

Aus der
Medizinischen Klinik und Poliklinik I
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Steffen Massberg

Progression der Arteriosklerose in der Koronar-CT-Angiographie:
Quantifizierung der Plaquevolumina im zeitlichen Verlauf

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

vorgelegt von

Gulzerin Brim
aus Berlin

Jahr
2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Simon Deseive

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Wolfgang G. Kunz

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 06.06.2024

Für meine Familie.

Gender-Disclaimer

In der vorliegenden Arbeit wurde zur vereinfachten Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Dieses bezieht sich sowohl auf die männlichen, weiblichen und jegliche weiteren Geschlechteridentitäten.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	9
1.1 Blutversorgung des Herzens	10
1.2 Grundlagen der Koronaren Herzkrankheit	10
1.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren einer Atherosklerose	11
1.4 Pathogenese der Atherosklerose	11
1.5 Diagnostik einer KHK	12
1.6 Therapie einer KHK	13
2. Computertomographie	14
2.1 Historischer Überblick der Computertomographie	14
2.2 Technische Grundlagen der Computertomographie	16
2.3 Spiral-Computertomographie	17
2.4 Mehrschicht-Computertomographie	18
2.5 Kardiale Computertomographie	18
2.6 Dual-Source-Computertomographie	19
2.7 Untersuchungsablauf einer koronaren Computertomographie	20
2.8 Strahlungsexposition	21
3. Risikostratifizierung & Plaquequantifizierung	22
3.1 Vortestwahrscheinlichkeit einer KHK	22
3.2 Risikostratifizierung der KHK mittels Computertomographie	22
3.3 Kalzium-Scoring	22
3.4 Computertomographie-basierte Plaquequantifizierung	23
4. Ziel dieser Arbeit	24
5. Material und Methoden	25
5.1 Patientenkollektiv	25
5.2 Bildgebung	25
5.3 Bildanalyse	26
5.4 Statistische Auswertung	27
6. Ergebnisse	28
7. Diskussion	38
7.1 Ergebnisse dieser Arbeit	38
7.2 Ergebnisse anderer Studien	38
7.3 Limitationen dieser Studie	40

7.4 Perspektiven der kardialen Bildgebung	41
8. Zusammenfassung	43
9. Abbildungsverzeichnis	45
10. Tabellenverzeichnis	46
11. Literaturverzeichnis	47
12. Publikation	55
13. Eidesstattliche Versicherung	56
14. Danksagung	57
15. Lebenslauf	58

Abkürzungsverzeichnis

ACS	Akutes Koronarsyndrom
AP	Angina pectoris
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body Mass Index
CAD	Coronary Artery Disease
CCTA	Coronary Computed Tomographic Angiography
CT	Computertomographie
DM	Diabetes mellitus
DS-CT	Dual-Source-Computertomographie
EB-CT	Elektronenstrahl-Computertomographie
EKG	Elektrokardiogramm
HDL	High-Density-Lipoprotein
HU	Hounsfield Units
IQR	interquartile range
IVUS	intravaskulärer Ultraschall
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LAD	left anterior descending (coronary artery)
LCA	left coronary artery
LDL	Low-Density-Lipoprotein
LMCA	left main coronary artery
MRT	Magnetresonanztomographie
MS-CT	Mehrschicht-Computertomographie
NSTEMI	Nicht-ST-Streckenhebungs-Infarkt
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PC-CT	Photon-counting-Computertomographie
PV	Plaquivolumina
RCA	right coronary artery
RCX	Ramus circumflexus
RIVA	Ramus interventricularis anterior

STEMI	ST-Streckenhebungs-Infarkt
TPV	total plaque volume
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VTW	Vortestwahrscheinlichkeit
WHO	World Health Organization

1. Einleitung

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind sowohl in Europa als auch weltweit die führende Todesursache im Erwachsenenalter bei Frauen und Männern. Schätzungsweise 30 % aller Todesfälle weltweit und sogar 45 % europaweit werden durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen verursacht. Weltweit betrachtet verursachen diese somit doppelt so viele Tode wie Krebserkrankungen.¹ In Deutschland sind sie trotz stetigem Fortschritt der Medizin im Bereich der Prophylaxe, Diagnostik und Therapie als Haupttodesursache verantwortlich für 40 % aller Sterbefälle und verursachen die höchsten Kosten im Gesundheitssystem im Vergleich zu allen anderen Erkrankungen. Den höchsten Anteil dieser Erkrankungen belegen Schlaganfälle, Herzinfarkte und die koronare Herzkrankheit (*kurz: KHK*).² Sie gelten als wichtigste Todesursachen, die durch eine Änderung des Lebensstils und Kontrolle der kardiovaskulären Risikofaktoren reduziert werden könnten.³

Als primäre Ursache für Herz-Kreislauf-Erkrankungen gilt die Atherosklerose. Sie ist eine degenerative Systemerkrankung, welche multifaktoriell mit einer Veränderung der arteriellen Gefäßwände und einer damit verbundenen Minderdurchblutung des betroffenen Gewebes einhergeht.⁴ Wesentliche Risikofaktoren die eine Atherosklerose begünstigen sind ein arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus (*kurz: DM*), regelmäßiger oder ehemaliger Nikotinabusus, eine Adipositas und Bewegungsarmut. Als weitere Faktoren, die bei der Bildung atherosklerotischer Plaques mitwirken, sind eine positive Familienanamnese, ein hohes Alter und eine Dyslipidämie beschrieben. All diese Risikofaktoren tragen jedoch nur zu etwa 50 % zum Auftreten einer Atherosklerose bei. Bezüglich der genauen Wirkung der einzelnen Faktoren auf die Blutgefäße und weiteren Ursachen der Pathogenese wird weiterhin geforscht.⁵⁻⁷

Die koronare Herzerkrankung ist ein chronisches Herzleiden, welches charakterisiert ist durch langsames Wachstum atherosklerotischer Plaques in der Gefäßwand der Koronararterien, die zu einer Verhärtung und einer Einengung des Gefäßlumens mit konsekutiver Minderperfusion und ischämischen Beschwerden führen kann.^{8,9} Die atherosklerotischen Plaques sind eine Ansammlung von Fetten, Kalk und anderen Blutbestandteilen.¹⁰ Eine der größten Befürchtungen der KHK stellt die Plaqueruptur dar, wobei der thrombogene Inhalt zu einem Verschluss der Koronarien und somit zu einem akuten Myokardinfarkt führen kann.^{9,11}

Um dieser erheblichen Komplikation der KHK entgegenwirken zu können ist die Prävention entscheidend. Hierunter fällt unter anderem eine hinreichende Diagnostik und gleichzeitig eine kardiovaskuläre Risikofaktorprävention bzw. -reduktion. Die Beobachtung der atherosklerotischen Plaqueeentwicklung im zeitlichen Verlauf unter Berücksichtigung des Lebensstils und begleitender Risikofaktoren von Betroffenen könnte Aufschluss geben, welche Faktoren zu welchem Maße die Entstehung, das Fortschreiten oder gar den Rückgang einer Koronarplaque beeinflussen.

1.1 Blutversorgung des Herzens

Die Perfusion des Herzens erfolgt über zwei große zuführende Gefäße – die linke und die rechte Koronararterie. Sie entspringen aus der Aorta ascendens direkt nach ihrem Abgang aus dem linken Ventrikel und legen sich dem Herzen zirkulär umgebend an. Hierbei handelt es sich um die „Arteria coronaria dextra“ (*im Englischen: right coronary artery; kurz: RCA*) und die „Arteria coronaria sinistra“ (*im Englischen: left coronary artery; kurz: LCA*). Die linke Koronararterie teilt sich nach ihrem Hauptstamm (*im Englischen: left main coronary artery; kurz: LMCA*) in den Ramus interventricularis anterior (*kurz: RIVA, im Englischen: left anterior descending; kurz: LAD*) und Ramus circumflexus (*kurz: RCX*) auf. Untereinander sind die Koronararterien durch multiple Anastomosen vernetzt, welche einen akuten Gefäßverschluss jedoch nicht umgehen können um somit eine ausreichende Myokardperfusion sicherzustellen.¹²

1.2 Grundlagen der Koronaren Herzkrankheit

Die KHK (*im Englischen: coronary artery disease, kurz: CAD*), nimmt mit einer Lebenszeitprävalenz von 7 % bei Frauen und 10 % bei Männern eine entscheidende Rolle hinsichtlich der Volkskrankheiten in Deutschland ein.¹³ Sie wird als Manifestation der Atherosklerose an einem oder mehreren Herzkranzgefäße beschrieben.⁸ Hierbei kommt es gemäß WHO zu chronisch fortschreitenden Intimaveränderungen und Verengungen der Koronararterien durch verschiedenste Ansammlungen von Lipiden, Blutbestandteilen, Calcium, fibrösem Gewebe, Bindegewebe und Kohlenhydraten in die Gefäßwand und konsekutiv zu Blutflusslimitierungen. Ebenfalls kommt es zu degenerativen Veränderungen der Media mit Elastizitätsverlust der betroffenen Arterien.¹⁴

Die chronische Entwicklung einer Atherosklerose-Plaque-bedingten Stenose führt langfristig zu einer erniedrigten Koronarperfusion. Daraus resultiert eine sog. Koronarinsuffizienz; eine Unterversorgung des Herzmuskels aufgrund eines Missverhältnisses zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot. Klinisch zeigt sie sich häufig (ca. 40 %) in Form von belastungsabhängigen Schmerzen in der Brust, die sich in Ruhe wieder erholen, dieser Vorgang wird als eine stabile Angina pectoris (*kurz: AP*) beschrieben.

Eine plötzliche Ruptur einer vorbestehenden atherosklerotischen Plaque mit konsekutivem Gefäßverschluss äußert sich in etwa 50 % der Fälle symptomatisch als akutes Koronarsyndrom (*im Englischen: acute coronary syndrome, kurz: ACS*) und birgt die Gefahr eines hypoxiebedingten Untergangs von Myokard. Das ACS umfasst klinisch unmittelbar lebensbedrohliche Phasen der KHK, darunter die instabile AP ohne Troponin-Anstieg und der akute Myokardinfarkt mit (*kurz: STEMI*) und ohne ST-Streckenhebung (*kurz: NSTEMI*).^{15,16} Je nachdem wie viele der Koronararterien (RCA, LAD, RCX) von einer Stenosierung betroffen sind, wird die KHK in eine Ein-, Zwei-, oder Drei-Gefäßerkrankungen eingeteilt.¹⁷

1.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren einer Atherosklerose

Die wesentlichen Risikofaktoren, die eine erhöhte Prävalenz für das Auftreten atherosklerotischer Gefäßveränderungen begünstigen, können in modifizierbare und nicht-modifizierbare kardiovaskuläre Risikofaktoren unterteilt werden.

Modifizierbare Risikofaktoren	Nicht-modifizierbare Risikofaktoren
<ul style="list-style-type: none">• erhöhter Blutdruck: Werte systolisch ≥ 140 mmHg und/ oder diastolisch ≥ 90 mmHg• hoher Body-Mass-Index (<i>BMI</i>); Übergewicht mit $BMI \geq 25$ kg/m^2 bis Adipositas mit $BMI \geq 30$ kg/m^2• Dyslipidämie mit Gesamtcholesterin ≥ 175 mg/dL bei erhöhten Triglyceriden & LDL-Cholesterin (<i>Low-Density-Lipoprotein</i>) und erniedrigtem HDL-Cholesterin (<i>High-Density-Lipoprotein</i>)• DM; sowohl Insulinmangel (Typ-1), als auch Insulinresistenz (Typ-2)• Nikotinabusus, auch ehemalige Raucher mit starkem Rauchverhalten sind prädestiniert• körperliche Inaktivität	<ul style="list-style-type: none">• zunehmendes Alter• männliches Geschlecht• positive Familienanamnese bezüglich KHK oder Myokardinfarkten bei Familienangehörigen 1. Grades^{18–20}

1.4 Pathogenese der Atherosklerose

Trotz des erheblichen Aufkommens atherosklerotischer Gefäßveränderungen mit ihren Begleiterkrankungen in unserer Gesellschaft sind die genauen pathogenetischen Einzelheiten bis heute nur unzureichend geklärt. Fest steht, dass die Genese und der Progress durch verschiedenste Risikofaktoren begünstigt werden und der Beginn einer atherosklerotischen Entwicklung in der Regel mehrere Jahre benötigt. Anfängliche Hypothesen erklärten die Pathogenese durch einen ausschließlich vaskulär erhöhten Lipoproteingehalt und dessen konsekutiver Ansammlung am Gefäßendothel. Im weiteren Verlauf ergab sich allerdings immer mehr der Hinweis auf ein Mitwirken des Ungleichgewichts anti- und proinflammatorischer Mechanismen, sodass die Inflammation in direktem Zusammenhang zur atherosklerotischen Plaquebildung steht. Hierbei dienen Prädilektionsstellen der Intima mit besonderen Zirkulationsverhältnissen im arteriellen Gefäßendothel als primärer

Entstehungsort, woraufhin die Expression von Adhäsionsmolekülen initiiert wird und vermehrt Lymphozyten, Monozyten, dendritische Zellen u.a. rekrutiert werden. Das Einwandern diverser Plasmabestandteile führt im weiteren Verlauf zur Akkumulation von Lipoproteinen, den sogenannten „fatty streaks“ (*auf Deutsch: Fettstreifen*), welche durch Oxidation im Intravasalraum zunehmend modifiziert werden und von Makrophagen zu Schaumzellen umgewandelt werden. Ein weiteres Einsprossen glatter Muskelzellen aus der Gefäßmedia in die Gefäßintima bewirkt hierbei die Bildung sogenannter „fibrofatty“ (*auf Deutsch: bindegewebig-fetthaltig*) Läsionen, welche im Zusammenspiel mit den atherogenen Risikofaktoren, den stetigen inflammatorischen Prozessen und der Blutgerinnungsaktivierung zur Bildung komplizierter Läsionen führen und in einer zunehmenden Einengung des Gefäßlumens resultieren kann. Durch Kalziumeinlagerungen werden im weiteren Verlauf die Verkalkung und die hiermit einhergehende Instabilität der atherosklerotischen Plaque begünstigt, welche eine Plaqueruptur zur Folge haben kann. In diesem Rahmen besteht das Risiko einer akuten Thrombosierung der Koronararterien mit der Ausbildung unterschiedlicher klinischer Symptomatik je nach Ausmaß und Lokalisation der Stenose.^{9,21}

1.5 Diagnostik einer KHK

Im weiteren Vorgehen bezüglich der AP bzw. des ACS hat sich sowohl zu diagnostischen, als auch zu therapeutischen Zwecken, durch Erweiterung oder Überbrückung geschädigter Abschnitte der Herzkranzgefäße, noch während laufender Untersuchung, die Herzkatheteruntersuchung als Goldstandard etabliert.

Insgesamt beläuft sich die Zahl der Katheteruntersuchungen in ganz Europa auf etwa 3,5 Millionen um eine KHK zu diagnostizieren bzw. auszuschließen.²²⁻²⁴ Mit über 850.000 durchgeführten Untersuchungen pro Jahr und rund 300.000 Koronarinterventionen, bei steigender Tendenz, zählt sie in Deutschland zu den häufigsten invasiven Maßnahmen. Das bedeutet wiederum, dass von allen durchgeführten Katheteruntersuchungen in Deutschland nur etwa ein Drittel im Rahmen einer Intervention erfolgt, die restlichen zwei Drittel bedürfen wegen eines mangelnden pathologischen Befundes keiner weiteren Behandlung und sind somit letztendlich ausschließlich zur Diagnostik.²⁵ Das Risiko für mögliche Komplikationen, wie etwa Hämatome, Thrombosen, Infektionen oder die Bildung von Pseudoaneurysmen, ist durch den obligat vaskulären Zugang dieser Behandlung somit stets gegeben.²⁶

Als weitere diagnostisch sinnvolle Möglichkeiten können die Magnetresonanztomographie (*kurz: MRT*), der intravaskuläre Ultraschall (*kurz: IVUS*) während einer Herzkatheteruntersuchung oder die (kontrastmittelgestützte) Computertomographie (*kurz: CT*) hinzugezogen werden. Die MRT ist eine verlässliche Methode zum Nachweis von Bewegungsstörungen oder auch Perfusionsminderungen des Myokards. Als in-vivo-Goldstandard zur Beurteilung des Gesamtausmaßes einer Koronararterienverkalkung dient der IVUS. Die CT wiederum ist durch ihre hohe diagnostische Genauigkeit gut zum Ausschluss einer KHK geeignet.^{27,28} In diesem Zusammenhang hat die CT das Potenzial, die Anzahl unnötiger invasiver Untersuchungen zu reduzieren, indem sie mit einer hohen Genauigkeit

prognostisch wichtige aber nicht lumeneinengende Gefäßveränderungen der Koronarien detektieren kann.²⁰ Das ist insbesondere von Vorteil bei Patienten mit AP-artigen Beschwerden unklarer Genese und einem niedrigen Risikoprofil zum schnellen Ausschluss bezüglich einer KHK.²⁹

1.6 Therapie einer KHK

Das Erkrankungsbild der koronaren Herzkrankheit ist wie ihre Therapie komplex. Wichtig ist die Risikostratifizierung und die individuelle Betrachtung eines jeden Betroffenen. Je nach vorliegendem Stadium der Erkrankung sieht die Therapie zunächst im Rahmen einer stabilen AP einen „Lifestyle-Change“ (*auf Deutsch: Änderung des Lebensstils*) unter bestmöglicher medikamentöser und nicht-medikamentöser Einstellung der modifizierbaren Risikofaktoren (z.B. arterielle Hypertonie: Betablocker, DM: optimale HbA1c-Einstellung, Hypercholesterinämie: Statine, Alkoholabusus: Karenz) vor um ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern und gegebenenfalls zu mildern. Die Umstellung der Lebensgewohnheiten umfasst bei adipösen Patienten eine Gewichtsreduktion und ein moderates Ausdauertraining zur Verbesserung der Gesamtstoffwechsellage; bei zusätzlichem Nikotinabusus muss auf den Tabakkonsum gänzlich verzichtet werden. Begleitend kommt bei jeder KHK eine antithrombozytäre Therapie zum Einsatz. Gleiches gilt auch bei der Sekundärprävention eines stattgehabten Myokardinfarkts. Sofern diese konservativen Therapiemaßnahmen keine ausreichende Symptomreduktion herbeiführen, werden interventionelle Revaskularisationsverfahren (wie eine perkutane transluminale koronare Angioplastie oder Bypass-Operation) in Betracht gezogen.

