

Aus der  
I. Medizinischen Universitätsklinik der Medizinischen Fakultät Mannheim  
Abteilung für Kardiologie, Pneumologie, Angiologie  
und internistische Intensivmedizin  
(Direktor: Prof. Dr. med. Martin Borggrefe)

Diagnostischer Wert von Fraktionellen Flussreserve Messungen in der  
koronaren Computertomographie-Angiographie im Vergleich zu  
Instantaneous wave-free Ratio Messungen mittels invasiver  
Koronarangiographie bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades  
der  
Medizinischen Fakultät Mannheim  
der Ruprecht-Karls-Universität  
zu  
Heidelberg

vorgelegt von  
Markus Hirt

aus  
Lippstadt  
2020

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd  
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Baumann

In tiefer Dankbarkeit widme ich diese Arbeit meinen Eltern.  
Dank des außergewöhnlichen und grenzenlosen Engagements meiner Eltern  
wurde mir das Studium der Medizin und diese Arbeit erst ermöglicht.

# INHALTSVERZEICHNIS

Seite

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	1
<b>1 EINLEITUNG</b> .....	2
1.1 Koronare Herzerkrankung .....	2
1.2 Diagnostisches Vorgehen bei koronarer Herzerkrankung .....	3
1.2.1 Computertomographische Diagnostik.....	5
1.2.2 Fraktionale Flussreserve Messung mittels Computertomographie .....	8
1.2.3 Invasive Koronarangiographie .....	12
1.2.4 Instantaneous wave-free Ratio .....	15
1.3 Fragestellung .....	17
<b>2 MATERIAL UND METHODEN</b> .....	18
2.1 Studiendesign .....	18
2.2 Durchführung der Studie.....	19
2.2.1 Rekrutierung der Studienteilnehmer und Datenerhebung .....	19
2.2.2 Akquisition der cCTA-Datensätze.....	22
2.2.3 Kalkulation mit dem on-site CT-FFR <sub>ML</sub> -Algorithmus .....	23
2.2.4 Invasive Koronarangiographie mit iwFR-Messung .....	26
2.3 Statistische Methoden .....	29
<b>3 ERGEBNISSE</b> .....	30
3.1 Studienpopulation .....	30
3.2 Studienintervention und klinische Praktikabilität.....	33
3.3 Diagnostische Genauigkeit .....	35

<b>4 DISKUSSION</b> .....	41
4.1 Studienpopulation und klinische Praktikabilität der CT-FFR <sub>ML</sub> .....	43
4.2 Diagnostische Genauigkeit zur Beurteilung der koronaren Stenosen .....	47
4.3 Korrelation der CT-FFR <sub>ML</sub> im Vergleich zum Referenzstandard iwFR .....	53
4.4 Zusatznutzen der CT-FFR <sub>ML</sub> in der klinischen Praxis .....	57
4.5 Limitationen .....	59
4.6 Schlussfolgerung .....	60
<b>5 ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	61
<b>6 LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	63
<b>7 LEBENSLAUF</b> .....	75
<b>8 DANKSAGUNG</b> .....	77

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACS	akutes Koronarsyndrom
AP	Angina pectoris
AUC	area under the receiver operating characteristics curve
CCS	chronisches Koronarsyndrom
cCTA	koronare Computertomographie-Angiographie
CFD	computational fluid dynamics
CT	Computertomographie
CT-FFR	Fraktionelle Flussreserve Messung mittels Computertomographie
CT-FFR <sub>CFD</sub>	Fraktionelle Flussreserve Messung mittels Computertomographie basierend auf dem computational fluid dynamics Algorithmus
CT-FFR <sub>ML</sub>	Fraktionelle Flussreserve Messung mittels Computertomographie basierend auf dem Machine Learning Algorithmus
CVRF	kardiovaskuläre Risikofaktoren
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie
FFR	Fraktionelle Flussreserve
ICA	invasive Koronarangiographie
iwFR	Instantaneous wave-free Ratio
KHK	koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall
ML	Machine Learning
NPV	negativer prädiktiver Wert
PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie
PPV	positiver prädiktiver Wert
RCA	rechte Koronararterie
RCX	Ramus circumflexus
RIVA	Ramus interventricularis anterior
SOP	standard operating procedure
VTW	Vortestwahrscheinlichkeit

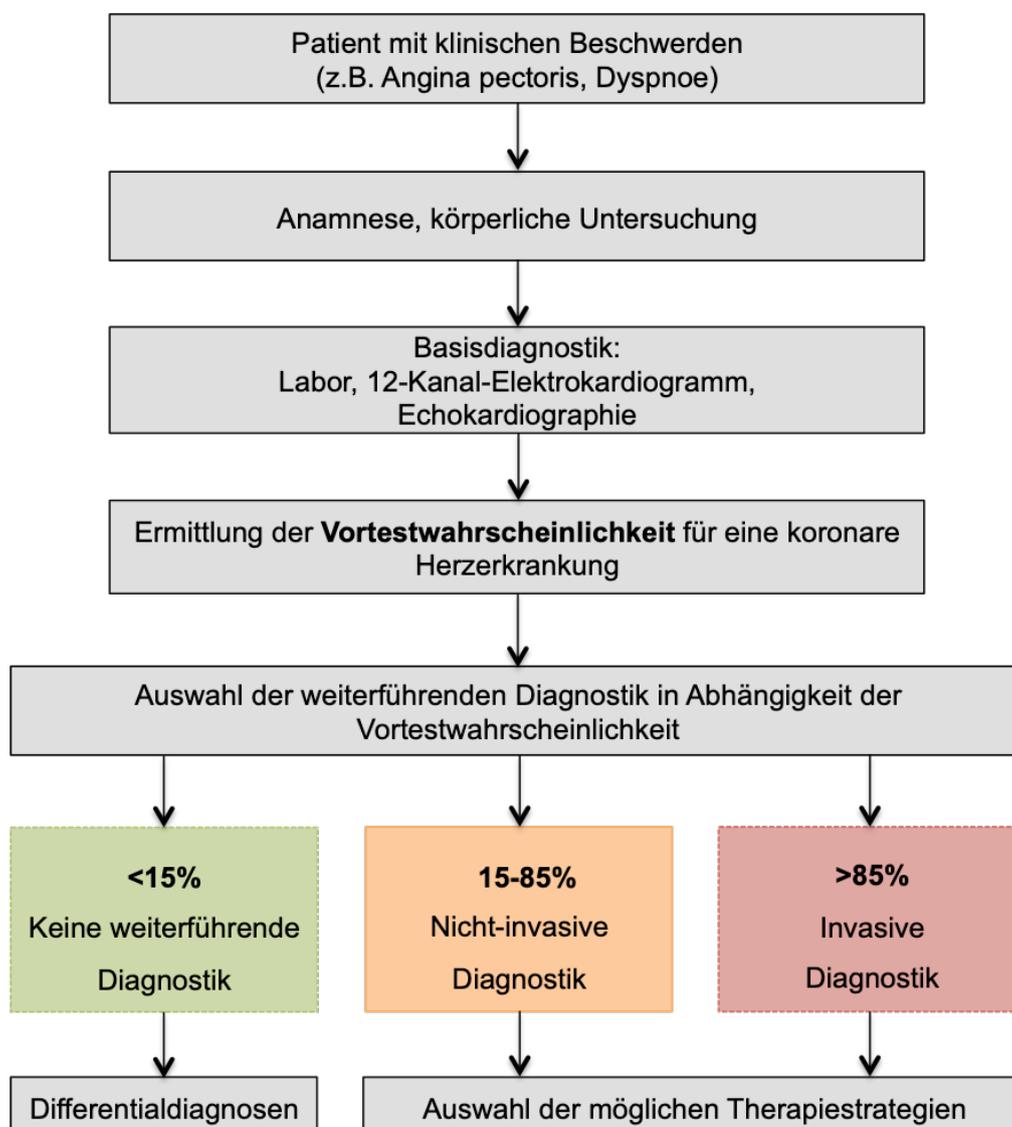
# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Koronare Herzerkrankung

Herz-Kreislauf-Erkrankungen zählen in Europa zu den häufigsten Todesursachen und verursachten im Jahr 2015 die höchsten Krankheitskosten im deutschen Gesundheitssystem<sup>1,2</sup>. Die koronare Herzerkrankung (KHK) ist definiert als die Manifestation der Arteriosklerose in den Herzkranzarterien. Der pathophysiologische Prozess der Arteriosklerose in den Gefäßwänden der Herzkranzarterien führt im zeitlichen Verlauf zu einer Stenosierung des Gefäßlumens. Im Zuge der fortschreitenden Stenosierung kann es distal der Stenose zu einer hämodynamisch relevanten Minderdurchblutung der nachgeschalteten Herzmuskelareale kommen. Das entstandene Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf hat eine myokardiale Ischämie zur Folge, welche sich jeweils abhängig von dem Grad der Stenosierung in verschiedenen Formen manifestieren kann. Der stetige Prozess der Arteriosklerose und den damit verbundenen Gefäßwandveränderungen der Herzkranzarterien wird induziert und geprägt durch beeinflussbare kardiovaskuläre Risikofaktoren (CVRF) wie arterielle Hypertonie, Nikotinkonsum, Diabetes Mellitus und Hyperlipoproteinämie sowie die nicht beeinflussbaren CVRF wie familiäre Disposition, Alter und das männliche Geschlecht<sup>3</sup>. Zur Abschätzung des patientenspezifischen Risikos wurden verschiedene Scoring-Systeme entwickelt, mit deren Hilfe beispielsweise das 10-Jahres-Risiko für das Auftreten eines Myokardinfarktes oder einer tödlich verlaufenden KHK berechnet werden kann<sup>4,5</sup>. Zu den Manifestationsformen der KHK gehören die asymptomatische, stumme KHK sowie die symptomatische KHK, die sich unter anderem als stabile Angina pectoris (AP) oder als lebensbedrohliches akutes Koronarsyndrom (ACS) äußern kann. Die typische AP ist das Leitsymptom der KHK und äußert sich hauptsächlich als akuter, retrosternaler Schmerz mit charakteristischer Ausstrahlung. Als weitere Kriterien sind zum einen die Reproduzierbarkeit der Beschwerden durch physische oder psychische Belastungen und zum anderen das Nachlassen der Beschwerden durch Ruhe oder durch den Einsatz von Nitroglycerin-Präparaten innerhalb von mehreren Minuten zu nennen. Von der typischen AP ist klinisch die atypische AP, bei der nur zwei Kriterien der typischen AP zutreffen, und der nichtkardiale Thoraxschmerz, bei dem nur ein Kriterium der typischen AP zutrifft, abzugrenzen.

## 1.2 Diagnostisches Vorgehen bei koronarer Herzerkrankung

In Anbetracht der Komplikationen einer KHK, wie Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, das Risiko für das Auftreten eines ACS und der plötzliche Herztod des Patienten sowie den ökonomischen Kosten und der Sterblichkeit ist eine frühzeitige und fokussierte Diagnostik der KHK notwendig. Zum diagnostischen Vorgehen beim Verdacht auf eine KHK wurde im Jahr 2019 die aktualisierte Leitlinie der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) für die Diagnose und das Management des chronischen Koronarsyndrom (CCS) veröffentlicht (**Abbildung 1**)<sup>6</sup>.



**Abbildung 1:** Vereinfachte Darstellung des diagnostischen Vorgehens bei Patienten mit Verdacht auf eine koronare Herzerkrankung (modifiziert nach der aktuellen Leitlinie<sup>6</sup>).

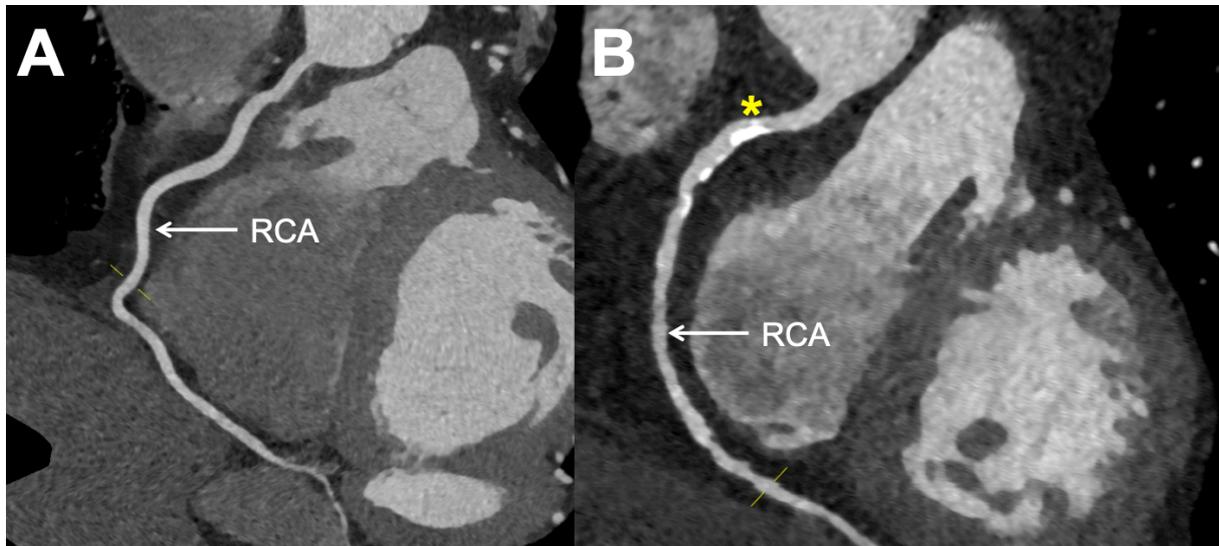
Der erste diagnostische Schritt bei Patienten mit Verdacht auf eine KHK befasst sich mit der Erhebung und der Einordnung der aktuellen klinischen Symptome. Hierbei spielt die sorgfältige Anamnese, die Erfassung der kardiovaskulären Vorerkrankungen und der CVRF sowie die körperliche Untersuchung eine zentrale Rolle für das weitere Vorgehen. Die Basisdiagnostik dient dem Ausschluss relevanter Differentialdiagnosen wie zum Beispiel das ACS und beinhaltet als weiterführende Schritte die labormedizinische Untersuchung (u.a. Troponin), das Anfertigen eines 12-Kanal-Elektrokardiogramms und bei begründetem Verdacht die Durchführung einer Echokardiographie und darüber hinaus das Erstellen einer Röntgen-Thorax-Aufnahme. Bei laborchemischen oder elektrokardiographischen Auffälligkeiten, die auf ein Vorliegen eines akuten Myokardinfarktes hinweisen, sind den entsprechenden Leitlinien der ESC für das Management eines ACS bei einem ST-Streckenhebungsinfarktes oder eines Nicht-ST-Streckenhebungsinfarktes Folge zu leisten <sup>7, 8</sup>. Nach Durchführung der Basisdiagnostik kann unter der Zuhilfenahme der anamnestischen Angaben die Vortestwahrscheinlichkeit (VTW) für das Vorliegen eines CCS ermittelt werden <sup>6</sup>. Die VTW wird in Abhängigkeit des Alters, des Geschlechtes und den Symptomen der AP ermittelt und ist ein wichtiges Werkzeug für die Wahl der weiterführenden apparativen Diagnostik. Die initial entwickelte Klassifikation der VTW durch Diamond und Forrester <sup>9</sup> wurde durch die Resultate neuerer Studien reevaluiert und erweitert <sup>10, 11</sup>. Die Task Force der ESC empfiehlt in der aktuellen Leitlinie zum Management des CCS, bei einer niedrigen VTW (<15%) keine weiterführende CCS spezifische Diagnostik durchzuführen, sondern Differentialdiagnosen wie den muskuloskeletalen Brustschmerz in Erwägung zu ziehen <sup>6</sup>. Demgegenüber wird bei einer hohen VTW (>85%) die KHK als Ursache der thorakalen Beschwerden angenommen und es wird empfohlen, mit der invasiven Koronarangiographie (ICA) im Herzkatheterlabor fortzufahren, ohne vorab eine weitere nicht-invasive Diagnostik zu veranlassen <sup>6</sup>. Nach Empfehlung der Leitlinie wird diese erst bei einer mittleren VTW von 15-85% indiziert <sup>6</sup>. Zum Nachweis oder zum Ausschluss einer KHK sind laut der Leitlinie als weiterführende apparative diagnostische Verfahren die nicht-invasiven anatomischen und funktionellen Bildgebungsmodalitäten von Bedeutung. Die koronare Computertomographie-Angiographie (cCTA) stellt die direkten Gefäßwandveränderungen in den Herzkranzarterien dar und ermöglicht daher keine funktionellen Aussagen über die hämodynamische Relevanz einer Stenose <sup>12, 13</sup>. Im Gegensatz dazu erlauben die funktionellen Verfahren einen direkten Ischämienachweis, welcher durch die steno-

sierenden Gefäßwandveränderungen hervorgerufen wird. Für die funktionelle Diagnostik ist jedoch eine körperliche oder pharmakologische Belastung notwendig, um somit die Ischämie zu provozieren<sup>6, 13</sup>. Die nicht-invasiven Bildgebungsmodalitäten wie das Belastungs-Elektrokardiogramm und die cCTA sind aufgrund ihrer technischen und personellen Anforderungen in der klinischen Routine häufiger anzutreffen als zum Beispiel die Myokard-Perfusions-Positronenemissionstomographie, welche im Bezug auf den Ausschluss oder dem Nachweis einer relevanten KHK jedoch eine sehr hohe diagnostische Leistung aufweist<sup>13, 14</sup>. Der Grund für die begrenzte klinische Verbreitung der Myokard-Perfusions-Positronenemissionstomographie ist der Tatsache der hohen infrastrukturellen Anforderungen geschuldet<sup>14</sup>. Die Metaanalyse von Nielsen et al. und eine Vergleichsanalyse der nicht-invasiven Bildgebungsmodalitäten von Knuuti et al. konnten aufzeigen, dass die diagnostische Aussagekraft des Belastungs-Elektrokardiogramms zum Ausschluss oder Nachweis einer relevanten KHK begrenzt ist, wohin gegen die cCTA als eine anatomische Bildgebungsmodalität ein sehr gutes diagnostisches Verfahren ist, um bei Patienten mit einer niedrigen bis mittleren VTW eine KHK auszuschließen<sup>13, 15</sup>.

### **1.2.1 Computertomographische Diagnostik**

Mit der stetigen Weiterentwicklung der Technik der Computertomographie (CT) im letzten Jahrzehnt gewann das CT immer mehr an Bedeutung und spielt heutzutage eine wichtige Rolle in der medizinischen Diagnostik. Gerade im Bereich der kardialen Bildgebung mit den hohen Anforderungen an die zeitliche und räumliche Auflösung konnte sich die fortgeschrittene CT-Technik immer mehr im klinischen Alltag etablieren<sup>16-18</sup>. Die cCTA ermöglicht die morphologische Beurteilung der zum Teil nur einige Millimeter großen vaskulären Strukturen der Herzkranzarterien unter der besonderen Herausforderung, dass durch den Herzzyklus und die Atmung des Patienten das Herz und das umliegende Lungengewebe sich ständig in Bewegung befinden und somit optimale CT-Aufnahmen erschwert werden<sup>18</sup>. Neben der Einführung und der klinischen Etablierung von Mehrzeilen-CT-Systemen, welche anhand der Minimierung von Rotations- und Aufnahmezeiten für eine verbesserte Auflösung sorgen, der Einführung überarbeiteter Untersuchungsprotokolle zur Reduktion der Strahlenexposition sowie durch die Etablierung der Elektrokardiogramm-Triggerung während der cCTA-Daten Akquisition konnte die Qualität der CT-Aufnahmen und damit die

diagnostische Leistung des kardialen CT deutlich verbessert werden<sup>18-20</sup>. Das im Jahr 2005 eingeführte Dual-Source-CT (Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland), welches durch die Anordnung von zwei Messsystemen, bestehend aus Röntgenstrahler und Detektor, im versetzten 90° Winkel charakterisiert ist, erlaubt eine zeitgleiche Erfassung von Daten bei einer kürzeren Rotationszeit mit resultierender verringerter Aufnahmezeit<sup>18, 20</sup>. Verschiedene Publikationen konnten aufzeigen, dass mit dem Einsatz des Dual-Source-CTs nicht nur die Strahlenbelastung und der Kontrastmitteleinsatz reduziert werden konnte, sondern auch die Akquirierung von cCTA-Bildern bei Patienten mit hohen Herzfrequenzen sowie mit einem irregulärem Herzrhythmus in einer hohen Qualität ermöglicht wurde<sup>20-22</sup>. Die cCTA ist nach der aktuellen Leitlinie der ESC zum Management des CCS aufgrund der geringen Untersuchungsdauer in Kombination mit der fehlenden Invasivität als weiterführende apparative Diagnostik bei Patienten mit einer niedrigen bis mittleren VTW indiziert<sup>6</sup>. Beruht auf der alleinigen anatomischen Begutachtung der koronaren Gefäße ist es durch die cCTA-Untersuchung möglich, eine KHK mit einer hohen Sensitivität und einem hohen negativen prädiktiven Wert (NPV) auszuschließen (**Abbildung 2**)<sup>16, 23</sup>.



**Abbildung 2:** (A) Regelgerechte Darstellung der RCA (Pfeil) mittels koronare Computertomographie-Angiographie bei einem 60-jährigen Patienten mit einer niedrigen bis mittleren Vortestwahrscheinlichkeit. (B) Darstellung der RCA (Pfeil) einer 60-jährigen Patientin, die ebenfalls eine niedrige bis mittlere Vortestwahrscheinlichkeit vorweist. Die Markierung (\*) zeigt eine Stenose im proximalen Abschnitt der RCA. RCA: rechte Koronararterie.

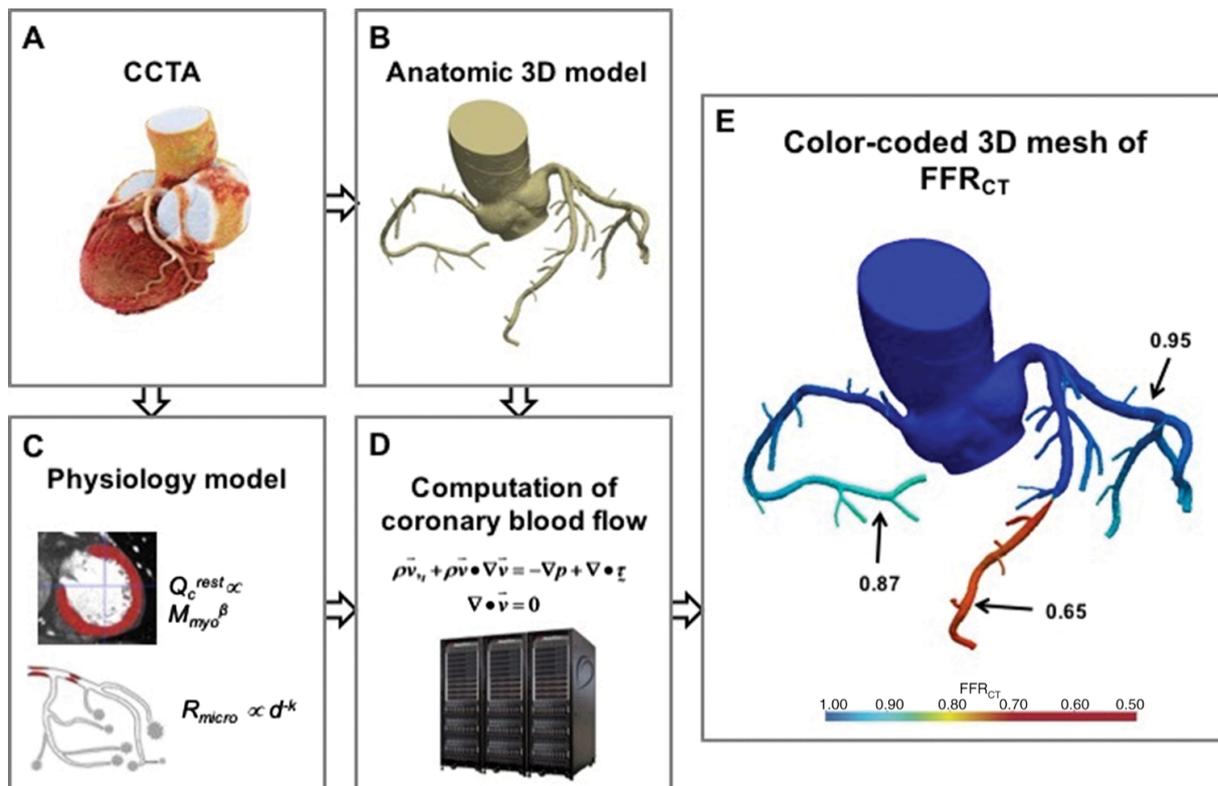
Demgegenüber stehen eine moderate Spezifität und ein niedriger positiver prädiktiver Wert (PPV), welche die nachteilige Tendenz darlegen, dass die Schwere von Stenosen in den Herzkranzarterien durch die cCTA überschätzt wird<sup>24</sup>. Die Überschätzung der Stenosen durch die cCTA ist unter anderem auf den sogenannten Blooming-Effekt zurückzuführen und erschwert die Beurteilung der koronaren Gefäßwände und des Lumens der Gefäße<sup>18</sup>. Hervorgerufen wird der Blooming-Effekt durch die Bewegungsunschärfe der cCTA-Datensätze. Die Bewegungsunschärfe ist auf die verschwommene und überstrahlende Darstellung von Kalzifikationen in den Herzkranzarterien zurückzuführen<sup>18</sup>. Die Tatsache, dass die cCTA zu einer Überschätzung des Schweregrades einer Stenose tendiert, führt in der klinischen Routine oft zu einer erhöhten Anzahl von rein diagnostischen ICA ohne den Nachweis einer obstruktiven KHK<sup>25, 26</sup>. Damit besteht eine Hauptlimitation der cCTA darin, dass die detektierten koronaren Stenosen nicht auf deren hämodynamische Relevanz hin beurteilt werden können<sup>12</sup>. Um die Frage der Effektivität der cCTA in der klinischen Routine zu untersuchen, wurden zum einen im Jahr 2015 im Lancet die Resultate der SCOT-HEART-Studie publiziert und im Jahr 2016 folgten die Ergebnisse der PROMISE-Studie<sup>27, 28</sup>. Die SCOT-HEART-Studie postulierte, dass durch den zusätzlichen Einsatz der cCTA im diagnostischen Prozess die Diagnose einer KHK mit dem Vorteil der Reduktion von zusätzlichen nicht-invasiven funktionellen Untersuchungen frühzeitiger gestellt werden konnte<sup>27</sup>. Jedoch wurde in der Auswertung der Resultate eine Zunahme an ICA und damit einhergehende Veränderungen im therapeutischen Konzept mit der resultierenden Abnahme an tödlichen und nicht tödlichen Myokardinfarkten registriert<sup>27</sup>. Im Gegensatz dazu stehen die Resultate der PROMISE-Studie, die aufzeigen, dass sich die cCTA und die funktionellen nicht-invasiven Untersuchungen in den Ergebnissen im Hinblick auf den klinischen Outcome gleichen und somit offene Fragen im Bezug auf den Nutzen der cCTA im Management der KHK aufwerfen<sup>28, 29</sup>. Daher besteht auf dem Gebiet der CT-Technologie die Herausforderung, neue diagnostische Methoden zu entwickeln und zu etablieren, die nicht nur die morphologische, sondern auch die funktionelle Beurteilung der koronaren Stenosen aus den cCTA-Datensätzen erlauben<sup>30</sup>. Neben der kontrastmittelgestützten morphologischen Darstellung der Herzkranzarterien durch die cCTA ist es in der kardialen CT-Bildgebung auch möglich, eine Analyse von koronaren Gefäßwandschädigungen, den sogenannten Plaques, im Hinblick auf deren Stabilität und Zusammensetzung durchzuführen<sup>31, 32</sup>.

Ebenfalls ist durch das Calcium-Scoring, eine weitere Untersuchungsmodalität des kardialen CTs, möglich, eine Beurteilung der Kalklast in den Herzkranzarterien vorzunehmen<sup>33</sup>. Mit der Erhebung der Kalklast durch das Calcium-Scoring ohne die Applikation von Kontrastmittel kann unter Zuhilfenahme des Agatston-Score eine Risikostratifizierung des Patienten im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko durchgeführt werden<sup>34</sup>. Zur Verbesserung der diagnostischen Leistungsfähigkeit der kardialen CT-Technik für die nicht-invasive morphologische und funktionelle Beurteilung der Herzkranzgefäße aus den akquirierten cCTA-Datensätzen, stellen die quantitativen Analysen der Plaque-Merkmale im Hinblick auf Zusammensetzung und Stabilität sowie die Beurteilung der hämodynamischen Relevanz von Stenosen in den Herzkranzarterien mittels myokardiale CT-Perfusion mögliche innovative Ansätze dar<sup>31, 35-38</sup>.

### 1.2.2 Fraktionelle Flussreserve Messung mittels Computertomographie

Das Problem der cCTA für die korrekte Beurteilung der hämodynamischen Relevanz von Stenosen ist ebenfalls bei der ICA als etablierter klinischer Goldstandard für die morphologische Darstellung der Herzkranzarterien beobachtet worden. Die rein visuelle und subjektive Beurteilung der Morphologie der Herzkranzarterien während der ICA führte im Verlauf zu einer Zunahme an unnötigen myokardialen Revaskularisationen, wodurch kein positiver Effekt auf die Prognose der Fortschreitung der KHK registriert wurde<sup>39-41</sup>. Basierend auf dieser Tatsache wurden invasive Methoden wie die Fraktionelle Flussreserve (FFR) für die hämodynamische Beurteilung von Stenosen in den Herzkranzarterien während der ICA entwickelt. Die invasive FFR fand aufgrund der Studienlage zur Entscheidungsfindung der optimalen Revaskularisationsstrategie unter anderem Einzug in die Leitlinie zur myokardialen Revaskularisation der ESC<sup>42-45</sup>. Die invasive Beurteilung der hämodynamischen Relevanz von Stenosen in den Herzkranzarterien wird im **Abschnitt 1.3** expliziter erläutert. Durch den Fortschritt in der computergestützten Bildgebung und dem stetigen Ausbau der Rechenleistung von Computern wurde für die kardiale CT-Technik in Anlehnung an die invasive FFR eine nicht-invasive funktionelle Methode entwickelt, die aus den akquirierten cCTA-Datensätzen die hämodynamische Relevanz von koronaren Stenosen beurteilen kann<sup>46</sup>.

