

Diplomarbeit

**Neue nicht-invasive CT-FFR-Messung abgeleitet
von der koronaren CT-Angiographie versus invasive Messung
der fraktionellen Flussreserve bei der Koronarangiographie
– eine retrospektive Diagnostikstudie**

Ein Vergleich der anatomisch-funktionellen kardialen Diagnostik
mit dem Goldstandard hinsichtlich
Sensitivität und Spezifität, klinischer Anwendbarkeit,
Einfluss der Plaquecharakteristik und Strahlendosis

eingereicht von

Stefan Weikl

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Department für Kardiologie und Intensivmedizin

Abteilung für Innere Medizin LKH Graz Süd-West Standort West

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Dr. Herwig Walter Schuchlenz

Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr. techn. Andrea Berghold

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 21.12.2016

Weigl Stefan eh

Danksagungen

Zu Beginn möchte ich meinem Diplomarbeitsbetreuer, Unterstützer und Mentor, Herrn Priv.-Doz. Dr. Herwig Walter Schuchlenz, aus tiefstem Herzen dafür danken, dass er mich stets angeleitet, ausgebildet und herausgefordert hat. Seine herausragende fachliche Expertise, sein beständiges Streben nach evidenzbasierter, klinischer Medizin und seine menschliche und dem Patientenwohl gewidmete Gesinnung bildeten das Fundament dieser Diplomarbeit, meiner Motivation sowie meines Engagements in der klinischen Forschung. Meine Dankbarkeit lässt sich nicht in gebührende Worte fassen – *Vergelt's Gott!*

Mein herzlicher Dank gilt auch Frau Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr. techn. Andrea Berghold, welche es in unnachahmlicher Weise verstand, mein Interesse für die medizinische Statistik zu wecken, mir eine gewissenhafte Arbeitsweise zu lehren und mir allzeit mit Rat und Tat zur Seite zu stehen.

Herrn Departmentleiter Dr. Wolfgang Weihs und dem ganzen Team des Departments für Kardiologie und Intensivmedizin der Abteilung für Innere Medizin des LKH Graz Süd-West Standort West, möchte ich ein herzliches Dankeschön aussprechen für die mannigfaltigen Unterstützungen und die ertragreiche und enge Zusammenarbeit.

Ebenfalls gilt meine große Dankbarkeit Herrn Prim. Univ. Doz. Dr. Herbert Wurzer, dem Leiter der Abteilung für Innere Medizin des LKH Graz Süd-West Standort West.

Des Weiteren möchte ich auch dem Diagnostikzentrum Graz, unter der Leitung von Herrn Univ.-Doz. Dr. Peter Kullnig, meinen herzlichen Dank aussprechen für die Zurverfügungstellung eines Arbeitsplatzes, der Bildmaterialien sowie für die freundliche Kooperation in allen Belangen.

Im gleichen Atemzug sei auch der Firma Siemens Healthcare sowie in stellvertretender Weise Herrn Schwemmer Chris gedankt für das Bereitstellen der CT-FFR-Software und die entgegenkommende Zusammenarbeit.

Aus tiefstem Herzen danke ich meinen Eltern, Karl und Roswitha Weikl, welche mich im Verlauf meiner gesamten Ausbildung nicht nur finanziell sondern vielmehr moralisch und mit bedingungsloser Liebe unterstützt haben.

Ich danke meiner Schwester Manuela herzlich, mir ein beständiges Vorbild im Hinblick auf Courage, Denkweise und Bescheidenheit gewesen zu sein.

Für das Musterbeispiel, dass Training und harte Arbeit zum Erfolg führen, danke ich meinem Bruder Thomas.

Meinem besten Freund und Schwager, Mag. iur. Philipp Eberl, spreche ich meine aufrichtige Dankbarkeit für seine Treue, seinen Zuspruch sowie das Korrekturlesen aus.

All meinen lieben Freunden, Wegbegleitern sowie Studienkolleginnen und Studienkollegen danke ich recht herzlich für all die freundlichen Worte, all die Zeiten der Freude und Freundschaft sowie eine unvergessliche Studienzeit.

Der Mensch, für den ich die meiste Liebe und Dankbarkeit empfinde, ist meine geliebte Frau, Lisa Weigl, welche jederzeit mit Ermutigung, Liebe und Hoffnung in inniger und erstrebenswerter Art und Weise an meiner Seite gewesen ist – *Ich liebe Dich!*

Der größte Dank und alle Ehre gebührt Gott, meinem Herrn, welcher sowohl das Wollen sowie auch das Vollbringen wirkt, nach seinem Wohlgefallen.

Zusammenfassung

Zielsetzung: Die Intention dieser retrospektiven Diagnostikstudie bestand darin, die neue, nicht-invasive CT-FFR-Messung abgeleitet von der koronaren CT-Angiographie mit dem Goldstandard der invasiven FFR-Messung bei der Herzkatheteruntersuchung hinsichtlich diagnostischer Genauigkeit, klinischer Anwendbarkeit, Einfluss der Plaquemorphologie und Strahlenbelastung zu vergleichen.

Hintergrund: Einerseits repräsentiert die cCTA aufgrund ihrer hohen Sensitivität ein probates Mittel zum Ausschluss einer obstruktiven KHK, andererseits stellt die invasive Messung der FFR den Goldstandard für die Evaluation von Koronarstenosen in Bezug auf deren funktionelle Wirksamkeit und das Therapieprocedere dar. Die Kombination einer anatomischen und funktionellen Stenosebeurteilung im Rahmen der neuen, nicht-invasiven CT-FFR-Messung, präsentierte eine bemerkenswerte diagnostische Genauigkeit, eine sichere Prognose sowie das Potenzial zur klinischen Kostenreduktion.

Methoden: Im Rahmen dieser retrospektiven Diagnostikstudie wurden 205 Gefäße von 64 Personen mit dem klinischen Verdacht auf eine stabile koronare Herzkrankheit inkludiert, für welche im Zuge des klinischen Standardprocedere sowohl eine koronare CT-Angiographie und eine Herzkatheteruntersuchung, inklusive invasiver FFR-Messung respektive „Eyeballing“-Beurteilung, durchgeführt wurde. In diesem Zusammenhang wurde für jede Person eine nicht-invasive CT-FFR-Messung generiert.

Ergebnisse: Die neue, nicht-invasive CT-FFR-Messung ermöglichte durch eine hohe Spezifität die sichere und praktische Optimierung der diagnostischen Wertigkeit der koronaren CT-Angiographie in Bezug auf die Identifikation tatsächlich gesunder Koronargefäße. Auch im Kontext eines unselektierten Hochrisiko-Patientenkollektivs (UDF-Score, mean $70,6 \pm 19,2$ %), welches überwiegend FFR-Werte im klinischen Grenzbereich aufweist, konnte die CT-FFR-Messung mit dem Goldstandard über weite Strecken konkurrieren. Hierbei zeigten sich folgende Resultate (FFR + „Eyeballing“ vs. CT-FFR): Sensitivität 72,2 %, Spezifität 84,1 %, PPV 62,9 % und NPV 89,1 %. Die CT-FFR-Messung zeigte sich als probate diagnostische Modalität, durch welche CT-angiographisch beurteilte Koronarläsionen jedes Stenosegrades, größtenteils unabhängig von der Plaquemorphologie, mit hoher diagnostischer Genauigkeit hinsichtlich ihrer

funktionellen Wirksamkeit reklassifiziert werden können. Darüberhinaus konnte für ein nicht-invasives diagnostisches Procedere (cCTA plus CT-FFR) eine Reduktion der effektiven Strahlendosis um bis zu 70% sowie des Kontrastmittelverbrauchs um rund 50 % demonstriert werden.

Schlussfolgerungen: Die im Rahmen dieser retrospektiven Diagnostikstudie ermittelten Resultate bestätigen den generellen Konsens, dass die neue, nicht-invasive CT-FFR-Messung, im Vergleich mit dem Goldstandard der invasiven FFR-Messung bei der Herzkatheteruntersuchung, eine diagnostisch exakte, klinisch praktikable und prozedural sichere Modalität zur Diagnostik der stabilen koronaren Herzkrankheit darstellt.

Abstract

Objectives: The aim of this retrospective diagnostic study was to compare new, non-invasive CT-FFR measurement derived from coronary computed tomography angiography with the standard of reference, invasive FFR measurement during coronary angiography, concerning diagnostic performance, clinical applicability, effect of plaque morphology and radiation dose.

Background: On the one hand cCTA represents due to its high sensitivity an appropriate instrument for the exclusion of obstructive CAD. On the other hand invasive measurement of FFR is the standard of reference for evaluation of coronary stenosis concerning their functional significance and therapeutic procedure. Combining anatomical and functional assessment of coronary stenosis in form of non-invasive CT-FFR measurement, previously indicated remarkable diagnostic performance, safe prognosis and potential to lower clinical costs.

Methods: In this retrospective diagnostic study 205 vessels from 64 persons with clinical symptoms suspicious of SCAD were included, which in the course of usual testing received cCTA and ICA including invasive FFR measurement respectively “eyeballing” evaluation. Non-invasive CT-FFR measurement for each person was generated.

Results: Non-invasive CT-FFR measurement facilitates due to its high specificity a safe and useful improvement of the diagnostic value of cCTA concerning identification of healthy coronary arteries. Moreover CT-FFR measurement could keep up with the standard of reference in the context of a high-risk collective (UDF-Score, mean $70,6 \pm 19,2$ %), which predominantly showed FFR values in the clinical border zone. Following results were obtained (FFR + “eyeballing” vs. CT-FFR): Sensitivity 72,2 %, Specificity 84,1 %, PPV 62,9 % and NPV 89,1 %. CT-FFR measurement proved to be an appropriate diagnostic modality, which allows a successful reclassification of coronary stenosis of any degree evaluated with cCTA, largely irrespective of plaque morphology. Besides a non-invasive diagnostic strategy (cCTA plus CT-FFR) resulted in a reduction of effective radiation dosage up to 70 % as well as contrast agent around 50 %.

Conclusion: The results of this retrospective diagnostic study confirm the general consensus, that non-invasive CT-FFR measurement in comparison with the standard of reference, invasive FFR measurement during ICA, represents a diagnostically accurate, clinically practicable and procedurally safe modality for the diagnosis of SCAD.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Die koronare Herzkrankheit	1
1.1.1	Definitionen und Einteilung der koronaren Herzkrankheit	1
1.1.2	Epidemiologie: Prävalenz, Inzidenz und Mortalität	2
1.1.3	Ökonomische Aspekte kardiovaskulärer Erkrankungen	4
1.1.4	Trends in der kardialen Bildgebung	5
1.2	Grundlagen der koronaren Herzkrankheit.....	8
1.2.1	Anatomie und Physiologie des Herzens	8
1.2.2	Die koronare Flussreserve (CFR).....	12
1.2.3	Einteilungen der KHK.....	13
1.2.4	Pathophysiologie der KHK.....	14
1.2.5	Vaskuläre Kalzifizierung.....	19
1.3	Klinik der koronaren Herzkrankheit	20
1.3.1	Risikofaktoren	20
1.3.2	Geschlechts- bzw. Genderaspekte	24
1.3.3	Klinische Präsentation der KHK	26
1.3.4	Lebensstil-Modifikation und optimierte Therapie.....	29
1.3.5	Klinische Risikostratifikation und Vortestwahrscheinlichkeit	34
1.3.6	Diagnostisches Procedere	36
1.4	Diagnostik der koronaren Herzkrankheit.....	38
1.4.1	Funktionelle kardiale Diagnostik bzw. Bildgebung	38
1.4.2	Koronare CT-Angiographie (cCTA)	40
1.4.3	Invasive Koronarangiographie	42
1.4.4	Invasive FFR-Messung.....	44
1.4.5	Nicht-invasive CT-FFR-Messung	46
1.4.6	Hypothesen und Zielsetzung	51
2	Material und Methoden	53
2.1	Studiendesign.....	53
2.2	Patientenkollektiv	54
2.2.1	Einschlusskriterien.....	54
2.2.2	Ausschlusskriterien.....	55
2.3	Patienteninformation und Einwilligungserklärung.....	58
2.4	Koronare CT-Angiographie	59
2.4.1	Grundlagen der koronaren CT-Angiographie.....	59
2.4.2	Strahlenbelastung der koronaren CT-Angiographie.....	61
2.4.3	Ablauf der koronaren CT-Angiographie	61
2.4.4	Beurteilung der koronaren CT-Angiographie.....	62
2.5	Invasive Koronarangiographie	64
2.5.1	Grundlagen der invasiven Koronarangiographie.....	64

2.5.2	Strahlenbelastung der invasiven Koronarangiographie.....	65
2.5.3	Ablauf der invasiven Koronarangiographie	65
2.5.4	Beurteilung der invasiven Koronarangiographie.....	67
2.6	<i>Invasive FFR-Messung</i>	69
2.6.1	Grundlagen der invasiven FFR-Messung	69
2.6.2	Ablauf der invasiven FFR-Messung.....	70
2.7	<i>Nicht-invasive CT-FFR-Messung</i>	72
2.7.1	Grundlagen der nicht-invasiven CT-FFR-Messung	72
2.7.2	Ablauf der nicht-invasiven CT-FFR-Messung	73
2.8	<i>Datenerhebung</i>	78
2.9	<i>Statistische Analyse</i>	80
3	Ergebnisse	82
3.1	<i>Zusammenfassung der erhobenen Patientendaten</i>	82
3.1.1	Demographische Daten.....	82
3.1.2	Kardiale Risikofaktoren.....	82
3.1.3	FFR-Ergebnisse versus CT-FFR-Ergebnisse.....	84
3.2	<i>Vergleich der diagnostischen Modalitäten</i>	87
3.3	<i>Analyse der koronaren CT-Angiographie</i>	89
3.3.1	Qualität der koronaren CT-Angiographie.....	92
3.4	<i>Zusammenfassung der erhobenen Gefäßdaten</i>	93
3.5	<i>Diagnostische Genauigkeit der CT-FFR-Messung</i>	96
4	Diskussion	103
4.1	<i>Zusammenfassung der erhobenen Patientendaten</i>	105
4.1.1	Geschlecht	105
4.1.2	Alter	106
4.1.3	EKG-Veränderungen	107
4.2	<i>Vergleich der diagnostischen Modalitäten</i>	108
4.2.1	Klinische Anwendbarkeit	108
4.2.2	Strahlenbelastung.....	110
4.3	<i>Analyse der koronaren CT-Angiographie</i>	111
4.3.1	Stenosegrad.....	111
4.3.2	Plaquemorphologie.....	111
4.4	<i>Zusammenfassung der erhobenen Gefäßdaten</i>	114
4.5	<i>Diagnostische Genauigkeit der CT-FFR-Messung</i>	115
4.6	<i>Limitationen</i>	120
4.7	<i>Conclusio</i>	121
	Literaturverzeichnis	123

Glossar und Abkürzungen

A. – Arteria
a.p. – anterior posterior
Aa. – Arteriae
ACE – Angiotensin-converting enzyme
ACS – Acute coronary syndrome
AGE – Advanced-glycolisation-endproducts
AHA – American Heart Association
AP – Angina Pectoris
ASS – Acetylsalicylsäure
AT-II – Angiotensin-II
ATHIS – Austrian Health Interview Survey
AUC - Area Under the receiver-operating characteristics Curve
BIP – Bruttoinlandprodukt
BMI – Body-Mass-Index
BMS – bare-metal stent
Ca²⁺ – Calcium
CABG – Coronary artery bypass graft
CAD – Coronary artery disease
cCTA – coronary computed tomography angiography
CFD – Computational Fluid Dynamics
CFR – Coronary Flow Reserve = koronare Flussreserve
CHD – Coronary heart disease
CI – Confidence Interval (Konfidenzintervall)
CIN – contrast induced nephropathy
CKD – Chronic kidney disease
CMP – Cardiomyopathy
CMR – Cardiac magnetic resonance
CPRs – Curved Planar Reformations
CRP – C-reaktives Protein
CTO – Chronic total occlusion
CX – Circumflex
D1 – First diagonal
D2 – Second diagonal
M1 – First intermediate
DAPT – Dual antiplatelet therapy
DES – drug-eluting stent
DLD – Diagnosen- und Leistungsdokumentation der österreichischen Krankenanstalten
DSCT – Dual-Source Computed Tomography
DSCT – Dual-Source-Computertomographie
EACTS – European Association for Cardio-Thoracic Surgery
EBM – Evidence-Based Medicine
ED – Effektivdosis
EKG – Elektrokardiogramm
ESC – European Society of Cardiology
FA – Familienanamnese
FDA – Food and Drug Administration
FFA – Free fatty acid

FFR – Fraktionelle Flussreserve
GB – Gigabyte
GM – German modification
GWAS – genome-wide association studies
HDL – High-density-Lipoprotein
HIT – Heparin-induzierte Thrombozytopenie
HMV – Herzminutenvolumen
hs – high sensitive
HU – Hounsfield-Units
I.E. – Internationale Einheit
ICA – Invasive coronary angiography
ICD – International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IHD – Ischemic heart disease
IVUS – Intravascular Ultrasound
k.A. – keine Angabe
KHK – Koronare Herzkrankheit
keV – Kiloelektronenvolt
LAD – Left anterior descending
LAO – Left Anterior Oblique
LCA – Left coronary artery
LCX – Left circumflex
LDL – Low-density-Lipoprotein
LM – Left main
LVEF – Left ventricular ejection fraction
M-CSF – Monocyte colony stimulating factor
mA – Milliampere
MACE – Major Adverse Clinical Event
MCD – Microvascular coronary dysfunction
MRT – Magnetresonanztomographie
MSCT – Multi-Slice Computertomographie
n – number
NN – Nachname
NO - Stickstoffmonoxid
no. – numero (Anzahl)
NPV – negative predictive value
Nr. – Nummer
NSTEMI – Non-ST-segment-elevation myocardial infarction
OCT – Optical Coherence Tomography
OECD – Organisation for Economic Co-operation and Development
OGTT – Orale Glukosetoleranztest
OM – Obtuse marginal
OMT – optimal medical therapy
pAVK – periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI – Percutaneous coronary intervention
PDA – Posterior descending artery
PET – Positronen-Emissionstomographie
PLA – Posterior lateral artery
PPV – positive predictive value
PTCA – Percutaneous transluminal coronary angioplasty
R. – Ramus
RAM – Random-Access Memory

RAO – Right Anterior Oblique
RCA – Right coronary artery
RCX – Ramus circumflexus
RF – Risikofaktor
RIVP – Ramus interventricularis posterior
ROC – Receiver Operating Characteristic
RPL – Ramus posterolateralis
RR – Blutdruck (= Riva-Rocci)
Rr. – Rami
SCAD – Stable coronary artery disease
SCD – Sudden cardiac death
SCORE – Systematic Coronary Risk Estimation
SE – Standard Error
SHA – System of Health Accounts
SPECT – Single photon emission computed tomography
STEMI – ST-segment-elevation myocardial infarction
Sv – Sievert
TAG-Hemmung – Thrombozytenaggregations-Hemmung
TCFA – thin-cap-fibroatheroma
TDI – Tissue Doppler Imaging
TTE – Transthorakale Echokardiographie
TUS – Österreichische Todesursachenstatistik
UAP – Unstable angina pectoris
UDF-Score – Updated Diamond and Forrester Score
V. – Vena
V.a. – Verdacht auf
VLDL – Very-low-density Lipoprotein
VN – Vorname
vs. – versus
VTW – Vortestwahrscheinlichkeit
Vv. – Venae
WBS – Wandbewegungsstörung

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1 ¹²³ Darstellung der Koronarsegmente bei Linksdominanz.....	10
Abbildung 1.2 ¹²³ Darstellung der Koronarsegmente bei Rechtsdominanz.....	11
Abbildung 1.3 ¹³⁷ Speicherung, Modifikation, Aufnahme und Aktivierung von LDL-Cholesterin in der Gefäßwand einer Koronararterie.....	17
Abbildung 1.4 ²⁶ Klassifikation atherosklerotischer Veränderungen in Anlehnung an die American Heart Association (AHA)	18
Abbildung 2.1 Flussdiagramm des Studienablaufes.....	57
Abbildung 2.2 Benutzeroberfläche der Imaging Software syngo.via (Siemens Healthcare).....	60
Abbildung 2.3 ^{126,138} Konzept der Messung der fraktionellen Flussreserve.....	69
Abbildung 2.4 Invasive FFR-Messung bei der ICA.....	71
Abbildung 2.5 Ablauf der nicht-invasiven CT-FFR-Messung.....	74
Abbildung 2.6 Invasive FFR-Messung vs. nicht-invasive CT-FFR-Messung.....	77
Abbildung 3.1 ROC-Kurven.....	101
Abbildung 3.2 Bland-Altman-Diagramme.....	102

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1 ¹²³ Bezeichnung und Definition der Koronarsegmente.....	11
Tabelle 1.2 ³ Definition und Kategorien der arteriellen Hypertonie.....	22
Tabelle 1.3 ² Klassifikation der AP-Symptomatik nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS).....	27
Tabelle 1.4 ^{57,105} Klinische VTW (in %) bei Personen mit stabiler Angina Pectoris (Updated Diamond and Forrester Score).....	35
Tabelle 1.5 ⁴ Diagnostische Genauigkeit nicht-invasiver Untersuchungsmethoden zur Diagnostik einer koronaren Herzkrankheit.....	40
Tabelle 1.6 ¹⁰⁰ Daten zur diagnostischen Genauigkeit der CT-FFR-Messung.....	48
Tabelle 2.1 Stenosegraduierung der cCTA (DZG).....	62
Tabelle 2.2 ¹²⁴ Stenosegraduierung der invasiven Koronarangiographie.....	68
Tabelle 2.3 Definition und Auflistung der verwendeten Variablen.....	79
Tabelle 3.1 Demographische Daten und kardiale Risikofaktoren.....	83
Tabelle 3.2 FFR-Ergebnisse versus CT-FFR-Ergebnisse.....	86
Tabelle 3.3 Vergleich der diagnostischen Modalitäten.....	88
Tabelle 3.4 Analyse der koronaren CT-Angiographie.....	91
Tabelle 3.5 Qualität der koronaren CT-Angiographie.....	92
Tabelle 3.6 Durchschnittliche Anzahl an FFR- bzw. CT-FFR-Messungen pro Patient/In.93	
Tabelle 3.7 Häufigkeitsangaben invasiv beurteilter KoronargefäÙe.....	94
Tabelle 3.8 Häufigkeitsangaben nicht-invasiv beurteilter KoronargefäÙe.....	95
Tabelle 3.9 Diagnostische Genauigkeit: CT-FFR vs. FFR inkl. „Eyeballing“.....	96
Tabelle 3.10 Diagnostische Genauigkeit: CT-FFR vs. FFR.....	97
Tabelle 3.11 Diagnostische Genauigkeit (LAD): CT-FFR vs. FFR inkl. „Eyeballing“.....	98
Tabelle 3.12 Diagnostische Genauigkeit (LAD): CT-FFR vs. FFR.....	98
Tabelle 3.13 Diagnostische Genauigkeit (CX): CT-FFR vs. FFR inkl. „Eyeballing“.....	99
Tabelle 3.14 Diagnostische Genauigkeit (CX): CT-FFR vs. FFR.....	99
Tabelle 3.15 Diagnostische Genauigkeit (RCA): CT-FFR vs. FFR inkl. „Eyeballing“.....	100
Tabelle 3.16 Diagnostische Genauigkeit (RCA): CT-FFR vs. FFR.....	100
Tabelle 4.1 ¹⁰⁰ Vergleich CT-FFR-Studien hinsichtlich diagnostischer Genauigkeit.....	116
Tabelle 4.2 Zusammenfassung der diagnostischen Genauigkeit der CT-FFR-Messung.	118

1 Einleitung

1.1 Die koronare Herzkrankheit

1.1.1 Definitionen und Einteilung der koronaren Herzkrankheit

Die koronare Herzkrankheit – im deutschen Fachjargon kurz *KHK* genannt – hat als Abbild ihrer hohen Diversität in puncto klinischer Symptomatik auch eine Reihe verschieden gewichteter Definitionen inne.

Im englischen Sprachgebrauch wird die *coronary heart disease (CHD)* von der *coronary artery disease (CAD)* dialektisch getrennt, um eine solitäre, häufig a- bis oligosymptomatische, Pathologie der Koronararterien von einer das ganze Herzkreislaufsystem betreffenden Krankheit zu differenzieren.¹

Die *ischemic heart disease (IHD)*, ein Synonym für die CHD, wird laut Harrison et al. als Zustand, in welchem eine inadäquate Versorgung eines Teils des Myokards mit Blut und Sauerstoff vorliegt, bezeichnet. Typischerweise tritt dies auf, wenn ein Ungleichgewicht zwischen myokardialer Sauerstoffversorgung und dem Sauerstoffbedarf herrscht. Der häufigste Grund für myokardiale Ischämie ist die Atherosklerose eines epikardialen Koronargefäßes, welche ausreicht, eine regionale Reduktion im myokardialen Blutfluss zu verursachen und eine inadäquate Perfusion des durch dieses Koronargefäß versorgten Myokards zu induzieren.²

In der deutschsprachigen Medizin wird der Begriff koronare Herzkrankheit durch Herold et al. als Manifestation der Atherosklerose in den Herzkranzarterien bezeichnet. Durch flusslimitierende Koronarstenosen kommt es zur sogenannten Koronarinsuffizienz, welche ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf- und -angebot im Herzmuskel darstellt. Die dadurch hervorgerufene Myokardischämie hat verschiedene Manifestationsformen. So wird je nach dem Vorhandensein klinischer Symptome prinzipiell zwischen asymptomatischer, sogenannter „stummer Ischämie“, und symptomatischer koronarer Herzkrankheit unterschieden. Letzterer Begriff unterteilt sich anhand des klinischen Schweregrades des Krankheitsbildes in die stabile koronare Herzkrankheit (= stabile Angina Pectoris), das akute Koronarsyndrom (ACS), ischämische Kardiomyopathie, Herzrhythmusstörungen und den plötzlichen Herztod.³

Die European Society of Cardiology (ESC) definiert die stabile KHK (SCAD) als Erkrankung, welche im Allgemeinen durch Episoden reversibler myokardialer Versorgungs- und Bedarfs-Missverhältnisse in Bezug auf Ischämie und Hypoxie

charakterisiert sind. Diese Episoden, welche meist mit transientem Brustschmerz, sogenannter Angina Pectoris, einhergehen, können nicht nur durch Sport, Emotionen oder Stress ausgelöst und reproduziert werden, sondern auch ohne erkennbare Ursache spontan auftreten. Das Spektrum der SCAD beinhaltet auch die oft asymptomatische Krankheitsphase nach dem Auftreten eines ACS. Folglich definiert die SCAD alle verschiedenen Entwicklungsabschnitte der koronaren Herzkrankheit, ausgenommen die Situationen, in denen eine koronare Thrombose die klinische Präsentation der Patientinnen und Patienten dominiert (z.B.: ACS).⁴

1.1.2 Epidemiologie: Prävalenz, Inzidenz und Mortalität

Statistiken der American Heart Association (AHA) aus dem Jahre 2015 zufolge sind kardiovaskuläre Erkrankungen weltweit die führende Todesursache. Dementsprechend sind sie für 17,3 Millionen Todesfälle pro Jahr ursächlich, eine Zahl, die sich statistischer Erwartungen gemäß, bis zum Jahre 2030 auf 23,6 Millionen steigern wird. In den Vereinigten Staaten von Amerika bedeutete dies im Jahre 2011 in epidemiologischer Hinsicht, dass alle 90 Sekunden eine Person an einem kardialen Ereignis verstarb. Kardiovaskuläre Erkrankungen, welche sich größtenteils auf Herzerkrankungen und Schlaganfälle erstrecken, haben mehr Todesfälle zu verzeichnen als alle bösartigen Krebserkrankungen zusammen.⁵

In den westlichen Industrieländern und somit auch in Österreich stellen Erkrankungen des kardiovaskulären Systems 45 Prozent aller Todesfälle dar. Statistiken der Diagnosen- und Leistungsdokumentation der österreichischen Krankenanstalten (DLD) gemäß wurden im Jahre 2011 bei rund 437.000 Menschen Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Haupt- und Nebendiagnosen dokumentiert. Männer weisen gegenüber Frauen, gleichsam wie Personen über gegenüber Personen unter 50 Jahren, eine erhöhte Erkrankungsrate auf. Ab einem Lebensalter von 50 Jahren ist ein signifikanter Anstieg stationärer Herz-Kreislauf-Erkrankungen erkennbar. Im Vergleich der Bundesländer Österreichs finden sich in Tirol, Vorarlberg und Salzburg die niedrigsten Raten stationär aufgenommener kardiovaskulärer Patientinnen und Patienten. Hingegen führen Burgenland, Oberösterreich und die Steiermark die Ranglisten an. Die ischämischen Herzkrankheiten sind hierbei mit 27,4 Prozent nach der arteriellen Hypertonie mit 74,8 Prozent ätiologisch an zweiter Stelle.⁶

Ein typisches Symptom der koronaren Herzkrankheit stellt die Angina Pectoris (AP) dar. Laut Aufzeichnungen der DLD und der österreichischen Todesursachenstatistik (TUS)

bezüglich Inzidenz der Angina Pectoris, litten 2011 rund 17.000 Personen in Österreich an typischem Brustschmerz. Im Zeitraum von 2007 bis 2011 konnte man erfreulicherweise feststellen, dass die AP-Inzidenzrate jährlich um durchschnittlich 9,7 Prozent drastisch abgenommen hat. Diese Abnahme ist am ehesten durch optimierte medikamentöse Therapie, sowie revaskularisierende Maßnahmen (PTCA, PCI, CABG) begründet, welche zu einer verminderten Zahl an stationären AP-Patientinnen und -Patienten führen.⁶

Der akute Myokardinfarkt, welcher neben AP-Symptomatik insbesondere durch typische EKG-Veränderungen und endgültig durch den Anstieg des hoch-sensitiven Troponins diagnostiziert wird, stellt neben Arrhythmien und dem plötzlichen Herztod die gefährlichste Komplikation der koronaren Herzerkrankung dar. Im Jahre 2011 wurden in Österreich rund 20.000 Myokardinfarkte dokumentiert, Männer wiesen dabei ein 2,5-mal höhere Inzidenzrate auf als Frauen. Hinsichtlich der Prävalenz des akuten Herzinfarktes hatten im Jahre 2006/2007, der Österreichischen Gesundheitsbefragung zufolge, circa 2 Prozent aller Österreicherinnen und Österreicher über dem 15. Lebensjahr bereits ein solches kardiovaskuläres Ereignis erlitten. Dieser prozentuelle Anteil besteht aus rund 150.000 Patientinnen und Patienten. In Bezug auf das Geburtsland besteht kein signifikanter Unterschied in der Prävalenz des Myokardinfarktes. Dem entgegenzustellen ist jedoch der Einfluss des Bildungsgrades auf kardiovaskuläre Ereignisse. So zeigte sich interessanterweise, dass Menschen mit einem niedrigeren Bildungsniveau, beispielsweise alleiniger Pflichtschulabschluss, mit 2,9 Prozent eine signifikant höhere Myokardinfarkt-Prävalenzrate aufweisen, als Personen mit höherem Bildungsabschluss (1,3 Prozent). Diese Beobachtung gilt für beide Geschlechter in gleicher Weise.⁶

In puncto Mortalität verzeichnete die TUS im Jahre 2011 rund 32.000 Todesfälle in Österreich durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Mit einem Anteil von 43 Prozent aller Todesursachen entspricht dies mit großer Übereinstimmung dem Durchschnitt aller westlichen Industrieländer. Männer weisen gegenüber Frauen eine 1,6-mal höhere Sterberate auf, dieses Phänomen ist allen Altersgruppen anzutreffen. Ein eklatanter Anstieg der kardiovaskulären Mortalität lässt sich ab einem Alter von 80 Jahren erkennen. Zwischen den Jahren 2002 und 2011 ist eine Reduktion der Mortalität kardiovaskulärer Erkrankungen um jährlich durchschnittlich 3,8 % zu verzeichnen. Dies lässt sich einerseits durch die bessere Primär- und Sekundärprophylaxe erklären, andererseits spielt hier auch die optimierte medikamentöse, interventionelle und chirurgische Therapie eine große Rolle. Dieser positive Trend lässt sich insbesondere bei der Mortalität des akuten Myokardinfarkts veranschaulichen, bei welchem eine Abnahme um 5,1 Prozent jährlich

stattgefunden hat, da in den letzten Jahre die akute PCI und CABG-Operation an zunehmender Bedeutung gewonnen haben.⁶

1.1.3 Ökonomische Aspekte kardiovaskulärer Erkrankungen

Unter den ökonomischen Aspekten werden im Folgenden sowohl die direkten, wie auch die indirekten Kosten analysiert. Erstere beziehen sich direkt auf die Geldmittelausgaben im Gesundheitswesen, welche medizinische und pflegerische Maßnahmen und Präventions- und Rehabilitationsprogramme umfassen. Indirekte Kosten hingegen stellen kein tatsächliches monetäres Mittel dar, sondern beschreiben den Ressourcenverlust für die Gesellschaft durch Arbeitsunfähigkeit, Invalidität und frühzeitiges Ableben von erwerbstätigen Personen.⁶

Laut Angaben der AHA aus dem Jahre 2015 betragen die Ausgaben für direkte und indirekte Kosten kardiovaskulärer Erkrankungen und Insulte in den Vereinigten Staaten rund 320 Milliarden US-Dollar. Hierbei wurden sowohl direkte wie auch indirekte Kosten inkludiert.⁵ Diese Summe entspricht einem Viertel des geschätzten Privatvermögens aller österreichischen Haushalte im Jahre 2013 und beträgt nur 100 Milliarden US-Dollar weniger als das gesamte österreichische Bruttoinlandsprodukt (428,3 Milliarden).⁷

In Österreich wurden im Jahre 2008 laut dem System of Health Accounts (SHA) der Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) rund 29,3 Milliarden Euro, das entspricht 10,5 Prozent des BIP, für den Gesundheitssektor ausgegeben. Mit 46,3 Prozent (= 10,1 Mrd. Euro) entfällt der Großteil dieser Ausgaben auf die Versorgung von Patientinnen und Patienten im stationären Setting. Weitere 24,3 Prozent (5,3 Mrd. Euro) setzen sich aus den Kosten der ambulanten Behandlungen zusammen. Herz-Kreislauf-Erkrankungen machen rund 16 Prozent (= 1,3 Mrd. Euro) der direkten Kosten im akutstationären Bereich aus. In Bezug auf die KHK bedeutet dies 4,4 Prozent (358,9 Mio. Euro) der öffentlichen Ausgaben durch akutstationäre Behandlung. Angina Pectoris und akute Myokardinfarkte tragen zu dieser Summe 49 Mio. sowie 104 Mio. Euro bei. Summa summarum wurden bei einer Person mit koronarer Herzkrankheit in Österreich rund 7.000 Euro ausgegeben. Volkswirtschaftlich gesehen ergaben sich 2011 rund 13.900 Arbeitsunfähigkeitsmeldungen und 600.000 Krankenstandstage aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen. Auf Ebene der österreichischen Gesamtbevölkerung wurden durch vorzeitige Todesfälle, Invalidität und Pensionierung ein Verlust von circa 23.700 Lebensjahre erwerbstätiger Personen verzeichnet.⁶

1.1.4 Trends in der kardialen Bildgebung

Die klinische Beurteilung der Angina Pectoris stellt, ob ihrer hohen Diversität in der individuellen Symptomatik und der mannigfaltigen Auswahl an invasiven und nicht-invasiven diagnostischen Tests, ein umstrittenes Thema in der modernen Kardiologie dar. Darüber hinaus ermöglicht die moderne kardiovaskuläre Diagnostik neben anatomischer auch eine funktionelle Bildgebung des Herzens. Ein internationaler Konsensus zur optimierten klinischen Evaluierung hinsichtlich Verwendung der verschiedenen diagnostischen Techniken existiert zurzeit noch nicht.

Die ESC beurteilt den Stellenwert, als Spiegel der jeweiligen technischen Möglichkeiten des bildgebenden Verfahrens, von Stress-Echokardiographie mit Dobutamin, kardialer Magnetresonanztomographie, invasiver Koronarangiographie (ICA) mit Messung der fraktionellen Flussreserve (FFR), Myokardszintigraphie (SPECT) und PET in der Ischämiediagnostik als untereinander gleich hochwertig. Da es hierbei vor allem um funktionelle Diagnostik der koronaren Herzkrankheit geht, wird die alleinige Verwendung der koronaren CT-Angiographie nicht empfohlen. Letztere findet neben der ICA in der anatomischen Bildgebung der Koronararterien ihren Platz.⁸

In ihrer 2013 erschienenen Guideline zum Management der stabilen koronaren Herzkrankheit empfiehlt die European Society of Cardiology neben einer gezielten Anamnese, Erhebung von prädestinierenden Risikofaktoren, biochemischen Labortests und einem Ruhe-EKG zur kardialen Bildgebung primär eine transthorakale Echokardiographie (TTE). Dieses nicht-invasive und kostengünstige Verfahren liefert objektivierbare und reproduzierbare Informationen zur kardialen Struktur und Funktion. Neben einer Evaluierung der linksventrikulären und rechtsventrikulären Funktion, können auch etwaige Klappenvitien, oder dilatative, ischämische und hypertrophe Kardiomyopathien als Ursache oder Folge einer KHK detektiert werden. Darüber hinaus sind die Ejektionsfraktion der linken Herzkammer (LVEF), sowie die globale Ventrikelfunktion ein wichtiger prognostischer Faktor in der SCAD. Häufig lassen sich vor allem regionale Wandbewegungsstörungen im Rahmen einer Strain-Analyse feststellen, welche Ausdruck einer koronaren Durchblutungsstörung sein können. Des Weiteren wird auch eine Evaluierung der diastolischen Herzfunktion als Class I und Level B Empfehlung genannt, da eine diastolische Relaxationsstörung, bzw. diastolische Dysfunktion Grad I, der erste Hinweis auf aktive Ischämie bzw. eine mikrovaskuläre Dysfunktion sein kann. Ein initiales

Thoraxröntgen wird empfohlen bei atypischer Angina Pectoris mit dem klinischen Verdacht auf eine pulmonale Grunderkrankung.^{4,9}

In den letzten Jahren hat insbesondere das Herz-MRT, im englischen Sprachgebrauch als Cardiac magnetic resonance (CMR) bezeichnet, Einzug in die kardiale Struktur- und Funktionsdiagnostik gefunden. Die ESC empfiehlt insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit unzureichender Bildqualität oder mangelnder diagnostischer Schlüssigkeit der Echokardiographie, eingeschränktem Schallfenster und fehlenden Kontraindikationen, die Durchführung eines CMR.⁴

Da die Angina Pectoris klassischerweise vor allem durch körperliche Anstrengung induziert wird, bedient sich die kardiale Funktionsdiagnostik verschiedener Maßnahmen, das Herz unter physischen oder medikamentösen Stressbedingungen bildgebend darzustellen. Zu diesen kardialen „Stress-Untersuchungen“ gehört die Stress-Echokardiographie. Zur Erzeugung der notwendigen Sympathikus-Aktivierung kann hierbei entweder auf körperliche Übungen (Ergometer, Laufband, etc.) oder pharmakologische Mechanismen (Dobutamin, Adenosin) zurückgegriffen werden. Sofern klinisch möglich, sollte aufgrund von physiologischen Faktoren eine physische Belastung vorgezogen werden. Wenn bereits in Ruhe Wandbewegungsstörungen in der Echokardiographie sichtbar sind oder die Testperson eine adäquate körperliche Belastung nicht erzeugen kann, werden Medikamente als Stressoren empfohlen. Neben der klassischen Beurteilung der myokardialen Wandverdickung in definierten Herzabschnitten kann zusätzlich ein echoreiches Kontrastmittel, beispielsweise eine 1:1 Mischung aus NaCl und Luft, zur besseren Visualisierung der Herzfunktion eingesetzt werden.⁴ Im Zuge der technischen Verbesserung der Echokardiographie hat auch die Strain-Analyse in der Stress-Echokardiographie ihren Einzug gefunden. Diese Untersuchungsmethode nutzt die Deformation (=Strain) des Myokards, entweder mit zweidimensionaler Bildgebung (speckle tracking) oder mittels Tissue Doppler Imaging (TDI), um eine Aussage über die regionale Wandbewegung treffen zu können.¹⁰

Die myokardiale Perfusionsszintigraphie (SPECT) mit Technetium-99m als Tracer zusätzlich zu physischer oder pharmakologischer Belastung stellt eine Möglichkeit dar, insbesondere regionale Durchblutungsstörungen zu detektieren. Eine verminderte Tracer-Aufnahme des Gewebes unter Belastung im Vergleich zu Ruhebedingungen, ist ein Zeichen von myokardialer Hypoperfusion. Die SPECT unter physischer Belastung erreicht eine Sensitivität von 70-92 %, wohingegen die pharmakologische Belastung eine Sensitivität von 90-91 % in der Diagnostik der KHK erreicht. Im Vergleich zu einer

klassischen Ergometrie, einer Belastungs-EKG-Untersuchung, welche eine Sensitivität von lediglich 45-50 % aufweist, zeigt insbesondere die koronare CT-Angiographie (cCTA) mit 95-99 % die höchste Sensitivität zur Detektion einer koronaren Herzkrankheit auf.^{4,11,12,13,14,15,16,17,18}

Auch das CMR kann mittels pharmakologischer Belastung als Stress-Untersuchung durchgeführt werden. Sowohl Dobutamin, wie auch Adenosin können hierbei ähnlich der Stress-Echokardiographie zur Anwendung gebracht werden. Insbesondere auf neue regionale Wandbewegungsstörungen, sowie auf reversible Perfusionsdefizite des linksventrikulären Myokards muss bei dieser Untersuchungsmethode geachtet werden.⁴

Als Goldstandard in der anatomischen Bildgebung des Herzens hat sich in großen randomisierten Studien die koronare CT-Angiographie, sowohl zur Diagnostik des Vorliegens wie auch der Schwere einer koronaren Obstruktion, durchgesetzt. Dennoch zeichnete sich hierbei auch eine potenzielle Tendenz zur Überschätzung der KHK ab. Aufgrund dessen empfiehlt sich besonders bei Patientinnen und Patienten mit weniger ausgeprägter AP-Symptomatik und einem hohem Risikoprofil weitere Ischämiediagnostik durchzuführen, bevor eine ICA in Betracht gezogen wird.⁴

Die invasive Koronarangiographie stellt den aktuellen Zenit der KHK-Diagnostik dar und hat sowohl für Patientinnen und Patienten mit schwerer AP-Symptomatik (CSS 3), einem klinisch hohen Risikoprofil und Beschwerdepersistenz unter optimierter medikamentöser Behandlung, wie auch für Personen mit milder bis fehlender Angina Pectoris aber erwarteter postinterventioneller Besserung der Prognose, eine Class 1 und Level C Empfehlung inne. Zusätzlich hat in den aktuellen Leitlinien auch die Implementierung der FFR-Messung, zur Objektivierung von Grenzwertstenosen ihren Einzug gehalten. Dadurch ist es insbesondere möglich, das klassische „Eye-balling“ von Stenosen hinsichtlich ihrer prozentuellen und funktionellen Obstruktion quantitativ und objektiv zu ergänzen.⁴ Darüber hinaus konnte durch die Einführung des radialen Zuganges bei der invasiven Koronarangiographie eine immense Reduktion der Komplikationen, sowie auch der stationären Aufenthaltsdauer erreicht werden.¹⁹

1.2 Grundlagen der koronaren Herzkrankheit

1.2.1 Anatomie und Physiologie des Herzens

Das menschliche Herz ist ein rund 250-300 g schweres, aus quergestreifter Muskulatur bestehendes Hohlorgan, welches sich in der Perikardhöhle (Cavitas pericardiaca) im unteren mittleren Mediastinum befindet.²¹ Das Cor bildet annähernd einen flachen Kegel, welcher physiologischerweise mit der sogenannten Herzbasis nach rechts, oben und dorsal gerichtet ist. Der Apex cordis, die Herzspitze, zeigt dementsprechend nach links, unten und ventral.²⁰

Die schützende Perikardhöhle teilt sich anatomisch in das Pericardium fibrosum, den äußeren, bindegewebigen, stellenweise mit dem Diaphragma verwachsenem Teil und das Pericardium serosum, welches sich wiederum in eine Lamina parietalis und Lamina visceralis (klinisch: Epikard) auftrennen lässt. Das Epikard (Lamina visceralis pericardii serosi) besteht histologisch aus einem einschichtigen Plattenepithel und darunterliegendem Bindegewebe in welches die epikardial verlaufenden Koronararterien eingebettet sind. Das aus quergestreifter Muskulatur, sogenannten Kardiomyozyten, bestehende Myokard ist in innere Fasern, mittlere Ringfasern, äußere Schrägfasern und Papillarmuskeln gegliedert und ermöglicht somit eine optimale Pump- und Sogwirkung während der Systole respektive Diastole. Die innerste Schicht des Herzens stellt das sogenannte Endokard dar, welches alle Herzhöhlen auskleidet und die Taschen und Segel der Herzklappen bildet. Histologisch handelt es sich hierbei um ein einschichtiges Plattenepithel mit einer subendothelialen Schicht aus kollagenreichen bzw. elastischen Fasern, welche sich in die Intima der Gefäße fortsetzen.²⁰

Makroskopisch lässt sich das Cor in vier Binnenräume, jeweils ein rechtes und linkes Atrium (Vorhof), sowie einen rechten und linken Ventrikel (Kammer), aufgliedern. Die Valva atrioventricularis dextra, klinisch Trikuspidalklappe, trennt den rechten Vorhof und den rechten Ventrikel. Zwischen dem nachgeschalteten Truncus pulmonalis befindet sich eine Taschenklappe, die Valva trunci pulmonalis oder Pulmonalklappe. Die zweite Segelklappe, welche das linke Atrium und den linken Ventrikel voneinander trennt, bezeichnet man als Valva atrioventricularis sinistra oder Mitralklappe.²⁰ Die Valva aortae, die Aortenklappe, befindet sich zwischen dem 8-12 mm dickem, muskelstärkeren linken Ventrikel und dem Körperkreislauf. Die Wandstärke des rechten Ventrikels beträgt physiologischerweise ob der geringeren Druckverhältnisse im Lungenkreislauf zwischen 3 und 5 mm.²¹

Das kardiale Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystem besteht aus modifizierten Kardiomyozyten und lässt sich grob in vier Abschnitte gliedern.²¹ Der Nodus sinuatrialis, klinisch Sinusknoten, ist der physiologische Schrittmacher des Herzens und befindet sich subepikardial an der Dorsalseite des rechten Atriums. Mit einer Ruhefrequenz von 60-70 Impulsen pro Minute erregt er das Vorhofmyokard und den Nodus atrioventricularis, den AV-Knoten, welcher im Septum interatriale liegt. Dieser sekundäre Schrittmacher verzögert die Erregungsleitung um eine ergonomische Herzarbeit zu ermöglichen und kann bei Sinusknotendysfunktionen selbst eine Rate von 40-50 Impulsen pro Minute generieren. Das in der Junctionszone, zwischen Atrium und Ventrikel gelegene, ca. 2 cm lange HIS-Bündel, verläuft initial subendokardial und zieht durch das Trigonum fibrosum dextrum in das Ventrikelseptum. In dessen Pars membranacea teilt sich das HIS-Bündel in ein Crus dextrum und Crus sinistrum, die sogenannten Tawara-Schenkel auf, welche den rechten bzw. den linken Ventrikel versorgen. Der linke Tawara-Schenkel, bestehend aus einem vorderen, septalen und hinteren Faszikel, zieht zu den jeweiligen Myokardabschnitten, den Papillarmuskeln und der Herzspitze. Über die Trabecula septomarginalis, klinisch als Moderatorband bezeichnet, erreicht der rechte Tawara-Schenkel den vorderen Papillarmuskel und durchquert im proximalen Verlauf subendokardial das Ventrikelseptum bis zum Apex cordis. Im Ventrikelmyokard wird die kardiale Erregung über die Purkinje-Fasern, rückläufig von der Herzspitze zur Herzbasis, ausgebreitet, sodass sich die Erregung auf den Apex cordis zuerst und danach auf die Herzbasis zulaufend fortleitet.²⁰