Sollte ein lebensbedrohliches Ereignis im Rahmen eines ACS vorliegen, so besteht die Akuttherapie in der schnellstmöglichen interventionellen Koronargefäßrevaskularisierung mit zusätzlich begleitender anti-ischämischer, anti-koagulativer und anti-thrombozytärer Medikation.^{21,30}

2. Computertomographie

2.1 Historischer Überblick der Computertomographie

Heutzutage ist die CT ein unumgängliches diagnostisches Mittel für diverse Fragestellungen der Medizin. Den Grundstein für die CT legte der deutsche Physiker Wilhelm Conrad Röntgen mit der Entdeckung der Röntgenstrahlen im Jahre 1895.³¹ Der österreichische Mathematiker Johann Radon beschrieb 23 Jahre später die Berechnungsgrundlage für die Erstellung räumlicher Aufnahmen aus röntgenologisch entstandenen Querschnittsbildern.³² Unabhängig zu Radons Arbeiten beschrieb der südafrikanisch-US-amerikanische Physiker Allan McLeod Cormack 1963 die Algorithmen für die Absorptionsverteilung der Röntgenstrahlung im menschlichen Gewebe, eine Umsetzung in Form konkreter Gerätschaften gelang ihm jedoch nicht.^{33,34} Dank des Fortschritts der Computertechnik in den sechziger Jahren gelang dem britischen Elektromechaniker Sir Godfrey Newbold Hounsfield 1971 die Implementierung des weltweit ersten funktionsfähigen Computertomographen. Der erste erfolgreiche Testversuch am Menschen erfolgte hierbei an einer Patientin mit einer Hirnzyste, sodass bereits 1972 das erste Gerät im Atkinson Morley's Hospital in London aufgestellt wurde. Unter der Leitung des deutschen Professors für Nuklearmedizin und Biophysik Walter Josef Lorenz erfolgte 1976 die erste Inbetriebnahme eines Ganzkörper-Computertomographen im DKFZ (*Deutsches Krebsforschungszentrum*) in Heidelberg. Im Jahr 1979 wurden A. M. Cormack und G. N. Hounsfield gemeinsam der Nobelpreis für Physiologie und Medizin verliehen. Der deutsche Physiker Willi Alfred Kalender erbrachte 1989 einen weiteren Meilenstein im Gebiet der CT durch die Einführung der Spiral-CT.³¹

In Deutschland wurden für das Jahr 2018 pro eine Million Einwohner 35,33 Computertomographen notiert.³⁵

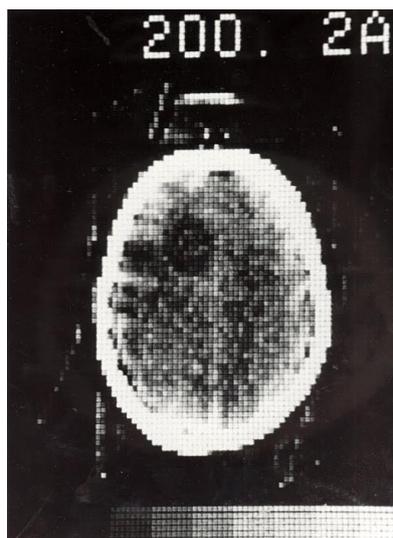


Abb. 1 - Die weltweit erste CT Aufnahme, 1971 ^a

^a (Google Arts & Culture, <https://artsandculture.google.com/asset/first-ct-picture-g-n-hounsfield-emi/AE2xivyQKGacA?hl=de>)



Abb. 2 - Wilhelm Conrad Röntgen ^b



Abb. 3 - Johann Radon ^c

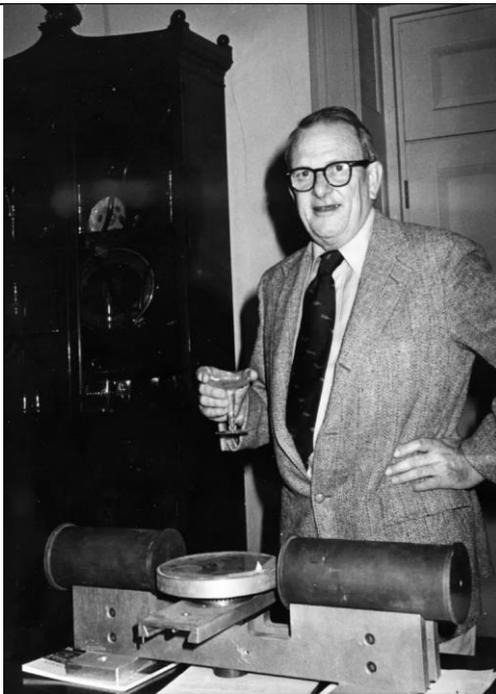


Abb. 4 - Allan MacLeod Cormack ^d



Abb 5. - Sir Godfrey Newbold Hounsfield ^e

^b (Wikimedia Commons, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=File:Roentgen2.jpg&oldid=704305355>)

^c (Wikimedia Commons, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=File:Johann_Radon_cr.jpg&oldid=704419537)

^d (Britannica, The Editors of Encyclopaedia. "Allan MacLeod Cormack". Encyclopedia Britannica, <https://www.britannica.com/biography/Allan-MacLeod-Cormack#/media/1/137722/110294>)

^e (Wikimedia Commons, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=File:Godfrey_Hounsfield.jpg&oldid=630032714)

2.2 Technische Grundlagen der Computertomographie

Die CT ist ein spezielles röntgenologisch-bildgebendes Verfahren, welches mehrere Schichtaufnahmen in kurzer Zeit anfertigt und daraus ein überlagerungsfreies dreidimensionales Bild errechnet. Das CT-Gerät besteht aus einer sich um den Patienten rotierenden Röntgenröhre mit einem gegenüberstehenden Strahlendetektorsystem in einer sogenannten Gantry, wobei der Untersuchte auf einem Tisch in der Mitte des Geräts hindurchgefahren wird. Mithilfe eines Kollimators wird die Schnittbilddicke definiert. Die Messung der Projektionswerte der durch die Materie gedungenen, abgeschwächten Strahlen erfolgt über den Detektor. Diese Abschwächung der Röntgenstrahlen wird in Relation zu einer Abschwächung durch Wasser gesetzt und über sogenannte CT-Werte in Hounsfield Units (HU) angegeben. Diese können wiederum in Graustufen dargestellt werden, wobei Wasser definitionsgemäß 0 HU, Luft -1000 HU und Knochen 1000 HU entsprechen.^{31,36-38}

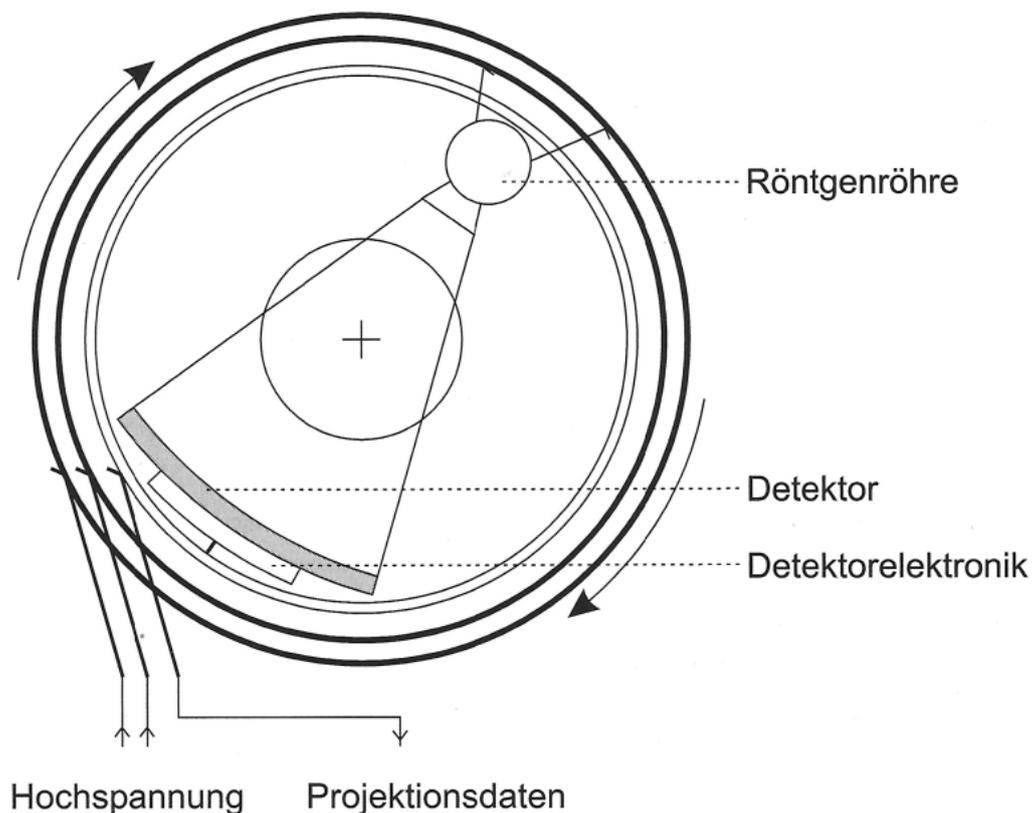


Abb. 6 - Schematische Darstellung einer Gantry^f

^f (W. A. Kalender: Computertomographie. Grundlagen, Gerätetechnologie, Bildqualität, Anwendungen, 2006, S.45)

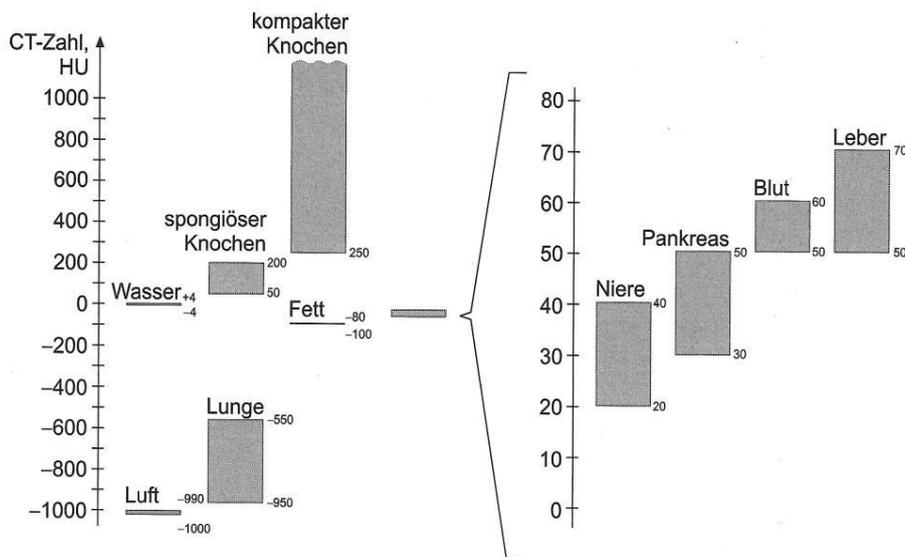


Abb. 7 - Die CT-Werte verschiedener Gewebearten in der Hounsfield-Skala^g

2.3 Spiral-Computertomographie

Bei einer Spiral-CT wird zusätzlich zur rotierenden Einheit aus Röntgenstrahlquelle und Strahlendetektorsystem auch die Untersuchungsliege mit einer konstanten Geschwindigkeit durch die Untersuchungsebene gefahren. Hierbei fahren die Röntgenstrahlen spiralförmig um den Patienten bei kontinuierlicher Gewebeerfassung. Insgesamt ermöglicht diese Methode im Vergleich zu einer herkömmlichen CT eine kürzere Untersuchungsdauer mit deutlicher Reduktion von Bewegungsartefakten durch neuartige Softwarealgorithmen unter Berücksichtigung des Tischvorschubs.^{39,40}

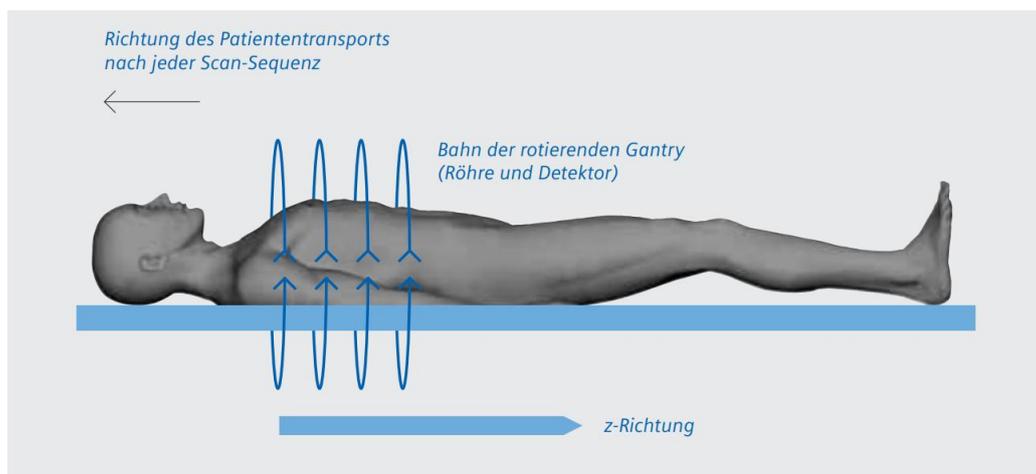


Abb. 8 - Schematische Darstellung der Funktionsweise einer Spiral-CT^h

^g (W. A. Kalender: Computertomographie. Grundlagen, Gerätetechnologie, Bildqualität, Anwendungen, 2006, S. 32).

^h (Siemens AG, Medical Solutions, Computertomographie: Geschichte und Technologie, Deutschland 2006, <https://docplayer.org/19406738-Computertomographie-geschichte-und-technologie.html>)

2.4 Mehrschicht-Computertomographie

Bei einer Mehrschicht-CT (*im Englischen: multiple-slice-CT, kurz: MS-CT*) erfolgt die CT-Untersuchung mittels Aufteilung des Strahlendetektorsystems in mehrere Zeilen, welche unterschiedliche Signale der Röntgenröhre erhalten und verarbeiten. In diesem Fall werden gleichzeitig mehrere voneinander unabhängige Datensätze gewonnen, wodurch insgesamt eine optimierte zeitliche und räumliche Auflösung ermöglicht wird.⁴¹

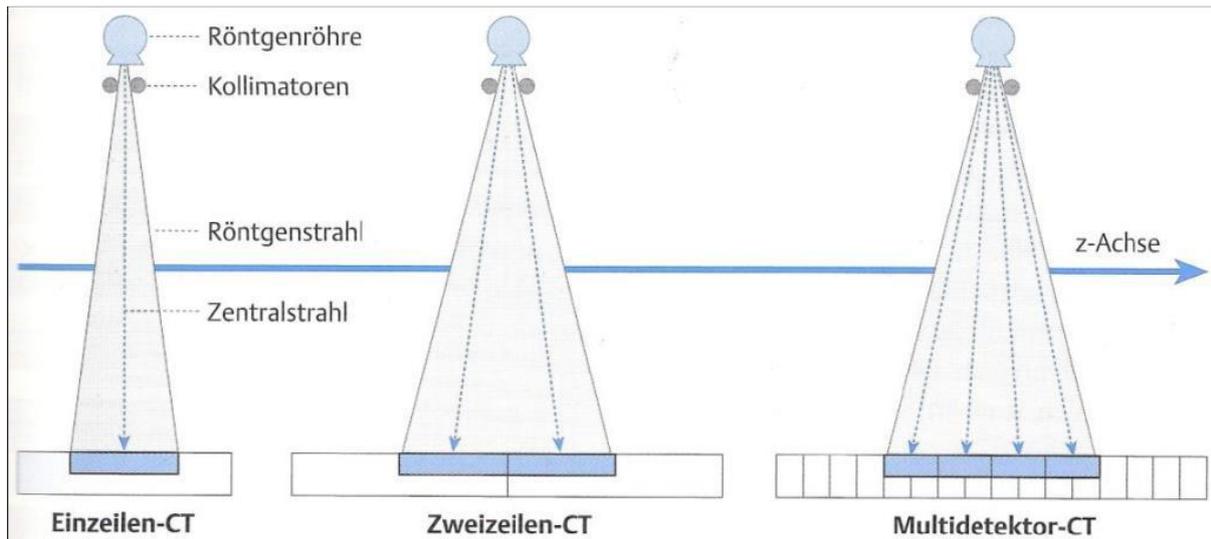


Abb. 9 - Schematische Darstellung von Multidetektorsystemenⁱ

2.5 Kardiale Computertomographie

Die kardiale Bildgebung ist komplex, denn die kontinuierliche Bewegung des Herzens und atemabhängigen Verschiebungen im Mediastinum erfordern möglichst kurze Aufnahmezeiten mit hohen räumlichen (kleine Strukturen) und zeitlichen (bewegtes Objekt) Auflösungen um störende Ungenauigkeiten in der Diagnostik zu vermeiden. Für eine bestmögliche Aufnahme des Herzens ohne Atemungsartefakte erfordert es eine Atempause.⁴² Mit der Entwicklung des MS-CT ergab sich die optimale Möglichkeit für eine artefaktfreie, bildliche Darstellung der kardialen Gefäße, sodass dieses Verfahren zur klinischen Routine in der Diagnostik einer KHK geworden ist.

Mit einem Vier-Zeilen-Strahlendetektorsystem konnte 1998 erstmalig der gesamte Koronararterienverlauf mit einer Atempause von 40 Sekunden mit einer Schichtaufnahmedicke von 1 mm dargestellt und 78 % der Datensätze ausgewertet werden.^{43,44}

Das weltweit erste 16-Zeilen-Detektorensystem folgte drei Jahre später im Jahr 2001 mit noch schnelleren Bildaufnahmemöglichkeiten, als Beispiel konnte eine Koronaraufzeichnung in

ⁱ Prokop M, et al. *Ganzkörper-Computertomographie: Spiral- Und Multislice-CT.*; 2007.

unter 30 Sekunden erfolgen, sodass eine Atempause nicht unbedingt erforderlich gewesen war. Eine Auswertung von 96 % der Gefäßsegmente bei einer Aufnahmedicke von bis zu 0,5 mm wurde ermöglicht.⁴⁴

Seit 2004 sind 64-Zeilen-Strahlendetektorsysteme verfügbar. Sie rotieren innerhalb von 330 Millisekunden um den Patienten und sind in der Lage hochauflösende 0,5 mm dicke Schichtaufnahmen des Herzens in weniger als 10 Sekunden anzufertigen; optimal zur Darstellung kleinster Gefäße ohne Atemartefakte.

