arrhythmien). Darüber hinaus lassen sich neben der morphologischen Beurteilung des Herzens und der Koronargefäße durch Bildrekonstruktionen in Enddiastole und Endsystole Aussagen über die Herzfunktion (Ejektionsfraktion, Wandbewegungsstörungen) treffen.

Die prospektiv EKG-getriggerte Sequenzuntersuchung („Step and shot“) ist ein Verfahren, bei dem die Bildakquise durch das EKG des Patienten gesteuert wird. Diese Untersuchungstechnik bietet den Vorteil einer sehr geringen Strahlendosis, allerdings mit Einschränkungen hinsichtlich der maximal zulässigen Herzfrequenz und insbesondere ihrer Variabilität (Arrhythmien, Extrasystolen). Mit diesem Verfahren kann eine niedrige Strahlenexposition von nur etwa 2-3mSv erreicht werden. Mit Einführung der Dual-Source-CT Technologie (DSCT) und CT-Systemen mit einer großen Detektorbreite

(256-Zeilen-Single-Source-CT, SSCT) ist eine kardiale Computertomographie während eines einzelnen Herzschlages durchführbar. Die Akquisitionstechniken werden hierbei als „Flash“- oder „High-Pitch“-Akquisition (DSCT) bzw. „Single-heart-beat“-Akquisition (SSCT) bezeichnet. DSCT-Systeme der neuesten Generation erlauben im Vergleich zu SSCT-Systemen eine sehr hohe zeitliche Auflösung. Beide Akquisitionstechniken ermöglichen die Durchführung einer kardialen Computertomographie bei Patienten mit niedrigem, regelmäßigem Herzschlag (60-75/Minute) mit hoher diagnostischer Bildgenauigkeit mit sehr geringer Strahlenexposition $<0.5\text{mSv}$ (Meyer et al., 2014). Eine weitere und sehr effektive technische Neuerung sind iterative Bildrekonstruktionsverfahren (IR). Durch eine Bildnachbearbeitung und hierdurch optimierte Bildqualität kann eine weitere Strahlendosisreduktion erzielt werden bzw. bessere Bildqualität bei gleicher Strahlenbelastung. Die Einführung neuer IR-Algorithmien war einer der wichtigsten Faktoren zur Strahlendosisreduktion in der kardialen Computertomographie in der jüngeren Vergangenheit und erlauben eine Reduktion der Strahlendosis in der kardialen Computertomographie bei gleicher Röhrenspannung von bis zu 50%. Neben Senkung der Strahlenexposition und deutlicher Abnahme des Bildrauschens ermöglicht die IR eine Reduktion von Kalk- und Metallartefakten („Blooming“-Artefakten), welche bei Patienten mit ausgeprägtem Koronarkalk oder Stents auftreten und somit eine suffiziente Beurteilung des Gefäßlumens erschweren (Renker et al., 2014).

Neben den technischen Fortschritten der Bildakquise haben Softwareapplikationen entscheidend zum wachsenden Stellenwert der kardialen Computertomographie beigetragen. Die CT-basierte Messung der fraktionellen Flussreserve (FFR) analog zur invasiven FFR-Messung wie auch die semi-automatische Plaquequantifizierung zur Beurteilung der Plaquezusammensetzung ermöglichen die Beurteilung der hämodynamischen Relevanz von Koronarstenosen und haben darüber hinaus noch prognostischen Wert.

3.1.2 Kontrastmittelgestützte koronare CT-Angiographie (cCTA)

Die cCTA wird in der klinischen Routine bei Patienten mit niedriger bis intermediärer Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK genutzt, um mit hoher Sicherheit

Koronarstenosen ausschließen zu können. Generell wird eine anatomisch stenosierende KHK mit einem Stenosegrad von $\geq 50\%$ gemäß des CAD-RADS™ Systems (Coronary Artery Disease Reporting and Data System) definiert (Cury et al., 2016). Dieser Cut-off-Wert hat jedoch analog zur invasiven Angiographie nur eine geringe Vorhersagekraft von 65-70% für das Vorliegen einer hämodynamisch relevanten Stenosierung. Die große Stärke der cCTA liegt somit bisher aufgrund des hohen negativ prädiktiven Wertes von bis zu 98% im sicheren und schnellen Ausschluss einer stenosierenden KHK (Hulten et al., 2011). Die rein anatomische Darstellung von Koronarstenosen kann zukünftig durch funktionelle Analysen sowie detaillierte Plaquequantifizierung aufgrund neuer technischer Entwicklungen ergänzt werden und erlaubt somit neben einer morphologischen Beurteilung eine Aussage über die hämodynamische Signifikanz von Koronarstenosen.

3.1.2.1 CT-basierte Messung der fraktionellen Flussreserve

Die Messung der fraktionellen Flussreserve (FFR) mittels invasiver Koronarangiographie ist der Goldstandard zur Evaluation der hämodynamischen Signifikanz von Koronarstenosen. Seit kurzem können anhand von Standard-cCTA-Datensätzen Druck-, Fluss- und Perfusionsparameter ermittelt und somit eine CT-basierte fraktionelle Flussreserve (CT-FFR) berechnet werden. Dies geschieht auf Basis der allometrischen Skalierung durch Berechnungen der Strömungsmechanik („computational fluid dynamics“) über Lösung komplexer Rechenoperationen (Navier-Stokes-Gleichungen). Hierbei kann mittels eines anatomisch genauen 3-dimensionalen Koronarmodells, patientenspezifischer Parameter (u.a. Blutdruck, Herzfrequenz, myokardiale Masse) und Berechnung des Koronardrucks unter Ruhebedingungen und unter simulierter Hyperämie der CT-FFR Wert für jeden beliebigen Abschnitt des Koronarsystems berechnet werden. Aktuell verfügbare Algorithmen benötigen eine Rechenzeit zwischen 1 und 4 Stunden (Tesche et al., 2017). Die neueste Methode zur Bestimmung der CT-FFR basiert auf künstlicher Intelligenz („machine-learning“) und konnte eine signifikante Verkürzung der Berechnungsdauer auf <45 Minuten bei gleicher diagnostischer Genauigkeit erzielen (Tesche et al., 2018). Die diagnostische Genauigkeit der CT-FFR gegenüber dem invasiven Goldstandard konnte in

zahlreichen multizentrischen Studien validiert werden (DISCOVER-FLOW [Koo et al., 2011], DeFACTO [Nakazato et al., 2013], NXT [Norgaard et al., 2014], MACHINE [Coenen et al., 2018]) und zeigte eine gepoolte Sensitivität und Spezifität von 90% und 82% (Gonzales et al., 2015).

3.1.2.2 CT-basierte Plaquequantifizierung

Die cCTA ermöglicht neben der anatomischen Stenosegraduierung auch mit Hilfe von semi-automatischen Softwareapplikationen die Quantifizierung und Charakterisierung von Koronarplaques. Hierdurch können Plaqueparameter identifiziert werden, welche zur Entstehung von Hochrisiko-Plaques (vulnerable Plaques) beitragen und klinische Bedeutung für die Prognose und das Auftreten von unerwünschten kardialen Ereignissen („MACE“) haben. Darüber hinaus ermöglichen Plaqueparameter auch eine Aussage über die hämodynamische Signifikanz von Koronarstenosen. Zu diesen Hochrisiko-Plaques gehören Koronarplaques mit CT-Dichtewerten <30 Hounsfield Units („low attenuation plaques“), die durch einen lipidreichen Plaquekern mit nekrotischen Anteilen charakterisiert sind. Des Weiteren gelten weiche Plaqueanteile mit vereinzelt kleinsten Kalzifikationen („spotty calcifications“), welche zur Plaquestabilisierung beitragen, und Plaques mit niedrigen Dichtewerten im Plaquekern umgeben von einem ringförmigen Bereich mit höheren Dichtewerten („Napkin-ring-sign“) als vulnerabel und rupturgefährdet. Ebenso trägt ein positives Gefäß-Remodeling (Remodeling-Index >1.1) zur Plaquestabilität bei. Neben morphologischen Plaquecharakteristika erlauben cCTA-basierte Scores wie der „segment-involvement-score (SIS)“ und „segment-stenosis-score (SSS)“, welche auf der Summe der Koronarstenosierungen und der Plaquelast basieren, prognostische Aussagen über das Auftreten von Koronarereignissen (Tesche et al., 2016). So konnten einige Studien den Zusammenhang und prädiktiven Wert der cCTA-basierten Plaquequantifizierung bei Patienten mit Thoraxschmerz und stabiler KHK und bei akutem Koronarsyndrom aufzeigen. Darüber hinaus ermöglicht die cCTA eine zuverlässige Langzeitprognose bei Patienten ohne Nachweis einer KHK und suffiziente Risikostratifizierung bei positivem Nachweis von atherosklerotischen Veränderungen (Motoyama et al., 2007).

