

Aus dem Zentrum für Kardiologie  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-  
Universität Mainz

Plaque-Quantifizierung und Charakterisierung in der CT-  
Koronarangiographie mithilfe semiautomatischer Software

D i s s e r t a t i o n  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
vorgelegt von

Anika Reidelshöfer  
aus Wiesbaden

Mainz, 2022

Tag der Promotion: 12. Juli 2022

Meinen Eltern gewidmet.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>VII</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>- 1 -</b>
<b>2. Ziel der Studie .....</b>	<b>- 4 -</b>
<b>3. Literaturdiskussion.....</b>	<b>- 5 -</b>
3.1 Koronare Herzerkrankung.....	- 5 -
3.1.1 Definition und Krankheitsbild .....	- 5 -
3.1.2 Risikofaktoren .....	- 5 -
3.1.3 Pathogenese der Atherosklerose.....	- 12 -
3.1.4 Histologische Einteilung atherosklerotischer Läsionen .....	- 13 -
3.1.5 Die vulnerable Plaque.....	- 16 -
3.2 Die Computertomographie in der KHK-Diagnostik.....	- 18 -
3.2.1 Technische Entwicklung der Computertomographie .....	- 18 -
3.2.2 Klinische Anwendungsempfehlungen der CCTA .....	- 20 -
3.2.3 Kalzifizierung der Koronararterien.....	- 21 -
3.2.4 Die CCTA .....	- 22 -
<b>4. Methoden.....</b>	<b>- 25 -</b>
4.1 Studientyp.....	- 25 -
4.2 Patientenkollektiv.....	- 25 -
4.2.1 Einschlusskriterien .....	- 25 -
4.2.2 Ausschlusskriterien .....	- 25 -
4.3 Datenerhebung .....	- 25 -
4.3.1 Erhebung der Patientendaten.....	- 25 -
4.3.2 Erhebung der kardiovaskulären Risikofaktoren.....	- 26 -
4.3.3 Erhebung der CT-Bilddatensätze.....	- 27 -
4.3.4 Technische Daten.....	- 28 -
4.3.5 Erhebung der semiquantitativen Messdaten .....	- 28 -
4.4 Follow-up-Befragung und Revaskularisation $\leq$ 90 Tagen .....	- 29 -
4.5 Statistische Auswertung .....	- 29 -
4.6 Fragestellungen .....	- 31 -
<b>5. Ergebnisse .....</b>	<b>- 32 -</b>
5.1 Patientenkollektiv.....	- 32 -

5.2	Technische Parameter der CCTA.....	- 32 -
5.3	Ergebnisse der Fragestellung I .....	- 33 -
5.3.1	Verteilung der Plaquevolumina .....	- 33 -
5.3.2	Plaque-Verteilung der Koronarsegmente und SIS .....	- 35 -
5.4	Ergebnisse der Fragestellung II .....	- 38 -
5.4.1	Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Plaquelast .....	- 38 -
5.5	Ergebnisse der Fragestellung III .....	- 46 -
5.5.1	Follow-up Befragung .....	- 46 -
5.5.2	Revaskularisation $\leq$ 90 Tage und Plaquelast.....	- 46 -
<b>6.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>- 50 -</b>
6.1	Einordnung der Ergebnisse in den aktuellen Stand der Forschung .....	- 50 -
6.2	Zukunftsperspektiven der CCTA .....	- 61 -
6.3	Limitationen .....	- 62 -
<b>7.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>- 63 -</b>
	<b>References .....</b>	<b>- 66 -</b>

## Abbildungsverzeichnis

Graphik 1: Verteilung der Variable "Plaque_Gesamt" in mm <sup>3</sup> .....	- 34 -
Graphik 2: Verteilung der Variable "Plaque_Gesamt_NCP" in mm <sup>3</sup> .....	- 34 -
Graphik 3: Verteilung der Variable "Plaque_Gesamt_CP" in mm <sup>3</sup> .....	- 35 -
Graphik 4: Verteilung der Variable "Agatston-Score" .....	- 35 -
Graphik 5: Verteilung der Variable "SIS" .....	- 36 -
Graphik 6: Korrelation Kalziumscore und Nicht-kalzifizierte Plaquelast.....	- 54 -
Graphik 7: Revaskulationen innerhalb von 90 Tagen nach CCTA in Abhängigkeit der Kalzifizierten und Nicht-kalzifizierten Plaquelast.....	- 59 -

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika .....	- 32 -
Tabelle 2: CCTA Parameter .....	- 33 -
Tabelle 3: Relative Häufigkeiten des Plaquebefalls der einzelnen Koronarsegmente (N = 465) .....	- 36 -
Tabelle 4: Wahrscheinlichkeitsverteilung der Variable "Plaque_Gesamt" nach Koronarsegment in mm <sup>3</sup> (N = 465).....	- 37 -
Tabelle 5: Wahrscheinlichkeitsverteilung der Variable "Plaque_Gesamt" in mm <sup>3</sup> nach Koronarsegment (N = 327) .....	- 38 -
Tabelle 6: Korrelation Gesamt-Plaquelast und Risikofaktoren .....	- 40 -
Tabelle 7: Korrelation Nicht-kalzifizierte Plaquelast und Risikofaktoren .....	- 42 -
Tabelle 8: Korrelation Kalzifizierte Plaquelast und Risikofaktoren .....	- 44 -
Tabelle 9: Anzahl der Revaskularisationen in Abhängigkeit vom Gesamtplaquevolumen .....	- 46 -
Tabelle 10: Anzahl der Revaskularisationen in Abhängigkeit vom nicht-kalzifizierten Plaquevolumen.....	- 47 -
Tabelle 11: Anzahl der Revaskularisationen in Abhängigkeit vom kalzifizierten Plaquevolumen.....	- 47 -
Tabelle 12: Zusammenhang zwischen Plaquelast und der Wahrscheinlichkeit für eine Revaskularisation innerhalb von 90 Tagen nach CCTA .....	- 49 -

## Abkürzungsverzeichnis

ACS	akutes Koronarsyndrom
BMI	Body-Mass Index
CP	kalzifizierte Plaque
CT	Computertomographie
CCTA	CT-Koronarangiographie
DLP	Dosis-Längen-Produkt
EBCT	Elektronenstrahltomographie
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
GF	Gewichtungsfaktor
HDL	High density Lipoprotein
HFrEF	Heart failure with reduced ejection fraction
HNR	Heinz Nixdorf Recall Studie
HU	Hounsfield units
ICA	invasive Koronarangiographie
i.v.	intravenös
IVUS	intravaskulärer Ultraschall
KHK	koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall
LAD	Left anterior descending artery
LDL	Low density Lipoprotein
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACCE	schwere kardiale und zerebrovaskuläre Komplikationen
MACE	schwere kardiale Komplikationen

MSCT	Mehrschicht-Computertomograph
NCP	nicht-kalzifizierte Plaque
NO	Stickstoffmonoxid
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt
OxLDL	oxidiertes LDL
p.o.	per os
PTCA	perkutane transluminale koronare Angioplastie
RCA	rechte Koronararterie
RCX	Ramus circumflexus
SIS	Segment-Involvement-Score
s.l.	sublingual
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
TCFA	Thin-cap Fibroatheroma
WHO	Weltgesundheitsorganisation



## 1. Einleitung

Ischämische Herzerkrankungen stellen nicht nur in Deutschland, sondern auch weltweit die führende Todesursache dar. Im Jahr 2011 waren sie für 11,2 % aller weltweiten Todesfälle verantwortlich [1], und im Jahr 2015 starben alleine in der EU 127 von 100.000 Einwohnern aufgrund einer koronaren Herzerkrankung (KHK). [2] Zwar ist seit einigen Jahren global eine signifikante Abnahme der KHK-bedingten Mortalität zu beobachten, die vor allem durch die Reduktion krankheitsassoziierter Risikofaktoren und durch verbesserte Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten erklärbar sind. [3–7] Unter Berücksichtigung der demographischen Alterung sowie des inversen Zusammenhangs zwischen KHK-Prävalenz und Sozialstatus, ist jedoch zukünftig mit einer gleichbleibenden bis steigenden Prävalenz zu rechnen. [4, 6, 8]

Somit stellt die koronare Herzerkrankung nicht zuletzt aufgrund hoher bzw. steigender Kosten im Gesundheitswesen auch ein wichtiges sozioökonomisches Problem dar. Im Jahr 2008 betrugen die direkten Kosten zur Behandlung ischämischer Herzerkrankungen in Deutschland 6,3 Mrd. Euro, davon entfielen allein 3,3 Mrd Euro auf die Behandlung des akuten Koronarsyndroms (ACS) als Folge-Manifestation der KHK. [9]

Die frühzeitige Diagnostizierung ischämischer Herzerkrankungen ist unter den oben genannten Blickpunkten folglich eine wünschenswerte Zielsetzung.

Unverzichtbar in der Diagnostik der KHK bleiben eine umfassende Anamnese mit Evaluation entsprechender Risikofaktoren und eine sich anschließende körperliche Untersuchung. Die hieraus resultierenden Befunde ergeben wichtige Hinweise für differentialdiagnostische Überlegungen und sind Ausgangspunkt für Entscheidungen bezüglich ergänzender diagnostischer Schritte. [10] Zudem haben sich in der klinischen Praxis Algorithmen zur weiteren Risikostratifizierung etabliert. Hierzu gehören beispielsweise der PROCAM-Risikokalkulator und der Framingham Risk Score, die auf der Basis von Studienergebnissen entwickelt wurden. [11]

Das in den 1950er Jahren eingeführte Verfahren der invasiven Koronarangiographie (ICA) im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung ist bislang der Goldstandard in der Diagnostik ischämischer Herzerkrankungen.

[12] Dem Untersucher bietet sich neben der Beurteilung der Herzkranzgefäße gleichzeitig die Möglichkeit der unmittelbaren therapeutischen Intervention mithilfe perkutaner transluminaler koronarer Angioplastie (PTCA). Durch eine Ballondilatation zumeist mit anschließender Stent-Implantation, kann das stenosierte Gefäß revaskularisiert werden. Trotz aller Vorteile, die die ICA bietet, ist sie dennoch, wie alle invasiven Verfahren, mit einem - wenn auch überschaubarem - Risiko für peri-, sowie postinterventionelle Komplikationen verbunden. Hierzu gehören u.a. Gefäßverletzungen, Blutungen, Herzrhythmusstörungen, Myokardinfarkte und Schlaganfälle. [13, 14] Häufig haben Patienten, die sich einer Herzkatheteruntersuchung unterziehen, keine (stenosierende) KHK; der im Rahmen elektiver Herzkatheteruntersuchungen identifizierte Anteil an Patienten mit Befunden obstruktiver koronarer Atherosklerose ( $\geq 50\%$  Lumeneinengung) fällt häufig – je nach untersuchtem Kollektiv - deutlich niedriger aus als erwartet. In  $> 50\%$  der Fälle findet sich der Befund einer nicht-obstruktiven KHK. Dies wirft Fragen bezüglich der Indikationsstellung elektiver Koronarangiographien auf. [15] [16]

Die Beobachtung jedoch, dass im Verlauf des chronischen Koronarsyndroms häufig nicht-obstruktive atherosklerotische Läsionen verantwortlich für das Auftreten schwerer kardialer Komplikationen (MACE) sind [17], hat in der Forschung zu mehr Interesse an der Morphologie atherosklerotischer Läsionen geführt. Während bei der Koronarangiographie ausschließlich das Gefäßlumen betrachtet wird, können mithilfe des intravaskulären Ultraschalls (IVUS) während eines Herzkathetereingriffs auch die Gefäßwände und die Plaquezusammensetzung beurteilt werden. Diese Möglichkeit der gleichzeitigen Analyse von Gefäßwand und -lumen bietet auch die computertomographische Koronarangiographie (CCTA) als nicht-invasives Alternativverfahren, und gewinnt dadurch steigende Bedeutung in der KHK-Diagnostik.

Lange Zeit war die diagnostische Aussagekraft bei Untersuchungen des Herzens mithilfe nicht-invasiver, bildgebender Verfahren aufgrund von technischen Limitationen beschränkt. Herausforderungen bestanden insbesondere in der bewegungsartefaktfreien Bilderzeugung des schlagenden Herzens sowie in der Darstellung relevanter Strukturen mit minimalem Durchmesser, wie der Herzkranzgefäße.

Die Einführung der Spiral-CT Anfang der 90er Jahre sowie der Mehrschicht-Computertomographen (MSCT) im Jahr 1998 stellten u.a. entscheidende Entwicklungsschritte für die CT-Technologie dar. [18] Durch die deutlich verbesserte zeitliche und räumliche Auflösung, kann heutzutage in der Regel eine eine artefaktfreie Darstellung der Koronararterien erfolgen.

Mithilfe der CCTA können atherosklerotische Plaques sowie hämodynamisch relevante Stenosen erkannt, bzw. ausgeschlossen werden. Sinnvoll bei der Interpretation der Bilddaten ist auch die weitere Einteilung der Läsionen anhand ihrer Plaquezusammensetzung in "kalzifizierte" (CP), "nicht-kalzifizierte" (NCP) und "gemischte" Plaques. [19] Die Quantifizierung von Kalzifizierungen der Koronararterien unter Verwendung des 1990 eingeführten Agatston-Scores hat sich längst i.S. einer ergänzenden Risikostratifizierung etabliert. [20]

Keine Berücksichtigung finden hierbei jedoch nicht-kalzifizierte Plaques, von denen einige aufgrund ihrer Zusammensetzung rupturieren und zu ischämischen Ereignissen, wie Myokardinfarkten, führen können. In der Literatur wird nicht selten von sogenannten "vulnerablen Plaques" gesprochen, die durch eine Rupturierung für über 70 % der schwerwiegenden und / oder tödlichen Myokardinfarkte verantwortlich sind. [21] Plaquerupturen sind aufgrund der großen Zahl solcher Läsionen überwiegend auf nicht obstruktive atherosklerotische Plaques zurückzuführen, die kurz vor dem Ereignis allerdings anwachsen und zu hochgradigen Steonsen führen können. Diese potentiell vulnerablen Läsionen sind folglich das Ziel einer frühzeitigen Diagnostizierung und sekundärpräventiven Therapie.

Neue Ansätze in der Plaque-Charakterisierung finden sich in der Anwendung von semiautomatischen Plaque-Quantifizierungs-Softwares, die systematische, 3-dimensionale Analysen der einzelnen Koronarbaum-Segmente ermöglichen. Durch die Erfassung von Werten, wie der Gesamt-Plaquelast, der kalzifizierten und nicht-kalzifizierten Plaquevolumina sowie der Anzahl der betroffenen Segmente, i.S. eines "Segment involvement scores" (SIS), können perspektivisch Referenz-Parameter mit klinischer und prognostischer Relevanz generiert werden.

## 2. Ziel der Studie

Der Agatston-Score zur Bestimmung von Koronarkalzifizierungen hat sich in der CT-Diagnostik der KHK bislang als einziger Quantifizierungs-Algorithmus etabliert und kann wichtige Hinweise auf das Ausmaß einer Atherosklerose der Herzkranzgefäße liefern.

Seit seiner Einführung hat sich die CT-Technologie jedoch stetig weiterentwickelt, wodurch immer genauere Analysen der Gefäßwände sowie atherosklerotischer Läsionen erfolgen konnten. Neuere Erkenntnisse zur Plaque-Entstehung und -Morphologie lassen deutlich werden, dass insbesondere nicht-kalzifizierte atherosklerotische Plaques mit einem höheren Risiko für ischämische Ereignisse verbunden sind und erfordern somit neue Parameter zur exakten Risikostratifizierung.

Mit dieser Studie sollen explorativ, durch die Anwendung neuartiger semiautomatischer Quantifizierungs-Software, individuelle Analysen der Herzkranzgefäße eines voruntersuchten Patientenkollektivs erfolgen. Diese sollen insbesondere Aussagen über die Plaque-Zusammensetzung, über das Ausmaß einer koronaren Herzerkrankung sowie ggf. über das potentielle Risiko für das Auftreten unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse treffen. Dahinter steht auch die Idee der Entwicklung neuer, prognostischer Parameter, analog zum Agatston-Score, allerdings unter Berücksichtigung aller Plaques (nicht nur der kalzifizierten).

Weiterhin sollen die Ergebnisse in Zusammenhang mit ggf. vorhandenen Risikofaktoren gebracht und anschließend verglichen werden.

Im Einzelnen sollen insbesondere folgende Fragestellungen versucht werden, zu beantworten:

- I. Wie ist die empirische Verteilung der Plaque-Zusammensetzung anhand der durch neue Software semiautomatisch erhobenen Plaque-Parameter in der CCTA?
- II. Wie stark sind kardiovaskuläre Risikofaktoren mit denen in der CCTA gemessenen Plaque-Charakteristiken assoziiert?
- III. Wie stark hängt die Revaskularisation innerhalb der ersten 90 Tage in der klinischen Versorgung von den Plaque-Charakteristiken anhand der CCTA ab?

## 3. Literaturdiskussion

### 3.1 Koronare Herzerkrankung

#### 3.1.1 Definition und Krankheitsbild

In den nationalen Versorgungsleitlinien wird die koronare Herzerkrankung definiert als “die klinisch relevante Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzarterien.” [22] Durch atherosklerotische Ablagerungen der Gefäßwände, kann es zu einer verminderten Durchblutung-, und somit zu einer Beeinträchtigung der Sauerstoffversorgung der Herzmuskulatur kommen. [22]

Das Beschwerdebild der stenosierenden, chronisch-stabilen KHK ist typischerweise ein Schmerz, oder Engegefühl im Brustbereich (“Angina pectoris”), tritt insbesondere bei körperlicher und / oder psychischer Belastung auf und lässt in der Regel in Ruhe nach, bzw. kann durch die Gabe von vasodilatierend wirkenden Nitraten beendet werden. [23]

Vom chronischen Koronarsyndrom lässt sich das akute Koronarsyndrom abgrenzen. Die deutsche Gesellschaft für Kardiologie fasst unter diesem Begriff die Phasen der koronaren Herzerkrankung zusammen, “die unmittelbar lebensbedrohlich sind.” [24] Hierzu gehören die instabile Angina, der akute Myokardinfarkt und der plötzliche Herztod, wobei der akute Myokardinfarkt anhand des Elektrokardiogramms (EKG) weiter in einen “ST-Hebungsinfarkt” (STEMI)-, bzw. in einen “Nicht-ST-Hebungsinfarkt” (NSTEMI) eingeteilt werden kann. Hintergrund des ACS ist stets eine akute myokardiale Ischämie, die eine rasche medizinische Notfallversorgung erfordert. [24]

#### 3.1.2 Risikofaktoren

Die weltweit abnehmende KHK-Mortalität macht deutlich, dass sich Behandlung und Prävention wesentlicher krankheitsassoziierter Risikofaktoren innerhalb der letzten Jahrzehnte stark verbessert haben. In den USA sank die jährliche Sterberate, die den Folgen einer KHK zugeordnet werden konnte, in den Jahren von 2003 bis 2013 signifikant um 38 %. Dabei wird geschätzt, dass immerhin 44 % dieses Rückgangs auf die Beeinflussung wesentlicher KHK-assoziierter Risikofaktoren zurückzuführen sind. [4]

Bei der Erforschung und Definition solcher Risikofaktoren halfen u.a. große, prospektive und häufig landesübergreifende Studien, mit denen wichtige

Erkenntnisse über die Gründe für Entstehung und Progression von Atherosklerose und KHK gewonnen werden konnten.

Aufgrund der steigenden Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen Anfang des 20. Jahrhunderts, stimmte die amerikanische Politik Investitionen in die Präventionsforschung kardiovaskulärer Erkrankungen zu, und die Framingham Heart-Studie (FHS) begann im Jahr 1948 mit einer Stichprobe von insgesamt 5.209 Männern und Frauen der amerikanischen Stadt Framingham, Massachusetts. Der wahrscheinlich weltweit bekannteste Algorithmus zur individuellen Risikoabschätzung, innerhalb der nächsten 10 Jahre an einer KHK zu erkranken, der "Framingham risk score", wurde auf der Basis von Ergebnissen dieser umfassenden, prospektiven Langzeitstudie entwickelt. [25, 26]

Auch das von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) geleitete MONICA-Projekt, das Männer und Frauen verschiedener Populationen über mehrere Jahre bezüglich ischämischer Ereignisse in Hinblick auf die Begleitung klassischer Risikofaktoren beobachtete, leistete wichtige Beiträge zum genaueren Verständnis von Ätiologie und Epidemiologie der KHK. Ähnliches gilt für die globale Fall-Kontroll-Studie INTERHEART, die die Bedeutung einer Vielzahl von potentiellen Risikofaktoren für das Auftreten von Myokardinfarkten in insgesamt 52 Ländern untersuchte. [27, 28]

Inzwischen ist relativ gut erforscht, welche Haupt-Risikofaktoren an der Entstehung und Progression der Atherosklerose und somit auch der KHK beteiligt sind, wobei man hier zwischen "nicht modifizierbaren"- und "modifizierbaren" Risikofaktoren unterscheiden kann.

### Nicht-modifizierbare Risikofaktoren

#### Alter

Entgegen der allgemein verbreiteten Vorstellung, Atherosklerose sei ausschließlich eine Erkrankung des gealterten Menschen, beginnt die Bildung initialer atherosklerotischer Vorläufer-Läsionen bereits in den ersten zwei Lebensjahrzehnten und schreitet mit zunehmendem Alter fort. Die Entwicklung solcher erster Läsionen zu fortgeschrittenen atherosklerotischen Plaques sowie das spätere Ausmaß der Erkrankung hängen schließlich von begleitenden Risikofaktoren und individuellem Lebensstil ab. [29]

Eine klinische Manifestation der Atherosklerose, beispielsweise an den Koronararterien i.S. einer KHK, macht sich jedoch erst im mittleren bis späteren Erwachsenenalter bemerkbar und erfährt daher erst spät Beachtung bezüglich präventiver Maßnahmen und Therapie. [30]

#### Geschlecht

Während ischämische Herzerkrankungen für beide Geschlechter die führende Todesursache darstellen, sind Sterberate sowie Lebenszeitprävalenz an einer KHK zu erkranken, bei Männern deutlich höher als bei Frauen, welche bei Erstdiagnose im Durchschnitt etwa 10 Jahre älter sind.