Das Kapillarsystem zur Deckung des immensen kardialen Sauerstoffbedarfs bezeichnet man als Koronararterien (Aa. coronariae) und Herzvenen (Vv. cardiacae). Die A. coronaria dextra, die rechte Koronararterie (RCA), entspringt im Sinus aortae, hinter der Valvula semilunaris dextra und verläuft im Sulcus coronarius zum unteren Herzrand (Margo dexter), wo sie auf die Facies diaphragmatica cordis wechselt.²¹ In ihrem Verlauf gibt die RCA den R. nodi sinuatrialis, die Rr. atriales dexter, den R. conii arteriosi, den R. nodi atrioventricularis, den R. marginalis dexter, den R. interventricularis posterior (RIVP oder PDA/RPD), den R. atrioventricularis dexter, die Rr. interventricularis septales und den R. posterolateralis dexter (PLA/PL bzw. RPL) ab. Die linke Koronararterie (LCA) entspringt aus dem linken Klappensinus der Aorta und besteht aus einem linken Hauptstamm (LM), der sich nach ca. 1 cm in den R. interventricularis anterior (LAD) und den R. circumflexus (RCX, LCX bzw. CX) aufteilt. Die LAD teilt sich in ihrem Verlauf in den R. lateralis proximalis (= R. diagonalis 1 bzw. D1), den R. lateralis distalis (R. diagonalis 2 bzw. D2) und die Rr. interventricularis septales. In ihrem Verlauf gibt die CX die Rr. atriales sinister,

den R. coni arteriosi, den R. marginalis sinister (OM), den R. atrioventricularis sinister und den R. posterolateralis sinister (PLA).²⁰ Bei einem Drittel der Menschen liegt zusätzlich ein Ramus intermedius (M1) vor, sodass anstatt der klassischen Bifurkation (LAD und CX) eine Trifurkation (LAD, M1 und CX) existiert.²² Venös drainiert das Cor in 3 große Venen, die V. cardiaca magna, die V. cardiaca media und die V. cardiaca parva, welche 75 % des venösen Blutes über den Sinus coronarius in den rechten Vorhof leiten. Die restlichen 25 % des kardialen Versorgungsblutes werden über ein oberflächliches, transmurales und ein tiefes, endomurales System direkt in den rechten Vorhof respektive das entsprechende Herzlumen drainiert. In 70 % der Fälle liegt ein Normalversorgungstyp der Koronarien vor, welcher sich durch eine gleichmäßige Versorgung der Facies diaphragmatica sowohl durch die RCA wie die CX auszeichnet. In jeweils 15 % liegt ein Links- bzw. Rechtsversorgungstyp vor, wobei einerseits eine kräftige CX, andererseits ein ausgeprägter PDA dominiert.²⁰ Die Koronararterien sind durch präkapilläre Kollateralgefäße miteinander verbunden, welche im Durchmesser meist unter 0,2 mm groß und daher physiologischerweise im Angiogramm nicht sichtbar sind. Im Falle einer chronisch verschlossenen Koronararterie (CTO) bzw. bei subtotalen Stenosen (> 95 % Obstruktion) dilatieren die entsprechenden Kollateralgefäße, sorgen dadurch für eine Aufrechterhaltung der Perfusion und werden in der ICA erkennbar. Prinzipiell kann man zwischen interkoronaren Kollateralen, Verbindungen zwischen unterschiedlichen Koronararterien und intrakoronaren Kollateralen, welche Verbindungen zweier Segmente einer Koronararterie proximal und distal einer Stenose darstellen, unterscheiden.^{2,23}

Linksdominanz

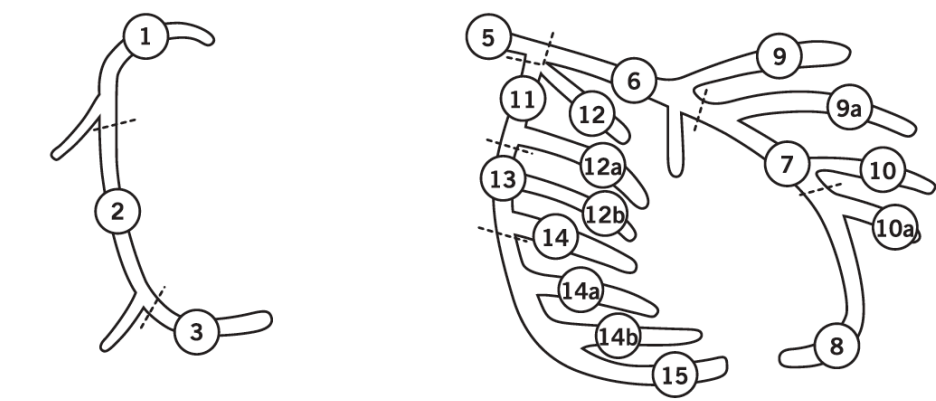


Abbildung 1.1¹²³ Darstellung der Koronarsegmente bei Linksdominanz

Rechtsdominanz

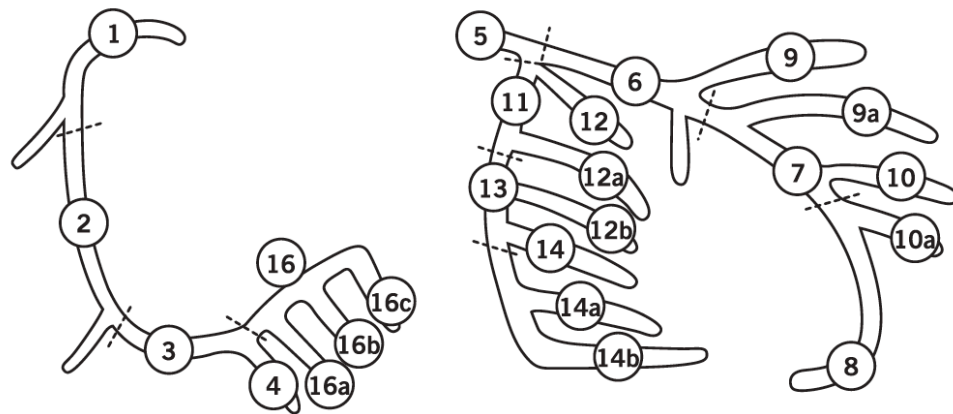


Abbildung 1.2¹²³ Darstellung der Koronarsegmente bei Rechtsdominanz

SEGMENT	NAME(N)	DEFINITION
1	<i>RCA proximal</i>	Ostium bis zur Hälfte der Distanz bis zum Margo dexter
2	<i>RCA-Mitte</i>	Ende Segment 1 bis zum Margo dexter
3	<i>RCA distal</i>	Margo dexter bis zum RIVP/PDA/RPD
4	<i>RIVP/PDA/RPD</i>	Verläuft im Sulcus interventricularis posterior
16	<i>RPL/PLA/PL</i>	Ramus posterolateralis dexter distal der Crux cordis
16a	<i>1. Ast RPL</i>	1. Ast des Segments 16
16b	<i>2. Ast RPL</i>	2. Ast des Segments 16
16c	<i>3. Ast RPL</i>	2. Ast des Segments 16
5	<i>LM</i>	Ostium bis zur Bifurkation in LAD und CX
6	<i>LAD proximal</i>	Proximal des 1. großen Septalastes (diesen inkludierend)
7	<i>LAD-Mitte</i>	Distal des 1. großen Septalastes bis „Knick“ der LAD
8	<i>LAD apikal</i>	Beginn am Ende des Segments 7 bis zum Apex cordis
9	<i>D1</i>	1. Diagonalast von Segment 6 oder 7
9a	<i>D1a</i>	Zusätzlicher Diagonalast von Segment 6 oder 7
10	<i>D2</i>	2. Diagonalast von Segment 8 oder zwischen 7 und 8
10a	<i>D2a</i>	Zusätzlicher Diagonalast von Segment 8
11	<i>CX proximal</i>	Erstes Segment der CX nach dem LM bis zum 1. OM
12	<i>M1</i>	Dritter Ast einer Trifurkation neben LAD und CX
12a	<i>1. OM</i>	1. Ast des Segments 12 in Richtung Margo obtusus
12b	<i>2. OM</i>	2. Ast des Segments 12 in Richtung Margo obtusus
13	<i>CX distal</i>	Beginn distal des OM verlaufend im Sulcus coronarius
14	<i>PLA</i>	Ramus posterolateralis sinister - Posterolateralwand
14a	<i>PLAa</i>	Distal des Segments 14, gleiche Richtung
14b	<i>PLAb</i>	Distal der Segments 14 und 14a, gleiche Richtung
15	<i>RIVP/PDA/RPD</i>	Linksdominante CX – distalster Ast, 4 fehlt dann meist

Angelehnt an Referenz Nr. 123

Tabelle 1.1¹²³ Bezeichnung und Definition der Koronarsegmente

Das Cor kann funktionell als elektro-chemo-mechanische Pumpmaschine betrachtet werden, welche durch mitochondriale ATP-Synthese via aerobe oxidative Phosphorylierung mit Energie versorgt wird. Zwei in Serie geschaltete Pumpen, der rechte und linke Ventrikel, befördern das angebotene Blut jeweils in den kleineren Lungenkreislauf und den größeren Körperkreislauf. Sauerstoffdepletiertes Blut kommt durch die V. cava superior und inferior in den rechten Vorhof und weiter über den rechten Ventrikel in die Lungenstrombahn, in deren Kapillaren es wieder mit Sauerstoff angereichert wird. Das sauerstoffreiche Blut fließt über die vier Pulmonalvenen in den linken Vorhof, um während der Systole durch das linke Ventrikelmyokard in die Körperstrombahn gepumpt zu werden. Das dadurch entstehende Herzminutenvolumen (HMV), ein Produkt aus Schlagvolumen mal Herzfrequenz, kann bei einem Erwachsenen zwischen rund 5 l/min in Ruhe und kurzzeitig bis 30 l/min bei Spitzensportlern betragen.²⁴

1.2.2 Die koronare Flussreserve (CFR)

Eine ausreichende Koronarperfusion ist die Grundlage für eine kontinuierliche kardiale Pumpfunktion und einen adäquaten Energieumsatz des Myokards.² Abhängig ist die Perfusion der Koronarien vom Perfusionsdruck während der Diastole, der Diastolendauer und dem Koronarwiderstand. Der Koronarwiderstand ist abhängig von der Lumenweite der epikardial verlaufenden Koronararterie (proximale Komponente), vom Widerstand der intramyokardialen Arteriolen (distale Komponente) und von der systolischen Gefäßkompression bedingt durch intramyokardiale Drucksteigerung (extravasale Komponente).³ Aufgrund der unterschiedlichen systolischen Druckverhältnisse im rechten und linken Ventrikel (rechts: 17-32/1-7 mmHg, links: 90-130/5-12 mmHg) kommt es zur unterschiedlich starken Beeinflussung der Koronarperfusion. Messungen der koronaren Durchblutung zeigen eine kontinuierliche, undulierende Perfusion der RCA und eine primär diastolische Perfusion der LCA mit systolisch retrogradem Blutfluss aufgrund einer Gefäßkompression.²⁴

Der kardiale Sauerstoffverbrauch beträgt bei Ruhebedingungen rund 10 ml/min pro 100 g Myokard, welcher durch eine Myokarddurchblutung von circa 80 ml/min pro 100 g Myokard gewährleistet wird. Bei einem Hämoglobingehalt von 15 g/100 ml Blut, beträgt die kardiale Sauerstoffextraktion unter physiologischen Umständen etwa 63 % und bietet nur mehr eine geringe Steigerungsmöglichkeit. Die koronare Flussreserve, welche die Differenz zwischen minimaler und maximaler Koronardurchblutung beschreibt, lässt sich

durch medikamentöse Koronardilatation (z.B.: Adenosin) bei gleichbleibendem systolischen Blutdruck um 300-400 % steigern.²⁴ Bei einer koronaren Herzkrankheit nimmt distal einer Koronarstenose, die in ihrer Obstruktion 40 % des Lumens übersteigt, die Koronarreserve kontinuierlich ab und manifestiert sich primär als subendokardiale Myokardischämie (= „Prinzip der letzten Wiesen“).³

Die koronare Tonusregulation der glatten Gefäßmuskelzellen erfolgt einerseits durch systemische, neuronale und humorale Mechanismen, andererseits durch lokale, metabolische, endothelabhängige und glattmuskuläre Faktoren. Im Bereich von 60-140 mmHg arterieller Drücke findet eine Autoregulation der Koronarperfusion durch glattmuskuläre Reaktionsmechanismen statt.²⁴

1.2.3 Einteilungen der KHK

Die koronare Herzkrankheit, im englischen Sprachgebrauch als „coronary artery disease“ (CAD) bezeichnet, kann durch unterschiedlich gewichtete Beobachtungspunkte eingeteilt werden. Hinsichtlich der klinischen Manifestationsform der KHK lässt sich folgende Einteilung treffen:³

- Asymptomatische KHK (=“stumme Ischämie“)
- Symptomatische KHK:
 - Stabile koronare Herzkrankheit (SCAD): AP infolge reversibler Myokardischämie
 - Akutes Koronarsyndrom (ACS)
 1. Instabile AP (UAP): AP ohne Anstieg der hs-Troponine
 2. NSTEMI: Anstieg der hs-Troponine +/- EKG-Veränderungen
 3. STEMI: Anstieg der hs-Troponine + typische ST-Streckenhebung im EKG
 - Ischämische Kardiomyopathie (CMP)
 - Arrhythmien
 - Plötzlicher Herztod (SCD)³

Laut dem ICD-10-GM-2016 Code wird die chronische ischämische Herzkrankheit (I25) in folgende Subgruppen eingeteilt:²⁵

- **I25.1: Atherosklerotische Herzkrankheit**
 - inkl. Koronararterien- Atherom/Atherosklerose/Okklusion/Sklerose/Stenose
 - I25.10: Ohne hämodynamisch wirksame Stenosen
 - I25.11: Ein-Gefäß-Erkrankung (KHK I)
 - I25.12: Zwei-Gefäß-Erkrankung (KHK II)
 - I25.13: Drei-Gefäß-Erkrankung (KHK III)
 - I25.14: Stenose des linken Hauptstammes
 - I25.15: Mit stenosierten Bypassgefäßen
 - I25.16: Mit stenosierten Stents

- **I25.2: Alter Myokardinfarkt**
- **I25.3: Herz-(Wand-)Aneurysma** inkl. Ventrikulaneurysma
- **I25.4: Koronaraneurysma** inkl. koronare arteriovenöse Fistel, erworben
- **I25.5: Ischämische Kardiomyopathie**
- **I25.6: Stumme Myokardischämie**
- **I25.8: Sonstige Formen der chronischen ischämischen Herzkrankheit**
- **I25.9: Chronisch ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet**²⁵

1.2.4 Pathophysiologie der KHK

Als pathophysiologisch grundlegender Prozess wird die koronare Herzkrankheit durch die Atherosklerose der Koronargefäße verursacht. Dialektisch ist die Atherosklerose, eine primär die Intima betreffende Erkrankung, von der Arteriosklerose, welche eine generelle Versteifung und Verdickung der Arterienwand beschreibt, zu trennen. Im klinischen Gebrauch werden diese beiden Entitäten häufig auswechselnd gebraucht, wobei primär der Ausdruck „Atherosklerose“ benutzt wird, um insbesondere der histologischen Pathophysiologie dieser Erkrankung gerecht zu werden. Die Atherogenese, die Pathogenese der Atherosklerose, verläuft beim Menschen typischerweise über einen Zeitraum von vielen Jahren. In westlichen Ländern zeigte sich in postmortem Studien, dass die koronare Atherosklerose häufig schon vor dem 20. Lebensjahr beginnt und selbst bei asymptomatischen Erwachsenen eine hohe Prävalenz hat. Das Entstehen von Plaques, den

morphologischen Korrelaten einer Koronarstenose, geschieht nicht entsprechend einer linearen Funktion, sondern zeitlich diskontinuierlich und fokal durch prädisponierende Faktoren getriggert. Nach einer langen asymptomatischen Phase, kann die Atherosklerose klinisch auffällig werden und sich in den Herzkranzgefäßen als koronare Herzkrankheit manifestieren.^{2,3,26}

Durch die Reduktion des Lumens limitiert die Atherosklerose die Koronarreserve vor allem während körperlicher oder psychischer Belastung. Überschreitet die Obstruktion einen kritischen Punkt, kommt es zur verminderten myokardialen Perfusion und typischer AP-Symptomatik. Dieser Zustand des Missverhältnisses zwischen kardialem Sauerstoffangebot- und bedarf bezeichnet man als Koronarinsuffizienz. Pathophysiologisch begründet sich die Koronarinsuffizienz in über 90 % der Fälle durch eine Makroangiopathie der großen epikardialen Koronararterien. In unter 10 % handelt es sich um eine sogenannte „small vessel disease“, Mikroangiopathie, der intramuralen kleinen Herzkranzgefäße, ausgelöst durch arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus oder Vaskulitiden. Auch reversible Koronarspasmen (z.B.: Prinzmetal-Angina), Koronaranomalien (z.B.: Bland-White-Garland-Syndrom), arteriovenöse Fisteln oder „myocardial bridging“ eines epikardialen, großen Herzkranzgefäßes können den Koronarwiderstand erhöhen. Zusatzfaktoren wie myokardiale Hypertrophie, diastolische Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie und Arrhythmien können AP-Symptomatik auslösen. Extrakoronar lassen sich noch kardiale Faktoren (z.B.: Klappenvitien, Kardiomyopathien) und extrakardiale Faktoren (z.B.: erhöhter O₂-Bedarf bzw. erniedrigtes O₂-Angebot, erhöhte Blutviskosität) als Ursachen einer Koronarinsuffizienz nennen.^{2,3}

1.2.4.1 Entstehung von Läsionen

In den letzten zwei Dekaden hat sich das Verständnis der Pathophysiologie der Atherosklerose und somit auch der koronaren Herzkrankheit maßgeblich verändert. Eine früher als durch Cholesterineinlagerung in die Gefäßwände postulierte Pathogenese, musste der Atherosklerose als primär entzündlich bedingte Erkrankung weichen. Eine komplexe Interaktion aus bakteriellen Produkten, diversen Risikofaktoren und proinflammatorischen Molekülen sind die Grundlage der Entstehung von koronaren Gefäßwandläsionen.²⁷

Dem Beginn der Läsionsentstehung liegt eine endotheliale Dysfunktion zu Grunde. Diese sogenannte „Initiale Phase“ zeichnet sich durch die „Response-to-Injury-Hypothese“ aus.²⁸

Ein endothelialer Gefäßschaden führt zu einer gesteigerten Endothelpermeabilität und vermehrter Expression von NO-Synthetase. Dies wiederum ermöglicht es Low-density-Lipoproteinen (LDL) aus dem Blut in das intimale Bindegewebe überzutreten. Eine mögliche minimale Oxidation des LDL kann durch sogenannte High-density-Lipoproteine (HDL) verhindert werden. Zweitens folgt die „Inflammatorische Phase“, welche durch eine via minimal-oxidierte LDL vermittelte Adhäsion und Einwanderung von Monozyten gekennzeichnet ist. Durch eine Expression von Zelladhäsionsmolekülen, chemotaktischen Proteinen und Wachstumsfaktoren (M-CSF), docken Monozyten an den dysfunktionalen Endothelzellen an, passieren diese, proliferieren und differenzieren sich in der Intima zu Makrophagen. Des Weiteren werden mittels Zytokinen auch T-Lymphozyten stimuliert. Auch durch pathologisch erhöhte Blutzuckerwerte entstandene Advanced-glycolisation-endproducts (AGE) fördern den inflammatorischen Prozess, welcher durch eine systemische Erhöhung der CRP-Plasmakonzentration begleitet wird. Als dritter Schritt entstehen über die Akkumulation von Schaumzellen als Typ II Läsion beschriebene „fatty streaks“. Durch reaktive Sauerstoffspezies und andere Enzyme kommt es hierbei zur Entstehung und Akkumulation von stark oxidiertem LDL, welches von den Scavenger-Rezeptoren auf Makrophagen erkannt und daraufhin leichter und schneller aufgenommen wird. Die so entstandenen lipidspeichernden Makrophagen, Schaumzellen, gehen in Apoptose oder werden nekrotisch und setzen eine große Menge an extrazellulären Lipiden und Zelldetritus in der Intima frei. Daran schließt sich die Bildung einer fibrösen Plaque an. Erhöhte Spiegel von Homocystein und Angiotensin II führen zu einer Proliferation und Migration von glatten Muskelzellen aus der Media in die Intima der Gefäßwand. Diese Zellen sezernieren extrazelluläre Matrix und bilden dadurch eine dünne fibröse Kappe der Lipidplaque, welche in der Intima liegt, fokal meist erhaben ist und einen zentralen Lipidkern enthält. Komplexe, vulnerable Typ VI Läsionen, entstehen durch eine intimale Matrixdegeneration ausgelöst durch Kollagenasen, Gelatinasen, Stromolysin und Cathepsine. Als Folge der Progression einer Läsion kommt es zur Kalzifizierung der Plaque verursacht durch perizytenartige Zellen in der Intima, welche Kalziumphosphat zur Matrixstabilisierung sezernieren. Eine Thrombusbildung, bestehend aus adhärennten Blutplättchen und Fibrinablagerungen, basiert meist auf einer Plaqueruptur mit Freilegung von TF (Tissue factor) aus dem nekrotischen Kern des Atheroms. Die American Heart Association (AHA) hat eine Klassifikation der atherosklerotischen Läsionen erstellt, welche die Läsionen in Typen von I bis VI einteilt.^{26,27}

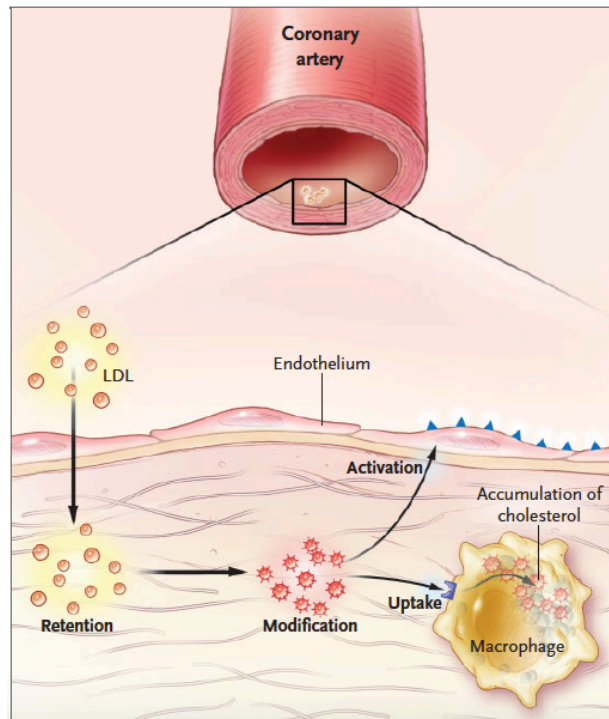


Abbildung 1.3¹³⁷ Speicherung, Modifikation, Aufnahme und Aktivierung von LDL-Cholesterin in der Gefäßwand einer Koronararterie

1.2.4.2 Läsionstypen: Vulnerable vs. stabile Plaques

Nicht nur hinsichtlich der klinischen Manifestation, sondern auch in Bezug auf die Plaquemorphologie, Plaquestabilität und Plauehistologie unterscheiden sich Läsionen bei der stabilen KHK und dem ACS. Sogenannte „vulnerable“ Plaques, welche eine höhere Tendenz zur Ruptur aufweisen, haben nachweislich dünnere fibröse Kappen, größere Lipidkerne, mehr Makrophagen, weniger glatte Muskelzellen und weniger Kollagenfasern als „stabile“ Plaques. Des Weiteren tendieren diese Läsionen primär zu einem expansiven, nach außen hin gerichteten Remodeling der Koronararterienwand. Aufgrund der daraus resultierenden vergleichsweise kleineren Lumenobstruktion des Herzkranzgefäßes, führen vulnerable Plaques seltener zu einer symptomatischen Koronarstenose mit typischer

Angina Pectoris. Im Zuge einer ICA wird die Läsionsgröße aufgrund des positiven Remodelings häufig unterschätzt.^{27,29,30}

Im Gegensatz dazu haben „stabile“ Plaques dicke fibröse Kappen, kleine Lipidkerne, viele glatte Muskelzellen, wenig Makrophagen und mehr Kollagenfasern zur Eigenschaft. Dies führt im Zuge der Progression der Läsion zu einem konstriktiven, nach innen hin gerichteten Wachstum der Plaque, welches das koronare Lumen höhergradig verlegt und zu typischer AP-Symptomatik führt. Auch in der invasiven Koronarangiographie sind solche Läsionen typischerweise gut sichtbar und mittels PCI behandelbar.^{30,31,32}

Typ V Läsionen nach der AHA-Klassifikation besitzen eine sehr dünne fibröse Kappe, daher bezeichnet man sie auch als TCFA (= thin-cap-fibroatheroma). Hinsichtlich des Remodelings haben vulnerable Plaques einen positiven Remodeling-Index ($> 1,05$) im luminalen Querschnitt auf Plaquehöhe, während stabile Läsionen einen negativen Remodeling-Index ($< 0,95$) aufweisen.^{33,34,35}

Bezeichnung und Histologie	Progressionssequenz	Mechanismus	Auftreten	Klinische Korrelation	
Typ I: initiale Läsion. Isolierte Makrophagen und Schaumzellen		zunehmende Lipid-einlagerungen	ab erster Dekade	klinisch inapparent	
Typ II: „fatty streaks“. Überwiegend intrazelluläre Lipidakkumulation			ab dritter Dekade		
Typ III: intermediäre Läsion. Intrazelluläre und extrazelluläre Lipidakkumulation					
Typ IV: Atherom. Extrazelluläre Lipidbeete			Zunahme von glatten Muskelzellen und Kollagenfasern	ab vierter Dekade	klinisch inapparent oder mit Symptomatik
Typ V: Fibroatherom/Plaque. Lipidbeet und Fibroseschichten, Verkalkungen oder ausgedehnte Fibrose			Thrombenbildung, Hämorrhagien		
Typ VI: komplizierte Läsion. Oberflächendefekte, Hämorrhagien, Thrombenbildung				ab fünfter Dekade	
klinisch manifeste Organschäden:	Myokardinfarkt	Hirninfarkt	Extremitätengangrän	Bauchaortenaneurysma	

Abbildung 1.4²⁶ Klassifikation atherosklerotischer Veränderungen in Anlehnung an die American Heart Association (AHA)

1.2.5 Vaskuläre Kalzifizierung

Spätestens seit dem 18. Jahrhundert ist es bekannt, dass sich im Zuge der Atherosklerose ossäres Material, morphologisch als Kalzifizierungen oder Verkalkungen imponierend, in der betroffenen Arterienwand bilden.³⁶

In der Progression einer atherosklerotischen Plaque akkumulieren in weiterer Folge nicht nur Lipide sondern auch Kalzium. Ossäre Proteine (z.B.: Osteocalcin, Osteoponin) finden sich in atherosklerotischen Läsionen und führen lokal zu einer Kalzifizierung der Plaque. Dies scheint insbesondere bei fortgeschrittenen Atheromen häufig der Fall zu sein. Makropathologisch imponieren diese Gefäße starr und diffus mit Verkalkungen durchsetzt.^{2,26}

1.3 Klinik der koronaren Herzkrankheit

1.3.1 Risikofaktoren

Die kardiovaskulären Risikofaktoren der Atherosklerose und damit in weiterer Folge der koronaren Herzkrankheit lassen sich hinsichtlich ihrer Bedeutung in Hauptrisikofaktoren und Nebenrisikofaktoren einteilen.^{2,3}

○ **Hauptrisikofaktoren:**

- Dyslipidämie:
 1. LDL-Cholesterin-Erhöhung (≥ 160 mg/dl)
 2. HDL-Cholesterin-Erniedrigung (Männer: ≤ 40 mg/dl, Frauen: ≤ 50 mg/dl)
- Arterielle Hypertonie ($\geq 140/90$ mmHg)
- Diabetes mellitus ($\text{HbA}_{1c} \geq 6,5$ %)
- Nikotinabusus
- Positive Familienanamnese (KHK/Myokardinfarkt bei erstgradigen Verwandten):
 1. Männer < 55 . Lebensjahr
 2. Frauen < 65 . Lebensjahr
- Lebensalter (Männer ≥ 45 . Lebensjahr, Frauen ≥ 55 . Lebensjahr)^{2,3}

○ **Nebenrisikofaktoren:**

- Atherogene Diät
- Adipositas (Taillenumfang bei Männern > 94 cm, bei Frauen > 80 cm)
- Körperliche Inaktivität
- Weitere Dyslipidämien:
 1. Hypertriglyzeridämie (≥ 150 mg/dl)
 2. Lp(a)-Erhöhung (≥ 60 mg/dl)
- Glukosetoleranzstörung (Nüchternblutzucker ≥ 100 mg/dl)
- Hyperhomocysteinämie
- Proinflammatorische Faktoren
- Thromboseneigung
- Hyperfibrinogenämie
- Genetik^{2,3}

Hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos hat die Dyslipidämie, hierbei vor allem die LDL- und HDL-Plasmaspiegel, eine zentrale Rolle inne. In einer prospektiven Meta-Analyse mit den Daten von 90.056 Personen konnte gezeigt werden, dass eine LDL-Plasmaspiegel-Reduktion von 39 mg/dl mittels Statinen die 5-Jahres-Inzidenz von nicht-fatalen Myokardinfarkten, Tod durch KHK, koronare Revaskularisierung und Insulten um rund 20 % senkt. Insbesondere Personen mit vorbekannter koronarer Herzkrankheit profitieren von einer optimierten medikamentösen Lipidsenkung, sodass bei oben genannter LDL-Plasmaspiegel-Reduktion in dieser Gruppe 48 pro 1000 Patientinnen und Patienten weniger von einem vaskulären Event betroffen werden.³⁷

Die aggressive Reduktion der LDL-Plasmaspiegel, vor allem bei Personen mit koronarer Herzkrankheit, gewinnt in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung. Obwohl in Studien angiographisch lediglich eine moderate Stenosereduktion durch optimierte Lipidsenkung gezeigt werden konnte, gibt es eine sehr gute Evidenz hinsichtlich der Eventreduktion. In diesem Zusammenhang spielt insbesondere die Stabilisierung von „vulnerablen“ Plaques durch den Einsatz von 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase-(HMG-CoA-Reduktase)-Inhibitoren, sogenannten Statinen, eine zentrale Rolle.² Die arterielle Hypertonie stellt den zweiten Hauptrisikofaktor der Atherosklerose und in weiterer Folge der koronaren Herzkrankheit dar. Je nach Schweregrad der Blutdruckerhöhung wurde eine internationale Klassifizierung der arteriellen Hypertonie festgelegt. Eine Erhöhung des systolischen Blutdrucks um 20 mmHg, sowie des diastolischen Blutdrucks um 10 mmHg, verdoppelt das Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung. Trotz Fehlens eines klaren RR-Ziels, konnte in einer beinahe 1 Million Personen umfassenden Meta-Analyse gezeigt werden, dass bereits Blutdruckwerte ab systolisch 115 mmHg zu diastolisch 75 mmHg mit einer Erhöhung der Mortalität durch koronare Herzkrankheit, Insulte und andere vaskuläre Ereignisse vergesellschaftet sind.^{2,3,38}

Klinisch Kriterien für die Diagnose der arterielle Hypertonie stellen zurzeit zwei oder mehr, in sitzender Position durchgeführte, Blutdruckmessungen während zwei oder mehreren ambulanten Besuchen dar. Da insbesondere im eigenen Heim durchgeführte und 24-Stunden-Blutdruckmessungen einen umfassenderen Einblick in das dynamische Blutdruckverhalten geben, haben solche Verfahren in der Hypertoniediagnostik einen sehr hohen Stellenwert.²

KATEGORIE	SYSTOLISCH (mmHg)	DIASTOLISCH (mmHg)
Optimal	< 120 und	< 80
Normal	120 – 129 und/oder	80 – 84
Hoch-Normal	130 – 139 und/oder	85 – 89
Hypertonie Grad I	140 – 159 und/oder	90 – 99
Hypertonie Grad II	160 – 179 und/oder	100 – 109
Hypertonie Grad III	≥ 180 und/oder	> 110
Isolierte syst. Hypertonie	≥ 140 und	< 90

Tabelle 1.2³ Definition und Kategorien der arteriellen Hypertonie

Die mit einer Insulinresistenz vergesellschaftete „Diabetische Dyslipidämie“, führt primär bei Typ 2-Diabetikern zu einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos. Hierbei könnte vor allem die Zusammensetzung der LDL-Partikel eine entscheidende Rolle spielen, welche in diesem klinischen Kontext kleiner, dichter und somit in Summe atherogener sind. Auch eine in diesem Zusammenhang beschriebene HDL-Plasmaspiegel-Erniedrigung und Triglycerid-Plasmaspiegel-Erhöhung tragen zur vermehrten Atherosklerose in diesem Patientenkollektiv bei.²

Das hierbei klinisch identifizierbare „Metabolische Syndrom“ setzt sich aus folgenden Komponenten zusammen.^{3,39}

- Abdominelle Adipositas (Taillenumfang bei Männern > 94 cm, bei Frauen > 80 cm; oder BMI ≥ 30 kg/m²)
 - Plus zwei der folgenden Faktoren:
 - Triglyzeride > 150 mg/dl^{*}
 - HDL-Cholesterin < 50 mg/dl^{*} bei Frauen
 - HDL-Cholesterin < 40 mg/dl^{*} bei Männern
 - Blutdruck > 130/85 mmHg^{*}
 - Nüchtern-Plasmaglukose > 100 mg/dl oder Typ 2-Diabetes
- ^{*} oder vorausgegangene Therapie einer dieser Störungen^{3,39}

Der kausale Zusammenhang zwischen Nikotinabusus und koronarer Herzkrankheit ist durch zahlreiche Studiendaten belegt und gipfelt in einem relativen Risiko bzw. einer Odds Ratio von 1,5 bis 3. Ergebnisse einer Literaturrecherche, welche Daten von 665 Publikationen und 20 Studien enthält, zeigen eine Reduktion des relativen Risikos um

36 % hinsichtlich Mortalität bei Personen mit KHK, welche den Nikotinabusus stoppten. Diese Resultate sind konsistent unabhängig vom Alter, Geschlecht, kardiovaskulärer Historie, Land und Durchführungsjahr der Studien.⁴⁰

Hinsichtlich der genetischen Komponente der koronaren Herzkrankheit konnte man durch „genome-wide association studies“ (GWAS) 33 genetische Risikovarianten für die Entstehung einer KHK entdecken. 23 dieser genetischen Varianten entfalten ihr kardiovaskuläres Risiko über unbekannte Mechanismen. Die restlichen 10 Risikovarianten beeinflussen entweder die Entstehung einer arteriellen Hypertonie oder einer Dyslipidämie. Insbesondere der Genlocus 9p21.3, welcher in 75 % aller Populationen, mit Ausnahme der afrikanischen Bevölkerung, anzutreffen ist, erhöht das kardiovaskuläre Risiko im Durchschnitt um 25 % pro Allel.⁴¹ In einer Meta-Analyse, welche über 22.000 KHK-Patientinnen und -Patienten sowie 60.000 Kontrollen inkludierte, wurden 23 Risikovarianten untersucht, wobei der individuelle Durchschnitt bei 17, das Minimum bei 7 und das Maximum bei 37 lag. Obwohl das Feld der Genetik im Hinblick auf Risikoevaluierung noch lange nicht ausgeschöpft ist, stellt es einen wichtigen Faktor im Sinne der Entwicklung neuer Therapieoptionen der koronaren Herzkrankheit dar.⁴²

Des Weiteren stellt auch eine positive kardiovaskuläre Familienanamnese, im Sinne des Auftretens einer KHK oder eines Myokardinfarktes bei männlichen, erstgradigen Verwandten vor dem 55. Lebensjahr und bei Frauen vor dem 65. Lebensjahr, einen Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit dar.⁴³ Die Erhebung der relevanten Daten sollte im klinischen Alltag vor allem bei kardiovaskulären Risikopatientinnen und -patienten zur Routine werden, da es sehr leicht zu erhebende Merkmale sind und zudem ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer positiven Familienanamnese und dem Auftreten von vorzeitigen kardiovaskulären Erkrankungen existiert.⁴⁴

In den „2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice“ wird hinsichtlich des Lebensalters ein systemisches kardiovaskuläres Risikoassessment bei Männern über dem 40. Lebensjahr und Frauen über dem 50. Lebensjahr, oder in der Menopause, mit einer Klasse IIb und Level C-Empfehlung angegeben, insbesondere wenn diese keine bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren aufweisen. Dieses Risikoassessment sollte stets auf dem aktuellen Stand der Krankengeschichte gehalten werden und in einem vernünftigen Zeitrahmen wiederholt werden. Zudem ist in diesem Zusammenhang das biologische Alter vom kardiovaskulärem Risikoalter zu trennen. So hat zum Beispiel ein 40-jähriger, hypertensiver Raucher mit

Dyslipidämie dasselbe 10-Jahres-Risiko an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben wie ein 60-jähriger Patient ohne Risikofaktoren (10-Jahres-Risiko: 3 %).⁴⁴

Darüber hinaus konnten Beobachtungsstudien zeigen, dass das männliche Geschlecht gegenüber prämenopausalen Frauen mit einem exzessiv erhöhten kardiovaskulärem Risiko vergesellschaftet ist. In der Menopause sinkt bei Frauen der Plasmaspiegel des relativ erhöhten, anti-atherogenen HDL. Hierbei spielt vor allem das Östrogen, welches die LDL-Plasmaspiegel senkt und die HDL-Plasmaspiegel anhebt, eine zentrale pathophysiologische Rolle.²

Ein erhöhter Taillenumfang, welcher einen indirekten Hinweis auf viszerale, intraabdominelle Adipositas darstellt, geht mit einer durch Lipolyse induzierten Anhäufung von freien Fettsäuren (FFAs) in der Leber einher. Dies führt zu einer erhöhten hepatischen Produktion von Glukose, Triglyzeriden und Very-low-density-Lipoproteinen (VLDL), welche mit einer LDL-Erhöhung und HDL-Erniedrigung assoziiert sind. Eine exaktere Differenzierung zwischen subkutanem und intraabdominellem Fettgewebe benötigt beispielsweise eine Magnetresonanztomographie-Untersuchung des Abdomens.²

Körperliche Inaktivität, als Nebenrisikofaktor der koronaren Herzkrankheit, erhöht den Anteil an viszeralem Fettgewebe, senkt den HDL-Plasmaspiegel, erhöht den arteriellen Blutdruck, die Triglyzerid-Plasmaspiegel sowie den Blutzuckerspiegel.²

Eine Sonderform der Dyslipidämie stellt die Lipoprotein(a)-Hyperlipoproteinämie dar, welche bereits ab einer Serumkonzentration von > 30mg/dl als Risikofaktor für die Entstehung einer Atherosklerose gilt. Lipoprotein(a) steigert die Bildung von Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1, hemmt dadurch die lokale Thrombolysen und begünstigt die Plaquentstehung.³

Letztlich tragen auch proinflammatorische Prozesse, auf welche durch hsCRP-Plasmaspiegel indirekt geschlossen werden kann, zur Atherogenese bei. Hierdurch kann nicht nur das potenzielle Myokardinfarktrisiko, sondern auch das Outcome von Personen nach einem ACS beeinflusst werden. Insbesondere viszerales Fettgewebe exprimiert proinflammatorische Moleküle, die bei adipösen Menschen für einen kontinuierlichen atherogenen Faktor in der Entstehung der koronaren Herzkrankheit sorgen.²

1.3.2 Geschlechts- bzw. Genderaspekte

Das Gender, oder auch als soziokulturelles Geschlecht bezeichnete, ist die Geschlechtsidentität einer Person hinsichtlich sozialer Verantwortlichkeit,

Rollenverständnis und Selbstwahrnehmung. Die Gendermedizin beschäftigt sich über das biologische Geschlecht hinaus auch mit dem Gender und deren Unterschiede im Hinblick auf verschiedene Erkrankungen.⁴⁵

Folgende Risikofaktoren haben in einer großen internationalen Fall-Kontroll-Studie eine besondere Bedeutung für das weibliche Geschlecht im Hinblick auf Beeinflussbarkeit durch evidenzbasierte Therapie gezeigt:⁴⁵

- Arterielle Hypertonie
- Diabetes mellitus Typ II
- Adipositas
- Niereninsuffizienz
- Depression⁴⁵

Bei Männern zeigten sich hierbei insbesondere Adipositas, Nikotinabusus und eine Dyslipidämie als wichtige modifizierbare Risikofaktoren.^{45,46}

Hinsichtlich der steigenden Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen bei menopausalen und postmenopausalen Frauen stellt vor allem der Abfall der Östrogenspiegel eine wichtige Rolle dar. Dieser fehlende protektive Faktor, welcher Schlüsselenzyme des Glukose- und Lipidstoffwechsels beeinflusst, erhöht das Risiko einer postmenopausalen Frau auf fast 50 %, eine kardiovaskuläre Erkrankung in ihrem Leben zu bekommen.⁴⁵

Im Hinblick auf das Erkennen bestimmter Risikofaktoren wurde festgestellt, dass Männer tendenziell häufiger erhöhte Nüchternglukosewerte haben, Frauen hingegen öfters eine gestörte orale Glukosetoleranz aufweisen. Aufgrund dessen empfiehlt es sich besonders bei Frauen einen oralen Glukosetoleranztest zusätzlich zur Nüchternglukosebestimmung zu machen.⁴⁵

Pathologisch erhöhte arterielle Blutdruckwerte sind bei Frauen mit einem vierfach erhöhten Risiko eine koronare Herzkrankheit zu bekommen vergesellschaftet. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass Frauen ein geringeres Risiko aufweisen eine KHK oder einen Schlaganfalls zu erleiden, wenn die arterielle Hypertonie therapiert wird. Darüber hinaus weisen Frauen im frühen Erwachsenenalter gegenüber Männern niedrigere systolische Blutdruckwerte auf. Dieses Phänomen lässt sich um die sechste Lebensdekade umgekehrt beobachten.^{47,48}

In puncto Diagnostik der koronaren Herzkrankheit lassen sich nur bei jeder vierten Frau im Zuge einer invasiven Koronarangiographie eine epikardiale Koronarstenose feststellen,

wohingegen bereits bei einem von zwei Männern pro Herzkatheteruntersuchung eine relevante Koronarpathologie zu finden ist.⁴⁵

Frauen leiden zudem häufiger an einer mikrovaskulären koronaren Dysfunktion (MCD), welche sich durch einen generalisierten verminderten koronaren Blutfluss auszeichnet. Grundlegend dafür ist eine verminderte präkapilläre Autoregulation, sowie eine herabgesetzte NO-Sekretion der koronaren Endothelzellen. Bei dieser speziellen Pathologie findet sich ein kontinuierlicher Druckabfall entlang der Herzkranzgefäße, welcher mittels Adenosin- und Acetylcholintests diagnostiziert werden kann.^{45,49}

1.3.3 Klinische Präsentation der KHK

Das Leitsymptom der koronaren Herzkrankheit, die Angina Pectoris – zu Deutsch „Brustenge“ – lässt sich anhand von vier Merkmalen in verschiedene klinische Subtypen unterteilen. Hierzu gehört neben der Lokalisation und dem Charakter einer koronarischämischen Schmerzempfindung auch die Dauer sowie Provokations- und Linderungsfaktoren typischer AP-Symptomatik. Die traditionelle klinische Einteilung des Brustschmerzes stellt sich durch nachkommende Definitionen folgendermaßen dar:⁴

1. Typische Angina Pectoris: Alle 3 Kriterien müssen erfüllt werden.

- Sub- bzw. retrosternale Beschwerden charakteristischer Ausprägung und Dauer
- Provokation durch physische und/oder psychische Belastung
- Linderung durch körperliche Ruhe und/oder Nitrate binnen Minuten

2. Atypische Angina Pectoris: 2 der oben genannten Charakteristika müssen erfüllt sein.

3. Nicht-kardialer Brustschmerz: 0 oder 1 der Charakteristika werden erfüllt.^{3,4}

Bezüglich der Lokalisation spricht man typischerweise von „Brustschmerz“, da sich myokardial-ischämische Ereignisse zumeist als Beschwerden im Thoraxbereich, nahe des Sternums präsentieren, aber generell im Bereich vom Bauchnabel bis zur Nasenspitze auftreten können. Auch unangenehme Sensationen zwischen den Schulterblättern, der oberen Extremitäten und des Kiefers werden fallweise beschrieben. In puncto Charakteristik der Angina Pectoris wird von den Betroffenen meist eine drückende, einschnürende, brennende Sensation beschrieben, welche häufig auch mit Dyspnoe,

Nausea, Emesis, Diaphoresis oder Agitiertheit einhergeht. Im Durchschnitt dauert ein typischer AP-Anfall nur einige Minuten. Sensationen, welche nur wenige Sekunden bzw. länger als 10 Minuten andauern, sind in ihrer Ätiologie und Verlaufsform meist nicht-kardial und harmlos, respektive häufig kardial und schwerwiegend.⁴

Typischerweise tritt eine charakteristische Klinik gehäuft im Rahmen von physischer und/oder psychischer Belastung auf. Bei eingeschränkter Koronarreserve kommt es im Zuge von Anstrengung zu einem post-stenotischen Abfall des koronaren Perfusionsdrucks und Steigerung des enddiastolischen Ventrikeldrucks, durch eine ischämisch eingeschränkte ventrikuläre Ejektionsfraktion. Das Zusammenspiel dieser beiden pathophysiologischen Ursachen führt zu einer subendothelialen myokardialen Hypoxie und transienten ischämischen Defiziten regionaler Wandbewegung. Insbesondere physische Ruhe und in weiterer Folge auch medikamentöse Interventionen, beispielsweise mittels kurzwirksamen Nitraten, führen in der Regel zu einer Besserung der kardialen Beschwerdesymptomatik.⁴

Hinsichtlich der klinischen Stabilität des Symptomkomplexes der Angina Pectoris lässt sich folgende gebräuchliche Einteilung treffen:

- 1. Stabile Angina Pectoris:** Die stabile AP ist ein durch physische und/oder psychische Provokationsfaktoren reproduzierbarer, episodentartiger Zustand, welcher sich durch ein Missverhältnis von Bedarf und Angebot in der Koronarperfusion, sowie typische Charakteristika auszeichnet und meist gut mit kurzwirksamen Nitrate therapierbar ist.^{3,4}

Die stabile Angina Pectoris lässt sich anhand ihrer Intensität durch die CCS-Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society in folgende Schweregrade einteilen:⁵⁰

STADIUM	DEFINITION
CCS 0	<i>Keine AP-Symptomatik</i>
CCS I	<i>Keine AP bei normaler körperlicher Belastung AP bei schwerer körperlicher Belastung</i>
CCS II	<i>Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität AP bei schnellem Gehen, zügigem Treppensteigen, nach Mahlzeiten bei Kälte oder emotionalen Stress</i>
CCS III	<i>Deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität AP beim Gehen (100m) oder Treppensteigen (1 Stockwerk) in normaler Geschwindigkeit</i>
CCS IV	<i>AP bei jeder körperlicher Aktivität bzw. in Ruhe</i>

Tabelle 1.3² Klassifikation der AP-Symptomatik nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS)

2. Instabile Angina Pectoris:

- Primär instabile AP: Jede de-novo Angina Pectoris
- Sekundär instabile AP: Progrediente Intensität, Dauer, Häufigkeit der kardialen Beschwerdesymptomatik; Ruhe-Angina, Postinfarkt-Angina, zunehmender Bedarf an antianginöser Medikation³

3. Sonderformen:

- Prinzmetal-Angina: Koronarspasmen mit reversibler ST-Streckenhebung ohne laborchemischen signifikanten Anstieg kardialer hs-Troponine.
- „Walking through-Angina“: Besserung der AP-Symptomatik unter Belastung durch vasodilatierende Metabolite
- „Angina nocturna“: Episodenartige AP-Symptomatik auftretend nachts im Schlaf bzw. in horizontaler Körperposition.³

