

Aus der Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin

der München Klinik Bogenhausen

Chefärztin: Prof. Dr. med. Ellen Hoffmann

**Vergleich von zwei CT-basierten Algorithmen zur Messung der
fraktionellen Flussreserve im Vergleich zum Goldstandard der
invasiven FFR-Messung**



Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

An der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Theresia Elisabeth Aschauer

aus Graz

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Christian Tesche
Mitberichterstatter: PD Dr. Bernhard Bischoff

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 02.03.2023

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	3
Genderhinweis	5
1 Einführung	6
1.1 Koronare Herzkrankheit.....	6
1.1.1 Epidemiologie	6
1.1.2 Pathogenese	6
1.1.3 Diagnostik.....	7
1.2 Die kardiale Computertomographie.....	10
1.2.1 Koronare Computertomographie-Angiographie.....	11
1.2.2 Hochrisiko-Plaques und cCTA als prognostischer Langzeitparameter	14
1.2.3 Techniken zur funktionellen Analyse der hämodynamischen Relevanz von Koronarstenosen	15
1.3 Invasive Messung der FFR im Rahmen der Koronarangiographie	16
1.4 CT-basierte Messung der fraktionellen Flussreserve (CT-FFR).....	17
2 Fragestellung	23
3 Material und Methoden	24
3.1 Studienpopulation.....	24
3.2 Protokoll und Auswertung der cCTA	24
3.3 Auswertung der cCTA-Daten.....	26
3.4 cFFR Kalkulation	27
3.5 Invasive Koronarangiographie (ICA)	31
3.6 Statistische Analysen	32
4 Ergebnisse	33
4.1 Studienpopulation.....	33
4.2 ICA mit QCA und invasiver FFR-Messung	35
4.3 cCTA, cFFR _{CFD} und cFFR _{ML} Messungen.....	36
4.4 Diagnostische Genauigkeit von cCTA, QCA, cFFR _{CFD} und cFFR _{ML} für die Detektion einer läsionsspezifischen Ischämie	36
4.5 Methodenvergleich und Korrelationsanalyse.....	39
4.6 Zeitdauer der Berechnung der cFFR Analyse für cFFR _{CFD} und cFFR _{ML}	41
5 Diskussion	42
5.1 Studienpopulation.....	42
5.2 Diagnostische Genauigkeit von cCTA, QCA, cFFR _{CFD} und cFFR _{ML} für die	

Detektion einer läsionsspezifischen Ischämie im Vergleich zu bisherigen Studien	42
5.3 Limitationen	44
6 Zusammenfassung und klinischer Ausblick in Bezug auf die Patientenversorgung	45
7 Literaturverzeichnis.....	47
8 Abbildungs- Tabellen- und Diagrammverzeichnis	59
8.1 Abbildungsverzeichnis.....	59
8.2 Tabellenverzeichnis.....	60
9 Scores.....	61
9.1 Agatston Score (Calcium Score)	61
9.2 CAD-RADS™ System.....	61
10 Danksagung.....	62
11 Lebenslauf	63
12 Eidesstattliche Erklärung	64

Abkürzungsverzeichnis

ACS	Akutes Koronarsyndrom
ACVB	Aorto-Coronarer-Venen-Bypass
AP	Angina Pectoris
AUC	Area Under the Receiver-Operating Characteristics Curve
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting, Bypassoperation
CAD-RADS™ System	Coronary Artery Disease Reporting and Data System
CCS	Chronisches Koronarsyndrom
CFD	Computational Fluid Dynamics, Berechnungen der numerischen Strömungsmechanik
cFFR _{CFD} -Algorithmus	CFD-basierter Algorithmus zur FFR-Berechnung
cFFR _{ML} -Algorithmus	künstliche Intelligenz-basierter Algorithmus zur FFR-Berechnung
CI	Konfidenzintervall
cCTA	Koronare Computertomographie-Angiographie
cCT	Kardiale Computertomographie
CT-FFR	CT-basierte Messung der fraktionellen Flussreserve
CVRF	Kardiovaskuläre Risikofaktoren
DSCT	Dual Source Computertomographie
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie
FBP	Filtered back projection
FDA	Food and Drug Administration
FFR	Fraktionelle Flussreserve
HIPAA	Health Insurance Portability and Accountability Act
ICA	Invasive Koronarangiografie
ICC	Intraklassenkorrelationskoeffizient
IR	Iterative Bildrekonstruktion
KHK	Koronare Herzerkrankung
KI	Künstliche Intelligenz
LAD	Left Anterior Descending Artery/Ramus

	interventricularis anterior
LCX	Left circumflex Artery/Ramus circumflexus
LV	Linker Ventrikel
LV-Funktion	Linksventrikuläre Funktion
MACE	Major adverse cardiac events, schwere unerwünschte kardiale Ereignisse
ML	Maschine Learning, maschinelles Lernen
MRT	Magnetresonanztomographie
NPW	Negativer prädiktiver Wert
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PPW	Positiver prädiktiver Wert
QCA	Quantitative Koronarangiographie
RCA	Right Coronary Artery
ROC	Receiver-Operating-Characteristics
RSNA	Radiological Society of North America
SCCT	Society of Cardiovascular Computed Tomography
SIS	Segment-Involvement-Score
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
SSS	Segment-Stenosis-Score
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VTW	Vortestwahrscheinlichkeit
WFBP	Weighted filtered backprojection, Bildrekonstruktion mit gewichteter gefilterter Rückprojektion

Genderhinweis

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

1 Einführung

1.1 Koronare Herzkrankheit

1.1.1 Epidemiologie

Die koronare Herzerkrankung (KHK) beschreibt die Manifestation der Arteriosklerose in den Herzkranzgefäßen und ist eines der zentralen Krankheitsbilder in der Kardiologie, da sie den ersten Platz unter den häufigsten Todesursachen in den Industrieländern einnimmt (1). Die Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems sind auch in Deutschland mit Abstand die häufigste Todesursache und verursachen im Jahr 2015 die meisten Kosten im Gesundheitssystem (2).

Davon sind 21% der KHK und 14% dem Myokardinfarkt infolge einer schweren KHK zuzuordnen (3). Sowohl bei Männern als auch bei Frauen nimmt die KHK den ersten Platz unter den häufigsten Todesursachen ein (4).

1.1.2 Pathogenese

Bei der KHK kommt es arteriosklerotisch bedingt zu einer Einschränkung des koronaren Blutflusses. Dies führt zu einer Koronarinsuffizienz, einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -nachfrage im Myokard. Diese Minderperfusion und anschließende Hypoxie im Myokard können sich unterschiedlich klinisch manifestieren, je nach betroffenem Gefäß, Versorgungstyp, Ausmaß und Länge der Stenose. Außerdem sind auch Alter, Geschlecht und individuelle Risikofaktoren des Patienten maßgeblich für die klinische Symptomatik (5) (6).

Bei hochgradigem Ausmaß der Stenose mit konsekutiver Minderperfusion des nachfolgenden Myokards spricht man klinisch von einem Myokardinfarkt. Hier treten ischämisch bedingte Myokardnekrosen auf.

Es kann im Rahmen der KHK nach der klinischen Erscheinungsform unter dem lebensbedrohlichen Akuten Koronarsyndrom (ACS) und dem chronischen Koronarsyndrom (CCS) unterschieden werden. Ergo kann sich eine KHK sowohl als asymptomatische, stumme KHK, als auch als lebensbedrohliches, symptomatisches Krankheitsbild als ACS mit typischer Angina Pectoris äußern.

Als Angina Pectoris (AP) wird die typische Schmerzcharakteristik, die durch eine Myokardischämie hervorgerufen wird, bezeichnet. Diese umfasst je nach Ort, Art, Dauer und Zusammenhang mit Belastung die typische und atypische AP (6) (7).

Die typische AP beschreibt einen akuten, anhaltenden, meist retrosternal lokalisierten Brustschmerz mit charakteristischer Ausstrahlung. Dieser Schmerz ist definitionsgemäß durch körperliche Belastung induzier- bzw. reproduzierbar und bessert sich innerhalb von Minuten durch Ruhe und / oder die Gabe von Nitroglycerin. Klinisch ist die atypische von der typischen AP zu differenzieren, welche nur zwei der oben genannten Kriterien erfüllt. Außerdem ist der nicht-pectanginöse Brustschmerz abzugrenzen, der vorliegen kann, wenn kein oder nur ein Kriterium erfüllt ist (8).

In 50% aller Fälle manifestiert sich die KHK das erste Mal als ACS. Zu einem AP-Anfall kommt es hierbei bei etwa 40% aller Erstmanifestationen. Die wenigsten (10%) aller Fälle sterben an einem plötzlichen Herztod. Hinzuzufügen ist, dass es eine starke Abhängigkeit zwischen der Letalität der KHK und dem Alter gibt, denn >80% der Patienten, die an einer KHK versterben, sind älter als 65 Jahre (1).

Neben dem Alter sind weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren (CVRF) abzugrenzen. Man unterscheidet zwischen beeinflussbaren CVRF wie Hyperlipoproteinämie, arterielle Hypertonie, Nikotinabusus und Diabetes mellitus sowie nicht beeinflussbare CVRF wie familiäre Prädisposition, männliches Geschlecht und das Alter (8).

1.1.3 Diagnostik

Nicht nur aufgrund der hohen Sterblichkeitsrate und der Häufigkeit des Krankheitsbildes der KHK, auch aufgrund ökonomischer Aspekte kommt der frühzeitigen Diagnostik und damit der Prävention sowie der Verhinderung des Fortschreitens der KHK eine wesentliche Rolle zu.

Basierend auf der aktuellen Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC), können weitere diagnostische Schritte beim Verdacht auf eine KHK abgeleitet werden (8). (Abb.1)

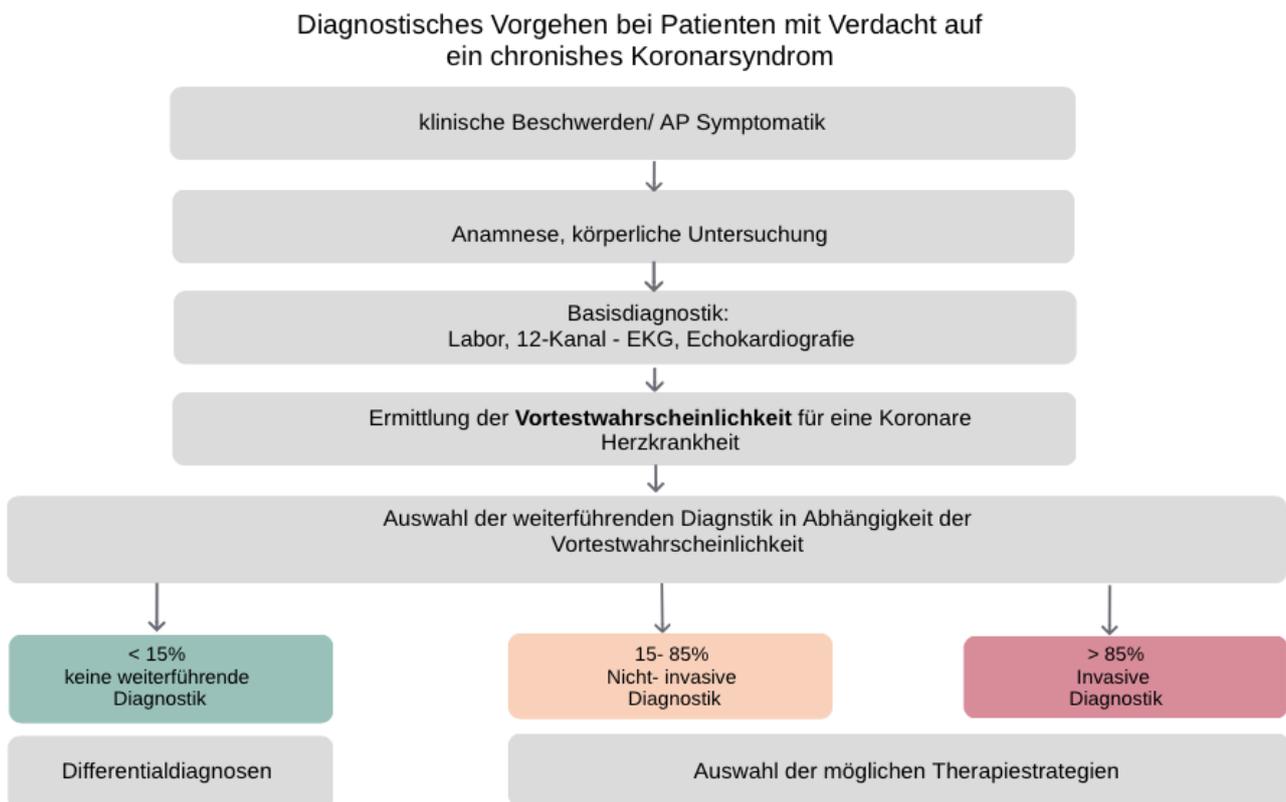


Abbildung 1: Diagnostisches Vorgehen bei Patienten mit Verdacht auf ein chronisches Koronarsyndrom (inhaltlich aus der aktuellen Leitlinie der ESC (8)).

Die initiale Diagnostik bei Patienten mit suszipierter KHK stellt die Erhebung der aktuellen Symptome und eine Anamnese dar, um die Symptomatik nach Schwere und Dringlichkeit einzuordnen. Außerdem sollte ein Schwerpunkt auf eine ausführliche Anamnese mit Erfassung der CVRF, sowie eine körperliche Untersuchung gelegt werden. Die weiterführende Diagnostik orientiert sich an den bereits erhobenen Befunden bzw. dem Ausschluss von relevanten Differentialdiagnosen wie des ACS. Daher empfiehlt sich die Anfertigung eines 12-Kanal-Elektrokardiogramms (EKG) sowie eine Labormedizinische Untersuchung (u.a. Troponin). Darüber hinaus können bei entsprechendem klinischen Verdacht eine transthorakale Echokardiographie (TTE) sowie eine Röntgen-Thorax Aufnahme angefertigt werden. Pathologische Befunde erhöhen die bereits abgeschätzte Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK und sind daher zu berücksichtigen (7).

Liegen in den laborchemischen und elektrokardiografischen Befunden Auffälligkeiten vor, die auf ein ACS hindeuten, orientiert sich das weitere Vorgehen an der ESC-Leitlinie zum Management eines ST-Streckenhebungsinfarktes oder eines Nicht-ST-Streckenhebungsinfarktes (9) (10).

Für die Wahl der weiterführenden apparativen Diagnostik wird die Vortestwahrscheinlichkeit (VTW) bestimmt. Hierbei wird unter Berücksichtigung der Basisdiagnostik und der anamnestischen Faktoren, wie Alter, Geschlecht und Symptomatik der AP die VTW für das Vorliegen eines CCS ermittelt (10). Zur Anwendung kommt die reevaluierte Klassifikation der VTW, die anhand der initialen Klassifikation von Diamond und Forrester erweitert wurde (11) (12).

Die aktuellen Leitlinien der ESC empfehlen folgendes Vorgehen: Im Falle einer niedrigen VTW (<15%) ist keine zusätzliche CCS spezifische Diagnostik anzuschließen. Es sollten andere Differentialdiagnosen des Brustschmerzes in Betracht gezogen werden (8). Hingegen sollte bei einer hohen VTW (>85%) sofort eine invasive Diagnostik angeschlossen werden. Hierbei soll im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung eine invasive Koronarangiografie (ICA) durchgeführt werden, um die Verdachtsdiagnose der KHK zu bestätigen (8). Nicht-invasive Diagnostik hat in diesem Fall nur einen sekundären Stellenwert und wird daher nicht empfohlen.

Nicht-invasive diagnostische Verfahren kommen, laut ESC-Leitlinie, bei einer VTW von 15-85% zum Einsatz (8). Die nicht-invasive Diagnostik dient hierbei dem Ausschluss oder Nachweis einer KHK und umfasst weiterführende apparative Diagnostik: die nicht-invasiven anatomischen und funktionellen Bildgebungsverfahren. Die koronare Computertomographie-Angiographie (cCTA) stellt die Herzkranzgefäße und ihre unmittelbaren Veränderungen dar, und erlaubt vor allem eine anatomische und morphologische Beurteilung. In zahlreichen Studien wurde der diagnostische Wert der cCTA der ICA und der invasiven Bemessung der fraktionellen Flussreserve (FFR) gegenübergestellt und untersucht (13, 14). Es konnte nachgewiesen werden, dass die cCTA mit hoher Genauigkeit eine KHK ausschließen kann (sehr hoher negativer prädiktiver Wert); nahe 100%) (15). Jedoch erlaubt sie keine ausreichende funktionelle Beurteilung, um die hämodynamische Relevanz einer Stenose einzuschätzen (16) (17). Es dienen daher die funktionellen Diagnoseverfahren wie Stressechokardiographie, Belastungsmuskulardszintigraphie oder Stress-Magnetresonanztomographie (Stress-MRT) primär dem Ischämienachweis (18) (19, 20). Jedoch ist für diese Art der nicht-invasiven Diagnostik eine pharmakologische oder körperliche Belastung zur Provokation einer Ischämie notwendig (8) (17).

Die aktuelle Leitlinie der ESC für die Diagnose und das Management des CCS stärken alle nicht-invasiven Bildgebungsmodalitäten gegenüber der ICA, mit einem besonderen Schwerpunkt auf die cCTA (8) (21).