Die neuesten MS-CT-Geräte sind mit bis zu 320 Detektorsystemen ausgestattet. Hiermit wird eine komplette Darstellung des Herzens ohne Tischvorschub gewährleistet.^{45,46}

2.6 Dual-Source-Computertomographie

Eine Umstrukturierung und Neukonstruktion des CT-Geräts erbrachte 2006 die erste Dual-Source-CT (*auf Deutsch: Zwei-Röhren-Detektor-CT, kurz: DS-CT*). Hier sind zwei Röntgenröhren mit jeweils einem 64-Zeilen-Strahlendetektorsystem rechtwinklig zueinander aufgebaut, wodurch die Gesamtanzahl der Rotationen pro Schichtaufnahme auf lediglich eine reduziert werden kann bei einer Umdrehungszeit von 0,33 Sekunden und einer Auflösung von 0,083 Sekunden.^{42,47}

Im Vergleich zur MS-CT ist die DS-CT zunehmend aussagekräftiger, wenn es um den sicheren Ausschluss einer Koronarstenose bei Patienten mit mittlerem KHK-Risiko geht, da sie die Untersuchung zusätzlich unabhängig von der Herzfrequenz auswertet.⁴⁸

Seit 2013 gibt es DS-CT mit zwei 192-Zeilen-Strahlendetektorsystemen mit einer zeitlichen Auflösung bis zu 0,066 Sekunden und einer Rotationszeit von bis zu 0,25 Sekunden.⁴⁹

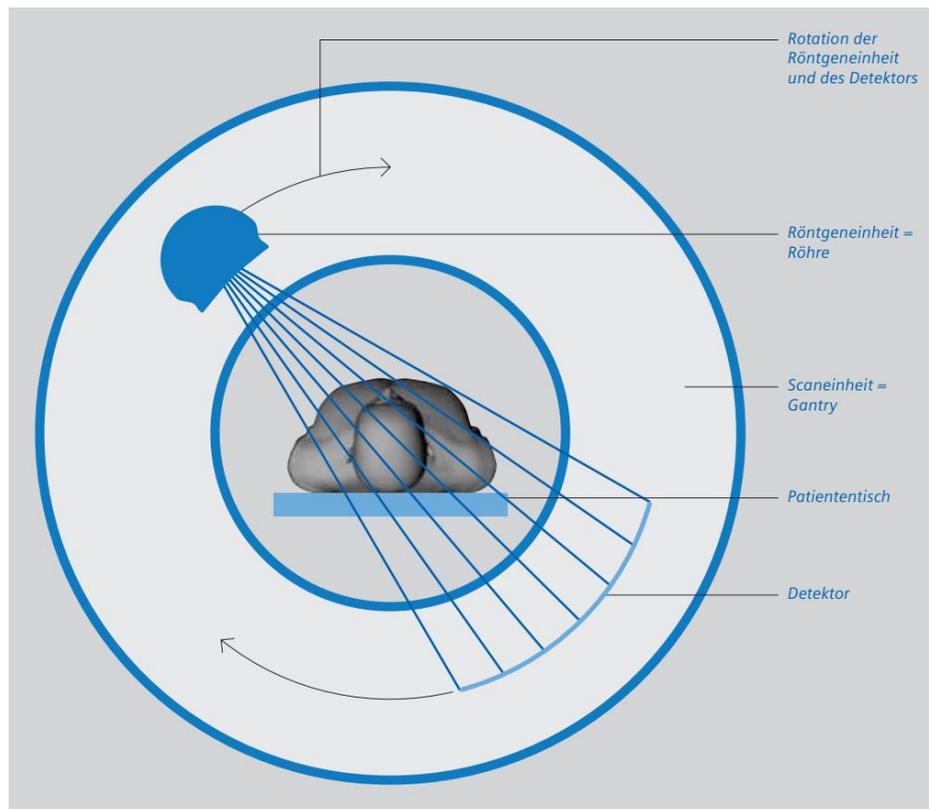


Abb. 10 - Schematische Darstellung der Dual Source CT^j

2.7 Untersuchungsablauf einer koronaren Computertomographie

Zu Beginn einer kardialen CT-Untersuchung wird dem Patienten zunächst eine Venenverweilkanüle gelegt. Je nach Bedarf wird hierüber jodhaltiges Kontrastmittel oder ein Beruhigungsmittel zugeführt und gegebenenfalls zusätzlich ein kurzwirksamer Betablocker bei einer Herzfrequenz von über 70 Schlägen pro Minute verabreicht zur Optimierung der Darstellung und Beurteilungsmöglichkeit der Koronargefäße. Eine Koronargefäßdilatation mittels sublingual appliziertem Nitrat vor der Untersuchung ermöglicht eine noch bessere Darstellbarkeit durch eine gezielte Aufweitung der Gefäße. Zur Überwachung der Herzfrequenz erfolgt die CT-Bildaufnahme in Abhängigkeit vom EKG des Patienten. Nach Injektion des Kontrastmittels startet die Untersuchung. Über eine EKG-Synchronisation erkennt das CT-Gerät während der Aufnahme die Herzkontraktionsphasen und koordiniert so gezielte Aufnahmen je nach Herzschlagphase, wodurch eine genaue Aufnahmequalität ermöglicht wird. Je nach verwendetem CT-Gerät werden unterschiedlich lange Atemzugpausen benötigt und die Untersuchungsdauer beträgt zwischen 10 – 20 Minuten. Direkt im Anschluss werden die Koronargefäße mittels 3D-Berarbeitungssoftware dargestellt und können hiermit auf Koronargefäßmorphologie und etwaige Anomalien untersucht werden.^{50,51}

^j (Siemens AG, Computertomographie: Geschichte und Technologie, Medical AG, Deutschland 2006, <https://docplayer.org/19406738-Computertomographie-geschichte-und-technologie.html>)

2.8 Strahlungsexposition

Durch den stetigen technischen Fortschritt der CT-Geräte hat sich die Strahlenbelastung im Laufe der Zeit so weit reduziert, dass sie zunehmend als diagnostische Mittel in der kardialen Bildgebung genutzt werden.⁵²⁻⁵⁴ Zu ihren Anfängen belief sich die Strahlendosis einer CCTA-Untersuchung noch auf etwa 12 mSv und war somit deutlich höher als eine reine Herzkatheteruntersuchung (im medianen Durchschnitt etwa 8 mSv). Mittlerweile beläuft sich eine CCTA in den meisten Fällen auf etwa 2 – 4 mSv pro Untersuchung.⁵⁵⁻⁵⁷ Geringere Dosen bis auf 0,3 mSv können je nach Konstitution des Patienten und Aktualität der Gerätschaften ebenfalls erreicht werden.⁵⁸ Somit bewegt sich eine derartige Untersuchung unterhalb der im Rahmen der natürlichen Strahlenexposition beschriebenen 2 mSv pro Jahr.⁵⁹

3. Risikostratifizierung & Plaquequantifizierung

3.1 Vortestwahrscheinlichkeit einer KHK

Patienten mit einer KHK ohne Vorliegen hämodynamisch relevanter Stenosen benötigen zumeist lediglich eine medikamentöse Therapie. Symptomatische Patienten unterliegen jedoch womöglich einer signifikant stenosierenden KHK und erfordern eine weiterführende Abklärung. Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer derartigen stenosierenden KHK kann durch ein standardisiertes Schema als Vortestwahrscheinlichkeit (*kurz: VTW*) evaluiert werden, wodurch der Bedarf an invasiven und nicht-invasiven diagnostischen Maßnahmen im Voraus bestimmt und je nach Ergebnis darauf verzichtet werden kann. Dieses Modell umfasst das Alter, Geschlecht und die klinische Symptomatik mit dem Ziel einer optimalen präventiven Therapie. Hieraus ergibt sich eine geringe, intermediäre oder hohe VTW für eine KHK. Beim Vorliegen einer geringen VTW (< 15 %) ist keine weitere Abklärung erforderlich. Bei einer intermediären VTW (15 – 85 %) ist die Indikation zur Durchführung einer nicht-invasiven diagnostischen Maßnahme gegeben. Sollte eine hohe VTW vorliegen, so ist das Bestehen einer stenosierenden KHK bereits prädiagnostisch bestimmt, sodass eine weiterführende nicht-invasive Diagnostik nach aktuellem Stand keine zusätzliche therapeutische Konsequenz erbringen würde.^{60,61}

3.2 Risikostratifizierung der KHK mittels Computertomographie

Im Rahmen der Risikostratifizierung und zielgerichteten Therapie einer KHK bietet die kardiale CT zwei diagnostische Vorgehensweisen. Zum einen besteht die Möglichkeit einer Kalzium-Score-Bestimmung im Rahmen einer Nativ-CT-Aufnahme zur Quantifizierung der Koronargefäßverkalkung und zum anderen die kontrastmittelgeführte CT-Angiographie (*im Englischen: coronary computed tomography angiography, kurz: CCTA*) zur morphologischen und funktionellen Veranschaulichung der Koronargefäße.^{62,63} Die CCTA hat in den letzten Jahren eine tragende prognostische Rolle erlangt und ist im klinischen Alltag ein etabliertes Verfahren zur nicht-invasiven Darstellung und Beurteilung der Koronargefäße mit hoher diagnostischer Genauigkeit. Insbesondere bei symptomatischen Patienten mit einer niedrigen bis mittleren Vortestwahrscheinlichkeit zeichnet sich die CCTA durch eine hohe Sensitivität (95 – 99 %), hohe Spezifität (64 – 83 %) und einen hohen negativen prädiktiven Wert (> 95 %) aus.^{64,65}

3.3 Kalzium-Scoring

Eine Koronargefäßverkalkung kann mittels verschiedener diagnostischer Apparaturen visualisiert werden. Durchgesetzt haben sich die Niedrigdosis-Nativ-CT-Untersuchung und die

Elektronenstrahltomographie (*im Englischen: electron beam computed tomography, kurz: EB-CT*). Die Technik der EB-CT basiert nicht auf einem rotierenden Röntgen-Strahlendetektor-System, sondern auf einem statisch befestigten Rohr zur Elektronenstrahlbeschleunigung. Die Schichtaufnahmen entstehen daraus, dass die Elektronenstrahlen nahezu auf Lichtgeschwindigkeit beschleunigt und auf spezielle Metallringe um den Patienten herum abgelenkt werden. Zur Koronarkalkmessung hat sich dieses Verfahren aufgrund einer verkürzten Datenansammlungszeit bei gleichzeitig optimaler Bildqualität als Goldstandard etabliert. Um hieraus eine Aussage im Rahmen der Risikostratifizierung und der Prognose des Auftretens eines kardiovaskulären Geschehens treffen zu können, ist eine quantitative Bestimmung der Koronararterienkalzifizierung notwendig, welche nach der Agatston-Methode erfolgt.⁶⁶ Arthur Agatston ist ein amerikanischer Kardiologe, welcher 1990 als erster die Quantifizierung der koronaren Verkalkungen mithilfe einer EB-CT beschrieb und in diesem Rahmen ein einheitsloses Scoring-Modell unter Einbezug der Fläche und Dichte des Koronarkalks aufstellte. Das Modell definiert eine kalzifizierte Läsion erst als solche, wenn eine Mindestdichte von 130 HU und eine Mindestfläche von 1 mm² gegeben ist. Die weitere Berechnung ergibt sich aus einer Multiplikation der Läsionsgröße mit dem vom jeweiligen CT-Wert abhängigen Faktor (1 – 4) und einer anschließenden Summe der jeweiligen Einzelergebnisse. Das Endergebnis beschreibt dann mithilfe entsprechender Referenzwerte das jeweilige koronare Risiko.⁶⁷ Eine Risikoabschätzung mittels MS-CT wird als Agatston-Äquivalent-Score beschrieben.⁶⁸

3.4 Computertomographie-basierte Plaquequantifizierung

Im Gegensatz zum Kalzium-Scoring ermöglicht die CCTA mithilfe von halbautomatischen Computersoftwareprogrammen eine quantitative und qualitative Koronarplaquebeurteilung, indem die unterschiedlichen CT-Dichtewerte gezielt unterschieden und analysiert werden. Hiermit können das Volumen und die Beschaffenheit der jeweiligen Läsionen genauer charakterisiert werden und somit eine etwaige Instabilität und hiermit verbundene Relevanz von Koronarstenosen erfasst werden. Unterteilen lassen sich die Läsionen je nach Beschaffenheit in nicht-verkalkte und verkalkte Plaques. Bei CT-Dichtewerten unter 30 HU weisen die nicht-verkalkten Plaques charakteristischerweise einen hohen Lipidanteil mit nekrotischem Zentrum auf und werden als sogenannte „low attenuation“ (*auf Deutsch: geringe Abschwächung*) Plaques beschrieben, welche durch ihre Vulnerabilität vermehrt gefährdet sind für eine Ruptur; eine sogenannte vulnerable Plaque. Sofern die Plaques zusätzliche Kalzifizierungs- oder Bindegewebsanteile aufweisen, übermitteln diese so einen höheren CT-Wert und werden als verkalkte Plaques eingestuft. Das Risiko einer Ruptur wird für diese Plaques insgesamt als geringer eingestuft.

Diese Informationen verdeutlichen die Relevanz der Inanspruchnahme einer frühzeitigen Diagnostik beim Vorhandensein KHK-auslösender Risikofaktoren und wenn nötig einer hiermit einhergehenden präventiven Therapie.^{69,70}

4. Ziel dieser Arbeit

Im Rahmen dieser retrospektiv betrachteten Arbeit soll anhand eines nicht-invasiven bildgebenden Verfahrens, in diesem Fall einer CCTA und einer halbautomatisierten Computersoftware die Änderung der Koronararteriosklerose in Hinsicht auf die Zusammensetzung und Progression der Plaques im zeitlichen Verlauf betrachtet werden. Gleichzeitig wird das jeweilige kardiovaskuläre Risikoprofil für die Entstehung von Koronarplaques in Betracht gezogen. Neben der Kalzifizierung wird das Gesamtplaquevolumen (*auf Englisch: total plaque volume, kurz: TPV*) in seiner Zusammensetzung unterteilt und die Bestandteile werden separat betrachtet. Die Vermessung und Untergliederung der Plaques im zeitlichen Verlauf soll patientenspezifisch Aufschluss über Ursachen einer Entstehung sowie Zu- und Abnahme der Plaques geben.

5. Material und Methoden

5.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser retrospektiv beobachteten Studie wurden Daten von insgesamt 413 Patienten aus dem Deutschen Herzzentrum München anhand der vorgegebenen Fragestellung analysiert. Die Studienteilnahme erfolgte hierbei stets nach Vorlage der schriftlichen Einverständniserklärung der jeweiligen Patienten. All diese Patienten verbindet, dass sie von ihrem niedergelassenen Kardiologen an das Deutsche Herzzentrum München überwiesen worden sind, um bei klinischen Verdacht auf eine obstruktive KHK zur weiterführenden Diagnostik und Behandlung eine CCTA durchführen zu lassen. Weiterhin unterliefen sie alle im Zeitraum zwischen August 2002 bis Juli 2015 zwei serielle CCTA-Untersuchung. Zur genauen Einordnung und Strukturierung der patientenbezogenen Daten erfolgten die Datenerhebungen jeweils anhand einheitlicher Anamnesen und standardisierter Fragebögen. Der Fokus dieser Arbeit lag zu einem wesentlichen Anteil in der Ermittlung des Vorliegens individueller kardiovaskulärer Risikofaktoren, welche hierbei wie folgt definiert wurden:

- Arterielle Hypertonie: ein systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHg oder die Einnahme blutdrucksenkender Medikamente als Dauermedikation
- DM: ein nüchtern-Blutzuckerspiegel ≥ 7 mmol/l (≥ 126 mg/dl) oder eine antidiabetische Therapie (unterteilt in Insulininjektionen und orale Antidiabetika)
- Hyperlipoproteinämie: erhöhtes Gesamt-Lipoprotein oder LDL-Cholesterin im Blut oder die Einnahme lipidsenkender Medikamente
- Positive Familienanamnese: eine bekannte KHK bei Verwandten ersten Grades (jünger als 55 Jahren bei männlichen oder 65 Jahren bei weiblichen Verwandten)
- Nikotinabusus: unterteilt in „aktiver“, „ehemaliger“ oder „Nicht-“ Raucher.

5.2 Bildgebung

Die Darstellung der Koronararterien erfolgte jeweils im Deutschen Herzzentrum München mittels MS-CT-Geräten der „Siemens Healthcare GmbH Erlangen“, welche mindestens ein 16-Zeilen-Multidetektorensystem aufwiesen. Die CT-Bildaufnahmen entstanden EKG-getriggert kontinuierlich während der Herzdiastole. Damit hierbei eine optimale Bildqualität erlangt werden konnte, wurden den Patienten prädiagnostisch sublingual und intravenös Medikamente verabreicht. Um einer übermäßigen Herzfrequenz als Störfaktor entgegenzuwirken und Zielwerte unter 60 Schlägen pro Minute zu erreichen erhielten die Patienten einen Betablocker (hier: Metoprolol). Eine begleitende Erweiterung der Koronararterien unter Hinzunahme eines Vasodilatators (hier: Nitroglycerin) bei Patienten, die mindestens einen systolischen Blutdruckwert von über 100 mmHg aufwiesen und eine nachfolgende Kontrastmittelapplikation (hier: Iomeprol; ca. 80 – 150 ml pro Patient) ermöglichten hierbei eine bestmögliche Koronargefäßdarstellung.

