

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Steffen Massberg

Kumulative Habilitationsschrift:
Neue Aspekte zur Entstehung und nicht-invasiven Diagnostik
der koronaren Herzerkrankung

Zur Erlangung der Venia Legendi
für das Fach Innere Medizin und Kardiologie

vorgelegt von

Dr. med. Thomas Johannes Stocker

(2020)

Inhaltsverzeichnis

Einleitende Zusammenfassung.....	3
Prozesse zur Entstehung der koronaren Herzerkrankung und des akuten Myokardinfarktes.....	7
Fortschritte der koronaren Computertomographie-Angiographie zur nicht-invasiven Diagnostik der koronaren Herzerkrankung.....	10
Neue Methoden zur nicht-invasiven Diagnostik der Herzinsuffizienz als chronische Folgeerkrankung der koronaren Herzerkrankung.....	18
Zusammenfassung und Ausblick	21
Verzeichnis der kumulativ zusammengefassten Publikationen	22
Literaturverzeichnis.....	24
Versicherung an Eides Statt	28
Danksagung.....	29

Einleitende Zusammenfassung

Als koronare Herzerkrankung (KHK) wird ein pathologischer Prozess der epikardialen Koronararterien mit charakteristischer Akkumulation von arteriosklerotischen Plaques bezeichnet. Die Initiation und Perpetuierung der Arteriosklerose wird soweit bekannt durch oxidativen Stress, endotheliale Dysfunktion, inflammatorische Prozesse, vaskuläres Remodeling, Zellmigration und gestörten Lipidmetabolismus mit Veränderungen der extrazellulären Matrix vermittelt (1). Die KHK kann aus einer langfristig stabilen Situation heraus jederzeit in eine klinische instabile Situation münden und sich als stumme Ischämie, stabile Angina Pectoris, akuten Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz oder plötzlichen Herztod manifestieren (2). Häufig geschieht dies aufgrund von akuten atherothrombotischen Ereignissen nach Plaqueruptur oder Plaqueerosion (3). Die KHK ist mit einer Lebenszeitwahrscheinlichkeit von 50% bei Männern und 32% bei Frauen assoziiert und gilt als die häufigste Ursache für Morbidität und Mortalität weltweit (4).

Der akute Myokardinfarkt vom Typ 1 entsteht nach Ruptur oder Erosion einer arteriosklerotischen Plaque mit nachfolgender Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten bei stimulierter plasmatischer Gerinnung (3). Die Identifikation und Entschlüsselung der genauen Prozesse der Thrombozytenfunktion und arteriellen Thrombose sind wichtig, um Grundlagen für eine verbesserte und zielgerichtete Therapie der KHK und des akuten Myokardinfarktes zu liefern. Ein Problem bei der aktuellen medikamentösen Standardtherapie sind kollateral entstehende Blutungskomplikationen, da keine selektive intravasale anti-thrombotische Wirkung erzielt wird, sondern auch eine Beeinträchtigung der Hämostase stattfindet. Insbesondere für Patienten mit einer

dualen antithrombozytären Therapie nach perkutaner Koronarintervention mit Stentimplantation ist eine erhöhte Rate an klinisch relevanten Blutungskomplikationen beschrieben (5). Die oftmals notwendige Kombination einer Antikoagulation mit einer antithrombozytären Therapie steigert die Rate an klinisch relevanten Blutungskomplikationen signifikant mit variierenden Angaben von 10% bis 40% pro Jahr (6-8). In der hier vorliegenden Habilitationsarbeit wurden neue Prozesse bei der Thrombozytenaggregation und arteriellen Thrombose entschlüsselt. Es wurde erstmalig die Expression des aus Leukozyten bekannten Proteins Coronin-1A in Thrombozyten identifiziert und dessen Rolle für die Thrombozytenaggregation und arterielle Thrombose beschrieben. Bei Deletion von Coronin-1A wurde dabei eine unbeeinträchtigte Hämostase festgestellt. Zudem wird in der Habilitationsarbeit die Relevanz des von Leukozyten sezernierten antimikrobiellen Peptides Cathelicidin für die Thrombozytenaggregation und arterielle Thrombose beschrieben. Auch hier zeigten sich unbeeinträchtigte Hämostaseparameter bei Deletion des Cathelicidins. Die identifizierten Prozesse könnten somit als Grundlage für neue zielgerichtete Therapiestrategien der koronaren Herzerkrankung und des akuten Myokardinfarktes dienen.

Noch bevor die Therapie von Komplikationen der chronischen und prinzipiell unheilbaren KHK notwendig wird, ist eine frühzeitige Diagnose wichtig, da die Erkrankung in einem frühzeitigen Stadium durch gezielte Reduktion der Risikofaktoren, präventive medikamentöse Therapiemaßnahmen und gegebenenfalls perkutane Koronarinterventionen in Ihrer Progression gehemmt und das Entstehen von schwerwiegenden Komplikationen wie Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz in der Folge vermieden werden kann. Nach den aktuellen Empfehlungen der europäischen

Fachgesellschaft für Kardiologie haben die bildgebenden nicht-invasiven Methoden zur Evaluation der KHK einen zentralen Stellenwert (2). Dabei zeigt die koronare Computertomographie-Angiographie (CCTA) die besten Ergebnisse im Hinblick auf Sensitivität und negativen prädiktiven Wert (9). Die CCTA ermöglicht eine frühzeitige Diagnose der KHK und es wurde ein prognostischer Vorteil auf die Gesamtmortalität und die Rate an Myokardinfarkten nachgewiesen (10). Ein Problem dieser nicht-invasiven Untersuchungstechnik ist jedoch die potentiell schädliche Exposition ionisierender Röntgenstrahlung. Nach dem Verständnis der stochastischen Strahlenschädigung können bereits geringe Größen von ionisierender Röntgenstrahlung maligne Folgeerkrankungen initiieren (11). Dabei ist die Wahrscheinlichkeit der malignen Folgeerkrankungen linear zur effektiven Dosis der Strahlenexposition, daher sollte die Dosisexposition so niedrig wie diagnostisch vertretbar gehalten werden. In der vorliegenden Habilitationsarbeit wurde die Höhe der Strahlenexposition einer CCTA innerhalb der klinischen Routine in einem weltweit angelegten prospektiven Register ermittelt. Dabei wurde eine signifikante Reduktion der aktuellen Strahlenexposition im Vergleich zu einem historischen Register festgestellt. Andererseits zeigte sich auch erhebliches Potential für zusätzliche Dosisreduktionen. Durch Beschreibung von Einflussfaktoren auf die effektive Dosis und davon abgeleiteten Empfehlungen für Dosiseinsparungen liefert die vorliegende Habilitationsarbeit eine Grundlage für eine zukünftig verbesserte Patientensicherheit der nicht-invasiven Diagnostik mittels CCTA.