1.2 Die kardiale Computertomographie

Seit der Erfindung und Entwicklung der Computertomographie in den 1970er Jahren und besonders seit ihrer klinischen Anwendung, hat sich die Computertomographie als bedeutendes Diagnostikum etablieren können. Die Technik in den Bereichen der zugrundeliegenden Mathematik, der Detektortechnik sowie der Reduzierung der Strahlenbelastung konnte stetig weiterentwickelt werden. Den größten technischen Fortschritt unter den nicht-invasiven Bildgebungsverfahren erfuhr die kardiale Computertomographie (cCT) in den letzten 2 Dekaden (22). Da gerade im Bereich der kardialen Bildgebung eine hohe räumliche und zeitliche Auflösung einen hohen Stellenwert hat, konnten sich die fortgeschrittenen CT-Techniken immer mehr im klinischen Alltag etablieren (23-25). Die neusten 64- bis 320-Zeilen Systeme und die sogenannte Dual-Source-CT-Technologie ermöglichen es, das Herz mit einer hohen 3-dimensionalen Ortsauflösung (0,4–0,6 mm) darzustellen (22). Nicht nur durch die Mehrzeilen-CT-Systeme, die durch die Minimierung der Rotations- und Aufnahmezeiten für eine bessere Auflösung sorgen, auch durch die Etablierung überarbeiteter Untersuchungsprotokolle, sowie durch die Etablierung der EKG-Triggerung während der Datenakquisition (Synchronisation der Bildakquisition zu einer bestimmten Phase des Herzzyklus) konnte die Bildqualität der CT-Aufnahmen und damit einhergehend auch die diagnostische Genauigkeit signifikant verbessert werden (25-29). Bei der Dual-Source-CT-Technologie (Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland) erfolgt die Erfassung der Daten durch zwei Messsysteme, bestehend aus Röntgenstrahler und Detektor, die charakteristischer Weise im 90°Winkel versetzt angeordnet sind. Dies erlaubt eine zeitgleiche Datenakquisition bei einer kürzeren Rotationszeit, wodurch sich auch die Aufnahmezeit verkürzt (25, 30). Durch den Einsatz von Dual-Source-CTs konnte sowohl die Strahlenbelastung als auch der Kontrastmitteleinsatz signifikant reduziert werden. Außerdem zeigten mehrere Publikationen, dass auch bei Patienten mit hohen Herzfrequenzen und irregulärem Rhythmus eine hohe diagnostische Bildqualität ermöglicht werden konnte (30-32).

Die cCT umfasst mehrere Untersuchungsmodalitäten, die in unterschiedlicher Weise im Rahmen der KHK-Diagnostik Anwendung finden. Diese umfasst:

- die native CT zur Koronarkalkquantifizierung mittels Kalkscoring (Agatston Calcium Score) (33)
- die kontrastmittelgestützte, nicht-invasive cCTA, die hauptsächlich der anatomischen und morphologischen Beurteilung von Koronarstenosen dient (21)
- sowie die funktionelle Analyse von Wandbewegung und Myokardperfusion (Myokardperfusions-CT) (22, 34)

Im Folgenden soll besonders auf die cCTA und ihre klinische Anwendung eingegangen werden.

1.2.1 Koronare Computertomographie-Angiographie

Die cCTA ist eine nicht-invasive, diagnostische Modalität, die mittels Kontrastmittel eine direkte anatomische und morphologische Darstellung und Beurteilung der Koronarien erlaubt (35, 36). Ihr wurde insbesondere in der neuen Leitlinie der ESC zum Management des CCS eine bedeutende Rolle zur weiterführenden Diagnostik bei KHK-Patienten mit niedriger bis mittlerer VTW zugeschrieben (8).

Die Auswertung der cCTA erfolgt mit Hilfe des klinisch etablierten CAD-RADS™ System (Coronary Artery Disease Reporting and Data System). Hierbei erfolgt die Erfassung des quantitativen Ausmaßes der Stenose durch Beurteilung des prozentual größten Stenosedurchmessers (CAD-RADS 0 bis CAD-RADS 5) (37). Generell wird in der cCTA eine anatomisch relevante KHK mit einem Stenosegrad $\geq 50\%$ definiert. Dieser Grenzwert zeigt allerdings lediglich eine niedrige prädiktive Vorhersagekraft von etwa 65-70% für das Vorhandensein einer hämodynamisch relevanten Stenose im Rahmen der invasiven Evaluation. Somit ist eine entscheidende Einschränkung in der cCTA die limitierte Beurteilung der hämodynamischen Signifikanz einer Stenose, da sie nur eine rein anatomische Graduierung des Stenosegrades ermöglicht (38).

In mehreren Studien wurde sie der ICA sowie der invasiven Messung der FFR gegenübergestellt und erwies sich dabei als hervorragendes diagnostisches Mittel um

eine KHK auszuschließen. Dies bemisst sich zum einem an der sehr hohen Sensitivität für den Nachweis einer Koronarstenose, sowie an einen hohen negativen prädiktiven Wert (nahe 100%).

Jedoch eignet sie sich, wie bereits erwähnt, nicht als alleiniges diagnostisches Mittel um die Relevanz einer Stenosierung eines Koronargefäßes einzuschätzen. Die alleinige anatomische und morphologische Beurteilung einer Stenose mittels cCTA führt oft zu einer Überschätzung des Stenosegrades - dies zeichnet sich ab in einer abnehmenden Spezifität bei zunehmenden Koronarveränderungen und einem insbesondere niedrigen positiven prädiktiven Wert (13, 39). Eine Überschätzung des Stenosegrades sowie eine eingeschränkte Beurteilbarkeit ist u.a. auf sogenannte „Bloomingartefakte“ zurückzuführen, die aufgrund von extremen Verkalkungen im Koronarsystem entstehen. Auch Stents führen meist zu einer eingeschränkten Beurteilbarkeit der betroffenen Koronarabschnitte (25).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die cCTA als alleiniges diagnostisches Mittel zur funktionellen Einschätzung des Grades einer Stenose nur begrenzt geeignet ist. Sie birgt damit die Gefahr die Anzahl unnötiger, invasiver Herzkatheteruntersuchungen zu erhöhen (40, 41). Daher sollte zur Einschätzung der hämodynamischen Relevanz einer Stenose eine nicht-invasive Ischämiediagnostik angeschlossen werden (39, 42).

Innovative Ansätze zur Optimierung der diagnostischen Genauigkeit der kardialen CT-Technologie für die nicht-invasive anatomische und funktionelle Evaluation der Koronargefäße stellen die quantitative Beurteilung der Plaque-Charakteristika hinsichtlich der Plaquezusammensetzung und Stabilität dar, sowie die Bemessung der hämodynamischen Signifikanz von Verengungen in den Koronararterien per myokardialer CT-Perfusion (43-46).

1.2.1.1 Diagnostische Vor- und Nachteile der cCTA

Zu den Vorteilen der cCTA zählen sowohl ihre schnelle Durchführbarkeit sowie ihre hohe Sensitivität (92%) zum Ausschluss einer Koronarstenose. Auch der hohe negative prädiktive Wert von bis zu 98% bestätigt die Stärke des Verfahrens im Hinblick auf den sicheren und schnellen Ausschluss einer stenosierenden KHK (22). Die eingeschränkte Beurteilbarkeit der hämodynamischen Relevanz von Koronarstenosen limitiert - wie oben erwähnt - den diagnostischen Einsatz der cCTA.

Weitere limitierende Faktoren stellen neben den genannten stark verkalkten Koronarabschnitten („Bloomingartefakte“) hohe Herzfrequenzen und Arrhythmien dar, da sie die Entstehung von Bildartefakten zusätzlich fördern. Sie können jedoch mittels neuester Scannertechnologie (z.B. Dual-Source-Technologie) minimiert werden. Diese erlauben aufgrund ihrer hohen zeitlichen Auflösung oftmals eine Herzfrequenz-unabhängige Untersuchung. Allerdings sollten Patienten mit einer Herzfrequenz >65/Min mit Betablockern vorbehandelt werden, da hierdurch sowohl eine hohe Bildqualität als auch die bessere Durchführbarkeit von Protokollen zur Reduktion der Strahlendosis garantiert werden kann (25).

1.2.1.2 Anwendungsbereiche der cCTA und Patientenkollektiv

Anhand der bereits aufgeführten Limitationen lässt sich das geeignete Patientenkollektiv für eine cCTA leicht auswählen. Auf eine cCTA sollte besonders bei Patienten mit bekannter KHK sowie bei bereits implantierten Stents die Indikation streng gestellt werden, da eine eingeschränkte Beurteilbarkeit zu erwarten ist.

Optimal kann diese Technik bei Patienten mit niedrigem bis intermediärem Risiko angewendet werden, da hier die diagnostische Genauigkeit der cCTA nahe an die der ICA heranreicht (8).

Bei eben diesem Kollektiv mit einer niedrigen Wahrscheinlichkeit (<30%) einer relevanten KHK kann die cCTA auch kosteneffektiver eingesetzt werden.

Die multizentrische C-STAT Studie (Coronary Computed Tomographic Angiography for Systematic Triage of Acute Chest Pain Patients to Treatment) untersuchte die Effektivität der cCTA in der Notaufnahme bei Patienten mit Thoraxschmerz und niedrigem KHK-Risiko (47). Eine stenosierende KHK konnte schnell und kosteneffizient ausgeschlossen werden, die Zeit bis zur Entlassung konnte um 3,4 h und die Kosten um 38% gesenkt werden im Vergleich zu Patienten mit dem gleichen Profil, die nach dem Standardalgorithmus behandelt wurden (47).

Außerdem konnte sich bei Patienten mit akutem Thoraxschmerz die cCTA bzw. das CT auch als sogenannter „Triple-Rule-Out“ (KHK, Lungenembolie, Dissektion) bewähren, da sie auch hier zu einem sicheren Ausschluss der Diagnose, kürzerer Verweildauer in der Notaufnahme, weniger stationärer Aufnahmen und weniger ergänzenden Untersuchungen führte. Diese Ergebnisse konnten in multizentrischen Studien (CT-COMPARE (CT Coronary Angiography to Measure Plaque Reduction)

(48), CT-STAT (47) und ACRIN-PA (CT Angiography for Safe Discharge of Patients With Possible Acute Coronary Syndromes) (49) belegt werden.

Entsprechend der aufgeführten Ergebnisse fand die cCTA einen Eingang in die aktuellen Leitlinien der ESC zum Management des ACS. Sie wird als potentielles Verfahren zum Ausschluss einer KHK aufgeführt bei Niedrigrisiko-Patienten (keine Infarkt-typischen EKG-Veränderungen, keine Troponin-Erhöhung) (10).

Darüber hinaus konnte der Nutzen der cCTA als alternatives Verfahren oder zusätzliche nicht-invasive Untersuchungsmethode zu anderen Modalitäten der KHK-Diagnostik (Stressechokardiographie, Ergometrie, Szintigraphie) in weiteren großen, multizentrischen Studien (u.a. SCOT-HEART (CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease) (50) und PROMISE (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain)) aufgezeigt werden. Es ist jedoch wichtig hervorzuheben, dass die cCTA zu vermehrten Interventionen führte (Koronarangiographien und Revaskularisationen), auf der anderen Seite die Prävention und Anpassung der medikamentösen Therapie aber signifikant verbessert und die Anzahl an Herzinfarkten deutlich reduziert hat (51) (52).

Ebenso konnte die gute prognostische Wertigkeit der cCTA mit einer Ereignisrate von <0,5% nach 2 Jahren beim Ausschluss einer KHK gezeigt werden (CONFIRM-Register (COronary CT Angiography EvaluatioN For Clinical Outcomes: An InteRnational Multicenter Registry)) (53).

Eine weitere, häufige Anwendungsmöglichkeit findet die cCTA im Rahmen der KHK bei Folgeuntersuchungen von Patienten mit Bypässen. Die cCTA ermöglicht eine hohe diagnostische Genauigkeit der Bypassdarstellung, jedoch sind häufig die nativen Herzkranzgefäße aufgrund der starken Verkalkungen hierbei nur eingeschränkt beurteilbar (25).

1.2.2 Hochrisiko-Plaques und cCTA als prognostischer Langzeitparameter

In der Quantifizierung und morphologischen Beurteilung der Plaquezusammensetzung spielt die cCTA als geeignete Modalität eine große Rolle. Sie ermöglicht die Identifikation von spezifischen Plaqueparametern, die zur Ausbildung von Hochrisiko-Plaques (vulnerable Plaques) führen können und wesentliche Bedeutung für die

Vorhersage und das Auftreten von schweren unerwünschten kardialen Ereignissen („MACE“) haben (43, 54).

Neben morphologischen Plaquecharakteristika haben sich auch aus der cCTA-abgeleitete Risikoscores (z.B.: der „segment-involvement-score“ (SIS) und „segment-stenosis-score“ (SSS)) etabliert, welche durch die Summe der Stenosen und der Plaquelast der Koronarien prognostischen Nutzen für das Auftreten von MACE ermöglichen (54).

Einige Studien konnten die Kausalität und den Vorhersagewert der cCTA-basierten Quantifizierung der Koronarplaques Plaquequantifizierung aufzeigen - insbesondere bei Patienten mit akuten Brustschmerzen, stabiler KHK und beim ACS. Ebenso kann die cCTA eine gute Prognose bei Patienten mit fehlendem Nachweis einer KHK und eine Stratifizierung des kardiovaskulären Risikos bei Bestätigung von atherosklerotischen Gefäßveränderungen ermöglichen (55).

1.2.3 Techniken zur funktionellen Analyse der hämodynamischen Relevanz von Koronarstenosen

Im Wesentlichen konnten in der aktuellen Leitlinie zum CCS drei Diagnosepfade für die Evaluation von Patienten mit kardialen Beschwerden und suszipierter stenosierender KHK formuliert werden. Hierbei unterscheidet man:

- funktionelle Methoden zur Erueirung der hämodynamischen Relevanz
- anatomische Methoden zur Beurteilung der Morphologie der Koronarien

Diese Methoden können sowohl einzeln, als auch kombiniert zur diagnostischen Abklärung eingesetzt werden (56). Wie bereits beschrieben, orientiert sich das Vorgehen maßgeblich an der klinischen Symptomatik, der individuellen VTW des Patienten, sowie der örtlichen Verfügbarkeit diagnostischer bildgebender Verfahren und der notwendigen Fachexpertise. Hierbei kommen nicht-invasive funktionelle, ischämienachweisende Modalitäten, z.B. SPECT, Stress-MRT, Stress-Echokardiografie oder PET zum Einsatz oder nicht-invasive anatomische Tests der cCTA oder ICA (21). Dabei kommt den nicht-invasiven Ischämietests und der cCTA eine Klasse-I-Indikation zu, wenn bei einem symptomatischen Patienten eine

relevante KHK basierend auf der klinischen Untersuchung nicht sicher ausgeschlossen werden kann. (56).

Da die nicht invasiven funktionellen Tests zur Evaluation der hämodynamischen Relevanz bzw. zum Ischämienachweis eine hohe diagnostische „rule-in-Genauigkeit“ aufweisen, eignen sich diese besonders, wenn über die Notwendigkeit einer Revaskularisation im Rahmen eines Herzkatheters entschieden werden soll. Daher sollten sie vor allem bei Patienten mit hoher VTW und hoher klinischer Annahme für eine KHK oder bei bereits bekannter KHK zum Einsatz kommen. Außerdem sollten sie zur weiterführenden diagnostischen Evaluation herangezogen werden, wenn die cCTA den Befund einer Stenosierung mit unklarer hämodynamischer Signifikanz nachweist, oder eine unzureichende Bildqualität vorliegt (57).

Die ICA stellt den Goldstandard zur Evaluation der hämodynamischen Relevanz von Stenosen dar (34). In der aktuellen Leitlinie zur Diagnostik des CCS kommt ihr jedoch als reines Diagnostikum nur noch eine Empfehlung als Alternative zur nicht-invasiven funktionellen Testung bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit und bei schweren, therapierefraktären Symptomen zu (56). Im gleichen Zuge werden alle nicht-invasiven bildgebenden Verfahren, aber insbesondere die cCTA in ihrer diagnostischen Wertigkeit gestärkt (8) (21).

1.3 Invasive Messung der FFR im Rahmen der Koronarangiographie

Da die rein visuelle, anatomische Beurteilung einer Koronarstenose nicht ausreicht, um die hämodynamische Signifikanz zu eruieren, hat sich die Messung der invasiven FFR als Goldstandard zur Beurteilung der hämodynamischen Signifikanz von Stenosen der Koronararterien etabliert (7). Die invasive FFR-Messung dient nicht nur dem Nachweis hämodynamisch relevanter Stenosen, sondern im Zuge dessen auch der Indikationsstellung zur myokardialen Revaskularisation. In der multizentrischen FAME-Studie konnten die Autoren darlegen, dass die invasive FFR-Messung zu einer relevanten Reduktion der implantierten Stents führte, bei gleichzeitiger Verringerung der Komplikationsrate nach 1 und 2 Jahren (38).

Die FFR-Messung im Herzkatheter birgt als invasives Verfahren per Definitionem das Risiko für Komplikationen (z.B. Gefäßdissektion, Koronarverschluss).

Im Rahmen der Untersuchung wird ein Draht mit Drucksensor über die Stenose des Koronargefäßes gebracht und unter maximalem Blutfluss (medikamentös induzierte

Hyperämie) der Druck distal der Engstelle gemessen. Um den Druckgradienten bestimmen zu können, wird außerdem der Druck im proximalen Koronargefäß bzw. der Aortendruck unter maximalem Blutfluss erfasst (42).

Auch die medikamentös induzierte Hyperämie, bspw. durch die Gabe eines Vasodilatators, birgt weitere mögliche Risiken und Komplikationen für den Patienten. Nichtsdestotrotz überwiegen die Vorteile der invasiven FFR-Messung deutlich. Dies brachten die Ergebnisse mehrerer Studien zum Ausdruck, die außerdem zeigten, dass die invasive Messung der FFR sowohl zu einem gebesserten ereignisfreien Überleben als auch zu einer Kostenreduktion führt (58-60).

Daher wird die invasive Messung der FFR zur Entscheidungsfindung der optimalen Revaskularisationsstrategie entsprechend in der Leitlinie zur myokardialen Revaskularisation der ESC empfohlen (58, 61-63).