Mithilfe dieser individuellen prädiagnostischen Vorbereitung wurde durch eine im Anschluss schnelle zielführende Bilderfassung einer vermehrten Strahlenbelastung entgegengewirkt.^{55,56,71,72}

5.3 Bildanalyse

Nach Einholung der CCTA-Datensätze wurde die Quantifizierung der Plaquevolumina (*kurz: PV*) an dienstlichen Computern der LMU im Klinikum Großhadern in München unter Anwendung einer speziellen halbautomatisierten Software („QAngio CT Research Edition V2.1.16.1, Medis medical image systems bv“, Leiden, Niederlande, Stand 2017) vorgenommen. Damit dies erfolgen konnte wurde der jeweilige Koronargefäßbaum durch die Computersoftware zunächst dreidimensional farbkodiert dargestellt. Hieraus wurden dann automatisiert die Gefäßmorphologien der RCA, LM, LAD & RCX zweidimensional unter genauer Erkennung der Koronargefäßwände und -lumina aufgezeigt. Eine Koronarplaque wurde vom Programm als solche detektiert, wenn sich innerhalb der Koronararterienwand eine erkennbare Struktur darstellen ließ. Für die anschließende Begutachtung im Rahmen der Bildanalyse wurde die Länge der jeweiligen Koronargefäße (vom Gefäßostium bis zu einem fest definierten distalen Abschnitt) folgendermaßen definiert:

- RCA: 8 cm
- LM: gesamte Länge
- LAD: 8 cm
- RCX: 6 cm.

Nach der computergesteuerten Analyse erfolgte die Ausarbeitung der dargestellten Koronarplaques durch zwei hierzu ausgebildete Untersucher. Die Begutachtung der extrahierten Bilddaten sowohl des ersten als auch zweiten CT-Scans wurden jeweils in Übereinstimmung beider Untersucher erarbeitet. Nachträgliche Korrekturen der automatischen Plaquequantifizierung wurden zwar auf ein absolutes Minimum beschränkt, nichtsdestotrotz mussten bei eindeutig objektiver Fehlmessung (z.B. durch fälschlicherweise als Plaque identifizierte Koronarastabgänge) einige Begrenzungen der Gefäßwände und/oder Gefäßlumina manuell angepasst werden. Sofern eine Unstimmigkeit zwischen den beiden Untersuchern in der Analyse bestand, wurde ein dritter weitaus erfahrener Untersucher zur Begutachtung hinzugezogen.

Im Anschluss wurden die identifizierten Koronarplaques mithilfe eines adaptiven Algorithmus weiter in verkalkte und nicht-verkalkte Plaquevolumina aufgeteilt. Dies erfolgte mit der Software unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Anreicherungen innerhalb der Koronarplaques und vorprogrammierter Schwellenwerte der gemessenen HU. Eine nicht-verkalkte Plaque wurde in Abhängigkeit der jeweils gemessenen HU weiter unterteilt in (in absteigender HU): fibrös, fibrös-fettig oder auch „low-attenuation“ (wörtlich übersetzt: geringe Abschwächung). Das Volumen der Gefäßmedia wurde exkludiert. Die Summe aller detektierten Koronarplaques pro Scan erbrachte schließlich das TPV eines jeden Patienten

und ergab im direkten Vergleich der seriellen Untersuchungen entweder eine Progression, Regression oder Persistenz des TPV.^{73,74} Je nach erhobener Zusammensetzung wurden die Koronarplaques im Rahmen dieser Arbeit vor der statistischen Analyse als nicht-verkalkte, teilweise verkalkte oder verkalkte Plaques unterschieden um die folgenden Nachuntersuchungen auszuweiten.

5.4 Statistische Auswertung

Nach Erhalt der Datensätze aus der Computersoftware erfolgte die Hinzunahme der zuvor erhobenen patientenbezogenen Daten zur weiterführenden Analyse. Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte die statistische Berechnung mithilfe der SPSS-Software (IBM® SPSS® Statistics für Windows, Version 24.0, Armonk, NY, U.S.A., 2016 freigegeben) und der Programmiersprache R Version 3.5.1. Je nach Ausprägungen der hinzugezogenen Variablen erfolgte die Darstellung unterschiedlich; kategoriale Variablen werden als Prozentsätze oder absolute Zahlen dargestellt und kontinuierliche Variablen als Median mit Interquartilbereichen (auf Englisch interquartile range, kurz: IQR) oder als Mittelwerte mit Standardabweichungen.

Um ein endgültiges Ergebnis der jeweils berechneten PV und des TPV aus der ersten und zweiten CCTA-Auswertung jedes Patienten erzielen zu können, erfolgte eine Volumensubtraktion der Ergebnisse der Folgeuntersuchung mit denen der Basisuntersuchung.

Ein analytischer Vergleich von Gruppen erfolgte mittels:

- *t-Test*
- *Chi-Quadrat-Test*
- *Exakter Test nach Fisher*
- *Wilcoxon-Mann-Whitney-Test.*

Die Korrelation von Plaquevolumen und Progress des Plaquevolumens wurde mittels Rangkorrelationskoeffizient nach *Spearman'sches Rho* untersucht. Die Anwendung einer binomialen logistischen Regressionsanalyse (uni- und multivariat) ermöglichte die Identifikation von Prädiktoren für einen Progress des TPV. Sofern sich im Rahmen der univariaten Analyse eine Signifikanz der verknüpften Variablen zeigte, konnten diese ebenfalls in die multivariate Begutachtung aufgenommen werden. Als statistisch signifikantes Ergebnis wurde ein p-Wert (bei zweiseitiger Beobachtung) unterhalb eines Signifikanzniveaus von 0,05 deklariert.

6. Ergebnisse

Studienpopulation

Insgesamt wurden Datensätze von 413 Patienten retrospektiv ausgearbeitet und evaluiert. Sie alle unterliefen innerhalb eines gewissen zeitlichen Abstandes mindestens zwei CCTA-Untersuchungen. Um eine aussagekräftige Analyse durchführen zu können, war es im Rahmen dieser Arbeit entscheidend, dass zum Zeitpunkt der Erstaufnahme der CCTA keine Vorinterventionen an den Koronararterien durchgeführt worden waren. Da die Datensätze diesbezüglich zunächst ungefiltert bereitgestellt worden sind, wurden durch die anschließende Begutachtung der Bildaufnahmen insgesamt 21 Patienten aufgrund einer vorangegangenen Koronararterien-Bypass-Operation oder Koronarstentimplantation ausgeschlossen. Von den verbliebenen 392 Patienten wurden weitere 29 wegen fehlender oder unvollständiger Daten und weitere 12 Patienten wegen einer unzureichenden CCTA-Bildqualität nachträglich aus der Studie ausgeschlossen. Ein weiterer Patient zeigte bei der Erstaufnahme eine Aortendissektion auf und wurde ebenfalls von der Analyse ausgeschlossen, sodass insgesamt 350 Patienten optimale Voraussetzungen für die in dieser Arbeit benannte Fragestellung boten.

Die rechtfertigenden Indikationen zur Durchführung der bei diesem Patientenkollektiv erfolgten CCTA-Untersuchungen ergeben sich gemäß Tabelle 1.

Tabelle 1: CCTA-Indikationen ⁷⁵

	Erstuntersuchung	Zweituntersuchung
Typische AP	12 (3)	4 (1)
Atypische AP	120 (34)	126 (36)
Nicht-AP-artige Brustschmerzen oder Belastungsdyspnoe	218 (62)	220 (63)

Die Angabe der Daten erfolgt in absoluten Zahlen mit dem Prozentsatz (%) rechts dazu.

Die CCTA erfolgte je nach Verfügbarkeit und Zeitpunkt der Bildaufnahme an unterschiedlichen CT-Geräten. In den meisten Fällen kamen ein 64- oder 128-DS-CT-Gerät zum Einsatz; im zeitlichen Verlauf zeigt sich eine Zunahme der Verwendung dieser Gerätschaften im Vergleich zu MS-CT-Geräten.

Tabelle 2: CT-Gerätauswahl der Erst- & Zweituntersuchung ⁷⁵

	Erstuntersuchung	Zweituntersuchung
16-MS-CT	47 (13,4)	3 (0,9)
64-MS-CT	118 (33,7)	36 (10,3)
64- oder 128-DS-CT	185 (52,9)	311 (88,8)

Die Angabe der Daten erfolgt in absoluten Zahlen mit dem Prozentsatz (%) rechts dazu.

Innerhalb der hier analysierten Studienpopulation hatten 255 ein männliches und 95 ein weibliches Geschlecht. Die im Rahmen dieser Arbeit wesentlichen Ausgangscharakteristika der Patienten wurden detailliert zu Studienbeginn definiert und erbrachten nach kompletter Auswertung aller Daten das in Tabelle 3 aufgeführte Ergebnis.

Tabelle 3: Patientencharakteristika ⁷⁵

Anzahl der Patienten	350
Alter (Jahre)	60,7 ± 9,6
BMI (kg/m²)	26,6 ± 3,7
Männliches Geschlecht	255 (73)
Weibliches Geschlecht	95 (27)
Arterielle Hypertonie	79 (23)
Hyperlipoproteinämie	197 (56)
Gesamtcholesterin (mg/dl)	205,6 ± 45,9
LDL-Cholesterin (mg/dl)	120,9 ± 37,1
HDL-Cholesterin (mg/dl)	57,1 ± 17,8
Diabetes mellitus	30 (9)
Insulintherapie	2 (1)
Orale Antidiabetika	12 (3)
Nikotinabusus allgemein	106 (30)
Aktive Raucher	35 (10)
Positive Familienanamnese	119 (34)
Kreatinin im Serum (mg/dl)	1,0 ± 1,2
Statin-Therapie	134 (38)
ASS-Therapie	75 (21)

Die Angabe der Daten erfolgt als Mittelwert mit Standardabweichung oder als absolute Zahlen mit dem Prozentsatz (%) rechts dazu.

Die aufgeführten Therapien beziehen sich auf die Dauermedikation der jeweiligen Patienten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung.

Bei der Miteinbeziehung der Dauermedikation der Patienten wurde der Fokus auf solche zur kardiovaskulären Risikosenkung gelegt. Nach der Erstuntersuchung stellte sich bei 70 weiteren Patienten die Indikation zum Therapiebeginn mit Acetylsalicylsäure (kurz: ASS) und bei 71 Patienten mit Statinen, welche daraufhin jeweils eingeleitet wurde.

Der mittlere zeitliche Abstand zwischen beiden CCTA-Untersuchungen betrug 42 [IQR 23 – 69] Monate.

Quantifizierung der Koronarplaquevolumina

Nach vollständig semi-automatisierter Auswertung der CT-Bildaufnahmen aller Patienten konnten insgesamt 955 Koronarplaques detektiert werden. Während der Auswertung der Erstuntersuchung ergab sich innerhalb dieses untersuchten Patientenkollektivs bei 82 Patienten kein Hinweis auf das Vorliegen von Koronarplaques; von diesen wiederum ließen sich bei 53 Patienten auch bei der Folgeuntersuchung und somit in beiden CCTA-Untersuchungen keine Koronarplaques nachweisen. Bei der Erstuntersuchung ergaben sich hiermit durchschnittlich $2,3 \pm 2,2$ Plaques pro Patient und bei der Folgeuntersuchung durch das Hinzukommen von insgesamt 29 Koronarplaque-Neubildungen durchschnittlich $2,7 \pm 2,2$ pro Patient.

Die nachfolgende Abbildung zeigt ein gutes Beispiel für die de-novo-Genese von Koronarplaques im zeitlichen Verlauf (hier: 6 Jahre) bei einem der Studienpatienten (in diesem Fall: männliches Geschlecht), welche mittels der genutzten Computersoftware visuell dargestellt wurden.

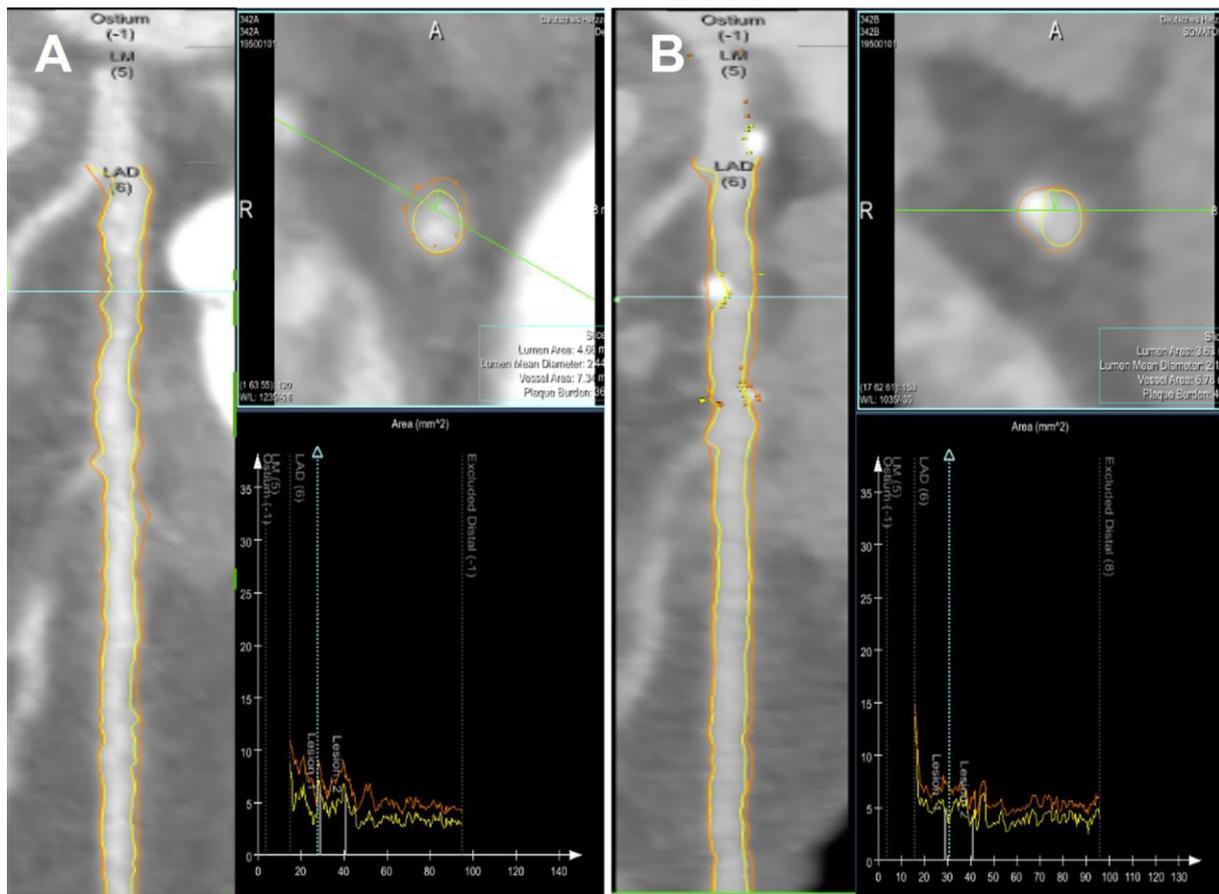


Abb. 11 - Untersuchtetes Koronargefäß (hier: LAD) mittels Computersoftware; Beispiel eines 58-jährigen männlichen Patienten, bei dem 6 Jahre zwischen der Erstuntersuchung (auf der linken Seite, Feld A) und der Zweituntersuchung (auf der rechten Seite, Feld B) liegen. Dargestellt sind das Lumen (gelbe Linie) und die äußere Gefäßwand der LAD (orange Linie).⁷⁵

In Zusammenschau aller Koronarplaques konnte bezüglich der Auffindbarkeit einer Koronarplaque folgendes festgestellt werden: die meisten Plaque-Lokalisationen befanden sich in der LAD (391), gefolgt von der RCA (275), der RCX (189) und der LM (100).

Eine Plaqueprogression im Sinne einer Zunahme des TPV konnte bei insgesamt 223 Patienten festgestellt werden; eine Abnahme des TPV konnte in 74 Fällen aufgezeigt werden. Eine strukturierte Aufteilung des Voran- bzw. Zurückschreitens der Koronarplaque-Verläufe lässt sich der Abbildung 12 entnehmen.

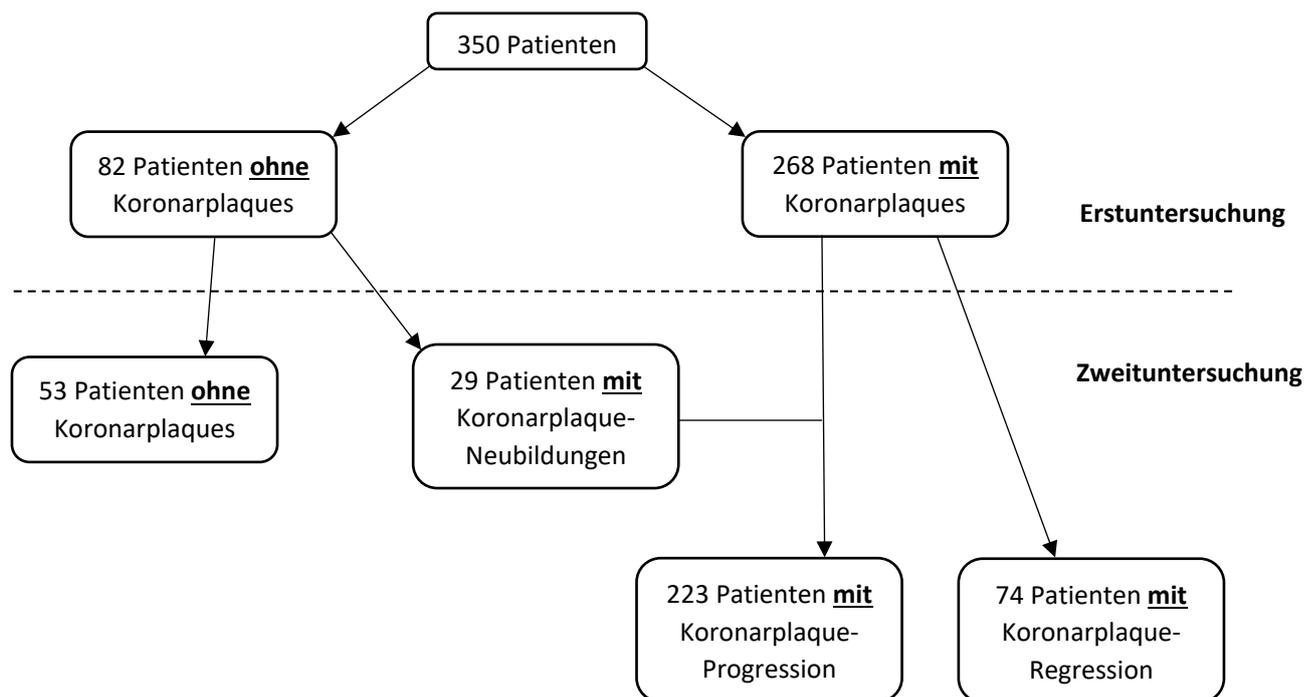


Abb. 12 - Veränderungen der koronaren Atherosklerose in der Studienpopulation im zeitlichen Verlauf⁷⁵

Im Rahmen dieser Arbeit konnte ein signifikanter Anstieg des TPV im zeitlichen Verlauf aufgezeigt werden; im Durchschnitt lag das Fortschreiten des TPV bei 20 %. In Tabelle 4 ist die Volumenzunahme und -abnahme in Summe aller Koronarplaques beschrieben. Eine schwache aber dennoch signifikante Zunahme der Koronargefäßverengung konnte bei Patienten mit einer bei der Erstuntersuchung vorliegenden Stenose von über 50 % aufgezeigt werden.