3.1.3 Kalzium-Scoring

Das Kalzium-Scoring wird als Niedrigdosis-CT ohne Kontrastmittel durchgeführt. Die Quantifizierung des Koronarkalks erfolgt dabei nach der Agatston-Methode (Agatston et al., 1990). Hierbei wird sowohl die Fläche als auch die Dichte des Koronarkalks berücksichtigt. Definitionsgemäß wird dabei einer kalzifizierten Läsion ein CT-Dichtewert von 130 Hounsfield Units mit einer Fläche von mindestens 1mm^2 zugeschrieben. Der Agatston-Score ist die etablierte Standardmethode zur Quantifizierung des Koronarkalks. Dennoch weist der Agatston-Score einige Schwächen auf. Der größte Nachteil liegt in den fest definierten Parametern der Bildakquisition, wodurch neue Technologien zur Strahlendosisreduktion nicht adäquat eingesetzt werden können und das Kalzium-Scoring teilweise höhere Strahlendosen erzeugt als moderne CT-Systeme in der cCTA. Trotz dieser Limitationen dient das Kalzium-Scoring als klinisch etablierte Methode und Screeningtest zur Quantifizierung des Koronarkalks und damit verbunden zur Risikostratifizierung für das Vorliegen oder Auftreten einer KHK. Eine fundierte Datenlage hinsichtlich des Zusammenhangs von Koronarverkalkungen, Alter, Geschlecht, Rasse und traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren unterstreicht den Stellenwert und die Überlegenheit des Kalzium-Scorings gegenüber klinischen und laborchemischen Parametern als zuverlässigen Risikoprädiktor. Große, multizentrische Studien (MESA [McClelland et al., 2006], Heinz Nixdorf Recall Study [Erbel et al., 2010], EISNER Study [Rozanski et al., 2011]) konnten zeigen, dass die Bestimmung des Koronarkalks zu einer signifikant verbesserten Risikostratifizierung und Reklassifizierung hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos führt.

IR-Algorithmen und neue Filtertechniken mittels Zinnfiltration der Röntgenstrahlung ermöglichen eine Strahlendosisreduktion trotz Bildakquisition mit den fest definierten Parametern (Tesche et al., 2017).

3.2 Zielsetzung

Die in der vorliegenden Habilitationsschrift zusammengefassten wissenschaftlichen Publikationen untersuchen die nicht-invasive Darstellung der Arteriosklerose und der hieraus resultierenden myokardialen Ischämie mittels kardialer Computertomographie. Darüber hinaus werden innovative Softwareapplikationen im Bereich des Kalzium-Scorings sowie der cCTA vorgestellt, die einen signifikanten Einfluss auf klinische Anwendungen und den Stellenwert der kardialen Computertomographie haben. Im Einzelnen werden im Rahmen der kumulativen Habilitationsschrift folgende Themen behandelt:

- Diagnostische Genauigkeit und Strahlendosisreduktion bei niedriger Röhrenspannung mit Hilfe der Zinnfiltration: Untersuchungen mit Kalzium-Scoring
- Einfluss der Zinnfiltration und Iterativen Kalzium-Rekonstruktion auf die diagnostische Genauigkeit der Kalk-Score-Bestimmung: Untersuchungen mit Kalzium-Scoring
- cCTA-basierte Plaquequantifizierung im Vergleich zur invasiven Messung der fraktionellen Flussreserve zur Beurteilung der myokardialen Ischämie: Untersuchungen mit cCTA
- Einfluss der cCTA-basierten Plaquequantifizierung auf das Auftreten von In-Stent-Restenosen: Untersuchungen mit cCTA
- Vorhersagekraft der cCTA-basierten Plaquequantifizierung für das Auftreten unerwünschter kardialer Ereignisse: Untersuchungen mit cCTA
- Prädiktiver Wert der cCTA-basierten Plaquequantifizierung bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom: Untersuchungen mit cCTA
- cCTA-basierte Messung der fraktionellen Flussreserve zur Evaluation der klinischen Therapieentscheidung: Untersuchungen mit cCTA
- Vergleich von zwei Softwarealgorithmen zur Messung der CT-basierten fraktionellen Flussreserve: Untersuchungen mit cCTA

4. Ergebnisse der kardiale Computertomographie zur strukturellen und funktionellen Analyse der Arteriosklerose und myokardialen Ischämie

4.1 Diagnostische Genauigkeit und Strahlendosisreduktion des Kalzium-Scorings bei niedriger Röhrenspannung mit Hilfe der Zinnfiltration

(Am J Cardiol 2017;119:675-680)

Seit Einführung des Kalzium-Scorings und Standardisierung der Quantifizierung des Koronarkalks durch die Agatston-Methode (Agatston et al., 1990) eignet sich die Bestimmung der Kalklast als signifikant verbesserte Risikostratifizierung und Reklassifizierung hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos. Die Agatston-Methode beruht jedoch auf fest definierten Parametern der Bildakquisition aus dem Jahr 1990, wodurch technische Fortschritte bezüglich der Hard- und Software der CT-Bildgebung kaum Einfluss auf die Optimierung der Protokolle zum Kalzium-Scoring fanden. Durch die Einführung von Dual-source-CT Systemen der 3. Generation ist die Zinnfiltration (Sn100kVp) des Röntgenspektrums möglich geworden, wodurch Röntgenstrahlen im Niedrigenergiebereich (30 bis 50 Kiloelektronenvolt) durch einen speziellen Filter absorbiert werden. Diese Röntgenstrahlen tragen nicht zur Bildakquisition bei, führen jedoch zu einer zusätzlichen Strahlenexposition für den Patienten. In einem monozentrischen Kollektiv von 70 Patienten, welche ein klinisch indiziertes Kalzium-Scoring unterliefen, wurde prospektiv der Einfluss der Zinnfiltration auf die diagnostische Genauigkeit des Kalzium-Scorings als auch die Möglichkeit zur Strahlendosisreduktion im Vergleich zum Standardprotokoll (120kVp) untersucht. Es zeigte sich, dass durch die Zinnfiltration die Agatston-Scores gegenüber dem Standardprotokoll reduziert waren (median Agatston-Score 38.2 [Sn100kVp] vs. 41.2 [120kVp], $p < 0.0001$), bei jedoch exzellenter Korrelation (Korrelationskoeffizient $r = 0.99$, $p < 0.0001$) und Übereinstimmung der Agatston-Score-Kategorien und Risikoperzentilen ($\kappa = 0.98$ und $\kappa = 0.98$) (Tabelle 1).

