



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

TUM School of Medicine and Health

Prognostischer Wert der Plaqueanalyse der CT-  
gestützten Koronarangiographie – analysiert mit  
Methoden der künstlichen Intelligenz

Olesea Chami

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der  
Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen  
Grades einer Doktorin der Medizin (Dr. med.)  
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Lutz Renders

Prüfende der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Martin Hadamitzky

2. Priv.-Doz. Dr. Maria Isabell Bernlochner

Die Dissertation wurde am 08.08.2023 bei der Technischen Universität  
München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am  
07.08.2024 angenommen.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>6</b>
<b>1.1</b>	<b>Hintergrund</b>	<b>6</b>
<b>1.2</b>	<b>Die koronare Herzkrankheit</b>	<b>7</b>
1.2.1	Definition von Atherosklerose und instabiler Plaque	7
1.2.2	Pathophysiologie der Plaqueentstehung	8
1.2.3	Invasive und nichtinvasive Abklärung der KHK	13
<b>1.3</b>	<b>Grundlagen der Computertomographie (CT)</b>	<b>14</b>
1.3.1	Physikalische Grundprinzipien der Computertomographie	14
1.3.2	Spiral-CT und MDCT	18
1.3.3	Dual-Source-CT und Spektral-CT	19
<b>1.4</b>	<b>Koronare CT-Angiographie (CCTA)</b>	<b>20</b>
1.4.1	Grundlagen der CCTA	20
1.4.2	Grundlegende Aspekte der koronaren CT-Angiografie	25
1.4.3	Stellenwert der CCTA im klinischen Alltag	29
1.4.4	Rolle der Quantifizierung von Atherosklerose-Plaques durch die CCTA	35
<b>1.5</b>	<b>Künstliche Intelligenz</b>	<b>40</b>
1.5.1	Natürliche und künstliche Intelligenz	40
1.5.2	Grundlagen des maschinellen Lernens	42
1.5.3	Deep Learning	45
1.5.4	Künstliche neuronale Netzwerke	45
<b>1.6</b>	<b>Fragestellung der Arbeit</b>	<b>58</b>

<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>59</b>
<b>2.1</b>	<b>Studienpopulation</b> .....	<b>59</b>
2.1.1	Plaquebeurteilung .....	60
2.1.2	Bildakquisition .....	62
<b>2.2</b>	<b>Datenauswertung</b> .....	<b>64</b>
2.2.1	Bildannotation und Preprocessing .....	64
2.2.2	Modellarchitektur und Modelltraining.....	66
2.2.3	Statistische Methoden.....	69
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>70</b>
<b>3.1</b>	<b>Patientencharakteristika</b> .....	<b>70</b>
<b>3.2</b>	<b>Primärer Endpunkt</b> .....	<b>72</b>
<b>3.3</b>	<b>Primärer und sekundärer Endpunkt</b> .....	<b>74</b>
<b>3.4</b>	<b>Kombination der verschiedenen Algorithmen</b> .....	<b>75</b>
<b>3.5</b>	<b>Diagnostische Performance des neuen Algorithmus</b> .....	<b>77</b>
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>78</b>
<b>4.1</b>	<b>Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse und des Alleinstellungsmerkmals</b> .....	<b>80</b>
<b>4.2</b>	<b>Literaturreview</b> .....	<b>82</b>
4.2.1	CNN zur Segmentierung und Plaquecharakterisierung .....	82
4.2.2	Maschinelles Lernen für die Prognose .....	86

<b>4.3</b>	<b>Stellenwert der Arbeit für die Plaqueanalyse .....</b>	<b>89</b>
<b>4.4</b>	<b>Limitationen .....</b>	<b>92</b>
<b>5</b>	<b>Fazit .....</b>	<b>94</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>96</b>
<b>7</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>105</b>
<b>8</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>107</b>
<b>9</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>108</b>

## **Abkürzungsverzeichnis**

<i>ACS</i>	Akutes Koronarsyndrom
<i>AMI</i>	akuter Myokardinfarkt
<i>AUC</i>	Fläche unter der Kurve ("area under the curve")
<i>CAC</i>	Coronary artery calcium
<i>CAD</i>	Coronary artery disease, siehe KHK
<i>CCTA</i>	Kardiale CT-Angiographie („coronary computed tomography angiography“)
<i>CNN</i>	Convolutional neural networks
<i>CT</i>	Computertomographie
<i>DL</i>	Deep Learning
<i>eoCAD</i>	Ausmaß der KHK ("extend of coronary artery disease ")
<i>FRS</i>	Framingham risk score
<i>ICA</i>	Koronarangiographie („invasive coronary angiography“)
<i>IVUS</i>	Intravaskulärer Ultraschall
<i>KHK</i>	Koronare Herzerkrankung, siehe CAD
<i>KI</i>	Künstliche Intelligenz
<i>LAP</i>	Low attenuation plaque
<i>LM</i>	Linkskoronarer Hauptstamm („left main coronary artery“)
<i>KNN</i>	Künstliche neuronale Netzwerke
<i>MACE</i>	Major adverse cardiac events
<i>ML</i>	Maschinelles Lernen
<i>SCPR</i>	Stretched curved planar reconstructions
<i>FFR</i>	fraktionelle Flussreserve oder
<i>iFR</i>	instantaneous wave-free ratio

# 1 Einleitung

## 1.1 Hintergrund

Die koronare Herzerkrankung (KHK) ist die klinisch relevante Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzarterien. Sie führt häufig zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot im Herzmuskel. Eine KHK manifestiert sich typischerweise als Angina pectoris und ist mit einem erheblich erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko verbunden (Heidemann et al., 2021). Die ischämische Herzkrankheit ist weltweit die häufigste Todesursache und für 32 % aller Todesfälle weltweit verantwortlich. Seit dem Jahr 2000 ist die Zahl der Todesfälle stark gestiegen, und zwar auf 17,9 Millionen Todesfälle im Jahr 2019 (WHO, o. J.). Vor dem Hintergrund der immer älter werdenden Bevölkerung mit somit ansteigender Prävalenz der KHK ist eine maßgeschneiderte Diagnostik und Therapie dieser Volkskrankheit von hohem Interesse. Als Goldstandard gilt auch im Jahr 2022 noch die invasive Koronarangiographie, die allerdings als invasives Verfahren sehr selten zu schweren Komplikationen führen kann (Tavakol et al., 2011). Alternative Verfahren zur Diagnostik der KHK sind nicht-invasive Verfahren wie Stressecho, Myokardszintigraphie, Stress-Cardio-MR und PET (siehe 1.2.3). Ein weiteres Verfahren stellt die CT-Koronarangiographie dar, die es erlaubt, neben der Bestimmung des Stenosegrades die genaue Morphologie von Gefäßwand und Plaque zu beurteilen. Diese kann zusätzliche Information zur prognostischen

Einschätzung einer Koronarstenose geben (Görich et al., 2021). Trotz der technischen Weiterentwicklung der CT-Scanner seit den ersten Studien in den 90er Jahren ist die Beurteilung der Plaques in der CCTA immer noch zeitaufwändig und erfordert ein hohes Maß an Expertise, um die Plaques korrekt in stabile und instabile zu graduieren. In der vorliegenden Arbeit soll die Rolle der künstlichen Intelligenz bei der Beurteilung von Plaques in der CCTA aufgezeigt sowie ein Ausblick in die Zukunft gegeben werden.

## 1.2 Die koronare Herzkrankheit

### 1.2.1 Definition von Atherosklerose und instabiler Plaque

Die Atherosklerose ist eine fortschreitende Pathologie, die mehrere klinisch wichtige Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie koronare Herzkrankheit, Schlaganfall und periphere arterielle Verschlusskrankheiten verursacht. Seit den Beobachtungen von Rudolf Virchow in den 1850er Jahren weiß man heute, dass Atherosklerose nicht nur durch die Ansammlung von Lipiden in der Arterienwand entsteht, sondern auch eine chronische Entzündungserkrankung als Reaktion auf eine Gefäßverletzung ist. Zahlreiche Studien haben die molekularen Mechanismen der Entzündung bei der Atherosklerose aufgeklärt und es ist weithin anerkannt, dass sowohl angeborene als auch adaptive Immunreaktionen eine Schlüsselrolle bei der Entstehung und dem Fortschreiten der Atherosklerose spielen, was zur klinischen Manifestationen der

KHK führt (Moriya, 2019). Auch wenn die Atherosklerose im mittleren und späten Erwachsenenalter klinisch in Erscheinung tritt, ist bekannt, dass sie bereits in der Kindheit beginnen kann und in der Regel eine lange asymptomatische Entwicklungsphase hat, bis sie sich schließlich klinisch manifestiert (Görich et al., 2021).

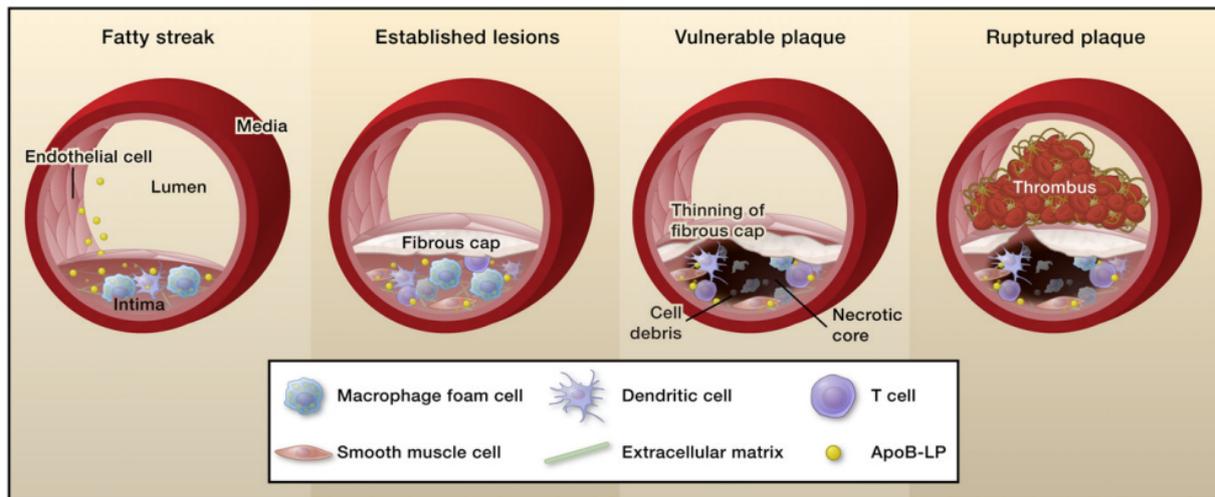
Als instabile Plaque wird eine Plaque mit einem weichen Kern und einer dünnen Außenschicht bezeichnet, welche rupturgefährdet ist und einen Risikofaktor für das Entstehen eines akuten Koronarsyndroms (instabile Angina pectoris, Non-ST-Hebungsinfarkt, ST-Strecken-Hebungsinfarkt) darstellt. Man weiß, dass Plaques umso rupturgefährdeter sind, je weniger verkalkt sie sind und je größer und instabiler der weiche Kern ist. CT-morphologisch wurden verschiedene Kriterien für die Instabilität einer Plaque definiert (siehe 1.4.3).

## 1.2.2 Pathophysiologie der Plaqueentstehung

Derzeit ist der komplexe pathophysiologische Mechanismus der Plaqueentstehung noch nicht vollständig verstanden. Viele Studien haben jedoch gezeigt, dass es eine Reihe von Zwischenschritten für die Entwicklung der Atherosklerose gibt. Es ist erwiesen, dass Entzündungen eine wichtige Rolle bei der Entstehung und dem Fortschreiten der atherosklerotischen Plaques spielen. Im Frühstadium der Atherosklerose sind die Ursachen der Atherosklerose eine Schädigung des

Endothels, ein pathologischer Lipidstoffwechsel und hämodynamische Schäden. Es wird davon ausgegangen, dass der atherogene Prozess von flussvermittelten entzündlichen Veränderungen in den Endothelzellen begleitet wird. Wenn Endothelzellen aktiviert werden, exprimieren sie Monozyten-Chemoattractant-Protein-1, Interleukin-8, interzelluläres Adhäsionsmolekül-1, vaskuläres Adhäsionsmolekül-1, E-Selektin, P-Selektin und andere Entzündungsfaktoren und ziehen Lymphozyten und Monozyten an, die an das Endothel binden und die Arterienwand infiltrieren. Dadurch kommt es zu einer Entzündung. An diesem Prozess sind viele Zellen und Zytokine beteiligt, wie Makrophagen, Lymphozyten (T- und B-Zellen), dendritische Zellen, Endothelzellen, vaskuläre glatte Muskelzellen, ILs, Adhäsionsmoleküle und Tumornekrosefaktor- $\alpha$ . Eine große Anzahl von Low-Density-Lipoprotein wird zu oxidiertem LDL (oxLDL) modifiziert und reichert sich in der Gefäßinnenwand an, was zur Entwicklung atherosklerotischer Plaques beiträgt. Die Monozyten differenzieren sich zu Makrophagen, die oxLDL-Ablagerungen verschlingen und sich in Schaumzellen verwandeln (Zhu et al., 2018). Das sogenannte "intimale Xanthom" oder "fatty streak" ist eine Läsion, die in erster Linie aus reichlich Makrophagenschaumzellen besteht, die in einer glatten Muskelzellen und einer proteoglykanreichen Intima verteilt sind (Sakakura et al., 2013). Im Spätstadium der Atherosklerose infiltrieren zahlreiche Makrophagen und andere entzündliche Zytokine die Gefäßwand, sezernieren Matrix-Metalloproteinasen und

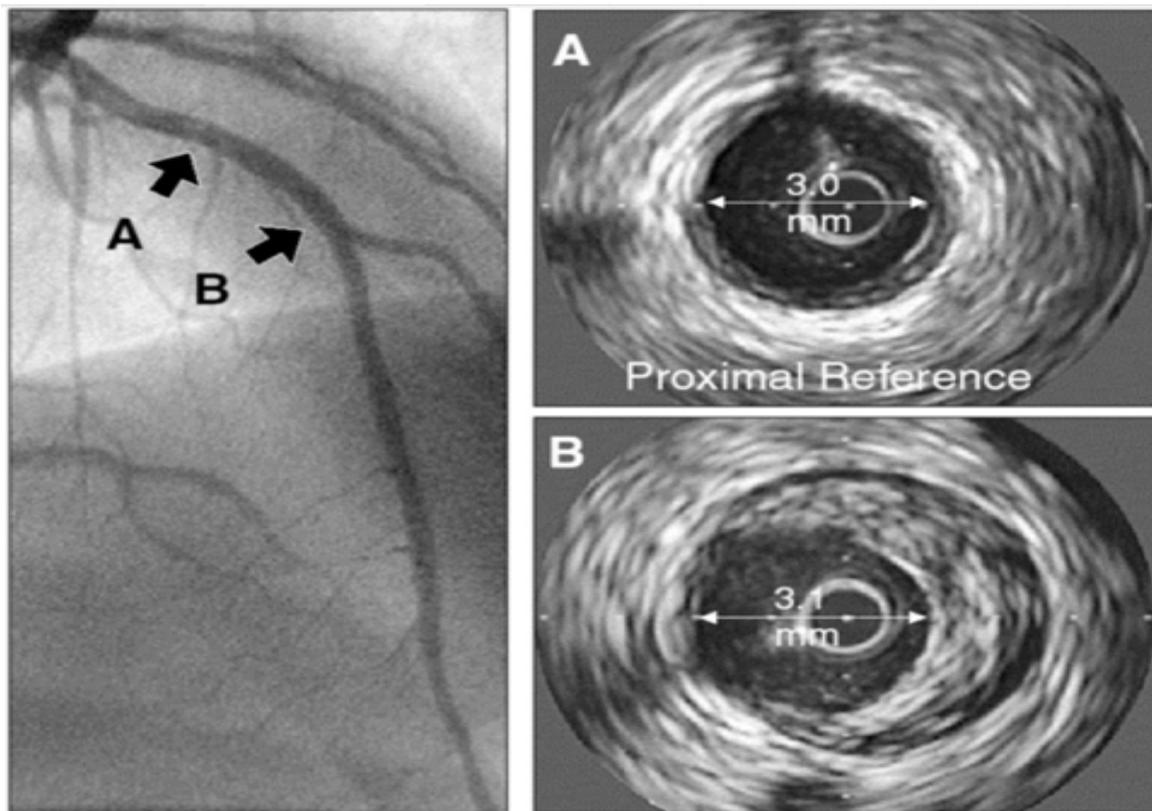
bauen Kollagenfasern in der extrazellulären Matrix der Plaque ab, was zu Plaqueruptur, Blutung und Thrombose führt. Infiltrierende Mastzellen tragen zu dem proinflammatorischen Milieu bei. Eine Vielzahl proinflammatorischer Botenstoffe wird von Immun- und vaskulären Endothelzellen freigesetzt und aktiviert Zytokine, Chemokine, bioaktive Lipidverbindungen und Adhäsionsmoleküle, die die lokale Entzündung und die Entwicklung atherosklerotischer Läsionen aufrechterhalten und fördern (Zhu et al., 2018). Mit dem Wachstum des Atheroms, das von einem chronischen zu einem akuten Atherom übergehen kann, sowie durch entzündliche Prozesse, die wiederum kleine Intimaläsionen verursachen und zur Auflagerung von Plättchenthromben bei freigelegtem thrombogenem Kollagen führen, kann es zur spontanen Plaqueruptur kommen und infolgedessen zur Thrombusbildung mit akutem Gefäßverschluss. Dieses klassische Szenario besagt, dass eine stabile atherosklerotische Plaque instabil und obstruktiv werden kann, was je nach Art des Thrombus zu klinischen Manifestationen wie instabiler Angina pectoris oder AMI führt (Libby et al., 1998). Abbildung 1 zeigt schematisch die Progression einer arteriosklerotischen Läsion beginnend mit einer "Fatty streak"-Läsion bis zur Bildung einer "vulnerablen" Plaque mit Ansammlung apoptotischer Zellen. Diese weisen einen mit Lipiden gefüllten nekrotischen Kern auf, der zu einer verminderten Stabilität und Ruptur der atherosklerotischen Plaques und zur Bildung eines Thrombus führt.



**Abbildung 1** Fortschreiten einer atherosklerotischen Läsion (Moore & Tabas, 2011).

Das Gefäßsystem passt sich der sich entwickelnden Blutflussbehinderung durch eine Vergrößerung des gesamten Gefäßdurchmessers an (Tardif et al., 2006). Dieses Anpassungsmechanismus ist auch als koronares Remodeling bekannt. Die bahnbrechende Arbeit von Glagov et al. in den späten 1980er Jahren zeigt auf elegante Weise, dass diese adaptive Gefäßerweiterung nur auftreten kann, solange die Plaquebelastung <40% beträgt (Glagov et al., 1987). Postmortale und intravaskuläre Ultraschalluntersuchungen haben gezeigt, dass ein positives Remodelling der Koronararterienwand mit einem zunehmenden Lipidgehalt und Makrophageninfiltration sowie instabilen Plaque-Merkmalen wie akuter Ruptur, Intraplaque-Blutungen und TCFA einhergeht (Sakakura et al., 2013). Aufgrund des Vorhandenseins des koronaren Remodelings ist die Diagnostik vulnerabler Plaques mittels Koronarangiographie erschwert. Die Abbildung 2 verdeutlicht dieses

Phänomen. Deutliche atherosklerotische Veränderungen, welche in der intravaskulären Ultraschalluntersuchung (IVUS) zu sehen sind, werden in der Koronarangiographie häufig übersehen (De Franco & Nissen, 2001).



**Abbildung 1** Beispiel eines koronaren Remodellings. Die Angiographie ist unauffällig. Allerdings zeigen 2 Stellen in der linken vorderen Arterie (Pfeile A und B, Bild links) im IVUS ein unterschiedliches Ausmaß an Atherosklerose. Die weiter distal gelegene Stelle (A) ist kaum betroffen, während die weiter proximal gelegene Stelle (B) große halbmondförmige Atherome aufweist. Die Lumengröße ist an beiden Stellen aufgrund des Remodellings ähnlich, was zu einem falsch negativen Angiogramm führt. (De Franco & Nissen, 2001)

### 1.2.3 Invasive und nichtinvasive Abklärung der KHK

Der Goldstandard in der KHK-Diagnostik ist die invasive Koronarangiographie (ICA), ein primär morphologisches Verfahren. Bei intermediären Stenosen im chronischen Koronarsyndrom wird häufig die Druckdrahtmessung (FFR/iFR) zur Bestimmung der hämodynamischen Relevanz eingesetzt. Nach der FAME-2-Studie führen Interventionen bei reduzierter FFR zu positiven Langzeitergebnissen und ökonomischen Vorteilen (Fearon et al., 2018).

Bevor jedoch Patienten mit V. a. KHK oder V. a. Progression einer bekannten KHK invasiv untersucht werden, sollte eine nicht-invasive Diagnostik vorgeschaltet werden, um die Anzahl falsch-negativer Koronarangiographien möglichst gering zu halten.

Es wurde gezeigt, dass nur in etwas mehr als einem Drittel aller diagnostischen ICA die Diagnose einer relevanten obstruktiven KHK gestellt wird (Patel et al., 2010). Die aktuelle ESC-Leitlinie gibt dem Belastungs-EKG nur dann den Vorzug, wenn keine nicht-invasive bildgebende Diagnostik zur Verfügung steht. Die CCTA hat eine hohe Aussagekraft bei negativem Befund, während Ischämietests bei positivem Befund überzeugen. Die Entscheidung zwischen Ischämiediagnostik (Stressechokardiographie, Stress-MRT, Myokardszintigraphie, PET) und CCTA berücksichtigt verschiedene Faktoren wie klinische KHK-Wahrscheinlichkeit, Revaskularisationswahrscheinlichkeit, lokale Expertise, Verfügbarkeit,

Vitalitätsdiagnostik, Atheroskleroseinformation, bekannte KHK und Wahrscheinlichkeit der Bildqualität (1.4.2).

Gemäß den Leitlinien zum chronischen Koronarsyndrom sollten bei Therapieentscheidungen zur Revaskularisation immer morphologische und funktionelle Verfahren kombiniert werden (Knuuti, 2020). Informationen zur Atherosklerose (stabile, instabile Plaque) sind für die Primär- oder Sekundärprävention und die personalisierte Therapie wichtig, werden aber aufgrund fehlender prognostischer Daten in der ESC-Präventionsleitlinie noch nicht eindeutig empfohlen (Visseren et al., 2021).