Die Fraktionelle Flussreserve Messung mittels Computertomographie (CT-FFR) nutzt computergestützte flussdynamische Modelle (CFD) mit Gleichungen aus dem Bereich der Hämodynamik sowie physiologische Standardwerte und patientenspezifische Daten, um für jeden Abschnitt der Herzkranzarterien die hämodynamischen Flussverhältnisse zu kalkulieren <sup>46</sup>. Mithilfe der dreidimensionalen farbcodierten Darstellung des Koronargefäßbaumes können nach Kalkulation die generierten CT-FFR-Werte abgelesen werden. Mit dieser neuen Technik ist es möglich, die cCTA-Datensätze nicht nur anatomisch zu beurteilen, sondern auch hinsichtlich der hämodynamischen Relevanz zu analysieren <sup>12</sup>. Ein Vorteil der CT-FFR gestützten funktionellen Analyse von Stenosen ist es, dass die Hyperämie, welche zur invasiven hämodynamischen Messung benötigt wird, mittels Rechenoperationen in der Computertechnologie ohne die Applikation von pharmakologischen Stressoren und ohne zusätzlicher Strahlenbelastung simuliert werden kann (**Abbildung 3**) <sup>46, 47</sup>.



**Abbildung 3:** Darstellung der Fraktionellen Flussreserve Messung mittels Computertomographie. Der Algorithmus (FFR<sub>CT</sub>, HeartFlow Inc., Redwood City, CA, USA) nutzt computergestützte flussdynamische Modelle zur Kalkulation der hämodynamischen Verhältnisse entlang des Koronargefäßbaumes (Abbildung entnommen aus <sup>47</sup>). CCTA: koronare Computertomographie-Angiographie; FFR<sub>CT</sub>: Fraktionelle Flussreserve Messung mittels Computertomographie; 3D: dreidimensional.

In verschiedenen Studien konnte die CT-FFR basierend auf einem CFD Algorithmus erfolgreich mit der invasiven FFR, welche der etablierte Goldstandard zur Ischämie Diagnostik während der ICA ist, verglichen werden <sup>48-52</sup>. Hierbei zeigte die CT-FFR eine starke Korrelation mit der invasiven FFR <sup>53</sup> und erlangte dadurch großes Interesse zur nicht-invasiven hämodynamischen Beurteilung von obstruktiven Koronarstenosen <sup>30, 54-57</sup>. Große Studien wie die DISCOVER-FLOW-Studie, die DeFACTO-Studie und die NXT-Studie sowie weitere veröffentlichte Analysen zur CT-FFR-Technik konnten aufzeigen, dass die diagnostische Genauigkeit der cCTA durch die Hinzunahme der CT-FFR im Gegensatz zur alleinigen morphologischen Beurteilung von koronaren Stenosen durch die cCTA signifikant verbessert werden konnte <sup>48, 50-52, 58</sup>. In der von Nørgaard et al. publizierten NXT-Studie konnte die cCTA in Kombination mit der CT-FFR eine Sensitivität von 84%, eine Spezifität von 86%, einen PPV von 61% und einen NPV von 95% im Vergleich zum invasiven Goldstandard der ICA zur Bestimmung von hämodynamisch relevanten Stenosen aufzeigen <sup>50</sup>. Aus den Beobachtungen der NXT-Studie etablierte sich in der Literatur ein CT-FFR-Grenzwert, der sogenannte cut-off Wert, von  $\leq 0,80$  für das Vorliegen einer hämodynamisch relevanten koronaren Stenose <sup>50, 58</sup>, welcher durch die Metaanalyse bei Cook et al. genauer untersucht wurde <sup>58</sup>. Hierdurch konnte für den klinischen Einsatz eine Interpretationshilfe der individuellen CT-FFR-Werte, vor allem für die diagnostische Aussagekraft der Verteilung der CT-FFR-Werte um den beschriebenen CT-FFR cut-off Wert von  $\leq 0,80$  in Abhängigkeit von der Ausprägung der KHK, geschaffen werden <sup>58</sup>. Douglas et al. analysierten in der 2014 publizierten PLATFORM-Studie im Gegensatz zu den vorherigen CT-FFR-Validierungsstudien, ob der Einsatz der CT-FFR-Technik zu einer Reduktion von rein diagnostischen ICA beitragen kann <sup>49</sup>. Die Autoren der PLATFORM-Studie konnten eine signifikante Reduktion von rein diagnostischen ICA erfolgreich nachweisen <sup>49</sup>. Außerdem wurde mithilfe eines Follow-up im Verlauf untersucht, ob der Einsatz der cCTA in Kombination mit der CT-FFR Einfluss auf die Rate von kardialen Ereignissen und damit auch Einfluss auf die Kosten sowie auf die Lebensqualität der untersuchten Patienten hat <sup>49</sup>. Eine weiterführende Analyse der PLATFORM-Studie durch Hlatky et al. ergab, dass im Vergleich zur invasiven Diagnostik der Einsatz der CT-FFR in Kombination mit der cCTA mit einer deutlichen Kostenreduktion (um 32%) einhergeht, ohne Nachteile im Hinblick auf die Lebensqualität in Kauf nehmen zu müssen <sup>59</sup>. Darüber hinaus wurde das ADVANCE Register von Chinnaiyan et al. vorgestellt, dass die Rolle der cCTA in Kombination

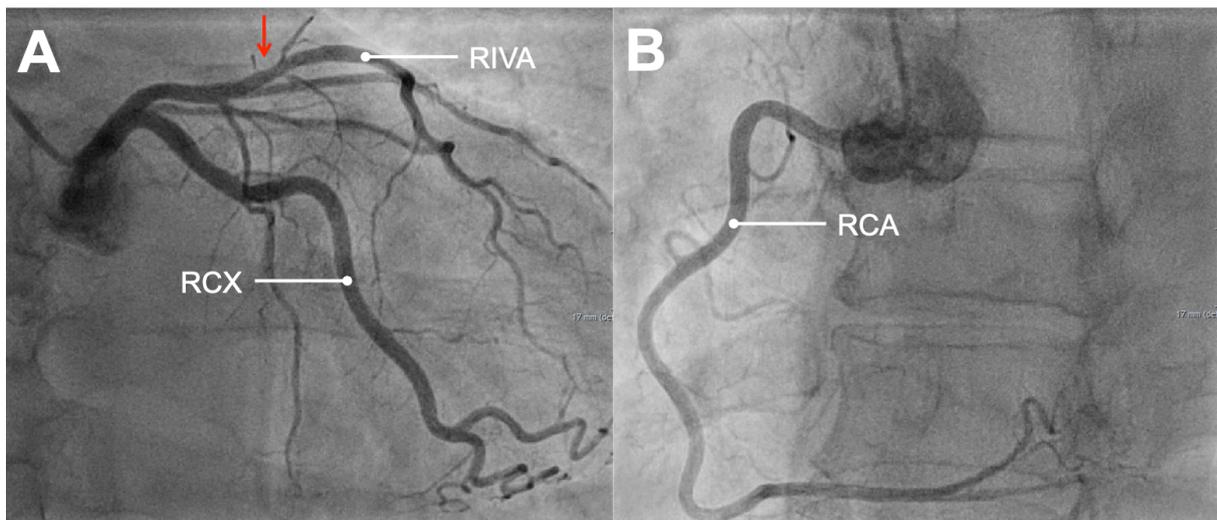
mit der CT-FFR im Management der stabilen KHK untersuchte<sup>60</sup> und hierdurch die Bedeutung der CT-FFR für die nicht-invasive hämodynamische Bewertung der KHK unterstreicht. Nachteilig ist, dass die in den Studien verwendete CT-FFR-Software (FFR<sub>CT</sub>, HeartFlow Inc., Redwood City, CA, USA), welche 2015 durch die zuständige Arzneimittelbehörde der Vereinigten Staaten von Amerika für den klinischen Einsatz zugelassen wurde, eine enorme Berechnungszeit an spezifisch ausgelagerten Supercomputern (off-site) in externen Rechenzentren benötigt und damit einen zeitaufwändigen Prozess darstellt<sup>12</sup>. Die CT-FFR-Bearbeitungszeit mit dem off-site CT-FFR-Algorithmus in den externen Zentren lag zwischen einer und vier Stunden, wie in der NXT-Studie festgestellt wurde<sup>50</sup>. Dieser nachteilige Aspekt der off-site CT-FFR macht den routinemäßigen Einsatz in der Klinik schwierig<sup>12, 47, 53, 61</sup>. Weitere relevante Aspekte, die den Einsatz der CT-FFR-Software einschränken, sind die spezifischen Limitationen wie komplexe Bifurkationsstenosen, stark verkalkte Koronararterien, Bewegungsartefakte in den cCTA-Datensätzen sowie eine bereits durchgeführte Revaskularisation mittels perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (PTCA) oder eine koronararterielle Bypass-Operation<sup>12, 46</sup>. Weiterentwicklungen der CT-FFR-Technik könnten die Lösung für die Problematik der zeitaufwändigen Berechnungszeit mit dem off-site CT-FFR-Algorithmus sein. Neuartige CT-FFR-Modalitäten, die auf regulären, intrahospitalen (on-site) Computerarbeitsplätzen installiert werden können, sind vielversprechende Lösungsansätze für die Minimierung der zeitaufwendigen Kalkulationszeit der off-site CT-FFR. Der on-site CFD-basierte Algorithmus (CT-FFR<sub>CFD</sub>) wurde in der Fachzeitschrift *Radiology* von Coenen et al. beschrieben und arbeitet mit einem vergleichbaren Prinzip wie die off-site CT-FFR<sup>62</sup>. Der on-site Machine Learning (ML) basierte Algorithmus (CT-FFR<sub>ML</sub>) greift auf ein „deep-learning Network“ zurück und kalkuliert die CT-FFR<sub>ML</sub>-Werte entlang einer automatisch erstellten Centerline des ausgewählten koronaren Gefäßes und wurde in der Arbeit von Ito et al. demonstriert<sup>63</sup>. Die CT-FFR<sub>ML</sub>, welche auf eine Datenbank von vorab generierten Koronargefäßen zurückgreift, ermöglicht eine schnellere Kalkulationszeit<sup>63, 64</sup>. Bereits Renker et al. publizierte durch den Einsatz der on-site CT-FFR<sub>CFD</sub> eine Kalkulationszeit von 37,5 ±13,8 min, was eine erhebliche Reduzierung der Kalkulationszeit darstellt<sup>65</sup>.

Durch die Installation der on-site fähigen CT-FFR auf reguläre Computerarbeitsplätze bleibt der externe Datentransfer in fremde Rechenzentren aus und die intrahospitale Anwendung wird ermöglicht<sup>61, 62, 65, 66</sup>. In verschiedenen Studien und Analysen konnten die on-site CT-FFR-Algorithmen, der CFD als auch der ML-basierte CT-FFR-Algorithmus gegenüber der off-site CT-FFR und der invasiven FFR-Messung als Goldstandard erfolgreich getestet werden<sup>38, 48, 62, 64-67</sup>. In den Studien konnten die Kombination der cCTA mit den on-site CT-FFR-Algorithmen vergleichbare hohe diagnostische Genauigkeiten für die Beurteilung der hämodynamischen Relevanz von Stenosen wie die vorab beschriebenen diagnostischen Genauigkeiten der off-site CT-FFR vorweisen. Ebenfalls wurden gute Korrelationen in den Studien im Vergleich zum invasiven Goldstandard und zwischen dem off-site und on-site CT-FFR-Algorithmen beobachtet. Die Resultate der CT-FFR-Technik suggerieren, dass die cCTA in Kombination mit der CT-FFR-Technik ein vielversprechender Ansatz im zukünftigen Management der KHK ist<sup>12, 53, 68-70</sup>.

### **1.2.3 Invasive Koronarangiographie**

Die ICA ist der invasive Goldstandard für die morphologische Darstellung der Herzkranzarterien und dient dabei dem Nachweis oder dem Ausschluss einer KHK<sup>42</sup>. Der entscheidende Vorteil der ICA ist, dass neben der alleinigen angiographischen Darstellung der Herzkranzarterien zur Planung der therapeutischen Schritte auch die Option besteht, eine zeitgleiche therapeutische Intervention in Form der PTCA mit Implantation einer transluminalen Endoprothese (engl. Stent) durchzuführen. Die Möglichkeit der PTCA während der ICA, welche erstmalig im Jahre 1977 von Andreas Grüntzig beschrieben wurde, ist ein entscheidender Wendepunkt für die moderne Kardiologie<sup>71</sup>. Die Indikation für die Durchführung einer ICA unter Abwägung der Risiko-Nutzen-Konstellation ist streng zu stellen, da bei dieser invasiven Technik lebensbedrohliche Komplikationen – unter anderem Myokardinfarkte, Herzrhythmusstörungen, Dissektionen oder eine Perforation des Herzmuskels – mit einer Komplikationsrate von ca. 0,1% auftreten können<sup>72</sup>. Die leitlinienkonforme Indikation für eine ICA ist unter anderem bei Patienten mit einer hohen klinischen VTW (>85%) für das Vorliegen einer KHK gegeben. Ebenso besteht eine Indikation bei Patienten mit einem Ischämienachweis für eine KHK nach Durchführung einer nicht-invasiven Diagnostik sowie bei Patienten, bei denen die nicht-invasiven diagnostischen Verfah-

ren nicht durchführbar sind <sup>6</sup>. In der ICA Untersuchung werden die epikardialen Koronararterien, der Ramus interventricularis anterior (RIVA), der Ramus circumflexus (RCX) und die rechte Koronararterie (RCA), mit den zugehörigen Seitenästen nach der Applikation von jodhaltigen Röntgenkontrastmittel direkt morphologisch in verschiedenen Projektionsebenen dargestellt und der Stenosegrad visuell beurteilt sowie abschließend kategorisiert. Die **Abbildung 4** zeigt zwei standardisierte morphologische Darstellungen der Herzkranzarterien während der ICA.



**Abbildung 4:** 60-jähriger Patient mit einer koronaren Herzerkrankung. **(A)** Darstellung der linken Koronararterien mit dem Ramus interventricularis anterior (**RIVA**) und dem Ramus circumflexus (**RCX**). Erkennbar ist eine mediale Verengung (25-50%) des Ramus interventricularis anterior (**roter Pfeil**). **(B)** Regellechte Darstellung der rechten Koronararterie (**RCA**).

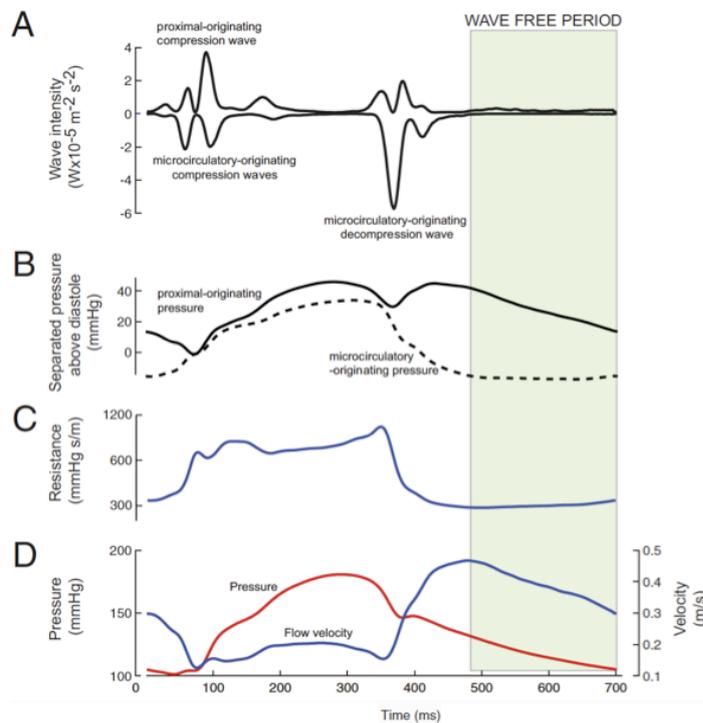
Für die Befundung der Stenosen und die Einschätzung des Stenosegrades wird der prozentuale Anteil der reduzierten Fläche des suspekten Gefäßabschnittes mit der Fläche der angrenzenden, nicht erkrankten Gefäßabschnitte verglichen <sup>72</sup>. Neben der visuellen Einteilung der Koronarstenosen durch den interventionellen Kardiologen besteht die Möglichkeit, den Stenosegrad mithilfe der quantitativen Koronaranalyse basierend auf der automatischen Konturerkennung zu berechnen <sup>72</sup>. Der Stenosegrad, die Lokalisation der Stenose, die Morphologie der Stenose sowie der Koronarfluss sind Parameter, die in den abschließenden Koronarbefund des Patienten einfließen <sup>72</sup>. Darüberhinaus kann mithilfe des angiographischen Befundes der Synergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery-Score zur Feststellung der Schwere und Komplexität der KHK ermittelt werden <sup>73</sup>. Der Score, der die morphologischen Attribute und die Lokalisation der Stenosen berücksichtigt, wird zur weiteren Ent-

scheidungsfindung der optimalen Revaskularisationsstrategie herangezogen<sup>42, 74</sup>. Neben der angiographischen Darstellung der Herzkranzarterien besteht die direkte interventionelle Möglichkeit der PTCA im Zuge der ICA Untersuchung. Leitlinienkonform werden Unregelmäßigkeiten in der Koronarwand sowie geringgradige Stenosen konservativ-medikamentös weiterbehandelt. Dagegen wird bei Vorliegen einer höhergradigen Stenose eine direkte Intervention mittels PTCA durchgeführt<sup>42</sup>. Die visuelle Einstufung von Stenosen in den Herzkranzarterien während der ICA unterliegt der subjektiven Einschätzung des Interventionalisten. Hierdurch entsteht eine bedeutende Limitation im Bezug auf die Graduierung des Schweregrades der Stenose, da durch die subjektive visuelle Einschätzung eine hohe Interobserver-Variabilität vorhanden ist<sup>40, 75, 76</sup>. Diese Problematik spiegelte sich in den Resultaten verschiedener Studien wieder. Die Studien demonstrieren, dass durch die subjektive und visuelle Graduierung des Schweregrades der koronaren Stenosen häufig suboptimale Entscheidungen zur Revaskularisationsstrategie getroffen wurden und damit kein positiver Einfluss auf den prognostischen Verlauf der KHK stattgefunden hat<sup>41, 44, 45</sup>. Die Leitlinie zur myokardialen Revaskularisation der ESC empfiehlt vor allem beim Vorliegen von visuell als intermediär (40-80%) eingestuften Stenosen, diese präziser im Hinblick auf deren hämodynamische Relevanz zu klassifizieren<sup>42</sup>. Für die präzisere Klassifikation der hämodynamischen Relevanz der koronaren Stenosen stehen die unterschiedlichen invasiven koronarphysiologischen Messungen wie zum Beispiel die FFR-Messung und die Instantaneous wave-free Ratio (iwFR) Messung zur Verfügung<sup>39</sup>. Die invasive FFR-Messung basiert auf den physiologischen Grundlagen der Hämodynamik und wird mithilfe eines in den Koronargefäßen einliegenden Druckdrahtes durchgeführt<sup>39</sup>. Der Einsatz der FFR während der ICA mit Indizierung einer Hyperämie mittels Applikation des Medikamentes Adenosin zur Messung des funktionellen Schweregrades von Koronarstenosen wurde 1996 in der Arbeit von Pijls et al. beschrieben<sup>77</sup>. In verschiedenen großen Studien, welche die invasive FFR untersuchten, konnte aufgezeigt werden, dass durch eine FFR-geführte Revaskularisation die kardiovaskuläre Ereignisrate gesenkt und der klinische Outcome durch den Einsatz der FFR verbessert wurde<sup>41, 44, 45</sup>. Daraus resultierte, dass die FFR der etablierte Goldstandard mit einer Klassen I-A Empfehlung in den Leitlinien der ESC und der amerikanischen Gesellschaft für Kardiologie ist, um während der ICA die hämodynamische Relevanz von koronaren Stenosen zu beurteilen<sup>42, 43, 78</sup>. Ein cut-off Wert von  $\leq 0,80$  für das Vorliegen einer hämodynamischen relevanten koronaren

Stenose wurde in der 2009 publizierten FAME-Studie verwendet <sup>44</sup>. Dieser cut-off Wert etablierte sich in der Leitlinie zur myokardialen Revaskularisation zum Nachweis einer signifikanten hämodynamischen koronaren Stenose <sup>42</sup>. Nach der Etablierung der FFR folgten Analysen, die den Einsatz der FFR-Messung für die Entscheidungsfindung zur optimalen Revaskularisationsstrategie im Vergleich zu den nicht-invasiven Bildgebungsmodalitäten zum Ischämienachweis wie die Stress-Perfusions-Magnetresonanztomographie untersuchten. Die Autoren der MR-INFORM-Studie konnten eine Nicht-unterlegenheit für die Stress-Perfusions-Magnetresonanztomographie im Vergleich zur FFR aufzeigen und damit diese nicht-invasive funktionelle Bildgebungsmodalität als mögliche Alternative zur invasiven FFR in Aussicht stellen <sup>79, 80</sup>. Die Methode der invasiven FFR-Messung weist einige entscheidende Nachteile auf. Neben den bekannten Kontraindikationen und Komplikationen für das invasive Verfahren an sich ist durch das verlängerte Prozedere der FFR-Messung sowie den hohen Kosten für die einzelnen einmalig verwendbaren Druckdrähte der klinische Einsatz in der Praxis oft schwierig <sup>39, 69, 81, 82</sup>. Ebenfalls besteht ein weiterer Nachteil darin, dass durch die intravenöse Applikation von Adenosin zur Indizierung der benötigten Hyperämie während der Untersuchung zahlreiche medikamentöse Nebenwirkungen wie Dyspnoe und pektanginöse Beschwerden auftreten können, wodurch der Patientenkomfort eingeschränkt wird <sup>81, 83, 84</sup>.

#### **1.2.4 Instantaneous wave-free Ratio**

Die iwFR ist ein innovativer Ansatz und hat für großes Interesse in der invasiven Beurteilung der hämodynamischen Relevanz von Stenosen in den epikardialen Herzkranzgefäßen gesorgt <sup>39</sup>. Durch die Anwendung eines intrakoronaren Druckdrahtes, der distal der zu messenden Stenose platziert wird, ist es im Vergleich zur invasiven FFR möglich, auch ohne die pharmakologische Induktion eines maximalen hyperämischen Zustandes die hämodynamischen Verhältnisse distal der koronaren Stenose zu erfassen <sup>39</sup>. Die iwFR nutzt eine bestimmte Zeitperiode in der Diastole des Herzyklus, welche als wellenfreie (wave-free) Periode bezeichnet wird <sup>81, 85</sup>. Die Pilotstudie ADVISE konnte aufzeigen, dass es mithilfe der iwFR-Technik und den physiologischen Gegebenheiten während der wellenfreien Periode der Diastole möglich ist, auch ohne die Induktion einer Hyperämie durch Adenosin die hämodynamische Relevanz der koronaren Stenosen beurteilen zu können (**Abbildung 5**) <sup>85</sup>.



**Abbildung 5:** In der Diastole Herzzyklus kommt es zu einer Dekompression der Gefäße. Hierdurch nimmt der intrakoronare Druck und der Widerstand in den koronaren Gefäßen ab, woraufhin der Blutfluss zunimmt. Diese wellenfreie Periode (**grünes Rechteck**) wird von der iwFR genutzt, um unter Ruhedurchblutungsbedingungen die iwFR-Werte über fünf Herzzyklen zu bestimmen. (entnommen aus <sup>85</sup>).

iwFR: Instantaneous wave-free Ratio.

In verschiedenen Studien wie der iFR-SWEDHEART-Studie, der DEFINE-FLAIR-Studie oder der VERIFY-Studie konnte die iwFR als Ruhe-Index im Vergleich zur FFR entscheidende Vorteile demonstrieren und eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber der FFR aufzeigen <sup>85-91</sup>. Zu dem entscheidenden Vorteil der iwFR gegenüber der FFR gehört die Reduktion der Nebenwirkungen und die Verkürzung der Untersuchungsdauer durch den Verzicht auf die Applikation von Adenosin zur Indizierung einer Hyperämie und damit die Verbesserung des Patientenkomforts während der Untersuchung <sup>39, 81, 92</sup>. Trotz alledem ist auch die iwFR-Messung ein invasives Verfahren mit möglichen interventionellen Komplikationen <sup>81</sup>. In Anbetracht der verschiedenen Studien zur iwFR und der damit verbundenen Datenlage im Vergleich zur FFR fand die innovative iwFR-Technik Einzug als eine IA-Klassen Empfehlung in der 2018 aktualisierten Leitlinie der ESC zur myokardialen Revaskularisation als gleichwertiger Referenzstandard zur etablierten FFR <sup>42</sup>. Der iwFR cut-off Wert, welcher eine Stenose als hämodynamisch signifikant einstuft, liegt gemäß der Leitlinie bei  $\leq 0,89$  <sup>42</sup>. Dieser cut-off Wert wurde in den großen multizentrischen prospektiv ausgerichteten und randomisierten Studien DEFINE-FLAIR und iFR-SWEDHEART initial genutzt <sup>87, 88</sup>.

### 1.3 Fragestellung

Im letzten Jahrzehnt konnten diverse Studien zur CT-FFR-Technik dieser nicht-invasiven funktionellen Bildgebungsmodalität in Kombination mit der cCTA eine gute diagnostische Genauigkeit im Vergleich zum etablierten invasiven Goldstandard FFR nachweisen<sup>49-52</sup>. Der verwendete off-site CT-FFR-Algorithmus wurde 2015 durch die zuständige Arzneimittelbehörde der Vereinigten Staaten von Amerika für die klinische Verwendung zugelassen. Daneben konnten Weiterentwicklungen der CT-FFR-Technik, basierend auf einem on-site Algorithmus und der damit möglichen intrahospitalen Anwendung, im Vergleich zum off-site CT-FFR-Algorithmus und der invasiven FFR erfolgreich getestet werden, um hämodynamisch relevante Stenosen zu detektieren<sup>64, 65</sup>. Die Kalkulationszeit mit den on-site CT-FFR-Algorithmen verkürzte sich in den Studien deutlich gegenüber der enormen Berechnungszeit der off-site CT-FFR<sup>63, 64</sup>. Dennoch ist anzumerken, dass die CT-FFR-Algorithmen bis jetzt nur im Vergleich zur invasiven FFR getestet wurden. Seit der Aktualisierung der ESC Leitlinie zur myokardialen Revaskularisierung im Jahr 2018 kann die iwFR als weiterer invasiver Goldstandard zur Bestimmung hämodynamisch relevanter koronaren Stenosen herangezogen werden<sup>42</sup>. Die iwFR konnte durch ihre außergewöhnliche Technik in diversen Studien verschiedenste Vorteile gegenüber der hyperämieabhängigen FFR-Messung aufzeigen und war in den veröffentlichten Resultaten der FFR nicht unterlegen<sup>85, 88, 92</sup>. Diese Arbeit untersucht und vergleicht den klinischen Einsatz sowie den diagnostischen Wert der cCTA in Kombination mit der on-site CT-FFR<sub>ML</sub>, die alleinige cCTA-Strategie und die ICA, um koronare Stenosen auf deren hämodynamisch Relevanz im Vergleich zum invasiven Goldstandard iwFR bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung beurteilen zu können. Zusätzlich wird als weiterer Untersuchungsaspekt die Praktikabilität des on-site CT-FFR<sub>ML</sub>-Algorithmus in der klinischen Routine überprüft.

## 2 MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 Studiendesign

Die vorliegende prospektive, nicht-randomisierte Studie wurde konsekutiv in der klinischen Routine durchgeführt und durch die Medizinische Ethik Kommission II der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg geprüft und genehmigt (Aktenzeichen – 2015-583N-MA). Des Weiteren stand die monozentrische Studie im Einklang mit den aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zum Management der CCS und zur myokardialen Revaskularisation<sup>6, 42</sup>. Im Vorfeld der Studie wurde ein standard operating procedure (SOP) entworfen, um den Einschlussprozess zu standardisieren und den teilnehmenden Akteuren einen konkreten Vorgehensplan transparent zur Verfügung zu stellen. Die wissenschaftliche sorgfältige Durchführung der Studie lag im Verantwortungsbereich der kardiologischen Abteilung der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim. Dies umfasst das Screening, die Rekrutierung, die Koordination der Untersuchungen und die Datenerhebung von potenziellen Studienteilnehmern. Durch die Kooperation mit der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Mannheim konnten die cCTA-Untersuchungen und die Auswertung der cCTA-Datensätze durchgeführt werden. Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Medizinische Statistik, Biomathematik und Informationsverarbeitung der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg. Nach Durchführung der cCTA-Untersuchung wurden die akquirierten cCTA-Datensätze durch einen Radiologen analysiert und die Indikation für die weitere invasive Abklärung entsprechend der aktuellen Leitlinie gestellt<sup>6</sup>. Die Studienteilnehmer wurden anschließend im Herzkatheterlabor der kardiologischen Abteilung der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim unter Einhaltung der gültigen Leitlinie zur Durchführung einer ICA von einem interventionellen Kardiologen untersucht. Intermediäre (40-80%) Stenosen wurden noch in der gleichen Sitzung mittels der iwFR-Messung auf deren hämodynamische Relevanz hin überprüft. Alle cCTA-Datensätze wurden mit dem on-site CT-FFR<sub>ML</sub>-Algorithmus analysiert. Anschließend wurden die Ergebnisse der cCTA-Untersuchungen, die on-site CT-FFR<sub>ML</sub>-Kalkulationen sowie die Ergebnisse aus der ICA mit den iwFR-Messungen verglichen.