Tabelle 4: PV-Messungen pro Patient⁷⁵

	Erstuntersuchung	Zweituntersuchung	p-Wert
Anzahl der Plaques	2,3 ± 2,2	2,7 ± 2,2	< 0,01
Gesamt-PV (mm³)	51,3 [14,4-126,7]	61,6 [16,7-170,0]	< 0,01
Kalzifiziertes PV (mm³)	7,6 [0,2-33,6]	16,6 [1,8-62,1]	< 0,01
Fibröses PV (mm³)	33,8 [8,5-77,3]	30,0 [8,5-75,9]	0,67
Fibrös-fettiges PV (mm³)	6,4 [1,2-17,3]	5,7 [1,3-15,5]	0,26
Low-attenuation PV (mm³)	2,0 [0,1-6,9]	1,9 [0,2-6,5]	0,35
Maximale Stenose (%)	18,3 [7,1-29,7]	19,9 [7,8-31,2]	0,3
Patienten mit einer Stenose > 50 %	13 (3,7 %)	35 (10 %)	< 0,01

Die Angabe der Daten erfolgt als Median mit [IQR] oder in absoluten Zahlen mit dem Prozentsatz (%).

Gleichzeitig wurde hierbei auch die Unterteilung in die verkalkten bzw. nicht-verkalkten Anteile detailliert untersucht. In Zusammenschau aller nicht-verkalkten Koronarplaques mit ihren Komponenten (fibrös, fibrös-fettig, „low-attenuation“) konnte kein signifikanter TPV-Progress festgestellt werden; bei den Koronarplaques mit verkalkten PV-Anteilen konnte wiederum ein signifikanter TPV-Progress nachgewiesen werden (siehe Abbildung 13).

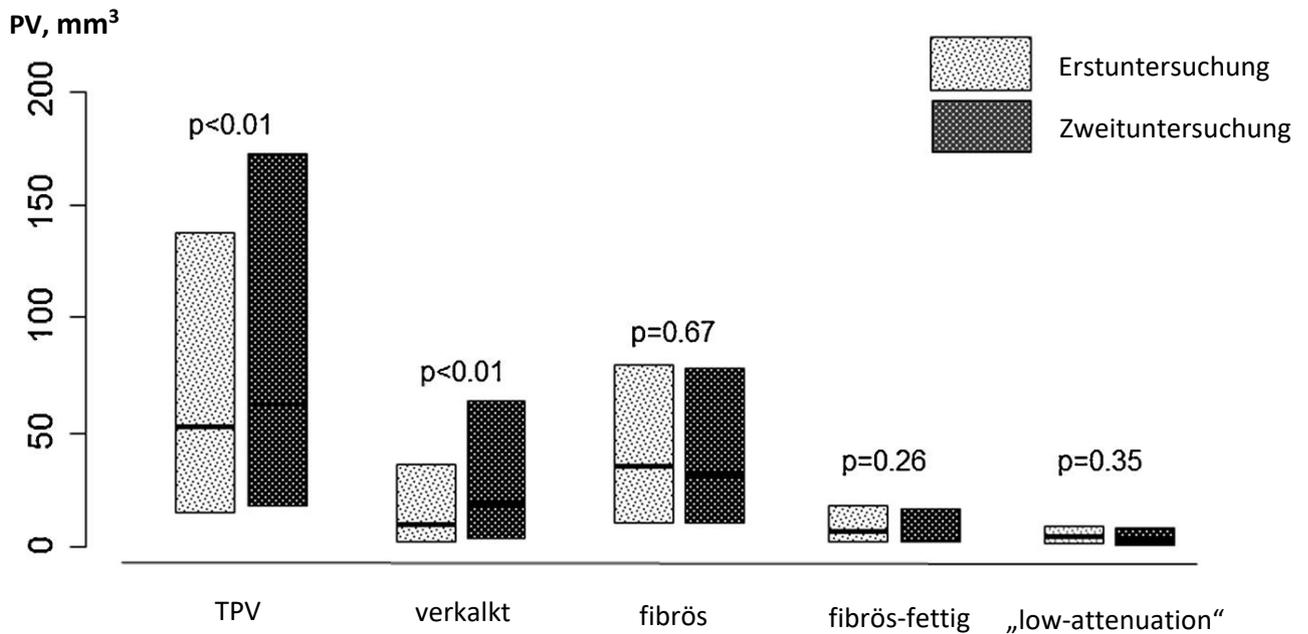


Abb. 13 - TPV und seine jeweiligen Komponenten; PV-Unterschiede zwischen der Erst- und Zweituntersuchung⁷⁵

In Abbildung 14 wird das Fortschreiten des TPV pro Monat im Vergleich zum Ausgangswert der Erstuntersuchung dargestellt

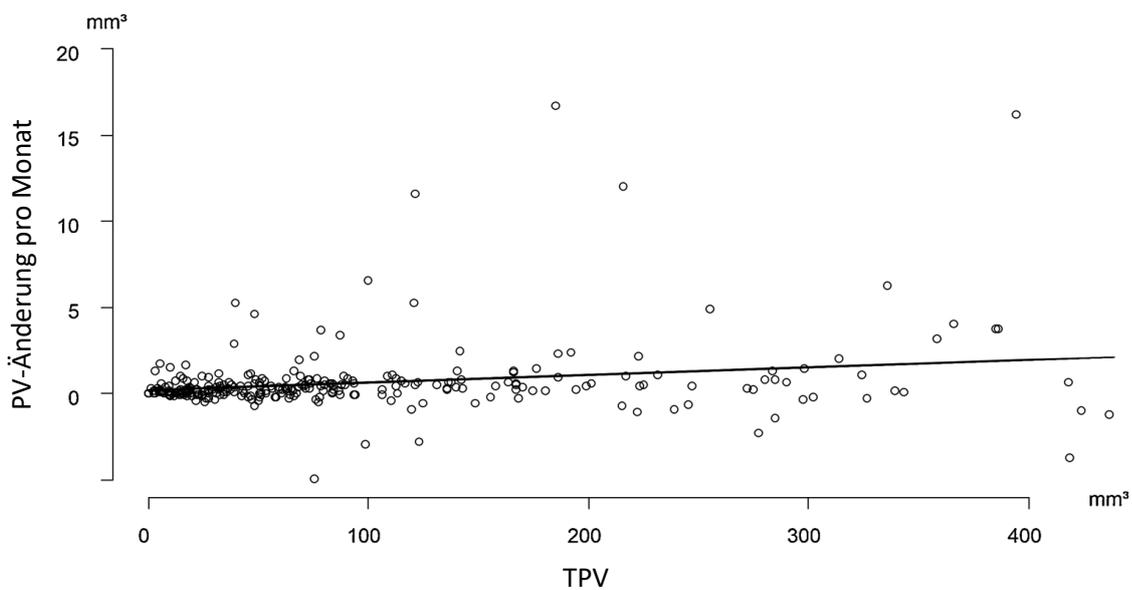


Abb. 14 - Veränderung des TPV pro Monat (y-Achse) im Verhältnis zum TPV der Erstuntersuchung (x-Achse)⁷⁵

Identifizierung von Patienten mit schneller Plaquevolumen-Progression

Für die Feststellung eines schnellen Fortschreitens der KHK war es zunächst erforderlich die jeweils betroffenen Patienten zu identifizieren. Um dies zu realisieren wurde ein entsprechender Cut-off-Wert (\cong Grenzwert) festgelegt. Dieser Wert wurde explorativ anhand der monatlichen TPV-Änderung ermittelt und stand für den Punkt, an dem die Verteilungskurve einen steilen Anstieg zeigte. Der steile Kurvenanstieg in der folgenden Abbildung entspricht einem TPV-Progress von $1,31 \text{ mm}^3$ pro Monat. Durch diese Klassifizierung wurden 12 % der Patienten dieser Studienpopulation als Patienten identifiziert, die eine schnelle Koronarplaque-Progression aufwiesen.

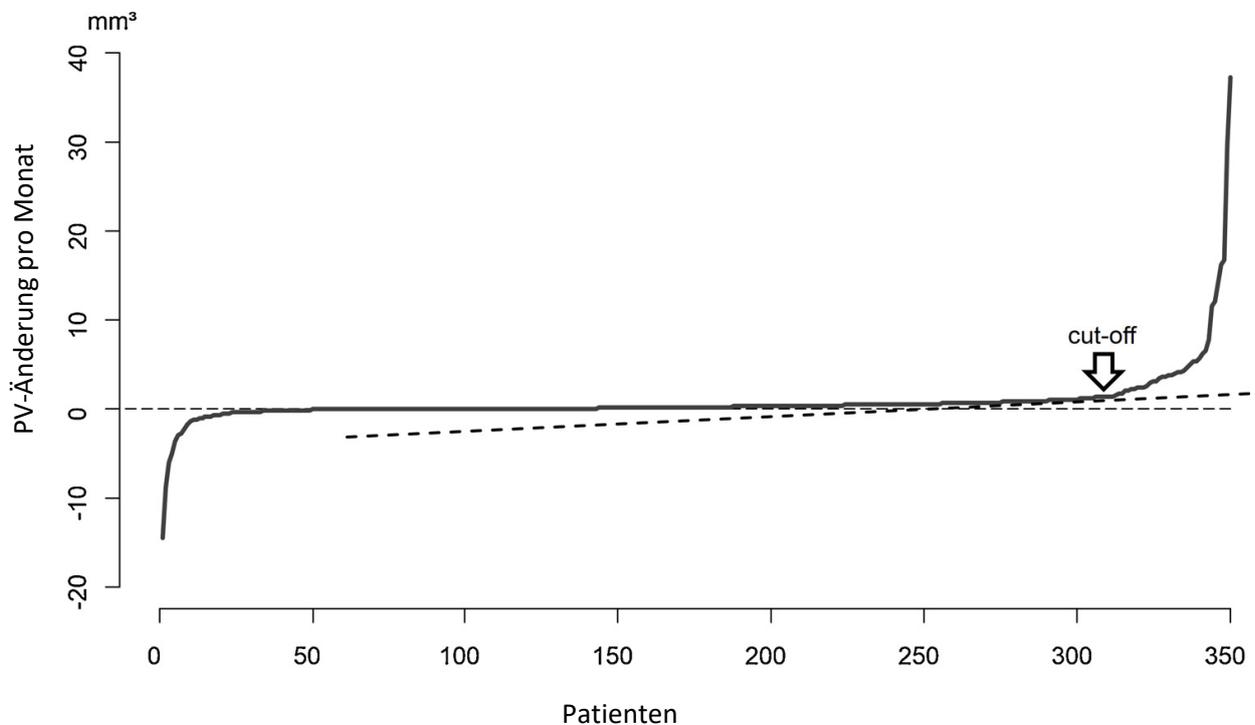


Abb. 15 – TPV-Änderungen aller Patienten pro Monat ⁷⁵

Nennenswert ist in diesem Fall, dass sich eine zunehmende TPV-Progressionstendenz bei Patienten mit einem erhöhten BMI beobachten ließ [$26,9 \pm 3,9$ im Vergleich zu $25,8 \pm 3,2$; $p = 0,08$]. Im Rahmen dieser Analyse ließ sich über die Betroffenen einer schnellen TPV-Progression schlussfolgern, dass sie mit hoher Wahrscheinlichkeit Männer waren, häufiger eine typische AP-Symptomatik boten und/ oder einen niedrigen HDL-Cholesterinwert im Blut aufwiesen, da sich diese Charakteristika statistisch signifikant erwiesen (siehe hierzu Tabelle 5).

Tabelle 5: Charakteristika-Vergleich bei Patienten mit und ohne schneller TPV-Progression ⁷⁵

	schnelle Progression	keine schnelle Progression	p-Wert
Anzahl der Patienten	42	308	
Alter (Jahre)	62,2 ± 9,4	60,5 ± 9,6	0,31
BMI (kg/m²)	27,2 ± 4,8	26,5 ± 3,6	0,88
Männliches Geschlecht	37 (88)	218 (71)	0,02
Arterielle Hypertonie	7 (17)	72 (23)	0,33
Hyperlipoproteinämie	26 (62)	171 (56)	0,43
Gesamtcholesterin (mg/dl)	198,3 ± 51,1	206,3 ± 45,4	0,3
LDL-Cholesterin (mg/dl)	119,9 ± 44,6	121,0 ± 36,1	0,78
HDL-Cholesterin (mg/dl)	49,9 ± 12,2	58,0 ± 18,2	< 0,01
DM	5 (12)	25 (8)	0,41
Rauchen	9 (21)	97 (31)	0,18
Positive Familienanamnese	16 (38)	103 (33)	0,55
Typische Angina pectoris	4 (10)	8 (3)	0,02
Beginn einer Statin-Therapie nach der Erstuntersuchung	9 (21)	62 (20)	0,84
Beginn einer ASS-Therapie nach der Erstuntersuchung	7 (17)	63 (20)	0,68

Die Daten werden als Mittelwert mit Standardabweichung oder als absolute Zahlen mit dem Prozentsatz (%) angegeben. Eine TPV-Zunahme von > 1,31 mm³ pro Monat wurde als schnelle Progression definiert.

In der univariaten binomialen Regressionsanalyse bestätigte sich diese höhere Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung einer schnellen Progression folgenderweise:

- männliche Patienten: 3,1-fach höheres Risiko (95 % Konfidenzintervall [kurz: KI] 1,45-7,49; p = 0,02)
- Patienten mit typischer AP-Symptomatik: 3,95-fach höheres Risiko (95 % KI 1,29-10,88; p = 0,03).

Im Gegensatz dazu stand ein erhöhter HDL-Cholesterinwert in Blut; dieser ging mit einem signifikant niedrigeren Risiko für eine schnelle TPV-Progression einher (Odds Ratio pro Anstieg um 10 mg/dl: 0,72 mit 95 % KI 0,58-0,87; p < 0,01).

Im Rahmen der multivariaten Analyse konnten ein erhöhtes HDL-Cholesterin im Blut und die typische AP-Symptomatik als unabhängige Charakteristika bestimmt werden, welche signifikant als Prädiktoren für eine schnelle TPV-Progression fungierten.

Die Odds Ratio hierzu ergab sich wie folgt:

- HDL-Blutcholesterin pro 10 mg/dl Anstieg: 0,77 mit 95 % KI 0,62-0,94; p = 0,04
- Patienten mit typischer AP-Symptomatik: 4,88 mit 95 % KI 1,49-14,88; p = 0,02.

Gleichzeitig konnte diese Signifikanz für Patienten des männlichen Geschlechtes nicht bestätigt werden (Odds Ratio: 2,37 mit 95 % KI 0,99-6,77; p = 0.13). Nachfolgend in Tabelle 6 ist die komplette Analyse aufgezeigt.

Tabelle 6: Wahrscheinlichkeit einer schnellen Plaqueprogression nach Patientencharakteristika ⁷⁵

	Univariate Odds Ratio (mit 95 % KI)	p-Wert	Multivariate Odds Ratio (mit 95 % KI)	p-Wert
Alter, pro 10 Jahre	1,22 (0,91-1,67)	0,28		
BMI, pro 5 kg/m² Zunahme	1,28 (0,87-1,84)	0,28		
Männliches Geschlecht	3,1 (1,45-7,49)	0,02	2,37 (0,99-6,77)	0,13
Arterielle Hypertonie	0,78 (0,37-1,49)	0,55		
Hyperlipoproteinämie	1,67 (0,94-3,11)	0,16		
Gesamtcholesterin, pro 10 mg/dl Anstieg	0,95 (0,89-1,02)	0,24		
LDL-Cholesterin, pro 10 mg/dl Anstieg	0,99 (0,92-1,07)	0,88		
HDL-Cholesterin, pro 10 mg/dl Anstieg	0,72 (0,58-0,87)	< 0,01	0,77 (0,62-0,94)	0,04
DM	1,51 (0,59-3,36)	0,43		
Rauchen	0,67 (0,35-1,23)	0,30		
Positive Familienanamnese	1,29 (0,73-2,24)	0,46		
Typische AP	3,95 (1,29-10,88)	0,03	4,88 (1,49-14,88)	0,02
Beginn einer Statin-Therapie nach der Erstuntersuchung	1,06 (0,65-1,66)	0,84		
Beginn einer ASS-Therapie nach der Erstuntersuchung	0,84 (0,48-1,35)	0,57		

Odds Ratio der Patientencharakteristika; signifikante Variablen aus Tab. 3 wurden in die multivariate Analyse einbezogen. Eine TPV-Zunahme von > 1,31 mm³ pro Monat wurde als schnelle Progression definiert. ⁷⁵

Hinsichtlich einer nach Erstuntersuchung eingeleiteten medikamentösen Therapie mit einem Statin oder ASS konnte keine signifikante Relevanz bezüglich einer TPV-Progression oder -Regression aufgezeigt werden.