In 40 % der Fälle präsentiert sich eine koronare Herzkrankheit als Erstmanifestation in Form eines AP-Anfalls.³

Folgende Mechanismen können zu myokardialer Ischämie führen:

- Dynamische oder fixierte Stenosen epikardialer Koronargefäße
- Mikrovaskuläre Dysfunktion
- Diffuse oder fokale epikardiale Koronarspasmen⁴

Aus den hierbei aufgeführten Mechanismen können klinisch unterschiedliche Beschwerdebilder entstehen:⁴

○ **Belastungsinduzierte Angina Pectoris:**

- Epikardiale Koronarstenose
- Koronare Vasokonstriktion einer dynamischen epikardialen Läsion
- Mikrovaskuläre Dysfunktion

○ **Angina Pectoris in Ruhe:**

- Koronarer Vasospasmus
 - fokal
 - diffus

- mikrovaskulär
- **Asymptomatische stabile KHK:**
 - Fehlende Ischämie und/oder linksventrikuläre Dysfunktion
 - Trotz Ischämie und/oder linksventrikuläre Dysfunktion
- **Ischämische Kardiomyopathie:** Ischämisch bedingte Erkrankung des Herzmuskels⁴

1.3.4 Lebensstil-Modifikation und optimierte Therapie

Das grundsätzlich proklamierte Ziel der Behandlung der koronaren Herzkrankheit ist es primär, kausale Risikofaktoren zu behandeln, sowie symptomatisch klinische AP-Episoden zu reduzieren und infolgedessen die Prognose zu verbessern. Eine optimale Behandlung der Patientinnen und Patienten setzt sich aus der Kontrolle kardialer Risikofaktoren, gesunder Lebensstil-Modifikation, Patientenedukation und optimierter medikamentöser (OMT) sowie invasiver Therapie zusammen.⁴

Folgende Maßnahmen zur kardiovaskulären Risikoreduktion sollten durchgeführt werden:

1. Nikotinabstinenz

Eine Nikotinabstinenz, primär in aktiver, aber auch in passiver Form, stellt den präventiv wichtigsten Faktor der Lebensstil-Modifikation dar. Nach einem Myokardinfarkt senkt das Aufhören des Rauchens die Mortalität um 36 %.⁵¹

Des Weiteren senkt die Nikotinabstinenz das kardiovaskuläre Risiko um bis zu 50 %.³

Neben einer gezielten Aufklärung und Edukation der Patientinnen und Patienten empfehlen sich als Hilfestellung neben Rauchentwöhnungsprogrammen sowohl psychologische wie auch pharmakologische Maßnahmen.⁴

2. Gewichtsreduktion/-normalisierung

Die Reduktion von Übergewicht steht in engem Zusammenhang mit der positiven Beeinflussung der kardiovaskulären Risikofaktoren: Arterielle Hypertension, Diabetes mellitus und Dyslipidämie. Hierbei zeigte sich, dass der BMI und andere „Body-composition-Parameter“ in einem linearen Verhältnis zum totalen kardiovaskulären Risiko stehen. Bei Personen mit fortgeschrittener KHK fand sich hingegen das sogenannte „Obesity paradox“, welches durch systematische Reviews belegt zeigte, dass ein höherer

BMI im Zuge einer perkutanen koronaren Intervention als protektiver Faktor gelten kann. Diese Aussage muss selbstverständlich im Licht dessen betrachtet werden, dass ab einem kritischen BMI wieder eine erhöhte Mortalität und Morbidität vorliegt. Im Angesicht dessen empfehlen die aktuellen Guidelines Personen mit einem normalen BMI diesen aufrechtzuerhalten, Personen mit erhöhten BMI sollten dazu angehalten werden einen normalen BMI anzustreben, um das kardiovaskuläre Risiko zu senken.⁴

3. Ernährungsumstellung

Der Grundpfeiler einer kardiovaskulären Diät besteht in einer Vermeidung von ungesättigten trans-Fettsäuren und dem Anstreben einer reduzierten Kalorienzufuhr.²

Insbesondere eine sogenannte „mediterrane Diät“ bestehend aus fettarmen, ballaststoffreichen Nahrungsmitteln angereichert mit Omega-3-Fettsäuren und regelmäßigem Verzehr von Gemüse, Obst, Salat, Olivenöl, Fisch und Wein reduziert das kardiovaskuläre 10-Jahresrisiko um 50 %.^{3,52}

Folgende Nahrungszusammensetzung wird empfohlen:⁴⁴

- < 10 % gesättigte Fettsäuren (z.B.: Butter, Fleisch)
- < 1 % ungesättigte trans-Fettsäuren (z.B.: Frittierte Nahrungsmittel)
- < 5 g Kochsalz pro Tag
- 30-45 g Fasern pro Tag aus Vollkornprodukten, Obst oder Gemüse
- 200 g Obst pro Tag
- 200 g Gemüse pro Tag
- Mindestens zweimal pro Woche Fisch (einmal davon fettreicher Fisch)
- Alkohol: max. 20 g/d für Männer; max. 10 g/d für Frauen⁴⁴

4. Körperliches Training

Hierbei empfiehlt sich vor allem für kardiovaskuläre Risikopatientinnen und -patienten ein regelmäßiges körperliches Training zur Senkung der Mortalität und Morbidität. Insbesondere in ambulanten oder stationären Kardio-Rehabilitationen bzw. Sportgruppen befürworten die Richtlinien körperliches Training im Ausmaß von 3 bis 7 Einheiten pro Woche zu je 15 bis 60 Minuten bei 40-60 % der maximalen Leistungsfähigkeit. Durch eine solche Intervention sinkt das kardiovaskuläre 10-Jahresrisiko um bis zu 50 %.³

5. Lipidmanagement

Hinsichtlich des Lipidmanagements kann aus den aktuellen Richtlinien entnommen werden, dass für Patientinnen und Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko (SCORE ≥ 10) ein Zielwert des LDL-Cholesterin-Plasmaspiegels von unter 70 mg/dl bzw. eine Halbierung desselben Wertes bei einem Ausgangswert zwischen 70 und 135 mg/dl angestrebt werden sollte. Personen mit hohem kardiovaskulärem Risiko (SCORE ≥ 5 - < 10) wird ein LDL-Cholesterin-Plasmaspiegel unter 100 mg/dl bzw. eine 50-prozentige Reduktion bei Ausgangswerten von 100 – 200 mg/dl empfohlen. Bei den restlichen Patientinnen und Patienten ist eine Senkung des LDL-Cholesterin-Plasmaspiegels unter 115 mg/dl anzustreben. Bei niedrigeren SCORE-Werten (SCORE < 1 bzw. < 5) ist bei LDL-Cholesterin-Plasmaspiegeln von < 190 mg/dl respektive < 100 mg/dl ein Lipidmanagement primär durch Lebensstil-Modifikation hinsichtlich Ernährung und körperlichem Training empfehlenswert.⁴⁴

Statine, sogenannte 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase-(HMG-CoA-Reduktase)-Inhibitoren, senken bei einer „High-intensity“ Therapie die LDL-Cholesterin-Plasmaspiegel um mindestens 50 % und tragen nicht nur zu einem Stopp der Progression sondern auch zu einer Regression der koronaren Atherosklerose bei.⁵³

Deshalb sollte diese Medikamentengruppe als Therapie erster Wahl bei kombinierter Hyperlipidämie und Hypercholesterinämie eingesetzt werden. Bei Patientinnen und Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 sollte ab dem 40. Lebensjahr ein Lipidmanagement mittels Statinen etabliert werden.⁴⁴

Folgende Einteilung der Intensität einer Statintherapie kann getroffen werden.⁵⁴

- **„High-intensity“ Therapie**
 - Atorvastatin 40 – 80 mg
 - Rosuvastatin 20 – 40 mg

- **„Moderate-intensity“ Therapie:**
 - Atorvastatin 10 – 20 mg
 - Rosuvastatin 5 – 10 mg
 - Simvastatin 20 – 40 mg
 - Pravastatin 40 – 80 mg

- „**Low-intensity**“ **Therapie:**
 - Simvastatin 10 mg
 - Pravastatin 10 – 20 mg⁵⁴

Des Weiteren kann mittels PCSK-9-Inhibitoren sowohl bei gesunden Probandinnen und Probanden wie auch bei nicht-familiärer und genetischer Hypercholesterinämie eine signifikante Reduktion der LDL-Cholesterin-Plasmaspiegel erzielt werden.⁵⁵

6. Optimierte Therapie des Diabetes mellitus

Als Basis einer optimierten Therapie des Diabetes mellitus (Typ 1 und Typ 2) wird eine Lebensstil-Modifikation bestehend aus Nikotinabstinenz, Gewichtsreduktion, diätetischen Maßnahmen und körperlichem Training angesehen. Für die Mehrheit der erwachsenen Personen mit einem Diabetes mellitus (Typ 1 und Typ 2) wird zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos ein Zielwert für den HbA_{1c} von $\leq 7,0$ % angestrebt, wobei insbesondere de-novo diagnostizierte diabetische Patientinnen und Patienten ohne KHK von einem HbA_{1c} von $\leq 6,5$ % profitieren. Als orale Antidiabetikum der ersten Wahl wird Metformin empfohlen, sofern keine Kontraindikationen existieren und eine erhaltene Nierenfunktion vorliegt. Bei Menschen mit einer Kombination aus koronarer Herzkrankheit und Diabetes mellitus Typ 2 sollte bereits frühzeitig an eine Therapie mittels SGLT-2-Inhibitoren gedacht werden, um die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zu senken. Eine Thrombozytenaggregationshemmung bzw. Therapie zur Erhöhung der HDL-Cholesterin-Plasmaspiegel bei Personen mit Diabetes mellitus (Typ 1 und Typ 2) respektive Diabetes mellitus (Typ 2) ohne das Vorhandensein einer koronaren Herzkrankheit wird nicht empfohlen.⁴⁴

7. Antihypertensive Therapie

Grundsätzlich muss festgehalten werden, dass erhöhte arterielle Blutdruckwerte (Ambulante Messung $> 140/90$ mmHg bzw. Heimmessung $> 135/85$ mmHg) eminente Risikofaktoren für koronare Herzkrankheit, Vorhofflimmerarrhythmie, Herzinsuffizienz, cerebrovaskuläre Ereignisse, pAVK und chronische Niereninsuffizienz sind. In Ergänzung zu einer medikamentösen Therapie sollten ebenfalls Gewichtsreduktion- bzw. Normalisierung, Kochsalzreduktion, körperliches Training und Alkoholreduktion angestrebt werden. Hinsichtlich der medikamentösen Therapie unterscheiden sich die Standard-Blutdrucksenker nicht signifikant in ihrer antihypertensiven Effizienz. Eine

medikamentöse antihypertensive Therapie ist bei arterieller Hypertonie Grad III unabhängig vom kardiovaskulären Risiko (SCORE) wie auch bei arterieller Hypertonie Grad I und Grad II mit sehr hohem SCORE-Wert empfohlen. Bei letztgenannten Patientinnen und Patienten ist eine Lebensstil-Modifikation bei niedrigem bis moderatem kardiovaskulärem Risiko (SCORE) empfohlen.⁴⁴

In speziellen klinischen Situationen sind folgende Antihypertensiva vorzuziehen:⁴⁴

- Asymptomatische Atherosklerose: **ACE-Hemmer, Ca²⁺-Antagonisten**
- St. p. Myokardinfarkt: **Beta-Blocker, ACE-Hemmer, AT-II-Antagonisten**
- Angina Pectoris: **Beta-Blocker, Ca²⁺-Antagonisten**⁴⁴

Eine optimierte symptomatische Therapie der stabilen KHK besteht aus einer antianginösen sowie aus einer basalen Therapie zur Verhinderung eines Myokardinfarktes und Senkung der Mortalität. Im Hinblick auf die symptomatische Therapie der stabilen KHK lassen sich folgende medikamentöse und revaskularisierende Therapieoptionen ausschöpfen:^{3,4}

A) Thrombozytenaggregationshemmung

Zur Verhinderung koronarer Ereignisse wird eine irreversible TAG-Hemmung mittels niedrig-dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) von 75 – 150 mg/d empfohlen. Bei einer ASS-Allergie bzw. Unverträglichkeit kann alternativ auf Clopidogrel umgestiegen werden.⁴

Im Zuge eines ACS wird eine DAPT mittels ASS plus einen P2Y₁₂-Rezeptor-Inhibitor (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor) für 12 Monate empfohlen. Eine Verkürzung dieser Dauer auf 3 bis 6 Monate kann erwogen werden, sofern ein hohes Blutungsrisiko besteht. In weiterer Folge ist eine Monotherapie mit ASS bzw. Clopidogrel auf Dauer empfohlen. Bei Patientinnen und Patienten ohne klinische Anzeichen einer koronaren Herzkrankheit sollte eine dauerhafte Thrombozytenaggregationshemmung aufgrund vermehrter Blutungskomplikationen nicht angestrebt werden.⁴⁴

B) Antianginöse Therapie

Zur Reduktion von pectanginösen bzw. ischämischen Herzbeschwerden werden kurzwirksame Nitrate zur Akuttherapie und Beta-Blocker und/oder Ca²⁺-Antagonisten zur Kontrolle der Herzfrequenz und Symptomreduktion eingesetzt. Als weitere „second-line“

Therapieoptionen stehen langwirksame Nitrate, Ivabradin, Nicorandil, Ranolazine oder Trimetazidin zur Verfügung.⁴

C) PCI (Percutaneous coronary intervention)

Bei der interventionellen Revaskularisierung mittels PCI im Herzkatheterlabor wird eine DES-Implantation empfohlen, sofern keine Kontraindikation für eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS plus Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor vorliegt.⁴

Die Erfolgsquote der PCI bei einem verbleibenden Stenosegrad unter 50 % ist bis zu 95 %, wohingegen eine Letalität von < 0,5 % bei stabiler koronarer Herzkrankheit zu verzeichnen ist.³

D) CABG (Coronary artery bypass graft)

In folgenden Situationen ist eine operative Koronarrevaskularisation mittels CABG einer interventionellen Revaskularisation mittels PCI vorzuziehen:⁴

- Stenose des linken Hauptstammes (LM) > 50 % des Diameters^a
- Proximale LAD-Stenose > 50 % des Diameters^a
- KHK II bzw. KHK III mit eingeschränkter LV-Funktion/Herzinsuffizienz
- Stenose des letzten verbleibenden Koronargefäß > 50 % des Diameters^a
- Dokumentierte Ischämie (≥ 10 % des LV)^b

^a Dokumentierte Ischämie bzw. FFR < 0,80 bei „Eyeballing“ zwischen 50-90 % Stenose

^b SPECT, Stress-MR, Stress-Echokardiographie⁴

1.3.5 Klinische Risikostratifikation und Vortestwahrscheinlichkeit

Da sich die koronare Herzkrankheit durch den klinischen Symptomkomplex der Angina Pectoris unabhängig von ihrem objektiven Schweregrad häufig sehr unterschiedlich manifestiert und präsentiert, sind in den letzten 50 Jahren verschiedenste Systeme zur kardiovaskulären Risikostratifizierung entwickelt worden. In diesem Kontext empfiehlt die European Society of Cardiology (ESC) die Erhebung des totalen kardiovaskulären Risikos mit dem SCORE-System für Erwachsene über dem 40. Lebensjahr, sofern sie nicht durch etwaige Voraussetzungen, wie zum Beispiel vorbekannte KHK, Diabetes mellitus, CKD

oder einen markant erhöhten singulären Risikofaktor ($RR \geq 180/110$ mmHg, Cholesterin Plasmaspiegel > 310 mg/dl), automatisch in eine Gruppe mit erhöhtem Risiko fallen.⁴⁴

Für die Entwicklung des SCORE-Systems (Systematic Coronary Risk Estimation) wurden gepoolte Daten aus 12 prospektiven Studien, die in 11 europäischen Ländern durchgeführt wurden, zusammengeführt, um ein System zur klinischen Risikostratifikation in Bezug auf das 10-Jahres-Risiko hinsichtlich kardiovaskuläre Mortalität zu erstellen. Mit dem SCORE-System kann das 10-Jahres-Risiko für das erste fatale atherosklerotische Ereignis abhängig von Geschlecht, Alter, Cholesterin-Plasmaspiegel, systolischem Blutdruck, Nikotinanamnese sowohl für Niedrigrisiko- und auch Hochrisikoländer berechnet werden. Österreich zählt wie die Schweiz und Deutschland neben den meisten mitteleuropäischen Ländern zu den kardiovaskulären Niedrigrisikoländern. Das SCORE-System ist prinzipiell für vermeintlich gesunde Personen konzipiert worden und ermöglicht anhand einer Einteilung im Hinblick auf Geschlecht, Nikotinabusus und nächstliegendes Alter eine prozentuelle Risikoangabe abhängig vom systolischen Blutdruck und Cholesterin-Plasmaspiegel.⁵⁶

Hinsichtlich der klinischen Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer obstruktiven koronaren Herzkrankheit wird von der European Society of Cardiology (ESC) die Evaluierung mittels Updated Diamond and Forrester Score empfohlen.⁴

Der Updated Diamond and Forrester Score setzt sich aus den Risikofaktoren Alter, Geschlecht und klinische Präsentation (typische AP, atypische AP und nicht-kardialer Brustschmerz) zusammen und ist somit auch im klinischen Alltag rasch und pragmatisch einsetzbar.⁵⁷

<i>Alter</i>	Typische Angina Pectoris		Atypische Angina Pectoris		Nicht-kardialer Brustschmerz	
	<i>Männer</i>	<i>Frauen</i>	<i>Männer</i>	<i>Frauen</i>	<i>Männer</i>	<i>Frauen</i>
30 – 39	17,7	5,3	28,9	9,6	59,1	27,5
40 – 49	24,8	8,0	38,4	14,0	68,9	36,7
50 – 59	33,6	11,7	48,9	20,0	77,3	47,1
60 – 69	43,7	16,9	59,4	27,7	83,9	57,7
70 – 79	54,4	23,8	69,2	37,0	88,9	67,7
> 80	64,6	32,3	77,5	47,4	92,5	76,3

Tabelle angelehnt an Referenzen Nr. 57 und Nr. 105

Tabelle 1.4^{57,105} Klinische VTW (in %) bei Personen mit stabiler Angina Pectoris (Updated Diamond and Forrester Score)

1.3.6 Diagnostisches Procedere

Die stabile koronare Herzkrankheit stellt ob ihrer mannigfaltigen klinischen Beschwerdebilder häufig eine diagnostische Herausforderung dar. Es müssen hierbei sowohl kardiovaskuläre Risikofaktoren identifiziert, wie auch objektive Ischämienachweise erbracht werden, um eine Risikostratifikation und optimierte medikamentöse, revaskularisierende und lebensstil-modifizierende Therapien zu etablieren. Die ESC-Guidelines zur SCAD empfehlen nach einer genauen Erhebung der Symptome und einer klinischen Erstuntersuchung folgende nicht-invasive kardiale Untersuchungen mit einem Empfehlungsgrad von I:⁴

1. Laborchemische Untersuchungen

- Blutbild (inkl. Hb und Leukozytenzahl)
- HbA_{1c} und Nüchtern-Blutzuckerspiegel bzw. OGTT bei fehlender Aussagekraft
- Kreatinin und Kreatinin-Clearance
- Lipidprofil (LDL, HDL, TG, Gesamt-Cholesterin) im Nüchternzustand
- Schilddrüsenparameter bei klinischen V.a. eine Schilddrüsenerkrankung
- Leberwerte nach Einleitung einer Statintherapie
- Jährliche Kontrolle der Lipidwerte, des Glukosemetabolismus und des Kreatinins

2. Elektrokardiogramm (EKG)

- Ruhe-EKG bei Erstvorstellung
- Ruhe-EKG während bzw. nach AP-Episode oder V.a. Instabilität der KHK

3. Echokardiographie

- Transthorakale Ruhe-Echokardiographie für alle Patientinnen und Patienten (Differentialdiagnostik des Thoraxschmerz, regionale Wandbewegungsstörungen, LVEF, diastolische Funktion)

4. 24-Stunden-EKG

- Durchführung bei V.a. auf eine Rhythmusstörung bei stabiler KHK

5. Thoraxröntgen

- Bei Personen mit atypischer Angina Pectoris und vermuteter Lungenerkrankung⁴

Im Prozess der klinischen Entscheidungsfindung bei Patientinnen und Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit hinsichtlich diagnostischem Procedere und optimierter Therapie empfiehlt sich ein schrittweises Vorgehen. Im ersten Schritt sollte die klinische Vortestwahrscheinlichkeit mittels Updated Diamond and Forrester Score für das Vorliegen einer SCAD ermittelt werden. Bei Personen mit mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit ($> 15\%$ bis $< 85\%$) sollte im zweiten Schritt eine nicht-invasive diagnostische Maßnahme anatomischer oder funktioneller Art zur Evaluierung einer KHK erfolgen. Für Personen unter 15% Vortestwahrscheinlichkeit nach dem Updated Diamond and Forrester Score sollten keine weiteren Tests erfolgen, wohingegen für Patientinnen und Patienten mit Werten über 85% die klinische Diagnose einer obstruktiven KHK ohne weitere nicht-invasive Tests gestellt werden kann. Im dritten Schritt sollten neben der Etablierung einer optimierten medikamentösen Therapie und Risikostratifikation anhand von klinischer Ischämiediagnostik Patientinnen und Patienten, die von einer invasiven diagnostischen bzw. revaskularisierenden Maßnahme profitieren, herausgefiltert und dementsprechend behandelt werden.⁴

1.4 Diagnostik der koronaren Herzkrankheit

1.4.1 Funktionelle kardiale Diagnostik bzw. Bildgebung

Obwohl die stabile koronare Herzkrankheit zu den häufigsten Erkrankungen weltweit gezählt werden kann, herrscht nur limitierter Konsensus über die konkrete Auswahl verschiedenster nicht-invasiver Tests, insbesondere im Hinblick auf deren Auswirkung auf Mortalität und Morbidität. Insbesondere das Testen von Patientinnen und Patienten mit niedriger Vortestwahrscheinlichkeit und die steigende Anzahl an ICAs mit dem Ausschluss einer obstruktiven KHK führten zu einem kritischen Hinterfragen dieser Prozedere.⁵⁸

In puncto funktionelle kardiale Ischämiediagnostik lassen sich folgende Stresstests unterscheiden, bei denen mittels körperlicher oder medikamentöser Belastung durch die Steigerung des Herzzeitvolumens und konsekutiver Reduktion der koronaren Flussreserve ein Zustand reversibler myokardialer Ischämie induziert wird:

1. Ergometrie bzw. Belastungs-EKG-Untersuchung

Aufgrund der weiten Verfügbarkeit, sowie der Einfachheit dieser Untersuchungsmethode, ist die Ergometrie mittels kontinuierlicher 12-Kanal-EKG-Überwachung ein häufig angewandtes Verfahren. Eine Belastungs-EKG-Untersuchung wird als primärer Stresstest empfohlen für Personen, welche ein klinische Vortestwahrscheinlichkeit von 15-65 % nach dem Updated Diamond and Forrester Score aufweisen. Insbesondere für Patientinnen und Patienten mit einem unauffälligen Ruhe-EKG ist die Ergometrie ein probates Mittel zur Ischämiediagnostik. Darüberhinaus muss darauf geachtet werden, dass die zu untersuchenden Personen keine anti-ischämische Medikation eingenommen haben, um das Testergebnis nicht zu verfälschen. Die häufigsten ischämischen EKG-Veränderungen bei dieser Untersuchung sind deszendierende ST-Strecken-Senkungen $\geq 0,1$ mV bzw. 1mm (60-80 ms nach dem J-Punkt) in einer oder mehreren Ableitungen.⁴

Die Belastungs-EKG-Untersuchung besitzt eine Sensitivität von 45-50 % und eine Spezifität von 85-90 %.^{4,11,12,13}

2. Stress-Echokardiographie

Sofern die örtliche Expertise vorhanden ist und die Voraussetzungen gegeben sind, wird von der European Society of Cardiology (ESC) als initialer funktioneller Test eine Belastungsbildgebung empfohlen (Stress-Echokardiographie, Stress-MRT, SPECT oder PET). Dies ist vor allem bei Patientinnen und Patienten mit einer hoher VTW (UDF-Score

66-85 %) oder LVEF < 50 % ohne typische Angina Pectoris anzuwenden. Prinzipiell ist eine physische einer medikamentösen Belastung immer vorzuziehen, da hierdurch eine realistischere Koronarperfusion erzielt werden kann. Sofern in der Ruhe-Echokardiographie bereits Wandbewegungsstörungen vorzufinden sind, wird eine medikamentöse Stresssituation mittels Dobutamin induziert.⁴

Die Stress-Echokardiographie mit medikamentöser Belastung mittels Dobutamin hat eine Sensitivität von 79-83 % und eine Spezifität von 82-86 % vorzuweisen.¹⁴

Die Stress-Echokardiographie zeichnet sich durch niedrige Kosten, eine breite Verfügbarkeit und die fehlende Strahlenbelastung aus. Nichtsdestotrotz ist sie ein sehr anwender-abhängiges Verfahren, das viel Erfahrung und gute Technik für eine valide Diagnostik und Interpretation benötigt.⁴

3. Myokardiale Perfusionsszintigraphie (SPECT/PET)

Sowohl die SPECT (Single photon emission computed tomography) wie auch die PET (Positronen-Emissionstomographie) geben eine visuelle Information über die kardiale Perfusion in Ruhe wie unter physischer bzw. medikamentöser Belastung. Auf diesem Wege kann ein myokardiales Perfusionsdefizit als Ausdruck einer koronaren Herzkrankheit diagnostiziert werden. Die Positronen-Emissionstomographie (PET) ist ein nuklearmedizinisches Verfahren, welches Radionuklide verwendet, um die myokardiale Perfusion und den vorherrschenden Metabolismus sichtbar zu machen. Vor allem neue diagnostische Hybridverfahren wie das PET-CT ermöglichen eine gleichzeitige funktionelle und anatomische Beurteilung des Herzens.⁵⁹

Die Stress-PET mit Vasodilatator-Belastung erreicht im direkten Vergleich eine höhere Sensitivität und Spezifität wie die Stress-SPECT mit Vasodilatator-Belastung (Sensitivität: 81-97 % bzw. 90-91 %; Spezifität: 74-91 % bzw. 75-84 %).^{14,60,61,62}

4. Kardiale Stress-Magnetresonanztomographie (Stress-MRT bzw. Stress-CMR)

Das CMR kann in Kombination mit medikamentöser Belastung (Dobutamin) dazu verwendet werden, sowohl ischämische Wandbewegungsstörungen, wie auch myokardiale Narben zuverlässig zu detektieren. Insbesondere der hohe Weichteilkontrast und die fehlende Strahlenbelastung stellen einen großen Benefit dieser Untersuchungsmethode dar. Als Nachteil der kardialen Stress-Magnetresonanztomographie sind eine eingeschränkte Beurteilbarkeit bei Herzrhythmusstörungen sowie limitierte Verfügbarkeit und Expertise zu nennen. Hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität hat das Stress-MRT mit

medikamentöser Belastung mittels Dobutamin Werte von 79-88 % respektive 81-91 % inne.⁶³

Auch die quantitative Perfusionsmessung mittels CMR konnte eine gute Korrelation mit invasiven Messungen der fraktionellen Flussreserve (FFR) zeigen.⁶⁴

Nicht-invasive Untersuchungsmethoden	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
<i>Belastungs-EKG</i> (Ergometrie) ^{11,12,13}	45–50	85–90
<i>Stress-Echokardiographie</i> (phys. Belastung) ¹⁴	80–85	80–88
<i>Stress-SPECT</i> (physische Belastung) ^{14,15,60,61}	73–92	63–87
<i>Stress-Echokardiographie</i> (Dobutamin) ¹⁴	79–83	82–86
<i>Stress-MRT</i> (Dobutamin) ⁶³	79–88	81–91
<i>Stress-Echokardiographie</i> (Vasodilatoren) ¹⁴	72–79	92–95
<i>Stress-SPECT</i> (Vasodilatoren) ^{14,61}	90–91	75–84
<i>Stress-MRT</i> (Vasodilatoren) ^{15,63,141,142}	67–94	61–85
<i>Koronare CT-Angiographie</i> ^{16,17,18}	95–99	64–83
<i>Stress-PET</i> (Vasodilatoren) ^{60,61,62}	81–97	74–91

Tabelle angelehnt an Referenz Nr. 4

Tabelle 1.5⁴ Diagnostische Genauigkeit nicht-invasiver Untersuchungsmethoden zur Diagnostik einer koronaren Herzkrankheit

1.4.2 Koronare CT-Angiographie (cCTA)

Die koronare CT-Angiographie hat unter den nicht-invasiven kardialen Diagnostikverfahren in den letzten Jahren den größten technischen Fortschritt zu verzeichnen. Die Dual-Source-CT-Technologie (DSCT) ermöglicht daher neben einem sicheren Ausschluss einer obstruktiven KHK auch die seriöse Quantifizierung von Stenosen sowie qualitative Aussagen über deren Plaquemorphologie.⁶⁵

Die European Society of Cardiology (ESC) empfiehlt die Erwägung einer koronare CT-Angiographie für Patientinnen und Patienten mit niedriger bis mittlerer VTW (15-50 % nach UDF-Score) zum Ausschluss einer obstruktiven KHK, wenn eine vorangegangene funktionelle Belastungsuntersuchung nicht aussagekräftig war. Des Weiteren stellt die cCTA auch beim Vorhandensein von Kontraindikation für physische oder medikamentöse Belastung eine Alternative zu den bereits erwähnten Stress-Untersuchungen dar. Ein immenser Vorteil der koronaren CT-Angiographie ist ihre hohe Sensitivität (95-99 %) und hoher negativ-prädiktiver Wert in der Niedrig- bis Mittelrisiko-Gruppe.^{4,16,17,18}

Eine reine KHK-Diagnostik mittels Kalzium-Score nach Agatston wird nicht empfohlen. Desgleichen wird auch eine stattgehabte koronare Revaskularisierung, zum Beispiel durch eine PCI oder einen CABG, als Vermeidungsgrund für eine koronare CT-Angiographie gesehen. Darüberhinaus gibt es auch keine Empfehlung seitens der ESC die cCTA als Screening-Untersuchung für asymptomatische Patientinnen und Patienten mit dem klinischen Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit einzusetzen.⁴

1.4.2.1 Beurteilung der Plaquemorphologie

Die Einschränkungen hinsichtlich räumlicher Auflösung und Kontrast limitieren eine exakte Klassifikation der Plaquemorphologie der koronaren CT-Angiographie, wie es in der Histopathologie möglich ist. Nichtsdestotrotz kann die cCTA Lokalisation, Größe, positives Remodeling, lumenale Obstruktion und Kalzifizierungen zuverlässig darstellen. Dies erfolgt aufgrund unterschiedlicher Abschwächung der Röntgenstrahlen durch Gewebe ungleicher Dichte (HU bzw. Hounsfield-Units). Insbesondere die Identifikation von vulnerablen Plaques (TCFA) ist Gegenstand intensiver Forschung.^{35,66}

Obwohl es noch keine spezifischen cCTA-Kriterien für das Vorhandensein eines TCFA gibt, existieren mit dem Vorhandensein eines „low-attenuation“ Kerns (HU < 30), positiven Remodelings, und des „Napkin-ring“-Zeichens (Randwall mit HU < 130), Anhaltspunkte für die Vulnerabilität einer Plaque.⁶⁶

1.4.2.2 Anatomische vs. funktionelle kardiale Diagnostik

Des Weiteren wurde in einer großen randomisiert-kontrollierten Studie gezeigt, dass die nicht-invasive KHK-Diagnostik symptomatischer Patientinnen und Patienten mittels koronarer CT-Angiographie die Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen in einem Zeitraum von 25 Monaten gegenüber funktioneller Ischämiediagnostik nicht verringert. Beide Vorgehensweisen, sowohl anatomische wie auch funktionelle kardiale Bildgebung resultierten in einer Gesamt-Ereignisrate von 3,1 %. Dennoch war die cCTA nach 90 Tagen mit einer niedrigeren Anzahl an invasiven Koronarangiographien, die eine obstruktive KHK ausschlossen, vergesellschaftet.⁶⁷

1.4.3 Invasive Koronarangiographie

Die invasive Koronarangiographie (ICA) im Herzkatheterlabor ist der Goldstandard für die Detektion und Beurteilung des Schweregrades der koronaren Herzkrankheit. Nichtsdestotrotz stellt die Beurteilung hinsichtlich Signifikanz von mittelgradigen Stenosen (40-70 % lumenale Obstruktion)⁶⁸ häufig selbst für erfahrene interventionelle Kardiologen eine große Herausforderung dar. Ein reines „Eyeballing“, quantitativ visuelle Beurteilung einer Stenose im Hinblick auf prozentuelle Obstruktion und klinische Signifikanz, derartiger Stenosen kann heutzutage mit funktioneller Information, ermittelt durch die invasive Messung der fraktionellen Flussreserve, ergänzt werden.⁶⁸

Obwohl eine invasive Koronarangiographie zum Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit bei Personen mit stabiler Angina Pectoris sehr selten notwendig ist, kommt dieses diagnostische Verfahren dennoch beispielsweise bei Kontraindikationen gegen kardiale Stresstests, einer LVEF < 50 % und typischer AP-Symptomatik, sowie bei besonderen Berufsgruppen (z.B.: Piloten) standardmäßig zum Einsatz. Darüberhinaus ist die ICA bzw. PCI natürlich das Mittel der Wahl nach erbrachtem nicht-invasivem Ischämienachweis zur Ermittlung von Revaskularisierungsoptionen bzw. Durchführung derselben. Insbesondere Personen mit höhergradiger stabiler Angina Pectoris (CCS III) und dadurch deutlicher Einschränkung der alltäglichen Tätigkeiten oder einem klinischen Hochrisikoprofil (Mortalität ≥ 3 % pro Jahr) bzw. einer VTW > 85 % (UDF-Score) profitieren von einer frühzeitigen Durchführung einer ICA bzw. PCI zur Detektion und Revaskularisierung etwaiger Koronarläsionen. Diese Empfehlung gilt vor allem, wenn sich klinische Symptome nicht durch eine optimierte lebensstil-modifizierende und medikamentöse Therapie in den Griff bekommen lassen. Darüber hinaus wird die Durchführung einer invasiven Koronarangiographie auch bei Patientinnen und Patienten unter medikamentöser Behandlung und fehlender bis milder AP-Symptomatik (CCS 0 – CCS I) empfohlen, sofern sich durch nicht-invasive kardiale Diagnostik ein klinisches Hochrisikoprofil (Mortalität ≥ 3 % pro Jahr) ergeben hat und in diesem Fall eine Revaskularisierung mit einer Prognoseverbesserung in Zusammenhang gebracht werden kann. Die ICA ist auch dann indiziert, wenn die Ergebnisse verschiedener nicht-invasiver diagnostischer Verfahren nicht konklusiv oder sogar widersprüchlich sind.⁴

1.4.3.1 Komplikationen der invasiven Koronarangiographie

Aufgrund der Tatsache, dass die ICA ein invasives diagnostisches Verfahren darstellt, müssen die betroffenen Patientinnen und Patienten über unterschiedliche Risiken und Komplikationen aufgeklärt werden und diese vollinhaltlich verstanden haben.

Mehr oder weniger seltene Risiken und Komplikationen lassen sich im Folgenden übersichtsweise darstellen:⁷⁰

- Allergische Reaktionen und Nebenwirkungen aufgrund der Lokalanästhesie (sehr selten), der Allgemeinanästhesie oder des Kontrastmittels (0,7 %) ⁷¹
- Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT-II: 1-3 %) ⁷²
- Infektionen (< 1 %) ⁷³
- Kontrastmittel-induzierte Nephropathie (CIN: 3,3-16,5 %) ⁷⁴
- Cholesterin-Embolie (< 2 %) ⁷⁵
- Lokale Gefäßverletzungen (0,2 %) ⁷⁶
- Transfusionsbedürftige Hämatome (2,8 %) ⁷⁷ und retroperitoneale Blutung
- Pseudoaneurysma (0,5-2 %) ⁷⁸
- Arterio-venöse Fistel (1 %) ⁷⁹
- Dissektion der A. femoralis bzw. A. iliaca (0,42 %) ⁸⁰
- Thrombose bzw. Embolie
- Bradyarrhythmie (3,5 %) ⁸¹ bzw. Tachyarrhythmie (0,1 %) ⁸²
- Tod (0,08 %) ⁸³
- Myokardinfarkt (0,06-0,17 %) ⁸⁴
- Insult (0,07 %) ⁸⁴
- Dissektion der Aorta ascendens (0,04 %) ⁸⁵
- Hypotension

Insbesondere die Durchführung einer invasiven Koronarangiographie mittels eines radialen Gefäßzuganges hat die Risiken und Komplikationen sowie stationäre Aufnahmezeit signifikant gesenkt. Sowohl das Risiko von Blutungen an der Punktionsstelle, sowie auch die Gesamtausgaben für den stationären Aufenthalt (Reduktion um 15 %) konnten dadurch vermindert werden. ⁸⁶

1.4.4 Invasive FFR-Messung

Wie bereits beschrieben hat die invasive Koronarangiographie, basierend auf quantitativer „Eyeballing“-Diagnostik, nur eine geringe Wertigkeit in der funktionellen Beurteilung mittelgradiger Stenosen. Aufgrund dessen wurde mit der Entwicklung der invasiven Messung der koronaren fraktionellen Flussreserve (FFR) ein hilfreiches Tool für die Beurteilung derartiger Stenosen geschaffen.⁴

Sowohl für die Abwägung von medizinischem Nutzen, sowie Risiko und Kosten einer ICA bzw. PCI im Vergleich zu einer optimierten Therapie stellt die invasive FFR-Messung mittels Druckdrahtmethode eine wichtige Entscheidungshilfe dar. Es fand in den letzten Jahren ein gewisser Paradigmenwechsel hin zur „ischemia-guided“ Revaskularisierung koronarer Stenosen statt.⁸⁷

Darüber hinaus muss auch festgehalten werden, dass die invasive Revaskularisierung bei Patientinnen und Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit zwar bei einem Großteil der Personen zu einer Verbesserung der AP-Symptomatik führt, jedoch keinen signifikanten Einfluss auf das Langzeitüberleben bzw. das Langzeit-Risiko für einen Myokardinfarkt hat. Es steht hierbei im Hinblick auf periinterventionelle Ereignisse und Stentthrombosen sogar ein erhöhtes Kurzzeit-Risiko für einen Myokardinfarkt im Raum.⁸⁸

Die ESC/EACTS-Leitlinien empfehlen die Durchführung einer invasiven FFR-Messung zur Detektion von hämodynamisch relevanten Koronarstenosen, sofern kein adäquater Ischämienachweis verfügbar ist. Als Grenzwert für die Indikation zur Revaskularisierung einer signifikanten Koronarläsion wird ein invasiver FFR-Wert von $< 0,80$ empfohlen. Hierbei handelt es sich in erster Linie um Koronarstenosen mit einer angiographischen Lumenobstruktion von 50-90 %. Ein FFR-Wert von $< 0,80$ mittelgradiger Stenosen wird dadurch in seiner Wertigkeit einem nicht-invasiven Ischämienachweis gleichgesetzt. Im Gegensatz dazu wird eine Revaskularisierung derartiger Stenosen ohne adäquaten Ischämienachweis bzw. einem invasiven FFR-Wert über der Grenze nicht empfohlen.^{4,69}

Es konnte in diesem Sinne auch gezeigt werden, dass bei 43 % aller Patientinnen und Patienten die invasive FFR-Messung im Vergleich zum reinen „Eyeballing“ einer Koronarstenose zu einer Änderung in der Revaskularisierungsstrategie führte. In weiterer Folge wurde dadurch auch demonstriert, dass eine FFR-basierte Entscheidung hinsichtlich Revaskularisierung als prognostisch sicher einzustufen ist.⁸⁹

In weiterer Folge wurde in der Behandlung von Personen mit angiographisch verdächtigen Koronarläsionen des linken Hauptstammes (LM) beschrieben, dass eine rein visuelle

Beurteilung häufig zu einer Unterschätzung der funktionellen Signifikanz führte und somit als alleiniges Tool zur Entscheidungshilfe hinsichtlich Revaskularisierung nicht geeignet ist. In diesem Fall sollte ein FFR-basierter Entscheidungsprozess eingeschlagen werden.⁹⁰

Dass die FFR-basierte Revaskularisierung einer reinen „Eyeballing“-Strategie überlegen ist, wurde durch 3 große, randomisierte Studien demonstriert. In der 2001 publizierte DEFER-Studie, 325 Patientinnen und Patienten mit mittelgradiger Stenose, konnte gezeigt werden, dass bei einem invasiv-gemessenen FFR-Wert $> 0,75$ auf eine Revaskularisation verzichtet werden kann. Dazu muss gesagt werden, dass die Revaskularisation in diesem Falle mit einem BMS-Stent durchgeführt wurde. Das Risiko für einen kardiovaskulären Tod oder Myokardinfarkt in Zusammenhang mit einer derartigen Stenose beträgt unter 0,1 % und kann durch Implantation eines BMS-Stent nicht reduziert werden.⁹¹

In der 2010 publizierte FAME-Studie, 1005 Patientinnen und Patienten mit intermediärer Stenose bzw. Mehrgefäßerkrankung, wurde demonstriert, dass Personen mit Mehrgefäßerkrankung bei Durchführung einer FFR-basierten PCI mit DES-Implantation eine signifikant reduzierte Mortalität und Anzahl an Myokardinfarkten im 2-Jahres-Outcome aufwiesen, als jene, die „Eyeballing“-basiert behandelt wurden.⁹²

Die Ergebnisse der FAME-2-Studie, 1202 randomisierte Patientinnen und Patienten mit mittelgradiger Koronarstenose, konnten zeigen, dass Läsionen mit einem invasiv-gemessenen FFR-Wert $\leq 0,80$ von einer Revaskularisierung profitieren. Diese Studie musste aufgrund des signifikant häufiger vorkommenden primären Kombinationsendpunkt aus Tod, Myokardinfarkt und dringliche Revaskularisierung, in der konservativ therapierten Gruppe vorzeitig beendet werden.⁹³

Sowohl die Ergebnisse der DEFER-Studie sowie auch der FAME-Studie machen deutlich, dass ein rein konservatives Management, bestehend aus optimierter lebensstil-modifizierender und medikamentöser Therapie, von FFR-negativen Stenosen (FFR $\leq 0,80$) bei Personen mit stabiler KHK eine klinisch sichere Strategie darstellt. Als sogenannter „grauer Bereich“ wurden früher FFR-Werte von 0,75 bis 0,80 bezeichnet.⁹⁴

Durch eine Beobachtungsstudie in einem Zeitraum von 16 Jahren konnte gezeigt werden, dass auch FFR-Werte zwischen 0,75 und 0,80 als hämodynamisch signifikante Stenosen im Hinblick auf Prognose gewertet werden können und somit „cut-off“-Wert für die invasiv-gemessene fraktionelle Flussreserve von $\leq 0,80$ verwendet werden sollte. Eine Stenose mit einem gemessenen FFR-Wert $\leq 0,80$ wird als hämodynamisch relevant bzw. „FFR-positiv“ bezeichnet.⁹⁵

1.4.5 Nicht-invasive CT-FFR-Messung

Die koronare CT-Angiographie stellt, wie bereits erwähnt, die Goldstandarduntersuchung für die anatomisch-kardiale Beurteilung dar, wohingegen die funktionelle Wirksamkeit einer Koronarstenose am besten mittels invasiver FFR-Messung bestimmt wird. Eine Kombination dieser beiden diagnostischen Goldstandards durch die Berechnung von koronarer Strömungsdynamik wurde in der Technik der CT-FFR-Messung verwirklicht.