1.4 CT-basierte Messung der fraktionellen Flussreserve (CT-FFR)

Die technischen Fortschritte in der computergestützten Bildgebung und Anwendungsmöglichkeiten der numerischen Strömungsmechanik ermöglichen es, eine CT-basierte fraktionelle Flussreserve (CT-FFR) anhand von akquirierten Standard-cCTA-Datensätzen auf nicht-invasive Weise zu berechnen (64, 65).

Durch „image-based modeling“ und computergestützte flusssdynamische Modelle zur Berechnung der Strömungsmechanik („computational fluid dynamics“ (CFD)) ist es möglich, Blutfluss und -druck der Herzkranzgefäße in Ruhe sowie unter simulierter Hyperämie allein aus den Datensätzen der cCTA ohne zusätzliche Bildgebung, Anpassung der Akquisitionsprotokolle oder ergänzende Pharmaka zu berechnen. Durch komplexe Rechenoperationen kann die CT-basierte FFR berechnet werden (42, 65).

Im weiteren Procedere können CT-FFR Werte für jeden gewünschten Abschnitt des Koronarsystems kalkuliert werden. Hierbei wird auf die Gesetzmäßigkeit des Zusammenhangs zwischen Koronarfluss und Masse des Myokards zurückgegriffen. Mittels cCTA-Datensätzen wird ein anatomisch genaues Modell des koronaren Gefäßbaums mit luminalen Gefäßdimensionen unter Berücksichtigung von Koronarstenosen und arteriosklerotischen Plaques erstellt. Daraus wird anschließend ein dreidimensionales, farbkodiertes Modell erstellt, das der Ermittlung von relevanten Parametern der Flusssdynamik in den Koronargefäßen dient. Mithilfe dieses

3-D-Modells, spezifischer Parameter des Patienten (u.a. Blutdruck, Herzfrequenz, Myokardmasse) und der Berechnung des Koronardrucks unter Ruhebedingungen und unter simulierter Hyperämie können so läsionsspezifische CT-FFR Werte generiert werden (16). Für diese hochkomplexen Rechenoperationen werden enorme Rechnerleistungen benötigt. Dafür werden sogenannte Supercomputer verwendet, wobei die cCTA Datensätze in ein externes Zentrum transferiert werden müssen. Hier benötigen aktuell verfügbare Algorithmen eine Rechenzeit zwischen 1-4 Stunden (66).

Der erste und bisher einzige kommerziell verfügbare Algorithmus, welcher durch die US Lebensmittelüberwachungs- und Arzneimittelbehörde (FDA) zugelassen wurde, ist der FFR_{CT} -Algorithmus der Firma HeartFlow® (FFR_{CT} , HeartFlow Inc., Redwood, CA, USA) (65). Dieser wurde erstmalig 2011 im Rahmen von wissenschaftlichen Studien etabliert. Der auf der CFD-Technik basierende Algorithmus wurde in einigen großen multizentrischen Studien bereits erfolgreich zur FFR_{CT} -Bestimmung eingesetzt: DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve, 2011 (67)), DeFacto (Determination of Fractional Flow Reserve by Anatomic Computed Tomographic Angiography, 2012 (68)), NXT (Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: the NXT trial, 2014 (24)) oder Platform (Prospective Longitudinal Trial of FFR_{CT} : Outcome and Resource Impacts, 2015 (39)).

Des Weiteren wurde 2014 ein CFD-basierter Algorithmus der Firma Siemens Healthineers eingeführt ($cFFR_{CFD}$; Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland). Dieser ist bis dato jedoch nur für wissenschaftliche Zwecke anwendbar. Dieser Algorithmus nutzt eine hybridisierende Integration von Algorithmusordnungen niedrigerer Ordnung für eine schnelle Flussberechnung. Hierdurch kann die benötigte Rechenkapazität deutlich reduziert werden, was ebenfalls in einer verkürzten Berechnungsdauer resultiert und die Anwendung „on-site“ an Standarddesktopcomputern ermöglicht (38, 69, 70).

Als Erweiterung der CFD-basierten Methode wurde 2016 ein Algorithmus basieren auf künstlicher Intelligenz („machine learning“, ML) eingeführt ($cFFR_{ML}$; Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland). Erste Studienergebnisse zeigten hier eine

gute Übereinstimmung der diagnostischen Genauigkeit zum vorherigen cFFR_{CFD}-Algorithmus (71, 72).

Hinsichtlich der klinischen Evidenz konnte, wie bereits oben erwähnt, die gute diagnostische Genauigkeit des FFR_{CT} Algorithmus (HeartFlow®) zur Detektion hämodynamisch relevanter Stenosen im Vergleich zum invasiven Goldstandard nachgewiesen werden. Kumulativ zeigten sich in den Studien Sensitivitäten und Spezifitäten zwischen 84%-88% und 82%-86%. Somit konnte eine signifikant bessere diagnostische Genauigkeit erzielt werden gegenüber einer reinen anatomischen Stenosegraduierung per cCTA (73-75). In einer Meta-Analyse von Gonzalez et al. konnte belegt werden, dass die Methode der FFR_{CT} im Vergleich zur cCTA diagnostisch präzisere Vorhersagen über das Vorliegen einer hämodynamisch relevanten Stenose trifft. Die diagnostische Genauigkeit der cCTA konnte durch die Ergänzung der CT-FFR im Gegensatz zur alleinigen anatomischen Evaluation in der cCTA signifikant verbessert werden (76, 77).

	DISCOVER-FLOW Studie (Koo et al. [67])	DeFACTO Studie (Nakazato et al. [74])	NXT Studie (Nørgaard et al.[14])	PLATFORM Studie (Douglas et al. [52])	Renker et al. (38)	Coenen et al. (70)
Jahr	2011	2012	2014	2015	2014	2015
CT-System	64- oder 256-Zeilen-CT	Mind. 64-Zeilen-CT	Mind. 64-Zeilen-CT	Mind. 64-Zeilen-Single-/ DS- CT	64- oder 128-Zeilen-DS-CT	64- oder 128-Zeilen-DS-CT
CT-FFR-Software	FFR _{CT} (HeartFlow Inc., Redwood, CA, USA) V1.2	FFR _{CT} (HeartFlow Inc., Redwood, CA, USA) V1.2	FFR _{CT} (HeartFlow Inc., Redwood, CA, USA) V1.4	FFR _{CT} (HeartFlow Inc., Redwood, CA, USA) V1.4	cFFR (Siemens Healthcare, Forchheim, Germany)	cFFR (Siemens Healthcare, Forchheim, Germany)
Ergebnisse Sensitivität/ Spezifität/ PPW/ NPW (%) *	93/82/85/91 (%) ROC-Kurve: deutl. Überlegenheit CT-FFR vs. cCTA alleine: 0,9 vs. 0,75 (p=0.001)	90/54/67/84 (%) ROC-Kurve: CT-FFR vs. cCTA alleine: 0,81 vs. 0,68 (p<0.001)	86/79/65/93 (%) ROC-Kurve: Diagnost. Genauigkeit CT-FFR vs. cCTA alleine: 0,9 vs. 0,81 (p<0.001) **	Reduktion der Koronarangiographien, Anstieg der Lebensqualität, Anstieg der Kosten (USA)	94/84/71/90 (%) Mittlere Berechnungsdauer für CT-FFR: 37,5 min	88/65/65/88(%)

• für den Nachweis hämodynamisch relevanter Koronarstenosen mittels CT-FFR im Vergleich zur invasiven FFR. PPW = Positiver prädiktiver Wert, NPW = Negativer prädiktiver Wert

** Besonders beachtenswert ist, dass hier 93% der Koronarstenosen der untersuchten Patienten einen intermediären Schweregrad (30-70%) aufwiesen und damit die hämodynamische Relevanz besonders schwierig in der cCTA sowie in der Koronarangiographie zu beurteilen ist.

Tabelle 1: Übersicht über die diagnostische Genauigkeit verschiedener CT-FFR Algorithmen.

Die PLATFORM-Studie unterschied sich von den bisherigen Studien hinsichtlich ihrer Zielsetzung, da sie nicht als Validierungsstudie angelegt war. Sie war die erste Studie, welche die Anwendung des FFR_{CT}-Algorithmus in Bezug auf den ökonomischen Outcome, die Lebensqualität und das Auftreten unerwünschter klinischer Ereignisse untersuchte (78, 79).

Hierzu wurde das Studienkollektiv einem invasiven und einem nicht-invasiven Studienarm zugeteilt und in der prospektiven Kohortenstudie über einen Zeitraum von einem Jahr nachbeobachtet. Im Studienarm der nicht-invasiven Diagnostik mittels FFR_{CT} Berechnung ergab sich eine Reduktion der rein diagnostischen ICA verglichen zu der Gruppe mit primär invasiver Diagnostik (79). Nachfolgende Sub-Analysen ergaben zudem, dass es innerhalb des nicht-invasiven Studienarms zu einem Anstieg der Lebensqualität sowie der Kosten kam, im Gegensatz zur standardisierten nicht-invasiven klinischen Diagnostik. Hingegen kam es bei der Patientengruppe im invasiven Studienarm zu einer deutlichen Reduktion der Kosten von 32% (ohne signifikanten Unterschied in puncto Lebensqualität) bei vorgeschalteter cCTA inklusive FFR_{CT} -Berechnung im Vergleich zu einer primär invasiven Diagnostik (78). Da die Kostenanalysen sich jedoch rein auf Vergütung medizinischer Leistungen durch das US-amerikanische Versicherungssystem stützen, ergibt sich keine direkte Übertragbarkeit auf andere Länder, z.B. Deutschland (80).

Hervorzuheben ist außerdem, dass sich in einer weiteren Sub-Studie abzeichnete, dass die Eingliederung der FFR_{CT} zu einer Änderung der Behandlungsstrategie in 36% der Patienten führte und die hämodynamische Evaluation mittels FFR_{CT} zu einer Reduktion der diagnostischen ICA von 61% kam (78). Das konnte nochmals in der multizentrischen FFR_{CT} -RIPCORDER-Studie von Curzen et al. gezeigt werden. Diese zeigte, dass es durch die klinische diagnostische Anwendung der FFR_{CT} zu einer signifikanten Reduktion der ICA kam (37). Hinsichtlich des Auftretens von MACE zeigte sich mit der Therapiestrategie, die FFR_{CT} -basiert getroffen wurde, im anschließenden Beobachtungsintervall von 12 Monaten keine signifikanten Unterschiede. Daten des ADVANCE FFR_{CT} Registers (Assessing Diagnostic Value of Non-invasive FFR_{CT} in Coronary Care) konnten ebenfalls in einem Follow-up von einem Jahr niedrige Ereignisraten in Patienten mit negativer FFR_{CT} aufzeigen, des Weiteren weniger Revaskularisationen gegenüber Patienten mit positiver FFR_{CT} (81).

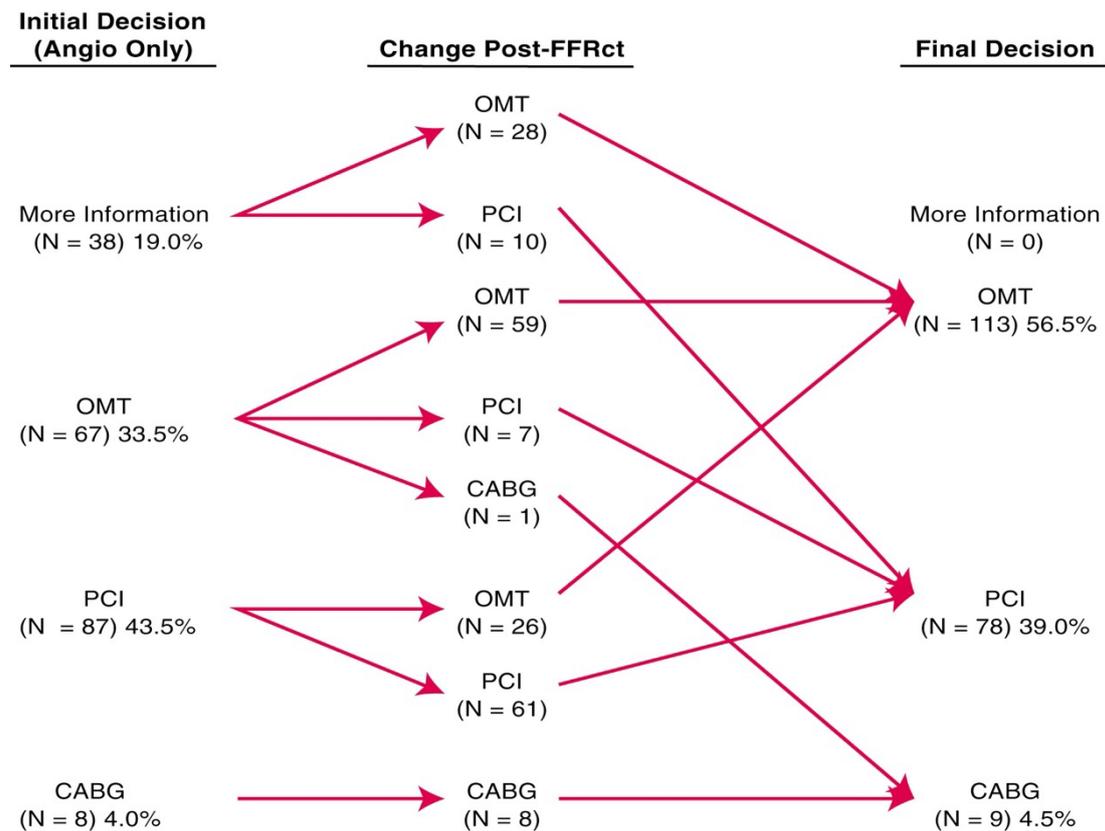


Abbildung 2: Einfluss der FFR_{CT} auf die therapeutische Entscheidung in der FFR_{CT}-RIPCARD-Studie (37).

Auch zu dem cFFR-Algorithmus von Siemens Healthineers wurden bereits zahlreiche retrospektive Studien publiziert (66, 69, 72, 82-84). Diese Studien konnten analog zum Algorithmus der Firma HeartFlow® eine relevante Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit gegenüber der cCTA hinsichtlich der Prädiktion hämodynamisch relevanter Stenosen aufzeigen. Darüber hinaus zeigte der Siemens Algorithmus prädiktiven Wert für die Vorhersage unerwünschter kardialer Ereignisse.

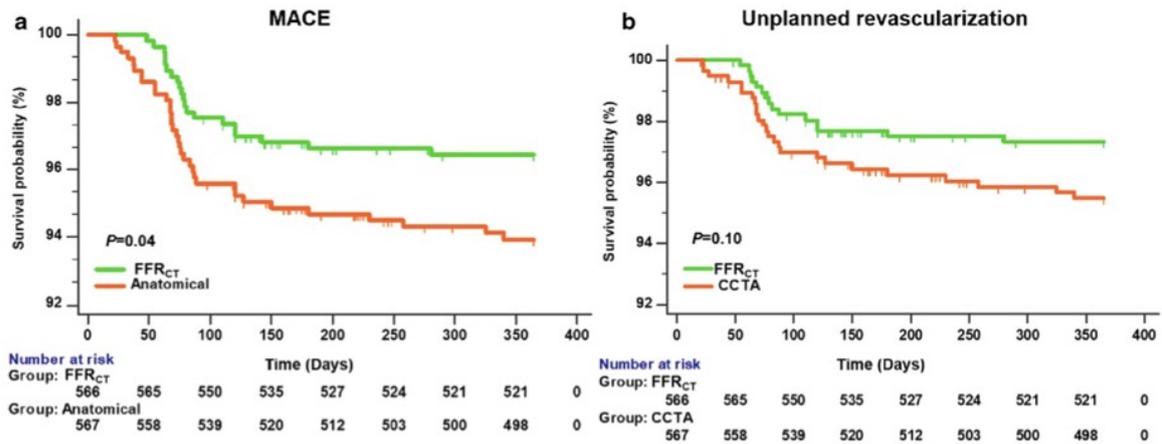


Abbildung 3: Einfluss der FFR_{CT} auf das kardiovaskuläre Outcome und ungeplante Myokardrevaskularisation (84).

Der große Vorteil des Siemens Algorithmus ist die verkürzte Berechnungsdauer aufgrund der hybridisierenden Integration von Algorithmusordnungen niedrigerer Ordnung für eine schnelle Flussberechnung. So konnte eine mittlere Berechnungsdauer auf eine Zeit von 37,5 min (von zuvor bis zu 4 Stunden) verkürzt werden (44).

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Methode der CT-FFR eine vielversprechende diagnostische Modalität zur nicht-invasiven Identifizierung von hämodynamisch relevanten Koronarstenosen ist. Die Daten aktueller Studien zeigen das Potential dieser Softwaretechnik in der Evaluation der hämodynamischen Signifikanz von Stenosen der Koronargefäße. Insbesondere der Einsatz von künstlicher Intelligenz könnte hier für eine weitere Verbesserung der Applikationen führen.

2 Fragestellung

Die Berechnung der nicht-invasiven CT-FFR anhand von Standard-cCTA-Datensätzen erweist sich als vielversprechende diagnostische Modalität zur Detektion einer hämodynamisch relevanten KHK im Vergleich zum invasiven Standard der FFR-Messung wie im vorangegangenen Abschnitt dargestellt wurde. Insbesondere die intrahospitale Anwendung „on-site“ mit kurzer Berechnungsdauer stellt eine attraktive Möglichkeit zur klinischen Implementierung derartiger Applikationen dar. Neben den CFD-basierten Algorithmen sind hier vor allem Algorithmen basierend auf künstlicher Intelligenz von großem Interesse. Die Einführung eines solchen Algorithmus mit dem cFFR_{ML} Prototypen schafft Möglichkeiten für eine breite klinische Anwendung. Die Etablierung und Validität dieses Algorithmus ist jedoch bisher nur unzureichend gegenüber dem CFD-Algorithmus evaluiert.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden daher beide technischen Ansätze für die CT-FFR-Bestimmung (cFFR_{CFD} vs. cFFR_{ML}) gegenüber dem Goldstandard der invasiven FFR und der quantitativen Koronarangiographie (QCA) verglichen und die diagnostische Genauigkeit zur Detektion einer hämodynamischen Relevanz der zugrundeliegenden Koronarstenosen untersucht und berechnet.