Tabelle 1: Agatston-Score-Kategorien und Risikoperzentilen

Agatston score categories (n=70)							
kVp	0	1-10	11-100	101-400	>400	κ	
120	15	7	24	11	13	0.98 (95%CI 0.96-1.00)	
Sn100	15	7	24	13	11		
Agatston score percentile-based risk categories (n=70)							
kVp	0%	1-25%	26-50%	51-75%	75-95%	>95%	κ
120	14	1	16	14	23	2	0.98 (95%CI 0.96-1.00)
Sn100	14	1	17	14	22	2	

120kVp= Standardprotokoll, Sn100kVp=Zinnfiltration

Hinsichtlich der Agatston-Score-Kategorie und Risikoperzentilen zeigte sich in eine Übereinstimmung zwischen beiden Protokollen in 68 von 70 Patienten (97%) mit einer geringen Reklassifikationsrate von jeweils 2 Patienten. Bezüglich der Strahlendosis konnte eine signifikante Dosisreduktion von 75% durch die Zinnfiltration gegenüber dem Standardprotokoll bei gleichbleibender diagnostischer Genauigkeit der Kalziumdetektion erzielt werden (effektive Strahlendosis 0.19 ± 0.05 milliSivert [Sn100kVp] vs. 0.82 ± 0.32 milliSivert [120kVp], $p < 0.0001$). Unsere Ergebnisse sind insbesondere in Hinblick auf die Notwendigkeit einer möglichst niedrigen Strahlenbelastung durch das Kalzium-Scoring als flächendeckend eingesetzten Screeningtest interessant. Die Ergebnisse dieser Studie konnten 2017 im *American Journal of Cardiology* (*Am J Cardiol* 2017;119:675-680) veröffentlicht werden (Tesche et al., 2017).

4.2 Einfluss der Zinnfiltration und Iterativen Kalzium-Rekonstruktion auf die diagnostische Genauigkeit des Kalzium-Scorings

(Eur J Rad 2017;91:29-34)

In der vorherigen Studie zur Zinnfiltration im Rahmen des Kalzium-Scorings zeigte sich neben der Möglichkeit zur signifikanten Reduktion der Strahlendosis auch, dass es aufgrund des härteren Röntgenspektrums bei der Bildakquisition mit Zinnfiltration zu einer relevanten Abnahme des Kalzium-Scores im Vergleich zum Standardprotokoll kam. Dies kann potentiell zu einer relevanten Reklassifizierung der Agatston-Risikoperzentilen und damit des kardiovaskulären Risikos führen. Mit Hilfe eines spezifischen iterativen Rekonstruktionsalgorithmus können die Kalziumwerte nach Zinnfiltration durch Spektralrekonstruktion analog zum Standardprotokoll durch Bildnachbearbeitung wiederhergestellt werden. Somit lässt sich der durch die Zinnfiltration bedingte Kalziumverlust ausgleichen. Vor diesem Hintergrund untersuchten wir in einer retrospektiven Analyse mit 62 Patienten den Einfluss der nachträglichen iterativen Kalziumrekonstruktion (IBHC) auf das Zinnfiltrationsprotokoll (IBHC Sn100kVp) im Vergleich zur Standardakquisition (120kVp) im Rahmen des Kalzium-Scorings. Sowohl die absoluten Werte des Agatston-Score als auch die Agatston-Score-Kategorien und Risikoperzentilen wurden zwischen beiden Akquisitionsprotokollen verglichen. Durch die nachträgliche iterative Kalziumrekonstruktion zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Agatston-Scores zwischen Zinnfiltration und Standardprotokoll (median Agatston-Score 34.1 [IBHC Sn100kVp] und 31.7 [120kVp], $p=0.057$). Bezüglich des klinisch wichtigen kardialen Risikos ergab sich eine exzellente Übereinstimmung der Agatston-Score-Kategorie ($\kappa=1.00$) (Tabelle 2). 1 Patient wurde in Bezug auf die Risikoperzentilen in die nächst niedrigere Kategorie (hoch zu moderat) reklassifiziert.

Tabelle 2: Agatston-Score-Kategorien und Risikoperzentilen

Agatston score categories (n=62)							
	0	1-10	11-100	101-400	>400	κ	
120kVp	12	9	23	6	12	1.00 (95%CI 1.00-1.00)	
IBHC Sn100kVp	12	9	23	6	12		
Agatston score percentile-based risk categories (n=62)							
	0%	1-25%	26-50%	51-75%	76-95%	>95%	κ
120kVp	11	2	14	15	19	1	0.99 (95%CI 0.97- 1.00)
IBHC Sn100kVp	11	2	14	16	18	1	

120kVp=Standardprotokoll, IBHC Sn100kVp=Zinnfiltration mit iterativer Kalziumrekonstruktion

Analog zur vorangegangenen Publikation konnte die Strahlendosis durch die Zinnfiltration der Röntgenstrahlung gegenüber dem Standardprotokoll signifikant reduziert werden mit einer effektiven Strahlendosis von 0.19 ± 0.07 milliSievert (IBHC Sn100kVp) vs. 0.83 ± 0.33 milliSievert (120kVp), $p < 0.0001$. Aufbauend auf den Ergebnissen der ersten Studie zur Nutzung der Zinnfiltration im Rahmen des Kalzium-Scoring zur Strahlendosisreduktion konnte diese Studie zusätzlich den Nutzen der iterativen Kalziumrekonstruktion zur Wiederherstellung der Kalziumwerte analog zum Standardprotokoll erbringen. Durch die Kombination aus Zinnfiltration mit iterativer Kalziumrekonstruktion lässt sich das Kalzium-Scoring mit signifikant reduzierter Strahlendosis und ohne Kalziumverlust durchführen. Hierdurch kann eine klinisch relevante Reklassifizierung der Risikoperzentilen und somit des kardialen Risikos vermieden werden. Unsere Ergebnisse wurden 2017 im *European Journal of Radiology* veröffentlicht (Tesche et al., 2017).

4.3 cCTA-basierte Plaquequantifizierung im Vergleich zur invasiven Messung der fraktionellen Flussreserve zur Beurteilung der myokardialen Ischämie

(JCCT 2016;10:199-206)

In den letzten Jahren ist die genaue Charakterisierung und Quantifizierung von Koronarplaques zur Evaluation der hämodynamischen Signifikanz von Koronarstenosen und als prognostischer Parameter über die rein anatomische Stenosegraduierung hinaus in den Vordergrund gerückt. Semi-automatische Softwareapplikationen ermöglichen hierbei eine genaue Differenzierung der Plaquezusammensetzung. In einem retrospektiven Kollektiv von 37 Patienten wurden mit Hilfe einer semi-automatischen Software (Coronary Plaque Analysis 2.0.0 syngo.via FRONTIER, Siemens Healthineers) Plaques analysiert und quantifiziert und der diskriminative Wert verschiedener Plaqueparameter für das Vorliegen einer hämodynamisch relevanten Stenose im Vergleich zum Goldstandard der invasiven FFR-Messung untersucht. Wir konnten zeigen, dass das Gesamtplaquevolumen (TPV), das kalzifizierte Volumen (CPV) und das nicht-kalzifizierte Volumen (NCPV) mit einer Sensitivität und Spezifität von 88% und 74%, 67% und 53%, und 92% und 81% eine

läsionsspezifische Ischämie detektieren können. Ähnliche Ergebnisse demonstrierten der korrigierte Dichtegradient (CCO), der Remodeling Index (RI) und die CT-basierte FFR-Messung (CT-FFR) mit einer Sensitivität und Spezifität von 64% und 86%, 35% und 56%, 82% und 54%, und 100% und 90% (Tabelle 3+4).

Tabelle 3: Diagnostische Genauigkeit verschiedener Plaqueparameter zur Detektion ein läsionsspezifischen Ischämie im Vergleich zur invasiven FFR-Messung.

Parameter	TPV>219.06 (95%CI)	VV>496.32 (95%CI)	CPV≤2.76 (95%CI)	NCPV>210.02 (95%CI)
Sensitivity	88% (33-96%)	52% (13-89%)	67% (22-96%)	92% (14-91%)
Specificity	74% (47-91%)	66% (78-99%)	53% (74-98)	81% (82-100%)
PPV	43% (16-73%)	22% (5-53%)	21% (6-46%)	48% (18-78%)
NPV	97% (81-99%)	87% (67-94%)	89% (66-97%)	98% (83-100%)

Tabelle 4: Diagnostische Genauigkeit verschiedener Plaqueparameter zur Detektion ein läsionsspezifischen Ischämie im Vergleich zur invasiven FFR-Messung.