In 3 klinischen Studien wurde diese neue Methode mit der koronaren CT-Angiographie hinsichtlich Sensitivität, Spezifität und diagnostischer Genauigkeit verglichen. In der 2011 publizierten DISCOVER-FLOW-Studie wurden 159 Koronargefäße von 103 Personen mit bekannter oder suspezierter KHK jeweils mittels CT-FFR-Messung (Version 1.0) und invasiver FFR-Messung bei der Koronarangiographie beurteilt. Als Grenzwert einer anatomisch signifikanten Stenose wurde für die koronare CT-Angiographie eine Lumenobstruktion $> 50\%$ eines Koronargefäßes > 2 mm Durchmesser gewählt. Hinsichtlich der invasiven FFR-Messung bzw. der CT-FFR-Messung wurde ein Grenzwert von $FFR \leq 0,80$ als funktionell wirksame bzw. ischämie-verursachende Stenose definiert. In der statistischen Berechnung pro Koronargefäß ergab sich für die nicht-invasive CT-FFR-Messung eine Sensitivität von 88% , eine Spezifität von 82% , ein PPV von 74% und ein NPV von 92% . Auf den individuellen Erkrankten hin gesehen ergab sich hierbei eine Sensitivität von 93% , eine Spezifität von 82% , ein positiv prädiktiver Wert (PPV) von 85% und ein negativ prädiktiver Wert (NPV) von 91% . Des Weiteren konnte die CT-FFR-Messung hierbei eine AUC („Area Under the receiver-operating characteristics Curve“) hinsichtlich Sensitivität und Spezifität pro Gefäß von $0,90$ und pro Patientin und Patient von $0,92$ erreichen. Es zeigte sich auch eine signifikante Korrelation zwischen invasiver und nicht-invasiver FFR-Messung. Durch die Ergebnisse der DISCOVER-FLOW-Studie konnte demonstriert werden, dass die nicht-invasive CT-FFR-Messung eine hohe diagnostische Genauigkeit besitzt und somit sowohl für die Detektion sowie auch den Ausschluss ischämie-verursachender koronarer Läsionen einsetzbar ist.⁹⁶

2013 wurden die Ergebnisse der DeFACTO-Studie veröffentlicht, in welcher 407 Koronargefäße von 252 Personen an 17 klinischen Zentren untersucht wurden und hierbei sowohl eine cCTA, eine invasive Koronarangiographie mit FFR-Messung und eine nicht-invasive FFR-Berechnung mittels CT-FFR-Messung (Version 1.2) durchgeführt wurde. Hinsichtlich der anatomischen und funktionellen Grenzwerte einer wirksamen Koronarstenose wurden dieselben Werte wie auch bei der DISCOVER-FLOW-Studie für

angiographisch mittelgradige Läsionen, mittels „Eyeballing“ quantifiziert, verwendet (cCTA > 50 %, FFR/CT-FFR ≤ 0,80). Hierbei zeigte sich für die nicht-invasive CT-FFR-Messung eine Sensitivität von 90 %, eine Spezifität von 54 %, ein PPV von 67 % und ein NPV von 84 %. Sowohl in der pro Gefäß wie auch in der pro Patientin und Patient errechneten AUC zeigte die CT-FFR-Messung eine höhere diagnostische Genauigkeit als die koronare CT-Angiographie (0,81 vs. 0,50 respektive 0,79 vs. 0,53). Durch die verglichen höhere Sensitivität und den höheren NPV ergibt sich die vermutete Sichtweise, dass die nicht-invasive CT-FFR-Messung effektiv dazu im Stande ist, mittelgradige Koronarstenosen ohne funktionell wirksame Obstruktion auszuschließen.⁹⁷

In weiterer Folge wurden 2014 die Ergebnisse der prospektiven, multizentrischen NXT-Studie publiziert, welche Daten von 254 Personen mit suspizierter KHK und Indikation zur ICA mit invasiver FFR-Messung inkludierte. Diese Ergebnisse wurden jeweils mit einer durchgeführten cCTA und berechneten CT-FFR-Messung (Version 1.4) pro Gefäß und pro Patientin und Patient verglichen. Pro Individuum konnte hiermit eine Sensitivität von 86 %, eine Spezifität von 79 %, ein PPV von 65 % und ein NPV von 93 % ermittelt werden. Pro Gefäß zeigte sich in der NXT-Studie eine Sensitivität von 84 %, eine Spezifität von 87 %, ein PPV von 61 % und ein NPV von 95 %. Des Weiteren konnte die CT-FFR-Messung in dieser Studie 68 % der in der cCTA als „falsch-positiv“ gewerteten Koronarläsionen als „richtig-negativ“ klassifizieren. Die nicht-invasive Berechnung der FFR mittels cCTA-Daten führte daher zu einem markanten Anstieg der diagnostischen Genauigkeit, der Spezifität und des PPV im Vergleich zur rein anatomisch-visuellen Beurteilung mittels cCTA.⁹⁸

Im Anbetracht der Tatsache, dass eine perfekte klinische Abklärung von Patientinnen und Patienten mit dem Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit sowohl die Koronaranatomie sowie auch das Vorhandensein von Myokardischämie bzw. ischämie-verursachenden Läsionen beurteilen können und darüber hinaus leicht interpretierbar, kostensparend, sicher und nicht-invasiv sein sollte, wurde 2016 die FFR_{CT}-RIPCORDER-Studie publiziert. Hierbei wurden 200 Personen mit stabiler AP-Symptomatik, bei welchen aufgrund einer klinischen Indikation eine cCTA durchgeführt wurde, inkludiert und in weiterer Folge eine CT-FFR-Messung mit den erzeugten CT-Daten durchgeführt. Anhand der Ergebnisse der koronaren CT-Angiographie wurden 4 klinische Wege eingeschlagen: OMT, PCI, CABG oder die Durchführung weiterer diagnostischer Schritte. Nach einer Konsensusentscheidung dreier erfahrener interventioneller Kardiologen hinsichtlich therapeutischem Procedere wurden die Ergebnisse der CT-FFR-Messung zur Erstellung einer Zweitstrategie zugänglich

gemacht. In 36 % der Fälle wurde eine Strategieänderung im Therapieplan nach Einbinden der CT-FFR-Daten in die Entscheidungsfindung vorgenommen. Durch die Ergebnisse der FFR_{CT}-RIPCORDER-Studie konnte veranschaulicht werden, dass die CT-FFR-Messung auch für den klinischen Alltag bedeutsame Informationen für die optimierte Behandlung von Patientinnen und Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit liefert und in weiterer Folge auch als Screening-Untersuchung für dieses Patientenkollektiv geeignet ist.⁹⁹

			PRO GEFÄSS		PRO PATIENT/IN	
STUDIE	PAT. ^a (n)	GEF. ^b (n)	SENS, PPV (%)	SPEZ, NPV (%)	SENS, PPV (%)	SPEZ, NPV (%)
HeartFlow® FFR_{CT} (Versionen: 1.0, 1.2, 1.4)						
<i>DISCOVER-FLOW</i> ₉₆	103	159	88, 74	82, 92	93, 85	82, 91
<i>DeFACTO</i> ₉₇	252	407	83, k.A.	78, k.A.	90, 67	54, 84
<i>NXT</i> ₉₈	254	484	84, 61	87, 95	86, 65	79, 93
Siemens Healthcare cFFR (Version 1.4)						
<i>Coenen et al.</i> ¹⁰¹	106	189	88, 65	65, 88	k.A.	k.A.
Unterschiedliche Software und Hardware						
<i>Meta-Analyse</i> ¹⁰²	k.A.	1247	83, 64	79, 91	k.A.	k.A.
<i>Meta-Analyse</i> ¹⁰³	2216	2798	82	79	90	73

Tabelle angelehnt an Referenz Nr. 100

^a Pat. = Patientinnen bzw. Patienten

^b Gef. = Gefäße

^{96, 97, 98, 101, 102, 103} = Referenznummern

Tabelle 1.6¹⁰⁰ Daten zur diagnostischen Genauigkeit der CT-FFR-Messung

Die PLATFORM-Studie, eine prospektive, multizentrische Studie durchgeführt von September 2013 bis November 2014, inkludierte 584 symptomatische Patientinnen und Patienten mit mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit (UDF-Score), an einer koronaren Herzkrankheit erkrankt zu sein. Es erhielten hierbei 287 Personen das lokale, diagnostische Standardprocedere (Nicht-invasive Tests oder ICA). Bei den übrigen 297 Personen wurde eine koronare CT-Angiographie mit zusätzlicher CT-FFR-Messung durchgeführt. In der Analyse nach 90 Tagen Follow-Up resultierte die Interpretation der CT-FFR-Ergebnisse bei den 380 Patientinnen und Patienten beider Gruppen, für die primär eine invasive Koronarangiographie geplant wurde, in einer signifikanten Reduktion an invasiven Koronarangiographien, welche keine obstruktive KHK zeigten (73 % zu 12 %). Dadurch konnten zusätzlich 117 (61 %) ICAs vermieden werden. In der Gruppe, in welcher primär eine nicht-invasive diagnostische Strategie geplant wurde, zeigten sich hierbei keine signifikanten Unterschiede.^{104,105}

In der 1-Jahres-Analyse der PLATFORM-Studie wurden sowohl klinische und ökonomische Ergebnisse sowie Auswirkungen auf die Lebensqualität in der CT-FFR-basierten Behandlungsstrategie untersucht. Hierbei konnte gezeigt werden, dass in der cCTA/CT-FFR-Gruppe die Kosten gegenüber der invasiven Koronarangiographie um 33 % gesenkt werden konnten. Hinsichtlich der Lebensqualität verbesserten sich beide Gruppen nach dem 1-Jahres-Follow-Up signifikant ohne statistisch interessante Unterschiede untereinander. In beiden Gruppen zusammen waren 5 klinisch unvorhergesehene Ereignisse (MACE – Tod, Myokardinfarkt, ungeplante Revaskularisierung) zu verzeichnen.¹⁰⁶

1.4.5.1 Limitationen der CT-FFR-Messung

Die diagnostische Genauigkeit der CT-FFR-Messung ist aufgrund ihrer Abhängigkeit von der Qualität der cCTA-Daten auf folgende Art und Weisen limitiert:¹⁰⁷

- Qualität der cCTA
- Bewegungsartefakte
- Niedriger Kontrast
- Überstrahlung durch koronare Kalzifizierung
- Unterschiedliche Hard- und Software bzw. cCTA-Algorithmen¹⁰⁷

Infolge der unterschiedlichen CT-FFR-Softwares, (HeartFlow[®] FFR_{CT}, Siemens cFFR, etc.) ist die CT-FFR-Messung durch unterschiedliche lange Erstellungszeiten geprägt. Im Durchschnitt benötigt man inklusive computerbasierte Berechnungszeit 2-6 Stunden bis zum endgültigen CT-FFR-Ergebnis. Insbesondere aber in puncto computerbasierte Berechnungszeit sollten in näherer Zukunft aufgrund des technischen Fortschritts Zeiteinsparungen möglich sein.¹⁰⁷

Darüber hinaus konnte in einem systematischen Review gezeigt werden, dass die diagnostische Genauigkeit der nicht-invasiven CT-FFR-Messung insbesondere an den beiden Extremen der koronaren Herzerkrankung, Ausschluss einer obstruktiv wirksamen Stenose (CT-FFR > 0,90) und Detektion höchstgradig wirksamer Stenosen (CT-FFR < 0,50) mit 93 % und 85 % sehr hoch ist. Nichtsdestotrotz ist im Bereich der klinischen kritisch zu beurteilenden Werte (CT-FFR 0,70-0,90) die diagnostische Genauigkeit mit 70 % und einem Minimalwert von 49 % (CT-FFR 0,70-0,80) als eher gering zu bewerten.¹⁰⁸

1.4.5.2 Diagnostisches Potenzial der CT-FFR-Messung

Ein besonderes diagnostisches Potenzial der nicht-invasiven CT-FFR-Messung liegt darin, aufgrund der computerbasierten Grundlage dieses Verfahrens, sowohl adaptierte anatomische sowie auch physiologische Koronarmodelle zu erstellen. Dies würde beispielsweise in der Möglichkeit resultieren, prognostische Ergebnisse einer PCI mittels CT-FFR-Daten zu generieren. Dadurch könnte man idealerweise bereits vor einer perkutanen koronaren Intervention die optimale Stentlokalisierung, -länge und -größe ermitteln, um das FFR-basiert beste postinterventionelle Ergebnis zu erzielen.¹⁰⁷

Diese Technik des virtuellen Stentings wurde in einer prospektiven Studie an 44 Patientinnen und Patienten (48 Koronarläsionen) in 3 verschiedenen Zentren untersucht. Hierbei betrug die durchschnittliche Differenz zwischen invasiver FFR-Messung und nicht-invasiver CT-FFR-Messung prä- bzw. postinterventionell 0,006 (CI 95 %: -0,27 bis 0,28) respektive 0,024 (CI 95 %: -0,27 bis 0,28). Dieses neue Procedere zeigte somit eine gute Möglichkeit auf PCI-Ergebnisse mittels CT-FFR-Daten zu prognostizieren.¹⁰⁹

1.4.6 Hypothesen und Zielsetzung

Das optimale klinische Verfahren zur Diagnostik von Personen mit dem Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit sollte sowohl eine Beschreibung der Koronaranatomie sowie die Detektion von Myokardischämie bzw. ischämie-verursachenden Läsionen ermöglichen und darüber hinaus leicht interpretierbar, kostensparend, sicher und nicht-invasiv sein.

Wie bereits in den vorherigen Kapiteln gemeinverständlich dargelegt wurde, stellt die koronare CT-Angiographie ein etabliertes Procedere im Bereich der anatomisch-kardialen Bildgebung dar. Die cCTA konnte in einer Meta-Analysen zeigen, dass es zu den nicht-invasiven diagnostischen Tests gehört, welche mit einer sehr hohen Sensitivität vergesellschaftet sind.¹¹⁰

Dadurch eignet sich die koronare CT-Angiographie ausgezeichnet für den Ausschluss einer obstruktiven koronaren Herzkrankheit bei Patientinnen und Patienten mit niedriger bis moderater Vortestwahrscheinlichkeit.⁴

Eine weitere Herangehensweise an die Diagnostik der koronaren Herzkrankheit ist der Nachweis einer Myokardischämie mittels verschiedensten kardialen Stressuntersuchungen (Ergometrie, Stress-Echokardiographie, Stress-MRT, Stress-PET, etc.). Hierbei handelt es sich um sogenannte funktionelle Diagnostik, da insbesondere durch physisch- oder medikamentös-induzierte Belastung eine Störungen der physiologischen kardialen Funktion dargestellt werden kann.

Den Goldstandard hinsichtlich anatomischer und funktioneller Beurteilung stellt bis zum jetzigen Zeitpunkt die invasive Koronarangiographie mit invasiver Messung der fraktionellen Flussreserve (FFR) mittels Druckdrahtmethode dar. Im Falle der invasiven Koronarangiographie werden in der klinischen Praxis sowohl hochgradige Stenosen sowie auch minimal-change Läsionen oder Ausschlüsse einer obstruktiven KHK meist rein visuell mittels „Eyeballing“-Methode beurteilt. Da insbesondere mittelgradige Stenosen (40-70 % Lumenobstruktion)⁶⁸ in ihrer funktionellen Wirksamkeit auf die Koronarperfusion rein visuell nicht aussagekräftig beurteilt werden können – dies gilt sowohl für die ICA wie auch für die cCTA – kann hierbei im Falle der ICA eine invasive FFR-Messung durchgeführt werden.¹¹¹

In weiterer Folge wurde durch die Integration von computerbasierter Berechnung der koronaren Strömungsdynamik aus Daten der koronaren CT-Angiographie das Verfahren der CT-FFR-Messung entwickelt, welches eine anatomische und funktionelle kardiale Bildgebung vereint. Diese Methode ist in den letzten Jahren durch verschiedene Hersteller

(HeartFlow[®], Siemens Healthcare, etc.) in einigen Studien geprüft und hinsichtlich diagnostischer Genauigkeit, klinischer Sicherheit, ökonomischer und pragmatischer Aspekte untersucht worden. Weitere Studien hinsichtlich Sensitivität und Spezifität, klinischer Anwendbarkeit, Einfluss der Plaquemorphologie und Strahlenbelastung sind teilweise noch nicht abgeschlossen oder noch nicht durchgeführt worden.

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wird an eben diesem Ausgangspunkt angesetzt, indem die CT-FFR-Messung der Firma Siemens (cFFR) in puncto diagnostischer Genauigkeit (Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV), klinischer Anwendbarkeit (Dauer, Kontrastmittelverbrauch), Einfluss der Plaquemorphologie und Strahlenbelastung mit dem Goldstandard der invasiven Koronarangiographie bzw. der koronaren CT-Angiographie verglichen wird. Ziel dieser Studie im Rahmen der Diplomarbeit ist es, einen Vergleich der Ergebnisse hinsichtlich diagnostischer Wertigkeit mit bereits vorhandenen Daten herzustellen. Die primäre Hypothese dieser retrospektiven Diagnostikstudie geht davon aus, dass die nicht-invasive CT-FFR-Messung abgeleitet von der koronaren CT-Angiographie ein klinisch sicheres und diagnostisch hochwertiges kardiales Bildgebungsverfahren darstellt. In Zusammenschau und nach statistischer Analyse der erarbeiteten Ergebnisse erwarten wir uns den diagnostischen Stellenwert der CT-FFR-Messung zu unterstreichen und zu steigern, Einflüsse der Plaquemorphologie auf die nicht-invasive CT-FFR-Messung zu detektieren, Anhaltspunkte für die klinische Anwendbarkeit sowie Vergleichswerte hinsichtlich Strahlenbelastung zu liefern. In ihrer Gesamtheit sollten die Ergebnisse dieser Diplomarbeit in weiterer Folge der sicheren, diagnostisch genauen, praktischen und nicht-invasiven Abklärung von Patientinnen und Patienten mit dem klinischen Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit dienen.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Der Vergleich der neuen nicht-invasiven CT-FFR-Messung abgeleitet von der koronaren CT-Angiographie und der invasiven Messung der fraktionellen Flussreserve bei der Koronarangiographie im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde als retrospektive Diagnostikstudie durchgeführt. Dazu wurde zu Beginn im Dezember 2015 mittels der Erstellung eines Konzeptformulars, Studienprotokolls und Projektplans ein Antrag auf Durchführung dieser Studie im Zuge der Diplomarbeit an die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz gestellt. Nach geringfügiger Änderung des Diplomarbeitstitels und der Erstellung einer Einverständniserklärung (Informed Consent Form) wurde die Durchführung dieser retrospektiven Diagnostikstudie am 15.02.2016 ohne Einwände genehmigt (EK-Nummer: 28-199 ex 15/16).

Die Daten wurden aus den elektronischen Patientenakten (openMEDOCS) entnommen, welche in Form von Arztbriefen, Verlaufsdokumenten, speziellen Befundberichten, Herzkatheterberichten und -protokollen, Ambulanzberichten und Labordaten zur Verfügung gestanden sind. Die Daten und Ergebnisse der koronaren CT-Angiographie, welche als Bildmaterial (syngo.via, Siemens) und Befundberichte vorgelegen sind, wurden in Kooperation mit dem DZG (Diagnostikzentrum Graz für Computertomographie und Magnetresonanztomographie GmbH) erhoben und entsprechend in die CT-FFR-Software der Firma Siemens (Siemens cFFR) übertragen. Auf Basis dieser Software wurde mithilfe eines vom DZG zur Verfügung gestellten Standcomputers die Erstellung und Berechnung der CT-FFR-Messungen durchgeführt. Im Rahmen dieser retrospektiven Diagnostikstudie wurden in beschriebener Art und Weise die Daten und Ergebnisse von 64 Patientinnen und Patienten mit 205 Gefäßen inkludiert und statistisch ausgewertet.

2.2 Patientenkollektiv

In Zusammenarbeit mit dem Department für Kardiologie und Intensivmedizin der Abteilung für Innere Medizin des LKH Graz Süd-West Standort West wurden im Zeitraum von Jänner 2014 bis April 2016 65 Personen gescreent, welche im Rahmen eines kardiologischen Standardprocedere zur Abklärung einer stabilen koronaren Herzkrankheit sowohl primär eine koronare CT-Angiographie im Diagnostikzentrum Graz sowie sekundär eine invasive Koronarangiographie im Herzkatheterlabor des LKH Graz Süd-West Standort West erhalten haben. Innerhalb des Screenings dieses Patientenkollektivs kam nur in einem Fall ein Ausschlusskriterium aufgrund einer unzureichenden Qualität der koronaren CT-Angiographie zum Tragen. Dies wiederum resultierte in einer Gesamtanzahl von 64 inkludierten Patientinnen und Patienten in diese retrospektive Diagnostikstudie. Für eine weitere Teilgesamtheit dieser Population, bestehend aus 56 Personen, wurde im Zuge der Herzkatheteruntersuchung eine invasive FFR-Messung mittels Druckdrahtmethode (Minimum = 1 Gefäß, Maximum = 4 Gefäße) durchgeführt, um die funktionelle Wirksamkeit einer Koronarstenose zu beurteilen. Die restlichen 8 Patientinnen und Patienten, für welche dementsprechend jeweils eine koronare CT-Angiographie und eine invasive Koronarangiographie mit „Eyeballing“-basierter Stenosebeurteilung (Ausschluss einer obstruktiven Koronarläsion bzw. hochgradige Lumenobstruktion) vorlag, wurden im Verlauf des Screeningzeitraumes zufällig konsekutiv inkludiert, um eine Kalibrierung auf und Gegenüberstellung der CT-FFR-Messung mit den angiographischen Extremvarianten der koronaren Herzkrankheit durchzuführen. Hinsichtlich der Vortestwahrscheinlichkeit, der Beurteilung nach nicht-invasiver Risikostratifizierung und der klinischen Präsentation wurden keine Regulationen des Patientenkollektivs, welche im lokalen Standardprocedere der KHK-Abklärung integriert waren, vorgenommen, da eine Untersuchung der diagnostischen Genauigkeit der nicht-invasiven CT-FFR-Messung unter klinischen Alltagsbedingungen angestrebt wurde.

2.2.1 Einschlusskriterien

Für den Einschluss in diese retrospektive Diagnostikstudie wurden folgende Kriterien und Voraussetzungen festgelegt:

- Durchführung einer koronaren CT-Angiographie im DZG (Diagnostikzentrum Graz für Computertomographie und Magnetresonanztomographie GmbH) im Rahmen eines kardiologischen Standardprocedere
- Durchführung einer invasiven Koronarangiographie im Herzkatheterlabor des LKH Graz Süd-West Standort West im Rahmen eines kardiologischen Standardprocedere
- Durchführung einer invasiven FFR-Messung mittels Druckdrahtmethode zumindest eines epikardialen Koronargefäßes (Falls im Rahmen des kardiologischen Standardprocedere indiziert)
- Unterzeichnung einer Einverständniserklärung (Falls Datum des Einschlusses später als Datum der Bewilligung des Ethikantrages)
- Mindestalter von 18 Jahren

Im Rahmen dieser Einschlusskriterien wurden 65 Patientinnen und Patienten mit einer Gesamtheit von 208 Koronargefäßen gescreent.

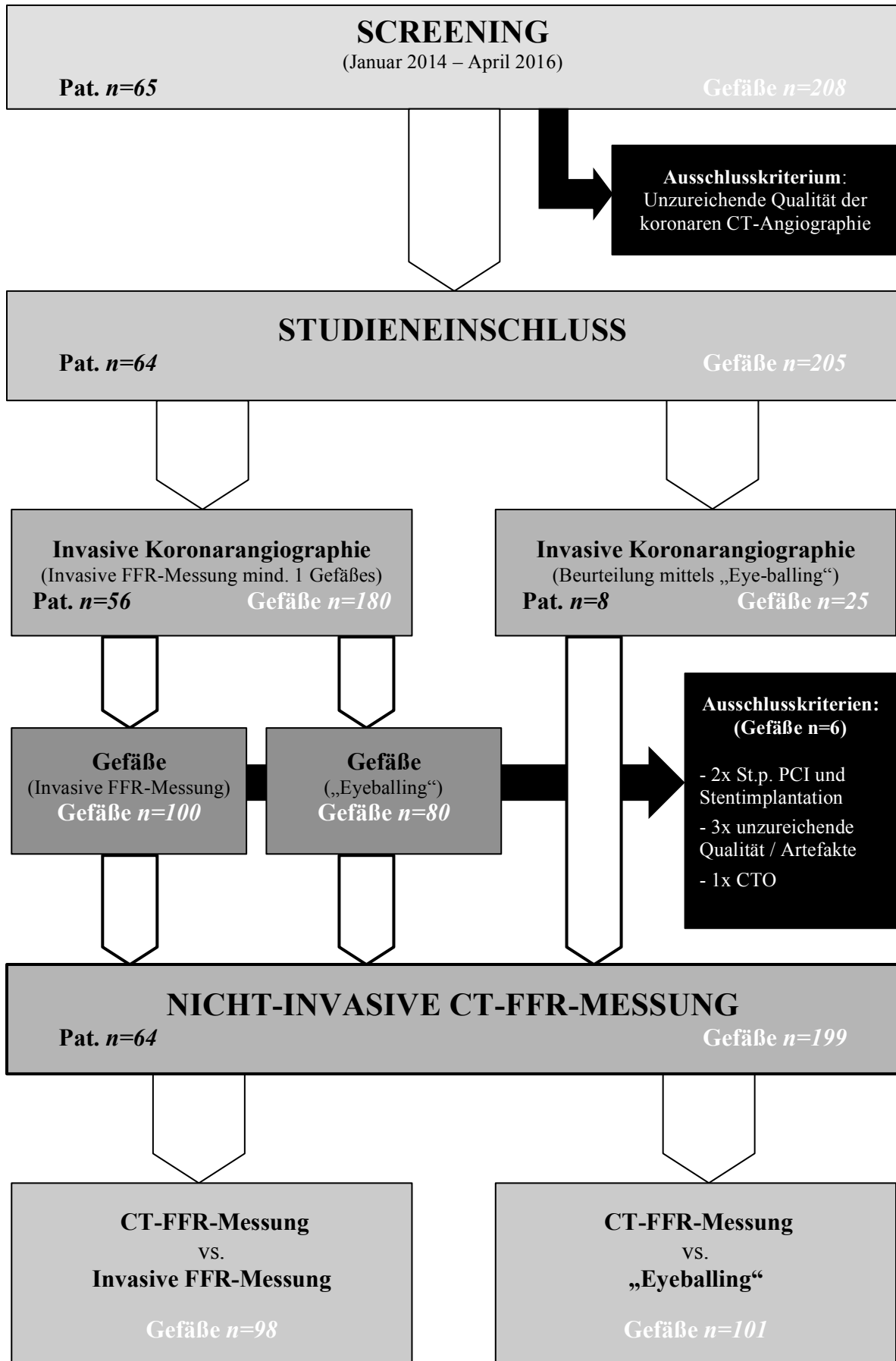
2.2.2 Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien für die Teilnahme an dieser Studie wurden folgende Bedingungen ausgewählt:

- Unzureichende Qualität der koronaren CT-Angiographie
- Limitationen durch die CT-FFR-Software (Siemens cFFR):
 - CTO
 - Hochgradige Stenose des linken Hauptstammes (LM)
 - Gefäße mit Verbindung zu einem CABG
 - Gefäße mit St.p. PCI und Stentimplantation
 - Koronaraneurysmen
 - Gefäßartefakte der koronaren CT-Angiographie

Unter Beachtung der oben angeführten Ausschlusskriterien musste lediglich ein gescreenter Patient mit 3 beurteilbaren Koronargefäßen aufgrund unzureichender Qualität der koronaren CT-Angiographie aus der Studie ausgeschlossen werden.

Hinsichtlich der Limitationen auf Gefäßebene mussten von 205 verbleibenden Koronargefäßen für die konsekutive Bearbeitung und Beurteilung mittels nicht-invasiver CT-FFR-Messung 6 Gefäße ausgeschlossen werden. Diese Exklusion erfolgte in 2 Fällen bedingt durch einen St.p. PCI und Stentimplantation, in weiteren 3 Fällen aufgrund unzureichender Qualität bzw. Gefäßartefakten der koronaren CT-Angiographie und in einem Fall basierend auf einer CTO des Koronargefäßes. (Vgl. Abbildung 2.1)



Pat. = Patientinnen bzw. Patienten

Abbildung 2.1 Flussdiagramm des Studienablaufes

2.3 Patienteninformation und Einwilligungserklärung

In Übereinstimmung mit dem Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz (EK-Nummer: 28-199 ex 15/16) wurde eine Patienteninformation und Einwilligungserklärung erstellt, welche von allen Patientinnen und Patienten unterzeichnet wurde, welche nach dem Ausstellungsdatum des positiven Votums gescreent und in diese retrospektive Diagnostikstudie eingeschlossen wurden.

In dieser Patienteninformation und Einwilligungserklärung wurden die Probandinnen und Probanden darüber aufgeklärt, dass ihre Teilnahme an dieser Studie ausschließlich freiwillig stattzufinden hat und jederzeit zurückgezogen werden kann. Darüberhinaus wurden sie über den Zweck, den Ablauf, den persönlichen und allgemeinen Nutzen sowie die Art und Weise der Verwendung gesammelter Daten dieser Studie informiert. Zur weiteren Diskussion und zur Beantwortung etwaiger Fragen wurden abschließend auch noch Kontaktinformationen zur Verfügung gestellt. Die Einwilligungserklärung zur Teilnahme an dieser retrospektiven Diagnostikstudie wurde zur Erlangung ihrer Gültigkeit von den jeweiligen Personen sowie dem verantwortlichen Prüfarzt, Priv.-Doz. Dr. Schuchlenz Herwig, datiert und unterzeichnet.

Die Einverständnis zur Teilnahme an dieser Studie für diejenigen Patientinnen und Patienten, welche bereits vor dem Stichtag (15.02.2016) in die Studie eingeschlossen wurden, erteilte in stellvertretender Weise die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz.

2.4 Koronare CT-Angiographie

2.4.1 Grundlagen der koronaren CT-Angiographie

Grundlegend muss festgehalten werden, dass die Computertomographie ein diagnostisches Schnittbildverfahren darstellt, welches immense technische Fortschritte seit ihrer klinischen Einführung im Jahre 1972 erfahren hat. Die kardiale Computertomographie, welche Schnittbilder speziell des Herzens generiert, benötigt aufgrund der physiologischen Herzbewegung gleichzeitig eine sehr hohe räumliche und zeitliche Auflösung.¹¹²

Die Mehrzeilen-Computertomographie (MSCT) mit 64-Zeilen-Computertomographen stellt heutzutage den Untersuchungsstandard dar. Die neuesten Geräte der Dual-Source-Computertomographie (DSCT), welche sich jeweils zweier um 90° versetzte Röntgenstrahler und Detektoren bedienen, ermöglichen durch eine zeitliche Auflösung von bis zu 66 ms, eine räumliche Auflösung von 0,240 mm³ und einer Akquisitionsgeschwindigkeit von 730 mm/s, eine komplette Herzdarstellung in circa 150ms. Dies bedeutet wiederum, dass binnen eines Herzschlags das ganze Cor mittels Schnittbildern erfasst werden kann.¹¹³

MSCT-Geräte können entweder in einem sequentiellen bzw. axialen Modus (Prospektive EKG-Triggerung) oder in einem helikalen bzw. spiralen Modus (Retrospektive EKG-Taktung) abhängig von der Bewegung des CT-Tisches betrieben werden. Der sequentielle Modus, welcher durch prospektive EKG-Triggerung eine Reduktion der Strahlenbelastung ermöglicht, wird heutzutage vor allem für die Messung des Kalzium-Scores nach Agatston verwendet.¹¹²

Bei der koronaren CT-Angiographie wird zur Differenzierung der verschiedenen Bildbestandteile (Myokard, Blut, Koronargefäßwand, etc.) ein Röntgenkontrastmittel verabreicht. Die vermehrte Absorption der Röntgenstrahlung durch Elemente mit höheren Ordnungszahlen (z.B.: Calcium₂₀, Iod₅₃) ermöglicht eine genaue Darstellung selbst kleinster Kalkplaques innerhalb des kontrastierten Gefäßlumens. Die Hounsfield-Units (HU), welche die Abschwächung der Röntgenstrahlen in Geweben verschiedener Dichte beschreiben (-1000 HU = Luft; 0 HU = Wasser; 1000 HU = Knochencorticalis), des koronaren Kalk befinden sich meist in einem Bereich von 150 – 600 HU.¹¹²

Die CT-Bilder, welche in dieser retrospektiven Diagnostikstudie zur Anwendung kamen, wurden im Diagnostikzentrum Graz (Diagnostikzentrum Graz für Computertomographie und Magnetresonanztomographie GmbH) mithilfe eines Dual-Source Computertomographen der Firma Siemens (SOMATOM Force) aufgenommen. Dieses

Gerät verfügt über eine Rotationsgeschwindigkeit von 0,25 s pro Rotation und ermöglicht somit eine zeitlichen Auflösung von 66 ms unabhängig von der Herzfrequenz. Aufgrund der Vectron Röntgenröhre, welche eine Untersuchung mit 70-90 keV möglich macht, kann ohne Beeinträchtigung der Bildqualität Kontrastmittel eingespart werden.¹¹³

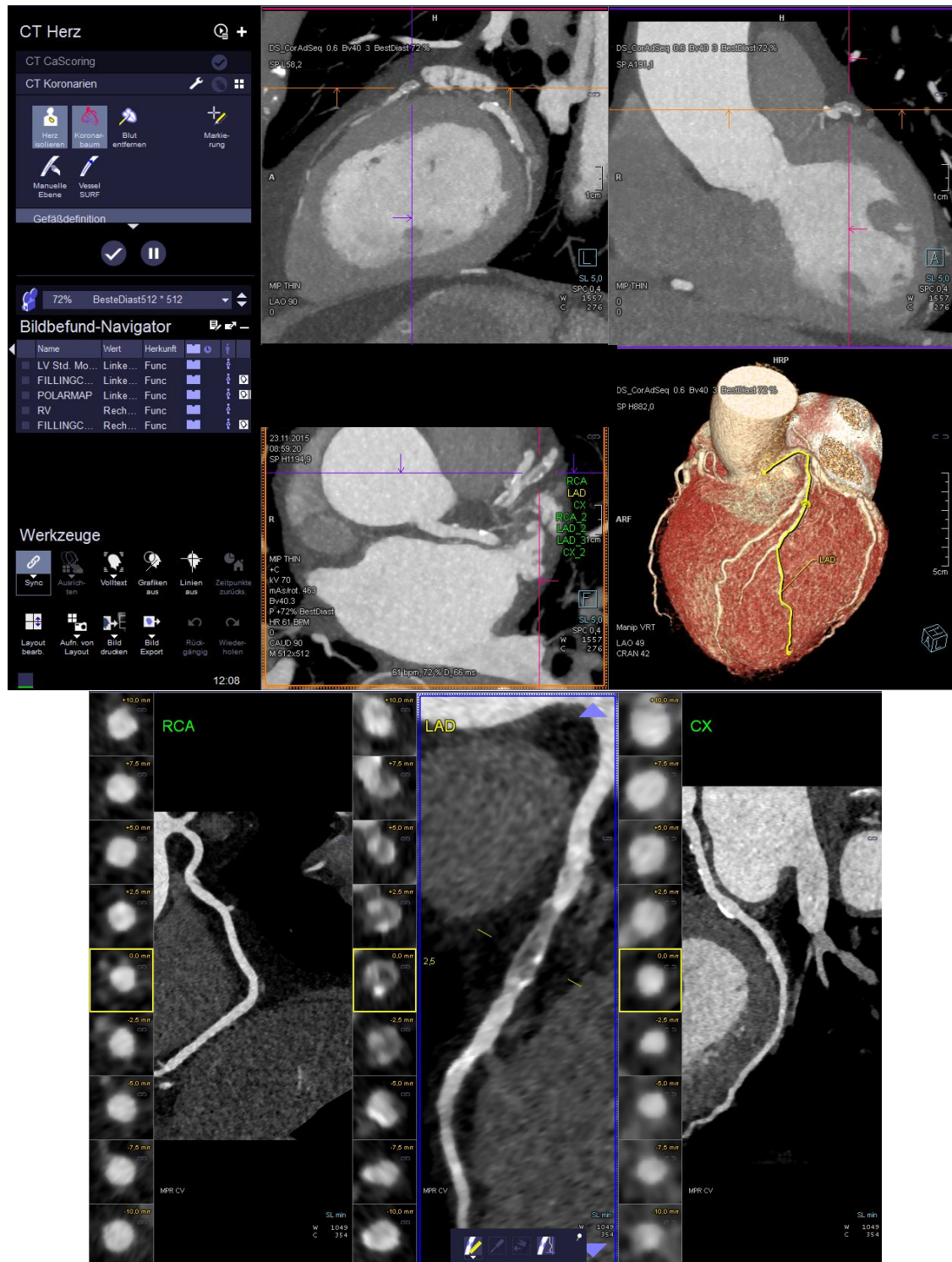


Abbildung 2.2 Benutzeroberfläche der Imaging Software syngo.via (Siemens Healthcare)
Oben: Drei zueinander orthogonale Bildebenen inklusive 3D-Rekonstruktion (LAD-Läsion)
Unten: Curved Planar Reformations (CPRs) der RCA, LAD und CX mit dem Fokus auf den Querschnitt einer gemischten Plaque der LAD

2.4.2 Strahlenbelastung der koronaren CT-Angiographie

Die Technik der Computertomographie bedient sich der Röntgenstrahlung, einer ionisierenden Strahlung, um Schnittbilder bestimmter Körperregionen zu erzeugen. Vor allem in Hinblick auf die Gefährdung gesunder Personen bei Screening-Untersuchungen muss darauf geachtet werden, dass das potenzielle Risiko einer Untersuchung den möglichen diagnostischen und prognostischen Benefit nicht übersteigt. Im Jahre 1975 wurde der Begriff der „Effektivdosis“ (ED) im Hinblick auf Strahlenexposition eingeführt, welcher die unterschiedliche Strahlensensibilität verschiedener Körperorgane berücksichtigt. Jedem Organ des Körpers wurde daher ein sogenannter Gewebe-Wichtungsfaktor zugewiesen. Als Einheit für die Effektivdosis (ED) wird das Sievert (Sv) verwendet. Die drei grundlegenden Faktoren für die Strahlenbelastung einer koronaren-CT-Angiographie sind die Energie der Röntgenstrahlung (in keV), die Stromstärke der Röntgenröhre (in mA) und die Expositionszeit. Abhängig vom Modus, prospektive EKG-Triggerung (Röntgenstrahlung nur während eines kurzen Teil des Herzzyklus) oder retrospektive EKG-Taktung (Röntgenstrahlung während des gesamten Herzzyklus), entsteht eine durchschnittliche geschätzte Strahlendosis von 1-1,5 mSv respektive 8-13 mSv pro koronarer CT-Angiographie.¹¹²

Die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten bezüglich der effektiven Strahlendosis der cCTA wurden von Befundberichten des DZG übernommen.

2.4.3 Ablauf der koronaren CT-Angiographie

Die Patientinnen und Patienten werden im Rahmen einer cCTA-Untersuchung am Diagnostikzentrum Graz durch einen Röntgentechniker bzw. eine Medizinisch-technische Fachkraft und einen Facharzt für Radiologie instruiert, vorbereitet und betreut. Im Zuge dessen muss ein Aufklärungsmerkblatt ausgefüllt und unterschrieben werden, um beispielweise eine Schwangerschaft oder Allergien auszuschließen. Im Untersuchungsraum nimmt die entkleidete Testperson auf dem CT-Tisch in Rückenlage Platz und es werden daraufhin EKG-Elektroden auf den Brustkorb geklebt sowie ein peripherer Venenzugang zur Verabreichung des Röntgenkontrastmittels gelegt. Im Falle einer erhöhten Herzfrequenz (> 70 Schläge pro Minute) wird zur Verbesserung der Bildqualität und Akquisitionsbedingungen standardmäßig ein Beta-Blocker (Beloc®) intravenös verabreicht. Zur Vermeidung von Bewegungsartefakten sowie zur

gleichmäßigen Positionierung des Herzens während der Aufnahmezyklen werden während des Untersuchungsganges Atemkommandos über eine Lautsprecheranlage angekündigt. Zu Beginn der Untersuchung wird ein Topogramm mit Zentrierung des Untersuchungsgebietes etwa 3 Querfinger über dem Oberrand der Schultern erstellt. In weiterer Folge wird ein vordefiniertes Herz-CT-Protokoll, welches abhängig von Herzrhythmus, Herzfrequenz und Körpergewicht der Patientinnen und Patienten mittels eines Flussdiagrammes bestimmt wird, gestartet. Bei einem unregelmäßigen Herzrhythmus, beispielsweise verursacht durch eine Vorhofflimmerarrhythmie, wird das Protokoll „SPIRALE“ aktiviert und die Untersuchung verläuft in einem helikalen bzw. spiralen Modus mit retrospektiver EKG-Taktung. Im Falle eines Sinusrhythmus wird sequentieller bzw. axialer Modus mit prospektiver EKG-Triggerung zur Verminderung der Strahlenbelastung durchgeführt. Abhängig vom Körpergewicht werden im Zuge der koronaren CT-Angiographie bei circa 70 kg 60 ml, < 60 kg 50 ml und > 90 kg 70 ml Kontrastmittel verwendet. Nachdem alle Aufnahmesequenzen fertig aufgenommen wurden, muss die Effektivdosis der verabreichten Strahlung errechnet, die Bilddaten gegebenenfalls bearbeitet, rekonstruiert und befundet werden. Abschließend werden die Bilddaten zusammen mit einem Befundbericht in der Datenbank des Diagnostikzentrum Graz gespeichert.^{114,115}

2.4.4 Beurteilung der koronaren CT-Angiographie

Die Befundung sowie die Beurteilung der Qualität der koronaren CT-Angiographie wird von Fachärzten für Radiologie am DZG durchgeführt. Die Beurteilung einzelner Läsionen in den Koronargefäßen erfolgt prinzipiell anhand dreier Merkmale:

- Lokalisation und Ausdehnung
- Stenosegrad
- Plaquemorphologie:
 - Hartplaque
 - Gemischter Plaque
 - Softplaque

Stenosegrad: Koronare CT-Angiographie		
Bewertung:	Stenose:	Grad:
- Unauffällig	0 %	0
- Minimal changes	≥ 1–20 %	1
- Nicht-signif. Stenose	≥ 21–50 %	2
- Signifikante Stenose	≥ 51–75 %	3
- Hochgradige Stenose	≥ 76–99 %	4

Tabelle 2.1 Stenosegraduierung der cCTA (DZG)

Auf Basis der Imaging Software syngo.via der Firma Siemens können die generierten CT-Bilder rasch und effektiv interpretiert, bearbeitet und ausgemessen werden. Grundlegend

erhält man hierdurch ein Viewerfenster, welches drei Felder bestehend aus senkrecht aufeinander stehenden, mittels Mausrad durchsehbaren Schnittbilddatensätzen zeigt. Mithilfe der Koronaranalyse-Funktion dieser Software werden die Koronarien automatisch dargestellt und in CPRs (Curved Planar Reformations) transformiert, um eine durchgängige Darstellung eines Koronargefäßes, erzeugt aus den Bildinformationen aller drei Raumachsen, zu ermöglichen. In dieser Ansicht kann anhand einer automatisch generierten Mittellinie dem Gefäßverlauf entlang der Querschnitt des jeweiligen Koronargefäßes betrachtet werden. Mit dem Tool „single-click stenosis“ können Durchmesser, Fläche und Länge einer Koronarläsion evaluiert werden. Des Weiteren existiert auch die Möglichkeit, den Koronarbaum sowie bei Bedarf das gesamte Herz dreidimensional darzustellen. Diese fortschrittliche Imaging Software ermöglicht neben der KHK-Diagnostik vor allem auch eine zuverlässige Planung und Durchführung interventioneller und chirurgischer kardialer Therapien.¹¹⁶

Die Beurteilung der Plaquemorphologie der cCTA-Daten im Rahmen dieser retrospektiven Diagnostikstudie erfolgte einerseits durch die Befundberichte des Diagnostikzentrum Graz sowie andererseits durch die Expertise und Zusammenarbeit mit Herrn Priv.-Doz. Dr. Schuchlenz. Die Beurteilung der Qualität der koronaren CT-Angiographie basierte auf der Expertise der Fachärzte für Radiologie des DZG in Form eines einfachen Schulnotensystems: 1 = Sehr gut, 2 = Gut, 3 = Befriedigend, 4 = Genügend, 5 = Nicht genügend.

Die im Rahmen dieser Studie erhobenen Werte hinsichtlich errechneter Effektivdosis der cCTA-Untersuchung (in mSv) und Durchleuchtungsdosis der ICA (in dGycm²) wurden in Anlehnung an Kuon et al. mit einem Umrechnungsfaktor von 0,20 mSv/Gycm² konvertiert und statistisch analysiert.¹¹⁷

2.5 Invasive Koronarangiographie

2.5.1 Grundlagen der invasiven Koronarangiographie

Zu Beginn sollte erwähnt werden, dass die Herzkatheteruntersuchung ein invasives diagnostisches Procedere darstellt, welches sich hochenergetischer, elektromagnetischer Wellen (Röntgenstrahlen) bedient, um eine Durchleuchtung und zweidimensionale Darstellung des kardialen Systems zu ermöglichen. Zur besseren Kontrastierung und Beurteilung der Koronargefäße, der Herzbinnenräume oder der Hämodynamik wird dementsprechend ein Röntgenkontrastmittel verabreicht. Technisch betrachtet wird bei einer Herzkatheteruntersuchung ein Röntgengenerator mit einem Pult bedient, welcher über einen Röntgenstrahler durch einen Filter hindurch Röntgenstrahlen erzeugt. Diese Röntgenstrahlen treffen auf die Körperoberfläche der zu untersuchenden Person, werden aufgrund Dichteunterschiede der Körpergewebe verschieden stark abgeschwächt, woraufhin sie mittels eines Bildverstärkers einem digitalen Bildbeobachtungs- und –Verarbeitungssystem zugeführt werden. Die dadurch entstandenen Bilder können von interventionellen Kardiologinnen und Kardiologen und dem Team des Herzkatheterlabors in Echtzeit angesehen, sowie gespeichert oder als Bildreferenz betrachtet werden. Durch eine Schalteinrichtung können Bildfrequenzen von 12,5 bis 50 Bilder pro Sekunde erzeugt und wiedergegeben werden. Um die gewünschten Bildausschnitte aus unterschiedlichen Projektionswinkeln betrachten zu können, müssen sowohl der Bildverstärker wie auch die ihm gegenüberliegende Röntgenröhre dynamisch und frei im Raum beweglich sein. Dadurch wird ein Rotationsbereich von -90° bis $+90^\circ$ und ein Angulationsbereich von -40° bis $+40^\circ$ ermöglicht. Durch sogenannte „Zwei-Ebenen-Anlagen“ können zeitgleich zwei unterschiedliche Projektionsebenen durchleuchtet und abgebildet sowie in weiterer Folge Zeit und Kontrastmittel eingespart werden. Die somit erzeugten Bilder der Koronargefäße können in Echtzeit beurteilt werden, sowie zur Entscheidungsfindung im Hinblick auf das weitere Procedere herangezogen werden. In weiterer Folge kann je nach therapeutischem Management an eine diagnostische invasive Koronarangiographie eine perkutane koronare Intervention (PCI) angeschlossen werden.²³

Im Rahmen dieser retrospektiven Diagnostikstudie wurden ausschließlich Bilder, Daten und Befunde, welche im Herzkatheterlabor des LKH Graz Süd-West Standort West mittels des Röntgensystems Allura Xper FD 10/10 (Philips) erzeugt wurden, zur Verwendung gebracht.

2.5.2 Strahlenbelastung der invasiven Koronarangiographie

Aufgrund der Tatsache, dass bei einer Herzkatheteruntersuchung Röntgenstrahlung zur Anwendung gebracht wird, sollten als obligate Strahlenschutzmaßnahmen Röntgenschutzschürzen, Schilddrüsenschutze, Schutzbrillen, bewegliche Bleiglasfenster und eine Untertischblende zur Reduktion der Streustrahlung vorhanden sein. Zur weiteren Minimierung der Strahlenbelastung sollte ein minimaler Patienten-Bildverstärker-Abstand sowie eine maximale Untersucher-Röntgenröhren-Abstand eingehalten werden.²³

Alle im Herzkatheterlabor des LKH Graz Süd-West Standort West tätigen Personen sind verpflichtet, während der Arbeitszeit sowohl einen Stabdosimeter wie auch einen Film dosimeter zur Dokumentation der persönlichen Strahlenbelastung mit sich zu führen.

In einer großen Meta-Analyse konnte gezeigt werden, dass die durchschnittliche effektive Strahlendosis einer konventionellen Koronarangiographie im Bereich von 2,3-22,7 mSv liegt.¹¹⁸

Ein errechneter Durchschnittswert von 32 Gy cm^2 bzw. 6,4 mSv (0,20 mSv/Gy cm^2) wurde seitens des United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation proklamiert.¹¹⁹

Diesbezüglich muss erwähnt werden, dass die effektive Strahlenbelastung von vielen Faktoren wie beispielsweise der Art des Verfahrens (ICA versus PCI), der Anwenderexpertise, der Komplexität der Revaskularisierung oder der Röntgenanlage abhängig ist. Alle im Zuge dieser Studie verwendeten Daten hinsichtlich Strahlenbelastung während der ICA wurden aus den jeweiligen Herzkatheterprotokollen des LKH Graz Süd-West Standort West übernommen.

2.5.3 Ablauf der invasiven Koronarangiographie

Die Patientinnen und Patienten werden im Rahmen einer elektiven invasiven Koronarangiographie im Herzkatheterlabor des LKH Graz Süd-West Standort West stationär aufgenommen und bereits im Vorfeld vom ärztlichen Personal mittels eines entsprechenden Aufklärungsbogens über die Indikation, Durchführung, Risiken, Komplikationen, Erfolgchancen sowie therapeutische Konsequenzen dieser Untersuchung informiert. Die Patientin respektive der Patient muss diesbezüglich prinzipiell einverstanden sein, eine angemessene Zeit zur Informationsverarbeitung zur Verfügung gestellt bekommen und dieses Einverständnis mittels Unterschrift dokumentieren.

Der grundlegende Ablauf einer ICA gliedert sich in eine Untersuchungsvorbereitung, einen Untersuchungsgang mit verschiedenen diagnostischen Prozedere und eine Nachbereitung sowie postinterventionelle Überwachung und Versorgung. Bei der speziellen Patientenvorbereitung wird darauf geachtet, dass die Patientinnen und Patienten sich in nüchternem Zustand befinden, sofern notwendig eine Prämedikation –bzw. Therapie erhalten haben (Niereninsuffizienz, Kontrastmittelallergie, Schilddrüsenerkrankungen) und mit einem Patientenhemd bekleidet in Rückenlage auf dem Herzkathetertisch Platz nehmen. In weiterer Folge wird die Punktionsstelle gründlich rasiert und gesäubert sowie ein periphervenöser Zugang am kontralateralen Arm etabliert.²³

Das Standardprocedere des Herzkatheterlabors des LKH Graz Süd-West Standort West zieht primär einen radialen dem femoralen arteriellen Punktionsort ob der geringeren Komplikationsrate und der lokalen Expertise vor. Des Weiteren werden EKG-Elektroden zur kontinuierlichen Rhythmus- und Ischämiediagnostik während der invasiven Koronarangiographie am Thorax der Patientinnen und Patienten angebracht.

Nach der Desinfektion, dem sterilen Abdecken des präferierten Punktionsortes und der Infiltrieren eines Lokalanästhetikums wird primär die rechte A. radialis im Bereich proximal des Handgelenks mittels modifizierter Seldinger-Technik punktiert.