## 2.2 Durchführung der Studie

### 2.2.1 Rekrutierung der Studienteilnehmer und Datenerhebung

Im Juli 2017 startete die Rekrutierung von potenziellen Studienteilnehmern, welche im Dezember 2018 mit dem finalen Einschluss von insgesamt 40 Studienteilnehmern beendet wurde. Mithilfe des klinischen Informationssystems (SAP i.s.h.med, Wall-dorf, Deutschland) wurden die stationären Patienten der kardiologischen Stationen der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim mit folgenden vorher in den SOP definierten Suchbegriffen gescreent: Thoraxschmerz, KHK, AP, Dyspnoe, Synkope, Schwindel, hypertensive Krise und dekompensierte Herzinsuffizienz. Das Haupteinschlusskriterium für die Studienteilnehmer wurde ebenfalls vorab in den SOP festgelegt und folgendermaßen definiert: Indikation für eine leitliniengerechte cCTA-Untersuchung bei bekannter KHK oder bei Verdacht auf eine KHK mit einem ausgeprägten kardiovaskulären Risikoprofil (Diabetes Mellitus, arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, positive Familienanamnese, Hyperlipidämie, Adipositas) und einer niedrig bis mittleren VTW nach der aktuellen ESC Leitlinie<sup>6</sup>. Die Informationen über die Patienten bezüglich Krankengeschichte und CVRF sowie für die Abwägung des Einschlusses konnten aus den jeweiligen Patientenakten im klinikinternen Informationssystem erhoben werden. Außerdem wurde nach den vorab definierten SOP routinemäßig laborchemische Proben entnommen, ein Elektrokardiogramm erstellt und eine Echokardiographie zur Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion durchgeführt. Im Einklang mit der ESC Leitlinie wurde der Coronary Artery Disease consortium clinical score berechnet, um die VTW für das Vorliegen eines CCS zu determinieren<sup>93, 94</sup>. Ebenfalls wurden vorab in den SOP generelle Ausschlusskriterien für die Studie und spezifische Ausschlusskriterien für die on-site CT-FFR<sub>ML</sub>-Software bestimmt und die potenziellen Studienteilnehmer im Hinblick auf diese überprüft (**Tabelle 1**).

**Tabelle 1:** Übersicht über die Ausschlusskriterien der Studie.

**Generelle Ausschlusskriterien**

- Bekannte Kontrastmittelallergie
- Bekannte reduzierte schwere linksventrikuläre Ejektionsfraktion (<30%)
- Bekannte schwere Niereninsuffizienz (GFR <30 ml/min)
- Erhöhte hs-Troponin I Werte (TnI >0,2 ng/mL)
- Hinweise für ein akutes Koronarsyndrom im Elektrokardiogramm
- Bekannte signifikante Klappenpathologien

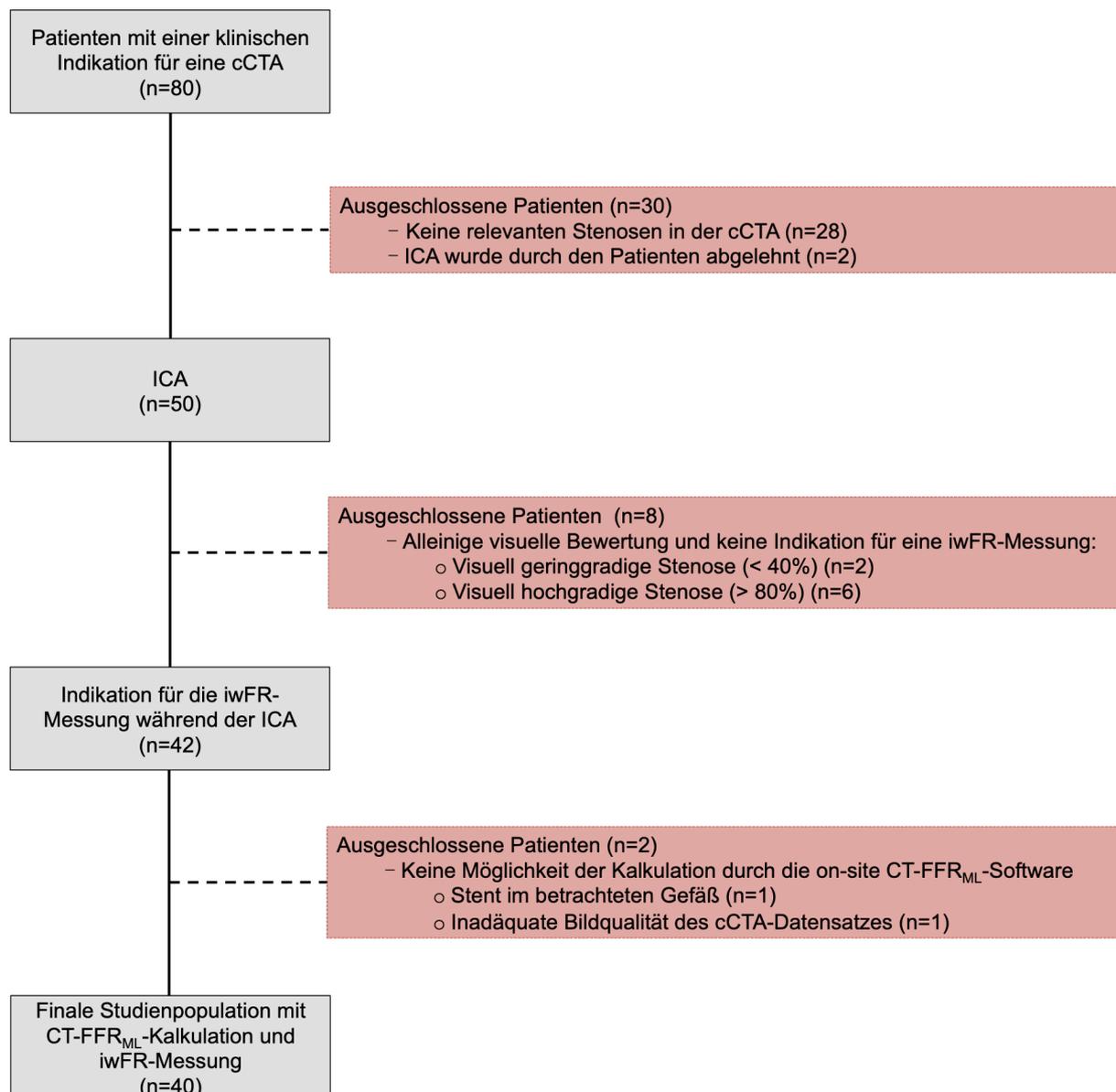
**Spezielle Ausschlusskriterien der CT-FFR<sub>ML</sub>-Software**

- Schwere Stenosen der Koronarostien
- Serielle Stenosen
- Komplexe Bifurkationsstenosen Typ D (nach SYNTAX-Klassifikation <sup>73</sup>)
- Aneurysmen
- Totaler chronischer Verschluss der Koronararterie
- Vorherige PTCA mit Stentimplantation im zu kalkulierenden Gefäß
- Vorherige koronararterielle Bypass-Operation
- Inadäquate Bildqualität des cCTA-Datensatzes

SYNTAX: Synergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery Score.

Die abschließende Bewertung über die Eignung des Patienten erfolgte durch die Studienärzte. Es folgte die regelgerechte Aufklärung des Patienten über die anstehende cCTA-Untersuchung und über die freiwillige Teilnahme an der Studie inklusive anonyme Verwendung der Patientendaten. Nach erfolgter Zustimmung des Patienten zur cCTA-Untersuchung und zur Studie wurde der Patient in die vorläufige Studien-datenbank anonym aufgenommen. Der Patient wurde der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Mannheim gemäß den SOP gemeldet und für die bereitgestellten Patientenslots vorgemerkt, welche mindestens einmal in der Woche zur Verfügung standen. In Rücksprache mit den ärztlichen Kollegen der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin konnte die Kapazität der zur Verfügung stehenden Patientenslots auf zwei Termine wöchentlich mit insgesamt vier möglichen Patientenslots angehoben werden. Nach Durchführung der cCTA wurden die Datensätze von einem Radiologen mit entsprechender Erfahrung in der kardialen Bildgebung befundet und bei Indikation zur ICA aufgrund von intermediären oder höhergradigen Stenosen den Studienärzten gemeldet. Anschließend wurde der Patient leitliniengerecht der ICA im Herzkatheterlabor der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim zugeführt. Im Einklang mit der aktuellen Leitlinie wurden koronare Stenosen bei einem iwFR-Wert von  $\leq 0,89$  als hämodynamisch relevant eingestuft

und dementsprechend eine Revaskularisation geplant <sup>42</sup>. Die Revaskularisation wurde abhängig von der Ausprägung des vorliegenden Befundes entweder als direkte PTCA durchgeführt oder als koronararterielle Bypass-Operation geplant. Nach Messung der intermediären Stenosen mittels iwFR wurden im Nachhinein die CT-FFR<sub>ML</sub>-Werte durch einen Anwender mit Erfahrung in der kardiovaskulären Bildgebung kalkuliert. Aus den primär 80 rekrutierten Patienten konnten 40 Patienten in die finale Studienpopulation aufgenommen werden (**Abbildung 6**).



**Abbildung 6:** Ablauf der Studie. In die finale Studienpopulation konnten n=40 Patienten eingeschlossen werden. Der Ausschluss von Studienteilnehmern ist mit rot hinterlegt. cCTA: koronare Computertomographie-Angiographie; CT-FFR<sub>ML</sub>: Fraktionelle Flussreserve Messung mittels Computertomographie basierend auf dem Machine Learning Algorithmus; ICA: invasive Koronarangiographie; iwFR: Instantaneous wave-free Ratio.

### 2.2.2 Akquisition der cCTA-Datensätze

In Kooperation mit der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Mannheim erfolgte die Akquisition der cCTA-Datensätze. Die CT-Untersuchungen fanden am Forschungscampus M<sup>2</sup>OLIE der Universitätsmedizin Mannheim statt und wurden mithilfe eines 2 x 192-Schichten-CT der dritten Generation in Dual-Source-CT-Technik (Siemens Somatom FORCE, Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland) erstellt. Das standardisierte CT-Protokoll sah neben der Durchführung eines low-dose Protokolls in Dual-Source-CT-Technik auch die Akquisition eines nicht kontrastmittelgestützten Calcium-Scorings vor. Gemäß dem CT-Protokoll wurde bei einer Röhrenspannung von 120 kV, einem Röhrenstrom von 80 mAs/Rotation sowie einer Bildrekonstruktion von 3,0 mm die Kalkbelastung der Koronargefäße mittels Calcium-Scoring (CaScore, Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland) erhoben und nach den Richtlinien der Agatston-Score ausgewertet, um eine Risikostratifizierung vorzunehmen<sup>34</sup>. Das standardisierte CT-Protokoll der cCTA-Untersuchung sah unter anderem vor, dass bei einer Röhrenspannung von maximal 120 kV, einem Röhrenstrom von maximal 330 mAs/Rotation, einer Kollimation von 2 x 192 x 0,6 mm die Aufnahmen akquiriert wurden. Die Scanbreite sollte zwei Zentimeter unterhalb der Trachealbifurkation beginnen und bis zum Unterrand der Herzspitze führen. Um die kontrastmittelgestützten cCTA-Untersuchungen der Herzkranzgefäße fachgerecht durchführen zu können, wurde über einen 18G peripher-venösen Zugang 80 ml eines jodhaltigen Kontrastmittels (Iomeron 400, Bracco, Imaging S.p.A., Mailand, Italien) appliziert. Die Applikation erfolgte mit einem Power Injektor (Stellant D, Medrad, Warrendale, PA, USA) in einer eingestellten Injektionsgeschwindigkeit von 4 ml/s, gefolgt von 20 ml Kochsalzlösung. Um eine optimale CT-Aufnahme generieren zu können, wurden in Abhängigkeit vom Blutdruck des Patienten sublingual Nitrate appliziert. So konnte eine Dilatation der Koronararterien während der Aufnahmen gewährleistet werden. Daneben wurde den Studienteilnehmern nach Ermessen des zuständigen Radiologen bei einer Herzfrequenz von >65 Schläge/min ein Beta-Blocker intravenös injiziert, damit die CT-Bildqualität nicht durch eine erhöhte Herzfrequenz beeinträchtigt wird. Die Bildanalyse erfolgte durch einen Radiologen mit Erfahrungen in der kardiovaskulären Bildgebung. Alle akquirierten Daten wurden mithilfe einer multimodalen, dreidimensionalfähigen Software (Syngo VE36A, Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland) analysiert.

Zur Analyse und Auswertung der standardmäßig akquirierten cCTA-Datensätze wurden axiale und multiplanare Aufnahmen verwendet. Gemäß den Richtlinien der Society of Cardiovascular Computed Tomography wurden die detektierten Stenosen anhand des Stenosierungsgrades eingeteilt (**Tabelle 2**)<sup>95</sup>.

**Tabelle 2:** Definition der Koronarstenosen nach Richtlinien der Society of Cardiovascular Computed Tomography (adaptiert nach<sup>95</sup>).

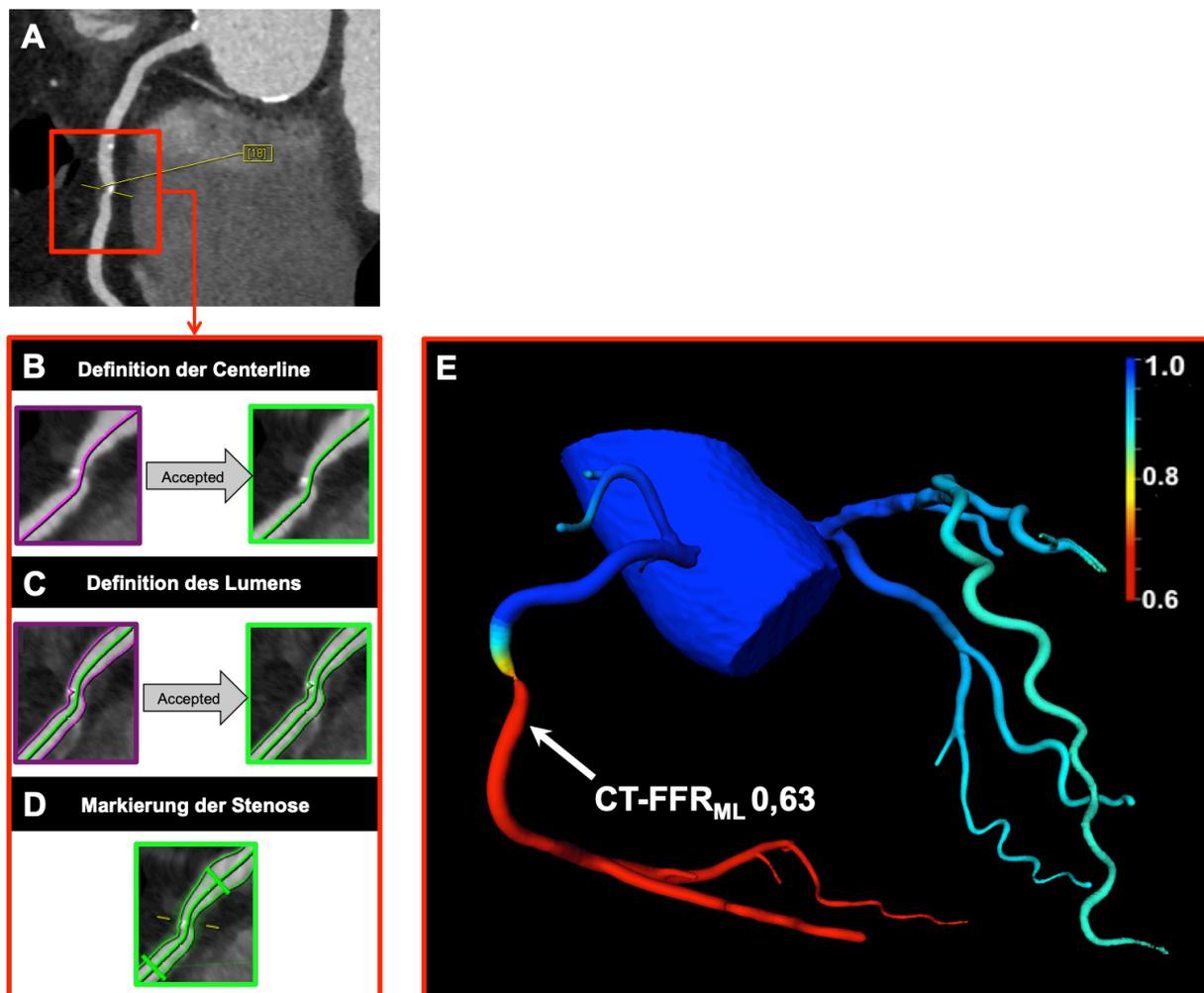
Normal	keine Stenosierung und kein Plaque des Lumens
Minimal	<25% Stenosierung des Lumens
Mild	25-49% Stenosierung des Lumens
Moderat	50-69% Stenosierung des Lumens
Signifikant	70-99% Stenosierung des Lumens
Verschlossen	100% Stenosierung des Lumens

Im Einklang mit den gültigen Richtlinien ist definiert worden, dass eine Stenosierung von >50% des Gefäßlumens eine Obstruktion darstellt und somit eine KHK vorliegt<sup>95</sup>. Darüber hinaus wurde der Stenosegrad zur Objektivierung nochmals mit einer Plaque Software (Coronary Plaque Analysis 2.0., Syngo.via FRONTIER, Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland) quantitativ reevaluiert.

### 2.2.3 Kalkulation mit dem on-site CT-FFR<sub>ML</sub>-Algorithmus

Die akquirierten cCTA-Datensätzen wurden mithilfe der on-site CT-FFR<sub>ML</sub>-Software (Siemens cFFR, Version 3.1, Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland) analysiert. Die Software ist ein Prototyp und derzeit nicht kommerziell erhältlich. Diese wurde auf einem regulären intrahospitalen Computerarbeitsplatz (Syngo VE36A, Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland) der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Mannheim installiert. Nach Auswahl des optimalen cCTA-Datensatzes erfolgte die automatische Definition der Centerline für jede Herzkranzarterie und den jeweiligen Seitenästen. Nach Kontrolle der automatisch generierten Centerline wurde diese durch einen Anwender mit Erfahrung in der kardiovaskulären Bildgebung akzeptiert. Die patientenspezifischen Daten und die Ergebnisse aus der ICA mit iwFR-Messung waren dem Anwender nicht bekannt. Die Software generierte für jedes Gefäß anhand der Gefäßgrenzen spezifische Lumen.

Diese wurden durch den Anwender kontrolliert, gegebenenfalls angepasst und abschließend akzeptiert. Es folgte die semiautomatische Markierung der Stenosen. Nach Kontrolle und Akzeptanz der Centerline, der Lumen und der markierten Stenose entlang der Herzkranzarterien wurde die Berechnung der CT-FFR<sub>ML</sub>-Werte durchgeführt. Anhand eines hybriden Ansatzes des Prototyps konnte der Blutfluss mit einem hyperämischen Zustand in den Herzkranzarterien simuliert werden. Zum Abschluss generierte die on-site Software einen patientenspezifischen dreidimensionalen farbcodierten Koronargefäßbaum. Durch Platzierung eines Markers konnte an jeder Stelle des Koronargefäßbaumes die lokalen CT-FFR<sub>ML</sub>-Werte direkt abgelesen werden. Um die Reproduzierbarkeit der CT-FFR<sub>ML</sub>-Werte zu kontrollieren, wurden die einzelnen CT-FFR<sub>ML</sub>-Werte durch einen weiteren erfahrenen Anwender kalkuliert. Dieser Anwender hatte ebenfalls keinen Zugang zu den Patientendaten und den vorherigen erhobenen Ergebnissen. Hierdurch konnte die Interobserver-Variabilität im Nachhinein statistisch eruiert werden. Abschließend ist zu erwähnen, dass im Einklang mit den Validierungsstudien ein CT-FFR<sub>ML</sub>-Wert von  $\leq 0.80$  als etablierter cut-off Wert für die Bestimmung einer hämodynamisch relevanten Stenose galt<sup>50-52</sup>. Die **Abbildung 7** präsentiert die einzelnen Arbeitsschritte der Software, die zur Kalkulation der einzelnen Werte der on-site CT-FFR<sub>ML</sub> notwendig sind.



**Abbildung 7:** Darstellung der einzelnen Arbeitsschritte mit der on-site CT-FFR<sub>ML</sub>-Software (Siemens cFFR, Version 3.1, Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland) installiert auf einem regulären Computerarbeitsplatz (Syngo VE36A, Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland). **(A)** Die koronare Computertomographie-Angiographie zeigt eine Stenose mit einer unklaren hämodynamischen Relevanz (**rotes Quadrat**) der RCA. **(B)** Definition der Centerline für den Verlauf der RCA erfolgt automatisch (**violett**). Kontrolle der Centerline durch den Anwender und Akzeptanz („Accepted“) des regelgerechten Verlaufes der Centerline für das Gefäß (**grün**). **(C)** Automatische Generierung des gefäßspezifischen Lumens durch die Software (**violett**) und direkte Kontrolle sowie Akzeptanz („Accepted“) der Gefäßgrenzen durch den Anwender (**grün**). **(D)** Semiautomatische Markierung (**grün**) der detektierten Stenose. **(E)** Nach Abschluss der Arbeitsschritte **(B)** bis **(D)** für die einzelnen Herzkranzarterien mit den entsprechenden Seitenästen erfolgt die Kalkulation der CT-FFR<sub>ML</sub>-Werte und die anschließende Darstellung des patientenspezifischen dreidimensionalen farbcodierten Koronargefäßbaumes. Der on-site CT-FFR<sub>ML</sub> cut-off Wert ist  $\leq 0,80$ . Die hämodynamischen Verhältnisse entlang der Herzkranzarterien werden durch die nebenstehende farbcodierte Skala mit dem farblichen Übergang von Blau für hämodynamisch nichtrelevant und Rot für die hämodynamische Relevanz wiedergespiegelt. Die on-site CT-FFR<sub>ML</sub> stuft die Stenose der RCA als hämodynamisch relevant ein (CT-FFR<sub>ML</sub>: 0,63, CT-FFR<sub>ML</sub> cut-off:  $\leq 0,80$ ). CT-FFR<sub>ML</sub>: Fraktionelle Flussreserve Messung mittels Computertomographie basierend auf dem Machine Learning Algorithmus; RCA: rechte Koronararterie.

## 2.2.4 Invasive Koronarangiographie mit iwFR-Messung

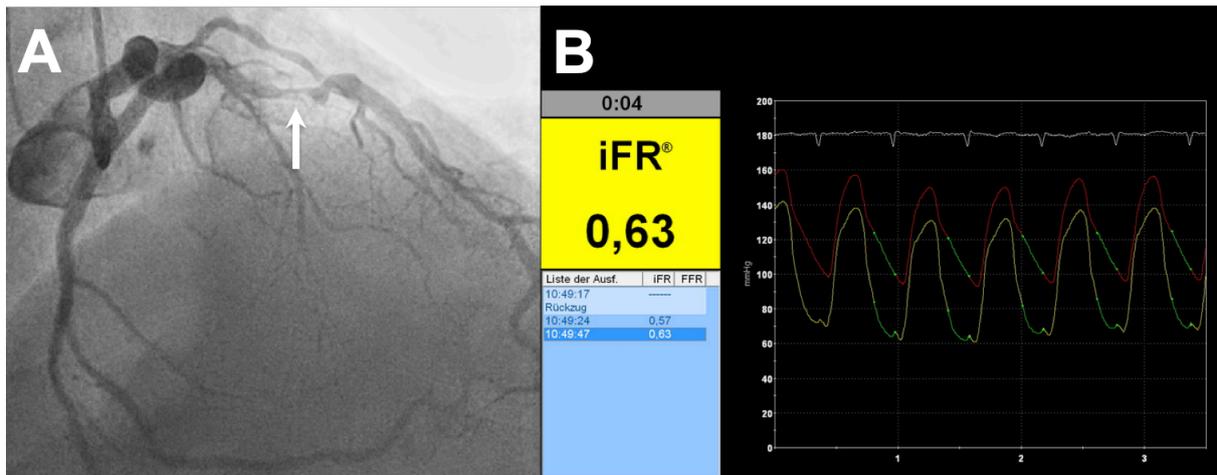
Unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinie der ESC zur myokardialen Revaskularisation wurde eine ICA durch einen erfahrenen interventionellen Kardiologen indiziert und durchgeführt<sup>42</sup>. Nach standardisiertem klinikinternen Vorgehen wurden die Herzkranzarterien in dem Herzkatheterlabor der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim gemäß den Empfehlungen visuell evaluiert und mit einer Software der quantitativen Koronaranalyse (QCA Caas Workstation, PIE Medical Imaging, Maastricht, Niederlande) zur Objektivierung des Stenosegrades reevaluiert. Die American Heart Association empfiehlt die Einteilung des Stenosegrades wie in **Tabelle 3** beschrieben vorzunehmen<sup>96, 97</sup>.

**Tabelle 3:** Einteilung des Stenosegrades nach Empfehlungen der American Heart Association (adaptiert nach<sup>96, 97</sup>).

Stenosegrad (%)	Beschreibung
≤25%	Unregelmäßigkeiten in der Koronarwandkontur, nicht stenosierende Koronararteriosklerose
25-50%	geringgradige Stenose
50-75%	mittelgradige Stenose
>75%	höhergradige Stenose
100%	kompletter Verschluss

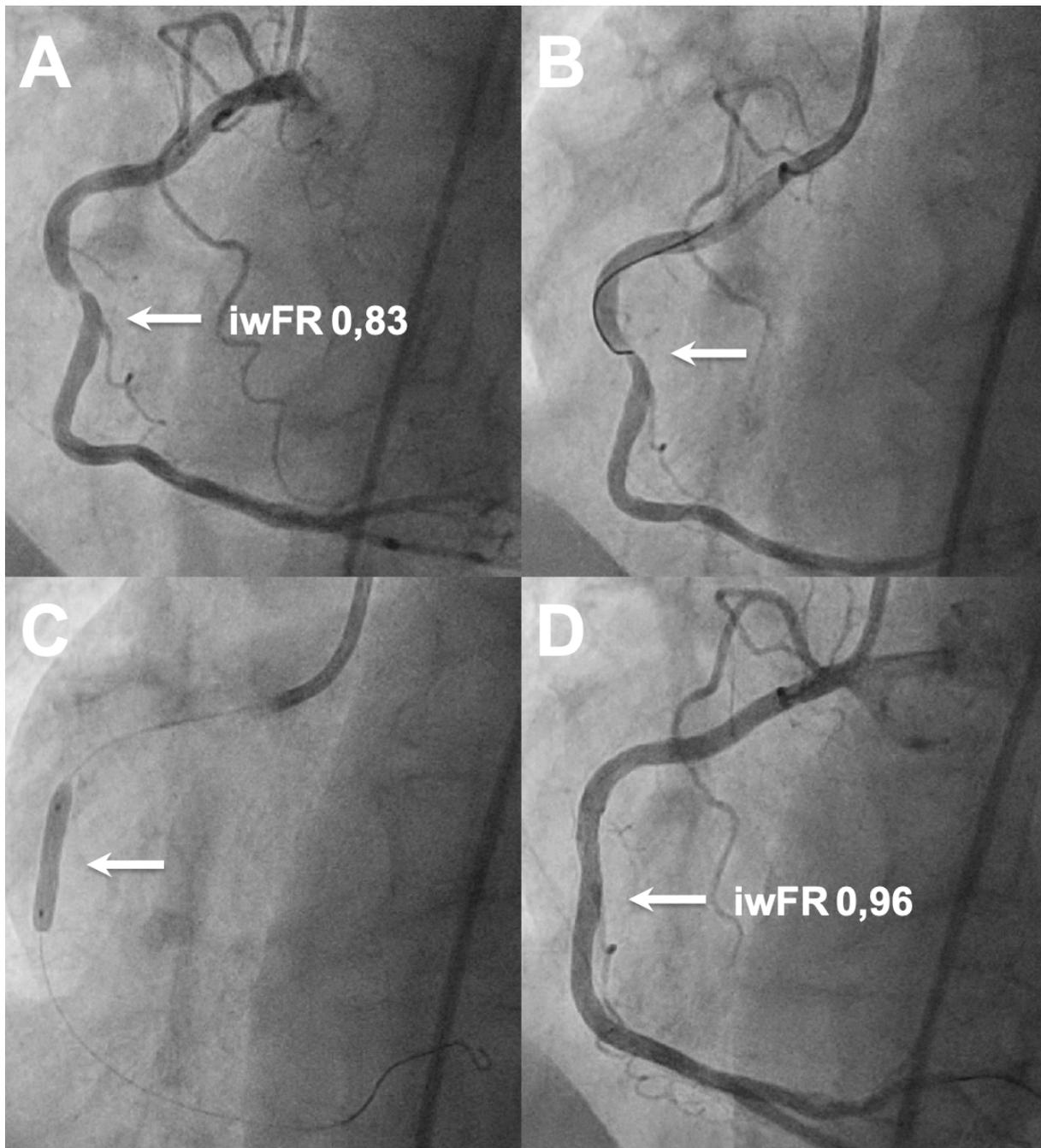
Unter sterilen Bedingungen wurde die Arteria radialis oder die Arteria femoralis punktiert und mithilfe der Seldinger-Technik eine Schleuse und ein Katheter eingeführt. Unter der ständigen röntgenologischen Kontrolle wurden die einzelnen Katheter zu den Koronararterien vorgeschoben. Nach Applikation eines Röntgenkontrastmittels und gleichzeitiger Durchleuchtung wurden die Koronararterien visuell dargestellt. Während der gesamten Untersuchung wurden die Vitalparameter des Patienten kontinuierlich überwacht, um schnellstmöglich auf Komplikationen während der invasiven Untersuchung reagieren zu können. Die Stenosen, welche visuell als intermediär (40-80%) eingestuft wurden, wurden nach der aktuellen Leitlinie auf deren hämodynamische Relevanz hin überprüft<sup>42</sup>. Für die hämodynamische Beurteilung der suspekten Stenosen wurde der iwFR-Druckdraht (Verrata™ pressure wire, Philips Volcano Corporation, Koninklijke Philips N.V. Amsterdam, Niederlande) durch den einliegenden Führungskatheter über die Stenose vorgebracht und distal der Stenose platziert.