## 1.3 Grundlagen der Computertomographie (CT)

### 1.3.1 Physikalische Grundprinzipien der Computertomographie

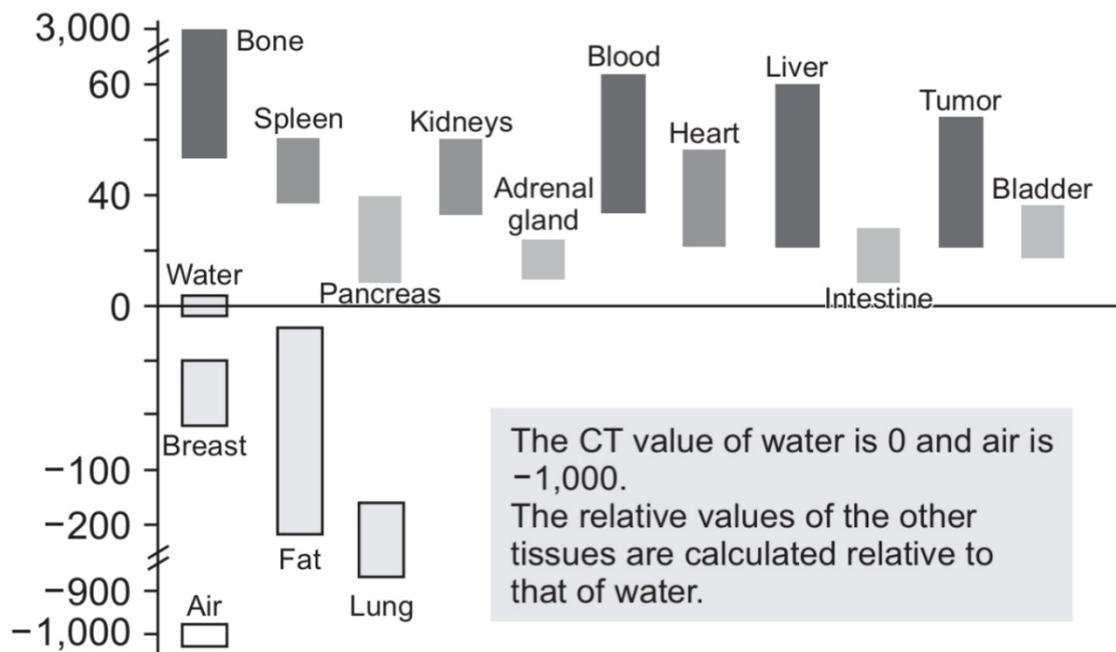
Im Gegensatz zur konventionellen Röntgenbildgebung werden bei der CT anatomische Querschnittbilder auf der Basis von Röntgenschwächungskoeffizienten (näherungsweise Gewebedichte) erstellt, wobei typischerweise Energien von 70-140 kV verwendet werden. Digitale CT-Bilder bestehen aus einer Pixelmatrix, wobei jedes Pixel ein Voxel (Volumenelement) darstellt. Die Voxelgröße hängt von der Matrixgröße, dem Sichtfeld (FOV) und der Schichtdicke ab. Pixelwerte entsprechen durchschnittlichen linearen

Schwächungskoeffizienten, die räumlichen Positionen zugeordnet sind. Die numerische Pixelmatrix wird in ein Graustufenbild umgewandelt. Typische CT-Bilder verwenden eine 512×512-Matrix mit einer Tiefe von 12 Bit, obwohl neuere Ansätze höhere Auflösungen bieten. CT-Zahlen (Hounsfield-Einheiten [HU]) sind auf Wasser normierte Schwächungswerte des abgebildeten Gewebes (Jung, 2021).

$$\text{CT number (HU)} = 1,000 \times \frac{\mu_{\text{pixel}} - \mu_{\text{water}}}{\mu_{\text{water}}},$$

wobei  $\mu_{\text{water}}$  der lineare Abschwächungskoeffizient von Wasser und  $\mu_{\text{pixel}}$  der lineare Abschwächungskoeffizient eines bestimmten Pixels ist.

Nach der Definition der CT-Zahl (HU) liegen die CT-Zahlen von Luft und Wasser im Bereich von -1.000 bzw. 0. Die CT-Zahlen für verschiedene Organe des Menschen sind in Abb. 3 dargestellt.



**Abbildung 3** Hounsfield-Skala der Computertomographie, Zahlen für verschiedene Gewebe (Jung, 2021).

Der CT-Scanner wird nach der Methode der Datenerfassung in traditionelle (axiale) und spiralförmige (helikale) CT unterteilt (Jung, 2021). Moderne CT-Scanner bestehen im Wesentlichen aus einer Gantry, die mit einem Röntgenbildaufnahmesystem mit Röntgenröhre, Hochspannungsgenerator, Filtern, Kollimatoren, Detektorarrays, DAS, Patiententisch, Bedienungskonsole und Bildrekonstruktionscomputer ausgestattet ist. Die moderne CT-Röntgenröhre muss 60-80 Kilowatt (kW) für bis zu 20 Sekunden auf einen Brennfleck von nur  $1,3 \times 10$  mm aufbringen. Ein hochstabiler Drehstromgenerator erzeugt hohe Spannungen (in der Regel zwischen 120 und 140 kV) und speist sie in die Röntgenröhre ein. Die in kW angegebene Leistung des Generators bestimmt die Belichtungsparameter, wie z. B.

die Röntgenkennwerte von kV und mA. Der Filter zwischen der Röntgenröhre und dem Patienten hat die Aufgabe, Röntgenstrahlen niedriger Energie zu entfernen, die nicht zur Bilderzeugung beitragen, aber die Patientendosis erhöhen. Der Kollimator befindet sich zwischen dem Filter und dem Patienten. Seine Aufgabe ist es, die Strahlendosis zu verringern und die gestreuten Röntgenstrahlen von den äußeren Teilen der entsprechenden Schicht fernzuhalten (Jung, 2021).

Es wurden verschiedene Arten von CT-Detektoren entwickelt, darunter gasgefüllte Detektoren, Szintillationsdetektoren (Festkörperdetektoren) und andere. Ein gasgefüllter Detektor enthält ein einzelnes Gefäß, das mit Hochdruckgasen (ca. 25 atm) von Elementen mit hoher Ordnungszahl (Krypton, Xenon oder Krypton und Xenon) gefüllt und in separate Unterdetektoren unterteilt ist. Die am häufigsten verwendeten Festkörperdetektoren wandeln die Röntgenstrahlen in Photonen des sichtbaren Lichts um, die durch Photodioden in elektrische Signale umgewandelt werden. Festkörperdetektoren werden auch als Szintillationsdetektoren bezeichnet, da sie Kristalle verwenden, die fluoreszieren, wenn Röntgenphotonen mit ihnen wechselwirken. Eine Fotodiode wandelt die Szintillationslichter in elektrische Signale um (Jung, 2021).

Die Patientenliege besteht aus Kohlenstofffasern, welche aufgrund ihrer geringen Photonenabsorption die Röntgenstrahlen nicht stören. Die Patienten liegen auf der Liege und werden durch die Gantry-Öffnung bewegt, um die Scanposition zu

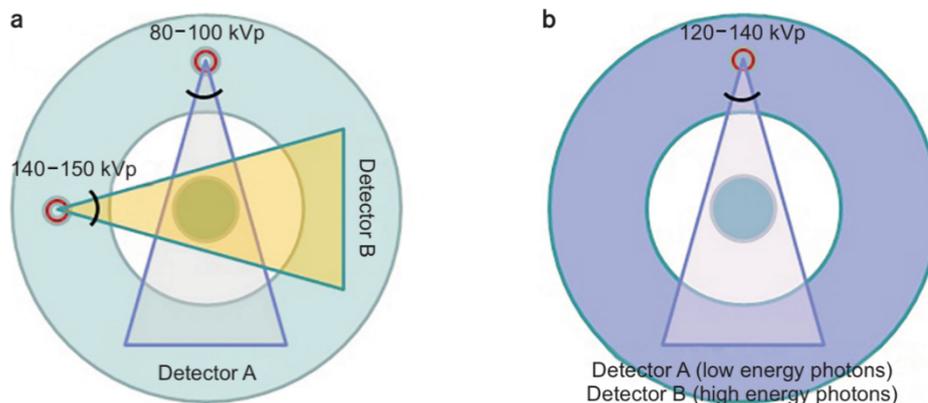
bestimmen und die Bewegungen der Patienten nach dem Positionsausgleich während der Untersuchung zu kontrollieren. Eine CT-Liege sollte stabil und steif sein, um Gewichte bis zu 204 kg zu tragen (Jung, 2021).

### 1.3.2 Spiral-CT und MDCT

Die sechste Generation der CT, die helikale (Spiral-)CT, wurde 1989 von Willi A. Kalender (Deutscher Medizinphysiker) entwickelt. Die Spiral-CT kombinierte das Prinzip der dritten und vierten CT-Generation mit der Schleifringtechnik. Der Patient wurde durch ein sich ständig drehendes Röntgenstrahl- und Detektorsystem in der Gantry entlang der Gantryrichtung bewegt. Die Spiral-CT ist wesentlich effizienter in der Verkürzung der Scanzeit. Die Kombination aus kontinuierlicher Datenerfassung mit schleifringbasierter volumetrischer Datenübertragung und kontinuierlicher Tischverschiebung führte zu einer erheblichen Verkürzung der Scanzeit. Die derzeitige Schleifringtechnologie des in der Gantry installierten Röntgenröhren- und Detektorarraysystems kann sich mit Raten zwischen 0,25 und 3 Sekunden pro Umdrehung drehen. Die siebte Generation von CT-Scannern, MDCT, wurde in den späten 1990er und frühen 2000er Jahren mit einem 2D-Multi-Detektor-Array eingeführt, das gleichzeitig mehrere Schichten in einer einzigen Rotation abtastet. Der Vorteil der MDCT ist das schnellere Scannen, da mehr Körperteile in jeder Umdrehung der Gantry enthalten sind (Jung, 2021).

### 1.3.3 Dual-Source-CT und Spektral-CT

Heutzutage haben neue, fortschrittliche CT-Technologien die Dual-Energy-CT (DECT) und die detektorbasierte Spektral-CT eingeführt, wie in Abb. 4 dargestellt.



**Abbildung 2** Aufbau und Funktionsweise von (a) Dual-Energy-Computertomographen (CT) (zwei Röntgenröhren und entsprechende Detektoranordnungen) und (b) detektorbasierten Spektral-CT-Systemen (eine Röntgenröhre und zwei Schichten innerhalb der Detektoranordnungen) (Jung, 2021).

Bei der DECT, ebenso auch als Spektral-CT bezeichnet, werden im Gegensatz zur allgemeinen Helical-CT mit nur einer Energie zwei verschiedene Röntgenröhren mit unterschiedlichen Energien (meist 80 kVp und 140 kVp) verwendet, so dass eine Bildverbesserung von Substanzen, die bei unterschiedlichen Energien ein unterschiedliches Schwächungsverhalten aufweisen, durch Subtraktionsverfahren möglich ist. Eine Änderung der Nennspannung der Röhre führt zu materialspezifischen Schwächungsänderungen. DECT macht sich folgende Effekte zunutze: Zwei Röntgenquellen, die gleichzeitig mit unterschiedlichen Energien

betrieben werden, nehmen zwei Datensätze mit unterschiedlichen Schwächungsgraden auf. In den resultierenden Bildern ermöglicht der materialspezifische Schwächungsunterschied eine einfache Klassifizierung der elementaren chemischen Zusammensetzung des gescannten Gewebes (Jung, 2021).

## 1.4 Koronare CT-Angiographie (CCTA)

### 1.4.1 Grundlagen der CCTA

Die Computertomographie hat sich seit ihrer Erfindung in den 1970er Jahren in der klinischen Praxis durchgesetzt. Die kardiale Bildgebung mit der konventionellen CT wurde jedoch dadurch eingeschränkt, dass die Herzbewegung die konventionellen CT-Rekonstruktionsalgorithmen stört und zum Verlust morphologischer Details führt. Obwohl in den späten 1970er oder frühen 1980er Jahren Techniken entwickelt wurden, um die durch die Herzbewegung verursachte Bildverschlechterung zu verringern, wurde die kardiale Bildgebung bisher von der invasiven Koronarangiographie dominiert. Dies änderte sich jedoch mit der Entwicklung von Mehrschicht-CT-Scannern. Die wichtigsten Anwendungen der Mehrschicht-CT in der kardialen Bildgebung liegen im Nachweis von Koronarkalkablagerungen, in der Beurteilung von Lumenstenosen oder -verschlüssen und in der Vorhersage von Krankheitsverläufen. Kalziumablagerungen

können mit der Elektronenstrahl-CT (EBCT) unter Verwendung der Agatston-Methode in einem sehr frühen Stadium nicht invasiv quantifiziert werden. Die EBCT hat die kardiale Bildgebung revolutioniert, da sie eine hohe zeitliche Auflösung (50-100 ms) mit einer prospektiven elektrokardiographischen Triggerung kombiniert, so dass mit dieser Technik artefaktfreie Bilder gewonnen werden können. Die wichtigste klinische Anwendung der EBCT ist die Erkennung und Bewertung von Verkalkungen in den Herzkranzgefäßen (Calcium Scoring), die als Indikator für eine koronare Herzkrankheit (KHK) gelten. Die EBCT hat einen bedeutenden Wert bei der Bestimmung von Kalzium-Scores, die mit dem Grad und der Schwere der KHK in Verbindung gebracht werden. Sie hilft somit bei der Vorhersage der Wahrscheinlichkeit zukünftiger kardialer Ereignisse. Die größte Einschränkung der EBCT ist ihre geringe räumliche Auflösung (z-Achsen-Auflösung), die zwischen 1,5 und 3,0 mm liegt. Dies schränkt ihren diagnostischen Wert bei der genauen Beurteilung des Schweregrads der KHK ein. Nach der Einführung von Mehrschicht-CT-Scannern in den späten 1990er Jahren wurde die EBCT nur noch selten eingesetzt. Sie wurde schließlich ab 2003 durch die Multislice-CT ersetzt (Sun et al., 2012).

Als Alternative zur invasiven Koronarangiographie wird die koronare CT-Angiographie (CCTA) zunehmend zur Untersuchung von KHK-Verdachtsfällen eingesetzt und die rasante technische Entwicklung hat zu einer verbesserten

räumlichen und zeitlichen Auflösung geführt. Die frühen Generationen von 4- und 16-Schicht-CT-Scannern stellten eine technologische Weiterentwicklung in der kardialen Bildgebung dar, obwohl die diagnostische Genauigkeit in Bezug auf die Sensitivität für die Einstufung der nativen Koronarerkrankung noch gering war. Die Spezifität für den Ausschluss einer KHK (negativer prädiktiver Wert) war gut. Diese Technologiegeneration erwies sich als nützlich für die Beurteilung von Koronaranomalien und der Durchgängigkeit von Bypass-Transplantaten. Die verbesserte räumliche Auflösung der 16-Schicht-CT spielt eine wichtige Rolle bei der zuverlässigen Erkennung und Charakterisierung von Koronarplaques und Herzwandveränderungen (z. B. Remodelling der Koronarwand durch atherosklerotische Plaques). Allerdings ist die Bildqualität bei Patienten mit einer hohen Herzfrequenz, Stents oder stark verkalkten Arterien beeinträchtigt. Im Jahr 2004 führten alle großen CT-Hersteller die nächste Generation von CT-Scannern mit 32, 40 und 64 gleichzeitig erfassten Schichten ein, was einen weiteren Sprung in der Geschwindigkeit der Volumenerfassung bedeutete. Mit Gantry-Rotationszeiten von bis zu 330 ms für die 64-Schicht-CT wurde die zeitliche Auflösung für die kardiale EKG-gesteuerte Bildgebung nochmals deutlich verbessert (Sun et al., 2012). Eine Verbesserung der Bildqualität wurde auch bei der Visualisierung aller Koronararterienäste dokumentiert, wobei eine hohe Sensitivität und Spezifitäten erreicht wurden. Bei Patienten mit hohen Herzfrequenzen liefern Multisegment-

Rekonstruktionsalgorithmen diagnostische Bilder, da sie eine optimale zeitliche Auflösung bieten und somit Bewegungsartefakte abmildern. Die Dual-Source-CT wurde entwickelt, um die zeitliche Auflösung weiter zu verbessern und so die Bildqualität durch die Reduzierung von Bewegungsartefakten weiter zu erhöhen (Sun et al., 2012). Studien haben eine signifikante Verbesserung bei der Verwendung von CCTA bei der Beurteilung von Patienten mit hoher Herzfrequenz gezeigt, wenn Dual-Source-CT (DSCT) verwendet wird (Sun et al., 2012).

Mit dem Aufkommen der Mehrschicht-CT und den nachfolgenden technologischen Verbesserungen, die die räumliche und zeitliche Auflösung der resultierenden Bildgebung erhöht haben, wurde der Einsatz der invasiven Koronarangiographie zur weiteren Abklärung einer KHK in Frage gestellt. Dies spiegelt sich in dem verbesserten diagnostischen Wert wider, der mit verschiedenen Generationen von Mehrschicht-CT-Scannern verbunden ist. Aufgrund der begrenzten räumlichen und zeitlichen Auflösung wurde mit 4- und 16-Slice-CT eine mäßige diagnostische Genauigkeit bei der Diagnose von KHK erreicht, wobei die mittlere Sensitivität und Spezifität 76 % bzw. 93 % für 4-Slice-CT und 82 % bzw. 95 % für 16-Slice-CT betrug. Mit der 64-Schicht-CT wurde eine mittlere bis hohe diagnostische Genauigkeit erreicht, was auf weitere technische Verbesserungen der Scan-Techniken zurückzuführen ist, die insbesondere zu einer verbesserten zeitlichen Auflösung führten. Mehrere Meta-Analysen von Studien zum Einsatz der 64-Schicht-CT

ergaben mittlere Sensitivitäten zwischen 85 und 99 % und Spezifitäten zwischen 86 und 96 %. Der Einsatz von Betablockern zur Senkung der Herzfrequenz auf weniger als 65 Schläge pro Minute (bpm) ist jedoch bei der 64-Schicht-CT-Bildgebung von Patienten mit Verdacht auf KHK üblich. Weitere technische Entwicklungen von Mehrschicht-CT-Scannern, wie das Aufkommen der Wide-Area-Detektor-CT, ermöglichten eine größere Abdeckung pro Gantry-Rotation (Sun et al., 2012). Die Erweiterung der Mehrschicht-CT-Systeme von 64- auf 128-, 256- und 320-Slice-Systeme hat eine genaue Beurteilung des Stenosegrads und der Zusammensetzung der atherosklerotischen Plaques oder sogar die Erfassung des gesamten Herzens in einer Gantry-Rotation ermöglicht. Studien, die mit 128- und 256-Scheiben-CT durchgeführt wurden, haben die Fähigkeit der CCTA zur Quantifizierung der Koronarlumenstenose und zur Beurteilung der Plaquemorphologie und -verteilung in den Koronararterien gezeigt (Sun et al., 2012). Mit der 320-Slice-CT kann in einem einzigen Herzschlag eine kraniokaudale Abdeckung von 16 cm mit hervorragender Bildqualität und Darstellung der gesamten Koronararterien erreicht werden (mit der 64-Slice-CT können je nach Breite des Detektor-Arrays nur bis zu 4 cm z-Achsen-Abdeckung erreicht werden). In einer aktuellen Studie wurde berichtet, dass mit der 320-Slice-CT-Angiographie ein hoher diagnostischer Wert, insbesondere ein negativer Vorhersagewert von 100 % (einschließlich der nicht diagnostischen Bilder) und eine diagnostische Genauigkeit von 95 % für den Nachweis von

Koronarstenosen von 50 % in einer patientenbasierten Analyse erreicht wurden. Bei Patienten mit Vorhofflimmern wurden mit der 320-Schicht-CT 96 % aller Koronarsegmente mit ausreichender Bildqualität dargestellt, um eine Diagnose zu stellen. Ein weiterer potenzieller Vorteil des Scannens mit Wide-Array-Detektoren ist die Erfassung von Bildern mit gleichmäßiger CT-Dämpfung entlang der verschiedenen Koronararterien, was die Bildqualität für die CCTA maximiert (Sun et al., 2012).

#### 1.4.2 Grundlegende Aspekte der koronaren CT-Angiografie

Die koronare CT-Angiografie umfasst standardmäßig einen nativen Low-Dose-Scan zur Bestimmung des Kalziumscores und einen kontrastmittelverstärkten Scan der Koronargefäße zur Beurteilung von Plaques und Stenosen. Dafür sind ein CT-Scanner mit mindestens 64 Detektorzeilen und eine Rotationszeit von weniger als 0,35 Sekunden erforderlich (Langenbach, 2022). Die Koronar-CT-Angiographie muss aufgrund der Bewegung des schlagenden Herzens große technische Herausforderungen bewältigen, um aussagekräftige Bilder von kleinen anatomischen Strukturen wie den Koronargefäßen zu erhalten und Bewegungsartefakte zu vermeiden. Dank der Entwicklung von Dual-Source-Geräten wurde es möglich, die zeitliche Auflösung auf 75 ms zu verkürzen, wodurch die bildliche Darstellung des Herzens in einem einzigen Herzzyklus, der den Zeitraum

von der Systole bis zur Diastole abdeckt, möglich wurde. In der Regel werden die Koronararterien zu zwei Zeitpunkten des Herzzyklus mit geringer Bewegung gescannt, nämlich am Ende der Diastole und am Ende der Systole. Im Hinblick auf eine bestmögliche Beurteilung ist in der Regel die diastolische Ruhephase (Füllungsphase) von Vorteil (Flohr, 2011). Um die Darstellung des Herzens in verschiedenen Phasen des Herzzyklus sicherzustellen, werden die Schichtaufnahmen an das EKG angepasst.

Dafür gibt es drei Möglichkeiten:

Es sind diese folgenden drei Techniken, welche als grundlegende Methoden für die Durchführung einer koronaren CT-Angiografie des Herzens dienen.

- die retrospective EKG-gegate Spiraluntersuchung,
- die prospektive EKG-getriggerte Sequenzuntersuchung und
- die prospektive EKG-getriggerte High-Pitch-Spiraluntersuchung.

Im Vergleich zur retrospektiven EKG-gegate Spiraluntersuchung haben die prospektive EKG-getriggerte Sequenz- und Spiraluntersuchung den Vorteil, dass sie eine geringere Strahlendosis verursachen (Halliburton et al., 2011).

#### *1.4.2.1 Retrospektiv EKG-synchronisierte Spiraluntersuchung*

Die retrospektive EKG-gegatete Spiraluntersuchung erfasst das Herzvolumen durch eine Spiralabtastung während des gesamten Herzzyklus und ordnet es dem EKG nach dem CT-Scan retrospektiv zu. Diese Methode ist robuster, da der gesamte Herzzyklus zur Beurteilung der Koronararterien genutzt werden kann. Zusätzlich lassen sich Herzvolumina, die Wandbewegung des Myokards sowie die funktionelle Darstellung der Herzklappen auswerten. Der Nachteil dieser Technik ist die höhere Strahlendosis im Vergleich zur prospektiven Aufnahmetechnik. Durch die Verwendung von neuen Detektorgenerationen und die Möglichkeit, Untersuchungen bei niedrigeren kV-Werten durchzuführen, konnten in den letzten Jahren Rekonstruktionsalgorithmen (iterative Rekonstruktion) und die Modulation des Röhrenstroms während der Herzzyklusphasen eingeführt werden, um die Strahlenexposition bei der retrospektiven EKG-gegateten Spiraluntersuchung zu verringern. Durch die Absenkung des Röhrenstroms in Bereichen des Herzzyklus ohne erhöhte diagnostische Wertigkeit konnte die Strahlenexposition signifikant reduziert werden (Baumann et al., 2022).

#### *1.4.2.2 Prospektiv EKG-getriggerte Sequenzuntersuchung*

Bei der prospektiven EKG-getriggerten Sequenzuntersuchung wird ein an das EKG angepasster Röhrenstrom verwendet. Ein axialer Scan wird zu definierten Zeitpunkten nach einer R-Zacke ohne Tischbewegung in der Ausgangsposition (z-Position) entsprechend der aktiven Zeilenzahl und der Detektorbreite aufgenommen, die sogenannte „Step and Shot“-Methode (siehe Abbildung 6A).

Mit dieser Methode kann die Strahlendosis auf 5-10 mSv reduziert werden (Budoff et al., 2017; Hausleiter et al., 2006).

In der Regel wird der CT-Datensatz während der prospektiven EKG-Triggerung in der Enddiastole aufgenommen. Eine Darstellung der Koronararterien in der isovolumetrischen Relaxationsphase der Systole ist jedoch nur in Sonderfällen wie Vorhofflimmern, erhöhten Herzfrequenzen und zur Planung einer TAVI (“transcatheter aortic valve implantation”) möglich (Baumann et al., 2022).