Sollten eine frühzeitige Diagnose der KHK und damit rechtzeitige präventive Maßnahmen nicht gelingen, kann im weiteren Verlauf der Erkrankung eine Herzinsuffizienz entstehen. Dabei gilt die KHK im europäischen Raum nach wie vor als die häufigste Ursache für das

Entstehen einer chronischen Herzinsuffizienz (12). Diese als ischämische Kardiomyopathie bezeichnete Form der Herzinsuffizienz entwickelt sich aufgrund der myokardialen Schädigung und Ischämie und präsentiert sich häufig als eine progrediente systolische Dysfunktion. Allerdings kann eine symptomatische Herzinsuffizienz auf dem Boden einer KHK auch bei erhaltener systolischer Funktion mit diastolischer Dysfunktion bestehen. Insbesondere in dieser Situation ist eine objektive Diagnostik und Verlaufsbeurteilung der Herzinsuffizienztherapie problematisch. In der vorliegenden Habilitationsarbeit wurden daher neuartige nicht-invasive Methoden zur Diagnostik und Verlaufseinschätzung der Herzinsuffizienz untersucht und validiert. Hierbei zeigten eine neuartige nicht-invasive Aktivitätsmessung im häuslichen Umfeld und eine nicht-invasive Herz-Zeit-Volumenmessung objektive und verwertbare Ergebnisse bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Mit Hilfe dieser neuen nicht-invasiven diagnostischen Methoden könnten Herzinsuffizienzinterventionen zukünftig besser geplant und beurteilt werden, womit die Therapie der Patienten mit KHK und Herzinsuffizienz insgesamt verbessert werden könnte.

Prozesse zur Entstehung der koronaren Herzerkrankung und des akuten Myokardinfarktes

Ein Myokardinfarkt kann auf dem Boden einer koronaren Herzerkrankung nach Ruptur oder Erosion einer arteriosklerotischen Plaque entstehen. Die Träger der arteriellen Thrombose sind aktivierte und aggregierende Thrombozyten unter dem Einfluss inflammatorischer Prozesse. Es gibt Hinweise darauf, dass die allermeisten Plaquerupturen folgenlos ausheilen, demgegenüber ist die komplikationsträchtige Infarktentstehung an spezielle, noch unvollständig erklärte Umstände geknüpft (13, 14). Bei der Entstehung der koronaren Herzerkrankung und dem akuten Myokardinfarkt sind Zellen des angeborenen Immunsystems beteiligt, die eine Aktivierung der Thrombozyten vermitteln können und innerhalb des arteriellen Thrombus nachweisbar sind (15). In der vorliegenden Habilitationsarbeit konnte erstmalig eine Expression des Proteins Coronin1A in Thrombozyten identifiziert werden, welches in Leukozyten vorbeschrieben und dort für zahlreiche Funktionen essentiell ist (16, 17). Coronin1A-defiziente Thrombozyten zeigten eine beeinträchtigte Aggregation nach Aktivierung mit Kollagen (16). Zudem wurde bei genetischer Abwesenheit von Coronin1A im murinen System nach Aktivierung der arteriellen Thrombose eine verlängerte Zeit bis zum Gefäßverschluss und eine verminderte Größe des arteriellen Thrombus ermittelt (**Abbildung 1**). Ferner zeigte sich makroskopisch eine verminderte Konsolidierung des Gefäßthrombus bei Abwesenheit von Coronin1A, dabei ergaben sich Hinweise darauf, dass Coronin1A in die F-Aktin-Polymerisation der Thrombozyten involviert zu sein scheint (16). Trotz der verminderten intravasalen arteriellen Thrombose zeigte sich die Hämostase im Coronin1A-defizienten System interessanterweise unbeeinträchtigt.

Copyright protection

Abbildung 1. Coronin1A ist beteiligt an der Entstehung der arteriellen Thrombose. In genetischer Abwesenheit von Coronin1A (Coro1A^{-/-}) im murinen System zeigte sich eine verlängerte Dauer bis zum vollständigen Gefäßverschluss (A) sowie eine reduzierte Thrombusgröße (B) nach artifizieller Induktion einer arteriellen Thrombose durch Anwendung von Eisen(III)-chlorid. Die Blutungszeit als Parameter der Hämostase zeigte sich bei genetischer Abwesenheit von Coronin1A im murinen System unbeeinträchtigt (C) (Modifiziert aus Stocker et al. 2018 (16)).

In einer weiteren Analyse dieser kumulativen Habilitationsarbeit wurde der Einfluss des aus Leukozyten sezernierten antimikrobiellen Peptids Cathelicidin auf die arterielle Thrombose untersucht (18). In Cathelicidin-defizienten Knochenmarkschimären des murinen Systems wurde nach Induktion der arteriellen Thrombose eine verlängerte Zeit bis zum Gefäßverschluss und eine deutlich reduzierte Verschlussdauer beobachtet (18). Mittels blockierender Antikörper konnte gezeigt werden, dass der Glykoprotein-VI-Rezeptor der Thrombozyten für die Vermittlung der Cathelicidin-Funktion im murinen System eine Rolle spielt (18). Ähnlich zum Coronin1A-defizienten System wurden in genetischer Abwesenheit von Cathelicidinen unbeeinträchtigte Hämostaseparameter festgestellt. Da Cathelicidin auch innerhalb von humanen koronararteriellen Thromben nachgewiesen werden konnte, ist eine Translation der Ergebnisse ins humane System wahrscheinlich. Insgesamt kommen sowohl das Protein Coronin1A als auch das Peptid Cathelicidin potentiell als therapeutische Zielstrukturen einer zukünftigen anti-

thrombotischen Therapie von Patienten mit koronarer Herzerkrankung und akutem Myokardinfarkt in Betracht. Eine spezifische Wirkung derartiger Therapien innerhalb intravaskulärer pathologischer Prozesse unter Schonung der allgemeinen Hämostase wäre ein Vorteil, da so möglicherweise die Rate an bedrohlichen Blutungskomplikationen vermindert werden könnte.

Fortschritte der koronaren Computertomographie-Angiographie zur nicht-invasiven Diagnostik der koronaren Herzerkrankung

Die CCTA ist eine bildgebende nicht-invasive Methode zur Diagnostik einer KHK. In den aktuellen Leitlinien der europäischen Fachgesellschaft für Kardiologie wurde der CCTA eine Klasse I/Level B-Indikation zur initialen Diagnostik bei symptomatischen Patienten mit chronischem Koronarsyndrom zugesprochen (2). Diese Empfehlung ergibt sich aus der hohen Sensitivität, des guten negativ-prädiktiven Wertes sowie dem prognostischen Nutzen der Untersuchung (9, 10). Mit Hilfe der CCTA können Patienten mit einer nicht-stenosierenden KHK frühzeitig identifiziert und sekundärpräventiv behandelt werden, noch bevor schwerwiegende Komplikationen wie Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz entstehen. Zudem können Patienten mit prognostischer Indikation für eine Myokardrevaskularisation rechtzeitig identifiziert und einer Bypassoperation bzw. Koronarintervention zugeführt werden. Darüber hinaus erlaubt die CCTA eine Charakterisierung der arteriosklerotischen Plaques der Koronararterien. So konnte in einer Arbeit dieses kumulativen Habilitationsprojektes anhand des totalen koronaren Plaquevolumens eine prognostische Aussage bezüglich eines kombinierten Endpunktes aus Mortalität, Myokardinfarkt und späterer Revaskularisation getroffen werden (19). Letztlich ermöglicht die CCTA eine nicht-invasive dreidimensionale Gefäßrekonstruktion, woraus sich weitere Vorteile wie die Möglichkeit zur Bypassdarstellung, die Einschätzung einer Hauptstammstenose sowie die zuverlässige Darstellung von Koronaranomalien ergeben. Nachteilig bei der nicht-invasiven Diagnostik mittels CCTA ist die Exposition der Patienten zu potentiell schädlicher Röntgenstrahlung. Um die Dosisexposition zu minimieren stehen potentiell zahlreiche Dosisreduktionsstrategien zur Verfügung (**Abbildung 2**). Jedoch war das wahre Ausmaß der Exposition ionisierender