Parameter	CCO>0.184 (95%CI)	TAG≤-1.51 HU/mm (95%CI)	Remodeling index (95%CI)	cFFR<0.80 (95%CI)
Sensitivity	64% (20-94%)	35% (9-72%)	82% (62-91%)	100% (55-100%)
Specificity	86% (66-94%)	56% (35-73%)	54% (13-78)	90% (69-97%)
PPV	55% (16-85%)	22% (5-52%)	53% (15-83%)	74% (33-95%)
NPV	90% (71-96%)	71% (47-87%)	87% (69-97%)	100% (82-100%)

In der Receiver-Operating-Characteristics-Analyse (ROC-Analyse) zeigten nur das Gesamtplaquevolumen (TPV: AUC 0.78, $p=0.012$), das nicht-kalzifizierte Volumen (NCPV: AUC 0.79, $p=0.009$), der korrigierte Dichtegradient (CCO: AUC 0.82, $p=0.003$) und CT-FFR (AUC 0.85, $p=0.003$) eine diskriminative Stärke zur Detektion einer läsionsspezifischen Ischämie. Vergleicht man die diagnostische Genauigkeit der Plaqueparameter im Vergleich zur Stenosegraduierung ($\geq 50\%$ Lumenreduktion), so konnten wir zeigen, dass der korrigierte Dichtegradient (CCO) und CT-FFR signifikant bessere Diskriminatoren für das Vorliegen einer läsionsspezifischen Ischämie sind (CCO, $p=0.02$ und CT-FFR, $p=0.003$). Die Resultate dieser Studie zeigen, dass morphologische und funktionelle Plaqueparameter mit hoher diagnostischer Genauigkeit die hämodynamische Signifikanz von

Koronarstenosen prädiktieren können. Unsere Ergebnisse wurden 2016 im *Journal of Cardiovascular Computed Tomography* publiziert (Tesche et al., 2016).

4.4 Einfluss der cCTA-basierte Plaquequantifizierung für das Auftreten von In-Stent-Restenosen

(JCCT 2016;10:377-383)

Die perkutane Koronarintervention (PCI) mit Stentimplantation ist die Standardtherapie zur Myokardrevaskularisation bei hämodynamisch relevanter KHK. Dennoch zählt das Auftreten von In-Stent-Restenosen mit bis zu 5% trotz Verwendung von medikamentös-beschichteten Stents als häufigste Komplikation. Läsionsspezifische Charakteristika gelten hierbei u.a. als Parameter für die Entstehung von In-Stent-Restenosen. Untersuchungen mit intravaskulärem Ultraschall haben gezeigt, dass die Plaquelast,- zusammensetzung und -länge relevante Faktoren darstellen. In einem Studienkollektiv von 74 Patienten, welches eine cCTA vor Koronarangiographie mit Stentimplantation erhielt, untersuchten wir retrospektiv den Einfluss verschiedener Plaqueparameter auf die Entstehung von In-Stent-Restenosen. Hierfür wurde die Zielläsion mit Hilfe o.g. Plaquesoftware analysiert und quantifiziert. Während einer Nachbeobachtungsphase von 616 ± 447 Tagen traten 21 In-Stent-Restenosen auf. Es zeigte sich beruhend auf den CT-Messungen, dass bei Patienten mit In-Stent-Restenose ein größerer Trend zu einer insuffizienten Stentabdeckung basierend auf einem Mismatch zwischen Stentlänge und Läsionslänge verglichen zu Patienten ohne in-Stent-Restenose vorlag. Hinsichtlich der Plaquequantifizierung ergab sich, dass die Plaquelast und die Plaquezusammensetzung einen relevanten Unterschied zwischen Patienten mit und ohne In-Stent-Restenose aufwiesen (Tabelle 5).

Tabelle 5: Vergleich der Plaqueparameter zwischen Patienten mit und ohne In-Stent-Restenose

Parameter	All lesions (n=74)	Lesions with ISR (n=21)	Lesions without ISR (n=53)	p value
TPV (mm ³)	126.9±81.6	143.9±105.5	101.9±51.1	0.045
CPV (mm ³)	5.8±3.1	4.9±3.4	6.9±4.1	<0.001
NCPV (mm ³)	109.1±62.0	136.0±80.7	92.2±50.3	0.013
LL (mm)	21.2±6.9	23.9±6.0	19.8±6.5	<0.001
PB (%)	63.8±12.3	66.8±10.2	62.1±13.3	0.16
RI	0.96±0.17	1.02±0.10	0.91±0.19	0.0002
LL=Läsionslänge, TPV=Gesamtplaquevolumen, CPV=kalzifiziertes Plaquevolumen, NCPV=nicht-kalzifiziertes Plaquevolumen, PB=Plaquelast, RI=Remodeling index.				

In der multivariaten Analyse waren das nicht-kalzifizierte Plaquevolumen (OR 1.08 per mm³, $p=0.045$), die Läsionslänge (OR 1.38 per mm, $p=0.0024$) und der Remodeling index (OR 1.13, $p=0.0019$) signifikante Prädiktoren für eine In-Stent-Restenose. Die Kombination dieser Plaqueparameter zeigte eine hohe diskriminative Genauigkeit (AUC 0.89, $p<0.0001$) mit einer Sensitivität und Spezifität von 90% und 84%.

Diese Studie zeigt, dass verschiedene quantitative und funktionelle cCTA-basierte Plaqueparameter prädiktiven Wert für die Entstehung einer In-Stent-Restenose haben. Insbesondere eine Kombination dieser Marker führt zu einer hohen diagnostischen Genauigkeit. Somit kann die Plaquequantifizierung und -zusammensetzung entscheidende Informationen für die geeignete Stentauswahl und Strategie der Koronarintervention liefern. Unsere Ergebnisse wurden 2016 im *Journal of Cardiovascular Computed Tomography* veröffentlicht (Tesche et al., 2016).

4.5 Vorhersagekraft der cCTA-basierten Plaquequantifizierung für das Auftreten unerwünschter kardialer Ereignisse („MACE“)

(JCCT 2016;10:458-465)

Sowohl der kathetergeführte intravaskuläre Ultraschall als auch die optische Kohärenztomographie ermöglichen eine Beurteilung von Koronarplaques, zeigen jedoch nur einen geringen prognostischen Nutzen und unzureichende diagnostische Genauigkeit für die Detektion von vulnerablen Plaques²⁵. Demgegenüber konnten zahlreiche Studien den prognostischen Wert verschiedener cCTA-basierter Plaquemarkers als Langzeitparameter für das Auftreten von unerwünschten kardialen Ereignissen bei Patienten mit stabiler KHK belegen (Chow et al., 2010; Bauer et al., 2009).

Wir haben in einer bizenrischen Studie 46 Patienten, welche innerhalb von 12 Monaten nach cCTA ein MACE-Event hatten, mit einer Risiko-adjustierten Kontrollgruppe (Framingham-Risiko-Score) ohne MACE-Event untersucht und den prädiktiven Wert verschiedener Plaqueparameter für das Auftreten eines kardialen Ereignisses zwischen beiden Gruppen evaluiert. Hierfür wurden retrospektiv 258 Plaques (46 MACE-assoziierten Läsionen und 212 nicht-culprit-Läsionen) mit Hilfe o.g. Plaquesoftware analysiert und quantifiziert. Die Plaquezusammensetzung bezogen auf alle Plaques zeigte bei Patienten mit MACE und ohne MACE keinen relevanten Unterschied. Dem gegenüber wiesen MACE-Läsionen im Vergleich zu Kontrollläsionen ein signifikant höheres Gesamtplaquevolumen und nicht-kalzifiziertes Volumen auf. Ebenso war die Läsionslänge, der Remodeling Index und das Napkin-ring sign signifikant größer in MACE-Läsionen (Tabelle 6).