#### *1.4.2.3 Die Computertomographie in High-pitch Technik*

Die High-Pitch-Spiraluntersuchung ermöglicht die Darstellung des Herzvolumens während eines einzelnen Herzzyklus durch den schnellen Vorschub des Untersuchungstisches unter Berücksichtigung des EKGs.

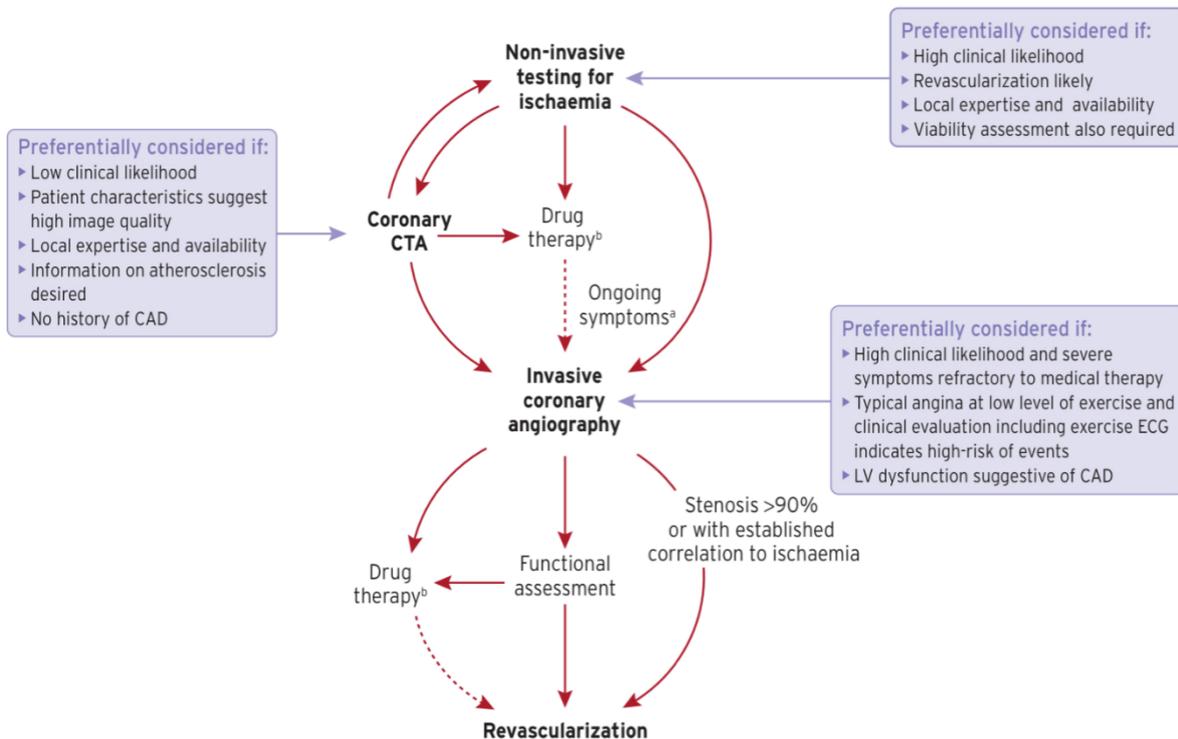
Die Überlappungsbereiche des Strahlenfeldes werden durch den schnellen Tischvorschub minimiert und die Untersuchungs-dosis kann auf weniger als 1 mSv reduziert werden (Achenbach et al., 2009). Diese Technik wird hauptsächlich mit Dual-Source-Geräten durchgeführt, die durch versetzte Röntgenstrahler und Detektoren einen bis zu 3,5-fachen Tischvorschub ermöglichen. Der Flash-Modus kann jedoch auch bei Single-Source-Geräten eingesetzt werden, wobei der Pitch nicht höher als 1,5 sein sollte, um eine lückenlose Darstellung zu gewährleisten (Achenbach et al., 2011). Allerdings ist diese Untersuchungstechnik aufgrund der notwendigen apparativen Voraussetzungen und ihrer geringeren Robustheit nur für Patienten mit einer niedrigen Herzfrequenz geeignet (Baumann et al., 2022).

#### 1.4.3 Stellenwert der CCTA im klinischen Alltag

Die CCTA hat sich als nicht-invasive Methode zur Beurteilung des Schweregrads der Koronararterienstenose herauskristallisiert und ihre Anwendung wird in den Leitlinien der Fachgesellschaften und in den Kriterien für eine angemessene Anwendung empfohlen (Knuuti, 2019). Zudem ermöglicht die CCTA die Früherkennung von Atherosklerose und Risikoplaque-Merkmalen sowie die nicht-invasive Indikationsstellung präventiver Therapien in einer Weise, die die Patientenprognose verbessert (Abdelrahman et al., 2020; Choi, Marques, et al., 2021; Serruys et al., 2021). Die Untersuchung von Patienten mit Verdacht auf eine

koronare Herzkrankheit konzentrierte sich bisher auf funktionelle Untersuchungen (Stressecho, Myokardszinigramm, Stress-Cardio-MR, PET) mit denen versucht wurde, das Vorhandensein einer Myokardischämie als nachgeschalteten Surrogatmarker für proximale Koronararterienstenosen zu identifizieren. Im Gegensatz dazu kann die nicht-invasive Bildgebung mittels CCTA genaue strukturelle Informationen über die Koronararterienwand liefern und das Vorhandensein und die Zusammensetzung von atherosklerotischen Plaques beurteilen, selbst in Abwesenheit einer hämodynamisch signifikanten Stenose (Williams et al., 2019). Die CCTA hat in den letzten zwei Jahrzehnten bedeutende technische Fortschritte erzielt,, die es uns ermöglichen, die Atherosklerose und die Auswirkungen von Interventionen auf ihr Fortschreiten besser zu verstehen (Abdelrahman et al., 2020; Conte et al., 2021). Neben der Beurteilung der Plaquebelastung und -morphologie wurden kürzlich auch die Scherbelastung der Gefäßwand und die perivaskuläre Entzündung eingeführt. Was wiederum beweist, dass die CCTA nicht nur ein vielversprechendes Instrument für die nicht-invasive Beurteilung koronarer atherosklerotischer Erkrankungen ist, sondern über die Quantifizierung von Lumenstenosen hinausgeht (Conte et al., 2021). Diese Bewertungen (erweiterte Analyse und Phänotypisierung durch CCTA könnten das Risikomanagement sowohl in der primären als auch in der sekundären kardiovaskulären Prävention unterstützen und eines Tages zu einem Eckpfeiler bei

der Personalisierung der Behandlung werden (Abdelrahman et al., 2020; Kolossváry et al., 2022; Serruys et al., 2021). Insgesamt bietet die CCTA eine hervorragende Anlaufstelle für Diagnose, Risikomanagement und Behandlungsentscheidungen (Serruys et al., 2021). Prospektive multizentrische Studien haben die diagnostische Genauigkeit der CCTA mit einer Sensitivität zwischen 85 % und 99 % und einer Spezifität zwischen 64 % und 92 % bei Patienten mit vermuteter, aber unbestätigter KHK nachgewiesen (Kolossváry et al., 2022; Serruys et al., 2021). Die CCTA hat eine hervorragende Sensitivität (>95%) und einen hohen negativen Vorhersagewert (>95%) mit einer ausgezeichneten Spezifität für die Erkennung von KHK und ermöglicht eine schnelle Diagnose im Vergleich zu herkömmlichen Funktionstests (Kumar et al., 2021). Dieser klinische Nutzen ergibt sich aus der starken Fähigkeit der CCTA, eine KHK aufgrund ihres hohen negativen Vorhersagewerts (z. B. >95 %) effektiv auszuschließen, was die Modalität besonders bei Patienten mit niedrigem bis mittlerem KHK-Risiko nützlich macht (Abdelrahman et al., 2020; Kumar et al., 2021). In den neuen ESC-Leitlinien 2019 wurde der Einsatz der CCTA bei Patienten mit Brustschmerzen und einer geringen bis mittleren Vortestwahrscheinlichkeit für eine KHK sowie einem normalen EKG und negativen Troponinwerten auf eine Empfehlung der Klasse I mit dem Evidenzgrad A angehoben (Kumar et al., 2021). Der in den neuen ESC-Leitlinien 2019 empfohlene diagnostische Algorithmus bei Verdacht auf KHK ist in Abb. 5 dargestellt (Knuuti, 2019).



**Abbildung 3** Hauptdiagnosepfade bei symptomatischen Patienten mit Verdacht auf obstruktive koronare Herzkrankheit (Jung, 2021).

In der ISCHEMIA-Studie (International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches) zeigte die CCTA eine hohe Übereinstimmung mit der anschließenden ICA bei der Identifizierung von Patienten mit angiografisch signifikanter Erkrankung ohne Erkrankung der linken Hauptstammes. Bei 92,2 % der Patienten (1.593 von 1.728) wurde der Befund einer zumindest koronaren Eingefäßerkrankung ohne Hauptstammstenose auf der CCTA durch die ICA bestätigt (Maron et al., 2018). Durch technologische Fortschritte

konnte die diagnostische Genauigkeit beim Nachweis einer signifikanten Koronarstenose (50%ige Lumeneinengung) auch bei Patienten mit Vorhofflimmern und/oder hoher Herzfrequenz verbessert werden. Knuuti et al. haben in einer Meta-Analyse die Leistungsfähigkeit nichtinvasiver Tests zum Ein- und Ausschluss signifikanter Koronarstenosen bei Patienten mit stabiler Angina pectoris untersucht. Die CCTA hatte eine Sensitivität von 97 % und eine Spezifität von 78 % (Knuuti, 2019).

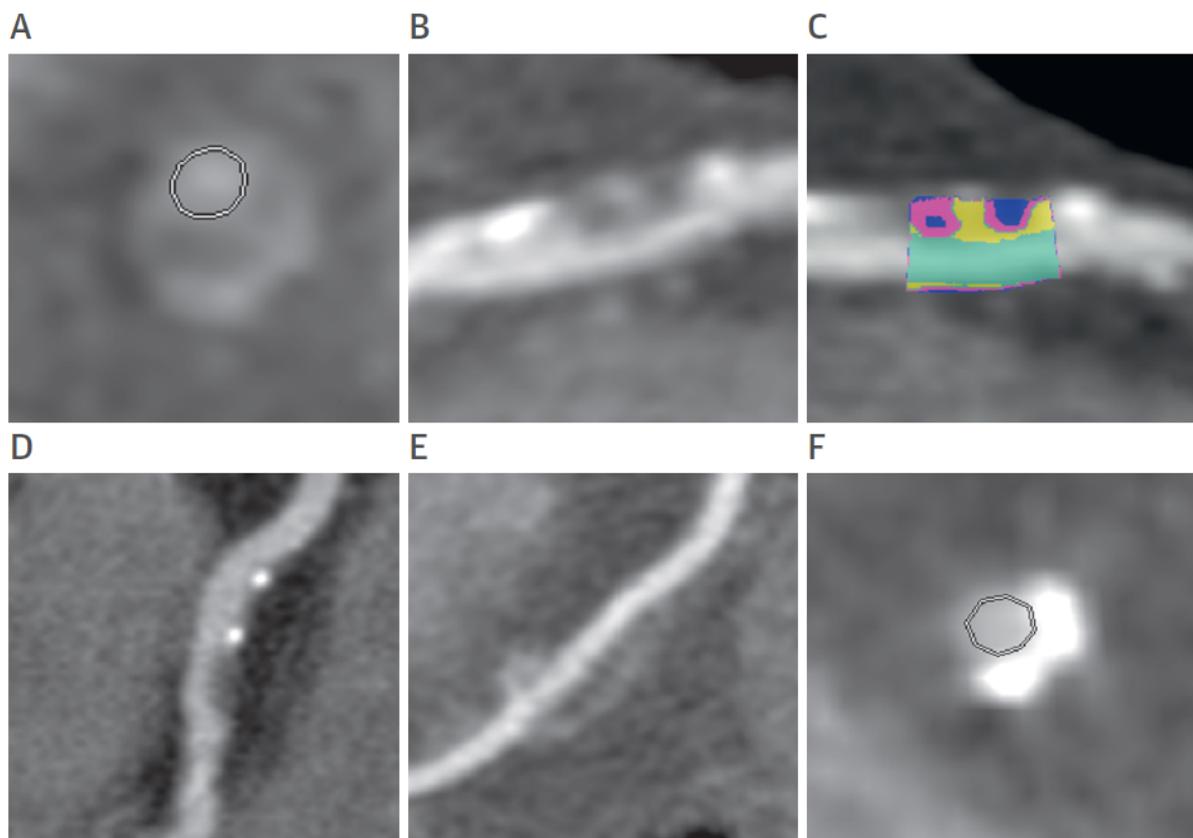
Als Beleg für die hohe Genauigkeit der CCTA wurde in randomisierten Studien nachgewiesen, dass die Raten schwerer kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit Verdacht auf eine obstruktive KHK zwischen der CCTA, gefolgt von einer ICA bei positivem Befund, und der direkten ICA ähnlich waren. Das CONFIRM-Register (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Register) bestätigte die Vorhersagekraft der CCTA für die mittelfristige Gesamtmortalität bei mehr als 23 000 Patienten. Sowohl eine nicht-obstruktive als auch eine obstruktive KHK, die mittels CCTA diagnostiziert wurde, war mit einer höheren Sterblichkeitsrate verbunden als eine nicht vorhandene KHK (J. M. Lee et al., 2019; Serruys et al., 2021). Die Identifizierung nicht-obstruktiver Plaque ist ein wichtiger Vorteil der CCTA, der bei ischämischen Bildgebungsuntersuchungen übersehen wird, und sollte Anlass sein, präventive medizinische Therapien in Betracht zu ziehen (Serruys et al., 2021). Kwan und Kollegen verglichen die

Genauigkeit von Dual-Source-Scannern (Siemens Flash- und Force-Scanner, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) bei Patienten mit hohem CAC-Score (>1000 Agatston-Einheiten) im Vergleich zur quantitativen ICA. Während das Eingangskriterium für diese Studie ein CAC-Score von >1000 Agatston-Einheiten war, lag der mediane CAC-Score bei >1600 Agatston-Einheiten. Diese Studie zeigt, dass die CCTA mit Dual-Source-Scannern selbst bei einem sehr hohen CAC-Score (>1000 Agatston-Einheiten) einen negativen Vorhersagewert von >90 % für die Erkennung einer fehlenden signifikanten Stenose hat. Allerdings überschätzte die CCTA die Stenose häufig (Kolossváry et al., 2022). Die Verkalkung bei KHK kann durch native Computertomographie in Form eines Kalzium-Scorings sichtbar gemacht werden. Der Verlauf dieser Kalziummorphologien kann zwischen Histologie und CCTA abgeglichen werden und kann somit eine wichtige Rolle bei der Prognose und Risikostratifizierung von rupturgefährdeter Plaque spielen. So weisen z. B. „spotty“ Kalzifikationen in der CCTA, die den fleckigen und fragmentierten Kalzifikationen in der Histopathologie entsprechen, im Vergleich zu dichten Kalzifikationen, wie z.B. diffusem Kalzium oder Kalziumplatten, auf ein höheres Risiko für eine Plaqueruptur hin (Abdelrahman et al., 2020). In der PROMISE-Studie lieferte die CCTA tatsächlich eine bessere prognostische Unterscheidung als der Koronararterien-Kalk-Score. Interessanterweise wurde beobachtet, dass eine ungünstige Plaquebildung bei Patienten mit niedrigem

Kalzium-Score besonders diskriminierend war, was das Konzept bestätigt, dass Kalzifizierung eine heilende oder schützende Reaktion auf koronare Atherosklerose ist und dass große Bereiche von Kalzifizierung mit Plaquestabilisierung assoziiert sind (Williams et al., 2019). Tatsächlich kann ein besseres Verständnis der frühen Merkmale der Atherosklerose aus der CCTA dazu beitragen, das Fortschreiten der Krankheit und die Entwicklung von Hochrisikomerkmale zu verlangsamen. Dies könnte helfen, in der Ära der Statintherapie empfindlichere Ergebnisse zu bewerten und die Anstrengungen in der Sekundärprävention zu maximieren (Abdelrahman et al., 2020).

#### 1.4.4 Rolle der Quantifizierung von Atherosklerose-Plaques durch die CCTA

Über die Quantifizierung der Stenose hinaus hat sich ein fortgeschrittenes Verständnis der Atherosklerose von der Vorhersage von Myokardinfarkten über einzelne Hochrisikoplaques zu einem modernen Verständnis der Bedeutung der quantitativen Plaquebelastung und des Plaquetyps entwickelt.



**Abbildung 4** Charakteristik koronarer Plaques in der CCTA. (A) Napkin ring sign = Serviettenringzeichen; (B) Niedrig-Abschwächungs-Anteil einer gemischten Plaque, der (C) in der semiautomatischen Software korrekt klassifiziert und quantifiziert wurde zur Bestimmung des totalen Plaquevolumens, Plaquevolumen  $< 30\text{HU}$  (blau) und Plaquevolumen  $> 30\text{HU}$  (violett); (D) kleine, gesprenkelte Verkalkungen; (E) nicht-obstruktiver Plaque mit positivem Remodeling-Index ( $> 1,4$ ); und (F) verkalkter Plaque ohne Hochrisiko-Elemente mit Nachweis des Restlumens (Oktagon). Nach (Andreini et al., 2020).

In der PROSPECT-Studie (Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree) wurde intravaskulärer Ultraschall (IVUS) eingesetzt, um Plaquekomponenten wie dichtes Kalzium, nekrotischen Kern, fibröses Gewebe oder faseriges Gewebe zu identifizieren (Ford et al., 2017). Im Gegensatz dazu erlaubt die nichtinvasive Bildgebung mittels CCTA eine umfassende Beurteilung der

Plaquebestandteile und -zusammensetzung. Die Auswertung ist jedoch zeitaufwändig und erfordert ein hohes Maß an Expertise, was den Einsatz in der klinischen Praxis einschränkt. In der Fall-Kontroll-Studie Incident Coronary Syndromes Identified by Computed Tomography (ICONIC) wurde eine halbautomatische quantitative Plaque-Analyse (Medis Medical Imaging, Leiden, Niederlande) zur Identifizierung von Atherosklerosebestandteilen durchgeführt, um diejenigen zu ermitteln, die mit einem zukünftigen akuten Koronarsyndrom in Verbindung stehen. In dieser Studie wurde ein zukünftiges ACS mit bestimmten Plaque-Merkmalen in Verbindung gebracht, vor allem mit der Belastung durch Plaque mit geringer Attenuierung (Choi, Ferencik, et al., 2021). Die CCTA ermöglicht auch die Identifizierung vulnerabler Plaques bei Patienten ohne induzierbare Ischämie. Ein repräsentatives CCTA-Register ist das CONFIRM-Register (COronaryCTAngiography EvaluationN For Clinical Outcomes: An InteRnational Multicenter). Dieses Register ist die erste prospektive internationale multizentrische Datenbank, die den mittels CCTA gemessenen Schweregrad der KHK mit der Sterblichkeit und dem unabhängigen prognostischen Wert der CCTA-Ergebnisse in Beziehung setzt (J. M. Lee et al., 2019; Serruys et al., 2021). In jüngerer Zeit wurden die Studien PROMISE (PROspective Multicenter Imaging Study for Evaluation of chest pain) und SCOT-HEART (Scottish COmputed Tomography of the HEART) veröffentlicht, bei denen es sich um die beiden größten und umfassendsten

bekanntesten Studien zur kardiovaskulären Bildgebung handelt, die jeweils mehr als 10.000 Patienten umfassten (J. M. Lee et al., 2019; Serruys et al., 2021). In beiden Studien wurde versucht, die CCTA in die Diagnosestrategien und den klinischen Entscheidungsfindungsprozess bei stabilen KHK-Patienten einzubeziehen. Die Beobachtungen beider Studien bestätigten die Tatsache, dass sowohl bei dem Patienten mit nichtobstruktiver als auch obstruktiver KHK ebenso viele Herzinfarkte nachgewiesen wurden. Wichtig ist, dass Patienten mit einer vergleichbaren Plaque-Belastung ein ähnliches Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse aufwiesen, unabhängig davon, ob sie eine nicht-obstruktive oder obstruktive KHK hatten. Sowohl die PROMISE-Studie als auch die randomisierte kontrollierte Studie SCOT-HEART haben den prognostischen Wert und die robuste Vorhersage kardiovaskulärer Ereignisse der CCTA im Vergleich zu Funktionstests bzw. zur Standardbehandlung bei stabilen Brustschmerzen nachgewiesen (Abdelrahman et al., 2020; Choi, Marques, et al., 2021; J. M. Lee et al., 2019; Serruys et al., 2021). Darüber hinaus zeigte die SCOT-HEART-Studie den direkten Zusammenhang zwischen den Merkmalen der Koronararterienplaques und den negativen Folgen auf. Bei Patienten mit obstruktiver Erkrankung und Hochrisiko-Plaque-Merkmalen war die Ereignisrate für Tod durch koronare Herzkrankheit oder nicht-tödlichen Myokardinfarkt im Vergleich zu Patienten mit normalen Koronararterien um das Zehnfache erhöht. Darüber hinaus waren spezifische Plaque-Merkmale,

einschließlich positiver Remodellierung und Plaque mit geringer Abschwächung, am nützlichsten für die Vorhersage zukünftiger kardialer Ereignisse. Kim und Kollegen untersuchten im Rahmen der PARADIGM-Studie (Progression of Atherosclerotic Plaque Determined by Computed Tomographic Angiography Imaging) die Auswirkungen des Alters auf das Fortschreiten der KHK (S.-E. Lee et al., 2016). Obwohl bekannt ist, dass das Alter einen der wichtigsten Risikofaktoren für die KHK darstellt, ist nur wenig darüber bekannt, ob das Alter linear mit dem Fortschreiten der KHK zusammenhängt. Die Forscher fanden heraus, dass die jährliche Progression des Gesamtplaquevolumens bei älteren Personen größer war. Dies war vor allem auf die stärkere Zunahme des Volumens der verkalkten Plaque (CP) zurückzuführen, da sich die Progressionsraten anderer Komponenten zwischen den Altersgruppen nicht signifikant unterschieden. Faber et al. untersuchten die Auswirkungen des Alters in Bezug auf potenzielle geschlechtsspezifische Unterschiede bei KHK-Merkmalen und Langzeitergebnissen. Bei der Untersuchung von 1615 Patienten mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 10,5 Jahren stellten sie fest, dass die Prävalenz aller Koronararterien-Plaquetypen bei älteren Personen und Männern höher war. Darüber hinaus stellten die Autoren keinen Unterschied zwischen der Assoziation von Plaquekomponenten mit ungünstigen Ergebnissen in Bezug auf das Alter fest. Allerdings hatten die nicht verkalkten Plaques (NCP) und gering verdünnten Plaques (LAP) bei Frauen eine stärkere

Assoziation mit den ungünstigen Ergebnissen als bei Männern (Faber et al., 2021; Kolossváry et al., 2022).

