

Ereigniszeitanalyse mit Methoden des Machine Learning bei der CT-gestützten Koronarangiographie an Patienten mit Verdacht auf koronare Herzerkrankung

Rafael Adolf

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der
Technischen Universität München zur Erlangung eines Doktors der Medizin (Dr. med.)
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Florian Eyer

Prüfende der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Martin Hadamitzky
2. Priv.-Doz. Dr. Christian Meierhofer

Die Dissertation wurde am 02.01.2024 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die TUM School of Medicine and Health am 09.10.2024 angenommen.

*“In radiology, we are the custodians
of the silent evidence that travels through our patients.”*

Marty Makary

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung und Grundlagen	7
1.1 Koronare Herzkrankheit (KHK)	7
1.1.1 Definition	7
1.1.2 Epidemiologie	7
1.1.3 Ätiologie und Pathophysiologie (Atherosklerose)	11
1.1.4 KHK-Diagnostik	14
1.2 Die Computertomographie	15
1.2.1 Technische Grundlagen	15
1.2.2 Koronare CT-Angiographie (CCTA)	18
1.2.3 Triggerung	19
1.2.4 Kontraindikationen	22
1.3 Risikostratifizierung	24
1.4 Survival-Analysen	30
1.5 Maschinelles Lernen	33
1.6 Zielsetzung	35
2. Materialien und Methoden	36
2.1 Patientenkollektiv	36
2.2 Bildakquisition	38
2.3 Bildauswertung	39
2.4 CCTA basierte Risikoanalyse	41
2.5 Ereigniszeitanalyse	43
2.6 Statistische Analyse	45
3. Ergebnisse	47
3.1 Patientenmerkmale	47

3.2 CCTA-basierte Parameter	50
3.3 Prädiktion von MACE durch die integrierten Ereigniszeitmodelle	54
4. Diskussion	64
5. Schlussfolgerung	73
6. Literaturverzeichnis	74
7. Abbildungsverzeichnis	89
8. Tabellenverzeichnis	91
9. Danksagung	92

Abkürzungsverzeichnis

AP	Angina pectoris
β-Blocker	Betarezeptorenblocker
CAD-RADS	Coronary Artery Disease - Reporting and Data System
CCTA	Koronare CT-Angiographie
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019
CPH	Cox-Proportional-Hazard
CT	Computertomographie
DHM	Deutsches Herzzentrum München
DSCT	Dual-Source-CT
EKG	Elektrokardiogramm
FFR	Fraktionelle Flussreserve
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HDL	Lipoprotein hoher Dichte
HU	Hounsfield-Einheiten
IQR	Interquartilsabstand
IVUS	Intravaskulärer Ultraschall
KHK	Koronare Herzkrankheit

LDL	Lipoprotein niedriger Dichte
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACE	Major adverse cardiac events
MDCT	Multidetektoren-System-CT
ML	Maschinelles Lernen
MTR	Medizinische Technologien für Radiologie
OCT	Optische Kohärenz-Tomographie
PTCA	Perkutane transluminale koronare Angioplastie
RSF	Random Survival Forests
SD	Standardabweichung
SIS	Segment-Involvement-Score
SSCT	Single-Source-CT
SSS	Segment-Stenosis-Score
VRT	Volumenrekonstruktion

1. Einleitung und Grundlagen

1.1 Koronare Herzkrankheit (KHK)

1.1.1 Definition

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist die Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzarterien, gekennzeichnet durch ein multifaktorielles Krankheitsbild mit variabler Progression (Meyer et al., 1998). Die koronare Herzkrankheit (KHK) resultiert nicht nur aus flusslimitierenden Verengungen, sondern auch aus der gesamten atherosklerotischen Plaquebelastung im gesamten Verlauf des Koronararterienbaums (Stone PH et al. 2023). Durch Ablagerungen in den Gefäßwänden der Koronararterien entstehen Verengungen des Gefäßlumens, die den Blutfluss erheblich einschränken können. Myokardischämie ist durch ein Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf im Herzmuskel charakterisiert, was zu Hirnfunktionsstörungen, Arrhythmien, einem Herzinfarkt und plötzlichem Herztod führen kann (Shimokawa H et al. 2008).

1.1.2 Epidemiologie

Trotz der medizinischen Fortschritte in den letzten Jahrzehnten, bleiben die kardiovaskulären Erkrankungen die häufigste Todesursache in Deutschland mit gut einem Drittel (33 %) aller Sterbefälle, die darauf zurückzuführen sind (Statistisches Bundesamt 2022). Im Jahr 2021 starben 45.181 Menschen an einem Herzinfarkt (60% Männer und 40% Frauen).

Krebserkrankungen waren im Jahr 2021, so wie in den Vorjahren, die zweithäufigste Todesursache mit 22,4 % aller Verstorbenen. An Covid-19 starben im Jahr 2021 71.331 Menschen während der Pandemie (Statistisches Bundesamt 2022). Unter den Herz-Kreislauf-Erkrankungen zählen der akute Herzinfarkt und die chronische ischämische Herzkrankheit zu den führenden Sterbeursachen (Statistisches Bundesamt 2022).

In den letzten Jahrzehnten ist in Deutschland trotz der demografischen Alterung die Inzidenz von Herzinfarkten und die Sterblichkeitsrate bei koronaren Herzkrankheiten zurückgegangen (Gößwald et al. 2013). In Bayern sank die altersstandardisierte Sterberate infolge von Herz-Kreislauf-Erkrankungen zwischen 1980 und 2020 um mehr als 70% (Bayerisches Landesamt für Statistik 2020).

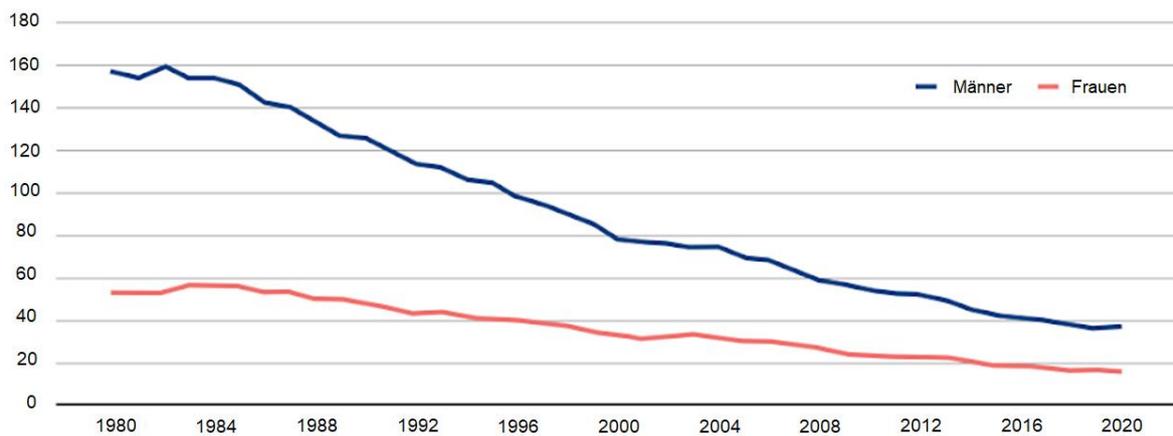


Abbildung 1: Verlauf der altersstandardisierten Sterberate infolge von Herzinfarkten je 100.000 Einwohner in Bayern von 1980 bis 2020. Entnommen aus dem Bayerischen Landesamt für Statistik, 2020.

Es gibt auch Unterschiede in der Sterberate infolge von Herzinfarkten zwischen verschiedenen Regionen Deutschlands. Die Häufigkeit und Sterblichkeitsraten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind in den neuen Bundesländern höher als in den alten Bundesländern (Statistisches Bundesamt 2019).

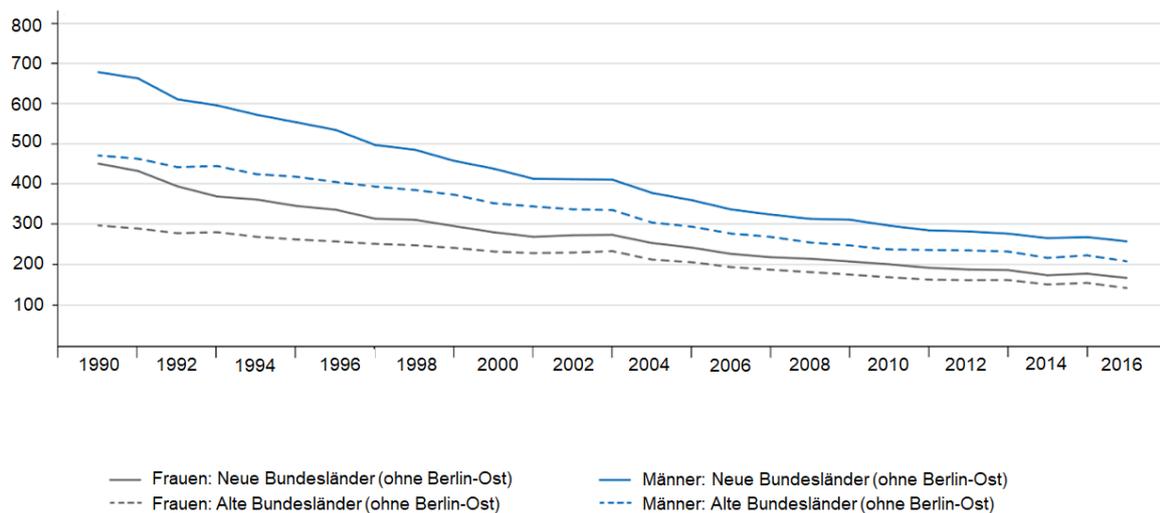


Abbildung 2: Entwicklung der Sterblichkeit an Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Frauen und Männern in den neuen und alten Bundesländern. Altersstandardisiert, Gestorbene je 100.000 der Bevölkerung; entnommen aus dem Statistischen Bundesamt, 2019.

Diese positive Entwicklung bei der im Wesentlichen gleichbleibenden Prävalenz der Herzinfarkte ist auf die leitliniengerechte Prävention und Behandlung von kardiovaskulären Risikofaktoren sowie die verbesserte medizinische Versorgung der koronaren Herzkrankheit zurückzuführen (Gößwald et al. 2013).

1.1.3 Ätiologie und Pathophysiologie (Atherosklerose)

Atherosklerose ist eine entzündliche und immunologisch gesteuerte Reaktion der Gefäßwand auf chronische, multifaktorielle, wiederholte Verletzungen (Buja LM et al. 2023). Die Atherosklerose ist gekennzeichnet durch die Anhäufung vieler Immunzellen, typischerweise von Monozyten stammende Makrophagen, im Subendothelium der Gefäßwände, die aus drei Schichten bestehen, nämlich Intima, Media und Adventitia (Back et al. 2019).

Es wird angenommen, dass die prä-atherosklerotische Läsion eine diffuse Intimaverdickung in den für Atherosklerose anfälligen Bereichen der Arterien darstellt, Sie wird durch einen gestörten Blutfluss verursacht und tritt bereits in jungen Jahren auf (Nakashima et al. 2002). Die vaskulären glatten Muskelzellen aus der Media wandern in die Intima ein und produzieren eine negativ geladene extrazelluläre Matrix, die mit positiv geladenen Lipoproteinen interagieren kann (Nakashima et al. 2008).

Die Lipidretention im Subendothelium initiiert eine endotheliale Dysfunktion und Endothelaktivierung, was zu einer höheren Permeabilität des Endothels und der Produktion von entzündlichen Zytokinen und Adhäsionsmolekülen führt (Gimbrone et al. 2016). Außerdem ist das in der Intima festsitzende Lipid anfällig für Modulationen, insbesondere für Oxidation, was zur Entstehung von oxidiertem Lipid führt (Miller et al. 2011). Demzufolge werden die Monozyten im Blutkreislauf von der Läsion rekrutiert und

dringen in die Intima ein, wo sie sich in Makrophagen differenzieren, Lipide aufnehmen und zu aufgefangen Schaumzellen werden (Back et al. 2019). Die glatten Gefäßmuskelzellen wandern weiter in die Intima ein, sie vermehren sich und synthetisieren Kollagen, welches die Bildung einer fibrösen Kappe fördert (Söhnlein et al. 2021).

In fortgeschrittenen Plaques treten Apoptose und Nekrose häufiger auf, während Proliferation und Efferozytose unterdrückt werden. Das bedeutet, dass die Plaque eine azelluläre Läsion wird und infolgedessen leicht rupturieren kann. Wenn eine fibröse Kappe rupturiert, wird der hoch thrombogene Fettkern in das Gefäßlumen ausgesetzt, was zur Aktivierung und Aggregation von Blutplättchen und die Bildung eines Thrombus führt. Das Thrombus kann entweder das Gefäßlumen an der Plaqueruptur okkludieren oder als Embolus weiter distal der Strombahn abgeschwemmt werden und zum Verschluss eines Endstromgefäßes führen (Hansson et al. 2005).

Die Risikofaktoren für die Entstehung der Atherosklerose werden in beeinflussbar und nicht beeinflussbar eingeteilt. Zu den nicht beeinflussbaren oder konstitutionellen Risiken gehören eine genetische Prädisposition, das Alter und das Geschlecht des Patienten. Zu den beeinflussbaren Risikofaktoren gehören eine Hypercholesterinämie, Übergewicht, Rauchen, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Bewegungsmangel s sowie psychosoziale Faktoren (Warren et al. 2010, Albus et al. 2018 und Khera et al. 2016). Die

einzelnen Risikofaktoren erhöhen zusammen das kardiovaskuläre Risiko überproportional.

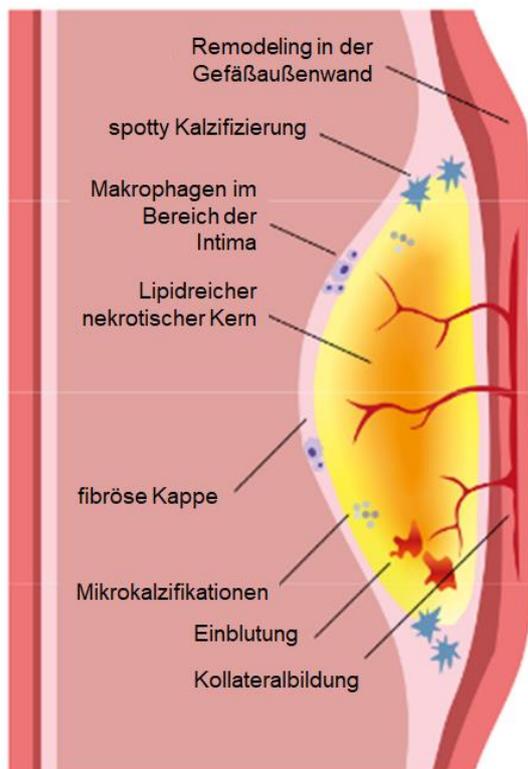


Abbildung 3: Schematische Darstellung eines vulnerablen Plaques, gekennzeichnet durch einen lipidreichen, nekrotischen Kern und eine durch Makrophagen infiltrierte, dünne fibröse Kappe. Vulnerable Plaques weisen ein erhöhtes Risiko einer Plaqueruptur auf, was zu einem thromboembolischen Verschluss der Koronargefäße führen kann. Modifiziert nach van Veelen A et al. 2022.

1.1.4 KHK-Diagnostik

Das Leitsymptom der KHK ist die Angina pectoris. Die Angina pectoris wird definiert als retrosternaler Brustschmerz, Druck oder Unbehagen, der typischerweise durch körperliche Anstrengung und/oder emotionalen Stress verstärkt wird, länger als 30 bis 60 Sekunden anhält und durch Ruhe sowie Nitroglycerin gelindert wird (Kloner RA et al. 2017). Neben den thorakalen Beschwerden, die sich in den linken Arm, aber auch in den Hals, den Rücken oder den Oberbauch ausstrahlen kann, treten bei Herzinfarkten häufig Dyspnoe, Hypotonie, Tachykardie und vermehrte Schweißproduktion auf. Gerade Patienten im höheren Alter oder mit diabetischer Stoffwechsellage sowie Frauen und Nichtweiße präsentieren sich oft schmerzfrei (Fleischmann T. 2011).

Nach der Anamnese und körperlicher Untersuchung kommt zur Anwendung verschiedene Laborparameter sowie die Interpretation eines Ruhe- und Belastungs-Elektrokardiogramms, um eine relativ sichere Verdachtsdiagnose zu erheben. In speziellen Fragestellungen sind die nicht-invasiven Bildgebungen wie die Echokardiographie, die Computertomographie (CT) der Koronararterien, die Myokardszintigraphie und die Kernspintomographie des Herzens indiziert.

Zur Ausschlussdiagnostik einer obstruktiven KHK bei Patienten mit niedriger oder moderater (>5%–50%) klinischer Vortestwahrscheinlichkeit wird die koronare CT-Angiographie (CCTA) als bevorzugtes diagnostisches Verfahren empfohlen (Vrints C et

al. 2024). Die Schnittbildgebung zeigt einen guten negativen Vorhersagewert und ermöglicht neben der Ausschlussdiagnostik auch eine direkte Darstellung der atheromatösen Koronarveränderungen mit quantitative und qualitative Plaquenanalysen, was einen wichtigen prognostischen Wert für die Risikostratifizierung bei KHK darstellt.

Als Goldstandard zur Diagnostik gilt nach wie vor die invasive Koronarangiographie. Dabei können zusätzliche Methoden wie der intravaskuläre Ultraschall (IVUS) oder die optische Kohärenz-Tomographie (OCT) zur morphologischen Charakterisierung der Plaqueformationen oder die fraktionellen Flussreserve (FFR)-Messung zum Nachweis von hämodynamisch signifikanten Koronarstenose eingesetzt werden.

1.2 Die Computertomographie

1.2.1 Technische Grundlagen

Die Computertomographie basiert auf einem tomographischen Röntgenverfahren, bei dem eine Röntgenröhre und ein gegenüberliegendes Detektorsystem um den Patienten rotieren, um den untersuchten Körperabschnitt aus verschiedenen Richtungen mit dem Röntgenstrahl zu abtasten.

