

Aus der Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin

der München Klinik Bogenhausen

Chefärztin: Prof. Dr. Ellen Hoffmann

**Prädiktive Aussagekraft morphologischer und funktioneller Plaqueparameter
in der kardialen Mehrschichtcomputertomographie für das Auftreten von
In-Stent-Restenosen**



Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Constanze Strasser

aus München

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD. Dr. med. Christian Tesche

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Bernhard Bischoff

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündliche Prüfung 01.12.2022

Widmung

In grenzenloser Dankbarkeit widme ich diese Arbeit meinem Mann Michael Josef Straßer, der mich auf dem größten Teil meines Studiums begleitet und unterstützt hat und nach kurzer schwerer Krankheit 2019 verstorben ist

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|--|-----------|
| ABSTRACT | 4 |
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS..... | 6 |
| ABBILDUNGSVERZEICHNIS | 7 |
| TABELLENVERZEICHNIS | 8 |
| GENDERHINWEIS..... | 9 |
| 1 EINFÜHRUNG | 10 |
| 1.1 KORONARE HERZERKRANKUNG | 10 |
| 1.1.1 <i>Epidemiologie.....</i> | <i>10</i> |
| 1.1.2 <i>Pathogenese.....</i> | <i>11</i> |
| 1.1.3 <i>Diagnostik.....</i> | <i>12</i> |
| 1.1.4 <i>Therapie der KHK.....</i> | <i>13</i> |
| 1.2 KARDIALE COMPUTERTOMOGRAPHIE..... | 14 |
| 1.2.1 <i>Die kontrastmittelgestützte koronare CT-Angiographie in der KHK Diagnostik.....</i> | <i>16</i> |
| 1.2.2 <i>Bestimmung von Koronarkalk mittels kardialer CT.....</i> | <i>19</i> |
| 1.2.3 <i>Strahlenbelastung.....</i> | <i>22</i> |
| 1.2.4 <i>Aufbau, Untersuchungstechnik und Durchführung.....</i> | <i>23</i> |
| 1.3 ZIEL DER ARBEIT..... | 26 |
| 2 MATERIAL UND METHODEN..... | 27 |
| 2.1 STUDIENPOPULATION | 27 |
| 2.2 PROTOKOLL DER KARDIALEN COMPUTERTOMOGRAPHIE..... | 27 |
| 2.2.1 <i>Auswertung der CT-Daten.....</i> | <i>28</i> |
| 2.2.2 <i>Invasive Koronarangiographie und PCI mit Stentimplantation</i> | <i>30</i> |
| 2.2.3 <i>Statistische Analyse.....</i> | <i>31</i> |
| 3 ERGEBNISSE | 32 |
| 3.1 STUDIENPOPULATION | 32 |
| 3.2 INVASIVE KORONARANGIOGRAPHIE UND PCI MIT STENTIMPLANTATION..... | 34 |
| 3.3 QUANTITATIVE UND QUALITATIVE PLAQUEANALYSE | 36 |
| 3.4 DIAGNOSTISCHE GENAUIGKEIT DER QUANTITATIVEN UND QUALITATIVEN PLAQUEPARAMETER FÜR DAS AUFTRETEN EINER ISR..... | 37 |
| 4 DISKUSSION..... | 41 |
| 4.1 PATIENTENKOLLEKTIV..... | 41 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 4.2 | PRÄDIKTIVER WERT VON QUANTITATIVEN UND QUALITATIVEN PARAMETERN FÜR DAS AUFTRETEN VON ISR | 41 |
| 4.3 | LIMITATIONEN..... | 44 |
| 4.4 | SCHLUSSFOLGERUNG..... | 45 |
| 5 | ZUSAMMENFASSUNG..... | 46 |
| 6 | ANHANG | 48 |
| 6.1 | AFFIDAVIT..... | 48 |
| 6.2 | DANKSAGUNG | 49 |
| 7 | LITERATURVERZEICHNIS | 50 |

ABSTRACT

Background:

Cardiovascular diseases are the most common cause of death in the western world. Therefore, it is of enormous importance to identify at risk patients at the earliest possible date to prevent cardiovascular events. For this purpose, the individual risk must be determined as precisely as possible in order to initiate an adequate and prompt therapy. Through the advanced and permanent technical development of Computed Tomography (CT) a reliable method in risk stratification has been established in patients with mild to moderate pretest probability of coronary artery disease.

Due to the modern options in the calculation of the CT, which for example is the automatic quantification of plaque composition, the disease burden can be precisely displayed, and thus can be used as an additional prognostic value.

Objective:

Through the technical innovation of modern CT systems, cardiac CT has the possibility to evaluate the coronary vessels as well as to perform non-invasive progress monitoring after stent implantation. Our study evaluated different characteristics of coronary lesions, which were treated with a stent and derived by cardiac CT angiography. The objective was to find out whether one could predict using selected criteria whether restenosis of the supplied vessel will occur or not.

Methods:

This was a retrospective single-center study including 167 patients who underwent cardiac CT and received a stent implantation within three months following the CT scan. The analysis of morphological plaque parameters was performed with semi-automated plaque software, which automatically segmented the coronary species. Within this study several markers were assessed: lesion length (LL), total plaque volume (TPV), remodeling index (RI), plaque burden (PB), and non-calcified plaque volume (NCPV). Stent placement was executed according to current ESC guidelines and the degree of coronary stenosis was quantified by using invasive quantitative coronary angiography (QCA).

Whether in-stent restenosis (ISR) occurred during the follow-up period was assessed using quantitative coronary angiography. The statistical analysis was done using MedCalc and SPSS.

Results

A total of 74 patients were included in the final analysis of whom 53 patients had no ISR and 21 patients had ISR. The plaque analysis showed a significant difference for total plaque burden between patients with ISR and without ISR.

Furthermore, a lower calcified-plaque volume (CPV) was shown in patients with ISR. NCPV was significantly higher and LL significantly longer in patients with ISR than in patients without ISR. On receiver-operating characteristics analysis, positive RI showed the highest diagnostic accuracy followed by LL, and NCPV for the discrimination of ISR.

Combination of the parameters showed a significant improvement in the discriminative accuracy for ISR detection.

Conclusion

In summary, our study showed, that NCPV, LL, and RI derived from coronary CT angiography (CTA) have predictive value for the detection of ISR. Thus, coronary CTA may help in precision medicine for optimal procedure planning in invasive coronary angiography and subsequent stent implantation.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | |
|--------|--|
| CPV | Kalzifiziertes Plaquevolumen |
| CT/CTA | Computertomographie/ CT-Angiographie |
| CT-FFR | CT-basierte fraktionelle Flussreserve |
| DES | Drug eluting stent |
| DSCT | Dual Source CT |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| ISR | In-Stent-Restenose |
| IVUS | Intravaskulärer Ultraschall |
| KHK | Koronare Herzkrankheit |
| LAD | Left anterior descending artery – linke Koronararterie |
| LL | Läsionslänge |
| LCX | Left circumflex artery - Seitenwandarterie |
| MI | Myokardinfarkt |
| MSCT | Mehrschichtcomputertomographie |
| NCPV | Nicht-kalzifiziertes Plaquevolumen |
| PCI | Perkutane Koronarintervention |
| PET-CT | Positronen-Emissions-Computertomographie |
| PB | Plaqueburden - Plaquelast |
| QCA | Quantitative Koronarangiographie |
| RCA | Right coronary artery - rechte Koronararterie |
| RI | Remodelling Index |
| TPV | Gesamtes Plaquevolumen |

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

| | |
|--|----|
| ABBILDUNG 1 WICHTIGE INFLAMMATORISCHE MECHANISMEN IN DER ENTSTEHUNG DER ATHEROSKLEROSE.. | 12 |
| ABBILDUNG 2 DARSTELLUNG EINES MODERNEN DUAL-SOURCE-CT-SCANNERS (SOMATOM® FORCE, SIEMENS HEALTHINEERS)..... | 16 |
| ABBILDUNG 3 DARSTELLUNG EINER KORONAREN CT-ANGIOGRAPHIE. GEKRÜMMT PLANARE REKONSTRUKTION DER KORONARGEFÄÙE (RCA, LAD, LCX) MIT KORRESPONDIERENDEN GEFÄÙQUERSCHNITTEN..... | 17 |
| ABBILDUNG 4: DARSTELLUNG DER PLAQUEQUANTIFIZIERUNG MITTELS KORONARER CT-ANGIOGRAPHIE UND SPEZIFISCHER PLAQUESOFTWARE. | 19 |
| ABBILDUNG 5: DARSTELLUNG DES KALZIUM-SCORINGS MIT DEM AGATSTON CALCIUM SCORE. | 22 |
| ABBILDUNG 6: INNENANSICHT EINES MODERNEN CT-GERÄTES DER 3. GENERATION (1) | 24 |
| ABBILDUNG 7: BEISPIEL DER CT-BASIERTEN PLAQUEANALYSE MIT HILFE DER SEMI-AUTOMATISCHEN PLAQUESOFTWARE..... | 30 |
| ABBILDUNG 8: FLUSSDIAGRAMM DER STUDIE..... | 32 |
| ABBILDUNG 9: ERGEBNISSE DER ROC-ANALYSE FÜR DAS AUFTRETEN EINER ISR | 38 |
| ABBILDUNG 10: BEISPIEL DER SEMIAUTOMATISCHEN PLAQUEQUANTIFIZIERUNG BEI EINEM PATIENTEN MIT ISR IM NACHBEOBACHTUNGSZEITRAUM. | 40 |

TABELLENVERZEICHNIS

| | |
|---|----|
| TABELLE 1: DEMOGRAPHISCHE DATEN STUDIENPOPULATION (N=74) | 34 |
| TABELLE 2: QCA ERGEBNISSE DER QUANTITATIVEN KORONARANGIOGRAPHIE | 35 |
| TABELLE 3: ANALYSE DER STENTMERKMALE..... | 35 |
| TABELLE 4: ANALYSE DER PLAQUEPARAMETER BEI PATIENTEN MIT UND OHNE ISR. | 37 |
| TABELLE 5: DIAGNOSTISCHE AUSSAGEKRAFT DER QUALITATIVEN UND QUANTITATIVEN PARAMETER FÜR DIE VORHERSAGE EINER ISR..... | 38 |
| TABELLE 6: ERGEBNISSE DER MULTIVARIATEN LOGISTISCHEN REGRESSIONSANALYSE (ADJUSTIERT FÜR HYPERCHOLESTERINÄMIE)..... | 39 |

GENDERHINWEIS

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet.

In dieser Arbeit wird aus diesem Grund ausschließlich das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

1 EINFÜHRUNG

1.1 Koronare Herzerkrankung

Die Koronare Herzerkrankung (KHK) wird definiert als Arteriosklerose der den Herzmuskel versorgenden Gefäße. Wegen der hierdurch verursachten Verengung der Koronargefäße kann eine adäquate Perfusion des Herzmuskels nicht mehr vollständig gewährleistet werden. Infolgedessen entsteht ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot im Myokard. Das Resultat dieses Prozesses stellt die Myokardischämie dar, welche diverse Manifestationsformen annehmen kann. Hierbei unterscheidet man zwischen der asymptomatischen KHK (stumme Ischämie) und der symptomatischen KHK. Die symptomatische KHK wird unterteilt in die stabile Angina Pectoris, das akute Koronarsyndrom mit drei Entitäten (instabile Angina Pectoris ohne Anstieg von Troponin, Nicht-ST-Hebungsinfarkt und ST-Hebungsinfarkt), Herzrhythmusstörungen, ischämische Herzmuskelschädigungen und den plötzlichen Herztod (1).

Das Risiko an einer KHK zu erkranken, wird durch multiple Faktoren begünstigt, diese sind neben dem steigenden Lebensalter und dem männlichen Geschlecht Nikotinkonsum, Hyperlipidämie, Adipositas sowie Störungen des Fett- und Zuckerstoffwechsels (2).

Durch die stetig verbesserte Akut- und Langzeitbehandlung, jedoch weniger durch die verbesserte Prävention der bekannten Risikofaktoren, konnte bereits eine Abnahme der Morbidität und Mortalität des Herzinfarktes erreicht werden. Unabhängig vom Geschlecht ist ein Rückgang der Sterblichkeit einer KHK zu beobachten, der sich vor allem auf die prähospitalen und frühe Krankenhaussterblichkeit bezieht (1, 2).

1.1.1 Epidemiologie

In Deutschland sind 20% aller Todesfälle durch eine KHK bedingt, in Industrieländern stellen kardiovaskuläre Erkrankungen die häufigste Todesursache dar. Betrachtet man die KHK geschlechtsspezifisch, so erkranken in Deutschland 30% aller Männer in ihrem Leben an einer KHK und 15% aller Frauen. Im Hinblick auf das Alter sind Frauen mittleren Alters häufiger betroffen als Männer. Als Erklärung hierfür wird die hohe Prävalenz für das Vorliegen einer funktionellen KHK, wie z.B. die mikrovaskuläre

Angina angegeben. Männer wiederum erkranken mit steigendem Lebensalter häufiger als Frauen (3).

1.1.2 Pathogenese

Bei der KHK liegt ein erhöhter Koronarwiderstand vor, der zu einer Koronarinsuffizienz führen kann. Mehr als 90% sind verursacht durch Makroangiopathien.

An den großen, das Epikard versorgenden Gefäßen, kommt es zu arteriosklerotischen Stenosen, die sich wie folgt bilden: Es gibt mehrere Faktoren, welche die Gefäßwand schädigen, hier spielt insbesondere ein lang bestehender Hypertonus eine zentrale Rolle. Im Rahmen der Pathogenese kommt es zur Aktivierung zahlreicher zellulärer und humoraler Mechanismen.

Durch die Schädigung des Endothels kommt es zur Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten, die mit Hilfe von Mediatoren unter anderem Makrophagen anlocken. Makrophagen nehmen Cholesterinbestandteile auf, wodurch sogenannte Schaumzellen entstehen, die sich in der Gefäßwand einlagern. Durch diesen inflammatorischen Prozess kommt es zu einem fibrotischen Umbau der Gefäßintima mit Bildung von atherosklerotischen Plaques.

Dieser schleichende Umbau der Gefäßstruktur wird im arteriellen System als primäre Atherosklerose bezeichnet und ist der Beginn des Kalzifizierungsprozesses der Koronargefäße.

Die KHK ist hierbei das Korrelat der beginnenden atherosklerotischen Stenosierung der Koronargefäße. Kommt es zum Aufreißen der fibrösen Kappe eines atherosklerotischen Plaques, so entsteht durch Aktivierung der Gerinnungskaskade und Aggregation von Thrombozyten ein akuter Gefäßverschluss mit konsekutiver Minderperfusion des nachfolgenden Gewebes im Sinne eines akuten Myokardinfarkts (1, 4, 5).