Röntgenstrahlung innerhalb der klinischen Routine zum gegenwärtigen Zeitpunkt unbekannt, sodass dieses im dargestellten Habilitationsprojekt innerhalb einer international prospektiv multizentrischen Studie evaluiert wurde. Hierfür wurden 435 Zentren aus 62 verschiedenen Ländern kontaktiert und zur Studienteilnahme eingeladen (20). Hiervon wurden 61 Zentren (14% aller eingeladenen Zentren) aus 31 Ländern erfolgreich initiiert, die sich verpflichteten alle CCTA-Untersuchungen eines Monats aus dem Jahr 2017 fortlaufend in die Studie einzuschließen (20). Als primärer Endpunkt der Studie wurde das Dosis-Längen-Produkt (DLP) sowie die hieraus errechnete effektive Dosis der CCTA-Untersuchungen verwendet. Die primären und sekundären Studienendpunkte sind in **Abbildung 3** zusammengefasst.

A) Dose-saving strategies in CCTA imaging	B) Requirements and contributing factors to radiation dose exposure
<p>CT adjustment and software:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Low tube current imaging • Low tube potential imaging • Automatic dose modulation • ECG-controlled tube current modulation • Iterative image reconstruction <p>CT protocols:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prospective ECG-triggered axial (sequential) scanning • Prospective ECG-triggered high-pitch spiral scanning 	<p>CT hardware and design:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Powerful X-ray generators • Dual-source CT scanning with spectral pre-filtration • Advanced X-ray detectors with anti-scatter grids <p>Patient- and case-related factors:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient body mass index (BMI) • Optimal patient positioning (ideally at CT gantry isocenter) • Use of appropriateness guidelines

Abbildung 2. Anwendbare Dosisreduktionsstrategien bei der Durchführung einer CCTA durch moderne Geräteadjustierungen und Scanprotokolle (A). Voraussetzungen für die Anwendung von Dosisreduktionsstrategien sowie Einflussgrößen auf die Dosisexposition (B) (modifiziert aus Stocker et al. 2018 (20)).

Primary endpoint
1. Radiation dose estimates of cardiac CT angiographies (CCTA) in daily practice
Secondary endpoints
1. Variation of radiation dose estimates between
1.1. a. Participating study sites, 1.1.b. countries and 1.1.c. continents
1.2. CT systems
1.3. CT vendors
2. Experience of study sites in relation to radiation dose
3. CCTA scan length and relationship between scan and heart length
4. Application and efficacy of dose-saving strategies
5. Image quality in relation to radiation dose estimates
6. Frequency of diagnostic or non-diagnostic (repetitive) scans

Abbildung 3. Auflistung der verwendeten primären und sekundären Endpunkte der multizentrischen Studie zur Evaluation der Dosisexposition einer CCTA (modifiziert aus Stocker et al. 2018 (20)).

Innerhalb der durchgeführten Dosisstudie wurden 4502 Patienten mit einer CTA des Herzens eingeschlossen (21). Von diesen Untersuchungen stand mehrheitlich in 89% der Fälle (4006 Untersuchungen) eine Evaluation der Koronararterien im Vordergrund. Die Ergebnisse aus dem Jahr 2017 wurden mit einem verfügbaren historischen Register aus dem Jahr 2007 verglichen (22). Während im Jahr 2007 fast alle CCTAs mit einem 64-Zeilen-CT-Scanner durchgeführt wurden, so war dies 10 Jahre später in nur noch 9% der Untersuchungen der Fall. Stattdessen wurden 2017 in 91% der Fälle modernere CT-Geräte mit mindestens 128 Zeilen eingesetzt. Bezüglich des primären Endpunktes ergab sich für die CCTA in 2017 ein durchschnittliches DLP von 195 mGy x cm (IQR 110 - 338 mGy x cm). Unter Verwendung eines kardialen Dosiskonversionsfaktors von 0.026 mSv/mGy x cm (23) errechnete sich hieraus eine durchschnittliche effektive Dosis von 5.1 mSv für eine CCTA-Untersuchung (21). Das aktuelle DLP einer CCTA aus dem Jahr 2017 reduzierte sich signifikant um 79% im Vergleich zum durchschnittlichen DLP aus

dem Jahr 2007 ($p < 0.001$, **Abbildung 4**). Allerdings zeigte sich auch eine erhebliche 37-fache Dosisvariabilität zwischen den Zentren mit dem niedrigsten und dem höchsten durchschnittlichen DLP. Die Rate an nicht-diagnostischen CCTA-Untersuchungen war sowohl im Jahr 2007, als auch in der aktuellen Analyse aus dem Jahr 2017 mit 1.7% bzw. 1.9% sehr niedrig und ohne statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0.55$).

