

**Diplomarbeit**

**Die Bedeutung der Stenosenmorphologie für die funktionelle Wirksamkeit von Koronarstenosen**

**Eine Analyse der Beurteilungsqualität in der CT-Angiographie im Vergleich mit der invasiven Koronarangiographie mit Druckdrahtmessung**

eingereicht von

**Nikolaus Poier**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Department für Kardiologie und Intensivmedizin des LKH Graz West**

unter der Anleitung von

**Priv. Doz. Dr. med. univ. Herwig Schuchlenz**

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

Graz, 27.10.2014

### *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 27.10.2014*

*Nikolaus Poier*

Hinweis: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Diplomarbeit auf die gleichzeitige Verwendung weiblicher und männlicher Sprachformen verzichtet. Im Folgenden wird, beide Geschlechter gleichermaßen umfassend, das generische Maskulinum verwendet.

# Danksagungen

Diese Arbeit wäre ohne meine beiden Betreuer Priv. Doz. Dr. Herwig Schuchlenz und Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr. techn. Andrea Berghold nicht möglich gewesen. In unvergleichlicher Art und Weise verstanden es beide mein Interesse an der wissenschaftlichen Arbeit zu wecken, geduldig all meine Fragen zu beantworten und ihre Begeisterung in der Sache an mich weiterzugeben. Ich bedanke mich für zahlreiche Gespräche, die mich neuen Mut schöpfen ließen und die viele Zeit, die sie sich genommen haben um mich und meine Arbeit voranzubringen.

Da der Abschluss dieser Arbeit zugleich auch das Ende meines Studiums bedeutet, möchte ich mich an dieser Stelle bei all meinen Freunden und Kollegen bedanken, die es zu einer unvergesslichen Zeit gemacht haben. Mein spezieller Dank gilt den Menschen, die mir auch in schweren Zeiten den nötigen Rückhalt gegeben haben, meinen Brüdern Hannes und Georg, meiner Freundin Lissi und ganz besonders meinen Eltern. Sie haben mir das Studium ermöglicht und mich in meiner persönlichen und akademischen Entwicklung immer unterstützt.

Zuletzt bedanke mich für die Zeit und die Aufmerksamkeit, die Sie, lieber Leser, meiner Arbeit schenken.

# Kurzfassung

**Zielsetzung:** Ziel dieser Arbeit war die Identifikation morphologischer Faktoren, die die hämodynamische Wirksamkeit von Koronarstenosen beeinflussen. Des Weiteren sollte untersucht werden, ob es Patientenmerkmale gibt, die mit der funktionellen Wirksamkeit von koronaren Gefäßverengungen korrelieren.

**Hintergrund:** Die computertomographische Koronarangiographie stellt eine exzellente Methode für den Ausschluss einer obstruktiven KHK dar und wird daher häufig zur Evaluierung der Notwendigkeit invasiver Maßnahmen herangezogen. Trotzdem hat ein hoher Prozentsatz der folgenden Herzkatheteruntersuchungen keine therapeutische Konsequenz für die Patienten.

**Methoden:** Es wurde eine retrospektive Datenanalyse von 89 Patienten, die zwischen März 2011 und Dezember 2013 einer DS-CTCA und in Folge einer Herzkatheteruntersuchung mit FFR-Messung unterzogen wurden, durchgeführt. Entsprechend der FFR-Beurteilung je einer Stenose, die zur Auswertung kam, wurden zwei Gruppen gebildet, die in Bezug auf Patientenmerkmale und Stenosenvariablen verglichen wurden. Als Grenzwert diente ein FFR-Wert von 0,80.

**Ergebnisse:** Bei 43,8% der untersuchten Patienten wurde in der Herzkatheteruntersuchung eine obstruktive KHK ausgeschlossen. Die Analyse der CTCA und der ICA im Vergleich mit der funktionellen Beurteilung zeigte, dass 37,3% bzw. 32,8% der in der CTCA bzw. ICA als mittelgradig beurteilten Stenosen FFR positiv waren, 17,6% der nach ICA hochgradigen Stenosen war FFR negativ.

Der Anteil FFR positiver Stenosen war bei Frauen signifikant geringer als bei Männern (19,2% vs. 49,2%;  $p=0,010$ ). Zudem waren Patienten mit obstruktiver Stenose signifikant jünger ( $61,8 \pm 9,9$  vs.  $66,3 \pm 8,5$ ;  $p=0,026$ ). In Hinblick auf Stenosenvariablen zeigten sich

hämodynamisch wirksame Einengungen signifikant länger ( $p=0,010$ ) und waren signifikant öfter verkalkt ( $p=0,009$ ).

**Schlussfolgerungen:** Nach wie vor gibt es großes Potenzial für die Reduktion diagnostischer Eingriffe und der damit einhergehenden Komplikationen. Die Implementierung der Stenosenlänge und des Kalzifizierungsgrades in die CTCA-Beurteilung könnte helfen die diagnostische Genauigkeit dieser Methode zu steigern.

Das Geschlecht sollte in der Forschung zur KHK-Diagnostik zukünftig eine größere Rolle spielen.

# Abstract

**Objectives:** The purpose of this study was to identify morphological variables of stenosis, which affect the functional significance of coronary stenoses, besides the narrowing of the vascular lumen. Furthermore we sought to investigate the correlation of patient-characteristics and functional assessment.

**Background:** Computed tomography coronary angiography provides excellent diagnostic accuracy in the exclusion of significant coronary stenoses and therefore is frequently used to triage patients for medical therapy versus invasive evaluation and potential revascularization. However, obstructive CAD tends to be excluded in the invasive evaluation.

**Methods:** We retrospectively investigated 89 patients who underwent dual-source CTCA and FFR measurement of intermediate or high-grade stenoses. We formed two groups; the members of one group exhibited a functionally significant stenosis under investigation while the members of the other group had non-obstructive stenosis. A hemodynamically significant stenosis was defined to have a  $FFR \leq 0.80$ . These two groups were compared with respect to variables concerning the patient and others concerning the stenosis.

**Results:** In 43.8% of all patients, obstructive CAD was excluded in ICA and FFR-measurement. Analyses indicated that 37.3% and 32.8% of the intermediate stenoses in CTCA and ICA, respectively, were significant in FFR measurements, 17.6% of high-grade stenoses in ICA were not.

The fraction of obstructive stenosis under investigation in women was significantly less than in men (19.2% vs. 49.2%, respectively;  $p=0.010$ ). Furthermore the patients with functionally significant narrowings were significantly younger ( $61.8 \pm 9.9$  vs.  $66.3 \pm 8.5$ ;

$p=0.026$ ). Regarding stenosis-variables, obstructive stenoses showed to be significantly longer ( $p=0,010$ ) and were significantly more likely to be calcified ( $p=0.009$ ).

**Conclusion:** There is still great potential to reduce invasive assessment and consecutive complications in the diagnosis of coronary artery disease, especially in women. Implementation of stenosis length and plaque morphology in CTCA assessment could help to increase the diagnostic accuracy of this approach. Sex should be considered as a main target in future studies on CAD-diagnosis.

# Inhalt

<b>1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Grundlagen.....</b>	<b>3</b>
2.1	Anatomie und Physiologie.....	3
2.1.1	Die Koronararterien.....	4
2.1.2	Sauerstoffversorgung des Herzmuskels .....	5
2.2	Die koronare Herzkrankheit .....	5
2.2.1	Pathophysiologie der Atherosklerose.....	6
2.2.2	Vorgehensweise bei Verdacht auf KHK .....	7
2.2.3	Klinik.....	8
2.2.4	Risikofaktoren der Atherosklerose.....	9
2.2.5	Klinische Risikostratifizierung.....	12
2.2.6	Diagnostische Untersuchungen .....	14
2.3	Akutes Koronarsyndrom (ACS).....	18
<b>3</b>	<b>Computertomographische Koronarangiographie.....</b>	<b>20</b>
3.1	Dual-Source-CT.....	21
3.2	Diagnostische Genauigkeit der CTCA .....	21
3.3	Limitationen.....	22
<b>4</b>	<b>Herzkatheteruntersuchung .....</b>	<b>23</b>
4.1	Invasive Koronarangiographie (ICA).....	23
4.2	Druckdrahtmethode .....	24
4.2.1	Messergebnisse.....	25
4.2.2	Bedeutung der FFR-Messung.....	25
4.3	Komplikationen .....	26

4.3.1	Komplikationen in Österreich .....	26
<b>5</b>	<b>Hypothesen und Zielsetzung .....</b>	<b>28</b>
<b>6</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>30</b>
6.1	Studiendesign.....	30
6.2	Auswahl des Patientenkollektivs .....	30
6.2.1	Einschlusskriterien .....	31
6.2.2	Ausschlusskriterien.....	32
6.3	Computertomographische Koronarangiographie.....	33
6.3.1	Untersuchungsablauf .....	33
6.3.2	Befundung .....	33
6.4	Invasive Koronarangiographie mit FFR-Messung .....	34
6.4.1	Vorbereitung.....	34
6.4.2	Untersuchungsgang .....	35
6.4.3	Druckdrahtmethode und PCI.....	36
6.5	Datenerhebung.....	37
6.6	Statistische Analyse .....	38
<b>7</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>40</b>
7.1	Zusammenfassung der erhobenen Merkmale .....	40
7.1.1	Patientenmerkmale .....	40
7.1.2	Stenosenmerkmale.....	44
7.2	Auswertung nach FFR-Beurteilung.....	45
7.2.1	Patientenbezogene Merkmale.....	46
7.2.2	Stenosebezogene Merkmale .....	50
7.3	Vergleich von CTCA und ICA .....	52
7.4	Unterschiede nach Geschlecht.....	53
<b>8</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>54</b>
8.1	Patientenbezogene Merkmale .....	55
8.1.1	Geschlecht .....	55
8.1.2	Alter.....	56
8.2	Stenosebezogene Merkmale .....	56
8.2.1	Stenosegrad in CTCA und ICA .....	56
8.2.2	Länge der Stenose.....	57
8.2.3	Kalzifizierungsgrad .....	57

8.3	Limitationen.....	58
8.4	Conclusio.....	58
<b>9</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>60</b>

# Abkürzungen

A.	Arteria
AP	Angina Pectoris
BMI	Body Mass Index
BP	Blood Pressure
CABG	Coronary Artery Bypass Graft
CAD	Coronary Artery Disease
CFR	Koronarflussreserve
cMR	Herz-Magnetresonanztomographie, Cardiac-MR
CT	Computertomographie
CTCA	Computertomographische Koronarangiographie
DS	Dual Source
DZG	Diagnostikzentrum Graz
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
FFR	Fractional Flow Reserve
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HbA <sub>1c</sub>	Glykosyliertes Hämoglobin, Blutzuckerlangzeitwert
HDL	High-density Lipoprotein
HU	Hounsfield Units
HZV	Herzzeitvolumen
ICA	Invasive Koronarangiographie
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAD	Left anterior descending artery

LCA	Left coronary artery
LCX	Left circumflex artery
LDL	Low Density Lipoprotein
LM	Left Main
MACCE	Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Event
MDCT	Multidetector CT
MI	Myokardinfarkt
MR	Magnetresonanztomographie
MSCT	Multislice CT
NO	Stickstoffmonoxid
NPV	Negativer Prädiktiver Wert
NSTEMI	Non-ST-elevation myocardial infarction
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Percutaneous Coronary Intervention
PET	Positron Emission Tomography
PPV	Positiver Prädiktiver Wert
PTP	Vortestwahrscheinlichkeit, pre-test probability
R.	Ramus
RCA	Right coronary artery
RD	Ramus diagonalis
RM	Ramus marginalis
RMD	Ramus marginalis dexter
RMS	Ramus marginalis sinister
Rr.	Rami
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
STEMI	ST-elevation Myocardial Infarction

# Abbildungen

Abbildung 2.1 <sup>1</sup> Abgänge der Koronararterien im Sinus aortae.....	4
Abbildung 2.2 <sup>1</sup> Verlauf der Koronararterien.....	5
Abbildung 2.3 <sup>11</sup> Klassifikation atherosklerotischer Veränderungen nach der American Heart Association (AHA).....	7
Abbildung 4.1 <sup>55</sup> Vereinfachte Darstellung des Verhältnisses von Blutfluss, Gefäßwiderstand und Blutdruck unter der Annahme maximaler Hyperämie. Modifiziert nach de Bruyne et al. <sup>56</sup> .....	24
Abbildung 6.1 Stenosenauswahl.....	32
Abbildung 6.2 Diagnoseoberfläche von syngo.via zur Befundung der CTCA. Im Bild sieht der Befunder drei orthogonal zueinander stehende Schnittbilder. Im Fokus der Betrachtung liegt hier eine Plaque der LCA. ....	34
Abbildung 6.3 Diagnoseoberfläche von Xcelera zur Nachbetrachtung der ICA. Im Bild der kontrastierte linke Gefäßbaum in einer Standaufnahme.....	36
Abbildung 6.4 FFR-Messung. Für die hochgradige Stenose links im Bild ergibt sich eine FFR von 0,86. Zur Darstellung kommen die Druckkurven proximal (rot) und distal der Stenose (grün) sowie die daraus resultierende FFR (gelb). Diese Stenose bedarf keiner Intervention.....	37
Abbildung 7.1 Anzahl der in CTCA und ICA erkannten Stenosen.....	43
Abbildung 7.2 Therapeutische Konsequenz nach ICA .....	43
Abbildung 7.3 Anzahl der Stents.....	44
Abbildung 7.4 Stenosegrad in CTCA und ICA.....	45
Abbildung 7.5 FFR-Beurteilung nach Geschlecht .....	46
Abbildung 7.6 FFR-Beurteilung nach Kalk .....	51



# Tabellen

Tabelle 2.1 <sup>12</sup> Klinische Vortestwahrscheinlichkeit für Patienten mit Thoraxschmerzen nach ESC.....	8
Tabelle 2.2 <sup>2</sup> Definition und Klassifikation der arteriellen Hypertonie.....	10
Tabelle 2.3 <sup>2</sup> SCORE: 10-Jahres-Risiko letaler KHK; A) Niedrigrisikoländer B) Hochrisikoländer; basierend auf den Risikofaktoren: Alter, Geschlecht, Raucherstatus, systolischer Blutdruck und Gesamtcholesterin.....	13
Tabelle 2.4 <sup>2</sup> Relatives Risiko der 10 Jahres-Sterblichkeit.....	14
Tabelle 7.1 Demographische Daten .....	41
Tabelle 7.2 Aufnahmestatus, Untersuchungen und Therapie.....	42
Tabelle 7.3 Patientenbezogene Variablen I .....	47
Tabelle 7.4 Patientenbezogene Variablen II.....	49
Tabelle 7.5 Stenosebezogene Variablen.....	52
Tabelle 7.6 Anzahl der erkannten Stenosen .....	52
Tabelle 7.7 Anatomische Beurteilung des Stenosegrades .....	53

# 1 Einleitung

Die Koronare Herzkrankheit stellt in Europa und in Industriestaaten weltweit die führende Ursache für Morbidität und Mortalität dar.<sup>2</sup> Der Stellenwert den Herzkreislaufkrankungen hierzulande haben, lässt sich anhand einiger Zahlen festmachen: Im Jahr 2013 entfiel in Österreich mit 39.101 Todesfällen ein Anteil von 42,9% an der Gesamtmortalität auf Herzkreislaufkrankungen. Davon konnten 24.336 (30,6%) einer rein kardialen Ursache zugeordnet werden und 4.876 Menschen (6,1%) verstarben alleine auf Grund eines akuten Myokardinfarktes.<sup>3</sup>

Da die koronare Herzkrankheit (KHK) einen chronisch fortschreitenden Prozess beschreibt, der sich über Jahrzehnte hinweg latent entwickelt, bieten sich Möglichkeiten zur Früherkennung und für Präventivmaßnahmen.<sup>2;4</sup> Kommt es in Folge trotz aller Bemühungen zu einer symptomatischen Manifestation, muss das Ausmaß der Erkrankung bewertet werden um eine adäquate Therapieentscheidung treffen zu können.

Die Herzkatheteruntersuchung hat sich hier als invasive Methode zur morphologischen Beurteilung der Herzkranzgefäße etabliert und bildet mit der Möglichkeit der Druckdrahtmethode zur Feststellung der funktionellen Wirksamkeit von Gefäßeinengungen bis heute den „Golden Standard“ in der Diagnostik der KHK. Da es sich hierbei jedoch um einen Eingriff in das arterielle Gefäßsystem handelt, der komplikationsbehaftet ist, liegt das Bestreben der modernen Medizin darin, den rein diagnostischen Einsatz der invasiven Koronarangiographie weitestgehend durch die Anwendung nicht-invasiver Bildgebungsverfahren zu ersetzen.

Eine Methode, die in der letzten Dekade durch rasante technische Entwicklung in diesem Bereich zusehends an Bedeutung gewonnen hat, ist die computertomographische Koronarangiographie. Diese erweist sich als sehr zuverlässig im Ausschluss relevanter Wandveränderungen der Herzkranzgefäße und trägt so maßgebend zur Reduktion diagnostischer Eingriffe bei.

Die Erfahrung und zahlreiche Studien zeigen jedoch, dass nach wie vor ein großer Anteil der Herzkatheteruntersuchungen nach Durchführung einer bildgebenden Untersuchung nicht mit einer erwarteten Intervention, sondern mit dem Ausschluss einer funktionell wirksamen Herzkranzgefäßerkrankung endet. Dies liegt mitunter daran, dass bildgebende Verfahren in der morphologischen Beurteilung von Stenosen der Koronarien zur Überschätzung neigen.

Die vorliegende Studie, die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt wurde, soll Faktoren identifizieren, die zur Überschätzung von Koronarstenosen in der morphologischen Beurteilung beitragen.

# 2 Grundlagen

## Inhalt

---

<b>2.1 Anatomie und Physiologie .....</b>	<b>3</b>
<b>2.2 Die koronare Herzkrankheit .....</b>	<b>5</b>
<b>2.3 Akutes Koronarsyndrom .....</b>	<b>18</b>

---

Im Folgenden sollen einige Grundbegriffe eingeführt werden sowie grundlegende Gegebenheiten zur Darstellung kommen, die für das Verständnis der Thematik notwendig sind.

### ***2.1 Anatomie und Physiologie***

Das Herz ist ein muskuläres Hohlorgan, welches durch ständig wiederkehrende Muskelkontraktionen Blut in Körper und Lungen pumpt. Diese permanente Arbeit bedingt einen hohen Sauerstoffbedarf, der durch eine adäquate Durchblutung der Herzkranzgefäße (Koronararterien) abgedeckt werden kann. Das Herz kann in vier Binnenräume gegliedert werden.<sup>5</sup> Der rechte Vorhof (Atrium) nimmt sauerstoffarmes Blut aus dem Körperkreislauf auf und pumpt dieses weiter in die rechte Herzkammer (Ventrikel). Von hier aus wird das Blut zur Sauerstoffanreicherung in den kleinen Lungenkreislauf ausgetrieben. Aus der Lunge gelangt das oxigenierte Blut in das linke Atrium um in Folge vom kräftigen linken Ventrikel wieder im Körper verteilt zu werden.<sup>6</sup>

## 2.1.1 Die Koronararterien

Das Herz wird über die beiden Koronararterien mit Blut versorgt. Diese gelten funktionell als Endarterien, da ausgebildete Anastomosen für die wechselseitige Durchblutung der Versorgungsgebiete nicht ausreichen.

Die Arteria coronaria dextra (engl. right coronary artery, RCA) entspringt dem Sinus aortae dexter und läuft im Sulcus coronarius rechts um das Herz zu dessen Hinterwand. Im Verlauf gibt sie den Ramus nodi sinuatrialis, die Rr. atriales dexter, den R. coni arteriosi, den R. nodi atrioventricularis, den R. marginalis dexter (RMD), den R. interventricularis posterior (RIVP), den R. atrioventricularis dexter, die Rr. interventriculares septales und zuletzt den R. posterolateralis dexter (RPLD, engl. PLA) ab. Die

rechte Koronararterie versorgt das rechte Atrium, den rechten Ventrikel, den Sinusknoten, den AV-Knoten sowie Teile des hinteren linken Ventrikels und des Septum interventriculare.

Die A. coronaria sinistra (engl. left coronary artery, LCA) entspringt mit ihrem Hauptstamm (engl. Left Main, LM) aus dem linken Aortensinus und teilt sich schon nach einer kurzen Strecke in einen R. interventricularis anterior (engl. left anterior descending artery, LAD) und einen R. circumflexus (engl. left circumflex artery, LCX). Die LAD verläuft im Sulcus interventricularis in Richtung Apex und gibt die Rr. diagonales I und II (RD, auch Rr. laterales proximalis et distalis) sowie die Rr. interventriculares septales ab. Sie versorgt den linken Ventrikel, das Septum interventriculare sowie Teile der Vorderwand des rechten Ventrikels.