Die nach dem Durchtritt durch den Patienten geschwächte Röntgenstrahlung wird von den Detektoren erfasst und mittels eines Rekonstruktionsalgorithmus an jedem Voxel in

sogenannten Hounsfield-Einheiten (HU) umgerechnet, in Graustufen kodiert und schließlich als Bild dargestellt (Prokop et al. 2007).

Einige spezifische Dichtewerte wurden definiert. Typische Abschwächungswerte wurden für Luft (-1000 HU), Fett (-100 HU), flüssigkeitsarme Flüssigkeiten (10 HU) und frisches Blut (60–80 HU) identifiziert (Schober O et. 2010). Pathologische Veränderungen werden anhand ihrer relativen CT-Dichte als hypodens, hyperdens oder isodens zu ihrer Umgebung beschrieben. Da das menschliche Auge lediglich eine begrenzte Anzahl von ca. 60 bis 80 Graustufen unterscheiden kann, werden die CT-Bilder durch verschiedene Fensterungen nur mit dem Teil der Hounsfield-Skala dargestellt, der zu beurteilende Bildinhalte ideal ist.

Außerdem werden die CT-Rohdaten durch Wahl eines gefilterten Schwächungsprofils für das zu befundende Gewebe mit optimaler Qualität berechnet. Die sogenannten Faltungskerne definieren die Ortsauflösung und Bildrauschen der rekonstruierten CT-Schichten und können glättend oder kontrastanhebend wirken.

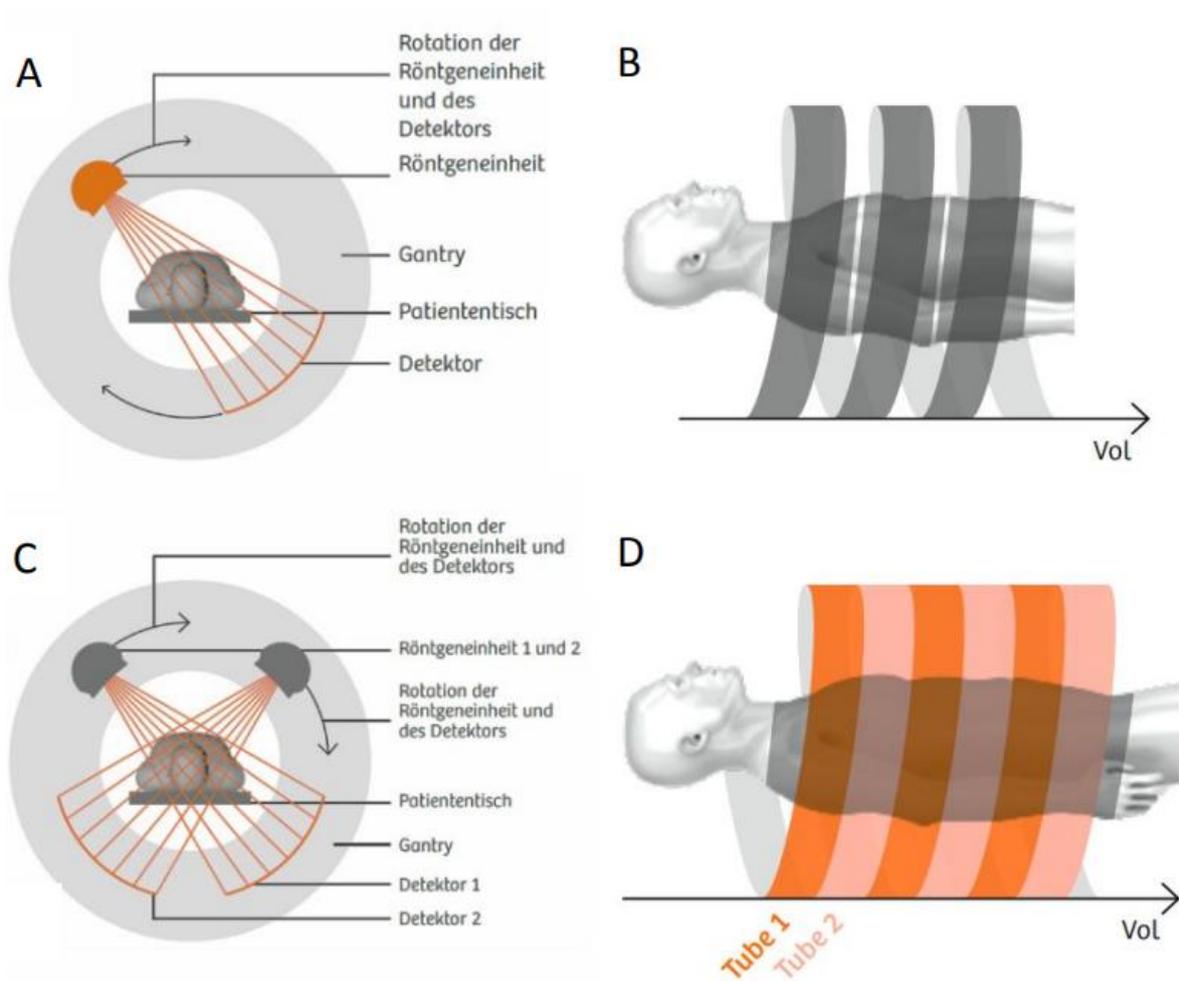


Abbildung 4: Schematische Darstellung eines Single-Source- (A) und Dual-Source-CT-Systems (B): Mit dem Einsatz von zwei Röntgenstrahlern, die um 90 Grad versetzt sind, benötigt das Dual-Source-CT (B) nur eine Viertelumdrehung der Röhren-Detektor-Einheit für eine Schichtaufnahme, im Vergleich zu einer halben Umdrehung bei Single-Source-Geräten (A). Modifiziert nach "Die Geschichte der Computertomographie bei Siemens

Healthineers", 2018.

1.2.2 Koronare CT-Angiographie (CCTA)

Speziell die kardiale CT-Bildgebung stellt hohe Anforderungen an die CT-Technik. Die artefaktfreie Visualisierung der Koronararterien ist durch die schnelle Eigenbewegung des Herzens erheblich erschwert.

Um Pulsationsartefakten zu vermeiden, wird eine hohe zeitliche Auflösung erfordert, die im Wesentlichen durch die Aufnahmegeschwindigkeit bestimmt wird. Außerdem besitzen die Koronararterien im distalen Versorgungsgebiet einen Querdurchmesser von weniger als 0,5 mm auf, so dass eine hohe räumliche Auflösung verlangt wird.

Die Einführung der Mehrzeilen-Computertomographie (MDCT) im Jahr 1998 durch die führenden CT-Hersteller war ein Meilenstein in Bezug auf erhöhte Scangeschwindigkeit, verbesserte räumliche Auflösung entlang der z-Achse und eine bessere Nutzung der verfügbaren Röntgenleistung (Flohr TG et al. 2005).

Die in dieser Dissertation ausgewerteten CT-Untersuchungen entsprechen dem Fortschritt im Bereich der MDCT, da 4 verschiedene Generationen von CT-Scans während des Studienzeitraums verwendet wurden. Von 2004 bis 2006 wurde ein 64-Zeilen-System eingesetzt, welches aufgrund seiner Rotationszeit von < 350 ms und

räumlicher Auflösung von $\leq 0,6$ mm weltweit immer noch am häufigsten für die kardiale Bildgebung eingesetzt wird (Alkadhi et al. 2009 und Ginat et al. 2014).

Ende 2006 wurde im Deutschen Herzzentrum München ein Dual-Source-Gerät in Betrieb genommen, das eine höhere zeitliche Auflösung von ≤ 83 ms erreicht. Mit dem Einsatz von zwei Röntgenstrahlern, die um 90 Grad versetzt sind, benötigt das Dual-Source-CT für eine Schichtaufnahme nur eine Viertelumdrehung der Röhren-Detektor-Einheit, im Vergleich zu einer halben Umdrehung bei Single-Source-Geräten (Ginat et al. 2014). In der folgenden Dekade wurden Dual-Source-Systeme mit 128-Zeilen (0,28s Rotationsdauer und 75ms zeitlicher Auflösung) und später 192-Zeilen (0,25s Rotationsdauer und 66ms zeitlicher Auflösung) verwendet, was zu einer besseren Bildqualität der kardialen Computertomographie beiträgt und die Darstellung der Koronarien auch bei höheren und unregelmäßigen Herzfrequenzen ermöglichte.

1.2.3 Triggerung

Die präzise Darstellung des Herzens in der Computertomographie hat die Entwicklung innovativer Techniken erfordert, um Bewegungsartefakte zu minimieren und die Bildqualität zu optimieren. Aus diesem Grund müssen Bildaufnahme und Rekonstruktion so genau wie möglich mit der Bewegung des Herzens synchronisiert werden, z. B. durch die Verwendung von EKG-Informationen, die parallel zur CT-Aufnahme aufgezeichnet

werden (Flohr TG et al. 2009). Dies wurde durch die Einführung der elektrokardiogrammgetriggerten Bildakquisition in den 1990er Jahren erfolgreich ermöglicht. Bei der Darstellung der Koronararterien spielt die Phase des Herzzyklus eine wichtige Rolle, da die Blutversorgung ggf. die Kontrastmittelfüllung am stärksten in der Erholungsphase erfolgt.

Die EKG-Synchronisation kann entweder prospektiv oder retrospektiv erfolgen (Ghekiere O et al. 2017). Das retrospektive EKG-getriggerte CT nimmt Bilder über den gesamten Herzzyklus kontinuierlich während mehreren Herzzyklen auf und der Radiologe wählt diejenigen Abschnitte aus dem CT-Datensatz zur Rekonstruktion, die die geringste Bewegung aufweist. Bei der prospektiven Bildakquisition hingegen wird das Herz mit Angabe eines begrenzten RR-Intervalls über einen einzigen Herzzyklus gescannt. Dabei wird ein bestimmter Zeitpunkt des Herzschlags nach Prozentage oder Millisekunden ausgewählt und das gesamte Herz in einem einzigen Durchgang abgebildet. Dies ist eine strahlensparende Methode, aber sie kann manchmal zu einer geringeren Beurteilbarkeit der Koronarien führen, vor allem bei Patienten mit einer erhöhten Herzfrequenz, unregelmäßigem Herzrhythmus oder Auftreten von Extrasystolen.

In den aktuellen Leitlinien wird empfohlen, dass Patienten vor einer koronaren CT-Angiographie Medikamente erhalten, um eine Herzfrequenz von unter 60 Herzschläge pro Minute zu erreichen (Miller et al. 2019). Aus diesem Grund müssen die Patienten am

Untersuchungstag auf koffeinhaltige Getränke verzichten, und je nach Herzfrequenz wird vor der Untersuchung ein kurzwirksamer Betarezeptorenblocker (β -Blocker) oral oder intravenös verabreicht. Zudem erhält der Patient eine kleine Dosis Nitroglyzerin unmittelbar vor der koronaren CT-Angiographie. Dies führt zu einer Vasodilatation und verbessert den Blutfluss, ggf. die Kontrastierung des koronaren Versorgungsgebiets, was zu einer genaueren Beurteilung der Koronarien und einer besseren Erkennung von möglichen Stenosen ermöglicht, insbesondere weil die Stenose nicht durch Vasospasmen maskiert wird.

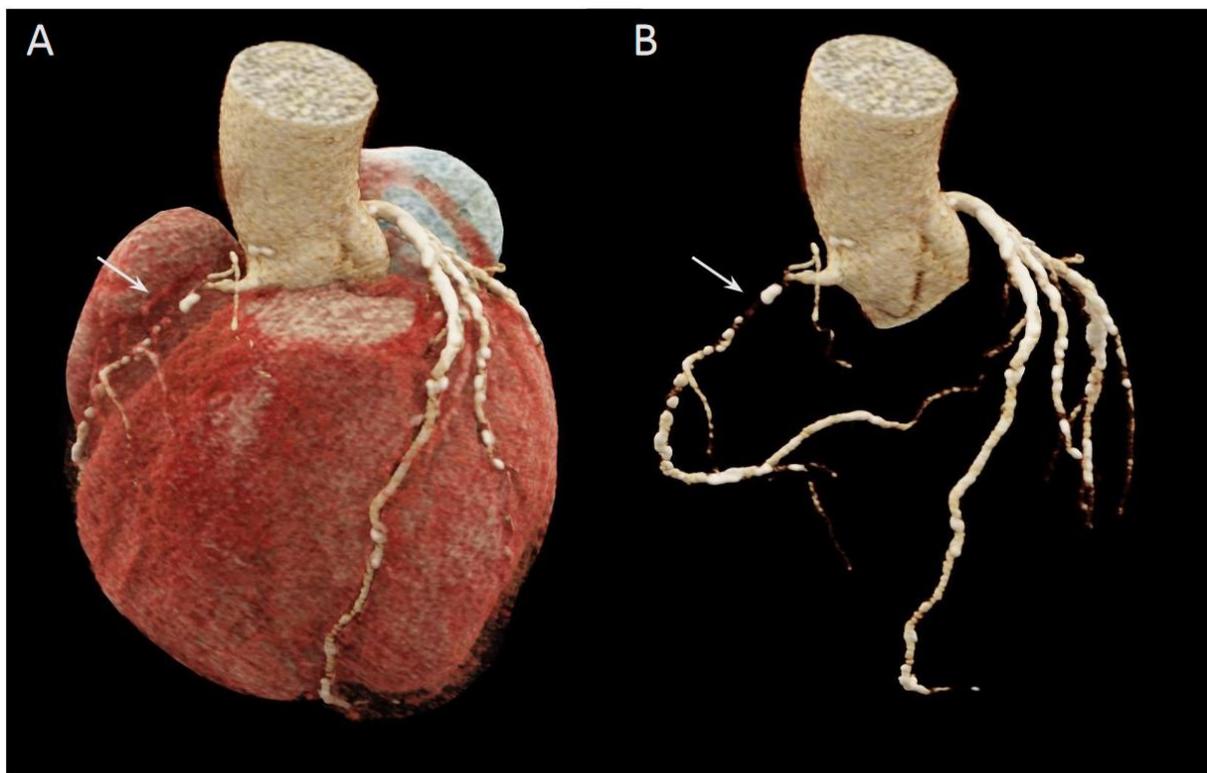


Abbildung 5: Darstellung der Herzkranzgefäße und der Herzkammern (A) mittels einer Volumenrekonstruktion (VRT) aus einer koronaren CT-Angiographie (CCTA). Diese Bildbearbeitungstechnik weist den CT-Dichtewerten jedes einzelnen Voxels eine spezifische Opazität zu und ermöglicht dadurch eine gezielte Visualisierung des Koronarbaumes (B) sowie des Verschlusses (Pfeil) in der proximalen RCA.

1.2.4 Kontraindikationen

Obwohl die kardiale Computertomographie eine schnelle und nicht-invasive Methode ist, um koronare Herzerkrankungen zu diagnostizieren, gibt es bestimmte Kontraindikationen, die berücksichtigt werden sollten, bevor eine Untersuchung durchgeführt wird.

Eine der wichtigsten Kontraindikationen für eine koronare CT-Angiographie ist eine bekannte Überempfindlichkeit gegen Kontrastmittel. Patienten mit einer Vorgeschichte von Überempfindlichkeitsreaktionen müssen prophylaktisch mit Antihistaminika (H1- und H2-Antagonisten) oder sogar Kortison vorbehandelt werden. Bei den meisten allergischen Reaktionen treten leichte bis moderate Symptome wie Quaddeln, Juckreiz und Rötung der Haut oder Schwellungen im Gesicht auf. Schwere, lebensbedrohliche allergische Reaktionen mit Atemnot oder ein anaphylaktischer Schock sind extrem selten (Cha et al. 2019).

In den letzten Jahren ist die Anwendung von jodhaltigen Kontrastmitteln bei der

Durchführung von CT-Untersuchungen sicherer und besser verträglich geworden, so dass die Patienten am Untersuchungstag nicht mehr nüchtern sein müssen.

Eine weitere Kontraindikation ist eine eingeschränkte Nierenfunktion. Das Kontrastmittel wird durch die Nieren ausgeschieden und kann zu einem Nierenschaden mit einer akuten Verschlechterung der Niereninsuffizienz bis zur Dialysepflichtigkeit führen. Bei gering bis mäßig erhöhten Nierenretentionsparametern, Serumkreatinin und glomeruläre Filtrationsrate (GFR), wird eine Gabe von Kochsalzlösung vor und nach der Untersuchung empfohlen. Die intravenöse Flüssigkeitsgabe vor dem Verfahren ist eine wirksame Prophylaxemaßnahme für kontrastmittelinduzierte akute Nierenschäden (Hiremath S et al. 2013).

Bei Patienten ohne Nierenausscheidung werden die Dialysenterminen bei der Terminierung der CT-Angiographie berücksichtigt. Außerdem muss die Wechselwirkung mit dem oralen Antidiabetikum Metformin und das Kontrastmittel beachtet werden. Die Europäische Gesellschaft für Urogenitale Radiologie empfiehlt, Metformin 48 Stunden vor einer CT bei Patienten mit einer geschätzten GFR von weniger als 45 mL/min abzusetzen (Baerlocher MO et al. 2013).

Hyperthyreose wird allgemein als eine Kontraindikation für radiologische Untersuchungen mit jodhaltigen Kontrastmitteln (wie in der Packungsbeilage angegeben) angesehen, und wann immer möglich, wird empfohlen, alternative Bildgebungsverfahren in Betracht zu

ziehen (Bednarczuk T et al. 2021). Da das Kontrastmittel Jod enthält, kann es bei Menschen mit einer Überfunktion der Schilddrüse zu unerwünschten, lebensbedrohlichen Reaktionen im Rahmen einer thyreotoxischen Krise kommen. Dabei werden latenten von manifesten Hyperthyreosen durch die Bestimmung der peripheren Schilddrüsenhormone (fT3 und fT4) unterschieden. Im Falle eines Notfalls oder wenn keine alternative radiologische Modalität möglich ist, sollte vor der radiologischen Untersuchung mit jodhaltigem Kontrastmittel eine Behandlung mit einem Thyreostatikum eingeleitet werden (Bednarczuk T et al. 2021).