Progression zur obstruktiven KHK

Eine Stenosierung des Koronararterienlumens über 50 % wurde als eine obstruktive KHK definiert. Im Rahmen der Erstuntersuchung ließen sich mittels Software 16 obstruktive

Plaques detektieren und schließlich in der Nachuntersuchung im zeitlichen Verlauf insgesamt 49. Dieser Zustand lag zu Beginn der Untersuchungen bei insgesamt 13 Patienten vor; in der Nachuntersuchung bei insgesamt 35 Patienten – prozentual gesehen ergibt sich hierbei eine Zunahme von 3,7 auf 10 % der Untersuchten. Als signifikant ($p = 0,02$) erwies sich, dass jene Patienten ein 4,9-fach höheres Risiko für die Entwicklung einer obstruktiven KHK aufwiesen, die eine typische AP-Symptomatik zu Beginn präsentierten. Ein signifikant höheres TPV pro Patient während der Erstuntersuchung ließ sich darstellen bei:

- Patienten mit einer obstruktiven KHK in der Zweituntersuchung ($384,9 \text{ mm}^3$ [IQR 182,8 und 538,1] gegenüber $45,1 \text{ mm}^3$ [IQR 10,3 und 102,9], $p < 0,01$) und
- über 50 % - lumenverengenden Koronarplaques in der Folgeuntersuchung TPV ($128,6 \text{ mm}^3$ [IQR 51,6 und 313,0] gegenüber $17,6 \text{ mm}^3$ [IQR 9,0 und 41,8]); diese wiesen zudem einen signifikant höheren Stenosegrad zu Beginn der Untersuchung auf (38,2 % [IQR 27,1 und 48,0] vs. 11,4 % [IQR 5,6 und 19,8]).

Von den 49 obstruktiven Koronarplaques (über 50 %-ige Stenosierung des Gefäßlumens) in der Folgeuntersuchung waren 34 verkalkt, 13 teilweise verkalkt und 2 nicht-verkalkt.

Je höher der verkalkte PV-Anteil der jeweiligen Koronarplaques war, umso höher war das Risiko einer obstruktiven Gefäßlumenstenosierung (Odds Ratio 1,55 [95 % KI 1,37-1,77] pro 10 % PV-Anstieg).

7. Diskussion

7.1 Ergebnisse dieser Arbeit

Die Diagnose einer KHK erbrachte in der hierbei beobachteten Studienpopulation überwiegend ein langsames Fortschreiten des TPV welches von einer quantifizierbaren kontinuierlichen PV-Komponentenvarianz begleitet wurde. Erfasst wurden in dieser retrospektiv analysierten Single-center-Studie ausschließlich Patienten mit einem niedrigen oder mittleren KHK-Risiko die zwei CCTA-Untersuchungen in einem nicht einheitlich definierten zeitlichen Verlauf (im Durchschnitt 3,5 Jahre) zur diagnostischen kardialen Bildgebung erhielten um das Erstauftreten, einen etwaigen Progress oder eine Regression der atherosklerotischen Veränderungen der Koronararterien je nach Patientenstatus zu detektieren.⁷⁵ Die hohe negativ prädiktive Aussagekraft zum nicht-invasiven Ausschluss einer obstruktiven KHK trug hierbei entscheidend zum Einsatz der zuverlässigen CCTA-Diagnostik bei.⁶⁴

Bei der hierbei untersuchten Patientenpopulation zeigte sich das Ergebnis einer kontinuierlichen TPV-Progression im Speziellen als Gesamtanstieg des TPV mit einer Zunahme des verkalkten PV-Anteils der Koronarplaques. Eine schnelle Koronarplaqueprogression ließ sich bei 12 % der Patienten aufzeigen; auch hierbei war der verkalkte PV-Anteil im direkten Vergleich mit den anderen PV-Anteilen für das schnellere Fortschreiten des TPV zuständig und führte am ehesten zu einer obstruktiven KHK.

Unter Anwendung der univariaten binomialen Regressionanalyse konnten Patienten des männlichen Geschlechts und solche mit einer typischen AP-Symptomatik als signifikante Risikogruppen für ein schnelles TPV-Fortschreiten eingestuft werden; gleichzeitig erbrachte ein höherer HDL-Blutcholesterinspiegel diesbezüglich einen protektiven Einfluss. Unter Einbezug der restlichen einbezogenen Patientencharakteristika und Risikofaktoren konnten keine signifikanten Beobachtungen hinsichtlich einer TPV-Progression oder TPV-Regression gemacht werden.

Die hieraus gewonnenen Erkenntnisse über Koronarplaques (Entstehung, Lokalisation, Volumenänderungen) durch begleitende Ausmessungen anhand der halbautomatischen Computersoftware erbrachten Einblicke über den Zusammenhang zwischen klinischem Patientenrisikoprofil und der Entwicklung zu einer obstruktiven KHK.⁷⁵

7.2 Ergebnisse anderer Studien

Dass die KHK unter dem Vorliegen bekannter Risikofaktoren eine dynamische Erkrankung ist mit einer stetig fortschreitenden koronaren Atherosklerose, konnte durch mehrere sowohl prospektive, als auch retrospektive CCTA-begleitete Studien belegt werden.^{64,76-80}

In der größten internationalen, prospektiven CCTA-Studie [„CONFIRM: COroNary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry“] mit 24775 Studienteilnehmern wurde die diagnostische Signifikanz bezüglich des Vorliegens einer KHK und die prognostische Überlegenheit der CCTA-Untersuchung bezüglich der Vorhersagekraft für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse dargestellt, da das Auftreten entscheidend von der Schwere und Morphologie der Koronarplaquelast abhängig war. Ebenfalls zeigte sich hierbei, dass bereits das Vorliegen einer mäßig ausgeprägten, nicht-

obstruktiven Atherosklerose der Koronararterien das Risiko für die Entstehung eines Myokardinfarkts erhöhte.⁸¹

Weitere Studien zeigten auf, dass Patienten mit einer stabilen KHK größtenteils einen kalzifizierten PV-Anteil präsentierten; ab 400 HU im CT konnte von einer stabilen Plaque ausgegangen werden. Instabile, rupturgefährdete Plaques wiederum bestanden vermehrt aus Mikroverkalkungen mit lipidreichen PV-Anteilen.^{82,83} Auf dieser Grundlage beobachteten mehrere Studien die Entwicklung der KHK unter Verabreichung lipidsenkender Medikamente und stellten ein verlangsamtes, vermindertes oder regredientes TPV-Fortschreiten unter einer intensivierten Statin-Therapie fest.⁸⁴⁻⁸⁷ Hierdurch wurde eine Plaqueumwandlung durch Reduktion der fibrös-fettigen PV-Anteile zugunsten der verkalkten PV-Anteile bewirkt, sodass von einer Koronarplaquestabilisierung ausgegangen werden konnte bei zugleich unverändertem Stenosegrad der Plaque.^{84,88-90} Aufgrund der hypolipidämischen, antiinflammatorischen und Plaque-stabilisierenden Wirkung der Statine ist ihr Einsatz in der protektiven kardiovaskulären Therapie obligat und wird mehrfach hervorgehoben.⁹¹ In einer weiteren Studie [„SATURN: *Study of coronary Atheroma by inTravascular Ultrasound: the effect of Rosuvastatin vs. atorvastatin*“] unterzogen sich 71 Patienten bei diagnostizierter KHK einer seriellen IVUS-Untersuchung, nachdem sie 24 Monate mit Rosuvastatin 40 mg oder Atorvastatin 80 mg einmal täglich therapiert wurden. Das Ergebnis war in beiden Behandlungsgruppen ein ähnlich signifikanter Rückgang der TPV bei mehr als 60 % der Patienten.^{84,91} Trotz Statin-Therapie ließ sich bei über 30 % der Patienten weiterhin ein Fortschreiten der Atherosklerose nachweisen⁹², sodass therapiebegleitend stets die Notwendigkeit zur bestmöglichen Überwachung und Eingrenzung anderweitiger Risikofaktoren gegeben ist. In einer weiteren Studie wurden 15 modifizierbare Risikofaktoren bezüglich ihres KHK-Einflusses untersucht; eine deutliche TPV-Progression entstand bei Vorliegen eines arteriellen Bluthochdrucks, DM Typ-2 (auch bei Glukosetoleranzstörungen), einem hohen BMI, Alkohol- und Nikotinabusus, bei einem erniedrigten HDL-Blutcholesterinspiegel und bei erhöhten LDL-Cholesterin- und Triglycerid-Blutwerten - gleichzeitig galten hohe HDL-Cholesterin-Blutwerte und ein höherer Bildungsstand als positive Faktoren zur Reduktion des individuellen KHK-Risikos.⁹³⁻⁹⁵ Das Krankheitsbild eines DM Typ-2 wurde in weiteren Studien als eigenständiger, von anderen Risikofaktoren völlig unabhängiger Risikofaktor gewertet, der bei Vorliegen zu solch einem signifikant schnelleren TPV-Fortschreiten beitrug, dass die KHK als führende Todesursache unter Diabetikern deklariert wurde.⁷⁹ Raucher zeigten vermehrt ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auf; besonders das Krankheitsbild einer pAVK hing signifikant mit der Rauchintensität zusammen.⁹⁶ Die Inzidenz einer KHK mit typischer AP-Symptomatik ist beim männlichen Geschlecht wesentlich häufiger; gleichzeitig wird die KHK beim weiblichen Geschlecht im Schnitt 10 Jahre später detektiert.^{90,97} In einer retrospektiven Studie mit 7785 Patienten zeigte sich jedoch, dass weibliche Patienten mit einem DM Typ-2 und einer KHK ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz boten als männliche Patienten.⁹⁸ In einer retrospektiv betrachteten CCTA-abhängigen Studie mit über 17000 Patienten war das Vorliegen und die Quantität (verkalkt, teilweise verkalkt oder obstruktiv) von Plaques im proximalen Anteil der Koronararterien prognostisch entscheidend hinsichtlich der Mortalität der Patienten und galt als gleichwertiger Risikofaktor wie ein Nikotinabusus oder ein höheres Alter.⁹⁹ Gleichzeitig wurde in einer weiteren CCTA-geführten Studie eine günstige 15-Jahres-Prognose bezüglich eines kardiovaskulären Ereignisses für Patienten ausgesprochen, welche keine oder nur sehr geringe Anzeichen einer KHK aufwiesen. Hieraus ergibt sich die meiste prognostische Relevanz für Patientengruppen mit mittlerem KHK-Risiko.^{100,101} Solche Patienten, die wiederum eine

deutlich messbare Progredienz der Koronarplaqueverkalkungen aufzeigten, hatten ein signifikant höheres Risiko für ein unerwünschtes kardiovaskuläres Geschehen.^{79,102–104}

Der Einsatz einer halbautomatischen Computer-Software zur Detektion und Quantifizierung von Koronarplaques in Kombination mit zwei geschulten Beobachtern erbrachte in einer weiteren seriellen CCTA-Studie bei Patienten mit fortgeschrittener KHK eine optimale Intraobserver-, Interobserver-Reproduzierbarkeit mit der Ermöglichung einer aussagekräftigen Risikostratifizierung.¹⁰⁵ In einer weiteren Studie ergab sich unter Anwendung einer halbautomatischen CT-Computer-Software ebenfalls eine gute Inter- und Intraobserver-Reproduzierbarkeit mit geringer Messfehlerquote bei symptomatischen Patienten.⁷⁷ Der Einsatz von vollautomatisierten Softwaresystemen mit dreidimensionalen Koronarplaque-Rekonstruktionen ließ in weiteren Studien zunehmend auf eine verbesserte, vereinfachte und schnellere Plaque-Quantifizierung durch eine zusätzliche Interobserver-unabhängige Verarbeitung hoffen. Ein wichtiges Resultat vieler Studien ist eine umfassend patientenorientierte Risikostratifizierung mit individualisiertem Therapiemanagement.^{106,107}

7.3 Limitationen dieser Studie

Innerhalb dieser Studie erfolgte die Ausarbeitung und Analyse der Daten retrospektiv. Eine Überprüfung oder Vervollständigung der Datensätze wie z.B. ein Hinzuziehen weiterer Patientenausgangscharakteristika, war somit nachträglich nicht möglich. Von den anfänglich vorgesehenen 413 Patienten mussten insgesamt 29 wegen fehlender oder unvollständiger Daten und weitere 12 wegen einer unzureichenden CCTA-Bildqualität nachträglich aus der Studie ausgeschlossen werden. Gleichzeitig war auch ein Follow-up der Patienten um klinische Zusammenhänge zu eventuellen Ereignissen zu schließen nicht möglich. Schlussendlich belief sich die Zahl der Studienpopulation auf 350 Patienten und bot somit einen geringen Stichprobenumfang.

Weiterhin handelt es sich hierbei um eine Single-Center-Studie; zur Erlangung einer signifikanten Aussagekraft müssten die Studienergebnisse im Rahmen prospektiver Multi-Center-Studien klinisch validiert werden.

Es wurden ausschließlich Patienten mit einem geringen bis mittleren KHK-Risiko in diese Studie einbezogen, ob eine Übertragung der Ergebnisse auf Patienten mit einem hohen oder fortgeschrittenen KHK-Risiko erfolgen kann ist somit ungewiss. Die Analyse einer Studienpopulation mit Patienten verschiedener KHK-Risikogruppen würde womöglich konkretere Aussagen ermöglichen.

Im Rahmen dieser Studienpopulation belief sich die Anzahl der an einem DM erkrankten Patienten auf 30, von denen lediglich einer eine Insulintherapie erhielt, sodass von einer absolut begrenzten Aussagekraft diesbezüglich ausgegangen werden muss.

Nach einem mittleren Zeitintervall vom 3,5 Jahren ergaben sich unter Hinzuziehung neuerer CT-Geräte verbesserte Bildqualitäten mit exakteren Beurteilungsmöglichkeiten im Rahmen der Zweituntersuchung, sodass mögliche Unterschiede in der Plaque-Quantifizierung durch uneinheitliche Ausgangsbedingungen in der Bildanalyse berücksichtigt werden müssen.

Weiterhin muss beachtet werden, dass die Auswertung der CT-Bilder halbautomatisch mithilfe einer Computersoftware und einer anschließend visuellen Analyse und manuellen Anpassung der Koronarplaque-Begrenzungen durch zwei Befunder erfolgte, sodass die Gesamtbeurteilung schlussendlich durch eine subjektive Einschätzung limitiert war. Der Einsatz vollautomatischer Computersoftwaresysteme zur Plaque-Quantifizierung wäre eine Möglichkeit zur Umgehung dieser Befunderabhängigkeit und Objektivierung der Messergebnisse.

Die Entscheidung zur Durchführung einer Zweituntersuchung erfolgte jeweils nach individueller klinischer Einschätzung - insgesamt jedoch uneinheitlich - und auf Grundlage der Ergebnisse der Erstuntersuchung, sodass ein Selektionsfaktor nicht auszuschließen ist.

Da innerhalb der hierbei untersuchten Studienpopulation die quantifizierte TPV-Progression in einem mittleren Zeitintervall von 42 Monaten insgesamt gering war, ist für das anschließende klinische Management zu prüfen, ob eine serielle CCTA-Untersuchung als Verlaufskontrolle zur KHK-Risikoeinschätzung sinnvoll ist. Es muss davon ausgegangen werden, dass Patienten mit einem hohen KHK-Risikoprofil oder einer symptomatischen KHK ohnehin eine medizinische Maximaltherapie erhalten werden, sodass der Nutzen einer wiederholten zeitnahen CCTA-Untersuchung zur TPV-Quantifizierung hinsichtlich der klinischen Relevanz auch unter Beachtung der zusätzlichen Strahlenbelastung fragwürdig ist. Gleichzeitig ist es unwahrscheinlich, dass Patienten mit einem ischämischen Koronareignis nach der ersten CCTA-Untersuchung im direkten weiteren Verlauf eine zweite erhalten, was letztlich dazu führt, dass eher gesunde Patienten in diese Studie einbezogen werden. Sofern eine serielle CCTA-Untersuchung als sinnvoll erachtet werden sollte, ist die Notwendigkeit zur Festlegung des optimalen (gegebenenfalls individuellen) Zeitabstandes zwischen den Untersuchungen noch zu klären, um die höchste prognostische Aussagekraft treffen zu können.⁷⁵

7.4 Perspektiven der kardialen Bildgebung

Das führende Ziel der KHK-Diagnostik sollte das frühzeitige Erkennen rupturgefährdeter, interventionspflichtiger Koronarplaques beinhalten - bei gleichzeitiger Detektion stabiler Plaques zur Vermeidung einer invasiven Übertherapie.¹¹ Die Relevanz der CCTA-Untersuchung hinsichtlich eines nicht-invasiven diagnostischen Mittels der KHK konnte anhand mehrerer, großer multizentrischer Studien aufgezeigt werden.^{81,108,109} Bezüglich des klinischen Verlaufes eines Patienten bietet der Einsatz einer CCTA eine 5-Jahres-Vorhersagekraft. Anhand dieser Langzeitprognose können mögliche revaskularisierende Interventionen, Myokardinfarkte oder etwa ein tödlicher Verlauf beurteilt werden.¹¹⁰ Als eine mögliche Perspektive erwies sich eine serielle CCTA-Analyse in Kombination mit künstlicher Intelligenz und maschinellem Lernen zur genaueren Koronarplaque-Quantifizierung, morphologischen Darstellung der Koronararterien und Beurteilung von Stenosen.¹¹¹ Insbesondere bei Patienten mit einer stabilen KHK erwies sich die Anwendung als besonders ökonomisch durch gezieltere

Interventionsindikationen bei gleichzeitig gleichbleibender Rate an unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen.¹¹² Die derzeitige Erprobung von Deep-Learning-Systemen zur CCTA-basierten Koronarplaquequantifizierung erbrachte schnelle Ergebnisse mit vergleichbaren Ergebnis-Übereinstimmungen wie durch analysierende Experten, sodass zukünftig arbeitsintensive Messungen und Analysen zunehmend reduziert werden könnten.^{113,114} Die Strahlenexposition und die Notwendigkeit der Hinzunahme eines jodhaltigen Kontrastmittels stellen sich jedoch weiterhin als limitierende Faktoren dieser Technik dar.¹¹⁵ Durch einen konstanten technologischen Fortschritt der CT-Gerätschaften wird diesen Limitationen vermehrt entgegengewirkt. Im September 2021 wurde erstmalig die quantenzählende CT (*auf Englisch: Photon-Counting-CT; kurz: PC-CT*) zur quantitativen Bilderfassung klinisch zugelassen. Mithilfe dieser neuartigen Technologie wird die Bildanalyse durch eine erweiterte räumliche Auflösung zunehmend optimiert. Durch gezielte Bildaufnahmen resultiert eine verbesserte Visualisierung der Koronarplaquekomponenten durch reduzierte Bildartefakte bei gleichzeitiger Einsparung von Strahlenbelastung und Kontrastmittel.^{116,117} Diese Form der Bildoptimierung erbringt etwa die Möglichkeit Patienten mit einer hohen koronaren Kalklast oder bereits mittels Stenteinlagen intervenierte Patienten an ein diagnostisches Mittel anzubinden.¹¹⁸

8. Zusammenfassung

Die KHK gehört nicht nur deutschlandweit, sondern weltweit zu einer der häufigsten Erkrankungen mit Todesfolge. Eine frühzeitige richtungsweisende Diagnostik zur Risikoeinschätzung und Prävention kardiovaskulärer Ereignisse stellt somit einen essenziellen Grundstein in der patientenorientierten Versorgung dar. Als diagnostischer Goldstandard zur Detektion einer obstruktiven KHK hat sich die Herzkatheteruntersuchung etabliert, wobei hierbei die Invasivität bei häufig rein diagnostischem Zweck die Indikation der Untersuchung kritisch hinterfragen lässt. Demgegenüber hat sich die CCTA-Untersuchung als rein bildgebendes, nicht-invasives Mittel mit hoher Sensitivität und Spezifität zur weiterführenden KHK-Evaluation erwiesen.¹¹⁹

Das Ziel dieser Arbeit war es Patienten mit einer KHK zu identifizieren und die Veränderungen ihrer Koronarplaques im zeitlichen Verlauf zu quantifizieren. Unter Zuhilfenahme der hohen diagnostischen Wertigkeit einer CCTA-Untersuchung zur Darstellung von Koronarplaques gepaart mit einer softwaregesteuerten Koronarplaqueanalyse sollte diese retrospektive Arbeit Aufschluss über Veränderungen der jeweiligen Koronarplaquekomponenten und ihrer PV geben. Ein weiterer Schwerpunkt war die zusätzliche Berücksichtigung des Stenosegrads der Koronarplaques und die Miteinbeziehung der Patientencharakteristika um etwaige Korrelationen zu PV-Veränderungen zu detektieren.