Die LXC ihrerseits folgt dem Sulcus coronarius auf der linken Seite und gibt hier die Rr. atriales sinister, den R. coni arteriosus, den R. marginalis sinister (RMS), den R. atrioventricularis sinister und den R. posterolateralis sinister (RPLS oder engl. PLA) ab. Sie führt Blut für das linke Atrium und die Seitenwand sowie Teile der Hinterwand des linken Ventrikels.<sup>1;5</sup>

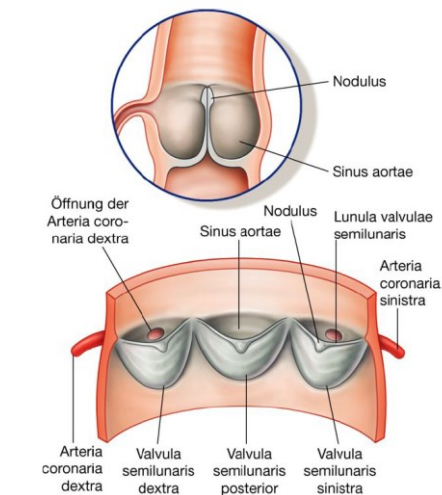


Abbildung 2.1<sup>1</sup> Abgänge der Koronararterien im Sinus aortae

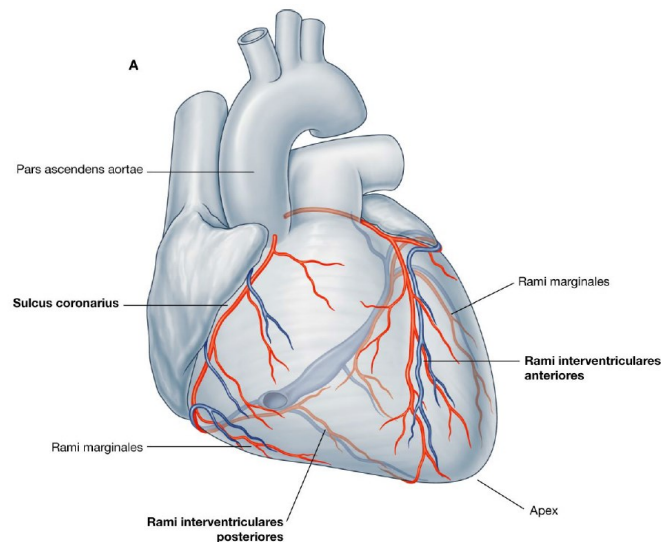


Abbildung 2.2<sup>1</sup> Verlauf der Koronararterien

## 2.1.2 Sauerstoffversorgung des Herzmuskels

Die Bereitstellung von Sauerstoff für den Herzmuskel ist schon unter physiologischen Bedingungen in mehrerlei Hinsicht eingeschränkt: Die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz am Herzen ist bereits in Ruhe sehr hoch, weswegen ein gesteigerter O<sub>2</sub>-Bedarf bei Belastung nur durch Erhöhung des Koronarflusses gedeckt werden kann.<sup>6</sup>

Gleichzeitig kann der Herzmuskel aber nur während der Diastole, oder genauer in der Füllungsphase des Herzzyklus, mit sauerstoffreichem Blut versorgt werden. Grund hierfür ist die Kompression der Koronargefäße und im Besonderen der intramuskulären Kapillaren während der Herzmuskelkontraktion. Der Blutfluss ist in dieser Phase eingeschränkt und kommt in Teilen der myokardialen Versorgungsbahn völlig zum Erliegen. Die treibende Kraft für die Koronardurchblutung ist daher der Aortendruck. In der Wand der Aorta finden sich elastische Fasern, die in der Systole unter dem Druckanstieg in dieser Phase gedehnt werden und in der Diastole für den koronaren Blutfluss sorgen.

Eine weitere Einschränkung ergibt sich aus der Tatsache, dass gesteigerter Sauerstoffbedarf am Herzen in der Regel mit einem Anstieg der Herzfrequenz einhergeht. Dies führt wiederum zu einer Verkürzung der Diastolendauer und limitiert so den Blutfluss.<sup>6</sup>

## 2.2 Die koronare Herzkrankheit

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist das Erscheinungsbild einer Atherosklerose in den Herzkranzgefäßen. Aufgrund von Stenosen der Koronararterien und der folgenden

Einschränkung des Blutflusses kommt es im Bereich des Herzmuskels zur Sauerstoffunterversorgung.<sup>7</sup> Die wichtigsten Manifestationsformen der KHK sind die Angina pectoris, die Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und der akute Myokardinfarkt bis hin zum Herzstillstand.<sup>8</sup>

### **2.2.1 Pathophysiologie der Atherosklerose**

Die Atherosklerose ist ein herdförmiger Prozess, der sich hauptsächlich in der Intima, also der direkt unter dem Endothel gelegenen Schicht der Gefäßwand, abspielt.<sup>8</sup>

Stary et al.<sup>9</sup> haben nach histologischer und zeitlicher Maßgabe folgende Typen atherosklerotischer Läsionen unterschieden:

Am Beginn der Entwicklung stehen, der Response-to-Injury-Hypothese von Ross et.al.<sup>10</sup> folgend, Endothelschädigungen, die als Typ I Läsion beschrieben werden. Diese können durch verschiedene Risikofaktoren ausgelöst oder in ihrer weiteren Progression beschleunigt werden. Auch Verwirbelungen in der Blutstrombahn etwa im Bereich von Gefäßgabelungen kommen als Ursache in Frage.

Durch Dysfunktionen am Endothel kommt es in einem weiteren Schritt zur Bildung von Chemokinen, Zytokinen und Adhäsionsmolekülen, die zum Anhaften und Einwandern von Monozyten und Lymphozyten in die Gefäßwand führen. Durch Zytokinstimulation differenzieren sich Monozyten zu Makrophagen und werden in weiterer Folge durch übermäßige Aufnahme von Lipoproteinen zu Schaumzellen.<sup>11</sup> Aufgrund dieser Schaumzellbildung in Verbindung mit der erleichterten Passage von Lipiden durch das geschädigte Endothel entstehen gelbliche Fettstreifen, sogenannte fatty streaks, die als Typ II Läsionen bezeichnet werden.

Die weitere Progression dieser Prozesse führt zur Ausbildung der Typ III und IV Läsionen. Hierbei handelt es sich um extrazelluläre Fetttropfen (Präatherome), die später akkumulieren und Atherome bilden. Diese sind instabil und können aufplatzen.

Zellproliferation führt dann zur Ausbildung einer festen Deckplatte, es bildet sich das sogenannte Fibroatherom (Typ V Läsion). Kommt es in weiterer Folge zu Plauefissuren (Typ VI Läsionen), kann eine Thrombozytenanlagerung zum kompletten Verschluss des betroffenen Gefäßes führen. Mit dieser Beschreibung in Einklang zeigt Abbildung 2.3<sup>11</sup> die Klassifikation atherosklerotischer Veränderungen nach der American Heart Association und ihr Auftreten im zeitlichen Verlauf und deren klinisches Korrelat.

Stary et al.<sup>9</sup> beschreiben darüber hinaus Läsionen vom Typ VII und VIII, welche sich direkt aus dem Atherom bilden, im Gegensatz zu diesem aber mechanisch stabil sind.

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

Abbildung 2.3<sup>11</sup> Klassifikation atherosklerotischer Veränderungen nach der American Heart Association (AHA)

## 2.2.2 Vorgehensweise bei Verdacht auf KHK

Präsentiert sich ein Patient mit typischen Beschwerden oder besteht aus anderen Gründen der Verdacht auf eine KHK, wird ein Vorgehen in drei Schritten empfohlen. An erster Stelle steht die Einschätzung der Vortestwahrscheinlichkeit (pre-test probability, PTP), auf deren Basis als zweiter Schritt weitere Untersuchungen zur Diagnosesicherung vorgenommen werden. Steht die Diagnose fest, wird in einem letzten Schritt eine optimale medikamentöse Therapie etabliert und über die Notwendigkeit invasiver Maßnahmen entschieden.<sup>12</sup>

Die PTP ist einerseits von der Prävalenz der Krankheit in der Population und andererseits von Alter, Geschlecht und Ausmaß der Symptome abhängig.<sup>13</sup> Eine sehr hohe PTP, etwa auf Grund schwerwiegender klinischer Beschwerden, kann nach weiterer Risikostratifizierung eine frühe Entscheidung für invasive Maßnahmen rechtfertigen, während eine sehr niedrige PTP keine weiteren Untersuchungen nach sich ziehen sollte.<sup>12</sup> Da keine diagnostische Untersuchung 100%ige Sensitivität und Spezifität aufweisen kann, besteht hierin eine Möglichkeit, Fehlbehandlungen auf Basis falsch negativer oder falsch positiver Befunde zu verhindern. Für die Abschätzung der Vortestwahrscheinlichkeit stellt die European Society of Cardiology (ESC) eine Tabelle zur Verfügung. Weiße Rechtecke weisen eine PTP von unter 15%, blaue von 15-65%, hellrote von 65-85% und dunkelrote eine PTP von über 85% aus (siehe Tabelle 2.1).

Bei Patienten deren PTP zwischen 15 und 85% liegt, werden diagnostische Untersuchungen folgen um erstens die Diagnose zu bestätigen, um zweitens das Ausmaß feststellen zu können und letztendlich um eine Basis für die optimale Therapieentscheidung zu schaffen (siehe 2.2.6 Diagnostische Untersuchungen).

Welche Patienten von einer invasiven Untersuchung sowie einer Intervention profitieren können, entscheidet sich in Zusammenschau dieser Untersuchungsergebnisse und des Risikoprofils des individuellen Patienten.<sup>12</sup>

Age	Typical angina		Atypical angina		Non-anginal pain	
	Men	Women	Men	Women	Men	Women
30–39	59	28	29	10	18	5
40–49	69	37	38	14	25	8
50–59	77	47	49	20	34	12
60–69	84	58	59	28	44	17
70–79	89	68	69	37	54	24
>80	93	76	78	47	65	32

Tabelle 2.1<sup>12</sup> Klinische Vortestwahrscheinlichkeit für Patienten mit Thoraxschmerzen nach ESC

## 2.2.3 Klinik

Die Anamnese ist und bleibt ein wichtiger Bestandteil in der Diagnostik der KHK.<sup>12</sup> In vielen Fällen ist es möglich, alleine auf Basis der Anamnese eine sichere Diagnose zu stellen. Mittels weiterer Untersuchungen kann das Ausmaß der zugrunde liegenden Krankheit beurteilt und die Diagnose gesichert werden.<sup>14</sup>

Das Leitsymptom der Patienten mit KHK bildet die Angina pectoris (AP).<sup>8</sup> In der Anamneseeerhebung wird nach vier Eigenschaften der Beschwerden gefragt: 1) Lage, 2) Charakter, 3) Dauer und 4) Belastungsabhängigkeit.<sup>12</sup> Da die Symptome sehr unspezifisch sein können, sollte aber nicht explizit nach Schmerzen gefragt werden.

- 1) Typischerweise geben die Patienten Thoraxschmerzen an, die nahe am Sternum liegen. Diese können aber auch im gesamten Bereich zwischen Epigastrium und Kiefer vorkommen, sie können in die Arme ausstrahlen oder zwischen den Schulterblättern liegen.<sup>12</sup>
- 2) Häufig werden die Beschwerden als Druck, Enge oder Gewicht auf der Brust charakterisiert, manchmal als einschnürend, brennend oder stechend. Es kommt auch zu Schwindel, Übelkeit, Unruhe, Schwächegefühl oder Dyspnoe.<sup>12</sup>
- 3) Die Dauer der Beschwerden ist in der Regel kurz. Zumeist halten sie nicht länger als für zehn Minuten an,<sup>12</sup> und klingen in Ruhe oder nach Einnahme von Nitroglycerin schnell ab.<sup>7</sup>

- 4) Eine anamnestisch wichtige Eigenschaft ist die Belastungsabhängigkeit der Beschwerden.<sup>12</sup> Durch die Steigerung des Herzzeitvolumens (HZV) bei körperlicher Arbeit, Aufregung oder Stress steigt auch der myokardiale Sauerstoffverbrauch.<sup>8</sup> Durch das Missverhältnis zwischen O<sub>2</sub>-bedarf und –angebot kommt es in Folge zu Thoraxschmerzen oder anderen oben beschriebenen Symptomen.<sup>7</sup>

## **2.2.4 Risikofaktoren der Atherosklerose**

Die Hauptrisikofaktoren der Atherosklerose und somit der koronaren Herzkrankheit sind Hypercholesterinämie, Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, hohes Lebensalter und eine positive Familienanamnese.<sup>7</sup> Abgesehen von den beiden letztgenannten gelten diese Risikofaktoren als beeinflussbar und sind somit Angriffspunkte sowohl für die Prävention als auch in der Therapie der KHK.<sup>12</sup>

### ***Hypercholesterinämie***

Erhöhtes Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin haben erwiesenermaßen eine starke Assoziation mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko.<sup>15</sup> Dies gilt gleichermaßen für Gesunde wie für Patienten mit bereits diagnostizierter KHK und ebenso für Frauen wie für Männer. Die derzeitige Studienlage besagt eindeutig, dass mit einer Reduktion des LDL-Plasmaspiegels das Risiko an einer koronaren Herzkrankheit zu erkranken und gleichzeitig auch die KHK assoziierte Mortalität deutlich sinken. Der Wert für das Gesamtcholesterin sollte unter 190mg/dL liegen und für das LDL-Cholesterin bei unter 115mg/dL. Mit steigendem Risikoprofil (vgl. Punkt 2.2.5 Klinische Risikostratifizierung) sollten die Zielwerte noch tiefer angelegt werden. Bei Personen mit sehr hohem Risiko etwa oder Patienten mit bekannter KHK werden LDL-Cholesterinwerte unter 70mg/dL angestrebt. Grundsätzlich gilt, je höher das initiale Risiko, desto größer ist auch der positive Effekt einer lipidsenkenden Therapie.<sup>2</sup>

### ***Arterielle Hypertonie***

Bei Patienten mit normalem Blutdruck werden ein Optimal-, ein Normal- und ein Hochnormalbereich unterschieden. Die Einteilung der pathologischen Werte erfolgt nach Höhe der beiden Blutdruckwerte in drei Graden. Zusätzlich kann eine isoliert systolische Hypertonie bestehen. Diese wird ebenso in eine leichte, moderate oder schwere isoliert systolische Hypertonie (Grad 1-3) eingeteilt.<sup>2</sup> Tabelle 2.2 veranschaulicht diese Einteilung.

Mehrere epidemiologische Studien haben gezeigt, dass bereits ein hochnormaler Blutdruck ein Risikofaktor für eine KHK, Herzfehler, cerebrovaskuläre Erkrankungen, pAVK, Nierenversagen und auch Vorhofflimmern ist.<sup>16;17</sup> Eine von Lewington et al.<sup>18</sup> durchgeführte Meta-Analyse, die über eine Million Patienten einschloss, zeigte, dass bereits ein Blutdruckanstieg über den systolischen Wert von 115 mmHg bzw. den diastolischen Wert von 75 mmHg mit einem progressiven Anstieg der kardio- und cerebrovaskulären Mortalität einhergeht.

Kategorie	Systolischer Blutdruck in mmHg		Diastolischer Blutdruck in mmHg
Optimal	<120	und	<80
Normal	120-129	und/oder	80-84
Hochnormal	130-139	und/oder	85-89
Hypertension Grad I	140-159	und/oder	90-99
Hypertension Grad II	160-179	und/oder	100-109
Hypertension Grad III	≥180	und/oder	≥110
isoliert systolische Hypertension	≥140	und	<90

**Tabelle 2.2<sup>2</sup> Definition und Klassifikation der arteriellen Hypertonie**

Ob eine blutdrucksenkende Therapie empfehlenswert ist hängt allerdings nicht alleine von der Höhe der Blutdruckwerte ab, sondern auch vom kardiovaskulären Risikoprofil des Patienten. Während Patienten, deren Blutdruck in wiederholten Messungen in die Kategorie zweit- bis drittgradiger Hypertonie fällt, durch eine Therapie in Form von geringerer kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität profitieren, rechtfertigt die Studienlage eine antihypertensive Therapie ansonsten nur bei Patienten mit zusätzlich hohem oder sehr hohem kardiovaskulärem Risiko.<sup>2</sup>

Trotz der noch nicht eindeutigen Datenlage sprechen sich die Autoren der Leitlinien zur KHK-Prävention der European Society of Cardiology (ESC) von 2012 aber für eine frühe medikamentöse Blutdrucksenkung aus. Dies soll Organschäden verhindern oder diese zumindest einschränken bevor diese in ein irreversibles Stadium übergehen.

### ***Diabetes mellitus***

Die KHK ist bei Patienten mit Diabetes mellitus die führende Ursache für Morbidität und Mortalität. Während die Daten dafür sprechen, dass höhere Blutzuckerspiegel mit einem Anstieg kardiovaskulärer Ereignisse einhergehen, konnte eine Reduktion der

Ereignisfrequenz durch intensive Kontrolle des Blutzuckerspiegels noch nicht ausreichend nachgewiesen werden.<sup>2</sup>

Mehrere Studien mit ähnlichem Studiendesign kamen hier zu unterschiedlichen Ergebnissen.<sup>19-22</sup> Verglichen wurde das Outcome von je zwei Gruppen, wovon eine konventionell therapiert wurde, während die jeweils andere durch intensiviertere Therapie unterschiedliche HbA<sub>1c</sub>-Zielwerte erreichen sollte. Die Ergebnisse der Studie von Gerstein et al.<sup>22</sup> fanden in den aktuellen Leitlinien insofern Niederschlag, als dass der Studienabbruch auf Grund einer deutlichen Outcome-Verschlechterung durch die therapeutische Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Wertes unter 6,5% zu einer Anhebung der Zielwertempfehlung auf 7,0% führte.

Der typische Patient mit Diabetes mellitus ist allerdings auf Grund des meist komplexen Risikoprofils auch in Hinsicht auf andere Risikofaktoren zu betrachten und zu therapieren.

### ***Nikotinabusus***

Es gibt eine klar positive Korrelation zwischen der Menge des täglichen Nikotinkonsums und dem Risiko an einer KHK zu erkranken, daher stellt die Raucherentwöhnung einen Eckpfeiler in der Prävention und der Behandlung der KHK dar.<sup>2,23</sup>

Das relative Risiko eines Rauchers einen Herzinfarkt zu erleiden ist unter den über 60-jährigen doppelt so hoch wie das eines Nichtraucher, in der Altersgruppe unter 50 ist es sogar fünffach höher.<sup>24</sup> Rauchen ist zudem nachgewiesenermaßen Ursache für eine große Menge an Erkrankungen und für 50% der vermeidbaren Todesfälle unter Rauchern verantwortlich.<sup>2</sup>

### ***Positive Familienanamnese***

Die Rolle der Genetik für das Auftreten der KHK in relativ frühen Jahren ist noch nicht ausreichend geklärt. Die aktuellen Leitlinien empfehlen, dass Verwandte ersten Grades von Patienten mit einer diagnostizierten KHK vor dem 56. Lebensjahr bei Männern bzw. vor dem 66. bei Frauen bezüglich der Hauptrisikofaktoren und das Vorhandensein atherosklerotischer Veränderungen getestet werden.<sup>2</sup>

### ***Alter und Geschlecht***

Das kardiovaskuläre Risiko steigt mit dem Alter. Dies erklärt sich unter anderem daraus, dass mit dem Alter auch die Dauer der Exposition mit Risikofaktoren steigt. Anhand eines Beispiels lässt sich der Zusammenhang veranschaulichen: Ein 45-jähriger Mann, der raucht, einen systolischen Blutdruck von 180 mmHg und einen Gesamtcholesterinspiegel

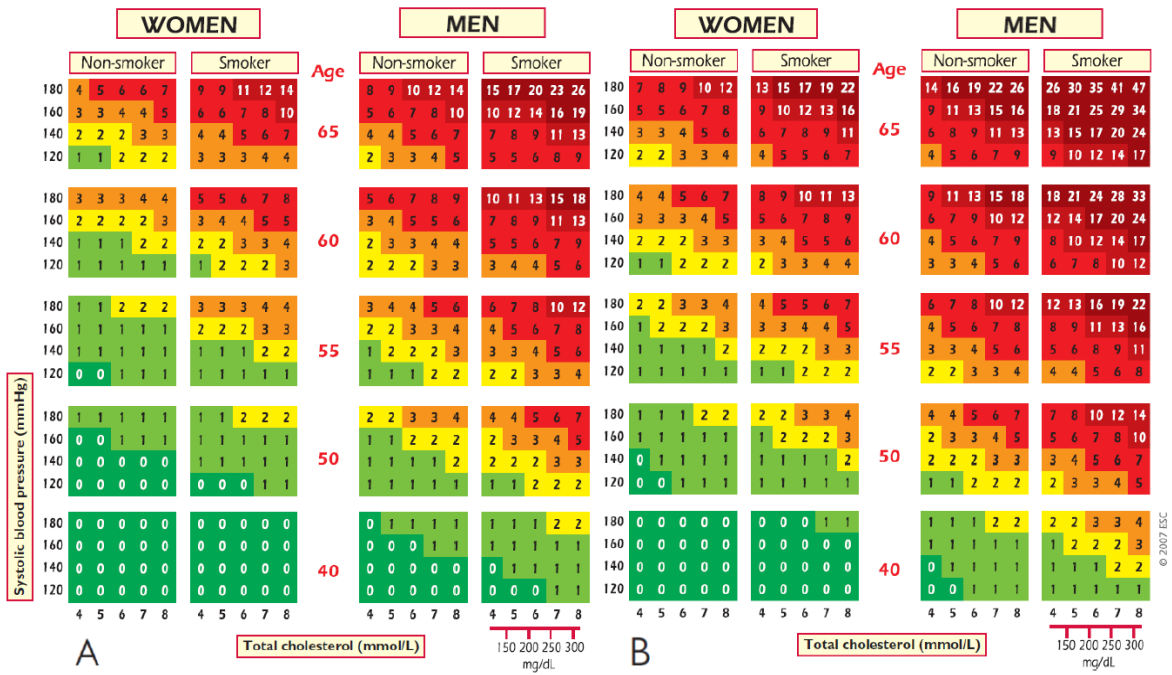
von 300mg/dL hat, hält bei einem Risiko von 4% innerhalb der nächsten 10 Jahre an kardiovaskulärer Ursache zu versterben. Altert dieser Patient nun um 5 Jahre, steigt das 10-Jahres-Risiko bei gleichbleibenden Risikofaktoren auf 14% (vgl. Tabelle 2.2 unter 2.2.5). Dies zeigt die drastischen Auswirkungen der Risikofaktoren auf die Prognose. Weitere Überlegungen zu diesem Beispiel werden wir unter Punkt 2.2.5 Klinische Risikostratifizierung anstellen.