Tabelle 6: Vergleich der Plaqueparameter zwischen MACE-Läsionen und Kontrollläsionen

Parameter	All lesions (n=258)	MACE lesions (n=46)	Control lesions (n=212)	p value
TPV (mm ³)	77.3 (42.9, 127.8)	122.6 (93.3, 149.9)	67.3 (41.4, 121.1)	0.002
CPV (mm ³)	5.5 (2.2, 11.1)	4.8 (2.3, 8.0)	5.4 (2.2, 10.7)	0.36
NCPV (mm ³)	60.3 (35.3, 118.7)	67.3 (29.3, 113.0)	56.1 (30.8, 114.2)	0.006
Lesion Length (mm)	19.5 (15.9, 23.6)	23.1 (20.3, 27.2)	19.2 (15.3, 23.2)	0.0001
Remodeling Index	1.15 (0.99, 1.125)	1.25 (1.17, 1.34)	1.12 (0.98, 1.24)	<0.0001
Napkin-ring sign	118 (44%)	29 (63%)	73 (32%)	0.0038

LL=Läsionslänge, TPV=Gesamtplaquevolumen, CPV=kalzifiziertes Plaquevolumen, NCPV=nicht-kalzifiziertes Plaquevolumen, PB=Plaquelast, RI=Remodeling index.

In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse waren die Gesamtplaquelast (OR 1.03, $p=0.02$), der Remodeling Index (OR 1.28, $p=0.026$) und das Napkin-ring sign signifikante Prädiktoren für das Auftreten eines MACE. Der diskriminative Unterschied dieser Marker für das Vorliegen eines MACE-Events wurde stufenweise in Kombination mit dem Framingham-Risiko-Score in einer ROC-Analyse evaluiert. Hierbei konnten wir zeigen, dass eine Kombination aus Framingham-Risiko-Score und allen signifikanten Plaquemarkern eine hohe diagnostische Genauigkeit aufzeigt. Unsere Daten wurden 2016 im *Journal of Cardiovascular Computed Tomography* veröffentlicht (Tesche et al., 2016).

4.6 Prädiktiver Wert der cCTA-basierten Plaquequantifizierung bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom

(Am J Cardiol 2017;119:712-718)

In einer weiteren Studie zur Plaquequantifizierung haben wir den prädiktiven Wert verschiedener funktioneller und quantitativer Plaquemarkers für das Auftreten eines akuten Koronarsyndroms untersucht. Wie in der Einleitung bereits erwähnt, sind hier insbesondere sogenannte Hochrisiko-Plaques mit lipidreichen Plaquekern mit nekrotischen Anteilen als vulnerabel und rupturgefährdet einzustufen. Durch Ruptur der fibrösen Kappe kommt es zur Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten und zu einem akuten Gefäßverschluss im Sinne eines akuten Koronarsyndroms. Insgesamt wurden 40 Patienten mit Erstdiagnose eines akuten Koronarsyndroms, welche eine cCTA und invasive Koronarangiographie im Rahmen der klinischen Diagnostik erhielten, zusammen mit einer Risiko-adjustierten (Framingham-Risiko-Score) Kontrollgruppe mit stabiler KHK untersucht. Insgesamt wurden verschiedene cCTA-basierte Plaqueparameter in 157 Läsionen (40 culprit-Läsionen und 117 nicht-culprit-Läsionen) untersucht. Patienten mit akutem Koronarsyndrom wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe einen deutlich höheren Segment-Stenose-Score als Surrogatparameter für die Plaquelast auf. Culprit-Läsionen waren charakterisiert durch ein signifikant höheres nicht-kalzifiziertes Plaquevolumen, Gefäßremodeling und atheromatöser Läsionslänge. Dem gegenüber zeigte sich hinsichtlich des nicht-kalzifizierten Plaquevolumens ein Trend zu niedrigeren Werten bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (Tabelle 7). Die Ergebnisse dieser Studie wurden 2017 im *American Journal of Cardiology* veröffentlicht (Tesche et al., 2017).

Tabelle 7: Vergleich der Plaqueparameter zwischen culprit-Läsionen und Kontrollläsionen

Parameter	All lesions (n=157)	ACS-related culprit lesions (n=40)	Control lesions (n=117)	p value
Total plaque volume (mm ³)	39.2 (17.3, 91.0)	57.2 (20.6, 178.4)	32.6 (13.0, 83.1)	0.025
Calcified plaque volume (mm ³)	1.1 (0.0, 10.1)	0.95 (0.0, 10.6)	1.4 (0.0, 10.0)	0.94
Non-calcified plaque volume (mm ³)	36.0 (16.0, 75.4)	39.4 (18.6, 109.7)	21.9 (10.2, 57.6)	0.012
Lesion length (mm)	35.7 (25.0, 48.3)	36.4 (27.1, 51.7)	31.7 (21.7, 42.1)	0.0006
Plaque burden (%)	22.0 (11.3, 33.4)	24.2 (13.7, 37.4)	14.9 (10.2, 28.9)	0.041
Remodeling index	1.2 (1.1, 1.3)	1.3 (1.2, 1.4)	1.1 (1.0, 1.1)	<0.0001
Napkin-ring sign	78 (49%)	29 (73%)	49 (41%)	0.033
LL=Läsionslänge, TPV=Gesamtplaquevolumen, CPV=kalifiziertes Plaquevolumen, NCPV=nicht-kalzifiziertes Plaquevolumen, PB=Plaquelast, RI=Remodeling index.				

4.7 cCTA-basierte Messung der fraktionellen Flussreserve zur Evaluation der klinischen Therapieentscheidung

(Am J Cardiol 2017;119:2121-2127)

Die invasive FFR-Messung zur Evaluation der hämodynamischen Relevanz von Koronarstenosen dient als Goldstandard zur Festlegung des Therapieregimes bei Patienten mit KHK. In einem Studienkollektiv von 74 Patienten mit KHK mit wenigstens einer relevanten Stenose ($\geq 50\%$ Lumenreduktion) wurde retrospektiv eine CT-FFR Messung zur Evaluation für das Vorliegen einer myokardialen Ischämie durchgeführt. Basierend auf den Ergebnissen der CT-FFR Analyse und gemäß aktueller Leitlinien wurde das beste Therapieverfahren für den jeweiligen Patienten festgelegt (optimale medikamentöse Therapie, PCI oder Bypassoperation). Die tatsächlich erfolgte Therapie basierend auf den Ergebnissen der invasiven FFR-Messung wurde als Referenzstandard herangezogen. Insgesamt 36 der 74 Patienten (49%) wiesen eine relevante obstruktive KHK in der invasiven FFR-Messung auf. 38 Patienten ohne relevante KHK waren für eine optimale medikamentöse Therapie vorgesehen. Von den 36 Patienten mit Nachweis einer myokardialen Ischämie unterliefen 33 Patienten (92%) einer PCI und 3 Patienten (8%) erhielten eine Bypassoperation. Die CT-FFR Analyse konnte eine hämodynamisch relevante KHK in 35/36 Patienten (97%) nachweisen. Alle Patienten ohne stenosierende KHK wurden korrekt identifiziert und für eine optimale medikamentöse Therapie vorgesehen. Ein Patient (1.4%) erhielt eine invasiv-validierte PCI, während dieser Patient basierend auf der CT-FFR Analyse für eine optimale medikamentöse Therapie avisiert war. Bei allen Patienten, die eine Intervention erhielten, zeigte die CT-FFR Analyse die korrekte Interventionsstrategie auf (Bypassoperation 3/3, PCI 32/33). Insgesamt wurde die korrekte Therapieentscheidung in 73/74 Patienten (99%) basierend auf der CT-FFR Analyse getroffen (Tabelle 8).

Table 8: Diagnostische Genauigkeit der CT-FFR zur Bestimmung der korrekten Therapieentscheidung im Vergleich zur invasiven FFR-Messung.