Anschließend wird sublinguales Nitroglycerin routinemäßig verwendet, um die Koronararterien bei koronarer CT-Angiographie zu erweitern, die Visualisierung des Koronararterienlumens zu optimieren und so die Beurteilung von Stenosen zu verbessern (Takx RAP et al. 2015). Für die Gabe von Nitroglycerin und Betablocker muss der Blutdruck des Patienten vor der Untersuchung kontrolliert werden, da beide Medikamente zu einer Blutsenkung führen. Aus diesem Grund sollten bei Patienten mit Klappenvitien besondere Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, um mögliche negative Auswirkungen auf die Herzfunktion und eine konsekutive kardiale Dekompensation zu vermeiden.

1.3 Risikostratifizierung

Eine Risikostratifizierung sollte bei allen Patienten erfolgen, die mehr als einen

Risikofaktor aufweisen. In Anbetracht des erhobenen Befundes wird im Rahmen einer Risikoabschätzung leitliniengerecht das beste diagnostische Vorgehen indiziert. Einerseits ermöglichen die Algorithmen der Framingham- und PROCAM-Studien eine quantitative Berechnung des individuellen kardiovaskulären Risikos (D'Agostino et al. 2008 und Brindle P et al. 2005). Andererseits unterteilen die ESC- und Morise-Score die Patienten in Gruppen mit niedrigem, mittlerem und hohem KHK-Risiko (Conroy RM et al. 2003 und Morise et al. 1997). Obwohl die Computertomographie primär zum Ausschluss von relevanten Koronarstenosen eingesetzt wird, erlaubt die Schnittbilddiagnostik eine individuelle Risikoabschätzung der KHK durch quantitative und qualitative Evaluierungen der Koronarveränderungen.

Ein etablierter Risikoprädiktor ist die Quantifizierung von Verkalkungen nach dem Agatston-Score, wo das Ausmaß der Koronarkalzifizierungen durch eine CT-Aufnahme des Herzens ohne Gabe von Kontrastmittel ausgewertet wird (Agatston et al. 1990) und kann angiographisch relevante Koronarstenosen sowie schwere kardiale Komplikationen („major adverse cardiac event“ - MACE) vorhersagen (Budoff et al. 2002 und Budoff et al. 2007). Die Agatston-Methode verwendet die gewogene Summe der Läsionen mit einem Schwellwert über 130 HU, indem die Läsionsfläche mit einem Faktor multipliziert wird, der sich auf die maximale Dichte der Verkalkung bezieht. Der Gesamtwert wird mit einer Gruppe von Patienten desselben Alters und Geschlechts verglichen und in Perzentilen ausgedrückt. Ein Kalzium-Score von 0 gilt als sehr geringes Risiko für

koronare Ereignisse. Ein Kalzium-Score von 1-100 oder ein Wert < 75. Perzentile entspricht einem geringen Risiko, ein Score von 101-400 oder ein Wert der 76-90. Perzentile weist auf ein mäßiges Risiko hin, und ein Score > 400 oder ein Wert > 90. Perzentile bedeutet ein hohes Risiko (Greenland et al. 2018).

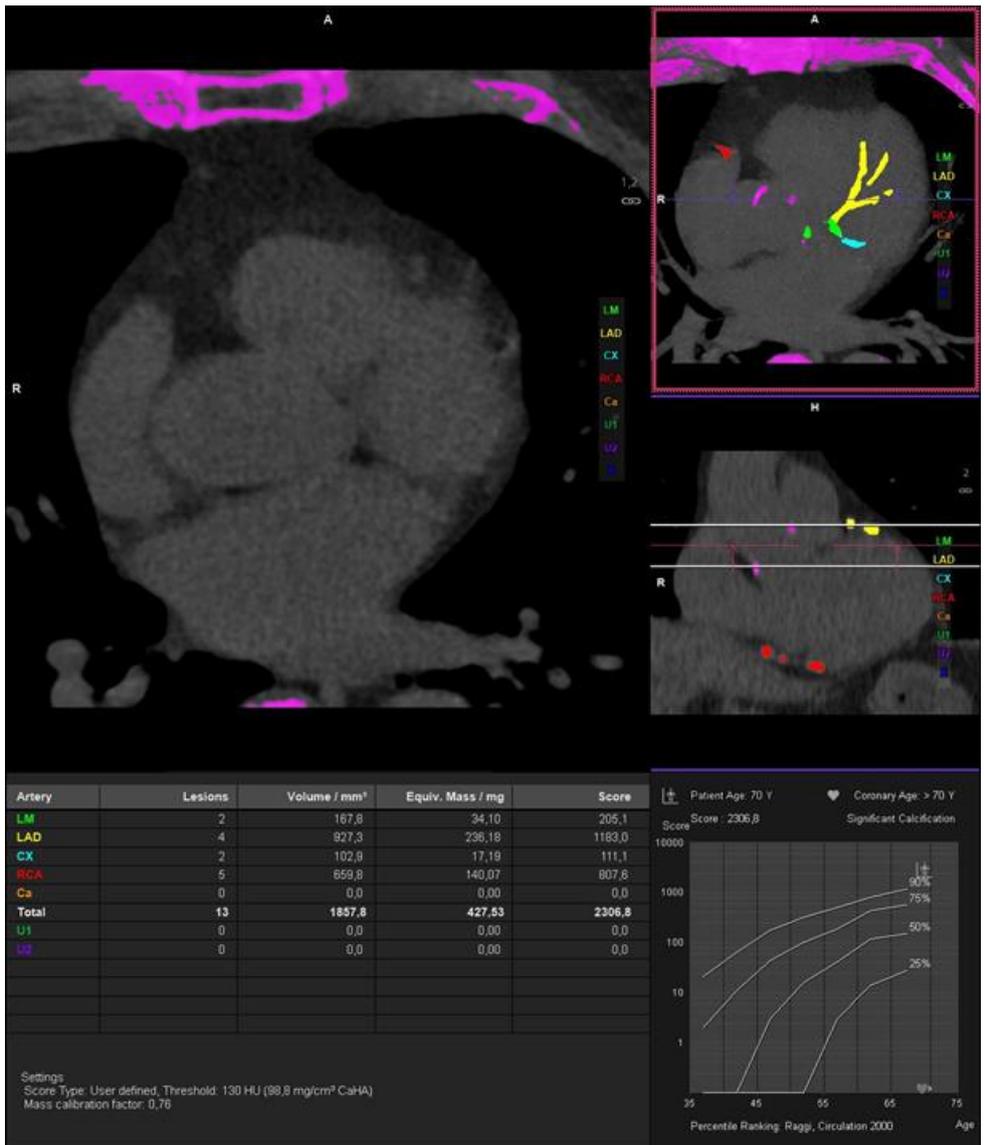


Abbildung 6: Natives Herz-CT mit umfangreichen Koronarkalzifizierungen. Der resultierende Kalzium-Score von 2.306,8 Agatston-Einheiten liegt über der 90. Perzentile im Vergleich zu der alters- und geschlechtsgleichen Gruppe.

Mit Hilfe der KM-Gabe eröffnet die koronare CT-Angiographie die Möglichkeit zur Erkennung von sowohl verkalkten, als auch nicht verkalkten Koronarveränderungen. Durch detaillierte Informationen über das Ausmaß und die Verteilung der koronaren Plaques bietet die CCTA eine zusätzliche Risikoeinschätzung bei Patienten mit Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit. Dabei zählt der Segment-Involvement-Score (SIS) die Koronarsegmente, die von atherosklerotischen Veränderungen betroffen sind (Ayoub et al. 2017). Hingegen bewertet der Segment-Stenosis-Score (SSS) jedes Koronarsegment je nach Ausmaß der Lumenstenosen. Für die Berechnung des KHK-Schweregrades werden die koronaren Versorgungsgebiete auf das Vorhandensein von Stenosen von weniger oder mehr als 50% überprüft. Das Coronary Artery Disease - Reporting and Data System (CAD-RADS) basiert auf dem höchsten Stenosierungsgrad und ordnet den Ergebnissen Scores von 0 bis 5 zu. CAD-RADS wurde entwickelt, um die Qualität und Kommunikation in der kardialen Bildgebung zu verbessern und um Handlungsempfehlungen basierend auf verwertbaren Informationen aus dem Befund der koronaren CT-Angiographie bereitzustellen (Cury RC et al. 2016).

Bei der direkten Plaquedarstellung erlaubt die koronare CT-Angiographie eine morphologische, qualitative Charakterisierung von jeder einzigen Plaque im gesamten Koronarbaum, die in der Vergangenheit nur bei histopathologischen und derzeit auch bei invasiven intraluminalen Bildgebungen nachweisbar war. Veränderungen der Koronararterien mit vulnerablen Charakteristika, die sogenannten "high risk plaques", sind

mit einem akuten Koronarsyndrom assoziiert und ihre frühzeitige Identifikation kann eine wichtige Rolle bei den präventiven und therapeutischen Entscheidungen spielen (Motoyama et al. 2009 und Otsuka et al. 2013). Als Hochrisiko-Koronarveränderungen gelten Plaques mit Dichtewerten niedriger als 60 Hounsfield-Einheiten, positivem Remodeling, kleinen (spotty) Kalzifikationen und ulzerierten Anteilen (Napkin-Ring-Zeichen).

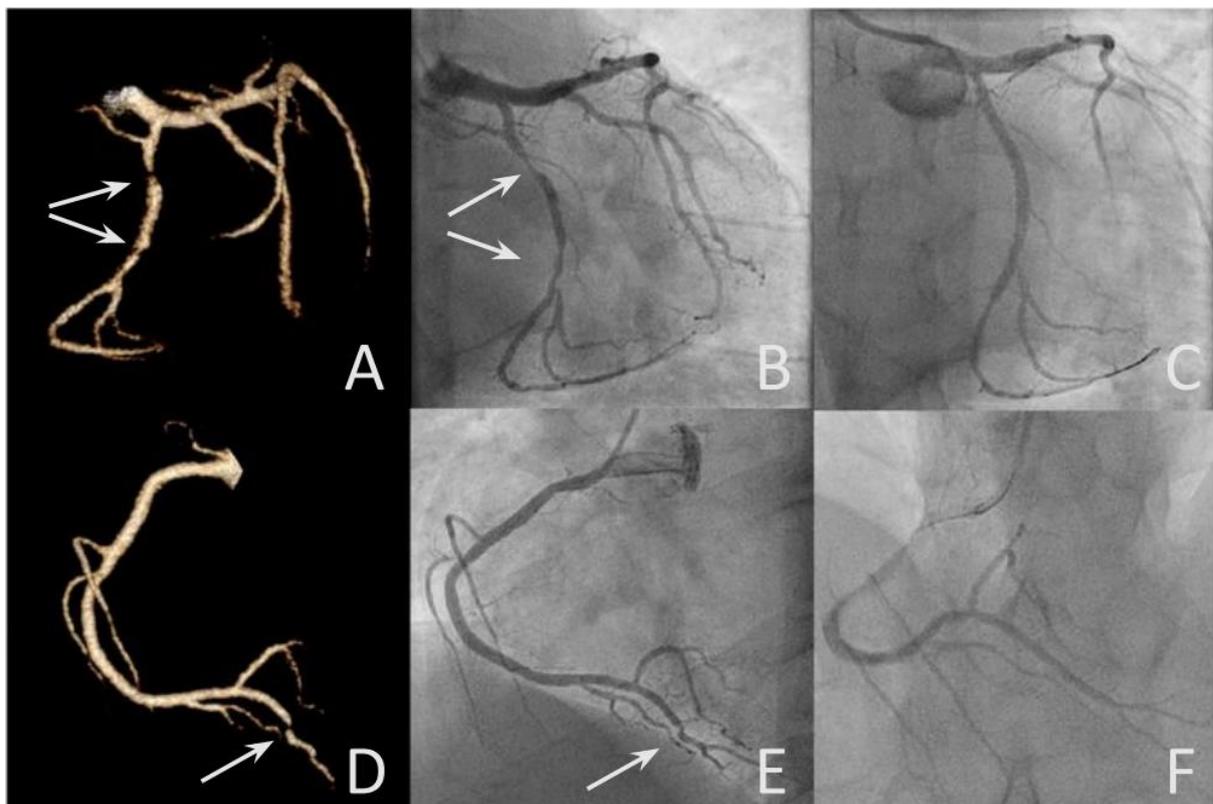


Abbildung 7: Ein 37-jähriger Patient kam mit atypischen Thoraxbeschwerden in die Notaufnahme und zeigte in der koronaren CT-Angiographie (A, D) nicht verkalkte Plaques

mit über 50%igen Stenosen (Pfeil) im Verlauf der LCx sowie im kleinen Ramus descendens posterior. Die Herzkatheteruntersuchung wies die Koronarstenosen nach (B, E) und erzielte ein zufriedenstellendes Ergebnis (C, F) nach perkutaner transluminaler koronarer Angioplastie (PTCA).

1.4 Survival-Analysen

Mit dem Begriff der "Survival-und Ereignisanalyse" werden statistische Verfahren zur Untersuchung von Zeitintervallen zwischen aufeinander folgenden Ereignissen oder Zustandswechseln bezeichnet (Wolf et al. 2010). Sie prüft, wie lange es dauert, bis gewisse Ereignisse eintreten, und schätzt die Bedeutung der einbezogenen Faktoren ein.

Die bekannteste Analysemethode zur Durchführung von Ereignisanalysen ist die von Kaplan und Meier entwickelt. Bei Lebensdatentests, der medizinischen Verlaufskontrolle und in anderen Bereichen kann die Beobachtung des Zeitpunkts des Auftretens des interessierenden Ereignisses (des sogenannten Todes) für einige Stichprobenelemente durch das vorherige Auftreten eines anderen Ereignisses (des sogenannten Verlusts) verhindert werden (Kaplan EL et al. 1958). Der Kaplan-Meier-Schätzer ist eine nichtparametrische Methode zur Berechnung der Überlebensrate anhand von Lebenszeitdaten und wird häufig verwendet, um den Patientenanteil zu messen, der nach einer bestimmten Behandlung noch eine gewisse (Über-)Lebenszeit aufweist. Ein

wichtiger Vorteil der Kaplan-Meier-Kurve besteht darin, dass die Methode rechtszensierte Daten berücksichtigen kann. Diese tritt auf, wenn ein Patient aus einer Studie ausscheidet, die Nachbeobachtung verloren geht oder am Ende der Studie noch am Leben ist, ohne dass ein Ereignis eingetreten ist.

Das semiparametrische Regressionsmodell von Cox ist eine weitere häufig verwendete Methode, die Informationen aus zensierten Fällen zur Schätzung des Modells nützlich beiträgt. Die Analyse von zensierten Ausfallzeiten wird berücksichtigt. Es wird davon ausgegangen, dass für jedes Individuum die Werte einer oder mehrerer erklärender Variablen verfügbar sind (Cox DR et al. 1972). Dabei müssen die Zeitintervallen unabhängige Variablen darstellen und das Hazardverhältnis über die Zeit konstant bleiben. Die Proportional-Hazards-Annahme besagt, dass dieses Hazardverhältnis sich von einem Fall zum nächsten nicht über die Zeit ändern darf. Allerdings können diese Voraussetzungen in komplexen Datensätzen mit nichtlinearen Beziehungen und zeitabhängigen Effekten problematisch sein.

Der Random Forest-Algorithmus ist eine Methode des maschinellen Lernens, der aus zahlreichen unabhängigen Entscheidungsbäumen besteht und einen binären Endpunkt berücksichtigen kann. Jeder dieser Bäume erhält eine zufällige Teilmenge von Beispielen und wählt bei jedem Knoten im Baum zufällig eine Teilmenge von Variablen für die Vorhersage aus. Der Random Survival Forests (RSF) erweitert den auf überwachtem

Lernen basierenden Random Forest-Algorithmus und ermöglicht eine nichtparametrische und flexible Modellierung von nichtlinearen und hochdimensionalen kovariaten Daten. Das endgültige Prädiktionsergebnis eines RSF-Modells ist der Durchschnitt der Vorhersagen eines jeden einzelnen Baums. Durch die Nutzung von mehreren Entscheidungsbäumen und verschiedene Techniken wie Bagging (Bootstrap Aggregating) oder Boosting zeigen sich RSF als äußerst anpassungs- und leistungsfähigeres Modell, was besonders hilfreich ist, wenn die Assoziationen zwischen Prädiktoren und Ergebnissen komplex sind. Das Mitteln über die Bäume, in Kombination mit der bei der Erstellung eines Baumes verwendeten Randomisierung, ermöglicht es dem Random Forest (RF), komplexe Funktionsklassen anzunähern und gleichzeitig einen geringen Generalisierungsfehler beizubehalten (Ishwaran H et al. 2008).

Die Ereigniszeitanalysen bieten neben der Berechnung des Gesamtüberlebens die Untersuchung der Auswirkungen von Prädiktoren oder Risikofaktoren auf die Zeitspanne, in der ein bestimmtes Ereignis nicht eintritt. Das ereignisfreie oder progressionsfreie Überleben dient in manchen klinischen Studien als primärer oder sekundärer Endpunkt und liefert wichtige Erkenntnisse über den Verlauf von Krankheiten, die Wirksamkeit von Behandlungen und die Prognose von Patienten.

1.5 Maschinelles Lernen

Maschinelles Lernen (ML) ist eine breite Disziplin mit mathematischen und computerwissenschaftlichen Grundlagen, die eine Reihe neuartiger Algorithmen und Methoden für die Erstellung von datengesteuerten Schlussfolgerungs- und Vorhersagemodellen bietet. Die Mustererkennung hat ihren Ursprung im Ingenieurwesen, während das maschinelle Lernen aus der Informatik hervorgegangen ist (Bishop CM et al. 2006). Als Teilgebiet der künstlichen Intelligenz arbeitet das maschinelle Lernen mit der unvoreingenommenen Identifizierung von Mustern in großen Datensätzen, ohne dass es ausdrücklich für eine bestimmte Aufgabe programmiert wurde. Zu diesem Zweck bauen Algorithmen des maschinellen Lernens ein statistisches Modell auf, das Muster und Gesetzmäßigkeiten in den Lerndaten erkennt und dann gegen unbekannte Testdaten überprüft.