Im Einzelnen unterliefen in dieser Studienpopulation 350 Patienten eine serielle CCTA-Untersuchung in einem mittleren zeitlichen Intervall von 3,5 Jahren. Im Anschluss wurden mithilfe einer halbautomatischen Computersoftware die vorliegenden Koronarplaques mitsamt ihrer jeweiligen Komponenten analysiert und das TPV eines jeden Patienten bestimmt. Anhand einer volumetrischen Unterteilung ergaben sich verkalkte, fibröse, fibrös-fettige und sog. „low-attenuation“ Koronarplaques, welche wiederum im Gesamten in verkalkte, teilweise verkalkte oder nicht-verkalkte Plaques unterteilt wurden.

Im Rahmen dieser Studie ließen sich infolge der ersten CCTA-Untersuchung insgesamt 812 Koronarplaques detektieren; in Summe der Zweituntersuchungen ergaben sich insgesamt 955. Innerhalb dieser Studienpopulation ließ sich bei 42 Patienten ein schnelles TPV-Fortschreiten (entsprechend einem TPV-Anstieg um mehr als 1,3 mm³ pro Monat) nachweisen. Als Risikofaktoren für ein schnelles Fortschreiten mit einer signifikanten Relevanz erwiesen sich das männliche Geschlecht (Odds Ratio 3,1; p = 0,02) und das Vorliegen einer typischen AP-Symptomatik (Odds Ratio 3,95; p = 0,03); im Gegenzug präsentierte sich ein erhöhtes HDL-Cholesterin im Blut als signifikant protektiv (Odds Ratio pro 10 mg/dl Anstieg des HDL-Cholesterins: 0,72; p < 0,01). Die mittlere TPV-Progression im zeitlichen Verlauf belief sich auf 20 % pro Patient (1. Untersuchung: 51,3 mm³ [IQR: 14,4; 126,7]; 2. Untersuchung: 61,6 mm³ [IQR: 16,7; 170,0]), wobei der Progress der verkalkten PV-Anteile sich als signifikant führend erwies (1. Untersuchung: 7.6 mm³ [IQR: 0.2; 33.6]; 2. Untersuchung: 16.6 mm³ [IQR: 1.8; 62.1]; p < 0,01). Ein Fortschreiten der Koronarplaques bis zu einem Stenosegrad über 50 % wurde hierbei als obstruktive Stenose definiert; nachgewiesen werden konnte dieser Zustand bei:

- 34 verkalkten Koronarplaques (von insgesamt jeweils 327 $\hat{=}$ 10,4 %),

- 13 teilweise verkalkten Koronarplaques (von insgesamt jeweils $401 \pm 3,2 \%$),
- 2 nicht-verkalkten Koronarplaques (von insgesamt jeweils $221 \pm 0,9 \%$).

Zusammenfassend ließ sich im Rahmen dieser Arbeit die KHK als eine dynamische Erkrankung charakterisieren. Bei den Patienten mit vorhandenen Koronarplaques bei der Erstuntersuchung zeigte sich mehrheitlich ein Fortschreiten des TPV im zeitlichen Verlauf – Allerdings stellte sich dieses Fortschreiten sowohl in seinen Komponenten als auch in seinen Ausgangsvoraussetzungen jeweils unterschiedlich dar. Beobachtet werden konnte ein schneller Plaqueprogress vor allem bei Patienten des männlichen Geschlechts und bei solchen mit einer typischen AP-Symptomatik. Gleichzeitig präsentierte sich ein hoher HDL-Blutcholesterinspiegel als präventives Merkmal Erwähnenswert waren ebenfalls die jeweiligen Koronarplaqueregressionen in 27,6 % der Patienten.

Da es sich bei dieser Studie lediglich um eine retrospektiv betrachtete Single-Center-Studie handelt, ist die Aussagekraft der Ergebnisse naturgemäß kritisch zu betrachten. Die hierbei gefundenen Ergebnisse dienen als Hypothesengrundlage und müssten zur Festigung der Aussagekraft anhand multizentrisch-prospektiver Studien weiterführend validiert werden. Die analysierten Ergebnisse lassen vermuten, dass die diagnostische nicht-invasive kardiale Bildgebung bevorzugt durch den Einsatz einer CT abgelöst werden und eine Ausweitung der Computersoftwares zur Koronarplaque-Quantifizierung auf bewerberunabhängige, vollautomatische Möglichkeiten eine wesentliche Verbesserung der Präventivmedizin hervorrufen kann.

Der stetige technologische Fortschritt ermöglicht eine zunehmend präzisere Koronarplaque-Quantifizierung und verbesserte Charakterisierung der individuellen KHK, sodass eine patientenorientierte Risikostratifizierung und hieraus resultierend eine optimal angepasste Therapieplanung stattfinden kann.

(Zusammenfassung modifiziert nach: ^{75,120})

9. Abbildungsverzeichnis

Alle Bilder wurden jeweils am 15.05.2022 von den jeweils zitierten Internetseiten entnommen.

- Abb. 1:** Die weltweit erste CT Aufnahme, 1971
- Abb. 2:** Wilhelm Conrad Röntgen
- Abb. 3:** Johann Radon
- Abb. 4:** Allan McLeod Cormack
- Abb. 5:** Sir Godfrey Newbold Hounsfield
- Abb. 6:** Schematische Darstellung einer Gantry
- Abb. 7:** Die CT-Werte verschiedener Gewebearten in der Hounsfield-Skala
- Abb. 8:** Schematische Darstellung der Funktionsweise einer Spiral-CT
- Abb. 9:** Schematische Darstellung von Multidetektorsystemen
- Abb. 10:** Schematische Darstellung der Dual Source CT
- Abb. 11:** Veränderungen der koronaren Atherosklerose in der Studienpopulation
- Abb. 12:** Beispiel eines 58-jährigen männlichen Patienten, bei dem 6 Jahre zwischen dem ersten (auf der linken Seite, Feld A) und dem zweiten Scan (auf der rechten Seite, Feld B) liegen. Das untersuchte Gefäß ist die LAD. Die orangefarbene Linie markiert die äußere Gefäßwand und die gelbe Linie das Lumen der Koronararterie.
- Abb. 13:** Veränderung des TPV pro Monat im Verhältnis zum TPV zu Studienbeginn (Scan 1)
- Abb. 14:** Unterschiede des TPV in seinen vier Komponenten zwischen Scan 1 und Scan 2
- Abb. 15:** Veränderungen des TPV aller Patienten

10. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: CCTA-Indikationen

Tab. 2: CT-Geräteauswahl der Erst- & Zweituntersuchung

Tab. 3: Patientencharakteristika

Tab. 4: PV-Messungen pro Patient

Tab. 5: Patientencharakteristika nach Plaqueprogression sortiert

Tab. 6: Wahrscheinlichkeit einer schnellen Plaqueprogression nach Patientencharakteristika

(alle Tabellen modifiziert nach: ⁷⁵)

11. Literaturverzeichnis

1. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe - Epidemiological update 2015. *Eur Heart J.* 2015;36(40):2696-2705. doi:10.1093/eurheartj/ehv428
2. Robert Koch -Institut (Hrsg) (2014) Koronare Herzkrankheit. Faktenblatt zu GEDA 2012: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2012«. RKI, Berlin www.rki.de/geda.
3. Santulli G. Epidemiology of Cardiovascular Disease in the 21st Century: Updated Numbers and Updated Facts. *J Cardiovasc Dis Res.* 2013;1:1.
4. Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med.* 2011;17(11):1410-1422. doi:10.1038/nm.2538
5. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97(18):1837-1847. doi:10.1161/01.cir.97.18.1837
6. Malakar AK, Choudhury D, Halder B, Paul P, Uddin A, Chakraborty S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *J Cell Physiol.* 2019;234(10):16812-16823. doi:10.1002/jcp.28350
7. Mack M, Gopal A. Epidemiology, traditional and novel risk factors in coronary artery disease. *Cardiol Clin.* 2014;32(3):323-332. doi:10.1016/j.ccl.2014.04.003
8. Busch MA, Kuhnert R. 12-Monats-Prävalenz einer koronaren Herzkrankheit in Deutschland. *J Heal Monit.* 2017;2(1):64-69. doi:10.17886/RKI-GBE-2017-009
9. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation.* 2005;111(25):3481-3488. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.537878
10. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature.* 2000;407(6801):233-241. doi:10.1038/35025203
11. Hafiane A. Vulnerable Plaque, Characteristics, Detection, and Potential Therapies. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2019;6(3). doi:10.3390/jcdd6030026
12. Alkadhi H, Leschka S, Flohr T, Marincek B. Normale Anatomie der Koronararterien und Koronaranomalien. *Praxisb Herz-CT Springer, Berlin, Heidelb.* 2009:31-42.
13. 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 - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz.* 2013;56(5-6):650-655. doi:10.1007/s00103-013-1666-9
14. CLASSIFICATION of atherosclerotic lesions; report of a study group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1958;57(143):1-20.
15. Barstow C. Acute Coronary Syndrome: Presentation and Diagnostic Evaluation. *FP Essent.* 2020;490:11-19.
16. Larsen R. Akutes Koronarsyndrom (ACS) und akuter Myokardinfarkt. *Anästhesie und Intensivmed für die Fachpfl.* June 2016:680-690. doi:10.1007/978-3-662-50444-4_50
17. Bonow RO, Bohannon N, Hazzard W. Risk stratification in coronary artery disease and special populations. *Am J Med.* 1996;101(4A):4A17S-22S; discussion 22S-24S. doi:10.1016/s0002-9343(96)00312-9

18. Prugger C, Heidrich J, Wellmann J, et al. Trends in Cardiovascular Risk Factors Among Patients With Coronary Heart Disease. *Dtsch Ärzteblatt Online*. 2012;(April). doi:10.3238/arztebl.2012.0303
19. Debus ES, Torsello G, Schmitz-Rixen T, et al. Ursachen und Risikofaktoren der Arteriosklerose. *Gefässchirurgie*. 2013;18(6):544-550. doi:10.1007/s00772-013-1233-6
20. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1291-1300. doi:10.1056/NEJMoa1415516
21. Baer, F. M. , Rosenkranz S, Erdmann. Koronare Herzkrankheit und akutes Koronarsyndrom. "Klinische Kardiologie - Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße"; Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2011. (8. vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage):13-72.
22. CT or Invasive Coronary Angiography in Stable Chest Pain. *N Engl J Med*. 2022;386(17):1591-1602. doi:10.1056/NEJMoa2200963
23. Inama G, Pedrinazzi C, Adragao P, et al. Five years of catheter ablation procedures in South-Western Europe: meta-analysis of National Registries. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32(4):506-515. doi:10.1111/j.1540-8159.2009.02312.x
24. Stone GW, Maehara A, Ali ZA, et al. Percutaneous Coronary Intervention for Vulnerable Coronary Atherosclerotic Plaque. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(20):2289-2301. doi:10.1016/j.jacc.2020.09.547
25. Buuren F van. 25. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. 2010:502-508. doi:10.1007/s12181-010-0297-8
26. Nef HM, Achenbach S, Birkemeyer R, et al. [Manual of the working on interventional cardiology (AGIK) of the German Cardiac Society (DGK): Part 1: Performance of diagnostic cardiac catheterization]. *Der Kardiologe*. 2021;15(4):370-403. doi:10.1007/s12181-021-00493-6
27. Munnur RK, Nerlekar N, Wong DTL. Imaging of coronary atherosclerosis in various susceptible groups. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2016;6(4):382-395. doi:10.21037/cdt.2016.03.02
28. Neglia D, Rovai D, Caselli C, et al. Detection of significant coronary artery disease by noninvasive anatomical and functional imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(3). doi:10.1161/CIRCIMAGING.114.002179
29. Gottlieb I, Bittencourt MS, Rochitte CE, Cavalcante JL. Coronary computed tomography angiography takes the center stage and here is why. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(1):104-106. doi:10.5935/abc.20190003
30. Wijns W, Chairperson I, Capodanno D, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic. 2020:407-477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425
31. Kalender UA. Computertomographie. Grundlagen, Gerätetechnologie, Bildqualität, Anwendungen. *Publicis MCD Verlag*. 2006.
32. Cornelius Borck: Erlanger, Joseph. In: Werner E. Gerabek, Bernhard D. Haage, Gundolf Keil WW (Hrsg. . Enzyklopädie Medizingeschichte. 2005:S. 268 f. doi:ISBN 3-11-015714-4
33. Gindikin S, Michor P. 75 years of radon transform, Allen M.Cormack: My connection with the radon transform. 1994:S. 32–35.
34. Cormack AM. 75 years of Radon transform. *J Comput Assist Tomogr*. 1992;16(5):673. doi:10.1097/00004728-199209000-00001

35. Bolkart J. Anzahl von Computertomographen in ausgewählten Ländern Europas 2019. 2022. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/182666/umfrage/computertomographen-anzahl-in-europa/#statisticContainer>.
36. Schäfers M. Nicht-invasive kardiale Bildgebung, Spektrum, Methodik, Indikation und Interpretation. *Verlagsgr Hüthig Jehle Rehm GmbH, ecomed Medizin*. 2008.
37. DenOtter TD, Schubert J. Hounsfield Unit. In: *Treasure Island (FL)*; 2023.
38. Davis AT, Palmer AL, Pani S, Nisbet A. Assessment of the variation in CT scanner performance (image quality and Hounsfield units) with scan parameters, for image optimisation in radiotherapy treatment planning. *Phys medica PM an Int J devoted to Appl Phys to Med Biol Off J Ital Assoc Biomed Phys*. 2018;45:59-64. doi:10.1016/j.ejmp.2017.11.036
39. Ohnesorge B, Flohr T, Becker C, et al. [Cardiac imaging with rapid, retrospective ECG synchronized multilevel spiral CT]. *Radiologe*. 2000;40(2):111-117. doi:10.1007/s001170050018
40. Flohr T, Ohnesorge B, Bruder H, et al. Image reconstruction and performance evaluation for ECG-gated spiral scanning with a 16-slice CT system. *Med Phys*. 2003;30(10):2650-2662. doi:10.1118/1.1593637
41. Kachelriess M, Ulzheimer S, Kalender WA. ECG-correlated image reconstruction from subsecond multi-slice spiral CT scans of the heart. *Med Phys*. 2000;27(8):1881-1902. doi:10.1118/1.1286552
42. Flohr TG, McCollough CH, Bruder H, et al. First performance evaluation of a dual-source CT (DSCT) system. *Eur Radiol*. 2006;16(2):256-268. doi:10.1007/s00330-005-2919-2
43. Becker CR, et al. *Initial Experiences with Multi-Slice Detector Spiral CT in Diagnosis of Arteriosclerosis of Coronary Vessels*. *Radiologe*; 2000.
44. Schuijf JD, et al. Meta-analysis of comparative diagnostic performance of magnetic resonance imaging and multislice computed tomography for noninvasive coronary angiography. *Am Hear J*. 2006;151(2): p. 404-411.
45. Klass O, et al. Prospectively gated axial CT coronary angiography: comparison of image quality and effective radiation dose between 64- and 256-slice CT. *Eur Radiol*. 2010;20(5): p. 1124-31.
46. Rybicki FJ, Al. E. Initial evaluation of coronary images from 320-detector row computed tomography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2008;24(5): p. 535-46.
47. Flohr TG, Bruder H, Stierstorfer K, Petersilka M, Schmidt B, McCollough CH. Image reconstruction and image quality evaluation for a dual source CT scanner. *Med Phys*. 2008;35(12):5882-5897. doi:10.1118/1.3020756
48. Becker A, Leber AW, Johnson T, et al. Diagnostic accuracy of dual-source multi-slice CT-coronary angiography in patients with an intermediate pretest likelihood for coronary artery disease. *Eur Hear J*. 2007;28(19): p. 2354-60. doi:10.1093/eurheartj/ehm294
49. Siemens Healthcare GmbH. Get two steps ahead with Dual Source CT SOMATOM Force. 2019. [siemens-healthineers.de/somatom-force](https://www.siemens-healthineers.de/somatom-force).
50. Nölte I. Computertomographie des Herzens (Kardio-CT, CT-Koronarangiografie). *Radiol Zent Mannheim*. 2022:1-2.
51. e.Bavarian Health GmbH, DRG Deutsche Röntgengesellschaft e.V Berlin. Computertomographie des Herzens. *Ammerl Klin GmbH*. 2018:1-4.