Diese Lücke verringert sich mit zunehmendem Alter und scheint sich postmenopausal sogar zwischen den Geschlechtern anzugleichen. Die Gründe hierfür sind noch nicht vollständig geklärt, es wird jedoch vermutet, dass Hormonveränderungen während der Menopause zu einem ungünstigeren Risikoprofil bei Frauen führen. Beispielsweise entwickeln Frauen häufig erst im fortgeschrittenen Alter Dyslipidämien, oder isolierte systolische Hypertonien. Möglicherweise spielt auch ein unterschiedliches Ansprechen auf medikamentöse Therapien zwischen Männern und Frauen eine Rolle, wobei Frauen in klinischen Studien häufig unterrepräsentiert sind und eine ausreichende Datenlage zum Vergleich solcher Unterschiede insgesamt schwierig bleibt. [31–33]

#### Modifizierbare Risikofaktoren

##### Lipide

Histopathologische und tierexperimentelle Studien zeigten bereits Anfang des 20. Jahrhunderts einen Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und erhöhten Cholesterin-Konzentrationen [34], und auch im Zuge der Atherosklerose-Forschung wurde eine Beteiligung der Blutlipide bei der Entstehung atherosklerotischer Plaques deutlich. [35] Schon 1910 veröffentlichte der deutsche Chemiker Windaus Versuchsergebnisse, die zeigten, dass der Cholesteringehalt in atheromatösen Aorten deutlich höher war, als in "normalen" Aorten. [36]

Viele weitere Studien bestätigen die positive Korrelation von Low density Lipoprotein (LDL) -Cholesterin und dem Auftreten ischämischer Herzerkrankungen, so auch die Stockholm-Studie, die zudem auch erhöhte Werte von Triglyceriden als Risikofaktor der KHK identifizierte. [37–39]

Die inverse Beziehung zwischen erniedrigten High density Lipoprotein (HDL) -Cholesterin-Konzentrationen und der Entwicklung einer Atherosklerose wurde erstmals im Jahr 1951 von Barr et al. beobachtet und später u.a. von der Framingham-Studie verifiziert. [40, 41]

Die oben genannten Beobachtungen führten zu der verallgemeinerten Vorstellung von sogenannten "bösen"- (LDL-Cholesterin) und "guten" (HDL-Cholesterin) Fetten, und somit zu der Hoffnung, das individuelle kardiovaskuläre Risiko mit einer Erhöhung der HDL-Fraktion zu senken. Neuere Erkenntnisse zeigen jedoch, dass ein Anstieg des HDL-Cholesterins nicht zwangsläufig mit einem verminderten Risiko für Myokardinfarkte verbunden ist. Man geht davon aus, dass HDL sowohl anti-, als auch pro-inflammatorisch wirken kann, sodass Messungen des HDL-Spiegels zwar eine Aussage über die vorhandene Menge-, nicht jedoch über die tatsächliche Funktion des Lipoproteins treffen können. [42, 43]

Selbiges gilt jedoch nicht für Blutwerte des LDL-Cholesterins, da sich hier in groß angelegten Studien die radikale Lipidsenkung mittels Statinen zugunsten eines verminderten Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse bewährt hat. [44–46]

#### Arterielle Hypertonie

Nachdem man bereits Mitte / Ende des 19. Jahrhunderts um die pathologische Bedeutung eines erhöhten Blutdrucks für Organe wie beispielsweise Niere und Herz wusste, konnten Anfang des 20. Jahrhunderts dank Riva-Rocci und Korotkov erstmals Messungen von diastolischem- und systolischem Blutdruck erfolgen. Bis Mitte des 20. Jahrhunderts glaubte man, dass der diastolische Wert entscheidender für die kardiovaskuläre Risikoeinschätzung sei, was erst durch große epidemiologische Studien widerlegt wurde. Auch hieran war die Framingham Studie wesentlich beteiligt. [47]

Diese Studienergebnisse verdeutlichten eine sukzessive Verlagerung der Bedeutung von diastolischen zu systolischen Blutdruckwerten zur Bestimmung des kardiovaskulären Risikos. Es zeigte sich, dass in der jüngeren Studienpopulation (< 50 Jahren) der diastolische Wert der bessere Prädiktor war, da in jungen Hypertonikern meist ein erhöhter peripherer Gefäßwiderstand für das erhöhte kardiovaskuläre Risiko verantwortlich ist. Dagegen liegt älteren Hypertonikern pathophysiologisch i.d.R. eine erhöhte



arterielle Gefäßsteifigkeit zugrunde, weswegen der systolische Blutdruck hier als besserer Risikoschätzer dient. [48]

Zur aktuellen Definition einer arteriellen Hypertonie kann sowohl der systolische, als auch der diastolische Wert herangezogen werden, da der höhere von beiden bestimmend ist. Definitionsgemäß besteht somit eine arterielle Hypertonie ab einem systolischen Wert von  $\geq 140$  mmHg und / oder einem diastolischen Wert von  $\geq 90$  mmHg. [49]

Bei der Therapie der arteriellen Hypertonie zur Senkung des kardiovaskulären Risikos stehen sich bislang 2 Hypothesen gegenüber: Einerseits das sogenannte "J-curve-Phänomen", das zum ersten mal 1979 beschrieben wurde und auf der Beobachtung einiger Studien beruht, bei denen sich eine paradoxe Erhöhung des Myokardinfarkt-Risikos einiger Patienten bei einer zu starken Senkung des Blutdrucks zeigte. Demnach seien sowohl zu hohe, als auch zu niedrige Blutdruckwerte unerwünscht. [50] Entgegen dieser Annahme befürwortet eine zweite Hypothese eine aggressive Blutdrucksenkung i.S. einer "the-lower-the-better"-Theorie, bei der davon ausgegangen wird, dass das kardiovaskuläre Risiko umso niedriger ist, je stärker der Blutdruck gesenkt wird. Die Autoren einer großen, im Jahr 2016 veröffentlichten Meta-Analyse, unterstützen diese Hypothese und empfehlen u.a., den Blutdruck bei Patienten mit einer KHK auf systolische Werte unter 130 mmHg zu senken. [51]

#### Diabetes mellitus

Diabetes mellitus und das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen stehen in einem engen pathophysiologischen Zusammenhang.

Für den Diabetes charakteristische pathologische Zustände, wie periphere Insulinresistenz, Hyperglykämie sowie vermehrt frei-zirkulierende Fettsäuren, führen über eine Reihe molekularer Mechanismen zu endothelialer Dysfunktion und begünstigen die Entstehung atherosklerotischer Läsionen im arteriellen Gefäßsystem. Auf biochemischer Ebene haben oxidativer Stress und Störungen der zellulären Signaltransduktion eine verminderte Bioverfügbarkeit der vasoprotektiven Substanz Stickstoffmonoxid (NO) zur Folge, was wiederum inflammatorische, pro-thrombotische sowie vasokonstriktive Prozesse fördert. [52]

Die oben genannten pathologischen Mechanismen, die bei der Entstehung einer Atherosklerose beteiligt sind, lassen die Beziehung zwischen dem

Vorhandensein eines Diabetes und der Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung deutlich werden. So zeigte sich beispielsweise, dass Leute mit der Diagnose eines Diabetes mellitus bei der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen im Durchschnitt fast 15 Jahre jünger sind als Männer und Frauen ohne Diabetes. [53]

In den aktuellen Therapie-Empfehlungen bei Patienten mit Diabetes mellitus wird ersichtlich, dass die alleinige Kontrolle des Blutzuckerspiegels zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos nicht ausreicht, was v.a. einem komplexen Zusammenspiel verschiedener metabolischer Pathomechanismen geschuldet ist. Beispielsweise findet sich die Prävalenz einer arteriellen Hypertonie in etwa 2/3 aller Diabetiker wieder, und auch die Entwicklung verschiedener Dyslipidämien wird mit Diabetes mellitus in Verbindung gebracht. Es erscheint also bei KHK-Patienten mit Diabetes mellitus umso wichtiger zu sein, alle kardiovaskulären Risikofaktoren zu identifizieren und intensiviert zu behandeln. [54–56]

#### Körperliches Übergewicht und metabolisches Syndrom

Das metabolische Syndrom ist eine Zusammenfassung verschiedener, sich gegenseitig beeinflussender Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes mellitus und / oder kardiovaskulärer Erkrankungen. Im Jahr 2009 wurde es in einer gemeinsamen Stellungnahme der American Heart Association und weiterer renommierter, wissenschaftlicher Organisationen anhand festgelegter diagnostischer Kriterien definiert und umfasst die Risikofaktoren Dyslipidämie, arterielle Hypertonie, erhöhte Nüchtern glukose-Werte sowie zentral-betonte Adipositas. [57]

Obwohl schon seit langem Einigkeit darüber herrscht, dass körperliches Übergewicht im Rahmen eines metabolischen Syndroms das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöht, blieb lange Zeit umstritten, ob Adipositas auch einen unabhängiger Risikofaktor darstellt. Grund hierfür war die Beobachtung, dass bei einigen Menschen eine "benigne" Form der Adipositas, ohne die Entwicklung eines metabolischen Syndroms, oder früher Atherosklerose, zu existieren scheint. [58]

Trotz solch individueller Ausprägungen körperlichen Übergewichts, spielt ein erhöhter Body-mass Index (BMI) bei der Entstehung ischämischer Herzerkrankungen eine nicht unwesentliche Rolle, nicht zuletzt, da er nur

selten alleine, ohne Beisein weiterer ungünstiger Risikofaktoren, existiert. Einige Studien sehen Adipositas daher in Zusammenhang eines metabolischen Syndroms, jedoch auch als unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen und Gesamtmortalität. [59, 60]

#### Rauchen

Mit Erfindung der maschinellen Fertigung von Zigaretten Ende des 19. Jahrhunderts, wurden Herstellung sowie Verkaufspreise deutlich günstiger, und somit einem breiteren Bevölkerungskreis zugänglich. Ab Mitte der 1940er Jahre machte sich dies auch in einem Anstieg kardiovaskulärer Erkrankungen bemerkbar, doch ein Zusammenhang wurde erst in den 60er Jahren diskutiert. [61]

Inzwischen ist Rauchen als eindeutiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Atherosklerose und kardiovaskulärer Erkrankungen bekannt, was mithilfe epidemiologischer Studien bestätigt werden konnte, während die genauen pathophysiologischen Mechanismen bis heute noch nicht vollständig geklärt sind. [62]

Die Schwierigkeit bei der Erforschung der einzelnen Funktionsmechanismen begründet sich u.a. in der Tatsache, dass Zigarettenrauch aus über 4.000 verschiedenen Stoffen besteht, welche im menschlichen Körper durch mehrere chemische Reaktionssysteme weitere Umwandlungen erfahren. Auch Faktoren, wie genetische Disposition, unterschiedliches Rauchverhalten sowie individueller Lebensstil beeinflussen die Erkrankungsgenese und das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse. Dabei hat sich gezeigt, dass hier sowohl aktives, als auch passives Rauchen für die Entstehung der negativen Folgeerscheinungen verantwortlich sind. Während viele Einzelschritte unklar bleiben, scheinen entscheidende Komponenten in der Atherogenese endotheliale Dysfunktion, gesteigerte Oxidation zirkulierender Lipide sowie entzündliche und prokoagulatorische Prozesse zu sein, welche durch zusätzlich bestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren weiter verstärkt werden. [62, 63]

Obwohl der Anteil an Rauchern dank gesteigerter Präventionsmaßnahmen innerhalb der letzten Jahrzehnte global rückläufig ist, bleibt die Anzahl der tabakbedingten Todesfälle weiterhin hoch und stellt somit ein weltweites gesundheitsökonomisches Problem dar. [64]

Die Tatsache, dass Raucherentwöhnung zu einer signifikanten Reduktion des Mortalitätsrisikos bei KHK-Patienten führt, konnte bereits durch große Studien belegt werden, und hat daher längst Einzug in aktuelle Empfehlungen zum Risiko-Management ischämischer Herzerkrankungen gefunden. [65]

### 3.1.3 Pathogenese der Atherosklerose

Atherosklerose kann verstanden werden als eine chronische Erkrankung der mittelgroßen und großen Arterien, bei der inflammatorische sowie immunologische Prozesse zu multifokalen, asymmetrischen Verdickungen der innersten Gefäßwandschicht, der "Intima", führen. Die Pathogenese und die einzelnen, an ihr beteiligten biochemischen Mechanismen waren Gegenstand intensiver Forschung innerhalb der letzten Jahrzehnte und haben dabei zu einem besseren, wenn auch nicht vollständigen, Verständnis der Atherosklerose-Entstehung geführt. [66, 67]

Obwohl alle metabolischen Risikofaktoren unter gegenseitiger Wechselwirkung bei der Entstehung und Aufrechterhaltung atherosklerotischer Läsionen beteiligt sind, deuten einige Forschungsergebnisse darauf hin, dass der Hypercholesterinämie eine Schlüsselrolle bei der Initiierung der Plaque-Entwicklung zukommt. [68]

In Gefäßarealen, die besonders anfällig für das Auftreten atherosklerotischer Läsionen sind, kann es zu Interaktionen zwischen dem in LDL enthaltenen Apolipoprotein B100 und Bestandteilen der extrazellulären Matrix (EZM) des Subendothels kommen, wodurch LDL in den subendothelialen Raum der Gefäßwand aufgenommen und gespeichert wird. [67, 69]

Hier wird LDL durch enzymatische und nicht-enzymatische Prozesse zu oxidiertem LDL (oxLDL) umgewandelt, welches die Migration von Monozyten fördert, die im Gewebe zu Makrophagen differenzieren. OxLDL kann Monozyten entweder direkt anlocken, oder die Expression chemotaktischer Moleküle (z.B. VCAM-1) durch Endothelzellen stimulieren. Dieser Schritt hat initial eine protektive Funktion, indem die aktivierten Makrophagen für die Entsorgung der proinflammatorischen oxLDL-Partikel sorgen sollen. Mithilfe sogenannter "scavenger receptors" (z.B. SR-A, oder CD36) wird oxidiertes LDL von den Makrophagen aufgenommen, sodass sich diese im Verlauf durch die massive Aufnahme von Cholesterol zu "Schaumzellen" (foam cells) entwickeln. Die Ansammlung solcher Schaumzellen zu gelblichen Fettstreifen

(fatty streaks) ist die erste makroskopisch sichtbare Vorstufe einer atherosklerotischen Plaque und bereits bei Kindern und Jugendlichen innerhalb der ersten beiden Lebensdekaden nachweisbar. [68]

Die Weiterentwicklung in komplexere atherosklerotische Läsionen beinhaltet die Einwanderung glatter Muskelzellen aus der mittleren Gefäßwandschicht, der "Media", in die Intima, wo diese proliferieren und ebenfalls modifizierte Lipoproteine aufnehmen. Durch die Synthese von extrazellulären Matrixproteinen sind sie zudem an der Entstehung einer sogenannten "fibrösen Kappe" innerhalb der Plaque beteiligt. Die gleichzeitige Aktivierung einer Vielzahl zellulärer sowie humoraler Interaktionen zwischen Makrophagen und T-Lymphozyten setzt eine chronisch-inflammatorische Reaktion in Gang, die schließlich zu der Entstehung einer fortgeschrittenen atherosklerotischen Plaque führt. [68]

#### 3.1.4 Histologische Einteilung atherosklerotischer Läsionen

Atherosklerotische Läsionen lassen sich mithilfe der American Heart Association-Klassifikation in insgesamt 6 histologische Typen unterteilen. Die Einteilung erfolgt römisch-numerisch und orientiert sich an den verschiedenen Stadien der Plaque-Entwicklung, beginnend bei mikroskopischen Vorläufer-Läsionen, bis hin zu makroskopisch sichtbaren, fortgeschrittenen Plaques.

Erste, minimale Lipidablagerungen in der Intima sowie isolierte, kleine Ansammlungen von mit LDL-gefüllten Makrophagen bilden die Typ I-Läsionen, auch initiale Läsionen ("initial lesions"), genannt. Diese, mit dem menschlichen Auge nicht sichtbaren, atherosklerotischen Vorläuferläsionen entstehen bereits in der frühen Kindheit und können sich potentiell wieder zurückbilden. Aufgrund ihrer nur geringen, mikroskopischen Veränderungen und des Vorherrschens dieser Läsionen im Kindesalter, stammen Informationen über Typ-I Plaques vorwiegend aus früheren Autopsie-Studien von Kindern sowie aus tierexperimentellen Studien, deren Ergebnisse möglicherweise nur bedingt auf den Menschen übertragen werden können. [70]

Etwas besser erforscht, da häufig auch als "fatty streaks" makroskopisch sichtbar (s.o.), sind die Typ II-Läsionen, die aus aneinander angrenzenden Schichten von "Schaumzellen" (s.o.) bestehen. Lipideinlagerungen finden sich hier nicht nur in Makrophagen, sondern zudem in glatten Muskelzellen und

auch im extrazellulären Raum befinden sich einzelne, verstreute Lipidtröpfchen. T-Lymphozyten sind in Typ II-Läsionen bereits nachweisbar, jedoch in deutlich geringerer Zahl als Makrophagen. Abhängig davon, ob aufgrund ihrer Konstitution eine Plaque-Progression dieses Typs wahrscheinlich ist, kann weiter zwischen Typ IIa- (neigt zur Plaque-Progression) und Typ IIb-Läsionen (widerständig gegen Plaque-Progression) unterschieden werden. Letztere beinhalten nur wenige glatte Muskelzellen und entwickeln sich entweder gar nicht weiter, tun dies nur sehr langsam, oder nur bei Personen mit Dyslipidämien. [70]

Ob sich Vorläuferläsionen zu fortgeschritteneren atherosklerotischen Plaques weiterentwickeln, hängt nicht unerheblich davon ab, in welchem Teil des arteriellen Gefäßsystems diese entstehen. In bestimmten Gefäßarealen (z.B. in Bifurkationen) führt eine geringere Wandschubspannung ("wall shear stress") aufgrund eines geringeren Blutflusses, oder einer verminderten Blutviskosität, zu hämodynamischen Anpassungen der Gefäßwände, i.S. einer Intima-Verdickung ("intimal thickening"). Diese Verdickungen sind zwar prinzipiell als physiologische Anpassungsreaktionen der Gefäßwand zu betrachten, um die Blutflussgeschwindigkeit und somit auch die Wandschubspannung des Gefäßes aufrecht zu erhalten, allerdings stellen sie für die Entwicklung atherosklerotischer Läsionen anfällige Lokalisationen dar. [70, 71]

Einen Zwischenbereich zwischen initialen und fortgeschrittenen atherosklerotischen Plaques bilden die Typ III-Läsionen, die sich histologisch in keine der beiden Typen eindeutig einordnen lassen. Die vereinzelt auftretenden, dünn verstreuten extrazellulären Lipidtröpfchen, welche bereits im Typ II nachweisbar waren, haben sich in Typ III-Läsionen zu größeren Lipidansammlungen entwickelt. Unter der Schicht aus Makrophagen und Schaumzellen gelagert, treiben sie glatte Muskelzellen auseinander und ersetzen interzelluläre Matrix-Proteine. Dieser atherosklerotische Läsionstyp konnte bei jungen Erwachsenen nachgewiesen werden, entsteht aus den oben genannten Typ IIa-Läsionen und kann sich zu fortgeschrittenen, potentiell symptomatischen Plaques weiterentwickeln. [70]

In ihrer histologischen Klassifikation definiert die American Heart Association die Typ IV-Läsion als erste Form einer fortgeschrittenen Plaque, auch "Atherom" genannt. Sie ist charakterisiert durch einen gut abgrenzbaren Lipidkern ("lipid core"), der aus der extrazellulären Lipidansammlung früherer Typ II-, und Typ III-Läsionen resultiert, und auf eine zunehmende Lipidanreicherung aus dem Plasma zurückzuführen ist. An dieses Lipidepot angrenzend, welches bereits erste Kalzifizierungen enthalten kann, findet sich noch weitestgehend "normale" Intima, die sich jedoch im Verlauf fortschreitender Plaque-Progression deutlich sichtbaren histopathologischen Veränderungen unterziehen wird. [72]

Die zunehmende Verdrängung und Zerstörung der extrazellulären Matrix durch den wachsenden Lipidkern fördert innerhalb der Intima die Entstehung regenerativen Bindegewebes, das sich im Wesentlichen aus Kollagen sowie glatten Muskelzellen zusammensetzt. Das Vorhandensein des Lipidkerns in Zusammenhang mit dieser neu entstandenen fibrösen Kappe ("fibrous cap") definieren die Typ Va-Läsion, auch "Fibroatherom" genannt. Bei zusätzlichen Kalzifizierungen des Lipidkerns wird vom Typ Vb, bei Fehlen eines solchen vom Typ Vc gesprochen. In Typ V-Läsionen lassen sich auch Veränderungen in denen der Intima angrenzenden Schichten Media und Adventita finden, z.B. i.S. größerer Ansammlungen von Lymphozyten, Makrophagen und Schaumzellen, und auch die glatten Muskelzellen der Media sind häufig vermindert, oder strukturell unorganisiert vorhanden. Sowohl in der Randregion des Lipidkerns, als auch im fibrösen Gewebe lassen sich zudem Kapillaren nachweisen, die von Lymphozyten und Makrophagen umgeben werden, und die für rezidivierende Mikrohämorrhagien innerhalb der Plaque verantwortlich sein können. [72]

Durch fortschreitendes Plaque-Wachstum und damit verbundenen Lumeneinengungen, können Typ IV- und Typ V-Läsionen klinisch symptomatisch werden, was sich bei solchen Stenosierungen insbesondere in Form einer stabilen Angina pectoris äußert. Eine instabile Angina sowie akute Myokardinfarkte dagegen beruhen vielmehr auf Schädigungen und anschließenden Thrombosierungen innerhalb der Plaque, die in Folge auch das Gefäßlumen okkludieren. Finden sich solche Plaque-Komplikationen in Typ IV, oder V-Läsionen, spricht man von Typ VI, bzw. von "komplizierten"

Läsionen. Diese werden weiter in Atherome mit Rissen der Plaque-Oberfläche (Typ VIa), in Atherome mit Hämorrhagien (Typ VIb) und in Atherome mit Thrombosierungen (Typ VIc) eingeteilt und auch ein Typ VIabc mit allen dieser genannten Merkmale ist möglich. [72]

### 3.1.5 Die vulnerable Plaque

Die Angaben zum Nachweis koronarer Thromben in Patienten, die an plötzlichem Herztod (“sudden coronary death”) verstarben, variiert zwar in den Ergebnissen postmortaler, pathologischer Studien stark (zwischen 11 und 94 %) [73], jedoch kann davon ausgegangen werden, dass bis zu 80 % dieser plötzlichen Herztode entweder direkt auf koronare Thromben zurückzuführen sind, oder spätere Folgeerscheinungen solcher darstellen. [74] Deutlich signifikanter ist dagegen der Nachweis koronarer Thromben nach dem Auftreten akuter Myokardinfarkte, welcher in krankenhausbasierten Autopsie-Studien in über 80 % der Fälle gelang. [73]

Basierend auf einem Vergleich von insgesamt 22 internationalen Autopsie-Studien durch Falk et al. ist die große Mehrheit dieser koronarer Thromben auf Rupturen atherosklerotischer Plaques zurückzuführen. [75] Eine “rupturierte Plaque” wurde 2004 in einem gemeinsamen Konsens von Schaar et al. definiert als eine atherosklerotische Plaque mit einem strukturellen Defekt ihrer fibrösen Kappe, wodurch der thrombogene, nekrotische Lipidkern freigelegt wird und so in Kontakt mit Gefäßlumen und Blutkomponenten gerät. [76]

Neben der Ruptur kann auch eine oberflächliche “Erosion” Grund für die Entstehung eines Thrombus sein, doch der genaue Pathomechanismus der Thrombenentstehung auf dem Boden einer erodierten Plaque ist noch nicht gänzlich verstanden. Der Begriff “Plaque-Erosion” wird generell verwendet bei dem Auffinden einer thrombosierten Plaque, ohne Hinweis auf Ruptur. Morphologisch typisch ist die Abwesenheit der Endothelschicht an der erodierten Plaque-Seite, eine freigelegte Intima, die reich an glatten Muskelzellen und Proteoglykanen ist, sowie eine fibroatheromatöse Plaque mit intakter Media (die Media einer rupturierten Plaque ist meist strukturell verändert). [75]

Nicht alle Plaque-Typen neigen zu Rupturen oder Erosionen und prädisponieren so für die Entstehung koronarer Ereignisse. In histopathologischen Untersuchungen konnten spezifische morphologische



Plaque-Eigenschaften beobachtet werden, die als charakteristische Merkmale sogenannter "vulnerablen Plaques" gelten. Definitionsgemäß ist eine vulnerable Plaque demnach ein atherosklerotischer Läsionstyp, der anfällig ist für die Bildung arterieller Thromben, oder der mit großer Wahrscheinlichkeit eine rapide Plaque-Progression erfährt, infolge derer er zu einer "culprit lesion" (koronare Plaque, die verantwortlich ist für das Auftreten akuter Koronarsyndrome) wird. [21]

Im Jahr 2000 identifizierten Virmani et al. das "thin-cap fibroatheroma" (TCFA) als das typische histopathologische Korrelat einer vulnerablen Plaque, welches die unmittelbare Vorläufer-Läsion der Plaque-Ruptur darstellt. [77] Klinisch konnte diese Beobachtung u.a. durch die 2011 publizierte, multizentrische PROSPECT-Studie bestätigt werden, die zeigte, dass bei KHK-Patienten TCFAs in einen Follow-up von 3,4 Jahren mit dem größten Risiko für unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert waren. [78]

Bei TCFAs handelt es sich um Atherome mit dünner fibröser Kappe ( $< 65 \mu\text{m}$ ), welche von einer Vielzahl Makrophagen und nur wenigen glatten Muskelzellen durchsetzt wird, und unterhalb derer ein großer nekrotischer Lipidkern ( $> 25\%$  der gesamten Plaquesfläche) liegt. [79, 80] Charakteristische Merkmale der Plaque sind zudem kleine, punktförmige Kalzifizierungen ("spotty calcification"), positives Remodeling (reaktives Wachstum der Gefäßwand nach außen, unter Aussparung des Gefäßlumens), Neovaskularisierung sowie Einblutungen innerhalb der Plaque. [81]

Die Rupturanfälligkeit der TCFAs ist im Besonderen auf die Entstehung der dünnen fibrösen Kappe dieses Läsions-Typs zurückzuführen, die einen negativen Einfluss auf die Plaque-Stabilität besitzt. Diese "Ausdünnung" der fibrösen Kappe scheint einerseits auf einem Verlust glatter Muskelzellen (Synthese stabilisierender EZM), und zugleich auf einer zunehmenden Infiltration von Makrophagen und Schaumzellen zu beruhen, die wiederum über die Sekretion proteolytischer Enzyme (z.B. Plasminogen-Aktivatoren, Cathepsine, oder Matrix-Metalloproteasen) für den Abbau extrazellulärer Matrix-Komponenten der Kappe verantwortlich sind. [75, 81]

Auch die Größe des nekrotischen Kerns nimmt Einfluss auf die Plaque-Stabilität und erhöht das Risiko für spontane Rupturen. Aufgrund eines Mangels an stützendem Kollagen und einem zugleich hohen Gehalt an

Lipiden, übt ein größerer nekrotischer Kern auch eine größere Zugspannung auf die oberhalb liegende fibröse Kappe aus. [81] Die enthaltenen Lipide sowie Gewebethromboplastin aus zellulären Abbauprodukten sind zudem verantwortlich für die starke Thrombogenität des atheromatösen Kerns bei Kontakt mit Gerinnungsfaktoren des Blutes. [82]

## 3.2 Die Computertomographie in der KHK-Diagnostik

### 3.2.1 Technische Entwicklung der Computertomographie

Dank des englischen Elektroingenieurs Sir Godfrey Hounsfield und des amerikanischen Physikers Allan Cormack, entstanden im Jahr 1971 die ersten computertomographischen Bilder einer Patientin in Wimbledon, England, wofür beide 8 Jahre später, im Jahr 1979, mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet wurden. [83] Ein CT-Scanner dieser ersten Generation brauchte für die Aufnahme zweier benachbarter Schichten noch etwa 7 Minuten, und die räumliche Auflösung war mit 1,3 mm vergleichsweise gering [84], sodass sich eine computertomographische Diagnostik des schlagenden Herzens als praktisch unmöglich erwies. Es mussten drei Jahrzehnte vergehen, um schließlich auch dies realisierbar werden zu lassen.