Die Darstellung der iwFR gemessenen Druckkurven erfolgte über fünf Herzzyklusphasen und wurde mithilfe der bereitgestellten Computersoftware (SyncVision®, Philips Volcano Corporation, Koninklijke Philips N.V., Amsterdam, Niederlande) berechnet. Im Einklang mit der Leitlinie der ESC wurde eine Stenose als hämodynamisch signifikant klassifiziert, sobald der iwFR cut-off Wert (iwFR:  $\leq 0,89$ ) unterschritten wurde (**Abbildung 8**)<sup>42</sup>.



**Abbildung 8:** Darstellung einer iwFR-Messung. **(A)** Die invasive Koronarangiographie zeigt eine langstreckige Stenose im proximalen Verlauf der RIVA (**Pfeil**). Die iwFR-Messung erfolgt über einen speziellen Druckdraht (Verrata™ pressure wire, Philips Volcano Corporation, Koninklijke Philips N.V. Amsterdam, Niederlande), der sowohl für die Fraktionelle Flussreserve Messung als auch für die iwFR-Messung genutzt werden kann. Der Drucksensor wird distal der zu messenden Stenose platziert. Die Bestimmung des iwFR-Wertes erfolgte über fünf Herzzyklen. **(B)** Darstellung der iwFR-Messung (iFR®: iwFR-Messung der Firma Philips Volcano Corporation) der RIVA Stenose mithilfe der assistierenden Software (SyncVision®, Philips Volcano Corporation, Koninklijke Philips N.V., Amsterdam, Niederlande). Bei der iwFR-Messung wird mit einem transstenotischen Druckgradient gearbeitet. Der iwFR-Wert ist das Verhältnis des Druckes distal der zu messenden Stenose (Pd) im Vergleich zum Druck in der Aorta (Pa). Die Stenose im proximalen Verlauf der RIVA ist als hämodynamisch Relevant zu klassifizieren (iwFR: 0,63; iwFR cut-off:  $\leq 0,89$ ). Dementsprechend wurde eine Revaskularisation mittels perkutaner transluminaler Koronarangioplastie mit Implantation eines Stents durchgeführt. iwFR: Instantaneous wave-free Ratio; RIVA: Ramus interventricularis anterior.

Nach Klassifizierung der Stenosen im Hinblick auf die hämodynamische Relevanz erfolgte in Absprache mit dem Patienten und unter Berücksichtigung der Leitlinie die Wahl der optimalen Revaskularisationsstrategie. In Abhängigkeit des koronaren Befundes sowie in Abwägung der Nutzen-Risiko-Konstellation wurde die Revaskularisation als PTCA (**Abbildung 9**) durchgeführt oder die koronararterielle Bypass-Operation empfohlen.



**Abbildung 9:** Ablauf der ICA am Beispiel der RCA mit iwFR-Messung und anschließender Revaskularisation im Einklang mit den aktuellen Leitlinien der ESC zur myokardialen Revaskularisation<sup>42</sup>. **(A)** Angiographische Darstellung der RCA mit einer Stenose im medialen Abschnitt (iwFR: 0,83, iwFR cut-off:  $\leq 0,89$ ) (**Pfeil**). **(B)** Die angiographische Aufnahme zeigt den Rückzug des einliegenden Druckdrahtes (Verrata™ pressure wire, Philips Volcano Corporation, Koninklijke Philips N.V. Amsterdam, Niederlande) nach erfolgreicher iwFR-Messung der medialen RCA Stenose (**Pfeil**). Aufgrund der hämodynamischen Relevanz der Stenose wurde eine Revaskularisation mittels perkutaner transluminaler Koronarangioplastie durchgeführt. **(C)** Dilatation der hämodynamischen relevanten Stenose mit einem Ballonkatheter und Implantation eines intrakoronaren drug-eluting Stents (**Pfeil**). **(D)** Erfolgreiche Revaskularisation mit dokumentierter iwFR-Messung (iwFR: 0,96, iwFR cut-off:  $\leq 0,89$ ). iwFR: Instantaneous wave-free Ratio; RCA: rechte Koronararterie.

### 2.3 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der Studie erfolgte in Kooperation mit der Abteilung für Medizinische Statistik, Biomathematik und Informationsverarbeitung der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg. Für die gesamte statistische Analyse wurde die Software SAS (Version 9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) verwendet. Kategorische Variablen wurden als Häufigkeiten in Prozent (%) präsentiert, wohingegen kontinuierliche Variablen als Mittelwerte mit Standardabweichung oder als Median dargestellt wurden. Die Variablen wurden mithilfe des t-Testes auf deren Normalverteilung hin überprüft. Ein Korrelationskoeffizient nach Pearson wurde gebildet, um den Zusammenhang zwischen der CT-FFR<sub>ML</sub> und der iwFR auf der Läsionsebene zu analysieren. Des Weiteren wurde eine Bland-Altman-Analyse zwischen der CT-FFR<sub>ML</sub> und der iwFR ebenfalls auf der Läsionsebene durchgeführt. Die Sensitivität, die Spezifität, der PPV und der NPV wurden auf Läsions- und auf Patientenebene für die alleinige cCTA-Strategie (>50%), die alleinige, strengere cCTA-Strategie (>70%), die ICA (>50%) sowie die Kombination der cCTA mit der CT-FFR<sub>ML</sub> ( $\leq 0,80$ ) im Vergleich zum ausgewählten Referenzstandard iwFR ( $\leq 0,89$ ) berechnet. Zusätzlich wurde die diagnostische Genauigkeit (Accuracy) sowohl für die Läsions- als auch für die Patientenebene der einzelnen Verfahren im Vergleich zum Referenzstandard bestimmt. Die Konfidenzintervalle (KI) wurden mit einem 95%-igen KI angegeben. Zur Beurteilung der Trennschärfe der cCTA, der CT-FFR<sub>ML</sub> und der ICA im Vergleich zum gewählten Referenzstandard iwFR wurde auf Läsions- und auf Patientenebene eine Receiver-Operating-Characteristics-Analyse durchgeführt. Anschließend wurden mittels der Receiver-Operating-Characteristics-Kurven und der entsprechenden area under the receiver operating characteristics curves (AUC) die Resultate für die cCTA, die CT-FFR<sub>ML</sub> und die ICA im Vergleich zu dem Referenzstandard iwFR dargestellt und abschließend mit dem DeLong Test vergleichend getestet<sup>98</sup>. Ein  $p$ -Wert  $\leq 0,05$  wurde in der statistischen Auswertung als signifikant angesehen.

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Studienpopulation

Zwischen Juli 2017 und Dezember 2018 konnten 80 Patienten initial in die Studie aufgenommen werden, bei denen während ihres stationären Aufenthaltes in der kardiologischen Abteilung I. Medizinischen Klinik an der Universitätsmedizin Mannheim eine Indikation für eine cCTA-Untersuchung bei Verdacht auf ein KHK gestellt wurde. Von den primär eingeschlossenen 80 Patienten wurden nach der Durchführung der cCTA insgesamt 30 (37%) Patienten ausgeschlossen. Bei 28 der ausgeschlossenen Patienten wurden keine relevanten Stenosen in den cCTA-Aufnahmen gefunden und es bestand somit keine Indikation zur weiteren invasiven Abklärung. Zwei der 30 ausgeschlossenen Patienten hatten eine Indikation für die weitere invasive Diagnostik, lehnten diese aber aus persönlichen Gründen ab. Im Einklang mit den aktuellen ESC Leitlinien und den Richtlinien der Society of Cardiovascular Computed Tomography war eine ICA indiziert, wenn die cCTA eine Stenose mit einer Lumeneinengung ( $>50\%$ ) vorweisen konnte oder der Befund eine gewisse Unsicherheit bezüglich der Stenose aufwies. Dies konnte bei 50 (63%) Patienten beobachtet werden. Bei 42 (84%) der 50 Patienten, bei denen die ICA durchgeführt wurde, war eine iwFR-Messung aufgrund der fraglichen hämodynamischen Relevanz der Stenose indiziert. Acht (16%) ausgeschlossene Patienten wurden allein visuell begutachtet, weshalb bei diesen Patienten keine Indikation für eine iwFR-Messung bestand. Von den allein visuell begutachteten Fällen zeigten sechs hochgradige Stenosen ( $>80\%$ ) sowie zwei geringgradige Stenosen ( $<40\%$ ), bei denen keine Obstruktion beobachtet werden konnte. Dementsprechend wurden 42 (53%) Fälle mithilfe der on-site CT-FFR<sub>ML</sub>-Software analysiert. Bei der Kalkulation der CT-FFR<sub>ML</sub>-Werte ist aufgefallen, dass allein bei zwei (5%) der möglichen 42 Fälle die Kalkulation der CT-FFR<sub>ML</sub>-Werte unmöglich war. In einem Fall war der Grund eine inadäquate Bildqualität des cCTA-Datensatzes, welche eine erfolgreiche Analyse verhinderte. Bei dem anderen Fall war im zu analysierenden Gefäß zuvor ein Stent implantiert worden und demzufolge wurde auch der Studienteilnehmer im Einklang mit den vorab definierten Ausschlusskriterien aus der Studie herausgenommen. Abschließend konnten 40 Studienteilnehmer in die finale Auswertung der Studie übernommen werden, da bei diesen Teilnehmern jeweils ein cCTA-Datensatz, eine iwFR-Messung und eine erfolg-

reiche CT-FFR<sub>ML</sub>-Kalkulation vorlagen. Die finale Studienkohorte bestand aus 29 (73%) männlichen Studienteilnehmern. Das durchschnittliche Alter der Studienteilnehmer lag bei  $67 \pm 12$  Jahren. Es wurden folgende CVRF ermittelt: 75% der Patienten hatten einen arteriellen Hypertonus oder waren unter einer antihypertensiven Therapie. Bei 48% der Patienten bestand eine Hyperlipidämie oder die Patienten nahmen lipidsenkende Medikamente ein. In 28% der Fälle war eine positive Familienanamnese im Bezug auf eine KHK anamnestisch erhoben worden. Bei 20% der Studienteilnehmer war ein Diabetes Mellitus bekannt. Ebenso waren 20% der Teilnehmer Raucher. 14 (35%) Studienteilnehmer waren adipös und es wurde ein mittlerer Body-Mass-Index von  $29 \pm 5$  kg/m<sup>2</sup> ermittelt. Die kalkulierte mittlere VTW für das Vorliegen einer KHK in der betrachteten Studienpopulation betrug 57% (Coronary Artery Disease consortium clinical score<sup>93, 94</sup>). Es ist zu erwähnen, dass bei sieben Patienten der finalen Studienpopulation eine vorherige PTCA in der Krankengeschichte anamnestisch eruiert werden konnte. Gemäß den Leitlinien wurde auch die linksventrikuläre Ejektionsfraktion der Studienteilnehmer durch die transthorakale Echokardiographie erhoben. Hierbei zeigte sich, dass in 32 Fällen die linksventrikuläre Ejektionsfraktion normal, in fünf Fällen die Ejektionsfraktion mild und in zwei Fällen moderat eingeschränkt war. Alleine bei drei Studienteilnehmern war die linksventrikuläre Ejektionsfraktion schwer beeinträchtigt. Die Patientencharakteristika der Studienkohorte sind in **Tabelle 4** zusammengefasst.

**Tabelle 4:** Patientencharakteristika der Studienkohorte (n=40).

Parameter	Mittelwerte $\pm$ SD oder Häufigkeit (%)
Alter in Jahren	67 $\pm$ 12
Männliches Geschlecht	29 (73%)
Größe (cm)	172 $\pm$ 9
Gewicht (kg)	86 $\pm$ 15
Body-Mass-Index (kg/m <sup>2</sup> )	29 $\pm$ 5
Vortestwahrscheinlichkeit* (%)	57
Vorherige PTCA	7 (18%)
Systolischer Blutdruck (mmHg)	131 $\pm$ 19
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	70 $\pm$ 13
Herzfrequenz (Schläge/min)	69 $\pm$ 12
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>	
Arterielle Hypertonie**	30 (75%)
Hyperlipidämie***	19 (48%)
Positive Familienanamnese für eine KHK	11 (28%)
Diabetes Mellitus****	8 (20%)
Raucher	8 (20%)
<b>Medikation</b>	
ACE-Inhibitoren oder AT <sub>1</sub> -Rezeptorblocker (%)	23 (58%)
$\beta$ -Blocker (%)	18 (45%)
Statin (%)	17 (43%)
Aspirin (%)	15 (38%)
Kalzium-Kanal-Blocker (%)	12 (30%)

Sofern nicht anders angegeben, handelt es sich bei den Daten um die Anzahl der Patienten (n=40). Der prozentuale Anteil ist innerhalb der Klammern aufgeführt. Die Daten sind entweder als Mittelwert mit Angabe der Standardabweichung oder als Häufigkeiten in Prozent angegeben. \*Vortestwahrscheinlichkeit wurde mit dem Coronary Artery Disease consortium clinical score berechnet<sup>93, 94</sup>. \*\*Definiert als arterieller Druck >140 mmHg systolisch und >90 mmHg diastolisch oder die Einnahme einer antihypertensiven Therapie. \*\*\*Definiert als totales Cholesterin >200 mg/dL oder die Einnahme einer lipidsenkenden Therapie. \*\*\*\*Definiert als Nüchternblutzucker (im Plasma:  $\geq$ 7,0 mmol/l; 126 mg/dl), Blutzucker zwei Stunden postprandial (im Plasma:  $\geq$ 11,1 mmol/l; 200 mg/dl) oder die Einnahme einer antidiabetischen Medikation. ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; AT<sub>1</sub>: Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp 1; SD: Standardabweichung.

### 3.2 Studienintervention und klinische Praktikabilität

In der Studie wurden 40 Studienteilnehmer final eingeschlossen und insgesamt 57 Stenosen in den Herzkranzarterien beurteilt. Das vor der Akquisition der cCTA-Bilder durchgeführte Calcium-Scoring konnte in 33 Fällen angewendet werden. Der maximale Agatston-Score wurde mit 3.608 angegeben und der Agatston-Score lag in 21 (64%) Fällen über 400. In der cCTA wurden die 57 detektierten Koronarstenosen von einem Radiologen zusätzlich im Hinblick auf die morphologischen Charakteristika beurteilt. Hierbei wurden vier Koronarstenosen als rein atheromatös, 21 als gemischt atheromatös-kalzifiziert und 20 Koronarstenosen als kalzifizierte Plaques beschrieben. Bei zwölf Koronarstenosen fand keine Beurteilung der morphologischen Charakteristika durch einen Radiologen statt.

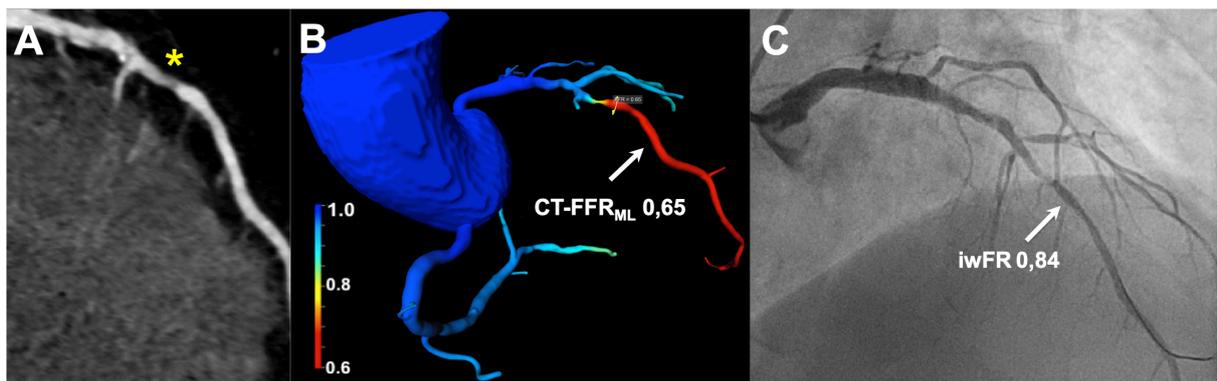
Die **Tabelle 5** fasst die Daten zur Studienintervention der cCTA, der CT-FFR<sub>ML</sub> und der durchgeführten ICA mit iwFR-Messungen zusammen.

**Tabelle 5:** Daten zur cCTA, CT-FFR<sub>ML</sub> und ICA im Überblick.

<b>Koronare Computertomographie-Angiographie</b>	
Parameter	Mittelwerte $\pm$ SD oder Häufigkeit (%)
Agatston-Score*	928 $\pm$ 981
Variationsbreite	35 - 3.608
Patienten mit einem Agatston-Score >400	21 (64%)
cCTA Stenose >50%	57
cCTA Stenose >70%	24
CT-FFR <sub>ML</sub> $\leq$ 0,80	15 (26%)
CT-FFR <sub>ML</sub> Kalkulationszeit (min)	11 $\pm$ 2
<b>Invasive Koronarangiographie</b>	
Anzahl der koronaren Stenosen nach Lokalisation	
Ramus interventricularis anterior	31 (54%)
Ramus circumflexus	14 (25%)
Arteria coronaria dextra	12 (21%)
iwFR $\leq$ 0,89	15 (26%)

\*Der Agatston-Score konnte für 33 Patienten berechnet werden <sup>34</sup>. cCTA: koronare Computertomographie-Angiographie; CT-FFR<sub>ML</sub>: Fraktionelle Flussreserve Messung mittels Computertomographie basierend auf dem Machine Learning Algorithmus; ICA: invasive Koronarangiographie; iwFR: Instantaneous wave-free Ratio; SD: Standardabweichung.

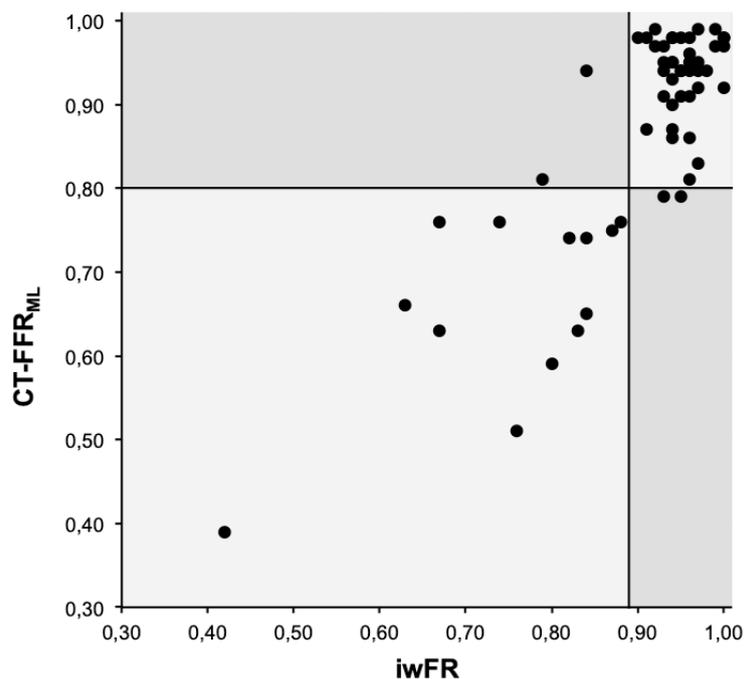
Die mittlere Kalkulationszeit der CT-FFR<sub>ML</sub>-Analyse betrug  $11 \pm 2$  min und es wurden 15 Stenosen durch die Kombination der cCTA mit der on-site CT-FFR<sub>ML</sub> als hämodynamisch signifikant klassifiziert. Im Studienverlauf wurden zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit der CT-FFR<sub>ML</sub>-Werte die cCTA-Datensätze durch einen weiteren Anwender erneut analysiert. Die hierbei berechnete Interobserver-Variabilität betrug  $r=0,91$  ( $p<0,0001$ ; 95%-KI: 0,87-0,95). Bei der Durchführung der ICA konnten die 57 koronaren Stenosen auf die drei epikardialen Herzkranzarterien folgendermaßen aufgeteilt werden. In der RIVA konnten 31 (54%) Stenosen für die weitere iwFR-Messung gefunden werden. In der RCX befanden sich 14 (25%) Stenosen und in der RCA wurden zwölf (21%) Stenosen für die weitere iwFR-Messung detektiert. In elf Fällen punktierte der interventionelle Kardiologe die Arteria radialis und in 29 Fällen die Arteria femoralis als primären Zugangsweg für die ICA. Von den 57 koronaren Stenosen wurden 15 (26%) in insgesamt 13 (33%) Studienteilnehmern durch die iwFR-Messung ( $iwFR \leq 0,89$ ) als hämodynamisch relevant beurteilt. Für die Auswahl der optimalen Revaskularisationsstrategien wurde sich bei elf (85%) Studienteilnehmern für die direkte PTCA entschieden. Zwei (15%) Fälle wurden im interdisziplinären Herz-Team der Universitätsmedizin Mannheim besprochen. Hierbei wurde bei einem der besprochenen Fälle die Durchführung einer PTCA empfohlen und bei dem anderen Fall die koronararterielle Bypass-Operation angestrebt. Die **Abbildung 10** präsentiert ein Fallbeispiel aus der Studienpopulation.



**Abbildung 10:** 67-jähriger Patient mit Verdacht auf eine koronare Herzerkrankung. **(A)** Die koronare Computertomographie-Angiographie zeigt eine Stenose (\*) der medialen RIVA. **(B)** Der Koronargefäßbaum ermöglicht das direkte Ablesen des CT-FFR<sub>ML</sub>-Wertes durch die Platzierung eines Markers (**Pfeil**) (CT-FFR<sub>ML</sub>: 0,65; cut-off CT-FFR<sub>ML</sub>  $\leq 0,80$ ). **(C)** Darstellung der invasiven Koronarangiographie mit iwFR-Messung (**Pfeil**) (iwFR: 0,84; cut-off iwFR  $\leq 0,89$ ). CT-FFR<sub>ML</sub>: Fraktionale Flussreserve Messung mittels Computertomographie basierend auf dem Machine Learning Algorithmus; iwFR: Instantaneous wave-free Ratio; RIVA: Ramus interventricularis anterior.

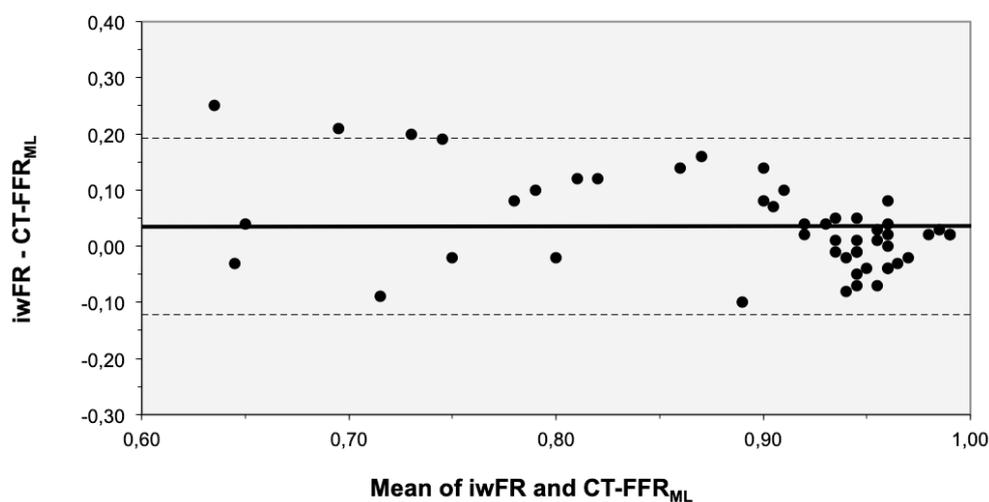
### 3.3 Diagnostische Genauigkeit

Bei den 40 Studienteilnehmern wurden 57 koronare Stenosen analysiert und 15 (26%) Stenosen durch die iwFR als hämodynamisch relevant definiert ( $iwFR \leq 0,89$ ). Aus diesen erhobenen Datensätzen konnte die diagnostische Genauigkeit für den Vergleich zwischen der cCTA, der on-site CT-FFR<sub>ML</sub> und der ICA statistisch berechnet werden. Der genutzte Referenzstandard war die iwFR als leitliniengerechter Goldstandard <sup>42</sup>. Für die Analyse des statistischen direkten Zusammenhangs zwischen der CT-FFR<sub>ML</sub> und der iwFR wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson zwischen der CT-FFR<sub>ML</sub> und der iwFR auf der Läsionsebene angewendet. Eine berechnete Korrelation von  $r=0,82$  ( $p<0,0001$ ; 95%-KI: 0,72-0,92) konnte auf der Läsionsebene zwischen den kalkulierten CT-FFR<sub>ML</sub>-Werten und den invasiv gemessenen iwFR-Werten beschrieben werden und zeigt damit einen starken statistischen Zusammenhang zwischen dem nicht-invasiven und invasiven Verfahren zur Beurteilung der hämodynamischen Relevanz von koronaren Stenosen (**Abbildung 11**).



**Abbildung 11:** Illustration der starken Korrelation auf Läsionsebene zwischen der on-site CT-FFR<sub>ML</sub> und der iwFR als Referenzstandard. Der Pearson Korrelations-Koeffizient ist  $r=0,82$  ( $p<0,0001$ , 95%-KI: 0,72-0,92). CT-FFR<sub>ML</sub>: Fraktionelle Flussreserve Messung mittels Computertomographie basierend auf dem Machine Learning Algorithmus; iwFR: Instantaneous wave-free Ratio.

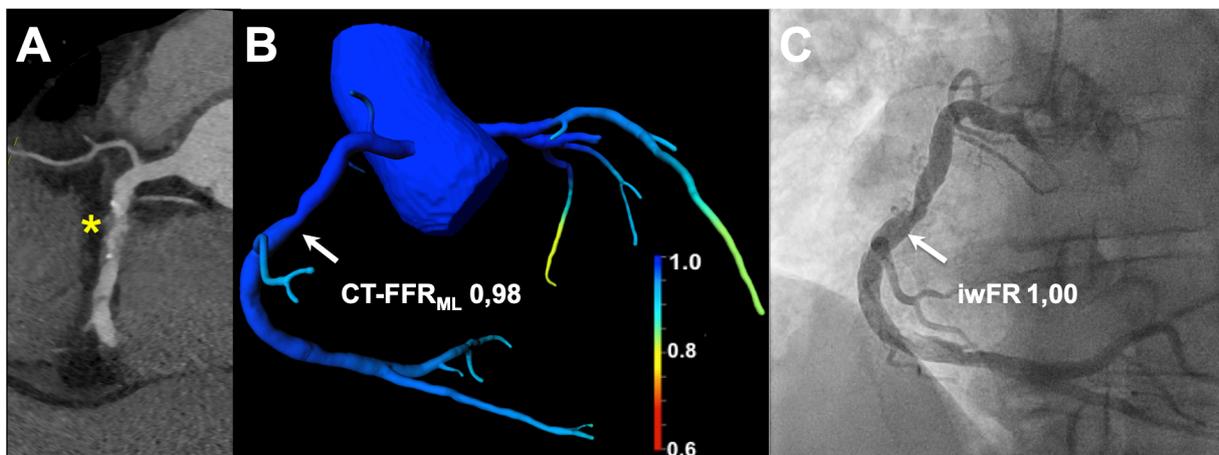
Im Rahmen der statistischen Auswertung wurde eine Bland-Altman-Analyse durchgeführt. Der Hintergrund zur Durchführung der Bland-Altman-Analyse bestand darin, dass neben der Analyse der Korrelation auch überprüft werden sollte, ob die nicht-invasiv und die invasiv gemessenen Werte in etwa übereinstimmen. Zum Nachweis dieser Überprüfung wurde die Bland-Altman-Analyse zwischen der on-site CT-FFR<sub>ML</sub> und der iwFR auf Läsionsebene durchgeführt und eine mittlere Differenz mit 0,078 (95% limits of agreement -0,19 bis 0,12) kalkuliert. Dies deckt auf, dass die gemessenen Werte wenig voneinander abweichen (**Abbildung 12**).



**Abbildung 12:** Darstellung der Bland-Altman-Analyse für den Vergleich der Messwerte zwischen der iwFR und der CT-FFR<sub>ML</sub> auf Läsionsebene. Die mittlere Differenz zwischen den beiden Verfahren betrug 0,078 (limits of agreement -0,19 bis 0,12). CT-FFR<sub>ML</sub>: Fraktionelle Flussreserve Messung mittels Computertomographie basierend auf dem Machine Learning Algorithmus; iwFR: Instantaneous wave-free Ratio.

Die alleinige Anwendung der cCTA (>50%) für die Beurteilung der koronaren Stenosen überschätzte in 21 der 57 Stenosen den Schweregrad, während die strenger ausgewählte alleinige cCTA-Strategie (>70%) in nur sechs der 57 Stenosen den Schweregrad überschätzte. Demgegenüber steht die diagnostische Leistung der cCTA in Kombination mit der on-site CT-FFR<sub>ML</sub>. Die cCTA in Kombination mit der CT-FFR<sub>ML</sub> konnte in 40 der 57 koronaren Stenosen eine Abwesenheit einer relevanten Ischämie-induzierten Stenose nachweisen, wodurch eine obstruktive KHK ausgeschlossen werden konnte. Dies hätte möglicherweise den Einsatz einer invasiven Abklärung mittels ICA erheblich reduzieren können. Im Vergleich zum gewählten Referenzstandard iwFR konnte die cCTA in Kombination mit der on-site CT-FFR<sub>ML</sub> auf

der Läsions- und der Patientenebene jeweils eine Sensitivität von 87% (95%-KI: 59-98%) und 92% (95%-KI: 64-99%), eine Spezifität von 95% (95%-KI: 84-99%) und 96% (95%-KI: 81-99%), einen PPV von 87% (95%-KI: 59-98%) und 92% (95%-KI: 64-99%) und einen NPV von 95% (95%-KI: 84-99%) und 96% (95%-KI: 81-99%) aufzeigen, um die koronaren Stenosen hämodynamisch beurteilen zu können. Die **Abbildung 13** präsentiert ein Fallbeispiel aus der Studienpopulation und zeigt die hohe diagnostische Leistung der cCTA durch die Hinzunahme der on-site CT-FFR<sub>ML</sub> zur Beurteilung einer unklaren hämodynamischen relevanten Stenose in der RCA im Vergleich zur iwFR als Referenzstandard.