3 Material und Methoden

Es handelt sich um eine retrospektive monozentrische Studie, welche durch die lokale Ethikkommission geprüft und genehmigt wurde (Ethikvotumnummer: Pro00081880). Die Durchführung der Studie erfolgte gemäß Übereinstimmung mit dem Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA) von 1996 und der Deklaration von Helsinki.

3.1 Studienpopulation

In dieser retrospektiven monozentrischen Studie wurden Daten von 166 Patienten analysiert, welche im Zeitraum von September 2010 bis August 2017 eine cCTA gefolgt von einer ICA mit invasiver Messung der FFR und QCA zur diagnostischen Abklärung einer KHK erhielten. Darüber hinaus wurden die Baseline-Charakteristika wie kardiovaskuläre Risikofaktoren (Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus und positive Familienanamnese) aus den Patientendaten zur Risikostratifizierung erfasst. Patienten mit akutem Koronarsyndrom und Patienten mit vorheriger Koronarintervention mit Stentimplantation oder Zustand nach aortokoronarer Bypass-Operation wurden ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien umfassten eine stark eingeschränkte linksventrikuläre Funktion (bei einer Ejektionsfraktion $\leq 30\%$) und das Vorliegen einer Bifurkationsstenose. Darüber hinaus wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen die cCTA aufgrund einer unzureichenden Bildqualität nicht ausgewertet werden konnte.

3.2 Protokoll und Auswertung der cCTA

Für die Bildakquisition wurden DSCT-Systeme der ersten, zweiten oder dritten Generation verwendet. Das erste Patientenkollektiv, bestehend aus 33 Personen (39%), wurde mittels eines 64-Zeilen DSCT gescannt (SOMATOM® Definition, Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland). Die darauffolgenden 25 Patienten (29%) mithilfe eines 128-Zeilen DSCT Scanners (SOMATOM® Definition Flash, Siemens). Die letzten cCTA Untersuchungen der übrigen 27 Patienten (32%) wurden mit einem 192-Zeilen DSCT Scanner (SOMATOM® Force, Siemens) durchgeführt. Alle Patienten unterzogen sich initial einem nicht-contrastmittelverstärkten Kalzium-Scoring Scan mit den nachfolgenden Scanparametern: Kollimation, 32 x 1,2mm;

120kV Röhrenspannung; Röhrenstrom, 75mA; 3-mm Schichtdicke mit 1,5mm Abstufung.

Für die kontrastmittelgestützte cCTA erfolgte bei Patienten, die mit einem DSCT-Scanner erster Generation untersucht wurden, eine retrospektive EKG-synchronisierte Aufnahme mit folgenden Parametern: 100-120kV Röhrenspannung, Röhrenstrom von 350-650mA, 0.28s Gantry-Rotationszeit, 2×32×0.6mm Detektorkollimation. Bei dem DSCT System der zweiten Generation waren die Scanparameter für das prospektiv EKG-getriggerte Protokoll wie folgt: 80-120kV Röhrenspannung, Röhrenstrom von 350-650mA, 0.28s Gantry-Rotationszeit, 2×64×0.6mm Detektorkollimation. Bei dem DSCT System der dritten Generation waren die Scanparameter für das prospektiv EKG-getriggerte Protokoll wie folgt: 70-130kV Röhrenspannung (CARE kV, Siemens), 200-650mAs, 0.25s Gantry-Rotationszeit, 2x192x0.6mm Detektorkollimation. Es erfolgte eine Injektion von 50-80ml Kontrastmittel (Iopromide, Ultravist 370mg/ml, Bayer) mit einer Flussrate von 4-6 ml/sec, gefolgt von einem 30 ml Bolus Kochsalzlösung in eine antekubitale Vene. Die Gabe von Betablocker bzw. Nitroglyzerin zur verbesserten Bildqualität erfolgte nach Ermessen des behandelnden Arztes. Betablocker wurden bei 13 Patienten (15%) zur Herzfrequenzkontrolle verabreicht. Während 36 Patienten (42%) Nitroglycerin sublingual erhielten. Die Bildrekonstruktion mit gewichteter gefilterter Rückprojektion (WFBP) wurde in der Herzphase mit der geringsten Bewegung durchgeführt mit einer zeitlichen Auflösung von 83 oder 75ms, Schichtdicke von 0,75 mm, Rekonstruktionsinkrement von 0,5 mm und einem glatten Faltungskern (B26f).

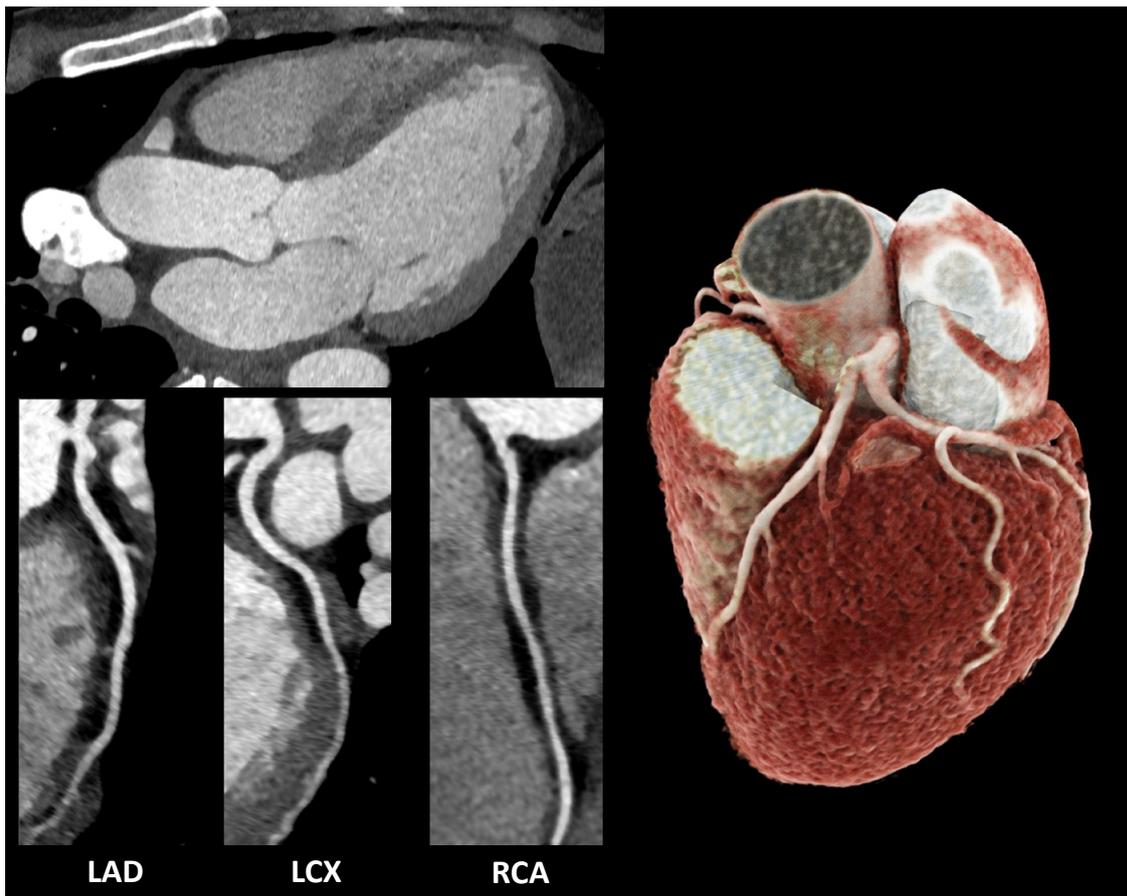


Abbildung 4: Beispiel einer cCTA mit gekrümmt multiplanarer Reformatierung und 3D-Volumendarstellung.

3.3 Auswertung der cCTA-Daten

Die CT-Datensätze wurden mit einer kommerziell erhältlichen Nachbearbeitungssoftware analysiert (Syngovia VA30, Siemens, Forchheim). Zwei unabhängige Untersucher analysierten die Läsionsmerkmale und waren gegenüber den klinischen Daten der Patienten verblindet. Alle diskordanten Fälle wurden im Konsens gelöst.

Für die Quantifizierung der Durchmesser- und Flächenstenosen wurden die durchschnittlichen Durchmesser der gesunden Gefäßabschnitte direkt proximal und distal der Läsion an Punkten gemessen, welche keine atherosklerotische Plaque aufwiesen. Für die CT-Auswertung wurden Transversalschnitte sowie automatisch erzeugte gekrümmte multiplanare Reformatierungen verwendet.

Die Zielläsion, konkordant zur Zielläsion in der ICA, wurde gemäß den aktuellen Leitlinien der „Society of Cardiovascular Computed Tomography“ unter Nutzung des 18-Segment Koronargefäßmodels evaluiert und beurteilt (85). Anhand des 18-Segment-Modells der Koronararterien wurden die Stenosen als leichte Stenose (25-49% Lumenreduktion), mittelschwere Stenose (50-69%), schwere Stenose (70-99%), oder komplett verschlossen eingestuft (85). Eine obstruktive KHK als eine lumenale Stenose $\geq 50\%$ definiert wurde.

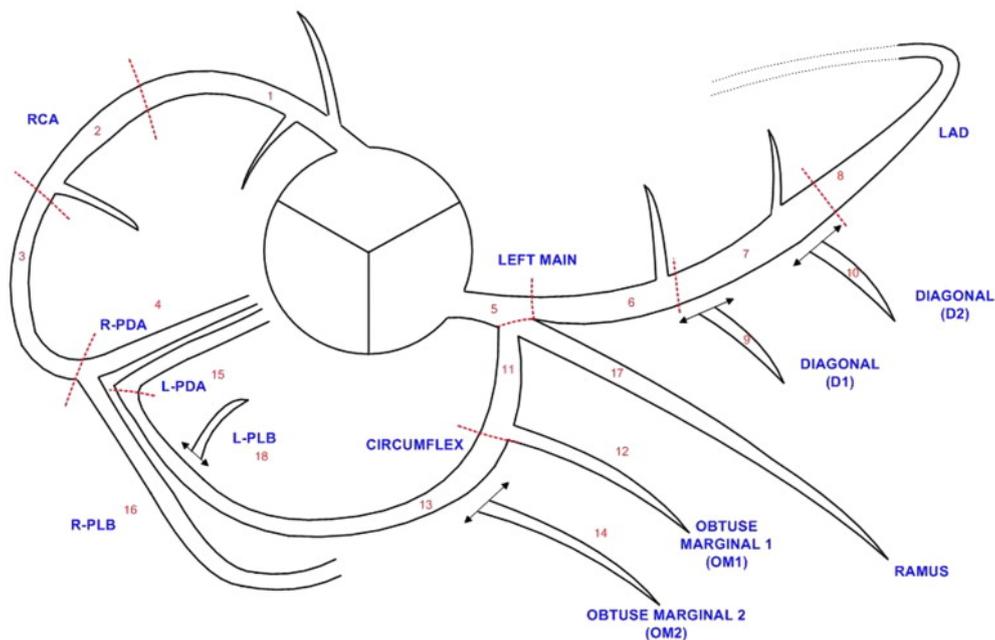


Abbildung 5: Einteilung der Koronarsegmente gemäß Leitlinie der SCCT (85).

3.4 cFFR Kalkulation

Die Berechnung und Kalkulation der cFFR-Analyse erfolgte mit einem Softwareprototypen (Siemens cFFR, Version 2.6, Siemens Healthineers). Die Software ermöglicht die Erstellung eines patientenspezifischen Modells des Koronararterienbaums mit Hilfe eines halbautomatisierten Verfahrens. Die Gefäßkonturen der Koronarien werden hierbei automatisch von der Software extrahiert und dem Anwender vorgeschlagen. Nach Annahme oder Korrektur der vorgeschlagenen Lumenkonturen wird ein dreidimensionales Netz erzeugt, das den Koronararterienbaum darstellt und als Eingabe für den cFFR Algorithmus dient.

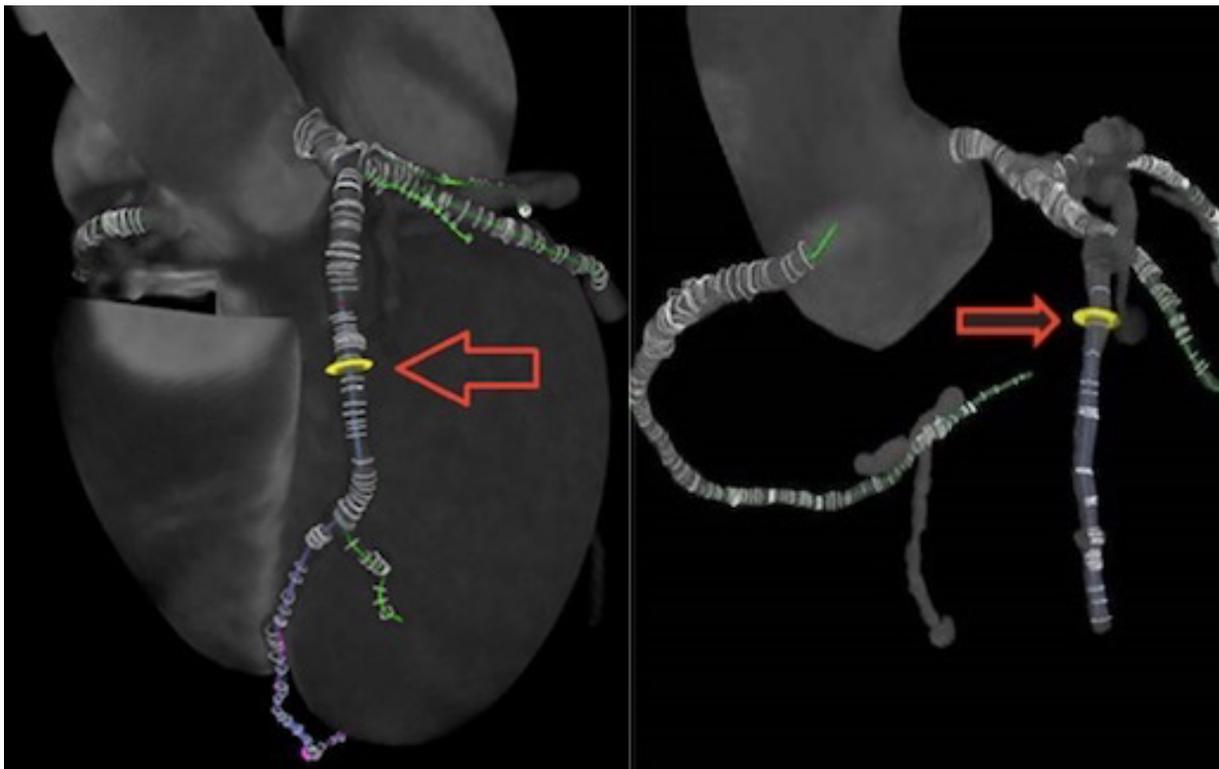


Abbildung 6: Automatische Erfassung der Gefäßkonturen (88).

Für den cFFR Algorithmus wurde eine hybridisierende Integration von Algorithmusordnungen niedrigerer Ordnung für eine schnellere Flussberechnung verwendet (86-88). Zur Berechnung der cFFR mittels CFD wird der Blutfluss während eines simulierten hyperämischen Zustands anhand des geometrischen Koronararterienmodells zusammen mit patientenspezifischen Parametern berechnet. Aus den patientenspezifischen Grenzparametern werden zusammengesetzte Modelle für das Herz und die koronare Mikrozirkulation berechnet. Ein zusammengesetztes Herzmodell (zeitlich variables Elastizitätsmodell) ist an den Eingang der Aorta gekoppelt, um eine Eingangsgrenzbedingung zu liefern. Die Ausgangsgrenzbedingungen werden durch koronare mikrovaskuläre Modelle gestellt, die den Einfluss der Myokardkontraktion auf die Flusswellenform berücksichtigen (89). Das Modell und die Methoden, die für die Anpassung an die individuellen Patientenverhältnisse verwendet wurden, sind ausführlich in Itu et al. beschrieben (90).

Die Grenzbedingungen werden aus den Parametern des Patienten im Ruhezustand ermittelt. Hierzu zählen der systolische und diastolische Blutdruck, die Herzfrequenz

und die Ventrikelmasse. Basierend auf den Navier-Stokes-Gleichungen, physikalischen Gesetzen der Strömungsmechanik, und der Kombination aus den anatomischen und physiologischen Informationen ist die Berechnung von $cFFR_{CFD}$ -Werten möglich (65).

Für jeden beliebigen Punkt innerhalb des Koronarbaums kann der $cFFR_{CFD}$ -Wert durch Berechnung des Verhältnisses zwischen dem durchschnittlichen lokalen Druck über einen Herzzyklus und dem durchschnittlichen Aortendruck ermittelt werden. Daraus ergibt sich ein farbkodiertes, dreidimensionales Modell, welches die Bestimmung des vorherrschenden $cFFR_{CFD}$ -Werts an beliebigen Stellen ermöglicht.