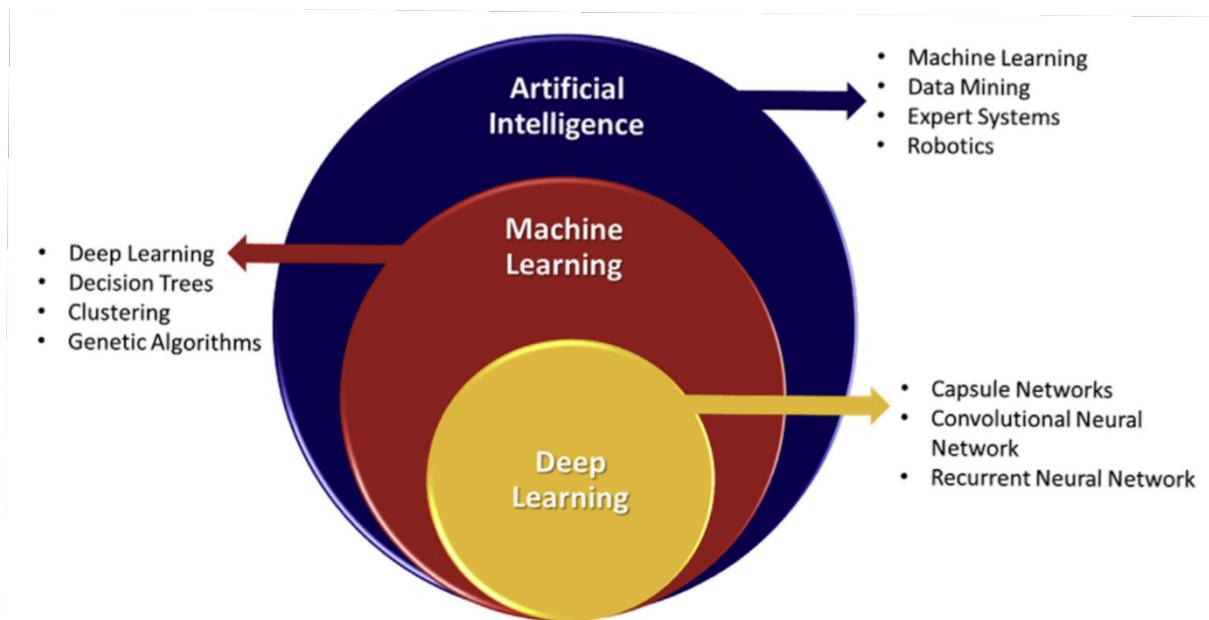
## 1.5 Künstliche Intelligenz

### 1.5.1 Natürliche und künstliche Intelligenz

Wie kann man „natürliche Intelligenz“ definieren? Schon einer der allerersten Intelligenzforscher William Louis Stern (1871-1938) bezeichnete menschliche Intelligenz als „Fähigkeit des Individuums, sein Denken bewusst auf neue Anforderungen einzustellen; sie ist die allgemeine geistige Anpassungsfähigkeit an neue Aufgaben und Lebensbedingungen“. So stelle Intelligenz ein hypothetisches Konstrukt dar, das sich lediglich am Verhalten beobachten lasse. Eine wissenschaftlich fundierte und gleichzeitig anerkannte Erklärung oder Beschreibung gibt es bis zum heutigen Tag noch nicht. Der Mensch ist aber gleichwohl intellektuell in der Lage, einzigartige Muster zu erkennen und komplexe Zusammenhänge zwischen Daten zu erschließen. Diese natürliche Intelligenz basiert jedoch nicht auf mathematischen Gleichungen, sondern auf Beobachtungen und Erfahrungen (Singh et al., 2018a). In der Psychologie unterscheidet man differenzierte Unterscheidungsmuster der kognitiven menschlichen Leistungsfähigkeit, deshalb lässt sich auch für den Terminus „Künstliche Intelligenz“, welche man als maschinelle Variante der allgemeinen Begriffserklärung der

menschlichen Intelligenz bezeichnen könnte, per se keine anerkannte, allgemeingültige Beschreibung finden (Brandt & Tesche, 2021). Künstliche Intelligenz (KI) könnte man als maschinelle Nachahmung des humanen Intelligenzprozesses beschreiben, meist in Form von Computersystemen, welche Modelle aus Algorithmen schaffen, die rational denken und handeln. Sie sollen autonome Lösungen für vorgegebene Aufgaben kreieren sowie aus Erfolg und Misserfolg lernen, um schlussendlich deren Anpassung zu implementieren (Brandt & Tesche, 2021).

KI setzt sich aus verschiedenen Teilbereichen zusammen. Abbildung 7 zeigt die Hierarchie und die Teilbereiche der künstlichen Intelligenz.



**Abbildung 5** Hierarchie und Teilbereiche der künstlichen Intelligenz (Singh et al., 2018b).

Um die menschliche und rationale Denkweise in ein geeignetes Modell zu integrieren, werden für die Entstehung von KI zunächst externe Informationen (z.B. aus der Umwelt) benötigt.

Dazu müssen diese Informationen und die früheren Beobachtungen gespeichert und analysiert werden, was mit Hilfe von Maschinellem Lernen (ML) geschehen kann (Singh et al., 2018a).

### 1.5.2 Grundlagen des maschinellen Lernens

Maschinelles Lernen ist eine Analysemethode. Sie stellt ein Teilbereich der künstlichen Intelligenz dar, bei der Computeralgorithmen eingesetzt werden, die in der Lage sind, aus Daten zu lernen, ohne explizit programmiert zu werden. Diese Algorithmen ähneln dem menschlichen Lernprozess in dem Sinne, dass sie umso besser werden, je mehr Daten sie zum Trainieren zur Verfügung haben. ML bezeichnet computergestützte Algorithmen, die effektiv aus Daten Vorhersagen über künftige Aufgaben treffen können, ohne ausdrücklich für eine bestimmte Aufgabe programmiert worden zu sein oder vorgegebenen Regeln zu folgen. Die Verschmelzung von ML-basierten Algorithmen mit der klinischen Bildgebung verspricht, redundante Aufgaben zu automatisieren und damit die Diagnose und Prognose von Krankheiten zu verbessern sowie neue Erkenntnisse oder neuartige

Biomarker für bestimmte Krankheitsbilder zu liefern. Im medizinischen Bereich besteht das Hauptziel der ML-Techniken darin, das Potenzial von Big Data zu nutzen, um neue Beziehungen in den Daten zu entdecken, die mit herkömmlichen statistischen Methoden möglicherweise nicht erkannt werden können. Während herkömmliche statistische Ansätze eine klare mathematische Formel für die Beziehung zwischen den Variablen liefern können, sind nicht alle maschinellen Lernverfahren in der Lage, die Beziehung zwischen Parametern mathematisch auszudrücken. Stattdessen bauen sie ihre Vorhersagemodelle auf der Grundlage von Mustern in den Daten auf, die sie durch Training erfahren haben, und erstellen Vorhersagen, indem sie einen aktuellen Fall mit früheren ähnlichen Ereignissen vergleichen (Kolossváry et al., 2019). ML-Modelle können im Allgemeinen in die Kategorie des überwachten Lernens eingeordnet werden. Bei überwachten Lernaufgaben erhält das Modell einen markierten Datensatz, der auch als Merkmalsvektor bezeichnet wird (d. h. der Datensatz, der Beispiele von Beobachtungen enthält), sowie die entsprechenden vorhergesagten Ausgangsmarkierungen beinhaltet. Das Ziel dieser Modelle besteht darin, eine abgeleitete Funktion zu konstruieren, die die Merkmalsvektoren auf die zugehörigen Bezeichnungen abbildet. Support Vector Machines, Lineare Regression, Random Forest, Entscheidungsbäume und Convolutional Neural Networks sind nur einige der bekannten auf überwachtem Lernen basierenden

Ansätze. Beim unüberwachten Lernen sind im Datensatz keine Informationen über die Ausgangsbezeichnungen enthalten. Das Ziel dieser Modelle besteht vielmehr darin, die Beziehung zwischen den Daten abzuleiten und/oder latente Variablen aufzudecken. k-means, Self-Organizing Maps und Generalized Adversarial Networks sind drei der bekanntesten auf unüberwachtem Lernen basierenden Methoden (GANs) (Singh et al., 2018a).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass maschinelles Lernen in der kardiovaskulären Bildgebung in großem Umfang eingesetzt wird, um die diagnostische Leistung für ein bestimmtes Ergebnis zu verbessern und den Gewinn an neuen Informationen zum besseren Verständnis der Krankheitsursache zu maximieren. Darüber hinaus wurden maschinelle Lernverfahren zur Erkennung und Quantifizierung anatomischer und physiologischer atherosklerotischer Merkmale in der kardiovaskulären CT-Bildgebung eingesetzt. Die weitere Verbreitung von Anwendungen des maschinellen Lernens in Verbindung mit einem besseren Verständnis ihres Potenzials und ihrer Grenzen wird es dem Gesundheitswesen ermöglichen, in eine Ära der hochgradig personalisierten und präzisen Gesundheitsfürsorge überzugehen. Darüber hinaus wird es die Untersuchung des Einflusses und der prognostischen Relevanz von phänotypischen Merkmalen ermöglichen, die bei nicht-invasiven bildgebenden Untersuchungen beobachtet werden (Singh et al., 2018a).

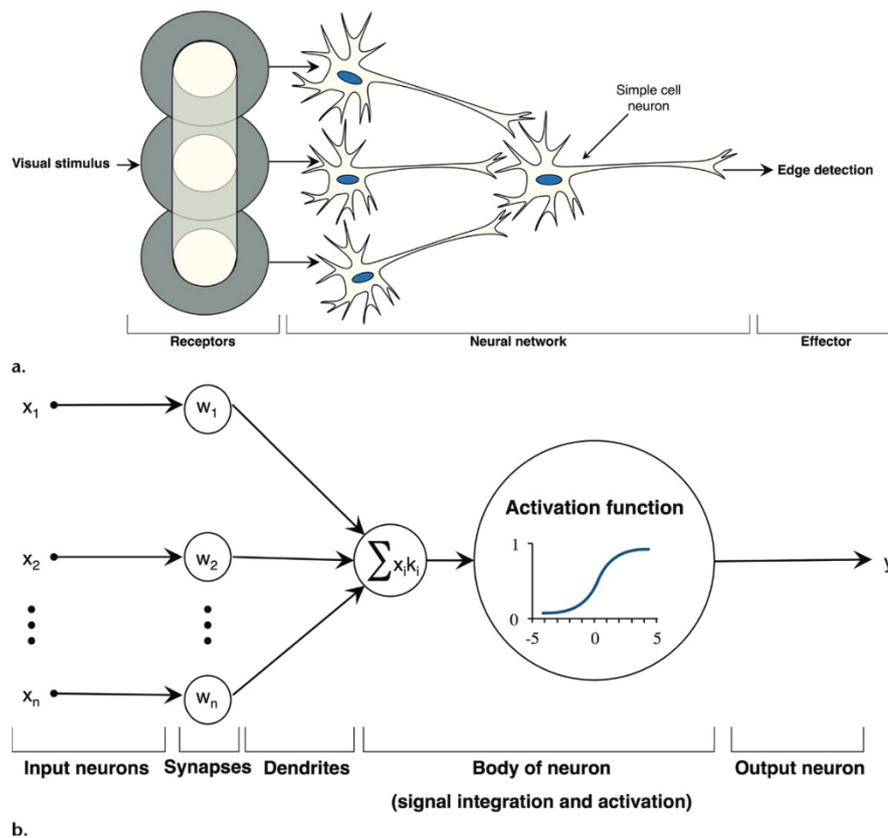
### 1.5.3 Deep Learning

Deep Learning ist ein Teilgebiet des maschinellen Lernens. Es verwendet fortgeschrittene Techniken, die von biologischen neuronalen Netzen inspiriert sind. Anstatt alle Perzeptronen in einem neuronalen Netz vollständig zu verbinden, wie es bei einem einfachen tiefen neuronalen Netz (DNN) der Fall wäre, verwendet Deep Learning Konzepte wie "Skip-Verbindungen". Ähnlich den Pyramidenzellen in der Großhirnrinde unseres Gehirns ermöglichen sie das Überspringen einiger verborgener Schichten und die Aktivierung eines Neurons in der Tiefe des Netzes (Kolossváry et al., 2019).

### 1.5.4 Künstliche neuronale Netzwerke

Künstliche neuronale Netze, auch "Fully Connected" Netze genannt, sind so aufgebaut, dass jedes Neuron in einer Schicht mit jedem Neuron in der nächsten Schicht verbunden ist (Singh et al., 2018b). Abbildung 8 zeigt schematisch das Konzept der neuronalen Netze. In der Sehrinde befindet sich ein neuronales Netz, das in der Lage ist, Kanten aus dem zu erkennen, was auf der Netzhaut zu sehen ist (graue Kreise = rezeptive Bereiche der Netzhaut). Wenn die inneren Teile (kleinere Kreise) der drei Rezeptoren gleichzeitig aktiviert werden, integriert das einfache Zellneuron die drei Signale und sendet ein Signal zur Kantenerkennung aus. Ein

künstliches neuronales Netz besteht aus miteinander verbundenen künstlichen Neuronen. Jedes künstliche Neuron implementiert ein einfaches Klassifizierungsmodell, das ein Entscheidungssignal auf der Grundlage einer gewichteten Summe von Beweisen ausgibt und eine Aktivierungsfunktion, die die Signale der vorherigen Neuronen integriert. Hunderte dieser grundlegenden Recheneinheiten werden zusammengefügt, um ein künstliches neuronales Netzwerk zu bilden. Die Gewichte des Netzes werden über einen Lernalgorithmus trainiert, bei dem Paare von Eingangssignalen und gewünschten Ausgangsentscheidungen präsentiert werden, ähnlich wie das Gehirn, das auf externe sensorische Reize angewiesen ist, um zu lernen, bestimmte Aufgaben zu erfüllen (Chartrand et al., 2017a).



**Abbildung 6** Konzeptuelle Analogie zwischen den Komponenten biologischer Neuronen (a) und künstlicher Neuronen (b) (Chartrand et al., 2017b).

Es gibt keine genaue Grenze, ab der wir neuronale Netze als DL betrachten würden. Es handelt sich vielmehr um ein Konzept, das den Einsatz komplexer neuronaler Netze für Aufgaben beschreibt, die in der KI häufig benötigt werden, wie Bilderkennung, Verarbeitung natürlicher Sprache oder Klassifizierung und Clusterbildung. Neben der Interpretation und Verarbeitung von Daten können komplexe neuronale Architekturen hilfreich sein, um mit Hilfe von Auto-Encodern oder Restricted Boltzmann Machines effiziente Darstellungen der Daten zu finden, indem die Dimensionalität des Datensatzes reduziert wird. Darüber hinaus können

diese komplexen neuronalen Modelle auch zur Generierung von Daten verwendet werden. Sogenannte „generative adversarial networks“ sind in der Lage, Bilder von menschlichen Gesichtern zu erzeugen, die echten Gesichtern ähneln (Chartrand et al., 2017a).

Beispiele für KNN-Implementierungen sind die Erkennung von Verkehrsschildern, die Klassifizierung von Fahrzeugen und die Gesichtserkennung. KNN gewinnen auch in der medizinischen Bildanalyse zunehmend an Bedeutung. Insbesondere die Bildsegmentierung ist von Interesse, da sie zur präzisen Isolierung von Organen auf Bildern - z. B. Lunge, Gehirn und Knochen - sowie von pathologischen Anomalien in diesen Organen, wie z. B. Tumoren, eingesetzt werden kann. Neben der Segmentierung werden in der medizinischen Bildanalyse auch auf maschinellem Lernen basierende Klassifizierungsverfahren eingesetzt. Zu den Anwendungen dieser Technologie gehören die Identifizierung, Erkennung und Diagnose bösartiger Erkrankungen in verschiedenen Körperregionen, darunter Brust-, Lungen-, Gehirn- und Darmkrebs, sowie die (Früh-)Diagnose der Alzheimer-Krankheit. KNN werden somit in der Medizin ausgiebig für die Bildsegmentierung und -klassifizierung verwendet und haben das Potenzial, den Bereich der Radiologie positiv zu verändern (Singh et al., 2018a).

#### *1.5.4.1 Historischer Kontext*

Deep-Learning-Systeme kodieren Merkmale mit Hilfe einer Architektur künstlicher neuronaler Netze, einem Ansatz, der aus miteinander verbundenen Knoten besteht und von biologischen neuronalen Netzen inspiriert ist. Neuronale Netze haben in der künstlichen Intelligenz eine lange Geschichte, die bis in die 1950er Jahre reicht. In den 1980er Jahren wurden systematische Methoden zum Training neuronaler Netze auf der Grundlage eines Prozesses namens Backpropagation entwickelt. Obwohl neuronale Netze schon seit Jahrzehnten verwendet werden, haben in den letzten Jahren drei Schlüsselfaktoren das Training großer neuronaler Netze ermöglicht:

- I. die Verfügbarkeit großer Mengen markierter Daten
- II. kostengünstige und leistungsstarke parallele Computerhardware und
- III. Verbesserungen der Trainingstechniken und -architekturen

#### *1.5.4.2 Aufbau neuronaler Netze*

Im Gehirn tauschen die Neuronen Informationen über chemische und elektrische Synapsen aus. Elektrochemische Signale werden vom synaptischen Bereich über die Dendriten zum Soma, dem Körper der Zelle, weitergeleitet (Abb. 11). Wenn eine bestimmte Erregungsschwelle erreicht ist, gibt die Zelle ein Aktivierungssignal über ihr Axon an Synapsen mit benachbarten Neuronen ab. Komplexe Signale können von Netzwerken von Neuronen auf der Grundlage dieses Paradigmas kodiert

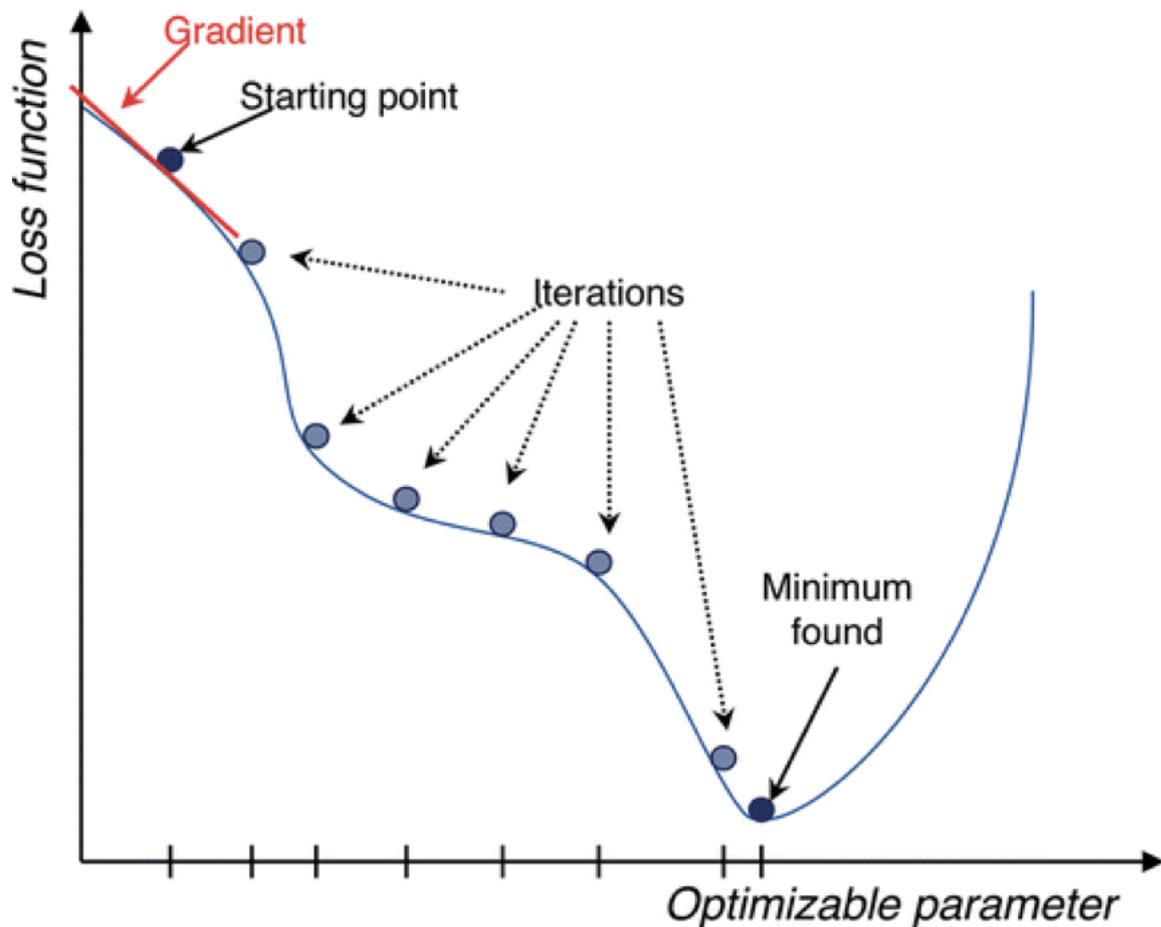
werden; so ist beispielsweise eine Hierarchie von Neuronen in der Sehrinde in der Lage, Kanten zu erkennen, indem Signale von unabhängigen visuellen Rezeptoren kombiniert werden (Chartrand et al., 2017a). Die Grundeinheit eines künstlichen neuronalen Netzes, das künstliche Neuron oder der künstliche Knoten, ist ein vereinfachtes Modell, das den grundlegenden Mechanismus des biologischen Neurons nachahmt. Das künstliche Neuron nimmt als Eingabe eine Reihe von Werten auf, die Merkmale darstellen, die jeweils mit einer entsprechenden Gewichtung multipliziert werden, wobei die gewichteten Merkmale summiert und durch eine nichtlineare Aktivierungsfunktion geleitet werden. Auf diese Weise kann ein künstliches Neuron so betrachtet werden, dass es eine Entscheidung durch Abwägen einer Reihe von Beweisen trifft. Obwohl ein einzelnes künstliches Neuron einfach ist, können neuronale Netzarchitekturen, so genannte mehrschichtige Perzeptronen, die aus Tausenden von Neuronen bestehen, sehr komplexe nichtlineare Funktionen darstellen. Diese mehrschichtigen Perzeptrons werden in der Regel durch Zusammenfügen mehrerer Neuronen zu einer Schicht und durch Stapeln dieser Schichten aufgebaut, wobei der Ausgang einer Schicht mit dem Eingang der folgenden Schicht verbunden wird (Chartrand et al., 2017a).

Der "tiefe" Aspekt des Deep Learning bezieht sich auf die mehrschichtige Architektur von mehrschichtigen Perceptrons, welche Abb. 8 schematisch darstellt.

Die erste Schicht, die so genannte Eingabeschicht, stellt Eingabedaten wie die Intensität einzelner Pixel dar, während die Ausgabeschicht Zielwerte wie ein Klassifizierungsergebnis erzeugt. Die Zwischenschichten von mehrschichtigen Perceptrons werden als versteckte Schichten (hidden layers) bezeichnet, da sie nicht direkt die sichtbaren gewünschten Ergebnisse erzeugen, sondern vielmehr Zwischendarstellungen der Eingangsmerkmale berechnen, die für den Schlussfolgerungsprozess nützlich sind. Ein künstliches neuronales Netz besteht aus miteinander verbundenen künstlichen Neuronen. Jedes künstliche Neuron implementiert ein einfaches Klassifizierungsmodell, das ein Entscheidungssignal auf der Grundlage einer gewichteten Summe von Beweisen ausgibt, und eine Aktivierungsfunktion, die die Signale der vorherigen Neuronen integriert. Hunderte dieser grundlegenden Recheneinheiten werden zusammengefügt, um ein künstliches neuronales Netzwerk zu bilden. Die Gewichte des Netzes werden mit Hilfe eines Lernalgorithmus trainiert, bei dem Paare von Eingangssignalen und gewünschten Ausgangsentscheidungen vorgegeben werden (Chartrand et al., 2017a).