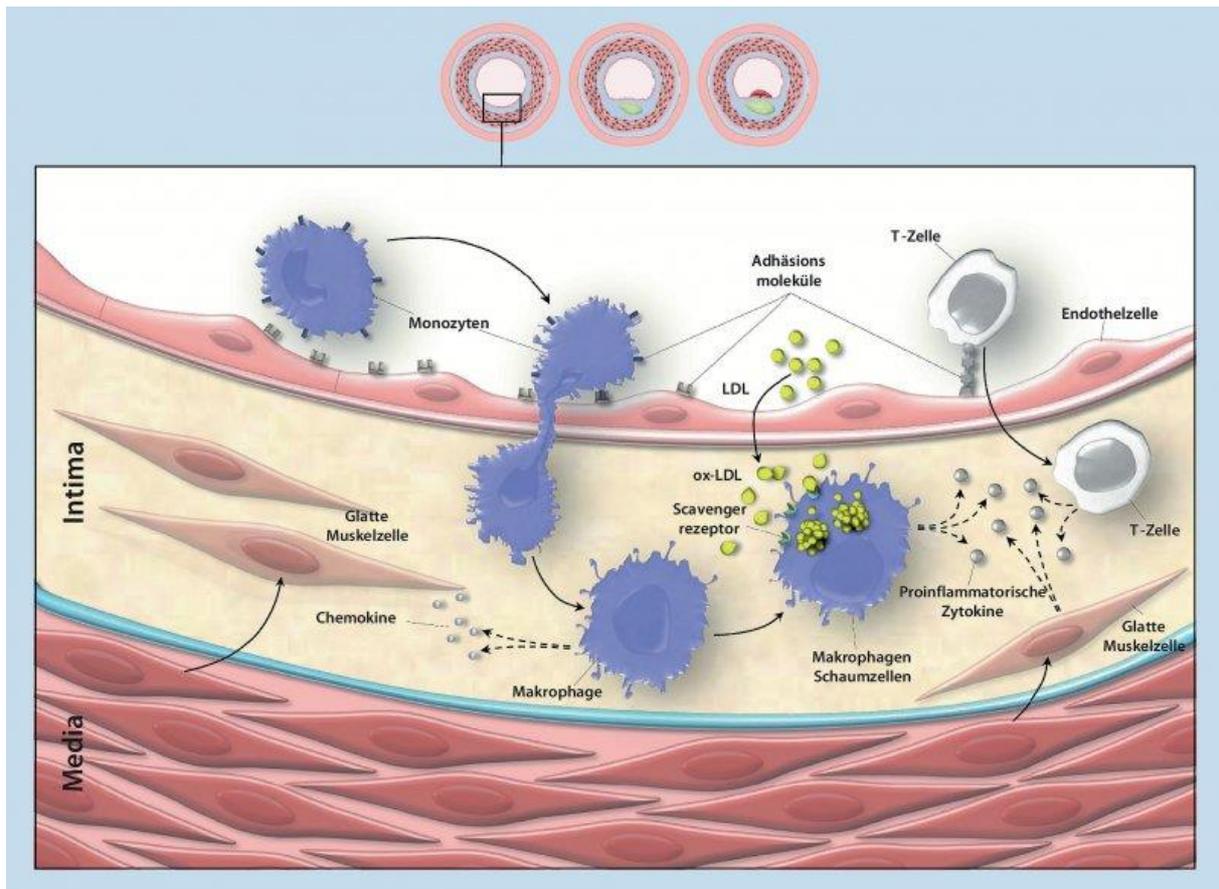


Abbildung 1 Wichtige inflammatorische Mechanismen in der Entstehung der Atherosklerose

1.1.3 Diagnostik

Auf Grund der hohen Prävalenz und Inzidenz der KHK kommt der frühzeitigen Diagnostik eine große Bedeutung zu. Neben einer ausführlichen Anamnese, der gründlichen körperlichen Untersuchung und der Detektion kardialer Risikofaktoren gehört die Ermittlung der Vortestwahrscheinlichkeit, welche das Risiko berechnet, an einer KHK erkrankt zu sein, zur Initialen Diagnostik.

Zur Ermittlung der Vortestwahrscheinlichkeit werden verschiedene klinische Scores verwendet wie der PROCAM-Score (Prospective Cardiovascular Münster Study) oder der ESC-Score (European Society of Cardiology). Bei Patienten mit einer Vortestwahrscheinlichkeit unter 15% sollte eine andere Erkrankung als eine stenosierende KHK in Betracht gezogen und ermittelt werden (1, 3, 6).

Nach Abschluss der initialen Diagnostik folgt die weiterführende Diagnostik, zu welcher zunächst ein Ruhe-12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) und eine transthorakale

Echokardiografie zählen.

Weiter folgt eine Ischämiediagnostik, die anhand einer oder mehrerer der folgenden Untersuchungen vorgenommen wird: Belastungs-EKG, Belastungsechokardiografie, Stress-Magnetresonanztomografie, Myokardszintigrafie und Positronen-Emissions-Tomographie.

Der Goldstandard zur Diagnostik arteriosklerotischer Gefäßverengungen mit Darstellung der linken Herzkammer als Ventrikulographie ist die invasive Koronarangiographie. Sie hat den Vorteil, dass etwaige Engstellen umgehend mittels Ballondilatation aufgedehnt werden können und ein Stent zur weiteren Stabilisierung und langfristigen Offenhaltung des Gefäßlumens eingesetzt werden kann.

In Deutschland steigen die Zahlen für Koronarangiographien jährlich an. Waren es im Jahre 2000 noch unter 600.000, liegen die aktuellen Zahlen jetzt bei über 885.000 Koronarangiographien pro Jahr. Es gilt, diese Zahlen kritisch zu betrachten, denn der Herzkatheter wäre in 50-60% aller Fälle nicht notwendig gewesen und die invasive Durchführung birgt durchaus Risiken, vor allem Gefäßkomplikationen der Zugangswege.

Deshalb wurde die Koronarangiographie zur reinen diagnostischen Untersuchung der Koronargefäße in den letzten Jahren zunehmend von modernen, nicht invasiven Verfahren abgelöst. Diese aktuelleren Bildgebungsmodalitäten erlangen einen stetig steigenden Stellenwert, was die Diagnosestellung beziehungsweise den Ausschluss einer KHK betrifft.

Eines der neueren Verfahren mit enormen Zukunftspotential stellt die Mehrschichtcomputertomographie (MSCT) dar, welche in den nachfolgenden Abschnitten ausführlich beschrieben wird (1, 6).

1.1.4 Therapie der KHK

Im ersten Schritt gilt es, die Risikofaktoren, die eine KHK begünstigen, im Rahmen von Präventionsmaßnahmen und Lifestylemodifikation zu reduzieren oder zu eliminieren. Der wichtigste Aspekt in der Risikoreduktion ist der Verzicht von Tabak. Des Weiteren sollte bei adipösen Patienten eine Gewichtsreduktion angestrebt und regelmäßig ein moderates Ausdauertraining absolviert werden (6).

Die medikamentöse Therapie richtet sich nach der Art der Beschwerden; bei einer

stabilen KHK wird eine Basistherapie eingeleitet, welche die Einnahme folgender Medikamente umfasst: Thrombozytenaggregationshemmer, Betablocker, Cholesterinsenker, ACE-Hemmer bei Herzinsuffizienz, Diabetes Mellitus oder arterieller Hypertonie.

Im Gegensatz zur Basistherapie gilt für die antianginöse Therapie die Anwendung folgender Medikamente: Betablocker, Nitrate, Gefäßdilatoren, Kalziumantagonisten und If-Kanalblocker (1).

Eine weitere, maßgebende -Therapieoption ist die invasive Revaskularisation. Die invasive Therapie bei einer relevanten, stenosierenden KHK umfasst die interventionelle perkutane Koronarintervention (PCI) mit Ballondilatation und Stentimplantation sowie die chirurgische Myokardrevaskularisation mittels aortokoronarer Bypassoperation (6). Insbesondere die Anzahl der PCI hat aufgrund der ubiquitären Verfügbarkeit sowie des deutlich reduzierten prozeduralen Risikos zugenommen und hat eine Klasse I Empfehlung gemäß aktuellen kardiologischen Leitlinien. Neben den prozeduralen Risiken besteht ein erhöhtes Risiko für nachfolgende Ereignisse wie Stentthrombosen und die Entstehung von In-Stent-Restenosen durch die Ausbildung einer Neointima mit konsekutiver Neo-Atherosklerose (7).

1.2 Kardiale Computertomographie

Mit der Computertomographie des Herzens steht eine neuere, zusätzliche Untersuchungsmethode zur Verfügung, mit der zum einen die Bestimmung des Koronarkalks mittels Kalkscore und zum anderen die Beurteilung des Stenosegrades der Koronargefäße mittels kontrastmittelgestützter nicht invasiver Koronarangiographie möglich ist. Darüber hinaus ermöglicht die kardiale Computertomographie (CT) die funktionelle Analyse von Morphologie und Wandbewegung des Herzens (8).

In den frühen 1990er Jahren entwickelte sich die CT sehr schnell, allerdings stand man bei der Darstellung der Koronargefäße vor einem Problem, denn die Gefäße sind durch ihre Lokalisation am Myokard in permanenter Bewegung. Um ein exaktes und aussagekräftiges Bild zu erhalten, musste man die Bewegung des Herzmuskels „einfrieren“, wozu Betablocker verabreicht wurden, um die Herzfrequenz kurzzeitig zu

senken. Parallel zur CT zeichnete man das elektrische Herzsignal (EKG) auf, welches vom CT-System berücksichtigt wurde, sodass ein Bild entstehen konnte, welches trotz permanenter Bewegung des Myokards artefaktfrei war (3).

Der Kombination von EKG mit der Entwicklung des 16-Zeilen-Multidetektor-CT mit einer schnelleren Abtasteinheit war es zu danken, dass schon bald geeignete Bilder entstehen konnten. Während bis vor wenigen Jahren noch 64-Zeilen-Geräte den „State-of-the-art“ für die kardiale CT darstellten, stehen inzwischen einerseits Systeme mit bis zu 320 Zeilen zur Verfügung (sie gestatten es unter gewissen Voraussetzungen, das gesamte Herz in einem einzigen Herzzyklus abzubilden), andererseits bietet die „Dual Source CT“ (DSCT) eine im Vergleich zu konventionellen Systemen verdoppelte Zeitauflösung und somit eine erhebliche Reduktion von Bildartefakten. Die stetige Weiterentwicklung der kardialen CT reicht bis zum heutigen Tag und festigt demzufolge deren hohen Stellenwert in der Diagnosestellung von vermuteter KHK.

Die kardiale CT ist somit eine moderne, nicht invasive Methode zur Darstellung des Herzens in höchster Schärfe und Genauigkeit. Hinzu kommt, dass auch die Koronargefäße in sehr guter Qualität abgebildet werden können. Hierdurch lassen sich nicht nur Engstellen quantifizieren, sondern auch die Zusammensetzung sogenannter „Plaques“, die zur Gefäßverengung führen können, charakterisieren. Deshalb eignet sich diese Untersuchungsmethode hervorragend zur Früherkennung und Beurteilung arteriosklerotischer Veränderungen an den Koronargefäßen.

Neben dem Ausschluss signifikanter Verengungen an den Koronargefäßen wird die kardiale CT noch für weitere Zwecke genutzt, unter anderem zur Nachuntersuchung nach Stent-Implantation, zur Beurteilung von Bypassgefäßen, zur Nachuntersuchung von Herztransplantaten und zur Darstellung der Herzklappen.(9).



Abbildung 2 Darstellung eines modernen Dual-Source-CT-Scanners (SOMATOM® Force, Siemens Healthineers)

1.2.1 Die kontrastmittelgestützte koronare CT-Angiographie in der KHK Diagnostik

Die koronare CT-Angiographie der Koronargefäße ist eine nicht invasive Untersuchungsmethode, bei der in eine periphere Vene ein Kontrastmittel appliziert wird, um die Koronargefäße am Herzen suffizient darstellen zu können. Der Nachteil dieser Untersuchung ist neben möglichen Kontrastmittelallergien vor allem die Strahlenbelastung, welcher der Patient ausgesetzt ist. (10, 11). Diese konnte jedoch durch den technischen Fortschritt deutlich reduziert werden.

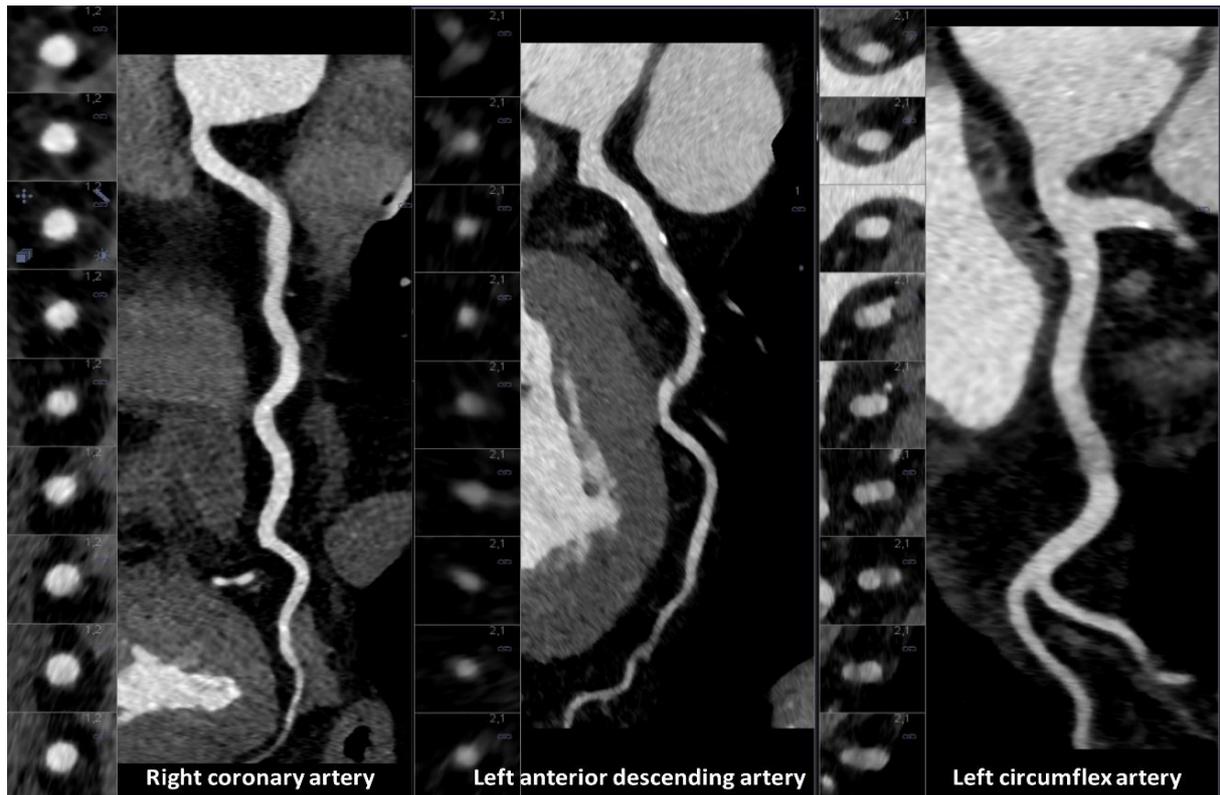


Abbildung 3 Darstellung einer koronaren CT-Angiographie. Gekrümmt planare Rekonstruktion der Koronargefäße (RCA, LAD, LCX) mit korrespondierenden Gefäßquerschnitten.