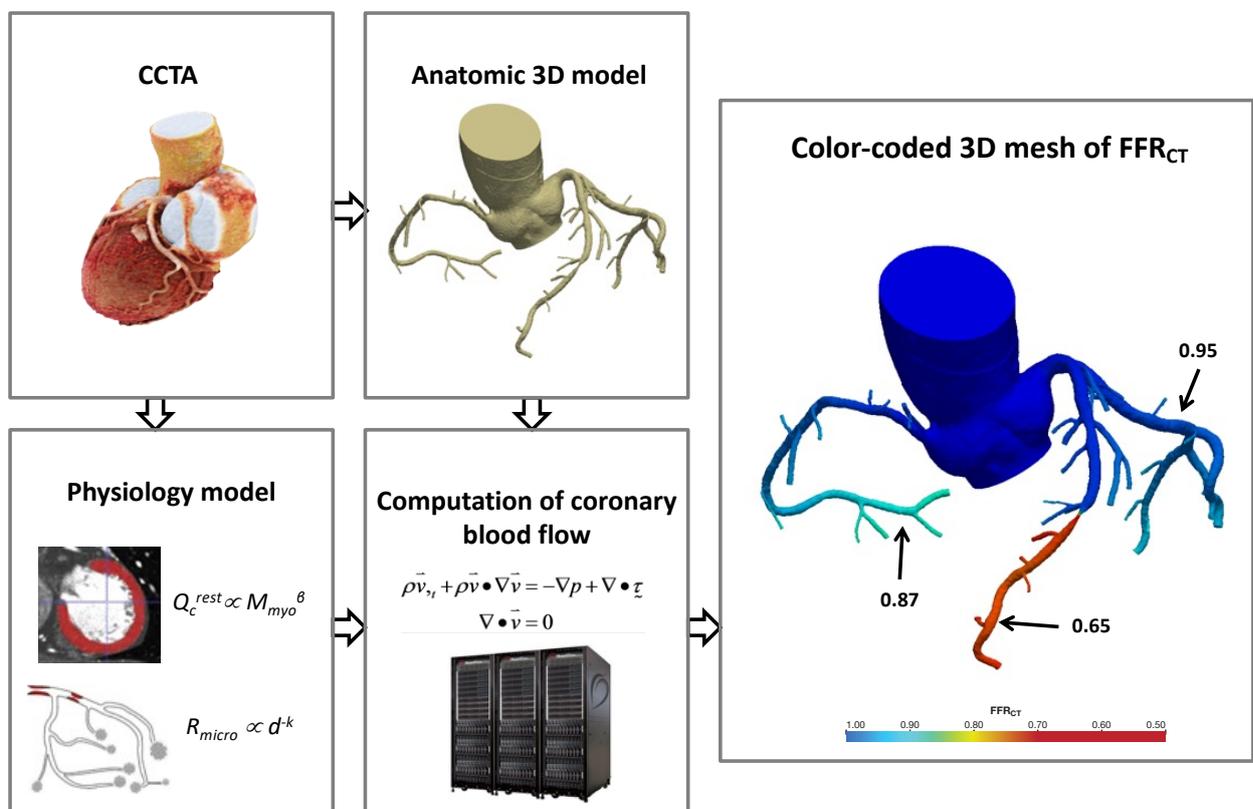


Abbildung 7: Workflow der $cFFR_{CFD}$ Berechnung (88)..

Die $cFFR_{ML}$ -Werte wurden durch einen Algorithmus basierend auf KI (Künstlicher Intelligenz) berechnet, der einen „deep-learning“-Algorithmus verwendet, um die komplexe nicht-lineare Beziehung zwischen den verschiedenen Merkmalen, die aus der Koronarbaumgeometrie entnommen wurden, zu integrieren und den funktionellen Schweregrad der Läsion zu berechnen (91).

Der „deep-learning“-Algorithmus verwendet eine mehrschichtige neuronale Netzwerkarchitektur, die offline trainiert wurde, um die komplexe Beziehung zwischen der Anatomie des Koronarbaums und der entsprechenden Hämodynamik zu lernen. Der Algorithmus wurde anhand einer großen Datenbank aus synthetisch erzeugten Koronaranatomien trainiert, um die anatomischen Variationen und ihre entsprechenden hämodynamischen Bedingungen aus einer CFD-Simulation wiederzugeben. Diese Datenbank wird algorithmisch generiert und umfasst einen synthetischen Datensatz von 12.000 dreidimensionalen Koronarmodellen. Diese 12.000 Modelle repräsentieren Patienten mit verschiedenen Graden von Koronararterienstenosen. Auf der Grundlage geometrischer Informationen wie dem Gefäßradius, dem Grad der Verjüngung und Länge eines Gefäßastes wird eine breite Palette anatomischer Variationen und der entsprechenden Hämodynamik abgedeckt. Die Anzahl und Position von Stenosen an einem Gefäßsegment wurde stichprobenartig ausgewählt und für jede Stenose wurden die folgenden Parameter festgelegt: der maximale Grad der Radiusverkleinerung, die Gesamtlänge, die Lage des Stenosezentrums, die Länge des Stenosebereichs mit dem minimalen Radius und der Gesamtgrad der Verjüngung entlang der Stenose. Bei den Stenosen kann es sich entweder um einzelne oder eine Serie von Stenosen, Mehrgefäßstenosen oder Bifurkationsstenosen handeln.

Für die Trainingsphase des $cFFR_{ML}$ -Algorithmus zur Berechnung der $cFFR_{ML}$ -Werte an allen Stellen des gegebenen koronaren anatomischen Modells wurde o.g. $cFFR_{CFD}$ -Modell verwendet (38, 66, 92). Der Algorithmus für $cFFR_{ML}$ wurde so trainiert, dass er zur Berechnung der CT-FFR Werte die erlernte Beziehung verwendet. Diese basiert auf 28 Eingabemerkmale, wie z.B. die Anatomie eines Gefäßbaumes. Das „deep-learning“-Netzwerk wurde verwendet, um die Interaktionen zwischen allen eingegebenen Merkmalen zu simulieren. Der synthetische Datensatz wurde dazu verwendet, alle 28 Merkmale und alle Interaktionen im neuronalen Netzwerk zu wichten. Der angewandte Algorithmus nutzt „supervised learning“ basierend auf dem Datensatz aus 12.000 verschiedenen synthetischen dreidimensionalen Koronarbaummodellen mit einer Vielzahl an anatomischen Varianten und verschiedenen Graden an Koronarstenosen. Als „ground truth“ dienen hierbei die Ergebnisse der CFD-basierten CT-FFR-Bestimmung.

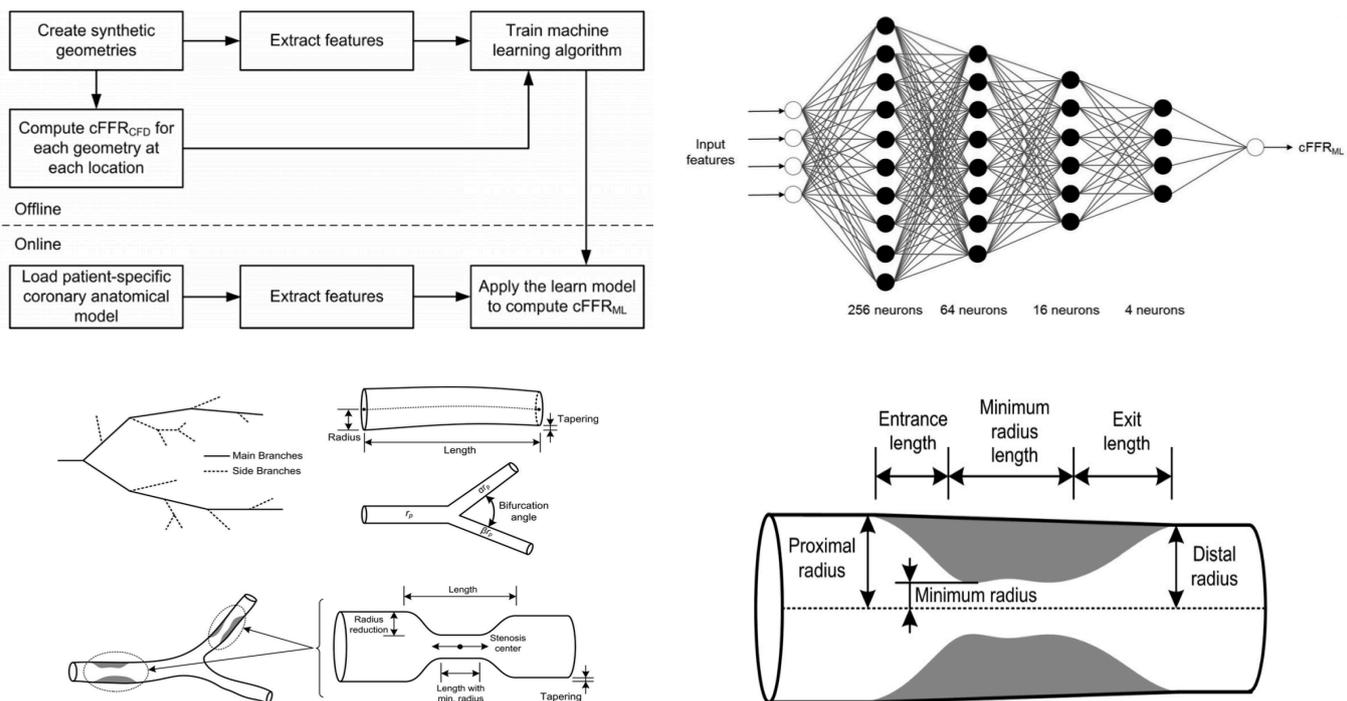


Abbildung 8: Schematische Darstellung der einzelnen Schritte bei der $cFFR_{ML}$ Berechnung (88).

3.5 Invasive Koronarangiographie (ICA)

Die ICA erfolgte gemäß den aktuellen ESC-Leitlinien zur Myokardrevaskularisation durch erfahrene interventionell tätige Kardiologen (24). Als Gefäßzugang diente hierbei die A. radialis oder A. femoralis communis. Hierbei wird in Seldinger-Technik eine 5 oder 6-French Schleuse in das Gefäß eingebracht. Über Standarddiagnostikkatheter wurde zunächst kontrastmittelgestützt in verschiedenen Projektionsebenen die diagnostische Koronarangiographie durchgeführt. Mittels quantitativer Koronarangiographie (QCA) wurde der Stenosegrad einer Läsion bemessen. Die Durchführung der invasiven FFR-Messung erfolgte nach Ermessen des Interventionalisten bei intermediären Stenosen oder bei Läsionen mit Verdacht auf eine relevante Obstruktion. Hierfür wurde ein Druckdraht (Aeris, St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA) verwendet, um die Gradienten in Ruhe und unter hyperämischen Bedingungen unter Verwendung einer kontinuierlichen Infusion von intravenösem Adenosin (140ug/kg/min) zu messen. Ein FFR-Wert von $\leq 0,80$ wurde als diagnostischer Grenzwert für eine läsionsspezifische Myokardischämie festgelegt

(59). Bei Patienten mit zwei oder mehr Läsionen, bei denen eine hämodynamische Relevanz vermutet wurde, wurden FFR-Messungen an jeder der betroffenen Läsionen im Koronarsystem durchgeführt.

3.6 Statistische Analysen

Die statistische Auswertung erfolgte mit MedCalc (MedCalc Software, Version 15, Ostende, Belgien) und SPSS (SPSS Version 21, Chicago, IL, USA).

Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben, wobei die Normalverteilung mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test ermittelt wurde. Kategoriale Variablen wurden als Häufigkeiten und/oder Prozentsätze dargestellt und die statistische Signifikanz mit einem Chi-Quadrat-Test untersucht. Der Vergleich von 2 unabhängigen, metrischen Variablen erfolgte mittels t-Test bei Normalverteilung bzw. mittels Mann-Whitney-U Test bei nicht normal verteilten Daten.

Für die Korrelationsanalyse wurde der Korrelationskoeffizient von Pearson verwendet. Die Bland-Altman-Analyse wurde durchgeführt, indem die Differenz zwischen cFFR- und invasiven FFR-Messungen gegen den Durchschnitt dieser Parameter mit dem entsprechenden systematischen Fehler (D) aufgetragen wurde. Darüber hinaus wurde der Vergleich zwischen den beiden CT-FFR-Algorithmen und der invasiven FFR unter Verwendung des Intraklassenkorrelationskoeffizienten (ICC) bewertet.

Eine Receiver-Operating-Characteristics-Analyse (ROC) mit der korrespondierenden Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) wurde zur Ermittlung der diskriminativen Genauigkeit aller bewerteten Parameter zur Erkennung hämodynamisch signifikanter Stenosen durchgeführt. Die invasive FFR-Messung diente hierbei als Referenzstandard. Die AUCs wurden anhand der Methode von DeLong verglichen (93). Korrespondierende Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert und negativer prädiktiver Wert, abgeleitet aus der ROC-Kurvenanalyse, wurden gemessen und mit einem entsprechenden 95%-Konfidenzintervall (CI) dargestellt. Die Ergebnisse wurden auf der pro-Läsion-Ebene und auf der pro-Patienten-Ebene berechnet. Ein Patient wurde als positiv oder negativ für eine Ischämie eingestuft, wenn der gemessene FFR-Wert eines beliebig ausgewerteten Gefäßes $\leq 0,80$ oder $> 0,80$ war. Die statistische Signifikanz wurde mit einem p -Wert von ≤ 0.05 angegeben.

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

Insgesamt wurden 166 Patienten in die vorliegende retrospektive monozentrische Studie eingeschlossen. 81 Patienten wurden von der nachfolgenden Auswertung ausgeschlossen, da diese die Ausschlusskriterien trafen:

- Patienten mit vorausgegangenem Myokardinfarkt ($n=22$)
- Patienten mit deutlich reduzierter linksventrikulärer Funktion ($n=9$)
- Patienten mit vorheriger Stentimplantation ($n=28$) oder Bypassoperation ($n=14$)
- Patienten, deren cCTA-Bilder nicht der notwendigen diagnostischen Bildqualität entsprachen ($n=8$)

Somit wurden final 85 Patienten in die endgültige Analyse aufgenommen. Ein Flussdiagramm des Studienkollektivs ist in Abbildung 9 dargestellt.

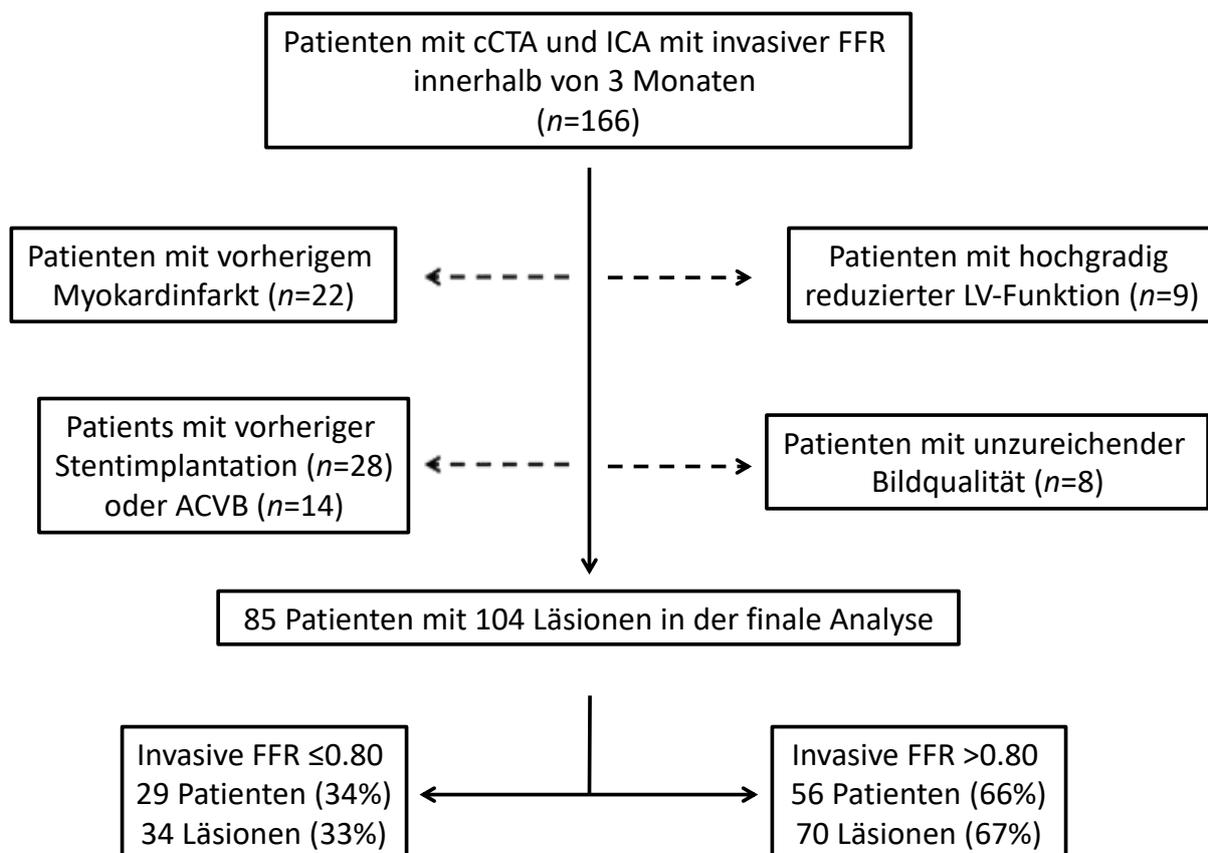


Abbildung 9: Flussdiagramm der ein- und ausgeschlossenen Patienten des Studienkollektivs.

Von den 85 in die Studie eingeschlossenen Patienten waren 53 männlichen Geschlechts und 32 weiblichen Geschlechts. Das mittlere Patientenalter betrug 62 ± 11 Jahre. Der Durchschnittliche BMI lag bei 30 ± 7 . Die detaillierten demographischen Daten und Patientencharakteristika sind in Tabelle 2 dargestellt.

Alter (Jahre)	62±11
Männliches Geschlecht <i>n</i> (%)	53 (62%)
Größe (cm)	172±10
Gewicht (kg)	87±21
Body-mass-index (kg/m^2)	30±7
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	
Arterielle Hypertonie <i>n</i> (%)	52 (61%)
Diabetes mellitus <i>n</i> (%)	26 (31%)
Hypercholesterinämie <i>n</i> (%)	47 (55%)
Nikotinabusus <i>n</i> (%)	16 (19%)
Familiäre Disposition <i>n</i> (%)	27 (32%)

Tabelle 1: Demographische Daten der Studienpopulation (88).