Um aus einer Beobachtungsprobe (z. B. einem Bild) mit Hilfe eines neuronalen Netzes eine Vorhersage zu treffen, muss die Aktivierung jedes Knotens jeder

Schicht, beginnend mit der Eingabeschicht bis hin zur Ausgabeschicht, sequenziell berechnet werden, ein Prozess, der als Vorwärtspropagation bezeichnet wird. Im Rahmen einer Klassifizierungsaufgabe wird die Aktivierung der Ausgabeschicht in der Regel einer Softmax-Funktion unterworfen, einer normalisierten "Squashing"-Funktion, die einen Vektor realer Werte auf eine Wahrscheinlichkeitsverteilung abbildet. Die Softmax-Funktion wandelt also rohe Aktivierungssignale der Ausgabeschicht in Wahrscheinlichkeiten der Zielklasse um. Ein neuronales Netz wird durch Anpassen der Parameter trainiert, die aus den Gewichten und Vorspannungen der einzelnen Knoten bestehen. Moderne neuronale Netze enthalten Millionen solcher Parameter (Chartrand et al., 2017a). Ausgehend von einer zufälligen Anfangskonfiguration werden die Parameter mit einem Optimierungsalgorithmus, dem so genannten Gradientenabstieg, angepasst, der versucht, einen Satz von Parametern zu finden, der in einem Trainingsdatensatz gute Ergebnisse liefert (vgl. Abb. 9).



**Abbildung 7** Optimierungsalgorithmus im Rahmen des Lernprozesses (Chartrand et al., 2017b).

Jedes Mal, wenn Vorhersagen aus einer bestimmten Datenprobe berechnet werden (Vorwärtspropagation), wird die Leistung des Netzes anhand einer Verlustfunktion (Fehlerfunktion) bewertet, die die Ungenauigkeit der Vorhersage quantitativ misst. Jeder Parameter des Netzes wird dann in kleinen Schritten in die Richtung angepasst, die den Verlust minimiert, ein Prozess, der Backpropagation genannt wird. Aufgrund der begrenzten Speicherkapazität und der Vorteile des Algorithmus wird die Aktualisierung der Parameter bei jeder Iteration aus einer zufällig

ausgewählten Teilmenge der Trainingsdaten berechnet, eine häufig verwendete Optimierungsmethode, die als stochastischer Gradientenabstieg bezeichnet wird. Nachdem dieses Trainingsverfahren mehrfach für jede Probe im Trainingsdatensatz durchgeführt wurde, nähern sich die Parameter den Werten, die die Modellgenauigkeit maximieren (Chartrand et al., 2017a).

#### *1.5.4.3 Aktivierungsfunktion*

Eine Schlüsselkomponente tiefer neuronaler Netze ist die Aktivierungsfunktion, eine nichtlineare Funktion, die auf die Ausgänge linearer Operationen wie Faltungen angewendet wird. Die Rolle einer Aktivierungsfunktion in einer neuronalen Netzwerkschicht ist in der Regel die einer Auswahlfunktion, die einige Merkmale zur Ausgabe durchlässt. Heute verwenden die meisten CNNs eine gleichgerichtete lineare Einheit (ReLU) in ihren versteckten Schichten. Diese Aktivierungsfunktion ist für positive Eingaben vollkommen linear und lässt sie unverändert durch, während sie negative Eingaben blockiert (d. h. zu Null auswertet) (Chartrand et al., 2017).

Zum Training neuronaler Netze wird in der Regel der Backpropagation-Algorithmus zusammen mit einer geeigneten Optimierungstechnik, wie z.B. Stochastic Gradient Descent (SGD), verwendet. Während des Trainings werden die Gewichte der Filter und der vollständig verbundenen Schichten angepasst, um die Fehlerrate des Netzes zu minimieren (Chartrand et al., 2017a).

#### 1.5.4.4 Convolutional Neural Networks (CNNs)

Ein Convolutional Neural Network (CNN) ist ein spezialisiertes Deep-Learning-Modell, das primär für die Verarbeitung von visuellen Daten konzipiert wurde. Dank ihrer einzigartigen Architektur haben sich CNNs als außerordentlich effektiv in Aufgaben wie der Bilderkennung und -klassifikation erwiesen (Cheng et al., 2021). Die Struktur von CNNs ist vom visuellen Kortex des menschlichen Gehirns inspiriert. Anstatt jedem Neuron in der ersten Schicht alle Eingaben (Pixel oder Voxel) zuzuführen, werden nur die Pixel oder Voxel berücksichtigt, die sich im rezeptiven Feld des Neurons befinden. Dies ermöglicht es, einfache Strukturen wie Linien zu erkennen, ähnlich wie es im visuellen Kortex der Fall ist. Mit zunehmender Tiefe im neuronalen Netzwerk sind die Neuronen in der Lage, komplexere Strukturen zu erkennen und letztendlich Bilder zu klassifizieren, ähnlich wie es unser Gehirn tun würde (Singh et al., 2018b). Im Gegensatz zu vollständig vernetzten Netzwerken, die alle Eingaben als unabhängig voneinander betrachten, erkennen CNNs die räumliche Struktur von Bildern und nutzen diese zur Verbesserung ihrer Vorhersagegenauigkeit.

Ein typisches CNN besteht in der Regel aus drei Arten von Schichten:

1. Convolutional Layer (Faltungsschichten): Dies sind die Hauptbausteine eines CNN. Sie analysieren das Bild und erkennen darin enthaltene Muster. Ein

Faltungsschicht besteht aus einer Reihe von Filtern (auch "Kerne" genannt), die über das Eingabebild (oder die Ausgabe der vorherigen Schicht) geschoben werden. Jeder Filter ist eine kleine Matrix von Gewichten, die mit einer kleinen Region des Bildes multipliziert wird. Durch das Aufsummieren der resultierenden Werte wird ein neues Bild erzeugt, das eine "Feature Map" genannt wird und die Orte im Bild hervorhebt, an denen das Muster des Filters erkannt wurde.

2. Pooling Layer (Pooling-Schichten): Diese Schichten sind dafür verantwortlich, die räumliche Größe der Feature-Maps zu reduzieren, um die Rechenkomplexität des Netzwerks zu verringern und Overfitting zu vermeiden. Sie tun dies, indem sie eine "Pooling"-Operation, wie z.B. Max-Pooling oder Average-Pooling, auf kleine Regionen der Feature-Maps anwenden. Max-Pooling beispielsweise wählt einfach den höchsten Wert in der Region aus, während Average-Pooling den Durchschnitt aller Werte in der Region berechnet.
3. Fully Connected Layer (Vollständig verbundene Schichten): Diese Schichten kommen normalerweise am Ende eines CNNs vor und haben die Aufgabe, die erlernten Merkmale zu einer endgültigen Vorhersage zusammenzuführen. Jedes Neuron in einer vollständig verbundenen Schicht ist mit jedem Ausgang der vorherigen Schicht verbunden und berechnet

seine Ausgabe, indem es die Ausgänge der vorherigen Schicht mit seinen Gewichten multipliziert und die Ergebnisse zusammenzählt (Cheng et al., 2021).

Die Schichten in einem CNN sind in der Regel so angeordnet, dass mehrere Convolutional und Pooling Schichten aufeinander folgen, die dann in eine oder mehrere Fully Connected Schichten übergehen. Die Convolutional und Pooling Schichten sind dafür verantwortlich, aus dem Rohbild Merkmale zu extrahieren, und die Fully Connected Schichten nutzen diese Merkmale, um eine endgültige Klassifikation oder Vorhersage zu treffen.

Ein wichtiges Merkmal von CNNs ist ihre Fähigkeit, "translationale Invarianz" zu erlernen. Das bedeutet, dass sie in der Lage sind, Muster zu erkennen, unabhängig davon, wo sie im Bild auftreten. Dies ist besonders wichtig für Bilderkennungsaufgaben, da das Objekt, das erkannt werden soll, an beliebigen Stellen im Bild auftreten kann.

## 1.6 Fragestellung der Arbeit

Die CCTA ist ein inzwischen etabliertes Verfahren zum Nachweis bzw. zum Ausschuss von Koronarstenosen. Es ist möglich, vulnerable nichtobstruktive Koronarveränderungen zu erkennen, durch welche die Mehrzahl der Herzinfarkte verursacht wird. Trotz intensiver Forschung und Etablierung von sog. "high risk plaque features" ist der Vorhersagewert für diese Art von Koronarveränderungen immer noch limitiert. Hier sind diese Methoden vielversprechende Ansätze, prognostisch ungünstige Koronarveränderungen zu erkennen. Erste Ansätze ergaben schon vielversprechende Ergebnisse, sowohl bei der kombinierten Analyse bereits bestehender Risikoprädiktoren als auch bei der abstrakten mathematischen Charakterisierung der Koronarveränderungen (sog. Radiomics). In dieser Studie soll gezeigt werden, dass durch die Integration von Convolutional Neural Networks (CNNs) mit konventionellen CT-Parametern und klinischen Risikofaktoren eine verbesserte Risikovorhersage für schwere kardiale Ereignisse (MACE) bei Patienten möglich ist, die einer CCTA unterzogen werden. Unseres Wissens ist dies der erste Ansatz, bei dem ein CNN-Algorithmus direkt zur Risikoabschätzung bei Patienten mit V.a. KHK eingesetzt wird.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studienpopulation

In diese Studie wurden 5468 konsekutive Patienten aufgenommen, die sich im Zeitraum von Oktober 2004 bis Januar 2018 im Deutschen Herzzentrum in München einer CCTA-Untersuchung bei Verdacht auf eine KHK unterzogen.

Patienten mit akutem Koronarsyndrom, Vorliegen einer lebensbedrohlichen Situation, fehlendem stabilen Sinusrhythmus während der Untersuchung, vorheriger Stentimplantation oder koronarer Bypassoperation wurden von der Analyse ausgeschlossen. Vor der Untersuchung wurde ein strukturiertes Interview durchgeführt, in dem Alter, Größe und Gewicht des Patienten sowie die Vorgeschichte der Herzerkrankung, aktuelle Beschwerden und die aktuelle Medikation erfragt wurden.

Die Laborergebnisse und kardialen Risikofaktoren wurden bewertet. Die Vortestwahrscheinlichkeit einer KHK wurde anhand des Morise-Scores berechnet, der Alter, Geschlecht, Risikofaktoren und Symptome berücksichtigt, um die Wahrscheinlichkeit einer obstruktiven KHK vorherzusagen (Morise et al., 1997). Je nach Anzahl der Koronararterien mit obstruktiver KHK (definiert als Stenose  $\geq 50\%$ ) wurde das Ausmaß der koronaren Herzkrankheit als 0-, 1-, 2- oder 3-Gefäßerkrankung eingestuft.

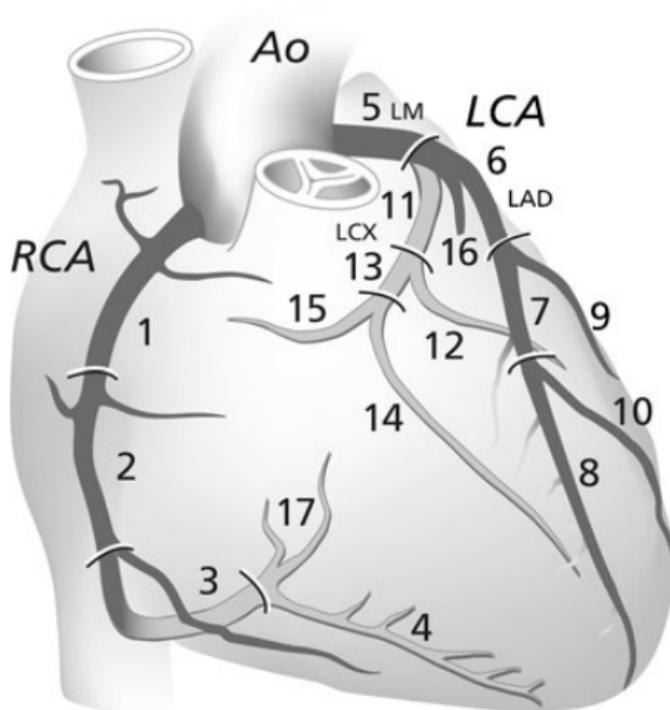
Die Informationen zur Nachbeobachtung wurden entweder durch klinische Besuche, per Post versandte Fragebögen oder telefonische Kontakte gesammelt. Von den ursprünglich 7770 in die Studie eingeschlossenen Patienten konnten 5605 für eine klinische Nachuntersuchung erreicht werden. 25 Patienten mussten aufgrund fehlender individueller Werte für kardiovaskuläre Risikofaktoren ausgeschlossen werden, bei weiteren 137 Patienten fehlten Bilder oder waren nicht diagnostisch. Der primäre kombinierte Endpunkt der Studie bestand aus schwerwiegenden unerwünschten kardialen Ereignissen (MACE), definiert als eine Kombination aus Tod, Myokardinfarkt, instabiler Angina pectoris oder später Revaskularisation (> 90 Tage nach CCTA).

Der Trainingsendpunkt umfasste zusätzlich Patienten mit koronarer Revaskularisation innerhalb von 90 Tagen nach CCTA und wurde zusammen mit dem primären Endpunkt für das zweistufige Training des gesamten Netzwerks verwendet.

### 2.1.1 Plaquebeurteilung

Der Stenosegrad der Koronararterien wurde von mindestens zwei erfahrenen Radiologen evaluiert und als nicht vorhanden (0%), minimal (1%-24%), leicht- (25%-49%), mäßig- (50%-69%) und schwergradig ( $\geq 70\%$ ) eingestuft.

Koronararterien-Plaques wurden als „nicht-verkalkt“, als „überwiegend nicht-verkalkt“, als „überwiegend verkalkt“ oder als „verkalkt“ eingestuft.

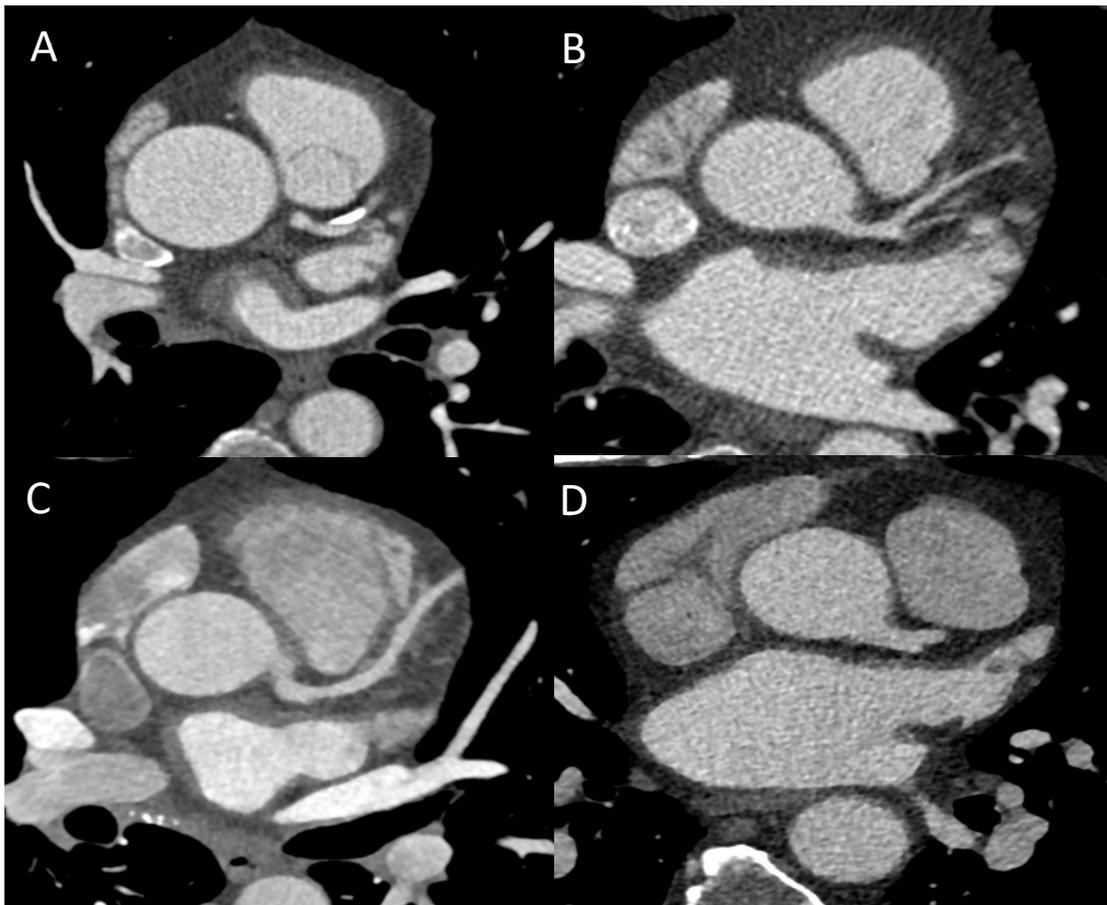


**Abbildung 8** Koronararterien mit Einteilung in Segmente nach AHA-Schema. RCA = rechte Kranzarterie, LCA = linke Kranzarterie, LM = linker Hauptstamm, LAD = vorderer absteigender Ast der linken Koronararterie, LCX = Ramus circumflexus, Ao = Aorta. Nach (Habets et al., 2012).

### 2.1.2 Bildakquisition

Während des Studienzeitraums wurden insgesamt 4 verschiedene CT-Generationen für die Bildakquisition verwendet (Abbildung 11). Von Oktober 2004 bis September 2006 wurde ein 64-Zeilen-Einzelschicht-CT-System eingesetzt, gefolgt von einem 64-Zeilen-Dualschicht-CT-System von Oktober 2006 bis März 2009, einem 128-Zeilen-Dualschicht-CT-System von April 2009 bis Mai 2014 und einem 192-Zeilen-Dualschicht-CT-System von Juni 2014 bis Januar 2018 (alle Siemens Medical Solutions bzw. Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland). Je nach Herzfrequenz des Patienten und dem Fehlen von Kontraindikationen wurde eine intravenöse Betablocker-Medikation verabreicht, um eine Herzfrequenz von weniger als 60 Schlägen pro Minute anzustreben. Sublinguale Nitrate wurden verabreicht, wenn der systolische Blutdruck höher als 100 mmHg war. Die koronare prospektive EKG-synchronisierte CTA wurde in der diastolischen Phase (70% des RR-Intervalls) ausgelöst. Die Röhrenspannung wurde vom Techniker und/oder Arzt zwischen 70 und 120 kVp ausgewählt, die Röhrenstromstärke wurde automatisch anhand der Körpergröße angepasst (CARE Dose). Kontrastmittelgabe erfolgte mittels Testbolus-Technik, wobei zunächst eine kleine Menge an Kontrastmittel (10 ml Imeron 350, Bracco Imaging GmbH, Konstanz, Deutschland) injiziert wurde, gefolgt von einer 50-ml-0,9%igen NaCl-Lösung. Die Koronar-CT-Angiographie wurde mit einer Kontrastmittelbolusgabe von in der Regel 50 ml bei einer Flussrate

von 5,0 ml/s durchgeführt, gefolgt von einer 30-ml-0,9%igen NaCl-Lösung. Die Kontrastmitteldosis wurde ggf. nach den Ergebnissen des Testbolus angepasst. Axiale Schichtbilder wurden mit einer Schichtdicke von 0,6 mm -1 mm und einem Schichtabstand von 0,4 bis 0,7 mm rekonstruiert.



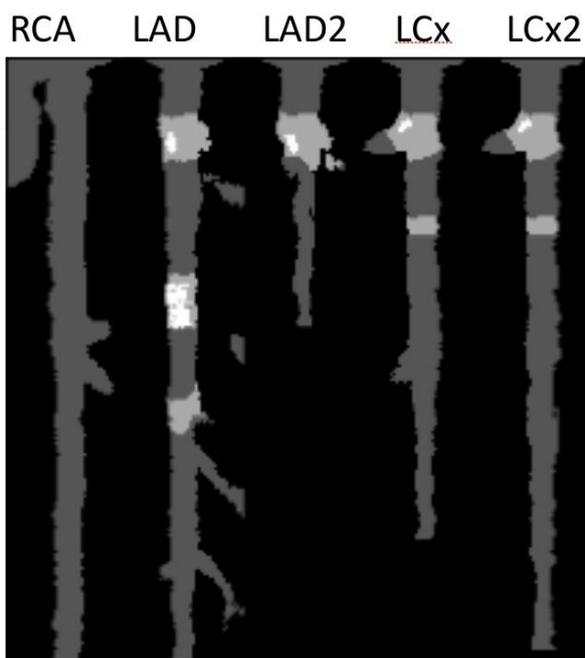
**Abbildung 9** CCTA-Bilder von 4 verschiedenen CT-Generationen, die für die Aufnahmen während des gesamten Studienzeitraums verwendet wurden. Bild A: 64-slice single source CT; Bild B: 64-slice dual source CT; Bild C: 128-slice dual source CT; Bild D: 128-slice dual source CT.

## 2.2 Datenauswertung

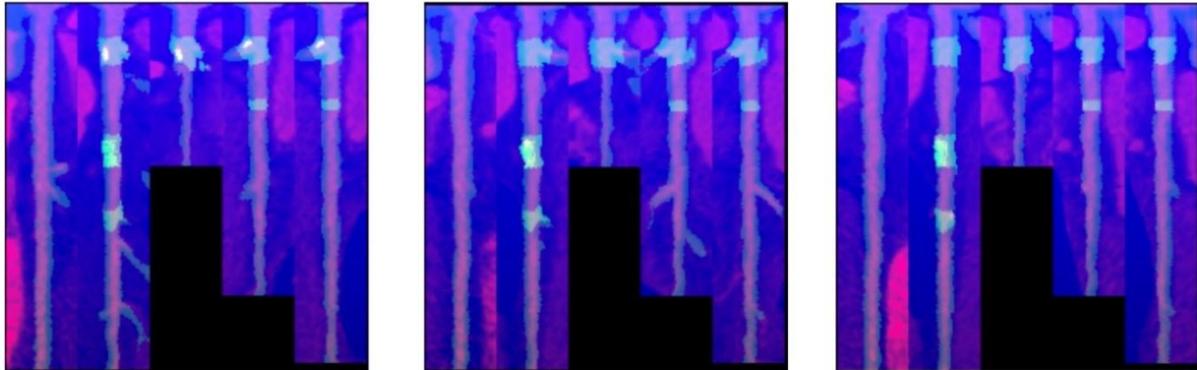
### 2.2.1 Bildannotation und Preprocessing

Der 3D-Datensatz wurde mit einer kommerziell erhältlichen Software (Syngo.via, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) analysiert und der Koronararterienbaum automatisch segmentiert, wobei Inkonsistenzen manuell korrigiert wurden. Dies ergab Mittellinien und eine Maske, die das Gefäßlumen und die Gefäßwand einschließlich Plaques für alle erkennbaren Gefäßverzweigungen darstellte. Die Gefäßregionen mit unverkalkten und teilweise verkalkten Plaques wurden manuell markiert, verkalkte Plaques wurden mit Hilfe eines Schwellwertalgorithmus automatisch kommentiert (s. Abbildung 12): Entlang der Mittellinie jedes Segments wurde die mittlere und maximale Kontrastintensität berechnet. Eine Verkalkung wurde markiert, wenn die Pixelintensität mehr als 150 HU über dem maximalen Gefäßkontrast lag. Zur Korrektur von Ausreißern wurde der maximale Kontrast auf 120 % des mittleren Kontrastes begrenzt.