Copyright protection

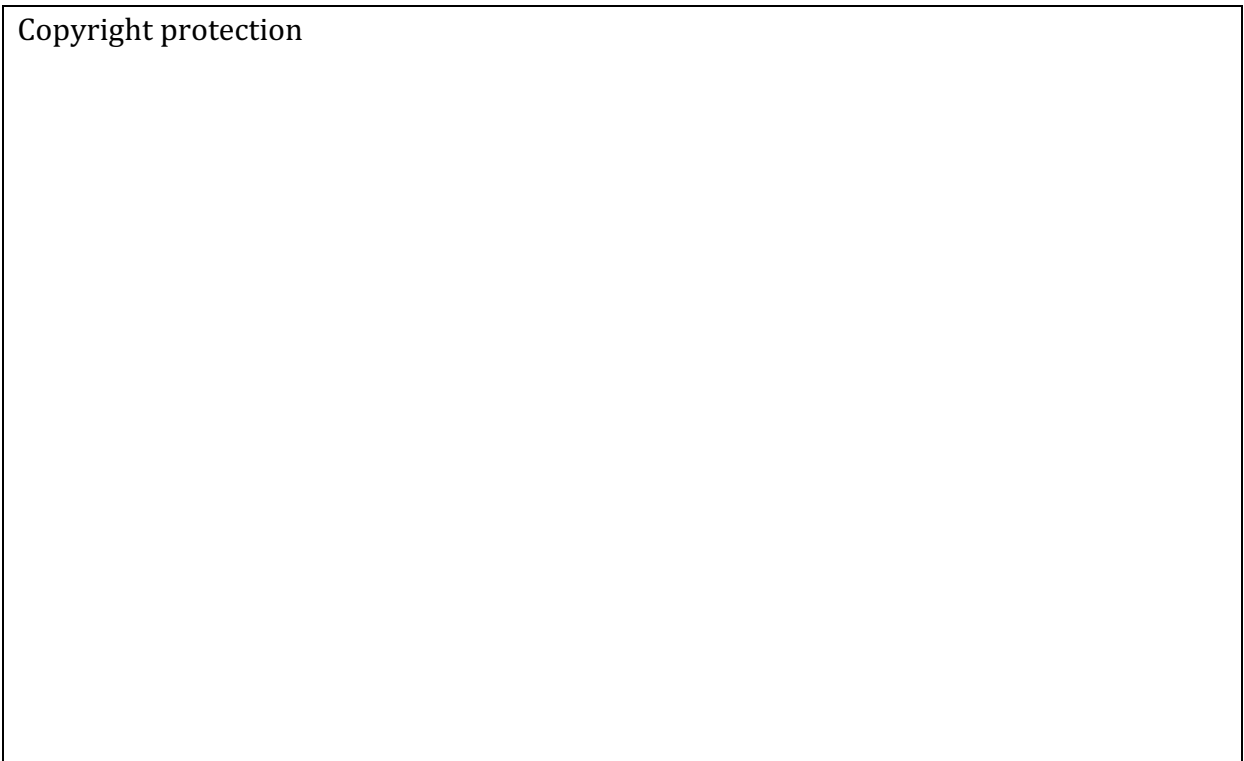


Abbildung 4. Reduktion des mittleren DLP einer CCTA und Variabilität zwischen den teilnehmenden Studienzentren aus den Jahren 2007 und 2017 (aus Stocker et al. 2018 (21)).

Im Kollektiv der im Jahr 2017 analysierten CCTA-Untersuchungen zeigte sich eine signifikante Reduktion des DLP durch Erniedrigung der Röhrenspannung, Verwendung von prospektiven Scanprotokollen und iterativer Bildrekonstruktion (**Abbildung 5**). Mit Hilfe eines multivariablen linearen Regressionsmodells konnten drei Patienten-abhängige und die drei Scan-bezogene Variablen als unabhängige Prädiktoren für das DLP einer CCTA identifiziert werden. Demnach erhöhte sich das DLP pro 10 kg

Patientengewicht um 7%, pro 10 Schläge zunehmender Herzfrequenz um 8% und bei Abwesenheit eines Sinusrhythmus um 21% (jeweils $p < 0.01$). Eine Reduktion der Röhrenspannung um 10 kVp war mit einer 21%-igen Reduktion des DLP und die Verwendung einer iterativen Bildrekonstruktion mit einer 30%-igen Reduktion des DLP assoziiert (jeweils $p < 0.01$). Zudem zeigte sich ein signifikanter Einfluss moderner prospektiver Scanprotokolle mit hohem Pitch-Faktor auf die Reduktion des DLP.

Copyright protection

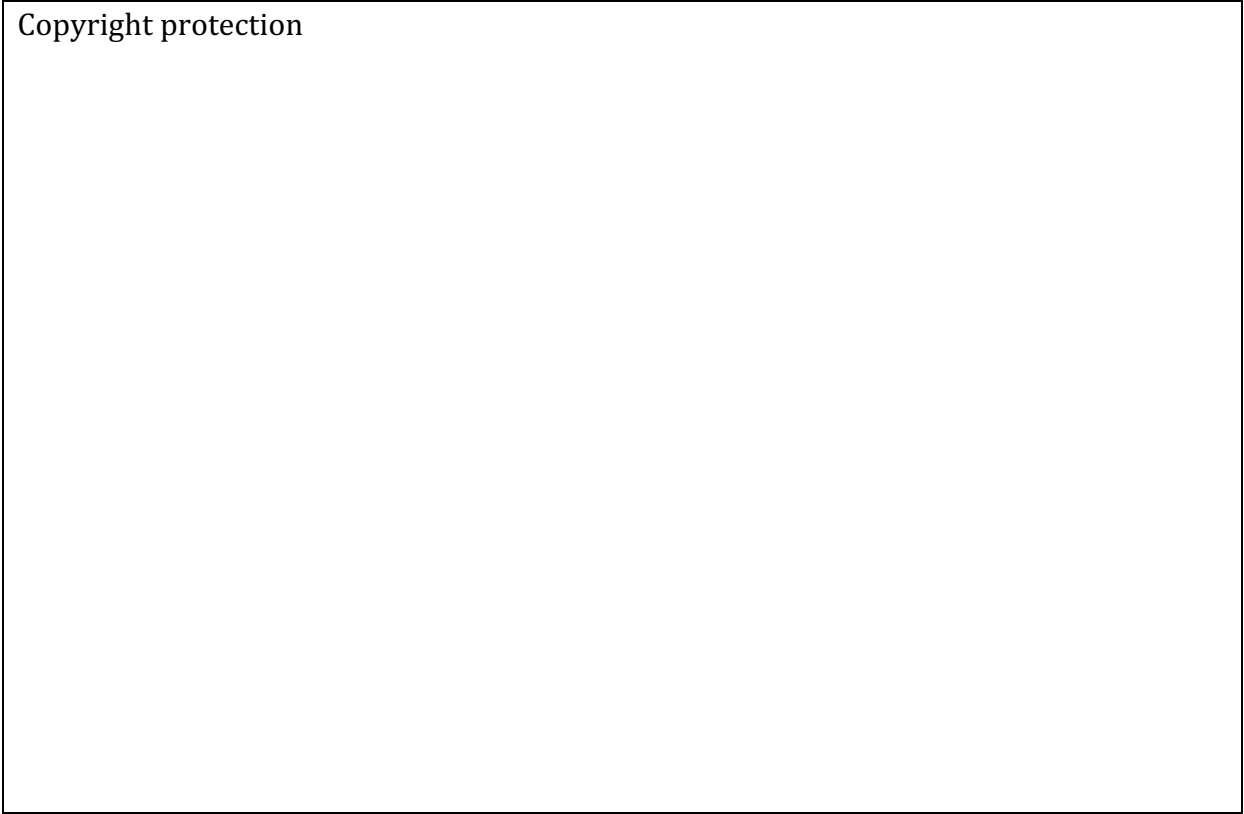


Abbildung 5. Effekt von Dosisreduktionsstrategien auf das DLP einer CCTA mit Reduktion der Röhrenspannung (A), Verwendung einer prospektiven Aufnahmetechnik (B) und iterativer Bildrekonstruktion (C) (aus Stocker et al. 2018 (21)).

In einer zusätzlichen Arbeit wurde der Einfluss der Röhrenspannungen auf das DLP aus dem Kollektiv der CCTA-Untersuchungen aus dem Jahr 2017 detaillierter untersucht (24). Hierbei zeigte sich eine heterogene Strategie in der Auswahl der Röhrenspannung. So wurde in 5 Zentren (8% aller Zentren) mehrheitlich mit einer ultraniedrigen

Röhrenspannung von ≤ 80 kVp gescannt, während andererseits 28 teilnehmende Zentren (47% aller Zentren) ausschließlich mit einer Röhrenspannung über 80 kVp scannten. In 6 Zentren wurde sogar ausschließlich mit überhöhter Röhrenspannung von ≥ 110 kVp untersucht.