Ein erster wichtiger Fortschritt für die CT-Technologie stellte die Entwicklung der 2. Scanner-Generation dar, die durch einen Austausch des anfänglich vorhandenen dünnen, nadelförmigen Röntgenstrahls, gegen einen breiteren fächerförmigen Strahl gekennzeichnet war. Somit gelang zwar die Abdeckung eines deutlich breiteren Untersuchungsbereichs, und auch die Scanzeit konnte nun auf ca. 18 Sekunden pro Schicht verringert werden, jedoch erfolgte die Untersuchung weiterhin nach dem ursprünglichen "Translations-Rotations-Prinzip". Hierbei tasten Röntgenstrahl und Detektor den Patienten mit linearen Verschiebungen ab, bis das Messsystem schließlich um einen kleinen Winkel rotiert und die Abtastung erneut beginnen kann. [84]

Moderne CT-Geräte der 3. Generation können auf die oben beschriebenen Translationsbewegungen zugunsten eines deutlich vergrößerten Fächerwinkels verzichten, sodass Strahler und Detektor nur noch um den Patienten rotieren müssen. [84]

Durch das in den frühen 1990er Jahren eingeführte Verfahren der Spial-CT, erfuhr die CT-Technologie eine weitere, erhebliche Verbesserung: während

zuvor nur die konsekutive Gewinnung einzelner, axialer Schichten möglich war, konnten nun, durch eine Dauerrotation der Gantry (Röntgeneinheit und Detektor) und gleichzeitigem, konstantem Tischvorschub, kontinuierliche Messabtastungen des Patienten erfolgen. Dieser Entwicklungsschritt war im späteren Verlauf insbesondere für die Aufnahme eines bewegten Organs, wie des Herzens, entscheidend, da so nicht mehr die Gefahr bestand, dass sich das Organ in der Zeit zwischen zwei Schichtaufnahmen aus dem Messbereich hinaus bewegte. [84] Zudem konnte somit erstmals die lückenlose Erfassung von Volumendaten erfolgen, welche die Basis für die Durchführung nicht-invasiver CT-Angiographien sowie für die Entwicklung dreidimensionaler Bildrekonstruktionsprogramme waren. [18]

Die technischen Fortschritte der Computertomographie bis Mitte / Ende der 90er Jahre waren groß, doch reichten räumliche und zeitliche Auflösung noch nicht für bewegungsartefaktfreie Untersuchungen des Herzens aus. Erst noch schnellere Rotationszeiten der Gantry sowie die Aufnahme mehrerer Schichten gleichzeitig, machten die Untersuchungszeiten kurz-, und die Bildqualität gut genug, um auch kardiale CT-Untersuchungen zu gewährleisten. Die Einführung dieser Mehrschicht-Computertomographen mit gleichzeitiger Abtastung von zunächst 4 Schichten im Jahr 1998, sowie 8 Schichten im Jahr 2000, markierte den Anfang der computertomographischen Herz-Diagnostik. Routinemäßige, klinische Anwendungen waren jedoch erst mit  $\geq 64$ -zeiligen Geräten möglich, die mit ihrer deutlich besseren räumlichen Auflösung nun auch genaue Beurteilungen der Herzkranzgefäße erlaubten, was die CT schließlich zu einer verlässlichen nicht-invasiven Untersuchungsmethode in der KHK-Diagnostik machte. [18]

Weitere, neue Innovationen folgten: ein 320-zeiliger CT-Scanner von Toshiba ermöglicht eine noch breitere Volumenabdeckung pro Gantry-Umdrehung, und das Dual-Source-CT (DSCT) von Siemens, ein aus zwei um  $90^\circ$  verstetzten Röntgenstrahlern und Detektoren bestehendes Mess-System, erreicht eine zeitliche Auflösung von nur etwa 66 ms sowie eine räumlichen Auflösung von etwa 0,3 mm. Der Vergleich dieser Auflösungen mit jenen des allerersten CT-Geräts (s.o.) verdeutlicht noch einmal den starken technischen Fortschritt der Computertomographie innerhalb der letzten Jahrzehnte.

### 3.2.2 Klinische Anwendungsempfehlungen der CCTA

Die rasante Entwicklung der CT-Technologie erfordert auch immer wieder Anpassungen aktueller Empfehlungen zu Indikation und Sinnhaftigkeit computertomographischer Untersuchungen im klinischen Alltag. Neben dem im Mittelpunkt stehenden, gesundheitlichen Wohl des Patienten, fließen hier u.a. auch finanzökonomische sowie ethische Überlegungen mit ein, aus denen im besten Fall ein praktisch anwendbarer, diagnostischer Algorithmus entsteht.

In den aktualisierten Empfehlungen der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) von 2019, wird die CCTA bereits als ein initial geeignetes diagnostisches Verfahren zur Diagnosestellung einer koronaren Herzerkrankung mit einer Evidenzklasse I berücksichtigt. Dies gilt insbesondere bei Patienten, die eine niedrige mittlere (15-50 %) Vortestwahrscheinlichkeit (abhängig von Alter, Geschlecht und Schmerzqualität) für eine KHK aufweisen. [23] Die ESC betont zudem, dass die CCTA auch in der weiterführenden Diagnostik des NSTEMI bei z.B. uneindeutigen Befunden (z.B. leicht bis mäßig erhöhtes Troponin ohne eindeutige Dynamik in der seriellen Diagnostik) in Erwägung gezogen werden soll. Die CCTA wird dabei gleichwertig zu einem nicht-invasiven Ischämietest als eine Klasse I Indikation genannt. [85]

In den aktuellen Empfehlungen sind insbesondere die Ergebnisse der randomisierten SCOT-HEART-Studie berücksichtigt worden. [86] Bei dieser Studie ergab sich eine signifikant geringere Rate der kombinierten Endpunkte "kardiovaskulärer Tod" und "nicht-tödlicher Myokardinfarkt" bei Patienten, für die eine CCTA zusätzlich zur nicht-invasiven Routine-Diagnostik (überwiegend Belastungs-EKG) durchgeführt wurde.

Bei asymptomatischen Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risikoprofil (Diabetes mellitus, positive Familienanamnese für ischämische Herzerkrankungen) kann die CCTA als Screening-Verfahren bei V.a. KHK mit einer Klasse IIb-Empfehlung in Erwägung gezogen werden. [23]

### 3.2.3 Kalzifizierung der Koronararterien

Bereits viele Jahre vor der Entwicklung der modernen CCTA, wurde die Computertomographie als ein vielversprechendes Verfahren für die Diagnostik der KHK entdeckt.

Im Jahr 1990 publizierten Arthur Agatston und Warren Janowitz erstmals das Prinzip der Koronarkalk-Quantifizierung mittels Elektronenstrahl-Computertomographie (EBCT) und einem von ihnen entwickelten Algorithmus, der seither als Kalkscore klinische Anwendung erfährt. Eine atherosklerotische Läsion wird ab einer Graustufe von 130 Hounsfield units (HU) als Kalzifizierung erkannt, welche in Abhängigkeit ihres Dichtewerts anschließend einem Gewichtungsfaktor (GF) 1-4 zugeteilt wird: 130-199 HU = 1; 200-299 HU = 2; 300-399 = 3;  $\geq 400 = 4$ . Das Produkt aus diesem Gewichtungsfaktor und der ausgemessenen Plaque-Fläche (in mm<sup>2</sup>) ergibt den Kalkscore, auch Agatston-Score genannt. [87]

Seit seiner Einführung vor fast 30 Jahren, wurde die prognostische Bedeutung des Kalkscores für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse intensiv untersucht, sodass sich dieser bereits als Teil der klinischen Risikostratifizierung in der KHK-Diagnostik etablieren konnte. Seine Bestimmung erfolgt mithilfe eines Niedrigdosis-CT-Scans ohne Kontrastmittel-Einsatz.

Zum Einen korreliert die Höhe des Agatston-Scores positiv mit der Gesamt-Plaquelast eines Menschen [88, 89], zum Anderen konnten mehrere große Studien nachweisen, dass das Ausmaß der koronaren Kalzifikation auch prognostische Relevanz besitzt: während die Abwesenheit koronaren Kalks mit einer exzellenten Prognose einhergeht, steigt das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen und Gesamtmortalität mit zunehmendem Kalkscore deutlich an. [90–94] Die deutsche Heinz Nixdorf RECALL Studie (HNR) sowie die amerikanische MESA-Studie - zwei große prospektive Kohortenstudien - führten Messungen der koronaren Kalklast mittels CT innerhalb einer Bevölkerungsstichprobe durch, um somit Ausgangswerte einer subklinischen Atherosklerose zu ermitteln und diese in einem Follow-up zu beobachten. Beide Studien zeigten, dass ein Agatston-Score  $> 400$  ein starker Prädiktor für das Auftreten von schweren kardialen und zerebrovaskulären

Komplikationen (MACCE) darstellt, und dass bereits ab einem Score von 100 die Ereignisrate signifikant ansteigt. [95–97]

Die Bedeutung des Kalzium-Scores im Rahmen longitudinaler Analysen bleibt jedoch teilweise umstritten. Einige Studienergebnisse zeigen zwar, dass eine Progression des Agatston-Scores mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden ist [98, 99], allerdings konnte auch nachgewiesen werden, dass eine hoch-dosierte lipidsenkende Statin-Therapie mit einer Progression der Kalklast assoziiert ist, ohne eine gleichzeitige Zunahme von MACCE. [100] Letzteres unterstützt die Hypothese, dass nicht die kalzifizierte Plaque per se, sondern vielmehr bestimmte Kalzifizierungsmuster mit einer ungünstigen Prognose verbunden sind. Mikrokalzifizierungen, im CT ggf. als “spotty calcifications” erkennbar, scheinen eher mit akuten Plaque-Rupturen einherzugehen [101], während eine erhöhte Kalk-Dichte vielmehr für eine stabile, möglicherweise abgeheilte Plaque spricht. [102, 103]

Nakahara et al. schlussfolgern, dass der Kalzium-Score ungeeignet für die Identifikation von Hoch-Risiko-Plaques ist, dass er jedoch ein Gesamtrisiko für ACS innerhalb einer Bevölkerung repräsentiert. [104]

### 3.2.4 Die CCTA

Über die Koronarkalk-Bestimmung hinaus, bietet die CT die zusätzliche Möglichkeit einer Kontrastmittel-gestützten CT-Angiographie der Koronararterien (CCTA), was genauere Beurteilungen der Gefäßwände und somit die zusätzliche Identifikation nicht-kalzifizierter und gemischter Plaques erlaubt. Immerhin lassen sich abhängig von den Selektionskriterien bei etwa 6-18 % aller Patienten mit einem Agatston-Score =0 nicht-kalzifizierte Plaque nachweisen, in ca. 2-7 % sogar obstruktive Stenosen. [105–109]

Als ein diagnostisches Verfahren, welches mithilfe von ionisierender Strahlung arbeitet, ist die CT jedoch auch mit einem möglicherweise erhöhten Malignom-Risiko i.S. später auftretender Langzeitfolgen verbunden und erfordert somit stets eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung. [110]

Einer aktuellen Studie zufolge sank die CCTA-assoziierte Strahlendosis in Deutschland zwischen 2009 und 2014 allerdings deutlich (Median von 5,6 mSv auf 2,5 mSv). Die Autoren vermuten, dies könne möglicherweise auf eine Kombination verschiedener Einflussfaktoren zurückzuführen sein. Hierunter

fallen demnach eine Veränderung der Scanprotokolle (z.B. vermehrt prospektives, statt retrospektives EKG-Triggering), eine verbesserte Patientenvorbereitung (z.B. Herzfrequenzkontrolle) sowie neue Entwicklungen in der CT-Technologie. [111]

Die diagnostische Genauigkeit der CCTA für die Detektion koronarer Plaques und Stenosen wurde bereits in Studien mit ICA und IVUS verglichen, in denen sich für die CCTA eine Sensitivität von > 90 % und ein negativ-prädiktiver Wert von bis zu 100 % zeigen. Die Spezifität liegt bei Werten zwischen 64-92 % etwas niedriger. [112–114] Bei Patienten mit hoher Vortestwahrscheinlichkeit, oder starken Koronarkalzifizierungen, ist insbesondere mit Überschätzungen des Atherosklerose-Ausmaßes sowie des Stenosegrads einzelner Läsionen zu rechnen, was vermehrt falsch-positive Werte zur Folge haben kann. [115] Diese direkten Vergleiche mit etablierten diagnostischen Verfahren verdeutlichen, dass die CCTA eine nicht-invasive Abklärung einer potentiell bestehenden KHK mit guter diagnostischer Aussagekraft gewährleisten kann. Wie die SCOT-HEART-Studie zeigte, bietet die CCTA die Möglichkeit der (Re-)Klassifizierung pectanginöser Beschwerden bei Patienten mit V.a. KHK und hilft so bei der Initiierung zielgerichteter Therapie-Regimes, die in einem Zeitraum von 7 Jahren mit einem um 38% niedrigerem Auftreten akuter Myokardinfarkte verbunden waren. [86] In der PROMISE-Studie von Douglas et al. zeigte sich zudem, dass die CCTA die Anzahl invasiver Koronarangiographien mit Befunden einer nicht-obstruktiven KHK in der klinischen Anwendung senken kann, nicht notwendige invasive Eingriffe demnach reduziert werden können. [116]

Neben der klinischen Effektivität ist auch der prognostische Nutzen der CCTA von wissenschaftlichem Interesse.

Durch die Erfassung verschiedener Stenosegrade (< 50 %, 50-69 %, ≥ 70 %), der Anzahl betroffener Koronargefäße (1-, 2-, 3-Gefäß-KHK) sowie spezifischer Plaque-Lokalisationen (LAD, CX, RCA; proximal vs. distal) mithilfe der CCTA, wurden inkrementelle prognostische Werte für das Auftreten unerwünschter kardialer Ereignisse sowie Gesamtmortalität identifiziert. [117–119]

Weitere prognostische Studien zeigten allerdings, dass zumindest in der Bildgebung ca. 12 Monate vor dem Ereignis nicht hochgradig stenosierend

wirkende Läsionen, sondern nicht-obstruktive koronare Plaques mit dem Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen einhergehen [17, 120], sodass vielmehr individuelle, ungünstige Plaque-Charakteristika für eine ungünstige Prognose verantwortlich sein mussten. Diese Läsionen wachsen über die Zeit an, zeigen zunehmende Merkmale der Instabilität und verursachen letztlich die klinischen Ereignisse. [121]

Nachdem histopathologischen Studien bereits die Identifikation MACCE-assoziiierter Hoch-Risiko-Plaques gelang, suchte man schließlich auch mithilfe der CCTA nach bildmorphologischen Kriterien für die Differenzierung stabiler und instabiler (vulnerabler) Plaques. Tatsächlich zeigten Motoyama et al. 2007, dass die Präsenz positiven Remodelings, verminderter Dichtewerte (< 30 HU) sowie punktförmiger Kalzifizierungen innerhalb einer CCTA-analysierten Plaque, diese begünstigt zu einer "culprit lesion" (s.o.) werden lässt. [122] Auch das sogenannte "Napkin Ring Sign", als das Vorhandensein eines Bereichs niedriger Dichte (Lumen-nah und im Zentrum der Plaque), welcher umgeben ist von einem Bereich stärkerer Strahlungsabschwächung, wird als ein typisches Zeichen fortgeschrittener Läsionen gedeutet. [123, 124]

Die CT gewinnt zunehmend an Bedeutung für die Diagnostik der KHK und die Idee der Plaque Quantifizierung- und Charakterisierung könnte bei der Erstellung individueller Risikoprofile eine entscheidende Rolle spielen.

Solche Ansätze lassen sich bereits in Studien finden, die neuere semiautomatische Quantifizierungssoftwares anwenden, um Parameter wie Plaque-Volumina (Gesamt-Plaquelast, NCP, CP), Remodeling-Indizes oder SIS zu bestimmen und diese auf ihre diagnostische Genauigkeit und prognostische Bedeutung untersuchen. [125–129]



## 4. Methoden

### 4.1 Studientyp

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse mit klinischem Follow-up.

### 4.2 Patientenkollektiv

#### 4.2.1 Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden alle volljährigen Patienten, die im Cardioangiologischen Centrum Bethanien (CCB) in Frankfurt am Main im Zeitraum von November 2014 bis Mai 2015 eine native CT zur Bestimmung des Kalkscores sowie eine anschließende kontrastmittelgestützte CCTA erhielten.

#### 4.2.2 Ausschlusskriterien

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit vorausgegangener Stentimplantation und / oder koronarer Bypass-Operation sowie Patienten mit einem Kalkscore  $\geq 800$  zur Vermeidung störender Bildartefakte durch Metall oder durch starke Kalzifizierungen.

Weiterhin ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen eine ungenügende Bildqualität der erhobenen CT-Bilddatensätze bestand, sodass keine adäquate Analyse der Koronararterien möglich war.

### 4.3 Datenerhebung

#### 4.3.1 Erhebung der Patientendaten

Alle Patienten erhielten vor Untersuchungsbeginn einen klinischen Fragebogen zur Erfassung folgender Patienten-bezogener Daten:

1. Geschlecht (Name)
2. Alter (Geburtsdatum)
3. Größe
4. Gewicht
5. Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Die meisten Patienten erhielten vor Durchführung der CT-Untersuchung eine transthorakale Echokardiographie, sodass hier zusätzlich die Dokumentation der systolischen linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) möglich war.

### 4.3.2 Erhebung der kardiovaskulären Risikofaktoren

Mit dem oben genannten klinischen Fragebogen erfolgte die Abfrage der kardiovaskulären Risikofaktoren. Bei Unkenntnis der Patienten zu einzelnen Risikofaktoren oder bei nicht eindeutigen Angaben, wurden zusätzlich (wenn vorliegend) laborchemische Untersuchungen sowie die Medikamentenanamnese hinzugezogen.

Folgende Risikofaktoren wurden erhoben:

1. Arterielle Hypertonie
  - Eine arterielle Hypertonie lag vor bei einem über 24h gemittelten Blutdruck von  $> 130/80$  mmHg und / oder
  - bei vorbestehender antihypertensiver Medikation.
2. Hypercholesterinämie
  - Bei unklaren / fehlenden Angaben, lag eine Hypercholesterinämie vor bei...
    - a) ... vorbestehender lipidsenkender Medikation.
    - b) ... laborchemisch gemessenen Gesamt-Cholesterin-Werten  $\geq 200$  mg/dl.
3. Rauchen
  - Der Risikofaktor „Rauchen“ umfasste alle gegenwärtig aktiven Raucher
  - Ex-Raucher wurden als „Nicht-Raucher“ erfasst, wenn eine Nikotinabstinenz von mind. 1 Jahr bestand.
4. Familienanamnese
  - Eine positive Familienanamnese lag vor bei Patienten mit Familienangehörigen 1. Grades, die entweder  $\leq 55$ . Lebensjahr (Männer), oder  $\leq 65$ . Lebensjahr (Frauen) ein ischämisch-bedingtes kardiovaskuläres Ereignis erlitten.
5. Diabetes mellitus
  - Bei unklaren / fehlenden Angaben, lag eine Diabetes mellitus vor bei...
    - a) ... vorbestehender Blutzucker-senkender Medikation.
    - b) ... laborchemisch gemessenen Blutzucker-Konzentrationen  $\geq 200$  mg/dl.
6. BMI

- Der BMI wurde durch die Angaben von Größe und Gewicht über folgende Formel berechnet:  $\text{Gewicht (in kg)} / (\text{Größe (in m)})^2$ .

#### 4.3.3 Erhebung der CT-Bilddatensätze

Alle CT-Bilddaten wurden unter Verwendung eines 3. Generations-DSCTs (SOMATOM Force, Siemens Healthineers, Forchheim, Germany) erzeugt, welches über eine Rotationsgeschwindigkeit von 250 ms sowie eine Kollimation von 2 x 192 x 0,6 mm verfügt.

Vor Untersuchungsbeginn wurden alle Patienten für eine koronare Vasodilatation mit Nitroglycerin 0,8 mg s.l. prämediziert.

Bei Patienten mit Herzfrequenzen über 60-65 /min und ohne Kontraindikation, wurden vor der Untersuchung (in Abwesenheit von Kontraindikationen) Betablocker (Atenolol p.o. oder Metoprolol i.v.) verabreicht.

Jeder Patient erhielt zunächst einen nativen CT-Scan mit 120 kV zur Bestimmung des Agatston-Scores. Die Schichtdicke hierfür betrug 3,0 mm. Für die CCTA erfolgte nach Applikation von 10 ml jodhaltigem Kontrastmittel (Imeron 350, Bracco Imaging, Konstanz, Germany) und 50 ml 0,9 %iger Kochsalzlösung die Bestimmung der Kontrastmittel-Transitzeit anhand des Test-Bolus-Verfahrens bis zur Aorta ascendens. Weitere 40-50 ml Kontrastmittel sowie 50 ml 0,9 %iger Kochsalzlösung wurden für die Angiographie mit einer Flussrate von 5 ml/sek in eine antecubitale Vene injiziert. Die Untersuchung erfolgte entweder prospektiv EKG-getriggert mit High-pitch-Akquisition (Turbo-flash), oder im sequentiellen Modus, in einer kranio-kaudalen Scan-Richtung mit 70-120 kV. Bei einigen Patienten erfolgte eine retrospektiv EKG-gesteuerte Akquisition (Spiral-Scan).

Die anschließende Bildrekonstruktion erfolgte mithilfe des iterativen Rekonstruktionsverfahrens ADMIRE 3 (ADMIRE, Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland) mit 0,5 mm Schichtdicke, einem Inkrement von 0,3 mm sowie einem mittel-weichen Filterkern (Bv36).