4.2 ICA mit QCA und invasiver FFR-Messung

Von den 104 Läsionen zeigten 80 Gefäße (76%) bei der QCA eine luminale Einengung von $\geq 50\%$. 34 Koronarien (33%) bei 29 Patienten (34%) zeigten eine läsionsspezifische Ischämie ($FFR \leq 0,80$). Die durchschnittlich invasiv gemessene FFR betrug $0,73 \pm 0,08$ für hämodynamisch relevante Stenosen und $0,89 \pm 0,04$ für nicht-signifikante Läsionen.

Quantitative Koronarangiographie (QCA)	
Anzahl der Läsionen <i>n</i>	104
LAD <i>n</i> (%)	72 (69%)
LCX <i>n</i> (%)	17 (16%)
RCA <i>n</i> (%)	15 (14%)
Proximale Läsion <i>n</i> (%)	32 (31%)
Mediale Läsion <i>n</i> (%)	53 (51%)
Distale Läsion <i>n</i> (%)	19 (18%)
Lumeneinengung $\geq 50\%$ <i>n</i> (%)	80 (76%)
FFR ≤ 0.80 <i>n</i> (%)	34 (33%)
Koronare CT Angiographie (cCTA)	
Lumeneinengung $\geq 50\%$ <i>n</i> (%)	87 (83%)
LAD <i>n</i> (%)	61 (70%)
LCX <i>n</i> (%)	15 (17%)
RCA <i>n</i> (%)	11 (13%)
cFFR _{CFD} ≤ 0.80 <i>n</i> (%)	33 (32%)
cFFR _{ML} ≤ 0.80 <i>n</i> (%)	33 (32%)
Agatston Kalzium Score	730 \pm 773
Herzfrequenz (<i>bpm</i>)	70 \pm 13
Dosisflächenprodukt (<i>mGy*cm</i>)	475 \pm 53
Strahlendosis (<i>mSv</i>)	6.5 \pm 0.8

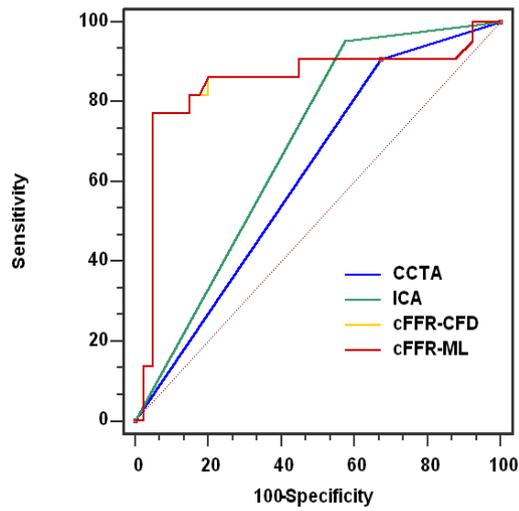
Tabelle 2: Darstellung der prozeduralen Ergebnisse der invasiven quantitativen Koronarangiographie und koronarer CT Angiographie (88).

4.3 cCTA, cFFR_{CFD} und cFFR_{ML} Messungen

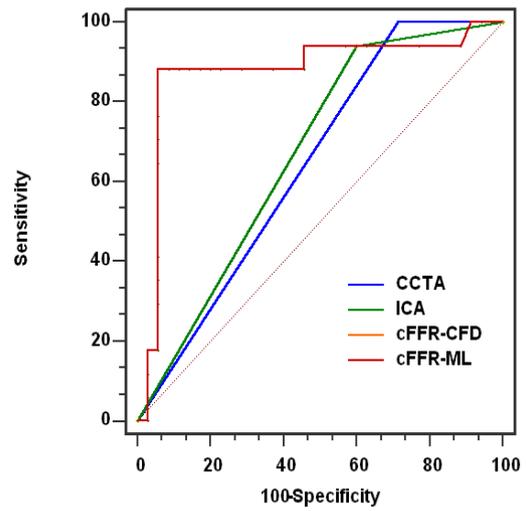
In der Auswertung der CT-Daten zeigten 87 Patienten (83%) eine luminale Gefäßeinengung von $\geq 50\%$. Basierend auf der cFFR_{CFD} Messung wiesen 33 Patienten (32%) eine hämodynamisch relevante Stenose mit einem cFFR Wert $\leq 0,80$ auf. Gleiche Ergebnisse erzielte der cFFR_{ML} Algorithmus.

4.4 Diagnostische Genauigkeit von cCTA, QCA, cFFR_{CFD} und cFFR_{ML} für die Detektion einer läsionsspezifischen Ischämie

Die diskriminative Genauigkeit der untersuchten Variablen für die Vorhersagekraft für eine läsionsspezifische Ischämie erfolgte mittels ROC-Analyse. Hierbei zeigten sowohl cFFR_{ML} (AUC 0,89) als auch cFFR_{CFD} (AUC 0,89) eine signifikante Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit gegenüber der cCTA (AUC 0,61) und QCA (AUC 0,69) auf der pro-Läsions-Ebene ($p < 0,05$ für beide). Ähnliche Ergebnisse konnte auf der pro-Patienten-Ebene gezeigt werden. Hier zeigten beide cFFR-Algorithmen eine AUC von 0,91, welche signifikant höher waren als jene für cCTA (AUC 0,65) und QCA (AUC 0,68, $p < 0,05$ für beide). Der Vergleich der diagnostischen Genauigkeit zwischen beiden cFFR-Algorithmen zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied sowohl auf der pro-Läsions-Ebene ($p = 0,41$) als auch pro-Patienten-Ebene ($p = 0,23$). Die Ergebnisse der ROC-Analyse mit den korrespondierenden AUCs sind in der nachfolgenden Abbildung dargestellt.



CCTA: AUC 0.62 (95%CI 0.49-0.73)
 ICA: AUC 0.69 (95%CI 0.56-0.80)
 cFFR_{CFD}: AUC 0.84 (95%CI 0.73-0.92)
 cFFR_{ML}: AUC 0.85 (95%CI 0.73-0.93)



CCTA: AUC 0.64 (95%CI 0.50-0.77)
 ICA: AUC 0.67 (95%CI 0.53-0.80)
 cFFR_{CFD}: AUC 0.88 (95%CI 0.77-0.96)
 cFFR_{ML}: AUC 0.88 (95%CI 0.77-0.96)

Abbildung 10: Vergleich der AUC der untersuchten Parameter (cCTA, QCA, cFFR_{ML} und cFFR_{CFD}) (88).

Die korrespondierenden Sensitivitäten, Spezifitäten, Positiver prädiktiver Wert (PPW) und Negativer prädiktiver Wert (NPW) sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Pro-Läsions-Ebene (<i>n</i> =104)				
Parameter	cCTA $\geq 50\%$ Stenose	QCA $\geq 50\%$ Stenose	cFFR _{CFD} $\leq 0,80$	cFFR _{ML} $\leq 0,80$
Sensitivität	85% (29/34) [71-93%]	71% (24/34) [62-77%]	79% (27/34) [62-91%]	79% (27/34) [62-92%]
Spezifität	34% (24/70) [22-54%]	78% (35/70) [66-84%]	93% (63/70) [84-98%]	94% (64/70) [86-99%]
PPW	38% (29/76) [28-56%]	49% (24/50) [34-64%]	84 (27/33) [70-93%]	87% (27/33) [72-95%]
NPW	87% (24/28) [63-99%]	91% (35/54) [76-89%]	89% (63/71) [76-96%]	90% (64/71) [83-95%]
Pro-Patienten-Ebene (<i>n</i> =85)				
Parameter	cCTA $\geq 50\%$ Stenose	QCA $\geq 50\%$ Stenose	cFFR _{CFD} ≤ 0.80	cFFR _{ML} ≤ 0.80
Sensitivität	92% (26/29) [81-99%]	75% (22/29) [64-82%]	89% (25/29) [73-98%]	90% (26/29) [73-98%]

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

Tabelle 3: Diagnostische Genauigkeit der untersuchten Parameter (88).

4.5 Methodenvergleich und Korrelationsanalyse

Die korrekte Übereinstimmung der beiden cFFR Algorithmen mit der invasiven FFR als Referenzstandard erfolgte mit der Bland-Altman-Analyse. Darüber hinaus wurde eine Korrelationsanalyse nach Pearson durchgeführt.

Die Bland-Altman-Analyse ergab einen mittleren Differenzwert von 0,002 (Übereinstimmungsgrenzen: -0,14 bis 0,13, D=12%) für cFFR_{ML} und einen mittleren Differenzwert von 0,002 (Übereinstimmungsgrenzen: -0,13 bis 0,13, D=12%) für cFFR_{CFD} (Abbildung11). Für cFFR_{ML} betrug die ICC 0,83 (95% CI 0,74-0,89) und für cFFR_{CFD} ICC 0,83 (95% CI 0,73-0,89).

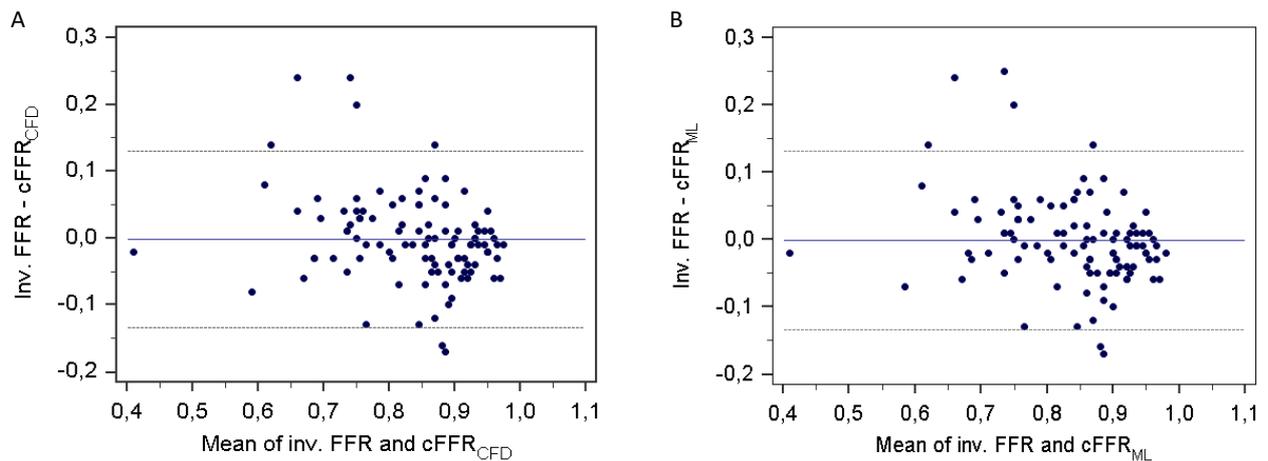


Abbildung 11: Ergebnisse der Bland-Altman-Analyse (A) für $cFFR_{CFD}$ und (B) für $cFFR_{ML}$ (88).

Die Korrelationsanalyse zeigte eine signifikant positive Korrelation für $cFFR_{ML}$ und $cFFR_{CFD}$ mit der invasivem FFR. Die entsprechenden Korrelationskoeffizienten nach Pearson waren wie folgt: $cFFR_{ML}$ $r=0,81$ ($p<0,0001$) und $cFFR_{CFD}$ $r=0,81$ ($p<0,0001$). Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse sind graphisch in der nachfolgenden Abbildung dargestellt.

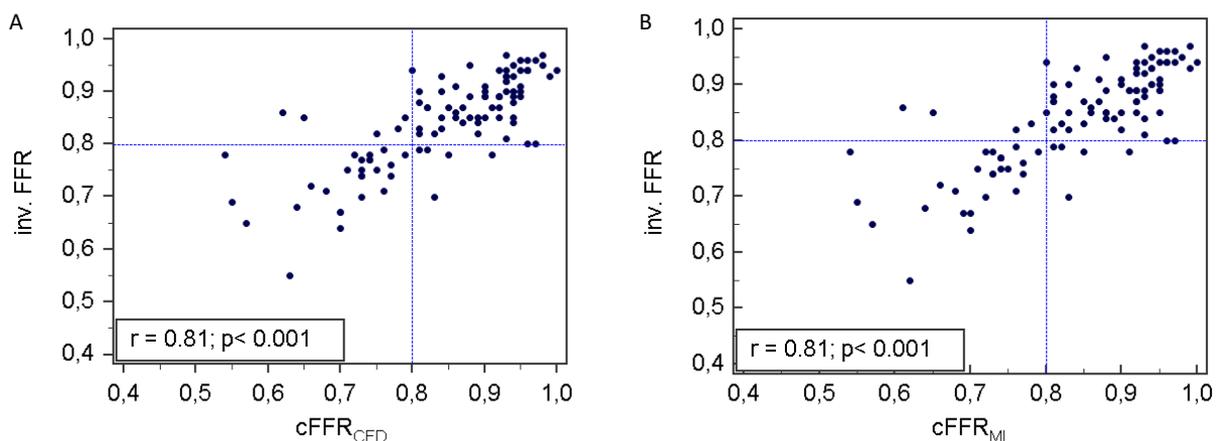


Abbildung 12: Ergebnisse der Person Korrelationsanalyse (A) für $cFFR_{CFD}$ und (B) für $cFFR_{ML}$ (88).

Ein Fallbeispiel für die cFFR Messung mit $cFFR_{CFD}$ und $cFFR_{ML}$ mit der korrespondierenden invasiven FFR-Messung ist in der nachfolgenden Abbildung dargestellt.

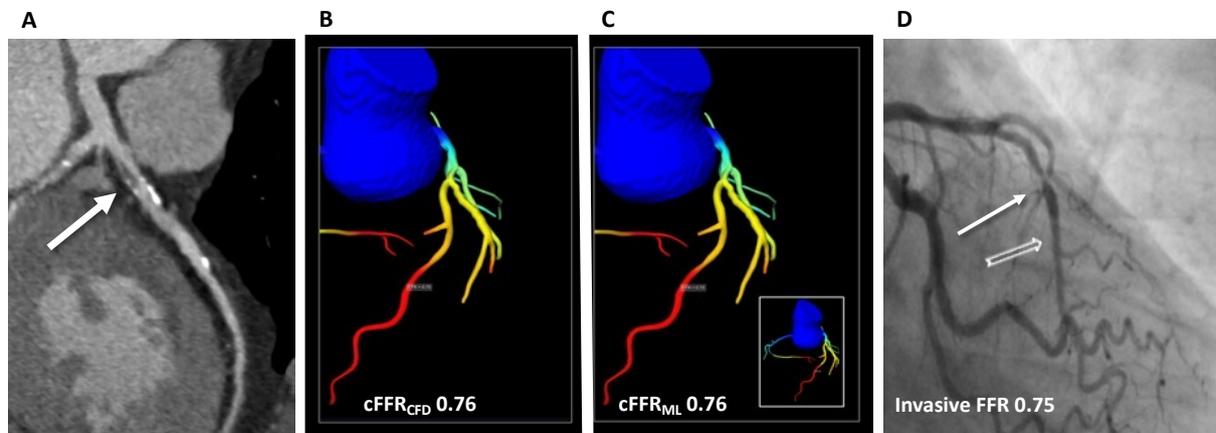


Abbildung 13: Beispiel der CT-FFR Messung mit $cFFR_{ML}$, $cFFR_{CFD}$ und invasiver FFR (88).

Beispiel eines 62-jährigen Patienten mit Brustschmerzen. (A) Die cCTA zeigt eine hochgradige Stenose der medialen LAD. (B+C) Farbkodierte Messung der cFFR per $cFFR_{CFD}$ und $cFFR_{ML}$ zeigt die hämodynamische Relevanz der LAD-Stenose. (D) Die ICA bestätigt angiographisch die hochgradige Stenose der LAD, welche sich in der invasiven FFR-Messung als hämodynamisch relevant darstellt.

4.6 Zeitdauer der Berechnung der cFFR Analyse für $cFFR_{CFD}$ und $cFFR_{ML}$

Die mittlere Dauer für die halbautomatische 3D-Segmentierung der Koronarien, basierend auf den luminalen Konturvorschlägen der Gefäße durch den Segmentierungsalgorithmus, betrug $40,3 \pm 6,8$ Minuten für $cFFR_{CFD}$ und $cFFR_{ML}$. Die Berechnungsdauer der cFFR-Werte basierend auf den segmentierten Koronarien war für beide Algorithmen unterschiedlich. Die mittlere Rechenzeit für $cFFR_{CFD}$ -Werte betrug $3,5 \pm 1,2$ Minuten, was eine mittleren Gesamtdauer von $43,4 \pm 7,1$ Minuten für alle Messungen ergab. Die mittlere Zeit für die $cFFR_{ML}$ -Berechnung war mit $2,3 \pm 0,5$ Sekunden wesentlich kürzer, woraus eine mittlere Gesamtdauer von $40,5 \pm 6,3$ Minuten resultierte, die signifikant kürzer war als die $cFFR_{CFD}$ -Verarbeitungszeit ($p=0,042$).

5 Diskussion

5.1 Studienpopulation

Unsere Studie wies mit insgesamt 166 Patienten nur ein kleines Patientenkollektiv auf. Von der Gesamtanzahl an Probanden mussten im Verlauf noch 81 weitere ausgeschlossen werden, da sie die Ausschlusskriterien trafen. Diese 81 Patienten setzten sich zusammen aus 22 Patienten mit vorherigem Myokardinfarkt, 42 Patienten mit vorheriger Stentimplantation oder Bypassoperation und 8 Patienten ohne ausreichende diagnostische Bildqualität. Somit konnten 85 Patienten mit insgesamt 104 Läsionen in die finale Analyse eingeschlossen werden. Hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren zeigte unser Kollektiv keine wesentlichen Unterschiede zu vorherigen Studien, welche ebenfalls die diagnostische Genauigkeit der cFFR-Algorithmen untersucht haben. Damit bestätigt sich, dass unsere Studienpopulation einem `real-world` Kollektiv entspricht, analog zu vorherigen Studienpopulationen (69, 70, 94). Insgesamt zeigt sich, dass sowohl unsere Studie als auch vorherige Arbeiten relativ kleine Patientenkollektive aufweisen. Hinsichtlich des cFFR_{ML}-Algorithmus wurde bisher nur eine große retrospektive multizentrische Studie publiziert mit einem Gesamtkollektiv von 351 Patienten mit 525 Läsionen (95). Die Ergebnisse dieser Studie werden im nachfolgenden Abschnitt weiter erläutert.