Parameter	All patient (n=74) Value (95%CI)
Accuracy	99%
Sensitivity	97% (86%-100%)
Specificity	100% (91%-100%)
Positive predictive value	100% (90%-100%)
Negative predictive value	97% (87%-100%)
No. of true-positive findings	35
No. of false-positive findings	0
No. of true-negative findings	38
No. of false-negative findings	1

Unsere Daten wurden 2017 im *American Journal of Cardiology* veröffentlicht (Tesche et al., 2017).

4.8 Vergleich von zwei Softwarealgorithmen zur Messung der cCTA-basierten fraktionellen Flussreserve

(Radiology 2018;288:64-72)

Die Einführung der CT-basierten Messung der FFR ermöglichte erstmals die Messung der hämodynamischen Relevanz von Koronarstenosen für das Vorliegen einer myokardialen Ischämie. Die ersten Softwareapplikationen basierten hierbei auf Messung der Strömungsmechanik („computational fluid dynamics“: CT-FFR_{CFD}). Basierend auf diesen Ergebnissen wurde ein jüngst eine neue Methode der CT-FFR basierend auf künstlicher Intelligenz („machine-learning“: CT-FFR_{ML}) eingeführt. Für diese Softwarelösung wurde der Algorithmus basierend auf Daten der CFD-Messung anhand von 12.000 synthetisch generierten koronaren 3D-Modellen trainiert, für jeden Bereich der Koronargefäße einen CT-FFR Wert zu generieren. Wir haben in einer Studie mit 84 Patienten mit 104 Koronargefäßen die diagnostische Genauigkeit des CT-FFR_{ML}-Algorithmus gegen den CT-FFR_{CFD}-Algorithmus verglichen, wobei die invasive FFR-Messung als Referenzstandard herangezogen wurde. Wir konnten zeigen, dass CT-FFR_{ML} eine gleich hohe diskriminative Genauigkeit erzielen konnte wie CT-FFR_{CFD} (AUC 0.89 vs. 0.89, $p=0.41$). Beide Algorithmen waren der quantitativen Analyse der cCTA und Koronarangiographie deutlich überlegen (AUC 0.61 und AUC 0.69, beide $p<0.001$). Die Ergebnisse der diagnostischen Parameter zwischen den CT-FFR Algorithmen und der cCTA und quantitativen Koronarangiographie sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Diagnostische Genauigkeit der cCTA, quantitativen Koronarangiographie, CT-FFR_{CFD} und CT-FFR_{ML} zur Detektion ein läsionsspezifischen Ischämie im Vergleich zur invasiven FFR-Messung.

	Per-lesion (n=104)			
Parameter	cCTA ≥50% stenosis	QCA ≥50% stenosis	cFFR_{CFD} ≤0.80	cFFR_{ML} ≤0.80
Sensitivity	85% (29/34) [71-93%]	71% (24/34) [62-77%]	79% (27/34) [62-91%]	79% (27/34) [62-92%]
Specificity	34% (24/70) [22-54%]	78% (35/70) [66-84%]	93% (63/70) [84-98%]	94% (64/70) [86-99%]
PPV	38% (29/76) [28-56%]	49% (24/50) [34-64%]	84 (27/33) [70-93%]	87% (27/33) [72-95%]
NPV	87% (24/28) [63-99%]	91% (35/54) [76-89%]	89% (63/71) [76-96%]	90% (64/71) [83-95%]
	Per-patient (n=85)			
Parameter	cCTA stenosis ≥50%	QCA stenosis ≥50%	cFFR_{CFD} ≤0.80	cFFR_{ML} ≤0.80
Sensitivity	92% (26/29) [81-99%]	75% (22/29) [64-82%]	89% (25/29) [73-98%]	90% (26/29) [73-98%]

Specificity	35% (23/56) [17-47%]	73% (27/56) [65-84%]	93% (52/56) [83-98%]	95% (51/56) [85-99%]
PPV	41% (12/29) [27-57%]	42% (13/29) [31-63%]	87% (24/29) [72-94%]	90% (26/29) [74-96%]
NPV	87% (47/56) [56-99%]	88% (41/56) [75-96%]	94% (53/56) [85-98%]	95% (51/56) [86-98%]

Ein entscheidender und klinisch relevanter Vorteil der CT-FFR_{ML} gegenüber der CT-FFR_{CFD} ist die signifikant kürzere Berechnungsdauer (40.5 Minuten vs. 43.4 Minuten, $p=0.042$). Bisherige Algorithmen benötigten eine Berechnungszeit zwischen 1 und 4 Stunden, was die suffiziente klinische Integration, insbesondere bei Patienten mit akutem Thoraxschmerz, bisher nicht ermöglichte. Der neue CT-FFR_{ML} Algorithmus könnte daher diese Limitation vermeiden und die „Echtzeitmessung“ in der klinischen Praxis ermöglichen. Die Resultate dieser Studie wurden 2018 in *Radiology* publiziert (Tesche et al., 2018).

5. Zusammenfassung

In den westlichen Industrienationen zählen die arteriosklerotisch bedingte koronare Herzerkrankung und deren Komplikationen zu den führenden Todesursachen. Im Jahr 2016 beruhten circa 40% der Todesfälle auf Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, wobei etwa jeder sechste Todesfall auf einen Myokardinfarkt zurückzuführen ist (Statistisches Bundesamt, Datenreport 2016). Somit ist eine exakte und frühzeitige Risikostratifizierung sowohl von klinischem Interesse als auch unter sozioökonomischen Gesichtspunkten bei zunehmenden Herausforderungen der Wirtschaftlichkeit innerhalb des Gesundheitssystems notwendig. Die invasive Koronarangiographie stellt hierbei den Goldstandard in der Diagnostik und Beurteilung der Koronararterien dar. Aufgrund der hohen Anzahl an rein diagnostischen Kathetern mit dem Ausschluss einer stenosierenden KHK sind suffiziente nicht-invasive bildgebende Verfahren als wesentliche und zielführende „Gatekeeper“-Funktion hinsichtlich der Indikationsstellung für Koronarinterventionen erstrebenswert. Hierbei hat sich die cCTA zu einem klinisch etablierten Diagnostikum in der Evaluation der KHK entwickelt. Initial als rein anatomischer Test zeigte die cCTA eine hohe Spezifität und Sensitivität von >95% hinsichtlich des sicheren Ausschluss für das Vorliegen einer KHK (Hulten et al., 2011). Darüber hinaus haben große, multizentrische Studien (SCOT-HEART [Newby et al., 2015], PROMISE [Douglas et al., 2014], CONFIRM [Chow et al., 2011]) die Wertigkeit der cCTA als Alternative oder zusätzliche nicht-invasive Modalität zu anderen Testverfahren der KHK (Stressechokardiographie, Ergometrie, Szintigraphie) gezeigt. Neben den technischen Fortschritten der Bildakquise hat die Einführung von Softwareapplikationen zur Plaquequantifizierung- und charakterisierung sowie zur funktionellen Analyse von Koronarstenosen entscheidend zum weiter wachsenden Stellenwert der kardialen Computertomographie beigetragen. Die rein anatomische Darstellung von Koronarstenosen kann somit durch funktionelle Analysen sowie detaillierte Plaquequantifizierung aufgrund neuer technischer Entwicklungen ergänzt werden und erlaubt somit neben einer morphologischen Beurteilung eine Aussage über die hämodynamische Signifikanz von Koronarstenosen mit direktem prognostischen Wert.