Algorithmen für maschinelles Lernen werden im Prinzip in drei Kategorien eingeteilt: überwachtes Lernen, unüberwachtes Lernen und verstärkendes Lernen (Kotsiantis SB et al. 2007). Das überwachte Lernen entspricht der Aufgabe, einen Datensatz anhand von vordefinierten Klassen oder Werten zu analysieren und eine Verbindung zwischen den Eingabedaten und den gewünschten Ausgaben herzustellen. Der Algorithmus lernt, die Merkmale des Datensatzes zu erfassen und kann dieses Wissen später auf neue Daten anwenden, um sie entsprechend zu kategorisieren oder prädizierten Werten zuzuordnen.

Das grundlegende Beispiel ist das Lernen von zwei Klassen (gesund oder krank, Auto oder Fahrrad), aber auch Mehrklassenmodelle (gesund, verdächtig, krank; Auto, Fahrrad, Motorrad, Fußgänger) sind möglich.

Auf der anderen Seite sind beim unüberwachten Lernen keine menschlich vorgegebenen Zuordnungen von Kategorien oder Zahlen erforderlich. Der Algorithmus muss Muster aus nicht beschrifteten Daten selbständig erkennen. Clustering ist eine Methode des unüberwachten maschinellen Lernens, bei der nicht gekennzeichnete Elemente/Objekte gruppiert werden, mit dem Ziel, gut definierte Cluster zu bilden, deren Elemente anhand ihrer Ähnlichkeit klassifiziert werden (Saligkaras D et al. 2022).

Durch den Einsatz von maschinellen Lernalgorithmen können KI-Systeme medizinische Bilder mit Geschwindigkeit und Präzision analysieren und so bei der Identifizierung von Krankheiten im Frühstadium helfen, die mit traditionellen Methoden schwer zu erkennen sind (Pinto-Coelho L. et al. 2023).

Die meisten ML-Algorithmen im Bereich der kardialen Computertomographie verwenden das überwachte Lernen zur Erkennung, Charakterisierung und Quantifizierung der KHK. Das maschinelle Lernen wurde bereits erfolgreich für die automatische Bildauswertung der koronaren CT-Angiographie eingesetzt. Mit Hilfe von kombinierten Analysen ist es auch gelungen, die Vorhersage der KHK-Mortalität anhand von klinischen und CCTA-basierten Parametern zu verbessern (Motwani et al. 2017). Dabei verwendet Motwani et

al. klinische Risikoprädiktoren sowie Bildinformationen der koronaren CT-Angiographien, um die 5-Jahres-Überlebensrate vorherzusagen und erreichte mit einem LogitBoost ML-Algorithmus eine optimierte Fläche unter der Kurve von 0,79 im Vergleich zu den traditionellen CCTA-basierten Segment-Scores von 0,64.

1.6 Zielsetzung

Das Ziel dieses Projektes ist die Evaluierung einer mit maschinellem Lernen unterstützten Risikostratifizierung schwerer kardialer Komplikationen bei Patienten, die im Rahmen einer koronaren CT-Angiographie zwischen 2008 und 2018 im Deutschen Herzzentrum München untersucht wurden und bei der Follow-Up Studie teilgenommen haben.

2. Materialien und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Bei der aktuellen Studie handelt es sich um Patienten mit Verdacht auf, aber nicht nachgewiesene koronare Herzkrankheit, die sich zwischen Oktober 2004 und Dezember 2017 einer koronaren CT-Angiographie am Deutschen Herzzentrum München (DHM) unterzogen. Zu den Ausschlusskriterien gehörten ein Patientenalter unter 18 Jahren, die Diagnose einer angeborenen Herzerkrankung, ein akutes Koronarsyndrom, das Auftreten einer lebensbedrohlichen Situation oder ein fehlender stabiler Sinusrhythmus während der Untersuchung.

Beim Aufklärungsgespräch gaben alle Patienten eine schriftliche Einverständniserklärung ab. Zusammen mit dem behandelnden Arzt wurde ein Fragebogen ausgefüllt, der persönliche Daten wie Alter, Gewicht und Größe, Vorgeschichte, aktuelle Medikamente, Laborwerte, klinische Beschwerden und kardiale Risikofaktoren umfasste.

Ein Bluthochdruck war definiert als ein systolischer Blutdruck von über 140 mmHg oder die Einnahme eines Blutdrucksenkers. Diabetes mellitus wurde definiert als Nüchternblutzuckerspiegel von mehr als 7 mmol/L, abnormaler oraler Glukosetoleranztest gemäß der Definition der Weltgesundheitsorganisation sowie Verwendung von Insulin

oder oraler antidiabetischer Therapie. Der Raucherstatus wurde in Raucher, Ex-Raucher oder Nichtraucher kategorisiert.

Eine positive familiäre Belastung wurde als Vorhandensein eines Herzinfarktes oder Herztodes bei Verwandten ersten Grades <65 Jahre bei Frauen und <55 Jahre bei Männern definiert. Zusätzlich wurden die Laborergebnisse für Gesamtcholesterin, Lipoprotein niedriger Dichte (LDL), Lipoprotein hoher Dichte (HDL) und Triglyceride erhoben.

Auf der Grundlage der oben genannten kardiovaskulären Risikofaktoren wurden zwei Risiko-Scores berechnet: der Morise-Score zur Stratifizierung der Vortestwahrscheinlichkeit (Morise et al. 1997) und der Framingham-Score, der zur Schätzung des 10-jährigen kardiovaskulären Risikos dient (D'Agostino et al. 2008).

Für das Follow-Up wurden die Patienten per Post oder telefonisch kontaktiert und nach schweren kardialen Komplikationen mit Datum sowie nach aktueller Medikation gefragt.

Der primäre kombinierte Endpunkt der Studie bestand aus schwere kardiale Komplikation (major adverse cardiac event - MACE), definiert als eine Kombination aus Herztod, Myokardinfarkt, instabiler Angina pectoris oder spätere Revaskularisierung (mehr als 90 Tage nach CCTA).

Die Studie wurde von der örtlichen Ethikkommission genehmigt.

2.2 Bildakquisition

Während des gesamten Studienzeitraums wurden 4 verschiedene CT-Generationen für die Bilderfassung verwendet: Ein Single-Source-CT (SSCT) mit 64 Zeilen von Oktober 2004 bis September 2006, ein Dual-Source-CT (DSCT) mit 64 Zeilen von Oktober 2006 bis März 2009, ein DSCT mit 128 Zeilen von April 2009 bis Mai 2014 und ein DSCT mit 192 Zeilen von Juni 2014 bis Dezember 2017 (alle Siemens Medical Solutions / Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) wurden für die koronaren CT-Angiographien eingesetzt.

Vor der Untersuchung wurden die Herzfrequenz und der Blutdruck des Patienten überwacht. Wenn keine Kontraindikation vorlag, wurden intravenöse Betablocker mit dem Ziel einer Herzfrequenz von weniger als 60 Schlägen/min und bei einem systolischen Blutdruck von mehr als 100 mmHg sublinguale Nitrate zur Vasodilatation der Koronararterien verabreicht.

Die prospektive EKG-getriggerte CT-Untersuchung der Herzkranzgefäße wurde in der enddiastolischen Phase (70% des RR-Intervalls) aufgenommen. Die Röhrenspannung wurde vom medizinischen Technologen für Radiologie (MTR) und Röntgenarzt zwischen 70-120 KV gewählt, der Röhrenstrom wurde automatisch an die Körpergröße angepasst (CARE-Dosis).

Die Kreislaufzeit für die Kontrastmittel-Injektion wurde mit einem Testbolus, 10 ml

Kontrastmittel (Imeron 350, Bracco Imaging GmbH, Konstanz, Deutschland) gefolgt von 50 ml 0,9%iger Kochsalzlösung, bestimmt. Die koronare CT-Angiographie wurde mit einer Gabe von 50 ml Kontrastmittel, gefolgt von 30 ml 0,9 %iger Kochsalzlösung bei einer Flussgeschwindigkeit von 5,0 ml/s durchgeführt.

Axiale Dünnschicht-CT-Bilder wurden mit einer Schichtbreite von 0,6 mm und einem Inkrement von 0,4 rekonstruiert.

2.3 Bildauswertung

Der Koronarbaum wurde entsprechend den ersten 15 der ursprünglich 18 Segmenten nach der vereinfachten Klassifikation der American Heart Association (Austen et al. 1975) segmentiert.

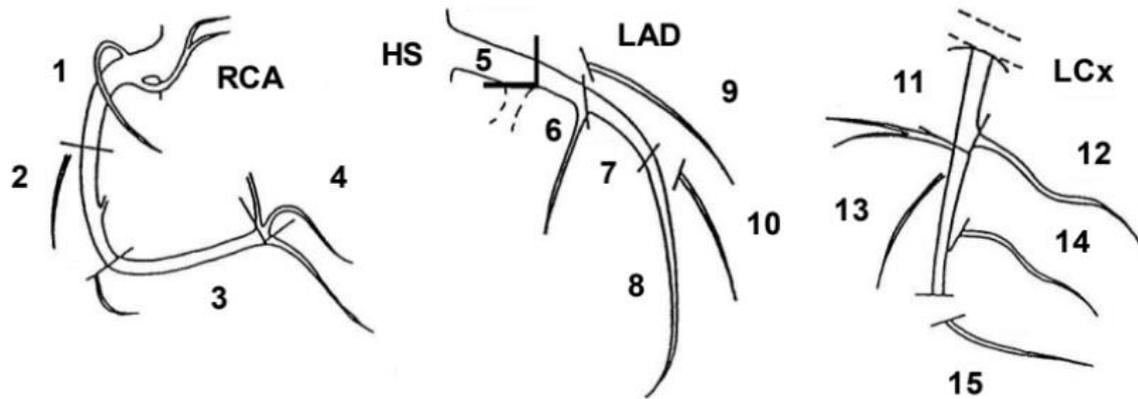


Abbildung 8: Das 15-Segment-Modell der Koronararterien nach der vereinfachten Klassifikation der American Heart Association (Austen et al. 1975). RCA: Rechte Koronararterie; HS: Hauptstamm; LAD: linke anteriore descendierende Koronararterie; LCx: Arteria circumflexa.

Die Stenosegraduierung wurde in die Kategorien keine (0 %), minimal (1 %-24 %), leicht (25 %-49 %), moderat (50 %-69 %) und schwer (≥ 70 %) eingeteilt. Der minimale Gefäßdurchmesser, erforderlich für die Befundung, betrug 1,5 mm. Die Charakteristika der Plaqueveränderungen wurden für jedes Segment als nicht verkalkt, vorwiegend nicht verkalkt, vorwiegend verkalkt oder nur verkalkt eingestuft.

Nicht verkalkte Plaques wurden definiert als eine Gewebestruktur von mindestens 1 mm²

mit geringerer Dichte im Vergleich zum Kontrastmittelgefüllten Lumen. Verkalkte Plaques wurden definiert als eine sichtbare Verkalkung von mehr als 1 mm² mit einer Dichte, die größer ist als die des kontrastierten Gefäßlumens. Die verkalkte Plaqueformationen wurden außerdem als "spotty" bestimmt, wenn der Durchmesser der Verkalkung weniger als 3 mm in jeder Richtung betrug, oder als "groß", wenn das Ausmaß des Kalkplaques in jeder Richtung gleich oder größer als 3 mm war.

Zudem wurden die nicht-kalzifizierten Plaques auf die Zusammensetzung und Dichte in Hounsfield-Einheit analysiert. Ein positives Remodeling sowie der Nachweis eines Napkin-Rings wurden zusätzlich erfasst.

2.4 CCTA basierte Risikoanalyse

Auf der Grundlage der Plaquenanalyse wurden verschiedene CCTA-basierte Scores berechnet, darunter Schweregrad der KHK, der Segment-Stenosis-Score (SSS), Segment-Involvement-Score (SIS) und Coronary Artery Disease - Reporting and Data System (CAD-RADS).

Der Schweregrad der KHK wurde als "normal", "nicht-obstruktiv" bei einer Lumenreduktion von weniger als 50 % und "obstruktiv" bei einer Stenose von mehr als 50 % klassifiziert. Die Patienten mit einer obstruktiven KHK wurden außerdem in

"Eingefäßerkkrankung", "Zweigefäßerkkrankung" und "Dreigefäßerkkrankung" eingeteilt (Ostrom et al. 2008 und Chow et al. 2010).

Der Segment-Stenosis-Score (SSS) und der Segment-Involvement-Score (SIS) basieren auf der Summe der Koronarsegmente, welche jeweils eine Stenose oder Plaquelast aufweisen (Min et al. 2007 und Tesche et al. 2016). Die SSS wurde durch Überprüfung jedes Koronarsegments auf das Vorhandensein von Plaque berechnet und mit einem Wert von null bis drei Punkten bewertet, je nach Ausmaß der Obstruktion des luminalen Durchmessers (0 Punkte: keine Stenose; 1 Punkt: leichtgradige Stenose; 2 Punkte: mittelgradige Stenose; 3 Punkte: hochgradige Stenose). Die maximal erreichbare Punktzahl bei einem 17-Segment-Modell betrug 51 Punkte. Der SIS ergab die Summe aller Koronarsegmente mit atherosklerotischer Plaque und es konnten maximal 17 Punkte erzielt werden.

Gemäß dem Vorschlag von Cury et al. teilt sich das Coronary Artery Disease - Reporting and Data System (CAD-RADS) basierend auf dem höchsten Stenosierungsgrad wie folgt ein: Der Score 0 entspricht keinem Plaque, der Score 1 steht für eine Stenose von 1% - 24% oder das Vorhandensein von Koronarplaques ohne Stenose. Ein Score 2 zeigt eine Stenose von 25% - 49% an, während der Score 3 eine Stenose von 50% - 69% repräsentiert. Bei einem Score 4a liegt eine Stenose von 70% - 99% in einer oder zwei Koronararterien vor, während ein Score 4b eine Stenose von 70% - 99% in drei

Koronararterien oder eine Stenose von 50% im Hauptstamm bedeutet. Ein Score 5 steht für einen Gefäßverschluss.

2.5 Ereigniszeitanalyse

Die Ereigniszeitmodelle wurden durchgeführt, um die prädiktiven Werte der klinischen und CCTA-basierten Parameter bei Patienten mit Verdacht auf KHK zu untersuchen. Der Überlebensendpunkt ist als Zeitspanne definiert, in der kein schweres kardiales Ereignis (MACE), bestehend aus Herztod, Myokardinfarkt, instabiler Angina pectoris oder Revaskularisierung mehr als 90 Tage nach CCTA, eintrat.

Bei den integrierten Ereigniszeitanalysen wurden insgesamt 18 klinische und CCTA-basierte Variablen einbezogen, darunter demografische Daten (Alter, Geschlecht), kardiovaskuläre Risikofaktoren (Körpermasseindex, Diabetes, Rauchen, Bluthochdruck, Hypercholesterinämie, familiäre Belastung), klinische Risiko-Scores (Framingham- und Morise-Score), CCTA-basierte Koronarveränderungen (obstruktive KHK, 1 bis 3-Gefäßkrankung, Anzahl der Koronarsegmente mit "spotty" Verkalkungen, Anzahl der Segmente mit großen Verkalkungen), CCTA-basierte Risiko-Scores (SIS, SSS, CAD-RADS) sowie die CT-Scanner-Generationen.

Als Referenzmethode wurde ein Cox-Proportional-Hazards (CPH)-Modell erstellt, da das Cox-Modell ein anerkanntes statistisches Verfahren zur Untersuchung der Korrelation

zwischen der Überlebenszeit und Kovariaten darstellt. Das Modell erfüllte die Proportional-Hazards-Annahme, indem die Unabhängigkeit zwischen den skalierten Schoenfeld-Residuen und die Zeit nach der von Grambsch und Therneau vorgeschlagenen Methode geprüft wurden (Grambsch et al. 1994). Um eine Überanpassung zu minimieren, wurde der Prozess der Merkmalsauswahl durch eine rekursive Merkmalseliminierung mit Kreuzvalidierung auf der Grundlage der quadratischen standardisierten Regressionskoeffizienten implementiert (Guyon et al. 2002).

Ein zufälliger Random Survival Forest wurde als Vergleichsmethode verwendet, um ein maschinelles Lernmodell (ML-Modell) zu evaluieren. In unserem ML-Modell wurden mehrere Random Forests miteinander kombiniert, ein sogenanntes Ensemble von Random Forests (Breiman 2001 und Ishwaran et al. 2008). Durch das Ensemble von Random Forests werden mehrere unabhängige Entscheidungsbäume kombiniert, um eine gesteigerte Vorhersagegenauigkeit und Zuverlässigkeit des Ereigniszeitmodells zu erzielen.

Das Log-Rank-Verfahren wurde als Aufteilungskriterium verwendet, um die Überlebenskurven von verschiedenen Gruppen im Hinblick auf das ereignisfreie Überleben zu vergleichen. Die Merkmalsauswahl erfolgt durch die Anpassung der Entscheidungsbäume an verschiedene Bootstrap-Stichproben des Datensatzes unter

Verwendung zufälliger Teilmengen der Variablen während des Modelltrainings (Hastie et al. 2009).

Beide Modelle wurden durch wiederholte verschachtelte Kreuzvalidierungen trainiert, validiert und getestet (Krstajic et al. 2014).

Vier äußere Kreuzvalidierungs-Falten stellten sicher, dass die Ergebnisse der trainierten Modelle immer wie bei nicht gesehenen Daten bewertet wurden. Diese äußeren Faltungen wurden für die Optimierung der Hyperparameter weiter in vier innere Kreuzvalidierung-Falten unterteilt.