Neben dem steigenden Alter erhöht männliches Geschlecht das Risiko einer KHK und fließt daher ebenso als feststehende Eigenschaft in die Risikostratifizierung mit ein. Zu bedenken ist aber gleichzeitig, dass andererseits die KHK bei Frauen Europaweit die häufigste Todesursache ist.<sup>2</sup>

## **2.2.5 Klinische Risikostratifizierung**

Wie bereits eingangs erwähnt beschreibt die koronare Herzerkrankung einen chronischen Prozess mit langem latenten Vorlauf, der die Möglichkeit für Präventivmaßnahmen eröffnet.<sup>4</sup> Die Einschätzung des individuellen Risikos ist daher für die Wahl der richtigen therapeutischen Strategie entscheidend. Behilflich sind hierbei sogenannte Risk-Scores, die variable und feststehende Risikofaktoren für eine Schätzung der Wahrscheinlichkeit heranziehen, mit der ein kardiovaskuläres Ereignis in einem definierten Zeitraum eintreten wird.

Beispielhaft zeigt Tabelle 2.2 SCORE, ein von der ESC zur Verfügung gestelltes Instrument zur Risikoeinschätzung. Hier kann nach Alter, Geschlecht und Raucherstatus in Abhängigkeit von Blutdruck und Cholesterinspiegel das individuelle Zehn-Jahresrisiko abgelesen werden.<sup>2</sup>



**Tabelle 2.3<sup>2</sup> SCORE: 10-Jahres-Risiko letaler KHK; A) Niedrigrisikoländer B) Hochrisikoländer; basierend auf den Risikofaktoren: Alter, Geschlecht, Raucherstatus, systolischer Blutdruck und Gesamtcholesterin**

Die Zahlen in den kleinen Kästchen geben die Wahrscheinlichkeit in den nächsten 10 Jahren an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben in Prozent an.

Betrachten wir nun erneut unser Beispiel aus 2.2.4 können wir erkennen, dass dieser Patient einem der Hochrisikoländer angehört (Österreich zählt, wie die meisten west- und mitteleuropäischen Länder, zu den Niedrigrisikoländern) und sich seine Prognose mit weiter fortschreitendem Alter rasant verschlechtern wird. Erreicht er etwa ein Alter von 65 Jahren liegt sein 10-Jahres-Risiko bereits bei 47%. Während also das 4%ige Risiko unseres Beispiel-Patienten per se noch kein Grund für einen Therapiebeginn ist, muss dieser in Anbetracht seiner weiteren Prognose und der einzelnen Risikofaktoren ins Auge gefasst werden.

Ein weiteres Instrument zur Entscheidungshilfe ist Tabelle 2.4 zur Abschätzung des relativen Risikos. Hier wird in Abhängigkeit von Blutdruck, Gesamtcholesterinspiegel und Raucherstatus das Risiko mit dem der gleichaltrigen Population ohne Risikofaktoren verglichen. Diese Tabelle kann vor allem bei jungen Menschen mit noch geringem absolutem Risiko nützlich sein.<sup>2</sup>

Ziehen wir abermals unseren Patienten aus 2.2.4 heran, sehen wir, dass er verglichen mit einem Mann gleichen Alters ohne Risikofaktoren ein 12-fach erhöhtes Risiko hat an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben.

Systolic blood pressure (mmHg)	Non-smoker					Smoker				
	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8
180	3	3	4	5	6	6	7	8	10	12
160	2	3	3	4	4	4	5	6	7	8
140	1	2	2	2	3	3	3	4	5	6
120	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4

Total cholesterol (mmol/L)

© 2007 ESC

Tabelle 2.4<sup>2</sup> Relatives Risiko der 10 Jahres-Sterblichkeit  
mmol/L→mg/dL: 4=155, 5=190, 6=230, 7=290, 8=310

## 2.2.6 Diagnostische Untersuchungen

Will man die Diagnose einer KHK bestätigen und weitere Anhaltspunkte für das optimale Management eines Patienten gewinnen, sind diagnostische Untersuchungen notwendig. Beginnen wird man hier mit Methoden, die möglichst schonend für den Patienten sind und erst später auf jene zurückgreifen die ihn belasten oder ein Risiko bergen. Am Ende sollen die Befunde eine fundierte Entscheidung darüber zulassen, wie die optimale medikamentöse Therapie für den individuellen Patienten aussieht und ob zusätzlich ein revaskularisierender Eingriff notwendig ist.<sup>12</sup>

### ***Nicht-invasive Diagnostik***

Die nicht-invasive Diagnostik wird in einfache Basisuntersuchungen, Stresstests und die anatomische Beurteilung der Koronararterien unterteilt. Bevor man aber noch mit den Basisuntersuchungen beginnt, erfolgt die Beurteilung von grundsätzlicher Gesundheit, Begleiterkrankungen und der Lebensqualität des Patienten. Ist es unwahrscheinlich, dass eine therapeutische Intervention einen Vorteil für den Patienten bringt oder ist diese generell nicht möglich, werden Untersuchungen im Interesse des Patienten auf ein klinisch notwendiges Minimum reduziert.<sup>12</sup>

### ***Basisuntersuchungen***

Die Basisuntersuchungen umfassen Blutuntersuchungen, ein Ruhe-EKG, eventuell auch ein 24-Stunden-EKG, eine Ruhe-Echokardiographie und in ausgewählten Fällen auch ein Thorax-Röntgen. Diese Untersuchungen und die darauf basierende Risikostratifizierung (vgl. Punkt 2.2.5) können im ambulanten Setting durchgeführt werden.<sup>12</sup>

**Blutuntersuchungen** Bei jedem Patienten mit Verdacht auf eine KHK sollten der Nüchtern-Glukosespiegel und der Zuckerlangzeitwert bestimmt werden. Wenn sich aus Glukosespiegel und HbA<sub>1c</sub>-Wert kein schlüssiger Befund ergibt, wird zusätzlich ein

Glukosetoleranztest empfohlen.<sup>25</sup> Auch die Nüchtern-Blutfettwerte sind bei allen Patienten mit suspizierter KHK zu beurteilen. Von Interesse sind hier insbesondere Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterin. Für beide Untersuchungen gilt eine regelmäßige Kontrolle als empfehlenswert.<sup>26</sup>

Da eine Niereninsuffizienz negative Auswirkung auf die Prognose hat, ist die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) festzustellen.<sup>27</sup> Diese wird auf Basis des Kreatininwertes errechnet und kann in weiterer Folge bei Kontrolluntersuchungen oder klinischer Verschlechterung als Vergleichswert herangezogen werden.

Wenn der klinische Verdacht auf eine instabile KHK [vgl. 2.3 Akutes Koronarsyndrom (ACS)] besteht, sollten laborchemische Marker für kardialen Zelluntergang, wie beispielsweise Troponin T oder Troponin I, gemessen werden.

**Ruhe-Elektrokardiogramm (EKG)** Patienten mit Verdacht auf KHK erhalten standardmäßig ein 12-Kanal-EKG. Wird ein EKG während einer Schmerzepisode geschrieben, kann es Differentialdiagnosen ausschließen und durch ST-Streckenveränderungen eine Ischämie nachweisen. Währenddessen ist aber der Ausschluss einer Ischämie auch durch ein normales EKG nicht möglich.

Das Schreiben eines Ruhe-Elektrokardiogramms während oder kurz nach dem Auftreten von Thoraxschmerzen ist aber immer sinnvoll. Es kann in solchen Fällen andere Unregelmäßigkeiten, wie etwa eine Linksventrikul hypertrophie, einen Rechts- oder Linksschenkelblock, Arrhythmien, ein Präexzitationssyndrom oder Reizleitungsstörungen, aufzeigen. Diese Informationen können den Untersucher zur Ursache für die Thoraxschmerzen, beispielsweise Vorhofflimmern, oder zur Auswahl der geeigneten weiteren Untersuchungen führen.<sup>12;28</sup> Nicht zuletzt dient es aber auch dem Vergleich bei der Befundung künftiger EKG-Untersuchungen.<sup>12</sup>

**Ruhe-Echokardiographie** Die transthorakale Echokardiographie erlaubt die Beurteilung der anatomischen Struktur und der Funktion des Herzes. Obwohl die Linksventrikelfunktion bei KHK-Patienten häufig normal ist, können Wandbewegungsstörungen auffallen, die für eine KHK sprechen. Zudem ist die Ventrikelfunktion ein wichtiger prognostischer Parameter der KHK.<sup>29</sup> Auch mögliche andere Ursachen für die Beschwerden, wie etwa Herzklappenveränderungen oder hypertrophe Kardiomyopathie, können diagnostiziert werden.

**24-Stunden-EKG** Das ambulante Holter-EKG kann ischämische Episoden während normaler Alltagstätigkeit aufzeichnen, trägt aber selten mehr als unten beschriebene

Stresstests zur Diagnose der KHK bei.<sup>30</sup> Es findet daher hauptsächlich bei Patienten mit fraglichen (paroxysmalen) Arrhythmien oder bei Verdacht auf eine vasospastische Ursache der thorakalen Beschwerden Anwendung.<sup>12</sup>

**Thoraxröntgen** Das Thoraxröntgen bietet keine spezifische Information für die Diagnose oder Risikostratifizierung der KHK. Es kann andere Gründe für Thoraxschmerzen aufzeigen und ist hilfreich bei Patienten mit Lungenproblemen, die die KHK häufig begleiten.<sup>12</sup>

### **Stresstests**

Wie weiter oben schon beschrieben führt Belastung zu einer Steigerung der Herzfrequenz und somit auch des kardialen Sauerstoffbedarfs (vgl. 2.1.2 Sauerstoffversorgung des Herzmuskels). Diesen Umstand und die Provokation von Symptomen durch körperliche Anstrengung macht man sich bei Stresstests für die Diagnosestellung und Evaluierung zu Nutze. Sind Patienten beispielsweise auf Grund orthopädischer Probleme nicht für körperliche Tätigkeit geeignet, kann die physiologische Reaktion auf Belastung auch durch Medikamente induziert werden.

**Belastungs-EKG** Auf Grund der einfachen Durchführbarkeit und der weitverbreiteten Verfügbarkeit ist das 12-Kanal-EKG unter Belastung auf einem Laufband oder einem Fahrrad-Ergometer eine gute Untersuchung für Patienten mit fraglicher KHK.

Die häufigste diagnostische Veränderung während der körperlichen Betätigung ist eine horizontale oder abfallende ST-Strecken-Senkung in einer oder mehreren Ableitungen, die für mindestens 0,06-0,08 Sekunden nach dem J-Punkt anhält. Interessant ist, dass 15% der diagnoserelevanten ST-Streckenveränderungen nicht während der Belastung, sondern in der Erholungsphase auftreten.<sup>12</sup>

Darüber hinaus bietet die Untersuchung auch Informationen über die Herzfrequenz- und Blutdruckantwort, Symptome und die erreichte Übungsintensität, die sowohl diagnostische als auch prognostische Relevanz haben.<sup>12</sup>

**Stress-Echokardiographie** Die Stressechokardiographie kann mit körperlicher Belastung oder pharmakologischem Stress durchgeführt werden.<sup>31</sup> Da die Messungen bei körperlicher Anstrengung den physiologischen Verhältnissen entsprechen und dabei zusätzliche Informationen über die Veränderung von Herzfrequenz, Blutdruck, Belastungsdauer und -intensität erhoben werden können und zudem ein EKG abgeleitet wird, ist dies die Methode der Wahl. Sollte der Patient allerdings die Bewegungen nicht ausführen können

oder fallen bereits in Ruhe signifikante Wandbewegungsstörungen auf, wird der Stress pharmakologisch induziert.

**Myokardszintigraphie** Hier wird mittels Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) oder Positron Emission Tomography (PET) die Aufnahme eines Radiopharmazeutikums (Tracer) in das Myokard abgebildet. Diese entspricht hier der Myokardperfusion und somit der Sauerstoffversorgung. Sinkt die myokardiale Tracer-Aufnahme während der Belastung im Vergleich zum Ruhezustand regional ab spricht dies für eine Unterversorgung in diesem Bereich. Wie auch die Stress-Echokardiographie bieten diese Untersuchungen eine höhere Sensitivität für das Vorhandensein einer KHK als das Stress-EKG, da sie eine vorübergehende ischämische Dilatation und einen nach der Belastung verringerten Ventrikelauswurf nachweisen können.<sup>12</sup>

**Stress-Herzmagnetresonanztomographie (Stress-cMR)** In der cMR werden durch pharmakologischen Stress induzierte Wandbewegungsstörungen abgebildet. Die unter Dobutamin-Stress durchgeführte cMR hat ein ähnliches Sicherheitsprofil wie die Stress-Echokardiographie und wird vorzugsweise bei Patienten durchgeführt, die für körperliche Belastung und Adenosin-Stress nicht geeignet sind und ein schlechtes akustisches Fenster für die Sonographie haben.<sup>32;33</sup>

### ***Nicht-invasive Beurteilung mittels Computertomographie***

Die Computertomographie bietet mit dem Kalzium-Scoring einerseits die Möglichkeit zur Risikostratifizierung und ermöglicht mit der Koronarangiographie auf der anderen Seite auch die direkte Quantifizierung der KHK.

**Kalzium-Scoring** Das Kalzium-Scoring basiert auf der Identifikation und Quantifizierung von Kalk in den Koronararterien. Es gibt verschiedene etablierte Messmethoden, wobei der Agatston-Score am weitesten verbreitet und am besten untersucht ist. Diese 1990 von Agatston et al.<sup>34</sup> eingeführte Methode misst Läsionen mit einer Dichte von über 130 Hounsfield Units (HU) und einer Fläche größer als 1 mm<sup>2</sup>. In Folge wird die Fläche in jedem Schnittbild errechnet und mit einem Gewichtungsfaktor multipliziert. Schlussendlich werden alle axialen Scores zu einem Endergebnis summiert.

In der Zwischenzeit konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass mit einem Anstieg des Kalziumscores auch die kardiovaskuläre Ereignisrate steigt.<sup>35</sup> Gleichzeitig sinkt diese aber bei steigender Kalziumdichte, was wiederum auf eine geringere Vulnerabilität hochgradig kalzifizierter Plaques zurückgeführt wird.<sup>36</sup>

Im Moment gibt es aber noch keine Studie, die nachweisen konnte, dass die präventive Therapie von Patienten mit hohem Kalzium-Score mit verbessertem kardiovaskulärem Risiko einhergeht.<sup>35</sup>

**Computertomographische Koronarangiographie** Als Untersuchungsgegenstand unserer Studie soll die Koronarangiographie (CTCA) ausführlich unter Punkt 3 Computertomographische Koronarangiographie behandelt werden.

Eine alternative Methode zur nicht-invasiven Beurteilung der Koronararterien ist die Magnetresonanzkoronarangiographie. Sie ist zurzeit aber noch nicht in die klinische Routine integriert und wird in erster Linie als Forschungsinstrument betrachtet.<sup>12</sup>

### ***Invasive Diagnostik***

Die Herzkatheteruntersuchung stellt mit der invasiven Koronarangiographie (ICA) zur Darstellung der Koronaranatomie und der Möglichkeit einer Druckdrahtmessung (FFR-Messung) den Golden Standard in der funktionellen Beurteilung von Herzkranzgefäßverengungen dar. Die Ergebnisse dieser Untersuchungsmethoden werden in unserer Studie als Vergleichsgrößen herangezogen, daher werden diese Methoden unter Punkt 4 Herzkatheteruntersuchung ausführlich beschrieben.

Da die nicht-invasiven diagnostischen Verfahren die Wahrscheinlichkeit einer obstruktiven KHK mit hoher Genauigkeit angeben können, ist es nur in Ausnahmefällen notwendig und gerechtfertigt, einen Patienten den mit der Herzkatheteruntersuchung einhergehenden Risiken zu rein diagnostischen Zwecken auszusetzen. Die ESC-Guidelines zum Management der stabilen KHK von 2013<sup>12</sup> sagen hierzu deutlich, dass eine ICA bei Patienten, die für eine Revaskularisierung oder eine Bypassoperation nicht in Frage kommen oder nicht davon profitieren würden, nicht durchgeführt werden soll.

## ***2.3 Akutes Koronarsyndrom (ACS)***

Das akute Koronarsyndrom beschreibt eine lebensbedrohende Manifestation der KHK<sup>37</sup> und kennt drei Entitäten. Dies sind der STEMI, der NSTEMI und die instabile AP.

Zu Grunde liegt in den allermeisten Fällen eine akute Koronarthrombose, verursacht durch eine Ruptur oder Erosion einer koronaren Plaque. Folge ist ein plötzlicher und kritischer Abfall des Blutflusses, der durch eine einhergehende Vasokonstriktion zusätzlich verschärft werden kann. In 80% der Fälle kommt es dadurch zu anhaltenden Brustschmerzen (>20 Minuten). In den restlichen 20% werden die Schmerzen als

anfallsartig (mindestens CCS II-III) oder als „Crescendo-AP“, d. h. in Dauer, Stärke und/oder Frequenz zunehmende Beschwerdesymptomatik, beschrieben.<sup>37</sup>

Ist das betroffene Gebiet groß genug um die elektrische Fortleitung am Herzen zu stören, so zeigt sich dies in einer Hebung der ST-Strecke im EKG und man spricht von einem STEMI. Ist das EKG im Gegensatz dazu normal, entscheidet die Blutkonzentration von kardialem Troponin, ob man von einem NSTEMI oder von einer instabilen AP spricht.<sup>37</sup>

Troponinspiegel über einem definierten Grenzwert und ST-Strecken-Hebungen stellen einen direkten Ischämienachweis dar und rechtfertigen als solches die Indikation zur umgehenden invasiven Abklärung.

# 3 Computertomographische Koronarangiographie

## Inhalt

---

<b>3.1 Dual-Source-CT .....</b>	<b>21</b>
<b>3.2 Diagnostische Genauigkeit .....</b>	<b>21</b>
<b>3.3 Limitationen .....</b>	<b>22</b>

---

Die Computertomographie hat sich in der Darstellung von Gefäßen zur Planung von interventionellen oder operativen Eingriffen im gesamten Körper schon lange durchgesetzt.<sup>38</sup> Die Darstellung des Herzens mit seinen kleinen anatomischen Strukturen, die sich in ständiger Bewegung befinden, stellte aber lange Zeit eine besondere Herausforderung dar.<sup>39</sup>

Seit der Einführung der computertomographischen Koronarangiographie (CTCA) mittels Spiral-CT-Systemen mit 4 Detektorzeilen im Jahr 1998 sorgte der technische Fortschritt für eine stetige Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit im Bereich der KHK.<sup>4;39;40</sup>

In den Anfangsjahren stellte die zeitliche Auflösung auf Grund geringer Rotationsgeschwindigkeiten der Gantry (Strahlenquellendetektoreinheit) den limitierenden Faktor in der Bildgebung dar.<sup>41</sup> Um die Jahrtausendwende etwa lagen die Zeiten für eine volle Rotation noch bei ungefähr 500 ms, sodass die gesamte Untersuchung etwa 30 bis 40 Sekunden dauerte. Erste Studien zu dieser Zeit zeigten, dass unter diesen Voraussetzungen etwa 30% der Koronararterien als nicht beurteilbar eingestuft wurden.<sup>42</sup>

Während das 2004 eingeführte 64-MSCT mit 0,4 mm<sup>3</sup> räumlicher Auflösung und einer Rotationsgeschwindigkeit von 370 ms heute den unteren Standard darstellt, brachte die

Einführung des Dual-Source-CT (DSCT) 2005 eine weitreichende Weiterentwicklung.<sup>39</sup> Da die Daten für diese Studie auf Basis der DSCT-Technik erhoben wurden, soll sie im Folgenden näher beschrieben werden.

### **3.1 Dual-Source-CT**

Zielten die Bemühungen bis zur Entwicklung der DSCT darauf ab durch immer breitere Detektorkränze mehr Schichten zur gleichen Zeit aufnehmen zu können, basiert das DSCT auf zwei um 90 Grad versetzt angeordneten Röntgenröhren bzw. -detektoren. Im Gegensatz zu herkömmlichen Single-Source-Geräten, die für eine Bildrekonstruktion eine Gantry-Umdrehung von 180 Grad benötigen, reicht in der DSCT eine Viertelumdrehung. Bei einer maximalen Rotationszeit von 330 ms bedeutet dies eine zeitliche Auflösung von nur noch 83 ms und ermöglicht somit die Datenerfassung innerhalb nur eines Herzschlages.<sup>43</sup> Zusätzlich zur besseren zeitlichen Auflösung kann durch unterschiedliche Strahlungsintensität (Dual-Energy CT, DECT) der beiden Röntgenröhren auch eine verbesserte Gewebedifferenzierung erzielt werden. Dies ist in der Koronarangiographie von besonderer Bedeutung, da die Unterscheidung von Kalzifikationen und dem Kontrastmittel, das zur Darstellung der Gefäßlumina eingesetzt wird, auf Grund ähnlicher Hounsfield-Werte mit alten Geräten problematisch ist.<sup>44</sup>

### **3.2 Diagnostische Genauigkeit der CTCA**

Die diagnostische Genauigkeit der CTCA für Patienten mit Verdacht auf KHK wurde in einer großen Anzahl prospektiver multizentrischer Studien untersucht. Dabei ergaben sich für die Sensitivität Werte von 95-99% und für die Spezifität von 64-83% sowie sehr gute Negativ Prädiktive Werte (NPV) zwischen 97 und 99%.<sup>45;46</sup> Meta-Analysen kleinerer Studien konnten die hohen Werte für die Sensitivität (98-99%) und den NPV (99-100%) bestätigen, ergaben für die Spezifität (82-89%) und den PPV (91-93%) aber bessere Werte.<sup>47</sup> Diesen Daten liegen allerdings größtenteils CTCA-Untersuchungen zugrunde, die mit 64-MSCT-Geräten durchgeführt wurden.

Im Gegensatz dazu verglichen Lei et al.<sup>48</sup> bzw. Xu et al.<sup>49</sup> in kleineren Studien die Ergebnisse von DSCT basierten CTCA-Untersuchungen mit der konventionellen ICA und kamen auf Spezifitäten von 99,6% bzw. 97,8% und Positiv Prädiktive Werte von 95,3%

bzw. 92,2% und konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen Dual-Source-CTCA und ICA in der diagnostischen Genauigkeit erkennen.

