



Technische Universität München  
TUM School of Medicine and Health

**Zehn Jahre umfassende Beobachtungsstudie zur Ermittlung der Prognose von  
koronaren CT Angiographien bei Patienten mit Verdacht auf koronarer Herzkrankheit**

Julius Johann Ferdinand Graf von Hardenberg

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

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Ute Reuning

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Martin Hadamitzky
2. Priv.-Doz. Dr. Lorenz Bott-Flügel

Die Dissertation wurde am 27.12.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 08.11.2023 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Akronyme und Abkürzungen</b>	<b>4</b>
<b>2. Einleitung</b>	<b>5</b>
2.1. Definition	5
2.2. Epidemiologie	5
2.3. Pathogenese	6
2.4. Primärprophylaxe	11
2.4.1. Klinische Risikofaktoren	11
2.4.2. Risikostratifikation	13
2.5. Therapieoptionen	16
2.5.1. Konservative, nicht-medikamentöse Therapie	16
2.5.2. Medikamentöse, präventive Therapie	20
2.5.3. Medikamentöse, symptomatische Therapie	22
2.5.4. Interventionelle Therapie	24
2.6. Diagnostik der koronaren Herzkrankheit	29
2.6.1. Koronare CT Angiographie (CCTA)	29
2.6.2. Koronarstenosen	31
2.6.3. Koronare Kalzifikation	33
2.7. Zielsetzung	33
<b>3. Methodik</b>	<b>35</b>
3.1. Studienpopulation	35
3.2. Datengewinnung der Koronaren CT Angiographie	36
3.3. Datenaufarbeitung der Koronaren CT Angiographie	37
3.4. „Follow-up“	39
3.5. Definition der „Garantiezeit“	39
3.6. Statistische Analyse	39
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>41</b>
4.1. Studien Population und Patienten Charakteristika	41
4.2. Endpunkte und klinische Korrelation	43
4.3. Ergebnisse und Prognosefähigkeit der Koronaren CT Angiographie	44
4.4. Ereignisfreies Überleben	49
<b>5. Diskussion</b>	<b>53</b>
5.1. Die Prognosefähigkeit der Koronaren CT Angiographie	53

5.2. Die quantifizierte Bewertung der Obstruktion	54
5.3. Die Auswirkung der klinischen Risiko-Reklassifizierung	55
5.4. Koronare CT Angiographie im Vergleich	56
<b>Limitationen und Stärken</b>	<b>58</b>
<b>Zusammenfassung</b>	<b>59</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>60</b>
<b>7. Tabellenverzeichnis</b>	<b>70</b>
<b>8. Abbildungsverzeichnis</b>	<b>70</b>
<b>9. Danksagung</b>	<b>71</b>

# 1. Akronyme und Abkürzungen

Bzw.	Beziehungsweise
CADRADS	Coronary Artery Disease-Reporting and Data System
CC	Kubikzentimeter
CCTA	Koronare Computertomographie Angiographie
C-Index	Konkordanz Index
DM	Diabetes Mellitus
EKG	Elektrokardiographie
Et. al.	Et alli, und andere
GC	Gross Calcification
Ggü.	Gegenüber
HDL	High Density Lipoprotein
HR	Hazardrate
IQB	Interquartilbereich
IVUS	Intravaskulärer Ultraschall
JE	Jährliche Ereignisrate
KI	Konfidenzintervall
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low Density Lipoprotein
MET	Metabolic equivalent of task, metabolisches Äquivalent
NS	Nicht signifikant
PTCA	Perkutane transluminale koronare Angioplastie
P-Wert	Signifikanzwert, P für lateinisch probilitas = Wahrscheinlichkeit
ROC	Receiver Operator Characteristics
SC	Spotty Kalkablagerung
SIS	Segment Involvement Score
Z.n.	Zustand nach

## **2. Einleitung**

### **2.1. Definition**

Die koronare Herzkrankheit (KHK) lässt sich in den akuten Myokardinfarkt, das akute Koronarsyndrom, wozu die instabile Angina gehört, und in die chronische KHK unterteilen. Der Fokus dieser Promotionsarbeit liegt auf der chronischen KHK. Die Bundesärztekammer [1] definiert die KHK in der nationalen Versorgungsleitlinie der chronischen KHK als eine „klinisch relevante Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzarterien. Sie führt häufig zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot im Herzmuskel.“ [1, 2] Die vorliegende Dissertation geht von dieser Definition aus.