Die Koronararterien wurden in 2D-Mehrwinkelaufnahmen als gestreckte gekrümmte planare Rekonstruktionen (stretched curved planar reconstructions = SCPR) rekonstruiert. Bis zu fünf Rekonstruktionen (eine für die RCA, zwei für die LAD und zwei für das LCx-Territorium) wurden dann in ein Bild mit einer 224 × 224 Matrix integriert, in der alle Pixeldaten, die Annotationsmaske und der Abstand zum Gefäßostium in einem Farbkanal enthalten waren (Abbildung 13); für jeden Patienten wurden 36 Rekonstruktionen unter verschiedenen Winkeln um die Mittellinie berechnet.



**Abbildung 10** "Stretched curved planar reconstructions" der Koronararterien (RCA=rechte Koronararterie, LAD=left anterior descending artery, LAD2=Ramus diagonalis, LCx=Ramus circumflexus, LCx2=Ramus posterolateralis sinister).



**Abbildung 11** Annotationsmaske und Abstand zum Gefäßostium in einem Farbkanal.

### 2.2.2 Modellarchitektur und Modelltraining

Es wurde ein vortrainiertes ImageNet DenseNet-121 mit einer binären Klassifikationsschicht verwendet. Der gesamte Datensatz wurde nach dem Zufallsprinzip in fünf Gruppen aufgeteilt, die nach Scannergeneration, beiden Endpunkten, Geschlecht und Alter (dichotomisiert nach Median) stratifiziert wurden. Die Optimierung der Hyperparameter erfolgte im Verhältnis 4:1 zwischen Training, Validierung und Test. Die Hyperparameter sind in Tabelle 1 dargestellt. Die für das Haupttraining ausgewählten Parameter sind fett gedruckt.

In der optimierten Konfiguration wurden 72 Bilder pro Patient verwendet, was durchschnittlich 38.477 Trainingsbilder und 9629 Validierungsbilder ergab.

Die endgültigen Ergebnisse wurden durch fünffache Kreuzvalidierung ermittelt, wobei eine Gruppe als Validierungsgruppe und die andere als Trainingsgruppe diente.

Die Densenet-Modelle wurden mit nicht-medizinischen Bildern vortrainiert. Diese Modelle konvergierten nicht für den klinischen Endpunkt. Daher wurde ein zweistufiger Ansatz gewählt. Zuerst wurde das Netzwerk mit dem Trainingsendpunkt trainiert, der die frühe Revaskularisierung beinhaltete, und dann wurde es mit dem primären Endpunkt weiter optimiert.

Das Modelltraining wurde in Python 3.8.5 (Open Source; Python Software Foundation, Wilmington, Del) unter Verwendung der Bibliotheken pytorch 1.7.1 und scikit-learn 0.23.2 auf einer GPU-Workstation mit einer 8-Kern Intel Core i7 9700 K CPU bei 3.6 GHz (Intel, Santa Clara, Kalifornien), 64 GB DDR4-SDRAM und 4 GeForce RTX 2080ti 11 GB Grafikprozessoren (Nvidia, Santa Clara, Kalifornien) unter einem Linux-System (Ubuntu 20.04; Canonical, London, England) mit CUDA 11.3 (Nvidia, Santa Clara, CA) vorgenommen.

**Tabelle 1** ImageNet DenseNet-121

<b>Hyperparameter</b>	<b>Getestete Werte</b>
DenseNet Modelltyp	<b>121</b> , 161, 169, 201
Verwendung des vortrainierten Modells	<b>Ja</b> , nein
Optimierer	Adam
Stapelgröße	4, 8, <b>16</b>
Epochen	12, <b>24</b> , 36, 64
Bildvergrößerung, horizontales Spiegeln	<b>Ja</b> , nein
Bildvergrößerung, Anzahl der gestreckten CPRs	9, 18, <b>36</b>
Prozentsatz der positiven Endpunkte	25, 33, <b>50</b>
Sätze mit verschiedenen negativen Endpunkten	1, 2, 4, <b>6</b> , 12
Lernrate, Anfangswert	0, 001.0, 01, <b>0, 1</b> , 0, 2, 0.5
Lernrate, Gamma	0.02, 0.05, <b>0.1</b> , 0.2
Lernrate, Schritt	4, <b>8</b> , 12

### 2.2.3 Statistische Methoden

Die Vorhersage des vollständig trainierten Modells, normalisiert durch die Softmax-Funktion, wurde als Variable für weitere statistische Tests verwendet. Die Ergebnisvorhersage und der Zusatznutzen im Vergleich zu den konventionellen CCTA-Parametern wurden mittels Receiver-Operating-Statistik durchgeführt.

Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt, und es wurde ein Signifikanzniveau von 5% verwendet. Für die statistische Analyse wurde das Statistikpaket R Version 2.10.1 einschließlich des Pakets rms verwendet.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 5468 Patienten mit einem Altersdurchschnitt von  $61,1 \pm 11,2$  Jahren eingeschlossen, 66,5% waren männlich. Insgesamt traten 334 primäre Endpunktereignisse (168 Todesfälle, 27 nicht-tödliche Myokardinfarkte, 1 instabile Angina pectoris und 154 späte Revaskularisationen) während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 7,2 Jahren auf. Zusätzlich erfolgte bei 405 (7,4%) Patienten eine frühe Revaskularisation. Die Merkmale der Studienteilnehmer sind in Tabelle 2 dargestellt.

**Tabelle 2** Patientencharakteristika, n=5468

<b>Demographie, alle Patienten</b>	
Alter (Jahre)	61.1 ± 11.2
Männliches Geschlecht, n (%)	3637 (66.5)
Body-mass-index (kg/m <sup>2</sup> )	24.8 ± 42.1
<b>KHK-Risikofaktor</b>	
Diabetes, n (%)	419 (7.6)
Rauchen, n (%)	1757 (32.1)
Bluthochdruck, n (%)	2983(54.6)
Hypercholesterinämie, n (%)	2992 (54.8)

Familienanamnese für KHK, <i>n</i> (%)	1885 (34.5)
<b>KHK-Risikoskalen</b>	
Morise-Risikoskala	11.1 ± 2.74
Keine KHK	1108 (20.3)
Keine obstruktive KHK	2994 (54.7)
Obstruktive KHK	1366 (25)
1	958 (70.1)
2	307 (22.5)
3	101 (7.4)
CAD-RADS	
0	1108 (20.2)
1	1111 (20.3)
2	1883 (34.4)
3	1056 (19.3)
4a	261 (4.8)
4b	22 (0.4)
5	27 (0.5)

Von den 5468 Patienten hatten 419 (7,6%) einen Diabetes, 1757 (32,1%) rauchten oder hatten eine positive Nikotinanamnese. 1885 (34,5%) hatten eine positive Familienanamnese für eine KHK. Hypercholesterinämie wurde bei 2992 (54,8%) Patienten festgestellt und Bluthochdruck bei 2983 (54,6%) Patienten. Die

Studienpopulation wies einen durchschnittlichen Morise-Risikoscore von  $11,1 \pm 2,74$  auf.

Bei 1108 Patienten (20,3%) wurde keine KHK festgestellt, bei 2994 Patienten (54,7%) eine nicht-obstruktive KHK und bei 1366 Patienten (25 %) eine obstruktive KHK.

### 3.2 Primärer Endpunkt

Patienten, die den primären Endpunkt erreichten, waren älter, häufiger männlich, hatten häufiger eine arterielle Hypertonie, einen Diabetes mellitus, ein niedrigeres HDL-Cholesterin, einen höheren Morise-Score und eine obstruktive KHK. Die Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne Auftreten des primären Endpunkts und des Trainingsendpunkts in Bezug auf kardiovaskuläre Risikofaktoren sind in Tabelle 3 dargestellt.

**Tabelle 3** Patientencharakteristika Primärer Endpunkt

<b>Patientencharakteristika Primärer Endpunkt</b>			
	<b>Negativ n= 5,134</b>	<b>Positiv n= 334</b>	<b>P-Wert</b>
Alter	60.8 ± 11.1	66.8 ± 10.8	<0.0001
Geschlecht (männlich)	3397 (66.2)	240 (71.9)	0.036

Bluthochdruck	2725 (53.1)	220 (65.9)	<0.0001
Rauchen	1641 (32)	116 (34.7)	0.3
Diabetes	378 (7.36)	41 (12.3)	0.002
Hypercholesterinämie	2802 (54.6)	181 (54.2)	0.91
KHK in der Familie	1783 (34.7)	102 (30.5)	0.12
Cholesterin	206 ± 50.6	201 ± 56	0.086
LDL	128 ± 38.7	126 ± 41.3	0.49
HDL	59.7 ± 24.2	55.1 ± 17	<0.0001
Triglyzeride	142 ± 106	146 ± 90.8	0.48
Morise - Risikoskala	11.1 ± 2.74	12.2 ± 2.58	<0.0001
Niedrig	911 (17.8)	20 (6.01)	
Mittel	3984 (78)	274 (82.3)	
Hoch	215 (4.21)	39 (11.7)	
eoCAD	1.02 ± 0.668	1.4 ± 0.625	p<0.0001
Keine KHK	1083 (21.1)	25 (7.49)	
Keine obstruktive KHK	2843 (55.4)	151 (45.2)	
Obstruktive KHK	1208 (23.5)	158 (47.3)	
Die Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung oder als absolute Zahl (Prozentsatz) angegeben. KHK = Koronare Herzkrankheit.			

### 3.3 Primärer und sekundärer Endpunkt

Die primären und sekundären Endpunkte sind in Tabelle 4 aufgeführt.

**Tabelle 4** Primäre und sekundäre Endpunkte

Ereignisse (n=334)	
Alle Todesursachen*	169 (3.09)
Kardiale Todesursache	97 (1.77)
Nicht-kardiale Todesursache	72 (1.32)
Myokardinfarkt*	27 (0.494)
Instabile Angina pectoris*	1 (0.0183)
Bypass	32 (0.585)
Früher Bypass	17 (0.311)
Später Bypass	15 (0.274)
Perkutane Koronarintervention	572 (10.5)
Frühe PCI	428 (7.83)
Späte PCI	144 (2.63)
Revaskularisation	599 (11)
Frühe Revaskularisation	445 (8.14)
Späte Revaskularisation*	154 (2.82)

Die Daten werden in absoluten Zahlen (Prozentsätzen) angegeben. PCI=

Perkutane Koronarintervention.

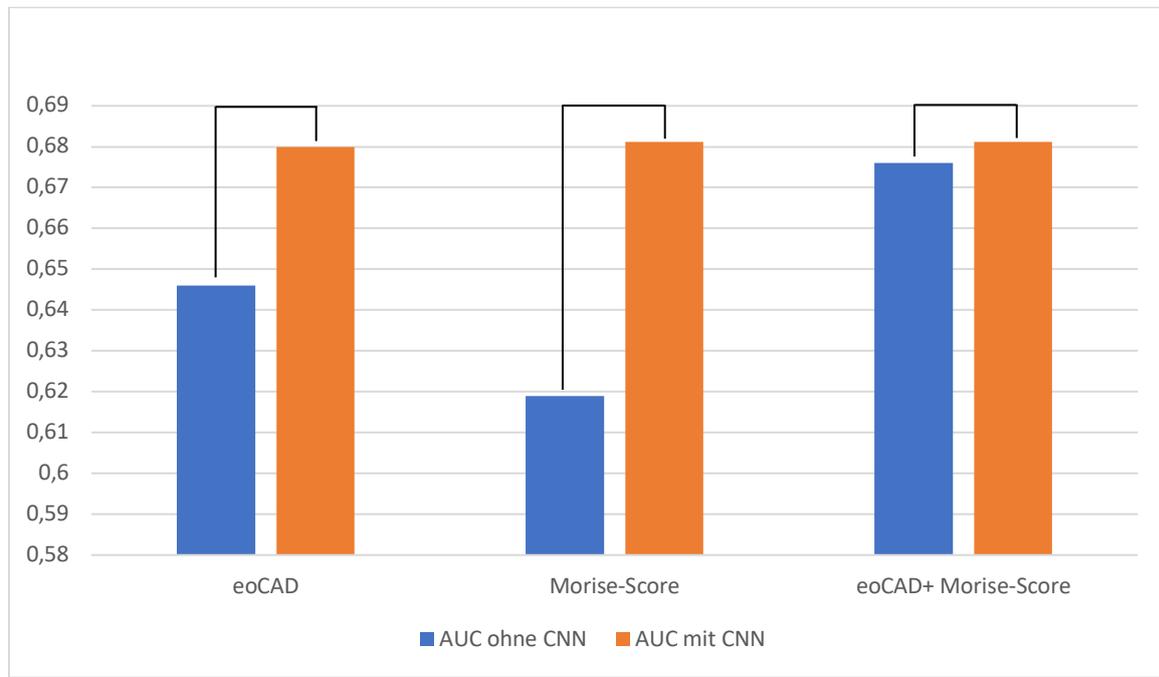
\* Kombiniertes Primärendpunkt

### 3.4 Kombination der verschiedenen Algorithmen

Die CNN-basierte Risikovorhersage für primäre Endpunkte hatte eine „area under the curve“ (AUC) von  $0,631 \pm 0,015$ . Für den Trainingsendpunkt wurde mit dem CNN-Algorithmus eine AUC von  $0,720 \pm 0,010$  beobachtet. Bei der Kombination der CNN-Analyse mit CT-basierten Parametern wurde eine Verbesserung der AUC für die Vorhersage des primären Endpunkts von  $0,646 \pm 0,014$  (nur basierend auf eoCAD) auf  $0,680 \pm 0,015$  unter Verwendung von CNN zusätzlich zu eoCAD festgestellt ( $p < 0,0001$ ). Die klinische Risikoabschätzung mit dem Morise-Score zeigte eine AUC von  $0,619 \pm 0,0149$  für die Vorhersage des kombinierten primären Endpunktes, während die Kombination mit CNN eine erhöhte AUC von  $0,6812 \pm 0,0145$  ergab ( $p < 0,0001$ ).

In einem schrittweisen Modell, in dem alle Vorhersagemethoden kombiniert wurden, ergab sich eine AUC von  $0,619 \pm 0,0149$  für den Morise-Score allein, die sich nach Hinzunahme von eoCAD auf  $0,676 \pm 0,015$  ( $p < 0,0001$ ) erhöhte und

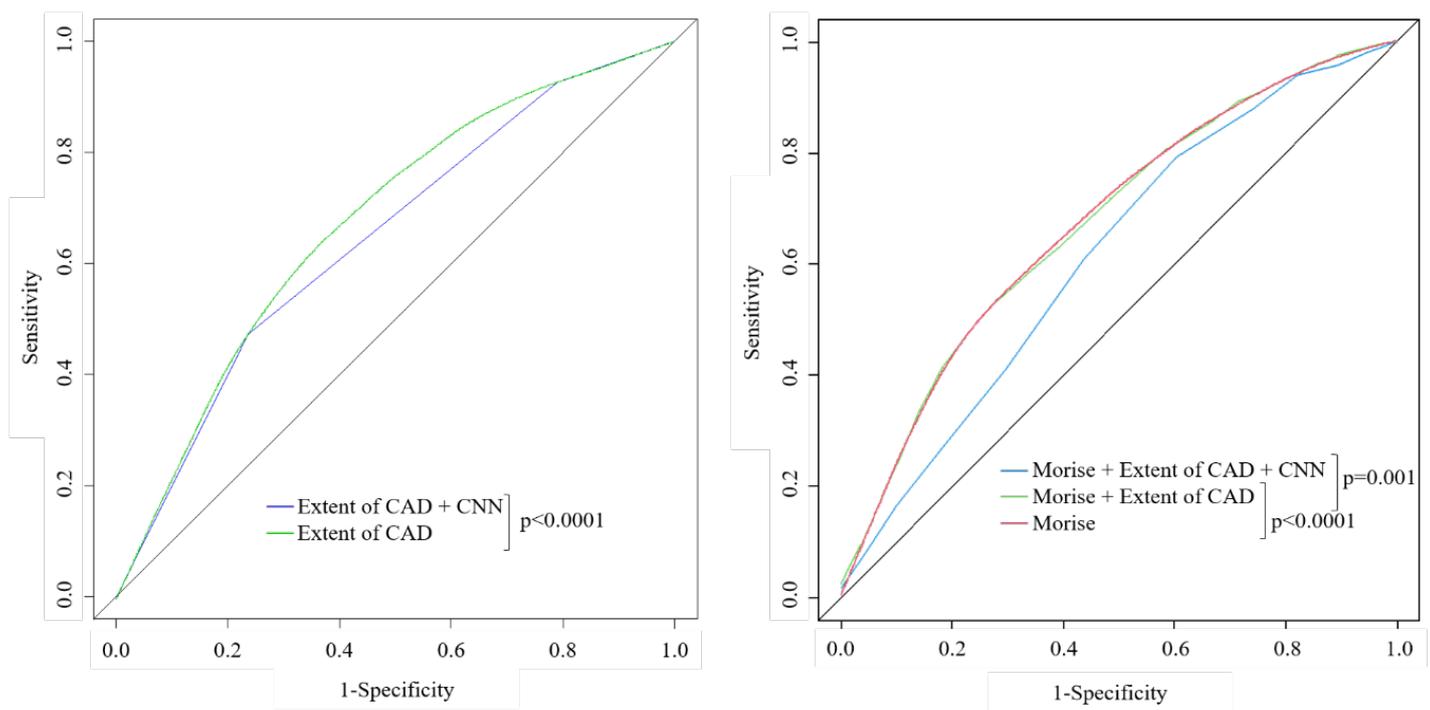
schließlich durch die Kombination von Morise-Score, eoCAD und CNN auf  $0,680 \pm 0,0148$  ( $p = 0,0001$ ) anstieg (Abb. 19).



**Abbildung 12** Risikoprädiktoren für den primären Endpunkt mit und ohne Hinzunahme von CCNN

### 3.5 Diagnostische Performance des neuen Algorithmus

Die Hinzunahme von CNN verbesserte signifikant die diagnostische Performance der prognostischen Aussagekraft der CCTA bezüglich des Auftretens des primären Endpunktes. Die ROC-Kurven zeigen eine Verbesserung sowohl der Sensitivität als auch der Spezifität des kombinierten Algorithmus (eoCAD plus CNN) im Vergleich zu eoCAD allein, siehe Abb. 15.



**Abbildung 13** ROC-Kurven zur Vorhersage schwerer kardiovaskulärer Ereignisse

## 4 Diskussion

In jüngster Zeit hat die CCTA als nicht-invasives bildgebendes Verfahren zunehmend an Bedeutung gewonnen und sich als wertvolles Instrument für die Diagnose, Risikostratifizierung und Prognosestellung von Patienten mit KHK etabliert. Angesichts dieser Entwicklung erlangen maschinelles Lernen (ML) und künstliche Intelligenz (KI) immer mehr Relevanz, da sie das Potenzial haben, bildgebende Verfahren weiterzuentwickeln und klinisch relevante Informationen aus den erfassten Daten zu extrahieren. Im Fokus steht die Fragestellung, ob und inwieweit die CCTA durch den Einsatz von KI und ML bei der Identifizierung vulnerabler, nicht-obstruktiver Koronarveränderungen, welche für die Mehrzahl der Herzinfarkte verantwortlich sind, verbessert werden kann. Trotz der intensiven Forschung und Etablierung von sogenannten "high-risk plaque features" blieb der Vorhersagewert für diese Art von Koronarveränderungen eingeschränkt.

Vor diesem Hintergrund erscheinen KI- und ML-Methoden als vielversprechende Ansätze zur Erkennung prognostisch ungünstiger Koronarveränderungen. Bereits erste Studien haben ermutigende Ergebnisse gezeigt, sowohl bei der kombinierten Analyse bestehender Risikoprädiktoren als auch bei der abstrakten mathematischen Charakterisierung von Koronarveränderungen (sogenannte Radiomics). Die zentrale Fragestellung der vorliegenden Arbeit besteht darin, ob der Einsatz von maschinellem Lernen auf bestehenden Datensätzen, die neben Bilddaten auch

strukturierte Befund- und Follow-up-Informationen enthalten, zur Verbesserung der Vorhersage schwerer kardialer Komplikationen wie kardialen Tod oder Myokardinfarkt beitragen kann.

Unsere Studie demonstriert, dass die Kombination eines CNN mit herkömmlichen CT-Parametern und klinischen Risikofaktoren bei Patienten, die sich einer CCTA unterziehen, eine verbesserte Risikovorhersage für MACE ermöglicht. Diese Ergebnisse verdeutlichen das Potenzial der Integration von Bildanalysen, die auf maschinellem Lernen (ML) basieren, in die Beurteilung von Koronarplaque-Merkmalen, um die Prognose von Patienten mit Verdacht auf KHK zu optimieren. In Anbetracht der bestehenden Literatur und der Ergebnisse unserer Studie wird die Bedeutung der Kombination von KI und ML-Techniken mit CCTA-Daten für die Verbesserung der Risikostratifizierung, Diagnose und Prognose von Patienten mit KHK hervorgehoben. Die Integration von ML-basierten Bildanalysen in die Bewertung von Koronarplaque-Merkmalen bietet einen innovativen Ansatz zur Identifizierung prognostisch ungünstiger Veränderungen und kann dazu beitragen, die Limitationen herkömmlicher bildgebender Verfahren zu überwinden.

Die Erkenntnisse unserer Studie untermauern die Relevanz von KI- und ML-Anwendungen im Bereich der KHK-Diagnostik und -Behandlung. Der Einsatz von ML-Techniken wie CNN in Kombination mit konventionellen CT-Parametern und klinischen Risikofaktoren bei CCTA-Untersuchungen kann die Vorhersage von

MACE verbessern und somit eine wertvolle Ergänzung für die Risikoabschätzung von Patienten mit Verdacht auf KHK darstellen.

#### 4.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse und des Alleinstellungsmerkmals

Unsere Studie hat wichtige Fortschritte in der Anwendung von Convolutional Neural Networks (CNNs) und maschinellem Lernen für die Analyse von koronaren Plaques und die Prognose der KHK erzielt. Die wichtigsten Ergebnisse unserer Arbeit lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Ein wesentliches Unterscheidungsmerkmal unserer Arbeit ist die erstmalige Verwendung klinischer Ergebnisse als Ground-Truth für CNNs. Dies stellt einen bedeutenden Paradigmenwechsel dar, da sich die meisten existierenden Studien auf die Verwendung von Plaquecharakteristika als Ground-Truth konzentrieren. Somit konnten wir ein Modell entwerfen, das primär auf die Vorhersage patientenspezifischer Ergebnisse ausgerichtet ist, anstatt sich auf die Charakterisierung von Plaques zu beschränken. Dieser innovative Ansatz erweitert die klinische Relevanz unserer Modelle und optimiert ihre praktische Anwendbarkeit.

Das Alleinstellungsmerkmal unserer Arbeit liegt in der erfolgreichen Integration von CNNs und maschinellem Lernen in einem umfassenden Modell zur Plaqueanalyse und -prognose. Während viele Studien entweder das eine oder das andere untersucht haben, haben wir beide Ansätze in einem kohärenten Rahmen kombiniert. Dies ermöglicht nicht nur eine detaillierte Analyse der Plaquemerkmale, sondern auch eine effektive Nutzung dieser Merkmale zur Vorhersage klinischer Ergebnisse.

Zudem haben wir die Robustheit und Allgemeingültigkeit unserer Modelle durch eine umfangreiche Validierung an internen Datensätzen nachgewiesen. Dies unterstreicht die Zuverlässigkeit unserer Methoden und ihre potentielle Anwendbarkeit in verschiedenen klinischen Kontexten.

Insgesamt stellt unsere Arbeit einen wichtigen Beitrag zur Anwendung künstlicher Intelligenz in der kardiovaskulären Bildgebung dar. Sie zeigt das Potenzial dieser Techniken zur Verbesserung sowohl der Diagnose und Prognose von Herz-Kreislauf-Erkrankungen als auch der Identifizierung von Hochrisikopatienten, um frühzeitige Interventionen einzuleiten und damit das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse zu reduzieren.