Die rekonstruierten Bilddatensätze, bestehend aus transversalen Schichten und multiplanaren Reformatierungen, wurden von zwei erfahrenen Untersuchern mit der kommerziell verfügbaren Software "Syngo Via VA30A" (Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland) analysiert. Hierbei erfolgte auch die semiautomatische Bestimmung des Kalk-Scores.

#### 4.3.4 Technische Daten

Für jede Untersuchung wurden die CT-bezogenen technischen Daten dokumentiert. Hierzu gehören die Dokumentation des jeweiligen CT-Akquisitionsprotokolls, der Aufnahmespannung (angegeben in kV) sowie der Untersuchungs-bedingten Strahlenbelastung durch Angabe des Dosis-Längen-Produktes (DLP).

#### 4.3.5 Erhebung der semiquantitativen Messdaten

Die gespeicherten CT-Bilddatensätze wurden mit einer externen Festplatte auf einen Computer übertragen, auf dem zuvor die Prototyp-Software syngo.via Frontier – Coronary Plaque Analysis (Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland) in der Version 2.0.0 installiert wurde.

Bei der Software handelt es sich um eine semiautomatische Software zur Quantifizierung sowie Qualifizierung koronarer Plaquelast. Die Datensätze wurden zunächst erneut visuell auf Koronarplaque untersucht und bei Vorhandensein solcher weiter mit der Software analysiert.

In der multiplanaren Reformation (MPR) wurden proximal sowie nach distal einer zu analysierenden Plaque manuelle Abschnittsgrenzen gesetzt, innerhalb derer der Gefäßabschnitt durch die Software automatisch analysiert wurde. Weiterhin mussten in den cross section views manuell die Gefäßgrenzen definiert werden. Anhand vordefinierter HU-Grenzen bestimmt die Software die Volumina (in mm<sup>3</sup>) von Lumen, Gesamt-Plaque, kalzifizierter Plaque sowie lipidreicher- und fibrotischer Plaque (die beiden letzteren wurden in dieser Arbeit als nicht-kalzifizierte Plaque zusammengefasst). Die HU-Grenzen wurden teilweise manuell angepasst, um den Plaque-Befunden der individuellen CT-Bilddaten gerecht zu werden.

Die analysierten Plaques wurden dem entsprechenden Koronargefäß und dem Koronarsegment, in denen sie sich befanden, zugeordnet. Aus praktischen Gründen wurde hier das 15-Segment Modell der American Heart Association verwendet. [130]

Die Software berechnete für jede analysierte Plaque automatisch einen Remodeling Index. Dieser ist der Quotient aus dem Durchmesser innerhalb der Plaque und dem des vorgeschalteten Referenzsegments. Aufgrund der

ausgeprägten Fehleranfälligkeit (z.B. durch Überschätzung des Gefäßdurchmessers bei Kalk-bedingten Überstrahlungsartefakten, oder bei Referenzsegmenten vor Gefäßabgängen) besaß der Index jedoch eine unzureichende Aussagekraft und wurde nicht in die abschließende Auswertung aufgenommen.

#### 4.4 Follow-up-Befragung und Revaskularisation ≤ 90 Tagen

Bei jedem Patienten erfolgte – sofern möglich – eine schriftliche und / oder telefonische Follow-up Befragung ≥ 1 Jahr nach erfolgter CT-angiographischer Untersuchung. Einige der Patienten wurden auch im Rahmen von Kontrolluntersuchungen in der Praxis gesehen und befragt. Erfragt wurden MACCE i.S. eines Herzinfarktes, erforderlicher Koronarinterventionen / Operationen, kardiovaskulärer Todesfälle, Gefäßeingriffe sowie Schlaganfälle. Alle Revaskularisationen ≤ 90 Tagen wurden als elektive Eingriffe auf Basis der CT-Ergebnisse gewertet und daher gesondert ausgewertet.

#### 4.5 Statistische Auswertung

Alle statistischen Auswertungen erfolgten unter Verwendung von Microsoft Windows Excel und der Statistik-Software SAS.

Die deskriptive Statistik erfolgte für kategoriale Merkmale als Angaben in Anzahl und prozentualer Anteil. In Abhängigkeit der Verteilungseigenschaften wurden stetige Merkmale als Mediane mit Interquartilabständen oder Mittelwerte mit Standardabweichungen angegeben.

Zur besseren Darstellung des Zusammenhangs zwischen Plaquelast (Gesamt, kalzifiziert, nicht-kalzifiziert) und den kardiovaskulären Risikofaktoren, erfolgte aufgrund der Schiefe der Verteilung der Plaquelast zunächst eine logarithmische Transformation der Zielgröße Plaquelast. Anschließend wurden lineare Regressionanalysen mit  $\ln(\text{Plaquelast}+1)$  als abhängige Variable und die verschiedenen Risikofaktoren als unabhängige Variablen durchgeführt. In der Rücktransformation der Modelle stellt  $e^\beta$  dabei die relative Erhöhung des geometrischen Mittels GM ( $\frac{GM1-GM0}{GM0}$ ) dar, wobei  $\beta$  den jeweiligen Regressionskoeffizienten abbildet. Für die stetigen Merkmale Alter und BMI wurden Inkremente von 10 Lebensjahren, bzw. 5 Einheiten, gewählt. In den Regressionanalysen erfolgte zunächst die Erstellung eines Rohmodells (keinerlei Adjustierung) und anschließend die eines adjustierten

Modells, welches für Confounder (d.h. Störfaktoren) adjustiert. Hierfür wurden zuvor kausale Diagramme [131] der abhängigen und unabhängigen Variablen mithilfe der Internet-basierten Software [<http://dagitty.net/>] erstellt. Mit Hilfe der kausalen Diagramme wurden dann die minimal suffizienten Adjustierungsmengen von Adjustierungsvariablen ermittelt und hierfür in den Regressionsmodellen entsprechend adjustiert.

Um die Präzision der Schätzungen zu beurteilen, wurden die Standardfehler sowie die 95%-Konfidenzintervalle angegeben. Die Konfidenzintervalle berechneten sich als  $e^{b1 \pm (1,96 * \text{Standardfehler})}$ .

Die Stärke des Zusammenhangs zwischen einer Zunahme der Plaquelast (gesamt, kalzifiziert, nicht-kalzifiziert) und der Wahrscheinlichkeit für eine Revaskularisation innerhalb von 90 Tagen nach CCTA wurde mithilfe von log-binomialen Regressionsanalysen untersucht, die Plaquelast wurde hierfür in Tertile eingeteilt.

Im Falle einer fehlenden Konvergenz wurde ein modifizierte Poisson-Ansatz gewählt. [132, 133]

Für die kalzifizierte- und nicht-kalzifizierte Plaquelast wurden auch hier adjustierte Modelle erstellt, für die gegenseitig adjustiert wurde.

Patienten mit fehlenden Werten (z.B. Größe, Körpergewicht, Vorerkrankungen) wurden von der Datenanalyse ausgeschlossen.

Die Nachbeobachtung der Patienten und anonymisierte wissenschaftliche Auswertung der klinisch erhobenen Daten wurde von der Ethik-Kommission der Landesärztekammer Hessen genehmigt.

## 4.6 Fragestellungen

Die Studie setzt sich vordringlich mit folgenden 3 Fragestellungen auseinander:

- I. Wie ist die empirische Verteilung der Plaque-Zusammensetzung anhand der durch neue Software semiautomatisch erhobenen Plaque-Parameter in der CCTA?
- II. Wie stark sind kardiovaskuläre Risikofaktoren mit den in der CCTA gemessenen Plaque-Charakteristiken assoziiert?
- III. Wie hängt die Revaskularisation innerhalb der ersten 90 Tage in der klinischen Versorgung von den Plaque-Charakteristiken anhand der CCTA ab?

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Patientenkollektiv

Initial wurden 500 Patienten in die retrospektive Studie eingeschlossen, wobei insgesamt 35 Patienten aufgrund einer mangelnden Bildqualität oder einem Agatston-Score  $\geq 800$  nicht auswertbar waren und somit von der weiteren Analyse ausgeschlossen werden mussten. Somit blieben insgesamt 465 zu analysierende Patienten übrig, von denen 327 Patienten atherosklerotische Wandveränderungen (Plaquevolumen  $> 0 \text{ mm}^3$ ) aufwiesen.

Von den 465 Patienten waren 267 (57,4 %) Männer und das durchschnittliche Patientenalter betrug  $64 \pm 10$  Jahre. Bei dem überwiegenden Anteil der Patienten lag bei einer mittleren linksventrikulären Ejektionsfraktion von  $64,5 \% \pm 7,5 \%$ -Punkte keine Herzinsuffizienz (HFrEF) vor.

Bei den kardiovaskulären Risikofaktoren bestand am häufigsten eine arterielle Hypertonie mit 61,3 %, gefolgt von dem Vorhandensein einer Hypercholesterinämie mit 58,1 % der Patienten.

Knapp 22 % der Befragten gaben einen regelmäßigen Nikotinkonsum an und ca. 35,1 % besaßen eine positive Familienanamnese für ischämische Herzerkrankungen.

Bei nur ca. 8 % lag ein Diabetes mellitus vor.

Tabelle 1: Patientencharakteristika

Parameter	Patienten (n = 465)
Alter (Jahre)	$64,1 \pm 10$
Männlich n (%)	267 (57,4%)
Body-Mass-Index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$26,1 \pm 4,3$
LVEF (%)	$64,5 \pm 7,5$
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>	
Arterielle Hypertonie n (%)	285 (61,3%)
Diabetes mellitus n (%)	37 (8,0%)
Hyperlipoproteinämie n (%)	250 (58,1%)
Raucher n (%)	102 (21,9%)
Positive Familienanamnese n (%)	163 (35,1%)

Quelle: Eigene Darstellung, eigene Daten

### 5.2 Technische Parameter der CCTA

Die 465 durchgeführten CCTAs wurden in überwiegender Mehrheit (73,1 %) mit dem Flash-Akquisitionsmodus durchgeführt. Der sequentielle Modus wurde bei knapp 22 % der Untersuchungen angewendet und die Durchführung



beider Verfahren war in etwa 4 % der Fälle erforderlich. Das retrospektiv-EKG-getriggerte Spiralverfahren machte insgesamt nur 1,3 % aller Akquisitionsprotokolle aus.

Die erzeugte Röhrenspannung der CT-Untersuchungen lag zwischen 70 und 120 kV, die mittlere Röhrenspannung lag bei  $85 \pm 12,1$  kV. Der Median des DLP betrug 97 (72, 144) mGy\*cm.

Tabelle 2: CCTA Parameter

Parameter	Patienten (n = 465)
kV	84,97 $\pm$ 12,1
<b>Akquisitionsprotokoll CTA</b>	
Flash n (%)	340 (73,1%)
Adaptiert n (%)	101 (21,7%)
Beides n (%)	18 (3,9%)
Spirale n (%)	6 (1,3%)
Dosislängenprodukt	97 (72;144)

Quelle: Eigene Darstellung, eigene Daten

## 5.3 Ergebnisse der Fragestellung I

### 5.3.1 Verteilung der Plaquevolumina

Fragestellung I setzt sich mit der empirischen Verteilung der semiautomatisch erhobenen Plaque-Parametern auseinander.

Mithilfe der Software wurden retrospektiv die Gesamt-Plaquevolumina innerhalb aller 3 Koronararterien eines einzelnen Patienten bestimmt, welche sich zusammensetzen aus der kalzifizierten Plaquelast (Plaque\_Gesamt\_CP), der nicht-kalzifizierten Plaquelast (Plaque\_Gesamt\_NCP) sowie der hieraus berechneten totalen Plaquelast (Plaque\_Gesamt = Plaque\_Gesamt\_CP + Plaque\_Gesamt\_NCP). Der bereits zum Zeitpunkt der Untersuchung bestimmte Agatston-Score konnte den entsprechenden Untersuchungsprotokollen entnommen werden.

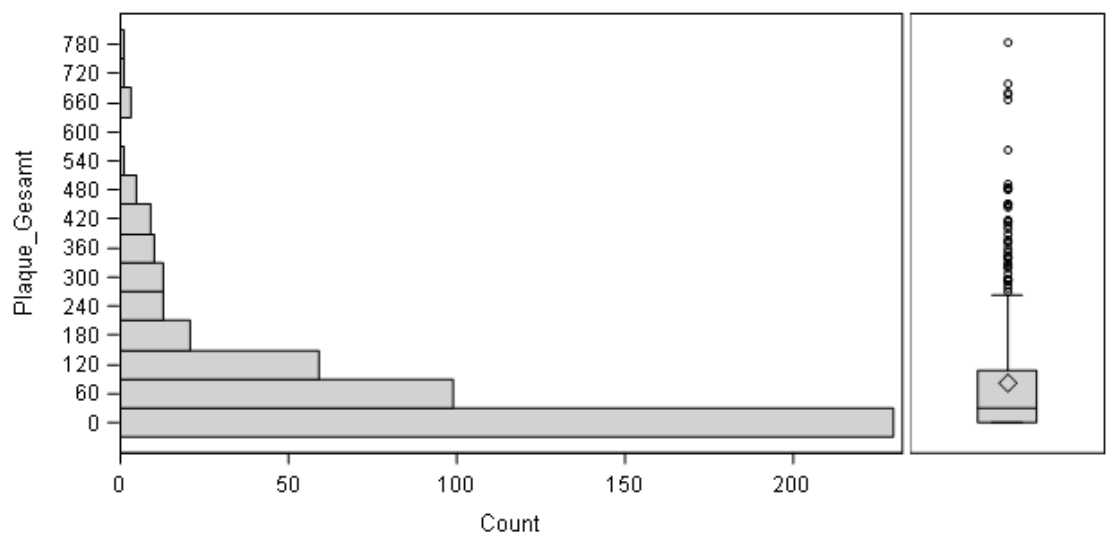
Für alle Patienten wurde insgesamt ein totales Plaquevolumen von 37895,2 mm<sup>3</sup> berechnet. Hiervon war ein Plaquevolumen von 9723,2 mm<sup>3</sup> kalzifiziert. Der Anteil des kalzifizierten Plaquevolumens am totalen Plaquevolumen betrug somit ca. 26 %.

Die jeweiligen Mediane der totalen-, der kalzifizierten- und der nicht-kalzifizierten Plaquelast lagen bei 31,3 (0,0; 108,0) mm<sup>3</sup>, 5,1 (0,0; 26,3) mm<sup>3</sup> und 20,6 (0,0; 73,9) mm<sup>3</sup>. Der Median des Kalkscores betrug 18 (0; 102).

Bei 20 von 465 Patienten (4,3 %) erfolgte der Nachweis von nicht-kalzifizierter Plaquelast ohne Vorhandensein von Kalzifizierungen (Plaque\_Gesamt\_CP = 0 mm<sup>3</sup> / Agatston-Score = 0).

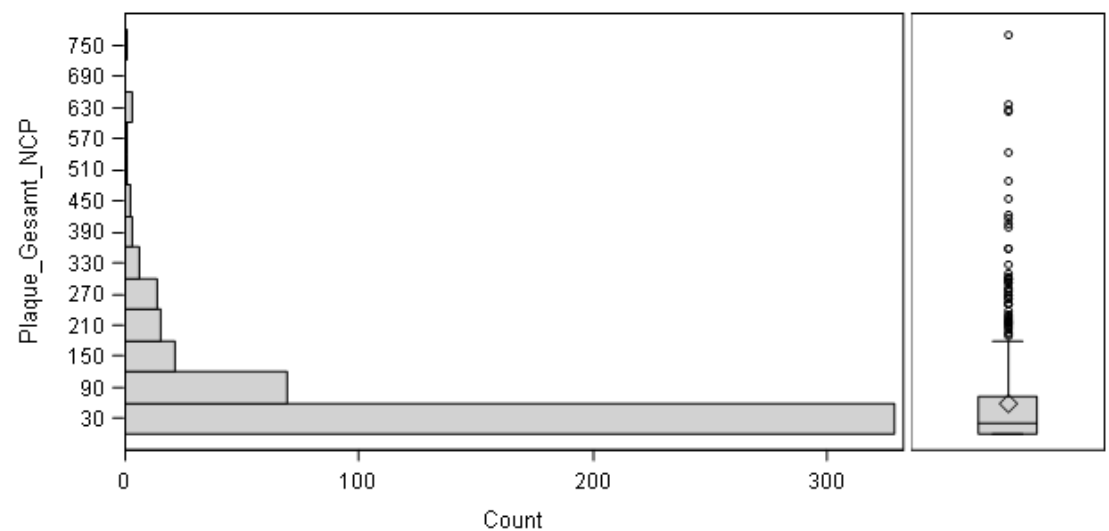
Die folgenden Graphiken 1-4 zeigen die unterschiedlichen Verteilungen der Plaquelast und des Agatston-Scores. Es fällt eine deutliche Rechtsschiefe auf, welche auf die große Anzahl an Patienten ohne relevante Koronarsklerose zurückzuführen ist. Hierbei handelt es sich um insgesamt 138 Patienten (29,7 %) die eine Plaquelast = 0 mm<sup>3</sup> aufwiesen.

Graphik 1: Verteilung der Variable "Plaque\_Gesamt" in mm<sup>3</sup>



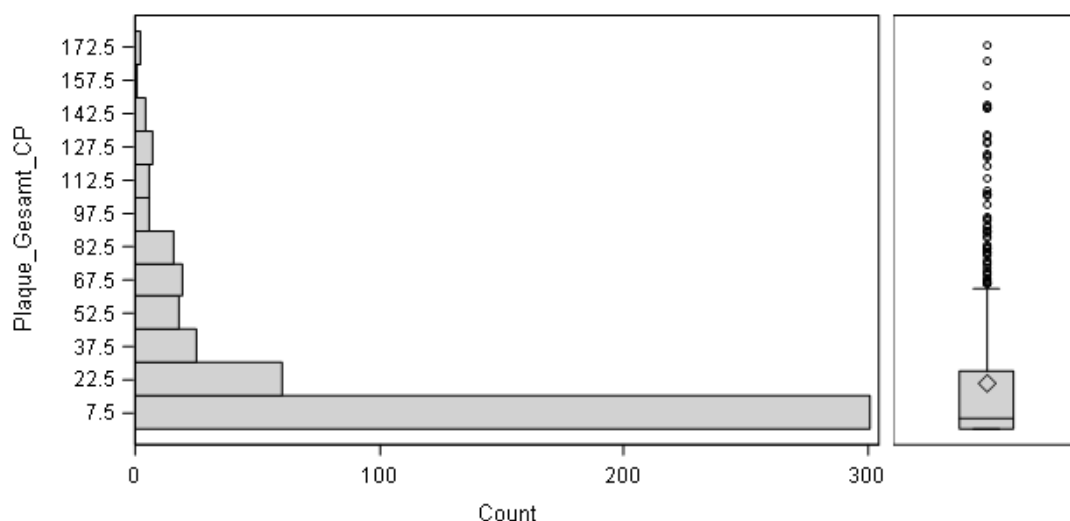
Quelle: Eigene Darstellung, eigene Daten

Graphik 2: Verteilung der Variable "Plaque\_Gesamt\_NCP" in mm<sup>3</sup>



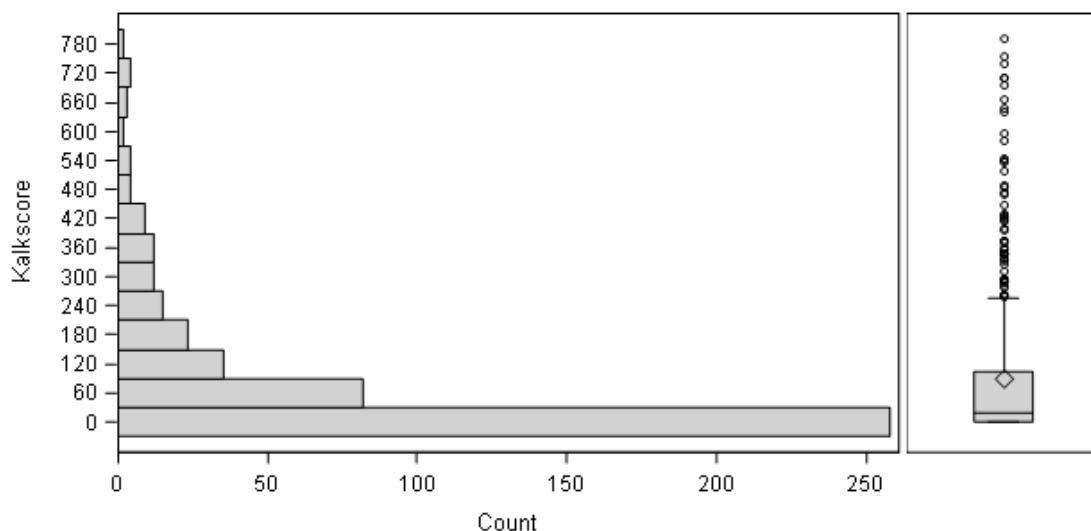
Quelle: Eigene Darstellung, eigene Daten

Graphik 3: Verteilung der Variable "Plaque\_Gesamt\_CP" in mm<sup>3</sup>



Quelle: Eigene Darstellung, eigene Daten

Graphik 4: Verteilung der Variable "Agatston-Score"



Quelle: Eigene Darstellung, eigene Daten

### 5.3.2 Plaque-Verteilung der Koronarsegmente und SIS

Die analysierten atherosklerotischen Läsionen wurden dem jeweiligen Koronarsegment zugeordnet, in dem sie sich befanden. Bei einem Blick auf die relativen Häufigkeiten der befallenen Segmente zeigt sich, dass die Segmente 6 und 7 - also proximale Segmente der LAD - mit 49,5 % und 38,3 % am häufigsten betroffen waren, während die distal liegenden Segmente 4 und 15 aus RCA und RCX mit 3,0 % und 1,9 % am seltensten einen Plaque-Befall aufwiesen. Tabelle 3 fasst die relativen Häufigkeiten der einzelnen Segmente zusammen.

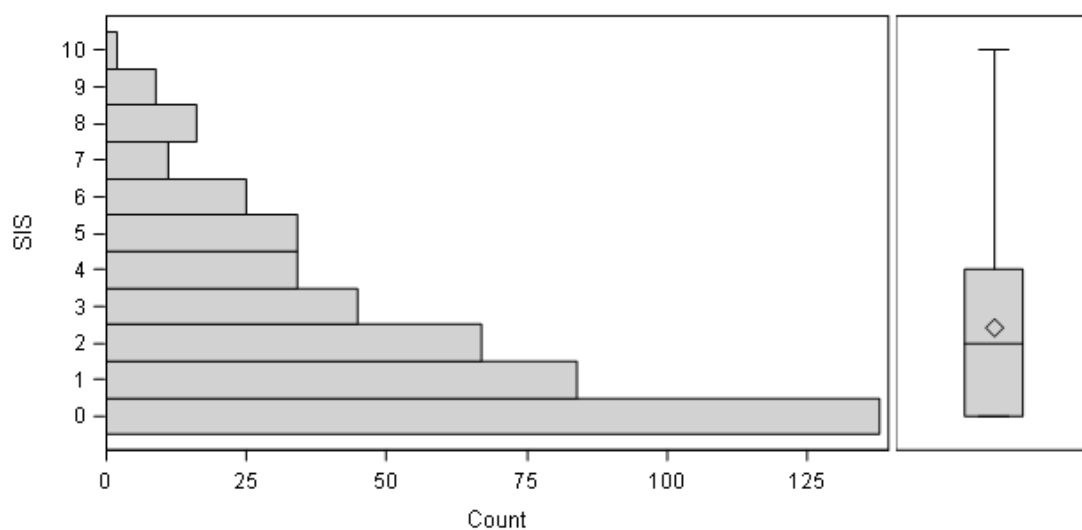
Tabelle 3: Relative Häufigkeiten des Plaquebefalls der einzelnen Koronarsegmente (N = 465)

Segment	Anzahl Patienten	In Prozent (%)
1	104	22,4
2	106	22,8
3	45	9,7
4	14	3
5	90	19,4
6	230	49,5
7	178	38,3
8	65	14
9	59	12,7
10	22	4,7
11	86	18,5
12	30	6,5
13	56	12
14	21	4,5
15	9	1,9

Quelle: Eigene Darstellung, eigene Daten

Die Analyse der Segment-Involvement-Scores zeigt, dass in über 50 % aller Fälle mehr als 2 Segmente betroffen waren. Der Mittelwert betrug  $2,4 \pm 2,5$  betroffene Segmente, der Median lag bei 2,0 (0; 4) Segmenten. Die maximale Anzahl an gleichzeitig betroffenen Segmenten betrug 10. In Graphik 5 wird die Verteilung des SIS veranschaulicht.