**Abbildung 13:** 53-jähriger Patient mit Verdacht auf eine koronare Herzerkrankung. **(A)** Die koronare Computertomographie-Angiographie zeigt die koronare Stenose (\*) mit einer unklaren hämodynamischen Relevanz in der medialen RCA. **(B)** Kalkulation des CT-FFR<sub>ML</sub>-Wertes (CT-FFR<sub>ML</sub>: 0,98; cut-off CT-FFR<sub>ML</sub> ≤0,80) für die mediale RCA Stenose mit Darstellung des patientenspezifischen dreidimensionalen farbcodierten Koronargefäßbaum. **(C)** Die iwFR-Messung (iwFR: 1,00; cut-off iwFR ≤0,89) während der invasiven Koronarangiographie konnte eine hämodynamisch relevante Obstruktion ausschließen. CT-FFR<sub>ML</sub>: Fraktionelle Flussreserve Messung mittels Computer-tomographie basierend auf dem Machine Learning Algorithmus; iwFR: Instantaneous wave-free Ratio; RCA: rechte Koronararterie.

Im Vergleich zur ermittelten Sensitivität, der Spezifität, der NPV sowie der PPV konnten folgende Beobachtungen festgehalten werden. Schon sowohl auf der Läsionsebene als auch auf der Patientenebene konnte ein Anstieg der Spezifität und des PPV zwischen der alleinigen cCTA-Strategie (>50%) und der alleinigen, strengeren cCTA-Strategie (>70%) registriert werden. Der Vergleich der Sensitivitäten, Spezifitäten, der NPV und der PPV zwischen den alleinigen cCTA-Strategien mit der cCTA in Kombination mit der on-site CT-FFR<sub>ML</sub> konnte für die Spezifität und für den PPV eine

Verbesserung auf Läsions- und Patientenebene beobachtet werden. Beispielsweise erhöhte sich die Spezifität der alleinigen cCTA-Strategie (>50%) durch den Einsatz des CT-FFR<sub>ML</sub>-Algorithmus in Kombination mit der cCTA auf Läsionsebene von 50% (95%-KI: 34-66%) auf 95% (95%-KI: 84-99%) und auf Patientenebene von 37% (95%-KI: 19-58%) auf 96% (95%-KI: 81-99%). Bemerkenswert ist, dass sowohl auf Läsions- als auch auf Patientenebene eine Zunahme der Sensitivität, Spezifität, NPV sowie PPV durch die Kombination der nicht-invasiven cCTA mit der on-site CT-FFR<sub>ML</sub> im Vergleich zur alleinigen invasiven morphologischen Darstellung mittels ICA in den Beobachtungen zu registrieren war.

Die diagnostische Genauigkeit (Accuracy) für die Detektion von hämodynamisch relevanten Stenosen war für die cCTA (>50%), die cCTA (>70%), die ICA (>50%) und die CT-FF<sub>ML</sub> auf Läsionsebene und auf Patientenebene jeweils mit 61% (95%-KI: 48-74%) und 55% (95%-KI: 39-71%), 81% (95%-KI: 68-90%) und 72% (95%-KI: 56-85%), 68% (95%-KI: 55-80%) und 70% (95%-KI: 54-83%) sowie 93% (95%-KI: 83-98%) und 95% (95%-KI: 83-99%) berechnet worden. Im Einklang mit den Ergebnissen zu den Sensitivitäten, den Spezifitäten, den NPV und den PPV wurden auch hier Verbesserungen in der Accuracy beobachtet. Auf Läsions- und auf Patientenebene konnte eine Zunahme der Accuracy zwischen den beiden alleinigen cCTA-Strategien aufgezeigt werden. Darüberhinaus konnte auch eine Verbesserung der Accuracy im Vergleich der alleinigen cCTA-Strategien zur Kombination der cCTA mit der on-site CT-FFR<sub>ML</sub> registriert werden. Für den Vergleich der Accuracy zwischen der invasiven rein morphologischen Beurteilung der koronaren Stenosen durch die ICA und der nicht-invasiven cCTA-Strategie in Kombination mit der on-site CT-FFR konnte ebenfalls eine Verbesserung gegenüber der iwFR als gewählter Referenzstandard zur Bestimmung der hämodynamischen Relevanz von Stenosen in den Herzkranzarterien beschrieben werden.

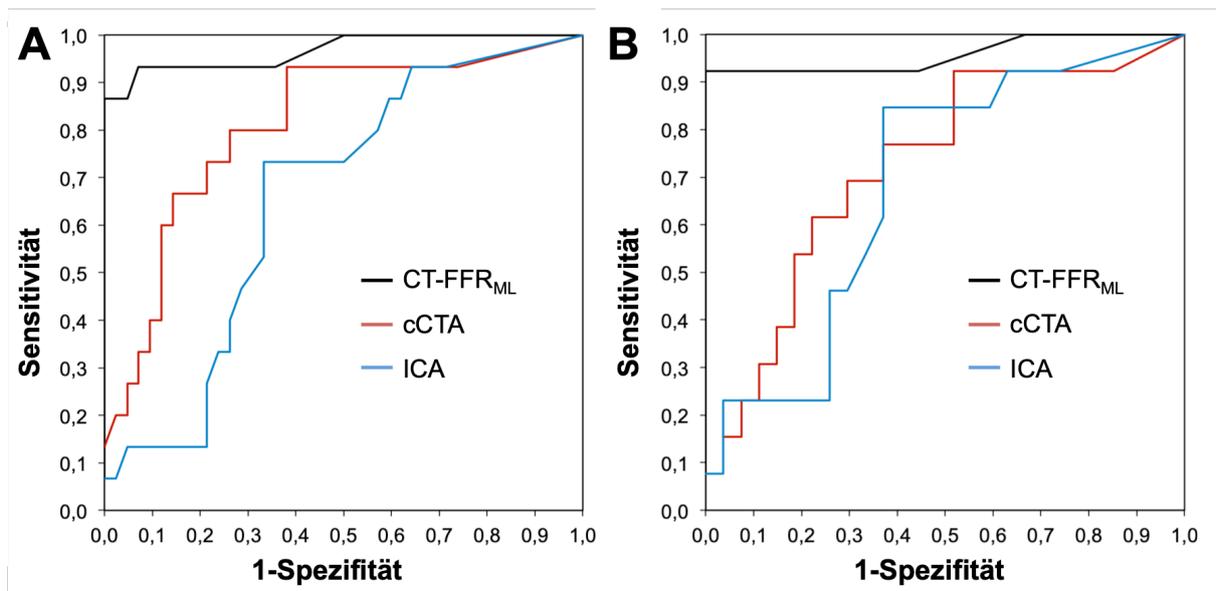
Die Sensitivität, die Spezifität, die PPV, die NPV sowie die diagnostische Genauigkeit (Accuracy) der einzelnen untersuchten Methoden, die cCTA (>50%), die cCTA (>70%), die ICA (>50%) und die CT-FFR<sub>ML</sub> auf Läsions- und auf Patientenebene sind zur besseren Übersicht in **Tabelle 6** zusammengefasst. Der genutzte Referenzstandard war die iwFR als legitimierter Goldstandard nach der aktuellen Leitlinie zur myokardialen Revaskularisation der ESC von 2018 <sup>42</sup>.

**Tabelle 6:** Diagnostische Genauigkeit der cCTA, der CT-FFR<sub>ML</sub> und der ICA auf Läsions- und Patientenebene im Vergleich zum genutzten Referenzstandard iwFR in Prozent (%).

	cCTA (>50%)	cCTA (>70%)	ICA (>50%)	CT-FFR <sub>ML</sub> (≤0.80)
<b>Läsionsebene (n=57)</b>				
Sensitivität (%)	93 (68-99)	67 (38-88)	73 (45-92)	87 (59-98)
Spezifität (%)	50 (34-66)	86 (72-95)	67 (51-80)	95 (84-99)
PPV (%)	40 (24-58)	62 (35-85)	44 (24-65)	87 (59-98)
NPV (%)	96 (77-99)	88 (74-96)	87 (71-97)	95 (84-99)
Accuracy* (%)	61 (48-74)	81 (68-90)	68 (55-80)	93 (83-98)
<b>Patientenebene (n=40)</b>				
Sensitivität (%)	92 (64-99)	61 (32-86)	85 (55-98)	92 (64-99)
Spezifität (%)	37 (19-58)	78 (58-91)	63 (42-81)	96 (81-99)
PPV (%)	41 (23-60)	57 (29-82)	52 (30-74)	92 (64-99)
NPV (%)	91 (59-99)	81 (61-93)	90 (67-99)	96 (81-99)
Accuracy* (%)	55 (39-71)	72 (56-85)	70 (54-83)	95 (83-99)

\*Accuracy: Diagnostische Genauigkeit. In Klammern sind die 95%-Konfidenzintervalle angegeben. cCTA: koronare Computertomographie-Angiographie; CT-FFR<sub>ML</sub>: Fraktionale Flussreserve Messung mittels Computertomographie basierend auf dem Machine Learning Algorithmus; ICA: invasive Koronarangiographie; iwFR: Instantaneous wave-free Ratio; NPV: negativer prädiktiver Wert; PPV: positiver prädiktiver Wert.

Für die Berechnung der diagnostischen Genauigkeit der cCTA, die on-site CT-FFR<sub>ML</sub> sowie der ICA im Vergleich zu der iwFR wurden Receiver-Operating-Characteristics-Analysen durchgeführt und diese mittels Receiver-Operating-Characteristic Kurven und mit den entsprechenden AUC abgebildet. Anschließend wurden die jeweiligen Resultate der diagnostischen Methoden mit dem DeLong Test vergleichend getestet. Die AUC der cCTA, der CT-FFR<sub>ML</sub> und ICA sind für die Patientenebene und für die Läsionsebene in **Abbildung 14** dargestellt.



**Abbildung 14:** Illustration der Receiver-Operating-Characteristics-Kurven und der AUC auf **(A)** Läsionsebene und auf **(B)** Patientenebene für die cCTA und die CT-FFR<sub>ML</sub> sowie die ICA verglichen mit dem Referenzstandard iwFR. cCTA: koronare Computertomographie-Angiographie; CT-FFR<sub>ML</sub>: Fraktionelle Flussreserve Messung mittels Computertomographie basierend auf dem Machine Learning Algorithmus; ICA: invasive Koronarangiographie; iwFR: Instantaneous wave-free Ratio.

Die AUC der CT-FFR<sub>ML</sub> für die Detektion der hämodynamischen Relevanz von Koronarstenosen war auf Läsionsebene bei 0,97 (95%-KI: 0,91-1,00) und auf Patientenebene bei 0,96 (95%-KI: 0,87-1,00). Die AUC der cCTA wurde hingegen auf der Läsionsebene mit 0,81 (95%-KI: 0,68-0,94) und mit 0,72 (95%-KI: 0,55-0,90) auf der Patientenebene angegeben. Abschließend lag die AUC der ICA auf der Läsionsebene bei 0,66 (95%-KI: 0,50-0,81) und auf der Patientenebene bei 0,68 (95%-KI: 0,51-0,86). Der Vergleich der AUC untereinander konnte sowohl für die Läsions- als auch für die Patientenebene eine Zunahme der AUC für die Kombination der cCTA mit der CT-FFR<sub>ML</sub> verglichen mit der alleinigen cCTA-Strategie und mit der invasiven Darstellung der koronaren Stenosen mittels ICA registrieren. Der Vergleich der AUC zwischen der alleinigen cCTA und der cCTA in Kombination mit der on-site CT-FFR<sub>ML</sub> für die Detektion einer läsionsspezifischen Ischämie (iwFR  $\leq$  0,89) erreichte eine statistische Signifikanz (Läsionsebene:  $p=0,0196$ , Patientenebene:  $p=0,0086$ ). Im Vergleich der AUC der beiden rein morphologischen diagnostischen Verfahren, der cCTA und der ICA, ist anzumerken, dass bemerkenswerterweise in dieser Beobachtung die AUC der nicht-invasiven, alleinigen cCTA-Strategie sowohl auf Läsions- als auch auf Patientenebene im Vergleich zur invasiven ICA zugenommen hatte.

## 4 DISKUSSION

In dieser prospektiven, monozentrischen Studie wurde der Einsatz der cCTA in Kombination mit der on-site CT-FFR<sub>ML</sub> im Bezug auf die klinische Praktikabilität und der diagnostischen Genauigkeit für die Beurteilung der hämodynamischen Relevanz von Stenosen in den Herzkranzarterien im Vergleich zum aktuellen Referenzstandard iwFR der aktualisierten Leitlinie zur myokardialen Revaskularisation der ESC untersucht <sup>42</sup>. Basierend auf der hohen Sensitivität und dem sehr hohen NPV etablierte sich die cCTA bei Patienten mit Verdacht auf eine KHK und mit einer niedrigen bis mittleren VTW für das Vorliegen einer KHK als eine zuverlässige nicht-invasive Methode, um eine obstruktive KHK auszuschließen <sup>6, 16, 23</sup>. Dennoch, ähnlich wie die ICA, ermöglicht die cCTA nur eine morphologische Bewertung der Herzkranzarterien, was im Falle des Vorhandenseins von koronaren Stenosen in einer moderaten Spezifität kumuliert, wodurch die Tendenz der cCTA zur Überschätzung des Stenosegrades deutlich wird. Dies führt in der klinischen Praxis noch immer zu unnötigen diagnostischen ICA bei nicht-obstruktiver KHK <sup>24-26</sup>. Als eine neue, innovative Methode konnte sich die nicht-invasive CT-FFR-Technik etablieren, um die hämodynamische Relevanz von Stenosen in den Herzkranzarterien besser, zuverlässiger und präziser aus den akquirierten cCTA-Datensätzen zu beurteilen <sup>12, 69</sup>. Vor allem die großen multizentrischen Studien wie die DISCOVER-FLOW-Studie, die DeFACTO-Studie und die NXT-Studie konnten aufzeigen, dass durch den Einsatz der CT-FFR-Technik in Kombination mit der cCTA die Spezifität und der PPV im Gegensatz zum alleinigen Einsatz der cCTA signifikant verbessert wurde <sup>50-52</sup>. Im Unterschied zu den Validierungsstudien zur CT-FFR untersuchten die Autoren der PLATFORM-Studie den klinischen Nutzen des zusätzlichen Einsatzes des off-site CT-FFR-Algorithmus. Die PLATFORM-Studie konnte eine signifikante Reduktion der ursprünglich geplanten reinen diagnostischen ICA durch den Einsatz der off-site CT-FFR-Technik in Kombination mit der cCTA nachweisen <sup>49</sup>. Dies führte im Jahr 2015 unter anderem zur klinischen Zulassung des off-site CT-FFR-Algorithmus durch die zuständige Arzneimittelbehörde der Vereinigten Staaten von Amerika. Limitierend für die routinemäßige, klinische Anwendung der off-site CT-FFR sind die enormen Kalkulationszeiten mit dem externen Datentransfer und den damit verbundenen Kosten, was wiederum zur Entwicklung der on-site CT-FFR-Algorithmen führte <sup>12, 64, 65</sup>.

In den verschiedenen Studien zur CT-FFR wurde diese nicht-invasive und innovative Methode mit der invasiven FFR als Goldstandard verglichen. Hierbei wurde jeweils ein nicht-invasives, hyperämieunabhängiges funktionelles Verfahren mit dem hyperämieabhängigen invasiven Referenzstandard verglichen. Die iwFR ist ein hyperämieunabhängiges koronarphysiologisches Verfahren zur invasiven Beurteilung der Hämodynamik von suspekten koronaren Stenosen und ist seit der Aktualisierung der ESC Leitlinie zur myokardialen Revaskularisation im Jahr 2018 eine Klasse IA Empfehlung<sup>42</sup>. Die DEFINE-FLAIR-Studie und die iFR-SWEDHEART-Studie konnten in den publizierten Daten eine Nicht-Unterlegenheit der iwFR gegenüber der FFR aufzeigen<sup>87, 88</sup>. Nach dem aktuellen Kenntnisstand ist diese prospektiv ausgerichtete Studie die erste durchgeführte Untersuchung, die den Einsatz und den diagnostischen Wert der cCTA in Kombination mit der on-site CT-FFR<sub>ML</sub>, der nicht-invasiven alleinigen cCTA-Strategie sowie der ICA mit dem invasiven Goldstandard iwFR vergleicht, um Stenosen in den epikardialen Herzkranzarterien auf deren hämodynamische Signifikanz hin zu beurteilen. Darüber hinaus wurde als weiterer Untersuchungsaspekt die klinische Praktikabilität des intrahospital anwendbaren CT-FFR<sub>ML</sub>-Algorithmus genauer analysiert. In dem nachfolgenden Abschnitt werden die Ergebnisse dieser Arbeit im Kontext bewertet und im Hinblick auf die gegebene Studienlage diskutiert.

#### 4.1 Studienpopulation und klinische Praktikabilität der CT-FFR<sub>ML</sub>

Prospektiv wurden initial insgesamt 80 mögliche Patienten für die Studie ausgewählt. Von den 80 möglichen Patienten, die während der klinischen Routine über einen Zeitraum von 18 Monaten rekrutiert werden konnten, wurden final 40 Teilnehmer mit insgesamt 57 koronaren Stenosen in die Studie eingeschlossen. Die Studienpopulation dieser monozentrischen Studie stellt mit den 40 Teilnehmern und den 57 betrachteten koronaren Stenosen eine relativ kleine Population dar. Demgegenüber stehen die mit dem off-site CT-FFR-Algorithmus ursprünglich durchgeführten großen multizentrischen Validierungsstudien sowie die PLATFORM-Studie mit der deutlich größeren Anzahl an eingeschlossenen Studienteilnehmern und der damit verbundenen höheren Anzahl an analysierten Gefäßen (Koo et al.: 103 Teilnehmer und 159 Gefäße<sup>52</sup>, Min et al.: 252 Teilnehmer und 407 Gefäße<sup>51</sup>, Nørgaard et al.: 251 Teilnehmer und 484 Gefäße<sup>50</sup>; Douglas et al.: 584 Patienten<sup>49</sup>)<sup>49-52</sup>. Verglichen mit den Studien, die die on-site CT-FFR untersucht haben, wurden ebenfalls größere Studienkohorten betrachtet. Bei Itu et al. wurden 87 Patienten mit 125 Läsionen untersucht<sup>63</sup>. Tesche et al. konnten in der publizierten Vergleichsstudie zwischen dem CFD-basierten und dem ML-basierten CT-FFR-Algorithmus 85 Patienten mit insgesamt 104 Läsionen untersuchen<sup>64</sup>. Ebenfalls konnten Coenen et al. in der Arbeit zum MACHINE-Consortium, welche die diagnostische Genauigkeit des CT-FFR<sub>ML</sub>-Algorithmus in fünf europäischen Zentren retrospektiv untersuchte, auf Ergebnisse von 351 eingeschlossenen Studienteilnehmern mit insgesamt 525 Gefäßen zurückgreifen<sup>66</sup>. In einer weiterführenden Analyse aus der im Jahr 2018 publizierte Studie von Fujimoto et al., die erstmals eine Korrelation zwischen iwFR-Werten und on-site generierten CT-FFR-Werten (Canon Medical Systems) untersuchte, wurden 48 Gefäße und 41 Patienten eingeschlossen, was ungefähr den Populationsrahmen dieser Studie entspricht<sup>99</sup>. Darüber hinaus konnten aus den Resultaten von drei weiteren retrospektiv ausgerichteten Studien, die den on-site CT-FFR<sub>CFD</sub>-Algorithmus genauer untersuchten, ähnliche Studienpopulationen eruiert werden. Renker et al. publizierten mit 53 Patienten und 67 koronaren Stenosen, Baumann et al. mit 28 Patienten und 36 koronaren Stenosen und Wang et al. mit 32 Patienten und 32 Stenosen<sup>38, 65, 67</sup>. Die finale Studienpopulation der hier vorgestellten Arbeit ist im Einklang mit den aktuellen Leitlinien der ESC<sup>6, 42</sup> und der Tatsache, dass die Arbeit ein prospektives und monozentrisches Studiendesign vorweist, sowie dem Umstand, dass die Arbeit über eine vordefinierte Zeitperiode in der klinischen Routine der I. Medizinischen Klinik der

Universitätsmedizin Mannheim durchgeführt wurde, zu erklären. Bei genauerer Betrachtung der veröffentlichten Patientencharakteristika der Studienpopulationen aus den Studien zur on-site CT-FFR von Renker et al. sowie Baumann et al. kann aufgezeigt werden, dass die untersuchten Populationen im Hinblick auf das Alter, der Anzahl an männlichen Studienteilnehmern, dem Body-Mass-Index sowie den CVRF der eingeschlossenen Patienten ähnliche Verteilungen der Patientencharakteristika aufweisen wie die hier vorgestellte Studienpopulation<sup>65, 67</sup>.

In der Studie zur Erläuterung der CT-FFR-Technik bei Taylor et al. wurde unter anderem durch die Kalkbelastung in den Herzkranzarterien auf eine Limitation für die Anwendung der CT-FFR hingewiesen<sup>46</sup>. Mittels Calcium-Scoring und dem Agatston-Score konnte die Kalkbelastung in den Koronararterien quantifiziert und eine Risikostratifizierung vorgenommen werden<sup>34</sup>. Laut den Ergebnissen der Studie von Rumberger et al. aus dem Jahre 1999 entspricht durch die gegebene Kalkbelastung der Agatston-Score von über 400 für eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass mindestens eine hämodynamisch relevante Stenose in den Koronararterien vorliegt und entsprechend ein hohes kardiovaskuläres Risiko besteht<sup>100</sup>. In der präsentierten Studienkohorte lag der Agatston-Score bei 21 (64%) Patienten über 400 und die Variationsbreite betrug 35 bis 3.608. In den Ergebnissen von Renker et al., der den diagnostischen Wert der on-site CT-FFR<sub>CFD</sub>-Algorithmus untersuchte, wurden etwas niedrigere Agatston-Score Werte berechnet und nur bei 19 Patienten ein Agatston-Score über 400 ermittelt<sup>65</sup>. Eine Analyse der NXT-Studie befasste sich mit der diagnostischen Genauigkeit der CT-FFR-Technik in Relation zur Kalkbelastung der Herzkranzarterien und nutzte den Agatston-Score als Bewertungsmaßstab<sup>101</sup>. Hierbei zeigte sich, dass die verwendete off-site CT-FFR-Technik mit einer Variationsbreite des Agatston-Scores von 0 bis 3.599 auf Patientenebene eine hohe diagnostische Leistung zeigte und auch bei hohen Agatston-Score Werten gegenüber der alleinigen cCTA-Strategie überlegen war<sup>101</sup>. Allerdings ist zu erwähnen, dass in der Analyse wiederum der off-site CT-FFR-Algorithmus basierend auf der CFD verwendet wurde und nicht, wie in dieser Studie, die on-site CT-FFR<sub>ML</sub>. Daher kann eine zukünftige Analyse zur diagnostischen Leistung der on-site CTFFR<sub>ML</sub> im Hinblick auf die Kalkbelastung der Herzkranzarterien von Interesse sein. Hier konnten die Autoren um Tesche et al. durch die Analyse der Daten des MACHINE-Consortium erste Erkenntnisse sammeln<sup>102</sup>. Unter Berücksichtigung der klinischen Anwendbarkeit der on-site CT-FFR<sub>ML</sub> schlussfolgerten die Autoren durch die erhobenen Resultate, dass der CT-

FFR<sub>ML</sub>-Algorithmus in Abhängigkeit vom Agatston-Score der alleinigen cCTA-Strategie hierbei ebenfalls signifikant überlegen war und dies bei einer breiten Patientenpopulation<sup>102</sup>.

Die effiziente klinische Nutzung der off-site CT-FFR, die im Jahr 2015 die Zulassung zur klinischen Anwendung durch die zuständige Arzneimittelbehörde der Vereinigten Staaten von Amerika erhalten hatte, stellt aufgrund der enormen Berechnungszeiten der off-site CT-FFR in externen Rechenzentren einen wesentlichen Kritikpunkt der großen Validierungsstudien dar<sup>12, 47, 50-53, 103</sup>. Die in dieser Arbeit festgestellten Beobachtungen zur Berechnungszeit konnten demonstrieren, dass durch die Nutzung des on-site CT-FFR<sub>ML</sub>-Algorithmus auf regulären Computerarbeitsplätzen eine erhebliche Reduktion der Kalkulationszeit der CT-FFR-Werte registriert werden konnte. Die mittlere Kalkulationszeit der on-site CT-FFR<sub>ML</sub> betrug 11 ±2 min und suggeriert somit eine gute intrahospitale Anwendbarkeit der on-site CT-FFR<sub>ML</sub>. Demgegenüber stehen die beschriebenen Resultate der großen Validierungsstudien wie zum Beispiel die NXT-Studie. Hier wurden Kalkulationszeiten von mehreren Stunden beobachtet, die dem Datentransfer in externe Rechenzentren und den Berechnungen der einzelnen mathematischen Gleichungen an Supercomputern geschuldet waren<sup>50-52</sup>. Deshalb wurden neue CT-FFR-Ansätze entwickelt, um zum einen die Kalkulationen intrahospital auf regulären Computerarbeitsplätzen zu ermöglichen und zum anderen die erhebliche Kalkulationszeit zu reduzieren<sup>63, 65</sup>. Die Algorithmen der on-site CT-FFR-Technik, die einerseits auf dem CFD-Algorithmus und andererseits auf dem ML-Algorithmus basieren können, sind die erhofften Weiterentwicklungen. Die Ergebnisse dieser Studien stehen daher im Einklang mit den on-site CT-FFR-Studien, die ebenfalls eine Reduktion der Berechnungszeit beschreiben konnten<sup>63-65, 67, 99</sup>. Im Jahr 2014 konnten die Autoren um Renker et al., welche den CFD-basierten on-site Algorithmus verwendeten, eine Prozess- und Kalkulationszeit von 37,5 ±13,8 min vorstellen<sup>65</sup>. Ein Vergleich zwischen dem in dieser Arbeit verwendeten on-site CT-FFR<sub>ML</sub> mit einer mittleren Kalkulationszeit von 11 ±2 min und dem on-site CT-FFR<sub>CFD</sub> aus der Arbeit von Renker et al. zeigt, dass auch zwischen den beiden on-site CT-FFR-Algorithmen ein Unterschied der Kalkulationszeiten, mit der Tendenz der schnelleren Berechnungszeit durch die on-site CT-FFR<sub>ML</sub>, zu registrieren ist. Die schnellere Berechnungszeit der on-site CT-FFR<sub>ML</sub> ist durch die Arbeitsweise des ML-basierten Algorithmus erklärbar. Der CT-FFR<sub>ML</sub>-Algorithmus greift auf ein „deep-learning Network“ mit vor berechneten koronaren Gefäßen zurück im Gegensatz zur

CT-FFR<sub>CFD</sub>, welcher wie der off-site CT-FFR computergestützte flussdynamische Gleichungen zur Kalkulation der CT-FFR-Werte nutzt<sup>63</sup>. Die Resultate aus der Arbeit von Tesche et al., welche den CFD- und den ML-basierten Algorithmus untersuchten, spiegeln die Tendenz wieder, dass die CT-FFR<sub>ML</sub> eine substantielle kürzere Berechnungszeit als die CT-FFR<sub>CFD</sub> vorweist<sup>64</sup>.

Ein weiterer interessanter Aspekt der CT-FFR<sub>ML</sub> bezüglich der klinischen Praktikabilität ist die Beobachtung der ausgeschlossenen Studienteilnehmer dieser Studienkohorte, bei denen die on-site CT-FFR<sub>ML</sub> die vorab akquirierten cCTA-Datensätze aus verschiedenen Gründen der Verwertbarkeit nicht verarbeiten oder analysieren konnte. Die Beobachtungen dieser Studie konnten bei der hier untersuchten Studienpopulation aufzeigen, dass es von den initial möglichen 42 CT-FFR<sub>ML</sub>-Kalkulationen mit dem on-site Algorithmus nur bei zwei Patienten aufgrund der speziellen Ausschlusskriterien der CT-FFR<sub>ML</sub>-Software unmöglich war, die CT-FFR<sub>ML</sub>-Werte zu kalkulieren. Damit waren 5% der cCTA-Datensätze dieser Studienpopulation für die CT-FFR<sub>ML</sub>-Kalkulation nicht verwertbar. Im Vergleich zu den Ergebnissen anderer Studien zur Nichtverwertbarkeit der cCTA-Datensätze konnte zum einen in der DeFACTO-Studie sowie in der PLATFORM-Studie jeweils 12% der cCTA-Datensätze nicht für die anschließende CT-FFR-Kalkulationen mit dem CFD-basierten off-site Algorithmus verwendet werden<sup>49, 51</sup>. In der Studie zum on-site CT-FFR<sub>ML</sub>-Algorithmus von Coenen et al. waren 9% der akquirierten cCTA-Datensätze aus den gesammelten fünf Zentren für die CT-FFR-Kalkulation nicht nutzbar<sup>66</sup>. Hierbei stellte sich heraus, dass in der durchgeführten Studie vor allem die cCTA-Bildqualität für den verwendeten on-site Algorithmus entscheidend war. Bei der von Tesche et al. publizierten Untersuchung zwischen dem on-site CT-FFR<sub>CFD</sub> und dem on-site CT-FFR<sub>ML</sub> war bei 5% der Patienten die Bildqualität für die weitere CT-FFR-Analyse nicht ausreichend<sup>64</sup>. Die hier erhobenen Ergebnisse zur Ausschlussrate stehen daher weiter im Einklang mit den vorher diskutierten Studien und zeigen auf, dass vor allem eine ausreichende Bildqualität der akquirierten cCTA-Datensätze entscheidend ist und dieses Kriterium auch seit den ersten Anwendungen der CT-FFR als ein CT-gestütztes nicht-invasives Verfahren zur hämodynamischen Beurteilung von Stenosen der Koronararterien besteht<sup>12, 69</sup>.