Von klinischer Relevanz ist dabei vor allem der Grad der Stenosierung, der nach den Richtlinien der „Society of Cardiovascular Computed Tomography“ (SCCT) gemäß des Coronary Artery Disease Reporting and Data System (CAD-RADS-Systems) in folgende koronarangiographische Abstufungen eingeteilt wird (4):

- Stenose <25%: diffuse Koronarsklerose
- Stenose 25-50%: geringgradige Stenose
- Stenose 50-75%: mittel- bis höhergradige Stenose
- Stenose >75%: signifikante hochgradige Stenose
- Stenose 100%: kompletter Gefäßverschluss

Diese quantitativen Bereiche wurden basierend auf der Grundlage von Vergleichsstudien zur invasiven Koronarangiographie festgelegt. Bei einer Verengung von mehr als 50% des Gefäßlumens kann die Sauerstoffversorgung des Herzmuskels bereits häufig nicht mehr adäquat gewährleistet werden.

Eine Metaanalyse von 28 Studien mit 1286 Patienten, bei denen der Verdacht auf eine KHK bestand und die sich einer koronaren CT-Angiographie (CTA) unterzogen, bei welcher es darum ging, koronare Stenosen von mehr als 50% zu erkennen, zeigte eine Sensitivität von 99%, eine Spezifität von 89%, einen positiven Prädiktionwert von 93% und einen negativen Prädiktionwert von 100% (11).

Ein wichtiger Aspekt bei der koronaren CTA ist, dass der positive Prädiktionwert nicht ganz so zuverlässig ist wie der negative Prädiktionwert. Bei der koronaren CTA beträgt der negative Vorhersagewert praktisch 100%, und das unabhängig von der Gerätegeneration. Das heißt folglich, dass mit der koronaren CTA auf nicht invasive Weise eine koronare Herzerkrankung mit großer Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Um die Aussagekraft des positiven Prädiktionwerts zu verbessern, können zusätzliche Untersuchungen zur Beurteilung der myokardialen Perfusion an die koronare CTA gekoppelt werden:

- die Darstellung der myokardialen Durchblutung (myokardiale CT-Perfusion) und
- die aus dem CT abgeleitete Messung der Fraktionellen Flussreserve (CT-FFR) (11, 12)

Da man mittels koronarer CTA lediglich den Stenosegrad auswerten, aber keine Aussage zur Relevanz der Hämodynamik und keine Aussage zur Myokardischämie treffen kann, nutzt man hierfür neuere, innovativere Verfahren wie oben bereits erwähnt. Zum einen die CT-FFR, welche eine hämodynamische Beurteilung von Koronarstenosen ermöglicht, und zum anderen die myokardiale CT-Perfusion, mit der der Blutfluss im Myokard ermittelt werden kann.

Es ist jüngsten technischen Innovationen zu verdanken, dass sich die nicht invasive koronare CTA nicht mehr nur zur morphologischen Bildgebung eignet, sondern dass man mit ihr jetzt sogar eine morphologische und funktionelle Auswertung vornehmen kann.

Die Kombination aus myokardialer CT-Perfusion und koronarer CTA könnte die CT als eigenständiges Diagnostikum zur umfassenden Beurteilung einer KHK und direkten Bewertung einer Myokardischämie in einer Sitzung etablieren (12).

Neben der anatomischen und hämodynamischen Beurteilung von Koronarstenosen ermöglicht die koronare CTA Aussagen hinsichtlich der Plaquezusammensetzung und Beschaffenheit. Die koronare CTA bietet mit Hilfe von semiautomatischen Softwareapplikationen die Möglichkeit zur Quantifizierung und Charakterisierung von Koronarplaques. Hierdurch können Plaqueparameter identifiziert werden, welche zur Entstehung von Hochrisiko-Plaques (vulnerable Plaques) beitragen und klinische Bedeutung für die Prognose und das Auftreten von unerwünschten kardialen Ereignissen haben. So konnten zahlreiche Studien den Nutzen der detaillierten Plaqueanalyse hinsichtlich des prädiktiven Wertes für kardiovaskuläre Ereignisse aufzeigen (13, 14).

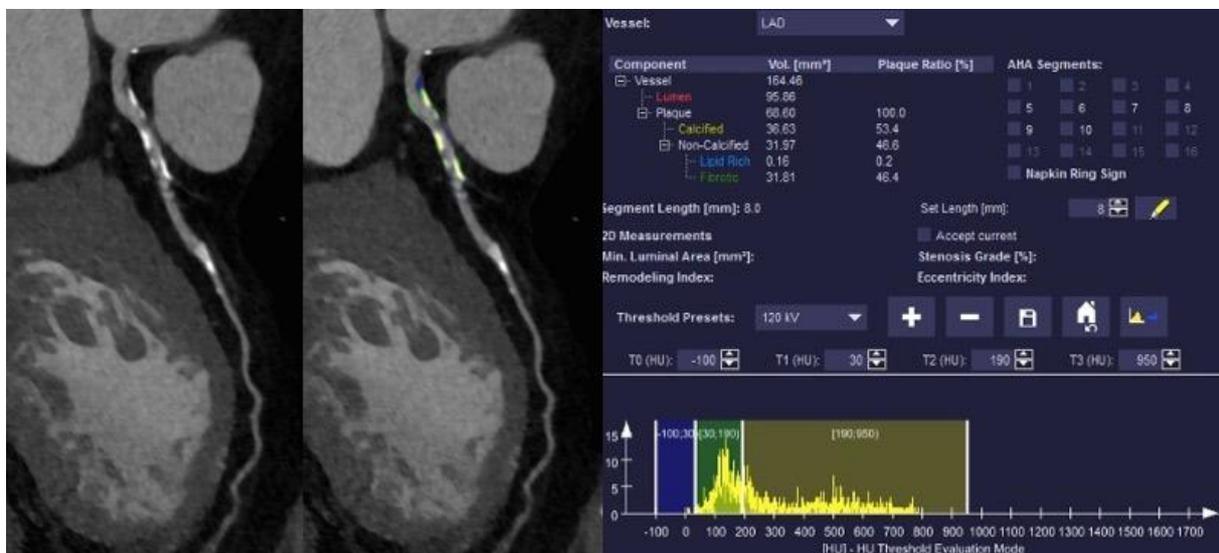


Abbildung 4: Darstellung der Plaquequantifizierung mittels koronarer CT-Angiographie und spezifischer Plaquesoftware.

1.2.2 Bestimmung von Koronarkalk mittels kardialer CT

Die CT-basierte Messung und Quantifizierung des Koronarkalks dient der individuellen Abschätzung des Auftretens eines kardiovaskulären Ereignisses. Eine Vielzahl von Studien (Heinz Nixdorf Recall Studie, San Francis Heart Studie) zeigten, dass die Quantifizierung von Kalk in den Koronargefäßen mit der gesamten koronaren Plaquebelastung korreliert und somit als Surrogat für das Ausmaß an atherosklerotischen Plaques in den Koronararterien dient. Die Verwendung des Kalzium-Scores dient als zuverlässiger Risikoprädiktor für das Auftreten einer künftigen koronaren Erkrankung (Myokardinfarkt, koronarer Herztod und Gesamtmortalität). Verglichen mit laborchemischen und klinischen Parametern konnte

für das Kalzium-Scoring unter bestimmten Voraussetzungen eine Überlegenheit bezüglich der Diagnosestellung aufgezeigt werden. Darum kann zur weiteren Risikostratifizierung, auf Basis aktueller Empfehlungen, ein Kalzium-Scoring bei symptomlosen Patienten mit einem niedrigen bis intermediären Risiko für eine KHK durchgeführt werden. Der Kalzium-Score wird somit herangezogen, um ein individuelles kardiales Risikoprofil zu erstellen (4).

Die Risikoberechnung wird anhand des Agatston-Kalzium-Scores durchgeführt, der von Arthur Agatston und Warren Janowitz im Jahr 1990 eingeführt wurde und bis heute die Standardmethode zur Quantifizierung von Kalkablagerungen in den Koronargefäßen darstellt. Dieser Score zeigt, wie weit die Verkalkung an den Koronargefäßen bereits fortgeschritten ist. Er berücksichtigt die Gesamtfläche und die Dichte verkalkter Voxel (=Volumenelement) in den Koronararterien, das heißt, er zeigt das Ausmaß der Koronarverkalkung als Zahlenwert an. Als Schwellenwert für eine kalzifizierte Läsion wurde eine CT-Dichte von 130 Hounsfield Units festgelegt, es werden jedoch nur Läsionen berücksichtigt, die mehr als 1mm² groß sind. Der Grund für die Festlegung dieser Größe ist, dass so eine Verwechslung von Bildrauschen mit echten Kalzifizierungen verhindert werden kann (4).

Um die Verkalkung und die damit verbundene Risikoklassifizierung in unterschiedliche Schweregrade einzuteilen, wurden verschiedene HU gemäß nachfolgender Tabelle aufgestellt:

1. 130-199 Hounsfield Units
2. 200-299 Hounsfield Units
3. 300-399 Hounsfield Units
4. >400 Hounsfield Units

Die ausschlaggebenden Faktoren zur Berechnung des Koronarkalks sind die gemessenen Bereiche der Plaques und deren Dichte. Der gesamte, individuelle Agatston Score wird berechnet, indem man die einzelnen Werte jedes kalzifizierten Abschnittes der gesamten Koronargefäße aufsummiert (15).

Es wurden standardisierte Kategorien basierend auf dem Agatston Score entwickelt, um das kardiovaskuläre Risiko in Zahlenwerten darzustellen:

1. 0-10: kein Kalk vorhanden
2. 11-100: geringfügige Kalzifikationen
3. 101-400: moderate Kalzifikationen
4. >400: hochgradige Kalzifikationen

Zu diesen Werten wurden alters- und geschlechtsadjustierte Perzentilen erstellt, die darstellen, wie hoch das individuelle Risiko für das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses ist.

1. Kein Kalk vorhanden: 1-25%
2. Geringfügige Kalzifikationen: 26-50%
3. Moderate Kalzifikationen: 51-75%
4. Hochgradige Kalzifikationen: 76%-95%

Nachteile des Agatston Scores sind unter anderem, dass der berechnete Wert nicht einer physikalischen Masse entspricht und somit nicht mit einem „wahren Wert“ verglichen werden kann, oder dass kleine, durch Rauschen und Bewegung verursachte Schwankungen, relativ große Auswirkungen auf den Agatston Score haben können. Einige Studien belegen den Nutzen des Kalziumscores für die Vorhersage von kardiovaskulären Ereignissen und haben des Weiteren den Endpunkt „Tod jeder Ursache“ untersucht und aufgezeigt (16-18).

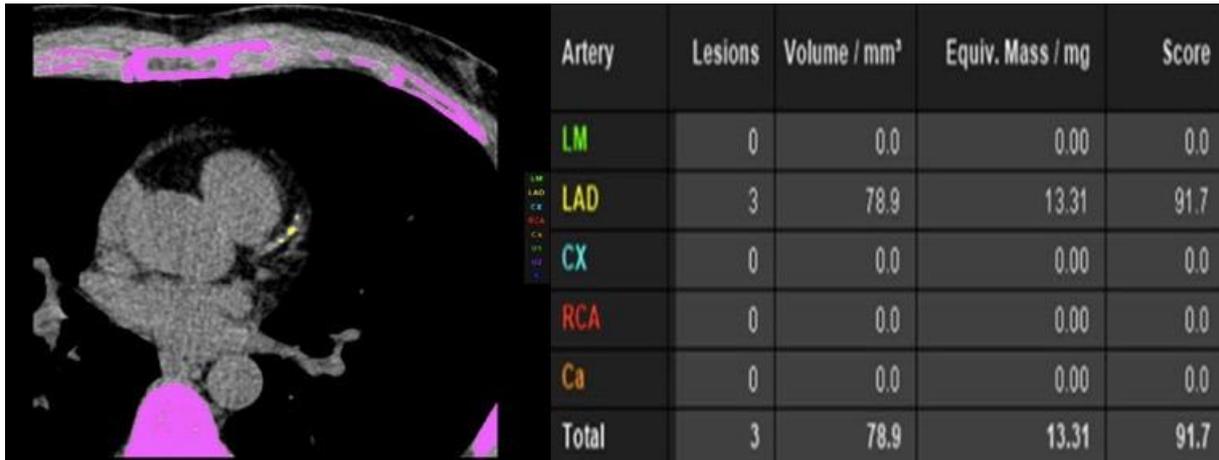


Abbildung 5: Darstellung des Kalzium-Scorings mit dem Agatston Calcium Score.

1.2.3 Strahlenbelastung

Die Computertomographie ist eine unverzichtbare Untersuchungsmethode in der medizinischen Diagnosestellung geworden. Der Nutzen der CT hat seit ihrer Einführung in den 1970er Jahren stetig zugenommen. Dem Benefit, der durch die CT entstanden ist, steht aber negativ gegenüber, dass man bei dieser Untersuchung ionisierender Strahlung ausgesetzt ist. Selbige Strahlung gilt als Risikofaktor für Krebserkrankungen, am höchsten ist das Risiko für der Strahlung ausgesetzte Kinder. Die Strahlenexposition bei der CT-Untersuchung des Herzens kann in einem sehr weiten Bereich variieren. Wenn keinerlei Maßnahmen zur Reduktion der Strahlendosis vorgenommen werden, können hohe Effektivdosen von bis zu 30 milliSievert (mSv) erreicht werden.

In Deutschland liegt die durchschnittliche, jährliche Strahlenbelastung eines Einwohners bei 4 mSv. Knapp die Hälfte dieser Strahlenbelastung (1,9 mSv) fällt auf die medizinische Diagnostik zurück.

Computertomographen produzieren eine viel höhere Strahlendosis als andere, konventionelle, radiologisch genutzte Geräte (<0,01-1,1 mSv).

Der Anteil der gesamten Strahlenbelastung, die auf die Computertomographie zurückzuführen ist, ist in den letzten Jahren deutlich angestiegen. Aktuell liegt sie bei ca. 60% der Strahlenbelastung, die durch diagnostische Maßnahmen entsteht. Jedoch wurden auf diesem Gebiet in den letzten Jahren große Fortschritte erzielt. So können Aufnahmen zur Detektion von Koronarverkalkungen mittels Kalzium-Scoring schon mit nur 0,5 milliSievert oder weniger angefertigt werden. Auch wurden für die koronare

CT-Angiographie Strategien entwickelt, welche die Strahlendosis erheblich reduzieren. Mit modernen CT-Systemen kann man die Untersuchung bei vielen Patienten mit 2 bis 3 milliSievert, zum Teil sogar mit Dosen unter 1 milliSievert durchführen. Zum Vergleich: Die Durchführung einer invasiven Koronarangiographie geht mit einer Dosis von etwa 7 milliSievert einher (11, 19).

1.2.4 Aufbau, Untersuchungstechnik und Durchführung

Aufbau und Funktionsweise: Das grundlegende Prinzip der CT ist, dass ein fächerförmiger, dünner Röntgenstrahl den Körper in verschiedenen Winkeln durchdringt, um so verschiedene Bilder im Querschnitt zu generieren. Auf der sogenannten „Gantry“ sind der Röntgenstrahler und der gegenüberliegende Detektor montiert, beide rotieren gemeinsam um den liegenden Patienten.

Ein Detektor in einem MSCT besteht aus mehreren (aktuell ca. 2 bis 320) Detektorzeilen, die in Patientenlängsrichtung mit jeweils etwa 700 bis 900 Detektorelementen angeordnet sind und im Normalfall ein Messfeld mit einem Durchmesser von ca. 50 cm abdecken.