Copyright protection

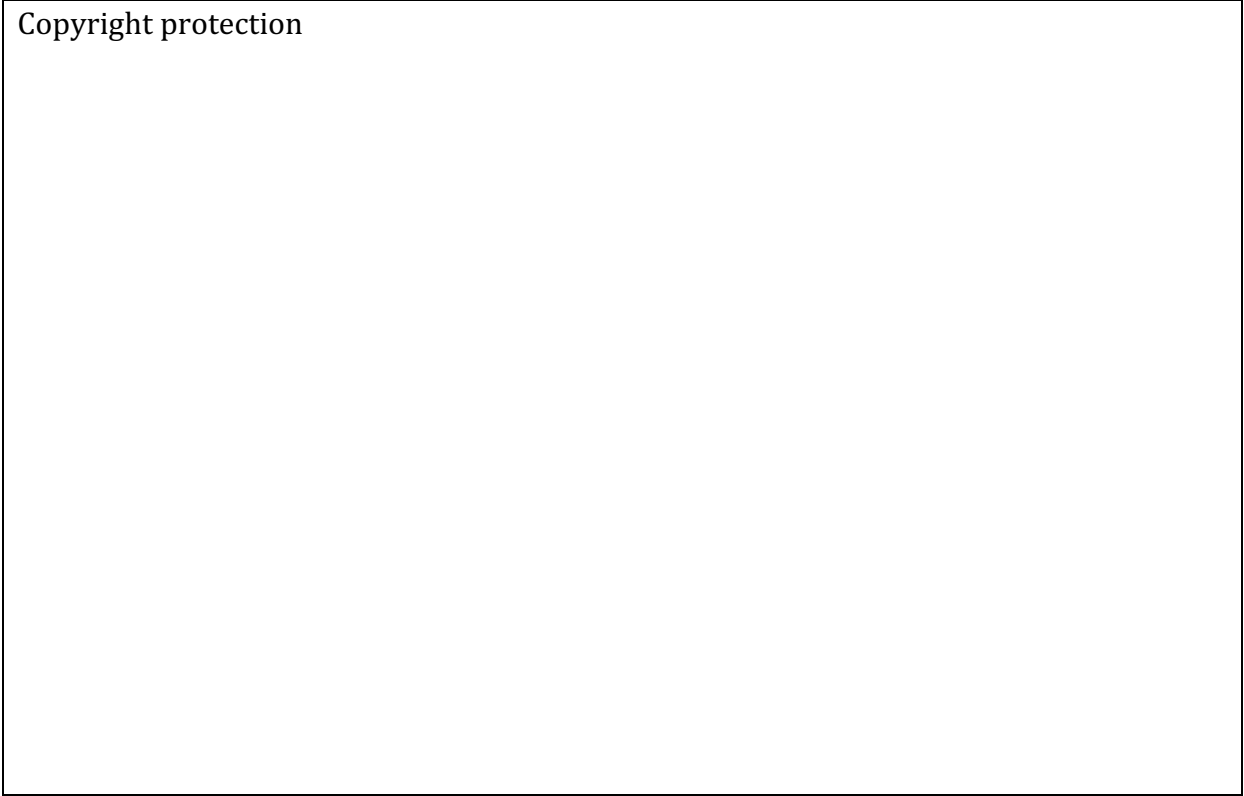


Abbildung 6. Die Anwendung verschiedener Protokolle zur Röhrenspannung der CCTA in Bezug auf den *Body-Mass-Index* (BMI) der untersuchten Patienten (A). Die Verteilung des BMI in Bezug auf unterschiedliche Röhrenspannungen von ≤ 80 kVp, 100-110 kVp sowie 110-120 kVp (modifiziert aus Stocker et al. 2020 (24)).

Dabei zeigte sich eine sehr gute Rate an diagnostischer Bildqualität unabhängig von der verwendeten Röhrenspannung von über 97% ($p = 0.41$). Basierend auf Empfehlungen einer Adaptation der Röhrenspannung in Abhängigkeit des *Body-Mass-Index* (BMI), ist in **Abbildung 6** die Verteilung der kVp-Protokolle für verschiedene BMI-Gruppierungen dargestellt. Die unterrepräsentierte Anwendung der ultraniedrigen Röhrenspannung bei

Patienten mit BMI unter 25 kg/m^2 (19% der Untersuchungen $\leq 80 \text{ kVp}$) sowie die erhebliche Fraktion von Patienten die mit einer überhöhten Röhrenspannung $\geq 110 \text{ kVp}$ untersucht wurden (58% Patienten mit BMI unter 30 kg/m^2), verdeutlichten das zusätzliche Potential der Dosisreduktion, das mit einer sorgfältigen Anwendung der Röhrenspannung möglich ist.

In einer weiteren Arbeit aus dem Kollektiv der Dosisstudien wurde eine signifikante Zunahme des nicht-koronaren Scanbereichs der CCTA-Untersuchungen von 8 mm (IQR - 3 - 23 mm) im Jahr 2007 auf 14 mm (IQR 4 - 26 mm) im Jahr 2017 beobachtet ($p < 0.001$; **Abbildung 7**) (25).

Copyright protection

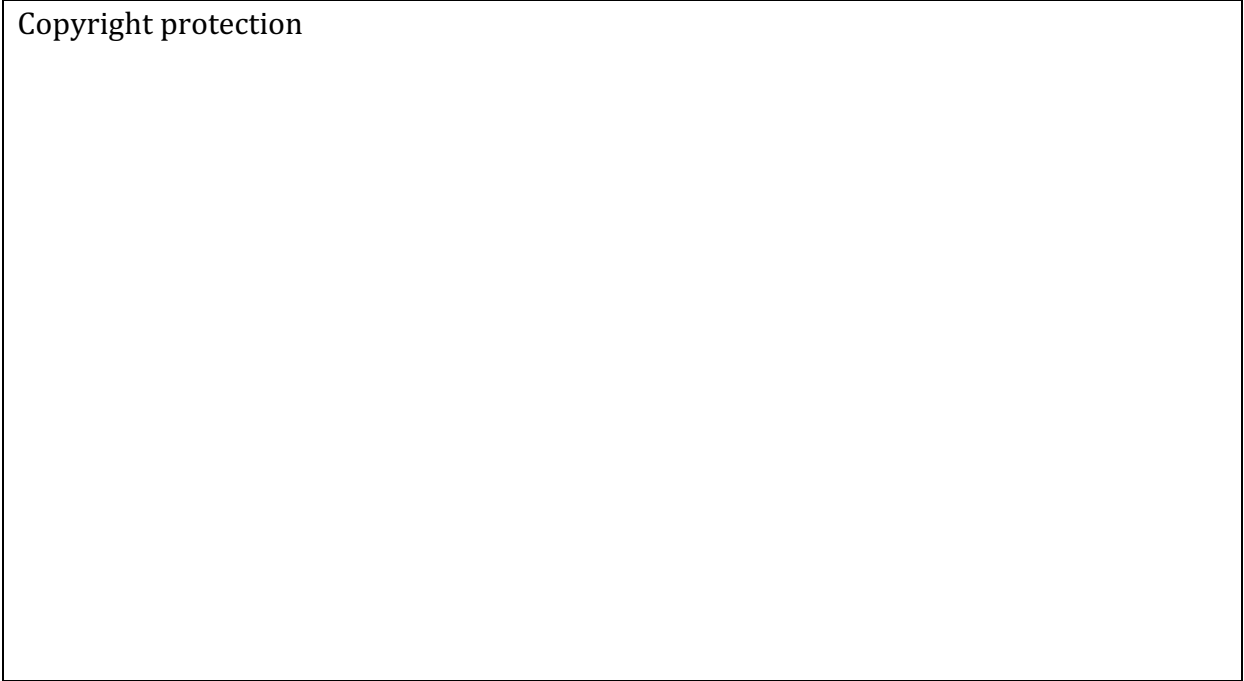


Abbildung 7. Repräsentative Darstellung einer CCTA-Untersuchung mit Beschreibung des minimal notwendig Scanbereiches von 15 mm kranial bis 15 mm kaudal der Koronararterien (A). Darstellung des mittleren nicht-koronaren Scanbereiches in den Untersuchungen aus 2007 und 2017 (B) (modifiziert aus Stocker et al. 2020 (25)).