## 4.2 Diagnostische Genauigkeit zur Beurteilung der koronaren Stenosen

In der vorliegenden Arbeit wurde der vorgestellte nicht-invasive on-site CT-FFR<sub>ML</sub>-Algorithmus mit dem neuartigen invasiven Ruhe-Index iwFR, welcher ohne die Applikation von Adenosin zur Indizierung einer Hyperämie während der funktionellen Messung von suspekten Stenosen auskommt, verglichen<sup>88</sup>. Die iwFR hat durch den Einzug in die aktualisierte Leitlinie zur myokardialen Revaskularisation der ESC im Jahr 2018 als gleichwertiger Referenzstandard zur invasiven FFR-Methode an Bedeutung zugenommen, um die hämodynamische Relevanz von koronaren Stenosen invasiv zu beurteilen<sup>42</sup>. Die iwFR hat entscheidende Vorteile wie zum Beispiel der Verzicht auf die Applikation von Adenosin zur Indizierung einer Hyperämie gegenüber der invasiven hyperämieabhängigen FFR-Messung<sup>92</sup> und konnte seine Nicht-Unterlegenheit in verschiedenen Studien unter Beweis stellen<sup>85, 87-89</sup>. Damit empfahl sich die iwFR-Messung berechtigterweise als eine IA-Klassen Empfehlung der aktuellen Leitlinie zur myokardialen Revaskularisation der ESC zur invasiven Beurteilung der hämodynamischen Relevanz von koronaren Stenosen in den Herzkranzarterien<sup>42</sup>. Im Vergleich zur iwFR als Referenzstandard konnte die on-site CT-FFR<sub>ML</sub> in Kombination mit der cCTA eine hohe Spezifität auf Patientenebene mit 96% (95%-KI: 81-99%) und auf Läsionsebene mit 95% (95%-KI: 84-99%) sowie eine hohe Sensitivität auf Patientenebene mit 92% (95%-KI: 64-99%) und auf Läsionsebene mit 87% (95%-KI: 59-98%) vorweisen, um hämodynamisch relevante Stenosen in den epikardialen Herzkranzarterien zu detektieren. Damit konnte in den Resultaten dieser Arbeit sowohl auf Läsions- als auch auf Patientenebene aufgezeigt werden, dass die Kombination der cCTA mit der on-site CT-FFR<sub>ML</sub> eine Zunahme der Spezifität mit sich führt, ohne relevante Einbußen in der Sensitivität in Kauf nehmen zu müssen, wie es bei den alleinigen cCTA-Strategien der Fall ist.

Die nicht-invasive CT-FFR-Technologie etabliert sich immer mehr in dem sich schnell entwickelnden Bereich der koronaren Physiologie, wozu die Ergebnisse der verschiedensten großen Studien wie der DISCOVER-FLOW-Studie, der DeFACTO-Studie und der NXT-Studie, welche den off-site CT-FFR-Algorithmus im Vergleich zur invasiven FFR-Messung während der ICA untersuchten, einen entscheidenden Anteil beitrugen<sup>50-52, 69</sup>. In den großen, multizentrischen, prospektiv ausgerichteten Validierungsstudien konnte unter anderem von hohen Sensitivitäten und hohen Spezifitäten berichtet werden, die sich bei der Kombination der cCTA mit der off-site CT-FFR im Vergleich zur invasiven FFR ergaben.

Hier sticht vor allem die NXT Studie von Nørgaard et al. hervor, die eine Sensitivität von 84% (95%-KI: 75-89%), eine Spezifität von 86% (95%-KI: 82-89%), einen PPV von 61% (95%-KI: 53-69%) sowie einen NPV von 95% (95%-KI: 93-97%) auf der Gefäßebene beschreiben, wobei die Studie mit 484 analysierten Gefäßen die meisten intermediären (30-90%) Stenosen eingeschlossen hat <sup>12, 101</sup>. Intermediäre Stenosen gelten in der morphologischen Beurteilung hinsichtlich der hämodynamischen Relevanz durch die moderate Spezifität und dem niedrigen PPV der alleinigen cCTA-Strategie als schwer einschätzbar <sup>47</sup>. Die in den Validierungsstudien gewonnenen Erkenntnisse konnten eindeutig darlegen, dass die Kombination der cCTA mit der off-site CT-FFR der alleinigen cCTA-Strategie für die Beurteilung von hämodynamisch relevanten koronaren Stenosen deutlich überlegen ist <sup>50-52</sup>. Jedoch ist als Nachteil anzumerken, dass der in den Studien verwendete off-site CT-FFR-Algorithmus, welcher im Jahr 2015 durch die zuständige Arzneimittelbehörde der Vereinigten Staaten von Amerika für den kommerziellen klinischen Nutzen zugelassen wurde, durch die Abhängigkeit der off-site Kalkulationen von Supercomputern in externen Rechenzentren, die entsprechende Leistungen für die enormen Rechenoperationen vorweisen, ein sehr zeitaufwändiges sowie kostspieliges Verfahren ist. Damit ist ein intrahospitaler Einsatz erschwert <sup>12, 47, 61, 69, 103</sup>. Weitere Ansätze der CT-FFR-Technologie wurden entwickelt, um die Kalkulationszeiten zu minimieren <sup>62, 63</sup>. Hierbei wurden on-site Algorithmen erarbeitet, die auf regulären Computerarbeitsplätzen installiert werden konnten. Infolgedessen waren weitere Untersuchungen und Analysen notwendig, die aufzeigen mussten, ob die beobachteten eindeutigen Resultate des off-site CT-FFR-Algorithmus im Bezug auf die diagnostische Genauigkeit auch durch den Einsatz der innovativen on-site CT-FFR-Algorithmen reproduzierbar waren, um im Vergleich mit dem invasiven Referenzstandard die Ischämiespezifischen Läsionen zu detektieren. In den bisherigen veröffentlichten Studien und Analysen zum Einsatz der on-site CT-FFR in Kombination mit der cCTA zur nicht-invasiven Beurteilung koronarer Stenosen konnten ähnliche Werte bezüglich der Sensitivität und der Spezifität im Vergleich zu den Ergebnissen der Validierungsstudien beobachtet werden <sup>38, 63-66</sup>. Als Beispiel ist die Studie von Renker et al. aus dem Jahr 2014 zu referenzieren, die den schnelleren on-site CT-FFR<sub>CFD</sub>-Algorithmus auf regulären Computerarbeitsplätzen nutzte und ebenfalls eine Zunahme der Spezifität bei gleichbleibender guter Sensitivität sowohl auf Läsions- als auch auf Patienten-

ebene für die Kombination der cCTA mit der CT-FFR-Technik im Vergleich zu einer alleinigen cCTA-Strategie beschrieb<sup>65</sup>.

Der von Renker et al. verwendete Referenzstandard war die hyperämieabhängige invasive FFR. Eine bei Gonzalez et al. durchgeführte Metaanalyse, welche 18 verschiedene Studien mit einer Gesamtzahl von 1.535 Patienten in Betracht zog, konnte darlegen, dass die Kombination der cCTA-Strategie mit dem Einsatz der CT-FFR-Technik eine Verbesserung gegenüber der alleinigen cCTA-Strategie darstellt, um auf Patientenebene hämodynamisch signifikante koronare Stenosen zu detektieren<sup>48</sup>. So wurde nach den Autoren um Gonzalez et al. hohe Sensitivitäten und hohe Spezifitäten für die Kombination der cCTA mit der CT-FFR im Vergleich zur alleinigen, rein morphologischen Beurteilung der koronaren Stenosen durch die cCTA ermittelt<sup>48</sup>. Die Resultate dieser Arbeit mit den registrierten Veränderungen in der Spezifität und der Sensitivität durch den Einsatz der on-site CT-FFR<sub>ML</sub> im Vergleich zu den alleinigen cCTA-Strategien stehen im Einklang mit der veröffentlichten Studienlage unter Berücksichtigung, dass in dieser Arbeit im Kontrast zu den bisherigen Studien die iwFR als ein hyperämieunabhängiger Referenzstandard genutzt wurde.

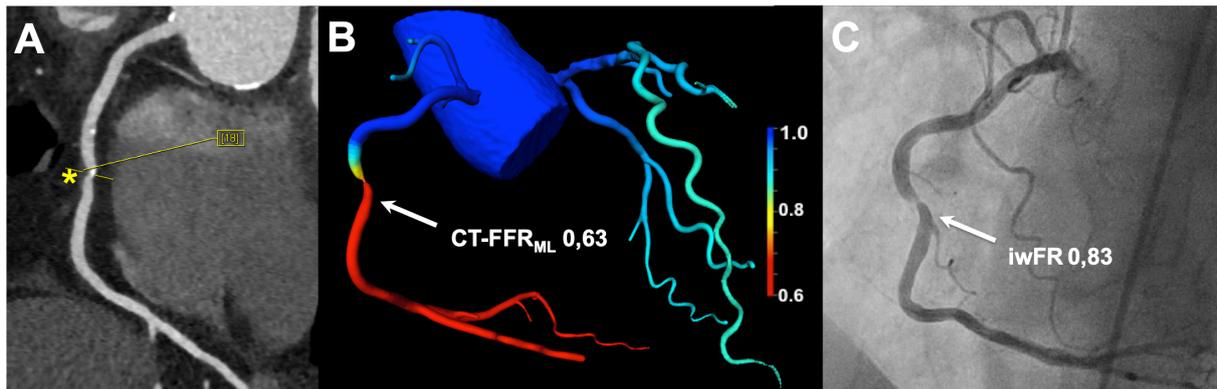
Die Betrachtung der PPV und der NPV Werte für die cCTA-Strategie und der cCTA kombinierten CT-FFR<sub>ML</sub>-Strategie in dieser Arbeit führt zu der Annahme, dass es durch die Kombination der cCTA mit der CT-FFR<sub>ML</sub> zu einer Verbesserung des PPV Wertes sowohl auf Läsions- als auch auf Patientenebene bei gleichbleibenden Werten hinsichtlich der negativen prospektiven Vorhersage kommt. Diese Beobachtung wird durch die publizierten Resultate der CT-FFR-Validierungsstudien unterstützt und zeigt deutlich, dass auch unter Verwendung der iwFR als hyperämieunabhängiger Referenzstandard die Kombination der cCTA mit der CT-FFR-Technik der alleinigen cCTA-Strategie überlegen ist<sup>12, 50-52</sup>.

Sowohl für den Einsatz der off-site CT-FFR als auch bei der Verwendung der schnelleren und intrahospital anwendbaren on-site CT-FFR-Algorithmen in Kombination mit der etablierten cCTA konnte in den Studien von Renker et al., Coenen et al. und Tesche et al. die Tendenz beschrieben werden, dass in Kombination der cCTA mit den CT-FFR-Algorithmen die positiven prädiktiven Vorhersagewerte im Vergleich zur alleinigen cCTA-Strategie bei gleichbleibenden negativen Vorhersagewerten verbessert wurden<sup>64-66</sup>. Damit wird deutlich, dass die Resultate dieser Arbeit mit den beschriebenen positiven und negativen prädiktiven Vorhersagewerten die hohe diagnostische Genauigkeit durch die Hinzunahme der CT-FFR<sub>ML</sub> in der cCTA im Ver-

gleich zur alleinigen rein morphologischen Beurteilung der koronaren Stenosen mittels der cCTA-Strategie unterstreicht. Allerdings ist auch anzumerken, dass in dieser Arbeit statt der invasiven FFR-Messung die iwFR als gleichwertiger Goldstandard der Leitlinie zur myokardialen Revaskularisation verwendet wurde <sup>42</sup>.

Neben den Sensitivitäten, den Spezifitäten sowie den negativen und positiven prädiktiven Werten der einzelnen Modalitäten wurde in dieser Arbeit auch die diagnostische Genauigkeit (Accuracy) im Vergleich zur iwFR auf Läsions- und Patientenebene ermittelt. In den Resultaten dieser Arbeit konnte eine Zunahme der Accuracy der kombinierten cCTA-Strategie mit Anwendung des CT-FFR<sub>ML</sub>-Algorithmus im Vergleich zu den alleinigen cCTA-Strategien beobachtet werden. Auf Läsionsebene konnte für die cCTA-Strategie (>50%) eine Accuracy von 61% und für die strengere cCTA-Strategie (>70%) eine Accuracy von 81% beschrieben werden. Demgegenüber konnte eine Zunahme der Accuracy durch die Kombination der cCTA mit der CT-FFR<sub>ML</sub> auf 93% beobachtet werden. Im Gegenzug zu den hier erhobenen Genauigkeiten wurden in den Validierungsstudien von Koo et al. sowie bei der NXT Studie für die dortige Kombination der cCTA mit dem off-site genutzten CT-FFR-Algorithmus im Vergleich zur invasiven FFR geringere Werte der Genauigkeit auf Gefäßebene angegeben (Koo et al.: 84% und Nørgaard et al.: 86%) <sup>50, 52</sup>. In einer Studie zur on-site CT-FFR<sub>CFD</sub> konnten die Autoren um Coenen et al. eine diagnostische Genauigkeit von 75% (95%-KI: 68-81%) auf Läsionsebene beschreiben <sup>62</sup> und die Autoren der Studie um Fujimoto et al., die einen on-site basierten CT-FFR-Algorithmus der Firma Canon testeten, gaben eine diagnostische Genauigkeit von 84% auf der Läsionsebene in der Gegenüberstellung mit der FFR als invasiven Referenzstandard an <sup>99</sup>. Zudem konnte in der Publikation zum MACHINE-Consortium aus dem Jahr 2018 auf Patientenebene eine Accuracy von 85% für den ML-basierten CT-FFR-Algorithmus beschrieben werden <sup>66</sup>. Des Weiteren konnte in der genannten Studie von Coenen et al. sowohl für den on-site CFD-basierten als auch für den on-site ML-basierten CT-FFR-Algorithmus eine Genauigkeit von 78% auf Gefäßebene beobachtet werden <sup>66</sup>. Die Resultate aus den genannten Studien liegen unter den evaluierten Ergebnissen dieser Arbeit, da die Studien sich in der Anzahl der Studienteilnehmer sowie in der Art des gewählten invasiven Referenzstandards unterscheiden. Nichtsdestotrotz zeigen die referenzierten Studien wie auch die Resultate dieser Arbeit, obgleich genutzte on-site oder off-site CT-FFR-Technik, die eindruckliche Tendenz, dass durch die zusätzliche Anwendung der CT-FFR in Kombination mit der cCTA die Accuracy so-

wohl auf Läsionsebene als auch auf Patientenebene der cCTA deutlich verbessert werden konnte<sup>50, 52, 62, 66, 99</sup>. Die **Abbildung 15** präsentiert einen Fall aus der untersuchten Studienpopulation und veranschaulicht die beschriebene und im Kontext diskutierte hohe diagnostische Leistung der on-site CT-FFR<sub>ML</sub>, welche die Stenose mit einer unklaren hämodynamischen Relevanz in der cCTA als richtig-positiv eingestuft hat.



**Abbildung 15:** 66-jährige Patientin mit einer Vortestwahrscheinlichkeit von 26% (Coronary Artery Disease consortium clinical score<sup>94</sup>) für das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung. **(A)** Die koronare Computertomographie-Angiographie zeigt eine Stenose (\*) mit einer unklaren hämodynamischen Relevanz im medialen Abschnitt der RCA. **(B)** Darstellung des patientenspezifischen dreidimensionalen farbcodierten Koronargefäßbaumes mit einem intrahospital kalkulierten CT-FFR<sub>ML</sub>-Wert von 0,63 (cut-off CT-FFR<sub>ML</sub> ≤0,80) für die mediale RCA Stenose. **(C)** Die RCA Stenose in der invasiven Koronarangiographie mit iwFR-Messung (iwFR: 0,83; cut-off iwFR ≤0,89). Die Revaskularisation wurde durch eine perkutane transluminale Koronarangioplastie durchgeführt und ein intrakoronarer drug-eluting Stent wurde implantiert. CT-FFR<sub>ML</sub>: Fraktionelle Flussreserve Messung mittels Computertomographie basierend auf dem Machine Learning Algorithmus; iwFR: Instantaneous wave-free Ratio; RCA: rechte Koronararterie.

Die in dieser Arbeit beobachteten Resultate zur AUC der Kombination von cCTA mit der CT-FFR<sub>ML</sub> zeigten ebenfalls eine signifikante Zunahme der AUC auf Läsionsebene (AUC: 0,97) sowie auf Patientenebene (AUC: 0,96) und damit einen Unterschied zu den AUC der nicht-invasiven rein morphologischen Beurteilung der Stenosen durch die cCTA (Läsionsebene AUC: 0,81; Patientenebene AUC: 0,72) sowie der ICA auf (Läsionsebene AUC: 0,66; Patientenebene AUC: 0,68) im Vergleich mit dem invasiven Referenzstandard iwFR. Anhand der Beobachtungen zu den unterschiedlichen AUC der nicht-invasiven und invasiven Bildgebungsmodalitäten in dieser Arbeit kann gefolgert werden, dass die Kombination der cCTA unter Hinzunahme der on-site CT-FFR<sub>ML</sub> im Unterschied zu der nicht-invasiven alleinigen cCTA Strategie und

zur invasiven rein morphologischen Darstellung der Herzkranzarterien durch die ICA eine deutlich bessere diagnostische Leistung vorweist.

In den multizentrischen Validierungsstudien zum Einsatz der CT-FFR konnten die verbesserten AUC für die Kombination der cCTA mit dem off-site CT-FFR-Algorithmus initial beschrieben werden und bescheinigten dem off-site Algorithmus eine substantielle Verbesserung der diagnostischen Leistung im Gegensatz zur alleinigen Verwendung der cCTA für die Detektion läsionsspezifischer Ischämie im Vergleich zum invasiven Referenzstandard der FFR<sup>50-52</sup>. Beispielsweise betrug die AUC der off-site CT-FFR-Strategie in der Studie von Nørgaard et al. 0,90 (95%-KI: 0,87-0,94) auf Patientenebene und 0,93 (95%-KI: 0,91-0,95) auf Läsionsebene und zeigte eine deutliche Zunahme dieser im Vergleich mit der AUC der alleinigen cCTA-Strategie<sup>50</sup>. Auch die Studien, die den on-site CT-FFR-Algorithmus gegenüber der invasiven FFR testeten, konnten wie in den Validierungsstudien eine Zunahme der AUC der CT-FFR-Strategie gegenüber der alleinigen cCTA Methode postulieren<sup>38, 62, 65, 99</sup>. Renker et al., die den CT-FFR<sub>CFD</sub>-Algorithmus untersuchten, konnten auf Läsionsebene eine AUC von 0,92 und auf der Patientenebene eine AUC von 0,91 beschreiben<sup>65</sup>. Im Vergleich der AUC zwischen der on-site CT-FFR<sub>CFD</sub>-Strategie und der alleinigen cCTA-Strategie konnte dennoch nur auf der Läsionsebene ein statistisch signifikanter Unterschied in den Beobachtungen von Renker et al. festgestellt werden<sup>65</sup>. In der 2018 veröffentlichten Studie von den Autoren um Fujimoto et al. wurden ebenfalls die AUC der ICA im Vergleich mit den AUC der CT-FFR und der cCTA untersucht<sup>99</sup>. Hierbei zeigte sich, wie in den Ergebnissen dieser Arbeit beschreiben, dass die ICA als invasives morphologisches Verfahren eine geringere AUC als zur nicht-invasiven CT-FFR zur Bestimmung der hämodynamischen Relevanz von koronaren Stenosen aufweist<sup>99</sup>. In der Analyse bei Wang et al., die neben der CT-FFR<sub>CFD</sub> auch andere morphologische cCTA Prädiktoren wie Plaque-Merkmale der koronaren Stenosen untersuchten, konnte ebenfalls eine hohe AUC (0,86) auf Gefäßebene für die Kombination der cCTA mit der CT-FFR postuliert werden<sup>38</sup>. Für die on-site CT-FFR<sub>ML</sub> konnte in den Studien von Itu et al., Coenen et al. sowie Tesche et al. sehr deutlich demonstriert werden, dass zwischen den AUC der CFD- und ML-basierten on-site CT-FFR-Algorithmen keinerlei signifikante Unterschiede in der diagnostischen Leistung im Vergleich zum gewählten Referenzstandard bestehen<sup>63, 64, 66</sup>. Tesche et al. konnte auf Patientenebene die höchsten AUC von jeweils 0,91 für beide CT-FFR-Algorithmen mit keinem signifikanten Unterschied

beschreiben<sup>64</sup>. Zum anderen wurden die AUC der beiden CT-FFR-Ansätze im Vergleich mit der invasiven ICA und der nicht-invasiven alleinigen cCTA-Strategie als überlegen beschrieben und dargestellt<sup>64</sup>. Die Resultate dieser Arbeit zu den AUC der einzelnen Bildgebungsmodalitäten gehen konform mit dem wissenschaftlichen Kontext und können den Sachverhalt der besseren diagnostischen Leistungsfähigkeit der cCTA unter Hinzunahme der CT-FFR-Technik im Vergleich mit den rein morphologisch etablierten Verfahren der nicht-invasiven cCTA und der ICA als Goldstandard für die morphologische Darstellung der Herzkranzarterien weiterhin unterstützen.

### **4.3 Korrelation der CT-FFR<sub>ML</sub> im Vergleich zum Referenzstandard iwFR**

Die in dieser Arbeit beobachteten Resultate zur Korrelation auf Läsionsebene zwischen der verwendeten on-site CT-FFR<sub>ML</sub> und der iwFR als invasiver Referenzstandard konnten eine starke Korrelation von  $r=0,82$  ( $p<0,0001$ ; 95%-KI: 0,72-0,92; Pearson-Korrelation) ermitteln und zeigen damit einen starken statistischen Zusammenhang zwischen der CT-FFR<sub>ML</sub> und der iwFR auf der Läsionsebene zur Beurteilung der hämodynamischen Relevanz von Stenosen in den Herzkranzarterien. Daraus kann geschlussfolgert werden, dass die on-site CT-FFR<sub>ML</sub> eine vergleichbare Präzision zur Detektion von hämodynamisch relevanten koronaren Stenosen wie der invasive Referenzstandard iwFR aufweist, der seit 2018 eine IA-Klassen Empfehlung in der Leitlinie der ESC zur myokardialen Revaskularisation ist<sup>42</sup>.

Die ersten Erkenntnisse zur Korrelation eines verwendeten CT-FFR-Algorithmus im Vergleich zum invasiven Referenzstandard beschränken sich auf die Ergebnisse aus den Validierungsstudien, die Mitte der 2010er Jahre veröffentlicht wurden. In der DISCOVER-FLOW-Studie von den Autoren um Koo et al. wurde erstmals ein Pearson-Korrelations-Koeffizient von  $r=0,68$  ( $p<0,0001$ ) festgestellt<sup>52</sup>. Auch in der folgenden multizentrischen Validierungsstudie der DeFACTO-Studie aus dem Jahr 2012 konnte eine Korrelation von  $r=0,63$  (95%-KI: 0,56-0,68; Pearson-Korrelation) beschrieben werden<sup>51</sup>. In der 2014 publizierte NXT-Studie von Nørgaard et al. beschreiben die Autoren eine verbesserte Korrelation mit  $r=0,82$  ( $p<0,001$ ; Pearson-Korrelation) der off-site CT-FFR im Vergleich zum damals gültigen invasiven Goldstandard der FFR-Messung, um die hämodynamische Relevanz in koronaren Stenosen zu beurteilen<sup>50</sup>. Allerdings ist anzumerken, dass in den großen Validierungsstu-

dien der off-site CT-FFR-Algorithmus mit einer enormen CT-FFR-Kalkulationszeit sowie dem damit verbundenen Datentransfer in externe Rechenzentren einherging und zum anderen die FFR-Messung, ein hyperämieabhängiges invasives Verfahren, als Referenzstandard genutzt wurde. Die starke Korrelation, die in dieser Arbeit beschrieben wurde, ist vergleichbar mit der starken Korrelation, welche in der NXT-Studie postuliert wurde<sup>50</sup>. Mit den Entwicklungen von on-site nutzbaren CT-FFR-Algorithmen, die zum einen auf einem computergestützten flussdynamischen Modell basierten Algorithmus und zum anderen auf einen Machine Learning basierten Algorithmus zurückgreifen können, wurden auch hier Korrelationen zwischen den on-site CT-FFR-Algorithmen, dem off-site CT-FFR-Algorithmus im Vergleich mit dem etablierten invasiven Referenzstandard untersucht und beschrieben. Dabei ist anzumerken, dass in den publizierten Studien die invasive, hyperämieabhängige FFR-Messung als Referenzstandard herangezogen wurde. Itu et al. beschrieb 2014 in der Arbeit zum innovativen on-site CT-FFR-Algorithmus eine Korrelation von  $r=0,73$  für den on-site ML-basierten Algorithmus<sup>63</sup>. Ebenfalls wurde in der Studie von den Autoren um Itu et al. der on-site CT-FFR<sub>ML</sub>-Algorithmus mit der on-site CT-FFR<sub>CFD</sub> hinsichtlich der Korrelation verglichen. Hierbei zeigte sich eine sehr starke Korrelation von  $r=0,99$  ( $p<0,001$ ) zwischen den kalkulierten Werten der beiden intrahospital anwendbaren CT-FFR-Algorithmen<sup>63</sup>. Auch in der Arbeit von Coenen et al. wurden ähnlich starke Korrelationen zwischen den beiden on-site CT-FFR-Algorithmen beschrieben<sup>66</sup>. In weiteren Studien, welche die on-site CT-FFR im Vergleich mit der invasiven FFR-Messung untersuchten, konnten Korrelationen postuliert werden, die sich im Rahmen von  $r=0,66$  ( $p<0,001$ ; Pearson-Korrelation) in der Arbeit von Renker et al.<sup>65</sup>, über  $r=0,74$  ( $p<0,0001$ ; Pearson-Korrelation) bei Baumann et al.<sup>67</sup> sowie bei Wang et al.  $r=0,75$  ( $p<0,0001$ ; Pearson-Korrelation)<sup>38</sup> bis  $r=0,81$  ( $p<0,001$ ; Pearson-Korrelation) in der Arbeit von Tesche et al.<sup>64</sup> befanden. In einer Analyse von Fujimoto et al. wurde 2018 erstmalig von einer Korrelation zwischen einem on-site CT-FFR-Algorithmus (Canon Medical System) und dem gewählten Referenzstandard iwFR berichtet<sup>99</sup>. Die Autoren konnten einen Korrelationskoeffizienten von  $r=0,62$  ( $p<0,0001$ ; 95%-KI: 0,40-0,77) beschreiben<sup>99</sup>.

Die Ergebnisse dieser Arbeit konnten einen substanziell besseren Korrelationskoeffizient ( $r=0,82$ ;  $p<0,0001$ ; 95%-KI: 0,72-0,92; Pearson-Korrelation) nachweisen, der mit den Ergebnissen in vorherigen Untersuchungen wie zum Beispiel der NXT-Studie

und die Studienergebnisse von Renker et al., wo die FFR-Messung als invasiver Referenzstandard eingesetzt wurde, vergleichbar ist <sup>50, 65</sup>.

Für die Interobserver-Korrelation, die den Aspekt der Reproduzierbarkeit der CT-FFR<sub>ML</sub>-Werte zwischen mehreren Anwendern für die gleiche Studienpopulation beschreibt, konnte eine sehr starke Korrelation von  $r=0,91$  ( $p<0,0001$ ; 95%-KI: 0,87-0,95) durch die Verwendung der on-site CT-FFR<sub>ML</sub> beobachtet werden. Hierdurch kann geschlussfolgert werden, dass die on-site CT-FFR<sub>ML</sub>, welche von mehreren Anwendern genutzt wurde, eine sehr gute Reproduzierbarkeit der zur Detektion von hämodynamisch relevanten koronaren Stenosen aufweist und somit geringeren subjektiven Einflüssen unterliegt, wie es beispielsweise in der rein morphologischen Darstellung der Herzkranzarterien mittels ICA der Fall ist <sup>40</sup>. Eine geringere Interobserver-Korrelation wurde in der Arbeit von Fujimoto 2018 mit einem Korrelationswert von  $r=0,82$  (95%-KI: 0,77-0,86) publiziert <sup>99</sup>. Jedoch ist zu erwähnen, dass der verwendete on-site CT-FFR der Firma Canon Medical Systems in der Arbeit von Fujimoto et al. auf einem CFD-basierten Algorithmus basiert. Daher sind zukünftige Studien interessant, die prospektiv die Interobserver-Korrelation zwischen mehreren Anwendern des on-site CT-FFR<sub>ML</sub>-Algorithmus untersuchen, um im Vergleich zum invasiven Referenzstandard die hämodynamische Relevanz von koronaren Stenosen zu bewerten.