Nach erfolgreicher Punktion wird über einen Führungsdraht eine Schleuse (4-7 French) peripher in das Gefäß eingebracht. Danach erfolgt in der Regel die Gabe von 2500-5000 I.E. unfraktionierten Heparins. Mithilfe verschiedener Führungsdrähte können in der interventionellen Kardiologie Katheter intravaskulär geführt, gestützt und gewechselt werden. Unter kontinuierlicher Röntgenkontrolle wird der Führungsdraht, welcher an seinem starren Ende durch die Kardiologin respektive den Kardiologen manövriert wird, zusammen mit einem Diagnostikkatheter bis in den Bulbus aortae vorgeschoben. Abhängig von den Präferenzen der Untersucherin bzw. des Untersuchers können jeweils entweder ein Judkins- oder Amplatzkatheter für die Intubation des linken bzw. rechten Koronarostiums verwendet, welche einen Katheterwechsel bedingen.²³

Mithilfe eines Tiger-II-Katheters können beide Koronarostien intubiert sowie dargestellt und somit Arbeits- und Strahlungszeit reduziert werden.¹²⁰

Durch die Verwendung einer Hahnbank mit Rotator, bestehend aus zwei in Serie geschalteten 3-Wege-Hähnen wird eine kontinuierliche Druckmessung, Injektion von Röntgenkontrastmittel, Spülung des Katheters und die Verabreichung von Medikamenten gewährleistet.²³

Im Herzkatheterlabor des LKH Graz Süd-West Standort West wird standardmäßig Xenetix® 350 (Iobitridol = INN), ein nicht-ionisches, wasserlösliches, trijodiertes nieder-osmolares Röntgenkontrastmittel zum Einsatz gebracht.¹²¹

In einem Vergleich von manueller zu automatisierter Applikation des Kontrastmittels konnte gezeigt werden, dass für eine konventionelle ICA manuell durchschnittlich 72 ± 40 ml bzw. automatisiert 96 ± 63 ml verabreicht wurden. Bei einer perkutanen koronaren Intervention (PCI) wurden im Durchschnitt 264 ± 83 ml respektive 253 ± 93 ml Röntgenkontrastmittel appliziert.¹²²

In weiterer Folge werden die Angiogramme standardisiert für das jeweilige Koronargefäß in verschiedenen Projektionsebenen (LAO, RAO, a.p., kranial, kaudal) oder zur Kontrastmittel- und Strahlenreduktion mit einer „Swing-Aufnahme“ dargestellt und interpretiert.²³

Basierend auf der visuellen („Eyeballing“), funktionellen (FFR) und anatomischen (IVUS, OCT) Beurteilung der Koronargefäße während der Herzkatheteruntersuchung werden weitere diagnostische und therapeutische Schritte geplant.

Abschließend wird das punktierte Gefäß nach Entfernung der Schleuse mittels eines Kollagen- oder Nahtverschlussystems verschlossen und in abhängig vom Punktionsort unterschiedliche Kompressionsmaßnahmen veranlasst.²³

2.5.4 Beurteilung der invasiven Koronarangiographie

Die Befundung sowie die Beurteilung der invasiven Koronarangiogramme im Herzkatheterlabor des LKH Graz Süd-West Standort West wird routinemäßig vom interventionellen Kardiologen vor Ort durchgeführt und unterliegt somit der individuellen Expertise.

Grundsätzlich kann ein Koronarangiogramm mithilfe des Algorithmus des SYNTAX-Scores, welcher auch online einfach zu erheben ist, evaluiert werden. Hierzu werden folgende Merkmale und Kriterien beurteilt.¹²³

1. Dominanz der Koronarversorgung

Rechts- bzw. Linksdominanz abhängig von der Zugehörigkeit des RIVP

2. Anzahl der Läsionen

3. Betroffene Segmente (16-Segmente-Modell) – Charakteristik der Läsion

4. Totale Okklusion (CTO)

- Anzahl der betroffenen Segmente
 - Alter der CTO (> 3 Monate)
 - Plumper Gefäßstumpf
 - Brückenbildende Kollateralen
 - Erstes Segment nach der CTO, welches antegrad oder retrograd gefüllt wird
 - Beteiligung von Seitenästen
- 5. Trifurkation** – Anzahl der betroffenen Segmente
- 6. Bifurkationsstenose**
- Klassifikation der Bifurkationsstenose
 - Winkel zwischen dem distalen Hauptgefäß und dem Seitenast < 70°
- 7. Aorto-ostiale Läsion**
- 8. Tortuosität des Koronargefäßes**
- 9. Länge > 20 mm**
- 10. Starke Kalzifizierung**
- 11. Thrombus**
- 12. Mikroangiopathie bzw. „Small vessel disease“¹²³**

Der Stenosegrad kann mittels „Eyeballing“ folgendermaßen quantifiziert werden:

Stenosegrad: Invasive Koronarangiographie	
Bewertung:	Stenose:
- Keine KHK	0 %
- Geringe Wandunregelmäßigkeiten	0–25 %
- Moderate Stenose	26–50 %
- Mittelgradige Stenose	51–74 %
- Hochgradige Stenose	75–90 %
- Subtotale Stenose	91–99 %
- Okklusion	100%

Modifiziert in Anlehnung an Referenz Nr. 124

Tabelle 2.2¹²⁴ Stenosegraduierung der invasiven Koronarangiographie

Im Rahmen dieser retrospektiven Diagnostikstudie wurden die koronaren Angiogramme mittels der Imaging Software Xcelera der Firma Philips von den zuständigen Fachärzten für Innere Medizin und Kardiologie des Herzkatheterlabors des LKH Graz Süd-West Standort West beurteilt und befundet.

2.6 Invasive FFR-Messung

2.6.1 Grundlagen der invasiven FFR-Messung

Die fraktionelle Flussreserve (FFR) definiert sich im Gegensatz zur koronaren Flussreserve (CFR), welche die Differenz zwischen minimaler und maximaler Koronardurchblutung beschreibt, als Ratio der Drücke distal und proximal einer Stenose gemessen während maximaler Hyperämie. Bei diesen Definitionen wird deutlich, dass es sich bei der FFR um einen druck-basierten und bei der CFR um einen fluss-basierten Messwert handelt.¹²⁵

Zur invasiven FFR-Messung wird ein sogenannter „Druckdraht“ mit einem Drucksensor und einer röntgendichten Spitze in die zu messende Koronararterie vorgeschoben. Unter einem Zustand maximaler Hyperämie, welcher durch eine intrakoronare oder peripher- bzw. zentralvenöse Applikation von Adenosin erzeugt wird, wird die Ratio zwischen mittlerem Druck distal der Koronarstenose (P_d) und aortalem Mitteldruck (P_a) gemessen. Der Zusammenhang zwischen intrakoronaren Drücken und koronarem Blutfluss wird anhand der folgenden Abbildung beschrieben.⁹⁴

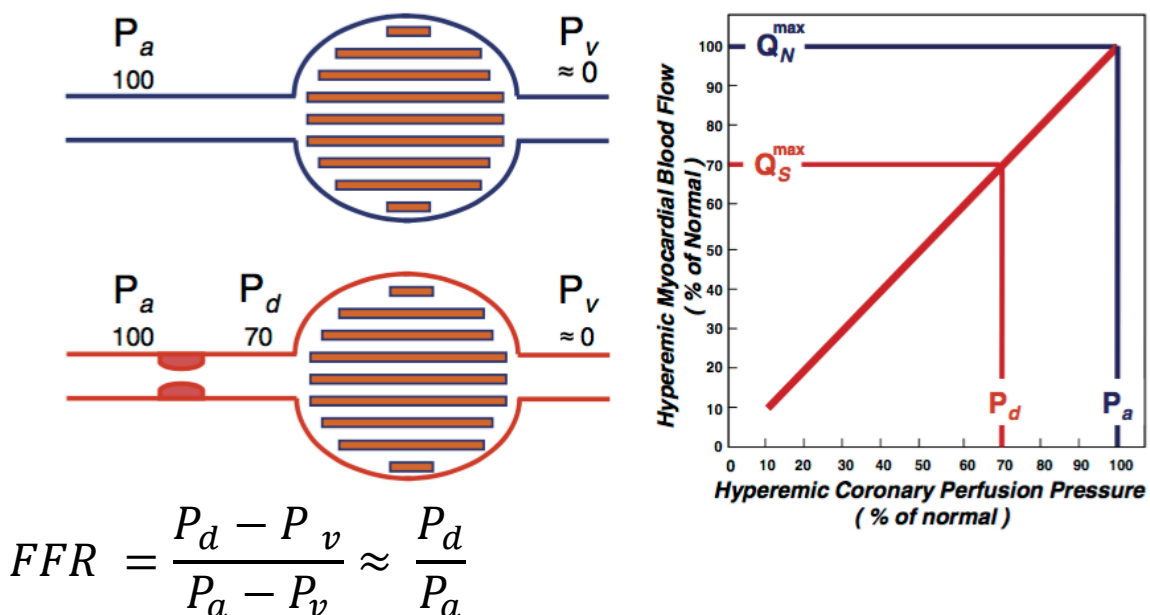


Abbildung 2.3^{126,138} Konzept der Messung der fraktionellen Flussreserve

Oben links: Keine epikardiale Stenose (FFR 1) versus epikardiale Stenose (FFR 0,70)

Oben rechts: Zusammenhang zwischen Perfusionsdruck und Blutfluss bei Hyperämie

Unten: Vereinfachte Formel zur Berechnung der fraktionellen Flussreserve

Aufgrund der errechneten Ratio der gemessenen Drücke ergibt sich ein FFR-Bereich von 0 (= totale Okklusion) bis 1 (= keine Koronarobstruktion) für jede mittels Druckdraht erreichbare epikardiale Koronarlokalisierung.

2.6.2 Ablauf der invasiven FFR-Messung

Legen die Ärztinnen und Ärzte Patientinnen und Patienten vor einer invasiven Herzkatheteruntersuchung auch über eine mögliche Durchführung, den Nutzen und die Risiken einer invasiven FFR-Messung aufgeklärt werden. Die invasive Messung der fraktionellen Flussreserve sollte mittels eines Führungskatheters (Mindestgröße 5 French) durchgeführt werden und kann gleichermaßen über einen radialen und femoralen Gefäßzugang erfolgen. Im Koronarangiogramm sollte bestenfalls eine koaxiale, eine gleiche Achse habende, Lage des Katheters zum Ostium des jeweiligen Koronargefäßes angestrebt werden. Darüberhinaus ist darauf zu achten, dass die Spitze des Führungskatheters das koronare Ostium nicht verlegt, da es sonst durch einen „Wedge-Druck“ zu falschen Messergebnissen kommen kann.⁹⁴

Als nächstes muss eine Kalibrierung des Druckdrahtsystems vorgenommen werden. Dies wird aufgrund der unterschiedlichen Dichte der verwendeten Medien am besten immer mit dem gleichen Medium durchgeführt (z.B.: NaCl). Nach einem Druckabgleich zwischen Atmosphärendruck und Aortendruck erfolgt eine weitere Kalibrierung zwischen Aortendruck und Druckdraht, für welche es ebenfalls gilt, eine Zeitdauer von 3-5 Herzschlägen einzuhalten.⁹⁴ In weiterer Folge wird die Positionierung des Druckdrahtes distal der zu untersuchenden Koronarläsion bzw. am distal möglichsten Punkt eines Koronargefäßes vorgenommen. Zeigt sich hier bereits in Ruhebedingungen ein pathologischer FFR-Wert $< 0,80$, muss prinzipiell keine maximale Hyperämie mehr erzeugt werden, da eine weitere Verminderung des FFR-Werts in diesem Zustand zu erwarten ist. Wird jedoch ein Zustand maximaler Hyperämie induziert, kann dies intravenös mittels Adenosin (140-180 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) sowie Regadenoson (400 μg) oder intrakoronar unter Zuhilfenahme eines Adenosin-Bolus (RCA: 40 μg , LCA: 80 μg) bzw. Papaverin (RCA: 4 mg, LCA: 8 mg) erfolgen. Sollte als periinterventionelle Komplikation ein koronarer Gefäßspasmus auftreten, kann dieser mit einer intrakoronaren Applikation von Nitroglycerin (0,2 μg) zu therapieren versucht werden.⁹⁴ Im Herzkatheterlabor des LKH Graz Süd-West Standort West werden für das rechte sowie für das linke Koronarsystem intrakoronar jeweils Adenosin-Boli von 100 μg appliziert. Für die korrekte Beurteilung der FFR-Messwerte nach einer intravenösen Hyperämieinduktion sollte mindestens zwei Minuten bis zum Eintreten des „steady state“ abgewartet werden. Für eine intrakoronare Medikamentenapplikation ist es empfehlenswert, die Registrierung der Druckquotienten solange aufrecht zu erhalten, bis erneut die Initialwerte erreicht werden.⁹⁴

Bereits 1974 konnte durch Gould, Lipscomb und Hamilton anhand kardiozirkulatorischer Messungen bei 12 Hunden gezeigt werden, dass der koronare Blutfluss bei hochgradigen Koronarstenosen in Ruhe noch normal sein kann, jedoch bei einem Zustand maximaler Hyperämie stark reduziert wird und somit eine verminderte myokardiale Perfusion bedingt.¹²⁷

Im Rahmen dieser Studie wurden die FFR-Messergebnisse aus den Herzkatheterberichten bzw. Protokollen des LKH Graz Süd-West Standort West übernommen. Ein invasiver FFR-Wert $\leq 0,80$ wurde hierbei als pathologisch bzw. „FFR-positiv“ definiert. Zur Ermittlung der exakten intrakoronaren Lage des Druckdrahts während der invasiven FFR-Messung wurden in Zusammenarbeit mit Priv.-Doz. Dr. Schuchlenz die entsprechenden Koronarangiographien angesehen und die dokumentierten Messpunkte auf einem Ausdruck gekennzeichnet. Aufgrund der Möglichkeit der Drehung des erstellten CT-FFR-Koronarbaumes in allen drei Raumachsen konnte somit eine optimierte Vergleichsmessung im Hinblick auf Lokalisation mit den nicht-invasiven CT-FFR-Messwerten gewährleistet werden. Standardmäßig wurde für die invasive FFR-Messung der PressureWire™ Certus™ mit agiler Spitze der Firma St. Jude Medical™ verwendet.

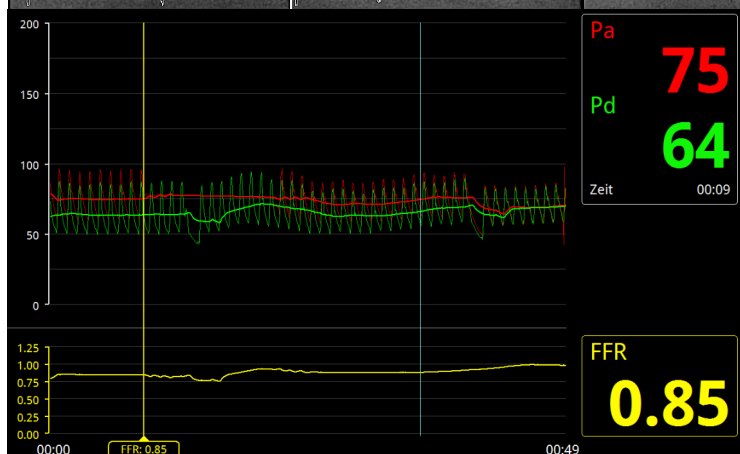


Abbildung 2.4 Invasive FFR-Messung bei der ICA

Oben links: RAO (30°) CRAN (25°) - Intermed. LAD-Stenose

Oben rechts: Opaquer Druckdraht-Sensor (dist. LAD)

Unten: Druckkurven- und Messwerte proximal (rot) und distal (grün) der Stenose, FFR-Kurve und Messwerte resultieren aus der FFR-Formel (Abb. 2.3)

Zeit 00:09
Pa 75
Pd 64
FFR 0.85

2.7 Nicht-invasive CT-FFR-Messung

2.7.1 Grundlagen der nicht-invasiven CT-FFR-Messung

Die nicht-invasive Messung der fraktionellen Flussreserve, die CT-FFR-Messung, stützt sich auf computerbasierte Simulationen der koronaren Strömungsdynamik, welche ihrerseits durch die Informationen einer koronaren CT-Angiographie generiert werden. Dadurch können sowohl der koronare Perfusionsdruck, der Blutfluss sowie weitere hämodynamische Parameter bestimmt werden.¹²⁸

Die Berechnung einer CT-FFR-Messung erfordert primär die Erstellung eines Modells der Koronaranatomie, sekundär eine mathematische Grundlage zur Bestimmung der Koronarphysiologie hinsichtlich des Herz-Minuten-Volumen, des Aortendrucks und des Koronarwiderstandes sowie tertiär ein physikalisches Modell aufbauend auf den Gesetzen der Strömungsmechanik. Die Koronaranatomie, generiert durch die großen Datenmenge an Bildinformationen einer koronaren CT-Angiographie, ermöglicht aufgrund der „Form-Funktions-Beziehung“ zirkulatorischer Systeme auch Aussagen über den koronaren Blutfluss zu treffen. Die „Form-Funktions-Beziehung“ bedingt, dass die koronare Zirkulation im Falle gesteigerter physiologischer oder pathologischer Bedürfnisse des Myokards angepasst werden kann. Die Gesetze der allometrischen Skalierung, welche verbunden sind mit der Masse, Form, Anatomie und Physiologie eines Zirkulationssystems, erklären beispielsweise, dass unter Ruhebedingungen der koronare Blutfluss direkt proportional zu der myokardialen Masse ist. Dies kann aus den cCTA-Daten berechnet werden.¹²⁹

Die mathematischen Gleichungen der Strömungsdynamik lassen sich universell für Phänomene des Luftstroms, Wasserstroms oder Blutstroms anwenden. Da es sich bei erkrankten Koronargefäßen aber nicht um perfekt zylindrische, gleichmäßig pulsatil perfundierte Systeme handelt, müssen für die Erstellung eines realistischen Patientenmodells mehrere Millionen orts- und zeitspezifische Gleichungen simultan und repetitiv mithilfe der numerischen Strömungsdynamik (CFD) generiert und berechnet werden. Das koronare Gefäßlumen, die Grenzen des Endothels sowie die Ein- und Ausstrombegrenzung der Aorta und der Koronargefäße stellen die Determinanten für die CFD dar.¹²⁹

Der Koronarwiderstand sowie der koronare Blutfluss werden ebenfalls durch allometrische Gleichungen berechnet, sodass eine computerbasierte Generierung eines Zustands maximaler Hyperämie (Vergleiche 2.6.2. Ablauf der invasiven FFR-Messung) des

Koronarmodells ermöglicht wird. In diesem Zustand können die ortsspezifischen CT-FFR-Messungen durchgeführt werden.¹²⁸

2.7.2 Ablauf der nicht-invasiven CT-FFR-Messung

Der generelle Ablauf einer nicht-invasiven CT-FFR-Messung soll anhand der folgende Punkte beschrieben werden:

1. Akquisition einer koronaren CT-Angiographie mit Kontrastmittel
2. Erhebung patientenspezifischer Gefäßgeometrie mittels cCTA-Daten
3. Bildsegmentierung auf Basis der Subpixel-Interpolation
4. Erstellung der relevanten Mittellinien des koronaren Gefäßbaumes
5. Manuelle Festlegung der lokalisationspezifischen Gefäßlumina
6. Generierung eines 3D-Geflechts der Koronargefäße
7. Eingabe und Korrektur patientenspezifischer Parameter:
Myokardmasse, Herzfrequenz und Blutdruck
8. Quantifizierung des koronaren Blutfluss unter Ruhebedingungen
9. Berechnung der koronaren Widerstandes
10. Generierung eines Zustands maximaler Hyperämie
11. Computerbasierte Berechnung der koronaren Strömungsdynamik
12. Lokalisationspezifische Messung der nicht-invasiven CT-FFR-Berechnungen

Die Hauptaufgaben des Bedieners der Software cFFR (Siemens Healthcare), welche eine manuelle Bedienung der CT-FFR-Software als Voraussetzung haben, sind unter den Punkten 4, 5, 7 und 12 dargestellt. Die restlichen Arbeitsschritte werden automatisiert durch die CT-FFR-Software durchgeführt.

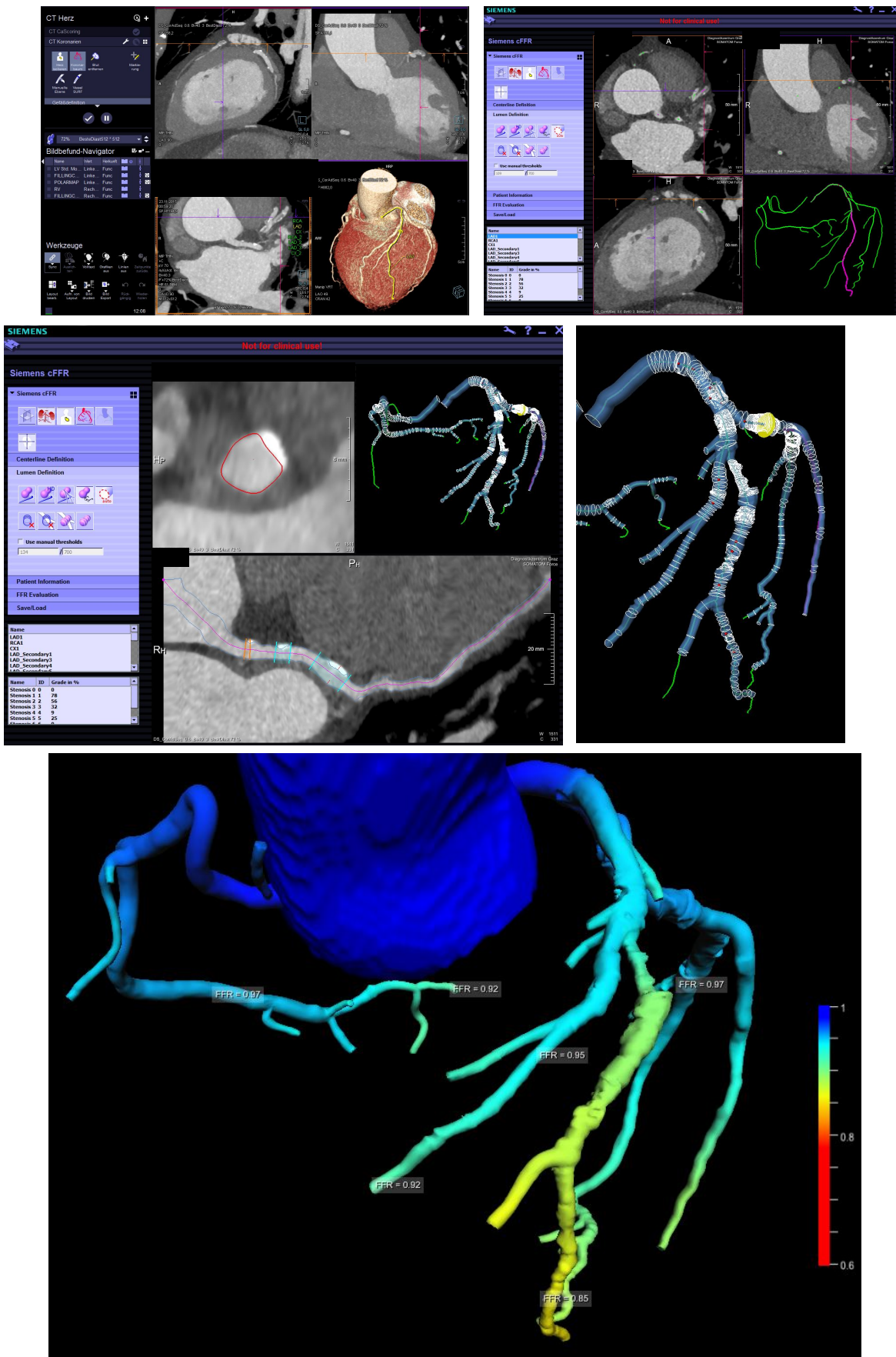


Abbildung 2.5 Ablauf der nicht-invasiven CT-FFR-Messung: *Oben links:* cCTA (syngo.via) *Oben rechts:* cCTA-Daten inkl. Mittellinien (cFFR) *Mitte links:* Festlegung des Gefäßlumens (rot) *Mitte rechts:* 3D-Koronarbaum *Unten:* Dreidimensionales FFR-Ergebnis

Die im Rahmen dieser retrospektiven Diagnostikstudie durchgeführten nicht-invasiven CT-FFR-Messungen wurden an einer Arbeitsstation des Diagnostikzentrum Graz (DZG) generiert. Am Beginn des Prozesses der Erstellung einer nicht-invasiven CT-FFR-Messungen stand eine Durchführung einer koronaren CT-Angiographie mit Kontrastmittel. Die Bilddaten der cCTA wurden mithilfe eines Dual-Source Computertomographen der Firma Siemens (SOMATOM Force) aufgenommen und in weiterer Folge im lokalen Datenspeicher des Diagnostikzentrum Graz (DZG) gesichert. Von dort aus konnten die cCTA-Bilddaten auf Basis der Imaging Software syngo.via der Firma Siemens betrachtet, beurteilt und mittels eines installierten DICOM-Knotens in die CT-FFR-Software anonymisiert und importiert werden.

In weiterer Folge wurden die Datensätze der koronaren CT-Angiographie in der CT-FFR-Software (Siemens cFFR) geöffnet und geladen. Hierbei wurde für alle erstellten CT-FFR-Datensätze die Software Version 2.4 und der FFR-Algorithmus „classic“ Version 1.4 verwendet. Diese Software, welche uns für die Zwecke dieser Diagnostikstudie von der Firma Siemens unentgeltlich zur Verfügung gestellt wurde, ist zur Zeit ein Prototyp, der kontinuierlichen Updates unterliegt und nicht für den Einsatz im klinischen Alltag zugelassen ist.

Die Hard- bzw. Software-Anforderungen, um ein effizientes und zweckmäßiges Arbeiten mit der CT-FFR-Software zu garantieren, setzen sich aus einem Computer mit mindestens Windows 7 (64-Bit Betriebssystem), minimal 12 GB RAM und einer NVIDIA Grafikkarte mit dem neuesten Treiber zusammen. Diese Mindestanforderungen wurden durch die Arbeitsstation am Diagnostikzentrum Graz (DZG) erfüllt.¹³⁰

Nach dem Import der cCTA-Daten in die CT-FFR-Software besteht der typische Arbeitsablauf primär in einer automatisierten Erstellung und manuellen Korrektur der relevanten Mittellinien des koronaren Gefäßbaumes. Die Genauigkeit und Korrektheit der automatisch generierten Mittellinien hängt in großem Maß von der Bildqualität der cCTA ab. Mithilfe verschiedener Werkzeuge kann eine Mittellinie in ihrem Verlauf korrigiert, verlängert, verkürzt, erstellt oder auch gelöscht werden. Vor allem in Hinblick auf die Erstellung des 3D-Geflechts des Koronarbaumes spielt eine annähernde Zentrierung der Mittellinien im Gefäßlumen eine entscheidende Rolle. In diesem Schritt wurden auch die koronaren Hauptäste, bestehend aus RCA, LAD und CX, festgelegt und alle deren sichtbare Seitenäste ab einem Lumen von 2 mm Durchmesser mit einer Mittellinie ausgestattet. Exaktes und sorgfältiges Arbeiten kommt hierbei insbesondere bei der definitiven CT-FFR-Berechnung zum Tragen.

Im nächsten Schritt wird das offene Gefäßlumen entlang der einzelnen Koronarien definiert. Dies stellt einen entscheidenden Faktor in der computerbasierten Berechnung der Koronarperfusion dar und wird in der CPR-Ansicht, welche orthogonal auf den Gefäßverlauf steht, durchgeführt. Mithilfe veränderbarer HU-Grenzen wird von der Software automatisch ein Koronarlumen vorgegeben, welches manuell angepasst sowie auch mittels Computermaus gezeichnet werden kann. In Abhängigkeit von der Variabilität des Koronarlumens entlang eines Gefäßes sollten im Falle einer Läsion in kürzerem Abstand sowie bei physiologischen Wandbedingungen mit größerem Zwischenraum Gefäßlumina festgelegt werden. Im Rahmen dieser retrospektiven Diagnostikstudie haben wir uns für ein sehr exaktes Procedere hinsichtlich der Lumenbestimmung entschieden, sodass bei Läsionen, sofern technisch und visuell möglich, konsekutiv jeder CT-Schicht ein individuelles Lumen zugeordnet wurde. Bei annähernd physiologischen Koronarien wurde alle 5-10 Schichten, je nach Variabilität des Koronarlumens, eine Gefäßumrandung festgelegt. Hierbei wurden im Zuge unserer CT-FFR-Generierungen alle Gefäße bis zu einem minimalen Durchmesser von 2 mm inkludiert. Anhand dieser manuell festgesetzten Lumina generiert die CT-FFR-Software automatisch ein 3D-Geflecht des Koronarbaumes. Um eine computerbasierte Berechnung der Koronardurchblutung auf einem Standardcomputer binnen weniger Minuten zu garantieren, müssen in weiterer Folge Abschnitte mit einer Koronarläsion als Stenoseareale gekennzeichnet werden. Die CT-FFR-Software wendet vereinfachte Berechnungsmethoden für physiologische Gefäßabschnitte an. Auch eine automatisch generierte quantitative Stenosegraduierung, angegeben in Prozent, wird für jedes definierte Stenoseareal ermittelt.¹³⁰

Im vorletzten Schritt werden Standardbedingungen wie Myokardmasse und Herzfrequenz aus den Daten der koronaren CT-Angiographie extrahiert und generiert. Bei Bedarf können diese Werte auch manuell adaptiert werden. Des Weiteren muss auch der arterielle Blutdruck per Hand eingetragen werden. Aufgrund der minimalen Auswirkung des exakten arteriellen Blutdrucks auf die CT-FFR-Berechnung sowie der fehlenden Dokumentation dieser Werte zum Zeitpunkt der cCTA-Durchführung wurde in Absprache mit der Firma Siemens ein Standardwert von 120/80 mmHg für alle Patientinnen und Patienten angenommen.

Letztlich kann die Generierung der CT-FFR-Berechnung gestartet werden und das Ergebnis erscheint binnen weniger Minuten in Form eines individuellen farbkodierten 3D-Koronarbaumes im Hauptfenster der CT-FFR-Software. Jedem Punkt, welcher Teil des Koronarbaums und somit der CT-FFR-Berechnung ist, wird ein spezifischer FFR-Wert

und eine damit einhergehende Farbkodierung zugewiesen. Die exakten FFR-Werte können mittels Mausklick auf die gewünschte Region abgelesen sowie anhand der Farblegende interpretiert werden.

Im Rahmen dieser retrospektiven Diagnostikstudie wurden für alle Koronargefäße bis zu einem Durchmesser von 2 mm sowohl eine Mittellinie sowie auch festgelegte Lumina definiert, um in weiterer Folge ein 3D-Geflecht des Koronarbaumes zu erstellen. Die CT-FFR-Messungen wurden für invasiv ausschließlich mittels „Eyeballing“ beurteilte Gefäße jeweils am distalsten Punkt mit einem Durchmessers über 2 mm durchgeführt. Um einen möglichst lokalisationsgetreuen Vergleich invasiver und nicht-invasiver FFR-Werte zu ermöglichen, wurden die CT-FFR-Messungen in diesem Falle an der mit dem Koronarangiogramm identen Stelle durchgeführt. Ein nicht-invasiver CT-FFR-Wert $\leq 0,80$ wurde hierbei, analog zur invasiven FFR-Messung, als pathologisch bzw. „CT-FFR-positiv“ definiert.

Die Einschulung auf die CT-FFR-Software, die Supervision der CT-FFR-Bearbeitung sowie der technische und prozedurale Support erfolgte durch einen Mitarbeiter der Firma Siemens. Die Bearbeitung und Interpretation der CT-FFR-Messungen erfolgte sowohl in enger Zusammenarbeit mit Priv.-Doz. Dr. Schuchlenz sowie in Kooperation mit der Firma Siemens. Alle im Rahmen dieser Studie generierten CT-FFR-Messungen wurden auf einem lokalen Datenspeicher des Diagnostikzentrums Graz (DZG) gesichert.

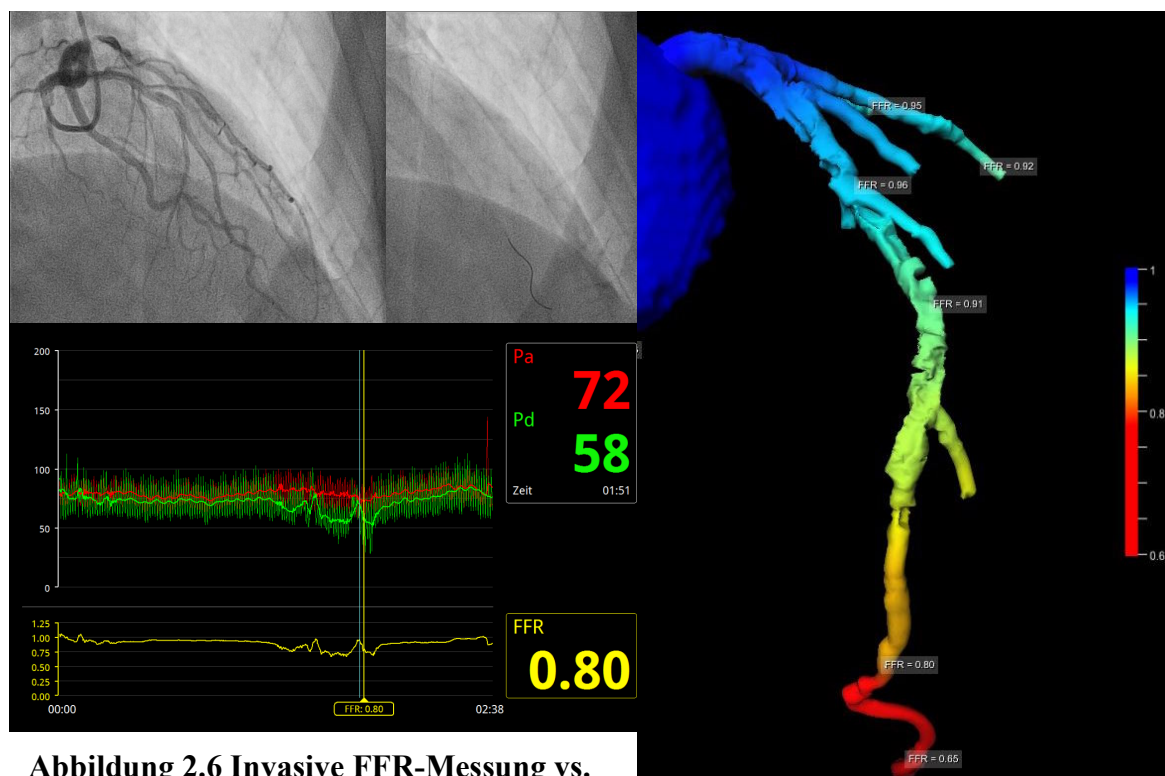


Abbildung 2.6 Invasive FFR-Messung vs. nicht-invasive CT-FFR-Messung: Serielle LAD-Stenosen (FFR 0,80)

2.8 Datenerhebung

Patientenbezogene Daten, welche im Zuge dieser retrospektiven Diagnostikstudie zur Verwendung gebracht wurden, entstammen den elektronischen Patientenakten aus dem Krankenhausinformationssystem (openMEDOCS) des LKH Graz Süd-West Standort West. Hierbei wurden unter anderem demographische Daten, bestehend aus Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe und BMI, dokumentiert und im Zeitrahmen des stationären Aufenthaltes der elektiven Koronarangiographie, erhoben. Des Weiteren wurden mittels anamnestischer Daten auch kardiale Risikofaktoren wie Dyslipidämie, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus sowie positive kardiale Familienanamnese ermittelt und in eine Excel-Tabelle (Microsoft® Excel® für Mac 2011) zusammengefasst.

In weiterer Folge wurden auch Vitalparameter in Form von systolischem sowie diastolischem Blutdruck und Herzfrequenz während der ICA sowie die Herzfrequenz während der cCTA integriert. Aus den ärztlichen Entlassungsbriefen, Verlaufsdokumenten, speziellen Befunden, Befundberichten und Laborbefunden wurden Informationen hinsichtlich TAG-Hemmung, Statin-Therapie, AP-Symptomatik (UDF-Score), EKG-Veränderungen, Wandbewegungsstörungen in der Echokardiographie, Durchführung und Ergebnisse nicht-invasiver Stresstests (Stressechokardiographie, Ergometrie, Stress-MRT, Stress-SPECT bzw. -PET) sowie Lipidparameter (HDL, LDL, TG, Gesamt-Cholesterin) entnommen.

Im Rahmen der Dokumentation der invasiven Koronarangiographie wurden aus dem Herzkatheterbericht und dem Herzkatheter-Detailbefund Daten bezüglich „Eyeballing“, invasiver FFR-Messung, Durchleuchtungs dosis, Kontrastmittelverbrauch, Durchleuchtungszeit und Durchführung einer PCI ermittelt.

Des Weiteren wurden hinsichtlich der koronaren CT-Angiographie Informationen wie Stenosequantifizierung, Plaquecharakteristik, errechnete Effektivdosis, Herzfrequenz während der Untersuchung, Kontrastmittelverbrauch und Qualität der cCTA aus dem Datenspeicher des Diagnostikzentrums Graz (DZG) sowie dem lokalen Standardprocedere übernommen.

In puncto nicht-invasiver CT-FFR-Berechnung wurden die Messergebnisse dokumentiert und mittels Screenshots gespeichert sowie das Datum und die Bearbeitungsdauer des jeweiligen Falles in die Excel-Tabelle aufgenommen.

Alle inkludierten Patientinnen und Patienten wurden anhand einer einfachen Formel in konsekutiver Reihenfolge pseudonymisiert.

VARIABLE	DEFINITION
Pseudonym	001-XXX (= fortlaufende Nr.) - X (=1. Buchstabe NN) X (1. Buchstabe 2. VN) X (1. Buchstabe VN)
Geburtsdatum	<i>dd.mm.jjjj</i>
Geschlecht	<i>m</i> =männlich, <i>w</i> =weiblich
Gewicht	<i>kg</i>
Größe	<i>m</i>
BMI	<i>kg/m²</i>
Adipositas	<i>BMI</i> (Normalgewicht = 18,5-24,9; Präadipositas = 25-29,9; Adipositas Grad I = 30-34,9; Adipositas Grad II = 35-39,9; Adipositas Grad III = ≥ 40) Angelehnt an Referenz Nr. 3
Alter	<i>a</i> (Vgl. Risikofaktoren 1.3.1)
Dyslipidämie	<i>Ja/Nein</i> (Vgl. Risikofaktoren 1.3.1)
Art. Hypertonie	<i>Ja/Nein</i> (Vgl. Risikofaktoren 1.3.1)
Nikotinabusus	<i>Nie/St.p./Ja</i>
Pos. FA	<i>Ja/Nein</i> (Vgl. Risikofaktoren 1.3.1)
RR	systolisch/diastolisch bei ICA in <i>mmHg</i>
Herzfrequenz	<i>Schläge/Minute</i> bei ICA/cCTA
TAG-Hemmung	<i>Ja/Nein</i> (Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor)
Statin-Therapie	<i>Ja/Nein</i>
UDF-Score	% (Vgl. Tabelle 1.4)
EKG-Veränderungen	<i>Nein/Ja</i> (Endstreckenveränderungen (neg. T, biph. T, ST- $\downarrow\uparrow$), LSB, RSB, LAHB, LPHB, AV-Blöcke, Pardee-Q ($>30ms + > \frac{1}{4}$ der R-Zacke))
WBS-TTE	<i>Ja/Nein</i>
Stressechokardiographie	positiv bzw. durchgeführt <i>Ja/Nein</i>
Ergometrie	positiv bzw. durchgeführt <i>Ja/Nein</i>
Stress-MRT	positiv bzw. durchgeführt <i>Ja/Nein</i>
Stress-SPECT/PET	positiv bzw. durchgeführt <i>Ja/Nein</i>
HDL	<i>mg/dl</i> (Vgl. Risikofaktoren 1.3.1)
LDL	<i>mg/dl</i> (Vgl. Risikofaktoren 1.3.1)
TG	<i>mg/dl</i> (Vgl. Risikofaktoren 1.3.1)
Gesamt-Cholesterin	<i>mg/dl</i> (Vgl. Risikofaktoren 1.3.1)
Invasive FFR-Messung	<i>0</i> = hochgradige Stenose (keine invasive FFR-Messung) <i>1</i> = Ausschluss (keine invasive FFR-Messung) <i>0,...</i> = invasive FFR-Messung
Beleuchtungs-dosis (ICA)	<i>dGycm²</i>
Kontrastmittelverbrauch (ICA bzw. cCTA)	<i>ml</i>
Dauer (ICA)	<i>s</i>
cCTA - Stenose	<i>Grade</i> (Vgl. Tabelle 2.1)
cCTA - Plaque	<i>Hartplaque, Gemischter Plaque, Softplaque</i>
Effektivdosis (cCTA)	<i>mSv</i>
Qualität (cCTA)	<i>1-5</i> (Schulnotensystem)
Nicht-invasive CT-FFR-Messung	<i>0</i> = positiv (keine invasive FFR-Messung) <i>1</i> = negativ (keine invasive FFR-Messung) <i>0,...</i> = nicht-invasive CT-FFR-Messung
Dauer (CT-FFR)	<i>min</i>
Datum (CT-FFR)	<i>dd.mm.jjjj</i>

Tabelle 2.3 Definition und Auflistung der verwendeten Variablen

2.9 Statistische Analyse

Die statistische Analyse der Daten, welche im Rahmen dieser retrospektiven Diagnostikstudie erhoben wurden, erfolgte unter Zuhilfenahme des Statistikprogrammes SPSS (IBM® SPSS® Statistics 23). Mittels Verwendung des Citrix®-Dienstes der Medizinischen Universität Graz konnte auf die Applikation SPSS® Statistics 23 online zugegriffen und damit die statistische Analyse der Daten durchgeführt werden.

Anfänglich wurden alle ermittelten Daten, welche zuvor in einer Excel-Tabelle geordnet und zusammengefasst wurden, in die SPSS-Software übertragen. Mithilfe dieses Statistikprogrammes erfolgte im weiteren Ablauf eine Ordnung, Beschriftung, Definition von Messwerten und Angabe eines Messniveaus für die unterschiedlichen Variablen. Für Variablen mit qualitativer Merkmalsausprägung ohne eine natürliche Reihenfolge wurden nominale Messniveaus definiert. Hierzu zählen u.a.: Geschlecht, Dyslipidämie, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, positive kardiale Familienanamnese, TAG-Hemmung, Statin-Therapie, EKG-Veränderungen, Wandbewegungsstörungen in der Echokardiographie, positive Stressechokardiographie, positive Ergometrie, positives Stress-MRT, positive Stress-SPECT/PET und Plaquemorphologie der cCTA. Ein ordinales Messniveau wurde für qualitative Merkmalsausprägungen mit natürlicher Ordnung festgelegt. Hierzu wurden folgende Variablen gezählt: Adipositas, Stenosegrad der cCTA und Qualität der cCTA. Als metrische Daten wurden all jene Variablen definiert, welche eine Merkmalsausprägung in Form einer Zahl und festgelegter Dimension besitzen. Diesbezüglich wurden folgende Variablen ermittelt und definiert: Gewicht, Größe, BMI, Alter, RR bei ICA, Herzfrequenz bei ICA bzw. cCTA, UDF-Score, HDL, LDL, TG, Gesamt-Cholesterin, invasive FFR-Werte, Durchleuchtungsdosis bei ICA, errechnete Effektivdosis bei cCTA, Kontrastmittelverbrauch bei ICA bzw. cCTA, Dauer ICA bzw. cCTA und nicht-invasive CT-FFR-Werte.

Für die explorative Datenanalyse wurden für metrische Daten Mittelwerte (mean) und Standardabweichungen (\pm SD), bzw. Median, Minimum und Maximum sowie für kategorielle Daten absolute bzw. relative Häufigkeiten angegeben.

Metrische Daten wurden im Rahmen der statistischen Analyse mittels SPSS® Statistics 23 mit einem t-Test für unabhängige Stichproben analysiert, wenn Normalverteilung vorliegt, sonst wurde ein nichtparametrischer Test (Mann-Whitney U-test) verwendet.

Dichotome Variablen wurden mittels Kreuztabellen unter Verwendung des χ^2 -Test (bzw. Exakter Test nach Fisher) analysiert.

Die Berechnung für die Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV der CT-FFR-Messung wurden unter Zuhilfenahme von Vierfeldertafeln durchgeführt. Des Weiteren wurden hierfür ROC-Kurven und Bland-Altman-Plots erstellt.

Die ROC-Kurven bezüglich Sensitivität und Spezifität wurden erstellt und daraus wurden in weiterer Folge die individuellen AUC-Werte berechnet. Die Bland-Altman-Plots wurden zum Vergleich der invasiven FFR-Messung und der nicht-invasiven CT-FFR-Messung generiert.

Im Rahmen der statistischen Analyse der Daten wurde ein p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant definiert.

3 Ergebnisse

3.1 Zusammenfassung der erhobenen Patientendaten

Im Folgenden werden die erhobenen Daten zur genaueren Beschreibung des Patientenkollektivs dargestellt.

3.1.1 Demographische Daten

Im Durchschnitt wiesen die 64 (n=64) in diese retrospektive Diagnostikstudie inkludierten Patientinnen und Patienten ein Alter von 66,4 (\pm 9,3) Jahren auf. Im Hinblick auf das Geschlecht wurden 10 (16 %) Frauen und 54 (84 %) Männer eingeschlossen. Das mittlere Gewicht und die Durchschnittsgröße dieses Patientenkollektivs betragen 83,7 (\pm 14,8) kg respektive 1,73 (\pm 0,08) m. Daraus resultierend errechnete sich im Durchschnitt ein Body-Mass-Index (BMI) von 27,8 (\pm 4,4) kg/m². Anhand des BMI ließen sich die Personen mittels folgender Gewichtsklassifikation nach WHO einteilen: Normalgewicht 15 (23 %), Präadipositas 32 (50 %), Adipositas Grad I 12 (19 %), Adipositas Grad II 4 (6 %) und Adipositas Grad III 1 (2 %).¹³¹

Bei 56 (88 %) Patientinnen und Patienten des gesamten Kollektivs (n=64) wurde während der ICA bzw. PCI in mindestens einem Koronargefäß eine invasive FFR-Messung durchgeführt. Für alle 64 (100 %) inkludierten Personen wurde eine nicht-invasive CT-FFR-Berechnung generiert. Diese Ergebnisse werden in Tabelle 3.1 veranschaulicht.

3.1.2 Kardiale Risikofaktoren

Im Hinblick auf anamnestisch erhobene kardiale Risikofaktoren wiesen aus der Gesamtheit des Studienkollektivs (n=64) 60 (94 %) Personen eine Dyslipidämie, 58 (91 %) eine arterielle Hypertonie, 13 (20 %) einen Diabetes mellitus, 10 (16 %) einen Nikotinabusus, 14 (22 %) einen St.p. Nikotinabusus, 40 (62 %) keinen Nikotinabusus sowie 10 (16 %) Personen eine positive kardiale Familienanamnese auf.

Ergebnisse hierzu werden ebenfalls in Tabelle 3.1 dargestellt.

DEMOGRAPHISCHE DATEN		(n=64)
Alter , mean \pm SD (Jahre)		66,4 \pm 9,3
Geschlecht		
Frauen , no. (%)		10 (15,6)
Männer , no. (%)		54 (84,4)
Gewicht , mean \pm SD (kg)		83,7 \pm 14,8
Größe , mean \pm SD (m)		1,73 \pm 0,08
BMI , mean \pm SD (kg/m ²)		27,8 \pm 4,4
Adipositas		
Normalgewicht , no. (%)		15 (23,4)
Präadipositas , no. (%)		32 (50)
Adipositas Grad I , no. (%)		12 (18,8)
Adipositas Grad II , no. (%)		4 (6,3)
Adipositas Grad III , no. (%)		1 (1,6)
Invasive FFR^a , no. (%)		56 (87,5)
Non-invasive FFR , no. (%)		64 (100)
KARDIALE RISIKOFAKTOREN		(n=64)
Dyslipidämie		
Ja , no. (%)		60 (93,8)
Nein , no. (%)		4 (6,2)
Arterielle Hypertonie		
Ja , no. (%)		58 (90,6)
Nein , no. (%)		6 (9,4)
Diabetes mellitus		
Ja , no. (%)		13 (20,3)
Nein , no. (%)		51 (79,7)
Nikotinabusus		
Kein Nikotinabusus , no. (%)		40 (62,5)
St.p. Nikotinabusus , no. (%)		14 (21,9)
Nikotinabusus , no. (%)		10 (15,6)
Positive kardiale Familienanamnese		
Ja , no. (%)		10 (15,6)
Nein , no. (%)		54 (84,4)

^a Mind. 1 Gefäß mit invasiver FFR-Messung während ICA bzw. PCI

Tabelle 3.1 Demographische Daten und kardiale Risikofaktoren

3.1.3 FFR-Ergebnisse versus CT-FFR-Ergebnisse

In einem weiteren Schritt wurden die demographischen Daten, kardialen Risikofaktoren, die Medikation, die nicht-invasiven Stress-Untersuchungen und der Lipidstatus im Hinblick auf eine positive oder negative FFR- bzw. CT-FFR-Messung analysiert und miteinander verglichen.