## 4.2 Literaturreview

### 4.2.1 CNN zur Segmentierung und Plaquecharakterisierung

Die quantitative Analyse der Atherosklerose mithilfe der CCTA ist ein komplexer Prozess, der erhebliches Fachwissen erfordert und dazu sehr zeitaufwändig ist, wenn er manuell oder halbautomatisch durchgeführt wird. Neue Entwicklungen in der Datenwissenschaft und Rechenleistung haben jedoch die Implementierung von Deep-Learning-Frameworks in die CCTA-Bildverarbeitung ermöglicht, was eine verbesserte Automatisierung ermöglicht (Choi, Ferencik, et al., 2021).

Ein herausragendes Beispiel für die Anwendung dieser Technologie ist die multizentrische CLARIFY-Studie, die von Choi und Kollegen durchgeführt wurde.

Sie implementierten einen durchgehenden, künstliche Intelligenz (KI)-gestützten Ansatz zur Auswertung der koronaren CTA und verglichen die Leistung mit dem Konsens von Level-3-CTA-Lesern. Im Vergleich zu CCTA-Lesern zeigte der KI-Software-Ansatz eine ausgezeichnete Genauigkeit (99,7 % für 70 %-Stenose; 94,8 % für 50 %-Stenose), Sensitivität (90,9 % für 70 %-Stenose; 80 % für 50 %-Stenose), Spezifität (99,8 % für 70 %-Stenose; 97 % für 50 %-Stenose), einen positiven Vorhersagewert (93,3 % für 70 %-Stenose; 80 % für 50 %-Stenose) und einen negativen Vorhersagewert (99,9 % für 70 %-Stenose; 97 % für 50 %-Stenose). Der KI-gestützte und der menschliche CCTA-Konsens stimmten innerhalb einer CAD-RADS-Kategorie bei 98,3 % der Untersuchungen pro Patient und 99,9 % pro Gefäß

überein. Diese Studie zeigt, dass der KI-unterstützte Ansatz Koronarstenosen identifiziert und die Stenose auf der Grundlage eines qualitativen Stenose-Scoring in Übereinstimmung mit den CTA-Experten weiter stratifiziert (Choi, Ferencik, et al., 2021; Kolossváry et al., 2022). Jüngste Studien haben damit begonnen, einzelne Aspekte der KI-gestützten Plaque-Quantifizierung zu bewerten, obwohl nur wenige dieser Lösungen derzeit klinisch verfügbar sind. Zreik et al. demonstrierten die Machbarkeit eines Algorithmus zur automatischen Erkennung und Charakterisierung von koronaren Plaques und Stenosen mit Hilfe eines rekurrenten neuronalen Multitasking-Netzwerks (RCNN). Diese Methode zeigte eine hohe Genauigkeit bei der Erkennung und Bestimmung der Signifikanz von Koronarstenosen, aber nur eine mäßige Zuverlässigkeit bei der Klassifizierung von Koronarplaques, da die Unterscheidung von gemischten Plaques von verkalkten und nicht verkalkten Plaques eine große Herausforderung bleibt (Zreik et al., 2019). Kang et al. verwendeten einen Support-Vector-Machine (SVM)-Lernalgorithmus in einer kleinen Anzahl von Datensätzen (n = 42) zur Erkennung von Plaque für Läsionen mit einem vereinfachten Schweregrad von 25 % im Vergleich zu erfahrenen Experten im Konsens und berichteten über eine Genauigkeit von 94 % (Choi, Marques, et al., 2021).

In der bisherigen Forschung wurden maschinenlernbasierte (ML) Modelle in der kardialen Computertomographie primär zur Automatisierung und Verbesserung

der morphologischen Charakterisierung von Plaques eingesetzt. Al'Aref et al. nutzten CCTA-basierte qualitative und quantitative Plaquemerkmale, um ein ML-Modell zur Vorhersage kritischer Läsionen bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) zu entwickeln. Dieses Modell zeigte eine signifikant höhere Fläche unter der Kurve (AUC) im Vergleich zu Modellen, die auf Hochrisiko-Plaquemerkmalen, Durchmesserstenose und Plaqueanalyse auf Läsionsebene basierten (Al'Aref et al., 2020). Darüber hinaus zeigte das Modell eine Spezifität von 89% für die Vorhersage nicht-kritischer Läsionen bei Patienten, die sich einer CCTA ohne akutes Koronarsyndrom unterzogen. In einer weiteren Studie von Al'Aref et al. wurde ein Machine-Learning-Modell entwickelt, das klinische Faktoren und den Koronararterien-Kalzium-Score (CACs) zur Vorhersage der Obstruktion koronarer Arterien nutzt. Das Modell zeigte eine hohe Genauigkeit und könnte in der klinischen Praxis zur Risikostratifizierung und Behandlungsleitung beitragen (Al'Aref, Maliakal, et al., 2020). Die Studie von Chen et al. legt nahe, dass ein CT-Angiographie-basierter radiomischer Signaturen von koronaren Plaques die Identifikation von anfälligen Plaques ermöglicht, die mit einem erhöhten Risiko für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert sind (Chen et al., 2023).

Motwani et al. analysierten klinische und CCTA-basierte Risikoscores zur Vorhersage der 5-Jahres-Gesamtmortalität und fanden eine verbesserte AUC bei Verwendung von ML im Vergleich zum Framingham Risk Score (FRS) oder CCTA-Daten allein

(Motwani et al., 2017). In einer multizentrischen Studie entwickelten und validierten Lin et al. einen auf Deep Learning basierenden Algorithmus zur Messung des Gesamtplaquevolumens und der minimalen Lumenfläche, der eng mit Expertenmessungen und intravaskulärem Ultraschall korrelierte. Eine Assoziation zwischen einem erhöhten Myokardinfarktisiko und dem auf Deep Learning basierenden Gesamtplaquevolumen konnte jedoch nur nach Adjustierung für klinische Risikoscores und das Vorliegen einer obstruktiven Stenose gezeigt werden (Lin et al., 2022). Das Hauptaugenmerk bei der Anwendung neuronaler Netze in der Koronarangiographie liegt auf der automatischen Erkennung und Charakterisierung von Stenosen. Für die CT-Angiographie gibt es mehrere kommerziell verfügbare Systeme, deren Algorithmen jedoch nicht im Detail bekannt sind. In der invasiven Koronarangiographie verglichen Stralen et al. drei CNNs zur Erkennung von Stenosen der rechten Koronararterie in 9278 invasiven Angiographien und identifizierten EfficientDet D3 als das beste Modell (Stralen et al., 2023). Cong et al. verglichen verschiedene CNN-Architekturen zur Klassifikation von Stenosen als  $< 25\%$  oder  $> 25\%$  anhand von QCA-Daten aus 230 invasiven Angiographien und identifizierten Inception-v3 als das leistungsfähigste Modell (Cong et al., 2023). Wu et al. schlugen eine Deep-Learning-Architektur vor, indem sie ein mehrschichtiges Perzeptron (MLP) und ein bidirektionales baumstrukturelles LSTM für die anatomische Klassifizierung oder Kennzeichnung von Koronararterien

kombinierten. Die AUCs der Kennzeichnung von vier Hauptkoronarästen und wichtigen Seitenästen lagen bei 97 bzw. 90 % (Wu et al., 2019).

Die Verwendung von maschinellem Lernen und künstlicher Intelligenz in der CCTA-Bildverarbeitung bietet also erhebliche Vorteile und Potenziale, auch wenn weitere Forschungen und Verbesserungen notwendig sind, um ihre volle Wirksamkeit und klinische Anwendbarkeit zu realisieren.

#### 4.2.2 Maschinelles Lernen für die Prognose

Maschinelles Lernen (ML) hat sich als ein effektives Instrument zur Vorhersage kardiovaskulärer Ergebnisse erwiesen, indem es klinische und bildgebende Daten kombiniert. In einer Fall-Kontroll-Studie von Hell et al. wurden quantitative Plaque-Charakteristika, abgeleitet von AUTOPLAQ, zur Vorhersage der kardialen Mortalität über einen Zeitraum von 5 Jahren nach CCTA untersucht. Es wurde festgestellt, dass höhere NCP pro Patient, NCP geringer Dichte, Gesamtplaquevolumen und CDD mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert waren, selbst nach Anpassung an den Segment Involvement Score (SIS)(Hell et al., 2017).

Motwani et al. nutzten Rohdaten aus der Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Register (CONFIRM), die 10.030 Patienten mit Verdacht auf KHK und 5-Jahres-Follow-up umfasste. Sie untersuchten

die Durchführbarkeit und Genauigkeit von ML zur Vorhersage der 5-Jahres-Gesamtmortalität (ACM) bei Patienten nach CCTA. Dabei wurden mehr als 60 klinische und CCTA-Parameter berücksichtigt. Eine automatisierte Merkmalsauswahl stellte sicher, dass nur Parameter mit einem signifikanten Informationsgewinn für die Modellierung verwendet wurden. Diese ausgewählten Parameter wurden in einen iterativen Logit-Boost-Algorithmus eingegeben, um ein Regressionsmodell zur Berechnung des 5-Jahres-Risikos eines Patienten für ACM zu erstellen. ML zeigte eine höhere AUC (0,79) als der Framingham-Risiko-Score (0,61) oder die CCTA-Schweregrad-Scores allein (Motwani et al., 2017). Unsere Gruppe führte eine ML-basierte Time-to-Event-Analyse in einer ähnlichen Kohorte von Patienten mit Verdacht auf KHK durch, die eine bessere Leistung für die langfristige Vorhersage von MACE zeigte als die Verwendung von klinischen und CCTA-abgeleiteten Variablen oder Scores, unabhängig voneinander (Bauer et al., 2023). In einer weiteren Studie von Johnson et al. wurde ML zur Prognose von 6892 CCTA-Patienten eingesetzt. Die erzielten AUC-Werte lagen bei 0,77 für alle Todesfälle, 0,72 für KHK-Todesfälle, 0,85 für KHK-Todesfälle und nicht-tödliche Myokardinfarkte und 0,79 für nicht-tödliche Myokardinfarkte (Johnson et al., 2019). Van Assen et al. berichteten über eine Genauigkeit von 0,77 bei der Vorhersage negativer kardiovaskulärer Ereignisse bei 45 Patienten mit Verdacht auf KHK durch

Plaueanalyse. Durch die Integration von traditionellen klinischen Risikofaktoren konnte die Genauigkeit auf 0,87 erhöht werden(Van Assen, 2019).

Zusammenfassend zeigen diese Studien die Fähigkeit von ML, große Datenmengen zu analysieren und klinisch relevante Vorhersagemodelle zu erstellen, die die derzeit verwendeten Modelle übertreffen. Sie demonstrieren die Rolle von ML in der Prognose und dessen Anwendung in verschiedenen Studien. Die Implementierung solcher Techniken in der klinischen Praxis könnte dazu beitragen, die Diagnose und Prognose von Patienten mit KHK zu verbessern und die Patientenversorgung insgesamt zu optimieren. Obwohl die Anwendung von KI und ML in der kardiovaskulären Bildgebung vielversprechende Ergebnisse zeigt, bleiben Herausforderungen bestehen. Dazu gehören die Notwendigkeit, Algorithmen auf heterogenen Datensätzen zu validieren, um ihre Robustheit und Generalisierbarkeit zu gewährleisten, sowie die Integration von ML-Modellen in bestehende klinische Arbeitsabläufe. Darüber hinaus sind ethische und regulatorische Aspekte zu berücksichtigen, insbesondere im Hinblick auf den Datenschutz und die Verantwortlichkeit für Entscheidungen, die auf der Grundlage von KI-gestützten Vorhersagen getroffen werden.

### 4.3 Stellenwert der Arbeit für die Plaqueanalyse

Ein zentraler Aspekt unserer Arbeit ist die Verbesserung der Plaqueanalyse. Sie beleuchtet den Einsatz von Algorithmen des maschinellen Lernens, insbesondere Deep Learning, für die Identifizierung von Plaque-Merkmalen und die Prognose von kardiovaskulären Erkrankungen. Wir unterstreichen, dass eine verlässliche Risikoeinschätzung auf der Basis von Plaque-Merkmalen eine anspruchsvolle Aufgabe darstellt, da die quantitative und qualitative Analyse von Plaques oftmals einen erheblichen Zeitaufwand erfordert und eine Vielzahl von Plaque-Charakteristika in Betracht zieht. Dennoch hat der Einsatz von Machine-Learning-Algorithmen gezeigt, dass sie in der Lage sind, die traditionelle quantitative und qualitative CCTA-Analyse zu übertreffen.

Seit einigen Jahren werden halbautomatische und halbquantitative Bewertungen von Hochrisikoplaques entwickelt. Allerdings werden CCTA-basierte Risikobewertungen bei der klinischen Entscheidungsfindung noch nicht regelmäßig berücksichtigt, vor allem weil sie einen hohen Zeitaufwand für hochqualifiziertes Fachpersonal erfordern und der zusätzliche Nutzen im Vergleich zu anderen Risikovorhersagemodellen noch begrenzt ist. Mit dem Aufkommen automatischer Algorithmen des maschinellen Lernens (ML), einschließlich Deep Learning (DL), wird eine Verbesserung der Diagnose und Prognose für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen erwartet (Dey et al., 2018). Es hat sich bereits

gezeigt, dass die Identifizierung von Plaque-Merkmalen mit ML-Tools die konventionelle quantitative und qualitative CCTA-Analyse übertrifft (Al'Aref et al., 2019; Dey et al., 2018; Kolossváry et al., 2017).

Eine zuverlässige Risikobewertung auf der Grundlage von Koronarplaquemerkmale ist eine Herausforderung, da die quantitative und qualitative Analysesoftware oft zeitaufwändig ist und mehr als 40 verschiedene Plaquemerkmale berücksichtigt werden müssen. Selbst nach jahrelanger Entwicklung zeigen halbautomatische Plaque-Bewertungen immer noch eine eingeschränkte Übereinstimmung zwischen und innerhalb der Beobachter, insbesondere bei Patienten mit höherer koronarer Krankheitslast bei der Bewertung von verkalkten Plaques und Plaques mit geringer Dichte (Al'Aref et al., 2019; Mancini et al., 2022; Meah et al., 2021; Williams et al., 2015). Hinzu kommt, dass die Plaque-Analyse in den verschiedenen Forschungszentren nicht streng standardisiert durchgeführt wird, da die Aufnahmeprotokolle, CT-Scans, Software-Algorithmen und der Erfahrungsgrad der CT-Leser in den verschiedenen medizinischen Zentren unterschiedlich sein können. Die gute Leistung der neuen ML-Algorithmen unterstreicht die komplexe Natur der Plaque-Analyse, bei der die verschiedenen Parameter nur einen Teil der prognostischen Informationen enthalten. In der Annahme, dass relevante prognostische Informationen in der Koexistenz verschiedener Parameter liegen und ein Teil davon noch unbekannt ist, haben wir

versucht, den unvoreingenommenen Lernansatz der CCNs zur Optimierung der Prognose zu nutzen und zusätzlich zu den Bilddaten nur grundlegende Zusatzinformationen zur Koronarsegmentierung und Läsionslokalisierung bereitgestellt. Die Ergebnisse zeigen die Machbarkeit des Ansatzes. Der prognostische Wert des CNN-Algorithmus allein war vergleichbar mit dem eoCAD- und dem Morise-Score, verbesserte jedoch die Vorhersage in Kombination mit den anderen Verfahren erheblich. Es scheint, dass der Algorithmus relevante prognostische Informationen erkennen kann, die von der Standard-CCTA-Bewertung nicht genutzt werden, aber offensichtlich kann er nicht alle verfügbaren Informationen nutzen.

#### 4.4 Limitationen

Die Studie hat einige Limitationen, die bei der Interpretation der Ergebnisse in Betracht gezogen werden müssen.

Zunächst wurde die Studie nicht extern an einer unabhängigen Kohorte validiert. Eine solche externe Validierung würde dazu beitragen, die Vorhersagegenauigkeit des entwickelten Modells in unterschiedlichen Populationen und klinischen Umgebungen zu evaluieren. Die untersuchte Patientenpopulation bestand hauptsächlich aus Männern aus urbanen Gebieten mit überwiegend kaukasischer Bevölkerung. Dies könnte die Repräsentativität der Studienergebnisse einschränken, da sie möglicherweise nicht auf Frauen oder Menschen anderer ethnischer Herkunft übertragbar sind. Des Weiteren konnten wir aufgrund der begrenzten Anzahl von primären Endpunkten keine Teststichprobe zum Trainieren des Algorithmus zur Verfügung stellen. Schließlich wurden im Laufe des 160-monatigen Beobachtungszeitraums vier verschiedene Generationen von CT-Scans eingesetzt. Die Verbesserung der Bildqualität im Laufe der Zeit könnte die Ergebnisse beeinflusst haben, da neuere Scans möglicherweise genauere und detailliertere Informationen über die untersuchten Plaques liefern. Zukünftige Studien sollten den Einfluss der Bildqualität auf die Genauigkeit der

Vorhersagemodelle berücksichtigen und eventuell auch den Einsatz fortschrittlicherer Bildgebungstechnologien prüfen.

Insgesamt sollten diese Limitationen bei der Interpretation und Anwendung der Studienergebnisse berücksichtigt werden. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um die Robustheit und Generalisierbarkeit der Ergebnisse zu überprüfen.

## 5 Fazit

Unsere Studie zeigt, dass Convolutional Neural Networks (CNNs) ein vielversprechendes Werkzeug zur Verbesserung der kardiovaskulären Risikoabschätzung darstellen. Trotz einiger Einschränkungen weisen die Ergebnisse auf das Potenzial der Integration von künstlicher Intelligenz (KI) und maschinellem Lernen (ML) in der klinischen Praxis hin. Der Einsatz von CNNs in Kombination mit etablierten Methoden kann zu einer präziseren Risikostratifizierung von Patienten beitragen und eine solide Grundlage für Entscheidungen über präventive Maßnahmen und Therapieansätze liefern.

Die Studie unterstreicht die Bedeutung ML-basierter Algorithmen zur Erkennung prognostisch relevanter Informationen, die bei der konventionellen CCTA-Auswertung möglicherweise übersehen werden. Dies könnte letztlich zu einer verbesserten Risikostratifizierung und individualisierten Patientenversorgung führen.

Die Ergebnisse tragen zur aktuellen Debatte über die Anwendung von maschinellem Lernen in der Medizin bei und bieten Anreize für zukünftige Forschungsarbeiten, die sich auf die automatische Segmentierung von Koronararterien, die Lokalisierung von Läsionen und die Weiterentwicklung von KI und ML in der CCTA-Diagnostik konzentrieren.

Insgesamt legt unsere Studie nahe, dass das Potenzial dieser Technologien zur Verbesserung der Patientenversorgung und der klinischen Entscheidungsfindung weiter ausgeschöpft werden sollte.

Die Integration von CNN in die klinische Praxis könnte dazu beitragen, die Identifizierung von Hochrisikopatienten zu verbessern und die Entwicklung von personalisierten Präventionsstrategien zu erleichtern.

Zukünftige Studien sollten sich auf die weitere Validierung dieser Ansätze konzentrieren, um ihre Anwendung in der klinischen Praxis zu optimieren. Es ist wichtig, weitere Studien durchzuführen, um die Allgemeingültigkeit unserer Ergebnisse zu überprüfen und die Anwendung von CNN in der klinischen Praxis weiter zu evaluieren.

## 6 Literaturverzeichnis

- Abdelrahman, K. M., Chen, M. Y., Dey, A. K., Virmani, R., Finn, A. V., Khamis, R. Y., Choi, A. D., Min, J. K., Williams, M. C., Buckler, A. J., Taylor, C. A., Rogers, C., Samady, H., Antoniades, C., Shaw, L. J., Budoff, M. J., Hoffmann, U., Blankstein, R., Narula, J., & Mehta, N. N. (2020). Coronary Computed Tomography Angiography From Clinical Uses to Emerging Technologies. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(10), 1226-1243. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.076>
- Achenbach, S., Goroll, T., Seltmann, M., Pflederer, T., Anders, K., Ropers, D., Daniel, W. G., Uder, M., Lell, M., & Marwan, M. (2011). Detection of Coronary Artery Stenoses by Low-Dose, Prospectively ECG-Triggered, High-Pitch Spiral Coronary CT Angiography. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 4(4), 328-337. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2011.01.012>
- Achenbach, S., Marwan, M., Schepis, T., Pflederer, T., Bruder, H., Allmendinger, T., Petersilka, M., Anders, K., Lell, M., Kuettner, A., Ropers, D., Daniel, W. G., & Flohr, T. (2009). High-pitch spiral acquisition: A new scan mode for coronary CT angiography. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*, 3(2), 117-121. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2009.02.008>
- Al'Aref, S. J., Maliakal, G., Singh, G., van Rosendael, A. R., Ma, X., Xu, Z., Alawamlh, O. A. H., Lee, B., Pandey, M., Achenbach, S., Al-Mallah, M. H., Andreini, D., Bax, J. J., Berman, D. S., Budoff, M. J., Cademartiri, F., Callister, T. Q., Chang, H.-J., Chinnaiyan, K., ... Shaw, L. J. (2020). Machine learning of clinical variables and coronary artery calcium scoring for the prediction of obstructive coronary artery disease on coronary computed tomography angiography: Analysis from the CONFIRM registry. *European Heart Journal*, 41(3), 359-367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz565>
- Al'Aref, S. J., Singh, G., Choi, J. W., Xu, Z., Maliakal, G., van Rosendael, A. R., Lee, B. C., Fatima, Z., Andreini, D., Bax, J. J., Cademartiri, F., Chinnaiyan, K., Chow, B. J. W., Conte, E., Cury, R. C., Feuchtner, G., Hadamitzky, M., Kim, Y.-J., Lee, S.-E., ... Min, J. K. (2020). A Boosted Ensemble Algorithm for Determination of Plaque Stability in High-Risk Patients on Coronary CTA. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 13(10), 2162-2173. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.03.025>
- Andreini, D., Magnoni, M., Conte, E., Masson, S., Mushtaq, S., Berti, S., Canestrari, M., Casolo, G., Gabrielli, D., Latini, R., Marraccini, P., Moccetti, T., Modena, M. G., Pontone, G., Gorini, M., Maggioni, A. P., & Maseri, A. (2020). Coronary Plaque

Features on CTA Can Identify Patients at Increased Risk of Cardiovascular Events. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 13(8), 1704-1717.  
<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.06.019>

Bauer, M. J., Nano, N., Adolf, R., Will, A., Hendrich, E., Martinoff, S. A., & Hadamitzky, M. (2023). Prognostic Value of Machine Learning-based Time-to-Event Analysis Using Coronary CT Angiography in Patients with Suspected Coronary Artery Disease. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*, 5(2), e220107.  
<https://doi.org/10.1148/ryct.220107>

Baumann, S., Overhoff, D., Tesche, C., Korosoglou, G., Kelle, S., Nassar, M., Buss, S. J., Andre, F., Renker, M., Schoepf, U. J., Akin, I., Waldeck, S., Schoenberg, S. O., & Lossnitzer, D. (2022). Morphologische und funktionelle Diagnostik der koronaren Herzkrankheit mittels Computertomographie. *Herz*.  
<https://doi.org/10.1007/s00059-022-05098-7>

Brandt, V., & Tesche, C. (2021). Künstliche Intelligenz in der kardialen Computertomographie. *Der Kardiologe*, 15(6), 655-668.  
<https://doi.org/10.1007/s12181-021-00511-7>