Auch für die Gruppe der symptomatischen Patienten, die mit akuten Beschwerden in die Notaufnahme kommen, konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass eine negative CTCA mit einer geringen kardiovaskulären Ereignisrate und mit seltenerem und kürzerem Krankenhausaufenthalt einhergeht. Abgesehen vom Benefit für den Patienten kann die Implementierung der CTCA in die Akutversorgung also auch zur Kostenreduktion beitragen.<sup>35</sup>

### **3.3 Limitationen**

Trotz der vielversprechenden Datenlage, die zur Etablierung der CTCA als verlässlichen Gatekeeper weiterführender invasiver Maßnahmen geführt hat, gibt es doch einige Einschränkungen, die die diagnostische Genauigkeit der Untersuchung beeinflussen.<sup>39;50</sup> Daher wird die CTCA in aktuellen Guidelines nur für ein ausgewähltes Patientenkollektiv empfohlen.<sup>12</sup> Während die verbesserte zeitliche Auflösung der modernen Geräte und die Einführung der EKG-getriggerten Datenakquisition zu einer weitgehenden Unabhängigkeit der Untersuchungsgenauigkeit von der Herzfrequenz als solches geführt haben, machen schnelle Herzfrequenzänderungen, Extrasystolen und Vorhofflimmern während der Untersuchung nach wie vor Probleme.<sup>50</sup> Des Weiteren beschränkt das Auftreten von Bildrauschen bei Übergewichtigen den Einsatz der CTCA auf Patienten mit einem BMI von unter 30 kg/m<sup>2</sup>.<sup>51</sup> Verschiedene Studien zeigten außerdem, dass auch moderne CT-Geräte in ihrer Bildqualität von hoher Kalklast beeinflusst werden.<sup>50</sup> Daher gilt nach wie vor ein Agatston-Score kleiner 400 als empfehlenswert für die Durchführung einer CTCA.<sup>12</sup> Zudem sinken sowohl Sensitivität als auch Spezifität in der Untersuchung von Patienten mit bekannter KHK, vorangegangener PCI oder stattgehabtem MI.<sup>52</sup>

# 4 Herzkatheteruntersuchung

## Inhalt

---

<b>4.1 Invasive Koronarangiographie (ICA) .....</b>	<b>23</b>
<b>4.2 Druckdrahtmethode.....</b>	<b>24</b>
<b>4.3 Komplikationen .....</b>	<b>26</b>

---

Zur Untersuchung des Herzens wird in den meisten Fällen die A. femoralis (etwa 75%, alternativ die A. radialis, selten die A. brachialis) punktiert um hier eine Schleuse einzubringen.<sup>53</sup> Im Anschluss wird ein Katheter entgegen der Blutflussrichtung und unter Kontrolle mittels Röntgendurchleuchtung bis zum Herzen vorgeschoben. Hier können verschiedene Untersuchungen durchgeführt werden. Für unsere Studie relevant sind die invasive Koronarangiographie (ICA) und die Druckdrahtmethode (auch Fractional-Flow-Reserve- oder FFR-Messung).

### **4.1 Invasive Koronarangiographie (ICA)**

Zur Darstellung der Herzkranzgefäße wird der Katheter wahlweise an den Abgang der LCA oder der RCA herangeführt um hier Kontrastmittel zu injizieren. In der Röntgendurchleuchtung wird dann ein zweidimensionales Schattenbild des Gefäßlumens sichtbar. Um Engstellen und Verschlüsse in den Gefäßen beurteilen zu können wird der Bildwandler um die Vertikalachse des Patienten rotiert und der Koronarbaum aus mehreren Perspektiven betrachtet (Angulation). Während die CTCA Schnittbilder der kontrastierten Gefäße liefert und eine 3D-Rekonstruktion der Koronarien erlaubt, ist die Beurteilungsqualität der ICA somit von einer optimalen Angulation durch den Untersucher abhängig. Trotzdem besteht die konventionelle Koronarangiographie nach wie vor durch

ausgezeichnete räumliche und zeitliche Auflösung. Hier werden Werte von 33 ms bzw. 0,2 mm<sup>2</sup> beschrieben.<sup>39</sup>

Ein großer Vorteil der ICA verglichen mit der CTCA ist die Möglichkeit bei hämodynamisch wirksamen Läsionen sofort mittels Stenting intervenieren zu können.

## 4.2 Druckdrahtmethode

Die Fractional Flow Reserve (FFR) ist als das Verhältnis des myokardialen Blutflusses einer Koronararterie mit epikardialer Stenose zum Blutfluss desselben Gefäßes in theoretischer Abwesenheit dieser Stenose definiert.<sup>54</sup> Die Herleitung der FFR wird in Abbildung 4.1 dargestellt.

<p>Für die FFR gilt allgemein:</p> $FFR = \frac{Q_{\max}^s}{Q_{\max}^n}$ <p>Nach dem Ohm – Gesetz gilt:</p> $Q = \frac{P}{R}$ <p>Daraus folgt für die myokardiale FFR:</p> $FFR = \frac{(P_d - P_v) / R_{\max}^s}{(P_a - P_v) / R_{\max}^n}$ $FFR = \frac{P_d}{P_a}$	<p><b>Abkürzungen</b></p> <hr/> <p><b>Q</b>      <b>Blutfluss</b>  <math>Q_{\max}</math>    Maximaler Blutfluss  <math>Q_{\max}^s</math>    <math>Q_{\max}</math> auf Höhe der Stenose  <math>Q_{\max}^n</math>    <math>Q_{\max}</math> ohne Stenose</p> <hr/> <p><b>R</b>      <b>Gefäßwiderstand</b>  <math>R_{\max}</math>    Maximaler Widerstand  <math>R_{\max}^s</math>    <math>R_{\max}</math> auf Höhe der Stenose  <math>R_{\max}^n</math>    <math>R_{\max}</math> ohne Stenose</p> <hr/> <p><b>P</b>      <b>Blutdruck</b>  <math>P_d</math>     P distal der Stenose  <math>P_a</math>     P proximal der Stenose  <math>P_v</math>     Zentralvenöser Druck</p>
--	---

Abbildung 4.1<sup>55</sup> Vereinfachte Darstellung des Verhältnisses von Blutfluss, Gefäßwiderstand und Blutdruck unter der Annahme maximaler Hyperämie. Modifiziert nach de Bruyne et al.<sup>56</sup>.

Während also die bildgebenden Verfahren CTCA und ICA versuchen durch Beurteilung der Morphologie von Herzkranzgefäßverengungen Rückschlüsse auf deren funktionelle Wirksamkeit zu ziehen, kann die Druckdrahtmethode einen direkten Nachweis liefern, ob eine Stenose Einfluss auf den Blutfluss nimmt.

Praktisch erhält man die FFR indem man den Blutdruck in einer Koronararterie bei maximaler Hyperämie mittels Druckdraht distal und proximal einer Stenose misst und in Folge den distalen durch den proximalen Wert dividiert.<sup>57</sup>

Die Reproduzierbarkeit der FFR-Messung ist sehr gut und gelingt in den allermeisten Fällen schon beim ersten Versuch.<sup>57;58</sup> Änderungen der Herzfrequenz haben keinen Einfluss auf die Druckdrahtmethode, da die Druckmessungen proximal und distal der Stenose simultan und bei medikamentös induzierter Hyperämie erfolgen.<sup>56</sup>

### **4.2.1 Messergebnisse**

Die FFR-Messung ergibt einen Wert von 1, wenn keine Alterationen vorliegen. Wird allerdings der Blutfluss durch eine Stenose gestört so sinkt der Blutdruck distal der Stenose und somit auch der FFR-Wert. Je weiter sich das Messergebnis an 1 annähert, desto unwahrscheinlicher ist das Vorhandensein einer funktionell relevanten Stenose und somit einer induzierbaren Ischämie.<sup>59</sup>

Dementsprechend haben sich zwei Grenzwerte für die Beurteilung einer Stenose etabliert. Für Stenosen mit FFR-Werten  $\leq 0,75$  liegt die Spezifität für die Erkennung hämodynamisch signifikanter Stenosen bei 100%, während Stenosen mit Werten  $> 0,80$  nur sehr selten für Ischämien verantwortlich sind.<sup>57;59</sup> Da die Sensitivität mit dem Anheben des Grenzwertes steigt, ist es in Anbetracht des Risikos für den Patienten konsequent den höheren Wert für die Beurteilung heranzuziehen. Stenosen mit FFR-Werten  $\leq 0,80$  werden also als interventionsbedürftig betrachtet, wohingegen Stenosen mit Messergebnissen  $> 0,80$  keiner PCI bedürfen und stattdessen konservativ therapiert werden.

### **4.2.2 Bedeutung der FFR-Messung**

In der Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation (FAME-) Studie wurden 1005 Patienten mit Mehrgefäßerkrankung zwei Gruppen zugewiesen. In einer Gruppe wurden die Stenosen mittels ICA beurteilt, während in der anderen routinemäßig die FFR-Messung zum Einsatz kam. Eine Analyse des Outcome nach zwei Jahren von Pijls et al.<sup>60</sup> ergab bei signifikant weniger gesetzten Stents in der FFR-geführten Gruppe ( $1,9 \pm 1,3$  Stents/Patient gegenüber  $2,7 \pm 1,2$ ;  $p < 0,001$ ) mit 8,4% gegenüber 12,9% signifikant geringere Raten für Myokardinfarkte und Mortalität ( $p = 0,02$ ). Eine Untersuchung der 509 Patienten der FFR-geführten Gruppe von Tonino et al.<sup>61</sup> zeigte, dass Stenosen, welche in der Angiographie als 50-70%ig stenosierend eingestuft wurden, in

35% auch in der Druckdrahtmethode als funktionell wirksam eingestuft wurden. Gleichzeitig waren 20% der Stenosen zwischen 71% und 90% FFR negativ.

In einem weiteren Schritt untersuchten Fearon et al.<sup>62</sup> anhand der beiden Gruppen der FAME-Studie auch den ökonomischen Einfluss der FFR-Messung. Neben dem verbesserten Outcome ergab diese Untersuchung, dass die mittleren Kosten in der FFR-geführten Gruppe nach einem Jahr mit \$14.315 gegenüber \$16.700 signifikant geringer waren als in der Angiographie-geführten Gruppe ( $p < 0,001$ ).

Die FFR-Messung als Routinemaßnahme in der Therapieentscheidung mittel- und hochgradiger Stenosen bringt also neben einem besseren Outcome auch eine Kostenreduktion mit sich.

### **4.3 Komplikationen**

Wie bei jedem Eingriff in das Gefäßsystem kann es auch bei der Herzkatheteruntersuchung zu Komplikationen kommen. Unterschieden wird zwischen schwerwiegenden Komplikationen, wie beispielsweise Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall (sog. MACCE=Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Event) und leichteren Komplikationen bzw. Nebenwirkungen.

Neben den MACCE gehören auch nicht unmittelbar lebensbedrohliche Komplikationen, wie die Linksherzdekompensation, periphere Gefäßkomplikationen, größere, transfusionsbedürftige Einblutungen, Lungenembolien und der anaphylaktische Schock zu den schweren Komplikationen. Zu den leichten, passageren Komplikationen zählen vagotone Reaktionen, Bradykardie, Asystolie, supraventrikuläre Tachykardien, Kammerflimmern, Kammerflattern und Kontrastmittelreaktionen. Darüber hinaus werden Blutungen, Aneurysmen und Infektionen im Bereich der Punktionsstelle in Abhängigkeit von den Folgewirkungen den leichten oder den schweren Komplikationen zugeordnet. Komplikationen können im allgemeinen mit zeitlicher Verzögerung auftreten, was dazu führt, dass Angaben über die Häufigkeit in Abhängigkeit vom Erfassungszeitraum stehen.<sup>63</sup>

#### **4.3.1 Komplikationen in Österreich**

Die folgenden Daten entstammen den 2014 von Mühlberger et al.<sup>53</sup> im „Journal für Kardiologie“ unter dem Titel „Herzkathetereingriffe in Österreich 2012“ veröffentlichten Erhebungen.

Im Jahr 2012 wurden in Österreich 53.064 invasive Koronarangiographien durchgeführt, wobei in 20.534 Fällen (38,7%) interveniert wurde.

Die Mortalität der PCI lag mit 0,83% leicht über dem Wert von 2011. Darüber hinaus starben 2012 76 Patienten (0,14%) in Zusammenhang mit diagnostischen Koronarangiographien, wobei die Rückmelderaten als lückenhaft beschrieben wurden und auch jene Fälle inkludiert wurden, die bei Intervention im akuten Infarkt noch vor PCI verstarben. Zwanzig Patienten (0,045%) verstarben nach rein diagnostischer ICA ohne vorangegangene Akutsituation. Irreversible neurologische Komplikationen traten bei vier Patienten (0,030%) auf, die 2012 einer elektiven PCI unterzogen wurden (insgesamt 13.517 Patienten). Die Anzahl der Blutungen betrug 277 (0,52%), wovon 20,2% operativ oder mittels Bluttransfusion behandelt werden mussten und somit den schwerwiegenden Komplikationen zugeordnet wurden.

## 5 Hypothesen und Zielsetzung

Wie wir aus der Aufarbeitung der Grundlagen unter Kapitel 2 erkennen können, gibt es verschiedene Möglichkeiten zur Diagnose „koronare Herzkrankheit“ zu kommen. In weiterer Folge ist es notwendig das Ausmaß zu quantifizieren um die richtige Therapieentscheidung treffen zu können. Besonderes Augenmerk liegt hier auf der Sensitivität der Testverfahren, da falsch negative Ergebnisse fatale Folgen für die Patienten haben können. Unter diesem Gesichtspunkt wurde die CT-Angiographie entwickelt. Sie stellt auf Grund ihrer sehr hohen Sensitivität eine ausgezeichnete Möglichkeit dar, hochgradige Stenosen und damit die Interventionsbedürftigkeit einer KHK auszuschließen.<sup>39</sup> Eine Steigerung der Sensitivität eines Testverfahrens geht aber in der Regel zu Lasten der Spezifität, da sie bei gleichbleibender Untersuchungsqualität gezwungenermaßen zu mehr falsch positiven Ergebnissen führt. So überschätzt etwa die CTCA häufig die Wirksamkeit von Stenosen und führt konsekutiv zu einer unnötig hohen Anzahl invasiver Diagnostikmaßnahmen und einhergehender Komplikationen.<sup>64</sup> Ziel der Forschung muss es daher sein bei gleichbleibend hoher Sensitivität eine Steigerung der Spezifität zu erreichen. Hier setzt die im Rahmen dieser Diplomarbeit durchgeführte Studie an.

Derzeit wird in der CTCA einzig der Stenosegrad als maßgebender Faktor für die Beurteilung von Gefäßverengungen herangezogen. Die primäre Hypothese unserer Studie lautet, dass es neben dem Stenosegrad weitere morphologische Faktoren gibt, die Einfluss auf die hämodynamische Wirksamkeit von Stenosen und somit auf die Beurteilungsqualität der CTCA haben. Ziel dieser Studie ist es Parameter zu identifizieren, die zu einer anatomischen Überschätzung von Stenosen führen.

Des Weiteren sollen neben den stenosebezogenen Variablen auch Patientenmerkmale und deren Einfluss auf die Untersuchungsqualität untersucht werden.

Abschließend soll dem hypothesengenerierenden Charakter einer Diplomarbeit Rechnung getragen werden und auf Basis der Ergebnisse dieser Studie die Überlegung stehen, ob und wie die entsprechenden Parameter in die nicht-invasive Diagnostik integriert werden können um die Beurteilungsqualität zu steigern und somit diagnostische Eingriffe zu reduzieren.

# 6 Material und Methoden

## Inhalt

---

<b>6.1 Studiendesign.....</b>	<b>30</b>
<b>6.2 Auswahl des Patientenkollektivs.....</b>	<b>30</b>
<b>6.3 Computertomographische Koronarangiographie.....</b>	<b>33</b>
<b>6.4 Invasive Koronarangiographie .....</b>	<b>34</b>
<b>6.5 Datenerhebung .....</b>	<b>37</b>
<b>6.6 Statistische Analyse.....</b>	<b>38</b>

---

Diese Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz am 14.02.2014 ohne Einwände genehmigt (EK-Nummer: 26-187 ex 13/14).

### ***6.1 Studiendesign***

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden aus den elektronischen Patientenakten, Herzkatheter-Protokollen und -Berichten der Abteilung für Kardiologie am LKH Graz West sowie aus dem Bildmaterial und den Befunden der Diagnostikzentrum Graz für Computertomographie und Magnetresonanztomographie GmbH (DZG) die Daten von 89 Patienten erhoben und statistisch ausgewertet.

### ***6.2 Auswahl des Patientenkollektivs***

Am Department für Kardiologie und Intensivmedizin am LKH Graz West wurden im Zeitraum zwischen März 2011 und Dezember 2013 177 Patienten einer Herzkatheteruntersuchung mit FFR-Messung unterzogen, die zuvor eine

computertomographische Koronarangiographie erhalten hatten. Die Anzahl der möglichen Patienten wurde also durch oben beschriebenes Diagnostikschema festgelegt. Es wurden keine Personen mit geringer PTP bzw. geringem Risiko nach nicht-invasiver Risikostratifizierung oder Patienten, welche direkt zur invasiven CA zugewiesen werden mussten, in diese retrospektive Studie eingeschlossen. Die Patienten für die retrospektive Datenanalyse wurden also nach folgenden Kriterien ausgewählt:

### **6.2.1 Einschlusskriterien**

- Eingeschlossen wurden alle Patienten, die im Zeitraum zwischen März 2011 und Dezember 2013 sowohl eine computertomographische Koronarangiographie mittels Dual-Source-CT als auch eine invasive Koronarangiographie mit FFR-Messung bekommen haben.

Von 177 möglichen Patienten wurden 89 Patienten mit insgesamt 197 Stenosen eingeschlossen. Für die Analyse wurde eine Stenose pro Patient herangezogen (siehe Abbildung 6.1 Stenosenauswahl). Hierzu wurden weitere Einschlusskriterien formuliert:

- Pro Patient wird jene Stenose herangezogen, die möglichst vollständig dokumentiert ist und für welche die Hauptzielgröße erhebbbar ist.
- Bei mehreren vollständig dokumentierten Stenosen wird die distalere, höhergradig verkalkte und kürzere Stenose ausgewählt.

Von insgesamt 57 Patienten mit mehreren Stenosen wurde bei 30 nur zu einer Stenose ein FFR-Wert erhoben, bei weiteren 10 Patienten waren nur zu je einer Stenose alle stenosebezogenen Variablen erhebbbar. Da die Ergebnisse der Druckdrahtmethode und die Stenoseparameter maßgebende Größen unserer Studie sind, wurden diese Stenosen zur statistischen Auswertung herangezogen. Die Formulierung der weiteren Einschlusskriterien erfolgte nach dem Gesichtspunkt pro Kriterium möglichst vielen Patienten eine definierte Stenose zuordnen zu können. So konnte etwa durch die Auswahl der distaler gelegenen Stenose für 12 weitere Patienten eine Engstelle festgelegt werden. Nach Verkalkungsgrad und Länge der Stenose konnte schlussendlich auch für die letzten fünf Patienten, welche mehrere vollständig dokumentierte Stenosen hatten, wovon zwei oder mehr dem gleichen Gefäßdrittel zugeordnet waren, einzelne Stenosen bestimmt werden (vgl. Abbildung 6.1).

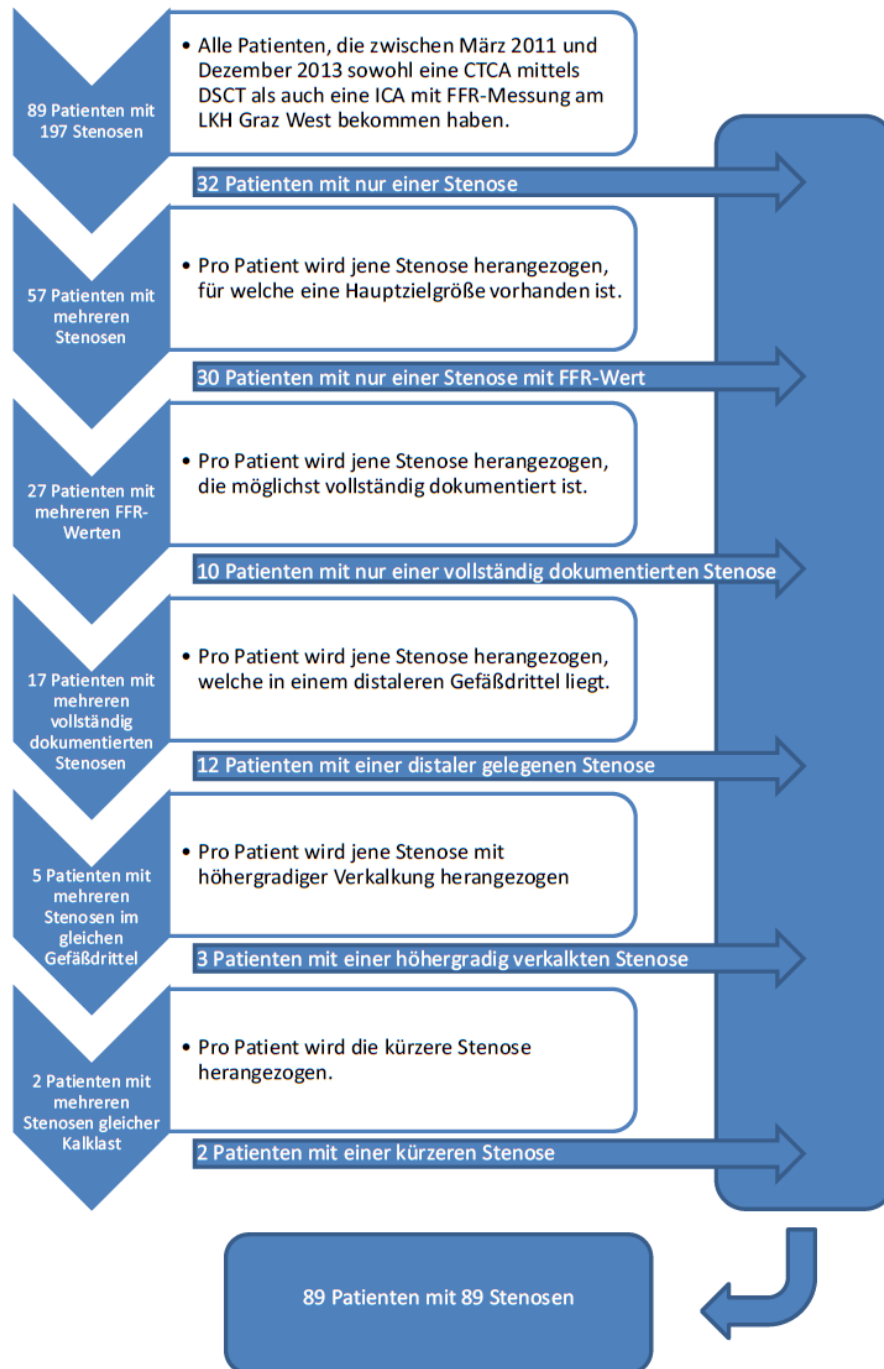


Abbildung 6.1 Stenosenauswahl

## 6.2.2 Ausschlusskriterien

- Von der Untersuchung ausgeschlossen wurden Patienten, die ihre computertomographische Koronarangiographie mittels 64-Multi-Slice-CT erhalten hatten.