Hierbei lagen sowohl der ersten Gruppe (Invasive FFR-Messung inkl. „Eyeballing“) sowie auch der zweiten Gruppe (CT-FFR-Messung) ein Studienkollektiv von 64 Patientinnen und Patienten (n=64) zugrunde. Die erstgenannte Gruppe teilte sich in 36 „FFR-positive“ und 28 „FFR-negative“ Personen auf. In der CT-FFR-Gruppe befanden sich 37 „CT-FFR-positive“ und 27 „CT-FFR-negative“ Personen.

Es konnte hierbei gezeigt werden, dass sowohl „FFR-positive“ sowie „CT-FFR-positive“ Patientinnen und Patienten im Mittel signifikant jünger sind als „FFR-negative“ respektive „CT-FFR-negative“ Personen. „FFR-positive“ Personen hatten im Durchschnitt ein Alter von 63,6 (\pm 9,7) Jahren, „FFR-negative“ Personen waren dahingegen 70 (\pm 7,4) Jahre alt ($p=0,004$). Desgleichen hatten „CT-FFR-positive“ Personen im Mittel ein Alter von 63,2 (\pm 10) Jahren, wohingegen „CT-FFR-negative“ Personen durchschnittlich 70,8 (\pm 7) Jahre alt waren ($p=0,001$). Als „FFR-positiv“ bzw. „CT-FFR-positiv“ wurde in diesem Zusammenhang das Vorhandensein zumindest einer funktionell wirksamen Stenose (FFR-Wert $\leq 0,80$ bzw. CT-FFR-Wert $\leq 0,80$) in den großen epikardialen Hauptgefäßen (RCA, LAD, CX) definiert. Als „FFR-negativ“ bzw. „CT-FFR-negativ“ wurden all jene Personen beurteilt, welche in keiner der drei epikardialen Hauptgefäßen (RCA, LAD, CX) eine funktionell wirksame Koronarläsion aufwiesen.

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass Patientinnen und Patienten mit ischämischen EKG-Veränderungen statistisch signifikant häufiger „CT-FFR-negativ“ Ergebnisse aufwiesen ($p=0,033$). 13 (20 %) Personen mit ischämischen EKG-Veränderungen hatten „CT-FFR-negativ“ Ergebnisse, wohingegen 8 (13 %) CT-FFR-positiv“ waren.

Im Rahmen der Datenanalyse hinsichtlich nicht-invasiver Stresstests wurde dargestellt, dass Patientinnen und Patienten mit einem positiven Ischämienachweis evaluiert mittels Stressechokardiographie signifikant häufiger „FFR-positiv“ Ergebnisse aufwiesen. Alle 4 (100 %) Personen mit positiver Stressechokardiographie zeigten in weiterer Folge auch ein „FFR-positiv“ Messergebnis auf ($p=0,029$). Für die folgenden Variablen konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem positiven oder negativen invasiven FFR-Ergebnis oder nicht-invasiven CT-FFR-Ergebnis aufgezeigt werden:

Geschlecht, Gewicht, Größe, BMI, Dyslipidämie, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, positive kardiale Familienanamnese, UDF-Score, TAG-Hemmung, Statin-Therapie, Wandbewegungsstörungen in der Echokardiographie, Ergometrie, Stress-MRT, Stress-SPECT/PET, HDL, LDL, Triglyceride und Gesamtcholesterin.

Diese Ergebnisse werden in Tabelle 3.2 veranschaulicht.

	INVASIVE FFR-MESSUNG (n=64)*			CT-FFR-MESSUNG (n=64)		
	<i>positiv</i> (n=36)	<i>negativ</i> (n=28)	<i>p-Wert</i>	<i>positiv</i> (n=37)	<i>negativ</i> (n=27)	<i>p-Wert</i>
DEMOGRAPHISCHE DATEN						
Alter, mean ±SD (Jahre)	63,6 ± 9,7	70 ± 7,4	0,004	63,2 ± 10	70,8 ± 7	0,001
Geschlecht						
Frauen, no. (%)	4 (40)	6 (60)	0,312	5 (50)	5 (50)	0,731
Männer, no. (%)	32 (59,3)	22 (40,7)		32 (59,3)	22 (40,7)	
Gewicht, mean ±SD (kg)	85,1 ± 15,9	81,8 ± 13,2	0,367	83,4 ± 13,1	84 ± 17,1	0,888
Größe, mean ±SD (m)	1,73 ± 0,08	1,73 ± 0,09	0,970	1,74 ± 0,09	1,72 ± 0,08	0,363
BMI, mean ±SD (kg/m ²)	28,4 ± 4,9	27,1 ± 3,6	0,267	27,6 ± 4,1	28,2 ± 4,8	0,575
KARDIALE RISIKOFAKTOREN						
Dyslipidämie – ja, no. (%)	35 (54,7)	25 (39,1)	0,311	35 (54,7)	25 (39,1)	1,000
Art. Hypertonus – ja, no. (%)	31 (48,4)	27 (42,2)	0,219	32 (50)	26 (40,6)	0,388
Diabetes mellitus – ja, no. (%)	9 (14,1)	4 (6,3)	0,359	8 (12,5)	5 (7,8)	1,000
Nikotinabusus ^a – ja, no. (%)	16 (25)	8 (12,5)	0,298	13 (20,3)	11 (17,2)	0,794
Pos. kardiale FA ^b – ja, no. (%)	4 (6,3)	6 (9,4)	0,312	5 (7,8)	5 (7,8)	0,730
UDF-Score, mean ±SD (%)	69,8 ± 20	71,7 ± 18,4	0,721	70,8 ± 19,7	70,4 ± 18,8	0,944
MEDIKATION						
TAG-Hemmer ^c – ja, no. (%)	27 (42,2)	18 (28,1)	0,415	24 (37,5)	21 (32,8)	0,406
Statin – ja, no. (%)	21 (33,3)	17 (27)	1,000	24 (38,1)	14 (22,2)	0,301
NON-INVASIVE TESTS						
EKG-Δ ^d – ja, no. (%)	9 (14,1)	12 (18,8)	0,181	8 (12,5)	13 (20,3)	0,033
WBS-Echo ^e – ja, no. (%)	8 (13,8)	8 (13,8)	0,769	11 (19)	5 (8,6)	0,552
STRESSTESTS						
Pos. Stressecho – ja, no. (%)	4 (6,25)	0 (0)	0,029	4 (6,25)	0 (0)	0,143
Pos. Ergometrie – ja, no. (%)	10 (15,6)	2 (3,1)	0,161	8 (12,5)	4 (6,25)	1,000
Pos. Stress-MRT – ja, no. (%)	0 (0)	2 (3,1)		0 (0)	2 (3,1)	
Pos. SPECT/PET – ja, no. (%)	3 (4,7)	0 (0)		2 (3,1)	1 (1,6)	
LIPIDSTATUS						
HDL, mean ±SD (mmol/l)	44 ± 11	50 ± 15	0,056	45,6 ± 14,9	47,8 ± 10,1	0,527
LDL, mean ±SD (mmol/l)	124 ± 45	117 ± 38	0,546	123,4 ± 42	118 ± 43	0,629
TG ^f , mean ±SD (mmol/l)	5,05 ± 0,52	4,91 ± 0,53	0,280	4,97 ± 0,52	5,03 ± 0,54	0,665
CHOL ^g , mean ±SD (mmol/l)	196 ± 49	192 ± 50	0,736	195 ± 46	194 ± 54	0,920

* Invasive FFR-Messung inklusive „Eyeballing“ bei ICA bzw. PCI

^a St.p. Nikotinabusus und Nikotinabusus = ja, Kein Nikotinabusus = nein

^b Positive kardiale Familienanamnese

^c Thrombozytenaggregationshemmer

^d EndstreckenΔ (neg. T, biph. T, ST- ↑↓), LSB/RSB, LAHB/LPHB, AV-Blöcke, Pardee Q (>30ms + > ¼ der R-Zacke)

^e Wandbewegungsstörung in der Ruhe-Echokardiographie

^f ln(Triglyceride)

^g Gesamt-Cholesterin

Tabelle 3.2 FFR-Ergebnisse versus CT-FFR-Ergebnisse

3.2 Vergleich der diagnostischen Modalitäten

Darüber hinaus wurden im Rahmen dieser retrospektiven Diagnostikstudie auch spezifische Charakteristika der verwendeten kardialen diagnostischen Modalitäten miteinander verglichen. Im Zuge dessen wurden Daten hinsichtlich Dauer der Untersuchung, effektiver Strahlendosis und Kontrastmittelverbrauch während des Untersuchungsganges genauer zusammengefasst und analysiert. Um einen validen Vergleich diagnostischer Maßnahmen durchzuführen, wurden oben angeführte Daten ausschließlich für invasive Koronarangiographien (ICA) ohne perkutane koronare Interventionen (PCI) erhoben.

Für die Dauer, effektive Strahlendosis und den Kontrastmittelverbrauch der jeweiligen Modalitäten werden im folgenden Mittelwert (mean) und Standardabweichung (\pm SD) sowie Minimum und Maximum angegeben.

Die Durchführung einer diagnostischen Koronarangiographie (ICA) inklusive invasiver Messung der fraktionellen Flussreserve (FFR) dauerte im Durchschnitt 441 (\pm 312) Sekunden, mit einem Minimum von 104 und einem Maximum von 1492 Sekunden. Im Gegensatz dazu nahm die computerbasierte Generierung einer nicht-invasiven CT-FFR-Messung pro Untersuchung im Mittel 6502 (\pm 2546) Sekunden in Anspruch. Hierbei waren eine minimale Dauer von 2400 Sekunden und eine maximale Dauer von 16200 Sekunden zu verzeichnen.

Im Hinblick auf die effektive Strahlendosis, welche mit einem Umrechnungsfaktor von 0,20 mSv/Gycm² konvertiert und statistisch analysiert wurde, wurden jeweils Daten der invasiven Koronarangiographie (ICA ohne PCI) und der koronaren CT-Angiographie (cCTA) analysiert. Durchschnittlich zeigte sich hierbei eine effektive Strahlendosis der ICA von 14,8 (\pm 16,01) mSv. In diesem Zusammenhang war ein Minimalwert von 3,3 mSv und ein Maximalwert von 79,0 mSv zu verzeichnen. Der Mittelwert betreffend effektiver Strahlendosis bei der cCTA betrug 4,5 (\pm 4,81) mSv. Darüberhinaus zeigten sich hierfür ein Minimum von 0,5 mSv und ein Maximum von 27,0 mSv.

Im puncto Kontrastmittelverbrauch der diagnostischen Modalitäten wurden bei der invasiven Koronarangiographie ohne PCI durchschnittlich 65,1 (\pm 26,7) ml Kontrastmittel verbraucht. Die Werte 33 ml und 121 ml Kontrastmittelverbrauch stellten hierbei das Minimum respektive Maximum dar. Im Mittel wurden für die Durchführung einer koronaren CT-Angiographie 62,5 (\pm 4,7) ml Kontrastmittel verwendet. Hierbei waren ein minimaler Verbrauch von 50 ml und ein maximaler Verbrauch von 70 ml Kontrastmittel zu verzeichnen. Ergebnisse hierzu werden in Tabelle 3.3 dargestellt.

MODALITÄTEN	ICA ohne PCI^a	cCTA	CT-FFR
Dauer	(n=38)	-	(n=64)
Mean ±SD (Sekunden)	441 ± 312	-	6502 ± 2546
Minimum	104	-	2400
Maximum	1492	-	16200
Effektive Strahlendosis^b	(n=38)	(n=59)	-
Mean ±SD (mSv)	14,8 ± 16,01	4,5 ± 4,81	-
Minimum	3,3	0,5	-
Maximum	79,0	27,0	-
Kontrastmittel	(n=39)	(n=64)	-
Mean ±SD (ml)	65,1 ± 26,7	62,5 ± 4,7	-
Minimum	33	50	-
Maximum	121	70	-

^a Invasive Koronarangiographie ohne perkutane koronare Intervention

^b Umrechnungsfaktor – Durchleuchtungsdosis in effektive Strahlendosis: 0,2 mSv/Gycm²

Tabelle 3.3 Vergleich der diagnostischen Modalitäten

3.3 Analyse der koronaren CT-Angiographie

In der nachfolgenden Tabelle werden die erhobenen Daten bezüglich Stenosegrad und Plaquemorphologie der koronaren CT-Angiographie, anhand Klassifikation in „FFR-positiv“ und „FFR-negativ“ bzw. „CT-FFR-positiv“ und „CT-FFR-negativ“ Gruppen, zusammengefasst und analysiert. Die Definition der Gruppen „FFR-positiv“ und „CT-FFR-positiv“ bzw. „FFR-negativ“ und „CT-FFR-negativ“ entspricht der bereits in Kapitel 3.1.3. verwendeten Begriffserklärung. In diesem Zusammenhang wurde das Vorhandensein zumindest einer funktionell wirksamen Stenose (FFR-Wert $\leq 0,80$ bzw. CT-FFR-Wert $\leq 0,80$) in den großen epikardialen Hauptgefäßen (RCA, LAD, CX) als „FFR-positiv“ bzw. „CT-FFR-positiv“ definiert.

Zur genaueren diagnostischen Evaluierung und der Vergleichsmöglichkeit mit der erhobenen gefäßspezifischen Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV der nicht-invasiven CT-FFR-Messung, wurden die Daten hinsichtlich Stenosegrad und Plaquemorphologie der cCTA für alle drei großen epikardialen Hauptgefäße (RCA, LAD, CX) separat betrachtet.

Somit konnte beispielsweise für die Stenosegraduierung der LAD gezeigt werden, dass von 11 in der koronaren CT-Angiographie als „nicht-signifikant“ beschriebenen Läsionen (Lumenobstruktion: $\geq 21-50$ %) 6 (10 %) „FFR-positiv“ und 4 (7 %) „CT-FFR-positiv“ waren. „Signifikante“ Stenosen (Lumenobstruktion: $\geq 51-75$ %) der LAD in der cCTA (n=24) waren in 8 (13 %) Fällen „FFR-positiv“ und in 16 (26 %) „FFR-negativ“ respektive 9 (15 %) „CT-FFR-positiv“ und 15 (25 %) „CT-FFR-negativ“. Darüber hinaus zeigten Patientinnen und Patienten, welche in der cCTA als „hochgradig“ beschriebene LAD-Stenosen (Lumenobstruktion: $\geq 76-99$ %) aufwiesen, in 8 (13 %) Fällen „FFR-negativ“ bzw. in weiteren 8 (13 %) Fällen „CT-FFR-negativ“ Ergebnisse.

Des Weiteren zeigten 11 „signifikante“ Koronarstenosen der CX laut cCTA 8-mal (13 %) bzw. 9-mal (15 %) negative FFR- bzw. CT-FFR-Ergebnisse. In diesem Zusammenhang konnte man auch beobachten, dass bei jeweils 8 (13 %) „FFR-negativ“ bzw. „CT-FFR-negativ“ Patientinnen und Patienten „hochgradige“ Obstruktionen in der koronaren CT-Angiographie beschrieben wurden.

Für die Stenosegraduierung laut cCTA der rechten Kranzarterie (RCA), im Hinblick auf FFR- bzw. CT-FFR-Ergebnisse, konnte Folgendes beobachtet werden: 14 (23 %) bzw. 11 (20 %) „signifikanter“ Stenosen hatten ein „FFR-negativ“ bzw. „CT-FFR-negativ“ Ergebnis. Bei den als „hochgradig“ beurteilten Stenose (n=14) der RCA hatten 7 ein „FFR-positiv“ und 7 ein „FFR-negativ“ Resultat vorzuweisen.

Hinsichtlich der Beurteilung der Plaquemorphologie mittels koronarer CT-Angiographie kann für die LAD Folgendes festgehalten werden: 18 bzw. 16 von 31 als „Hartplaque“ definierten Läsionen hatten im Bezug auf die koronare Gesamtsituation ein „FFR-negativ“ bzw. „CT-FFR-negativ“ Ergebnis aufzuweisen. Darüber hinaus zeigten Personen, welche in der cCTA als „gemischte Plaques“ beschriebene LAD-Stenosen aufwiesen, in 8 (13 %) Fällen „FFR-positiv“ bzw. in 10 (16 %) „FFR-negativ“ Ergebnisse. Dasselbe Ergebnis gilt hierbei für den Resultate der CT-FFR-Messung. Sogenannte „Softplaques“ hingegen wiesen bei 10 (16 %) Personen ein „FFR-positiv“ bzw. bei 2 (3 %) ein „FFR-negativ“ Ergebnis auf. Unter diesen Umständen konnte dies auch für 7 (11 %) „CT-FFR-positiv“ bzw. „CT-FFR-negativ“ Patientinnen und Patienten gezeigt werden.

Des Weiteren zeigten als „Hartplaque“ beschriebene Koronarstenosen der CX laut cCTA 33-mal (53 %) bzw. 31-mal (50 %) negative FFR- bzw. CT-FFR-Ergebnisse. In diesem Zusammenhang konnte man auch beobachten, dass bei 3 (5 %) „FFR-negativen“ bzw. 5 (8 %) „CT-FFR-negativen“ Personen „gemischte“ Plaquemorphologien in der koronaren CT-Angiographie beschrieben wurden, wohingegen hierbei 2 (3 %) bzw. 0 (0 %) „FFR-positiv“ respektive „CT-FFR-positiv“ Ergebnisse zu verzeichnen waren.

Für die Beurteilung der Plaquemorphologie mittels cCTA der rechten Kranzarterie (RCA), im Hinblick auf FFR- bzw. CT-FFR-Ergebnisse, konnte Nachkommendes beobachtet werden: 22 (37 %) bzw. 16 (29 %) als „Hartplaque“ definierte Koronarläsionen wurden „FFR-negativ“ bzw. „CT-FFR-negativ“ beurteilt. Bei den als „gemischte Plaques“ beurteilten Stenose (n=10) der RCA hatten jeweils 3 ein „FFR-positiv“ bzw. „CT-FFR-positiv“ und 7 ein „FFR-negativ“ bzw. „CT-FFR-negativ“ Resultat vorzuweisen. „Softplaques“, welche mittels cCTA beurteilt wurden, zeigten in 3 (5 %) bzw. 10 (17 %) Fällen ein „FFR-positiv“ bzw. „FFR-negativ“ Ergebnis in der invasiven Koronarangiographie inklusive Druckdrahtmessung. In diesem Zusammenhang konnten auf Seiten der nicht-invasiven FFR_{CT}-Messung 3 (5 %) positive und 9 (16 %) negative Ergebnisse hinsichtlich koronarer Gesamtsituation beobachtet werden. Sofern in der koronaren CT-Angiographie keine relevanten Plaques beschrieben wurde, wiesen von 21 Messungen 0 „FFR-positiv“ und 2 „CT-FFR-positiv“ Ergebnisse auf.

Die detaillierten Angaben zu diesen Daten sind in Tabelle 3.4 veranschaulicht.

	INV. FFR-MESSUNG + „Eyeballing“ ^a		CT-FFR-MESSUNG	
	<i>positiv</i> (≤ 0,80)	<i>negativ</i> (≥ 0,81)	<i>positiv</i> (≤ 0,80)	<i>negativ</i> (≥ 0,81)
Koronare Computertomographie-Angiographie (cCTA)				
Stenosegrad, no. (%)				
LAD	(n=62)^f		(n=61)^{b,j}	
0 (unauffällig: 0%)	0 (0)	1 (1,6)	0 (0)	1 (1,6)
1 (minimal changes: ≥ 1 – 20%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2 (nicht-signifikant: ≥ 21 – 50%)	6 (9,7)	5 (8,1)	4 (6,6)	7 (11,5)
3 (signifikant: ≥ 51 – 75%)	8 (12,9)	16 (25,8)	9 (14,8)	15 (24,6)
4 (hochgradig: ≥ 76 – 99%)	18 (29)	8 (12,9)	17 (27,9)	8 (13,1)
CX	(n=60)^g		(n=60)^g	
0 (unauffällig: 0%)	0 (0)	11 (18,3)	1 (1,7)	10 (16,7)
1 (minimal changes: ≥ 1 – 20%)	0 (0)	14 (23,3)	2 (3,3)	12 (20)
2 (nicht-signifikant: ≥ 21 – 50%)	2 (3,3)	12 (20)	3 (5)	11 (18,3)
3 (signifikant: ≥ 51 – 75%)	3 (5)	8 (13,3)	2 (3,3)	9 (15)
4 (hochgradig: ≥ 76 – 99%)	2 (3,3)	8 (13,3)	2 (3,3)	8 (13,3)
RCA	(n=60)^h		(n=55)^{c,d,e,h}	
0 (unauffällig: 0%)	0 (0)	9 (15)	1 (1,8)	8 (14,5)
1 (minimal changes: ≥ 1 – 20%)	1 (1,7)	6 (10)	0 (0)	6 (10,9)
2 (nicht-signifikant: ≥ 21 – 50%)	0 (0)	12 (20)	1 (1,8)	8 (14,5)
3 (signifikant: ≥ 51 – 75%)	4 (6,7)	14 (23,3)	7 (12,7)	11 (20)
4 (hochgradig: ≥ 76 – 99%)	7 (11,7)	7 (11,7)	8 (14,5)	5 (9,1)
Plaquemorphologie, no. (%)				
LAD	(n=62)^f		(n=62)ⁱ	
0 (Hartplaque)	13 (21)	18 (29)	15 (24,2)	16 (25,8)
1 (Gemischter Plaque)	8 (12,9)	10 (16,1)	8 (12,9)	10 (16,1)
2 (Softplaque)	10 (16,1)	2 (3,2)	7 (11,3)	5 (8,1)
3 (Kein Plaque)	0 (0)	1 (1,6)	0 (0)	1 (1,6)
CX	(n=62)^g		(n=62)^g	
0 (Hartplaque)	6 (9,7)	33 (53,2)	8 (12,9)	31 (50)
1 (Gemischter Plaque)	2 (3,2)	3 (4,8)	0 (0)	5 (8,1)
2 (Softplaque)	0 (0)	6 (9,7)	1 (1,6)	5 (8,1)
3 (Kein Plaque)	0 (0)	12 (19,4)	1 (1,6)	11 (17,7)
RCA	(n=60)^h		(n=56)^{h,j}	
0 (Hartplaque)	7 (11,7)	22 (36,7)	10 (17,9)	16 (28,6)
1 (Gemischter Plaque)	3 (5)	7 (11,7)	3 (5,4)	7 (12,5)
2 (Softplaque)	3 (5)	10 (16,7)	3 (5,4)	9 (16,1)
3 (Kein Plaque)	0 (0)	8 (13,3)	1 (1,8)	7 (12,5)

^a Mittels Eyeballing bewertete hochgradige Stenose bzw. Ausschluss eines Gefäßes

^b 1 fehlender Wert bei CT-FFR/LAD/4/hochgradig – Ausschlusskriterium: CTO der LAD

^c 1 fehlender Wert bei CT-FFR/RCA/1/minimal change – Ausschlusskriterium: RCA Qualität schlecht

^d 3 fehlende Werte bei CT-FFR/RCA/2/nicht-signifikant – Ausschlusskriterien: 2x RCA Qualität schlecht, RCA-Stent

^e 1 fehlender Wert bei CT-FFR/RCA/4/hochgradig – Ausschlusskriterium: RCA-Stent

^f 2 fehlende Werte für Stenosegrad bzw. Plaquemorphologie - LAD (cCTA)

^g 4 fehlende Werte für Stenosegrad bzw. 2 fehlende Werte für Plaquemorphologie - CX (cCTA bzw. CT-FFR)

^h 4 fehlende Werte für Stenosegrad bzw. Plaquemorphologie -RCA (cCTA)

ⁱ 1 fehlender Wert bei CT-FFR/LAD/4/hochgradig bzw. 1 fehlender Wert für Plaquemorphologie - LAD (cCTA)

^j 3 fehlende Werte wegen Ausschlusskriterium der RCA, 1 Wert für Plaquemorphologie ohne Stenosegrad

Tabelle 3.4 Analyse der koronaren CT-Angiographie

3.3.1 Qualität der koronaren CT-Angiographie

Mittels Häufigkeitsangaben (no.) und Prozentwerten (%) wurden die von den Fachärzten für Radiologie am Diagnostikzentrum Graz (DZG) befundeten koronaren CT-Angiographien hinsichtlich Beurteilung der Qualität zusammengefasst. Hierbei zeigten sich bei einer Gesamtheit von 61 (n=61) cCTAs 21 (34 %) Untersuchungen mit der Beurteilung „Sehr gut“. Weitere 32 (53 %) Koronar-CTs waren in ihrer Qualität als „Gut“ eingestuft worden. In weiterer Konsequenz wurden 7 (11 %), 1 (2 %) bzw. 0 (0%) als „Befriedigend“, „Genügend“ bzw. „Nicht genügend“ beurteilt. Bei 3 koronaren CT-Angiographien waren keine Angaben hinsichtlich der Qualität des Bildmaterials angeführt. Die Zusammenfassung dieser Daten ist in Tabelle 3.5 dargestellt.

<i>Koronare Computertomographie-Angiographie (cCTA)</i>	
Qualität, no. (%)	(n=61)^a
1 (Sehr gut)	21 (34,4)
2 (Gut)	32 (52,5)
3 (Befriedigend)	7 (11,5)
4 (Genügend)	1 (1,6)
5 (Nicht genügend)	0 (0)

^a 3 cCTAs mit fehlender Qualitätsbeurteilung

Tabelle 3.5 Qualität der koronaren CT-Angiographie

3.4 Zusammenfassung der erhobenen Gefäßdaten

In weiterer Folge wurden alle erhobenen Gefäßdaten hinsichtlich Häufigkeiten und diagnostischer Modalität in den nachfolgenden Tabellen aufgelistet und statistisch analysiert.

In dieser retrospektiven Diagnostikstudie wurde an 56 Patientinnen und Patienten (n=56) mindestens an einem Koronargefäß eine invasive Messung der fraktionellen Flussreserve mittels Druckdrahtmethode durchgeführt. Hierbei ergibt sich ein Median von 1 bei Gefäßen, an welchen eine invasive FFR-Messungen durchgeführt wurde. Minimal erhielten 1 Gefäß, maximal 4 Gefäße eine invasive Messung der FFR während der Herzkatheteruntersuchung. Für die restlichen 8 Personen des Studienkollektivs wurde einzig eine angiographisch-visuelle Diagnostik mittels „Eyeballing“ durchgeführt.

Im Hinblick auf die computerbasierte CT-FFR-Berechnung wurde an 64 Patientinnen und Patienten (n=64) für eine nicht-invasive CT-FFR-Messung durchgeführt, wobei der Median hierfür bei 3 liegt. Als Minimum und Maximum zeigten sich hierbei die Werte 1 und 6. Ergebnisse hierzu werden in Tabelle 3.6 dargestellt.

<i>Invasive FFR-Messung pro Patient/In (n=56)</i>	
Häufigkeiten	
Median	1
Minimum	1
Maximum	4
<i>CT-FFR-Messung pro Patient/In (n=64)</i>	
Häufigkeiten	
Median	3
Minimum	1
Maximum	6

Tabelle 3.6 Durchschnittliche Anzahl an FFR- bzw. CT-FFR-Messungen pro Patient/In

Werden die ermittelten Daten der Koronargefäße separat aufgelistet, so lassen sich folgende Informationen festhalten: Für insgesamt 205 Koronargefäße (n=205) wurde eine angiographische Beurteilung entweder mittels „Eyeballing“ oder invasiver FFR-Messung dokumentiert. In diesem Zusammenhang wurden in jeweils 64 (31 %) Fällen die LAD, CX und RCA sowie in 4 (2 %) Fällen der Ramus intermedius (M1), in 5 (2 %) Fällen ein

Diagonalast (D1 bzw. D2), in 3 (1,5 %) Fällen der PLA und in einem (0,5 %) Fall der OM angiographisch bzw. mittels Druckdrahtmethode evaluiert.

Für weitere 100 Koronargefäße (n=100), welche nachfolgend durch Häufigkeitsangaben angeführt sind, wurden invasive FFR-Messungen durchgeführt und dokumentiert. Eine invasive Messung der fraktionellen Flussreserve erfolgte 51-mal (51 %) in der LAD, 16-mal (16 %) in der CX, 21-mal (21 %) in der RCA, 3-mal (3 %) im M1, 5-mal (5 %) in einem Diagonalast (D1 bzw. D2), 3-mal (3 %) im PLA und einmal (1 %) im Ramus marginalis sinister (OM). Die Zusammenfassung dieser Daten ist in Tabelle 3.7 dargestellt.

<i>Invasive FFR-Messung inkl. „Eyeballing-Gefäße“ (n=205)</i>	
Häufigkeiten, no. (%)	
LAD	64 (31,2)
CX	64 (31,2)
RCA	64 (31,2)
M1 (Ramus intermedius)	4 (2)
D1/D2 (Ramus diagonalis 1/2)	5 (2,4)
PLA (Ramus posterolat. sin.)	3 (1,5)
OM (Ramus marginalis sin.)	1 (0,5)
<i>Invasive FFR-Messung (n=100)</i>	
Häufigkeiten, no. (%)	
LAD	51 (51)
CX	16 (16)
RCA	21 (21)
M1 (Ramus intermedius)	3 (3)
D1/D2 (Ramus diagonalis 1/2)	5 (5)
PLA (Ramus posterolat. sin.)	3 (3)
OM (Ramus marginalis sin.)	1 (1)

Tabelle 3.7 Häufigkeitsangaben invasiv beurteilter Koronargefäße

In puncto nicht-invasiver CT-FFR-Berechnung ergeben sich zusammengefasst nachfolgende Informationen: Im Rahmen dieser Studie wurde an 199 Koronargefäßen (n=199), welche eine angiographische Beurteilung mittels „Eyeballing“ oder invasiver FFR-Messung innehatten, eine nicht-invasive CT-FFR-Messung durchgeführt. An dieser Stelle seien die Häufigkeitsangaben im Hinblick auf die einzelnen Koronargefäße aufgelistet: LAD 63 (32 %), CX 64 (32 %), RCA 59 (30 %), M1 4 (2 %), D1 bzw. D2 5 (3 %), PLA 3 (2 %), OM 1 (1 %). Für eine Gesamtheit von 98 Koronargefäßen (n=98),

welche eine invasive FFR-Messung erhielten, wurde in 51 (52 %) Fällen die LAD, in 16 (16 %) Fällen die CX, in 19 (19 %) Fällen die RCA, in jeweils 3 (3 %) Fällen der M1 bzw. PLA, in 5 (5 %) Fällen ein Diagonalast (D1 bzw. D2 sowie in einem Fall (1 %) ein OM mittels nicht-invasiver CT-FFR-Messung untersucht. Die detaillierten Angaben zu diesen Daten sind in Tabelle 3.8 veranschaulicht.

<i>CT-FFR-Messung inkl. „Eyeballing-Gefäße“ (n=199)</i>	
Häufigkeiten, no. (%)	
LAD	63 (31,7)
CX	64 (32,2)
RCA	59 (29,6)
M1 (Ramus intermedius)	4 (2)
D1/D2 (Ramus diagonalis 1/2)	5 (2,5)
PLA (Ramus posterolat. sin.)	3 (1,5)
OM (Ramus marginalis sin.)	1 (0,5)
<i>CT-FFR-Messung (n=98)</i>	
Häufigkeiten, no. (%)	
LAD	51 (52)
CX	16 (16,3)
RCA	19 (19,4)
M1 (Ramus intermedius)	3 (3,1)
D1/D2 (Ramus diagonalis 1/2)	5 (5,1)
PLA (Ramus posterolat. sin.)	3 (3,1)
OM (Ramus marginalis sin.)	1 (1)

Tabelle 3.8 Häufigkeitsangaben nicht-invasiv beurteilter Koronargefäße

3.5 Diagnostische Genauigkeit der CT-FFR-Messung

Um die Hypothesen dieser retrospektiven Diagnostikstudie hinsichtlich diagnostischer Genauigkeit der neuen nicht-invasiven CT-FFR-Messung im Vergleich mit dem Goldstandard der invasiven FFR-Messung statistisch zu analysieren, wurden in weiterer Folge Berechnungen zur Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV dieser diagnostischen Modalität vorgenommen.

In diesem Zusammenhang wurden die beschriebenen Parameter primär auf Gefäßbasis berechnet. Auf diese Art und Weise zeigten sich bei einer Gesamtheit von 199 untersuchten Koronargefäßen (FFR + „Eyeballing“ vs. CT-FFR) 54 (27,1 %) mit einem „FFR-positiv“ und 145 (72,9 %) mit einem „FFR-negativ“ Testergebnis. Im Vergleich zu den 54 positiven invasiven FFR-Messungen hatten 39 bzw. 15 ein „CT-FFR-positiv“ respektive „CT-FFR-negativ“ Ergebnis. Dies entspricht einer Sensitivität von 72,2 %. 122 bzw. 23 der 145 „FFR-negativ“ Gefäße waren „CT-FFR-negativ“ bzw. „CT-FFR-positiv“. Eine Spezifität von 84,1 % konnte hiermit ermittelt werden. Die 62 (100 %) „CT-FFR-positiven“ Koronargefäße hatten in 39 (62,9 %) Fällen ein „FFR-positives“ und in weiteren 23 (37,1 %) ein Fällen „FFR-negatives“ Messergebnis. Für den positiv prädiktiven Wert (PPV) ergibt sich in dieser Analyse ein Wert von 62,9 %. Der ermittelte negativ prädiktive Wert (NPV) von 89,1 % setzt sich wie folgt zusammen: 137 (100 %) „CT-FFR-negativ“ Koronargefäße waren in der invasiven FFR-Messung 15-mal (10,9 %) positiv und 122-mal (89,1 %) negativ. Die genauen Ergebnisse hierzu sind in Tabelle 3.9 zusammengefasst.

		FFR-MESSUNG inkl. „Eyeballing-Gefäße“ no. (%)		
		<i>FFR-positiv</i>	<i>FFR-negativ</i>	Gesamt
CT-FFR-MESSUNG no. (%)	<i>CT-FFR-positiv</i>	39 (62,9)	23 (37,1)	62 (100)
	<i>CT-FFR-negativ</i>	15 (10,9)	122 (89,1)	137 (100)
	Gesamt	54 (27,1)	145 (72,9)	199 (100)

SENSITIVITÄT: 72,2 %

SPEZIFITÄT: 84,1 %

PPV: 62,9 %

NPV: 89,1 %

Tabelle 3.9 Diagnostische Genauigkeit: CT-FFR vs. FFR inkl. „Eyeballing“

Um einen möglichst exakten Vergleich der Modalitäten zu gewährleisten, wurden die nicht-invasiven CT-FFR-Messungen für jedes Koronargefäß (n=98) hinsichtlich ihrer Lokalisation am angiographisch dokumentierten bzw. ermittelten Messpunkt der invasiven FFR-Messung mittels Druckdrahtmethode durchgeführt. Im Folgenden werden die Ergebnisse im Bezug auf Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV dieser diagnostischen Gegenüberstellung veranschaulicht. 33 Gefäße mit einem positiven FFR-Messergebnis zeigten in 24 Fällen „CT-FFR-positiv“ und in weiteren 9 Fällen „CT-FFR-negativ“ Resultate auf. Dies entspricht einer Sensitivität von 72,7 %. Eine Spezifität von 73,8 % errechnet sich in diesem Zusammenhang wie folgt: 65 „FFR-negativ“ Koronargefäße hatten 48-mal ein „CT-FFR-negativ“ und 17-mal ein „CT-FFR-positiv“ Ergebnis aufzuweisen. Im Hinblick auf den positiven prädiktiven Wert, welcher anhand der hierbei festgelegten Annahmen 58,5 % betrug, hatten von 41 (100 %) „CT-FFR-positiv“ 24 (58,5 %) eine positive und 17 (41,5 %) eine negative invasive FFR-Messung inne. Der ermittelte negativ prädiktive Wert (NPV) von 84,2 % kommt folgendermaßen zustande: 57 (100 %) „CT-FFR-negativ“ Koronargefäße zeigten in der invasiven FFR-Messung 9-mal (15,8 %) eines positives und 48-mal (84,2 %) negatives Resultat auf. Die Zusammenfassung dieser Daten ist in Tabelle 3.10 dargestellt.

		FFR-MESSUNG no. (%)		
		<i>FFR-positiv</i>	<i>FFR-negativ</i>	Gesamt
CT-FFR-MESSUNG no. (%)	<i>CT-FFR-positiv</i>	24 (58,5)	17 (41,5)	41 (100)
	<i>CT-FFR-negativ</i>	9 (15,8)	48 (84,2)	57 (100)
	Gesamt	33 (33,7)	65 (66,3)	98 (100)

SENSITIVITÄT: 72,7 %

SPEZIFITÄT: 73,8 %

PPV: 58,5 %

NPV: 84,2 %

Tabelle 3.10 Diagnostische Genauigkeit: CT-FFR vs. FFR

Zur weiteren Differenzierung der vorangehend demonstrierten Messergebnisse, erfolgten des Weiteren auch gefäßbezogene statistische Analysen hinsichtlich Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV der nicht-invasiven CT-FFR-Messung.

Für die LAD (R. interventricularis anterior) wurde im Vergleich von FFR-Messung inklusive „Eyeballing“ gegen CT-FFR-Messung der Koronargefäße (n=63) eine Sensitivität von 80 %, eine Spezifität von 72,7 %, ein PPV von 72,7 % sowie ein NPV von 80 % ermittelt. Die detaillierten Angaben hierzu sind in Tabelle 3.11 veranschaulicht.

LAD	FFR-MESSUNG inkl. „Eyeballing-Gefäße“ no. (%)			
		<i>FFR-positiv</i>	<i>FFR-negativ</i>	Gesamt
CT-FFR-MESSUNG no. (%)	<i>CT-FFR-positiv</i>	24 (72,7)	9 (27,3)	33 (100)
	<i>CT-FFR-negativ</i>	6 (20)	24 (80)	30 (100)
	Gesamt	30 (47,6)	33 (52,4)	63 (100)

SENSITIVITÄT: 80 %

PPV: 72,7 %

SPEZIFITÄT: 72,7 %

NPV: 80 %

Tabelle 3.11 Diagnostische Genauigkeit (LAD): CT-FFR vs. FFR inkl. „Eyeballing“

Im diagnostisch direkten Vergleich zwischen der invasiven FFR-Messung und der nicht-invasiven CT-FFR-Messung hinsichtlich Lokalisation der LAD-Stenosen (n=51), können folgende Ergebnisse festgehalten werden: Sensitivität 73,1 %, Spezifität 72 %, PPV 73,1 %, NPV 72 %. Die genauen Ergebnisse hierzu sind in Tabelle 3.12 zusammengefasst.

LAD	FFR-MESSUNG no. (%)			
		<i>FFR-positiv</i>	<i>FFR-negativ</i>	Gesamt
CT-FFR-MESSUNG no. (%)	<i>CT-FFR-positiv</i>	19 (73,1)	7 (26,9)	26 (100)
	<i>CT-FFR-negativ</i>	7 (28)	18 (72)	25 (100)
	Gesamt	26 (51)	25 (49)	51 (100)

SENSITIVITÄT: 73,1 %

PPV: 73,1 %

SPEZIFITÄT: 72 %

NPV: 72 %

Tabelle 3.12 Diagnostische Genauigkeit (LAD): CT-FFR vs. FFR

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Gegenüberstellung von invasiver FFR-Messung inklusive „Eyeballing“-Beurteilung und nicht-invasiver CT-FFR-Messung hinsichtlich Koronarstenosen (n=64) der CX (R. circumflexus) dargestellt. In diesem Zusammenhang zeigte sich eine Sensitivität der CT-FFR-Messung von 60 %, eine Spezifität von 88,9 %, ein PPV von 50 % und ein NPV von 92,3 %. Die Ergebnisse werden in Tabelle 3.13 dargelegt.

CX	FFR-MESSUNG inkl. „Eyeballing-Gefäße“ no. (%)			
		<i>FFR-positiv</i>	<i>FFR-negativ</i>	Gesamt
CT-FFR-MESSUNG no. (%)	<i>CT-FFR-positiv</i>	6 (50)	6 (50)	12 (100)
	<i>CT-FFR-negativ</i>	4 (7,7)	48 (92,3)	52 (100)
	Gesamt	10 (15,6)	54 (84,4)	64 (100)

SENSITIVITÄT: 60 %

SPEZIFITÄT: 88,9 %

PPV: 50 %

NPV: 92,3 %

Tabelle 3.13 Diagnostische Genauigkeit (CX): CT-FFR vs. FFR inkl. „Eyeballing“

Bei dem exakten Vergleich bezüglich diagnostischer Genauigkeit der CT-FFR-Beurteilung von CX-Stenosen (n=16) sind folgende Ergebnisse zum Vorschein gekommen: Sensitivität 100 %, Spezifität 71,4 %, PPV 33 %, NPV 100 %.

CX	FFR-MESSUNG no. (%)			
		<i>FFR-positiv</i>	<i>FFR-negativ</i>	Gesamt
CT-FFR-MESSUNG no. (%)	<i>CT-FFR-positiv</i>	2 (33,3)	4 (66,7)	6 (100)
	<i>CT-FFR-negativ</i>	0 (0)	10 (100)	10 (100)
	Gesamt	2 (12,5)	14 (87,5)	16 (100)

SENSITIVITÄT: 100 %

SPEZIFITÄT: 71,4 %

PPV: 33 %

NPV: 100 %

Tabelle 3.14 Diagnostische Genauigkeit (CX): CT-FFR vs. FFR

Abschließend werden in den folgenden Tabellen auch die Ergebnisse der RCA-Messungen (A. coronaria dextra) hinsichtlich Sensitivität, Spezifität, PPV sowie NPV dargestellt. In puncto invasive FFR-Messung inklusive „Eyeballing“ versus nicht-invasive CT-FFR-Messung zeigten sich bei 59 untersuchten Koronargefäßen (n=59) nachfolgende Resultate: Sensitivität 75 %, Spezifität 83 %, PPV 52,9 %, NPV 92,9 %.

RCA	FFR-MESSUNG inkl. „Eyeballing-Gefäße“ no. (%)			
		<i>FFR-positiv</i>	<i>FFR-negativ</i>	Gesamt
CT-FFR-MESSUNG no. (%)	<i>CT-FFR-positiv</i>	9 (52,9)	8 (47,1)	17 (100)
	<i>CT-FFR-negativ</i>	3 (7,1)	39 (92,9)	42 (100)
	Gesamt	12 (20,3)	47 (79,7)	59 (100)

SENSITIVITÄT: 75 %

SPEZIFITÄT: 83 %

PPV: 52,9 %

NPV: 92,9 %

Tabelle 3.15 Diagnostische Genauigkeit (RCA): CT-FFR vs. FFR inkl. „Eyeballing“

Im Hinblick auf die exakte Gegenüberstellung der invasiv (FFR) und nicht-invasiv gemessenen (CT-FFR) RCA-Stenosen konnten eine Sensitivität von 60 %, eine Spezifität von 71,4 %, ein PPV von 42,9 % sowie ein NPV von 83,3 % ermittelt werden.

RCA	FFR-MESSUNG no. (%)			
		<i>FFR-positiv</i>	<i>FFR-negativ</i>	Gesamt
CT-FFR-MESSUNG no. (%)	<i>CT-FFR-positiv</i>	3 (42,9)	4 (57,1)	7 (100)
	<i>CT-FFR-negativ</i>	2 (16,7)	10 (83,3)	12 (100)
	Gesamt	5 (26,3)	14 (73,7)	19 (100)

SENSITIVITÄT: 60 %

SPEZIFITÄT: 71,4 %

PPV: 42,9 %

NPV: 83,3 %

Tabelle 3.16 Diagnostische Genauigkeit (RCA): CT-FFR vs. FFR

Zur weiteren Evaluierung der Güte der nicht-invasiven CT-FFR-Messung im Vergleich mit der invasiven FFR-Messung wurden ROC-Kurven erstellt. Hierbei konnte in der Gegenüberstellung von CT-FFR-Messung versus FFR-Messung inklusive „Eyeballing“, bei welcher insgesamt 199 Koronargefäße (54 „FFR-positiv“ und 145 „FFR-negativ“) inkludiert wurden, eine AUC von 0,822 (Standardfehler = 0,035). Desgleichen wurden auch invasiv gemessene FFR-Werte (n=98) mit den CT-FFR-Ergebnissen verglichen. In diesem Zusammenhang zeigte sich ein AUC von 0,767 (Standardfehler = 0,050).