Einzelne Elemente des Detektors messen die Röntgenschwächung des Patienten entlang des Strahls von der Röntgenröhre zum betreffenden Element des Detektors. Die Gantry erfasst alle Messwerte, die bei einer Winkelposition aufgenommen werden. Diese Messwerte heißen Projektion. Pro Umdrehung werden ungefähr 1000 solcher Projektionen gemessen.

Die schnellste Umdrehung bei einer modernen Gantry liegt bei 0,27 bis 0,35 s. Der Röntgenstrahler erbringt eine Leistung im Bereich von 60 bis 120 kW, bei Spannungen zwischen 80 kV und 140 kV. Im Regelfall sind die CT-Detektoren sogenannte Szintillationsdetektoren. Einzelne Elemente des Detektors bestehen aus Szintillatorkristallen oder Szintillatorkeramiken. Letztere wandeln die auftreffende Röntgenstrahlung in sichtbares Licht um, welches mittels auf der Rückseite der Detektorelemente angebrachter Fotodioden detektiert und in elektrischen Strom umgewandelt wird. Für ein geeignetes Szintillatormaterial sind eine hohe Absorptionseffizienz sowie eine kurze Nachleuchtzeit Schlüsselanforderungen.

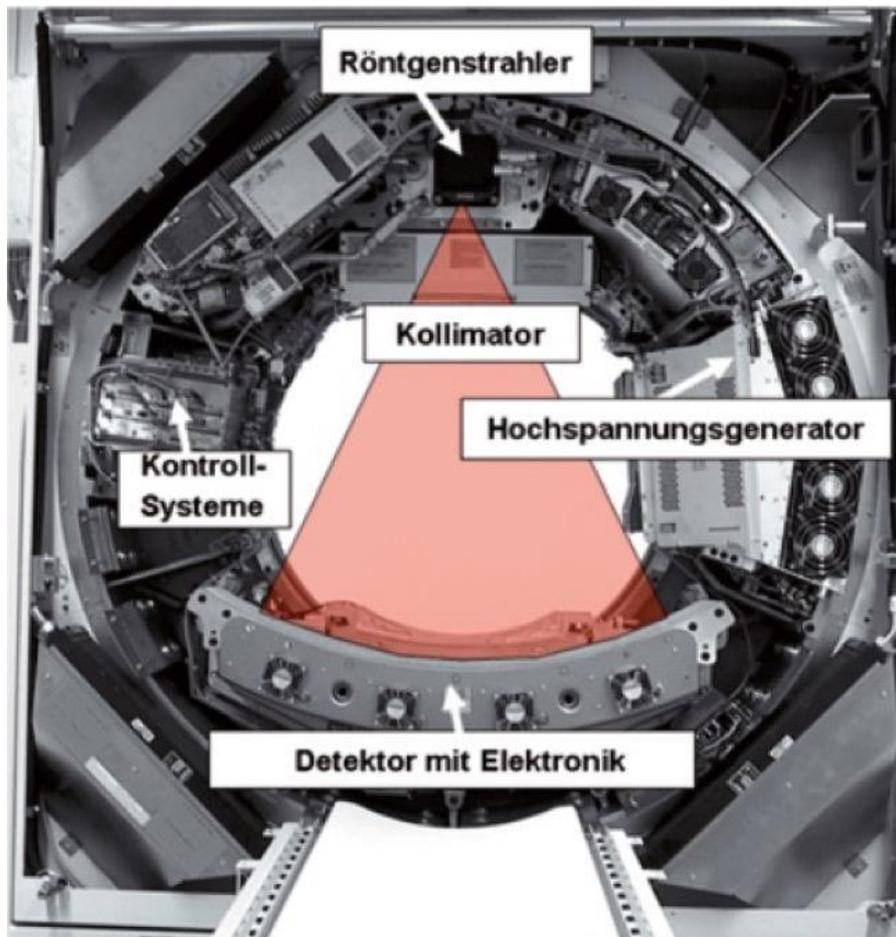


Abbildung 6: Innenansicht eines modernen Ct-Gerätes der 3. Generation

Ein CT-System der neuesten Generation besteht aus zwei Röntgenröhren, die dreimal pro Sekunde um den auf dem Rücken liegenden Patienten rotieren. Das gesamte Herz kann somit in weniger als einer halben Sekunde komplett abgetastet werden (vgl. Abbildung 6) (9, 20).

Untersuchungstechnik: In Abhängigkeit von Gerät und Untersuchungsmodus kann mit modernen Geräten eine örtliche Auflösung von etwa 0,5 mm und eine zeitliche Auflösung von etwa 75 bis 165 ms erreicht werden. Die kardiale CT kann nativ, d.h. ohne Applikation eines Kontrastmittels, oder nach intravenöser Kontrastmittelinjektion (ca. 50 bis 100 ml jodhaltiges Kontrastmittel) durchgeführt werden. Die Aufnahme der Daten kann „prospektiv“ zum EKG des Patienten synchronisiert werden, aber meist erfolgt „retrospektiv“ eine EKG-abhängige Bildrekonstruktion. Das retrospektive EKG-Gating erlaubt, falls gewünscht, die Analyse von links- und rechtsventrikulärer Funktion eines Herzzyklus und ist zudem auch in der Lage, Klappenerkrankungen zu

detektieren. Ein weiterer Vorteil der retrospektiven Spiraltechnik ist eine höhere Robustheit und Stabilität der Bildqualität gegenüber Artefakten. Ein erheblicher Nachteil hingegen ist die deutlich höhere Strahlenexposition (11).

In Bezug auf die Strahlenreduktion war die Einführung der iterativen Bildrekonstruktion eine der wichtigsten Entwicklungen der letzten Jahre, die es ermöglicht das Bildrauschen erheblich zu verringern. Mit dieser Methode kann die primäre Bildakquisition, verglichen mit der gefilterten Rückprojektion, mit einer signifikant niedrigeren Strahlendosis erfolgen. Bei der koronaren CT-Angiographie lässt sich die Strahlendosis nur durch die Verwendung der iterativen Bildrekonstruktion bei gleicher Röhrenspannung im Vergleich zur gefilterten Rückprojektion um 50 Prozent reduzieren. Ein weiterer Vorteil der iterativen Bildrekonstruktion liegt in der Reduktion von sogenannten „Blooming-Artefakten“, welche vor allem bei Patienten mit sehr stark verkalkten Koronararterien auftreten und zu falsch positiven Befunden führen (4).

Durchführung und Limitation: Um eine gute Bildqualität zu erzielen, sind einige Voraussetzungen unabdingbar. So ist im Regelfall eine regelmäßige Herzfrequenz erforderlich und nur in Ausnahmefällen können zum Beispiel Patienten mit Vorhofflimmern untersucht werden. Die Zeitauflösung ist der limitierende Faktor bei der kardialen CT, deshalb ist eine niedrige Herzfrequenz mit langer Diastolendauer von Vorteil. Damit eine exakte Darstellung der Koronargefäße erhalten wird, muss die Bewegung des Herzmuskels „eingefroren“ werden. Zur geeigneten Darstellung der Koronargefäße ist deshalb eine Herzfrequenz von unter 60 Schlägen pro Minute anzustreben. Dies wird normalerweise mittels oraler oder intravenöser Prämedikation mit Betablockern erwirkt. Abseits der Herzfrequenz gibt es noch weitere limitierende Faktoren, so müssen einige wenige Patienten wegen Unfähigkeit, Atemkommandos zu befolgen und für ca. 8 Sekunden die Luft anzuhalten, oder wegen extremer Adipositas (zunehmende Körpermasse erhöht das Bildrauschen und schränkt so die Bildqualität ein) von der Untersuchung ausgeschlossen werden. Auch darf nicht übersehen werden, dass etwaige Kontrastmittelunverträglichkeiten bereits bekannt sind oder im Verlauf auftreten könnten (11).

1.3 Ziel der Arbeit

Durch die technische Innovation der heutigen CT-Systeme mit einer verbesserten räumlichen und zeitlichen Auflösung hat die kardiale CT neben der anatomischen Beurteilung der Koronargefäße die Möglichkeit, nicht invasive Verlaufskontrollen nach Stent-Implantation zu ermöglichen. Darüber hinaus erlaubt die morphologische Plaquequantifizierung und -charakterisierung Aussagen über Plaquemorphologien, welche potenziell mit einer erhöhten Rate in In-Stent-Stenosen nach erfolgter Stent-Implantation trotz optimaler Prozedur assoziiert sein können. So spielt neben prozeduralen Faktoren vor allem die Läsionsbeschaffenheit eine wichtige Rolle für potentielle Restenosen. Informationen bezüglich der Läsionscharakteristika können dem interventionellen Kardiologen mögliche zusätzliche Hilfestellungen bei der Prozedurdurchführung und Materialauswahl geben.

Frühere Studien mittels invasiver Koronarangiografie und intravaskulärem Ultraschall haben unabhängige quantitative und qualitative Parameter detektiert, welche einen prädiktiven Wert zur Vorhersage von In-Stent-Restenosen aufzeigen konnten (21, 22). Die Möglichkeit der nicht-invasiven kardialen Computertomographie zur Evaluation dieser Parameter ist bisher nur unzureichend untersucht.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden daher CT-basierte morphologische und funktionelle Plaqueparameter mit Hilfe einer semiquantitativen, halbautomatischen Plaquesoftware analysiert und ihr prädiktiver Wert für das Auftreten von In-Stent-Stenosen evaluiert.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studienpopulation

Es handelt sich um eine retrospektive monozentrische Studie, welche durch die lokale Ethikkommission geprüft und genehmigt wurde (Ethikvotumnummer: Pro00042303).

Es erfolgte eine retrospektive Datenanalyse eines Patientenkollektivs, welche im Zeitraum zwischen März 2007 und Mai 2012 eine kardiale Computertomographie mit koronarer CT-Angiographie und Kalzium-Scoring Scan zur Evaluation einer koronaren Herzerkrankung erhielten und innerhalb von drei Monaten nach der CT-Untersuchung eine Koronarangiographie mit PCI und Stentimplantation unterliefen.

Darüber hinaus wurden die Baseline-Charakteristika wie z. B. kardiovaskuläre Risikofaktoren (Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus und positive Familienanamnese) aus den Patientendaten erfasst.

Patienten mit bereits im Vorfeld durchgeführter PCI mit Stentimplantation oder aortokoronarer Bypassoperation wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Ebenso fielen Patienten mit unzureichender Bildqualität der koronaren CT-Angiographie unter die Ausschlusskriterien.

Ein weiteres Einschlusskriterium zur Datenanalyse war das Vorhandensein einer invasiven Koronarangiographie zur Evaluation einer ISR im weiteren Nachbeobachtungszeitraum.

2.2 Protokoll der kardialen Computertomographie

Für die Bildakquisition wurden DSCT-Systeme der ersten oder zweiten Generation verwendet (Somatom Definition oder Somatom Definition Flash, Siemens Healthineers, Forchheim). Alle Patienten unterzogen sich initial einem nicht-kontrastmittelverstärkten Kalzium-Scoring-Scan mit den nachfolgenden Scanparametern: Kollimation, 32 x 1,2 mm; 120 kV Röhrenspannung; Röhrenstrom, 75 mA; 3-mm Schichtdicke mit 1,5 mm Abstufung). Für die nachfolgende koronare CT-Angiographie mit Kontrastmittel wurde ein retrospektives EKG-synchronisiertes Protokoll für den DSCT Scanner der ersten Generation und ein prospektives EKG-getriggertes Protokoll für den DSCT Scanner der zweiten Generation verwendet. Die Scanparameter waren hierbei wie folgt: Röhrenspannung von 100 bis 120 kV,

Röhrenstrom von 320 bis 412 mA, zeitliche Auflösung von 83 oder 75 ms und 2 x 32 x 0,6 mm oder 2 x 64 x 0,6 mm Kollimation. Es erfolgte eine Injektion von 50 bis 80 ml Kontrastmittel (Iopromide, Ultravist 370 mgI/ml, Bayer) mit einer Flussrate von 4 bis 6 ml/sec, gefolgt von einem 30 ml Bolus Kochsalzlösung in eine antekubitale Vene. Die Gabe von Betablocker bzw. Nitroglyzerin zur verbesserten Bildqualität erfolgte nach Ermessen des behandelnden Arztes. Die Bildrekonstruktion mit gewichteter gefilterter Rückprojektion (WFBP) wurde in der Herzphase mit der geringsten Bewegung durchgeführt. Dazu nahm man den Abschnitt mit einer minimalen Schichtdicke von 0,75 mm, Rekonstruktionsinkrement von 0,5 mm und einem glatten Faltungskern (B26f).

Die effektive Strahlendosis wurde durch Multiplikation des Dosis-Längenprodukts mit dem thoraxspezifischen Umrechnungskoeffizienten $k=0,0014 \text{ mSv/Gy/cm}$ gemessen.

2.2.1 Auswertung der CT-Daten

Die CT-Datensätze wurden mit einer kommerziell erhältlichen Nachbearbeitungssoftware analysiert (Syngo.via VA30, Siemens, Forchheim). Zwei unabhängige Untersucher untersuchten die Läsionsmerkmale und waren gegenüber den klinischen Daten der Patienten verblindet. Alle diskordanten Fälle wurden im Konsens gelöst. Für die Quantifizierung der Durchmesser- und Flächenstenosen wurden die durchschnittlichen Durchmesser der atherosklerotisch nicht betroffenen Gefäßsegmente unmittelbar proximal und distal der Läsion an Punkten gemessen, welche frei von atherosklerotischer Plaque waren. Für die CT-Auswertung wurden Transversalschnitte sowie automatisch erzeugte gekrümmte multiplanare Reformatierungen verwendet. Die Zielläsion, also die Stelle an welcher konkordant in der Koronarintervention die Stentimplantation erfolgte, wurde gemäß den aktuellen Leitlinien der „Society of Cardiovascular Computed Tomography“ unter Nutzung des 18-Segment Koronargefäßmodells evaluiert und beurteilt (23).

Die Einstufung des Stenosegrades erfolgte wie nachfolgend dargestellt, wobei eine obstruktive KHK als eine luminale Stenose $\geq 50 \%$ definiert wurde:

- 1 bis 24%: minimal
- 25 bis 49%: gering
- 50 bis 69%: moderat

- 70 bis 99%: hoch
- Totaler Gefäßverschluss

Die Analyse der morphologischen quantitativen und qualitativen Plaqueparameter erfolgte mit einer speziellen, semi-automatischen Software (Coronary Plaque Analysis 2.0.3 Syngo.via FRONTIER, Siemens Healthineers). Diese Analysesoftware nutzt eine automatische Segmentierung der Koronararterien. Nicht erkannte Koronararterien konnten manuell vom Untersucher erfasst und ergänzt werden. Zunächst wurden die proximalen und distalen Enden der zu analysierenden Zielläsion definiert. Diese stenosefreien Gefäßabschnitte dienten als Referenzdurchmesser und -fläche für die weitere Auswertung des Stenosegrades. Die morphologischen qualitativen und quantitativen Plaqueparameter wurden hierbei basierend auf den Dichtewerten (Hounsfield Units) des zugrundeliegenden Plaques beurteilt. Somit konnten Plaquestrukturen mit hohen Dichtewerten (< 400 HU) als Kalzifikationen und mit niedrigen Dichtewerten (0 bis 150 HU) als weiche Plaqueanteile differenziert werden.