Budoff, M. J., Li, D., Kazerooni, E. A., Thomas, G. S., Mieres, J. H., & Shaw, L. J. (2017). Diagnostic Accuracy of Noninvasive 64-row Computed Tomographic Coronary Angiography (CCTA) Compared with Myocardial Perfusion Imaging (MPI): The PICTURE Study, A Prospective Multicenter Trial. *Academic Radiology*, 24(1), 22-29.  
<https://doi.org/10.1016/j.acra.2016.09.008>

Chartrand, G., Cheng, P. M., Vorontsov, E., Drozdal, M., Turcotte, S., Pal, C. J., Kadoury, S., & Tang, A. (2017a). Deep Learning: A Primer for Radiologists. *RadioGraphics*, 37(7), 2113-2131. <https://doi.org/10.1148/rg.2017170077>

Chartrand, G., Cheng, P. M., Vorontsov, E., Drozdal, M., Turcotte, S., Pal, C. J., Kadoury, S., & Tang, A. (2017b). Deep Learning: A Primer for Radiologists. *RadioGraphics*, 37(7), 2113-2131. <https://doi.org/10.1148/rg.2017170077>

Chen, Q., Pan, T., Wang, Y. N., Schoepf, U. J., Bidwell, S. L., Qiao, H., Feng, Y., Xu, C., Xu, H., Xie, G., Gao, X., Tao, X.-W., Lu, M., Xu, P. P., Zhong, J., Wei, Y., Yin, X., Zhang, J., & Zhang, L. J. (2023). A Coronary CT Angiography Radiomics Model to Identify Vulnerable Plaque and Predict Cardiovascular Events. *Radiology*, 221693.  
<https://doi.org/10.1148/radiol.221693>

- Cheng, P. M., Montagnon, E., Yamashita, R., Pan, I., Cadrin-Chênevert, A., Perdigón Romero, F., Chartrand, G., Kadoury, S., & Tang, A. (2021). Deep Learning: An Update for Radiologists. *RadioGraphics*, 41(5), 1427-1445. <https://doi.org/10.1148/rg.2021200210>
- Cong, C., Kato, Y., Vasconcellos, H. D. D., Ostovaneh, M. R., Lima, J. A. C., & Ambale-Venkatesh, B. (2023). Deep learning-based end-to-end automated stenosis classification and localization on catheter coronary angiography. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 10. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2023.944135>
- Choi, A. D., Ferencik, M., Leipsic, J., Williams, M. C., & Villines, T. C. (2021). Training and competency in cardiovascular computed tomography: Collaborative paradigm for the rising tide. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*, 15(1), 88-90. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2020.11.007>
- Choi, A. D., Marques, H., Kumar, V., Griffin, W. F., Rahban, H., Karlsberg, R. P., Zeman, R. K., Katz, R. J., & Earls, J. P. (2021). CT Evaluation by Artificial Intelligence for Atherosclerosis, Stenosis and Vascular Morphology (CLARIFY): A Multi-center, international study. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*, 15(6), 470-476. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2021.05.004>
- Conte, E., Andreini, D., Magnoni, M., Masson, S., Mushtaq, S., Berti, S., Canestrari, M., Casolo, G., Gabrielli, D., Latini, R., Marraccini, P., Moccetti, T., Modena, M. G., Pontone, G., Gorini, M., Maggioni, A. P., Maseri, A., Maseri, A., Andreini, D., ... Puppato, M. (2021). Association of high-risk coronary atherosclerosis at CCTA with clinical and circulating biomarkers: Insight from CAPIRE study. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*, 15(1), 73-80. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2020.03.005>
- De Franco, A. C., & Nissen, S. E. (2001). Coronary intravascular ultrasound: Implications for understanding the development and potential regression of atherosclerosis. *The American Journal of Cardiology*, 88(10), 7-20. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(01\)02109-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(01)02109-9)
- Dey, D., Gaur, S., Ovrehus, K. A., Slomka, P. J., Betancur, J., Goeller, M., Hell, M. M., Gransar, H., Berman, D. S., Achenbach, S., Botker, H. E., Jensen, J. M., Lassen, J. F., & Norgaard, B. L. (2018). Integrated prediction of lesion-specific ischaemia from quantitative coronary CT angiography using machine learning: A multicentre study. *European Radiology*, 28(6), 2655-2664. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5223-z>

- Faber, M., Will, A., Hendrich, E., Martinoff, S., & Hadamitzky, M. (2021). Sex- and age-specific differences in the long-term prognostic value of morphological plaque features detected by coronary computed tomography angiography. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*, 15(3), 274-280. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2020.09.003>
- Fearon, W. F., Nishi, T., De Bruyne, B., Boothroyd, D. B., Barbato, E., Tonino, P., Jüni, P., Pijls, N. H. J., & Hlatky, M. A. (2018). Clinical Outcomes and Cost-Effectiveness of Fractional Flow Reserve-Guided Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Stable Coronary Artery Disease: Three-Year Follow-Up of the FAME 2 Trial (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation). *Circulation*, 137(5), 480-487. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031907>
- Flohr, T. (2011). Detektoren, röntgenstrahler und gantry. In *Wie funktioniert CT? Eine einföhrung in physik, funktionsweise und klinische anwendungen der computertomographie* (S. 15-22). Springer Berlin Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-17803-0\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-642-17803-0_2)
- Ford, T. J., Berry, C., De Bruyne, B., Yong, A. S. C., Barlis, P., Fearon, W. F., & Ng, M. K. C. (2017). Physiological Predictors of Acute Coronary Syndromes. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 10(24), 2539-2547. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.08.059>
- Glagov, S., Weisenberg, E., Zarins, C. K., Stankunavicius, R., & Kolettis, G. J. (1987). Compensatory Enlargement of Human Atherosclerotic Coronary Arteries. *New England Journal of Medicine*, 316(22), 1371-1375. <https://doi.org/10.1056/NEJM198705283162204>
- Görich, H. M., Buss, S. J., Emami, M., Seitz, S., Lossnitzer, D., Fortner, P., Baumann, S., Brado, M., Gückel, F., Sokiranski, R., Sommer, A., Görich, J., & Andre, F. (2021). Short-Time Changes in Coronary Artery Plaques Assessed by Follow-Up Coronary CT Angiography—Characteristics and Impact on Patient Management. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8, 691665. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.691665>
- Habets, J., van den Brink, R. B. A., Uijlings, R., Spijkerboer, A. M., Mali, W. P. Th. M., Chamuleau, S. A. J., & Budde, R. P. J. (2012). Coronary artery assessment by multidetector computed tomography in patients with prosthetic heart valves. *European Radiology*, 22(6), 1278-1286. <https://doi.org/10.1007/s00330-011-2360->

- Halliburton, S. S., Abbara, S., Chen, M. Y., Gentry, R., Mahesh, M., Raff, G. L., Shaw, L. J., & Hausleiter, J. (2011). SCCT guidelines on radiation dose and dose-optimization strategies in cardiovascular CT. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*, 5(4), 198–224. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2011.06.001>
- Hausleiter, J., Meyer, T., Hadamitzky, M., Huber, E., Zankl, M., Martinoff, S., Kastrati, A., & Schömig, A. (2006). Radiation Dose Estimates From Cardiac Multislice Computed Tomography in Daily Practice. *Circulation*, 113(10), 1305–1310. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602490>
- Heidemann, C., Scheidt-Nave, C., Beyer, A.-K., Baumert, J., Thamm, R., Maier, B., Neuhauser, H., Fuchs, J., Kuhnert, R., & Hapke, U. (2021). *Gesundheitliche Lage von Erwachsenen in Deutschland – Ergebnisse zu ausgewählten Indikatoren der Studie GEDA 2019/2020-EHIS*. Robert Koch-Institut. <https://doi.org/10.25646/8456>
- Jung, H. (2021). Basic Physical Principles and Clinical Applications of Computed Tomography. *Progress in Medical Physics*, 32(1), 1–17. <https://doi.org/10.14316/pmp.2021.32.1.1>
- Knuuti, J. (2019). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 41, 407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
- Kolossváry, M., De Cecco, C. N., Feuchtner, G., & Maurovich-Horvat, P. (2019). Advanced atherosclerosis imaging by CT: Radiomics, machine learning and deep learning. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*, 13(5), 274–280. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2019.04.007>
- Kolossváry, M., Reid, A. B., Baggiano, A., Nagpal, P., Canan, A., Al'Aref, S. J., Andreini, D., Cavalcante, J. L., de Cecco, C. N., Chelliah, A., Chen, M. Y., Choi, A. D., Dey, D., Fairbairn, T., Ferencik, M., Gransar, H., Hecht, H., Leipsic, J., Lu, M. T., ... Villines, T. C. (2022). The Journal of cardiovascular computed tomography: A year in review 2021. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*, 16(3), 266–276. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2022.03.004>
- Kumar, V., Weerakoon, S., Dey, A. K., Earls, J. P., Katz, R. J., Reiner, J. S., Shaw, L. J., Blankstein, R., Mehta, N. N., & Choi, A. D. (2021). The Evolving Role of Coronary CT Angiography in Acute Coronary Syndromes. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*, S1934592521000265. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2021.02.002>

- Langenbach, M. C. ; F., Borek; Maintz, David; Nähle, Class P. (2022). Koronare CT in der klinischen Praxis: Indikation, Patientenmanagement, Befundung. *Radiologie up2date*, 22(02), 105-119. <https://doi.org/10.1055/a-1718-8916>
- Lee, J. M., Choi, K. H., Koo, B.-K., Park, J., Kim, J., Hwang, D., Rhee, T.-M., Kim, H. Y., Jung, H. W., Kim, K.-J., Yoshiaki, K., Shin, E.-S., Doh, J.-H., Chang, H.-J., Cho, Y.-K., Yoon, H.-J., Nam, C.-W., Hur, S.-H., Wang, J., ... Akasaka, T. (2019). Prognostic Implications of Plaque Characteristics and Stenosis Severity in Patients With Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(19), 2413-2424. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.02.060>
- Lee, S.-E., Chang, H.-J., Rizvi, A., Hadamitzky, M., Kim, Y.-J., Conte, E., Andreini, D., Pontone, G., Volpato, V., Budoff, M. J., Gottlieb, I., Lee, B. K., Chun, E. J., Cademartiri, F., Maffei, E., Marques, H., Leipsic, J. A., Shin, S., Choi, J. H., ... Min, J. K. (2016). Rationale and design of the Progression of Atherosclerotic Plaque Determined by Computed Tomographic Angiography Imaging (PARADIGM) registry: A comprehensive exploration of plaque progression and its impact on clinical outcomes from a multicenter serial coronary computed tomographic angiography study. *American Heart Journal*, 182, 72-79. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.09.003>
- Libby, P., Schoenbeck, U., Mach, F., Selwyn, A. P., & Ganz, P. (1998). Current Concepts in Cardiovascular Pathology: The Role of LDL Cholesterol in Plaque Rupture and Stabilization. *The American Journal of Medicine*, 104(2), 14S-18S. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(98\)00041-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(98)00041-2)
- Lin, A., Manral, N., McElhinney, P., Killekar, A., Matsumoto, H., Kwiecinski, J., Pieszko, K., Razipour, A., Grodecki, K., Park, C., Otaki, Y., Doris, M., Kwan, A. C., Han, D., Kuronuma, K., Tomasino, G. F., Tzolos, E., Shanbhag, A., Goeller, M., ... Dey, D. (2022). Deep learning-enabled coronary CT angiography for plaque and stenosis quantification and cardiac risk prediction: An international multicentre study. *The Lancet Digital Health*, 4(4), e256-e265. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(22\)00022-X](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(22)00022-X)
- Mancini, G. B. J., Kamimura, C., Yeoh, E., Ryomoto, A., & Mazer, C. D. (2022). Measurement of Plaque Characteristics Using Coronary Computed Tomography Angiography: Achieving High Interobserver Performance. *CJC Open*, 4(2), 189-196. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2021.09.022>
- Maron, D. J., Hochman, J. S., O'Brien, S. M., Reynolds, H. R., Boden, W. E., Stone, G. W., Bangalore, S., Spertus, J. A., Mark, D. B., Alexander, K. P., Shaw, L., Berger, J. S.,

- Ferguson, T. B., Williams, D. O., Harrington, R. A., & Rosenberg, Y. (2018). International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) trial: Rationale and design. *American Heart Journal*, 201, 124-135. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.04.011>
- Meah, M. N., Singh, T., Williams, M. C., Dweck, M. R., Newby, D. E., Slomka, P., Adamson, P. D., Moss, A. J., & Dey, D. (2021). Reproducibility of quantitative plaque measurement in advanced coronary artery disease. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*, 15(4), 333-338. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2020.12.008>
- Moore, K. J., & Tabas, I. (2011). Macrophages in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Cell*, 145(3), 341-355. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.04.005>
- Morise, A. P., Haddad, W. J., & Beckner, D. (1997). Development and Validation of a Clinical Score to Estimate the Probability of Coronary Artery Disease in Men and Women Presenting with Suspected Coronary Disease. *The American Journal of Medicine*, 102(4), 350-356. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(97\)00086-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(97)00086-7)
- Moriya, J. (2019). Critical roles of inflammation in atherosclerosis. *Journal of Cardiology*, 73(1), 22-27. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2018.05.010>
- Otsuka, K., Fukuda, S., Tanaka, A., Nakanishi, K., Taguchi, H., Yoshikawa, J., Shimada, K., & Yoshiyama, M. (2013). Napkin-Ring Sign on Coronary CT Angiography for the Prediction of Acute Coronary Syndrome. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 6(4), 448-457. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.09.016>
- Patel, M. R., Brennan, J. M., & Brindis, R. G. (2010). Low Diagnostic Yield of Elective Coronary Angiography. *N Engl J Med*, 10.
- Sakakura, K., Nakano, M., Otsuka, F., Ladich, E., Kolodgie, F. D., & Virmani, R. (2013). Pathophysiology of Atherosclerosis Plaque Progression. *Heart, Lung and Circulation*, 22(6), 399-411. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2013.03.001>
- Serruys, P. W., Hara, H., Garg, S., Kawashima, H., Nørgaard, B. L., Dweck, M. R., Bax, J. J., Knuuti, J., Nieman, K., Leipsic, J. A., Mushtaq, S., Andreini, D., & Onuma, Y. (2021). Coronary Computed Tomographic Angiography for Complete Assessment of Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 78(7), 713-736. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.06.019>
- Singh, G., Al'Aref, S. J., Van Assen, M., Kim, T. S., van Rosendaal, A., Kolli, K. K., Dwivedi, A., Maliakal, G., Pandey, M., Wang, J., Do, V., Gummalla, M., De Cecco, C. N., &

- Min, J. K. (2018a). Machine learning in cardiac CT: Basic concepts and contemporary data. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*, 12(3), 192-201. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2018.04.010>
- Singh, G., Al'Aref, S. J., Van Assen, M., Kim, T. S., van Rosendael, A., Kolli, K. K., Dwivedi, A., Maliakal, G., Pandey, M., Wang, J., Do, V., Gummalla, M., De Cecco, C. N., & Min, J. K. (2018b). Machine learning in cardiac CT: Basic concepts and contemporary data. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*, 12(3), 192-201. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2018.04.010>
- Sun, Z., Choo, G. H., & Ng, K. H. (2012a). Coronary CT angiography: Current status and continuing challenges. *The British Journal of Radiology*, 85(1013), 495-510. <https://doi.org/10.1259/bjr/15296170>
- Sun, Z., Choo, G. H., & Ng, K. H. (2012b). Coronary CT angiography: Current status and continuing challenges. *The British Journal of Radiology*, 85(1013), 495-510. <https://doi.org/10.1259/bjr/15296170>
- Tardif, J.-C., Grégoire, J., L'Allier, P. L., Ibrahim, R., Lavoie, M.-A., LeMay, M., Cohen, E., Levesque, S., Keller, P.-F., Heinonen, T., & Guertin, M.-C. (2006). Effect of Atherosclerotic Regression on Total Luminal Size of Coronary Arteries as Determined by Intravascular Ultrasound. *The American Journal of Cardiology*, 98(1), 23-27. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.01.052>
- Tavakol, M., Ashraf, S., & Brener, S. J. (2011). Risks and Complications of Coronary Angiography: A Comprehensive Review. *Global Journal of Health Science*, 4(1), p65. <https://doi.org/10.5539/gjhs.v4n1p65>
- Van Assen, M. (2019). *Quantitative cardiac dual source CT; from morphology to function* [University of Groningen]. <https://doi.org/10.33612/diss.93012859>
- Visseren, F. L. J., Mach, F., Smulders, Y. M., Carballo, D., Koskinas, K. C., Bäck, M., Benetos, A., Biffi, A., Boavida, J.-M., Capodanno, D., Cosyns, B., Crawford, C., Davos, C. H., Desormais, I., Di Angelantonio, E., Franco, O. H., Halvorsen, S., Hobbs, F. D. R., Hollander, M., ... Williams, B. (2021). 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*, 42(34), 3227-3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
- WHO. (o. J.). *Cardiovascular diseases (CVDs)*. Who.Org. Abgerufen 3. November 2022, von [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))

- Wu, D., Wang, X., Bai, J., Xu, X., Ouyang, B., Li, Y., Zhang, H., Song, Q., Cao, K., & Yin, Y. (2019). Automated anatomical labeling of coronary arteries via bidirectional tree LSTMs. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, 14(2), 271-280. <https://doi.org/10.1007/s11548-018-1884-6>
- Williams, M. C., Newby, D. E., & Nicol, E. D. (2019). Coronary atherosclerosis imaging by CT to improve clinical outcomes. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*, 13(5), 281-287. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2019.03.007>
- Zhu, Y., Xian, X., Wang, Z., Bi, Y., Chen, Q., Han, X., Tang, D., & Chen, R. (2018). Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation. *Biomolecules*, 8(3), 80. <https://doi.org/10.3390/biom8030080>
- Zreik, M., van Hamersvelt, R. W., Wolterink, J. M., Leiner, T., Viergever, M. A., & Isgum, I. (2019a). A Recurrent CNN for Automatic Detection and Classification of Coronary Artery Plaque and Stenosis in Coronary CT Angiography. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 38(7), 1588-1598. <https://doi.org/10.1109/TMI.2018.2883807>

## 7 Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1</b> Fortschreiten einer atherosklerotischen Läsion (Moore & Tabas, 2011).....	11
<b>Abbildung 2</b> Beispiel eines koronaren Remodellings. Die Angiographie ist unauffällig. Allerdings zeigen 2 Stellen in der linken vorderen Arterie (Pfeile A und B, Bild links) im IVUS ein unterschiedliches Ausmaß an Atherosklerose. Die weiter distal gelegene Stelle (De Franco & Nissen, 2001).....	12
<b>Abbildung 3</b> Hounsfield-Skala der Computertomographie, Zahlen für verschiedene Gewebe (Jung, 2021). .....	16
<b>Abbildung 4</b> Aufbau und Funktionsweise von (a) Dual-Energie-Computertomographen (zwei Röntgenröhren und entsprechende Detektoranordnungen) und (b) detektorbasierten Spektral-CT-Systemen (eine Röntgenröhre und zwei Schichten innerhalb der Detektoranordnungen) (Jung, 2021). .....	19
<b>Abbildung 5</b> Hauptdiagnosepfade bei symptomatischen Patienten mit Verdacht auf obstruktive koronare Herzkrankheit (Jung, 2021). .....	32
<b>Abbildung 6</b> Charakteristik koronarer Plaques in der CCTA. (A) Napkin ring sign = Serviettenringzeichen; (B) Niedrig-Abschwächungs-Anteil einer gemischten Plaque, der (C) in der semiautomatischen Software korrekt klassifiziert und quantifiziert wurde zur Bestimmung des totalen Plaquevolumens, Plaquevolumen <30HU (blau) und Plaquevolumen >30HU (violett); (D) kleine, gesprenkelte Verkalkungen; (E) nicht-obstruktiver Plaque mit positivem Remodeling-Index (>1,4); und (F) verkalkter Plaque ohne Hochrisiko-Elemente mit Nachweis des Restlumens (Oktagon). Nach (Andreini et al., 2020). .....	36
<b>Abbildung 7</b> Hierarchie und Teilbereiche der künstlichen Intelligenz (Singh et al., 2018b). .....	41
<b>Abbildung 8</b> Konzeptuelle Analogie zwischen den Komponenten biologischer Neuronen (a) und künstlicher Neuronen (b) (Chartrand et al., 2017b). .....	47

<b>Abbildung 9</b> Optimierungsalgorithmus im Rahmen des Lernprozesses (Chartrand et al., 2017b)...	53
<b>Abbildung 10</b> Koronararterien mit Einteilung in Segmente nach AHA-Schema. RCA = rechte Kranzarterie, LCA = linke Kranzarterie, LM = linker Hauptstamm, LAD = vorderer absteigender Ast der linken Koronararterie, LCX = Ramus circumflexus, Ao = Aorta. Nach (Habets et al., 2012). .....	61
<b>Abbildung 11</b> CCTA-Bilder von 4 verschiedenen CT-Generationen, die für die Aufnahmen während des gesamten Studienzeitraums verwendet wurden. Bild A: 64-slice single source CT; Bild B: 64-slice dual source CT; Bild C: 128-slice dual source CT; Bild D: 128-slice dual source CT .....	63
<b>Abbildung 12</b> "Stretched curved planar reconstructions" der Koronararterien (RCA=rechte Koronararterie, LAD=left anterior descending artery, LAD2=Ramus diagonalis, LCx=Ramus circumflexus, LCx2=Ramus posterolateralis sinister). .....	65
<b>Abbildung 13</b> Annotationsmaske und Abstand zum Gefäßostium in einem Farbkanal .....	66
<b>Abbildung 14</b> Risikoprädiktoren für den primären Endpunkt mit und ohne Hinzunahme von CCNN .....	76
<b>Abbildung 15</b> ROC-Kurven zur Vorhersage schwerer kardiovaskulärer Ereignisse .....	77

# 8 Tabellenverzeichnis

**Tabelle 1** ImageNet DenseNet-121 .....68

**Tabelle 2** Patientencharakteristika, n=5468 .....70

**Tabelle 3** Patientencharakteristika Primärer Endpunkt .....72

**Tabelle 4** Primäre und sekundäre Endpunkte .....74

## 9 Danksagung

Ich möchte zunächst meinen Doktorvater Prof. Dr. Martin Hadamitzky und Dr. Stefan Martinoff - Direktor des Institutes für Radiologie und Nuklearmedizin, DHZ München, hervorheben, deren fachliche Führung und akademische Vorbildfunktion für die Fertigstellung dieser Arbeit von entscheidender Bedeutung waren und ich dafür zutiefst dankbar bin.

Weiterhin bin ich meinem Lebenspartner zu tiefem Dank verpflichtet, dessen unerschütterliche Unterstützung mir während dieses intensiven Projekts Halt und Stabilität bot. Deine Geduld, Verständnis und ständige Bereitschaft, in welcher Weise auch immer zu helfen, waren eine wichtige Stütze während dieser Zeit. Dein Beitrag zu diesem Prozess sollte nicht unterschätzt werden und ich danke dir aus tiefstem Herzen.

Zuletzt danke ich all jenen, die auf direkte oder indirekte Weise zu dieser Dissertation beigetragen haben - Kollegen, Freunde und Familie. Eure Unterstützung und Ermutigung, ob groß oder klein, waren von großer Bedeutung.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Adolf, R., Nano, N., Chami, A., von Schacky, C. E., Will, A., Hendrich, E., Martinoff, S. A., & Hadamitzky, M. (2023).

Convolutional neural networks on risk stratification of patients with suspected coronary artery disease undergoing coronary computed tomography angiography.

*The International Journal of Cardiovascular Imaging*, 39(6), 1209-1216.

<https://doi.org/10.1007/s10554-023-02824-y>