5.2 Diagnostische Genauigkeit von cCTA, QCA, cFFR_{CFD} und cFFR_{ML} für die Detektion einer läsionsspezifischen Ischämie im Vergleich zu bisherigen Studien

Unsere Ergebnisse zeigen, dass der untersuchte cFFR_{ML} Algorithmus als auch der cFFR_{CFD} Algorithmus bei der Erkennung hämodynamisch relevanter Koronarstenosen auf der pro-Läsions-Ebene und auch auf der pro-Patienten-Ebene eine sehr gute Korrelation mit der invasiven FFR zeigen (beide $r=0,81$; $p<0,0001$). Damit stimmen unsere Korrelationsergebnisse sehr gut mit den Ergebnissen der drei vorangegangenen prospektiven multizentrischen Studien (DISCOVER-FLOW (67), DeFACTO (96) und NXT (15) überein, welche mittels FFR_{CT} einen Pearson-Korrelationskoeffizienten von $r=0,68$, $r=0,63$ bzw. $r=0,82$ aufwiesen.

Ähnliche Ergebnisse konnten bezüglich der korrekten Übereinstimmung der beiden cFFR Algorithmen mit der invasiven FFR als Referenzstandard mittels Bland-Altman-Analyse dargestellt werden. Hier zeigte sich ein mittlerer Differenzwert von 0,002 (Übereinstimmungsgrenzen: -0,14 bis 0,13, D=12%) für cFFR_{ML} und ein mittlerer Differenzwert von 0,002 (Übereinstimmungsgrenzen: -0,13 bis 0,13, D=12%) für cFFR_{CFD}. Ähnliche Ergebnisse konnten in den o.g. Multicenterstudien gezeigt werden mit mittleren Differenzwerten zwischen 0,003-0,008. Hierbei ist jedoch wichtig zu erwähnen, dass diese Ergebnisse durch den FFR_{CT} Algorithmus berechnet wurden. Wichtiger ist der Vergleich mit weiteren monozentrischen Studien, welche den cFFR_{ML} und den cFFR_{CFD} Algorithmus miteinander verglichen haben. So konnte die Arbeitsgruppen um Coenen und Kruk für die Siemensprototypen eine ähnliche mittlere Differenz nachweisen (0,01-0,003) wie in unserer Studie (72, 92).

Hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit zur Detektion einer hämodynamisch relevanten KHK konnten wir in unseren Ergebnissen eine sehr gute diskriminative Genauigkeit für beide Algorithmen sowohl auf der pro-Läsions-Ebene als auch für die pro-Patienten-Ebene nachweisen (cFFR_{ML} AUC 0,89 und cFFR_{CFD} AUC 0,89). Diese Ergebnisse sind gut vergleichbar mit den Resultaten vorheriger Studien um Coenen et al. und Min et al., welche ebenfalls für den Siemensprototypen eine AUC von 0,83 bzw. 0,81 aufzeigen konnten (68, 92). Legt man den FFR_{CT} Algorithmus zu Grunde, so konnten die großen multizentrischen Studien ähnliche Ergebnisse nachweisen (NXT AUC 0,93 und 0,90; DISCOVER-FLOW AUC 0,91 und 0,90 und DeFACTO AUC 0,79 und AUC 0,81).

Die multizentrische retrospektive MACHINE-Studie (Diagnostic Accuracy of a Machine-Learning Approach to Coronary Computed Tomographic Angiography–Based Fractional Flow Reserve) zeigte analog zu unseren Ergebnissen eine sehr gute diskriminative Genauigkeit mit einer AUC von 0,84 sowohl für die pro-Läsions-Ebene als auch die pro-Patienten-Ebene (95). Damit können unsere Ergebnisse aus einer monozentrischen Studie gut in Einklang mit den bisherigen großen Multicenterstudien gebracht werden.

Wichtig ist zu nennen, dass die alleinige anatomische Stenosegraduierung per cCTA und auch die invasive QCA signifikant der cFFR-Berechnung zur Detektion ischämischer Läsionen unterlegen sind (alle $p < 0,05$). So konnten wir hier eine

diskriminative Genauigkeit für die cCTA und QCA auf der pro-Läsions-Ebene und pro-Patienten-Ebene mit einer AUC von 0,61 und 0,65 (cCTA) und AUC von 0,69 und 0,68 (QCA) nachweisen. Vergleichbare Ergebnisse wurden in den bereits erwähnten Studien anderer Arbeitsgruppen zur cFFR-Berechnung gezeigt, die für die cCTA AUCs zwischen 0,66-0,71 und für die invasive Stenosegraduierung AUCs zwischen 0,68-0,74 nachgewiesen haben (69, 72, 97).

Der Vergleich der diagnostischen Genauigkeit von cFFR_{ML} und cFFR_{CFD} zeigte keinen signifikanten Unterschied auf einer pro-Läsion- und pro-Patienten-Ebene. Dies ist insofern wichtig, als das der ML-Algorithmus weitere technische Optimierungen erlaubt, um eine noch schnellere und genauere cFFR-Berechnung durchführen zu können. Dies spiegelt sich bereits in der relevant kürzeren Berechnungsdauer gegenüber dem cFFR_{CFD} Algorithmus wider ($p=0,042$). Jedoch noch wichtiger ist darzulegen, dass die gesamte Berechnungsdauer - von der Erfassung der Gefäßkonturen bis hin zum fertigen cFFR-Wert - durch die Möglichkeit der intrahospitalen „on-site“ Berechnung signifikant kürzer geworden ist (ca. 40-45 Minuten) gegenüber bisherigen CFD-basierten Algorithmen, welche im Schnitt ein bis vier Stunden für die „off-site“ Analyse benötigen. Dies ermöglicht eine ubiquitäre Verfügbarkeit des cFFR_{ML} Algorithmus mit klinischer Integration zur zeitnahen patientenzentrierten Versorgung.

5.3 Limitationen

Einige Limitationen unserer Studie sollten in die Beurteilung der Ergebnisse berücksichtigt werden. Wir haben eine retrospektive monozentrische Studie durchgeführt. Hierdurch konnte lediglich eine relativ kleine Anzahl an Patienten eingeschlossen werden, weshalb größere, prospektive Studien notwendig sind, um unsere Ergebnisse zu verifizieren. Darüber hinaus wurden nur Patienten mit mindestens einer invasiv quantifizierten Stenose eingeschlossen. Dies führte zu einer ungewöhnlich hohen Prävalenz der KHK in unserer Studienpopulation.

In einer Studienpopulation mit einer hohen KHK-Prävalenz sind eine angemessene Bildqualität und eine genaue Abgrenzung des Gefäßlumens von entscheidender Bedeutung zur Güte der cFFR Berechnungen. Daher wurden Datensätze, die keine ausreichende diagnostische Bildqualität aufwiesen und somit eine schlüssige cCTA-

Interpretation erschweren, aus dieser Untersuchung ausgeschlossen. Computergestützte FFR-Messungen erfordern für zuverlässige cFFR-Werte ein relativ normales Verhältnis von Myokardmasse zu dem hämodynamischen Status des Patienten. Aus diesem Grund wurden Patienten mit vorherigem Myokardinfarkt, Koronarintervention und stark reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion ausgeschlossen. Allerdings könnten die Schwankungen des hämodynamischen Zustands und der myokardialen Masse der eingeschlossenen Patienten die computergestützte FFR-Messung beeinflusst haben. Größere Studien sind notwendig, um unsere Ergebnisse zu validieren und repräsentativere Ergebnisse zu liefern.

6 Zusammenfassung und klinischer Ausblick in Bezug auf die Patientenversorgung

Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass die CT-basierte Messung der fraktionellen Flussreserve (CT-FFR) anhand von normalen Datensätzen aus der koronaren CT-Angiographie (cCTA) mit sehr guter diagnostischer Genauigkeit gegenüber dem invasiven Referenzstandard möglich ist. Des Weiteren kann künstliche Intelligenz in Form von maschinellem Lernen (ML, machine learning) mit gleicher Wertigkeit die CT-FFR Werte ermitteln (cFFR_{ML}) wie bisherige Algorithmen, welche auf Berechnungen der numerischen Strömungsmechanik basieren (cFFR_{CFD}). Beide Algorithmen sind in ihrer diagnostischen Genauigkeit der cCTA als auch der invasiven Bemessung des Stenosegrades per quantitativer Koronarangiographie (QCA) signifikant überlegen. Der cFFR_{ML} Algorithmus ermöglicht durch die intrahospitale Anwendung „on-site“ ein klinisch integriertes und zeitsparendes Arbeiten. Die Integration der CT-basierten FFR-Berechnung hat bereits Eingang in die Empfehlung der entsprechenden Fachgesellschaften zur verbesserten klinischen Entscheidungsfindung und Therapieplanung bei der Behandlung der koronaren Herzerkrankung (KHK) gefunden (98). Aufgrund der Limitationen der CT-FFR Berechnung bei Patienten mit bekannter KHK und stattgehabter Stentimplantation oder vorheriger Bypassoperation, sollte die Indikationsstellung streng unter Berücksichtigung der Patientencharakteristika gestellt werden. Wie einige bisherige Studien bereits aufgezeigt haben, kann die CT-FFR bei der Vorhersage des kardiovaskulären Outcomes aber auch zur optimalen

Therapieentscheidung beitragen. Zukünftige Studien werden den ökonomischen Stellenwert sowie die verbesserte klinische Integration in Behandlungspfade weiter untersuchen.

7 Literaturverzeichnis

1. Herold G, Mitarbeiter. Innere Medizin. Köln G. Herold; 2017. p. 237.
2. Herz-Kreislauf-Erkrankungen verursachen die höchsten Kosten Destatis: Statistisches Bundesamt; 2017 [Available from: https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2017/09/PD17_347_236.html].
3. Deutschland SB. Sterbefälle für die 10 häufigsten Todesursachen (ab 1998) Wiesbaden2015 [Available from: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=80358940&nummer=516&p_sprache=D&p_indsp=4065&p_aid=92389459].
4. Die 10 häufigsten Todesursachen: Sterbefälle insgesamt nach der ICD-10 im Jahr 2015: Statistisches Bundesamt Deutschland; 2015 [Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/HaeufigsteTodesursachen.html>].
5. Kirchberger I, Heier M, Kuch B, Wende R, Meisinger C. Sex Differences in Patient-Reported Symptoms Associated With Myocardial Infarction (from the Population-Based MONICA/KORA Myocardial Infarction Registry). *The American Journal of Cardiology*. 2011;107(11):1585-9.
6. Herold G, Mitarbeiter. Innere Medizin. Köln 2017. p. 239.
7. Achenbach S. Management der chronisch stabilen koronaren Herzkrankheit. *Herz*. 2015;40(4):645-56.
8. 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.
9. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2017;39(2):119-77.
10. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in

patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2020;42(14):1289-367.

11. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, Leschka S, Desbiolles L, Nieman K, et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1316-30.
12. Juarez-Orozco LE, Saraste A, Capodanno D, Prescott E, Ballo H, Bax JJ, et al. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(11):1198-207.
13. Takx RA, Blomberg BA, El Aidi H, Habets J, de Jong PA, Nagel E, et al. Diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion imaging compared to invasive coronary angiography with fractional flow reserve meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(1).
14. Lehmkuhl L, Krieghoff C, Gutberlet M. Neue Möglichkeiten der I schämiediagnostik: CT-FFR und CT-Perfusion. *Radiologie Up2date*. 2017;17:307-20.
15. Nørgaard BL, Leipsic J, Gaur S, Seneviratne S, Ko BS, Ito H, et al. Diagnostic Performance of Noninvasive Fractional Flow Reserve Derived From Coronary Computed Tomography Angiography in Suspected Coronary Artery Disease: The NXT Trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps). *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(12):1145-55.
16. Renker M, Schoepf UJ, Becher T, Krampulz N, Kim W, Rolf A, et al. Computed tomography in patients with chronic stable angina : Fractional flow reserve measurement. *Herz*. 2017;42(1):51-7.
17. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, Saraste A, Kolh P, Rutjes AWS, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J*. 2018;39(35):3322-30.
18. Desai RR, Jha S. Diagnostic Performance of Cardiac Stress Perfusion MRI in the Detection of Coronary Artery Disease Using Fractional Flow Reserve as the Reference Standard: A Meta-Analysis. *American Journal of Roentgenology*. 2013;201(2):W245-W52.

19. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, Brown JM, Nixon J, Everett CC, et al. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lancet*. 2012;379(9814):453-60.
20. Ebersberger U, Makowski MR, Schoepf UJ, Platz U, Schmidler F, Rose J, et al. Magnetic resonance myocardial perfusion imaging at 3.0 Tesla for the identification of myocardial ischaemia: comparison with coronary catheter angiography and fractional flow reserve measurements. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2013;14(12):1174-80.
21. Gutberlet M, Kriehoff C, Gohmann R, Lücke C. Die neuen 2019er-ESC-Leitlinien zur Diagnose und Management des chronischen Koronarsyndroms (CCS): Was ändert sich für die Bildgebung? *Radiologie up2date*. 2019;19(04):391-402.
22. Ebersberger U, Schoepf UJ, Hoffmann E, Leber WA. Aktueller Stellenwert von CT und MRT in der Koronardiagnostik. *Der Kardiologe*. 2012;6(2):163-75.
23. Maroules CD, Rajiah P, Bhasin M, Abbara S. Current Evidence in Cardiothoracic Imaging: Growing Evidence for Coronary Computed Tomography Angiography as a First-line Test in Stable Chest Pain. *J Thorac Imaging*. 2019;34(1):4-11.
24. Schoepf UJ, Zwerner PL, Savino G, Herzog C, Kerl JM, Costello P. Coronary CT angiography. *Radiology*. 2007;244(1):48-63.
25. Alkadhi H, Leschka S, Stolzmann P, Flohr T. *Praxisbuch Herz-CT*. Berlin: Springer; 2013.
26. Silber S, Richartz BM. [Evidence-based application of cardiac magnetic resonance and cardiac computed tomography for primary diagnosis of stable coronary artery disease with special attention to disease management programs and the German National Medical Care Guidelines]. *Herz*. 2007;32(2):139-58.
27. Yin WH, Lu B, Li N, Han L, Hou ZH, Wu RZ, et al. Iterative reconstruction to preserve image quality and diagnostic accuracy at reduced radiation dose in coronary CT angiography: an intraindividual comparison. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(12):1239-49.
28. Schuhbaeck A, Achenbach S, Layritz C, Eisentopf J, Hecker F, Pflederer T, et al. Image quality of ultra-low radiation exposure coronary CT angiography with an effective dose <0.1 mSv using high-pitch spiral acquisition and raw data-

- based iterative reconstruction. *Eur Radiol.* 2013;23(3):597-606.
29. Meyer M, Henzler T. Stellenwert der Herz-CT in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung. *Der Radiologe.* 2017;57(7):577-90.
 30. Meyer M, Haubenreisser H, Schoepf UJ, Vliegenthart R, Leidecker C, Allmendinger T, et al. 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(2):373-82.
 31. Leschka S, Scheffel H, Desbiolles L, Plass A, Gaemperli O, Valenta I, et al. Image quality and reconstruction intervals of dual-source CT coronary angiography: recommendations for ECG-pulsing windowing. *Invest Radiol.* 2007;42(8):543-9.
 32. Matt D, Scheffel H, Leschka S, Flohr TG, Marincek B, Kaufmann PA, et al. Dual-source CT coronary angiography: image quality, mean heart rate, and heart rate variability. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;189(3):567-73.
 33. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *Journal of the American College of Cardiology.* 1990;15(4):827-32.
 34. Greif M, von Ziegler F, Bamberg F, Tittus J, Schwarz F, D'Anastasi M, et al. CT stress perfusion imaging for detection of haemodynamically relevant coronary stenosis as defined by FFR. *Heart.* 2013;99(14):1004-11.
 35. Thiele H, Dörr R, Gutberlet M. Diagnostik der koronaren Herzkrankheit. *Herz.* 2012;37(8):887-902.
 36. Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JM, Mark D, Min J, O'Gara P, et al. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 appropriate use criteria for cardiac computed tomography. A report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the American Society of Nuclear Cardiology, the North American Society for Cardiovascular Imaging, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(22):1864-94.
 37. Cury RC, Abbara S, Achenbach S, Agatston A, Berman DS, Budoff MJ, et al. CAD-RADS(TM) Coronary Artery Disease - Reporting and Data System. An

- expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), the American College of Radiology (ACR) and the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). Endorsed by the American College of Cardiology. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2016;10(4):269-81.
38. Renker M, Schoepf UJ, Wang R, Meinel FG, Rier JD, Bayer RR, et al. Comparison of Diagnostic Value of a Novel Noninvasive Coronary Computed Tomography Angiography Method Versus Standard Coronary Angiography for Assessing Fractional Flow Reserve. *The American Journal of Cardiology.* 2014;114(9):1303-8.
 39. Meijboom WB, Meijs MF, Schuijf JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CA, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(25):2135-44.
 40. Patel MR, Dai D, Hernandez AF, Douglas PS, Messenger J, Garratt KN, et al. Prevalence and predictors of nonobstructive coronary artery disease identified with coronary angiography in contemporary clinical practice. *American heart journal.* 2014;167(6):846-52.e2.
 41. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, et al. Low Diagnostic Yield of Elective Coronary Angiography. *New England Journal of Medicine.* 2010;362(10):886-95.
 42. Gutberlet M, Kriehoff C, Gohmann R. Werden die Karten der CT-Koronarangiographie mit der FFRCT neu gemischt? Is FFRCT a game changer in coronary CT angiography? *Herz.* 2020;45.
 43. Wang R, Baumann S, Schoepf UJ, Meinel FG, Rier JD, Morris JZ, et al. Comparison of quantitative stenosis characteristics at routine coronary computed tomography angiography with invasive fractional flow reserve for assessing lesion-specific ischemia. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2015;9(6):546-52.
 44. Baumann S, Wang R, Schoepf UJ, Steinberg DH, Spearman JV, Bayer RR, et al. Coronary CT angiography-derived fractional flow reserve correlated with invasive fractional flow reserve measurements – initial experience with a novel physician-driven algorithm. *European Radiology.* 2015;25(4):1201-7.
 45. Baumann S, Rutsch M, Becher T, Kryeziu P, Haubenreisser H, Vogler N, et al.