Darüber hinaus wurde in dieser Arbeit berechnet, dass die theoretische Fokussierung des Scanbereiches auf ein notwendiges Minimum von 15 mm kranial der Koronararterien bis 15 mm kaudal der Koronararterien eine zusätzliche 14%-ige Reduktion des durchschnittlichen DLP von 195 mGy x cm auf 167 mGy x cm erbracht hätte (25). Entsprechend hätte die effektive Dosis der CCTA-Untersuchung von 5.1 mSv auf 4.3 mSv gesenkt werden können.

Zusammenfassend zeigen die Arbeiten, dass die CCTA eine effiziente nicht-invasive Methode zur Diagnostik der koronaren Herzerkrankung darstellt. Basierend auf den Ergebnissen zeigt sich eine äußerst niedrige Rate an nicht-diagnostischen Bildgebungen von nur 1.9 % der Untersuchungen. Während des letzten Jahrzehntes hat sich die effektive Dosis einer CCTA-Untersuchung erheblich reduziert. Dies lässt sich auf den Fortschritt der Technologie mit moderneren Geräten, aber auch auf die Anwendung von Dosisreduktionsstrategien wie einer Erniedrigung der Röhrenspannung, der Verwendung moderner prospektiver Scanprotokolle und der iterativen Bildrekonstruktion zurückführen. Die große Variabilität der Dosisexpositionen zwischen einzelnen Zentren zeigt aber auch das noch erhebliche zusätzliche Potential für zukünftige Dosisersparungen. Die Ergebnisse zeigen, dass neben der konsequenten Anwendung der beschriebenen Dosisreduktionsstrategien insbesondere eine Patienten-adaptierte Adjustierung der Röhrenspannung und eine Minimierung des Scanbereiches zur Reduktion der Dosisexposition führen und so die Patientensicherheit weiter erhöhen können.

Neue Methoden zur nicht-invasiven Diagnostik der Herzinsuffizienz als chronische Folgeerkrankung der koronaren Herzerkrankung

Eine KHK kann im weiteren Verlauf der Erkrankung in das klinische Syndrom einer Herzinsuffizienz übergehen und gilt hierfür als die häufigste Ursache. Eine Herzinsuffizienz ist dabei durch typische Symptome wie Luftnot, Ödembildung und verminderte körperliche Aktivität aufgrund einer strukturellen oder funktionellen Abnormität des Herzens und ein reduziertes Herz-Zeit-Volumen (HZV) in Ruhe oder unter Belastung gekennzeichnet (12). Durch strukturelle kardiale Umbauprozesse, intrakardiale Druckbelastung und Volumenüberladung sind sekundäre Insuffizienzen der Atrioventrikularklappen ein häufige Begleitmorbidität zur Herzinsuffizienz (12). Im Rahmen der vorliegenden Habilitationsarbeit wurden neue Methoden zur erweiterten nicht-invasiven Diagnostik der chronischen Herzinsuffizienz entwickelt, um den Schweregrad und die Prognose der Erkrankung besser abschätzen zu können und auch als Entscheidungshilfe für Art und Zeitpunkt von Therapien und Interventionen der Herzinsuffizienz zu dienen. Dabei wurden nicht-invasive Methoden zur Beurteilung der körperlichen Aktivität und des HZV an einem Kollektiv von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und sekundärer Insuffizienz der Atrioventrikularklappen untersucht. Die nicht-invasive Aktivitätsmessung erfolgte über eine kontinuierliche Erfassung der Schrittzahl mittels Bewegungssensoren in einem Armband während der alltäglichen Routine im häuslichen Umfeld der Patienten (26). Die Ergebnisse zeigten eine gute Anwendbarkeit, Reliabilität und Reproduzierbarkeit der Methodik bei Patienten mit Herzinsuffizienz (**Abbildung 8**).

Copyright protection

Abbildung 8. Adhärenz der Patienten zur kontinuierlichen Aktivitätsmessung (A, B). Korrelation der Ergebnisse der Aktivitätsmessung zum diagnostischen Marker NT-pro BNP (C). Reproduzierbarkeit der Ergebnisse der Aktivitätsmessung (D) (modifiziert aus Stocker et al (26)).

Die Erfassung der Schrittzahlen war bis zur Erschöpfung der Batterie im Mittel über sieben Tage möglich. Die Patienten zeigten dabei zu unterschiedlichen Zeitpunkten eine zuverlässige Adhärenz zur Aktivitätsmessung (Anwendbarkeit). Die durchschnittliche Schrittzahlen pro Tag korrelierten mit dem diagnostischen Marker N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid (NT-pro BNP; Reliabilität). Zudem waren die Ergebnisse der Aktivitätsmessung zwischen den ersten drei Tagen und den darauffolgenden Tagen vergleichbar (Reproduzierbarkeit). Nach einer erfolgreichen interventionellen Therapie der Atrioventrikularklappen zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Aktivitätsmessung mit einer Zunahme der durchschnittlichen Schrittzahl um 42% (Basismessung: 3235 ± 2059 Schritte, Verlaufsmessung: 4586 ± 3056 Schritte, $p < 0.001$). Dabei zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Zunahme der Schrittzahl

mittels der neuartigen Aktivitätsmessung und der Abnahme des NT-pro BNP (Korrelationskoeffizient nach Pearson $r = 0.54$, $p < 0.001$). Demgegenüber zeigten ein 6-Minutengehtest ($r = -0.10$) und eine standardisierte Erhebung der Lebensqualität ($r = -0.11$) keine signifikante Korrelation zur Veränderung des NT-pro BNP, sodass eine Überlegenheit der neuartigen Aktivitätsmessung zur klassischen Verlaufsbeurteilung der Herzinsuffizienz abgeleitet wurde (26).