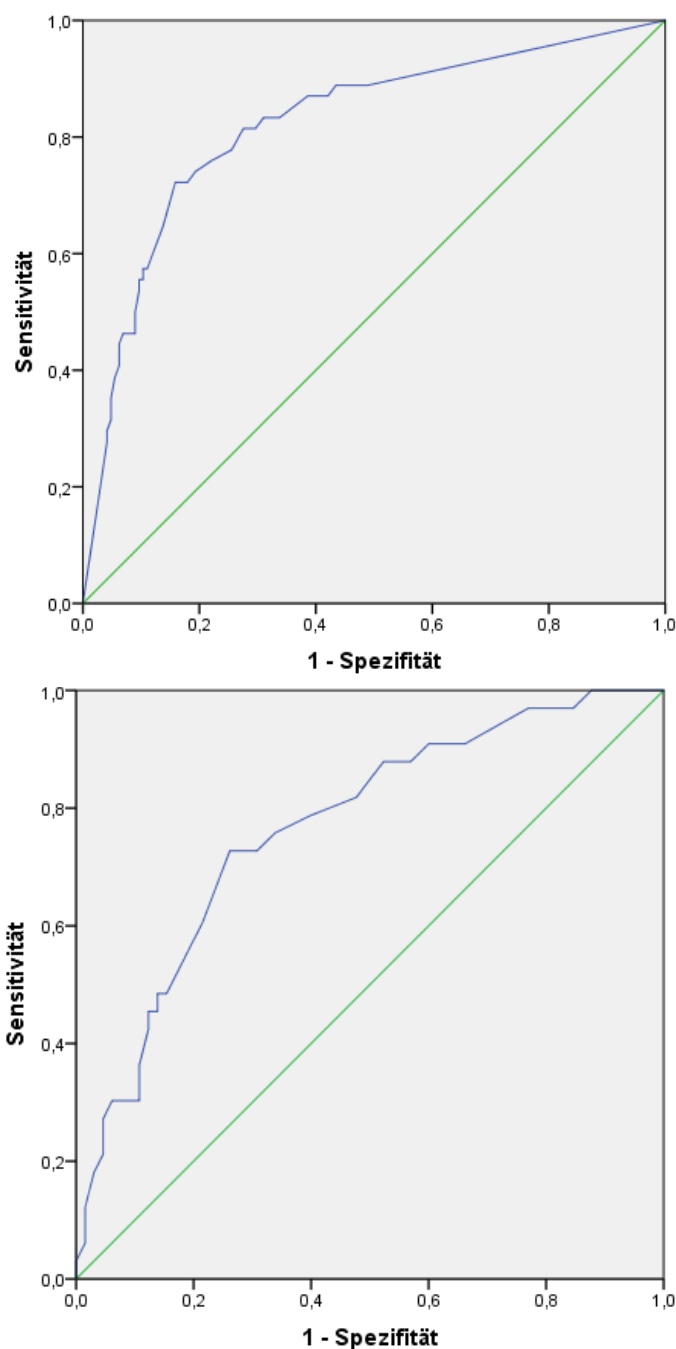
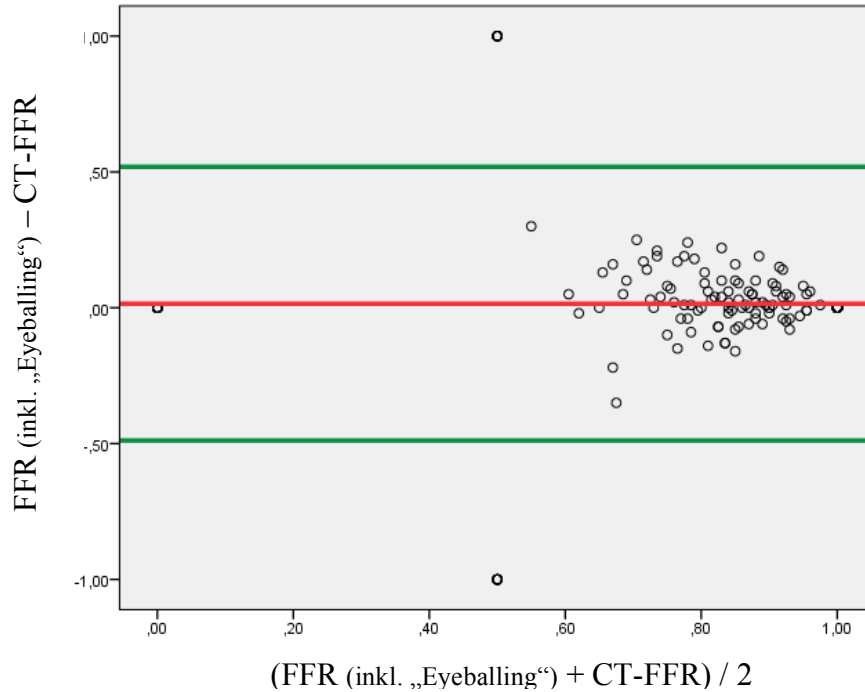


Abbildung 3.1 ROC-Kurven

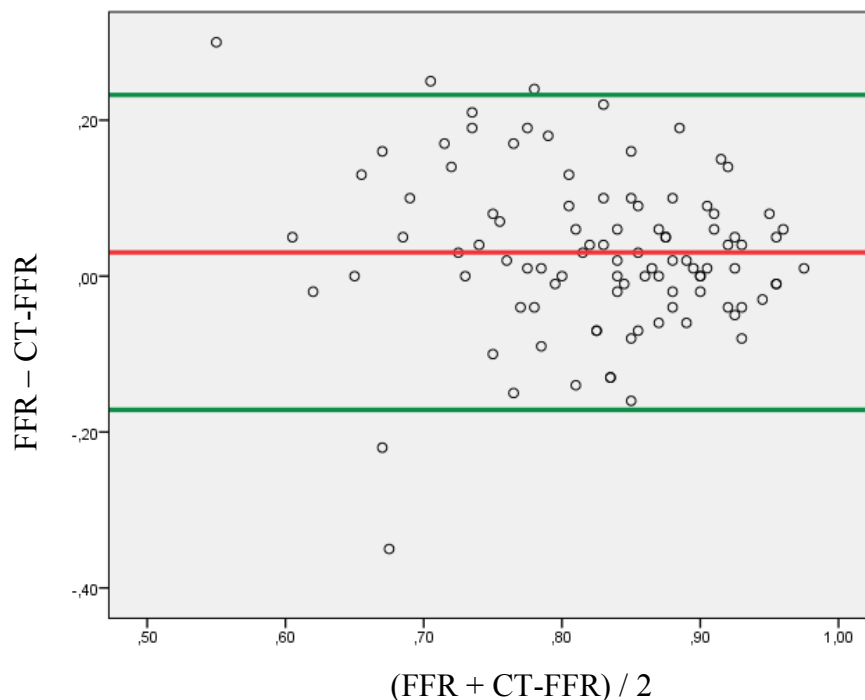
Oben: CT-FFR vs. FFR inkl. „Eyeballing“

Unten: CT-FFR vs. FFR

Abschließend wurden zum graphischen Vergleich der beiden Messmethoden, hinsichtlich diagnostischer Performance, Bland-Altman-Diagramme generiert. Dies erfolgte sowohl für alle beurteilten Koronargefäße (n=199) sowie separat auch für Gefäße mit invasiver FFR-Messung.



Mittlere Differenz = 0,150 SD = 0,25698



Mittlere Differenz = 0,304 SD = 0,10306

Abbildung 3.2 Bland-Altman-Diagramme

Oben: CT-FFR vs. FFR inkl. „Eyeballing“

Unten: CT-FFR vs. FFR

4 Diskussion

Die koronare CT-Angiographie zeigt mit 95-99 % eine enorm hohe Sensitivität zum Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit auf. Eine Spezifität von 64-83 % offenbart das Optimierungspotenzial dieser Untersuchungstechnik.^{4,11,12,13,14,15,16,17,18}

In zwei großen Meta-Analysen, welche einerseits 1247 und andererseits 2798 Koronargefäße hinsichtlich der diagnostischen Performance der nicht-invasiven CT-FFR-Messung analysierten, konnte eine Sensitivität von 82-83 % sowie eine Spezifität von 79 % errechnet werden.^{102,103}

In dieser retrospektiven Diagnostikstudie waren folgende Ergebnisse zu verzeichnen (FFR + „Eyeballing“ vs. CT-FFR): Sensitivität 72,2 %, Spezifität 84,1 %, PPV 62,9 % und NPV 89,1 %. Ein lokalisationspezifischer Vergleich der Ergebnisse des Goldstandards der invasiven FFR-Messung und der nicht-invasiven CT-FFR-Messung ergibt folgende Resultate: Sensitivität 72,7 %, Spezifität 73,8 %, PPV 58,5 % und NPV 84,2 %.

Hierbei muss jedoch kritisch angemerkt werden, dass in diesen Meta-Analysen sowohl unterschiedliche Hardware (cCTA, ICA, FFR-Messung, etc.) sowie auch unterschiedliche Software (CT-FFR-Messung) zur Evaluierung der nicht-invasiven CT-FFR-Messung zum Einsatz gekommen ist. Vor allem in Hinblick auf die CT-FFR-Software der Firma HeartFlow® im Vergleich zum nicht-invasiven CT-FFR-Prototypen „cFFR“ von Siemens Healthcare gilt es zu beachten, dass Erstgenannter bereits eine behördliche Zulassung der Food and Drug Administration (FDA) in den Vereinigten Staaten von Amerika innehat.¹²⁸

Letztgenannte Software (cFFR, Siemens Healthcare), welche im Rahmen dieser retrospektiven Diagnostikstudie in Zusammenarbeit mit der Firma Siemens Healthcare, dem Diagnostikzentrum Graz (DZG) und dem LKH Graz Süd-West Standort West, zur Anwendung gebracht wurde, stellt derzeit einen Prototypen ohne Zulassung für den klinischen Gebrauch dar.

Nichtsdestotrotz konnten die im Rahmen dieser Studie ermittelten Ergebnisse die bereits gut etablierte Position der nicht-invasiven CT-FFR-Messung, in Bezug auf deren diagnostische Genauigkeit, stärken und untermauern. Vor allem im Hinblick auf die Reduktion von diagnostischen Herzkatheteruntersuchungen (ICA), welche einen Ausschluss einer signifikanten koronaren Herzkrankheit mit sich bringen, zeigt die nicht-invasive CT-FFR-Messung ihr diagnostisch validiertes, risikoarmes und praktikables Potenzial. Nach wie vor kann im Rahmen des technischen und medizinischen Fortschritts eine stete Verbesserung der neuen, nicht-invasiven CT-FFR-Messung im Bezug auf

Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV, Strahlenbelastung, Zeitdauer und klinische Anwendbarkeit erwartet werden.

4.1 Zusammenfassung der erhobenen Patientendaten

4.1.1 Geschlecht

Im Rahmen dieser retrospektiven Diagnostikstudie, in welcher für das Screening ein konsekutives Einschlussverfahren von Januar 2014 bis April 2016 angewandt wurde, konnte lediglich eine Gesamtzahl von 10 (15,6 %) Frauen inkludiert und analysiert werden. Diese Tatsache lässt sich einerseits durch die rund 1,7-mal höhere Inzidenzrate an Angina Pectoris bei Männern im Vergleich zu Frauen begründen. Andererseits zeigen Daten des Bundesministeriums für Gesundheit, dass die dokumentierte AP-Symptomatik aufgrund einer koronaren Herzkrankheit bei Frauen gehäuft erst zu einem späteren Lebenszeitpunkt (62 % > 69. Lebensjahr) als bei Männern (45 % > 69. Lebensjahr) auftritt.⁶

Dies kann wiederum durch die geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Präsentation der KHK verursacht werden. Frauen leiden häufiger an atypischer AP-Symptomatik, welche sich vorwiegend in Rücken-, Nacken-, Hals-, Gesichts- sowie Oberbauchschmerzen mit oder ohne thorakalen Missempfindungen präsentiert. Die klinische Diagnostik einer koronaren Herzkrankheit beim weiblichen Geschlecht wird dadurch komplexer und differenzierter.⁴⁵

Darüber hinaus hat dies zur Folge, dass das weibliche Geschlecht in kardiovaskulären Studien, im Hinblick auf den prozentuellen Anteil an der Gesamtpopulation, unterrepräsentiert bleibt. So konnte beispielsweise im 2010 erschienen Bericht des „EuroHeart“-Projektes gezeigt werden, dass in 13 randomisierten KHK-Studien von 90400 eingeschlossenen Personen lediglich 24756 (27,3 %) Frauen waren. Zudem stellen Frauen mit dem klinischen Verdacht auf kardiale Ischämie, aber ohne den angiographischen Nachweis einer obstruktiven koronaren Herzkrankheit, ein häufiges diagnostisches Problem dar.¹³²

Auch im Rahmen dieser Studie war eine Konfrontation mit den oben genannten Problemen vorliegend. Die neue, nicht-invasive CT-FFR-Messung stellt insbesondere für das weibliche Geschlecht, welches häufig mit atypischer AP-Symptomatik und angiographischen KHK-Ausschlüssen vergesellschaftet ist, eine sichere und sinnvolle Möglichkeit für die nicht-invasive KHK-Diagnostik dar.

Des Weiteren muss hervorgehoben werden, dass zukünftig im Rahmen insbesondere kardiovaskulärer Studien vermehrt auf das weibliche Geschlecht hinsichtlich Anteil an der Gesamtpopulation, Analyse der Daten und Gültigkeit der Studienergebnisse geachtet werden sollte. Hierbei muss vor allem die klinische Forschung im Hinblick auf

evidenzbasierte Medizin (EBM) in die Verantwortung gerufen werden, vermehrt geschlechts- bzw. genderspezifische Studien zur Diagnostik, Prävention und Therapie der koronaren Herzkrankheit durchzuführen.

4.1.2 Alter

Im Zuge dieser diagnostischen Studie wurden die demographischen Daten, kardialen Risikofaktoren, die Medikation, die nicht-invasiven Stress-Untersuchungen und der Lipidstatus im Hinblick auf eine positive oder negative FFR- bzw. CT-FFR-Messung analysiert und miteinander verglichen.

Hierbei konnte demonstriert werden, dass Personen sowohl mit einer positiven invasiven FFR-Messung (FFR-Wert $\leq 0,80$) sowie auch nicht-invasiven CT-FFR-Messung (CT-FFR-Wert $\leq 0,80$) im Durchschnitt signifikant jünger sind als „FFR-negative“ respektive „CT-FFR-negative“ Patientinnen und Patienten. „FFR-positive“ Personen hatten im Mittel ein Lebensalter von 63,6 ($\pm 9,7$) Jahren, „FFR-negative“ Personen wiesen dahingegen ein durchschnittliches Alter von 70 ($\pm 7,4$) Jahren auf ($p=0,004$).

Im Gegensatz dazu erläutern Ergebnisse des Bundesministeriums für Gesundheit, dass im Jahre 2011 in Österreich 53 % der AP-Fälle sowie 58 % der Myokardinfarkte bei Patientinnen und Patienten über dem 69. Lebensjahr auftraten.⁶

Einerseits kann in diesem Zusammenhang die Vermutung gestellt werden, dass die Atherosklerose, eine zeitlich diskontinuierlich und fokal durch prädisponierende Faktoren getriggerte Erkrankung (vgl. Kapitel 1.2.4), je länger ein Zustand einer stabilen koronaren Herzkrankheit vorliegt, die Bildung inter- bzw. intrakoronarer Kollateralen ermöglicht.^{2,23}

In weiterer Folge könnte dadurch der invasiv mittels Druckdraht gemessene koronare Blutfluss (FFR-Messung) eines Koronargefäßes eine nicht-signifikante Obstruktion zeigen. Andererseits konnte im Rahmen der Optimierung und Evaluierung der invasiven FFR-Messung auch gezeigt werden, dass residuales Narbengewebe infolge kardialer Ischämie den Anteil an vitalem Myokard zwar reduziert, aber summa summarum den FFR-Wert eines obstruierten Koronargefäßes mit gleichbleibender Lumenobstruktion erhöht. Dies zeigt den Zusammenhang zwischen koronarem Blutfluss, luminalen Druckgradient und myokardialer Masse und bestärkt die Tatsache, dass eine angiographisch visuelle Beurteilung nicht zwangsläufig die funktionelle Wirksamkeit einer Koronarstenose widerspiegelt.¹²⁶

Auch in diesem Kontext konnte die neue, nicht-invasive CT-FFR-Messung ihr diagnostisches Potenzial, im Vergleich mit dem Goldstandard der invasiven FFR-Messung bei der Herzkatheteruntersuchung, zeigen.

4.1.3 EKG-Veränderungen

Daten im Bezug auf das diagnostische 12-Kanal-EKG zeigten, dass „CT-FFR-negative“ Personen häufiger ischämische EKG-Veränderungen aufwiesen als „CT-FFR-positive“ Personen ($p=0,033$). Im Vergleich mit dem Goldstandard der invasiven FFR-Messung lässt sich hierbei eine ähnliche Tendenz, jedoch ohne statistische Signifikanz nachweisen ($p=0,181$).

In diesem Zusammenhang wurde bereits eine niedrige Aussagekraft des 12-Kanal-Elektrokardiogramms unter Ruhebedingungen, hinsichtlich patientenbasierter Sensitivität (51,5 %) und Spezifität (66,1 %), im Zuge der Diagnostik einer signifikanten koronaren Herzkrankheit demonstriert.¹³³

Obgleich das 12-Kanal-Elektrokardiogramm ein sicheres, günstiges und vor allem im Rahmen des akuten Koronarsyndroms (ACS) wegweisendes diagnostisches Verfahren darstellt, muss der Stellenwert bei der Diagnostik der stabilen koronaren Herzkrankheit weiterhin kritisch hinterfragt werden.

4.2 Vergleich der diagnostischen Modalitäten

4.2.1 Klinische Anwendbarkeit

Im Rahmen dieser retrospektiven Diagnostikstudie wurde die klinische Anwendbarkeit der verwendeten diagnostischen Modalitäten primär mittels Gegenüberstellung der Zeitdauer und des Kontrastmittelverbrauchs statistisch analysiert.

4.2.1.1 Dauer der diagnostischen Verfahren

Die Ergebnisse zeigten in diesem Zusammenhang, dass die Durchführung einer diagnostischen Koronarangiographie (ICA) inklusive invasiver Messung der fraktionellen Flussreserve (FFR) mittels Druckdrahtmethode im Mittel 441 (\pm 312) Sekunden dauerte. Im Gegensatz dazu beanspruchte die computerbasierte Generierung einer nicht-invasiven CT-FFR-Messung durchschnittlich 6502 (\pm 2546) Sekunden. Hierbei war überdies eine maximale Dauer von 16200 Sekunden (4 Stunden 30 Minuten) zu verzeichnen.

Im Hinblick auf Anwendbarkeit im klinischen Alltag zeigen diese Ergebnisse ein Verbesserungspotenzial der nicht-invasiven CT-FFR-Messung in puncto Zeitdauer des diagnostischen Verfahrens auf. Insbesondere im Bereich der automatischen Generierung der Gefäßmittellinien und des 3D-Koronargeflechts sowie bei der Berechnungszeit der definitiven CT-FFR-Messung liegt hierbei denkbares Optimierungspotenzial, welches zur einer drastischen Zeitersparnis führen würde.

Nichtsdestotrotz muss hinzugefügt werden, dass die nicht-invasive CT-FFR-Messung nach der Durchführung einer koronaren CT-Angiographie keinen weiteren Zeitaufwand für die Patientinnen und Patienten mit sich bringt.

4.2.1.2 Kontrastmittelverbrauch der diagnostischen Verfahren

In puncto Kontrastmittelverbrauch wurde im Zuge dieser Diagnostikstudie demonstriert, dass sowohl für die invasive Koronarangiographie ohne PCI sowie für die koronare CT-Angiographie ein ähnlicher hoher Mittelwert an Kontrastmittel erhoben wurde ($65,1 \pm 26,7$ vs. $62,5 \pm 4,7$).

Im Rahmen der invasiven Koronarangiographie hängt die Menge an verbrauchtem Kontrastmittel von vielen verschiedenen Faktoren ab. Hierzu zählen beispielsweise die

Aufnahmetechnik (2-Ebenen-Technik vs. „Swing-Aufnahme“), die individuelle Koronaranatomie, die Komplexität der koronaren Herzkrankheit und die Expertise des interventionellen Kardiologen.

Die während der Durchführung einer koronaren CT-Angiographie benötigte Kontrastmittelmenge wird primär durch das individuelle Körpergewicht der zu untersuchenden Person bestimmt.

Eine Reduktion des Kontrastmittelverbrauchs ohne Defizite der örtlichen Auflösung muss im Zuge der Risiko- und Nebenwirkungsminimierung oberstes Gebot haben. Im Hinblick auf das gesamte diagnostische Procedere zeichnet sich die nicht-invasive CT-FFR-Messung im Vergleich zur zusätzlichen Durchführung einer invasiven FFR-Messung in einer Reduktion des Kontrastmittelverbrauchs um rund 50 % aus. Dies ist dann der Fall, wenn zum Ausschluss der funktionellen Wirksamkeit einer verdächtigen Koronarläsion anschließend an eine koronare CT-Angiographie ausschließlich eine nicht-invasive CT-FFR-Messung, ohne weitere Zeit- und Kontrastmittelbelastung für die Patientinnen und Patienten, durchgeführt wird.

Abschließend muss hinzugefügt werden, dass die Durchführung einer nicht-invasiven CT-FFR-Messung lediglich einer Person und eines Computers bedarf, wohingegen im Rahmen einer invasiven FFR-Messung während der Herzkatheteruntersuchung eine Vielzahl an Personen sowie aufwendige Technik, teure Geräte und höchstes Anwender-Knowhow benötigt werden. Das Erlernen des Umgangs mit der CT-FFR-Software im Rahmen dieser Studie, wurde durch einen speziellen Mitarbeiter der Firma Siemens Healthcare gewährleistet. Es zeigte sich bei der Durchführung der nicht-invasiven CT-FFR-Berechnungen mit dem Programm cFFR der Firma Siemens Healthcare, im Verlauf des Studienzeitraumes, eine steile Lernkurve hinsichtlich notwendiger Präzision, Umgang mit Fehlerquellen und Bearbeitung komplexester Koronarstenosen.

Summa summarum zeigen die Ergebnisse und Erfahrungen dieser retrospektiven Diagnostikstudie, dass die nicht-invasive CT-FFR-Messung im Bezug auf klinische Anwendbarkeit im Vergleich mit dem Goldstandard der invasiven FFR-Messung bei der Herzkatheteruntersuchung durchaus auf Augenhöhe ist und auch beachtenswerte Vorteile im Hinblick auf Kontrastmittelverbrauch, Ressourcenoptimierung und Erlernbarkeit besitzt.

4.2.2 Strahlenbelastung

Die im Zuge dieser Diagnostikstudie ermittelten Werte bezüglich effektiver Strahlendosis wurden mit einem Umrechnungsfaktor von $0,20 \text{ mSv/Gycm}^2$ konvertiert, um jeweils Ergebnisse der invasiven Koronarangiographie (ICA ohne PCI) und der koronaren CT-Angiographie (cCTA) möglichst exakt miteinander vergleichen zu können. Im Mittel konnte hierbei eine effektive Strahlendosis der ICA von $14,76 (\pm 16,01) \text{ mSv}$ sowie der cCTA von $4,52 (\pm 4,81) \text{ mSv}$ erhoben werden.

Die statistisch signifikant niedrigere Strahlenbelastung der koronaren CT-Angiographie im Vergleich mit einer diagnostischen Herzkatheteruntersuchung trägt dem immensen technischen Fortschritt in der kardialen Bildgebung Rechnung.⁶⁵

Durch die im Rahmen dieser retrospektiven Diagnostikstudie erhobenen Daten zur Strahlenbelastung kann darlegt werden, dass ein nicht-invasives diagnostisches Procedere (cCTA und CT-FFR-Messung) gegenüber einem invasiven Procedere (ICA und FFR-Messung) eine durchschnittliche Reduktion der effektiven Strahlendosis um bis zu 70 % gewährleisten kann.

Die neue nicht-invasive CT-FFR-Messung abgeleitet von der koronaren CT-Angiographie besticht daher auch im Hinblick auf die Strahlenbelastung durch Minimierung des Patientenrisikos und Maximierung der Patientensicherheit.

4.3 Analyse der koronaren CT-Angiographie

4.3.1 Stenosegrad

Daten, welche im Zuge dieser Diagnostikstudie hinsichtlich Stenosegrad und Plaquemorphologie der koronaren CT-Angiographie ihren Eingang fanden, wurden anhand einer Klassifikation in „FFR-positiv“ und „FFR-negativ“ bzw. „CT-FFR-positiv“ und „CT-FFR-negativ“ Gruppen zusammengefasst und statistisch analysiert.

Die Analyse der koronaren CT-Angiographie im Hinblick auf Stenosegrad einer Koronarläsion, aufgeteilt nach FFR- bzw. CT-FFR-Ergebnis, konnte demonstrieren, dass insbesondere in den Reihen signifikanter Läsionen ($\geq 51 - 75\%$) aller drei großen epikardialen Koronargefäße (RCA, LAD, CX) größtenteils Übereinstimmung der invasiven FFR-Messung und nicht-invasiven CT-FFR-Messung bestand. Eine Betrachtung der LAD zeigte in diesem Kontext circa ein Drittel „FFR-positiv“ bzw. „CT-FFR-positiv“ Ergebnisse sowie in etwas zwei Drittel „FFR-negativ“ bzw. „CT-FFR-negativ“ Resultate.

Für den Ramus circumflexus (CX) der linken Herzkranzarterie sowie die A. coronaria dextra (RCA) gelten hinsichtlich der funktionellen Wirksamkeit mit einem Verhältnis von 27 % zu 73 % respektive 22 % zu 78 % vergleichbare Tendenzen.

Hiermit kann aufgezeigt werden, dass die diagnostische Performance der koronaren CT-Angiographie in puncto Stenosegraduierung sowie deren Aussagekraft über die hämodynamische Relevanz einer Koronarläsion eher niedrig einzustufen ist.

An diesem Punkt sollte angemerkt werden, dass die neue, nicht-invasive CT-FFR-Messung in Ergänzung zur koronaren CT-Angiographie ein probates diagnostisches Verfahren darstellt, durch welches CT-angiographisch beurteilte Koronarläsionen jedes Stenosegrades mit hoher diagnostischer Genauigkeit hinsichtlich ihrer funktionellen Wirksamkeit reklassifiziert werden können.

4.3.2 Plaquemorphologie

Im Rahmen dieser retrospektiven Diagnostikstudie wurden die gefäßspezifischen Beurteilungen der Plaquemorphologie in eine Klassifikation mit vier Gruppen eingeteilt: Hartplaque, gemischter Plaque, Softplaque und keine Plaque. Hierbei wurde jeweils die Plaquemorphologie der Koronarläsion mit der höchsten Lumenobstruktion berücksichtigt. Diese Daten wurde in weiterer Folge für die drei großen epikardialen Koronargefäße (RCA, LAD, CX) aufgeteilt in die Kategorien „FFR-positiv“, „FFR-negativ“ bzw. „CT-

FFR-positiv“ und „CT-FFR-negativ“, um den Einfluss der Plaquemorphologie auf die zu vergleichenden diagnostischen Modalitäten zu analysieren.

In der Gesamtheit der Resultate betrachtet, ist die Übereinstimmung der FFR- bzw. CT-FFR-Ergebnisse durch den Faktor Plaquemorphologie über große Strecken nicht beeinflussbar. In diesem Sinne erklärt sich die jeweils beinahe fünfzig-fünfzig Verteilung der FFR- bzw. CT-FFR-Ergebnisse der LAD, hinsichtlich funktioneller Wirksamkeit, aufgeteilt über alle vier verschiedenen Plaquetypen. In Zusammenhang dieser Koronararterie (LAD), welche mit 51 % den Hauptanteil an invasiven FFR-Messungen ausmachte, zeigte sich für beide diagnostische Modalitäten, FFR-Messung und CT-FFR-Messung, bei den gemischten Plaques sowie bei keinen signifikanten Plaques eine 100 %ige Übereinstimmung. Demgegenüber zeigen Hartplaques beziehungsweise Softplaques im Rahmen der invasiven FFR-Messung vorwiegend „FFR-negativ“ (18 vs. 13) respektive „FFR-positiv“ (10 vs. 2) Resultate. Diese Ergebnisse relativieren sich in Anbetracht der nicht-invasiven CT-FFR-Messung (16 vs. 15 bzw. 7 vs. 5), welche aufgrund ihrer technisch-diagnostischen Grundlage eher von der Plaquemorphologie abhängig ist. Analysiert man des Weiteren die Ergebnisse der CX und RCA hinsichtlich FFR- bzw. CT-FFR-Ergebnisse der Hartplaques, zeigt sich folgendes Bild: Während die Verteilung der negativen und positiven Ergebnisse ungefähr gleich aufgeteilt ist (CX: 33 vs. 6 bzw. 31 vs. 8; RCA: 22 vs. 7 bzw. 16 vs. 10), erkennt man eine Tendenz der nicht-invasiven CT-FFR-Messung kalkreiche Plaquemorphologien eher als „CT-FFR-positiv“ zu beurteilen, als der Goldstandard der invasiven FFR-Messung.

In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass die nicht-invasive CT-FFR-Messung grundlegend auf den Bildinformationen der koronaren CT-Angiographie fußt und daher durch dieselben Limitationen eingeschränkt wird. In puncto Plaquemorphologie lässt sich die Hauptlimitation bei der Beeinflussung durch kalkreiche Koronarläsionen, dementsprechend definiert als Hartplaques und gemischte Plaques, orten. In der Beurteilung der koronaren CT-Angiographie erklärt man diese Problemstellung durch den Begriff des „Blooming“, welcher die Tendenz von Strukturen mit hohen Hounsfield (HU) beschreibt, durch Überstrahlungs-Effekte eine visuelle größer imponierende Fläche als in Realität einzunehmen. Dies führt häufig zu einer Überschätzung der Lumenobstruktion kalkreicher Läsionen sowie Koronargefäße mit Stentimplantation.^{134,140}

In weiterer Folge muss die medizinisch-diagnostische Forschung sowohl im Gebiet der koronaren CT-Angiographie sowie konsekutiv bei der CT-FFR-Messung Lösungen und

Optimierungen hinsichtlich dieser Limitation ermitteln, um die diagnostische Performance beider Modalitäten zu maximieren.

Zusammenfassend muss aber hervorgehoben werden, dass die im Rahmen dieser retrospektiven Diagnostikstudie durchgeführten nicht-invasiven CT-FFR-Messungen größtenteils weder durch den Stenosegrad, noch durch die Plaquemorphologie, jeweils definiert durch die koronare CT-Angiographie, in ihrer diagnostischen Wertigkeit, im Vergleich mit dem Goldstandard der invasiven FFR-Messung, beeinträchtigt wurden. Diese Tatsache trägt mit Sicherheit der herausragenden Bildqualität der koronaren CT-Angiographie, aufgenommen durch den Dual-Source Computertomographen der Firma Siemens Healthcare (SOMATOM Force) im Diagnostikzentrum Graz, Rechnung. In diesem Zusammenhang wurden 84 % der durchgeführten koronaren CT-Angiographien mit den Noten „Sehr gut“ bzw. „Gut“ bewertet.

4.4 Zusammenfassung der erhobenen Gefäßdaten

Im Rahmen dieser retrospektiven Diagnostikstudie wurden insgesamt 205 Koronargefäße entweder mittels invasiver FFR-Messung oder mithilfe von visuellem „Eyeballing“ hinsichtlich ihrer hämodynamischen Relevanz beurteilt. Nach der Anwendung der a priori festgelegten Ausschlusskriterien, wurden weitere 199 Gefäße mit der CT-FFR-Software bearbeitet. 100 bzw. 98 der aus dieser Gesamtheit entstammenden Koronargefäße, wurden unter Zuhilfenahme einer invasiven FFR-Messung mittels Druckdrahtmethode respektive einer nicht-invasiven CT-FFR-Messung, diagnostisch exakter untersucht. Dies entspricht jeweils einem Anteil von 48,8 % beziehungsweise 49,2 %. In diesem Kontext stehen 100 invasiv gemessene FFR-Werte, 199 nicht-invasiven CT-FFR-Werten gegenüber, welche jeweils quantitativ auf Reduktion der fraktionellen Flussreserve untersucht wurden.

Erfahrungsgemäß liegen die Prädilektionsstellen für die Entwicklung einer Koronarläsion der drei großen Herzkranzgefäße (RCA, LAD, CX) 2-5 cm vom Ostium der Aorta entfernt. Am häufigsten betroffen zeigt sich hierbei der Ramus interventricularis anterior (LAD). An zweiter Stelle steht die rechte Kranzarterie (RCA), welche in ihrem Verlauf auch in der Peripherie einen zweiten Häufigkeitsgipfel aufweist. Darüberhinaus zeigen sich auch Bifurkationen und Abgänge von Seitenästen als Prädilektionsstellen für die Entstehung einer obstruktiven Koronarläsion.¹³⁵

In Einklang mit dem generellen Konsens hinsichtlich prädilektierter Koronargefäße, wiesen auch die im Rahmen dieser Diagnostikstudie erhobenen Daten einen Häufigkeitsgipfel von 51 % invasiver FFR-Messungen der LAD auf. An zweiter Stelle befand sich hierbei die RCA mit 21 % der invasiven Messungen. 16 % der invasiven FFR-Messungen entfielen auf den Ramus circumflexus (CX).

In diesem Zusammenhang wird ein großer Vorteil der neuen, nicht-invasiven CT-FFR-Messung evident. Im Vergleich zur invasiven FFR-Messung mittels Druckdrahtmethode kann im Zuge der nicht-invasiven CT-FFR-Messung jedes beliebige Koronargefäße risikofrei, sicher und diagnostisch mit hoher Genauigkeit hinsichtlich lokalisationsspezifischer fraktioneller Flussreserve beurteilt und analysiert werden. Im Rahmen dieser Diagnostikstudie konnte die Anzahl an hämodynamisch evaluierten Gefäßen mithilfe der nicht-invasiven CT-FFR-Messung im Vergleich zum Goldstandard der invasiven FFR-Messung bei der Herzkatheteruntersuchung, um rund 100 % gesteigert werden (n=199 vs. n=100).

4.5 Diagnostische Genauigkeit der CT-FFR-Messung

Da die primäre Hypothese dieser Diagnostikstudie in der Annahme subsumiert wird, dass die nicht-invasive CT-FFR-Messung abgeleitet von der koronaren CT-Angiographie ein klinisch sicheres und diagnostisch hochwertiges kardiales Bildgebungsverfahren darstellt, wurde ein möglichst exakter und plausibler Vergleich mit dem Goldstandard der invasiven FFR-Messung angestrebt. In diesem Zusammenhang galt als oberste Devise, primär dokumentierte und sekundär extrapolierte Lokalisationen der invasiven FFR-Messung 1:1 auf die CT-FFR-Messung zu übertragen. Mit dieser Methodik konnte eine hochwertige und repräsentative Gegenüberstellung der beiden diagnostischen Modalitäten hinsichtlich Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktivem sowie negativ prädiktivem Wert gewährleistet werden.

Analysiert man die diagnostische Performance der nicht-invasiven CT-FFR-Messung anhand des Goldstandards der invasiven FFR-Messung inklusive „Eyeballing“, so ergeben sich für eine Gesamtheit von 199 inkludierten Koronargefäßen folgende Resultate: Sensitivität

von 72,2 %; Spezifität von 84,1 %; PPV von 62,9 %; NPV von 89,1 %.

Vergleicht man insbesondere die Spezifität und den negativ prädiktiven Wert, der hierbei zur Anwendung gebrachten nicht-invasiven CT-FFR-Messung, mit den Resultaten von Coenen et al. (cFFR Siemens Healthcare), konnte im Rahmen dieser retrospektiven Diagnostikstudie eine Steigerung der Spezifität um 19,1 % sowie des NPV um 1,1 % erzielt werden.¹⁰¹

Vor allem im Hinblick auf die verhältnismäßig niedrige Spezifität der koronaren CT-Angiographie (vgl. Tabelle 1.5⁴), kann die neue, nicht-invasive CT-FFR-Messung die diagnostische Performance im Bezug auf die Identifikation tatsächlich gesunder Personen ausschlaggebend steigern. Dieses Potenzial muss vor allem in Anbetracht dessen gesehen werden, dass die Durchführung der nicht-invasiven CT-FFR-Messung im Vergleich zur invasiven FFR-Messung keine weitere Strahlen- und Kontrastmittelbelastung für die zu untersuchende Person darstellt. In Zeiten des steigenden Durchschnittsalters und der zunehmenden Multimorbidität der Gesellschaft, stellt diese Tatsache einen entscheidenden Faktor für Sicherheit und Anwendbarkeit einer diagnostischen Modalität dar.

Eine Gegenüberstellung der Ergebnisse des Goldstandards der invasiven FFR-Messung und der nicht-invasiven CT-FFR-Messung ergibt folgende Resultate: Sensitivität von 72,7 %; Spezifität von 73,8 %; PPV von 58,5 %; NPV von 84,2 %.

Obwohl hierbei auf Gefäßebene betrachtet im Vergleich zu der multizentrischen Studie NXT-Trial (HeartFlow®) insbesondere bei der Sensitivität und Spezifität eine Reduktion um 11,3 % beziehungsweise 13,2 % zu verzeichnen ist, konnte im Zuge dieser Diagnostikstudie nichtsdestotrotz gegenüber Coenen et al. (cFFR Siemens Healthcare) eine Optimierung der Spezifität um +8,8 % erreicht werden.^{98,101}

Analysiert und vergleicht man die diagnostischen Resultate der nicht-invasiven CT-FFR-Messung, gegenübergestellt mit der invasiven FFR-Messung (inkl. „Eyeballing“), mit den Ergebnissen zweier großer Meta-Analysen auf Gefäßbasis, so ergeben sich folgende Differenzen: Sensitivität -10,8 % respektive -9,8 %; Spezifität + 5,1 %, PPV -1,1 %, NPV -1,9 %.

Im Vergleich zu den im Kapitel „Nicht-invasive CT-FFR-Messung“ (1.4.5) dargestellten Daten vorangehender Diagnostikstudien und Metaanalysen, können die Ergebnisse dieser retrospektiven Diagnostikstudie, wie in folgender Tabelle demonstriert, eingeordnet werden:

			PRO GEFÄSS		PRO PATIENT/IN	
STUDIE	PAT. ^a (n)	GEF. ^b (n)	SENS, PPV (%)	SPEZ, NPV (%)	SENS, PPV (%)	SPEZ, NPV (%)
HeartFlow® FFR_{CT} (Versionen: 1.0, 1.2, 1.4)						
<i>DISCOVER-FLOW</i> ₉₆	103	159	88, 74	82, 92	93, 85	82, 91
<i>DeFACTO</i> ₉₇	252	407	83, k.A.	78, k.A.	90, 67	54, 84
<i>NXT</i> ₉₈	254	484	84, 61	87, 95	86, 65	79, 93
Siemens Healthcare cFFR (Version 1.4, 2.4)						
<i>Coenen et al.</i> ¹⁰¹	106	189	88, 65	65, 88	k.A.	k.A.
<i>Weigl et al.</i>	64^c	199	72,2 62,9	84,1 89,1	k.A.	k.A.
	56^d	98	72,7 58,5	73,8 84,2	k.A.	k.A.
Unterschiedliche Software und Hardware						
<i>Meta-Analyse</i> ¹⁰²	k.A.	1247	83, 64	79, 91	k.A.	k.A.
<i>Meta-Analyse</i> ¹⁰³	2216	2798	82	79	90	73

Tabelle angelehnt an Referenz Nr. 100

^a Pat. = Patientinnen bzw. Patienten

^b Gef. = Gefäße

^c CT-FFR-Messung vs. FFR-Messung inkl. „Eyeballing“-Beurteilung ^d CT-FFR-Messung vs. FFR-Messung
^{96, 97, 98, 101, 102, 103} = Referenznummern

Tabelle 4.1¹⁰⁰ Vergleich CT-FFR-Studien hinsichtlich diagnostischer Genauigkeit

Hinsichtlich der Interpretation oben angeführter diagnostischer Güteparameter muss anfangs festgehalten werden, dass über weiten Strecken eine große Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer CT-FFR-Studien existiert. Insbesondere im Hinblick auf die Meta-Analysen bestärken die Resultate dieser retrospektiven Diagnostikstudie die diagnostische Wertigkeit der nicht-invasiven CT-FFR-Messung. Speziell im Bereich der Spezifität und des negativ prädiktiven Werts konnte im Vergleich mit Studien derselben CT-FFR-Software sogar eine beachtliche Optimierung der diagnostischen Performance erzielt werden.

Die ermittelten negativen Abweichungen der Studienergebnisse hinsichtlich Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV lassen sich vorrangig vor allem durch die immensen Unterschiede im Studienkollektiv der verschiedenen CT-FFR-Studien erklären. Während insbesondere prospektive CT-FFR-Studien (z.B.: PLATFORM-Study, HeartFlow®) ein sehr selektiertes und Niedrigrisiko-Patientenkollektiv aufwiesen (UDF-Score 49 ± 17 %), wies auch die retrospektive Studie von Coenen et al. Ausschlusskriterien aufgrund klinischer Gründe auf.^{101,105}

Im Rahmen dieser retrospektiven Diagnostikstudie wurde primär darauf Wert gelegt, die neue, nicht-invasive CT-FFR-Messung mittels einer möglichst realitätsnahen und praxisbezogenen, konsekutiven Einschussmethodik auf ihre diagnostische Performance und klinische Anwendbarkeit hin zu untersuchen. Angewandte Ausschlusskriterien bezogen sich ausschließlich auf Limitationen der koronaren CT-Angiographie beziehungsweise der CT-FFR-Software. Dies resultierte in einem differenzierten, praxisnahen Patientenkollektiv, welches hinsichtlich der klinischen Präsentation und dem Schweregrad der koronaren Herzkrankheit keine Selektion erfuhr. Der mittlere UDF-Score im Zuge dieser Diagnostikstudie betrug beispielsweise $70,6 \pm 19,2$ %. Nebst Personen mit einem Ausschluss einer obstruktiven KHK in allen beurteilten Koronargefäßen, wurden im Rahmen dieser Studie auch Patientinnen und Patienten mit hochgradiger KHK III, seriellen Stenosen und Bifurkationsläsionen inkludiert und deren Ergebnisse statistisch analysiert.

Wie bereits erläutert ist die diagnostische Genauigkeit der nicht-invasiven CT-FFR-Messung insbesondere an den Extremen der koronaren Herzkrankheit sehr hoch.¹⁰⁸ Nichtsdestotrotz lässt die diagnostische Performance dieser nicht-invasiven Modalität im Bereich klinisch interessanter und therapeutisch determinierender Reduktion der fraktionellen Flussreserve nach. In eben jenem Bereich bei FFR-Werten von $\geq 0,70$ bis $\leq 0,90$ befanden sich 71 % der mittels invasiver FFR-Messung beurteilten Koronargefäße dieser Diagnostikstudie. Zusammengefasst lässt sich in Anbetracht dieser Tatsachen

durchaus behaupten, dass die nicht-invasive CT-FFR-Messung hinsichtlich diagnostischer Genauigkeit auch im Rahmen eines unselektierten Hochrisiko-Patientenkollektivs, welches überwiegend FFR-Werte im klinischen Grenzbereich aufweist, mit dem Goldstandard der invasiven FFR-Messung größtenteils konkurrieren kann und ein realistisches Optimierungspotenzial besitzt.

In der folgenden Tabelle sind alle statistisch ermittelten Ergebnisse, welche im Rahmen dieser retrospektiven Diagnostikstudie erhoben wurden, hinsichtlich Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV der neuen, nicht-invasiven CT-FFR-Messung auf Gefäßebene dargestellt.

Koronargefäß(e)	Anzahl (n ^a / n ^b)	CT-FFR vs. FFR inkl. „Eyeballing“		CT-FFR vs. FFR	
		SENS / PPV (%)	SPEZ / NPV (%)	SENS / PPV (%)	SPEZ / NPV (%)
GESAMT	199 / 98	72,2 / 62,9	84,1 / 89,1	72,7 / 58,5	73,8 / 84,2
<i>LAD</i>	63 / 51	80 / 72,7	72,7 / 80	73,1 / 73,1	72 / 72
<i>CX</i>	64 / 16	60 / 50	88,9 / 92,3	100 / 33	71,4 / 100
<i>RCA</i>	59 / 19	75 / 52,9	83 / 92,9	60 / 42,9	71,4 / 83,3

^a CT-FFR-Messung vs. FFR-Messung inkl. „Eyeballing“-Beurteilung

^b CT-FFR-Messung vs. FFR-Messung

Tabelle 4.2 Zusammenfassung der diagnostischen Genauigkeit der CT-FFR-Messung

In Anbetracht der oben angeführten Tabelle wird ersichtlich, dass die gefäßspezifische diagnostische Genauigkeit der nicht-invasiven CT-FFR-Messung der LAD, hinsichtlich Sensitivität und PPV, die Resultate aller Koronargefäße bedeutsam übersteigt.

Diese Erkenntnisse zeigen, dass die neue, nicht-invasive CT-FFR-Messung im Rahmen dieser Diagnostikstudie im Bezug auf Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV der LAD-Ergebnisse, solide Werte zur Diagnostik einer koronaren Herzkrankheit aufzeigte.

Dies spielt insbesondere im Hinblick auf die prädestinierte Atherogenese der LAD sowie die Vorrangstellung in der Erkrankungswahrscheinlichkeit dieses Koronargefäßes eine bedeutsame Rolle.¹³⁵

Auch in puncto Mortalität ist zu beachten, dass akute Myokardinfarkte der LAD im Vergleich zu anderen Koronararterien mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet sind.¹³⁹

Dies spricht in weiterer Folge auch für die hohe Wertigkeit der Ergebnisse der nicht-invasiven CT-FFR-Messung, welche im Vergleich mit der FFR-Messung inklusive „Eyeballing“ eine Sensitivität von 80 %, eine Spezifität von 72,7 %, ein PPV von 72,7 % sowie ein NPV von 80 % zeigte.

Sowohl für die rechte Kranzarterie (RCA) sowie auch für den Ramus circumflexus (CX) konnten im Vergleich der nicht-invasiven CT-FFR-Messung mit der invasiven FFR-Messung (inkl. „Eyeballing“) herausragende Ergebnisse für die Spezifität und den negativ prädiktiven Wert ermittelt werden: RCA 83 % bzw. 92,9 %; CX 88,9 % bzw. 92,3 %.

Dies ist primär dem beachtlichen Potenzial der CT-FFR-Messung beizumessen, Koronararterien ohne funktionell wirksame Lumenobstruktion diagnostisch exakt und klinisch verlässlich zu beurteilen.

Eine Betrachtung der gefäßspezifischen diagnostischen Parameter (Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV), aufgeteilt in die drei großen epikardialen Koronargefäße (RCA, LAD, CX), wie es im Rahmen dieser retrospektiven Diagnostikstudie durchgeführt wurde, ist in der aktuellen Literatur nicht beschrieben und wird der unterschiedlichen Gefäßmorphologie, Erkrankungswahrscheinlichkeit und Therapiemöglichkeit gerecht. Weitere Studien sowohl zur invasiven wie auch zur nicht-invasiven Messung der fraktionellen Flussreserve müssen demonstrieren, ob eine gefäßspezifische Diagnostik- und Therapieoptimierung statistisch und klinisch von Bedeutung ist.

Abschließend bestätigen auch die AUC-Werte der ermittelten ROC-Kurven mit Ergebnissen von 0,822 (Standardfehler = 0,035) für den Vergleich invasive FFR-Messung inkl. „Eyeballing“ versus CT-FFR-Messung sowie 0,767 (Standardfehler = 0,050) für die Gegenüberstellung von invasiver FFR-Messung und nicht-invasiver CT-FFR-Messung, die diagnostische Wertigkeit dieser neuen Modalität auf. Hierbei konnten einerseits die Ergebnisse von Coenen et al. (cFFR Siemens Healthcare) bestätigt und egalisiert werden (AUC=0,833; SE=0,031), andererseits die Resultate der Firma HeartFlow[®] (NXT-Studie) letztlich nicht erreicht werden (AUC=0,93).^{98,101}

In diesem Zusammenhang zeigen auch die Ergebnisse der Bland-Altman-Diagramme, dass im Rahmen der diagnostischen Modalitäten keine systematischen Messfehler und kein beachtenswerter Bias anzufinden waren, sodass der Grenzwerte für „FFR-positive“ sowie „CT-FFR-positive“ Messergebnis bei $\leq 0,80$ beibehalten werden kann.

Es konnte des Weiteren gezeigt werden, dass die nicht-invasive CT-FFR-Messung die Spezifität der koronaren CT-Angiographie noch weiter steigern kann (CT-FFR: 84,1 % bzw. 73,8 % vs. cCTA: 64-83 %).^{4,11,12,13,14,15,16,17,18}

4.6 Limitationen

Die Hauptlimitation dieser Studie ergibt sich durch das retrospektive und Single-Center-Studiendesign. Obwohl das Einschlussverfahren an den klinisch-praktischen Alltag angelehnt wurde, repräsentieren die Studienergebnisse konsequenterweise lediglich eine örtlich und zeitlich begrenzte Bestandsaufnahme der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung.

Des Weiteren bringt das Studiendesign mit jeweils einem interventionellen Herzkatheterlabor, einem radiologischen Diagnostikinstitut und einer computerbasierten CT-FFR-Software folgende verzerrende Optionen mit sich:

- Anwenderspezifische Unterschiede bei der ICA-Dokumentation
- Fehlender FFR-Algorithmus
- Lokale Expertise im Rahmen der cCTA-Beurteilung
- Zeitliche Differenz zwischen der ICA, cCTA und CT-FFR-Berechnung
- Limitation durch die Verwendung eines CT-FFR-Prototypen

Auch die im Vergleich zu anderen CT-FFR-Studien eher geringe Anzahl an Frauen am Gesamtkollektiv stellt ob der Tatsache, dass im ausgewählten Screeningzeitraum mit allen vorhandenen Ressourcen gearbeitet wurde, eine klare Limitation dieser retrospektiven Diagnostikstudie dar.

Abschließend kann auch die Durchführung der CT-FFR-Messungen, unter Supervision der Firma Siemens Healthcare, durch eine einzelne Person einerseits zu einer stetigen Qualitätsoptimierung, andererseits aber auch zur einer einseitigen Verzerrung der CT-FFR-Berechnungen und –Messungen führen.

In zukünftigen Studien sollten jedenfalls Standards im Hinblick auf die Dokumentation der invasiven Koronarangiographie und die Durchführung der invasiven FFR-Messung etabliert sowie die lokale und externe Expertise hinsichtlich cCTA-Beurteilung und Distribution der CT-FFR-Messungen intensiviert werden. Mithilfe dieser Implementationen könnten Systemfehler, Messfehler und einseitige Verzerrung minimiert werden.

Des Weiteren muss in Zukunft auch eine genauere Vergleichbarkeit der herstellerepezifischen CT-FFR-Algorithmen, Beitragsanteile der cCTA bzw. computerbasierten Berechnung der Strömungsdynamik sowie Einfluss der individuellen Interpretation, Segmentierung und Bearbeitung der CT-FFR-Datensätze erzielt werden.¹³⁶

4.7 Conclusio

Die im Rahmen dieser retrospektiven Diagnostikstudie ermittelten Ergebnisse demonstrieren, dass die neue, nicht-invasive CT-FFR-Messung, im Vergleich mit dem Goldstandard der invasiven FFR-Messung bei der Herzkatheteruntersuchung, eine diagnostisch exakte, klinisch praktikable und prozedural sichere Modalität zur Diagnostik der stabilen koronaren Herzkrankheit darstellt.