Graphik 5: Verteilung der Variable "SIS"



Quelle: Eigene Darstellung, eigene Daten

Zur besseren Vergleichbarkeit der Plaquelast-Verteilung auf die verschiedenen Segmente wurde neben der Analyse aller Patienten (N = 465)

auch eine separate Analyse der Patienten mit einem Plaque-Volumen  $> 0 \text{ mm}^3$  (N = 327) durchgeführt (Tabellen 4 und 5). Aus Tabelle 5 wird ersichtlich, dass nur in 6 von 15 Segmenten die 75. Perzentile  $> 0 \text{ mm}^3$  liegt. Hierbei handelt es sich um die Segmente 1, 2, 5-7 und 11. Die insgesamt größte Plaquelast ist in den Segmenten 6 und 7 zu finden: Das 75%-Perzentil von Segment 6 beträgt  $26,7 \text{ mm}^3$  (N = 465) /  $43,2 \text{ mm}^3$  (N = 327), für Segment 7 beträgt es  $17,4 \text{ mm}^3$  (N = 465) /  $28,9 \text{ mm}^3$  (N = 327).

Tabelle 4: Wahrscheinlichkeitsverteilung der Variable "Plaque\_Gesamt" nach Koronarsegment in  $\text{mm}^3$  (N = 465)

Segment	Median	75%-Perzentil	90%-Perzentil
1	0	0	33,5
2	0	0	29,8
3	0	0	0
4	0	0	0
5	0	0	15,2
6	0	26,7	61,7
7	0	17,4	53,6
8	0	0	9,2
9	0	0	4,8
10	0	0	0
11	0	0	12,4
12	0	0	0
13	0	0	6,3
14	0	0	0
15	0	0	0

Quelle: Eigene Darstellung, eigene Daten

Tabelle 5: Wahrscheinlichkeitsverteilung der Variable "Plaques\_Gesamt" in mm<sup>3</sup> nach Koronarsegment (N = 327)

Segment	Median	75%-Perzentil	90%-Perzentil
1	0	8,7	43,9
2	0	8,4	44,4
3	0	0	10
4	0	0	0
5	0	4,9	28
6	11,7	43,2	73,8
7	4,6	28,9	63,2
8	0	0	14,5
9	0	0	10,2
10	0	0	0
11	0	3,4	19,3
12	0	0	0
13	0	0	14,3
14	0	0	0
15	0	0	0

Quelle: Eigene Darstellung, eigene Daten

## 5.4 Ergebnisse der Fragestellung II

### 5.4.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Plaquelast

In der Analyse der Assoziation zwischen den erhobenen kardiovaskulären Risikofaktoren und dem koronaren Plaquesvolumen zeigte sich für fast alle Risikofaktoren eine positive Korrelation mit der Plaquelast (sowohl mit der Gesamt-Plaquelast, als auch mit den Untergruppen "nicht-kalzifizierte"- und "kalzifizierte" Plaquelast). Die stärkste Korrelation der Gesamt-Plaquelast war für die Risikofaktoren "Hyperlipoproteinämie" mit einer relativen Zunahme des geometrischen Mittels um den Faktor 3,1 (95%-KI 2,1-4,5), "männliches Geschlecht" mit einer relative Zunahme um den Faktor 2,5 (95%-KI 1,7-3,6) sowie "Alter" mit einer relative Zunahme um den Faktor 1,8 (95%-KI 1,1-2,2) für ein Inkrement von 10 Jahren und einer relativen Zunahme des geometrischen Mittels um den Faktor 3,2 (95%-KI 2,0-5,2) in der Altersgruppe  $\geq 70$  Jahre zu beobachten. Einzig für den Risikofaktor "positive Familienanamnese" zeigte sich ein inverser Zusammenhang (Punktschätzer 0,7; 95%-KI 0,5-1,1).

In der Subgruppe der kalzifizierten Plaquelast lässt sich ebenfalls ein inverser Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein eines Diabetes mellitus und der Plaquelast dokumentieren (Punktschätzer 0,8; 95%-KI 0,5-1,4).

Die Tabellen 6-8 geben einen Überblick über die Assoziation zwischen den erhobenen kardiovaskulären Risikofaktoren und der Plaquelast, wobei die adjustierten Modelle zum Vergleich der Punktschätzer herangezogen werden sollten.

Tabelle 6: Korrelation Gesamt-Plaquelast und Risikofaktoren

	Anzahl Patienten	Geometrisches Mittel	Standardfehler	Roh-Modell		Adjustiertes Modell <sup>1)</sup>	
				Punktschätzer	95%KI	Punktschätzer	95%KI
Geschlecht							
Weiblich	198	10.5	1.5	Ref.			
Männlich	267	25.7	3.4	2.5	1.7 – 3.6		
Dyslipidämie							
Nein	193	8.7	1.3	Ref.		Ref.	
Ja	270	29.0	3.6	3.3	2.3 – 4.9	3.1	2.1 – 4.5
Fehlend	2						
Arterielle Hypertonie							
Nein	178	11.0	1.9	Ref.		Ref.	
Ja	285	23.6	2.8	2.1	1.4 – 3.2	1.5	1.0 – 2.2
Fehlend	2						
Rauchen							
Nein	356	17.2	2.0	Ref.		Ref.	
Ja	102	19.8	4.3	1.2	0.7 – 1.9	1.7	1.1 – 2.6
Fehlend	7						

Quelle: Eigene Darstellung, eigene Daten



Fortsetzung Tabelle 6

	Anzahl Patienten	Geometrisches Mittel	Standardfehler	Roh-Modell		Adjustiertes Modell <sup>1)</sup>	
				Punktschätzer	95%KI	Punktschätzer	95%KI
Alter (10 Jahres Inkrement)				1.8	1.1 – 2.2		
< 60 Jahre	160	9.0	1.6	Ref.			
60-69 Jahre	159	21.3	3.6	2.4	1.5 – 3.8		
70+ Jahre	146	29.3	4.9	3.2	2.0 – 5.2		
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) pro 5 kg				1.3	1.0 – 1.6	1.3	1.1 – 1.6
< 24.4	156	12.8	2.3	Ref.		Ref.	
24.4 - <27.2	156	21.5	3.5	1.7	1.0 – 2.7	1.4	0.9 – 2.1
27.2+	143	20.2	3.7	1.6	1.0 – 2.6	1.7	1.1 – 2.7
Fehlend	10						

Legende 1: Alle Modelle sind lineare Regressionsmodelle mit  $\ln(\text{totale Plaquelast} + 1)$  als Ergebnis; Minimal suffiziente Adjustierungssets wurden aus direkten azyklischen Graphen erstellt; Bei einigen Analysen waren die minimal suffizienten Adjustierungssets leer und keine adjustierten Modelle wurden angegeben.

Tabelle 7: Korrelation Nicht-kalzifizierte Plaquelast und Risikofaktoren

	Anzahl Patienten	Geometrisches Mittel	Standardfehler	Roh-Modell		Adjustiertes Modell <sup>1)</sup>	
				Punktschätzer	95%KI	Punktschätzer	95%KI
Geschlecht							
Weiblich	198	7.8	1.0	Ref.			
Männlich	267	20.1	2.5	2.6	1.8 – 3.7		
Dyslipidämie							
Nein	193	7.1	1.0	Ref.		Ref.	
Ja	270	21.3	2.6	3.0	2.1 – 4.3	2.8	2.0 – 4.0
Fehlend	2						
Arterielle Hypertonie							
Nein	178	8.6	1.4	Ref.		Ref.	
Ja	285	17.9	2.1	2.1	1.4 – 3.1	1.5	1.0 – 2.2
Fehlend	2						
Rauchen							
Nein	356	13.3	1.4	Ref.		Ref.	
Ja	102	14.7	3.0	1.1	0.7 – 1.7	1.5	1.0 – 2.3
Fehlend	7						

Quelle: Eigene Darstellung, eigene Daten

Fortsetzung Tabelle 7

	Anzahl Patienten	Geometrisches Mittel	Standardfehler	Roh-Modell		Adjustiertes Modell <sup>1)</sup>	
				Punktschätzer	95%KI	Punktschätzer	95%KI
Alter (10 Jahres Inkrement)				1.6	1.4 – 2.0		
< 60 Jahre	160	7.7	1.3	Ref.			
60-69 Jahre	159	15.9	2.6	2.1	1.3 – 3.2		
70+ Jahre	146	20.6	3.3	2.7	1.7 – 4.2		
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) pro 5 kg				1.3	1.1 – 1.7	1.3	1.1 – 1.7
< 24.4	156	9.5	1.6	Ref.		Ref.	
24.4 - <27.2	156	15.9	2.5	1.7	1.1 – 2.6	1.4	0.9 – 2.1
27.2+	143	16.5	2.9	1.7	1.1 – 2.8	1.8	1.2 – 2.8
Fehlend	10						

Legende 1: Alle Modelle sind lineare Regressionsmodelle mit  $\ln(\text{nicht-kalzifizierte Plaquelast} + 1)$  als Ergebnis; Minimal suffiziente Adjustierungssets wurden aus direkten azyklischen Graphen erstellt; Bei einigen Analysen waren die minimal suffizienten Adjustierungssets leer und keine adjustierten Modelle wurden angegeben.

Tabelle 8: Korrelation Kalzifizierte Plaquelast und Risikofaktoren

	Anzahl Patienten	Geometrisches Mittel	Standardfehler	Roh-Modell		Adjustiertes Modell <sup>1)</sup>	
				Punktschätzer	95%KI	Punktschätzer	95%KI
Geschlecht							
Weiblich	198	4.6	0.5	Ref.			
Männlich	267	8.0	0.8	1.7	1.3 – 2.4		
Dyslipidämie							
Nein	193	3.7	0.4	Ref.		Ref.	
Ja	270	9.2	0.9	2.4	1.8 – 3.3	2.3	1.7 – 3.1
Fehlend	2						
Arterielle Hypertonie							
Nein	178	5.1	0.6	Ref.		Ref.	
Ja	285	7.2	0.7	1.4	1.0 – 1.9	1.1	0.8 – 1.5
Fehlend	2						
Rauchen							
Nein	356	6.3	0.6	Ref.		Ref.	
Ja	102	6.4	1.1	1.0	0.7 – 1.5	1.4	1.0 – 2.0
Fehlend	7						

Quelle: Eigene Darstellung, eigene Daten

Fortsetzung Tabelle 8

	Anzahl Patienten	Geometrisches Mittel	Standardfehler	Roh-Modell		Adjustiertes Modell <sup>1)</sup>	
				Punktschätzer	95%KI	Punktschätzer	95%KI
Alter (10 Jahre Inkrement)				1.7	1.5 – 2.0		
< 60 Jahre	160	3.6	0.4	Ref.			
60-69 Jahre	159	6.9	0.9	1.9	1.3 – 2.8		
70+ Jahre	146	10.7	1.5	3.0	2.1 – 4.3		
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) pro 5 kg							
< 24.4	156	5.7	0.8	1.1	0.9 – 1.3	1.1	1.0 – 1.4
24.4 - <27.2	156	7.3	0.9	Ref.		Ref.	
27.2+	143	6.1	0.9	1.3	0.9 – 1.8	1.1	0.8 – 1.6
Fehlend	10			1.1	0.7 – 1.6	1.2	0.8 – 1.7

Legende 1: Alle Modelle sind lineare Regressionsmodelle mit  $\ln(\text{kalzifizierte Plaquelast} + 1)$  als Ergebnis; Minimal suffiziente Adjustierungssets wurden aus direkten azyklischen Graphen erstellt; Bei einigen Analysen waren die minimal suffizienten Adjustierungssets leer und keine adjustierten Modelle wurden angegeben.

## 5.5 Ergebnisse der Fragestellung III

### 5.5.1 Follow-up Befragung

Die mittlere Follow-up Zeit betrug  $484 \pm 145$  Tage. Zu insgesamt 24 Patienten waren keine Follow-up Daten erhebbbar.

Wie bereits oben erwähnt, war die Anzahl der erfragten MACCE zu gering für weitere statistische Analysen. Insgesamt ließen sich nur 3 relevante Ereignisse dokumentieren, 2 Herzinfarkte und ein Schlaganfall. Zwei weitere Patienten gaben an, sich einem nicht näher definierten Herzeingriff unterzogen zu haben.

### 5.5.2 Revaskularisation $\leq 90$ Tage und Plaquelast

Insgesamt wurden 34 Patienten (7 %) innerhalb von 90 Tagen nach stattgehabter CCTA revaskularisiert.

In einer ersten Analyse wurde untersucht, ab welcher Höhe des vorhandenen Plaquivolumens Revaskularisationen durchgeführt wurden. Auch hier erfolgte dies jeweils separat für die totale Plaquelast, die nicht-kalzifizierte sowie die kalzifizierte Plaquelast.

Tabelle 6 zeigt, dass bei einer Gesamtplaquelast von  $< 53 \text{ mm}^3$  keine Revaskularisationen stattfanden, ab einer Plaquelast von  $243 \text{ mm}^3$  wurden immerhin 42,6 % der Patienten einer Revaskularisation unterzogen.

Tabelle 9: Anzahl der Revaskularisationen in Abhängigkeit vom Gesamtplaquevolumen

Plaquivolumen in $\text{mm}^3$	Anzahl Revaskularisationen	in Prozent (%)
0	0	0
$< 12,8$	0	0
$< 31,3$	0	0
$< 53,1$	0	0
$< 82,8$	3	6,5
$< 126,7$	5	10,6
$< 243,4$	6	13
$> 243,4$	20	42,6

Quelle: Eigene Darstellung, eigene Daten

Bei der nicht-kalzifizierten Plaquelast wurden Revaskularisationen ab einem Plaquivolumen von  $> 21 \text{ mm}^3$  durchgeführt, während bereits bei einem kalzifizierten Plaquivolumen von  $0 \text{ mm}^3$  (also bei fehlender Kalzifizierung)

revaskularisiert wurde. Dies lässt sich in den Tabellen 10 und 11 nachvollziehen.

Tabelle 10: Anzahl der Revaskularisationen in Abhängigkeit vom nicht-kalzifizierten Plaquevolumen

Plauevolumen in mm <sup>3</sup>	Anzahl Revaskularisationen	in Prozent (%)
0	0	0
< 7,3	0	0
< 20,6	0	0
< 35,8	1	2,2
< 57,6	3	6,4
< 88,5	5	11,1
< 179,8	4	8,3
> 179,8	21	44,7

Quelle: Eigene Darstellung, eigene Daten

Tabelle 11: Anzahl der Revaskularisationen in Abhängigkeit vom kalzifizierten Plaquevolumen

Plauevolumen in mm <sup>3</sup>	Anzahl Revaskularisationen	in Prozent (%)
0	1	0,6
< 1,4	0	0
< 5,1	2	4,3
< 11,0	1	2,2
< 20,5	2	4,3
< 33,5	5	10,9
< 69,9	9	18,8
> 69,9	14	30,4

Quelle: Eigene Darstellung, eigene Daten

Um die Stärke des Zusammenhangs zwischen der Plaquelast und der Wahrscheinlichkeit für eine Revaskularisation weiter zu untersuchen, wurden die relativen Risiken einem Revaskularisationsversuch zugeführt zu werden für die einzelnen Tertile unterschiedlich hoher Plaquelast berechnet (Tabelle 9). Da im ersten Tertil keine Revaskularisationen stattfanden, diente das 2. Tertil als Referenzsegment für das 3. Tertil.

Patienten des 3. Tertils mit einer Gesamt-Plaquelast von > 69,2 mm<sup>2</sup> hatten im Vergleich zum Referenztertil ein 10,3-fach höheres Risiko, einer Revaskularisation unterzogen zu werden (95%-Konfidenzintervall: 3,2-33,1 mm<sup>3</sup>). Beim Blick auf die Subgruppen zeigt sich, dass das Risiko für Patienten, des 3. Tertils der nicht-kalzifizierten Plaquelast (> 49,0 mm<sup>3</sup>) sogar 12,6-fach höher war als das des 2. Tertils (95%-Konfidenzintervall: 3,0-53,1 mm<sup>3</sup>). Ein

5,7-fach erhöhtes Risiko (95%-Konfidenzintervall: 2,1-15,1 mm<sup>3</sup>) errechnete sich für Patienten des 3. Tertils der kalzifizierten Plaquelast (> 17,1 mm<sup>3</sup>) im Vergleich zu Patienten des 2. Tertils.



Tabelle 12: Zusammenhang zwischen Plaquelast und der Wahrscheinlichkeit für eine Revaskularisation innerhalb von 90 Tagen nach CCTA

Plaques_Gesamt	Revaskularisation innerhalb von 90 Tagen				Rohmodell		Adjustiertes Modell <sup>1)</sup>	
	Bandbreite	Patienten	N	%	RR	95%CI	RR	95%CI
<b>Nicht-kalzifiziert</b>								
Tertil 1	≤2.0	154	0	0.0	Ref.		n.a.	
Tertil 2	>2.0; ≤49.0	156	2	1.3	n.a.		Ref.	
Tertil 3	>49.0; ≤768.3	155	32	20.7	16.1	3.9-66.0	12.6	3.0-53.1
<b>Kalzifiziert</b>								
Tertil 1	0	158	1	0.6	n.a.		n.a.	
Tertil 2	>0; ≤17.1	153	4	2.6	Ref.		Ref.	
Tertil 3	>17.1; ≤174.0	154	29	18.8	7.2	2.6-20.0	*5.7	2.1-15.1
<b>Gesamt</b>								
Tertil 1	≤4.1	155	0	0.0	n.a.			
Tertil 2	>4.1; ≤69.2	155	3	1.9	Ref.			
Tertil 3	>69.2; ≤784.3	155	31	20.0	10.3	3.2-33.1		

Quelle: Eigene Darstellung, eigene Daten

Legende 1: Da im 1. Tertil keine Revaskularisation in den ersten 90 Tagen stattfanden, wurden nur Patienten des 3. Tertils mit Patienten des 2. Tertils statistisch verglichen; \*wegen fehlender Konvergenz wurde die robuste Poisson Regression angewendet; 1) jeweils gegenseitige Adjustierung für kalzifizierte- und nicht-kalzifizierte Plaquelast

## 6. Diskussion

### 6.1 Einordnung der Ergebnisse in den aktuellen Stand der Forschung

Die CCTA kann als nicht-invasives Verfahren eine koronare Herzerkrankung sicher und mit guter diagnostischer Genauigkeit detektieren. Die ESC empfiehlt die Anwendung der CCTA inzwischen bereits als ein geeignetes initiales diagnostisches Verfahren, wenn eine KHK durch eine erste klinische Einschätzung nicht sicher ausgeschlossen werden kann. [23] In der vorliegenden Studie wurden Patienten mit einem mittleren Alter von  $64 \pm 10$  Jahren mit einer erhaltenen linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF  $64,3 \pm 8$  %) untersucht.

Der hohe negativ prädiktive Wert der CCTA bedeutet in der klinischen Praxis, dass die CT-Koronarangiographie ihre Stärke v.a. im sicheren Ausschluss einer KHK hat. Dies gelang in der vorliegenden Studie bei 138 Patienten (29,7 %). In der CACTUS-Studie von Hausleiter et al. wurde die CCTA auf den klinischen Nutzen ausschließlich für das durch die Leitlinien empfohlene Patientenkollektiv mit mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit untersucht. Die Studie schloss bei 44 % Patienten eine koronare Herzerkrankung aus und bestätigte die CCTA als sichere und sinnvolle diagnostische Methode zum Ausschluss einer KHK. [134] Als solche erfüllt sie die Funktion als "Gate-keeper" für eine weiterführende invasive Diagnostik und kann die Anzahl unnötiger invasiver Koronarangiographien mit Ausschluss einer KHK reduzieren. [116]

Die diagnostische Genauigkeit der CCTA zur Diagnostizierung koronarer atherosklerotischer Läsionen ist u.a. durch Überschätzungen von Stenosierungen und Überstrahlungsartefakten durch Kalk eingeschränkt. [115] In einer Studie von Heuschmid et al., die die Bildqualität und diagnostische Genauigkeit der CCTA zur Einschätzung koronarer Stenosen untersuchte, wurde ein Agatston-Score von 1000 als Grenze für eine sinnvolle Analyse der Koronararterien definiert. [135] Auch die Autoren der CACTUS-Studie berichteten von einer reduzierten diagnostischen Aussagekraft bei einem Agatston-Score von  $> 1000$ . [134]

In der vorliegenden Studie wurden zugunsten der Feinbeurteilbarkeit der Plaques, Patienten mit einem Kalzium-Score  $\geq 800$  ausgeschlossen.

Für den Agatston-Score lag ein Median von 18 (0; 102) vor. Es wurden also vergleichsweise wenig verkalkte Koronargefäße beurteilt.

Die Bestimmung des Agatston-Scores zur Beurteilung der koronaren Kalklast ist bislang der einzige Quantifizierungs-Algorithmus in der klinischen Anwendung und kann bei der Risikostratifizierung asymptomatischer Patienten helfen. [23]

Hierbei werden jedoch nur kalzifizierte atherosklerotische Läsionen bestimmt, nicht-kalzifizierte und möglicherweise hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse risikoreichere Wandveränderungen finden keine Berücksichtigung. Das primäre Ziel dieser Studie war somit die Evaluation einer neuen Quantifizierungssoftware mit Generierung zusätzlicher Parameter zum Agatston-Score für die Risikoeinschätzung koronarer Plaques bzw. der koronaren Herzerkrankung.

Analysen der CONFIRM-Studie ergaben, dass bei 16 % der Patienten, bei denen ein Kalzium-Score = 0 bestimmt wurde, nicht-kalzifizierte Plaque nachweisbar waren. 3,5 % der Patienten wiesen sogar signifikante Stenosen von > 50 % Lumeneinengung auf. [108] Bei der CONFIRM-Studie wurden allerdings sowohl Patienten mit vermuteter, als auch mit bekannter koronarer Herzerkrankung untersucht und boten somit ein breiteres Patientenkollektiv als das der vorliegenden Studie. [136]

Hausleiter et al. fanden in ihrer prospektiven Studie bei Patienten mit mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit in immerhin 6,2 % der Patienten nicht-kalzifizierte Plaque als einzige Manifestation einer koronaren Atherosklerose unter Abwesenheit jeglichen Koronarkalks. [105] Cheng et al. untersuchten ebenfalls ein Patientenkollektiv mit niedriger bis mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit und kamen zu sehr ähnlichen Ergebnissen. In ihrer Studie betrug der Anteil an Patienten mit ausschließlich nicht-kalzifizierter Plaquelast 6,5 %. [106]

Auch in der vorliegenden Studie ließen sich bei 4,3 % der untersuchten Patienten ausschließlich nicht-kalzifizierte atherosklerotische Läsionen nachweisen, die durch die alleinige Anwendung des Agatston-Scores nicht erkannt worden wären. Eine prognostische Einschätzung zum langfristigen kardiovaskulären Risiko dieser Patienten ist allerdings schwierig.

Motoyama et al. suchten in ihrer Studie nach CT-morphologischen Plaque-Charakteristika, die in Verbindung mit akuten Koronarsyndromen auftraten. Dies waren Plaques mit niedrigem Dichtewert ( $< 30$  HU), positivem Remodeling und punktförmigen Kalzifizierungen ("spotty calcifications"). Das Vorhandensein aller 3 Morphologie-Kriterien ergab einen hohen positiven Vorhersagewert für das Auftreten eines ACS. [122]

Bittencourt et al. untersuchten 2014 mithilfe der CCTA den prognostischen Wert obstruktiver und nicht-obstruktiver koronarer Atherosklerose für die Entwicklung kardiovaskulärer Ereignisse. Sie zeigten, dass nicht der Stenosegrad, sondern vielmehr das gesamte Ausmaß koronarer Atherosklerose entscheidend für die Risikoeinschätzung waren. [120]

Die Quantifizierung eines totalen koronaren Plaquevolumens sowie die Untersuchung der Plaqueverteilung (kalzifiziert, nicht-kalzifiziert) erscheint somit diagnostisch sinnvoll und wurde in der vorliegenden Studie mithilfe semiautomatischer Quantifizierungssoftware durchgeführt.