So konnten Plaqueparameter identifiziert werden (Plaque mit CT-Dichtewerten <30 Hounsfield Units, Napkin-ring-sign, positives Gefäß-Remodeling), welche zur Entstehung von Hochrisiko-Plaques („vulnerable Plaques“) beitragen und klinische Bedeutung für die Prognose und das Auftreten von unerwünschten kardialen Ereignissen („MACE“) haben. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass die cCTA-basierte Plaquequantifizierung bei Patienten mit Thoraxschmerz und stabiler KHK und bei akutem Koronarsyndrom eine zuverlässige Langzeitprognose sowie suffiziente Risikostratifizierung bei positivem Nachweis von atherosklerotischen Veränderungen ermöglicht (Tesche et al., 2016; Tesche et al., 2017). Neben der Plaquequantifizierung gilt das Kalzium-Scoring als klinisch etablierte Methode und Screeningtest zur Quantifizierung des Koronarkalks und der damit verbundenen Risikostratifizierung. Neue Filtertechniken mittels Zinnfiltration der Röntgenstrahlung ermöglichen eine deutliche Strahlendosisreduktion bei gleicher diagnostischer Wertigkeit. So konnten wir zeigen, dass durch die Anwendung des Zinnfilters bei gleicher diagnostischer Genauigkeit eine Strahlendosisreduktion von 70% erzielt werden konnte (Tesche et al., 2017).

Die Einführung der CT-basierte Messung der fraktionellen Flussreserve (CT-FFR) zur Evaluation der hämodynamischen Signifikanz von Koronarstenosen konnte in zahlreichen multizentrischen Studien validiert werden (DISCOVER-FLOW [Koo et al., 2011], DeFACTO [Nakazato et al., 2013], NXT [Norgaard et al., 2014], MACHINE [Coenen et al., 2018]). Die klinische Integration des CT-FFR-Algorithmus in klinische Diagnostikabläufe zeigte (PLATFORM [Douglas et al., 2015], FFR_{CT}-RIPCORDER [Curzen et al., 2016]) eine deutliche Reduktion der Koronarangiographien mit Ausschluss einer KHK. Ohne das Auftreten unerwünschter kardialer Ereignisse. Die Integration der CT-FFR führte zu einem signifikanten Anstieg der Lebensqualität mit deutlicher Kostenreduktion im Vergleich zur invasiv geführten Diagnostikstrategie. Unsere Ergebnisse verdeutlichen, dass CT-FFR basierend auf künstlicher Intelligenz („machine-learning“) einen klinisch relevanten Vorteil aufgrund der signifikant kürzere Berechnungsdauer gegenüber bisheriger Algorithmen bei gleicher diagnostischer Genauigkeit zeigt (Tesche et al., 2018). Hierdurch könnte die Integration der CT-FFR aufgrund der möglichen „Echtzeitmessung“ in der klinischen Praxis weiter fortschreiten. Darüber hinaus ermöglicht CT-FFR eine korrekte Therapieentscheidung im Hinblick auf die korrekte Behandlung bei Patienten mit KHK (Tesche

et al., 2017).

Durch die Kombination aus anatomischer und morphologischer Evaluation (Plaquantifizierung) und funktioneller Analyse (CT-FFR) zur Beurteilung der hämodynamischen Signifikanz von Koronarstenosen könnte der nicht-invasiven cCTA somit eine entscheidende „Gatekeeper-Funktion“ zur Therapieentscheidung bei Patienten mit KHK zukommen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die nicht-invasive Bildgebung der Arteriosklerose und der myokardialen Ischämie durch die Möglichkeit der strukturellen und funktionellen Analyse per kardialer Computertomographie eine enorme Entwicklung genommen hat. Der zukünftige technische Fortschritt der CT-Systeme und Softwareapplikationen wird diesen Stellenwert weiter untermauern und den klinischen Nutzen der CT-Bildgebung weiter stärken.

6. Literaturverzeichnis

1. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Jr. and Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15:827-32.
2. Bauer RW, Thilo C, Chiaramida SA, Vogl TJ, Costello P and Schoepf UJ. Noncalcified atherosclerotic plaque burden at coronary CT angiography: a better predictor of ischemia at stress myocardial perfusion imaging than calcium score and stenosis severity. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193:410-8.
3. Bourantas CV, Garcia-Garcia HM, Farooq V, Maehara A, Xu K, Genereux P, Diletti R, Muramatsu T, Fahy M, Weisz G, Stone GW and Serruys PW. Clinical and angiographic characteristics of patients likely to have vulnerable plaques: analysis from the PROSPECT study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6:1263-72.
4. Chow BJ, Wells GA, Chen L, Yam Y, Galiwango P, Abraham A, Sheth T, Dennie C, Beanlands RS and Ruddy TD. Prognostic value of 64-slice cardiac computed tomography severity of coronary artery disease, coronary atherosclerosis, and left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1017-28.
5. Chow BJ, Small G, Yam Y, Chen L, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman DS, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Cheng V, Chinnaiyan KM, Delago A, Dunning A, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann P, Lin F, Maffei E, Raff GL, Shaw LJ, Villines TC, Min JK and Investigators C. Incremental prognostic value of cardiac computed tomography in coronary artery disease using CONFIRM: COroNary computed tomography angiography evaluation for clinical outcomes: an International Multicenter registry. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011;4:463-72.
6. Coenen A, Kim YH, Kruk M, Tesche C, De Geer J, Kurata A, Lubbers ML, Daemen J, Itu L, Rapaka S, Sharma P, Schwemmer C, Persson A, Schoepf UJ, Kepka C, Hyun Yang D and Nieman K. Diagnostic Accuracy of a Machine-Learning Approach to Coronary Computed Tomographic Angiography-Based Fractional Flow Reserve: Result From the MACHINE Consortium. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018;11:e007217.
7. Curzen NP, Nolan J, Zaman AG, Norgaard BL and Rajani R. Does the Routine Availability of CT-Derived FFR Influence Management of Patients With Stable Chest Pain Compared to CT Angiography Alone?: The FFRCT RIPCORD Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016.
8. Cury RC, Abbara S, Achenbach S, Agatston A, Berman DS, Budoff MJ, Dill KE, Jacobs JE, Maroules CD, Rubin GD, Rybicki FJ, Schoepf UJ, Shaw LJ, Stillman AE, White CS, Woodard PK and Leipsic JA. CAD-RADS(TM) Coronary Artery Disease - Reporting and Data System. An expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), the