Insbesondere im Hinblick auf die verhältnismäßig niedrige Spezifität der koronaren CT-Angiographie, welche die prozedurale Basis der CT-FFR-Analyse darstellt, kann die neue, nicht-invasive CT-FFR-Messung die diagnostische Wertigkeit der cCTA im Bezug auf die Identifikation tatsächlich gesunder Koronargefäße ausschlaggebend steigern.

Darüberhinaus konnte speziell in puncto Spezifität und negativ prädiktivem Wert im Vergleich mit Studien derselben CT-FFR-Software sogar eine beachtliche Optimierung der diagnostischen Performance erzielt werden.¹⁰¹

In Anbetracht der drei großen epikardialen Koronargefäße (RCA, LAD, CX) demonstrieren die Ergebnisse dieser Diagnostikstudie das beachtliche Potenzial der CT-FFR-Messung, Koronararterien ohne funktionell wirksame Lumenobstruktion diagnostisch exakt und prozedural komplikationsfrei zu beurteilen.

Hinblickend auf die klinische Anwendbarkeit kann durch die Resultate dieser retrospektiven Diagnostikstudie behauptet werden, dass die nicht-invasive CT-FFR-Messung im Bezug auf ihre diagnostische Genauigkeit auch im Rahmen eines unselektierten Hochrisiko-Patientenkollektivs (UDF-Score, mean $70,6 \pm 19,2$ %), welches überwiegend FFR-Werte im klinischen Grenzbereich aufweist, mit dem Goldstandard der invasiven FFR-Messung über weite Strecken konkurrieren kann und eine sichere diagnostische Alternative darstellt.

Im Rahmen dieser Diagnostikstudie konnte demonstriert werden, dass die Anzahl an hämodynamisch evaluierten Gefäßen mithilfe der nicht-invasiven CT-FFR-Messung im Vergleich zum Goldstandard der invasiven FFR-Messung, komplikations- und risikofrei um rund 100 % gesteigert werden kann.

Des Weiteren sollte angemerkt werden, dass die neue, nicht-invasive CT-FFR-Messung in Ergänzung zur koronaren CT-Angiographie eine probate diagnostische Modalität darstellt, durch welche CT-angiographisch beurteilte Koronarläsionen jedes Stenosegrades mit hoher diagnostischer Genauigkeit hinsichtlich ihrer funktionellen Wirksamkeit reklassifiziert werden können. In diesem Zusammenhang zeigte sich auch, dass die

Ergebnisse der CT-FFR-Messung abgeleitet von der koronaren CT-Angiographie größtenteils nicht durch die Plaquemorphologie beeinflussbar sind.

Durch die im Rahmen dieser retrospektiven Diagnostikstudie ermittelten Daten zur patientenspezifischen Strahlenbelastung kann demonstriert werden, dass ein nicht-invasives diagnostisches Procedere (cCTA und CT-FFR-Messung) gegenüber einem invasiven Untersuchungsgang (ICA und FFR-Messung) eine durchschnittliche Reduktion der effektiven Strahlendosis um bis zu 70 % gewährleisten kann. In diesem Kontext zeigt sich auch eine mögliche Reduktion des Kontrastmittelverbrauchs um rund 50 %, sofern zum Ausschluss der funktionellen Wirksamkeit einer verdächtigen Koronarläsion anschließend an eine koronare CT-Angiographie ausschließlich eine nicht-invasive CT-FFR-Messung durchgeführt wird.

Abschließend sollte mit Nachdruck erwähnt werden, dass die Ergebnisse dieser retrospektiven Single-Center-Studie die diagnostisch hohe Wertigkeit der neuen, nicht-invasiven CT-FFR-Messung unterstreichen, außerordentliches Potenzial im Bereich klinischer Anwendbarkeit aufzeigen und Optionen zur zukünftigen Optimierung dieser diagnostischen Modalität erschließen.

Literaturverzeichnis

- ¹ American Heart Association. (2015). *Coronary Artery disease – Coronary Heart Disease*. [online] Verfügbar auf: http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/More/MyHeartandStrokeNews/Coronary-Artery-Disease---Coronary-Heart-Disease_UCM_436416_Article.jsp#.Vr2wGMcRivQ. [Zugriff am 01.03.2016].
- ² Harrison, T.R., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Jameson, J.L., Fauci, A.S., Longo, D.L., Loscalzo, J., et al. (2015). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th Edition, McGraw-Hill Education.
- ³ Herold, G. (2014). *Innere Medizin*. Köln: Dr. med. Gerd Herold.
- ⁴ Task Force Members: Montalescot, G., Sechtem, U., Achenbach, S., Andreotti, F., Arden, C., Budaj, A., Bugiardini, R., Crea, F., Cuisset, T., Di Mario, C., Ferreira, J.R., Gersh, B.J., Gitt, A.K., Hulot, J.S., Marx, N., Opie, L.H., Pfisterer, M., Prescott, E., Ruschitzka, F., Sabate, M., Senior, R., Taggart, D.P., van der Wall, E.E., Vrints, C.J., ESC Committee for Practice Guidelines: Zamorano, J.L., Achenbach, S., Baumgartner, H., Bax, J.J., Bueno, H., Dean, V., Deaton, C., Erol, C., Fagard, R., Ferrari, R., Hasdai, D., Hoes, A.W., Kirchhof, P., Knuuti, J., Kolh, P., Lancellotti, P., Linhart, A., Nihoyannopoulos, P., Piepoli, M.F., Ponikowski, P., Sirnes, P.A., Tamargo, J.L., Tenders, M., Torbicki, A., Wijns, W., Windecker, S., Document Reviewers: Knuuti, J., Valgimigli, M., Bueno, H., Claeys, M.J., Donner-Banzhoff, N., Erol, C., Frank, H., Funck-Brentano, C., Gaemperli, O., Gonzalez-Juanatey, J.R., Hamilos, M., Hasdai, D., Husted, S., James, S.K., Kervinen, K., Kolh, P., Kristensen, S.D., Lancellotti, P., Maggioni, A.P., Piepoli, M.F., Pries, A.R., Romeo, F., Ryden, L., Simoons, M.L., Sirnes, P.A., Steg, P.G., Timmis, A., Wijns, W., Windecker, S., Yildirir, A. & Zamorano, J.L. (2013). 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 34(38), pp. 2949-3003.
- ⁵ Mozaffarian, D., Benjamin, E.J., Go, A.S., Arnett, D.K., Blaha, M.J., Cushman, M., de Ferranti, S., Després, J.-P., Fullerton, H.J., Howard, V.J., Huffman, M.D., Judd, S.E., Kissela, B.M., Lackland, D.T., Lichtman, J.H., Lisabeth, L.D., Liu, S., Mackey, R.H., Matchar, D.B., McGuire, D.K., Mohler, E.R. 3rd, Moy, C.S., Muntner, P., Mussolino, M.E., Nasir, K., Neumar, R.W., Nichol, G., Palaniappan, L., Pandey, D.K., Reeves, M.J., Rodriguez, C.J., Sorlie, P.D., Stein, J., Towfighi, A., Turan, T.N., Virani, S.S., Willey, J.Z., Woo, D., Yeh, R.W., Turner, M.B., on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. (2015). Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, doi: 10.1161/CIR.0000000000000152.
- ⁶ Griebler, R., Anzenberger, J., Eisenmann, A. (2014). *Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Österreich: Angina Pectoris, Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit*. *Epidemiologie und Prävention*. Wien: Bundesministerium für Gesundheit.
- ⁷ Eckerstorfer, P., Halak, J., Kapeller, J., Schütz, B., Springholz, F., Wildauer, R. (2013). *Vermögen in Österreich—Bericht zum Forschungsprojekt „Reichtum im Wandel“*. Linz:

- ⁸ McMurray, J.J., Adamopoulos, S., Anker, S.D., Auricchio, A., Böhm, M., Dickstein, K., Falk, V., Filippatos, G., Fonseca, C., Gomez-Sanchez, M.A. (2012). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Journal of Heart Failure*, 14(8), pp. 803-869.
- ⁹ Aroesty, J.M., McKay, R.G., Heller, G.V., Royal, H.D., Als, A.V., Grossman, W. (1985). Simultaneous assessment of left ventricular systolic and diastolic dysfunction during pacing-induced ischemia. *Circulation*, 71(5), pp. 889-900.
- ¹⁰ Mereles, D. 2016. *Echokardiographische Untersuchungen*. [online] Verfügbar auf: <http://www.echobasics.de/strain.html> [Zugriff am 10.04.2016].
- ¹¹ Gibbons, R.J., Balady, G.J., Bricker, J.T., Chaitman, B.R., Fletcher, G.F., Froelicher, V.F., Mark, D.B., McCallister, B.D., Mooss, A.N., O'Reilly, M.G. (2002). ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to update the 1997 exercise testing guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 40(89), pp. 1531-1540.
- ¹² Froelicher, V.F., Lehmann, K.G., Thomas, R., Goldman, S., Morrison, D., Edson, R., Lavori, P., Myers, J., Dennis, C., Shabetai, R. (1998). The electrocardiographic exercise test in a population with reduced workup bias: diagnostic performance, computerized interpretation, and multivariable prediction. *Annals of Internal Medicine*, 128(12), Part 1, pp. 965-974.
- ¹³ Morise, A.P., Diamond, G.A. (1995). Comparison of the sensitivity and specificity of exercise electrocardiography in biased and unbiased populations of men and women. *American Heart Journal*, 130(4), pp. 741-747.
- ¹⁴ Heijenbrok-Kal, M.H., Fleischmann, K.E., Hunink, M.M. (2007). Stress echocardiography, stress single-photon-emission computed tomography and electron beam computed tomography for the assessment of coronary artery disease: a meta-analysis of diagnostic performance. *American Heart Journal*, 154(3), pp. 415-423.
- ¹⁵ de Jong, M.C., Genders, T.S., van Geuns, R., Moelker, A., Hunink, M.M. (2012). Diagnostic performance of stress myocardial perfusion imaging for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *European Radiology*, 22(9), pp. 1881-1895.
- ¹⁶ Budoff, M.J., Dowe, D., Jollis, J.G., Gitter, M., Sutherland, J., Halamert, E., Scherer, M., Bellinger, R., Martin, A., Benton, R. (2008). Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 52(21), pp. 1724-1732.
- ¹⁷ Miller, J.M., Rochitte, C.E., Dewey, M., Arbab-Zadeh, A., Niinuma, H., Gottlieb, I., Paul, N., Clouse, M.E., Shapiro, E.P., Hoe, J. (2008). Diagnostic performance of coronary

angiography by 64-row CT. *New England Journal of Medicine*, 359(22), pp. 2324-2336.

¹⁸ Meijboom, W.B., Meijs, M.F., Schuijf, J.D., Cramer, M.J., Mollet, N.R., van Mieghem, C.A., Nieman, K., van Werkhoven, J.M., Pundziute, G., Weustink, A.C. (2008). Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *Journal of the American College of Cardiology*, 52(25), pp. 2135-2144.

¹⁹ Jolly, S.S., Yusuf, S., Cairns, J., Niemelä, K., Xavier, D., Widimsky, P., Budaj, A., Niemelä, M., Valentin, V., Lewis, B.S. (2011). Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *The Lancet*, 377(9775), pp. 1409-1420.

²⁰ Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M., Wesker, K. (2012). *Prometheus Lernatlas der Anatomie*. 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

²¹ Paulsen, F., Waschke, J. (2010). *Sobotta Atlas der Anatomie des Menschen, Innere Organe*. 23. Auflage. München: Urban & Fischer.

²² Alkadhi, H., Leschka, S., Marincek, B., Flohr, T., Leschka, S. (2009). Normale Anatomie der Koronararterien und Koronaranomalien. *Praxisbuch Herz-CT*, pp. 31-42.

²³ Lapp, H. (2013). *Das Herzkatheterbuch: diagnostische und interventionelle Kathedertechniken*. 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

²⁴ Schmidt, R.F., Lang, F., Heckmann, M. (2011). *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. 31. Auflage. Heidelberg: Springer Verlag.

²⁵ Krollner, B., Krollner, D.M. (2016). *ICD-Code* [online] Verfügbar auf: <http://www.icd-code.de/suche/icd/code/I25.-.html?sp=SI25> [Zugriff am 15.05.2016].

²⁶ Böcker, W., Denk, H., Heitz, P.U., Höfler, G., Kreipe, H., Moch, H. (2012). *Pathologie*. 5. Auflage. München: Urban & Fischer.

²⁷ Libby, P., Theroux, P. (2005) Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*, 111(25), pp. 3481-3488.

²⁸ Ross, R., Glomset, J., Harker, L. (1977). Response to injury and atherogenesis. *The American Journal of Pathology*, 86(3), pp. 675-684.

²⁹ Naghavi, M., Libby, P., Falk, E., Casscells, S.W., Litovsky, S., Rumberger, J., Badimon, J.J., Stefanadis, C., Moreno, P., Pasterkamp, G., Fayad, Z., Stone, P.H., Waxman, S., Raggi, P., Madjid, M., Zarrabi, A., Burke, A., Yuan, C., Fitzgerald, P.J., Siscovick, D.S., de Korte, C.L., Aikawa, M., Juhani Airaksinen, K.E., Assmann, G., Becker, C.R., Chesebro, J.H., Farb, A., Galis, Z.S., Jackson, C., Jang, I.K., Koenig, W., Lodder, R.A., March, K., Demirovic, J., Navab, M., Priori, S.G., Rekhter, M.D., Bahr, R., Grundy, S.M., Mehran, R., Colombo, A., Boerwinkle, E., Ballantyne, C., Insull, W., Jr, Schwartz, R.S., Vogel, R., Serruys, P.W., Hansson, G.K., Faxon, D.P., Kaul, S., Drexler, H., Greenland, P., Muller, J.E., Virmani, R., Ridker, P.M., Zipes, D.P., Shah, P.K., Willerson, J.T. (2003). From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*, 108(14), pp. 1664-1672.

- ³⁰ Boden, W.E., O'Rourke, R.A., Teo, K.K., Hartigan, P.M., Maron, D.J., Kostuk, W.J., Knudtson, M., Dada, M., Casperson, P., Harris, C.L. (2007). Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *New England Journal of Medicine*, 356(15), pp. 1503-1516.
- ³¹ Ambrose, J.A., Tannenbaum, M.A., Alexopoulos, D., Hjemdahl-Monsen, C.E., Leavy, J., Weiss, M., Borricco, S., Gorlin, R., Fuster, V. (1988). Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 12(1), pp. 56-62.
- ³² Little, W.C., Constantinescu, M., Applegate, R.J., Kutcher, M.A., Burrows, M.T., Kahl, F.R., Santamore, W.P. (1988). Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease?. *Circulation*, 78(5), Part 1, pp. 1157-1166.
- ³³ Glagov, S., Weisenberg, E., Zarins, C.K., Stankunavicius, R., Kolettis, G.J. (1987). Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *New England Journal of Medicine*, 316(22), pp. 1371-1375.
- ³⁴ Schoenhagen, P., Ziada, K.M., Kapadia, S.R., Crowe, T.D., Nissen, S.E., Tuzcu, E.M. (2000). Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes: an intravascular ultrasound study. *Circulation*, 101(6), pp. 598-603.
- ³⁵ Saremi, F., Achenbach, S. (2015). Coronary Plaque Characterization Using CT. *American Journal of Roentgenology*. 204(3), pp. W249-W260.
- ³⁶ Demer, L.L. (2002). Vascular calcification and osteoporosis: inflammatory responses to oxidized lipids. *International Journal of Epidemiology*, 31(4), pp. 737-741.
- ³⁷ Unit, E.S. (2005). Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *The Lancet*, 366(9493), pp. 1267-1278.
- ³⁸ Lewington, S., Clarke, R., Qizilbash, N, Peto, R., Collins, R., Prospective Studies Collaboration. (2002). Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet*, 360(9349), pp. 1903-1913.
- ³⁹ Alberti, K.G.M., Zimmet, P., Shaw, J., IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. (2005). The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *The Lancet*, 366(9491), pp. 1059-1062.
- ⁴⁰ Critchley, J.A., Capewell, S. (2003). Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA*, 290(1), pp. 86-97.
- ⁴¹ Roberts, R., Stewart, A.F. (2012). Genes and coronary artery disease: where are we?. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(18), pp. 1715-1721.
- ⁴² Preuss, M., Konig, I.R., Thompson, J.R., Erdmann, J., Absher, D., Assimes, T.L.,

Blankenberg, S., Boerwinkle, E., Chen, L., Cupples, L.A., Hall, A.S., Halperin, E., Hengstenberg, C., Holm, H., Laaksonen, R., Li, M., Marz, W., McPherson, R., Musunuru, K., Nelson, C.P., Burnett, M.S., Epstein, S.E., O'Donnell, C.J., Quertermous, T., Rader, D.J., Roberts, R., Schillert, A., Stefansson, K., Stewart, A.F., Thorleifsson, G., Voight, B.F., Wells, G.A., Ziegler, A., Kathiresan, S., Reilly, M.P., Samani, N.J., Schunkert, H., CARDIoGRAM Consortium. (2010). Design of the Coronary ARtery Disease Genome-Wide Replication And Meta-Analysis (CARDIoGRAM) Study: A Genome-wide association meta-analysis involving more than 22 000 cases and 60 000 controls. *Circulation: Cardiovascular Genetics*, 3(5), pp. 475-483.

⁴³ Bachmann, J.M., Willis, B.L., Ayers, C.R., Khera, A., Berry, J.D. (2012). Association between family history and coronary heart disease death across long-term follow-up in men: the Cooper Center Longitudinal Study. *Circulation*, 125(25), pp 3092-3098. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.065490.

⁴⁴ Piepoli, M.F., Hoes, A.W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A.L., Cooney, M.T., Corra, U., Cosyns, B., Deaton, C., Graham, I., Hall, M.S., Hobbs, F.D., Lochen, M.L., Lollgen, H., Marques-Vidal, P., Perk, J., Prescott, E., Redon, J., Richter, D.J., Sattar, N., Smulders, Y., Tiberi, M., van der Worp, H.B., van Dis, I., Verschuren, W.M. Authors/Task Force Members. (2016). 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*, 37(29), pp. 2315-2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.

⁴⁵ Seeland, U., Eifert, S., Regitz-Zagrosek, V. (2012). Genderaspekte bei koronarer Herzerkrankung. *Zeitschrift für Herz-, Thorax-und Gefäßchirurgie*, 26(3), pp. 150-159.

⁴⁶ Anand, S.S., Islam, S., Rosengren, A., Franzosi, M.G., Steyn, K., Yusufali, A.H., Keltai, M., Diaz, R., Rangarajan, S., Yusuf, S., INTERHEART Investigators. (2008). Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *European Heart Journal*, 29(7), pp. 932-940.

⁴⁷ Nanchahal, K., Ashton, W.D., Wood, D.A. (2000). Association between blood pressure, the treatment of hypertension, and cardiovascular risk factors in women. *Journal of Hypertension*, 18(7), pp. 833-841.

⁴⁸ Chobanian, A.V., Bakris, G.L., Black, H.R., Cushman, W.C., Green, L.A., Izzo, J.L., Jr, Jones, D.W., Materson, B.J., Oparil, S., Wright, J.T., Jr, Roccella, E.J., Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute & National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. (2003). Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, 42(6), pp. 1206-1252.

⁴⁹ Merz, C.N.B., Shaw, L.J., Reis, S.E., Bittner, V., Kelsey, S.F., Olson, M., Johnson, B.D., Pepine, C.J., Mankad, S., Sharaf, B.L. (2006). Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of

atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 47(3s1), pp. S21-S29.

⁵⁰ Campeau, L. (1976). Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation*, 54(3), pp. 522-523.

⁵¹ Critchley, J.A., Capewell, S. (2003). Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews (Complete Reviews)*, doi:10.1002/14651858.CD003041.

⁵² Leaf, A. (1999). Dietary prevention of coronary heart disease: the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*, 99(6), pp. 733-735.

⁵³ Nissen, S.E., Nicholls, S.J., Sipahi, I., Libby, P., Raichlen, J.S., Ballantyne, C.M., Davignon, J., Erbel, R., Fruchart, J.C., Tardif, J. (2006). Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*, 295(13), pp. 1556-1565.

⁵⁴ Stone, N.J., Robinson, J.G., Lichtenstein, A.H., Merz, C.N.B., Blum, C.B., Eckel, R.H., Goldberg, A.C., Gordon, D., Levy, D., Lloyd-Jones, D.M., McBride, P., Schwartz, J.S., Shero, S.T., Smith, S.C., Watson, K., Wilson, P.W.F. (2014). 2013. ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 129(suppl 2), pp. S1-S48.
<http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a>

⁵⁵ Stein, E.A., Mellis, S., Yancopoulos, G.D., Stahl, N., Logan, D., Smith, W.B., Lisbon, E., Gutierrez, M., Webb, C., Wu, R. (2012). Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *New England Journal of Medicine*, 366(12), pp. 1108-1118.

⁵⁶ Conroy, R.M., Pyorala, K., Fitzgerald, A.P., Sans, S., Menotti, A., De Backer, G., De Bacquer, D., Ducimetiere, P., Jousilahti, P., Keil, U., Njolstad, I., Oganov, R.G., Thomsen, T., Tunstall-Pedoe, H., Tverdal, A., Wedel, H., Whincup, P., Wilhelmsen, L., Graham, I.M., SCORE project group. (2003). Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European Heart Journal*, 24(11), pp. 987-1003.

⁵⁷ Genders, T.S., Steyerberg, E.W., Alkadhi, H., Leschka, S., Desbiolles, L., Nieman, K., Galema, T.W., Meijboom, W.B., Mollet, N.R., de Feyter, P.J., Cademartiri, F., Maffei, E., Dewey, M., Zimmermann, E., Laule, M., Pugliese, F., Barbagallo, R., Sinitsyn, V., Bogaert, J., Goetschalckx, K., Schoepf, U.J., Rowe, G.W., Schuijf, J.D., Bax, J.J., de Graaf, F.R., Knuuti, J., Kajander, S., van Mieghem, C.A., Meijs, M.F., Cramer, M.J., Gopalan, D., Feuchtner, G., Friedrich, G., Krestin, G.P., Hunink, M.G., CAD Consortium. (2011). A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *European Heart Journal*, 32(11), pp. 1316-1330.

⁵⁸ Douglas, P.S., Hoffmann, U., Patel, M.R., Mark, D.B., Al-Khalidi, H.R., Cavanaugh, B., Cole, J., Dolor, R.J., Fordyce, C.B., Huang, M. (2015). Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *Journal of Medicine*, 372(14), pp. 1291-1300.

⁵⁹ Di Carli, M.F., Hachamovitch, R. (2007). New technology for noninvasive evaluation of coronary artery disease. *Circulation*, 115(11), pp. 1464-1480.

- ⁶⁰ Mc Ardle, B.A., Dowsley, T.F., Wells, G.A., Beanlands, R.S. (2012). Does rubidium-82 PET have superior accuracy to SPECT perfusion imaging for the diagnosis of obstructive coronary disease?: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(18), pp. 1828-1837.
- ⁶¹ Higgins, J.P., Williams, G., Nagel, J.S., Higgins, J.A. (2006). Left bundle-branch block artifact on single photon emission computed tomography with technetium Tc 99m (Tc-99m) agents: mechanisms and a method to decrease false-positive interpretations. *American Heart Journal*, 152(4), pp. 619-626.
- ⁶² Jaarsma, C., Leiner, T., Bekkers, S.C., Crijns, H.J., Wildberger, J.E., Nagel, E., Nelemans, P.J., Schalla, S. (2012). Diagnostic performance of noninvasive myocardial perfusion imaging using single-photon emission computed tomography, cardiac magnetic resonance, and positron emission tomography imaging for the detection of obstructive coronary artery disease: a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 59(19), pp. 1719-1728.
- ⁶³ Nandalur, K.R., Dwamena, B.A., Choudhri, A.F., Nandalur, M.R., Carlos, R.C. (2007). Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 50(14), pp. 1343-1353.
- ⁶⁴ Lockie, T., Ishida, M., Perera, D., Chiribiri, A., De Silva, K., Kozerke, S., Marber, M., Nagel, E., Rezavi, R., Redwood, S. (2011). High-resolution magnetic resonance myocardial perfusion imaging at 3.0-Tesla to detect hemodynamically significant coronary stenoses as determined by fractional flow reserve. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(1), pp. 70-75.
- ⁶⁵ Schuchlenz, H. (2013). Bildgebung mittels Herz-CT. *Journal für Kardiologie-Austrian Journal of Cardiology*, 20(3-4), pp. 68-74.
- ⁶⁶ Otsuka, K., Fukuda, S., Tanaka, A., Nakanishi, K., Taguchi, H., Yoshikawa, J., Shimada, K., Yoshiyama, M. (2013). Napkin-ring sign on coronary CT angiography for the prediction of acute coronary syndrome. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 6(4), pp. 448-457.
- ⁶⁷ Douglas, P.S., Hoffmann, U., Patel, M.R., Mark, D.B., Al-Khalidi, H.R., Cavanaugh, B., Cole, J., Dolor, R.J., Fordyce, C.B., Huang, M. (2015). Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*, 372(14), pp. 1291-1300.
- ⁶⁸ Tobis, J., Azarbal, B., Slavin, L. (2007). Assessment of intermediate severity coronary lesions in the catheterization laboratory. *Journal of the American College of Cardiology*, 49(8), pp. 839-848.
- ⁶⁹ Kolh, P., Windecker, S., Alfonso, F., Collet, J.P., Cremer, J., Falk, V., Filippatos, G., Hamm, C., Head, S.J., Juni, P., Kappetein, A.P., Kastrati, A., Knuuti, J., Landmesser, U., Laufer, G., Neumann, F.J., Richter, D.J., Schauerte, P., Sousa Uva, M., Stefanini, G.G., Taggart, D.P., Torracca, L., Valgimigli, M., Wijns, W., Witkowski, A. (2014). 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*, 35(37), pp. 2541-2619.

⁷⁰ Tavakol, M., Ashraf, S., Brener, S.J. (2012). Risks and complications of coronary angiography: a comprehensive review. *Global Journal of Health Science*, 4(1), pp. 65-93.

⁷¹ Bertrand, M.E., Esplugas, E., Piessens, J., Rasch, W. (2000). Influence of a nonionic, iso-osmolar contrast medium (iodixanol) versus an ionic, low-osmolar contrast medium (ioxaglate) on major adverse cardiac events in patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty: A multicenter, randomized, double-blind study. Visipaque in Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty [VIP] Trial Investigators. *Circulation*, 101(2), pp. 131-136.

⁷² Brieger, D.B., Mak, K., Kottke-Marchant, K., Topol, E.J. (1998). Heparin-induced thrombocytopenia. *Journal of the American College of Cardiology*, 31(7), pp. 1449-1459.

⁷³ Munoz, P., Blanco, J.R., Rodriguez-Creixems, M., Garcia, E., Delcan, J.L., Bouza, E. (2001). Bloodstream infections after invasive nonsurgical cardiologic procedures. *Archives of Internal Medicine*, 161(17), pp. 2110-2115.

⁷⁴ Murphy, S.W., Barrett, B.J., Parfrey, P.S. (2000). Contrast nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 11(1), pp. 177-182.

⁷⁵ Fukumoto, Y., Tsutsui, H., Tsuchihashi, M., Masumoto, A., Takeshita, A. (2003). The incidence and risk factors of cholesterol embolization syndrome, a complication of cardiac catheterization: a prospective study. *Journal of the American College of Cardiology*, 42(2), pp. 211-216.

⁷⁶ Applegate, R.J., Sacrinty, M.T., Kutcher, M.A., Kahl, F.R., Gandhi, S.K., Santos, R.M., Little, W.C. (2008). Trends in vascular complications after diagnostic cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention via the femoral artery, 1998 to 2007. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 1(3), pp. 317-326.

⁷⁷ Doyle, B.J., Ting, H.H., Bell, M.R., Lennon, R.J., Mathew, V., Singh, M., Holmes, D.R., Rihal, C.S. (2008). Major femoral bleeding complications after percutaneous coronary intervention: incidence, predictors, and impact on long-term survival among 17,901 patients treated at the Mayo Clinic from 1994 to 2005. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 1(2), pp. 202-209.

⁷⁸ Hessel, S.J., Adams, D.F., Abrams, H.L. (1981). Complications of angiography. *Radiology*, 138(2), pp. 273-281.

⁷⁹ Kelm, M., Perings, S.M., Jax, T., Lauer, T., Schoebel, F.C., Heintzen, M.P., Perings, C., Strauer, B.E. (2002). Incidence and clinical outcome of iatrogenic femoral arteriovenous fistulas: implications for risk stratification and treatment. *Journal of the American College of Cardiology*, 40(2), pp. 291-297.

⁸⁰ Prasad, A., Compton, P.A., Prasad, A., Roesle, M., Makke, L., Rogers, S., Banerjee, S., Brilakis, E.S. (2008). Incidence and treatment of arterial access dissections occurring during cardiac catheterization. *Journal of Interventional Cardiology*, 21(1), pp. 61-66.

- ⁸¹ Landau, C., Lange, R.A., Glamann, D.B., Willard, J.E., Hillis, L.D. (1994). Vasovagal reactions in the cardiac catheterization laboratory. *The American Journal of Cardiology*, 73(1), pp. 95-97.
- ⁸² Chen, J., Gao, L., Yao, M., Chen, J. (2008). Ventricular arrhythmia onset during diagnostic coronary angiography with a 5F or 4F universal catheter. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 61(10), pp. 1092-1095.
- ⁸³ Noto, T.J., Johnson, L.W., Krone, R., Weaver, W.F., Clark, D.A., Kramer, J.R., Vetrovec, G.W., Parker, J.J. (1991). Cardiac catheterization 1990: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I). *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis*, 24(2), pp. 75-83.
- ⁸⁴ Johnson, L.W., Lozner, E.C., Johnson, S., Krone, R., Pichard, A.D., Vetrovec, G.W., Noto, T.J. (1989). Coronary arteriography 1984–1987: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions. I. Results and complications. *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis*, 17(1), pp. 5-10.
- ⁸⁵ Gomez-Moreno, S., Sabate, M., Jimenez-Quevedo, P., Vazquez, P., Alfonso, F., Angiolillo, D.J., Hernandez-Antolin, R., Moreno, R., Banuelos, C., Escaned, J., Macaya, C. (2006). Iatrogenic dissection of the ascending aorta following heart catheterisation: incidence, management and outcome. *EuroIntervention : Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*, 2(2), pp. 197-202.
- ⁸⁶ Jolly, S.S., Amlani, S., Hamon, M., Yusuf, S., Mehta, S.R. (2009). Radial versus femoral access for coronary angiography or intervention and the impact on major bleeding and ischemic events: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *American Heart Journal*, 157(1), pp. 132-140.
- ⁸⁷ Park, S.J., Kim, Y.H. (2013). Paradigm has already shifted to ischemia-guided functional approach. *Circulation*, 128(2), pp. 95-97.
<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003895>
- ⁸⁸ Levine, G.N., Bates, E.R., Blankenship, J.C., Bailey, S.R., Bittl, J.A., Cercek, B., Chambers, C.E., Ellis, S.G., Guyton, R.A., Hollenberg, S.M. (2011). 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(24), pp. e44-e122.
- ⁸⁹ Van Belle, E., Rioufol, G., Pouillot, C., Cuisset, T., Bougrini, K., Teiger, E., Champagne, S., Belle, L., Barreau, D., Hanssen, M., Besnard, C., Dauphin, R., Dallongeville, J., El Hahi, Y., Sideris, G., Bretelle, C., Lhoest, N., Barnay, P., Leborgne, L., Dupouy, P., Investigators of the Registre Francais de la FFR-R3F. (2014). Outcome impact of coronary revascularization strategy reclassification with fractional flow reserve at time of diagnostic angiography: insights from a large French multicenter fractional flow reserve registry. *Circulation*, 129(2), pp. 173-185.
- ⁹⁰ Hamilos, M., Muller, O., Cuisset, T., Ntalianis, A., Chlouverakis, G., Sarno, G., Nelis,

O., Bartunek, J., Vanderheyden, M., Wyffels, E., Barbato, E., Heyndrickx, G.R., Wijns, W., De Bruyne, B. (2009). Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided treatment in patients with angiographically equivocal left main coronary artery stenosis. *Circulation*, 120(15), pp. 1505-1512.

⁹¹ Pijls, N.H., van Schaardenburgh, P., Manoharan, G., Boersma, E., Bech, J., van't Veer, M., Bär, F., Hoorntje, J., Koolen, J., Wijns, W. (2007). Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 49(21), pp. 2105-2111.

⁹² Pijls, N.H., Fearon, W.F., Tonino, P.A., Siebert, U., Ikeno, F., Bornschein, B., van't Veer, M., Klauss, V., Manoharan, G., Engström, T. (2010). Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *Journal of the American College of Cardiology*, 56(3), pp. 177-184.

⁹³ De Bruyne, B., Pijls, N.H., Kalesan, B., Barbato, E., Tonino, P.A., Piroth, Z., Jagic, N., Möbius-Winkler, S., Rioufol, G., Witt, N. (2012). Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *New England Journal of Medicine*, 367(11), pp. 991-1001.

⁹⁴ Möllmann, H., Rudolph, T., Rieber, J., Eggebrecht, H., Richardt, G., Schmitz, T., Werner, N., Achenbach, S. (2016). Fraktionelle Flussreserve in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung. *Der Kardiologe*, 10(2), pp. 88-105.

⁹⁵ Adjedj, J., De Bruyne, B., Flore, V., Di Gioia, G., Ferrara, A., Pellicano, M., Toth, G.G., Bartunek, J., Vanderheyden, M., Heyndrickx, G.R., Wijns, W., Barbato, E. (2016). Significance of Intermediate Values of Fractional Flow Reserve in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation*, 133(5), pp. 502-508.

⁹⁶ Koo, B., Erglis, A., Doh, J., Daniels, D.V., Jegere, S., Kim, H., Dunning, A., DeFrance, T., Lansky, A., Leipsic, J. (2011). 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*, 58(19), pp. 1989-1997.

⁹⁷ Nakazato, R., Park, H.B., Berman, D.S., Gransar, H., Koo, B.K., Erglis, A., Lin, F.Y., Dunning, A.M., Budoff, M.J., Malpeso, J., Leipsic, J., Min, J.K. (2013). Noninvasive fractional flow reserve derived from computed tomography angiography for coronary lesions of intermediate stenosis severity: results from the DeFACTO study. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 6(6), pp. 881-889.

⁹⁸ Nørgaard, B.L., Leipsic, J., Gaur, S., Seneviratne, S., Ko, B.S., Ito, H., Jensen, J.M., Mauri, L., De Bruyne, B., Bezerra, H. (2014). Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: the NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps). *Journal of the American College of Cardiology*, 63(12), pp. 1145-1155.

- ⁹⁹ Curzen, N.P., Nolan, J., Zaman, A.G., Nørgaard, B.L., Rajani, R. (2016). Does the Routine Availability of CT-Derived FFR Influence Management of Patients With Stable Chest Pain Compared to CT Angiography Alone?: The FFRCT RIPCORD Study. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 9(10), pp. 1188-1194.
- ¹⁰⁰ Min, J.K., Taylor, C.A., Achenbach, S., Koo, B.K., Leipsic, J., Nørgaard, B.L., Pijls, N.J., De Bruyne, B. (2015). Noninvasive Fractional Flow Reserve Derived From Coronary CT Angiography: Clinical Data and Scientific Principles. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 8(10), pp. 1209-1222.
- ¹⁰¹ Coenen, A., Lubbers, M.M., Kurata, A., Kono, A., Dedic, A., Chelu, R.G., Dijkshoorn, M.L., Gijzen, F.J., Ouhlous, M., van Geuns, R.M. (2014). Fractional flow reserve computed from noninvasive CT angiography data: diagnostic performance of an on-site clinician-operated computational fluid dynamics algorithm. *Radiology*, 274(3), pp. 674-683.
- ¹⁰² Panchal, H.B., Bhatheja, S., Veeranki, S.P., Barry, N., Paul, T., Lavine, S. (2015). Diagnostic value of a non-invasive computed tomography angiography for assessing hemodynamic significance of native coronary artery lesions using fractional flow reserve: a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 65(10S).
- ¹⁰³ Ding, A., Qiu, G., Lin, W., Hu, L., Lu, G., Long, X., Hong, X., Chen, Y., Luo, X., Tang, Q. (2016). Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in ischemia-causing coronary stenosis: a meta-analysis. *Japanese Journal of Radiology*, 34(12), pp. 795-808.
- ¹⁰⁴ Gaemperli, O., Delgado, V., Habib, G., Kaufmann, P.A., Bax, J.J. (2016). The year in cardiology 2015: imaging. *European Heart Journal*, 37(8), pp. 667-675.
- ¹⁰⁵ Douglas, P.S., Pontone, G., Hlatky, M.A., Patel, M.R., Norgaard, B.L., Byrne, R.A., Curzen, N., Purcell, I., Gutberlet, M., Rioufol, G. (2015). Clinical outcomes of fractional flow reserve by computed tomographic angiography-guided diagnostic strategies vs. usual care in patients with suspected coronary artery disease: the prospective longitudinal trial of FFRct: outcome and resource impacts study. *European Heart Journal*, 36(47), pp. 3359-3367.
- ¹⁰⁶ Douglas, P.S., De Bruyne, B., Pontone, G., Patel, M.R., Norgaard, B.L., Byrne, R.A., Curzen, N., Purcell, I., Gutberlet, M., Rioufol, G. (2016). 1-Year outcomes of FFRct-guided care in patients with suspected coronary disease: the PLATFORM study. *Journal of the American College of Cardiology*, 68(5), pp. 435-445.
- ¹⁰⁷ Nørgaard, B.L., Leipsic, J., Koo, B., Zarins, C.K., Jensen, J.M., Sand, N.P., Taylor, C.A. (2016). Coronary Computed Tomography Angiography Derived Fractional Flow Reserve and Plaque Stress. *Current Cardiovascular Imaging Reports*, 9(1), pp. 1-12.
- ¹⁰⁸ Cook, C., Ahmad, Y., Petraco, R., Nijjer, S., Al-lammee, R., Francis, D., Sen, S., Davies, J. (2016). Systematic review of non-invasive CT-derived FFR studies: can we use it to numerically predict invasive FFR and plan our intervention virtually?. *EuroIntervention, Abstracts EuroPCR*. [online] Verfügbar auf: http://www.pcronline.com/eurointervention/AbstractsEuroPCR2016_issue/abstracts-europcr-2016/Euro16A-OP0392/systematic-review-of-non-invasive-ct-derived-ffr-studies-

can-we-use-it-to-numerically-predict-invasive-ffr-and-plan-our-intervention-virtually.html [Zugriff am 08. Nov. 2016]

¹⁰⁹ Kim, K., Doh, J., Koo, B., Min, J.K., Erglis, A., Yang, H., Park, K., Lee, H., Kang, H., Kim, Y. (2014). A novel noninvasive technology for treatment planning using virtual coronary stenting and computed tomography-derived computed fractional flow reserve. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 7(1), pp. 72-78.

¹¹⁰ Danad, I., Szymonifka, J., Twisk, J.W., Norgaard, B.L., Zarins, C.K., Knaapen, P., Min, J.K. (2016). Diagnostic performance of cardiac imaging methods to diagnose ischaemia-causing coronary artery disease when directly compared with fractional flow reserve as a reference standard: a meta-analysis. *European eart Journal*, ehw095; DOI: 10.1093/eurheartj/ehw095.

¹¹¹ Sarno, G., Decraemer, I., Vanhoenacker, P.K., De Bruyne, B., Hamilos, M., Cuisset, T., Wyffels, E., Bartunek, J., Heyndrickx, G.R., Wijns, W. (2009). On the inappropriateness of noninvasive multidetector computed tomography coronary angiography to trigger coronary revascularization: a comparison with invasive angiography. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 2(6), pp. 550-557.

¹¹² Budoff, M.J., Shinbane, J.S. (2016). *Cardiac CT Imaging: Diagnosis of Cardiovascular Disease*. 3. Auflage. London: Springer Verlag.

¹¹³ Healthcare.siemens.at (2016). *SOMATOM Force*. [online] Verfügbar auf: <https://www.healthcare.siemens.at/computed-tomography/dual-source-ct/somatom-force/technical-specifications> [Zugriff am 09. Nov. 2016].

¹¹⁴ Kern, R., Loidl, W. (2015). *CT-Standarduntersuchungsprotokoll - Diagnostikzentrum Graz*. Graz: Diagnostikzentrum Graz.

¹¹⁵ Kern, R., Loidl, W. (2015). *AAW CT-Untersuchung- Diagnostikzentrum Graz*. Graz: Diagnostikzentrum Graz.

¹¹⁶ Healthcare.siemens.at. (2016). *Syngo.CT Coronary Analysis*. [online] Verfügbar auf: <https://www.healthcare.siemens.at/computed-tomography/options-upgrades/clinical-applications/syngo-ct-coronary-analysis/features> [Zugriff am 09. Nov. 2016]

¹¹⁷ Kuon, E., Schmitt, M., Dorn, C., Pfahlberg, A., Gefeller, O., Dahm, J. (2003). Predialing the number of cinegraphic frames enables an effective patient dose due to coronary angiography of 0.8 mSv. *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*, 175(12), pp. 1706-1710.

¹¹⁸ Einstein, A.J., Moser, K.W., Thompson, R.C., Cerqueira, M.D., Henzlova, M.J. (2007). Radiation dose to patients from cardiac diagnostic imaging. *Circulation*, 116(11), pp. 1290-1305.

¹¹⁹ United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation UNSCEAR. (2000). SOURCES AND EFFECTS OF IONIZING RADIATION: UNSCEAR 2008 Report to the General Assembly with Scientific Annexes [online] New York: United Nations. p. 53. Verfügbar auf: http://www.unscear.org/docs/reports/2008/09-86753_Report_2008_Annex_A.pdf [Zugriff am 09. Nov. 2016].

- ¹²⁰ Kim, S. M., Kim, D. K., Kim, D. I., Kim, D. S., Joo, S. J., Lee, J. W. (2006). Novel diagnostic catheter specifically designed for both coronary arteries via the right transradial approach. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, 22(3-4), pp. 295-303.
- ¹²¹ Pharmazie.com. (2016). *Fachinformation Xenetix 350 (350 mg Jod/ml)-Parenterale Röntgenkontrastmittellösung*. [online] Verfügbar auf: <http://www.pharmazie.com/graphic/A/82/1-21882.pdf> [Zugriff am 10. Nov. 2016]
- ¹²² Hwang, J.R., D'Alfonso, S., Kostuk, W.J., Diamantouros, P., Teefy, P., Jablonsky, G., Lavi, S. (2013). Contrast volume use in manual vs automated contrast injection systems for diagnostic coronary angiography and percutaneous coronary interventions. *Canadian Journal of Cardiology*, 29(3), pp. 372-376.
- ¹²³ Sianos, G., Morel, M.A., Kappetein, A.P., Morice, M.C., Colombo, A., Dawkins, K., van den Brand, M., Van Dyck, N., Russell, M.E., Mohr, F.W., Serruys, P.W. (2005). The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*, 1(2), pp. 219-227.
- ¹²⁴ Garrone, P., Biond-Zoccai, G., Salvetti, I., Sina, N., Sheiban, I., Stella, P.R., Agostoni, P. (2009). Quantitative coronary angiography in the current era: principles and applications. *Journal of Interventional Cardiology*, 22(6), pp. 527-536.
- ¹²⁵ Kolli, K.K., Arif, I., Peelukhana, S.V., Succop, P., Back, L.H., Helmy, T.A., Leesar, M.A., Effat, M.A., Banerjee, R.K. (2014). Diagnostic performance of pressure drop coefficient in relation to fractional flow reserve and coronary flow reserve. *Journal of Invasive Cardiology*, 26(5), pp. 188-195.
- ¹²⁶ Pijls, N.H., Sels, J.E. (2012). Functional measurement of coronary stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 59(12), pp. 1045-1057.
- ¹²⁷ Gould, K.L., Lipscomb, K., Hamilton, G.W. (1974). Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis: instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *The American Journal of Cardiology*, 33(1), pp. 87-94.
- ¹²⁸ Renker, M., Schoepf, U., Becher, T., Krampulz, N., Kim, W., Rolf, A., Möllmann, H., Hamm, C., Henzler, T., Borggrefe, M. (2016). Computertomographie bei Patienten mit stabiler Angina Pectoris. *Herz*, doi:10.1007/s00059-016-4433-5.
- ¹²⁹ Taylor, C.A., Fonte, T.A., Min, J.K. (2013). Computational fluid dynamics applied to cardiac computed tomography for noninvasive quantification of fractional flow reserve: scientific basis. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(22), pp. 2233-2241.
- ¹³⁰ Siemens (2015). *SIEMENS cFFR. Prototype Quick-Guide, 29.07.2015. 1.Version* [pdf] Siemens Healthcare [Zugriff am 10. Nov. 2016].
- ¹³¹ World Health Organization. (2000). *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. Genf: World Health Organization, p. 9.

- ¹³² Stramba-Badiale, M. (2010). Women and research on cardiovascular diseases in Europe: a report from the European Heart Health Strategy (EuroHeart) project. *European Heart Journal*, DOI: 10.1093/eurheartj/ehq094.
- ¹³³ Mahmoodzadeh, S., Moazenzadeh, M., Rashidinejad, H., Sheikhvatan, M. (2011). Diagnostic performance of electrocardiography in the assessment of significant coronary artery disease and its anatomical size in comparison with coronary angiography. *Journal of Research in Medical Sciences : The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 16(6), pp. 750-755.
- ¹³⁴ Pugliese, F., Cademartiri, F., van Mieghem, C., Meijboom, W.B., Malagutti, P., Mollet, N.R., Martinoli, C., de Feyter, P.J., Krestin, G.P. (2006). Multidetector CT for Visualization of Coronary Stents 1. *Radiographics*, 26(3), pp. 887-904.
- ¹³⁵ Mörl, H., Haders, P., von Fallois, J. (1998). *Koronare Herzkrankheit: Diagnostik und Therapie in der Praxis*. Berlin: Walter de Gruyter, p. 1.
- ¹³⁶ Packard, R.R.S., Karlsberg, R.P. (2016). Integrating FFRCT Into Routine Clinical Practice: A Solid PLATFORM or Slippery Slope?. *Journal of the American College of Cardiology*, 68(5), pp. 446-449.
- ¹³⁷ Hansson, G. (2005). Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*, 352(16), pp. 1685-1695.
- ¹³⁸ Pijls, N.H. (2013). Fractional flow reserve to guide coronary revascularization. *Circulation Journal*, 77(3), pp. 561-569.
- ¹³⁹ Kandzari, D.E., Tchong, J.E., Gersh, B.J., Cox, D.A., Stuckey, T., Turco, M., Mehran, R., Garcia, E., Zimetbaum, P., McGlaughlin, M.G. (2006). Relationship between infarct artery location, epicardial flow, and myocardial perfusion after primary percutaneous revascularization in acute myocardial infarction. *American Heart Journal*, 151(6), pp. 1288-1295.
- ¹⁴⁰ Hoffmann, U., Ferencik, M., Cury, R.C., Pena, A.J. (2006). Coronary CT angiography. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 47(5), pp. 797-806.
- ¹⁴¹ Hamon, M., Fau, G., Née, G., Ehtisham, J., Morello, R., Hamon, M. (2010). Meta-analysis of the diagnostic performance of stress perfusion cardiovascular magnetic resonance for detection of coronary artery disease. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 12(29), pp. 1-10. doi: 10.1186/1532-429X-12-29.
- ¹⁴² Schwitter, J., Wacker, C., Wilke, N., Al-Saadi, N., Hoebel, N., Simor, T., MR-IMPACT Investigators. (2013). MR-IMPACT II: Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary artery disease Trial: perfusion-cardiac magnetic resonance vs. single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease: a comparative multicentre, multivendor trial. *European Heart Journal*, 34(10), pp.775-781.