Dieser Ansatz wurde auch in anderen Studien verfolgt. Dey et al. interessierten sich u.a. für die diagnostische Genauigkeit semiautomatischer Quantifizierungssoftware im direkten Vergleich mit IVUS und schlussfolgerten in ihrer Studie, dass mithilfe semiautomatischer Software schnelle sowie genaue Messungen von Plaquevolumina aus CCTA-Datensätzen möglich seien. Hierbei wurde die Software AutoPlaq verwendet, eine andere Software als in der vorliegenden Studie. [125] Øvrehus et al. konnten in ihrer Studie aus dem Jahr 2015 für die Anwendung semiautomatischer Quantifizierungssoftware eine hohe Inter-scan-, Interobserver- sowie Intraobserver-Variabilität nachweisen. [128]

Eine 2016 veröffentlichte retrospektive Studie von Tesche et al. untersuchte die prognostische Bedeutung von semiautomatisch bestimmten, quantitativen Markern aus CCTA-Datensätzen für die Vorhersage von MACE. [129] Hierzu wurde die Software Syngo.via Frontier – Coronary Plaque Analysis verwendet, also die gleiche Software, die auch in der vorliegenden Studie angewandt wurde. Die Autoren untersuchten Patienten, die bei dem V.a. das Vorliegen einer KHK eine CCTA-Untersuchung erhielten und im Verlauf ein unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis erlitten und verglichen diese mit einer Kontrollgruppe ohne MACE.

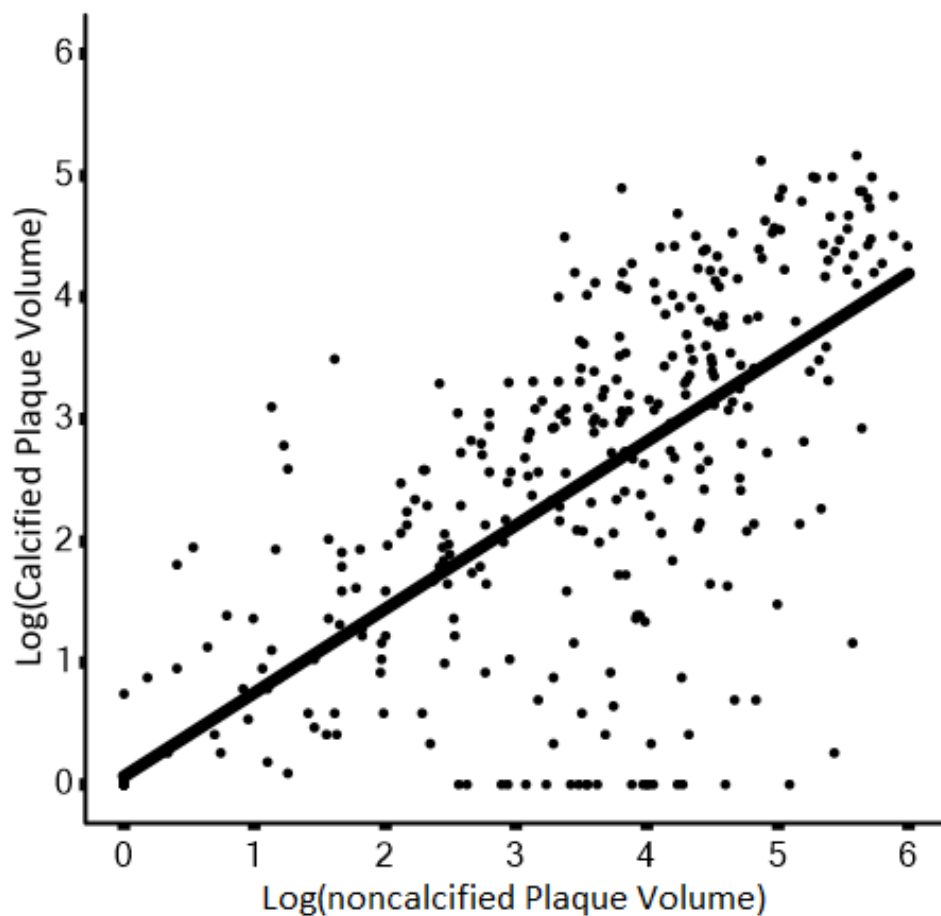
Die Mediane der totalen Plaquelast, der kalzifizierten sowie der nicht-kalzifizierten Plaques betragen hier jeweils 65,7 (40,5; 116,1) mm<sup>3</sup>, 5,3 (2,1; 10,4) mm<sup>3</sup> und 55,3 (28,3, 101,1) mm<sup>3</sup>, der Median des Agatston-Scores lag bei 218,7 (66,0; 484,5). Die Mediane der vorliegenden Studie bei 31,3 (0,0; 108,0) mm<sup>3</sup>, 5,1 (0,0; 26,3) mm<sup>3</sup> und 20,6 (0,0; 73,9) mm<sup>3</sup> sowie 18 (0; 102) für den Agatston-Score. Im direkten Vergleich zeigt sich, dass sowohl der Agatston-Score als auch die Plaquevolumina aller Patienten in der Studie von Tesche et al. insgesamt höher waren. Dies gilt auch, wenn nur die Kontrollgruppe mit der vorliegenden Studie verglichen wird und ist Ausdruck eines insgesamt gesünderen Patientenkollektivs unserer Studie. Hierfür spricht u.a. der vergleichsweise niedrigere prozentuale Anteil an vorhandenen kardiovaskulären Risikofaktoren der untersuchten Patienten.

Auffällig ist, dass in beiden Studien eine ähnlich niedrige kalzifizierte Plaquelast (5,3 mm<sup>3</sup> vs. 5,1 mm<sup>3</sup>) bestimmt wurde, und dass Tesche et al. interessanterweise in der Patientengruppe mit unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen eine niedrigere kalzifizierte Plaquelast als in der Kontrollgruppe fanden (4,9 mm<sup>3</sup> vs. 5,6 mm<sup>3</sup> ("per-patient-Analyse") und 4,8 mm<sup>3</sup> vs. 5,4 mm<sup>3</sup> ("per-lesion-Analyse")). Das nicht-kalzifizierte Plaquevolumen war im Gegensatz hierzu signifikant erhöht in der Patientengruppe mit MACE (67,3 mm<sup>3</sup> vs. 56,1 mm<sup>3</sup>, p = 0,006 ("per-lesion-Analyse")). Diese Ergebnisse unterstützen die These, dass kardiovaskuläre Ereignisse häufig aus nicht-kalzifizierten Plaques entstehen.

Bereits 2009 konnten Bauer et al. feststellen, dass die nicht-kalzifizierte Plaquelast – auch hier bestimmt mithilfe semiautomatischer Software aus CCTA-Datensätzen - ein besserer Prädiktor für durch Myokardszintigraphie detektierte Ischämie darstellt als der Agatston-Score oder der visuell bestimmte Stenosegrad. [137] Die Autoren beobachteten eine Tendenz zu mehr Perfusionsdefekten bei einem Agatston-Score > 400 im Vergleich zu Gefäßen mit einem Agatston-Score = 0. Der Agatston-Score bot jedoch eine weniger valide Vorhersage zu einer relevanten Ischämie als die nicht-kalzifizierte Plaquelast. Dies lässt sich teilweise durch die hohe Korrelation zwischen Höhe der Gesamtplaquelast und koronarer Kalzifizierung erklären; nicht zuletzt, da sich koronarer Kalk meist in fortgeschrittenen atheroseklerotischen Läsionen entwickelt. [81] Diese Korrelation erklärt

teilweise die Ergebnisse anderer Studien, die ein insgesamt erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei Patienten mit hohen Kalzium-Scores beobachteten [93, 95, 99]. In der vorliegenden Arbeit bestätigte sich die positive Korrelation für nicht-kalzifizierte und kalzifizierte Plaquelast. Aus Graphik 6 wird ersichtlich, dass pro Einheit des natürlichen Logarithmus des nicht-kalzifizierten Plaquevolumens, der natürliche Logarithmus der kalzifizierten Plaquelast um 0,68 Einheiten (Standardfehler 0,02) steigt.

Graphik 6: Korrelation Kalziumscore und Nicht-kalzifizierte Plaquelast



Quelle: Eigene Darstellung, eigene Daten

Rumberger et al. bestimmten 1995 mithilfe der Elektronenstrahltomographie (EBCT) das Ausmaß koronaren Kalks aus autopsierten Koronararterien und bestimmten zudem histologisch die Gesamtplaquefläche. Aus den Ergebnissen berechneten sie den Anteil der kalzifizierten Plauefläche an der Gesamtplauefläche, welcher ca. 20 % ausmachte. [138] In der vorliegenden Studie lag der Anteil des kalzifizierten Plaquevolumens am Gesamtplauevolumen bei 26 %, also in einer ähnlichen Größenordnung wie bei Rumberger et al. Der direkte Vergleich dieser Ergebnisse ist aufgrund der unterschiedlichen Größen, die bestimmt wurden (Fläche vs. Volumen), der

andersartigen CT-Technologie (EBCT vs. 2x192-Zeilen Dual Source CT) sowie der post mortem Analyse bei Rumberger et al. allerdings nur bedingt möglich.

Chang et al. suchten in ihrer erst kürzlich veröffentlichten Fall-Kontroll-Studie, welche auf Daten des CONFIRM-Registers basiert, nach atherosklerotischen Merkmalen aus CCTA-Bilddaten zur Vorhersage von MACE. [139] Sie verwendeten für ihre Analysen die semiautomatische Quantifizierungssoftware QAngioCT RE. Bei der Mehrheit der untersuchten Patienten, die unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse entwickelten, waren zuvor keine hochgradigen Stenosen nachweisbar, was zur Schlussfolgerung führt, dass der Stenosegrad allein kein adäquater Prädiktor für die Entstehung von MACE darstellt. Sie fanden dagegen positives (expansives) Remodeling, "spotty calcification" sowie nicht-kalzifizierte Plaquebildung mit niedriger Dichte ("low attenuation plaque") als valide Vorhersageparameter für das Auftreten akuter Koronarsyndrome. Auch hier waren sowohl in der ACS-Patientengruppe, als auch in der Kontrollgruppe die Plaquevolumina deutlich höher als bei den untersuchten Patienten der vorliegenden Studie: das totale Plaquevolumen lag hier im Mittel bei  $289,7 \pm 308,7 \text{ mm}^3$  in der ACS-Gruppe und bei  $267,2 \pm 285,7 \text{ mm}^3$  in der Kontrollgruppe. In der vorliegenden Studie war die Eventrate in den Follow-up-Befragungen zu gering, um Aussagen über Hochrisiko-Plaquemerkmale zu treffen, sodass die Quantifizierung und allgemeine Charakterisierung der koronaren Atherosklerose in der Ergebnisanalyse dieser Studie im Vordergrund stand.

Die Erhebung der kardiovaskulären Risikofaktoren ermöglichte es uns allerdings, die Assoziation zwischen dem Vorhandensein der Risikofaktoren und der Höhe der Plaquelast zu untersuchen. Sowohl für die Gruppe der Gesamt-Plaquelast, als auch für die Subgruppen "kalzifizierte- und nicht-kalzifizierte Plaquelast", fanden sich positive Korrelationen mit fast allen erhobenen kardiovaskulären Risikofaktoren. Dies gelang jedoch nicht bei dem Risikofaktor "positive Familienanamnese", für den sich paradoxerweise eine nicht-signifikante Korrelation mit der Plaquelast in allen analysierten Subgruppen zeigte (Punktschätzer Gesamt-Plaquelast: 0,7; 95%-KI 0,5-1,1), (Punktschätzer NCP: 0,7; 95%-KI 0,5-1,1), (Punktschätzer CP: 0,9; 95%-KI 0,6-1,2). Diese Beobachtung lässt sich möglicherweise auf Fehlerquellen bei

der Erhebung der Familienanamnese zurückführen, da viele Patienten nicht ausreichend über kardiale Erkrankungen in ihrer Familie informiert waren. Hierbei könnten falsche Einschätzungen zu Herzerkrankungen (ischämisch vs. nicht-ischämisch), oder Ungenauigkeiten bzgl. des genauen Erkrankungsalters von Familienangehörigen eine wesentliche Rolle gespielt haben. Eine positive Familienanamnese als Risikofaktor für die Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung (insbesondere bei jüngeren Individuen) wurde durch frühere Studien bereits bestätigt, [140, 141].

Ebenfalls kritisch zu betrachten ist die aus den Regressionsanalysen hervorgehende Beobachtung, dass das Vorhandensein eines Diabetes mellitus in inversem Zusammenhang mit der kalzifizierten Plaquelast steht (Punktschätzer CP: 0,9; 95%-KI 0,5-1,5). Diabetes mellitus wurde in der Vergangenheit von mehreren Studien als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung koronarer Kalzifizierungen identifiziert, sodass der in der vorliegenden Studie gefundene inverse Zusammenhang möglicherweise als Folge der insgesamt niedrigen Diabetes-Prävalenz (8,0%) unserer Studienpopulation gesehen werden muss. Der Ausschluss von Patienten mit sehr hoher Kalklast kann auch zu einem Ausschluss von Patienten mit bekanntem Diabetes geführt haben und stellt somit einen Bias dar.

Die stärkste Korrelation zeigte sich für die Risikofaktoren "Dyslipidämie" (Punktschätzer Gesamt-Plaquelast: 3,3; 95%-KI 2,3-4,9), "Geschlecht" (Punktschätzer Gesamt-Plaquelast: 2,5; 95%-KI 1,7-3,6) und "Alter" (Punktschätzer Gesamt-Plaquelast 70+ Jahre: 3,2; 95%-KI 2,0-5,2). Diese Risikofaktoren erfahren auch in der Bestimmung des "Framingham risk scores" eine hohe Gewichtung. [26]

Bei der Analyse der Plaquevolumina wurden auch die Verteilungen der atherosklerotischen Läsionen auf die drei Koronararterien und die einzelnen Koronarsegmente untersucht.

So waren die Koronarsegmente 6 und 7 (LAD) mit jeweils 49,5 % und 38,3 % am häufigsten atherosklerotisch verändert, gefolgt von proximalen Anteilen des rechten Herzkranzgefäßes mit Segment 2 (22,8 %) und Segment 1 (22,4 %). Auch die insgesamt größte Plaquelast war in den Segmenten 6 und 7 zu finden (9292,6 mm<sup>3</sup> und 7148,7 mm<sup>3</sup>).



Ein bevorzugtes Auftreten koronarer Plaques in überwiegend proximalen Anteilen des linken Koronarsystems fanden auch andere Studien. [142–145] Schmermund et al. zeigten z.B. in ihrer 2001 veröffentlichten Studie zur Progression koronarer Kalzifizierung mithilfe EBCT, dass koronarer Kalk sich in der linken Koronararterie eher auf die proximalen Abschnitte beschränkt, während er sich innerhalb der rechten Herzkranzarterie etwas gleichmäßiger verteilt. [145]

Hierfür scheinen sowohl hämodynamische als auch anatomische Besonderheiten der beiden Gefäßsysteme ursächlich zu sein. Erwähnenswert ist die Bedeutung einer geringeren Wandschubspannung (“wall shear stress”) in bestimmten Gefäßarealen als pro-atherosklerotische Komponente. Diese ist aufgrund eines Flussabfalls während der Systole innerhalb des linken Gefäßsystems niedriger und von eher oszillatorischem Charakter im Vergleich zum rechten Gefäßsystem, welches einen deutlich gleichmäßigeren Fluss während des Herzzyklus aufweist. [142] Zusätzlich ist die linke Koronararterie durch viele Gefäßabgänge und Biegungen innerhalb ihres Gefäßverlaufs gekennzeichnet und besitzt somit eine Anatomie, die zur Plaque-Entstehung beiträgt. [142]

Die Tatsache, dass in der vorliegenden Studie in distalen Segmenten (v.a. in Segment 4 und Segment 15) am seltensten (mit 3,0 % und 1,9 %) Plaque nachgewiesen wurden, kann einerseits durch die Gefäßbesonderheiten erklärt werden; andererseits sollte jedoch auch auf die deutlich erschwerte Beurteilbarkeit kleinerer, distaler Segmente hingewiesen werden. Sowohl eine visuelle Einschätzung als auch eine Software-gesteuerte quantitative Analyse dieser Segmente gestaltete sich aufgrund des sehr kleinen Gefäßkalibers als schwierig.

Neben der Verteilung der atherosklerotischen Läsionen auf die verschiedenen Gefäßsysteme und -Abschnitte wurde auch die Anzahl der jeweils betroffenen Segmente innerhalb des Koronarbaums, i.S. eines “Segment-involvement-Scores” untersucht.

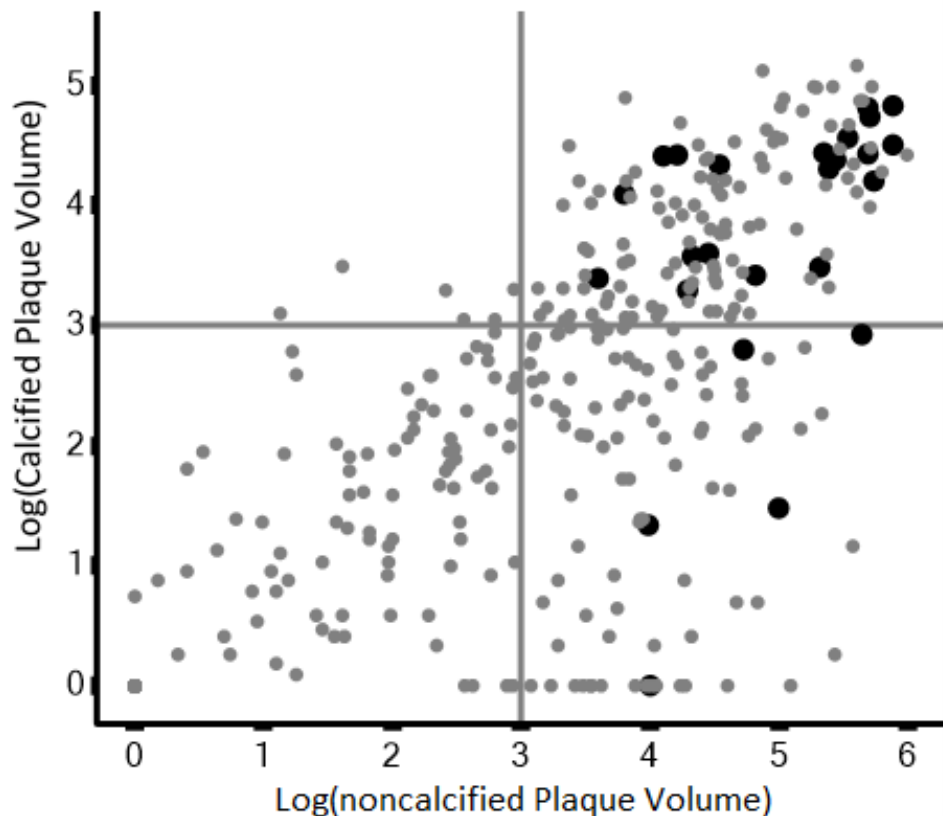
Eine Meta-Analyse von Ayoub et al. aus dem Jahr 2017 verglich den prognostischen Wert des SIS im Vergleich zu anderen CCTA-Messparametern. Die Studie zeigte, dass der SIS ein starker, unabhängiger Prognoseparameter für das Auftreten unerwünschter kardiovaskulärer

Ereignisse ist und als zusätzliches Maß für die klinische Risikostratifizierung empfohlen werden kann. [146] Zu diesem Ergebnis kamen auch Nadjiri et al., die in ihrer Studie ebenfalls semiautomatische Quantifizierungssoftware verwendeten, um inkrementelle prognostische Parameter zu bestimmen. [126] In einem Follow-up Zeitraum von 5 Jahren waren u.a. sowohl der SIS sowie auch das nicht-kalzifizierte Plaquevolumen mit einem erhöhten Auftreten von MACE assoziiert. In der MACE-Gruppe ließ sich ein mittlerer SIS von  $5,7 \pm 3,9$  ermitteln, während der SIS der Kontrollgruppe im Mittel bei  $2,9 \pm 3,2$  lag. In der vorliegenden Studie lag der mittlere SIS bei  $2,4 \pm 2,5$ . Passend hierzu war die Eventrate sehr gering.

Die niedrige Ereignisrate in unseren Follow-up Befragungen ließ keine weiteren Analysen zu; sie lässt mutmaßen, dass die Patienten einer erfolgreichen Therapie (z.B. medikamentöse kardiovaskuläre Sekundärprophylaxe oder elektive Revaskularisationen nach CCTA) zugeführt wurden.

Zwar kann durch die vorliegende Studie keine prognostische Aussage zu den erhobenen quantitativen Parametern treffen, allerdings lässt sich beobachten, dass keine Revaskularisationen innerhalb von 90 Tagen nach stattgehabter CCTA-Untersuchung unter einer bestimmten Plaquevolumengrenze durchgeführt wurden. Diese Grenzen lagen bei einer totalen Plaquelast von  $< 53 \text{ mm}^3$ , einem nicht-kalzifizierten Plaquevolumen von  $< 21 \text{ mm}^3$  und einem kalzifizierten Plaquevolumen  $= 0 \text{ mm}^3$ . Bei einem Patienten wurde also auch eine Revaskularisation ohne Vorhandensein koronaren Kalks durchgeführt, was aus Graphik 7 ersichtlich wird. Hier erbrachte die CCTA also einen wertvollen zusätzlichen diagnostischen Nutzen, da die alleinige Bestimmung des Agatston-Scores nicht ausreichend gewesen wäre. Weiterhin zeigte sich, dass ab einer Plaquelast von  $243 \text{ mm}^3$  immerhin 42,6 % der Patienten revaskularisiert wurden.

Graphik 7: Revaskulationen innerhalb von 90 Tagen nach CCTA in Abhängigkeit der Kalzifizierten und Nicht-kalzifizierten Plaquelast



Quelle: Eigene Darstellung, eigene Daten

Um den Zusammenhang zwischen einer Revaskularisation innerhalb von 90 Tagen nach CCTA-Untersuchung und der Höhe der Plaquelast (zum erleichterten Vergleich in Tertile eingeteilt) weiter zu untersuchen, wurden die relativen Risiken berechnet. Es zeigte sich, dass Patienten des 3. Tertils (Gesamt-Plaquelast  $> 69,2 \text{ mm}^3$ ) im Vergleich zu Patienten des 2. Tertils ( $< 4,1 \text{ mm}^3$ ;  $\leq 69,2 \text{ mm}^3$ ) immerhin ein 10,3-fach höheres Risiko für eine Revaskularisation hatten. (95%-Konfidenzintervall: 3,2-33,1  $\text{mm}^3$ ). Für das 3. Tertil der nicht-kalzifizierten Plaquelast ergab sich im Vergleich zum 2. Tertil sogar ein 12,6-fach höheres Risiko für eine Revaskularisation (95%-Konfidenzintervall: 3,0-53,1  $\text{mm}^3$ ), während das Risiko für das 3. Tertil der kalzifizierten Plaquelast 5,7-fach (95%-Konfidenzintervall: 2,1-15,1  $\text{mm}^3$ ) höher war.

Bei den Revaskularisationen innerhalb von 90 Tagen nach CCTA handelte es sich nicht um notfallmäßige Eingriffe im Rahmen von akuten Koronarsyndromen. In die Entscheidung für eine Revaskularisation flossen Qualität und Ausmaß der kardialen Beschwerden, die vermutete oder

bekannte Ischämiebelastung sowie die Befunde der CCTA, und hier insbesondere der Stenosegrad.

Stenosegrade finden in der klinischen Praxis Berücksichtigung bei der Entscheidung für oder gegen elektive Revaskularisationen, da eine Indikation zur Revaskularisation besteht, wenn sie prognostisch relevant sind (z.B. bei proximalen hochgradigen Stenosen) und / oder mit einer ausgeprägten Symptomatik einhergehen.