52. Abbara S, Blanke P, Maroules CD, et al. SCCT guidelines for the performance and acquisition of coronary computed tomographic angiography: A report of the society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee: Endorsed by the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2016;10(6):435-449. doi:10.1016/j.jcct.2016.10.002
53. Achenbach S, Barkhausen J, Beer M, et al. [Consensus recommendations of the German Radiology Society (DRG), the German Cardiac Society (DGK) and the German Society for Pediatric Cardiology (DGPK) on the use of cardiac imaging with computed tomography and magnetic resonance imaging]. *Rofo.* 2012;184(4):345-368. doi:10.1055/s-0031-1299400
54. Bischoff B, Hausleiter J. [Rational CT imaging in cardiology]. *Internist (Berl).* 2013;54(7):810-817. doi:10.1007/s00108-012-3238-8
55. Hausleiter J, Meyer TS, Martuscelli E, et al. Image Quality and Radiation Exposure With Prospectively ECG-Triggered Axial Scanning for Coronary CT Angiography: The Multicenter, Multivendor, Randomized PROTECTION-III Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5(5):484-493. doi:https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2011.12.017
56. Hausleiter J, Martinoff S, Hadamitzky M, et al. Image quality and radiation exposure with a low tube voltage protocol for coronary CT angiography results of the PROTECTION II Trial. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3(11):1113-1123. doi:10.1016/j.jcmg.2010.08.016
57. Gray B, Klimis H, Inam S, et al. Radiation exposure during cardiac catheterisation is similar for both femoral and radial approaches. *Heart Lung Circ.* 2015;24(3):264-269. doi:10.1016/j.hlc.2014.09.022
58. Achenbach S, Marwan M, Ropers D, et al. Coronary computed tomography angiography with a consistent dose below 1 mSv using prospectively electrocardiogram-triggered high-pitch spiral acquisition. *Eur Heart J.* 2010;31(3):340-346. doi:10.1093/eurheartj/ehp470
59. Huda W, Rowlett WT, Schoepf UJ. Radiation dose at cardiac computed tomography: facts and fiction. *J Thorac Imaging.* 2010;25(3):204-212. doi:10.1097/RTI.0b013e3181cf8058
60. Zellweger MJ. Risk stratification in coronary artery disease : a patient-tailored approach over the ischaemic cascade. 2019;(February):1-9. doi:10.4414/smw.2019.20014
61. Pocket-leitlinie D, Gesellschaft D, Society E, et al. Pocket-Leitlinie: Chronisches Koronarsyndrom. *Dtsch Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung eV.*
62. Martinoff S, Martuscelli E, Catala P, et al. Image Quality and Radiation Exposure With a Low Tube Voltage Protocol for Coronary CT Angiography. 2010;3(11):1113-1123. doi:10.1016/j.jcmg.2010.08.016
63. Mahnken A, Günther R. Skript Radiologie - Grundlagen der Diagnostik und Intervention. 2013.
64. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, et al. Diagnostic Performance of 64-Multidetector Row Coronary Computed Tomographic Angiography for Evaluation of Coronary Artery Stenosis in Individuals Without Known Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2008. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.031
65. Meijboom WB, Meijs MFL, Schuijf JD, et al. Diagnostic Accuracy of 64-Slice Computed Tomography Coronary Angiography. A Prospective, Multicenter, Multivendor Study. *J Am Coll Cardiol.* 2008. doi:10.1016/j.jacc.2008.08.058
66. Antony K, Pichlbauer E, Stürzlinger H. Koronakalkbestimmung mit CT-Verfahren bei asymptomatischen Risikopatienten. *Dtsch Inst für Medizinische Dokumentation und Inf (DIMDI), Schriftenr Heal Technol Assessment, Bd 35 ISSN 1864-9645 1 Auflage.* 2006.

67. Agatston AS, Janowitz FWR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(4):827-832. doi:10.1016/0735-1097(90)90282-T
68. Agatston-Äquivalent-Score, DocCheck Flexikon (N. Ostendorf, L. Mathies, F. Antwerpes, lizenziert unter CC BY-NC-SA, abgerufen am 19. April 2022).
69. Tesche C, Plank F, De Cecco CN, Duguay TM, Albrecht MH, Varga-Szemes A, Bayer RR NY, J, Jacks IL, Gramer BM, Ebersberger U, Hoffmann E, Chiaramida SA FG and S, UJ. Prognostic implications of coronary CT angiography-derived quantitative markers for the prediction of major adverse cardiac events. *Journal of cardiovascular computed tomography*, 10: 458-465, 2016. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2016;10:458-465.
70. Puchner, Davison KK, Birch LL. High-risk Plaque Detected on Coronary Computed Tomography Angiography Predicts Acute Coronary Syndrome Independent of Significant Stenosis in Patients with Acute Chest Pain – Results from ROMICAT II Trial. *Am Coll Cardiol Author manuscript; available PMC 2015 August 19 Publ Final Ed form as J Am Coll Cardiol 2014 August 19; 64(7) 684–692* doi:10.1016/j.jacc.2014.05.039. 2014;64(12):2391-2404. doi:10.1016/j.jacc.2014.05.039.High-risk
71. Deseive S, Chen MY, Korosoglou G, et al. Prospective Randomized Trial on Radiation Dose Estimates of CT Angiography Applying Iterative Image Reconstruction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(8):888-896. doi:10.1016/j.jcmg.2015.02.024
72. Deseive S, Pugliese F, Meave A, et al. Image quality and radiation dose of a prospectively electrocardiography-triggered high-pitch data acquisition strategy for coronary CT angiography: The multicenter, randomized PROTECTION IV study. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2015;9(4):278-285. doi:https://doi.org/10.1016/j.jcct.2015.03.001
73. de Graaf MA, Broersen A, Kitslaar PH, et al. Automatic quantification and characterization of coronary atherosclerosis with computed tomography coronary angiography: cross-correlation with intravascular ultrasound virtual histology. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013;29(5):1177-1190. doi:10.1007/s10554-013-0194-x
74. Yang G, Kitslaar P, Frenay M, et al. Automatic centerline extraction of coronary arteries in coronary computed tomographic angiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012;28(4):921-933. doi:10.1007/s10554-011-9894-2
75. Weber C, Deseive S, Brim G, et al. Coronary plaque volume and predictors for fast plaque progression assessed by serial coronary CT angiography-A single-center observational study. *Eur J Radiol*. 2020;123:108805. doi:10.1016/j.ejrad.2019.108805
76. Williams MC, Kwiecinski J, Doris M, et al. Low-Attenuation Noncalcified Plaque on Coronary Computed Tomography Angiography Predicts Myocardial Infarction: Results From the Multicenter SCOT-HEART Trial (Scottish Computed Tomography of the HEART). *Circulation*. 2020;141(18):1452-1462. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044720
77. Papadopoulou S-L, Garcia-Garcia HM, Rossi A, et al. Reproducibility of computed tomography angiography data analysis using semiautomated plaque quantification software: implications for the design of longitudinal studies. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013;29(5):1095-1104. doi:10.1007/s10554-012-0167-5
78. Nakanishi R, Ceponiene I, Osawa K, et al. Plaque progression assessed by a novel semi-automated quantitative plaque software on coronary computed tomography angiography between diabetes and non-diabetes patients: A propensity-score matching study. *Atherosclerosis*. 2016;255:73-79. doi:https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.004

79. Lee S-E, Sung JM, Rizvi A, et al. Quantification of Coronary Atherosclerosis in the Assessment of Coronary Artery Disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11(7):e007562. doi:10.1161/CIRCIMAGING.117.007562
80. Indraratna P, Khasanova E, Gulsin GS, et al. Plaque progression: Where, why, and how fast? A review of what we have learned from the analysis of patient data from the PARADIGM registry. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. November 2021. doi:10.1016/j.jcct.2021.11.004
81. Min JK, Dunning A, Lin FY, et al. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multice. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(8):849-860. doi:10.1016/j.jacc.2011.02.074
82. Motoyama S, Kondo T, Sarai M. Multislice Computed Tomographic Characteristics of Coronary Lesions in Acute Coronary Syndromes. 2007;50(4):10-12. doi:10.1016/j.jacc.2007.03.044
83. Nakahara T, Dweck MR, Narula N, Pisapia D, Narula J, Strauss HW. Coronary Artery Calcification: From Mechanism to Molecular Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(5):582-593. doi:10.1016/j.jcmg.2017.03.005
84. Puri R, Nissen SE, Shao M, et al. Non-HDL Cholesterol and Triglycerides: Implications for Coronary Atheroma Progression and Clinical Events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(11):2220-2228. doi:10.1161/ATVBAHA.116.307601
85. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA*. 2007;297(5):499-508. doi:10.1001/jama.297.5.499
86. Lee S-E, Chang H-J, Sung JM, et al. Effects of Statins on Coronary Atherosclerotic Plaques: The PARADIGM Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(10):1475-1484. doi:10.1016/j.jcmg.2018.04.015
87. Andelius L, Mortensen MB, Nørgaard BL, Abdulla J. Impact of statin therapy on coronary plaque burden and composition assessed by coronary computed tomographic angiography: a systematic review and meta-analysis. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2018;19(8):850-858. doi:10.1093/ehjci/jey012
88. Tang X, Yang Y, Luo S, et al. The effect of statin therapy on plaque regression following acute coronary syndrome: a meta-analysis of prospective trials. *Coron Artery Dis*. 2016;27(8):636-649. doi:10.1097/MCA.0000000000000403
89. Rodriguez-granillo GA, Carrascosa P, Bruining N. Progression of coronary artery calcification at the crossroads: sign of progression or stabilization of coronary atherosclerosis? 2016;6(13):250-258. doi:10.21037/cdt.2016.03.03
90. Pathak LA, Shirodkar S, Ruparelia R, Rajebahadur J. Coronary artery disease in women. *Indian Heart J*. 2017;69(4):532-538. doi:10.1016/j.ihj.2017.05.023
91. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*. 2006;295(13):1556-1565. doi:10.1001/jama.295.13.jpc60002
92. Bayturan O, Kapadia S, Nicholls SJ, et al. Clinical predictors of plaque progression despite very low levels of low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(24):2736-2742. doi:10.1016/j.jacc.2010.01.050
93. Jia Y, Wang R, Guo D, et al. Contribution of metabolic risk factors and lifestyle behaviors to cardiovascular disease: A mendelian randomization study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022;32(8):1972-1981. doi:10.1016/j.numecd.2022.04.019

94. Honda S, Sidharta SL, Shishikura D, et al. High-density lipoprotein cholesterol associated with change in coronary plaque lipid burden assessed by near infrared spectroscopy. *Atherosclerosis*. 2017;265:110-116. doi:<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.016>
95. Ultrasound MFI, Birgelen C Von, Hartmann M, et al. Relation Between Progression and Regression of Atherosclerotic Left Main Coronary Artery Disease and Serum Cholesterol Levels as Assessed With Serial Long-Term (> 12. 2003. doi:10.1161/01.CIR.0000103664.47406.49
96. Levin MG, Klarin D, Assimes TL, et al. Genetics of Smoking and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases: A Mendelian Randomization Study. *JAMA Netw open*. 2021;4(1):e2034461. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.34461
97. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-952. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9)
98. Fujita Y, Morimoto T, Tokushige A, et al. Women with type 2 diabetes and coronary artery disease have a higher risk of heart failure than men, with a significant gender interaction between heart failure risk and risk factor management: a retrospective registry study. *BMJ open diabetes Res care*. 2022;10(2). doi:10.1136/bmjdr-2021-002707
99. Hadamitzky M, Achenbach S, Al-Mallah M, et al. Optimized prognostic score for coronary computed tomographic angiography: results from the CONFIRM registry (COronary CT Angiography EvaluationN For Clinical Outcomes: An InteRnational Multicenter Registry). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(5):468-476. doi:10.1016/j.jacc.2013.04.064
100. Deseive S, Shaw LJ, Min JK, et al. Improved 5-year prediction of all-cause mortality by coronary CT angiography applying the CONFIRM score. *Eur Hear journal Cardiovasc Imaging*. 2017;18(3):286-293. doi:10.1093/ehjci/jew195
101. Valenti V, Ó Hartaigh B, Heo R, et al. A 15-Year Warranty Period for Asymptomatic Individuals Without Coronary Artery Calcium: A Prospective Follow-Up of 9,715 Individuals. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(8):900-909. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.01.025>
102. Lehmann N, Erbel R, Mahabadi AA, et al. Value of Progression of Coronary Artery Calcification for Risk Prediction of Coronary and Cardiovascular Events: Result of the HNR Study (Heinz Nixdorf Recall). *Circulation*. 2018;137(7):665-679. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027034
103. Budoff MJ, Young R, Lopez VA, et al. Progression of Coronary Calcium and Incident Coronary Heart Disease Events: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(12):1231-1239. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.12.035>
104. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med*. 2008;358(13):1336-1345. doi:10.1056/NEJMoa072100
105. Meah MN, Singh T, Williams MC, et al. Reproducibility of quantitative plaque measurement in advanced coronary artery disease. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2021;15(4):333-338. doi:10.1016/j.jcct.2020.12.008
106. Cao Q, Broersen A, Kitslaar PH, Yuan M, Lelieveldt BPF, Dijkstra J. Automatic coronary artery plaque thickness comparison between baseline and follow-up CCTA images. *Med Phys*. 2020;47(3):1083-1093. doi:10.1002/mp.13993
107. Athanasiou L, Rigas G, Sakellarios AI, et al. Three-dimensional reconstruction of coronary arteries and plaque morphology using CT angiography--comparison and registration with IVUS. *BMC Med Imaging*. 2016;16:9. doi:10.1186/s12880-016-0111-6
108. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease

- (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. *Lancet (London, England)*. 2015;385(9985):2383-2391. doi:10.1016/S0140-6736(15)60291-4
109. Douglas PS, Hoffmann U, Lee KL, et al. PROspective Multicenter Imaging Study for Evaluation of chest pain: rationale and design of the PROMISE trial. *Am Heart J*. 2014;167(6):796-803.e1. doi:10.1016/j.ahj.2014.03.003
 110. Hadamitzky M, Täubert S, Deseive S, et al. Prognostic value of coronary computed tomography angiography during 5 years of follow-up in patients with suspected coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2013;34(42):3277-3285. doi:10.1093/eurheartj/eh293
 111. Cho GW, Anderson L, Quesada CG, et al. Serial analysis of coronary artery disease progression by artificial intelligence assisted coronary computed tomography angiography: early clinical experience. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022;22(1):506. doi:10.1186/s12872-022-02951-9
 112. Kim Y, Choi AD, Telluri A, et al. Atherosclerosis Imaging Quantitative Computed Tomography (AI-QCT) to guide referral to invasive coronary angiography in the randomized controlled CONSERVE trial. *Clin Cardiol*. February 2023. doi:10.1002/clc.23995
 113. Jávorszky N, Homonnay B, Gerstenblith G, et al. Deep learning-based atherosclerotic coronary plaque segmentation on coronary CT angiography. *Eur Radiol*. 2022;32(10):7217-7226. doi:10.1007/s00330-022-08801-8
 114. Lin A, Manral N, McElhinney P, et al. Deep learning-enabled coronary CT angiography for plaque and stenosis quantification and cardiac risk prediction: an international multicentre study. *Lancet Digit Heal*. 2022;4(4):e256-e265. doi:10.1016/S2589-7500(22)00022-X
 115. Mushenkova N V, Summerhill VI, Zhang D, Romanenko EB, Grechko A V, Orekhov AN. Current Advances in the Diagnostic Imaging of Atherosclerosis: Insights into the Pathophysiology of Vulnerable Plaque. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8). doi:10.3390/ijms21082992
 116. Tortora M, Gemini L, D'Iglio I, Ugga L, Spadarella G, Cuocolo R. Spectral Photon-Counting Computed Tomography: A Review on Technical Principles and Clinical Applications. *J imaging*. 2022;8(4). doi:10.3390/jimaging8040112
 117. Mergen V, Eberhard M, Manka R, Euler A, Alkadhi H. First in-human quantitative plaque characterization with ultra-high resolution coronary photon-counting CT angiography. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:981012. doi:10.3389/fcvm.2022.981012
 118. No Title. <https://www.siemens-healthineers.com/de/news/photon-counting-ct-an-der-umm>.
 119. A. HE, Salvatore C, P. PS, D. MJ, C. VT. Prognostic Value of Cardiac Computed Tomography Angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(10):1237-1247. doi:10.1016/j.jacc.2010.10.011
 120. Cynthia Weber, Simon Deseive, Gulzerin Brim, Thomas Stocker, Alexander Broersen, Pieter Kitslaar, Stefan Martinoff, Steffen Massberg, Martin Hadamitzky joerg hausleiter. Changes in Coronary Plaque Volume over Time Assessed by Serial Coronary CT Angiography – A single-center observational study. 2016.

12. Publikation

Teile der vorliegenden Arbeit wurden im Rahmen dieser Publikation veröffentlicht:

1. Weber C, Deseive S, Brim G, Stocker TJ, Broersen A, Kitslaar P, Martinoff S, Massberg S, Hadamitzky M, Hausleiter J. Coronary plaque volume and predictors for fast plaque progression assessed by serial coronary CT angiography-A single-center observational study. *Eur J Radiol.* 2020 Feb;123:108805. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.108805. Epub 2019 Dec 24. PMID: 31896023.

13. Eidesstattliche Versicherung

Ich - Gulzerin Brim - erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**„Progression der Arteriosklerose in der Koronar-CT-Angiographie:
Quantifizierung der Plaquevolumina im zeitlichen Verlauf“**

selbstständig 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.

Ingolstadt, den 12.06.2024

Gulzerin Brim

14. Danksagung

Ich danke dem Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik I der LMU München Herrn Prof. Dr. med. Steffen Massberg. Unter seiner Leitung begann die Möglichkeit zur Ausführung dieser Forschungsarbeit.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Simon Deseive für die Betreuung und konsequente Begleitung dieser Arbeit. Besonders hervorheben möchte ich seine Unterstützung im Publikationsprozess und in der Korrektur dieser Dissertation.

Zuletzt gilt mein größter Dank meinen Eltern und meinem Bruder – ohne sie wäre mein gesamter Werdegang und das Vollenden dieser Arbeit undenkbar gewesen.

15. Lebenslauf