In einer weiteren Studie der vorliegenden kumulativen Habilitationsarbeit wurde eine nicht-invasive HZV-Messung mittels der Inertgas-Rückatmungsmethode bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und sekundärer Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) validiert (27). Die Ergebnisse der nicht-invasiven HZV-Messung zeigen insgesamt eine moderate, jedoch signifikante Korrelation zur invasiven HZV-Messung (Korrelationskoeffizient nach Pearson $r = 0.51$, $p < 0.001$, nicht-publizierte Ergebnisse). Im untersuchten Kollektiv der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz wurde ein nicht-invasives HZV von 3.3 ± 1.1 l/min ermittelt. Nach erfolgreicher interventioneller Therapie der TI zeigte sich in einer Verlaufsbeurteilung nach 66 ± 51 Tagen eine signifikante Zunahme des HZV um 25% auf 3.9 ± 1.6 l/min (27). Die Verbesserung des nicht-invasiven HZV stand dabei in Korrelation zur klinischen (Patienten mit Klassifikation nach *New York Heart Association* (NYHA) \leq II: Basismessung 4%, Verlaufsmessung 72%; $p < 0.001$) und echokardiographischen (Patienten mit TI \leq 2: Basismessung 0%, Verlaufsmessung 67%; $p < 0.001$) Verlaufsverbesserung. Die neuartigen nicht-invasiven diagnostischen Methoden von sowohl der Aktivitätsmessung als auch der HZV-Messung könnten die Prognoseeinschätzung und Therapieplanung von Patienten mit Herzinsuffizienz als chronische Folgeerkrankung der KHK verbessern.

Zusammenfassung und Ausblick

Die koronare Herzerkrankung ist die häufigste Ursache für Morbidität und Mortalität weltweit. Die vorliegende Arbeit sollte dazu beitragen pathophysiologische Prozesse bei der Entstehung der Erkrankung zu identifizieren, die frühzeitige nicht-invasive Diagnostik mittels Computertomographie Angiographie zu optimieren und neuartige nicht-invasive Methoden der funktionellen Diagnostik zu validieren, mit dem Ziel die Behandlung der koronaren Herzerkrankung zu verbessern und die Morbidität der betroffenen Patienten zu reduzieren. Die Arbeit schafft dabei eine zusätzliche Evidenz für die Beteiligung von inflammatorischen Peptiden und Proteinen an der arteriellen Thrombose. Die Erkenntnisse können so als Grundlage für die Entwicklung neuer Therapiestrategien des Myokardinfarktes dienen. Die Arbeit leistet darüber hinaus einen Beitrag zur Verbesserung der nicht-invasiven Diagnostik der koronaren Herzerkrankung mittels Computertomographie Angiographie. Insbesondere wird das Potential von Strategien zur Reduktion der Strahlenbelastung unter Erhaltung der diagnostischen Bildqualität aufgezeigt. Die Erkenntnisse können damit einen Beitrag zu einer verbesserten Prognose der koronaren Herzerkrankung leisten, indem eine frühzeitige Therapie nach nicht-invasiver Diagnostik eingeleitet werden kann. In der vorliegenden Arbeit werden darüber hinaus nicht-invasive Methoden zur Aktivitätsmessung und Bestimmung des Herz-Zeit-Volumens bei Patienten mit Herzinsuffizienz validiert. Somit können die Prognoseeinschätzung und Therapieplanung der chronischen Herzinsuffizienz verbessert werden, die nach wie vor häufig in der Folge einer koronaren Herzerkrankung entsteht.

Verzeichnis der kumulativ zusammengefassten Publikationen

Prozesse zur Entwicklung der koronaren Herzerkrankung und des akuten Myokardinfarktes:

- 1 **Stocker TJ**, Pircher J, Skenderi A, Ehrlich A, Eberle C, Megens RTA, Petzold T, Zhang Z, Walzog B, Muller-Taubenberger A, Weber C, Massberg S, Ishikawa-Ankerhold H, Schulz C. The Actin Regulator Coronin-1A Modulates Platelet Shape Change and Consolidates Arterial Thrombosis. *Thromb Haemost.* Nov 2018. doi: 10.1055/s-0038-1675604
IPF: 4.733
- 2 Pircher J, Czermak T, Ehrlich A, Eberle C, Gaitzsch E, Margraf A, Grommes J, Saha P, Titova A, Ishikawa-Ankerhold H, Stark K, Petzold T, **Stocker TJ**, Weckbach LT, Novotny J, Sperandio M, Nieswandt B, Smith A, Mannell H, Walzog B, Horst D, Soehnlein O, Massberg S, Schulz C. Cathelicidins prime platelets to mediate arterial thrombosis and tissue inflammation. *Nat Commun.* Apr 2018. doi: 10.1038/s41467-018-03925-2
IPF: 11.878

Fortschritte der koronaren Computertomographie-Angiographie zur nicht-invasiven Diagnostik der koronaren Herzerkrankung:

- 3 Deseive S, Straub R, Kupke M, Broersen A, Kitslaar PH, **Stocker TJ**, Massberg S, Hadamitzky M, Hausleiter J. Impact of diabetes on coronary artery plaque volume by coronary CT angiography and subsequent adverse cardiac events. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* Oct 2018. doi: 10.1016/j.jcct.2018.09.008
IPF: 3.316
- 4 **Stocker TJ**, Deseive S, Chen M, Leipsic J, Hadamitzky M, Rubinshtein R, Grove EL, Fang XM, Lesser J, Maurovich-Horvat P, Marques H, Andreini D, Tabbalat R, Kang JW, Eckert J, Dickson P, Forsdahl SH, Lambrechtsen J, Cury RC, Hausleiter J. Rationale and design of the worldwide prospective multicenter registry on radiation dose estimates of cardiac CT angiography in daily practice in 2017 (PROTECTION VI). *J Cardiovasc Comput Tomogr.* Jan 2018. doi: 10.1016/j.jcct.2017.11.015
IPF: 3.316
- 5 **Stocker TJ**, Deseive S, Leipsic J, Hadamitzky M, Chen MY, Rubinshtein R, Heckner M, Bax JJ, Fang XM, Grove EL, Lesser J, Maurovich-Horvat P, Otton J, Shin S, Pontone G, Marques H, Chow B, Nomura CH, Tabbalat R, Schmermund A, Kang JW, Naoum C, Atkins M, Martuscelli E, Massberg S, Hausleiter J. Reduction in radiation exposure in cardiovascular computed tomography imaging: results from the Prospective

Multicenter Registry on Radiation Dose Estimates of Cardiac CT Angiography IN Daily Practice in 2017 (PROTECTION VI). Eur Heart J. Aug 2018. doi: 10.1093/eurheartj/ehy546

IPF: 24.899

- 6 **Stocker TJ**, Leipsic J, Hadamitzky M, Chen MY, Rubinshtein R, Deseive S, Heckner M, Bax JJ, Kitagawa K, Marques H, Schmermund A, Silva C, Mahmarian J, Kang JW, Grove EL, Lesser J, Massberg S, Hausleiter J. Application of Low Tube Potentials in CCTA. Results From the PROTECTION VI Study. JACC Cardiovasc Imaging. Feb 2020. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.03.030

IPF: 10.975

- 7 **Stocker TJ**, Heckner M, Leipsic J, Hadamitzky M, Deseive S, Achenbach S, Chen MY, Rubinshtein R, Bax JJ, Bittencourt MS, Jadhav UM, Schlosser T, Ramanathan S, Yu JH, Massberg S, Hausleiter J. Out of Focus: Increase of the Excess Longitudinal Range in Coronary Computed Tomographic Angiography. JACC Cardiovasc Imaging. Feb 2020. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.09.018

IPF: 10.975

Neue Methoden zur nicht-invasiven Diagnostik der Herzinsuffizienz als chronische Folgeerkrankung der koronaren Herzerkrankung:

- 8 **Stocker TJ**, Scheck F, Orban M, Braun D, Hertell H, Lackermair K, Deseive S, Mehr M, Orban M, Karam N, Nabauer M, Massberg S, Hausleiter J. Physical activity tracking in correlation to conventional heart failure monitoring assessing improvements after transcatheter mitral and tricuspid valve repair. Eur J Heart Fail. Jul 2019. doi: 10.1002/ejhf.1418

IPF: 12.129

- 9 **Stocker TJ**, Orban M, Braun D, Scheck F, Weckbach LT, Orban M, Deseive S, Nabauer M, Massberg S, Hausleiter J. Physical Activity and Noninvasive Cardiac Output as Novel Clinical Endpoints After Transcatheter Valve Repair for Severe Tricuspid Regurgitation. JACC Cardiovasc Interv. Oct 2018. doi: 10.1016/j.jcin.2018.06.034

IPF: 9.544

Literaturverzeichnis

1. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation*. 2006;114(25):2850-70.
2. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77.
3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237-69.
4. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet*. 1999;353(9147):89-92.
5. Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Andersson C, Jorgensen C, et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet*. 2009;374(9706):1967-74.
6. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *The New England journal of medicine*. 2016;375(25):2423-34.
7. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9872):1107-15.

8. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, Schulz-Schupke S, Byrne RA, Sibbing D, et al. Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Drug-Eluting Stent Implantation: The ISAR-TRIPLE Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(16):1619-29.
9. Nasis A, Leung MC, Antonis PR, Cameron JD, Lehman SJ, Hope SA, et al. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography with 320-detector row computed tomography. *Am J Cardiol.* 2010;106(10):1429-35.
10. Newby DE, Adamson PD, Berry C, Boon NA, Dweck MR, Flather M, et al. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. *The New England journal of medicine.* 2018;379(10):924-33.
11. Einstein AJ, Moser KW, Thompson RC, Cerqueira MD, Henzlova MJ. Radiation dose to patients from cardiac diagnostic imaging. *Circulation.* 2007;116(11):1290-305.
12. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200.
13. Libby P, Pasterkamp G. Requiem for the 'vulnerable plaque'. *Eur Heart J.* 2015;36(43):2984-7.
14. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *The New England journal of medicine.* 2011;364(3):226-35.
15. Riegger J, Byrne RA, Joner M, Chandraratne S, Gershlick AH, Ten Berg JM, et al. Histopathological evaluation of thrombus in patients presenting with stent thrombosis. A multicenter European study: a report of the prevention of late stent

- thrombosis by an interdisciplinary global European effort consortium. *Eur Heart J*. 2016;37(19):1538-49.
16. Stocker TJ, Pircher J, Skenderi A, Ehrlich A, Eberle C, Megens RTA, et al. The Actin Regulator Coronin-1A Modulates Platelet Shape Change and Consolidates Arterial Thrombosis. *Thromb Haemost*. 2018.
 17. Pick R, Begandt D, Stocker TJ, Salvermoser M, Thome S, Bottcher RT, et al. Coronin 1A, a novel player in integrin biology, controls neutrophil trafficking in innate immunity. *Blood*. 2017;130(7):847-58.
 18. Pircher J, Czermak T, Ehrlich A, Eberle C, Gaitzsch E, Margraf A, et al. Cathelicidins prime platelets to mediate arterial thrombosis and tissue inflammation. *Nat Commun*. 2018;9(1):1523.
 19. Deseive S, Straub R, Kupke M, Broersen A, Kitslaar PH, Stocker TJ, et al. Impact of diabetes on coronary artery plaque volume by coronary CT angiography and subsequent adverse cardiac events. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2019;13(1):31-7.
 20. Stocker TJ, Deseive S, Chen M, Leipsic J, Hadamitzky M, Rubinshtein R, et al. Rationale and design of the worldwide prospective multicenter registry on radiation dose estimates of cardiac CT angiography in daily practice in 2017 (PROTECTION VI). *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2018;12(1):81-5.
 21. Stocker TJ, Deseive S, Leipsic J, Hadamitzky M, Chen MY, Rubinshtein R, et al. Reduction in radiation exposure in cardiovascular computed tomography imaging: results from the PROspective multicenter registry on radiaTion dose Estimates of cardiac CT angIOgraphy iN daily practice in 2017 (PROTECTION VI). *Eur Heart J*. 2018;39(41):3715-23.

22. Hausleiter J, Meyer T, Hermann F, Hadamitzky M, Krebs M, Gerber TC, et al. Estimated radiation dose associated with cardiac CT angiography. *JAMA*. 2009;301(5):500-7.
23. Trattner S, Halliburton S, Thompson CM, Xu Y, Chelliah A, Jambawalikar SR, et al. Cardiac-Specific Conversion Factors to Estimate Radiation Effective Dose From Dose-Length Product in Computed Tomography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(1):64-74.
24. Stocker TJ, Leipsic J, Hadamitzky M, Chen MY, Rubinshtein R, Deseive S, et al. Application of Low Tube Potentials in CCTA: Results From the PROTECTION VI Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(2 Pt 1):425-34.
25. Stocker TJ, Heckner M, Leipsic J, Hadamitzky M, Deseive S, Achenbach S, et al. Out of Focus: Increase of the Excess Longitudinal Range in Coronary Computed Tomographic Angiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(2 Pt 1):526-8.
26. Stocker TJ, Scheck F, Orban M, Braun D, Hertell H, Lackermair K, et al. Physical activity tracking in correlation to conventional heart failure monitoring assessing improvements after transcatheter mitral and tricuspid valve repair. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(7):943-5.
27. Stocker TJ, Orban M, Braun D, Scheck F, Weckbach LT, Orban M, et al. Physical Activity and Noninvasive Cardiac Output as Novel Clinical Endpoints After Transcatheter Valve Repair for Severe Tricuspid Regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(20):2127-9.

Versicherung an Eides Statt

Hiermit erkläre ich, dass

- die schriftliche Habilitationsleistung selbständig verfasst wurde und die Herkunft des verwendeten oder zitierten Materials ordnungsgemäß kenntlich gemacht wurde
- mir bisher kein akademischer Grad entzogen wurde und kein Verfahren gegen mich anhängig ist, welches die Entziehung eines akademischen Grades zur Folge haben könnte
- ich noch kein Habilitationsverfahren im gleichen Fach erfolglos beendet habe.

München, den 05. Mai 2020

Dr. med. Thomas J. Stocker

Danksagung

Ich danke Herrn Professor Steffen Massberg, Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Klinikums der Universität München für die hervorragende klinische Ausbildung und die stetige Unterstützung meiner wissenschaftlichen Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Jörg Hausleiter für die kontinuierliche Inspiration, Motivation und Unterstützung meiner wissenschaftlichen Tätigkeit.

Mein Dank gilt Herrn Professor Christian Schulz für die hilfreichen Diskussionen und die Unterstützung meiner wissenschaftlichen Tätigkeit.

Außerdem danke ich allen Mitgliedern und Kollegen der Arbeitsgruppe für die gemeinsame wissenschaftliche Arbeit.

Mein Dank gilt außerdem meiner Familie, meiner Ehefrau Beatrice Stocker und meinen Eltern Gudrun und Gerhard Stocker für die stetige Unterstützung meiner Tätigkeit.