Kishi et al. verfolgten erfolgreich den Ansatz, hämodynamisch signifikante Stenosen durch semiautomatische Quantifizierung des totalen Plaquevolumens zu detektieren. In dieser Studie wurde die diagnostische Genauigkeit zur Detektion hämodynamisch relevanter Stenosen (Stenosegrad > 50%) durch die Quantifizierung des Plaquevolumens gegenüber einer visuellen Standard-Auswertung durch Experten untersucht. Hier ergab sich eine gute diagnostische Genauigkeit für die Quantifizierung des Plaquevolumens zur Detektion einer relevanten KHK. [147] Die Beobachtungen der vorliegenden Studie sowie die Ergebnisse von Kishi et al. könnten somit dafür sprechen, dass zumindest ein bestimmtes – insbesondere nicht-kalzifiziertes – Plaquevolumen vorhanden sein muss, um hämodynamisch relevante und symptomatische Koronarstenosen entstehen zu lassen.

Seit Einführung der Computertomographie führten CT-technische Verbesserungen zu einer deutlichen Reduktion der für die CT erforderlichen Strahlendosis. In der prospektiven Registerstudie von Schmermund et al. konnte eine signifikante Reduktion der Strahlenexposition in den letzten Jahren gezeigt werden. Während der Median des Dosis-Längenproduktes zwischen 01/2009 und 03/2010 noch 397 (190; 598) mGy\*cm betrug, konnte für die Jahre zwischen 04/2011 und 07/2014 ein Median von nur noch 176 (96; 332) mGy\*cm dokumentiert werden. [111]

Der Median des Dosis-Längenproduktes der vorliegenden Studie lag sogar noch niedriger bei 97 (72; 144) mGy\*cm und macht deutlich, dass inzwischen nur noch von einer vergleichsweise geringen Strahlenexposition bei CCTA-Untersuchungen auszugehen ist, die wahrscheinlich nur mit einem sehr niedrigen Malignom-Risiko einhergeht. [111]

## 6.2 Zukunftsperspektiven der CCTA

Semi- sowie vollautomatische Software, die auf der Basis von CCTA-Bilddatensätzen arbeitet, wird sich - ähnlich wie die CCTA selbst – stetig weiterentwickeln. Hierbei sind im Verlauf sowohl Weiterentwicklungen in der diagnostischen Genauigkeit, als auch Verbesserungen in der Automatisierung von Analyseschritten erforderlich, um mithilfe solcher Software diagnostisch zuverlässige Aussagen bei einem insgesamt geringeren zeitlichen Aufwand treffen zu können.

Die CCTA kann mithilfe solcher Software bereits das Gesamtplaquevolumen bestimmen, was koronare Atherosklerose quantifizierbar und somit besser objektiviert macht. Perspektivisch können Messparameter, die mithilfe semiautomatischer Software generiert werden, für solch prognostische Analysen zukünftig auch im Rahmen von Machine-Learning-Algorithmen Anwendung finden. Diese Algorithmen boten in einigen Studien bereits eine bessere Risikostratifizierung als herkömmliche Methoden. [148, 149]

Andererseits könnten mithilfe der CCTA und semiautomatischer Software zukünftig auch Auswirkungen medikamentöser und nicht-medikamentöser Therapien auf die Entwicklung koronarer Atherosklerose untersucht werden. So zeigten beispielsweise Budoff et al. in ihrer 2017 veröffentlichten placebokontrollierten Doppelblindstudie, dass bei männlichen Patienten, die an einem altersbedingten, symptomatischem Hypogonadismus litten und eine Testosteron-Substitution erhielten, ein signifikanter Anstieg der koronaren Plaquelast zu beobachten war. [150] Unter Verwendung der CCTA und semiautomatischer Quantifizierungssoftware gelang dies nicht-invasiv und beförderte die Diskussion bezüglich einer Testosteron-Therapie bei Hochrisiko-Patienten mit bekannter koronarer Herzerkrankung.

Im Rahmen der nichtinvasiven KHK-Diagnostik bieten zudem weitere, neue Ansätze, wie die FFR-CT, die Möglichkeit, hämodynamisch relevante Stenosen nicht-invasiv zu detektieren oder auszuschließen. [151–153] Die PLATFORM-Studie von Douglas et al. zeigte, dass FFR-CT eine mögliche nicht-invasive Alternative zur invasiven Koronarangiographie darstellt und hierdurch unnötige ICAs mit der Diagnose einer nicht-obstruktiven KHK vermieden werden konnten. [152]

### 6.3 Limitationen

Die Limitationen der vorliegenden Studie ergeben sich insbesondere aus dem Studiendesign sowie aus den semiautomatisch durchgeführten Analysen mithilfe der Prototyp-Software.

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, die aufgrund ihres Studiendesigns keine Inferenzstatistik und somit Hypothesenüberprüfungen erlaubt. Um zu überprüfen, ob die in dieser Studie gemachten Beobachtungen reproduzierbar sind, und sich hieraus ggf. prognostische Aussagen treffen lassen, sind geplante und randomisierte Studien erforderlich.

Die Quantifizierung der Koronarplaques geschah durch eine Quantifizierungssoftware, die die Plaquevolumina aus den vorliegenden CT-Bilddatensätzen errechnete. Als semiautomatische Software geschah dies allerdings erst nach manueller Bestimmung der Plaquegrenzen. Auch die Grenzen der HU-Einheiten konnten und mussten teilweise manuell angepasst werden. Dies kann zu einer erhöhten Fehleranfälligkeit innerhalb der Plaquequantifizierung geführt und die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse erschwert haben.

Die verwendete Prototyp-Version der Software besaß zudem noch keine Speicherfunktion, sodass die erhobenen Ergebnisse nicht reevaluiert und ggf. korrigiert werden konnten.

## 7. Zusammenfassung

Die Computertomographie hat innerhalb der letzten Jahre durch eine Vielzahl technischer Entwicklungen zunehmend an Bedeutung für die Diagnostik der stabilen KHK gewonnen. Groß angelegte Studien bescheinigten der CCTA eine gute diagnostische Genauigkeit bei insgesamt niedrigem Risiko für strahlenassoziierte Spätfolgen. Neben einer kontinuierlichen Verbesserung der Gerätetechnologie, welche die Durchführung robusterer Untersuchungen erlaubt, hat auch die Weiterentwicklung von Post-Processing-Methoden zu einer zuverlässigeren klinischen Anwendung der CCTA geführt.

Ziel der vorliegenden Studie war es, mithilfe solch neuartiger semiautomatischer Quantifizierungs-Software Erkenntnisse über die Plaquelast, das Verteilungsmuster koronarer Atherosklerose sowie das potentielle kardiovaskuläre Risiko bei einem voruntersuchten Patientenkollektiv zu gewinnen.

In die Studie wurden insgesamt 500 Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum von November 2014 bis Mai 2015 eine native CT mit Bestimmung des Kalkscores sowie eine anschließende CCTA erhielten. Die Bilddatensätze von 465 Patienten wurden weiter mithilfe der semiautomatischen Quantifizierungssoftware syngo.via Frontier – Coronary Plaque Analysis (Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland) analysiert.

Bei 138 Patienten (29,7%) konnte eine KHK ausgeschlossen werden. In der Gesamtgruppe der Patienten wurde ein totales Plaquevolumen von 37895,2 mm<sup>3</sup> berechnet. Es ergab sich ein kalzifizierter Anteil von ca. 26% am totalen Plaquevolumen.

Die jeweiligen Mediane der totalen-, der kalzifizierten- und der nicht-kalzifizierten Plaquelast lagen bei 31,3 (0,0; 108,0) mm<sup>3</sup>, 5,1 (0,0; 26,3) mm<sup>3</sup> und 20,6 (0,0; 73,9) mm<sup>3</sup>. Der Median des Kalkscores betrug 18 (0; 102). Im Vergleich mit ähnlichen Studien imponierte eine insgesamt niedrigere Plaquelast, was sich a.e. auf ein gesünderes und jüngeres Patientenkollektiv der vorliegenden Studie (mittleres Alter 64 ± 10 Jahre; mittlere linksventrikuläre Ejektionsfraktion 64,5 % ± 7,5 %-Punkte) zurückführen ließ. Bei 20 von 465 Patienten (4,3 %) erfolgte der Nachweis von nicht-kalzifizierter Plaquelast ohne Vorhandensein von Kalzifizierungen (Plaque\_Gesamt\_CP = 0 mm<sup>3</sup> / Agatston-Score = 0).

Eine Beobachtung der Verteilungsmuster ergab, dass die linke Koronararterie (LAD) mit den Segmenten 6 und 7 am häufigsten atherosklerotisch verändert war (49,5 % und 38,3 %). In diesen Segmenten wurde auch die insgesamt größte Plaquelast detektiert (9292,6 mm<sup>3</sup> und 7148,7 mm<sup>3</sup>).

Eine Einschätzung des kardiovaskulären Risikos in Hinblick auf Plaquelast und Verteilung war aufgrund der geringen Eventrate in den Follow-up Befragungen nicht möglich (3 dokumentierte MACCE).

Die vorliegende Studie untersuchte jedoch auch die Anzahl an Revaskularisationen innerhalb von 90 Tagen nach stattgehabter CCTA. In diesem Zeitraum wurden 34 Patienten (7%) revaskularisiert. Bei einer Gesamtplaquelast von < 53 mm<sup>3</sup> wurden keine Revaskularisationen durchgeführt, ab einer Plaquelast von 243 mm<sup>3</sup> erhielten allerdings 42,6 % der Patienten eine Revaskularisation. Ein Patient erhielt eine Revaskularisation ohne Vorhandensein koronaren Kalks, hier erfolgte somit der Nachweis einer relevanten koronaren Stenose mit ausschließlich nicht-kalzifizierter Plaquelast. Nach Einteilung der Plaquelast in Tertile ergab sich für Patienten mit einer nicht-kalzifizierten Plaquelast des 3. Tertils ein 12,6-fach erhöhtes Risiko für die Durchführung einer Revaskularisation im Vergleich zu Patienten des 2. Tertils. (95%-Konfidenzintervall: 3,0-53,1 mm<sup>3</sup>). Dieses Risiko war bei Patienten des 3. Tertils im Vergleich zum 2. Tertil der kalzifizierten Plaquelast lediglich 5,7-fach erhöht (95%-Konfidenzintervall: 2,1-15,1 mm<sup>3</sup>).

Die Analysen zur Korrelation zwischen den erhobenen kardiovaskulären Risikofaktoren und dem Ausmaß koronarer Atherosklerose ergab, dass das Vorhandensein einer Hyperlipoproteinämie mit der stärksten Zunahme der Gesamt-Plaquelast verbunden war (Zunahme des geometrischen Mittels der Gesamt-Plaquelast um den Faktor 3,1 (95%-KI 2,1-4,5)), gefolgt von den Risikofaktoren "männliches Geschlecht" (relative Zunahme um den Faktor 2,5 (95%-KI 1,7-3,6)) und "Alter" (relative Zunahme um den Faktor 1,8 (95%-KI 1,1-2,2) für ein Inkrement von 10 Jahren).

Mit der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass durch Verwendung semiautomatischer Software die quantitative Bestimmung der kalzifizierten-, ebenso wie der nicht-kalzifizierten Plaquelast möglich ist. Hierbei scheint insbesondere die nicht-kalzifizierte Plaquelast die größte klinische Relevanz zu besitzen.



Daneben konnten Aussagen zu Verteilungsmustern koronarer Atherosklerose sowie zum Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die Plaquelast getroffen werden.

Perspektivisch kann eine routinemäßige Anwendung semiautomatischer Software klinische Entscheidungen bzgl. Therapie und Risikoeinschätzung der stabilen KHK erleichtern.

## References

- 1 Nowbar AN, Howard JP, Finegold JA, Asaria P, Francis DP: 2014 global geographic analysis of mortality from ischaemic heart disease by country, age and income: Statistics from World Health Organisation and United Nations. *Int J Cardiol* 2014;174:293–298.
- 2 Eurostat: Todesursachenstatistiken2015. [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Causes\\_of\\_death\\_statistics/de#Hauptergebnisse](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Causes_of_death_statistics/de#Hauptergebnisse) (accessed January 21, 2019).
- 3 Berg J, Björck L, Lappas G, O'Flaherty M, Capewell S, Rosengren A: Continuing decrease in coronary heart disease mortality in Sweden. *BMC Cardiovasc Disord* 2014;14:9.
- 4 Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, Ferranti S de, Després J-P, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Isasi CR, Jiménez MC, Judd SE, Kissela BM, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Magid DJ, McGuire DK, Mohler ER, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Rosamond W, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Woo D, Yeh RW, Turner MB: Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics\textemdash2016 Update. *Circulation* 2016;133:447–454. <http://circ.ahajournals.org/content/133/4/447>.
- 5 Palmieri L, Bennett K, Giampaoli S, Capewell S: Explaining the decrease in coronary heart disease mortality in Italy between 1980 and 2000. *Am J Public Health* 2010;100:684–692.
- 6 Rezende LFMd, Azeredo CM, Canella DS, Luiz OdC, Levy RB, Eluf-Neto J: Coronary heart disease mortality, cardiovascular disease mortality and all-cause mortality attributable to dietary intake over 20years in Brazil. *Int J Cardiol* 2016;217:64–68.
- 7 Robert Koch-Institut: Zusammenfassung des Berichts "Gesundheit in Deutschland".
- 8 Gößwald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA: Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013;56:650–655.
- 9 Damm K, Runge C, Zeymer U, Graf von der Schulenburg J-M: Krankheitskosten des akuten Koronarsyndroms in Deutschland. *Kardiologie* 2011;5:122–128.
- 10 Bösner S, Becker A, Abu Hani M, Keller H, Sönnichsen AC, Haasenritter J, Karatolios K, Schaefer JR, Baum E, Donner-Banzhoff N: Accuracy of symptoms and signs for coronary heart disease assessed in primary care. *Br J Gen Pract* 2010;60:e246-57.
- 11 Cooney MT, Dudina A, D'Agostino R, Graham IM: Cardiovascular risk-estimation systems in primary prevention: Do they differ? Do they make a difference? Can we see the future? *Circulation* 2010;122:300–310.
- 12 Mueller RL, Sanborn TA: The history of interventional cardiology: Cardiac catheterization, angioplasty, and related interventions. *American Heart Journal* 1995;129:146–172. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0002870395900551>.
- 13 West R, Ellis G, Brooks N: Complications of diagnostic cardiac catheterisation: Results from a confidential inquiry into cardiac catheter complications. *Heart* 2006;92:810–814.
- 14 Dehmer GJ, Weaver D, Roe MT, Milford-Beland S, Fitzgerald S, Hermann A, Messenger J, Moussa I, Garratt K, Rumsfeld J, Brindis RG: A contemporary view of diagnostic cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention in the United States: A

- report from the CathPCI Registry of the National Cardiovascular Data Registry, 2010 through June 2011. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2017–2031.
- 15 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* 2014;167:846 - 852.e2.  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002870314001367>.
  - 16 Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, Brindis RG, Douglas PS: Low Diagnostic Yield of Elective Coronary Angiography. *New England Journal of Medicine* 2010;362:886–895. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0907272>.
  - 17 Maddox TM, Stanislawski MA, Grunwald GK, Bradley SM, Ho PM, Tsai TT, Patel MR, Sandhu A, Valle J, Magid DJ, Leon B, Bhatt DL, Fihn SD, Rumsfeld JS: Nonobstructive coronary artery disease and risk of myocardial infarction. *JAMA* 2014;312:1754–1763.
  - 18 Flohr T: Technische Grundlagen und Anwendungen der Mehrschicht-CT; in Brüning R, Küttner A, Flohr T (eds): *Mehrschicht-CT: Ein Leitfadens*. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 2008, pp 3–26.
  - 19 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* 2014;8:342–358.  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1934592514001658>.
  - 20 Schmermund A: The Agatston calcium score: A milestone in the history of cardiac CT. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2014;8:414–417.
  - 21 Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald PJ, Siscovick DS, Korte CL de, Aikawa M, Juhani Airaksinen KE, Assmann G, Becker CR, Chesebro JH, Farb A, Galis ZS, Jackson C, Jang I, Koenig W, Lodder RA, March K, Demirovic J, Navab M, Priori SG, Rekhater MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull W, Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah PK, Willerson JT: From vulnerable plaque to vulnerable patient: A call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003;108:1664–1672.
  - 22 Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: *Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK - Langfassung, 4. Auflage. Version 1*.
  - 23 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, Group ESC: 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.
  - 24 Hamm CW: Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS). Teil 1: ACS ohne persistierende ST-Hebung. *Z Kardiol* 2004;93:72–90.
  - 25 Stokes J, Kannel WB, Wolf PA, Cupples LA, D'Agostino RB: The relative importance of selected risk factors for various manifestations of cardiovascular disease among men and women from 35 to 64 years old: 30 years of follow-up in the Framingham Study. *Circulation* 1987;75:V65-73.

<https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med2&AN=3568338>.

- 26 B DR, S VR, J PM, A WP, Mark C, M MJ, B KW: General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care. *Circulation* 2008;117:743–753.
- 27 Wong ND: Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology. *Nat Rev Cardiol* 2014;11:276–289.
- 28 Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanan F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L: Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *The Lancet* 2004;364:937–952.
- 29 McGill HC, McMahan CA, Gidding SS: Preventing heart disease in the 21st century: implications of the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) study. *Circulation* 2008;117:1216–1227.
- 30 Strong JP, McGill HC: The pediatric aspects of atherosclerosis. *Journal of Atherosclerosis Research* 1969;9:251–265.
- 31 Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, Collins P, Daly C, Graham I, Jonsson B, Schenck-Gustafsson K, Tendera M: Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:994–1005.
- 32 Crea F, Battipaglia I, Andreotti F: Sex differences in mechanisms, presentation and management of ischaemic heart disease. *Atherosclerosis* 2015;241:157–168.
- 33 Lerner DJ, Kannel WB: Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: A 26-year follow-up of the Framingham population. *American Heart Journal* 1986;111:383–390.
- 34 Classics in arteriosclerosis research: On experimental cholesterol steatosis and its significance in the origin of some pathological processes by N. Anitschkow and S. Chalutow, translated by Mary Z. Pelias, 1913. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1983;3:178–182.
- 35 Mayerl C, Lukasser M, Sedivy R, Niederegger H, Seiler R, Wick G: Atherosclerosis research from past to present—on the track of two pathologists with opposing views, Carl von Rokitansky and Rudolf Virchow. *Virchows Archiv* 2006;449:96–103.
- 36 Windaus A: Über den Gehalt normaler und atheromatöser Aorten an Cholesterin und Cholesterinestern. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie* 1910;67:174–176.
- 37 Carlson L, Böttiger LE: ISCHÆMIC HEART-DISEASE IN RELATION TO FASTING VALUES OF PLASMA TRIGLYCERIDES AND CHOLESTEROL. *The Lancet* 1972;299:865–868.
- 38 KEYS A, FIDANZA F: Serum Cholesterol and Relative Body Weight of Coronary Patients in Different Populations. *Circulation* 1960;22:1091–1106.
- 39 Rose G, Shipley M: Plasma cholesterol concentration and death from coronary heart disease: 10 year results of the Whitehall study. *BMJ* 1986;293:306–307.
- 40 Barr DP, Russ EM, Eder HA: Protein-lipid relationships in human plasma. *The American Journal of Medicine* 1951;11:480–493.
- 41 Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR: High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. *The American Journal of Medicine* 1977;62:707–714.
- 42 Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, Hindy G, Hólm H, Ding EL, Johnson T, Schunkert H, Samani NJ, Clarke R, Hopewell JC, Thompson JF, Li M, Thorleifsson G, Newton-Cheh C, Musunuru K, Pirruccello JP, Saleheen D, Chen L, Stewart AFR, Schillert A, Thorsteinsdottir U, Thorgeirsson G, Anand S, Engert JC, Morgan T, Spertus J, Stoll M, Berger K, Martinelli N, Girelli D, McKeown PP,

- Patterson CC, Epstein SE, Devaney J, Burnett M-S, Mooser V, Ripatti S, Surakka I, Nieminen MS, Sinisalo J, Lokki M-L, Perola M, Havulinna A, Faire U de, Gigante B, Ingelsson E, Zeller T, Wild P, Bakker PIW de, Klungel OH, Maitland-van der Zee A-H, Peters BJM, Boer A de, Grobbee DE, Kamphuisen PW, Deneer VHM, Elbers CC, Onland-Moret NC, Hofker MH, Wijmenga C, Verschuren WM, Boer JMA, van der Schouw YT, Rasheed A, Frossard P, Demissie S, Willer C, Do R, Ordovas JM, Abecasis GR, Boehnke M, Mohlke KL, Daly MJ, Guiducci C, Burt NP, Surti A, Gonzalez E, Purcell S, Gabriel S, Marrugat J, Peden J, Erdmann J, Diemert P, Willenborg C, König IR, Fischer M, Hengstenberg C, Ziegler A, Buysschaert I, Lambrechts D, van de Werf F, Fox KA, El Mokhtari NE, Rubin D, Schrezenmeir J, Schreiber S, Schäfer A, Danesh J, Blankenberg S, Roberts R, McPherson R, Watkins H, Hall AS, Overvad K, Rimm E, Boerwinkle E, Tybjaerg-Hansen A, Cupples LA, Reilly MP, Melander O, Mannucci PM, Ardissino D, Siscovick D, Elosua R, Stefansson K, O'Donnell CJ, Salomaa V, Rader DJ, Peltonen L, Schwartz SM, Altshuler D, Kathiresan S: Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: A mendelian randomisation study. *The Lancet* 2012;380:572–580.
- 43 Navab M, Reddy ST, van Lenten BJ, Fogelman AM: HDL and cardiovascular disease: Atherogenic and atheroprotective mechanisms. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:222–232.
- 44 Group SSSS: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *The Lancet* 1994;344:1383–1389.
- 45 MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: A randomised placebocontrolled trial. *The Lancet*;360:7–22.
- 46 Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349–1357.
- 47 Rutan GH, McDonald RH, Kuller LH: A historical perspective of elevated systolic vs diastolic blood pressure from an epidemiological and clinical trial viewpoint. *Journal of Clinical Epidemiology* 1989;42:663–673.
- 48 Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, Levy D: Does the Relation of Blood Pressure to Coronary Heart Disease Risk Change With Aging?: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001;103:1245–1249.
- 49 Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, Simone G de, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I: 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021–3104.
- 50 Banach M, Aronow WS: Blood pressure j-curve: current concepts. *Curr Hypertens Rep* 2012;14:556–566.
- 51 Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K: Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2016;387:957–967.
- 52 Creager MA, Lüscher TF, Cosentino F, Beckman JA: Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation* 2003;108:1527–1532.
- 53 Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV: Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: A population-based retrospective cohort study. *The Lancet* 2006;368:29–36.
- 54 Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB: Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2

- Diabetes Mellitus - Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation* 2016;133:2459–2502.
- 55 Ferrannini E, Cushman WC: Diabetes and hypertension: The bad companions. *The Lancet* 2012;380:601–610.
- 56 Taskinen M-R, Borén J: New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2015;239:483–495.
- 57 Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart J-C, James WPT, Loria CM, Smith SC: Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640–1645.
- 58 Stefan N, Kantartzis K, Machann J, Schick F, Thamer C, Rittig K, Balletshofer B, Machicao F, Fritsche A, Häring H-U: Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med* 2008;168:1609–1616.
- 59 Thomsen M, Nordestgaard BG: Myocardial infarction and ischemic heart disease in overweight and obesity with and without metabolic syndrome. *JAMA Intern Med* 2014;174:15–22.
- 60 Body-mass index and all-cause mortality: Individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *The Lancet* 2016;388:776–786.
- 61 Filion KB, Luepker RV: Cigarette Smoking and Cardiovascular Disease: Lessons from Framingham. *Global Heart* 2013;8:35–41.
- 62 Messner B, Bernhard D: Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2014;34:509–515.
- 63 Ambrose JA, Barua RS: The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1731–1737.
- 64 Britton J: Death, disease, and tobacco. *The Lancet* 2017;389:1861–1862.
- 65 Critchley JA, Capewell S: Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003;290:86–97.
- 66 Falk E: Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:C7-12.
- 67 Hansson GK: Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine* 2005;352:1685–1695.
- 68 Glass CK, Witztum JL: Atherosclerosis. *Cell* 2001;104:503–516.
- 69 Skålén K, Gustafsson M, Rydberg EK, Hultén LM, Wiklund O, Innerarity TL, Borén J: Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature* 2002;417:750–754.
- 70 Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW: A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1994;14:840–856.  
<http://atvb.ahajournals.org/content/14/5/840>.
- 71 Malek AM: Hemodynamic Shear Stress and Its Role in Atherosclerosis. *JAMA* 1999;282:2035.
- 72 Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW: A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis. *Circulation* 1995;92:1355–1374. <http://circ.ahajournals.org/content/92/5/1355>.