Die Bland-Altman-Analyse auf Läsionsebene in dieser Arbeit deckte auf, dass die nicht-invasiv kalkulierten Werte zur Beurteilung der hämodynamischen Relevanz durch die on-site CT-FFR<sub>ML</sub> wenig von den invasiv gemessenen Werten der iwFR als verwendeter Referenzstandard abwichen. Dadurch zeigt sich, dass die nicht-invasiven kalkulierten Werte durch die CT-FFR<sub>ML</sub> eine ähnliche Präzision aufweisen wie die invasiv erhobenen Werte des Goldstandards. In der Arbeit von Nørgaard et al. konnte bereits die off-site CT-FFR eine akzeptable Übereinstimmung der nicht-invasiv kalkulierten Werte zur hämodynamischen Relevanz von koronaren Stenosen im Vergleich mit dem invasiven Referenzstandard FFR aufzeigen <sup>50</sup>. Auch nach der Einführung der on-site CT-FFR-Algorithmen zur Reduktion der Kalkulationszeit und der möglichen intrahospitalen Anwendbarkeit wurden die on-site CT-FFR-Algorithmen im Hinblick der Übereinstimmung der nicht-invasiv kalkulierten Werte im Vergleich zum Referenzstandard FFR untersucht. Renker et al. konnten für den on-site CT-FFR<sub>CFD</sub>-Algorithmus eine ähnliche akzeptable Übereinstimmung der unterschiedlich ermittelten Werte für die Detektion einer hämodynamisch relevanten koro-

naren Stenose beschreiben <sup>65</sup>. Die Tatsache, dass die on-site CT-FFR<sub>CFD</sub> gute Übereinstimmungen mit dem invasiven Referenzstandard FFR zur präzisen Beurteilung der koronaren Stenosen aufzeigen, wurde in der größeren Arbeit von den Autoren um Coenen et al. bestätigt <sup>62</sup>. Nach der Entwicklung des on-site CT-FFR<sub>ML</sub>-Algorithmus konnte die Studie von Itu et al. nachweisen, dass der schnellere on-site CT-FFR<sub>ML</sub>-Algorithmus im Vergleich mit dem vorab untersuchten on-site CT-FFR<sub>CFD</sub> sehr gute Übereinstimmungen der kalkulierten Werte präsentierte, um koronare Stenosen bezüglich der hämodynamischen Relevanz zu beurteilen <sup>63</sup>. Die Studie von Coenen et al. bestätigte die akzeptable Übereinstimmung der on-site CT-FFR<sub>ML</sub> kalkulierten Werte im Vergleich mit dem invasiven Goldstandard FFR der ESC zur hyperämieabhängigen Beurteilung der hämodynamischen Verhältnisse in den Herzkranzarterien <sup>66</sup>. Den Sachverhalt der präzisen Arbeitsweise und der damit guten Übereinstimmung der on-site CT-FFR<sub>ML</sub> zur Beurteilung der koronaren Stenose im Vergleich zum Referenzstandard können die Resultate der Studie von Tesche et al. untermauern <sup>64</sup>. Die Autoren des systematischen Reviews um Cook et al. wiesen allerdings darauf hin, dass die diagnostische Genauigkeit der CT-FFR-Technik im Bezug auf die gemessenen CT-FFR-Werte und die Übereinstimmung mit der invasiven FFR-Messung in Abhängigkeit vom Ausprägungsgrad der KHK unterschiedlich variieren kann <sup>58</sup>. Die Autoren verdeutlichen, dass um den cut-off Wert der invasiven FFR (FFR cut-off:  $\leq 0,80$ ) eine vorsichtiger und individuellere Interpretation der CT-FFR kalkulierten Werte in Abhängigkeit von den patientenspezifischen Aspekten zu treffen ist. Im Kontrast zu den diskutierten Studien ist nun aus den Resultaten dieser Arbeit neu zu entnehmen, dass der on-site CT-FFR<sub>ML</sub>-Algorithmus in Kombination mit der cCTA ebenfalls eine gute Übereinstimmung der Messwerte im Vergleich zu dem seit 2018 in den Leitlinien zur myokardialen Revaskularisation der ESC etablierten Referenzstandard iwFR ausweist <sup>42</sup>. Die iwFR hat den entscheidenden Vorteil gegenüber der FFR, dass sie auf die Indizierung einer Hyperämie mittels Applikation von Adenosin während der Beurteilung der hämodynamischen Relevanz verzichten kann <sup>92</sup>.

#### 4.4 Zusatznutzen der CT-FFR<sub>ML</sub> in der klinischen Praxis

Mit einer anderen Sichtweise auf den Einsatz der CT-FFR-Technik im Zusammenhang mit der Beurteilung der hämodynamischen Relevanz von koronaren Stenosen publizierten die Autoren um Douglas et al. 2014 die PLATFORM-Studie. In der Studie verfolgten die Autoren die hypothetische Fragestellung, ob der Einsatz der CT-FFR in Kombination mit der cCTA eine Reduktion der rein diagnostischen ICA gegenüber der alleinigen cCTA-Strategie nach sich ziehen würde. Wie durch vorherige gewonnene Erkenntnisse aus dem Studienkontext erwartet, überschätzte die alleinige cCTA-Strategie (>50%) in 17 von 40 (43%) Fällen in dieser Arbeit die Schwere der koronaren Stenosen. Im Gegensatz zu der diagnostischen Fähigkeit der cCTA-Strategie (>50%) konnte der zusätzliche Einsatz der on-site CT-FFR<sub>ML</sub> zu einer richtig-negativen Reklassifizierung von 40 Stenosen beitragen und dementsprechend bei 26 Patienten keine Ischämie-induzierenden Stenosen detektieren. Diese Tatsache hätte zu einer deutlichen Reduktion der nachgeschalteten ICA Untersuchungen geführt. Die on-site CT-FFR<sub>ML</sub> konnte 13 Stenosen in insgesamt zwölf Patienten als korrekte hämodynamisch signifikante Stenosen klassifizieren. Daher spiegelt der Einsatz der hier verwendeten on-site CT-FFR<sub>ML</sub> die Ergebnisse der 2014 veröffentlichten PLATFORM-Studie wider und die vorliegenden Ergebnisse stimmen mit den 2014 publizierten Resultaten überein, die suggerierten, dass durch den Einsatz der CT-FFR-Technik eine signifikante Reduktion der rein diagnostischen, entbehrlichen ICA nachgewiesen werden konnte<sup>49</sup>. Hlatky et al. untersuchte in einer weiteren Analyse der PLATFORM-Studie die evaluierten Daten im Hinblick auf den wirtschaftlichen Kosteneffekt und der Lebensqualität durch den Einsatz der CT-FFR-Strategie<sup>59</sup>. Hier konnte durch die dort beobachteten Ergebnisse eine signifikante Kostenreduktion festgestellt werden, ohne das Einbußen im klinischen Outcome in Kauf genommen werden mussten. Ebenso konnte eine Verbesserung der Lebensqualität, unter anderem gemessen mit dem Seattle angina questionnaire<sup>104</sup>, durch die Beurteilung der cCTA-Datensätze mit dem CT-FFR-Algorithmus verzeichnet werden<sup>59</sup>. Neben den Resultaten der PLATFORM-Studie durch die Autoren um Douglas et al. zum klinischen Nutzen der CT-FFR-Technik wurde im Dezember 2016 das ADVANCE Register von Chinnaiyan et al. vorgestellt<sup>60</sup>. Die Rationale des Registers befasste sich mit der Bewertung und Auswertung der Anwendung des off-site CT-FFR-Algorithmus in Kombination mit der cCTA im Management der stabilen KHK im realen klinischen Einsatz<sup>60</sup>.

In einer Analyse der Daten des ADVANCE Registers bei Fairbairn et al. konnte festgestellt werden, dass durch die Kombination der cCTA mit der off-site CT-FFR die therapeutische Empfehlung sich in 2/3 der eingeschlossenen Studienteilnehmern im Vergleich zum alleinigen Einsatz der cCTA verändert hätte <sup>105</sup>. Ebenfalls konnte beschrieben werden, dass die Anwendung der off-site CT-FFR zur Analyse der cCTA-Datensätze mit einer geringeren Rate an richtig-negativen ICA assoziiert war. In einem durchgeführten Follow-up von 90 Tagen wurde ein geringeres Risiko für das Auftreten von unerwünschten kardialen Ereignissen durch die Analyse der cCTA-Datensätze mittels des off-site CT-FFR-Algorithmus festgestellt <sup>105</sup>. Die Ergebnisse der Analyse bei Fairbairn et al. wurden weiter bewertet und diskutiert. Dabei wurde darauf hingewiesen, dass zum einen die Evidence bezüglich der on-site CT-FFR genauer untersucht werden müsse und zum anderen das klinische Outcome der CT-FFR über einen längeren Zeitraum begutachtet werden müsse, um die CT-FFR im Management der KHK besser evidenzbasiert bewerten zu können <sup>106</sup>. Weitere zukünftige Analysen der CT-FFR<sub>CFD</sub> oder der CT-FFR<sub>ML</sub> sind von großer Bedeutung, um den klinischen Nutzen der neuen zeitsparenden on-site CT-FFR-Techniken zu untersuchen. Hierbei sind vor allem langfristige Outcome-Daten, welche durch die Erhebung eines Follow-up generiert werden können, von großem Interesse. Die erhobenen Daten dieser Arbeit zum klinischen Zusatznutzen zeigen lediglich auf, dass die Kombination der cCTA mit der on-site CT-FFR<sub>ML</sub> zu einer deutlichen Reduktion der nachgeschalteten ICA Untersuchungen im Vergleich zur alleinigen cCTA-Strategie unter Verwendung der iwFR als Referenzstandard geführt hätte. Diese Ergebnisse stehen weiterhin im Einklang mit den Erkenntnissen aus der PLATFORM-Studie und dem ADVANCE Register. Allerdings müssen bezüglich der ökonomischen Fragestellung sowie der Frage zur Veränderung der Lebensqualität zukünftige Studien zum on-site CT-FFR<sub>ML</sub>-Algorithmus durchgeführt werden, um auch diese Fragestellungen zu bewerten. Die Resultate dieser Arbeit zum klinischen Zusatznutzen, zur diagnostischen Leistung sowie zur Korrelation der cCTA in Kombination mit dem untersuchten on-site CT-FFR<sub>ML</sub>-Algorithmus im Vergleich zur iwFR unterstreichen die Aussagen, dass die CT-FFR ein vielversprechender Ansatz zur Beurteilung der hämodynamischen Relevanz darstellt und somit die CT-FFR in Kombination mit der etablierten cCTA eine bedeutende Rolle als eine nicht-invasive Bildgebungsmodalität im zukünftigen Management der KHK einnehmen kann <sup>12, 53, 68-70</sup>.

## 4.5 Limitationen

Die Ergebnisse dieser Arbeit sind unter Berücksichtigung der folgenden Limitationen zu bewerten. Zu allererst ist zu beachten, dass die finale Studienpopulation von insgesamt 40 eingeschlossenen Studienteilnehmern, die zwischen Juli 2017 und Dezember 2018 rekrutiert worden sind, eine relativ kleine Studienkohorte präsentiert. Diese erste Einschränkung wurde durch die realitätsnahe und leitliniengerechte Durchführung der Studie gemäß den aktuellen ESC Leitlinien sowie durch die vordefinierte Zeitperiode hervorgerufen<sup>6, 42</sup>. Zudem wurde in dieser Arbeit die relativ kleine Studienpopulation im Vergleich mit der wissenschaftlichen Studienlage analysiert und diskutiert. Zusätzlich muss erwähnt werden, dass Patienten aufgrund der spezifischen Ausschlusskriterien der on-site CT-FFR<sub>ML</sub>-Software wie zum Beispiel eine vorherige PTCA in dem gemessenen Gefäß ausgeschlossen wurden. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass die speziellen Ausschlusskriterien der CT-FFR<sub>ML</sub>-Software zum einem vom Hersteller basierend auf der Funktionsweise des Algorithmus vorgegeben wurden und zum anderen bei der CT-FFR-Messung vorab generell bekannt waren. Eine weitere mögliche Fragestellung und damit ein möglicher Kritikpunkt dieser Arbeit stellt die Tatsache dar, dass ein Vergleich zwischen dem verwendeten on-site CT-FFR<sub>ML</sub>-Algorithmus und der etablierten invasiven FFR-Messung nicht untersucht wurde. Aus der wissenschaftlichen Perspektive würde der Vergleich der invasiven FFR mit dem genutzten on-site CT-FFR<sub>ML</sub>-Algorithmus eine interessante Fragestellung darstellen. Dennoch wurde bewusst auf den Vergleich verzichtet, da es klinisch keine weitere Indikation für eine zusätzliche invasive FFR-Messung gab, weil die iwFR seit dem Jahr 2018 ein gleichberechtigter Goldstandard mit einer IA-Klassen Empfehlung der aktualisierten ESC Leitlinie zur myokardialen Revaskularisation ist<sup>42</sup>. Zuletzt ist anzumerken, dass in dieser Studie auf eine Durchführung eines Follow-ups nach einer vordefinierten Zeitperiode für die Erhebung von Daten zum klinischen Outcome der Studienteilnehmer verzichtet wurde. Das Hauptziel dieser Studie war vielmehr die Untersuchung des verwendeten on-site CT-FFR<sub>ML</sub>-Algorithmus als ein innovatives Verfahren für die nicht-invasive diagnostische Beurteilung von koronaren Stenosen hinsichtlich der klinischen Praktikabilität und der diagnostischen Genauigkeit im Vergleich zur iwFR. Zukünftige Studien zum klinischen Outcome sind unabdingbar, damit die außergewöhnliche Technik der on-site CT-FFR Einzug in die klinische Routine findet.

## 4.6 Schlussfolgerung

Die vorgestellte Studie ist nach aktuellem Kenntnisstand die erste durchgeführte Untersuchung, die den on-site CT-FFR<sub>ML</sub>-Algorithmus in Bezug auf die klinische Praktikabilität und die diagnostische Genauigkeit im Vergleich mit dem aktuellen Referenzstandard iwFR untersucht hat, um die Schwere von Koronarstenosen im Hinblick auf deren hämodynamische Relevanz beurteilen zu können. Die Ergebnisse dieser Studie suggerieren, dass der verwendete on-site CT-FFR<sub>ML</sub>-Algorithmus eine gute intrahospitale Anwendbarkeit in der klinischen Routine vorzuweisen hat. Darüber hinaus konnte aufgezeigt werden, dass die cCTA in Kombination mit der on-site CT-FFR<sub>ML</sub> eine hohe diagnostische Genauigkeit verglichen mit der iwFR als hyperämieunabhängiges funktionelles Verfahren zur invasiven hämodynamischen Beurteilung von suspekten koronaren Stenosen aufweist. Außerdem konnte eine starke Korrelation zwischen den nicht-invasiv on-site kalkulierten CT-FFR<sub>ML</sub>-Werten und den invasiv gemessenen iwFR-Werten in dieser Arbeit belegt werden. Somit unterstützen die Erkenntnisse dieser Arbeit die Tatsache, dass die außergewöhnliche CT-FFR-Technik, gerade der on-site CT-FFR<sub>ML</sub>-Algorithmus in Kombination mit der cCTA, ein vielversprechender intrahospitaler Ansatz zur Detektion der hämodynamischen relevanten koronaren Stenosen im Vergleich zur iwFR als zusätzlicher hyperämieunabhängiger Referenzstandard ist. Abschließend ist zu erwähnen, dass zukünftige Studien zum Vergleich zwischen der nicht-invasiven on-site CT-FFR<sub>ML</sub> mit dem invasiven Goldstandard iwFR notwendig sind, um die erhobenen Ergebnisse dieser Arbeit weiter zu validieren.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Fraktionelle Flussreserve Messung basierend auf der Computertomographie hat als funktionelle nicht-invasive Bildgebungsmodalität großes Interesse für die hämodynamische Bewertung von Stenosen in den Herzkranzarterien bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung geweckt. Diese Arbeit untersucht den klinischen Einsatz der Fraktionelle Flussreserve Messung mittels Computertomographie basierend auf dem Machine Learning Algorithmus in Kombination mit der koronaren Computertomographie-Angiographie, die alleinige koronare Computertomographie-Angiographie-Untersuchung und die invasive Koronarangiographie, um koronare Stenosen auf deren hämodynamische Relevanz im Vergleich zum invasiven Goldstandard Instantaneous wave-free Ratio bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung beurteilen zu können. Zusätzlich wird der weitere wissenschaftliche Aspekt zur Praktikabilität der Fraktionellen Flussreserve Messung mittels Computertomographie basierend auf dem Machine Learning Algorithmus in der klinischen Routine untersucht. In dieser Arbeit wurden Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung oder dem Verdacht auf eine koronare Herzerkrankung eingeschlossen, bei denen eine klinische Indikation für eine koronare Computertomographie-Angiographie mit anschließender invasiver Koronarangiographie und zusätzlicher Instantaneous wave-free Ratio Messung bestand. Die standardisierte Akquirierung der koronaren Computertomographie-Angiographie-Datensätze erfolgte mit einem Dual-Source Computertomographen der dritten Generation. Die akquirierten Datensätze wurden mit dem on-site Machine Learning Algorithmus der Fraktionelle Flussreserve Messung basierend auf der Computertomographie analysiert. In dieser Studie konnten final 40 Studienteilnehmer (73% männliche Patienten, durchschnittliches Alter:  $67 \pm 12$  Jahre) eingeschlossen werden, die jeweils eine koronare Computertomographie-Angiographie-Untersuchung, eine invasive Koronarangiographie mit Instantaneous wave-free Ratio-Messung erhalten haben und bei denen die Datensätze mit dem on-site Machine Learning Algorithmus der Fraktionelle Flussreserve Messung basierend auf der Computertomographie analysiert werden konnten. Die mittlere Kalkulationszeit betrug unter Verwendung des on-site Machine Learning Algorithmus  $11 \pm 2$  Minuten. In Kombination des on-site Machine Learning Algorithmus mit der koronaren Computertomographie-Angiographie konnte auf der Läsions- und der Patientenebene jeweils

eine Sensitivität von 87% und 92%, eine Spezifität von 95% und 96%, ein positiver prädiktiver Wert von 87% und 92% sowie ein negativer prädiktiver Wert von 95% und 96% im Vergleich zum gewählten Referenzstandard, um Stenosen in den Herzkranzarterien hämodynamisch beurteilen zu können, aufzeigen werden. Die area under the receiver operating curve für die Kombination der koronaren Computertomographie mit dem on-site Machine Learning Algorithmus betrug auf Läsionsebene 0,97 und auf Patientenebene 0,96, die für die alleinige Anwendung der koronaren Computertomographie-Angiographie hingegen nur 0,81 und 0,72. Eine Analyse des Pearson-Korrelation-Koeffizienten auf Läsionsebene zwischen dem nicht-invasiven on-site Algorithmus und dem invasiven Referenzstandard konnte eine starke Korrelation von  $r=0,82$  ( $p<0,0001$ ) beschreiben. Zusammenfassend kann postuliert werden, dass der on-site Machine Learning Algorithmus der Fraktionelle Flussreserve Messung basierend auf der Computertomographie in der klinischen Routine eine gute Praktikabilität vorweist und durch die ermittelte hohe diagnostische Genauigkeit und der starken Korrelation präzise ist, um die hämodynamische Relevanz von Stenosen in den Herzkranzarterien bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung im Vergleich zur Instantaneous wave-free Ratio Messung als invasiven Goldstandard der aktuellen Leitlinie zur myokardialen Revaskularisation der europäischen Gesellschaft für Kardiologie zu beurteilen.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Townsend, N, Wilson, L, Bhatnagar, P, Wickramasinghe, K, Rayner, M, Nichols, M: Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*, 37: 3232-3245, 2016.
2. Statistisches Bundesamt: *Herz-Kreislauf-Erkrankungen verursachen die höchsten Kosten - Pressemitteilung Nr. 347 vom 29. September 2017, destatis.de*. 2017. Online:[https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2017/09/PD17\\_347\\_236.html;jsessionid=332298DCA9DFE5C2867E9AE7FFB4CFC2.internet8731](https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2017/09/PD17_347_236.html;jsessionid=332298DCA9DFE5C2867E9AE7FFB4CFC2.internet8731), Stand: 23.08.2020.
3. Piepoli, MF, Hoes, AW, Agewall, S, Albus, C, Brotons, C, Catapano, AL, Cooney, MT, Corrà, U, Cosyns, B, Deaton, C, Graham, I, Hall, MS, Hobbs, FDR, Løchen, ML, Löllgen, H, Marques-Vidal, P, Perk, J, Prescott, E, Redon, J, Richter, DJ, Sattar, N, Smulders, Y, Tiberi, M, van der Worp, HB, van Dis, I, Verschuren, WMM, Binno, S: 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*, 37: 2315-2381, 2016.
4. Conroy, RM, Pyörälä, K, Fitzgerald, AP, Sans, S, Menotti, A, De Backer, G, De Bacquer, D, Ducimetière, P, Jousilahti, P, Keil, U, Njølstad, I, Oganov, RG, Thomsen, T, Tunstall-Pedoe, H, Tverdal, A, Wedel, H, Whincup, P, Wilhelmsen, L, Graham, IM: Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*, 24: 987-1003, 2003.
5. D'Agostino, RB, Sr., Vasan, RS, Pencina, MJ, Wolf, PA, Cobain, M, Massaro, JM, Kannel, WB: General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 117: 743-753, 2008.
6. Knuuti, J, Wijns, W, Saraste, A, Capodanno, D, Barbato, E, Funck-Brentano, C, Prescott, E, Storey, RF, Deaton, C, Cuisset, T, Agewall, S, Dickstein, K, Edvardsen, T, Escaned, J, Gersh, BJ, Svitil, P, Gilard, M, Hasdai, D, Hatala, R, Mahfoud, F, Masip, J, Muneretto, C, Valgimigli, M, Achenbach, S, Bax, JJ: 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*, 41: 407-477, 2020.
7. Ibanez, B, James, S, Agewall, S, Antunes, MJ, Bucciarelli-Ducci, C, Bueno, H, Caforio, ALP, Crea, F, Goudevenos, JA, Halvorsen, S, Hindricks, G, Kastrati, A, Lenzen, MJ, Prescott, E, Roffi, M, Valgimigli, M, Varenhorst, C, Vranckx, P, Widimský, P: 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 39: 119-177, 2018.

8. Roffi, M, Patrono, C, Collet, JP, Mueller, C, Valgimigli, M, Andreotti, F, Bax, JJ, Borger, MA, Brotons, C, Chew, DP, Gencer, B, Hasenfuss, G, Kjeldsen, K, Lancellotti, P, Landmesser, U, Mehilli, J, Mukherjee, D, Storey, RF, Windecker, S: 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 37: 267-315, 2016.
9. Diamond, GA, Forrester, JS: Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *The New England journal of medicine*, 300: 1350-1358, 1979.
10. Juarez-Orozco, LE, Saraste, A, Capodanno, D, Prescott, E, Ballo, H, Bax, JJ, Wijns, W, Knuuti, J: Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 20: 1198-1207, 2019.
11. Genders, TS, Steyerberg, EW, Alkadhi, H, Leschka, S, Desbiolles, L, Nieman, K, Galema, TW, Meijboom, WB, Mollet, NR, de Feyter, PJ, Cademartiri, F, Maffei, E, Dewey, M, Zimmermann, E, Laule, M, Pugliese, F, Barbagallo, R, Sinitsyn, V, Bogaert, J, Goetschalckx, K, Schoepf, UJ, Rowe, GW, Schuijf, JD, Bax, JJ, de Graaf, FR, Knuuti, J, Kajander, S, van Mieghem, CA, Meijs, MF, Cramer, MJ, Gopalan, D, Feuchtner, G, Friedrich, G, Krestin, GP, Hunink, MG: A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J*, 32: 1316-1330, 2011.
12. Renker, M, Schoepf, UJ, Becher, T, Krampulz, N, Kim, W, Rolf, A, Mollmann, H, Hamm, CW, Henzler, T, Borggrefe, M, Akin, I, Baumann, S: [Computed tomography in patients with chronic stable angina : Fractional flow reserve measurement]. *Herz*, 42: 51-57, 2017.
13. Knuuti, J, Ballo, H, Juarez-Orozco, LE, Saraste, A, Kolh, P, Rutjes, AWS, Jüni, P, Windecker, S, Bax, JJ, Wijns, W: The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J*, 39: 3322-3330, 2018.
14. Nakazato, R, Berman, DS, Alexanderson, E, Slomka, P: Myocardial perfusion imaging with PET. *Imaging in medicine*, 5: 35-46, 2013.
15. Nielsen, LH, Ortner, N, Nørgaard, BL, Achenbach, S, Leipsic, J, Abdulla, J: The diagnostic accuracy and outcomes after coronary computed tomography angiography vs. conventional functional testing in patients with stable angina pectoris: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 15: 961-971, 2014.
16. Maroules, CD, Rajiah, P, Bhasin, M, Abbara, S: Current Evidence in Cardiothoracic Imaging: Growing Evidence for Coronary Computed Tomography Angiography as a First-line Test in Stable Chest Pain. *Journal of thoracic imaging*, 34: 4-11, 2019.

17. Schoepf, UJ, Zwerner, PL, Savino, G, Herzog, C, Kerl, JM, Costello, P: Coronary CT angiography. *Radiology*, 244: 48-63, 2007.
18. Flohr, T: Technische Grundlagen der Herz-CT. In: *Praxisbuch Herz-CT : Grundlagen - Durchführung - Befundung*. 2., erw. und aktualisierte Aufl. edited by ALKADHI, H., LESCHKA, S., STOLZMANN, P., FLOHR, T., Berlin ; Heidelberg, Springer, 2013, pp 3-15.
19. Silber, S, Richartz, BM: [Evidence-based application of cardiac magnetic resonance and cardiac computed tomography for primary diagnosis of stable coronary artery disease with special attention to disease management programs and the German National Medical Care Guidelines]. *Herz*, 32: 139-158, 2007.
20. Meyer, M, Haubenreisser, H, Schoepf, UJ, Vliegenthart, R, Leidecker, C, Allmendinger, T, Lehmann, R, Sudarski, S, Borggrefe, M, Schoenberg, SO, Henzler, T: Closing in on the K edge: coronary CT angiography at 100, 80, and 70 kV-initial comparison of a second- versus a third-generation dual-source CT system. *Radiology*, 273: 373-382, 2014.
21. Leschka, S, Scheffel, H, Desbiolles, L, Plass, A, Gaemperli, O, Valenta, I, Husmann, L, Flohr, TG, Genoni, M, Marincek, B, Kaufmann, PA, Alkadhi, H: Image quality and reconstruction intervals of dual-source CT coronary angiography: recommendations for ECG-pulsing windowing. *Investigative radiology*, 42: 543-549, 2007.
22. Matt, D, Scheffel, H, Leschka, S, Flohr, TG, Marincek, B, Kaufmann, PA, Alkadhi, H: Dual-source CT coronary angiography: image quality, mean heart rate, and heart rate variability. *AJR American journal of roentgenology*, 189: 567-573, 2007.
23. Erthal, F, Premaratne, M, Yam, Y, Chen, L, Lamba, J, Keenan, M, Haddad, T, Pharasi, K, Anand, S, Beanlands, RS, Burwash, IG, Dwivedi, G, Ruddy, TD, Chow, BJW: Appropriate Use Criteria for Cardiac Computed Tomography: Does Computed Tomography Have Incremental Value in All Appropriate Use Criteria Categories? *Journal of thoracic imaging*, 33: 132-137, 2018.
24. Meijboom, WB, Meijjs, MF, Schuijf, JD, Cramer, MJ, Mollet, NR, van Mieghem, CA, Nieman, K, van Werkhoven, JM, Pundziute, G, Weustink, AC, de Vos, AM, Pugliese, F, Rensing, B, Jukema, JW, Bax, JJ, Prokop, M, Doevendans, PA, Hunink, MG, Krestin, GP, de Feyter, PJ: Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol*, 52: 2135-2144, 2008.
25. Patel, MR, Dai, D, Hernandez, AF, Douglas, PS, Messenger, J, Garratt, KN, Maddox, TM, Peterson, ED, Roe, MT: Prevalence and predictors of nonobstructive coronary artery disease identified with coronary angiography in contemporary clinical practice. *American heart journal*, 167: 846-852.e842, 2014.
26. Patel, MR, Peterson, ED, Dai, D, Brennan, JM, Redberg, RF, Anderson, HV, Brindis, RG, Douglas, PS: Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *The New England journal of medicine*, 362: 886-895, 2010.

27. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. *Lancet (London, England)*, 385: 2383-2391, 2015.
28. Bittner, DO, Ferencik, M, Douglas, PS, Hoffmann, U: Coronary CT Angiography as a Diagnostic and Prognostic Tool: Perspective from a Multicenter Randomized Controlled Trial: PROMISE. *Current cardiology reports*, 18: 40, 2016.
29. Shah, R, Foldyna, B, Hoffmann, U: Outcomes of anatomical vs. functional testing for coronary artery disease : Lessons from the PROMISE trial. *Herz*, 41: 384-390, 2016.
30. Schmermund, A, Eckert, J, Schmidt, M, Magedanz, A, Voigtlander, T: Coronary computed tomography angiography: a method coming of age. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*, 107: 40-48, 2018.
31. Wang, R, Baumann, S, Schoepf, UJ, Meinel, FG, Rier, JD, Morris, JZ, Mollmann, H, Hamm, CW, Steinberg, DH, Renker, M: Comparison of quantitative stenosis characteristics at routine coronary computed tomography angiography with invasive fractional flow reserve for assessing lesion-specific ischemia. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 9: 546-552, 2015.
32. Tesche, C, Plank, F, De Cecco, CN, Duguay, TM, Albrecht, MH, Varga-Szemes, A, Bayer, RRN, Yang, J, Jacks, IL, Gramer, BM, Ebersberger, U, Hoffmann, E, Chiaramida, SA, Feuchtner, G, Schoepf, UJ: Prognostic implications of coronary CT angiography-derived quantitative markers for the prediction of major adverse cardiac events. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 10: 458-465, 2016.
33. Leschka, S: Kalzium-Scoring: Bedeutung und Indikationen. In: *Praxisbuch Herz-CT : Grundlagen - Durchführung - Befundung*. 2., erw. und aktualisierte Aufl. edited by ALKADHI, H., LESCHKA, S., STOLZMANN, P., FLOHR, T., Berlin; Heidelberg, Springer, 2013, pp 47-52.
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*, 15: 827-832, 1990.
35. Baumann, S, Özdemir, GH, Tesche, C, Schoepf, UJ, Golden, JW, Becher, T, Hirt, M, Weiss, C, Renker, M, Akin, I, Schoenberg, SO, Borggrefe, M, Haubenreisser, H, Lossnitzer, D, Overhoff, D: Coronary CT angiography derived plaque markers correlated with invasive instantaneous flow reserve for detecting hemodynamically significant coronary stenoses. *Eur J Radiol*, 122: 108744, 2020.
36. Baumann, S, Rutsch, M, Becher, T, Kryeziu, P, Haubenreisser, H, Vogler, N, Schoenike, CA, Borggrefe, M, Schoenberg, SO, Akin, I, Henzler, T, Lossnitzer, D: Clinical Impact of Rest Dual-energy Computed Tomography Myocardial Perfusion in Patients with Coronary Artery Disease. *In vivo (Athens, Greece)*, 31: 1153-1157, 2017.