Jene 88 Patienten, welche von unterschiedlichen radiologischen Instituten mit 64-MSCT-Geräten untersucht wurden, wurden von der statistischen Auswertung ausgeschlossen um möglichst homogene Daten zu erhalten.

## **6.3 Computertomographische Koronarangiographie**

Die computertomographische Koronarangiographie wurde am DZG mit einem Dual-Source-Computertomographen von SIEMENS (SOMATOM Definition Flash) durchgeführt. Hierzu wurden die Patienten über vorhandene Risiken aufgeklärt und hatten vor Unterzeichnung der schriftlichen Einverständniserklärung die Möglichkeit Fragen zu stellen. Exemplarisch soll im Folgenden eine Untersuchung beschrieben werden.

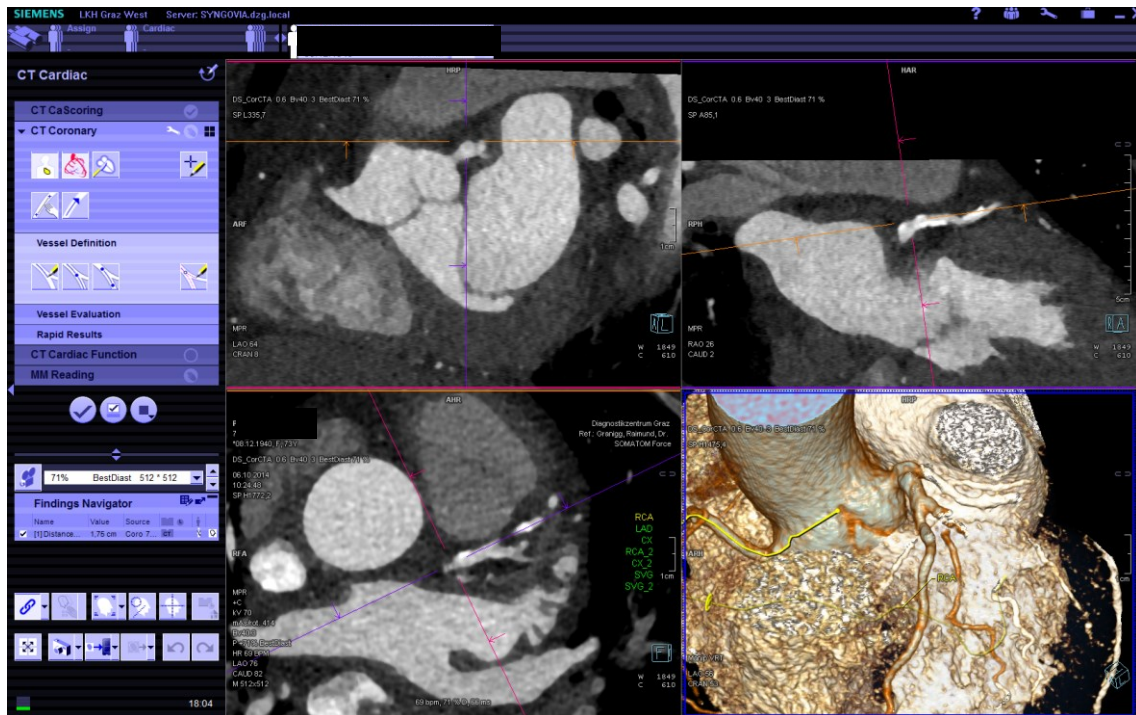
### **6.3.1 Untersuchungsablauf**

Für die Untersuchung legt sich der am Oberkörper entkleidete Patient mit den Füßen voraus auf den Untersuchungstisch. Hier wird vom Untersucher ein periphervenöser Zugang für die Kontrastmittelapplikation gelegt. Des Weiteren werden Elektroden für die thorakale EKG-Ableitung angebracht und der Patient erhält Nitroglycerin sublingual für die Vasodilatation. Bei zu hoher Herzfrequenz wird diese mittels  $\beta$ -Blocker reduziert. Mit geringer Strahlenbelastung wird eine erste Übersichtsaufnahme des Thorax angefertigt um das Untersuchungsgebiet genau zu definieren. Ist dies erfolgt wird der eigentliche Untersuchungsgang gestartet. Dieser läuft dann je nach körperlicher Konstitution und Herzfrequenz nach vorprogrammiertem Schema mit angepasster Strahlenbelastung ab. Zu Beginn werden automationsgetrieben 65ml Kontrastmittel (Ultravist<sup>®</sup> 370; nicht-ionisches, niederosmolares Monomer) verabreicht. Erreicht in Folge die gemessene Dichte in einem definierten Sensorfeld in der Aorta ascendens 100 HU so startet die erste Sequenz. Unter Verabreichung weiterer sieben bzw. drei Milliliter Kontrastmittel (gesamt 75 ml) unter mehrmaliger Spülung mit insgesamt ebenfalls 75 ml isotoner Kochsalzlösung folgen in definierten Zeitabständen weitere Sequenzen.

### **6.3.2 Befundung**

Das EKG-getriggert entstandene Bildmaterial wird im Anschluss vom Untersucher auf einer „Fujitsu Siemens Computers“-Konsole mit Hilfe der Imaging Software syngo.via befundet. Hier werden drei jeweils senkrecht zueinander stehende Schnittbilder dargestellt, die in drei unterschiedlichen Farben umrandet sind. In jedem dieser Bilder sind die beiden

anderen Schnitte als Linien in der entsprechenden Farbe dargestellt. Der Befunder kann navigieren indem er diese Linien mit der Maus bewegt und so jedes Koronargefäß an jeder Position sowohl im Längsschnitt als auch im Querschnitt beurteilen.



**Abbildung 6.2** Diagnoseoberfläche von syngo.via zur Befundung der CTCA. Im Bild sieht der Befunder drei orthogonal zueinander stehende Schnittbilder. Im Fokus der Betrachtung liegt hier eine Plaque der LCA. Rechts unten im Bild eine 3D-Rekonstruktion der Koronararterien.

Die Stenosen wurden folgendermaßen beschrieben: 0-20%ige Gefäßeinengungen wurden als „Minimal Changes“ oder „Wandungrregularitäten“ bezeichnet, 20-50%ige Verengungen als „Nicht signifikante Stenosen bzw. Plaques“, 50-75%ige als „Signifikante Stenosen bzw. Plaques“ und Einengungen  $\geq 75\%$  wurden als „Hochgradige Stenosen bzw. Plaques“ bezeichnet.

## **6.4 Invasive Koronarangiographie mit FFR-Messung**

Die invasive Koronarangiographie wurde im Laufe der analysierten Zeitperiode von verschiedenen Untersuchern mit unterschiedlichen Präferenzen in Bezug auf Kathetermaterial und Medikation durchgeführt. Im Folgenden soll das am LKH Graz West übliche Vorgehen veranschaulicht werden.

### **6.4.1 Vorbereitung**

In angemessenem Zeitabstand vor der Untersuchung wird der Patient am LKH Graz West in einem persönlichen Gespräch über die Notwendigkeit, das Vorgehen, die Alternativen

und Risiken einer Herzkatheteruntersuchung aufgeklärt. Der Patient bekommt hierzu auch einen standardisierten Aufklärungsbogen, der zu unterzeichnen ist und hat die Möglichkeit Fragen zu stellen.

Am Tag der Untersuchung bleibt der Patient nüchtern und darf weder Schmuck noch Prothesen am Körper tragen. Ausgenommen sind Hörgeräte, wenn diese für die Compliance während der Untersuchung notwendig sind. Der Patient wird von der Assistenz stabil in einer Vakuummatratze auf dem Untersuchungstisch gelagert. Die Funktion des periphervenösen Zuganges wird mittels Spülung mit isotoner Kochsalzlösung geprüft und EKG-Elektroden werden angebracht. Anschließend werden die möglichen Punktionsstellen vorbereitet. Seit 2012 wird am LKH Graz West bevorzugt die A. radialis der rechten Hand für die Punktion herangezogen. Für den Fall, dass eine Punktion hier aus unvorhergesehenen Gründen nicht möglich ist, wird aber bei jedem Patienten obligatorisch auch der Bereich der A. femoralis von Körperbehaarung befreit und desinfiziert. Der Arbeitsbereich des Untersuchers und seiner Assistenz wird im Anschluss steril abgedeckt, wobei die voraussichtliche Punktionsstelle frei bleibt. Mittels ebenfalls abgedeckter Konsole am Fußteil des Untersuchungstisches kann der Assistent die beiden simultan verwendeten Bildwandler in Position bringen und bei Bedarf bewegen.

### **6.4.2 Untersuchungsgang**

Der Untersucher ist ebenso wie seine Assistenz mit sterilem Mantel und sterilen Handschuhen bekleidet. Zu Beginn wird die Punktionsstelle mit Prilocain (Xylonest®) betäubt. Anschließend wird das Gefäß unter Anwendung der modifizierten Seldinger-Technik (kein Durchstechen des Gefäßes) punktiert und eine passende Schleuse eingebracht. In Erwartung einer notwendigen Intervention bei positivem CTCA-Befund wird hier entsprechend dem verwendeten Katheter in der Regel eine 6 French Schleuse eingebracht. Nun kann vorerst ein dünnlumiger Diagnosekatheter bis an die Koronarostien herangeführt werden, um hier Kontrastmittel zu applizieren. Am LKH Graz West kommt mit Iobitridal (Xenetix® 350) ein nicht-ionisches, niederosmolares Monomer zum Einsatz, wovon pro Untersuchung im Mittel 30-40 ml benötigt werden. Es folgt die optimale Angulation der beiden Bildwandler, deren Aufnahmen live auf einem dreh-, kipp- und schwenkbaren Bildschirm wiedergegeben werden. Dieser befindet sich auf der dem Untersucher gegenüberliegenden Patientenseite. Der invasive Kardiologe kann nun die Herzkranzgefäße anatomisch morphologisch beurteilen. Fallen hier Stenosen auf, die in der CTCA oder in der ICA als Grenzwertstenosen (50-75% Lumeneinengung) beschrieben

werden, wird im Anschluss mit der Druckdrahtmethode die funktionelle Wirksamkeit der Gefäßeinengung beurteilt. Wird die Stenose in beiden Untersuchungen übereinstimmend als hochgradig ( $\geq 75\%$ ) beurteilt wird mittels Stenting interveniert.

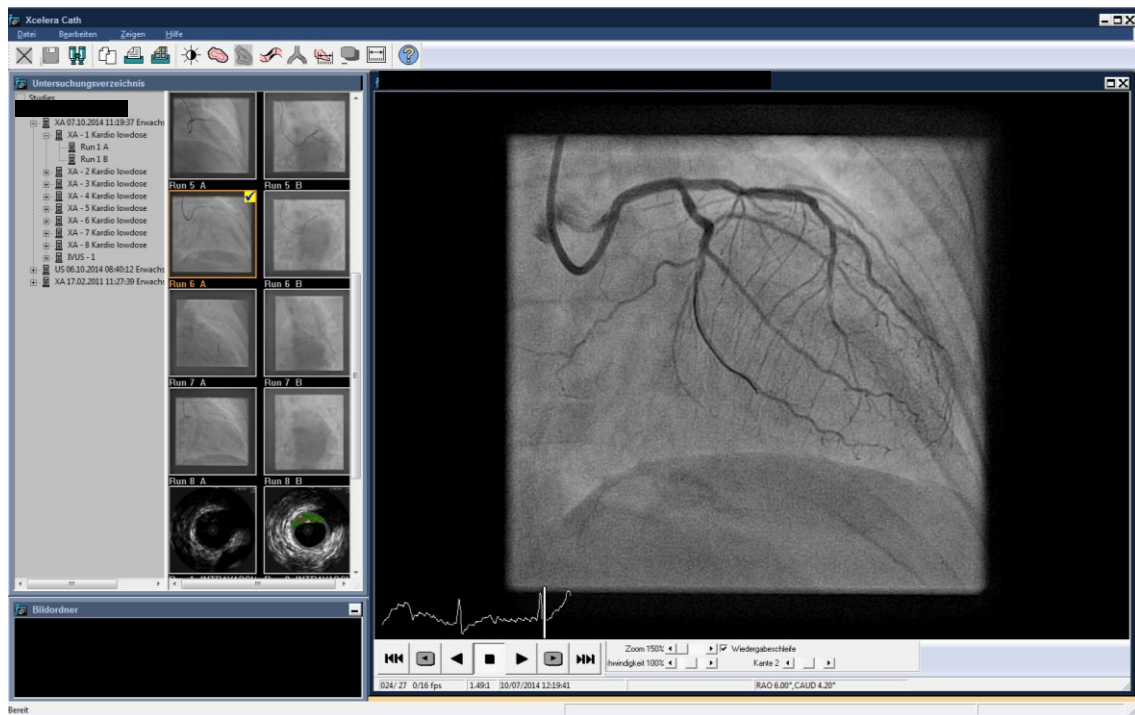


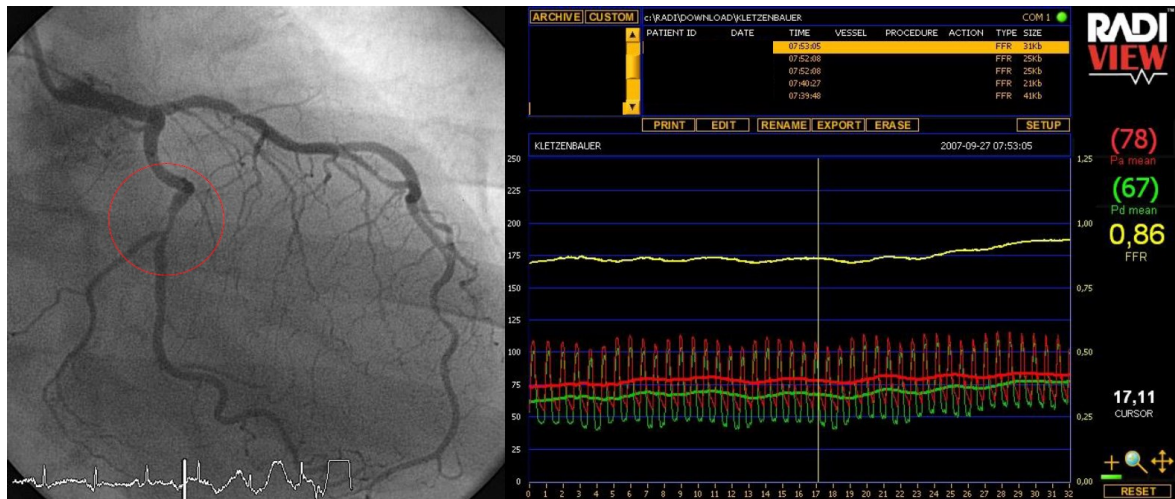
Abbildung 6.3 Diagnoseoberfläche von Xcelera zur Nachbetrachtung der ICA. Im Bild der kontrastierte linke Gefäßbaum in einer Standardaufnahme.

### 6.4.3 Druckdrahtmethode und PCI

Zur Messung der FFR wird über einen eigenen Katheter ein Draht in das zu beurteilende Gefäß vorgeschoben und der Druck distal und proximal der Stenose wird simultan gemessen. Die Druckkurven und der resultierende FFR-Wert werden am Bildschirm dargestellt und der Untersucher trifft auf deren Basis die Therapieentscheidung. Während sich aus Werten  $> 0,80$  keine therapeutische Konsequenz ergibt, werden Einengungen mit  $FFR \leq 0,80$  als signifikant angesehen und in Folge mittels Stenting versorgt.

Ist eine Intervention notwendig, wird ein Stent über die verengte Stelle vorgeschoben. Durch Aufblähen eines im Stent befindlichen Ballons mit verdünntem Kontrastmittel entfaltet sich das Metallgeflecht und verbleibt als Stütze im Gefäß.

Anschließend wird der Eingriff beendet. Der Katheter und die Schleuse werden entfernt und die Punktionsstelle wird mittels Kompressionsverband versorgt.



**Abbildung 6.4 FFR-Messung.** Für die hochgradige Stenose links im Bild ergibt sich eine FFR von 0,86. Zur Darstellung kommen die Druckkurven proximal (rot) und distal der Stenose (grün) sowie die daraus resultierende FFR (gelb). Diese Stenose bedarf keiner Intervention.

## 6.5 Datenerhebung

Die Erhebung der patientenbezogenen Daten erfolgte aus dem Krankenhausinformationssystem openMedocs am LKH Graz West. Die Patientencharakteristika Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, BMI und BSA zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme für die ICA wurden ermittelt und in eine Excel-Tabelle (Microsoft Excel 2010.Ink) übertragen. Ebenso wurden Daten zu Patientenstatus und –anamnese erhoben. Hierzu zählen Puls, Blutdruck, Hämatokrit und Raucherstatus bei Aufnahme, die Anamnese bezüglich Symptomatik, vorangegangenen Stentings und bereits stattgehabten Myokardinfarkten, die Begleiterkrankungen Hypertonus, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und Myokardhypertrophie, sowie der Medikamentenstatus hinsichtlich  $\beta$ -Blocker, ACE-Hemmer bzw. Angiotensinrezeptor-Blocker, Diuretika, Kalziumkanalblocker, OAK und Thrombozytenaggregationshemmer.

Die Erhebung der stenosebezogenen Parameter erfolgte aus den vom DZG zur Verfügung gestellten Befunden und Primärdaten der CTCA-Untersuchungen sowie aus den Befunden, Protokollen und Primärdaten der Herzkatheteruntersuchungen, die in der Datenbank des LKH Graz West im Diagnostikprogramm Xcelera einzusehen waren.

Für die statistische Analyse wurde der Stenosegrad sowohl aus dem CTCA-Befund als auch aus dem ICA-Befund erhoben und zur Vergleichbarkeit in die Kategorien  $<50\%$ ,  $50\%-75\%$  und  $\geq 75\%$  aufgeteilt. Hierbei entsprachen in den ICA-Befunden die Diktionen „Wandunregelmäßigkeiten“ und „geringgradige Stenose“ der Kategorie  $<50\%$ ,

„mittelgradige Stenose“ und „Grenzwertstenose“ der Kategorie 50-75% und „hochgradige Stenose“ der Kategorie  $\geq 75\%$ .

Des Weiteren wurde die Lage der Stenose sowohl nach dem Gefäß als auch nach dem Gefäßdrittel erhoben. Da die Einteilung der Gefäße in Drittel allerdings in CTCA und ICA keiner einheitlichen Systematik folgt, wurde von einem Experten (Priv. Doz. Dr. H. Schuchlenz) geprüft, ob in den Befunden dieselben Stenosen beschrieben wurden und nach einheitlichem Schema beurteilt in welchem Gefäßdrittel sie sich befanden.

Zudem wurde jede Stenose von demselben Experten bezüglich deren Kalzifizierungsgrad beurteilt. Die Einteilung erfolgte in fünf Stufen und umfasste die Kategorien: nicht, leichtgradig, moderat, hochgradig und zirkumferenziell verkalkt. Zuletzt wurde aus den Primärdaten auch die Lage der Stenose an einer Bifurkation dichotom beurteilt und ebenfalls in die Excel-Tabelle eingetragen. Die Länge der Stenose wurde anhand der Primärdaten der CTCA-Untersuchung mit der Imaging Software syngo.via in 0,5 cm Schritten gemessen und in die Excel-Tabelle eingetragen.

Die Hauptzielgröße FFR-Wert wurde als metrischer Wert aus den Befunden und Protokollen der Herzkatheteruntersuchungen, die im openMedocs einsehbar waren, erhoben. In einem Fall wurde der Wert aus dem handschriftlichen Protokoll des Herzkatheterlabors ermittelt und in fünf weiteren Fällen war kein Wert in den Aufzeichnungen zu finden. Für diese fünf Fälle konnte der Dokumentation nur eine Beurteilung im Sinne von „FFR negativ“ oder „FFR positiv“ entnommen werden. In einer weiteren Spalte wurde also die FFR-Beurteilung aufgetragen, wonach Werte  $\leq 0,80$  als FFR positiv und Werte ab 0,81 als FFR negativ gewertet wurden.

Ausschließlich für die Charakterisierung und Beschreibung wurden darüber hinaus die CT-Qualität, das Vorhandensein von Curling sowie die therapeutische Konsequenz für den Patienten und die ausgewertete Stenose erhoben. Alle Patienten wurden mit einer fortlaufenden Nummer codiert (pseudonymisiert).

## **6.6 Statistische Analyse**

Für die statistische Analyse wurde das erhobene Datenmaterial aus der Excel-Tabelle in das Statistikprogramm SPSS (IBM SPSS Statistics 22) übertragen.

Die Studienpopulation wurde entsprechend der FFR-Beurteilung der zur Auswertung herangezogenen Stenose in zwei Gruppen unterteilt und bezüglich vermuteter Einflussfaktoren ausgewertet.