Die Modelle wurden in Python (Version 3.7.3) unter Verwendung von Scikit-Survival (Pölsterl 2020) und Scikit-Learn (Pregosa et al. 2011 und Korobov 2017) implementiert.

2.6 Statistische Analyse

Kategorische Variablen werden als Frequenzen und Prozentsätze dargestellt. Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwerte \pm SDs oder Mediane (IQRs) gezeigt, wenn die Variablen nicht normalverteilt sind.

Der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient wurde für alle Paare von Prädiktoren berechnet, einschließlich der separaten Variablen, die die vier verschiedenen in unserer Studie verwendeten CT-Scanner repräsentieren.

Die ordinalskalierten Variablen wurden zu einer Matrix-Heatmap zusammengeführt, um die Rangkorrelation nach Spearman zwischen den Prädiktoren zu visualisieren und relevante Beziehungen sowie mögliche Redundanzen zu identifizieren. Anhand der trainierten Ereigniszeitanalyse wurden die Permutationsbedeutungen bewertet, indem einzelne Variablen in den Testdaten im Framework der Kreuzvalidierung vertauscht wurden und der entsprechende Leistungsabfall gemessen wurde.

Die Vorhersagekraft der Variablen und integrativen Modellen wurde mit dem Konkordanzindex nach Harrell (Harrell-C-Index) zusammen mit 95 %-Konfidenzintervallen berechnet (Pencina et al. 2004 und Harrell et al. 1982). Der C-Index stellt die Performance eines Modells zur Einschätzung der Überlebenszeiten auf der Grundlage von Risikoscores dar. Die C-Indexe wurden nach der Methode von Kang et al. (Kang et al. 2015) verglichen, und die statistische Signifikanz wurde bei $P < 0,05$ angenommen.

Zusätzlich wurden für beide integrativen Modelle Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt, bei denen die Patienten nach Zehnteln des geschätzten Risikos geschichtet wurden.

Statistische Analysen wurden in Python (Version 3.7.3) einschließlich der Bibliothek *ELI5* für die Permutationsanalyse, MATLAB R2019a (The MathWorks, Inc.; Natick, MA; Vereinigte Staaten) und R (Version 3.6.1) (R-Core-Team 2020) einschließlich *compareC* (Kang et al. 2015) durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenmerkmale

Während des Studienzeitraums ließen sich 7893 Patienten mit Verdacht auf KHK einer CCTA untersuchen. Davon erfüllten 141 die Ausschlusskriterien: 14 aufgrund einer lebensbedrohlichen Situation, 73 wiesen einen instabilen Sinusrhythmus auf, 50 waren jünger als 18 Jahre, und vier hatten eine angeborene Herzerkrankung.

Zudem gingen 2295 Patienten für eine Nachuntersuchung verloren (Abbildung 9). Somit wurden 5457 Patienten ($61,1 \pm 11,1$ Jahre, 66,8 % männlich) in die endgültige Analyse einbezogen.

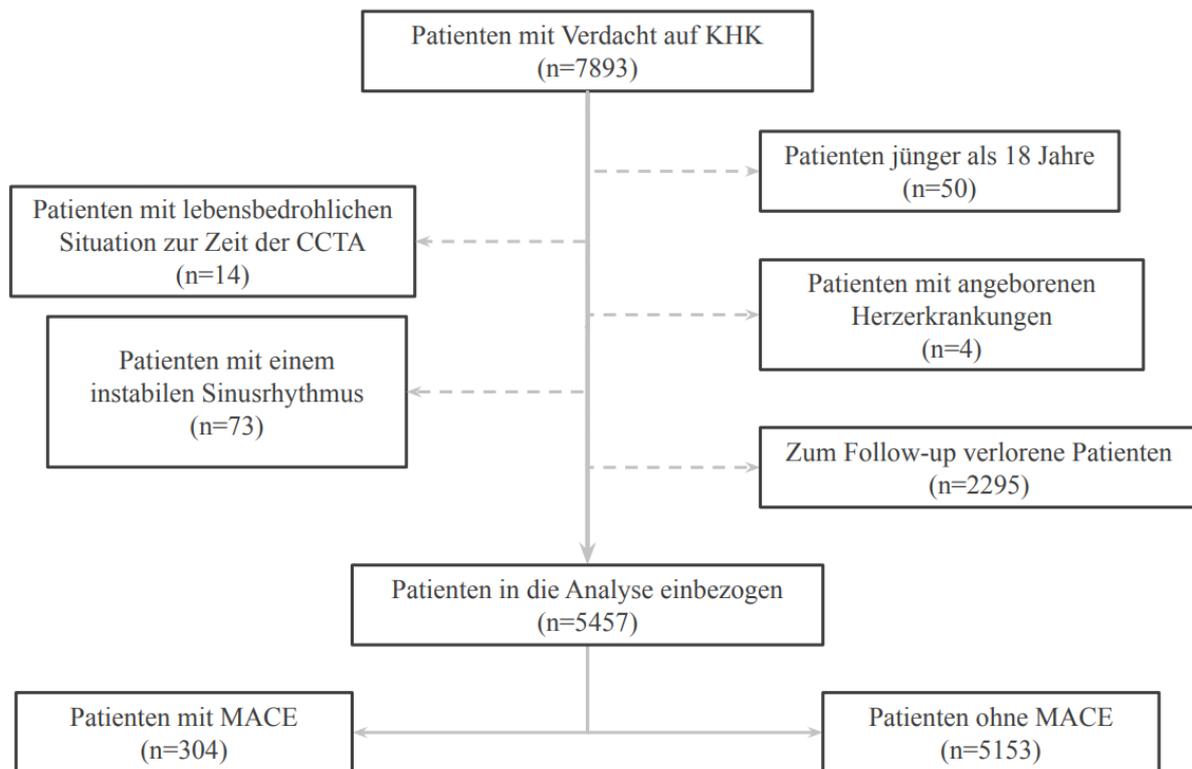


Abbildung 9: Studiendiagramm mit Einschluss- und Ausschlusskriterien. KHK= Koronare Herzerkrankung; CCTA = Koronare CT-Angiographie; MACE = Major adverse cardiac events.

Die Patienten waren im Durchschnitt übergewichtig (mittlerer BMI von 26,3), nur 7,9 % zeigten Diabetes und bei 34,2 % gab es eine positive Anamnese für KHK in der Familie. Die meisten Patienten stellten kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Bluthochdruck (54,9%)

und Hypercholesterinämie (54,8%) dar. 32% der Patienten gaben eine Rauchgewohnheit zurzeit der Untersuchung oder in der Vergangenheit ein.

Das mediane 10-Jahres-Risiko einer KHK, berechnet nach dem Framingham-Risikoscore, betrug 8,6 (IQR, 5,1-14,4). Der Morise-Score war niedrig bei 930 Patienten (17,0%), mittel bei 4257 Patienten (78,0%) und nur bei 270 Patienten (4,9%) hoch.

Tabelle 1: Demographische Patientenmerkmale (n = 5457)

Alter (j)	61 + 11
Männer	3648 (66,8)
Body-Mass-Index (kg/m ²)	26,3 + 4,2
Diabetes Mellitus	429 (7,9)
Rauchen	1746 (32,0)
Bluthochdruck	2996 (54,9)
Hypercholesterinämie	2992 (54,8)
Familiäre Belastung	1866 (34,2)
Framingham-Score	8,6 (5,1-14,4)
Morise-Score	11,1 + 2,8

Die Daten werden als Mittelwerte \pm SDs, Mediane mit 25-75 Perzentilen in Klammern oder absolute Zahlen mit Prozentsätzen in Klammern dargestellt.

Während der Nachbeobachtungszeit von im Median 7,3 Jahren (IQR: 4,5 - 9,8 Jahre) traten 304 primäre Endpunktereignisse (136 Gesamtmortalität, 26 nicht tödliche Myokardinfarkte, 2 instabile Angina pectoris und 156 späte Revaskularisationen) auf. Bei den Todesfällen kam es bei 57 Patienten (1,0 %) zu einem kardialen und bei 79 Patienten (1,4 %) zu einem nicht-kardialen Tod.

Bezüglich der verschiedenen CT-Scan-Generation wurde 1144 Patienten (21,0%) mit einem 64-Zeilen-SSCT, 970 (17,8%) mit einem 64-Zeilen-DSCT, 1828 (33,5%) mit einem 128-Zeilen-DSCT und 1515 (27,8%) mit einem 192-Zeilen-DSCT untersucht.

3.2 CCTA-basierte Parameter

Die Tabelle 2 zeigt die CCTA-basierten Parameter. Bei 1076 Patienten (19,7%) wurde keine KHK dargestellt, bei 3013 Patienten (55,2%) wurde eine nicht-obstruktive KHK diagnostiziert, und 1368 Patienten (25,1%) zeigten eine obstruktive KHK. Der Medianwert für den Segment-Stenosis-Score (SSS) und Segment-Involvement-Score (SIS) betrug jeweils bei 4 bzw. 3. Bei den meisten Patienten wurde eine CAD-RADS 2 festgestellt (35,0%). Im Median nur 1 Koronarsegment wies ein Kalkspot auf, wohingegen große Verkalkungen nicht häufig beobachtet wurden.

Tabelle 2: CCTA-Befunde (n = 5457)

Keine KHK	1076 (19,7)
Nicht obstruktiv	3013 (55,2)
Eingefäß-KHK	958 (17,6)
Zweigefäß-KHK	313 (5,7)
Dreigefäß-KHK	97 (1,8)
Segment-Stenosis-Score	4 (1-9)
Segment-Involvement-Score	3 (1-6)
CAD-RADS 0	1076 (19,7)
CAD-RADS 1	1105 (20,2)
CAD-RADS 2	1908 (35,0)
CAD-RADS 3	1050 (19,2)
CAD-RADS 4a	263 (4,8)
CAD-RADS 4b	26 (0,5)
CAD-RADS 5	29 (0,5)
Spotty Kalzifizierung*	1 (0-3)
Gross Kalzifizierung*	0 (0-1)

Die Daten werden als Mediane mit 25-75 Perzentilen in Klammern oder als absolute Zahlen

mit Prozentsätzen in Klammern dargestellt; KHK: Koronare Herzkrankheit; CAD-RADS: Coronary Artery Disease - Reporting and Data System; * Anzahl der betroffenen Koronarsegmente.

Die für die verschiedenen CT-Scanner-Modelle stehenden Variablen zeigten eine stärkere Korrelation mit CCTA-Daten ($-0,18 < \rho < 0,24$) als mit klinischen Parametern ($-0,12 < \rho < 0,10$) (Abbildung 10).

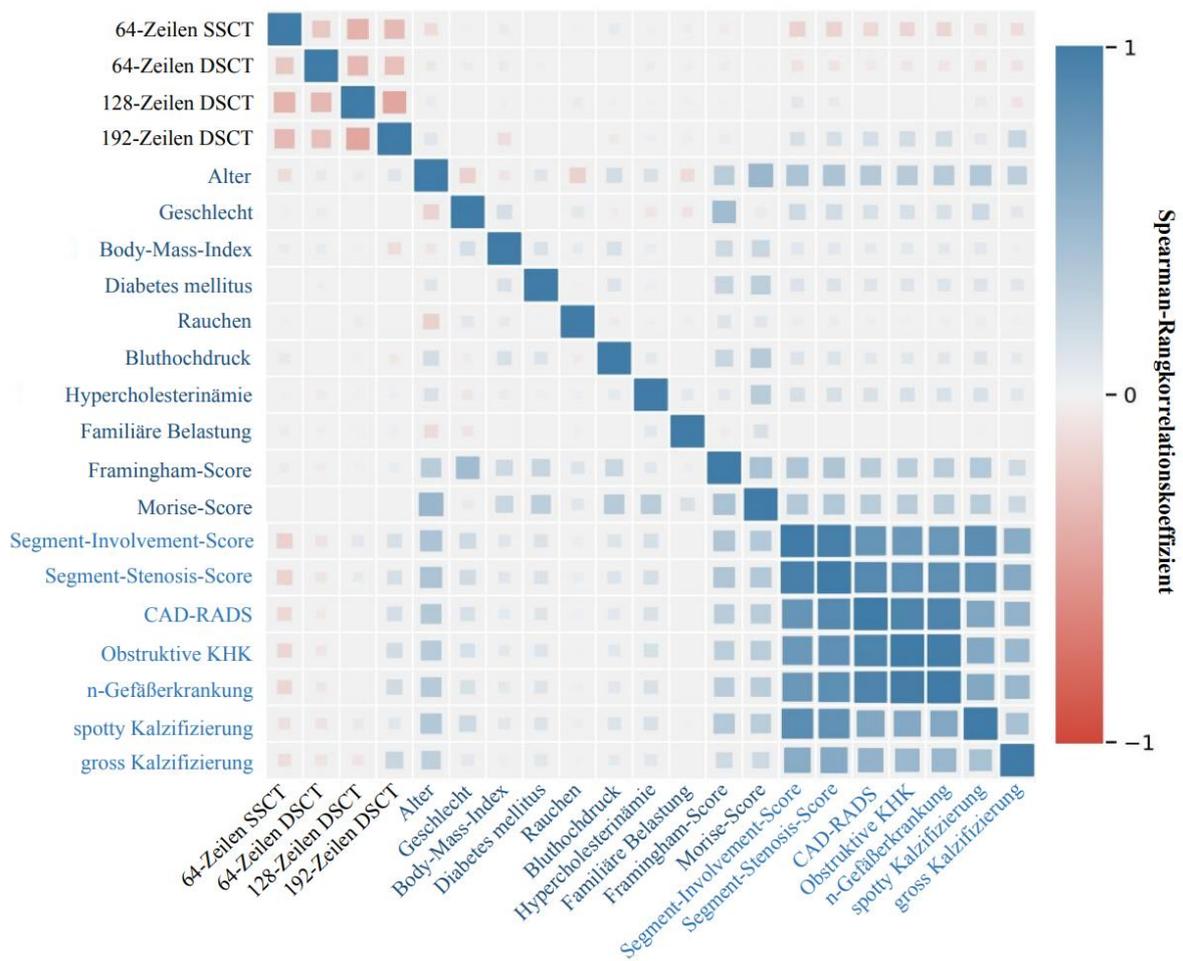
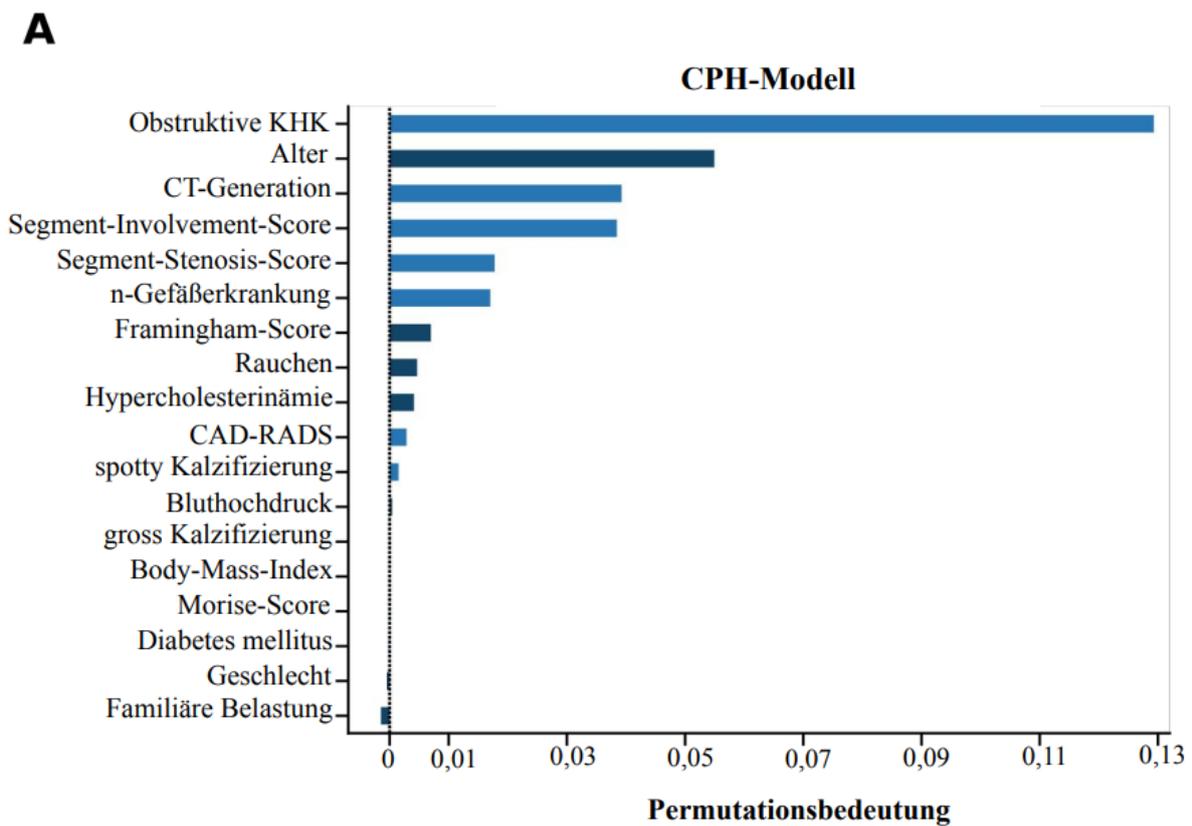


Abbildung 10: Korrelation zwischen den Prädiktoren. Beschriftungen in Schwarz entsprechen der CT-Generation, in Dunkelblau den klinischen Variablen und in Hellblau den CT-basierten Parametern. SSCT = Single-Source-CT; DSCT = Dual-Source-CT; KHK= Koronare Herzerkrankung; CAD-RADS = Coronary Artery Disease - Reporting and Data System.

3.3 Prädiktion von MACE durch die integrierten Ereigniszeitmodelle

Im Median wurden 15 Merkmalen (IQR: 14-16) für das Cox-Proportional-Hazards (CPH)-Modell in den inneren Kreuzvalidierungsfalten ausgewählt. Die Abbildung 11 zeigt die Merkmalsbedeutung des CPH- bzw. ML-Modells.