Die nachfolgenden Grenzwerte basieren auf den Dichtewerten und wurden automatisch durch die Plaquesoftware erkannt sowie differenziert (24):

- Lipidreiche Plaques (17 bis 70 HU)
- Fibrotische Plaques (71 bis 124 HU)
- Gefäßlumen (125 bis 511 HU)
- Kalzifizierte Plaques (> 511 HU)

Die Läsionslänge (LL) definiert die Strecke der Koronarläsion. Sie wird bestimmt als Abstand zwischen proximalem und distalem Ende der Koronarstenose, welche frei von atherosklerotischen Veränderungen ist. Die gesamte Plaquelast (PB = Plaque burden) ist definiert als Quotient aus Plaquevolumen zu Gefäßvolumen X 100 und wird in Prozent (%) angegeben. Der Remodeling Index (RI) beschreibt reaktive Umbauprozesse der Koronargefäße mit einer radialen Erweiterung des Gefäßdurchmessers. Der RI stellt das Verhältnis der geringsten Querschnittsfläche der Koronarplaque zum jeweiligen gesunden Referenzdiameter des Koronargefäßes dar (25).

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die nachfolgenden Parameter gemessen:

- Läsionslänge (LL)
- Gesamtes Plaquevolumen (TPV)
- Kalzifizierte Plaquevolumen (CPV)
- Nicht-kalzifiziertes Plaquevolumen (NCPV)
- Remodeling Index (RI)
- Plaquelast (PB)

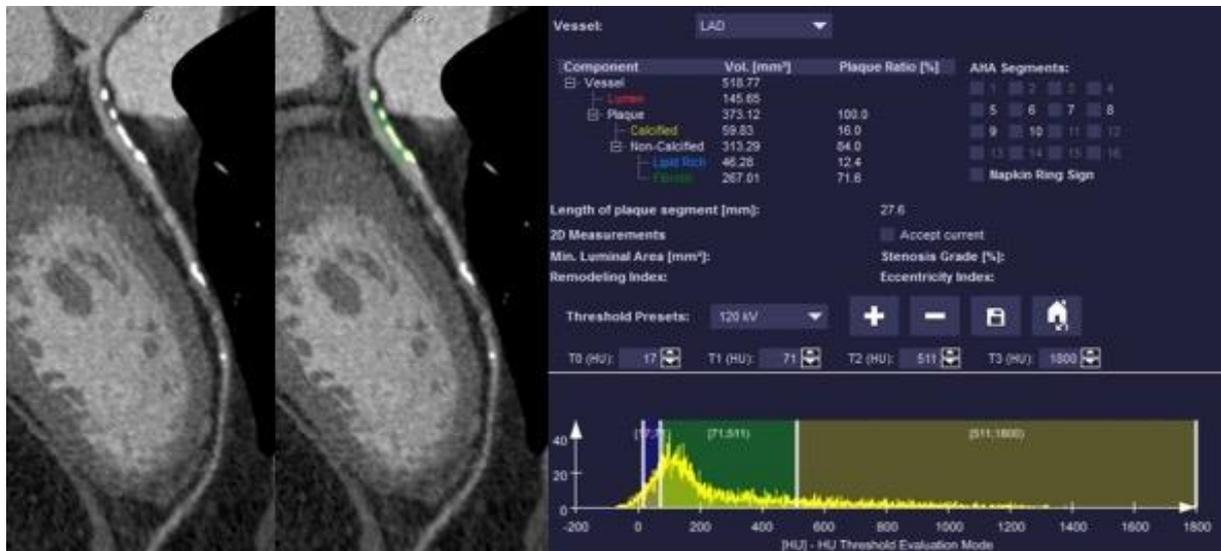


Abbildung 7: Beispiel der CT-basierten Plaqueanalyse mit Hilfe der semi-automatischen Plaquesoftware

2.2.2 Invasive Koronarangiographie und PCI mit Stentimplantation

Die invasive Koronardiagnostik mit PCI und Stentimplantation erfolgte gemäß den aktuellen ESC-Leitlinien zur Myokardrevaskularisation durch erfahrene interventionell tätige Kardiologen (7). Als Gefäßzugang dient hierbei die A. radialis oder A. femoralis communis. In Seldinger-Technik wurde hierbei eine 5-French-Schleuse in das Gefäß eingebracht. Über Standarddiagnostikkatheter wurde die diagnostische Koronarangiographie zunächst kontrastmittelgestützt in verschiedenen Projektionsebenen durchgeführt. Mittels quantitativer Koronarangiographie (QCA) wurde der Stenosegrad einer Läsion bemessen. Die Indikation und Durchführung der

PCI mit Stentimplantation erfolgte gemäß der o.g. Leitlinien. Die Durchführung einer bildgebungsgesteuerten Intervention anhand von intravaskulärem Ultraschall (IVUS) lag im Ermessen des Interventionalisten.

Die Beurteilung für das Vorliegen einer relevanten ISR in der nachfolgenden Koronarangiographie innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes erfolgte per QCA. Eine relevante ISR wurde hierbei definiert als eine Lumeneinengung innerhalb des zuvor implantierten Stents als $> 50\%$. Bei Auftreten einer ISR innerhalb von 12 Monaten nach vorheriger Stentimplantation erfolgte eine PCI mit Drug-Eluting-Ballon, bei länger zurückliegender Stentimplantation eine erneute Stentimplantation (7).

2.2.3 Statistische Analyse

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

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

Eine Receiver-Operating-Characteristics-Analyse (ROC) mit der korrespondierenden Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) wurde zur Ermittlung der diskriminativen Genauigkeit der unabhängigen Variablen für die Vorhersagekraft für eine ISR durchgeführt (26). Eine univariate und multivariate logistische Regressionsanalyse erfolgte mit den CT-basierten Parametern als unabhängige Variable. Als abhängige Variable erfolgte eine In-Stent Restenose als dichotomes Ereignis. Variablen, die in einer univariaten Analyse signifikant waren ($p < 0,02$), wurden in das multivariable logistische Regressionsmodell eingegeben. Der Youden-Index zur Bestimmung des optimalen Grenzwerts und der daraus resultierenden Sensitivität, Spezifität und des positiven und negativen Prädiktionwert wurden von der ROC-Analyse abgeleitet. Die statistische Signifikanz wurde mit einem p -Wert von $\leq 0,05$ angenommen.

3 ERGEBNISSE

3.1 Studienpopulation

Insgesamt wurden 167 Patienten in die vorliegende retrospektive monozentrische Studie eingeschlossen. Davon konnten 93 Patienten an der weiteren Analyse nicht teilnehmen, da diese unter die Ausschlusskriterien fielen. Von den 93 Patienten hatten 47 eine vorangegangene Stentimplantation oder Bypassoperation und 46 erhielten keine invasive Koronarangiographie im Nachbeobachtungszeitraum. Somit wurden 74 Patienten in die finale Analyse eingeschlossen, von denen 53 Patienten keine ISR und 21 Patienten eine ISR aufwiesen. Ein Flussdiagramm des Studienkollektivs ist in Abbildung 8 dargestellt.

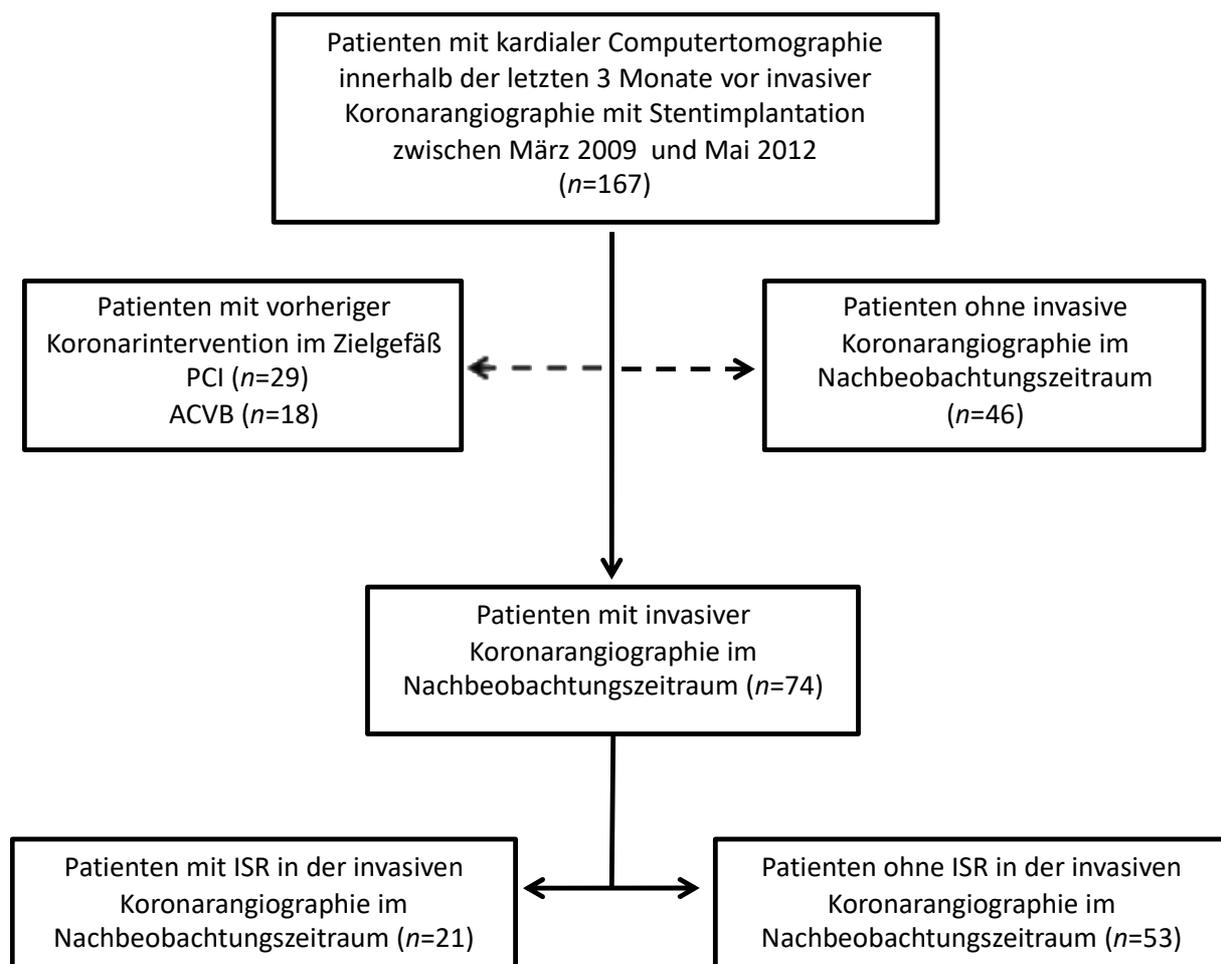


Abbildung 8: Flussdiagramm der Studie

Von den 74 in die Studie eingeschlossenen Patienten waren 53 männlichen Geschlechts und 21 weiblichen Geschlechts. Das mittlere Patientenalter betrug 60 ± 12 Jahre. Der durchschnittliche BMI lag bei $29,8 \pm 6,4$. Hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren zeigte sich bei Patienten ohne ISR eine höhere Prävalenz der Hypercholesterinämie (61% vs. 39%, $p=0,006$). Demgegenüber wiesen die Prävalenz der Hypertonie, des Diabetes mellitus, des Nikotinabusus sowie der familiären Disposition für eine KHK keine signifikanten Unterschiede auf. Die detaillierten demographischen Daten und Patientencharakteristika sind in Tabelle 1 dargestellt.

| Parameter | Alle Patienten (n=74) | Patienten mit ISR (n=21) | Patienten ohne ISR (n=53) | p-Wert |
|---|--------------------------|-----------------------------|------------------------------|--------|
| Alter (Jahre) | 60 ± 12 | 59 ± 13 | 60 ± 11 | 0,65 |
| Männliches Geschlecht n (%) | 53 (72%) | 16 (30%) | 37 (70%) | 0,48 |
| Body-Mass-Index (kg/m ²) | $29,8 \pm 6,4$ | $28,2 \pm 5,0$ | $28,8 \pm 6,7$ | 0,74 |
| Kardiovaskuläre Risikofaktoren | | | | |
| Arterielle Hypertonie n (%) | 53 (72%) | 17 (32%) | 36 (68%) | 0,23 |
| Diabetes mellitus n (%) | 24 (32%) | 10 (42%) | 14 (58%) | 0,09 |
| Hypercholesterinämie n (%) | 49 (66%) | 19 (39%) | 30 (61%) | 0,006 |
| Nikotinabusus n (%) | 36 (49%) | 15 (42%) | 21 (58%) | 0,07 |
| Familiäre Disposition n (%) | 42 (57%) | 13 (31%) | 29 (69%) | 0,57 |

Die Daten sind als Mittelwerte mit Standardabweichung, als Median mit 25%-Perzentil und 75%-Perzentil oder als Zahl (%) dargestellt.

Tabelle 1: Demographische Daten Studienpopulation (n=74)

3.2 Invasive Koronarangiographie und PCI mit Stentimplantation

Insgesamt wurden im Rahmen der invasiven Koronarangiographien 74 Läsionen mittels PCI mit Stentimplantation behandelt. Die mittlere Zeit zwischen kardialer Computertomographie und Stentimplantation betrug $14,7 \pm 28,8$ Tage. Hierbei bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit ISR ($15,3 \pm 31,7$ Tage) und ohne ISR ($13,4 \pm 26,7$, $p=0,247$).