Die stetigen Variablen Alter, Größe, Gewicht, BMI, BSA, Puls, systolischer und diastolischer Blutdruck bei Aufnahme bzw. bei ICA und Hämatokrit bei Aufnahme wurden mit dem Shapiro-Wilks Test auf Normalverteilung getestet.

Für normalverteilte Variablen wurde zur Überprüfung von Lageunterschieden der t-Test für unabhängige Stichproben verwendet, ansonsten wurden Unterschiede zwischen den beiden Gruppen mittels Mann-Whitney-U-Test geprüft.

Für das Merkmal Länge der Stenose wurde ebenfalls der Mann-Whitney-U-Test herangezogen.

In Hinsicht auf dichotome Merkmale, darunter Geschlecht, Myokardhypertrophie, Hypertonus, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Curling und Lage der Stenose an einer Bifurkation wurden die beiden Gruppen mit dem Exakten Test nach Fisher verglichen.

Die qualitativen Patientenmerkmale Stentanamnese, MI-Anamnese, Medikamentenstatus zu den verschiedenen Medikamenten wurden auf Grund zu geringer erwarteter Werte in den Kontingenztafeln für die statistische Auswertung zu je zwei Kategorien zusammengefasst und gleich wie die von vornherein dichotomen Merkmale ausgewertet. Ebenso wurde mit den qualitativen Merkmalen der Stenosen „Lage nach Gefäß“ und „Kalzifizierungsgrad“ verfahren.

Stenosen, die sowohl in der CTCA als auch in der ICA als hochgradig beschrieben werden, werden am LKH Graz West in der Regel ohne weitere funktionelle Beurteilung therapiert. Daher wurde auf eine Berechnung der allgemeinen Übereinstimmung der Untersuchungsverfahren verzichtet. Einzelergebnisse wurden beschrieben.

Die Unabhängigkeit der FFR-Beurteilung von dem Gefäßdrittel, in welchem die Stenose liegt, konnte auf Grund zu geringer Anzahl nicht sinnvoll getestet werden.

Die Ergebnisse der t-Tests wurden als Mittelwert ( $\pm$ Standardabweichung) angegeben, die Ergebnisse von Mann-Whitney-U-Tests als Median (Minimum-Maximum) und für  $\chi^2$ -Tests wurden in den Tabellen die Anzahlen und in Klammern die Zeilenprozentwerte in den entsprechenden Feldern angeführt.

In allen Fällen wurde zweiseitig getestet und ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen.

# 7 Ergebnisse

## Inhalt

---

<b>7.1 Zusammenfassung der erhobenen Merkmale .....</b>	<b>40</b>
<b>7.2 Auswertung nach FFR-Beurteilung .....</b>	<b>45</b>
<b>7.3 Vergleich von CTCA und ICA.....</b>	<b>52</b>
<b>7.4 Unterschiede nach Geschlecht .....</b>	<b>53</b>

---

## ***7.1 Zusammenfassung der erhobenen Merkmale***

Im Folgenden werden die Daten zur näheren Charakterisierung der Patienten sowie der Stenosen zusammengefasst.

### **7.1.1 Patientenmerkmale**

Das mittlere Alter der in die Studie eingeschlossenen Patienten betrug zum Zeitpunkt der ICA 64 ( $\pm$  9) Jahre. Es waren 63 Männer (70,8%) und 26 (29,2%) Frauen. Im Durchschnitt hatten die Patienten eine Körpergröße von 172 ( $\pm$  9) cm und ein Gewicht von 83 ( $\pm$  15) kg. Der mittlere BMI betrug 28,0 ( $\pm$  4,2) kg/m<sup>2</sup> und die mittlere BSA 1,95 ( $\pm$  0,20) m<sup>2</sup>. Zwanzig der 89 Patienten (22,5%) rauchten. Siehe dazu auch Tabelle 7.1.

Patienten (n=89)	Weiblich (n=26)	Männlich (n=63)	Gesamt
Alter	67 ( $\pm 9$ )	63 ( $\pm 9$ )	64 ( $\pm 9$ )
Größe in cm	162 ( $\pm 7$ )	175 ( $\pm 5$ )	172 ( $\pm 9$ )
Gewicht in kg	68 ( $\pm 9$ )	88 ( $\pm 13$ )	83 ( $\pm 15$ )
Body Mass Index	26,2 ( $\pm 3,8$ )	28,8 ( $\pm 4,2$ )	28,0 ( $\pm 4,2$ )
Body Surface Area	1,72 ( $\pm 0,12$ )	2,05 ( $\pm 0,14$ )	1,95 ( $\pm 0,20$ )
Raucher	8 (30,8)*	12 (19,0)*	20 (22,5)*

\*Anzahl (Prozent)

**Tabelle 7.1 Demographische Daten**

### ***Anamnese, Begleiterkrankungen und Medikation***

Elf der 89 Patienten (12,4%) berichteten bei der Aufnahme keine Beschwerden zu haben, 54 Patienten (60,7%) klagten über stabile pektanginöse Beschwerden, 14 (15,7%) zeigten eine Symptomatik im Sinne einer instabilen AP und 10 Patienten (11,2%) beschrieben atypische Symptome.

Einundachtzig Patienten (91,0%) hatten vor den Untersuchungen noch keinen Stent, 7 (7,9%) hatten bereits einen Stent und ein Patient (1,1%) hatte zwei Stents. Zweiundachtzig Patienten (92,1%) hatten noch keinen Myokardinfarkt, wobei sechs Patienten (6,7%) zuvor einen MI hatten und ein Patient (1,1%) zuvor zwei Myokardinfarkte hatte. Bei 12 Patienten (13,5%) war eine Myokardhypertrophie vorbekannt oder wurde im Rahmen der Diagnostik auffällig.

Zweiundsiebzig Patienten (80,9%) hatten eine bestehende Hypertonie, 24 (27,0%) einen Diabetes mellitus vom Typ II und 49 (55,1%) eine Hyperlipidämie.

Bei der Aufnahme wurden von 49 Patienten (55,1%) Betablocker eingenommen, während bei 8 weiteren (9,0%) im Rahmen des Aufenthaltes eine Betablocker-Therapie begonnen wurde. Eine Therapie mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptorblockern bestand bei der Aufnahme bei 55 Patienten (61,8%) und wurde bei drei Patienten (3,4%) begonnen. Diuretika wurden von 20 Patienten (22,5%) bei der Aufnahme eingenommen, bei 2 Patienten begonnen und bei einem abgesetzt. Neunzehn Patienten (21,3%) nahmen Kalziumkanalblocker und bei fünf Patienten wurde eine solche Therapie angesetzt. Eine orale Antikoagulation bekamen bei Aufnahme 7 Patienten (7,9%) und wurde bei einem Patienten begonnen. Mit 75,3% der Patienten (67) nahm ein großer Anteil der Patienten schon bei der Aufnahme Thrombozytenaggregationshemmer ein und 15 (16,9%) weiteren

Patienten wurden diese neu verschrieben. Einen Überblick über diese Daten gibt Tabelle 7.4.

### ***Aufnahmestatus, Untersuchungen und Therapie***

Tabelle 7.2 fasst die im Folgenden beschriebenen quantitativen Merkmale aus Aufnahmestatus, Untersuchungen und Therapie zusammen. Tabelle 7.4 gibt Aufschluss über die Häufigkeiten und Ergebnisse der qualitativen Merkmale.

Bei der Aufnahme lag der mittlere Puls der 89 Patienten bei 66 ( $\pm$  12) Schlägen pro Minute. Der mittlere systolische Blutdruck lag bei 143 ( $\pm$  19) mmHg und der diastolische bei 82 ( $\pm$  11) mmHg. Der Hämatokrit lag im Mittel bei 43 ( $\pm$  4).

Die CT-Qualität wurde bei 65 Patienten (73,0%) als gut beurteilbar beschrieben, bei 13 Patienten (14,6%) waren die Bilder eingeschränkt und bei 11 Patienten (12,4%) schlecht beurteilbar. Bei 24 Patienten (27,0%) war die Beurteilung durch Curling erschwert möglich. Der mittlere systolische Blutdruck während der ICA lag bei 130 ( $\pm$  22) mmHg, der diastolische bei 71 ( $\pm$  11) mmHg.

Das Zeitintervalle zwischen CTCA und ICA lag bei einem Minimum von einem Tag und einem Maximum von 213 Tagen im Median bei 34 Tagen.

Bei zwei Patienten (2,2%) wurde in der CTCA keine Stenose als über 50%ig beurteilt. In 40 Fällen (44,9%) wurde je eine Stenose erkannt, in 24 Fällen (27,0%) waren es zwei Stenosen, in 16 Fällen (18,0%) drei Stenosen, in fünf Fällen (5,6%) vier und in zwei Fällen (2,2%) fünf Stenosen.

Demgegenüber wurde in der ICA in einem Fall (1,1%) keine Stenose erkannt, in 47 Fällen (52,8%) wurde eine Stenose erkannt, in 24 Fällen (27,0%) wurden zwei Stenosen, in 12

	<b>Mittelwert (Standardabweichung)</b>
Puls bei Aufnahme	66 ( $\pm$ 12)
systolischer Blutdruck bei Aufnahme	143 ( $\pm$ 19)
diastolischer Blutdruck bei Aufnahme	82 ( $\pm$ 11)
Hämatokrit bei Aufnahme	43 ( $\pm$ 4)
systolischer Blutdruck bei CA	130 ( $\pm$ 22)
diastolischer Blutdruck bei CA	71 ( $\pm$ 11)
Länge der Stenose in cm	1,9 ( $\pm$ 1,3)
gemessener FFR-Wert	0,82 ( $\pm$ 0,08)

**Tabelle 7.2 Aufnahmestatus, Untersuchungen und Therapie**

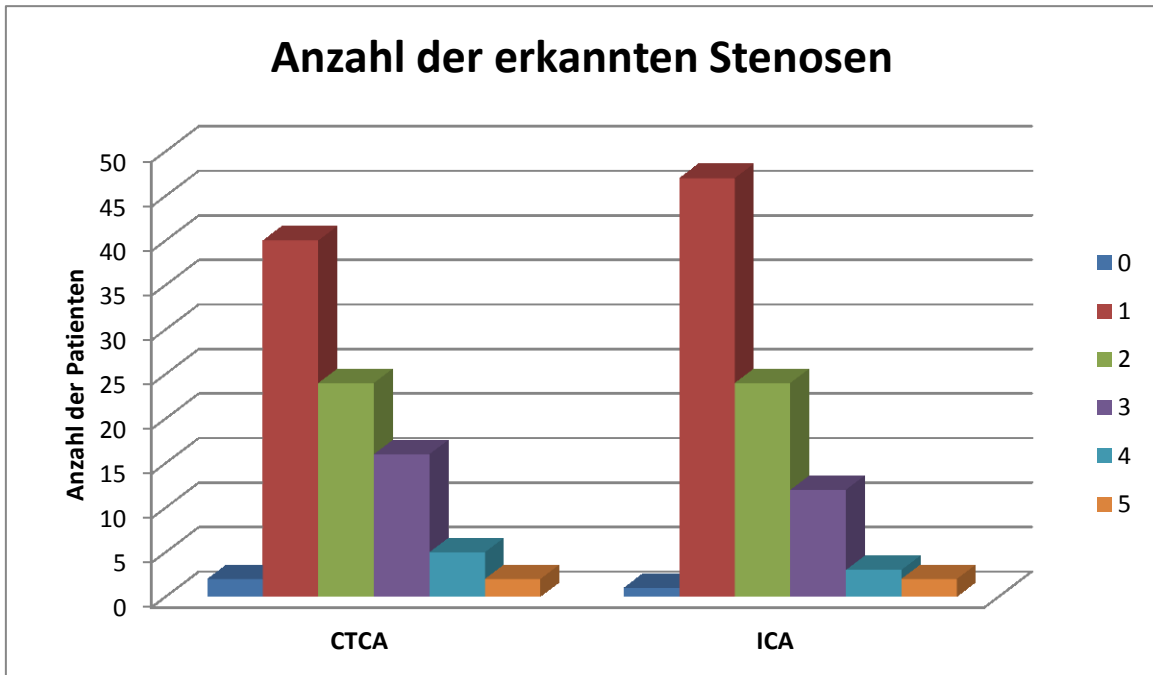


Abbildung 7.1 Anzahl der in CTCA und ICA erkannten Stenosen

Fällen (13,5%) drei, in drei Fällen (3,4%) vier und in zwei Fällen (2,2%) fünf Stenosen erkannt (vgl. Abbildung 7.1 Anzahl der in CTCA und ICA erkannten Stenosen).

Unter Beurteilung der gesamten 197 Stenosen wurden 36 Patienten (40,4%) mit einem oder mehreren Stents therapiert, 13 (15,7%) zur Bypass-Operation zugewiesen, 38 (42,7%) wurden konservativ therapiert und einer benötigte für die Therapieentscheidung weiterführende Diagnostik. Patient Nummer 36 wurde mit zwei Stents therapiert und zusätzlich einem operativen Eingriff zugewiesen. Aus der Zuweisung zur ICA resultierte also für 39 Patienten (43,2%) keine therapeutische Konsequenz (siehe Abbildung 7.2).

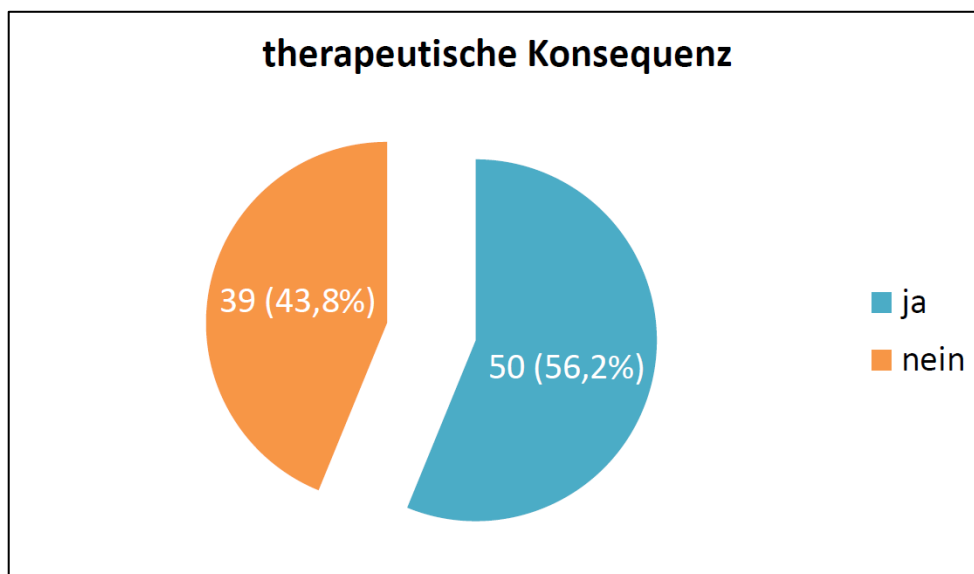


Abbildung 7.2 Therapeutische Konsequenz nach ICA

Von den 36 Patienten, welche mittels Stenting therapiert wurden, bekamen 29 (32,6%) einen Stent, fünf Patienten (5,6%) bekamen zwei Stents und je ein Patient (1,1%) bekam drei bzw. fünf Stents (siehe Abbildung 7.3).

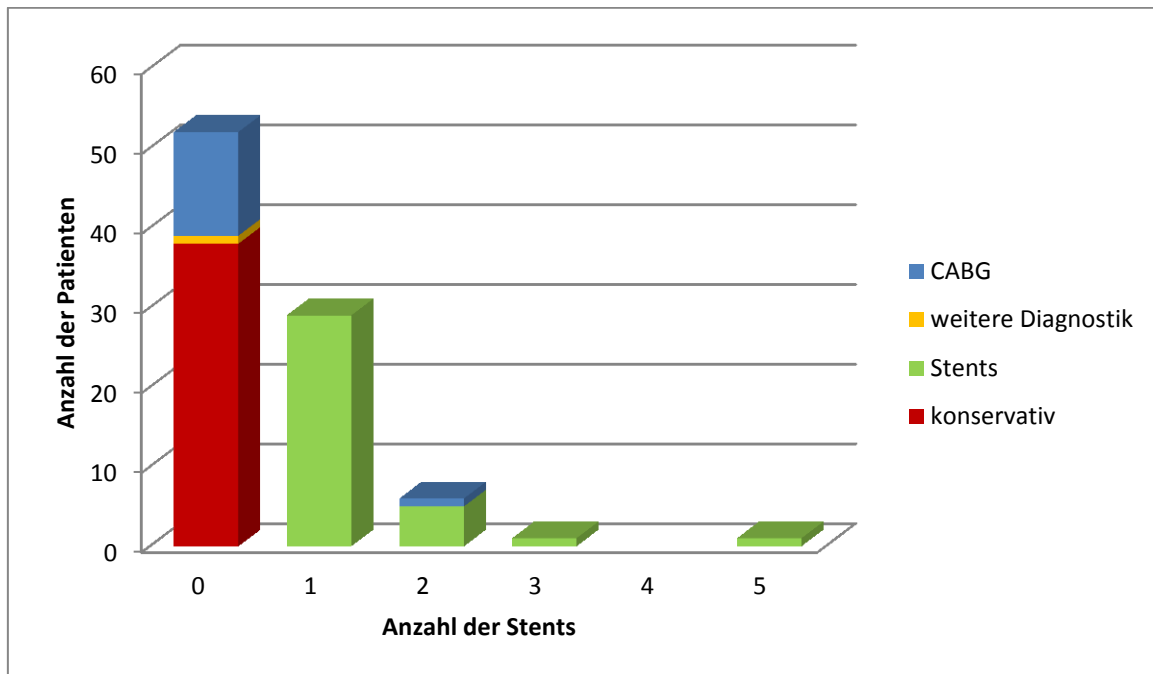


Abbildung 7.3 Anzahl der Stents

### 7.1.2 Stenosenmerkmale

In der CTCA wurde die Lumeneinengung für sieben Stenosen (7,9%) als <50% beschrieben, für 59 (66,3%) zwischen 50% und 75% und für 23 (25,8%)  $\geq 75\%$ , während die Lumeneinengung in der ICA für fünf Stenosen (5,6%) als kleiner 50%, für 67 (75,3%) zwischen 50% und 75% und für 17 (19,1%)  $\geq 75\%$  beschrieben wurden (vgl. Abbildung 7.4 Stenosegrad in CTCA und ICA).

In 71 Fällen (79,8%) war die LAD, in neun Fällen (10,1%) die LCX, in 8 Fällen (9,0%) die RCA und in einem Fall (1,1%) ein Seitenast von der ausgewerteten Stenose betroffen. Diese lag in 47 Fällen (52,8%) im proximalen Drittel, in 29 Fällen (32,6%) im mittleren, in zwei Fällen (2,2%) im distalen Drittel, in 10 Fällen (11,2%) betraf sie sowohl das proximale als auch das mittlere Drittel und in einem Fall erstreckte sie sich vom proximalen bis ins distale Drittel. Vierzig Stenosen (44,9%) lagen an einer Bifurkation.

Die mittlere Länge der ausgewerteten Stenosen lag bei  $1,9 \pm 1,3$  cm. Für vier Stenosen konnte keine Länge ermittelt werden. Der Kalzifizierungsgrad konnte für 88 Stenosen ermittelt werden und ergab bei 20 Stenosen (22,7%) keine Kalzifizierung, 47 Stenosen

(53,4%) waren leichtgradig verkalkt, 15 (17,0%) waren moderat, 4 (4,5%) hochgradig und 2 (2,3%) zirkumferenziell verkalkt.

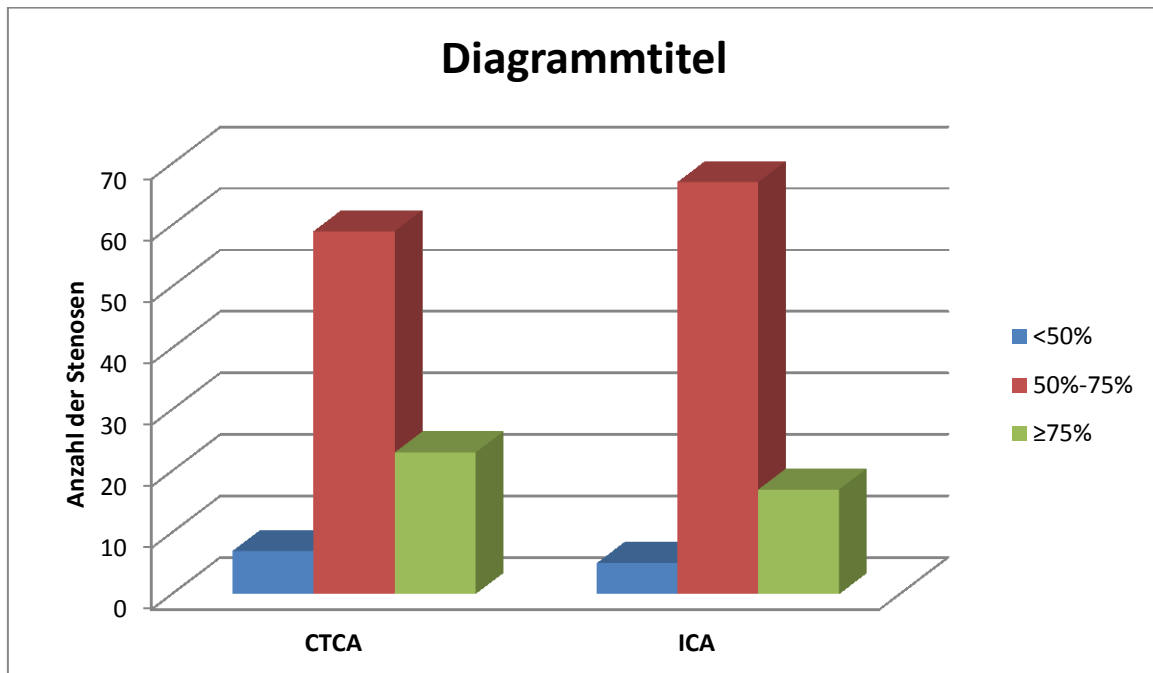


Abbildung 7.4 Stenosegrad in CTCA und ICA

Der gemessene FFR-Wert konnte bei 84 Stenosen ermittelt werden und lag im Mittel bei 0,82 ( $\pm 0,08$ ). Von 89 Stenosen wurden 53 (59,6%) als hämodynamisch nicht signifikant und 36 (40,4%) als interventionsbedürftig beurteilt, wobei ein Patient dessen ausgewertete Stenose nicht signifikant war als Resultat des Gesamtbefundes einer Bypass-Operation zugewiesen wurde. Insofern ergeben sich für die ausgewerteten Stenosen Anzahlen von 24 Stenosen (27,0%), welche mittels Stent therapiert wurden, 13 (14,6%), die einer Bypass-Operation unterzogen wurden und 51 (57,3%), welche konservativ therapiert wurden. Für eine Stenose (1,1%) wurde eine weiterführende Diagnostik empfohlen. Die hier beschriebenen Daten werden in Tabelle 7.5 zusammengefasst.