37. Tesche, C, De Cecco, CN, Caruso, D, Baumann, S, Renker, M, Mangold, S, Dyer, KT, Varga-Szemes, A, Baquet, M, Jochheim, D, Ebersberger, U, Bayer, RR, 2nd, Hoffmann, E, Steinberg, DH, Schoepf, UJ: Coronary CT angiography derived morphological and functional quantitative plaque markers correlated with invasive fractional flow reserve for detecting hemodynamically significant stenosis. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 10: 199-206, 2016.
38. Wang, R, Renker, M, Schoepf, UJ, Wichmann, JL, Fuller, SR, Rier, JD, Bayer, RR, 2nd, Steinberg, DH, De Cecco, CN, Baumann, S: Diagnostic value of quantitative stenosis predictors with coronary CT angiography compared to invasive fractional flow reserve. *Eur J Radiol*, 84: 1509-1515, 2015.
39. Baumann, S, Bojara, W, Post, H, Rudolph, T, Schäufele, T, Ong, P, Lehmann, R, von Zur Mühlen, C: [Coronary physiology in the catheter laboratory]. *Herz*, 2020.
40. Zir, LM, Miller, SW, Dinsmore, RE, Gilbert, JP, Harthorne, JW: Interobserver variability in coronary angiography. *Circulation*, 53: 627-632, 1976.
41. Pijls, NH, van Schaardenburgh, P, Manoharan, G, Boersma, E, Bech, JW, van't Veer, M, Bär, F, Hoorntje, J, Koolen, J, Wijns, W, de Bruyne, B: Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol*, 49: 2105-2111, 2007.
42. Neumann, FJ, Sousa-Uva, M, Ahlsson, A, Alfonso, F, Banning, AP, Benedetto, U, Byrne, RA, Collet, JP, Falk, V, Head, SJ, Juni, P, Kastrati, A, Koller, A, Kristensen, SD, Niebauer, J, Richter, DJ, Seferovic, PM, Sibbing, D, Stefanini, GG, Windecker, S, Yadav, R, Zembala, MO: 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*, 2018.
43. Windecker, S, Kolh, P, Alfonso, F, Collet, JP, Cremer, J, Falk, V, Filippatos, G, Hamm, C, Head, SJ, Juni, P, Kappetein, AP, Kastrati, A, Knuuti, J, Landmesser, U, Laufer, G, Neumann, FJ, Richter, DJ, Schauerte, P, Sousa Uva, M, Stefanini, GG, Taggart, DP, Torracca, L, Valgimigli, M, Wijns, W, Witkowski, A: 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*, 35: 2541-2619, 2014.
44. Tonino, PA, De Bruyne, B, Pijls, NH, Siebert, U, Ikeno, F, van' t Veer, M, Klauss, V, Manoharan, G, Engstrøm, T, Oldroyd, KG, Ver Lee, PN, MacCarthy, PA, Fearon, WF: Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *The New England journal of medicine*, 360: 213-224, 2009.
45. De Bruyne, B, Pijls, NH, Kalesan, B, Barbato, E, Tonino, PA, Piroth, Z, Jagic, N, Möbius-Winkler, S, Rioufol, G, Witt, N, Kala, P, MacCarthy, P, Engström, T, Oldroyd, KG, Mavromatis, K, Manoharan, G, Verlee, P, Frobert, O, Curzen, N, Johnson, JB, Jüni, P, Fearon, WF: Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *The New England journal of medicine*, 367: 991-1001, 2012.

46. Taylor, CA, Fonte, TA, Min, JK: Computational fluid dynamics applied to cardiac computed tomography for noninvasive quantification of fractional flow reserve: scientific basis. *J Am Coll Cardiol*, 61: 2233-2241, 2013.
47. Tesche, C, De Cecco, CN, Albrecht, MH, Duguay, TM, Bayer, RR, 2nd, Litwin, SE, Steinberg, DH, Schoepf, UJ: Coronary CT Angiography-derived Fractional Flow Reserve. *Radiology*, 285: 17-33, 2017.
48. Gonzalez, JA, Lipinski, MJ, Flors, L, Shaw, PW, Kramer, CM, Salerno, M: Meta-Analysis of Diagnostic Performance of Coronary Computed Tomography Angiography, Computed Tomography Perfusion, and Computed Tomography-Fractional Flow Reserve in Functional Myocardial Ischemia Assessment Versus Invasive Fractional Flow Reserve. *Am J Cardiol*, 116: 1469-1478, 2015.
49. Douglas, PS, Pontone, G, Hlatky, MA, Patel, MR, Norgaard, BL, Byrne, RA, Curzen, N, Purcell, I, Gutberlet, M, Rioufol, G, Hink, U, Schuchlenz, HW, Feuchtner, G, Gilard, M, Andreini, D, Jensen, JM, Hadamitzky, M, Chiswell, K, Cyr, D, Wilk, A, Wang, F, Rogers, C, De Bruyne, B: Clinical outcomes of fractional flow reserve by computed tomographic angiography-guided diagnostic strategies vs. usual care in patients with suspected coronary artery disease: the prospective longitudinal trial of FFR(CT): outcome and resource impacts study. *Eur Heart J*, 36: 3359-3367, 2015.
50. Norgaard, BL, Leipsic, J, Gaur, S, Seneviratne, S, Ko, BS, Ito, H, Jensen, JM, Mauri, L, De Bruyne, B, Bezerra, H, Osawa, K, Marwan, M, Naber, C, Erglis, A, Park, SJ, Christiansen, EH, Kaltoft, A, Lassen, JF, Botker, HE, Achenbach, S: Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: the NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps). *J Am Coll Cardiol*, 63: 1145-1155, 2014.
51. Min, JK, Leipsic, J, Pencina, MJ, Berman, DS, Koo, BK, van Mieghem, C, Erglis, A, Lin, FY, Dunning, AM, Apruzzese, P, Budoff, MJ, Cole, JH, Jaffer, FA, Leon, MB, Malpeso, J, Mancini, GB, Park, SJ, Schwartz, RS, Shaw, LJ, Mauri, L: Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *Jama*, 308: 1237-1245, 2012.
52. Koo, BK, Erglis, A, Doh, JH, Daniels, DV, Jegere, S, Kim, HS, Dunning, A, DeFrance, T, Lansky, A, Leipsic, J, Min, JK: Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms. Results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study. *J Am Coll Cardiol*, 58: 1989-1997, 2011.
53. Baumann, S, Becher, T, Schoepf, UJ, Lossnitzer, D, Henzler, T, Akin, I, Borggrefe, M, Renker, M: Fractional flow reserve derived by coronary computed tomography angiography : A sophisticated analysis method for detecting hemodynamically significant coronary stenosis. *Herz*, 42: 604-606, 2017.
54. Schwartz, FR, Koweek, LM, Norgaard, BL: Current Evidence in Cardiothoracic Imaging: Computed Tomography-derived Fractional Flow Reserve in Stable Chest Pain. *Journal of thoracic imaging*, 34: 12-17, 2019.

55. Benton, SM, Jr., Tesche, C, De Cecco, CN, Duguay, TM, Schoepf, UJ, Bayer, RR, 2nd: Noninvasive Derivation of Fractional Flow Reserve From Coronary Computed Tomographic Angiography: A Review. *Journal of thoracic imaging*, 33: 88-96, 2018.
56. Ihdahid, AR, Sakaguchi, T, Linde, JJ, Sorgaard, MH, Kofoed, KF, Fujisawa, Y, Hislop-Jambrich, J, Nerlekar, N, Cameron, JD, Munnur, RK, Crosset, M, Wong, DTL, Seneviratne, SK, Ko, BS: Performance of computed tomography-derived fractional flow reserve using reduced-order modelling and static computed tomography stress myocardial perfusion imaging for detection of haemodynamically significant coronary stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2018.
57. Schuijf, JD, Ko, BS, Di Carli, MF, Hislop-Jambrich, J, Ihdahid, AR, Seneviratne, SK, Lima, JAC: Fractional flow reserve and myocardial perfusion by computed tomography: a guide to clinical application. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 19: 127-135, 2018.
58. Cook, CM, Petraco, R, Shun-Shin, MJ, Ahmad, Y, Nijjer, S, Al-Lamee, R, Kikuta, Y, Shiono, Y, Mayet, J, Francis, DP, Sen, S, Davies, JE: Diagnostic Accuracy of Computed Tomography-Derived Fractional Flow Reserve : A Systematic Review. *JAMA Cardiol*, 2: 803-810, 2017.
59. Hlatky, MA, De Bruyne, B, Pontone, G, Patel, MR, Norgaard, BL, Byrne, RA, Curzen, N, Purcell, I, Gutberlet, M, Rioufol, G, Hink, U, Schuchlenz, HW, Feuchtner, G, Gilard, M, Andreini, D, Jensen, JM, Hadamitzky, M, Wilk, A, Wang, F, Rogers, C, Douglas, PS: Quality-of-Life and Economic Outcomes of Assessing Fractional Flow Reserve With Computed Tomography Angiography: PLATFORM. *J Am Coll Cardiol*, 66: 2315-2323, 2015.
60. Chinnaiyan, KM, Akasaka, T, Amano, T, Bax, JJ, Blanke, P, De Bruyne, B, Kawasaki, T, Leipsic, J, Matsuo, H, Morino, Y, Nieman, K, Norgaard, BL, Patel, MR, Pontone, G, Rabbat, M, Rogers, C, Sand, NP, Raff, G: Rationale, design and goals of the HeartFlow assessing diagnostic value of non-invasive FFR(CT) in Coronary Care (ADVANCE) registry. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 11: 62-67, 2017.
61. Baumann, S, Renker, M, Akin, I, Borggrefe, M, Schoepf, UJ: FFR-Derived From Coronary CT Angiography Using Workstation-Based Approaches. *JACC Cardiovasc Imaging*, 10: 497-498, 2017.
62. Coenen, A, Lubbers, MM, Kurata, A, Kono, A, Dedic, A, Chelu, RG, Dijkshoorn, ML, Gijzen, FJ, Ouhlous, M, van Geuns, RJ, Nieman, K: Fractional flow reserve computed from noninvasive CT angiography data: diagnostic performance of an on-site clinician-operated computational fluid dynamics algorithm. *Radiology*, 274: 674-683, 2015.
63. Itu, L, Rapaka, S, Passerini, T, Georgescu, B, Schwemmer, C, Schoebinger, M, Flohr, T, Sharma, P, Comaniciu, D: A machine-learning approach for computation of fractional flow reserve from coronary computed tomography. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*, 121: 42-52, 2016.

64. Tesche, C, De Cecco, CN, Baumann, S, Renker, M, McLaurin, TW, Duguay, TM, Bayer, RR, 2nd, Steinberg, DH, Grant, KL, Canstein, C, Schwemmer, C, Schoebinger, M, Itu, LM, Rapaka, S, Sharma, P, Schoepf, UJ: Coronary CT Angiography-derived Fractional Flow Reserve: Machine Learning Algorithm versus Computational Fluid Dynamics Modeling. *Radiology*, 288: 64-72, 2018.
65. Renker, M, Schoepf, UJ, Wang, R, Meinel, FG, Rier, JD, Bayer, RR, 2nd, Mollmann, H, Hamm, CW, Steinberg, DH, Baumann, S: Comparison of diagnostic value of a novel noninvasive coronary computed tomography angiography method versus standard coronary angiography for assessing fractional flow reserve. *Am J Cardiol*, 114: 1303-1308, 2014.
66. Coenen, A, Kim, YH, Kruk, M, Tesche, C, De Geer, J, Kurata, A, Lubbers, ML, Daemen, J, Itu, L, Rapaka, S, Sharma, P, Schwemmer, C, Persson, A, Schoepf, UJ, Kepka, C, Hyun Yang, D, Nieman, K: Diagnostic Accuracy of a Machine-Learning Approach to Coronary Computed Tomographic Angiography-Based Fractional Flow Reserve: Result From the MACHINE Consortium. *Circulation Cardiovascular imaging*, 11: e007217, 2018.
67. Baumann, S, Wang, R, Schoepf, UJ, Steinberg, DH, Spearman, JV, Bayer, RR, 2nd, Hamm, CW, Renker, M: Coronary CT angiography-derived fractional flow reserve correlated with invasive fractional flow reserve measurements--initial experience with a novel physician-driven algorithm. *Eur Radiol*, 25: 1201-1207, 2015.
68. Leber, WA: Is FFR-CT a "game changer" in the diagnostic management of stable coronary artery disease? *Herz*, 41: 398-404, 2016.
69. Gutberlet, M, Krieghoff, C, Gohmann, R: [Is FFR(CT) a game changer in coronary CT angiography?]. *Herz*, 2020.
70. Colombo, A, Panoulas, VF: Diagnostic coronary angiography is getting old! *JACC Cardiovasc Imaging*, 8: 11-13, 2015.
71. Gruntzig, A: Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet (London, England)*, 1: 263, 1978.
72. Lapp, H: *Das Herzkatheterbuch : diagnostische und interventionelle Kathetertechniken*, 5., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, Stuttgart ; New York, Georg Thieme Verlag, 2019.
73. Sianos, G, Morel, MA, Kappetein, AP, Morice, MC, Colombo, A, Dawkins, K, van den Brand, M, Van Dyck, N, Russell, ME, Mohr, FW, Serruys, PW: The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*, 1: 219-227, 2005.
74. Levine, GN, Bates, ER, Blankenship, JC, Bailey, SR, Bittl, JA, Cercek, B, Chambers, CE, Ellis, SG, Guyton, RA, Hollenberg, SM, Khot, UN, Lange, RA, Mauri, L, Mehran, R, Moussa, ID, Mukherjee, D, Nallamothu, BK, Ting, HH: 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*, 124: e574-651, 2011.

75. Beaman, GJ, Vogel, RA: Accuracy of individual and panel visual interpretations of coronary arteriograms: implications for clinical decisions. *J Am Coll Cardiol*, 16: 108-113, 1990.
76. Kleiman, NS, Rodriguez, AR, Raizner, AE: Interobserver variability in grading of coronary arterial narrowings using the American College of Cardiology/American Heart Association grading criteria. *Am J Cardiol*, 69: 413-415, 1992.
77. Pijls, NH, De Bruyne, B, Peels, K, Van Der Voort, PH, Bonnier, HJ, Bartunek, JKJJ, Koolen, JJ: Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *The New England journal of medicine*, 334: 1703-1708, 1996.
78. Wolk, MJ, Bailey, SR, Doherty, JU, Douglas, PS, Hendel, RC, Kramer, CM, Min, JK, Patel, MR, Rosenbaum, L, Shaw, LJ, Stainback, RF, Allen, JM: ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*, 63: 380-406, 2014.
79. Nagel, E, Greenwood, JP, McCann, GP, Bettencourt, N, Shah, AM, Hussain, ST, Perera, D, Plein, S, Bucciarelli-Ducci, C, Paul, M, Westwood, MA, Marber, M, Richter, WS, Puntmann, VO, Schwenke, C, Schulz-Menger, J, Das, R, Wong, J, Hausenloy, DJ, Steen, H, Berry, C: Magnetic Resonance Perfusion or Fractional Flow Reserve in Coronary Disease. *The New England journal of medicine*, 380: 2418-2428, 2019.
80. Hussain, ST, Paul, M, Plein, S, McCann, GP, Shah, AM, Marber, MS, Chiribiri, A, Morton, G, Redwood, S, MacCarthy, P, Schuster, A, Ishida, M, Westwood, MA, Perera, D, Nagel, E: Design and rationale of the MR-INFORM study: stress perfusion cardiovascular magnetic resonance imaging to guide the management of patients with stable coronary artery disease. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*, 14: 65, 2012.
81. Baumann, S, Schaefer, AC, Hohneck, A, Mueller, K, Becher, T, Behnes, M, Renker, M, Borggrefe, M, Akin, I, Lossnitzer, D: [Instantaneous wave-free ratio (iFR(R)) in patients with coronary artery disease]. *Herz*, 2017.
82. Kleiman, NS: Bringing it all together: integration of physiology with anatomy during cardiac catheterization. *J Am Coll Cardiol*, 58: 1219-1221, 2011.
83. Harle, T, Meyer, S, Vahldiek, F, Elsasser, A: Differences between automatically detected and steady-state fractional flow reserve. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*, 105: 127-134, 2016.

84. Harle, T, Zeymer, U, Hochadel, M, Zahn, R, Kerber, S, Zrenner, B, Schachinger, V, Lauer, B, Runde, T, Elsasser, A: Real-world use of fractional flow reserve in Germany: results of the prospective ALKK coronary angiography and PCI registry. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*, 106: 140-150, 2017.
85. Sen, S, Escaned, J, Malik, IS, Mikhail, GW, Foale, RA, Mila, R, Tarkin, J, Petraco, R, Broyd, C, Jabbour, R, Sethi, A, Baker, CS, Bellamy, M, Al-Bustami, M, Hackett, D, Khan, M, Lefroy, D, Parker, KH, Hughes, AD, Francis, DP, Di Mario, C, Mayet, J, Davies, JE: Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: results of the ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*, 59: 1392-1402, 2012.
86. Berry, C, van 't Veer, M, Witt, N, Kala, P, Bocek, O, Pyxaras, SA, McClure, JD, Fearon, WF, Barbato, E, Tonino, PA, De Bruyne, B, Pijls, NH, Oldroyd, KG: VERIFY (VERification of Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve for the Assessment of Coronary Artery Stenosis Severity in EverydaY Practice): a multicenter study in consecutive patients. *J Am Coll Cardiol*, 61: 1421-1427, 2013.
87. Davies, JE, Sen, S, Dehbi, HM, Al-Lamee, R, Petraco, R, Nijjer, SS, Bhindi, R, Lehman, SJ, Walters, D, Sapontis, J, Janssens, L, Vrints, CJ, Khashaba, A, Laine, M, Van Belle, E, Krackhardt, F, Bojara, W, Going, O, Harle, T, Indolfi, C, Niccoli, G, Ribichini, F, Tanaka, N, Yokoi, H, Takashima, H, Kikuta, Y, Erglis, A, Vinhas, H, Canas Silva, P, Baptista, SB, Alghamdi, A, Hellig, F, Koo, BK, Nam, CW, Shin, ES, Doh, JH, Brugaletta, S, Alegria-Barrero, E, Meuwissen, M, Piek, JJ, van Royen, N, Sezer, M, Di Mario, C, Gerber, RT, Malik, IS, Sharp, ASP, Talwar, S, Tang, K, Samady, H, Altman, J, Seto, AH, Singh, J, Jeremias, A, Matsuo, H, Kharbanda, RK, Patel, MR, Serruys, P, Escaned, J: Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI. *The New England journal of medicine*, 376: 1824-1834, 2017.
88. Gotberg, M, Christiansen, EH, Gudmundsdottir, IJ, Sandhall, L, Danielewicz, M, Jakobsen, L, Olsson, SE, Ohagen, P, Olsson, H, Omerovic, E, Calais, F, Lindroos, P, Maeng, M, Todt, T, Venetsanos, D, James, SK, Karegren, A, Nilsson, M, Carlsson, J, Hauer, D, Jensen, J, Karlsson, AC, Panayi, G, Erlinge, D, Frobert, O: Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI. *The New England journal of medicine*, 376: 1813-1823, 2017.
89. Harle, T, Bojara, W, Meyer, S, Elsasser, A: Comparison of instantaneous wave-free ratio (iFR) and fractional flow reserve (FFR)--first real world experience. *Int J Cardiol*, 199: 1-7, 2015.
90. Escaned, J, Echavarría-Pinto, M, García-García, HM, van de Hoef, TP, de Vries, T, Kaul, P, Raveendran, G, Altman, JD, Kurz, HI, Brechtken, J, Tulli, M, Von Birgelen, C, Schneider, JE, Khashaba, AA, Jeremias, A, Baucum, J, Moreno, R, Meuwissen, M, Mishkel, G, van Geuns, RJ, Levite, H, Lopez-Palop, R, Mayhew, M, Serruys, PW, Samady, H, Piek, JJ, Lerman, A: Prospective Assessment of the Diagnostic Accuracy of Instantaneous Wave-Free Ratio to Assess Coronary Stenosis Relevance: Results of ADVISE II International, Multicenter Study (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation II). *JACC Cardiovasc Interv*, 8: 824-833, 2015.

91. Sen, S, Asrress, KN, Nijjer, S, Petraco, R, Malik, IS, Foale, RA, Mikhail, GW, Foin, N, Broyd, C, Hadjiloizou, N, Sethi, A, Al-Bustami, M, Hackett, D, Khan, MA, Khawaja, MZ, Baker, CS, Bellamy, M, Parker, KH, Hughes, AD, Francis, DP, Mayet, J, Di Mario, C, Escaned, J, Redwood, S, Davies, JE: Diagnostic classification of the instantaneous wave-free ratio is equivalent to fractional flow reserve and is not improved with adenosine administration. Results of CLARIFY (Classification Accuracy of Pressure-Only Ratios Against Indices Using Flow Study). *J Am Coll Cardiol*, 61: 1409-1420, 2013.
92. Gotberg, M, Cook, CM, Sen, S, Nijjer, S, Escaned, J, Davies, JE: The Evolving Future of Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve. *J Am Coll Cardiol*, 70: 1379-1402, 2017.
93. Calculate by QxMD: *Pre-test probability of CAD (CAD consortium): Determine pre-test probability of coronary artery disease in patients with chest pain*. 2020. Online: [https://qxmd.com/calculate/calculator\\_287/pre-test-probability-of-cad-cad-consortium](https://qxmd.com/calculate/calculator_287/pre-test-probability-of-cad-cad-consortium), Stand: 18.08.2020.
94. Bittencourt, MS, Hulten, E, Polonsky, TS, Hoffman, U, Nasir, K, Abbara, S, Di Carli, M, Blankstein, R: European Society of Cardiology-Recommended Coronary Artery Disease Consortium Pretest Probability Scores More Accurately Predict Obstructive Coronary Disease and Cardiovascular Events Than the Diamond and Forrester Score: The Partners Registry. *Circulation*, 134: 201-211, 2016.
95. Leipsic, J, Abbara, S, Achenbach, S, Cury, R, Earls, JP, Mancini, GJ, Nieman, K, Pontone, G, Raff, GL: SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary CT angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 8: 342-358, 2014.
96. Ryan, TJ, Bauman, WB, Kennedy, JW, Kereiakes, DJ, King, SB, 3rd, McCallister, BD, Smith, SC, Jr., Ulliyot, DJ: Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American Heart Association/American College of Cardiology Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *Circulation*, 88: 2987-3007, 1993.
97. Ryan, TJ, Klocke, FJ, Reynolds, WA: Clinical competence in percutaneous transluminal coronary angioplasty. A statement for physicians from the ACP/ACC/AHA Task Force on Clinical Privileges in Cardiology. *J Am Coll Cardiol*, 15: 1469-1474, 1990.
98. DeLong, ER, DeLong, DM, Clarke-Pearson, DL: Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*, 44: 837-845, 1988.
99. Fujimoto, S, Kawasaki, T, Kumamaru, KK, Kawaguchi, Y, Dohi, T, Okonogi, T, Ri, K, Yamada, S, Takamura, K, Kato, E, Kato, Y, Hiki, M, Okazaki, S, Aoki, S, Mitsouras, D, Rybicki, FJ, Daida, H: Diagnostic performance of on-site computed CT-fractional flow reserve based on fluid structure interactions: comparison with invasive fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2018.

100. Rumberger, JA, Brundage, BH, Rader, DJ, Kondos, G: Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clinic proceedings*, 74: 243-252, 1999.
101. Nørgaard, BL, Gaur, S, Leipsic, J, Ito, H, Miyoshi, T, Park, SJ, Zvaigzne, L, Tzemos, N, Jensen, JM, Hansson, N, Ko, B, Bezerra, H, Christiansen, EH, Kaltoft, A, Lassen, JF, Bøtker, HE, Achenbach, S: Influence of Coronary Calcification on the Diagnostic Performance of CT Angiography Derived FFR in Coronary Artery Disease: A Substudy of the NXT Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*, 8: 1045-1055, 2015.
102. Tesche, C, Otani, K, De Cecco, CN, Coenen, A, De Geer, J, Kruk, M, Kim, YH, Albrecht, MH, Baumann, S, Renker, M, Bayer, RR, Duguay, TM, Litwin, SE, Varga-Szemes, A, Steinberg, DH, Yang, DH, Kepka, C, Persson, A, Nieman, K, Schoepf, UJ: Influence of Coronary Calcium on Diagnostic Performance of Machine Learning CT-FFR: Results From MACHINE Registry. *JACC Cardiovasc Imaging*, 13: 760-770, 2020.
103. Baumann, S, Akin, I, Borggrefe, M, Ball, BD, Jr., Schoepf, UJ, Renker, M: Different Approaches for Coronary Computed Tomography Angiography-Derived Versus Invasive Fractional Flow Reserve Assessment. *Am J Cardiol*, 117: 486, 2016.
104. Chan, PS, Jones, PG, Arnold, SA, Spertus, JA: Development and validation of a short version of the Seattle angina questionnaire. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*, 7: 640-647, 2014.
105. Fairbairn, TA, Nieman, K, Akasaka, T, Nørgaard, BL, Berman, DS, Raff, G, Hurwitz-Koweek, LM, Pontone, G, Kawasaki, T, Sand, NP, Jensen, JM, Amano, T, Poon, M, Øvrehus, K, Sonck, J, Rabbat, M, Mullen, S, De Bruyne, B, Rogers, C, Matsuo, H, Bax, JJ, Leipsic, J, Patel, MR: Real-world clinical utility and impact on clinical decision-making of coronary computed tomography angiography-derived fractional flow reserve: lessons from the ADVANCE Registry. *Eur Heart J*, 39: 3701-3711, 2018.
106. Villines, TC: Can CT-derived FFR better inform clinical decision-making and improve outcomes in stable ischaemic heart disease? *Eur Heart J*, 39: 3712-3714, 2018.

## 7 LEBENSLAUF

### PERSONALIEN

Name und Vorname: Hirt, Markus

Geburtsdatum: 18.12.1992

### SCHULISCHER WERDEGANG

2003 – 2012                      Gymnasium Antonianum Geseke

06/2012                          Abitur

### UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS 2012/2013                      Beginn des Studiums der Betriebswirtschaftslehre  
Otto-Friedrich-Universität Bamberg

WS 2013/2014                      Beginn des Studiums der Humanmedizin  
Semmelweis-Universität Budapest, Ungarn

05/2016                              Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)

WS 2016/2017                      Fortsetzung des Studiums der Humanmedizin  
Medizinische Fakultät Mannheim  
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

10/2019                              Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)

voraussichtlich                      Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M3)

11/2020

## PUBLIKATIONEN

Baumann, S, **Hirt, M**, Rott, C, Özdemir, GH, Tesche, C, Becher, T, Weiss, C, Hetjens, S, Akin, I, Schoenberg, SO, Borggreffe, M, Janssen, S, Overhoff, D, Lossnitzer, D: Comparison of Machine Learning Computed Tomography-Based Fractional Flow Reserve and Coronary CT Angiography-Derived Plaque Characteristics with Invasive Resting Full-Cycle Ratio. *Journal of clinical medicine*, 9, 2020.

Baumann, S, Özdemir, GH, Tesche, C, Schoepf, UJ, Golden, JW, Becher, T, **Hirt, M**, Weiss, C, Renker, M, Akin, I, Schoenberg, SO, Borggreffe, M, Haubenreisser, H, Lossnitzer, D, Overhoff, D: Coronary CT angiography derived plaque markers correlated with invasive instantaneous flow reserve for detecting hemodynamically significant coronary stenoses. *Eur J Radiol*, 122: 108744, 2020.

Baumann, S, **Hirt, M**, Schoepf, UJ, Rutsch, M, Tesche, C, Renker, M, Golden, JW, Buss, SJ, Becher, T, Bojara, W, Weiss, C, Papavassiliu, T, Akin, I, Borggreffe, M, Schoenberg, SO, Haubenreisser, H, Overhoff, D, Lossnitzer, D: Correlation of machine learning computed tomography-based fractional flow reserve with instantaneous wave free ratio to detect hemodynamically significant coronary stenosis. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*, 109: 735-745, 2020.

## KONGRESSBEITRÄGE

Baumann, S, **Hirt, M**, Schoepf, UJ, Rutsch, M, Tesche, C, Renker, M, Golden, JW, Buss, SJ, Becher, T, Bojara, W, Weiss, C, Papavassiliu, T, Akin, I, Borggreffe, M, Schoenberg, SO, Haubenreisser, H, Overhoff, D, Lossnitzer, D: Correlation of computed tomography-based fractional flow reserve with instantaneous wave free ratio to detect hemodynamically significant coronary stenoses; *ESC – Congress 2019 European Society of Cardiology Paris*; Poster Session 7; Poster-Nummer: P6179; 31. August 2019 - 04. September 2019.

## **8 DANKSAGUNG**

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Baumann möchte ich für die Möglichkeit einer Promotion in der kardiologischen Abteilung der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim und seiner ausgezeichneten Betreuung als Doktorvater meinen herzlichen Dank aussprechen.

Zudem danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Dirk Loßnitzer, welcher mir als weiterer Betreuer dieser Promotion jederzeit mit konstruktiven Anregungen und kollegialen Ratschlägen zur Seite stand, für die ebenfalls ausgezeichnete Unterstützung.

Besonderen Dank schulde ich Frau Prof. Dr. sc. hum. habil. Christel Weiß aus der Abteilung für Medizinische Statistik Biomathematik und Informationsverarbeitung der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, die mir bei der statistischen Auswertung half und mir wichtige sachliche Hinweise gab.