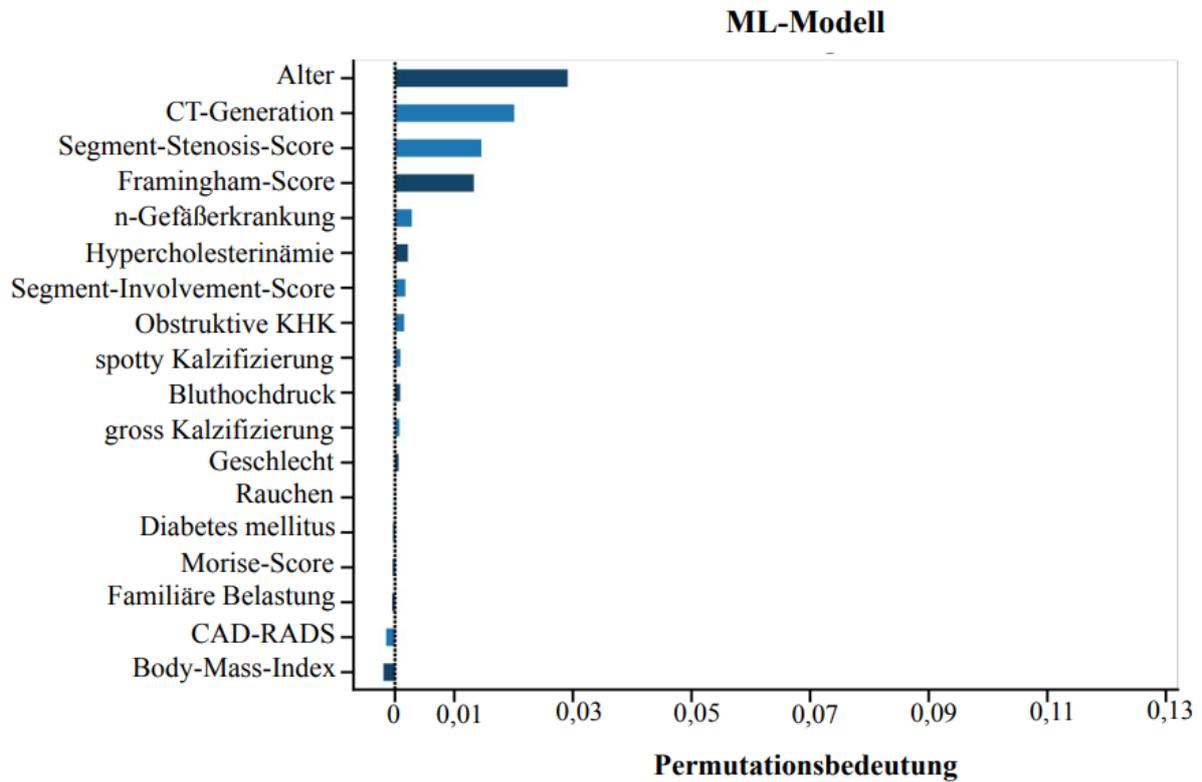
B

Abbildung 11: Die Bedeutung der Parameter in integrierten Zeit-Ereignis-Modellen. Die Balken stellen die Permutationsbedeutungen der Prädiktoren dar, die in (A) dem Cox-Proportional-Hazards (CPH)-Modell und (B) dem maschinellen Lernen Modell für die Zeit-zu-Ereignis-Vorhersage enthalten sind. Klinische Parameter sind in dunkelblau dargestellt, CT-abgeleitete Variablen in hellblau. KHK= Koronare Herzerkrankung; CAD-RADS = Coronary Artery Disease - Reporting and Data System.

Die höchste Permutationsbedeutung für das CPH-Modell wurde für die obstruktive KHK (0,129) beobachtet, gefolgt vom Alter (0,055), der CT-Scanner-Generation (0,039) und dem SSS (0,038). Alle anderen klinischen und CCTA-basierten Parameter wiesen eine Permutationsbedeutung von $< 0,02$ auf. Zwischen den verschiedenen CT-Scanner-Modelle betrug die entsprechende Permutationsbedeutung 0,019 für das 64-Zeilen-SSCT, 0,008 für das 64-Zeilen-DSCT, 0,012 für das 128-Zeilen-DSCT und 0,001 für das 192-Zeilen-DSCT.

Für das ML-Modell zeigte sich die höchste Permutationsbedeutung für das Alter (0,029), gefolgt von der CT-Scanner-Generation (0,02), dem SSS (0,015) und dem Framingham-Score (0,013). Die anderen Variablen wiesen eine Permutationsbedeutung von $< 0,005$ auf. Bezüglich der CT-Scanner-Modelle zeigte sich eine Permutationsbedeutung 0,009 für das 64-Zeilen-SSCT, 0,001 für das 64-Zeilen-DSCT, 0,006 für das 128-Zeilen-DSCT und 0,001 für das 192-Zeilen-DSCT.

Die prädiktive Aussagekraft des ML-Modells (C-Index 0,74; 95%KI 0,71-0,76) war signifikant höher als die des CPH-Modells (C-Index 0,71; 95%KI 0,68-0,74; $p=0,02$). Das ML-Modell übertraf einzelne klinische Prädiktoren (C-Indizes 0,48-0,66, alle $p<0,001$). Die beste Leistung wurde bei Patientenalter erzielt (C-Index 0,66; 95% KI: 0,63-0,69). Auch CCTA-basierte Parameter wurden übertroffen (C-Indizes 0,44-0,69, alle $p<0,001$). Die beste Leistung wurde nach dem Segment-Stenosis-Score (SSS) erzielt (C-Index 0,69;

95% KI: 0,66-0,72). Dies ist in Tabelle 3 und Abbildung 12 dargestellt.

Tabelle 3: Prädiktive Aussagekraft der CT-basierten Parameter, der klinischen Variablen und der integrierten Modelle für die Vorhersage schwerwiegender unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse.

	C-Index	95% KI
ML-Modell	0,74	0,71 - 0,76
CPH-Modell	0,71	0,68 - 0,74
Segment-Stenosis-Score	0,69	0,66 - 0,72
Segment-Involvement-Score	0,68	0,64 - 0,71
CAD-RADS	0,67	0,65 - 0,70
Spotty Kalzifizierung	0,66	0,63 - 0,69
Alter	0,66	0,63 - 0,69
Obstruktive KHK	0,66	0,63 - 0,69
n-Gefäßerkrankung	0,66	0,63 - 0,69
Framingham-Score	0,65	0,62 - 0,69
Morise-Score	0,63	0,60 - 0,66
Gross Kalzifizierung	0,58	0,55 - 0,62
Bluthochdruck	0,55	0,53 - 0,58

Body-Mass-Index	0,54	0,51 - 0,57
Diabetes Mellitus	0,53	0,51 - 0,55
Geschlecht	0,53	0,50 - 0,56
Rauchen	0,53	0,50 - 0,55
Hypercholesterinämie	0,50	0,48 - 0,54
Familiäre Belastung	0,48	0,46 - 0,51
CT-Generation	0,44	0,41 - 0,48

Die Daten werden als Konkordanzindizes (C-Index) mit 95 % KI dargestellt. ML= Machine Learning; CPH-Modell= Cox-Proportional-Hazard; CAD-RADS = Coronary Artery Disease Reporting and Data System; KHK= Koronare Herzkrankheit.

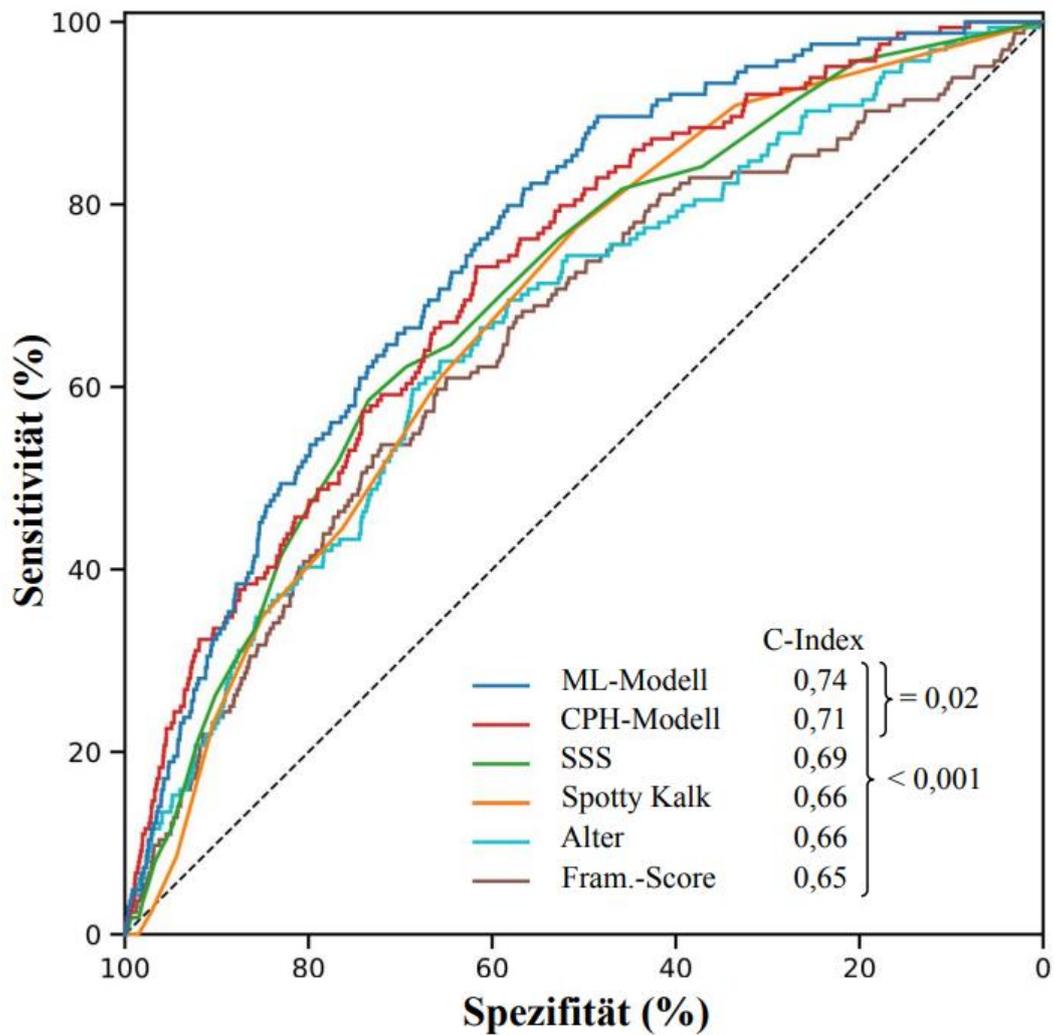
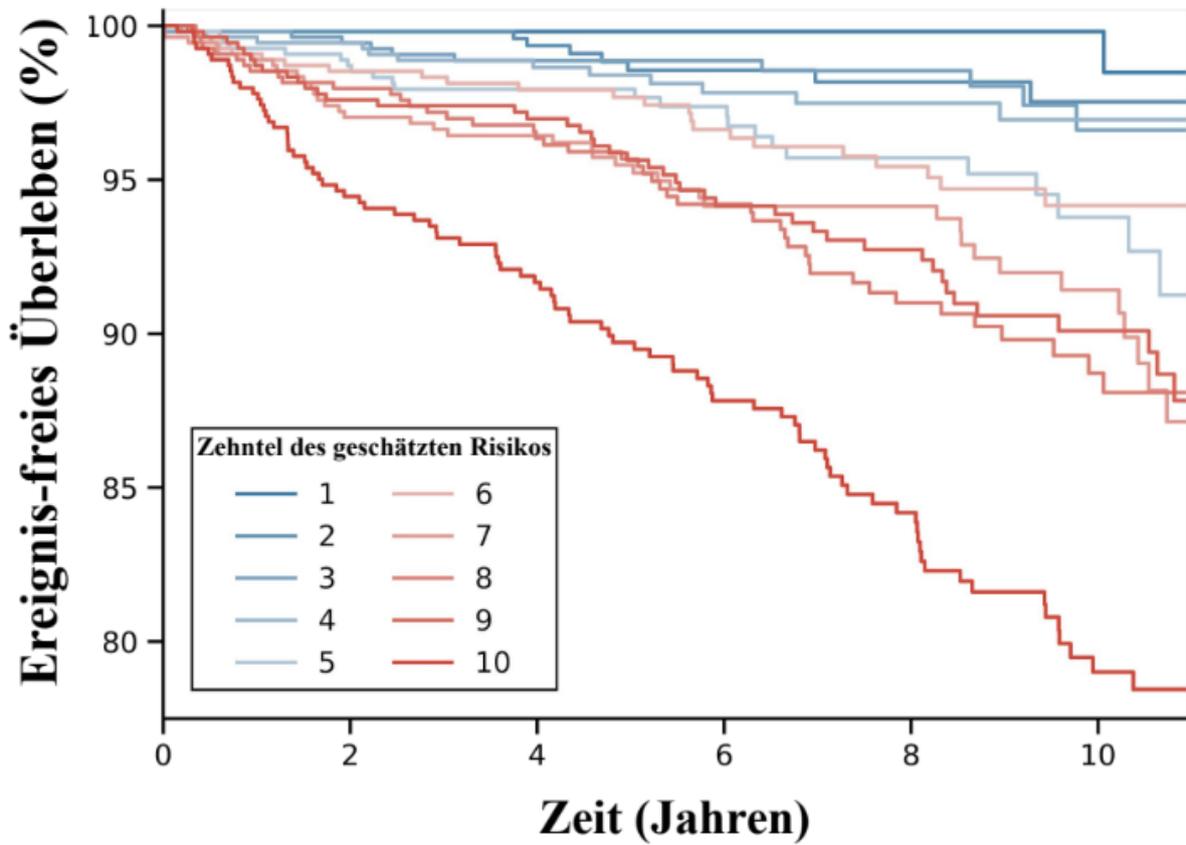


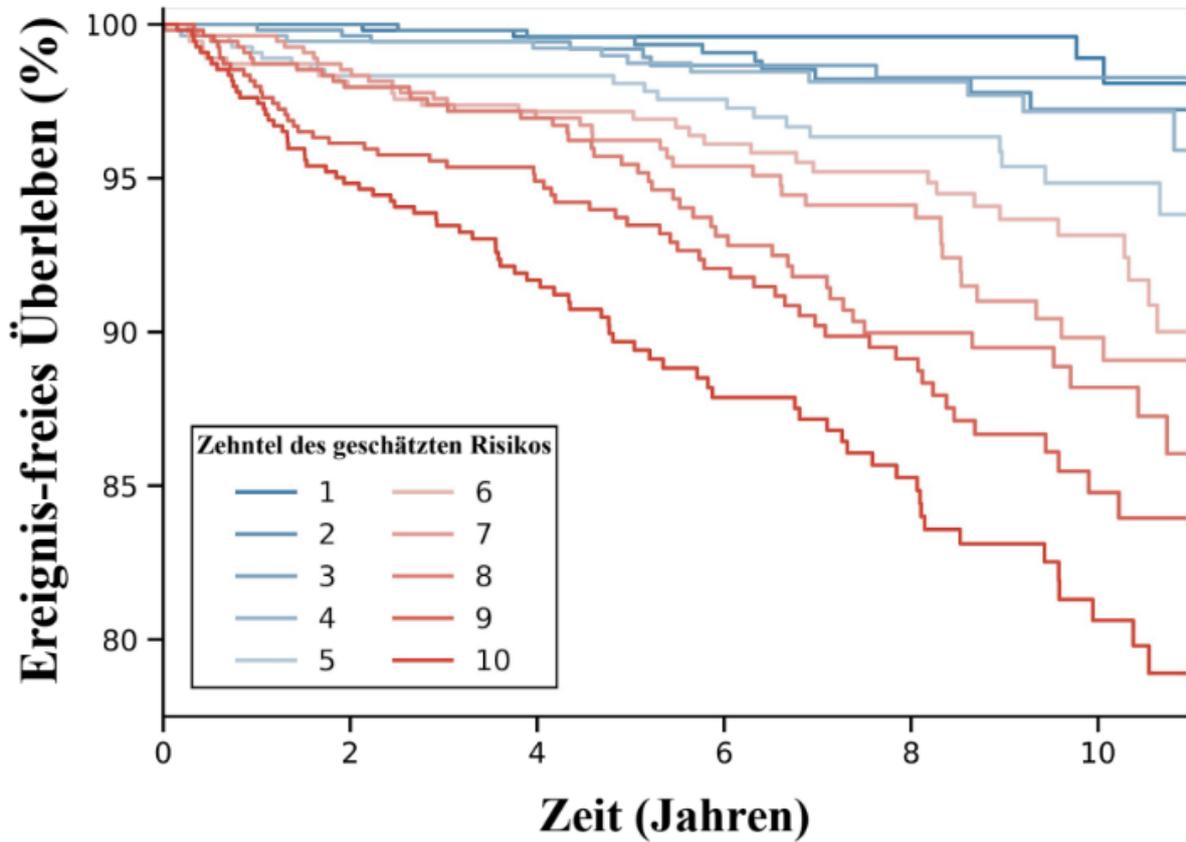
Abbildung 12: Receiver-Operating-Charakteristika für die Vorhersage von MACE. Das Modell des maschinellen Lernens (ML) zeigte einen signifikant höheren Konkordanzindex (C-Index) im Vergleich zum Cox-Proportional-Hazards (CPH) Modell ($P = 0,02$). Die Leistung des ML-Modells war auch signifikant besser im Vergleich zu allen klinischen und CT basierten

Parametern oder etablierten Risiko-Scores, die entsprechende Variablen integrieren ($P < 0,001$). SSS = Segment-Stenosis-Score; Spotty Kalk = Spotty Kalzifizierung; Fram.-Score = Framingham-Score.