## 7.2 Auswertung nach FFR-Beurteilung

Unterschiede und Abhängigkeiten, die in der Auswertung der beiden nach FFR-Beurteilung gebildeten Gruppen auffielen werden im Folgenden zusammengefasst.

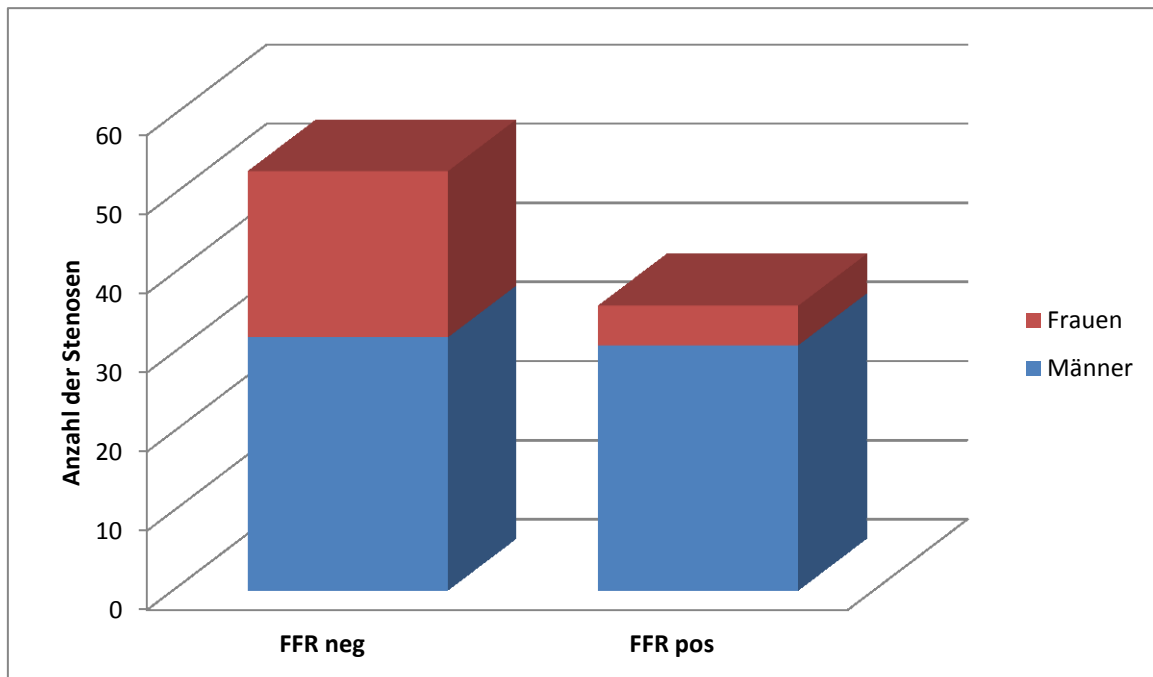


Abbildung 7.5 FFR-Beurteilung nach Geschlecht

### 7.2.1 Patientenbezogene Merkmale

Es zeigte sich, dass Frauen signifikant seltener FFR positiv waren als Männer ( $p=0,010$ ; vgl. Abbildung 7.5).

Die FFR-Positiven waren zudem im Mittel signifikant jünger [ $61,8 (\pm 9,9)$  vs.  $66,3 (\pm 8,5)$ ;  $p=0,026$ ; vgl. Tabelle 7.3].

Für die Faktoren Größe, Puls, Hämatokrit und Blutdruck bei Aufnahme bzw. während der ICA ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 7.3 gibt einen Überblick. Es sind Median, Minimum und Maximum bei verteilungsfreien Variablen bzw. Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung bei normalverteilten Variablen und p-Werte, aufgeschlüsselt nach der FFR-Beurteilung, dargestellt.

Alle weiteren patientenbezogenen Variablen wurden mittels  $\chi^2$ -Test ausgewertet. Für die folgenden Variablen Symptome, Stentanamnese, MI-Anamnese, Myokardhypertrophie, Hypertonus, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie sowie die Einnahme der unterschiedlichen erhobenen Medikamente bei der Aufnahme, die CT-Qualität und das Vorhandensein von Curling konnte kein signifikanter Zusammenhang mit der FFR-Beurteilung nachgewiesen werden.

Beobachtete Häufigkeiten in den Kontingenztafeln und p-Werte können Tabelle 7.4 Tabelle 7.4 Patientenbezogene Variablen entnommen werden.

	FFR-Beurteilung		p-Wert
	negativ	positiv	
Alter	66,3 (±8,5)*	61,8 (±9,9)*	0,026
Größe (cm)	170,5 (147-187)	174,0 (145-187)	0,229
Gewicht (kg)	79,0 (52-125)	87,5 (58-143)	0,014
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	26,8 (21,1-40,4)	28,7 (22,9-40,9)	0,034
Body Surface Area(m <sup>2</sup> )	1,91 (±0,20)*	2,01 (±0,19)*	0,021
Puls	66,0 (50-98)	64,5 (44-110)	0,462
HKT	42,0 (36-60)	43,0 (38-49)	0,353
Aufnahmeblutdruck			
systolisch	141,9 (±19,3)*	145,6 (±19,5)*	0,380
diastolisch	80,0 (58-112)	83,5 (65-110)	0,180
Blutdruck bei CA			
systolisch	129,8 (±24,1)*	130,9 (±19,9)*	0,817
diastolisch	70,8 (±11,3)*	72,2 (±11,2)*	0,576

\*Auswertung: t-Test, Mittelwert (Standardabweichung)

**Tabelle 7.3 Patientenbezogene Variablen I**

	Anzahl (Prozent)	FFR-Beurteilung		p-Wert
		negativ	positiv	
<b>Anzahl (Prozent)</b>		<b>53 (59,6)</b>	<b>36 (40,4)</b>	
Geschlecht				0,010
weiblich	26 (29,2)	21 (80,8)	5 (19,2)	
männlich	63 (70,8)	32 (50,8)	31 (49,2)	
<b>ANAMNESE</b>				
Symptome				-
asymptomatisch	11 (12,4)	6 (54,5)	5 (45,5)	
instabile AP	14 (15,7)	10 (71,4)	4 (28,6)	
stabile AP	54 (60,7)	30 (55,6)	24 (44,4)	
atypische Symptome	10 (11,2)	7 (70,0)	3 (30,0)	

	<b>Anzahl (Prozent)</b>	<b>FFR negativ</b>	<b>FFR positiv</b>	<b>p-Wert</b>
Stentanamnese				0,466
negativ	81 (91,0)	47 (58,0)	34 (42,0)	
positiv	8 (9,0)	6 (75,0)	2 (25,0)	
MI-Anamnese				0,697
negativ	82 (92,1)	48 (58,5)	34 (41,5)	
positiv	7 (7,8)	5 (71,4)	2 (28,6)	
Myokardhypertrophie				0,347
nein	77 (86,5)	44 (57,1)	33 (42,9)	
ja	12 (13,5)	9 (75,0)	3 (25,0)	
<b>BEGLEITERKRANKUNGEN</b>				
Hypertonus				0,589
nein	17 (19,1)	9 (52,9)	8 (47,1)	
ja	72 (80,9)	44 (61,1)	28 (38,9)	
Diabetes mellitus				0,229
nein	65 (73,0)	36 (55,4)	29 (44,6)	
ja	24 (27,0)	17 (32,1)	7 (19,4)	
Hyperlipidämie				1,000
nein	40 (44,9)	24 (60,0)	16 (40,0)	
ja	49 (55,1)	29 (59,2)	20(40,8)	
<b>MEDIKATION</b>				
β-Blocker				0,829
nein	32 (36,0)	23 (57,5)	17 (42,5)	
ja	49 (55,1)	30 (61,2)	19 (38,8)	
begonnen	8 (9,0)			
abgesetzt	0 (0,0)			
ACE/ARB				0,508
nein	31 (34,8)	22 (64,7)	12 (35,3)	
ja	55 (61,8)	31 (56,4)	24 (43,6)	
begonnen	3 (3,4)			
abgesetzt	0 (0,0)			

	Anzahl (Prozent)	FFR negativ	FFR positiv	p-Wert
<b>Diuretikum</b>				0,805
nein	66 (74,2)	41 (60,3)	27 (39,7)	
ja	20 (22,5)	12 (57,1)	9 (42,9)	
begonnen	2 (2,2)			
abgesetzt	1 (1,1)			
<b>Kalziumkanalblocker</b>				0,796
nein	65 (73)	41 (58,6)	29 (41,4)	
ja	19 (21,3)	12 (63,2)	7 (36,8)	
begonnen	5 (5,6)			
abgesetzt	0 (0,0)			
<b>OAK</b>				0,697
nein	81 (91,0)	48 (58,5)	34 (41,5)	
ja	7 (7,9)	5 (71,4)	2 (28,6)	
begonnen	1 (1,1)			
abgesetzt	0 (0,0)			
<b>Aggregationshemmer</b>				0,454
nein	7 (7,9)	15 (68,2)	7 (31,8)	
ja	67 (75,3)	38 (56,7)	29 (43,3)	
begonnen	15 (16,9)			
abgesetzt	0 (0,0)			
<b>UNTERSUCHUNG</b>				
<b>CT-Qualität</b>				-
gut beurteilbar	65 (73,0)	38 (58,5)	27 (41,5)	
eingeschränkt beurteilbar	13 (14,6)	8 (61,5)	5 (38,5)	
schlecht beurteilbar	11 (12,4)	7 (63,6)	4 (36,4)	
<b>Curling</b>				0,811
nein	65 (73,0)	38 (58,5)	27 (41,5)	
ja	24 (27,0)	15 (62,5)	9 (37,5)	
<b>THERAPIE DES PATIENTEN</b>				
Stent	36 (40,4)			
CABG	14 (15,7)			
konservativ	38 (42,7)			
weitere Diagnostik	1 (1,1)			

Tabelle 7.4 Patientenbezogene Variablen II

## 7.2.2 Stenosebezogene Merkmale

Mit Ausnahme der Länge der Stenose, für die der Mann-Whitney-U-Test herangezogen wurde, wurden die beiden Gruppen auch in Bezug auf stenosenbezogene Variablen mittels  $\chi^2$ -Test auf Unabhängigkeit geprüft. Häufigkeiten und p=Werte werden in Tabelle 7.5 zusammengefasst.

Drei (42,9%) der in der CTCA nicht oder als leichtgradig beschriebenen Stenosen waren FFR positiv. Unter den als mittelgradig beurteilten Stenosen waren 22 (37,3%) funktionell wirksam. Über die in der Computertomographie als hochgradig beschriebenen Stenosen lässt sich in Bezug auf die FFR-Beurteilung keine Aussage treffen, da in der Regel nur Stenosen mittels Druckdraht gemessen wurden, wenn die invasive Beurteilung der CT widersprach. Aus demselben Grund wurde auch die allgemeine Übereinstimmung von CTCA mit der FFR-Beurteilung nicht berechnet.

In der ICA kam es in keinem Fall zur Unterschätzung von FFR positiven Stenosen. Zweiundzwanzig (32,8%) der als mittelgradig beurteilten Stenosen waren funktionell wirksam und drei der  $\geq 75\%$  eingestuften Stenosen waren FFR negativ. Da die Untersucher beim Schreiben der Befunde bereits die Ergebnisse beider Verfahren kannten, wurde auch von einer Berechnung der Übereinstimmung von ICA-Beurteilung und FFR-Messung abgesehen.

Für die Lage der Stenose nach dem Gefäß mussten Stenosen im Bereich der LCA einerseits sowie Stenosen der RCA andererseits zusammengefasst werden. Es machte keinen Unterschied in der FFR-Beurteilung, in welchem Gefäßbaum sich die Stenose befand ( $p=0,466$ ). Auch bezüglich der Lage an einer Bifurkation ergab sich kein Zusammenhang zur FFR-Beurteilung ( $p=0,516$ ).

Bezüglich der Länge der Stenose konnte mittels Mann-Whitney-U-Test ein signifikanter Unterschied zwischen FFR negativen und FFR positiven Stenosen festgestellt werden ( $p=0,010$ ). Die FFR negativen Stenosen waren mit einem Median von 1,5 cm (Min-Max: 0,5-10) signifikant kürzer als jene mit FFR-Werten größer als 0,80 (2,0 cm; 0,5-4,0).

Die in fünf Kalzifizierungsgrade eingeteilten Stenosen wurden zu zwei Gruppen, einer ohne und einer mit Kalk, zusammengefasst. Der  $\chi^2$ -Test ergab, dass Stenosen ohne Kalk signifikant seltener FFR positiv sind als kalzifizierte Stenosen ( $p=0,009$ ; vgl. Abbildung 7.6).

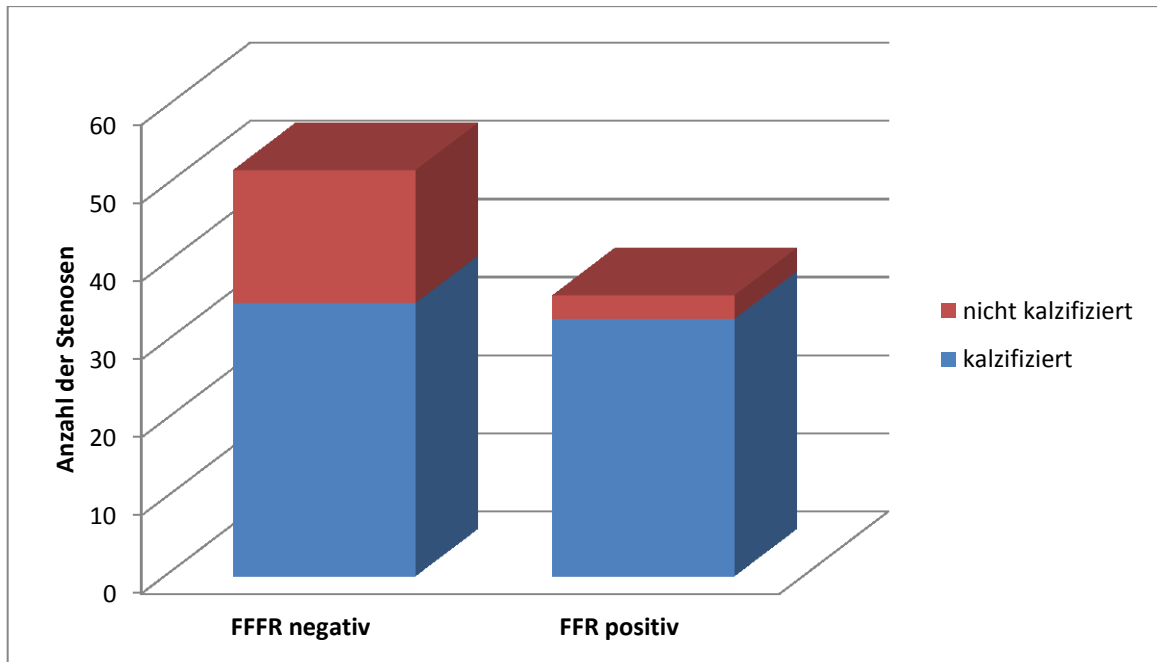


Abbildung 7.6 FFR-Beurteilung nach Kalk

	FFR-Beurteilung			p-Wert
	Anzahl (Prozent)	negativ	positiv	
<b>Anzahl (Prozent)</b>		<b>53 (59,6)</b>	<b>36 (40,4)</b>	
CT-Beurteilung				-
<50%	7 (7,9)	4 (57,1)	3 (42,9)	
50-75%	59 (66,3)	37 (62,7)	22 (37,3)	
≥75%	23 (25,8)	12 (52,2)	11 (47,8)	
CA-Beurteilung				-
<50%	5 (5,6)	5 (100,0)	0 (0,0)	
50-75%	67 (75,3)	45 (67,2)	22 (32,8)	
≥75%	17 (19,1)	3 (17,6)	14 (82,4)	
Gefäß				0,466
LCA	81 (91,0)			
LAD	71 (79,8)	47 (58,0)	34 (42,0)	
LCX	9 (10,1)			
Ast	1 (1,1)			
RCA	8 (9,0)	6 (75,0)	2 (25,0)	
betroffenes Gefäßdrittel				-
proximal	47 (52,8)			
mitte	29 (32,6)			
distal	2 (2,2)			
proximal + mitte	10 (11,2)			
proximal - distal	1 (1,1)			

	Anzahl (Prozent)	FFR negativ	FFR positiv	p-Wert
Lage an Bifurkation				0,516
ja	40 (44,9)	22 (55,0)	18 (45,0)	
nein	49 (55,1)	31 (63,3)	18 (36,7)	
Länge der Stenose	1,5 (0,5-10)*	1,5 (0,5-10,0)*	2,0 (0,5-4,0)*	0,010
Kalk				0,009
ja	68 (77,3)	35 (51,5)	33 (48,5)	
leichtgradig	47 (53,4)			
moderat	15 (17,0)			
hochgradig	4 (4,5)			
zirkumferenziell	2 (2,3)			
nein	20 (22,7)	17 (85,0)	3 (15,0)	
Therapie der Stenose				-
Stent	24 (27,0)			
CABG	13 (14,6)			
konservativ	51 (57,3)			
weitere Diagnostik	1 (1,1)			

\*Auswertung: Mann-Whitney-U-Test, Median (Minimum-Maximum)

Tabelle 7.5 Stenosebezogene Variablen

### 7.3 Vergleich von CTCA und ICA

Die Anzahl erkannter Stenosen in der CTCA stimmte in 49 Fällen (55,1%) mit der Anzahl in der ICA erkannter Stenosen überein. Bei 14 Patienten (15,7%) wurden in der CTCA mehr Stenosen beschrieben und in 26 Fällen (29,2%) wurden in der ICA mehr Stenosen erkannt (vgl. Tabelle 7.6).

		Anzahl erkannter Stenosen in der ICA						Summe
		0	1	2	3	4	5	
Anzahl erkannter Stenosen in der CTCA	0	0	1	1	0	0	0	2
	1	1	31	4	2	1	1	40
	2	0	10	12	2	0	0	24
	3	0	2	7	6	1	0	16
	4	0	2	0	2	0	1	5
	5	0	1	0	0	1	0	2
Summe		1	47	24	12	3	2	89

Tabelle 7.6 Anzahl der erkannten Stenosen

Die Beurteilung des Stenosegrades stimmte in CTCA und ICA in 50 Fällen (56,2%) überein. Für 22 Stenosen (24,7%) wurde der Stenosegrad in der computertomographischen Beurteilung höher eingeschätzt als in der ICA, in 17 Fällen (19,1%) gab der ICA-Befund einen höheren Stenosegrad an (vgl. Tabelle 7.7).

		CTCA-Beurteilung		
		<50%	50-75%	≥75%
ICA- Beurteilung	<50%	0 (0,0)	4 (4,5)	1 (1,1)
	50-75%	5 (5,6)	45 (50,6)	17 (19,1)
	≥75%	2 (2,3)	10 (11,2)	5 (5,6)

Tabelle 7.7 Anatomische Beurteilung des Stenosegrades

## 7.4 Unterschiede nach Geschlecht

Neben der signifikanten Abhängigkeit der FFR-Beurteilung vom Geschlecht fielen im Rahmen der Untersuchung aller signifikanten Ergebnisse in Bezug auf die FFR-Beurteilung weitere Unterschiede zwischen Frauen und Männern auf.

So hatten etwa Frauen ein signifikant geringeres Gewicht ( $p < 0,001$ ), hatten einen geringeren BMI ( $p = 0,009$ ) und eine geringere BSA ( $p < 0,001$ ; vgl. Tabelle 7.1). Diese Ergebnisse konnten gleichsinnig für die beiden Gruppen nach FFR-Beurteilung beobachtet werden. FFR-Negative hatten ebenfalls ein geringeres Gewicht, einen geringeren BMI und eine geringere BSA ( $p = 0,014$ ; 0,034 und 0,021). Da die Frauen allerdings in dieser Gruppe überrepräsentiert sind, muss bei der Interpretation der Ergebnisse das Geschlecht als Störgröße mitberücksichtigt werden.

Für das Alter und den Kalzifizierungsgrad ergaben sich in der Auswertung nach Geschlecht keine signifikanten Werte ( $p = 0,072$  bzw. 0,100).

# 8 Diskussion

## Inhalt

---

<b>8.1 Patientenbezogene Merkmale .....</b>	<b>55</b>
<b>8.2 Stenosebezogene Merkmale.....</b>	<b>56</b>
<b>8.3 Limitationen .....</b>	<b>58</b>
<b>8.4 Conclusio.....</b>	<b>58</b>

---

Die CTCA hat sich in den letzten Jahren zum verlässlichen Gatekeeper der invasiven Koronarangiographie entwickelt. So beschreiben etwa van Velzen et al.<sup>65</sup> in einer 2012 veröffentlichten Studie an 106 Patienten für die CTCA im Vergleich mit der ICA eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 87%.