Die Verteilung der Stentimplantationen in Bezug auf die Koronararterien gestaltete sich wie folgt:

- 47 Stentimplantationen (64%) in die linke anteriore deszendierende Koronararterie (LAD)
- 18 Stentimplantationen (24%) in die rechte Koronararterie (RCA)
- 9 Stentimplantationen (12%) in den Ramus circumflexus der linken Koronararterie (LCX)

| Quantitative Koronarangiographie (QCA) | |
|--|------------------|
| Anzahl der Läsionen mit Stentimplantation <i>n</i> | 74 |
| LAD <i>n (%)</i> | 47 (64%) |
| LCX <i>n (%)</i> | 9 (12%) |
| RCA <i>n (%)</i> | 18 (24%) |
| Stentimplantation nach kardialer Computertomographie (<i>Tage</i>) | $14,7 \pm 28,8$ |
| Fluoroskopie Zeit (<i>min</i>) | $18,9 \pm 12,5$ |
| Kontrastmittel (<i>ml</i>) | $154,3 \pm 65,7$ |

| | |
|---|---------------|
| Nachbeobachtungszeitraum (Tage) | 616,9 ± 447,4 |
| Anzahl der Läsionen mit ISR n (%) | 21 |
| LAD n (%) | 11 (52%) |
| LCX n (%) | 3 (14%) |
| RCA n (%) | 7 (33%) |
| Die Daten sind als Mittelwerte mit Standardabweichung, als Median mit 25%-Perzentil und 75%-Perzentil oder als Zahl (%) dargestellt | |

Tabelle 2: QCA Ergebnisse der quantitativen Koronarangiographie

Hinsichtlich der PCI mit Stentimplantation wurden 46 medikamentös-beschichtete Stents (62%, DES) und 28 nicht-beschichtete Stents (38%, BMS) implantiert. Die mittlere Stentlänge betrug $18,3 \pm 5,8$ mm ohne signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit ISR ($18,7 \pm 5,9$ mm) und ohne ISR ($17,9 \pm 5,8$ mm, $p=0,55$). Der durchschnittliche Stentdiamter lag bei $3,0 \pm 0,5$ mm ohne signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit ISR ($3,1 \pm 0,5$ mm) und ohne ISR ($2,9 \pm 0,4$ mm, $p=0,21$).

| Parameter | Alle Läsionen (n=74) | Läsionen mit ISR (n=21) | Läsionen ohne ISR (n=53) | p-Wert |
|---|-------------------------|----------------------------|-----------------------------|--------|
| DES | 46 (62%) | 12 (26%) | 34 (74%) | 0,56 |
| BMS | 28 (38%) | 9 (32%) | 19 (68%) | 0,57 |
| Stentlänge (mm) | $18,3 \pm 5,8$ | $18,7 \pm 5,9$ | $17,9 \pm 5,8$ | 0,55 |
| Stentdiamter (mm) | $3,0 \pm 0,5$ | $3,1 \pm 0,5$ | $2,9 \pm 0,4$ | 0,21 |
| Die Daten sind als Mittelwerte mit Standardabweichung, als Median mit 25%-Perzentil und 75%-Perzentil oder als Zahl (%) dargestellt. DES=medikamentös-beschichtete Stents; BMS=nicht-beschichtete Stents. | | | | |

Tabelle 3: Analyse der Stentmerkmale

Von den 74 Patienten mit Stentimplantation zeigte sich im Nachbeobachtungszeitraum eine ISR bei 21 Stents. Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum betrug $616,9 \pm 447,4$ Tage, es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (ISR im Mittel 484 ± 511 Tage, keine ISR im Mittel 692 ± 395 Tage, $p=0,09$).

Von den 21 ISR betrafen zwölf DE-Stents und neun BM-Stents. Die Verteilung der ISR in Bezug auf die Koronargefäße war wie folgt:

- LAD 11 (52%)
- RCA 7 (33%)
- LCX 3 (14%)

Eine suffiziente Plaqueabdeckung bezogen auf die Auswahl der Stentlänge und der gemessenen Läsionslänge in der CT-Auswertung war nur bei 26 Patienten (35%) ausreichend gegeben, bei den übrigen 48 Patienten (65 %) war sie insuffizient mit einem möglichen Trend zu einem Mismatch ($n=17$ vs. 4, $p=0,07$) zwischen Stentlänge und Läsionslänge bei Patienten mit ISR verglichen mit Patienten ohne ISR. Bezüglich der Verteilung über das Koronarsystem (proximal, medial, distal) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,06$) zwischen beiden Patientengruppen.

3.3 Quantitative und qualitative Plaqueanalyse

Die Plaqueanalyse mit Hilfe der semiautomatischen Plaqueauswertung zeigte, dass das durchschnittliche TPV $126,9 \pm 81,6\text{mm}^3$ mit signifikanten Unterschieden zwischen Patienten mit ISR ($143,9 \pm 105,5\text{mm}^3$) und Patienten ohne ISR ($101,9 \pm 51,1\text{mm}^3$, $p=0,045$ betrug). Des Weiteren zeigte sich ein durchschnittliches CPV von $5,8 \pm 3,1\text{mm}^3$ mit niedrigerer CPV bei Patienten mit ISR ($4,9 \pm 3,4\text{mm}^3$) verglichen mit Patienten ohne ISR ($6,9 \pm 4,1\text{mm}^3$, $p<0,001$). Dem gegenüber war das NCPV bei ISR Patienten mit $136,0 \pm 80,7\text{mm}^3$ im Vergleich zu Patienten ohne ISR mit $92,2 \pm 50,3\text{mm}^3$ signifikant höher ($p=0,013$). Die durchschnittliche Läsionslänge betrug $21,2 \pm 6,9\text{mm}$ mit signifikanten Unterschieden zwischen Patienten mit einer ISR ($23,9 \pm 6,0\text{mm}$) und Patienten ohne ISR ($19,8 \pm 6,5\text{mm}$, $p<0,001$). Im Durchschnitt war der RI $0,96 \pm 0,17$ mit einem signifikant höheren RI bei Patienten mit einer ISR ($1,02 \pm 0,10$) im Vergleich zu Patienten ohne ISR ($0,91 \pm 0,19$, $p=0,0002$). Die Ergebnisse der Plaqueauswertung sind in Tabelle 4 dargestellt.

| Parameter | Alle Läsionen (n=74) | Läsionen mit ISR (n=21) | Läsionen ohne ISR (n=53) | p-Wert |
|-------------------------|-------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------|
| TPV (mm ³) | 126,9 ± 81,6 | 143,9 ± 105,5 | 101,9 ± 51,1 | 0,045 |
| CPV (mm ³) | 5,8 ± 3,1 | 4,9 ± 3,4 | 6,9 ± 4,1 | < 0,001 |
| NCPV (mm ³) | 109,1 ± 62,0 | 136,0 ± 80,7 | 92,2 ± 50,3 | 0,013 |
| LL (mm) | 21,2 ± 6,9 | 23,9 ± 6,0 | 19,8 ± 6,5 | < 0,001 |
| PB (%) | 63,8 ± 12,3 | 66,8 ± 10,2 | 62,1 ± 13,3 | 0,16 |
| RI | 0,96 ± 0,17 | 1,02 ± 0,10 | 0,91 ± 0,19 | 0,0002 |

Die Daten sind als Mittelwerte mit Standardabweichung, als Median mit 25%-Perzentil und 75%-Perzentil oder als Zahl (%) dargestellt. LL=Läsionslänge, TPV= gesamtes Plaquevolumen, CPV=Kalzifizierte Plaquevolumen, NCPV=Nicht-kalzifizierte Plaquevolumen, PB=Plaquelast, RI=Remodeling Index.

Tabelle 4: Analyse der Plaqueparameter bei Patienten mit und ohne ISR.

3.4 Diagnostische Genauigkeit der quantitativen und qualitativen Plaqueparameter für das Auftreten einer ISR

Die diskriminative Genauigkeit der untersuchten Variablen für die Vorhersagekraft für eine ISR erfolgte mittels ROC-Analyse. Hier zeigte der RI mit einer AUC von 0,79 ($p < 0,0001$) die größte diagnostische Genauigkeit, gefolgt von der Läsionslänge (AUC 0,77, $p < 0,0001$) und NCPV (AUC 0,72, $p = 0,001$). Die Kombination dieser Parameter resultierte in einer signifikanten Verbesserung der diskriminativen Genauigkeit mit einer AUC von 0,89 ($p < 0,0001$). Die korrespondierenden Daten zur Sensitivität, Spezifität sowie positiver und negativer prädiktiver Wert sind in der nachfolgenden Tabelle ausführlich dargestellt.

| Parameter | Läsionslänge > 21,1 mm (95%CI) | RI > 1,03 (95%CI) | NCPV > 131,7 mm ³ (95%CI) |
|--------------|-----------------------------------|----------------------|---|
| Sensitivität | 74% (55-88%) | 71% (52-86%) | 65% (45-81%) |

| | | | |
|------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Spezifität | 74% (59-86%) | 78 % (64-89%) | 80% (65-90%) |
| PPV | 66% (48-81%) | 6% (50-84%) | 69% (49-85%) |
| NPV | 81% (66-91%) | 80% (65-90%) | 77% (62-88%) |

Tabelle 5: Diagnostische Aussagekraft der qualitativen und quantitativen Parameter für die Vorhersage einer ISR.

Die Ergebnisse der ROC-Analyse sind graphisch in Abbildung 9 dargestellt.

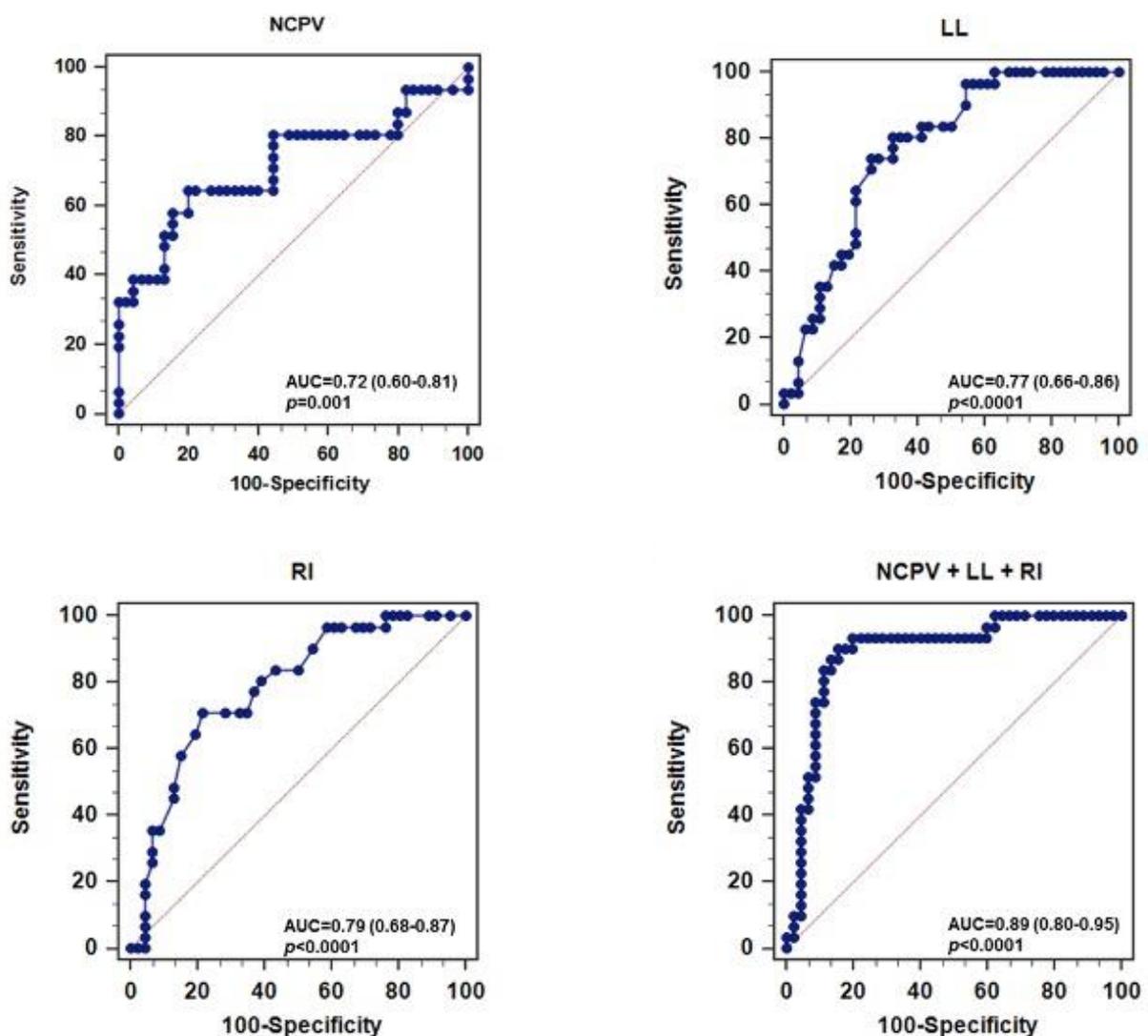


Abbildung 9: Ergebnisse der ROC-Analyse für das Auftreten einer ISR

In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse, welche für Hypercholesterinämie aufgrund des statistisch signifikanten Unterschiedes zwischen

beiden Gruppen adjustiert wurde, zeigten die nachfolgenden Parameter eine prädiktive Vorhersagekraft für das Auftreten einer ISR: NCPV (OR 1,08 pro mm^3 , $p=0,045$), Läsionslänge (OR 1,38 pro mm, $p=0,0024$), und RI (OR 1,13, $p=0,0019$). Demgegenüber zeigten TPV und CPV (OR 1,01 pro mm^3 , $p=0,12$; OR 0,91 pro mm^3 , $p=0,36$) keinen unabhängigen prädiktiven Wert. Die Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse sind in Tabelle 6 dargestellt.

| Parameter | Odds ratio | 95% CI | p-Wert |
|------------------------|------------|-------------|--------|
| TPV (mm^3) | 1.01 | 0.73 – 1.31 | 0.12 |
| CPV (mm^3) | 0.91 | 0.59 – 1.40 | 0.36 |
| NCPV (mm^3) | 1.08 | 0.99 – 1.21 | 0.045 |
| LL (mm) | 1.38 | 1.12 – 1.71 | 0.0024 |
| RI | 1.13 | 1.03 – 1.22 | 0.0019 |

Die Daten sind als Mittelwerte mit Standardabweichung, als Median mit 25%-Perzentil und 75%-Perzentil oder als Zahl (%) dargestellt. CI=Konfidenzintervall, TPV=gesamtes Plaquevolumen, CPV=Kalzifizierte Plaquevolumen, NCPV=Nicht-kalzifizierte Plaquevolumen, PB=Plaquelast, RI=Remodeling Index

Tabelle 6: Ergebnisse der multivariaten logistischen Regressionsanalyse (adjustiert für Hypercholesterinämie)

Ein Fallbeispiel für die Plaquequantifizierung mit Hilfe der semiautomatischen Plaquesoftware bei einem Patienten mit ISR im Nachbeobachtungszeitraum ist in der nachfolgenden Abbildung dargestellt.