- Clinical Impact of Rest Dual-energy Computed Tomography Myocardial Perfusion in Patients with Coronary Artery Disease. *In Vivo*. 2017;31(6):1153-7.
46. Tesche C, De Cecco CN, Caruso D, Baumann S, Renker M, Mangold S, et al. 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(3):199-206.
 47. Goldstein JA, Chinnaiyan KM, Abidov A, Achenbach S, Berman DS, Hayes SW, et al. The CT-STAT (Coronary Computed Tomographic Angiography for Systematic Triage of Acute Chest Pain Patients to Treatment) Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(14):1414-22.
 48. Hamilton-Craig C, Fifoot A, Hansen M, Pincus M, Chan J, Walters DL, et al. Diagnostic performance and cost of CT angiography versus stress ECG — A randomized prospective study of suspected acute coronary syndrome chest pain in the emergency department (CT-COMPARE). *International Journal of Cardiology*. 2014;177(3):867-73.
 49. Litt HI, Gatsonis C, Snyder B, Singh H, Miller CD, Entrikin DW, et al. CT Angiography for Safe Discharge of Patients with Possible Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(15):1393-403.
 50. 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(9985):2383-91.
 51. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. *The Lancet*. 2015;385(9985):2383-91.
 52. Douglas PS, Hoffmann U, Lee KL, Mark DB, Al-Khalidi HR, Anstrom K, et al. PROspective Multicenter Imaging Study for Evaluation of chest pain: Rationale and design of the PROMISE trial. *American Heart Journal*. 2014;167(6):796-803.e1.
 53. Chow BJW, Small G, Yam Y, Chen L, Achenbach S, Al-Mallah M, et al. 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(5):463-72.
54. Tesche C, Plank F, De Cecco CN, Duguay TM, Albrecht MH, Varga-Szemes A, et al. Prognostic implications of coronary CT angiography-derived quantitative markers for the prediction of major adverse cardiac events. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. 2016;10(6):458-65.
 55. Motoyama S, Kondo T, Sarai M, Sugiura A, Harigaya H, Sato T, et al. Multislice Computed Tomographic Characteristics of Coronary Lesions in Acute Coronary Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(4):319-26.
 56. 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: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2020;41(3):407-77.
 57. Saraste A, Barbato E, Capodanno D, Edvardsen T, Prescott E, Achenbach S, et al. Imaging in ESC clinical guidelines: chronic coronary syndromes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(11):1187-97.
 58. De Bruyne B, Pijls NHJ, Kalesan B, Barbato E, Tonino PAL, Piroth Z, et al. Fractional Flow Reserve–Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(11):991-1001.
 59. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van' t Veer M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *The New England journal of medicine*. 2009;360(3):213-24.
 60. Pijls NHJ, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech J-W, van't Veer M, et al. Percutaneous Coronary Intervention of Functionally Nonsignificant Stenosis: 5-Year Follow-Up of the DEFER Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(21):2105-11.
 61. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2018;40(2):87-165.
 62. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous

- Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European Heart Journal*. 2014;35(37):2541-619.
63. Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NHJ, Siebert U, Ikeno F, van 't Veer M, et al. Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(3):213-24.
 64. Kim HJ, Vignon-Clementel IE, Coogan JS, Figueroa CA, Jansen KE, Taylor CA. Patient-Specific Modeling of Blood Flow and Pressure in Human Coronary Arteries. *Annals of Biomedical Engineering*. 2010;38(10):3195-209.
 65. Taylor CA, Fonte TA, Min JK. Computational fluid dynamics applied to cardiac computed tomography for noninvasive quantification of fractional flow reserve: scientific basis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(22):2233-41.
 66. Tesche C, De Cecco CN, Albrecht MH, Duguay TM, Bayer II RR, Litwin SE, et al. Coronary CT Angiography–derived Fractional Flow Reserve. *Radiology*. 2017;285(1):17-33.
 67. Koo B-K, Erglis A, Doh J-H, Daniels DV, Jegere S, Kim H-S, et al. Diagnosis of Ischemia-Causing Coronary Stenoses by Noninvasive Fractional Flow Reserve Computed From Coronary Computed Tomographic Angiograms: Results From the Prospective Multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(19):1989-97.
 68. Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, Berman DS, Koo BK, van Mieghem C, et al. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *Jama*. 2012;308(12):1237-45.
 69. Baumann S, Wang R, Schoepf UJ, Steinberg DH, Spearman JV, Bayer RR, 2nd, et al. Coronary CT angiography-derived fractional flow reserve correlated with invasive fractional flow reserve measurements--initial experience with a novel physician-driven algorithm. *Eur Radiol*. 2015;25(4):1201-7.
 70. Coenen A, Lubbers MM, Kurata A, Kono A, Dedic A, Chelu RG, et al. Fractional flow reserve computed from noninvasive CT angiography data: diagnostic performance of an on-site clinician-operated computational fluid dynamics algorithm. *Radiology*. 2015;274(3):674-83.
 71. Coenen A, Lubbers MM, Kurata A, Kono A, Dedic A, Chelu RG, et al. Coronary CT angiography derived fractional flow reserve: Methodology and evaluation of a point of care algorithm. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2016;10(2):105-13.

72. Kruk M, Wardziak Ł, Demkow M, Pleban W, Pręgowski J, Dzielińska Z, et al. Workstation-Based Calculation of CTA-Based FFR for Intermediate Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(6):690-9.
73. Koo BK, Erglis A, Doh JH, Daniels DV, Jegere S, Kim HS, et al. Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms. Results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(19):1989-97.
74. Nakazato R, Park HB, Berman DS, Gransar H, Koo BK, Erglis A, et al. Noninvasive fractional flow reserve derived from computed tomography angiography for coronary lesions of intermediate stenosis severity: results from the DeFACTO study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(6):881-9.
75. Norgaard BL, Gaur S, Leipsic J, Ito H, Miyoshi T, Park SJ, et al. Influence of Coronary Calcification on the Diagnostic Performance of CT Angiography Derived FFR in Coronary Artery Disease: A Substudy of the NXT Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(9):1045-55.
76. Gonzalez JA, Lipinski MJ, Flors L, Shaw PW, Kramer CM, Salerno M. Meta-Analysis of Diagnostic Performance of Coronary Computed Tomography Angiography, Computed Tomography Perfusion, and Computed Tomography-Fractional Flow Reserve in Functional Myocardial Ischemia Assessment Versus Invasive Fractional Flow Reserve. *The American Journal of Cardiology*. 2015;116(9):1469-78.
77. Cook CM, Petraco R, Shun-Shin MJ, Ahmad Y, Nijjer S, Al-Lamee R, et al. Diagnostic Accuracy of Computed Tomography-Derived Fractional Flow Reserve : A Systematic Review. *JAMA Cardiol*. 2017;2(7):803-10.
78. Hlatky MA, De Bruyne B, Pontone G, Patel MR, Norgaard BL, Byrne RA, et al. Quality-of-Life and Economic Outcomes of Assessing Fractional Flow Reserve With Computed Tomography Angiography: PLATFORM. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(21):2315-23.
79. Douglas PS, Pontone G, De Bruyne B, Patel MR, Norgaard BL, Byrne RA, et al. 1-Year Outcomes of FFRCT-Guided Care in Patients With Suspected Coronary Disease: The PLATFORM Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(5):435-45.

80. Renker M, Schoepf UJ, Becher T, Krampulz N, Kim W, Rolf A, et al. Computertomographie bei Patienten mit stabiler Angina Pectoris. *Herz*. 2017;42(1):51-7.
81. Patel MR, Norgaard BL, Fairbairn TA, Nieman K, Akasaka T, Berman DS, et al. 1-Year Impact on Medical Practice and Clinical Outcomes of FFRCT: The ADVANCE Registry. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019.
82. Benton SM, Jr., Tesche C, De Cecco CN, Duguay TM, Schoepf UJ, Bayer RR, 2nd. Noninvasive Derivation of Fractional Flow Reserve From Coronary Computed Tomographic Angiography: A Review. *J Thorac Imaging*. 2018;33(2):88-96.
83. Tesche C, Gray HN. Machine Learning and Deep Neural Networks Applications in Coronary Flow Assessment: The Case of Computed Tomography Fractional Flow Reserve. *J Thorac Imaging*. 2020;35 Suppl 1:S66-S71.
84. Qiao HY, Tang CX, Schoepf UJ, Tesche C, Bayer RR, 2nd, Giovagnoli DA, et al. Impact of machine learning-based coronary computed tomography angiography fractional flow reserve on treatment decisions and clinical outcomes in patients with suspected coronary artery disease. *Eur Radiol*. 2020;30(11):5841-51.
85. Leipsic J, Abbara S, Achenbach S, Cury R, Earls JP, Mancini GBJ, et al. SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary CT angiography: A report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. 2014;8(5):342-58.
86. Itu L, Sharma P, Kamen A, Suciu C, Comaniciu D. Graphics processing unit accelerated one-dimensional blood flow computation in the human arterial tree. *International journal for numerical methods in biomedical engineering*. 2013;29(12):1428-55.
87. Sharma P, Itu L, Zheng X, Kamen A, Bernhardt D, Suciu C, et al., editors. A framework for personalization of coronary flow computations during rest and hyperemia. 2012 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society; 2012 Aug. 28 2012-Sept. 1 2012.
88. Tesche C, De Cecco CN, Baumann S, Renker M, McLaurin TW, Duguay TM, et al. Coronary CT Angiography-derived Fractional Flow Reserve: Machine Learning Algorithm versus Computational Fluid Dynamics Modeling. *Radiology*.

- 2018;288(1):64-72.
89. Mantero S, Pietrabissa R, Fumero R. The coronary bed and its role in the cardiovascular system: a review and an introductory single-branch model. *Journal of Biomedical Engineering*. 1992;14(2):109-16.
 90. Itu L, Sharma P, Kamen A, Suciu C, Comaniciu D, editors. A novel coupling algorithm for computing blood flow in viscoelastic arterial models. 2013 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC); 2013 3-7 July 2013.
 91. Itu L, Rapaka S, Passerini T, Georgescu B, Schwemmer C, Schoebinger M, et al. A machine-learning approach for computation of fractional flow reserve from coronary computed tomography. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2016;121(1):42-52.
 92. Coenen A, Lubbers MM, Kurata A, Kono A, Dedic A, Chelu RG, et al. Fractional Flow Reserve Computed from Noninvasive CT Angiography Data: Diagnostic Performance of an On-Site Clinician-operated Computational Fluid Dynamics Algorithm. *Radiology*. 2015;274(3):674-83.
 93. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837-45.
 94. Baumann S, Renker M, Hetjens S, Fuller SR, Becher T, Lossnitzer D, et al. Comparison of Coronary Computed Tomography Angiography-Derived vs Invasive Fractional Flow Reserve Assessment: Meta-Analysis with Subgroup Evaluation of Intermediate Stenosis. *Acad Radiol*. 2016;23(11):1402-11.
 95. Coenen A, Kim YH, Kruk M, Tesche C, De Geer J, Kurata A, et al. Diagnostic Accuracy of a Machine-Learning Approach to Coronary Computed Tomographic Angiography-Based Fractional Flow Reserve: Result From the MACHINE Consortium. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11(6):e007217.
 96. Nakazato R, Park H-B, Berman DS, Gransar H, Koo B-K, Erglis A, et al. Noninvasive Fractional Flow Reserve Derived From Computed Tomography Angiography for Coronary Lesions of Intermediate Stenosis Severity. Results From the DeFACTO Study. 2013;6(6):881-9.
 97. De Geer J, Sandstedt M, Bjorkholm A, Alfredsson J, Janzon M, Engvall J, et al. Software-based on-site estimation of fractional flow reserve using standard coronary CT angiography data. *Acta Radiol*. 2016;57(10):1186-92.

98. Nørgaard BL, Fairbairn TA, Safian RD, Rabbat MG, Ko B, Jensen JM, et al. Coronary CT Angiography-derived Fractional Flow Reserve Testing in Patients with Stable Coronary Artery Disease: Recommendations on Interpretation and Reporting. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2019;1(5):e190050-e.
99. Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc*. 1999;74(3):243-52.

8 Abbildungs- Tabellen- und Diagrammverzeichnis

8.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Diagnostisches Vorgehen bei Patienten mit Verdacht auf ein chronisches Koronarsyndrom.	8
Abbildung 2 Einfluss der FFR_{CT} auf die therapeutische Entscheidung in der FFR_{CT} -RIPCORDER-Studie (37).....	21
Abbildung 3 Einfluss der FFR_{CT} auf das kardiovaskuläre Outcome und ungeplante Myokardrevaskularisation (84).....	22
Abbildung 4 Beispiel einer cCTA mit gekrümmt multiplanarer Reformatierung und 3D-Volumendarstellung.	26
Abbildung 5 Einteilung der Koronarsegmente gemäß Leitlinie der SCCT (85).....	27
Abbildung 6 Automatische Erfassung der Gefäßkonturen.....	28
Abbildung 7 Workflow der $cFFR_{CFD}$ Berechnung.....	29
Abbildung 8 Schematische Darstellung der einzelnen Schritte bei der $cFFR_{ML}$ Berechnung.....	31
Abbildung 9 Flussdiagramm der ein- und ausgeschlossenen Patienten des Studienkollektivs.	33
Abbildung 10 Vergleich der AUC der untersuchten Parameter (cCTA, QCA, $cFFR_{ML}$ und $cFFR_{CFD}$	37
Abbildung 11 Ergebnisse der Bland-Altman-Analyse (A) für $cFFR_{CFD}$ und (B) für $cFFR_{ML}$	40
Abbildung 12 Ergebnisse der Person Korrelationsanalyse (A) für $cFFR_{CFD}$ und (B) für $cFFR_{ML}$	40
Abbildung 13 Beispiel der CT-FFR Messung mit $cFFR_{ML}$, $cFFR_{CFD}$ und invasiver FFR.	41

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Übersicht über die diagnostische Genauigkeit verschiedener CT-FFR Algorithmen.....	19
Tabelle 2 Demographische Daten der Studienpopulation.	34
Tabelle 3 Darstellung der prozeduralen Ergebnisse der invasiven quantitativen Koronarangiographie und koronarer CT Angiographie.....	35
Tabelle 4 Diagnostische Genauigkeit der untersuchten Parameter.....	39

9 Scores

9.1 Agatston Score (Calcium Score)

Der Agatston Score dient der Quantifizierung der Kalzifikation der Koronararterien, sowie im Weiteren der Risikostratifizierung in der Hinsicht auf das patientenspezifische Risiko für zukünftige MACE anhand von Perzentilzugehörigkeit (33).

Eine Klassifizierung der Koronarkalzifikation erfolgt wie nachfolgend dargestellt (99):

Score	Schweregrad
0	Keine Koronarkalzifikation
0-10	Minimale Koronarkalzifikation
10-100	Leichte Koronarkalzifikation
100-400	Moderate Koronarkalzifikation
>400	Schwere Koronarkalzifikation

9.2 CAD-RADS™ System

CAD-RADS	Stenosegrad
CAD-RADS 0	Keine sichtbare Stenose (0%)
CAD-RADS 1	Minimale Stenose (1-24%)
CAD-RADS 2	Milde Stenose (25-49%)
CAD-RADS 3	Moderate Stenose (50-69%)
CAD-RADS 4	Schwere Stenose (70-99%)
CAD-RADS 5	Totaler Gefäßverschluss (100%)

10 Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Ellen Hoffmann für die Möglichkeit bedanken, diese Dissertation in Ihrer Abteilung an der München Klinik Bogenhausen durchführen zu können.

Herrn PD Dr. Christian Tesche danke ich herzlichst für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas. Darüber hinaus möchte ich mich von Herzen für seine intensive Förderung, die stete Diskussionsbereitschaft, sowie die Menschlichkeit und zugleich fachliche Expertise, ohne welche diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre, bedanken. Nur durch die fortwährende, inzwischen freundschaftliche Zusammenarbeit, trägt diese Arbeit ihre Früchte.

Zuletzt bedanke ich mich bei meinen Eltern mit deren grenzenloser, bereichernder und liebevoller Unterstützung dies alles erst möglich geworden ist.

11 Lebenslauf

Name: Theresia Elisabeth Aschauer

Geburtsort: Graz, Österreich

Familienstand: ledig

Aktuell: Assistenzärztin der Klinik und Poliklinik für Radiologie am Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Akademische Laufbahn

Studium der Humanmedizin 2014 - 2021

an der Ludwig-Maximilians-Universität München

Approbation Juli 2021

3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 06 / 2021

2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 04 / 2021

1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 09 / 2016

Stipendium der Rudolf und Brigitte Zenner Stiftung 2018 - 2019
im Rahmen der Dissertation

Volksschule und sprachliches Privatgymnasium 2002 - 2014
Sacré Coeur Graz

Publikation: 2020: "Improved long-term Prognostic Value of Coronary CT Angiography-derived Plaque Information and Clinical Parameter on Adverse Cardiac Outcome Using Machine Learning". European Radiology, <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07083-2>

12 Eidesstattliche Erklärung

Ich, Theresia Aschauer, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Vergleich von zwei CT-basierten Algorithmen zur Messung der fraktionellen Flussreserve im Vergleich zum Goldstandard der invasiven FFR-Messung

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 25.07.2022

Theresia Aschauer