Für beide Methoden ergibt sich allerdings eine schlechte Übereinstimmung mit der FFR-Messung. Meijboom et al.<sup>66</sup> publizierten 2008 eine Analyse der Untersuchungsergebnisse von 79 Patienten und beschrieben Kappa-Werte von 0,20 für die computertomographische und 0,25 für die invasive Koronarangiographie. Diese Ergebnisse werden durch unsere Studie untermauert. Es zeigte sich, dass die Herzkatheteruntersuchung für 43,8% der Patienten keine therapeutische Konsequenz hatte und nur für 27,0% der ausgewerteten Stenosen war die Versorgung mittels Stent indiziert. Diese Daten belegen, dass in der nicht-invasiven Diagnostik nach wie vor großes Potenzial besteht, durch Verbesserung der Spezifität weitere Patienten vor Eingriffen zu bewahren.

## **8.1 Patientenbezogene Merkmale**

Die Indikationsstellung ist ein maßgebender Einflussfaktor der diagnostischen Genauigkeit jeder Untersuchung in der Medizin. In der Betrachtung der in unsere Studie eingeschlossenen Patienten ließen sich zwei Merkmale identifizieren die in signifikantem Zusammenhang mit der FFR-Beurteilung standen.

### **8.1.1 Geschlecht**

Die Auswertung der FFR-Beurteilung nach Geschlecht zeigte, dass signifikant weniger Frauen funktionell Wirksame Stenosen hatten als Männer. Während 49,2% aller Männer hämodynamisch relevante Stenosen hatten, waren es unter den Frauen nur 19,2% ( $p=0,010$ ).

Ein umfassender Review im Rahmen der Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE-) Studie führte Merz et al.<sup>67</sup> zu dem Ergebnis, dass Risikostratifizierung und damit die Beurteilung des Individuums bei Frauen zu besseren Ergebnissen führt, als die diagnostische Beurteilung der KHK.

Währenddessen ergab eine Analyse der Daten von 4300 Patienten aus dem deutschen Herz-CT Register von 2011, dass Frauen häufiger typische Beschwerden beschrieben und öfter positive Stresstest-Ergebnisse erhalten hatten, während die CTCA im Vergleich zu Männern seltener eine relevante KHK nachgewiesen hatte. Da die CTCA zudem eine bessere diagnostische Genauigkeit aufwies als andere nicht-invasive Verfahren, kamen die Autoren Drosch et al.<sup>68</sup> zu dem Schluss, dass die CTCA speziell bei Frauen mehr Gewicht im Ausschluss signifikanter Herzkranzgefäßerkrankungen bekommen sollte.

Da die Risikostratifizierung die Beurteilungsqualität diagnostischer Verfahren stark beeinflusst, sprechen unsere Daten dafür, dass speziell für Frauen in beiden Bereichen noch großer Verbesserungsbedarf besteht.

Das Ausmaß der Problematik in der Diagnostik und Prävention der Frauen beschreibt die Tatsache, dass der akute Myokardinfarkt und der plötzliche Herztod bei Frauen ungefähr 60% der Erstmanifestationen der KHK ausmachen.<sup>69</sup> Dies wiederum hat zur Folge, dass Frauen in Studien zur KHK-Diagnostik verhältnismäßig unterrepräsentiert sind. Der mittlere Anteil lag, unserer Studie (29,2%) entsprechend, in den Jahren 2006 bis 2011 nur bei 30%.<sup>70</sup>

Die Ergebnisse dieser Studie sollten zu einer Sensibilisierung in Hinblick auf diese Problematik führen. Auf der einen Seite müssten in der Früherkennung und Prävention bei

Frauen neue Ansätze gefunden werden, die Maßnahmen vor dem Übergang der Erkrankung in ein akutes Stadium ermöglichen. Auf der anderen Seite liegt aber die medizinische Forschung auch in der Verantwortung zukünftige Studien im Bereich der Diagnostik so zu planen, dass durch eine nach Geschlecht getrennte Analyse dargelegt werden kann ob Ergebnisse auch für Frauen gültig sind und darüber hinaus das Ziel zu formulieren die diagnostische Genauigkeit speziell für Frauen zu verbessern.

### **8.1.2 Alter**

Hohes Lebensalter ist ein wichtiger Risikofaktor für das Vorhandensein einer KHK. In unserer Studie kamen Patienten zur Betrachtung, die mit positivem CTCA-Befund zur invasiven Abklärung zugewiesen wurden. Unter diesen Patienten scheint ein umgekehrter Sachverhalt vorzuliegen. Die erhobenen Daten sprechen dafür, dass jüngere Patienten einem höheren Risiko unterliegen hämodynamisch relevante Gefäßveränderungen zu haben als ältere. Das mittlere Alter der Patienten mit obstruktiver Stenose lag bei  $61,8 \pm 8,5$  Jahren, während Patienten mit negativ getesteter Stenose im Mittel  $66,3 \pm 9,9$  Jahre alt waren ( $p=0,026$ ).

## **8.2 Stenosebezogene Merkmale**

Aktuell ist der Grad der Lumeneinengung der einzige Parameter, welcher für die anatomisch morphologische Beurteilung von koronaren Gefäßverengungen herangezogen wird. In unserer Studie zeigten zwei weitere Merkmale signifikanten Zusammenhang mit der funktionellen Beurteilung der Stenosen.

### **8.2.1 Stenosegrad in CTCA und ICA**

In einer prospektiven Single-Center-Studie untersuchten Voros et al.<sup>71</sup> je eine Stenose in 85 Patienten mittels CTCA, ICA, IVUS und FFR und verglichen die Ergebnisse. Die Analyse zeigte, dass die konventionelle Koronarangiographie zwar die stärkste Korrelation mit der funktionellen Beurteilung aufwies. Für die CTCA zeigten sich aber vergleichbar gute Werte und so wird sie in dieser rezenten Studie als First-Line-Untersuchung für die Therapie-Triage der Patienten empfohlen.

Diese Ergebnisse konnten unsere Daten in dieser Form nicht bestätigen, da sie aus verschiedenen Gründen einer Verzerrung unterlagen (siehe Punkt 7.2.2 Stenosebezogene Merkmale).

Die Auswertung der Stenosen, die in den beiden Verfahren als mittelgradig und derer die in der ICA als hochgradig beschrieben waren, ergab aber ähnliche Zahlen, wie sie auch in der prospektiven FAME-Studie<sup>61</sup> im Vergleich invasive Koronarangiographie versus FFR-Messung beobachtet wurden. So waren 37,3% der in der CT und 32,8% der in der ICA als mittelgradig beschriebenen Stenosen funktionell wirksam (FAME-Studie: 35%). 17,6% der invasiv als hochgradig beurteilten Stenosen war FFR negativ (FAME-Studie: 20%).

### **8.2.2 Länge der Stenose**

Der Einfluss der Stenosenlänge auf die hämodynamische Wirksamkeit wird in Expertenkreisen diskutiert. Es fällt immer wieder auf, dass Stenosen einer gewissen Länge, unabhängig davon ob sie das Gefäßlumen hoch- oder mittelgradig einengen, eher signifikant sind als kurze hochgradige Stenosen. Hierzu gibt es allerdings keine Daten, die einen Standard für die Implementierung dieser Größe in die Diagnostik rechtfertigen können.

Die Analyse der Stenosenlängen in der vorliegenden Studie stützt die vorherrschende Meinung. Sie ergab, dass hämodynamisch wirksame Stenosen signifikant länger waren als unwirksame. Der Median bei den FFR positiven Stenosen lag bei 2,0 cm gegenüber 1,5 cm bei den FFR negativen. Die Bereiche innerhalb derer sich die Stenosen beider Gruppen bewegen (0,5-10,0 cm bzw. 0,5-4,0 cm) zeigen allerdings, dass sich aus den vorliegenden Daten nur schwer ein Grenzwert für die Beurteilung ableiten lässt. Die zusätzliche Einbeziehung der Stenosenlänge in die morphologische Beurteilung von Gefäßverengungen kann also zur Steigerung der Spezifität beitragen. Wie sich zu definierende Grenzwerte auf die Sensitivität und die diagnostische Genauigkeit der CTCA im Allgemeinen auswirken, müsste allerdings zuvor in weiteren Studien analysiert werden.

### **8.2.3 Kalzifizierungsgrad**

Schon seit Jahren ist das Kalzium-Scoring eine anerkannte Methode zur Risikostratifizierung des Individuums. Eine große Anzahl an Studien konnte zeigen, dass die Gesamtkalziumlast mit dem Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses in engerem Zusammenhang steht als diverse Risiko-Scores.<sup>4</sup>

Die im Rahmen dieser Studie durchgeführte Analyse zeigt, dass die Anwesenheit von Kalk auch für die einzelne Stenose mit der funktionellen Wirksamkeit korreliert. So lag der Anteil FFR positiver Stenosen an allen verkalkten Verengungen bei 48,5%, während er für nicht verkalkte Stenosen nur 15,0% betrug ( $p=0,009$ ). Eine Berechnung, ob die

Wahrscheinlichkeit der funktionellen Wirksamkeit linear mit dem Kalzifizierungsgrad ansteigt, konnte auf Grund zu geringer Fallzahl aber leider nicht angestellt werden.

Eine Untersuchung von Grunau et al.<sup>72</sup> an 937 Patienten ergab, dass kein signifikanter Geschlechterunterschied in der Plaquemorphologie bestand. Dieses Ergebnis bestätigte sich in der Analyse unserer Daten. Die Anwesenheit von Kalk zeigte sich hier unabhängig vom Geschlecht (vgl. 7.4 Unterschiede nach Geschlecht). Die Implementierung der Kalklast in die Beurteilung der einzelnen Stenose könnte also neben der Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit auch zur Steigerung der Geschlechterunabhängigkeit der CTCA beitragen.

### **8.3 Limitationen**

Die nennenswerteste Einschränkung dieser Studie stellt das retrospektive Studiendesign dar. Die nachträglich erfolgte Patienten- und Stenosenauswahl können zu unabsehbaren Verzerrungen führen. Auch die einheitliche Erhebung klinischer Merkmale wie Risikofaktoren, Symptomatik und Vorerkrankungen gestaltet sich ex post schwierig.

Stenosen, die in beiden Untersuchungen als geringgradig sowie Stenosen die übereinstimmend als hochgradig beurteilt wurden, kamen nicht oder nur eingeschränkt zur Auswertung. Das Zeitintervall zwischen computertomographischer und invasiver Beurteilung, dessen Median zwar bei nur 34 Tagen lag, kann bei einem Maximum von 213 Tagen durch Progression der Erkrankung zu einseitiger Verzerrung der Ergebnisse geführt haben.

Das Studiendesign als Single-Center-Studie mit nur einem Zuweiser schränkt die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die klinische Grundgesamtheit ein. Ebendies gilt auch in Hinblick auf die Unterrepräsentation der Frauen in dieser Studie, die im Übrigen in dieser Form auch in den meisten anderen Studien zur KHK-Diagnostik beobachtet werden kann.

### **8.4 Conclusio**

Die CTCA besticht mit ausgezeichneten Werten für den Ausschluss einer obstruktiven KHK. Unsere Arbeit zeigt, dass in der Erkennung hämodynamisch wirksamer Stenosen trotz neuer Technologie jedoch weiterhin Limitationen bestehen. Diagnostische Eingriffe können durch die Implementierung der Stenosenlänge und des Kalzifizierungsgrades in die

Beurteilung von Stenosen weiter reduziert werden. Überdies kann die verstärkte Berücksichtigung von Geschlecht und Alter in der Indikationsstellung die diagnostische Genauigkeit der CTCA steigern.

## 9 Literatur

1. Drake RL, Vogl W, Mitchell AWM. Gray's Anatomie für Studenten: Elsevier GmbH, München; 2007.
2. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) : the fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). International journal of behavioral medicine. 2012;19(4):403-88.
3. Austria S. Statistisches Jahrbuch Österreichs 2014. Wien: Verlag Österreich; 2013.
4. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2010;56(25):e50-103.
5. Schünke M. Prometheus Lernatlas der Anatomie, Innere Organe: Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart; 2009.
6. Klinke R. Physiologie: Georg Thieme Verlag KG; 2005.
7. Herold G. Innere Medizin 2013: Dr. med. Gerd Herold; 2013.

8. Arastéh K, Baenkler H-W, Bieber C, Brandt R, Chatterjee T, Dill T, et al. *Innere Medizin: Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart; 2009.*
9. Strydom HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Jr., Rosenfeld ME, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arteriosclerosis and thrombosis : a journal of vascular biology / American Heart Association.* 1994;14(5):840-56.
10. Ross R, Glomset J, Harker L. Response to injury and atherogenesis. *The American journal of pathology.* 1977;86(3):675-84.
11. Boecker W, Denk H, Heitz P, Moch H. *Pathologie: Urban & Fischer, München; 2008.*
12. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2949-3003.
13. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med.* 1979;300(24):1350-8.
14. Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA, Diercks D, Farkouh ME, Garvey JL, et al. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;122(17):1756-76.
15. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Archives of internal medicine.* 1992;152(7):1490-500.
16. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure:

- prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990;335(8692):765-74.
17. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation*. 2003;108(6):711-6.
  18. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies C. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.
  19. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):854-65.
  20. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-72.
  21. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129-39.
  22. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545-59.
  23. Prescott E, Scharling H, Osler M, Schnohr P. Importance of light smoking and inhalation habits on risk of myocardial infarction and all cause mortality. A 22 year follow up of 12 149 men and women in The Copenhagen City Heart Study. *Journal of epidemiology and community health*. 2002;56(9):702-6.

24. Prescott E, Osler M, Andersen PK, Hein HO, Borch-Johnsen K, Lange P, et al. Mortality in women and men in relation to smoking. *International journal of epidemiology*. 1998;27(1):27-32.
25. Bartnik M, Ryden L, Malmberg K, Ohrvik J, Pyorala K, Standl E, et al. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Heart*. 2007;93(1):72-7.
26. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. [ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias]. *Revista espanola de cardiologia*. 2011;64(12):1168 e1- e60.
27. Sedlis SP, Jurkowitz CT, Hartigan PM, Goldfarb DS, Lorin JD, Dada M, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention for patients with stable coronary artery disease and chronic kidney disease. *The American journal of cardiology*. 2009;104(12):1647-53.
28. Androulakis A, Aznaouridis KA, Aggeli CJ, Roussakis GN, Michaelides AP, Kartalis AN, et al. Transient ST-segment depression during paroxysms of atrial fibrillation in otherwise normal individuals: relation with underlying coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(19):1909-11.
29. Daly CA, De Stavola B, Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Clemens F, et al. Predicting prognosis in stable angina--results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *Bmj*. 2006;332(7536):262-7.
30. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation*. 2003;108(10):1263-77.
31. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement--Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J*. 2009;30(3):278-89.

32. Wahl A, Paetsch I, Gollesch A, Roethemeyer S, Foell D, Gebker R, et al. Safety and feasibility of high-dose dobutamine-atropine stress cardiovascular magnetic resonance for diagnosis of myocardial ischaemia: experience in 1000 consecutive cases. *Eur Heart J*. 2004;25(14):1230-6.
33. Nagel E, Lehmkuhl HB, Bocksch W, Klein C, Vogel U, Frantz E, et al. Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation*. 1999;99(6):763-70.
34. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(4):827-32.
35. Kalra DK, Heo R, Valenti V, Nakazato R, Min JK. Role of computed tomography for diagnosis and risk stratification of patients with suspected or known coronary artery disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2014;34(6):1144-54.
36. Criqui MH, Denenberg JO, Ix JH, McClelland RL, Wassel CL, Rifkin DE, et al. Calcium density of coronary artery plaque and risk of incident cardiovascular events. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2014;311(3):271-8.
37. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(23):2999-3054.
38. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, Jr., et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task

- Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation*. 2010;121(13):e266-369.
39. Schuchlenz H. Bildgebung mittels Herz-CT. *J Kardiol*. 2013;20 (Pre-Publishing Online).
  40. Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JM, Mark D, Min J, O'Gara P, et al. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 appropriate use criteria for cardiac computed tomography. A report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the American Society of Nuclear Cardiology, the North American Society for Cardiovascular Imaging, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(22):1864-94.
  41. Hoffmann U, Moselewski F, Cury RC, Ferencik M, Jang IK, Diaz LJ, et al. Predictive value of 16-slice multidetector spiral computed tomography to detect significant obstructive coronary artery disease in patients at high risk for coronary artery disease: patient-versus segment-based analysis. *Circulation*. 2004;110(17):2638-43.
  42. Scheffel H, Alkadhi H, Plass A, Vachenaer R, Desbiolles L, Gaemperli O, et al. Accuracy of dual-source CT coronary angiography: First experience in a high pre-test probability population without heart rate control. *European radiology*. 2006;16(12):2739-47.
  43. Johnson TR, Nikolaou K, Wintersperger BJ, Leber AW, von Ziegler F, Rist C, et al. Dual-source CT cardiac imaging: initial experience. *European radiology*. 2006;16(7):1409-15.

44. Liu YH, Wackers FJ. Cardiovascular Imaging: Manson Publishing Ltd.; 2010.
45. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(21):1724-32.
46. Meijboom WB, Meijs MF, Schuijf JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CA, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(25):2135-44.
47. Paech DC, Weston AR. A systematic review of the clinical effectiveness of 64-slice or higher computed tomography angiography as an alternative to invasive coronary angiography in the investigation of suspected coronary artery disease. *BMC cardiovascular disorders.* 2011;11:32.
48. Lei Z, Gu J, Fu Q, Shi H, Xu H, Han P, et al. The diagnostic evaluation of dual-source CT (DSCT) in the diagnosis of coronary artery stenoses. *Pakistan journal of medical sciences.* 2013;29(1):107-11.
49. Xu Y, Tang L, Zhu X, Xu H, Tang J, Yang Z, et al. Comparison of dual-source CT coronary angiography and conventional coronary angiography for detecting coronary artery disease. *The international journal of cardiovascular imaging.* 2010;26 Suppl 1:75-81.
50. Sabarudin A, Sun Z. Coronary CT angiography: Diagnostic value and clinical challenges. *World journal of cardiology.* 2013;5(12):473-83.
51. Leschka S, Stolzmann P, Schmid FT, Scheffel H, Stinn B, Marincek B, et al. Low kilovoltage cardiac dual-source CT: attenuation, noise, and radiation dose. *European radiology.* 2008;18(9):1809-17.

52. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med.* 2008;359(22):2324-36.
53. V Mühlberger, L Kaltenbach, C Kobel, O Pachinger. Herzkathetereingriffe in Österreich im Jahr 2012 (mit Audit bis 2013). *J Kardiol* 2014. 2014;21:76-80.
54. Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation.* 1993;87(4):1354-67.
55. Kübeck M. Die Wertigkeit der Cardiac Magnetic Resonance im klinischen Alltag: Medical University of Graz; 2010.
56. De Bruyne B, Sarma J. Fractional flow reserve: a review: invasive imaging. *Heart.* 2008;94(7):949-59.
57. Fearon WF. Percutaneous coronary intervention should be guided by fractional flow reserve measurement. *Circulation.* 2014;129(18):1860-70.
58. de Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, Pijls NH, Heyndrickx GR, Wijns W. Simultaneous coronary pressure and flow velocity measurements in humans. Feasibility, reproducibility, and hemodynamic dependence of coronary flow velocity reserve, hyperemic flow versus pressure slope index, and fractional flow reserve. *Circulation.* 1996;94(8):1842-9.
59. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek JKJJ, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med.* 1996;334(26):1703-8.
60. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, Siebert U, Ikeno F, Bornschein B, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up

- of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(3):177-84.
61. Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, Oldroyd KG, Leeser MA, Ver Lee PN, et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(25):2816-21.
  62. Fearon WF, Bornschein B, Tonino PA, Gothe RM, Bruyne BD, Pijls NH, et al. Economic evaluation of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease. *Circulation.* 122(24):2545-50.
  63. Hamm CW, Albrecht A, Bonzel T, Kelm M, Lange H, Schachinger V, et al. [Diagnostic heart catheterization]. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society.* 2008;97(8):475-512.
  64. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med.* 2010;362(10):886-95.
  65. van Velzen JE, de Graaf FR, Kroft LJ, de Roos A, Reiber JH, Bax JJ, et al. Performance and efficacy of 320-row computed tomography coronary angiography in patients presenting with acute chest pain: results from a clinical registry. *The international journal of cardiovascular imaging.* 2012;28(4):865-76.
  66. Meijboom WB, Van Mieghem CA, van Pelt N, Weustink A, Pugliese F, Mollet NR, et al. Comprehensive assessment of coronary artery stenoses: computed tomography coronary angiography versus conventional coronary angiography and correlation with fractional flow reserve in patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(8):636-43.
  67. Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, Olson M, et al. 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. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(3 Suppl):S21-9.

68. Drosch T, Schroeder S, Hausleitner J. Influence of gender on indication, data acquisition technique and results of cardiac CT: analysis of 4300 patients of the German Cardiac CT Registry. *European Heart Journal*: 2011.
69. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobos N, Fabunmi RP, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. American Heart Association scientific statement. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 2004;24(3):e29-50.
70. Maas AH, van der Schouw YT, Regitz-Zagrosek V, Swahn E, Appelman YE, Pasterkamp G, et al. Red alert for women's heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women: proceedings of the workshop held in Brussels on gender differences in cardiovascular disease, 29 September 2010. *Eur Heart J.* 2011;32(11):1362-8.
71. Voros S, Rinehart S, Vazquez-Figueroa JG, Kalynych A, Karmaliotis D, Qian Z, et al. Prospective, head-to-head comparison of quantitative coronary angiography, quantitative computed tomography angiography, and intravascular ultrasound for the prediction of hemodynamic significance in intermediate and severe lesions, using fractional flow reserve as reference standard (from the ATLANTA I and II Study). *The American journal of cardiology.* 2014;113(1):23-9.
72. Grunau GL, Ahmadi A, Rezazadeh S, Faraji R, Amid S, O'Connell T, et al. Assessment of sex differences in plaque morphology by coronary computed tomography angiography--are men and women the same? *Journal of women's health.* 2014;23(2):146-50.