- American College of Radiology (ACR) and the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). Endorsed by the American College of Cardiology. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2016;10:269-81.
9. Douglas PS, Hoffmann U, Lee KL, Mark DB, Al-Khalidi HR, Anstrom K, Dolor RJ, Kosinski A, Krucoff MW, Mudrick DW, Patel MR, Picard MH, Udelson JE, Velazquez EJ, Cooper L and investigators P. PROspective Multicenter Imaging Study for Evaluation of chest pain: rationale and design of the PROMISE trial. *Am Heart J.* 2014;167:796-803.
 10. Douglas PS, Pontone G, Hlatky MA, Patel MR, Norgaard BL, Byrne RA, Curzen N, Purcell I, Gutberlet M, Rioufol G, Hink U, Schuchlenz HW, Feuchtner G, Gilard M, Andreini D, Jensen JM, Hadamitzky M, Chiswell K, Cyr D, Wilk A, Wang F, Rogers C, De Bruyne B and Investigators P. 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.* 2015;36:3359-67.
 11. Erbel R, Mohlenkamp S, Moebus S, Schmermund A, Lehmann N, Stang A, Dragano N, Gronemeyer D, Seibel R, Kalsch H, Brocker-Preuss M, Mann K, Siegrist J, Jockel KH and Heinz Nixdorf Recall Study Investigative G. Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:1397-406.
 12. Gonzalez JA, Lipinski MJ, Flors L, Shaw PW, Kramer CM and 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.* 2015;116:1469-78.
 13. Hausleiter J, Martinoff S, Hadamitzky M, Martuscelli E, Pschierer I, Feuchtner GM, Catalan-Sanz P, Czermak B, Meyer TS, Hein F, Bischoff B, Kuse M, Schomig A and Achenbach S. Image quality and radiation exposure with a low tube voltage protocol for coronary CT angiography results of the PROTECTION II Trial. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3:1113-23.
 14. Hulten EA, Carbonaro S, Petrillo SP, Mitchell JD and Villines TC. Prognostic value of cardiac computed tomography angiography: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1237-47.
 15. Koo BK, Erglis A, Doh JH, Daniels DV, Jegere S, Kim HS, Dunning A, DeFrance T, Lansky A, Leipsic J and Min JK. 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*. 2011;58:1989-97.
16. McClelland RL, Chung H, Detrano R, Post W and Kronmal RA. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 2006;113:30-7.
 17. Meyer M, Haubenreisser H, Schoepf UJ, Vliegenthart R, Leidecker C, Allmendinger T, Lehmann R, Sudarski S, Borggrefe M, Schoenberg SO and Henzler T. Closing in on the K edge: coronary CT angiography at 100, 80, and 70 kV-initial comparison of a second- versus a third-generation dual-source CT system. *Radiology*. 2014;273:373-82.
 18. Moss AJ, Williams MC, Newby DE and Nicol ED. The Updated NICE Guidelines: Cardiac CT as the First-Line Test for Coronary Artery Disease. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2017;10:15.
 19. Motoyama S, Kondo T, Sarai M, Sugiura A, Harigaya H, Sato T, Inoue K, Okumura M, Ishii J, Anno H, Virmani R, Ozaki Y, Hishida H and Narula J. Multislice computed tomographic characteristics of coronary lesions in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:319-26.
 20. Newby, investigators S-H. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. *Lancet*. 2015;385:2383-91.
 21. Nakazato R, Park HB, Berman DS, Gransar H, Koo BK, Erglis A, Lin FY, Dunning AM, Budoff MJ, Malpeso J, Leipsic J and Min JK. Noninvasive fractional flow reserve derived from computed tomography angiography for coronary lesions of intermediate stenosis severity: results from the DeFACTO study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:881-9.
 22. Norgaard BL, Leipsic J, Gaur S, Seneviratne S, Ko BS, Ito H, Jensen JM, Mauri L, De Bruyne B, Bezerra H, Osawa K, Marwan M, Naber C, Erglis A, Park SJ, Christiansen EH, Kaltoft A, Lassen JF, Botker HE, Achenbach S and Group NXTTS. 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*. 2014;63:1145-55.
 23. Renker M, Geyer LL, Krazinski AW, Silverman JR, Ebersberger U and Schoepf UJ. Iterative image reconstruction: a realistic dose-saving method in cardiac CT imaging? *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013;11:403-9.
 24. Rozanski A, Gransar H, Shaw LJ, Kim J, Miranda-Peats L, Wong ND, Rana JS, Orakzai R, Hayes SW, Friedman JD, Thomson LE, Polk D, Min J, Budoff MJ and Berman DS. Impact of coronary artery calcium scanning on coronary risk factors and downstream testing the EISNER (Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research) prospective randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1622-32.

25. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC, Jr., Watson K, Wilson PW and American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice G. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2889-934.
26. Tesche C, De Cecco CN, Albrecht MH, Duguay TM, Bayer RR, 2nd, Litwin SE, Steinberg DH and Schoepf UJ. Coronary CT Angiography-derived Fractional Flow Reserve. *Radiology*. 2017;285:17-33.
27. Tesche C, De Cecco CN, Baumann S, Renker M, McLaurin TW, Duguay TM, Bayer RR, 2nd, Steinberg DH, Grant KL, Canstein C, Schwemmer C, Schoebinger M, Itu LM, Rapaka S, Sharma P and Schoepf UJ. Coronary CT Angiography-derived Fractional Flow Reserve: Machine Learning Algorithm versus Computational Fluid Dynamics Modeling. *Radiology*. 2018:171291.
28. Tesche C, Plank F, De Cecco CN, Duguay TM, Albrecht MH, Varga-Szemes A, Bayer RRN, Yang J, Jacks IL, Gramer BM, Ebersberger U, Hoffmann E, Chiaramida SA, Feuchtner G and Schoepf UJ. Prognostic implications of coronary CT angiography-derived quantitative markers for the prediction of major adverse cardiac events. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2016;10:458-465.
29. Tesche C, De Cecco CN, Vliegenthart R, Albrecht MH, Varga-Szemes A, Duguay TM, Ebersberger U, Bayer RR, 2nd, Canstein C, Schmidt B, Allmendinger T, Litwin SE, Morris PB, Flohr TG, Hoffmann E and Schoepf UJ. Accuracy and Radiation Dose Reduction Using Low-Voltage Computed Tomography Coronary Artery Calcium Scoring With Tin Filtration. *Am J Cardiol*. 2017;119:675-680.
30. Tesche C, De Cecco CN, Schoepf UJ, Duguay TM, Albrecht MH, De Santis D, Varga-Szemes A, Lesslie VW, Ebersberger U, Bayer RRN, Canstein C, Hoffmann E, Allmendinger T and Nance JW. CT coronary calcium scoring with tin filtration using iterative beam-hardening calcium correction reconstruction. *Eur J Radiol*. 2017;91:29-34.
31. Tesche C, De Cecco CN, Caruso D, Baumann S, Renker M, Mangold S, Dyer KT, Varga-Szemes A, Baquet M, Jochheim D, Ebersberger U, Bayer RR, 2nd, Hoffmann E, Steinberg DH and Schoepf UJ. Coronary CT angiography derived morphological and functional quantitative plaque markers correlated with invasive fractional flow reserve for detecting hemodynamically significant stenosis. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2016;10:199-206.
32. Tesche C, De Cecco CN, Vliegenthart R, Duguay TM, Stubenrauch AC, Rosenberg RD, Varga-Szemes A, Bayer RR, 2nd, Yang J, Ebersberger U, Baquet M, Jochheim D, Hoffmann E, Steinberg DH, Chiaramida SA and Schoepf UJ. Coronary CT angiography-derived quantitative markers for

- predicting in-stent restenosis. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2016;10:377-83.
33. Tesche C, Caruso D, De Cecco CN, Shuler DC, Rames JD, Albrecht MH, Duguay TM, Varga-Szemes A, Jochheim D, Baquet M, Bayer RR, Ebersberger U, Litwin SE, Chiaramida SA, Hoffmann E and Schoepf UJ. Coronary Computed Tomography Angiography-Derived Plaque Quantification in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol.* 2017;119:712-718.
34. Tesche C, Vliegenthart R, Duguay TM, De Cecco CN, Albrecht MH, De Santis D, Langenbach MC, Varga-Szemes A, Jacobs BE, Jochheim D, Baquet M, Bayer RRN, Litwin SE, Hoffmann E, Steinberg DH and Schoepf UJ. Coronary Computed Tomographic Angiography-Derived Fractional Flow Reserve for Therapeutic Decision Making. *Am J Cardiol.* 2017;120:2121-2127.

7. Danksagung

Herrn Priv.-Doz. Dr. Hans Ullrich Ebersberger danke ich für die vielfältigen, wissenschaftlichen Anregungen und die in allen Belangen fortwährende, freundschaftliche Unterstützung. Ich danke Frau Prof. Ellen Hoffmann für die Möglichkeit und Unterstützung innerhalb ihrer Abteilung diese wissenschaftliche Arbeit anfertigen zu dürfen.

Mein ausgesprochen großer Dank gilt Herrn Prof. U. Joseph Schoepf, welcher durch langjährige, freundschaftliche Betreuung und die kontinuierliche Unterstützung der Forschungsprojekte wesentlich zu einem erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit beigetragen hat.

Danken möchte ich meinen Eltern und meinen Geschwistern, die mich immer in allen Belangen unterstützen und entscheidenden Einfluss auf meine persönliche und berufliche Laufbahn genommen haben.

Eine Liste der Personen, die zum Gelingen dieser Arbeit beitragen, wird niemals vollständig sein. Jedes Gespräch über die Arbeit gibt Impulse. Ich möchte allen oben Genannten, und denen, die ich leider vergessen habe, und es trotzdem verdient haben, meinen herzlichen Dank für eine wunderschöne Zeit aussprechen.