- 73 Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Gold HK, Yuan J, Narula J, Finn AV, Virmani R: The thin-cap fibroatheroma: A type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. [Review] [54 refs]. *Current Opinion in Cardiology* 2001;16:285–292.  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med4&AN=11584167>.
- 74 Arbab-Zadeh A, Nakano M, Virmani R, Fuster V: Acute coronary events. *Circulation* 2012;125:1147–1156.
- 75 Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R: Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J* 2013;34:719–728.
- 76 Schaar JA, Muller JE, Falk E, Virmani R, Fuster V, Serruys PW, Colombo A, Stefanadis C, Ward Casscells S, Moreno PR, Maseri A, van der Steen AFW: Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. Report of a meeting on the vulnerable plaque, June 17 and 18, 2003, Santorini, Greece. *Eur Heart J* 2004;25:1077–1082.
- 77 Finn AV, Nakano M, Narula J, Kolodgie FD, Virmani R: Concept of Vulnerable/Unstable Plaque. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2010;30:1282.
- 78 Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, Bruyne Bd, Cristea E, Mintz GS, Mehran R, McPherson J, Farhat N, Marso SP, Parise H, Templin B, White R, Zhang Z, Serruys PW: A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:226–235.
- 79 Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM: Lessons from sudden coronary death: A comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. [Review] [75 refs]. *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology* 2000;20:1262–1275.  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med4&AN=10807742>.
- 80 Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD: Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:C13-8.  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med5&AN=16631505>.
- 81 Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E: Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res* 2014;114:1852–1866.
- 82 Fernández-Ortiz A, Badimon JJ, Falk E, Fuster V, Meyer B, Mailhac A, Weng D, Shah PK, Badimon L: Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: Implications for consequences of plaque rupture. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1562–1569.
- 83 Oransky I: Sir Godfrey N Hounsfield. *The Lancet* 2004;364:1032.
- 84 Flohr T: Messprinzip, Bildrekonstruktion, Gerätetypen und Aufnahmetechniken; in Alkadhi H, Leschka S, Stolzmann P, Scheffel H (eds): *Wie funktioniert CT? Eine Einführung in Physik, Funktionsweise und klinische Anwendungen der Computertomographie*. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 2011, pp 3–13.
- 85 Thiele H, Bauersachs J, Mehilli J, Möllmann H, Landmesser U, Jobs A: Kommentar zu den 2020er Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zum Management des akuten Koronarsyndroms bei Patienten ohne persistierende ST-Strecken-Hebung. *Kardiologie* 2021;15:19–31.
- 86 CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): An open-label, parallel-group, multicentre trial. *The Lancet* 2015;385:2383–2391.

- 87 Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R: Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827–832.
- 88 Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, Edwards WD, Gregoire J, Fitzpatrick LA, Schwartz RS: Arterial Calcification and Not Lumen Stenosis Is Highly Correlated With Atherosclerotic Plaque Burden in Humans: A Histologic Study of 723 Coronary Artery Segments Using Nondecalcifying Methodology. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:126–133.
- 89 Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS: Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation* 1995;92:2157–2162. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med3&AN=7554196>.
- 90 Blaha M, Budoff MJ, Shaw LJ, Khosa F, Rumberger JA, Berman D, Callister T, Raggi P, Blumenthal RS, Nasir K: Absence of coronary artery calcification and all-cause mortality. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:692–700.
- 91 Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TP, Tseng PH, Flores FR, Callister TQ, Raggi P, Berman DS: Long-term prognosis associated with coronary calcification: Observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1860–1870.
- 92 Sarwar A, Shaw LJ, Shapiro MD, Blankstein R, Hoffmann U, Hoffman U, Cury RC, Abbara S, Brady TJ, Budoff MJ, Blumenthal RS, Nasir K: Diagnostic and prognostic value of absence of coronary artery calcification. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:675–688.
- 93 Shaw LJ, Giambone AE, Blaha MJ, Knapper JT, Berman DS, Bellam N, Quyyumi A, Budoff MJ, Callister TQ, Min JK: Long-Term Prognosis After Coronary Artery Calcification Testing in Asymptomatic Patients: A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2015;163:14–21.
- 94 Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, Liu K, Shea S, Szklo M, Bluemke DA, O'Leary DH, Tracy R, Watson K, Wong ND, Kronmal RA: Coronary Calcium as a Predictor of Coronary Events in Four Racial or Ethnic Groups. *New England Journal of Medicine* 2008;358:1336–1345.
- 95 Erbel R, Möhlenkamp S, Moebus S, Schmermund A, Lehmann N, Stang A, Dragano N, Grönemeyer D, Seibel R, Kälsch H, Bröcker-Preuss M, Mann K, Siegrist J, Jöckel K-H: Coronary Risk Stratification, Discrimination, and Reclassification Improvement Based on Quantification of Subclinical Coronary Atherosclerosis: The Heinz Nixdorf Recall Study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1397–1406.
- 96 McClelland RL, Chung H, Detrano R, Post W, Kronmal RA: Distribution of Coronary Artery Calcium by Race, Gender, and Age. *Circulation* 2006;113:30.
- 97 Budoff MJ, Möhlenkamp S, McClelland R, Delaney JA, Bauer M, Jöckel HK, Kälsch H, Kronmal R, Nasir K, Lehmann N, Moebus S, Mukamal K, Erbel R: A comparison of outcomes with coronary artery calcium scanning in unselected populations: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and Heinz Nixdorf RECALL study (HNR). *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2013;7:182–191.
- 98 Budoff MJ, Young R, Lopez VA, Kronmal RA, Nasir K, Blumenthal RS, Detrano RC, Bild DE, Guerci AD, Liu K, Shea S, Szklo M, Post W, Lima J, Bertoni A, Wong ND: Progression of Coronary Calcium and Incident Coronary Heart Disease Events: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1231–1239.
- 99 Budoff MJ, Hokanson JE, Nasir K, Shaw LJ, Kinney GL, Chow D, Demoss D, Nuguri V, Nabavi V, Ratakonda R, Berman DS, Raggi P: Progression of coronary artery calcium predicts all-cause mortality. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2012;3:Cardiovascular. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med6&AN=21163451>.



- 100 Henein M, Granåsen G, Wiklund U, Schmermund A, Guerci A, Erbel R, Raggi P: High dose and long-term statin therapy accelerate coronary artery calcification. *Int J Cardiol* 2015;184:581–586.
- 101 Motoyama S, Kondo T, Sarai M, Sugiura A, Harigaya H, Sato T, Inoue K, Okumura M, Ishii J, Anno H, Virmani R, Ozaki Y, Hishida H, Narula J: Multislice Computed Tomographic Characteristics of Coronary Lesions in Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:319–326.
- 102 Criqui MH, Denenberg JO, Ix JH, McClelland RL, Wassel CL, Rifkin DE, Carr JJ, Budoff MJ, Allison MA: Calcium density of coronary artery plaque and risk of incident cardiovascular events. *JAMA* 2014;311:271–278.
- 103 Otsuka F, Finn AV, Virmani R: Do vulnerable and ruptured plaques hide in heavily calcified arteries? *Atherosclerosis* 2013;229:34–37.
- 104 Nakahara T, Dweck MR, Narula N, Pisapia D, Narula J, Strauss HW: Coronary Artery Calcification: From Mechanism to Molecular Imaging. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2017;10:582–593.
- 105 Hausleiter J, Meyer T, Hadamitzky M, Kastrati A, Martinoff S, Schömig A: Prevalence of noncalcified coronary plaques by 64-slice computed tomography in patients with an intermediate risk for significant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:312–318.
- 106 Cheng VY, Lepor NE, Madyoon H, Eshaghian S, Naraghi AL, Shah PK: Presence and Severity of Noncalcified Coronary Plaque on 64-Slice Computed Tomographic Coronary Angiography in Patients With Zero and Low Coronary Artery Calcium. *The American Journal of Cardiology* 2007;99:1183–1186.
- 107 Sosnowski M, Pysz P, Szymański L, Gola A, Tendera M: Negative calcium score and the presence of obstructive coronary lesions in patients with intermediate CAD probability. *Int J Cardiol* 2011;148:e16-e18.
- 108 Villines TC, Hulten EA, Shaw LJ, Goyal M, Dunning A, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman DS, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang H-J, Cheng VY, Chinnaiyan K, Chow BJ, Delago A, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann P, Lin FY, Maffei E, Raff GL, Min JK: Prevalence and Severity of Coronary Artery Disease and Adverse Events Among Symptomatic Patients With Coronary Artery Calcification Scores of Zero Undergoing Coronary Computed Tomography Angiography: Results From the CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2533–2540.
- 109 Rubinshtein R, Gaspar T, Halon DA, Goldstein J, Peled N, Lewis BS: Prevalence and Extent of Obstructive Coronary Artery Disease in Patients With Zero or Low Calcium Score Undergoing 64-Slice Cardiac Multidetector Computed Tomography for Evaluation of a Chest Pain Syndrome. *The American Journal of Cardiology* 2007;99:472–475.
- 110 Gerber TC, Carr JJ, Arai AE, Dixon RL, Ferrari VA, Gomes AS, Heller GV, McCollough CH, McNitt-Gray MF, Mettler FA, Mieres JH, Morin RL, Yester MV: Ionizing radiation in cardiac imaging: A science advisory from the American Heart Association Committee on Cardiac Imaging of the Council on Clinical Cardiology and Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. *Circulation* 2009;119:1056–1065.  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medc&AN=19188512>.
- 111 Schmermund A, Marwan M, Hausleiter J, Barth S, Bruder O, Kerber S, Korosoglou G, Leber A, Moshage W, Schröder S, Schneider S, Senges J, Achenbach S: Declining radiation dose of coronary computed tomography angiography: German cardiac CT registry experience 2009–2014. *Clin Res Cardiol* 2017;106:905–912.

- 112 Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, Scherer M, Bellinger R, Martin A, Benton R, Delago A, Min JK: Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: Results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1724–1732.
- 113 Fischer C, Hulten E, Belur P, Smith R, Voros S, Villines TC: Coronary CT angiography versus intravascular ultrasound for estimation of coronary stenosis and atherosclerotic plaque burden: A meta-analysis. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2013;7:256–266.
- 114 Meijboom WB, Meijs MFL, Schuijf JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CAG, Nieman K, van Werkhoven JM, Pundziute G, Weustink AC, Vos AM de, Pugliese F, Rensing B, Jukema JW, Bax JJ, Prokop M, Doevendans PA, Hunink MGM, Krestin GP, Feyter PJ de: Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: A prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2135–2144.
- 115 Meijboom WB, van Mieghem CA, Mollet NR, Pugliese F, Weustink AC, van Pelt N, Cademartiri F, Nieman K, Boersma E, Jaegere P de, Krestin GP, Feyter PJ de: 64-Slice Computed Tomography Coronary Angiography in Patients With High, Intermediate, or Low Pretest Probability of Significant Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1469–1475.
- 116 Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, Cole J, Dolor RJ, Fordyce CB, Huang M, Khan MA, Kosinski AS, Krucoff MW, Malhotra V, Picard MH, Udelson JE, Velazquez EJ, Yow E, Cooper LS, Lee KL: Outcomes of Anatomical versus Functional Testing for Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine* 2015;372:1291–1300.
- 117 Min JK, Shaw LJ, Devereux RB, Okin PM, Weinsaft JW, Russo DJ, Lippolis NJ, Berman DS, Callister TQ: Prognostic value of multidetector coronary computed tomographic angiography for prediction of all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1161–1170.
- 118 Pundziute G, Schuijf JD, Jukema JW, Boersma E, Roos A de, van der Wall EE, Bax JJ: Prognostic value of multislice computed tomography coronary angiography in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:62–70.
- 119 Chow BJW, Wells GA, Chen L, Yam Y, Galiwango P, Abraham A, Sheth T, Dennie C, Beanlands RS, Ruddy TD: Prognostic value of 64-slice cardiac computed tomography severity of coronary artery disease, coronary atherosclerosis, and left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1017–1028.
- 120 Bittencourt MS, Hulten E, Ghoshhajra B, O'Leary D, Christman MP, Montana P, Truong QA, Steigner M, Murthy VL, Rybicki FJ, Nasir K, Gowdak LHW, Hainer J, Brady TJ, Di Carli MF, Hoffmann U, Abbara S, Blankstein R: Prognostic value of nonobstructive and obstructive coronary artery disease detected by coronary computed tomography angiography to identify cardiovascular events. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:282–291.
- 121 Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber DK, Malcom GT, Smialek J, Virmani R: Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation* 2001;103:934–940.
- 122 Motoyama S, Kondo T, Sarai M, Sugiura A, Harigaya H, Sato T, Inoue K, Okumura M, Ishii J, Anno H, Virmani R, Ozaki Y, Hishida H, Narula J: Multislice computed tomographic characteristics of coronary lesions in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:319–326.

- 123 Maurovich-Horvat P, Schlett CL, Alkadhi H, Nakano M, Otsuka F, Stolzmann P, Scheffel H, Ferencik M, Kriegel MF, Seifarth H, Virmani R, Hoffmann U: The Napkin-Ring Sign Indicates Advanced Atherosclerotic Lesions in Coronary CT Angiography. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2012;5:1243–1252.
- 124 Feuchtner G, Kerber J, Burghard P, Dichtl W, Friedrich G, Bonaros N, Plank F: The high-risk criteria low-attenuation plaque <60 HU and the napkin-ring sign are the most powerful predictors of MACE: A long-term follow-up study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* DOI: 10.1093/ehjci/jew167.
- 125 Dey D, Schepis T, Marwan M, Slomka PJ, Berman DS, Achenbach S: Automated three-dimensional quantification of noncalcified coronary plaque from coronary CT angiography: Comparison with intravascular US. *Radiology* 2010;257:516–522.
- 126 Nadjiri J, Hausleiter J, Jähnichen C, Will A, Hendrich E, Martinoff S, Hadamitzky M: Incremental prognostic value of quantitative plaque assessment in coronary CT angiography during 5 years of follow up. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2016;10:97–104.
- 127 Nakazato R, Shalev A, Doh J-H, Koo B-K, Gransar H, Gomez MJ, Leipsic J, Park H-B, Berman DS, Min JK: Aggregate plaque volume by coronary computed tomography angiography is superior and incremental to luminal narrowing for diagnosis of ischemic lesions of intermediate stenosis severity. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:460–467.
- 128 Øvrehus KA, Schuhbaeck A, Marwan M, Achenbach S, Nørgaard BL, Bøtker HE, Dey D: Reproducibility of semi-automatic coronary plaque quantification in coronary CT angiography with sub-mSv radiation dose. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2016;10:114–120.
- 129 Tesche C, Cecco CN de, Vliegenthart R, Duguay TM, Stubenrauch AC, Rosenberg RD, Varga-Szemes A, Bayer RR, Yang J, Ebersberger U, Baquet M, Jochheim D, Hoffmann E, Steinberg DH, Chiaramida SA, Schoepf UJ: Coronary CT angiography-derived quantitative markers for predicting in-stent restenosis. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2016;10:377–383.
- 130 Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, McGoon DC, Murphy ML, Roe BB: A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation* 1975;51:5–40.
- 131 Greenland S, Pearl J, Robins JM: Causal Diagrams for Epidemiologic Research. *Epidemiology* 1999;10:37–48.
- 132 Zou G: A Modified Poisson Regression Approach to Prospective Studies with Binary Data. *American Journal of Epidemiology* 2004;159:702–706.
- 133 Spiegelman D, Hertzmark E: Easy SAS calculations for risk or prevalence ratios and differences. *American Journal of Epidemiology* 2005;162:199–200.
- 134 Hausleiter J, Meyer T, Hadamitzky M, Zankl M, Gerein P, Dörrler K, Kastrati A, Martinoff S, Schömig A: Non-invasive coronary computed tomographic angiography for patients with suspected coronary artery disease: The Coronary Angiography by Computed Tomography with the Use of a Submillimeter resolution (CACTUS) trial. *Eur Heart J* 2007;28:3034–3041.
- 135 Martin Heuschmid, Axel Kuettnner, Stephen Schroeder, Tobias Trabold, Anja Feyer, Marcus D. Seemann, Ronald Kuzo, Claus D. Claussen, and Andreas F. Kopp: ECG-Gated 16-MDCT of the Coronary Arteries: Assessment of Image Quality and Accuracy in Detecting Stenoses.
- 136 Min JK, Dunning A, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah MH, Berman DS, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Cheng V, Chinnaiyan KM, Chow B, Delago A, Hadamitzky M, Hausleiter J, Karlsberg RP, Kaufmann P, Maffei E, Nasir K, Pencina MJ, Raff GL, Shaw LJ, Villines TC: Rationale and design of the CONFIRM (COronary CT

- Angiography Evaluation For Clinical Outcomes: An International Multicenter) Registry. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2011;5:84–92.  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med7&AN=21477786>.
- 137 Bauer RW, Thilo C, Chiamida SA, Vogl TJ, Costello P, Schoepf UJ: Noncalcified atherosclerotic plaque burden at coronary CT angiography: A better predictor of ischemia at stress myocardial perfusion imaging than calcium score and stenosis severity. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:410–418.
- 138 Rumberger JAPM, Brent Simons DMD, Fitzpatrick LAM, Sheedy PFM, Schwartz RSM: Coronary Artery Calcium Area by Electron-Beam Computed Tomography and Coronary Atherosclerotic Plaque Area: A Histopathologic Correlative Study. [Article]. *Circulation* 1995;92:2157–2162.  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=ovftb&AN=00003017-199510150-00025>.
- 139 Chang HJ, Lin FY, Lee SE, Andreini D, Bax J, Cademartiri F, Chinnaiyan K, Chow BJ, Conte E, Cury RC, Feuchtner G, Hadamitzky M, Kim YJ, Leipsic J, Maffei E, Marques H, Plank F, Pontone G, Raff GL, van R, Villines TC, Weirich HG, Al'Aref SJ, Baskaran L, Cho I, Danad I, Han D, Heo R, Lee JH, Rivzi A, Stuijzand WJ, Gransar H, Lu Y, Sung JM, Park HB, Berman DS, Budoff MJ, Samady H, Shaw LJ, Stone PH, Virmani R, Narula J, Min JK: Coronary Atherosclerotic Precursors of Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2511–2522.  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=prem&AN=29852975>.
- 140 Kral BG, Becker LC, Vaidya D, Yanek LR, Qayyum R, Zimmerman SL, Dey D, Berman DS, Moy TF, Fishman EK, Becker DM: Noncalcified coronary plaque volumes in healthy people with a family history of early onset coronary artery disease. *Circulation* 2014;7:446–453.  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med8&AN=24577355>.
- 141 Otaki Y, Gransar H, Berman DS, Cheng VY, Dey D, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Chinnaiyan K, Chow BJ, Delago A, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann P, Maffei E, Raff G, Shaw LJ, Villines TC, Dunning A, Min JK: Impact of family history of coronary artery disease in young individuals (from the CONFIRM registry). *American Journal of Cardiology* 2013;111:1081–1086.  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med7&AN=23411105>.
- 142 Chatzizisis YS, Giannoglou GD, Parcharidis GE, Louridas GE: Is left coronary system more susceptible to atherosclerosis than right? *Int J Cardiol* 2007;116:7–13.
- 143 Halon DA, Sapoznikov D, Lewis BS, Gotsman MS: Localization of lesions in the coronary circulation. *The American Journal of Cardiology* 1983;52:921–926.
- 144 Iwasaki K, Matsumoto T, Aono H, Furukawa H, Nagamachi K, Samukawa M: Distribution of coronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *Heart & Vessels* 2010;25:14–18.  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med6&AN=20091393>.
- 145 Schmermund A, Baumgart D, Möhlenkamp S, Kriener P, Pump H, Grönemeyer D, Seibel R, Erbel R: Natural History and Topographic Pattern of Progression of Coronary Calcification in Symptomatic Patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:421–426.
- 146 Ayoub C, Erthal F, Abdelsalam MA, Murad MH, Wang Z, Erwin PJ, Hillis GS, Kritharides L, Chow BJW: Prognostic value of segment involvement score compared to other

- measures of coronary atherosclerosis by computed tomography: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2017;11:258–267.
- 147 Kishi S, Magalhães TA, Cerci RJ, Matheson MB, Vavere A, Tanami Y, Kitslaar PH, George RT, Brinker J, Miller JM, Clouse ME, Lemos PA, Niinuma H, Reiber JHC, Rochitte CE, Rybicki FJ, Di Carli MF, Cox C, Lima JAC, Arbab-Zadeh A: Total coronary atherosclerotic plaque burden assessment by CT angiography for detecting obstructive coronary artery disease associated with myocardial perfusion abnormalities. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2016;10:121–127.
- 148 Dey D, Gaur S, Øvrehus KA, Slomka PJ, Betancur J, Goeller M, Hell MM, Gransar H, Berman DS, Achenbach S, Botker HE, Jensen JM, Lassen JF, Norgaard BL: Integrated prediction of lesion-specific ischaemia from quantitative coronary CT angiography using machine learning: A multicentre study. *Eur Radiol* 2018;28:2655–2664.  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medl&AN=29352380>.
- 149 van R, Maliakal G, Kolli KK, Beecy A, Al'Aref SJ, Dwivedi A, Singh G, Panday M, Kumar A, Ma X, Achenbach S, Al-Mallah MH, Andreini D, Bax JJ, Berman DS, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Chinnaiyan K, Chow BJ, Cury RC, Delago A, Feuchtner G, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann PA, Kim YJ, Leipsic JA, Maffei E, Marques H, Pontone G, Raff GL, Rubinshtein R, Shaw LJ, Villines TC, Gransar H, Lu Y, Jones EC, Pena JM, Lin FY, Min JK: Maximization of the usage of coronary CTA derived plaque information using a machine learning based algorithm to improve risk stratification; insights from the CONFIRM registry. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2018;12:204–209.  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medl&AN=29753765>.
- 150 Budoff MJ, Ellenberg SS, Lewis CE, Mohler ER3, Wenger NK, Bhasin S, Barrett-Connor E, Swerdloff RS, Stephens-Shields A, Cauley JA, Crandall JP, Cunningham GR, Ensrud KE, Gill TM, Matsumoto AM, Molitch ME, Nakanishi R, Nezarat N, Matsumoto S, Hou X, Basaria S, Diem SJ, Wang C, Cifelli D, Snyder PJ: Testosterone Treatment and Coronary Artery Plaque Volume in Older Men With Low Testosterone. *JAMA* 2017;317:708–716.
- 151 Gaur S, Øvrehus KA, Dey D, Leipsic J, Bøtker HE, Jensen JM, Narula J, Ahmadi A, Achenbach S, Ko BS, Christiansen EH, Kaltoft AK, Berman DS, Bezerra H, Lassen JF, Nørgaard BL: Coronary plaque quantification and fractional flow reserve by coronary computed tomography angiography identify ischaemia-causing lesions. *Eur Heart J* 2016;37:1220–1227.
- 152 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 B, PLATFORM I: 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* 2015;36:3359–3367.  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med8&AN=26330417>.
- 153 Norgaard BL, Leipsic J, Gaur S, Seneviratne S, Ko BS, Ito H, Jensen JM, Mauri L, De B, Bezerra H, Osawa K, Marwan M, Naber C, Erglis A, Park SJ, Christiansen EH, Kaltoft A, Lassen JF, Botker HE, Achenbach S, NXT T: 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* 2014;63:1145–1155.

<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med8&AN=24486266>.