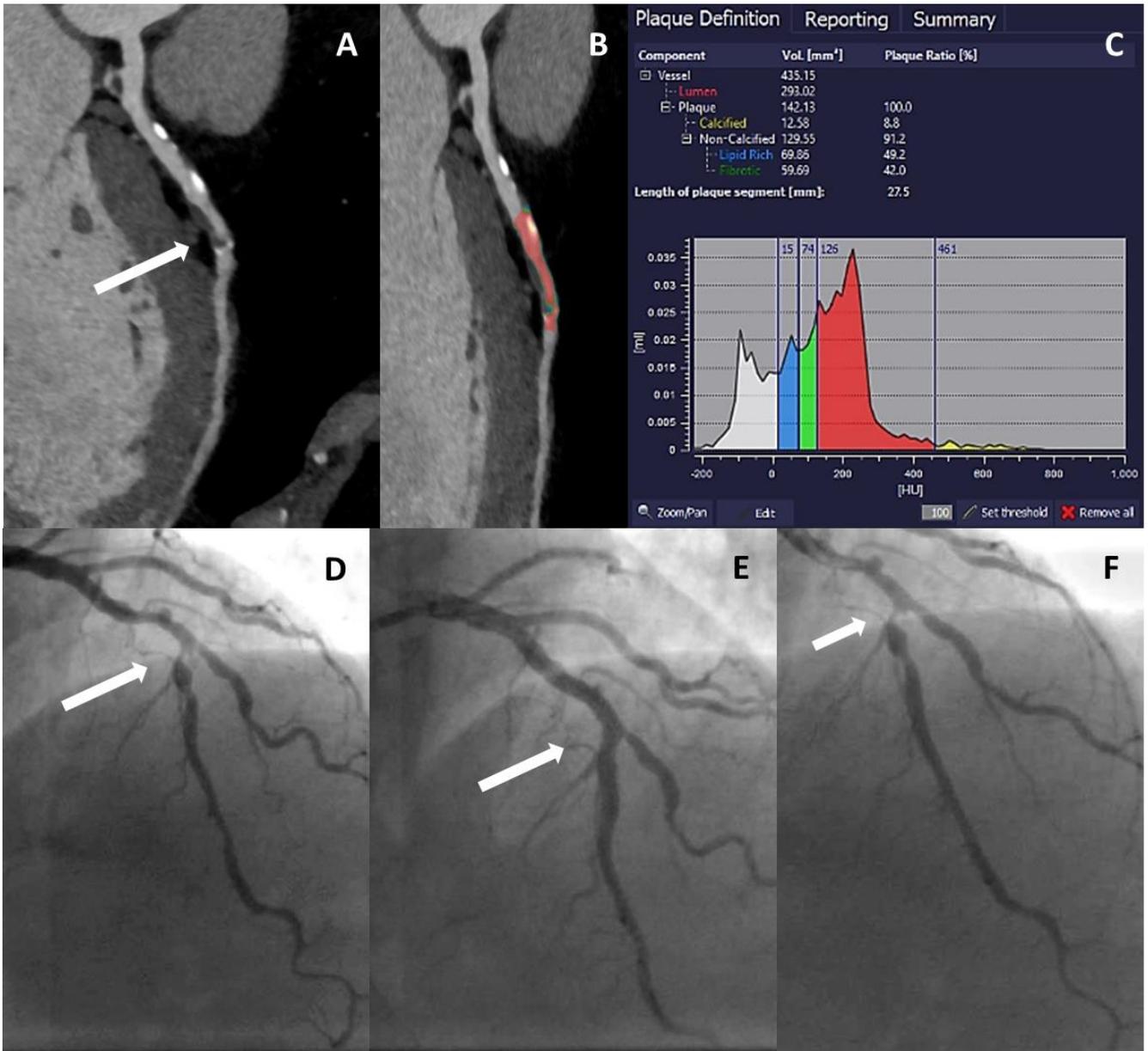


Abbildung 10: Beispiel der semiautomatischen Plaquequantifizierung bei einem Patienten mit ISR im Nachbeobachtungszeitraum.

Beispiel eines 55-jährigen Patienten mit Brustschmerzen. (A) Die koronare CT-Angiographie zeigt eine hochgradige Stenose der medialen LAD. (B+C) Die farbkodierte Plaquequantifizierung stellt eine überwiegend nicht-kalzifizierte Plaque dar. Der Remodeling Index beträgt 1,2. (D) Die invasive Koronarangiographie bestätigt die hochgradige Stenose der LAD, welche mittels Stentimplantation behandelt wurde (E). Der Patient stellt sich 14 Monate später mit erneuten Brustschmerzen vor. Die invasive Koronarangiographie bestätigt eine hochgradige ISR, welche mit Ballondilatation und erneuter Stentimplantation behandelt wurde. (F)

4 DISKUSSION

4.1 Patientenkollektiv

Unsere Studie wies mit einer Gesamtzahl von insgesamt 167 Patienten nur ein kleines Patientenkollektiv auf.

Von der Gesamtzahl an Probanden konnten im Verlauf noch 93 weitere nicht mitwirken, da sie von den Ausschlusskriterien betroffen waren. Diese 93 Patienten setzten sich zusammen aus 18 Patienten mit vorheriger Stentimplantation oder Bypassoperation und 47 Patienten ohne invasive Koronarangiographie im Nachbeobachtungszeitraum.

Somit konnten 74 Patienten in die finale Analyse eingeschlossen werden, von denen 53 Patienten keine ISR und 21 Patienten eine ISR aufwiesen. Hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren zeigte unser Kollektiv keine wesentlichen Unterschiede bei Patienten mit oder ohne ISR im Nachbeobachtungszeitraum. Damit bestätigte sich, dass unsere Studienpopulation einem „real-world“-Kollektiv entsprach, analog zu vorherigen Studienpopulationen, welche die Detektion von ISR mittels kardialer Computertomographie untersucht haben (27-30). Insgesamt zeigt sich, dass sowohl unsere Studie als auch vorherige Untersuchungen zu diesem Thema relativ kleine Patientenkollektive aufwiesen. Diesbezüglich wären größere, randomisierte Studien wünschenswert, um die diagnostische Genauigkeit der kardialen Computertomographie zur sicheren Detektion von ISR besser beurteilen zu können.

4.2 Prädiktiver Wert von quantitativen und qualitativen Parametern für das Auftreten von ISR

Diese Studie evaluierte CT-basierte quantitative und qualitative Charakteristika koronarer Läsionen, deren therapeutische Maßnahme eine Stentimplantation darstellte.

Ziel war es, unabhängige Prädiktoren für das Auftreten von ISR zu detektieren.

Unsere Ergebnisse zeigten, dass das nicht kalzifizierte Plaquevolumen (NCPV) einen diskriminativen Wert für das Auftreten einer ISR hat (AUC-Wert von 0,72, $p=0,001$) mit einer korrespondierenden Sensitivität von 65 % und einer Spezifität von 80 %. Auch

zeigen die Marker der LL und des RI eine Vorhersagekraft mit AUC-Werten von 0,79 ($p < 0,0001$) und 0,77 ($p < 0,0001$) mit einer Sensitivität von 71 % und einer Spezifität von 78% (RI) sowie einer Sensitivität von 74% und einer Spezifität von 74% (LL).

Diese Ergebnisse, die wir durch die nicht-invasive kardiale CT-Angiographie bemessen konnten, stimmten mit den Ergebnissen aus vorhergehenden Studien überein und demonstrierten die Assoziation von Plaquecharakteristika und das Auftreten von nachfolgenden ISR. Allerdings basierten die früheren Daten vor allem auf invasiver Diagnostik per Koronarangiographie mit intravaskulärem Ultraschall (IVUS). CT-Studien zielten bisher vor allem auf die diagnostische Genauigkeit zur Beurteilung des Stenosegrades einer ISR ab (31, 32). Die Evaluation von anatomischen und morphologischen CT-Markern und deren Zusammenhang mit ISR wurde bisher nur in wenigen Studien untersucht (22, 33-36).

Die Arbeitsgruppe um Farb und Kollegen zeigte, dass das Stentgerüst, welches in ein lipidreiches, nicht kalzifiziertes Plaque eingesetzt wird, entzündliche Endothelreaktionen fördert und dieser Prozess mit einer Induktion einer Intimahyperplasie einhergeht, welche die Grundlage zur Ausbildung einer ISR bildet (34). Wir konnten ebenfalls darstellen, dass NCPV einen prädiktiven Wert für das Auftreten von ISR aufzeigt. Insgesamt scheint das NCPV im Rahmen von entzündlichen Gefäßprozessen, die mit einer Atherosklerose einhergehen, von Bedeutung zu sein, da dieser Parameter ebenfalls in zahlreichen Studien seinen prädiktiven Wert für das Auftreten von unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen demonstriert hat, zu denen im weitesten Sinne auch die Ausbildung von ISR gehören (37, 38).

Im Gegensatz zu früheren Studienergebnissen, die einen prädiktiven Wert von TPV und CPV für das Auftreten von ISR darlegen konnten, (36, 39) zeigten diese Marker in unserer Studie keinen prognostischen Wert (TPV OR 1,01; $p = 0,12$ und CPV OR 0,91; $p = 0,36$). Das CPV scheint sogar eher einen protektiven Nutzen zu haben, was sich ebenfalls in der Tatsache widerspiegelt, dass kalzifizierte Läsionen eher als stabil und nicht vulnerabel angesehen werden. Somit besteht ein inverser Zusammenhang zwischen Kalzifikation und ISR.

Die Gesamtlast der koronaren Plaquebelastung zeigte in unserer Studie keinen Unterschied bei Patienten mit und ohne ISR im Nachbeobachtungszeitraum. Dem gegenüber konnten vorherige invasive Studien basierend auf der Koronarangiographie mit intravaskulärer Bildgebung einen signifikanten Einfluss der gesamten Plaquelast auf die ISR demonstrieren (36, 40). Hier dürften die bereits oben genannten inflammatorischen Prozesse des Gefäßendothels eine zentrale Rolle für die Ausbildung einer ISR darstellen.

Die LL und der RI zeigten als funktionelle Marker eine signifikante Trennschärfe und gelten somit als relevante Marker für eine ISR. Die LL zeigte eine AUC von 0,77 ($p < 0,0001$) und somit einen signifikanten diskriminativen Wert für die Detektion einer ISR. Die Validität der LL als unabhängiger Marker der ISR wurde bereits in diversen nichtinvasiven Studien analog zu unseren Ergebnissen demonstriert (41, 42). So konnten Goldberg et al. demonstrieren, dass die initiale Läsionslänge der koronaren Plaque in der invasiven Koronarangiographie ein aussagekräftiger Marker für eine diffuse ISR ist (43).

Die Arbeitsgruppe um Van Velzen konnte in einer Studie nachweisen, dass die durchschnittliche LL in der nicht invasiven CT-Untersuchung signifikant länger war als bei der invasiven Diagnostik und folglich der implantierten Stentlänge, wodurch sich eine unzureichende Plaqueabdeckung ergab (44). Allerdings hatte diese frühere Studie die prognostischen Auswirkungen dieser Beobachtung nicht systematisch bezogen auf eine ISR analysiert.

Wir konnten in unserer Studie analog zu den Ergebnissen von Goldberg et al. eine Diskrepanz zwischen der LL in der kardialen Computertomographie und der Stentlänge nachweisen. Dieser Unterschied war zwar statistisch nicht signifikant, jedoch zeigte sich hier ein deutlicher Trend für eine unzureichende Plaqueabdeckung ($p = 0,07$), was einen prädisponierenden Faktor für die Ausbildung einer ISR darstellt. Jedoch ist auch anzumerken, dass andere Studien keine bemerkenswerte Assoziation zwischen LL und ISR nachweisen konnten (45). Somit sind weitere Studien zur Evaluation des prognostischen Wertes dieses Parameters notwendig.

Als positives Gefäßremodeling bezeichnet man eine radiale Erweiterung des Gefäßlumens, um als kompensatorischer Mechanismus das progressive Wachstum von atherosklerotischen Plaques auszugleichen und der Lumeneinengung entgegenzuwirken. Die Assoziation zwischen einem positiven RI und dem Auftreten von ISR konnte bereits in zahlreichen invasiven Koronarstudien gezeigt werden (34, 36). So demonstrierten Sahara et al., dass bei der intravaskulären Bildgebung mittels IVUS der RI der aussagekräftigste Prädiktor zur Vorhersage der ISR war. In unserer Studie konnten wir ebenfalls zeigen, dass Läsionen mit ISR im Vergleich zu Läsionen ohne ISR einen signifikant höheren RI aufwiesen und dieser Parameter auch unabhängigen prädiktiven Wert in der ROC-Analyse aufwies (AUC 0,79, $p < 0,0001$). Damit sind unsere Ergebnisse analog zu vorherigen CT-Studien, welche einen prognostischen und prädiktiven Wert für den RI in Studien zum kardiovaskulären Outcome nachweisen konnten (14, 46).

Die Stärke der untersuchten quantitativen und qualitativen Parameter liegt nicht in ihrem einzelnen prädiktiven Wert, sondern in Zusammenschau dieser Parameter. So konnten wir zeigen, dass die Kombination dieser anatomischen und morphologischen Parameter den diagnostischen Wert nochmals signifikant steigern konnte (RI+LL+NCPV: AUC 0,89, $p < 0,0001$). Diese Ergebnisse bestärken den Nutzen der nicht invasiven kardialen Computertomographie, da diese Bildgebungsmodalität umfassend eine detaillierte Analyse der koronaren Plaques mit Hilfe spezifischer Softwarealgorithmen ermöglicht. Während semi-automatische Softwareapplikationen zur Plaquequantifizierung inzwischen von nahezu allen CT-Anbietern zur Verfügung gestellt werden, ist deren Anwendung vor allem zur Evaluation der hämodynamischen Relevanz von Koronarstenosen (47, 48) oder hinsichtlich des kardiovaskulären Outcomes gebräuchlich (49, 50). Wenige Studien haben den Nutzen dieser Applikationen zur Prognose für das Auftreten von ISR genutzt, dabei ermöglicht die kardiale Computertomographie eine hervorragende nicht invasive Nachsorgemöglichkeit nach Stentimplantation. Weitere große multizentrische Studien mit statistisch ausreichendem Studienkollektiv sind zukünftig wünschenswert.

4.3 Limitationen

Einige Limitationen unserer Studie sollten in die Beurteilung der Ergebnisse mit einfließen. Wir haben eine retrospektive, monozentrische Studie durchgeführt.

Hierdurch konnte lediglich eine relativ kleine Anzahl an Patienten eingeschlossen werden, weshalb größere, prospektive Studien notwendig wären, um unsere Ergebnisse zu validieren. Die Ergebnisse unserer Studie sollten als „proof-of-concept“ verstanden werden. Zahlreiche Patienten mussten ausgeschlossen werden, da sie von den Ausschlusskriterien betroffen waren, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnte. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss von prozeduralen Faktoren (z. B. Technik der Stentimplantation, Stent-Malapposition, Stentbruch, etc.) sowie klinische Parameter, die bekannt dafür sind, eine ISR zu begünstigen, nicht mit einbezogen (45). Darüber hinaus wurden unsere CT-basierten Parameter nicht mit intravaskulären Bildgebungsmodalitäten (IVUS/OCT) verglichen.

4.4 Schlussfolgerung

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass die nicht invasiven und CT-basierten qualitativen und quantitativen Parameter NCPV, LL und RI als Prädiktoren für die Vorhersage einer ISR hindeuten und dass die diagnostische Wertigkeit durch eine Kombination dieser Parameter steigt.

Daher könnten diese CT-basierten Parameter Hilfestellung geben für eine optimale präprozedurale Planung mit Auswahl der richtigen Implantationsstrategie sowie Stentauswahl.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind die häufigste Todesursache in der westlichen Welt, allein in Deutschland sind 20% aller Todesfälle auf eine KHK zurückzuführen.

Deshalb ist es von enormer Wichtigkeit, Risikopatienten möglichst früh zu identifizieren, um kardiovaskulären Ereignissen präventiv entgegenzuwirken.

Das individuelle Risiko muss hierfür möglichst präzise und am besten so wenig invasiv wie möglich erfasst werden, um eine adäquate und zeitnahe Therapie einzuleiten.

Durch die technische Weiterentwicklung der Computertomographie konnte sich diese in den letzten Jahren als sehr zuverlässiges Verfahren in der Risikostratifizierung bei Patienten mit milder bis mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit für eine KHK etablieren.

Durch moderne Auswertungssoftwares der CT, wie zum Beispiel die automatische Quantifizierung der Plaquelast der Koronargefäße, können prognostische Parameter für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse abgeleitet werden.