Kaplan-Meier-Kurven, stratifiziert nach dem vorhergesagten Risiko, verdeutlichen dieses Ergebnis und zeigen das Potenzial für eine Risikostratifizierung (Abbildung 13).

A**CPH-Modell****Gefährdete Patienten**

546	524	423	267	175	79
546	522	414	289	216	108
545	530	441	318	234	113
546	527	425	318	233	114
546	522	432	309	216	106
545	528	451	354	276	135
546	512	432	331	252	135
545	515	442	360	268	146
546	514	457	365	281	165
546	500	434	355	270	160

B**ML-Modell****Gefährdete Patienten**

546	523	465	343	242	127
546	527	456	366	260	137
545	528	435	318	230	109
546	526	445	338	260	130
546	513	435	346	264	139
545	512	452	346	273	152
546	529	433	320	234	124
545	522	414	301	223	115
546	514	419	316	231	115
546	500	397	272	204	113

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Analyse stratifiziert nach dem vorhergesagten Risiko. Die Kaplan-Meier-Kurven pro Zehntel des durch (A) das Cox-Proportional-Hazards (CPH) Modell und (B) das maschinelle Lernen (ML) Modell vorhergesagten Risikos verdeutlichen die verbesserte Risikostratifizierung durch das Machine Learning.

4. Diskussion

In dieser Studie zeigte die ML basierende Ereigniszeitanalyse eine höhere Genauigkeit bei der Vorhersage von MACE als ein mit klinischen und CCTA-basierten Parametern integriertes CPH-Modell. Außerdem fanden wir heraus, dass das ML-Modell auch etablierte klinische und von CCTA abgeleitete Risikoprädiktoren (Patientenalter und SSS) übertraf.

Da wir vergleichbare Maßnahmen ergriffen haben, um die Leistung beider Modelle in einem algorithmischen Modellierungsansatz zu optimieren, deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass ein ML-Modell, insbesondere ein zufälliger Survival Forest, von speziellen ML-Fähigkeiten wie der Modellierung nichtlinearer Daten, der fortgeschrittenen Merkmalsauswahl und dem Ensemble-Lernen profitieren kann (Hastie et al. 2009 und Breiman 2001). Aus diesem Grund können ML die Risikostratifizierung bei Patienten mit Verdacht auf KHK durch eine verbesserte Integration von klinischen und CCTA-basierten Risikoprädiktoren verbessern.

Heute erfolgt die Risikostratifizierung für mögliche kardiovaskuläre Ereignisse größtenteils anhand von klinischen Angaben und neuerdings auch auf der Grundlage von bildgebenden Verfahren, wie die CCTA zur Berechnung des KHK-Ausmaßes, Stenosegrades oder der Plaquezusammensetzung (Kolossváry et al. 2017). Die Entwicklung von CCTA-basierten Scores hat die Risikostratifizierung bei Patienten mit

Verdacht auf KHK im Vergleich zu rein klinischen kardiovaskulären Risikofaktoren erheblich verbessert (Hadamitzky et al. 2011 und 2013).

Budoff et al. untersuchte den langfristigen Prognosewert der Koronarkalkmessung mit Daten aus einem Register von 25.253 Patienten und zeigte eine signifikante Assoziation zwischen dem Vorhandensein von Koronarkalk und einem erhöhten Risiko für schwere kardiale Komplikationen (MACE), wie Herzinfarkt oder kardiovaskulär bedingten Tod (Budoff et al. 2007).

Bei der Risikostratifizierung für zukünftigen kardiovaskulären Ereignissen stellten auf koronare CT-Angiographie basierte Risiko-Scores wie Segment-Involvement-Score (SIS), Segment-Stenosis-Score (SSS) und quantitative Analysen der Koronarplaques ein verbesserter prädiktiver Aussagekraft im Vergleich zu klinisch basierten Risikoabschätzungen dar (Chow et al. 2011, Hadamitzky et al. 2011 und 2013).

Hadamitzky et al. fanden bei 2223 Patienten mit Verdacht auf KHK heraus, dass die koronare CT-Angiographie einen signifikant höheren Vorhersagewert im Vergleich zum Kalzium-Scoring aufwies, sowohl bei der Score-Berechnung des Stenosegrads ($P < 0,001$) als auch bei der Score-Berechnung der Anzahl der erkrankten Koronarsegmente ($P = 0,027$) (Hadamitzky et al. 2011).

Chow et al. zeigen, dass CCTA-Messungen des KHK-Ausmaßes und der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) einen unabhängigen prognostischen Wert für

die Gesamtmortalität darstellen. Die Berücksichtigung des KHK-Ausmaßes bietet einen zusätzlichen Wert zur Vorhersage des Gesamtmortalität über die routinemäßigen klinischen Prädiktoren und die LVEF bei Patienten mit Verdacht auf eine obstruktive KHK (Chow et al. 2011).

Angesichts der zunehmenden Komplexität der verfügbaren Daten wurde ML im gesamten kardiovaskulären Bereich angewandt und hat zu erheblichen Verbesserungen der prognostischen Leistung geführt, mit der besten Genauigkeit bei der Kombination von bildgebenden und klinischen Modalitäten statt bei klinischen Scores allein (Al'Aref et al. 2019). In Übereinstimmung mit unseren Beobachtungen haben frühere Studien zur CCTA gezeigt, dass umfassende ML-Modelle besser abschneiden als etablierte klinische oder CCTA-basierte Risikoprädiktoren.

Mit Daten aus einer multizentrischen Studie verwendet Motwani et al. klinischen Risikoprädiktoren sowie Bildinformationen der koronaren CT-Angiographien, um die 5-Jahres-Überlebensrate vorherzusagen und erreichte mit dem ML eine optimierte Fläche unter der Kurve von 0,79 im Vergleich zum Framingham-Risikoscore von 0,61 und CCTA-basierten Scores (SSS und SIS) von 0,64 (Motwani et al. 2017).

In einer großen Studie von Nakanishi et al. erreichte ein ML-Modell, das klinische und CCTA-basierte Parameter enthielt, eine Fläche unter der Kurve von 0,85 für die Prädiktion von kardialen Todesfällen und zeigte eine höhere Genauigkeit als ML-Modelle, die allein

klinische oder CT-basierende Daten (jeweils von 0,82 und 0,80) integrieren (Nakanishi et al. 2021).

Nur wenige Studien in diesem Bereich haben ML direkt mit traditionelleren statistischen Ansätzen anhand desselben Satzes von Prädiktoren verglichen.

Ein ML-Modell von Tesche et al. zur Vorhersage von MACE bei Patienten mit Verdacht auf KHK wies eine höhere Trennschärfe von 0,96 auf als eine konventionelle logistische Regressionsanalyse von 0,92, die CT-Risikoscores mit ungünstigen Plaqueveränderungen und klinischen Faktoren kombiniert (Tesche et al. 2021).

In einem algorithmischen Modellierungsansatz mit verschachtelter Kreuzvalidierung bewerteten Johnson et al. verschiedene Klassifikatoren zur Vorhersage der Gesamtmortalität und stellten fest, dass die Genauigkeit eines konventionellen logistischen Regressionsklassifikators schlechter war als die von nichtlinearen Modellen, einschließlich k-nearest neighbors und bagged trees mit einem AUC von 0,77 (Johnson et al. 2019).

Studien aus anderen Bereichen bestätigen jedoch die Annahme, dass ML-Ansätze das Potenzial haben, die traditionelle Cox-Modellierung zu übertreffen. Spooner et al. konnten zeigen, dass sowohl Random-Forest-basierte Modelle als auch verschiedene Boosted-Modelle bei der Demenzvorhersage besser abschneiden als die Cox-Regression, wenn auf verschiedenen Methoden zur Merkmalsauswahl und ML-Algorithmen angewendet

werden (Spooner et al. 2020). Jung et al. fanden heraus, dass ein auf random survival forests basierendes Modell mit 0,74 den höchsten C-Index bei der Überlebensvorhersage von Patienten mit resektablen oberen Magen-Darm-Tumoren aufwies, verglichen mit einem klassischen Cox-Proportional-Hazards-Modell (C-Index von 0,64) und einigen anderen ML-Modellen (Jung et al. 2023).

Die Ergebnisse unserer Analyse zur Permutationsbedeutung zeigen eine relative Übereinstimmung zwischen den drei wichtigsten Parametern des Cox-Modells, nämlich obstruktive KHK, Alter und CT-Scanner-Generation, sowie den drei wichtigsten Parametern des evaluierten ML-Modells, nämlich Alter, CT-Scanner-Generation und SSS. Diese Übereinstimmung deutet darauf hin, dass sowohl das Cox-Modell als auch das ML-Modell ähnliche Faktoren als relevant für die Vorhersage von kardiovaskulären Ereignissen identifiziert haben.

Bemerkenswerterweise gehört die CT-Scanner-Generation zu den Variablen mit der höchsten Bedeutung in beiden Modellen, obwohl diese Variable für sich allein in unserer Auswertung einen schlechten Prädiktor für MACE darstellt.

Ein möglicher Grund dafür könnte sein, dass die Relevanz der CT-Scanner-Generation als Prädiktor für MACE mit den von der CCTA abgeleiteten Parametern zusammenhängt. Daher könnten diese Korrelationen auf Fortschritte in der CT-Technologie zurückzuführen sein, welche die Darstellung und Auswertung von Koronarveränderung erheblich

verbessert hat.

Eine weitere Hypothese ist, dass die Generation der CT-Scanner die verschiedenen Risikoprofile der Patienten, die sich einer CCTA unterziehen, sowie die Entwicklungen in der Prävention und Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen während des Studienzeitraums von den frühen 2000er bis zu den späten 2010er Jahren widerspiegelt. Während dieses Zeitraums zeigte sich, trotz der demografischen Alterung, ein bemerkenswerter Rückgang der Inzidenz von Herzinfarkten und der Sterblichkeitsrate bei koronaren Herzkrankheiten in Deutschland (Gößwald et al. 2013). Dieser erfreuliche Wandel ist auf die leitliniengerechte Prävention und Behandlung von kardiovaskulären Risikofaktoren und die verbesserte medizinische Versorgung bei koronarer Herzkrankheit zu verdanken.

In der schnell voranschreitenden Ära der personalisierten Medizin und der zunehmend verfügbaren "Big Data" bietet das ML eine leistungsstarke Plattform für die Nutzung komplexer Daten in der prädiktiven Analyse der Zukunft. Es umfasst eine Vielzahl verschiedener Algorithmen, die das Ziel haben, aus vorhandenen Daten zu lernen und das erlernte Wissen auf neue Fälle anzuwenden. Im Gegensatz zu klassischen Computerprogrammen, die eine feste Abfolge von Befehlen ausführen, um eine definierte Aufgabe zu erledigen, versucht ein ML-Algorithmus selbstständig Schlussfolgerungen aus nicht beschrifteten Daten abzuleiten und kann durch die Analyse einer riesigen Anzahl

von Fällen Zusammenhänge in den Daten erkennen, die dem Menschen verborgen bleiben.

Der Computer kann auch mit mehreren tausend Dimensionen arbeiten, während wir Menschen aufgrund unserer Wahrnehmungsfähigkeiten meist auf drei Dimensionen beschränkt sind. Diese Fähigkeit des maschinellen Lernens erweist sich als äußerst wertvoll, da viele biologische Phänomene nicht linear sind und wir Menschen daher oft Schwierigkeiten haben, nichtlineare Zusammenhänge zu erkennen. Infolgedessen kann die Zuordnung von Ereignissen, insbesondere wenn mehrere Faktoren eine Rolle spielen, für uns oft schwer oder sogar unmöglich sein. Besonders mit der zunehmenden Bedeutung umfangreicher Datensätze im Gesundheitswesen eröffnen sich durch die Anwendung von ML-Algorithmen vielversprechende Möglichkeiten zur Verbesserung der Risikostratifizierung und Vorhersage von kardiovaskulären Ereignissen. Durch die verbesserte Integration verschiedener Quellen von Gesundheitsdaten kann die hohe Leistung von ML-Anwendungen den Weg für mehr datengesteuerte Modelle in der klinischen Praxis ebnen, wodurch die medizinische Entscheidungsfindung effizienter und präziser gestaltet werden kann.

Unsere Studie enthält verschiedene Einschränkungen. Erstens kann es aufgrund des retrospektiven Ansatzes der Studie und aufgrund von Unterschieden in den demografischen und klinischen Merkmalen zwischen Studienteilnehmern und in der

Nachbeobachtung verloren gegangenen Teilnehmern zu einer Auswahlverzerrung gekommen sein. Zweitens erfolgte die Studie an einem einzigen Zentrum ohne externe Validierung. Wir haben jedoch wiederholt verschachtelte Kreuzvalidierungen durchgeführt, um sicherzustellen, dass die Modelle immer mit zuvor nicht gesehenen Daten trainiert, optimiert und getestet wurden. Drittens wurden die Parameter im Rahmen der Datenvorverarbeitung nicht umgewandelt, um den Umgang mit nichtlinearen Beziehungen durch lineare Regressionsmodelle zu erleichtern. Dies hätte die Leistung des CPH-Modells verbessern können, dürfte aber keinen positiven Einfluss auf die Ergebnisse des ML-Modells haben. Schließlich war aufgrund des relativ niedrigen Vortestrisikos der untersuchten Population der Anteil der Patienten mit MACE relativ gering. Dies könnte die Genauigkeit der Ereigniszeitanalyse beeinträchtigt haben. Diese potenzielle Einschränkung betrifft jedoch beide untersuchten Modelle, und wir fanden keinen weiteren Grund für die Annahme, dass eine Zensurierung in Bezug auf das MACE-Risiko stattfand.

Die CCTA ist eine etablierte Methode im klinischen Alltag und wird derzeit bei Patienten mit einem intermediären klinischen Vortestrisiko für kardiovaskuläre Ereignisse empfohlen (Knuuti et al. 2020). Neben der Fähigkeit, den Schweregrad einer Koronarstenose zu bestimmen, liefert die CCTA durch qualitative und quantitative Parameter wichtige prognostische Informationen, die für die Prävention und Behandlung von kardiovaskulären Risikofaktoren bei Patienten mit KHK von großem Nutzen sein kann.

Methoden der künstlichen Intelligenz wie das maschinelle Lernen Learning haben das Potenzial, die Risikostratifizierung zu optimieren und die Gesundheitsökonomie zu verbessern, auch wenn die derzeitigen klinischen Anwendungen begrenzt sind.

5. Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein ML-Modell für die Ereigniszeitanalyse, das ein zufälliger Random Survival Forest verwendet, in unserer Studie bei Patienten mit Verdacht auf KHK eine höhere Genauigkeit bei der langfristigen Prädiktion von MACE zeigte als ein CPH-Modell, welches auf klinischen und CCTA-Variablen basierte. Durch den Einsatz von ML in Time-to-Event-Modellen, die klinische und bildgebende Daten integrieren, verspricht unser Ansatz neue Wege zur Verbesserung sowohl der Risikostratifizierung bei Patienten mit KHK als auch der Präzision der personalisierten kardiovaskulären Medizin.

6. Literaturverzeichnis

Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(4):827-832.

Al'Aref SJ, Anchouche K, Singh G, Slomka PJ, Kolli KK, Kumar A, Pandey M, Maliakal G, van Rosendael AR, Beecy AN, Berman DS, Leipsic J, Nieman K, Andreini D, Pontone G, Schoepf UJ, Shaw LJ, Chang HJ, Narula J, Bax JJ, Guan Y, Min JK. Clinical applications of machine learning in cardiovascular disease and its relevance to cardiac imaging. *Eur Heart J.* 2019;40(24):1975-1986.

Albus C, Waller C, Fritzsche K, Gunold H, Haass M, Hamann B, Kindermann I., Köllner V, Leithäuser B, Marx N, Meesmann M, Michal M, Ronel J, Scherer M, Schrader V, Schwaab B., Weber CS, Herrmann-Lingen C. Bedeutung von psychosozialen Faktoren in der Kardiologie – Update 2018. *Kardiologie* 12, 312–331.

Alkadhi H, Leschka S, Marincek B, Flohr T. *Praxisbuch Herz-CT.* Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2009.

Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American

Heart Association. *Circulation*. 1975; 51(4 Suppl):5-40.

Ayoub, C, Erthal, F, Abdelsalam, MA, Murad, MH, Wang, Z, Erwin, PJ, Hillis, GS, Kritharides, L, Chow, BJW: Prognostic value of segment involvement score compared to other measures of coronary atherosclerosis by computed tomography: A systematic review and meta-analysis. *Journal of cardiovascular computed tomography*. 2017; 11: 258-267.

Baerlocher MO, Asch M, Myers A. Metformin and intravenous contrast. *Canadian Medical Association Journal*. 2013;185(1):E78.

Back M, Yurdagul A. Jr., Tabas I, Oorni K, Kovanen PT, Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cardiol*. 2019; 16:389–406.

Bayerisches Landesamt für Statistik, 2020.

Bednarczuk T, Brix TH, Schima W, Zettinig G, Kahaly GJ. 2021 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Iodine-Based Contrast Media-Induced Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J*. 2021;10(4):269–284.

Bishop CM. *Pattern Recognition and Machine Learning*. Heidelberg: Springer Verlag; 2006.

Breiman L. Random Forests. *Machine Learning*. 2001; 5-32.

Breiman L. Statistical Modeling: The Two Cultures. *Stat Sci* 2001; 16(3):199–231.

Brindle P, May M, Gill P, Cappuccio FP, D'Agostino RB Sr, Fischbacher C, Ebrahim S. A comparison of the Framingham and PROCAM algorithms for estimating coronary heart disease risk in the United Kingdom. *Atherosclerosis*. 2005;181(1):110-116.

Budoff MJ, Diamond GA, Raggi P, Arad Y, Guerci AD, Callister TQ, Berman D. Continuous probabilistic prediction of angiographically significant coronary artery disease using electron beam tomography. *Circulation*. 2002; 105(15):1791–1796.

Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TP, Tseng PH, Flores FR, Callister TQ, Raggi P, Berman DS. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49(18):1860–1870.