Die kardiale CT ermöglicht neben der anatomischen Beurteilung der Koronargefäße auch nicht-invasive Verlaufskontrollen nach Stent-Implantation. Die morphologische Plaquequantifizierung und -charakterisierung lässt überdies Aussagen über Plaquemorphologien zu, welche potentiell mit einer erhöhten Rate an In-Stent-Stenosen nach erfolgter Stent-Implantation assoziiert sein können. Im Rahmen dieser Arbeit wurden daher verschiedene quantitative und qualitative CT-Parameter untersucht und ihre Assoziation mit dem Auftreten von ISR evaluiert.

Es wurden Daten von 167 Patienten in dieser retrospektiven monozentrischen Studie analysiert. Alle Patienten erhielten innerhalb von drei Monaten nach der CT-Untersuchung eine Stentimplantation. Die Analyse der qualitativen und quantitativen Parameter erfolgte mit einer semi-automatischen Software. Im Rahmen dieser Arbeit wurden LL, TPV, CPV, RI, PB und NCPV bestimmt. Die Stentimplantation erfolgte im Rahmen der invasiven Koronarangiographie gemäß aktuellen Leitlinien der Fachgesellschaft. Die Evaluation einer etwaigen ISR im Nachbeobachtungszeitraum erfolgte per QCA.

In die finale Auswertung wurden insgesamt 74 Patienten eingeschlossen, von denen 53 Patienten keine ISR hatten und 21 Patienten eine ISR aufwiesen.

Im Rahmen der semi-automatischen Plaqueanalyse konnten wir signifikante Unterschiede bzgl. des Gesamtplaquevolumens, des NCPV sowie des CPV bei Patienten mit und ohne ISR aufzeigen. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich hinsichtlich der Läsionslänge und des RI. Der RI wies die größte diskriminative Genauigkeit für eine ISR auf, gefolgt von der LL und vom NCPV. Durch eine Kombination dieser untersuchten Parameter konnte die diagnostische Genauigkeit nochmals signifikant verbessert werden.

Zusammenfassend zeigte unsere Studie, dass einige quantitative und qualitative CT-basierte Parameter prädiktiven Wert für das Auftreten einer ISR nach erfolgter Stentimplantation haben. Diese nicht invasiven CT-basierten Kriterien könnten daher zusätzliche Information und Hilfestellung zur verbesserten Prozedurplanung und -durchführung einer Koronarintervention geben.

6 ANHANG

6.1 Affidavit

Ich, Constanze Barbara Brigitte Straßer, erkläre hiermit an Eid statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Prädiktive Aussagekraft morphologischer und funktioneller Plaqueparameter in der kardialen Mehrschichtcomputertomographie für das Auftreten von In-Stent-Restenosen

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

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

Moosinning, den 07.12.2022

Constanze Barbara Brigitte Straßer

6.2 Danksagung

Zu Beginn möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Hoffmann für die Möglichkeit, diese Dissertation an ihrer Klinik durchführen zu können, bedanken.

Meinem Betreuer Herrn PD Dr. med. Christian Tesche möchte ich ebenfalls einen sehr großen Dank aussprechen. Er begleitete mich und diese Arbeit vom ersten Tag an, stand stets motivierend zur Verfügung und war mir, jederzeit bei Fragen oder Unterstützung behilflich. Wann immer ich nicht mehr weiter wusste, zeigte er mir kollegial und professionell wieder die richtige Richtung und gab mir hilfreichen Input. Auch abseits dieser Dissertation stand er mir helfend mit gutem Rat durch seine kompetente, herzliche und menschliche Art zur Seite.

Von Herzen möchte ich meinem Mann danken, der mich zu Beginn meiner Arbeit in jeglicher Hinsicht unterstützt hat und im Verlauf leider nach kurzer schwerer Krankheit jung verstarb. Um ihn stolz zu machen, habe ich nach seinem Tod mein Studium abgeschlossen und möchte ihm diese Arbeit widmen.

Dankbar bin ich auch meinen engen Freunden und meiner Familie, vor allem meiner Schwägerin Rebecca Haupt, die mir stets mit gutem Rat und motivierenden Worten zur Seite stand. Außerdem bin ich meinen Kindern unglaublich dankbar für ihr Verständnis, ihre Liebe und Nachsicht mit mir, wenn ich die Zeit nicht mit ihnen, sondern mit dieser Arbeit verbracht habe.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Herold G. Innere Medizin. Köln: Dr.med. Gerd Herold; 2017. 997 p.
2. Löwel H. Koronare Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt. ROBERT KOCH INSTITUT, Statistisches Bundesamt. 2006.
3. European Society of Cardiology DGfKUS, Stephan Achenbach, Anselm Kai Gitt, Nikolaus Marx, Malte Kelm, Volker Schachinger. Management der stabilen Koronarenherzkrankheit. DKG Leitlinien. 2013.
4. Meyer M, Henzler T. [Value of cardiac CT in the diagnostic work-up of coronary artery disease : Update 2017]. Radiologe. 2017;57(7):577-90.
5. Nettersheim FS, Baldus S. Kardiovaskuläre Inflammation: Stand von Klinik und Forschung. Dtsch Arztebl International. 2019;116(40):-28-.
6. Fachgesellschaften AdWM. Diagnostik bei (Verdacht auf) KHK, NVL Chronische KHK. Programm für nationale Versorgungsleitlinien. 2016.
7. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur J Cardiothorac Surg. 2014;46(4):517-92.
8. Rine Nakanishi M, PhD Troy Labounty, MD. Basics of Coronary and Cardiovascular. 2017.
9. Matthew Budoff JS. Cardiac CT Imaging, Diagnosis of Cardiovascular Disease. London 2006. 281 p.
10. Rubin GD, Leipsic J, Schoepf UJ, Fleischmann D, Napel S. CT Angiography after 20 Years: A Transformation in Cardiovascular Disease Characterization Continues to Advance (Duke Clinical Research Institute, 2400 Pratt St, Box 17969, Durham, NC 27715 (G.D.R.); Department of Medical Imaging and Division of Cardiology, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada (J.L.); Department of Radiology and Radiological Science, Medical University of South Carolina, Charleston, SC (U.S.); and Department of Radiology, Stanford University School of Medicine, Stanford, Calif (D.F., S.N.)). Radiology. 2014;271(3):633-52.
11. Achenbach S. Die Rolle der Kardio-CT im klinischen Alltag – Update 2010. Dtsch med Wochenschr. 2010;135(39):1918-22.
12. Caruso D, Eid M, Schoepf UJ, Jin KN, Varga-Szemes A, Tesche C, et al. Dynamic CT myocardial perfusion imaging. Eur J Radiol. 2016;85(10):1893-9.
13. Tesche C, Baquet M, Bauer MJ, Straube F, Hartl S, Leonard T, et al. Prognostic Utility of Coronary Computed Tomography Angiography-derived Plaque Information on Long-term Outcome in Patients With and Without Diabetes Mellitus. Journal of

thoracic imaging. 2021.

14. Baumann S, Kaeder F, Schoepf UJ, Golden JW, Kryeziu P, Tesche C, et al. Prognostic Value of Coronary Computed Tomography Angiography-derived Morphologic and Quantitative Plaque Markers Using Semiautomated Plaque Software. *Journal of thoracic imaging*. 2021;36(2):108-15.
15. Arjmand Shabestari A. Coronary Artery Calcium Score: A Review. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2013;15(12):e16616.
16. Tota-Maharaj R, Blaha MJ, McEvoy JW, Blumenthal RS, Muse ED, Budoff MJ, et al. Coronary artery calcium for the prediction of mortality in young adults <45 years old and elderly adults >75 years old. *European heart journal*. 2012;33(23):2955-62.
17. Blaha M, Budoff MJ, Shaw LJ, Khosa F, Rumberger JA, Berman D, et al. Absence of coronary artery calcification and all-cause mortality. *JACC Cardiovascular imaging*. 2009;2(6):692-700.
18. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *The New England journal of medicine*. 2008;358(13):1336-45.
19. Pokora R, Krille L, Dreger S, Lee C, Günster C, Zeeb H, et al. Computed Tomography in Germany: Results and Insights From a Cohort Study and Health Insurance Data (AOK). *Deutsches Ärzteblatt International*. 2016;113(43):721-8.
20. Alkadhi H, Leschka S, Stolzmann P, Flohr T. *Praxisbuch Herz-CT*. Berlin-Heidelberg: Springer Verlag
2013. 204 p.
21. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Satler LF, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation*. 1999;100(18):1872-8.
22. Holmes DR, Jr., Kereiakes DJ, Garg S, Serruys PW, Dehmer GJ, Ellis SG, et al. Stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(17):1357-65.
23. Cury RC, Abbara S, Achenbach S, Agatston A, Berman DS, Budoff MJ, et al. CAD-RADS(TM) Coronary Artery Disease - Reporting and Data System. An expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), the American College of Radiology (ACR) and the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). Endorsed by the American College of Cardiology. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2016;10(4):269-81.
24. Voros S, Rinehart S, Qian Z, Joshi P, Vazquez G, Fischer C, et al. Coronary Atherosclerosis Imaging by Coronary CT Angiography: Current Status, Correlation With Intravascular Interrogation and Meta-Analysis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2011;4(5):537-48.
25. Achenbach S, Ropers D, Hoffmann U, MacNeill B, Baum U, Pohle K, et al. Assessment of coronary remodeling in stenotic and nonstenotic coronary

atherosclerotic lesions by multidetector spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(5):842-7.

26. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics.* 1988;44(3):837-45.

27. Amanuma M, Kondo T, Sano T, Takayanagi T, Matsutani H, Sekine T, et al. Assessment of coronary in-stent restenosis: value of subtraction coronary computed tomography angiography. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2016;32(4):661-70.

28. Yang J, Yang X, De Cecco CN, Duguay TM, Chen Z, Tesche C, et al. Iterative reconstruction improves detection of in-stent restenosis by high-pitch dual-source coronary CT angiography. *Sci Rep.* 2017;7(1):6956.

29. Andreini D, Pontone G, Mushtaq S, Bartorelli AL, Bertella E, Trabattoni D, et al. Coronary in-stent restenosis: assessment with CT coronary angiography. *Radiology.* 2012;265(2):410-7.

30. Eckert J, Renczes-Janetzko P, Schmidt M, Magedanz A, Voigtlander T, Schmermund A. Coronary CT angiography (CCTA) using third-generation dual-source CT for ruling out in-stent restenosis. *Clin Res Cardiol.* 2019;108(4):402-10.

31. Nogourani MK, Moradi M, Khajouei AS, Farghadani M, Eshaghian A. Diagnostic value of intraluminal stent enhancement in estimating coronary in-stent restenosis. *J Clin Imaging Sci.* 2020;10:12.

32. Andreini D, Pontone G, Mushtaq S, Conte E, Guglielmo M, Mancini ME, et al. Diagnostic accuracy of coronary CT angiography performed in 100 consecutive patients with coronary stents using a whole-organ high-definition CT scanner. *Int J Cardiol.* 2019;274:382-7.

33. Doyle B, Rihal CS, O'Sullivan CJ, Lennon RJ, Wiste HJ, Bell M, et al. Outcomes of stent thrombosis and restenosis during extended follow-up of patients treated with bare-metal coronary stents. *Circulation.* 2007;116(21):2391-8.

34. Farb A, Weber DK, Kolodgie FD, Burke AP, Virmani R. Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans. *Circulation.* 2002;105(25):2974-80.

35. Kasaoka S, Tobis JM, Akiyama T, Reimers B, Di Mario C, Wong ND, et al. Angiographic and intravascular ultrasound predictors of in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(6):1630-5.

36. Hoffmann R, Mintz GS, Mehran R, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, et al. Intravascular ultrasound predictors of angiographic restenosis in lesions treated with Palmaz-Schatz stents. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(1):43-9.

37. Brandt V, Bekeredjian R, Schoepf UJ, Varga-Szemes A, Emrich T, Aquino GJ, et al. Prognostic value of epicardial adipose tissue volume in combination with coronary plaque and flow assessment for the prediction of major adverse cardiac events. *European Journal of Radiology.* 2022;148.

38. van Assen M, Varga-Szemes A, Schoepf UJ, Duguay TM, Hudson HT, Egorova S, et al. Automated plaque analysis for the prognostication of major adverse cardiac events. *Eur J Radiol*. 2019;116:76-83.
39. Arakawa K, Ishibashi-Ueda H, Hao H, Ikeda Y, Kawamura A. Plaque Tissue Components Obtained from De Novo Lesions may Predict Restenosis after Directional Coronary Atherectomy. *Annals of vascular diseases*. 2010;3(1):52-9.
40. Prati F, Di Mario C, Moussa I, Reimers B, Mallus MT, Parma A, et al. In-stent neointimal proliferation correlates with the amount of residual plaque burden outside the stent: an intravascular ultrasound study. *Circulation*. 1999;99(8):1011-4.
41. Kini A, Marmur JD, Dangas G, Choudhary S, Sharma SK. Angiographic patterns of in-stent restenosis and implications on subsequent revascularization. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2000;49(1):23-9.
42. Rathore S, Terashima M, Katoh O, Matsuo H, Tanaka N, Kinoshita Y, et al. Predictors of angiographic restenosis after drug eluting stents in the coronary arteries: contemporary practice in real world patients. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2009;5(3):349-54.
43. Goldberg SL, Loussararian A, De Gregorio J, Di Mario C, Albiero R, Colombo A. Predictors of diffuse and aggressive intra-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(4):1019-25.
44. van Velzen JE, de Graaf MA, Ciarka A, de Graaf FR, SchaliJ MJ, Kroft LJ, et al. Non-invasive assessment of atherosclerotic coronary lesion length using multidetector computed tomography angiography: comparison to quantitative coronary angiography. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2012;28(8):2065-71.
45. Singh M, Gersh BJ, McClelland RL, Ho KK, Willerson JT, Penny WF, et al. Clinical and angiographic predictors of restenosis after percutaneous coronary intervention: insights from the Prevention of Restenosis With Tranilast and Its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation*. 2004;109(22):2727-31.
46. Baumann S, Renker M, Meinel FG, Wichmann JL, Fuller SR, Bayer RR, 2nd, et al. Computed tomography imaging of coronary artery plaque: characterization and prognosis. *Radiol Clin North Am*. 2015;53(2):307-15.
47. Brandt V, Emrich T, Schoepf UJ, Dargis DM, Bayer RR, De Cecco CN, et al. Ischemia and outcome prediction by cardiac CT based machine learning. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020;36(12):2429-39.
48. von Knebel Doeberitz PL, De Cecco CN, Schoepf UJ, Duguay TM, Albrecht MH, van Assen M, et al. Coronary CT angiography-derived plaque quantification with artificial intelligence CT fractional flow reserve for the identification of lesion-specific ischemia. *Eur Radiol*. 2019;29(5):2378-87.
49. von Knebel Doeberitz PL, De Cecco CN, Schoepf UJ, Albrecht MH, van Assen

M, De Santis D, et al. Impact of Coronary Computerized Tomography Angiography-Derived Plaque Quantification and Machine-Learning Computerized Tomography Fractional Flow Reserve on Adverse Cardiac Outcome. *Am J Cardiol.* 2019;124(9):1340-8.

50. van Assen M, De Cecco CN, Eid M, von Knebel Doeberitz P, Scarabello M, Lavra F, et al. Prognostic value of CT myocardial perfusion imaging and CT-derived fractional flow reserve for major adverse cardiac events in patients with coronary artery disease. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2019;13(3):26-33.