Buja LM. Pathogenesis of Atherosclerosis: A Multifactorial Process. In: *Ischemic Heart Disease*. Heidelberg: Springer, 2023; 15–37.

Cha MJ, Kang DY, Lee W, Yoon SH, Choi YH, Byun JS, Lee J, Kim YH, Choo KS, Cho BS, Jeon KN, Jung JW, Kang HR. Hypersensitivity Reactions to Iodinated Contrast Media: A Multicenter Study of 196 081 Patients. *Radiology*. 2019; 293(1):117-124.

Chow BJ, Small G, Yam Y, Chen L, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman DS, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Cheng V, Chinnaiyan KM, Delago A, Dunning A, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann P, Lin F, Maffei E, Raff GL, Shaw LJ, Villines TC, Min JK; CONFIRM Investigators. Incremental prognostic value of cardiac computed tomography in coronary artery disease using CONFIRM: COroNary computed tomography angiography evaluation for clinical outcomes: an InteRnational Multicenter registry. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4(5):463-72.

Chow BJ, Wells GA, Chen L, Yam Y, Galiwango P, Abraham A, Sheth T, Dennie C, Beanlands RS, Ruddy TD. Prognostic value of 64-slice cardiac computed tomography severity of coronary artery disease, coronary atherosclerosis, and left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(10):1017-2.

Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987-1003.

Cox DR. Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*. 1972;34(2):187-220.

Cury RC, Abbara S, Achenbach S, Agatston A, Berman DS, Budoff MJ, Dill KE, Jacobs

JE, Maroules CD, Rubin GD, Rybicki FJ, Schoepf UJ, Shaw LJ, Stillman AE, White CS, Woodard PK, Leipsic JA. CAD-RADS™ Coronary Artery Disease - Reporting and Data System. An expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), the American College of Radiology (ACR) and the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). Endorsed by the American College of Cardiology. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2016; 10(4):269-81.

D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation. 2008; 117(6):743-53.

Fleischmann T, Hrsg. Klinische Notfallmedizin: Zentrale und interdisziplinäre Notaufnahmen. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2011.

Flohr TG, Schaller S, Stierstorfer K, Bruder H, Ohnesorge BM, Schoepf UJ. Multi-Detector Row CT Systems and Image-Reconstruction Techniques. Radiology. 2005; 235(3):756-773.

Flohr TG, Bruder H, Stierstorfer K, Simon J, Schaller S, Ohnesorge BM. Principles of Multi-slice Cardiac CT Imaging. In: Multi-slice and Dual-source CT in Cardiac Imaging. Springer; 2009:49-72.

Ghekiere O, Salgado R, Buls N, Leiner T, Mancini I, Vanhoenacker P, Dendale P, Nchimi

A. Image quality in coronary CT angiography: challenges and technical solutions. *Br J Radiol.* 2017;90(1072):20160567.

Gimbrone MA. Jr., Garcia-Cardena G, Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016; 118:620– 36.

Ginat DT, Gupta R. Advances in computed tomography imaging technology. *Annu Rev Biomed Eng.* 2014;;16:431-53.

Gößwald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA. Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2013; 56(5-6):650-5.

Grambsch PM, Therneau TM. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika.* 1994; 81(3):515–526.

Greenland P, Blaha MJ, Budoff MJ, Erbel R, Watson KE. Coronary calcium score and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72:434–447

Guyon I WJ, Barnhill S. Gene Selection for Cancer Classification using Support Vector Machines. *Machine Learning.* 2002; 389-422.

Hadamitzky M, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman D, Budoff M, Cademartiri F, Callister

T, Chang HJ, Cheng V, Chinnaiyan K, Chow BJ, Cury R, Delago A, Dunning A, Feuchtner G, Gomez M, Kaufmann P, Kim YJ, Leipsic J, Lin FY, Maffei E, Min JK, Raff G, Shaw LJ, Villines TC, Hausleiter J; CONFIRM Investigators. Optimized prognostic score for coronary computed tomographic angiography: results from the CONFIRM registry (COronary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes: An InteRnational Multicenter Registry). *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(5):468-76.

Hadamitzky M, Distler R, Meyer T, Hein F, Kastrati A, Martinoff S, Schömig A, Hausleiter J. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography in comparison with calcium scoring and clinical risk scores. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4(1):16–23.

Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352(16):1685-95.

Harrell FE Jr., Califf RM, Pryor DB, Lee KL, Rosati RA. Evaluating the yield of medical tests. *JAMA*. 1982; 247(18):2543-6.

Hastie T, Tibshirani R, Friedman J. *Tree-Based Methods. The Elements of Statistical Learning*: Springer Series in Statistics. New York, NY: Springer; 2009. 305-17 p.

Hiremath S, Akbari A, Shabana W, Fergusson DA, Knoll GA. Prevention of Contrast-Induced Acute Kidney Injury: Is Simple Oral Hydration Similar To Intravenous? A Systematic Review of the Evidence. *PLoS ONE*. 2013;8(3):e60009.

Ishwaran H, Kogalur UB, Blackstone EH, Lauer MS. Random survival forests. *The Annals of Applied Statistics*. 2008.

Johnson KM, Johnson HE, Zhao Y, Dowe DA, Staib LH. Scoring of Coronary Artery Disease Characteristics on Coronary CT Angiograms by Using Machine Learning. *Radiology*. 2019; 292(2):354-362.

Jung JO, Crnovrsanin N, Wirsik NM, Nienhüser H, Peters L, Popp F, Schulze A, Wagner M, Müller-Stich BP, Büchler MW, Schmidt T. Machine learning for optimized individual survival prediction in resectable upper gastrointestinal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023; 149(5):1691-1702.

Kang L, Chen W, Petrick NA, Gallas BD. Comparing two correlated C indices with right-censored survival outcome: a one-shot nonparametric approach. *Stat Med*. 2015; 34(4):685-703.

Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association*. 1958;53(282):457-481.

Khera AV, Emdin CA, Drake I, Natarajan P, Bick AG, Cook NR, Chasman DI, Baber U, Mehran R, Rader DJ, Fuster V, Boerwinkle E, Melander O, Orho-Melander M, Ridker PM, Kathiresan S. Genetic Risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2016; 375(24):2349-2358.

Kloner RA, Chaitman B. Angina and Its Management. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2017;22(3):199–209.

Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-77.

Kolossvary M, Szilveszter B, Merkely B, Maurovich-Horvat P. Plaque imaging with CT - a comprehensive review on coronary CT angiography based risk assessment. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017; 7(5):489–506.

Korobov M. Explaining behavior of Machine Learning models with eli5 library. EuroPython,2017.<https://ep2017.europython.eu/conference/talks/explaining-behavior-of-machine-learning-models-with-eli5-library.html>.

Kotsiantis SB, Zaharakis I, Pintelas P. Supervised, Unsupervised, and Reinforcement Learning: An Overview. *Int J Artif Intell Tools.* 2007;17(1):1-24.

Krstajic D, Buturovic LJ, Leahy DE, Thomas S. Cross-validation pitfalls when selecting and assessing regression and classification models. *J Cheminform.* 2014; 6(1):10.

Meyer J, Breithardt G, Erbel R, Erdmann E, Gohlke H, Hanrath P, Sonntag F, Steinbeck G. Leitlinie: Koronare Herzkrankheit / Angina pectoris. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. 1998.

Miller YI, Choi SH, Wiesner P, Fang L, Harkewicz R, Hartvigsen K, Boullier A, Gonen A, Diehl CJ, Que X, Montano E, Shaw PX, Tsimikas S, Binder CJ, Witztum JL. Oxidation-specific epitopes are danger-associated molecular patterns recognized by pattern recognition receptors of innate immunity. *Circ Res.* 2011; 108:235–48.

Miller RJH, Eisenberg E, Friedman J, Cheng V, Hayes S, Tamarappoo B, Thomson L, Berman DS. Impact of heart rate on coronary computed tomographic angiography interpretability with a third-generation dual-source scanner. *Int J Cardiol.* 2019;295:42-47.

Min JK, Shaw LJ, Devereux RB, Okin PM, Weinsaft JW, Russo DJ, Lippolis NJ, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of multidetector coronary computed tomographic angiography for prediction of all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50(12):1161-70.

Morise AP, Haddad WJ, Beckner D. Development and validation of a clinical score to estimate the probability of coronary artery disease in men and women presenting with suspected coronary disease. *Am J Med.* 1997; 350– 6.

Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, Anno H, Inoue K, Hara T, Naruse H, Ishii J, Hishida

H, Wong ND, Virmani R, Kondo T, Ozaki Y, Narula J. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54(1):49–57.

Motwani M, Dey D, Berman DS, Germano G, Achenbach S, Al-Mallah MH, Andreini D, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Chinnaiyan K, Chow BJ, Cury RC, Delago A, Gomez M, Gransar H, Hadamitzky M, Hausleiter J, Hindoyan N, Feuchtner G, Kaufmann PA, Kim YJ, Leipsic J, Lin FY, Maffei E, Marques H, Pontone G, Raff G, Rubinshtein R, Shaw LJ, Stehli J, Villines TC, Dunning A, Min JK, Slomka PJ. Machine learning for prediction of all-cause mortality in patients with suspected coronary artery disease: a 5-year multicentre prospective registry analysis. *Eur Heart J.* 2017; 38(7):500–507.

Nakanishi R, Slomka PJ, Rios R, Betancur J, Blaha MJ, Nasir K, Miedema MD, Rumberger JA, Gransar H, Shaw LJ, Rozanski A, Budoff MJ, Berman DS. Machine Learning Adds to Clinical and CAC Assessments in Predicting 10-Year CHD and CVD Deaths. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021; 14(3):615-625.

Nakashima Y, Chen YX, Kinukawa N, Sueishi K. Distributions of diffuse intimal thickening in human arteries: preferential expression in atherosclerosis-prone arteries from an early age. *Virchows Arch.* 2002; 441:279–88.

Nakashima Y, Wight TN, Sueishi K. Early atherosclerosis in humans: role of diffuse intimal

thickening and extracellular matrix proteoglycans. *Cardiovasc Res.* 2008; 79:14–23.

Ostrom MP, Gopal A, Ahmadi N, Nasir K, Yang E, Kakadiaris I, Flores F, Mao SS, Budoff MJ. Mortality incidence and the severity of coronary atherosclerosis assessed by computed tomography angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52(16):1335-43.

Otsuka K, Fukuda S, Tanaka A, Nakanishi K, Taguchi H, Yoshikawa J, Shimada K, Yoshiyama M. Napkin-ring sign on coronary CT angiography for the prediction of acute coronary syndrome. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013; 6(4):448–457.

Pencina MJ, D'Agostino RB. Overall C as a measure of discrimination in survival analysis: model specific population value and confidence interval estimation. *Stat Med.* 2004; 23(13):2109-23.

Pinto-Coelho L. How Artificial Intelligence Is Shaping Medical Imaging Technology: A Survey of Innovations and Applications. *Bioengineering (Basel).* 2023;10(12):1435. doi:10.3390/bioengineering10121435.

Pölsterl S. A Library for Time-to-Event Analysis Built on Top of scikit-learn. *Journal of Machine Learning Research.* 2020; 1-6.

Pregosa F VG, Gramfort A. Scikit-learn: Machine Learning in Python. *Journal of Machine Learning Research.* 2011; 2825-30.

Prokop M, Galanski M, Schaefer-Prokop C, van der Molen AJ, Engelke C, Jörgensen M, Keberle M, Lehmann KJ, Leppert A, Stamm G, Ganzkörper-Computertomographie: Spiral- und Multislice-CT. Referenz-Reihe Radiologie, ed. U. Mödder. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2007.

R-Core-Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Published online 2020.

Saligkaras D, Papageorgiou VE. Seeking the Truth Beyond the Data: An Unsupervised Machine Learning Approach. arXiv. 2022;2207.06949.

Schober O, Heindel W, Hrsg. PET-CT Hybrid Imaging. Stuttgart: Thieme; 2010.

Shimokawa H, Yasuda S. Myocardial ischemia: Current concepts and future perspectives. Journal of Cardiology. 2008; 52(2):67–78.

Siemens Healthcare GmbH. Die Geschichte der Computertomographie bei Siemens Healthineers. 2018; <https://cdn0.scrvt.com/64628d2f44eceb2321b00f46924a64d0/0077e29936c3aec5/43026c296d94/die-geschichte-der-computertomographie-bei-siemens-healthineers-06370462.pdf>

Soehnlein O, Libby P. Targeting inflammation in atherosclerosis - from experimental insights to the clinic. Nat Rev Drug Discov. 2021; 20:589– 610.

Spooner A, Chen E, Sowmya A, Sachdev P, Kochan NA, Trollor J, Brodaty H. A comparison of machine learning methods for survival analysis of high-dimensional clinical data for dementia prediction. *Sci Rep.* 2020; 10(1):20410.

Statistisches Bundesamt, Destatis. 2022.

Statistisches Bundesamt, Todesursachenstatistik, Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert). 2019; <http://www.gbe-bund.de>

Stone PH, Libby P, Boden WE. Fundamental pathobiology of coronary atherosclerosis and clinical implications for chronic ischemic heart disease management—the plaque hypothesis. *JAMA Cardiol.* 2023;8(2):192–201.

Takx RAP, Suchá D, Park J, Leiner T, Hoffmann U. Sublingual Nitroglycerin Administration in Coronary Computed Tomography Angiography: a Systematic Review. *European Radiology.* 2015;25(12):3536–3542.

Tesche C, Bauer MJ, Baquet M, Hedels B, Straube F, Hartl S, Gray HN, Jochheim D, Aschauer T, Rogowski S, Schoepf UJ, Massberg S, Hoffmann E, Ebersberger U. Improved long-term prognostic value of coronary CT angiography-derived plaque measures and clinical parameters on adverse cardiac outcome using machine learning. *Eur Radiol.* 2021; 31(1):486-493.

Tesche C, Plank F, De Cecco CN, Duguay TM, Albrecht MH, Varga-Szemes A, Bayer RR

Nd, Yang J, Jacks IL, Gramer BM, Ebersberger U, Hoffmann E, Chiaramida SA, Feuchtner G, Schoepf UJ. Prognostic implications of coronary CT angiography-derived quantitative markers for the prediction of major adverse cardiac events. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2016; 10(6):458–465

Van Veelen A, Van der Sangen NMR, Henriques JPS, Claessen BEPM. Identification and treatment of the vulnerable coronary plaque. *Rev Cardiovasc Med.* 2022;23(1):39.

Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, Banning AP, Budaj A, Buechel RR, Chiariello GA, Chieffo A, Christodorescu RM, Deaton C, Doenst T, Jones HW, Kunadian V, Mehilli J, Milojevic M, Piek JJ, Pugliese F, Rubboli A, Semb AG, Senior R, ten Berg JM, Van Belle E, Van Craenenbroeck EM, Vidal-Perez R, Winther S; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2024;45(36):3415-3451.

Warren TY, Barry V, Hooker SP, Sui X, Church TS, Blair SN. Sedentary behaviors increase risk of cardiovascular disease mortality in men. *Med Sci Sports Exerc.* 2010; 42(5):879-85.

Wolf C, Best B. *Handbuch der sozialwissenschaftlichen Datenanalyse*, Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften; 2010.

7. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Verlauf der altersstandardisierten Sterberate infolge von Herzinfarkten je 100.000 Einwohner in Bayern von 1980 bis 2020.

Abb. 2: Entwicklung der Sterblichkeit an Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Frauen und Männern in den neuen und alten Bundesländern.

Abb. 3: Schematische Darstellung eines vulnerablen Plaques.

Abb. 4: Schematische Darstellung eines Single-Source- (A) und Dual-Source- CT-Systems (B).

Abb. 5: Darstellung der Herzkranzgefäße und der Herzkammern mittels einer Volumenrekonstruktion (VRT) aus einer koronaren CT-Angiographie (CCTA).

Abb. 6: Natives Herz-CT mit umfangreichen Koronarkalzifizierungen.

Abb. 7: Falldarstellung einer Koronarstenose in der koronaren CT-Angiographie mit Korrelation in der Herzkatheteruntersuchung.

Abb. 8: Das 15-Segment-Modell der Koronararterien nach der vereinfachten Klassifikation der American Heart Association.

Abb. 9: Studiendiagramm mit Einschluss- und Ausschlusskriterien.

Abb. 10: Korrelation zwischen den Prädiktoren.

Abb. 11: Die Bedeutung der Parameter in integrierten Zeit-Ereignis-Modellen.

Abb. 12: Receiver-Operating-Charakteristika für die Vorhersage von MACE.

Abb. 13: Kaplan-Meier-Analyse stratifiziert nach dem vorhergesagten Risiko.

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische Patientenmerkmale.

Tabelle 2: CCTA-Befunde.

Tabelle 3: Prädiktive Aussagekraft der CT-basierten Parameter, der klinischen Variablen und der integrierten Modelle für die Vorhersage schwerwiegender unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse.

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Martin Hadamitzky für die Überlassung des Promotionsthemas sowie die stete fachliche und freundschaftliche Unterstützung. Darüber hinaus möchte ich mich bei meinem Mentor PD Dr. Dr. med. Christian Meierhofer bedanken, dessen Anleitung meinen Forschungspfad entscheidend geprägt hat.

Des Weiteren möchte ich von Herzen meinen Eltern, Udo Adolf und Geraldina Odete, sowie der Familie meines Onkels Bruno Schweigert danken, deren Vorbild und Vertrauen in mich sowohl mein Studium als auch meine anschließende Auswanderung nach Deutschland entscheidend geprägt haben.

Abschließend gebührt mein Dank meiner Ehefrau Lucia Dittrich und unseren Kindern Lilia Mirella und Jorge Elias, die mir mit unermesslichem emotionalem Rückhalt und unendlicher Geduld zur Seite standen.

Ich darf nicht vergessen, meinen Arbeitskollegen zu danken, vor allem den Medizinisch-Technischen Radiologieassistenten, Pflegern und Krankenschwestern, die während der Pandemie unter enormem Druck und persönlichen Risiken gearbeitet haben.