### **2.2. Epidemiologie**

Weltweit starben 2016 schätzungsweise 17,9 Millionen Menschen an kardiovaskulären Erkrankungen, welches circa einem Drittel der globalen Verstorbenen in jenem Jahr entspricht. [3] Ein Großteil von den Verstorbenen hatte zuvor keine Symptome. [4] Dies zeigt die immense Bedeutung und das Potential von zukünftigen „Screening“ Methoden der KHK auf.

Laut dem statistischen Bundesamt stellen kardiovaskuläre Ereignisse in Deutschland die häufigste Todesursache dar, wobei der prozentuale Anteil in den letzten Jahren gesunken ist. So waren es im Jahr 2003 10,9 % und im Jahr 2013 8,2 % aller Patienten, die an einer chronischen KHK gestorben sind. Das Verhältnis zwischen Männern (49 %) und Frauen (51 %) war ausgeglichen. [1] Sowohl der Rückgang der Mortalitätsraten als auch die gleichbleibende Prävalenz der KHK deuten auf einen Fortschritt in der kardiovaskulären Prävention und Therapie hin. [5]

Die Lebenszeitprävalenz der KHK bei 40- bis 79-jährigen Deutschen zwischen 2008 und 2011 beträgt 9,3 %. Innerhalb der letzten zehn Jahre hat sich dieser Wert nicht stark verändert. Bei der Prävalenz der KHK entspricht das Verhältnis circa 2:1, mit einem Wert von 12,3 % unter den Männern und 6,4 % unter den Frauen.

### 2.3. Pathogenese

Per Definition ist die KHK die klinische Manifestation der Atherosklerose in den Herzkranzgefäßen, welche einen Sauerstoffmangel im Myokard verursachen kann. Daher steht die Pathogenese der KHK in enger Beziehung zu der Pathogenese der Atherosklerose.

Die Betrachtung der Pathophysiologie der KHK hat sich über die letzten Jahrzehnte verändert. In den 70er-Jahren wurde die KHK als eine Krankheit des Lipidstoffwechsels betrachtet. Es kam zu folgenden Entdeckungen: Zum einen können Mutationen des LDL Rezeptors Hypercholesterinämie verursachen, zum anderen besteht ein Zusammenhang zwischen Lipiden und der KHK. In den 80er-Jahren war die Annahme verbreitet, dass KHK durch die Proliferation der glatten Muskelzellen zustande kommt. Diese Annahme bildete sich durch eine vielfache klinische Beobachtung von Restenosen der Koronarien. Hingegen entstand in den 90er-Jahren die Hypothese, dass es sich bei der KHK um eine Entzündung mit Reaktion des Immunsystems handelt. Diese Hypothese kristallisierte sich durch die Identifikation von Entzündungszellen und -mediatoren in koronaren Plaques bei Menschen heraus. Im neuen Jahrtausend wurden Gene entdeckt, die zur Krankheitsentstehung der KHK beitragen. Es etablierte sich die Theorie, dass der Entstehungsprozess der KHK durch eine Dysfunktion oder abnormale Entwicklung des Endothels zustande kommt. Der historische Überblick der Hypothesen zur Entstehung der KHK veranschaulicht, weshalb aktuell von multifaktoriellen Möglichkeiten zur Entstehung der KHK ausgegangen wird. [6]

Atherosklerose ist eine Unterform der Arteriosklerose. Die Begriffe werden im klinischen Alltag jedoch synonym verwendet. Der Begriff Arteriosklerose stammt aus dem altgriechischen und beinhaltet die Worte „artería“, welches übersetzt „Ader“, und „sklerós“, welches übersetzt „hart“ bedeutet. Der Pathomechanismus zur Entstehung der Arterienverhärtung ist derzeit nicht gänzlich erforscht. Zwei Hypothesen sind am stärksten vertreten. Sie unterscheiden sich hinsichtlich des Entstehungsbeginns der Atherosklerose, sind jedoch im weiteren Verlauf identisch. In der Hypothese von Russel Ross [7] entsteht die Atherosklerose durch eine Schädigung des Endothels. Joseph Leonard Goldstein [8] hingegen vertritt die Hypothese, dass der wesentliche Grund zur Entstehung der Atherosklerose die oxidative Modifizierung der LDL Bestandteile ist.

Es herrscht ein wissenschaftlicher Konsens darüber, dass die Atherosklerose eine Erkrankung der innersten Endothelschicht, der Tunica intima ist. Eine Endothelschädigung kann auf mehreren Wegen geschehen. Zum einem durch eine chronische Endothelbelastung.

Diese Belastung kann in allen Gefäßen, beispielsweise durch eine arterielle Hypertonie oder an Prädilektionsstellen, wie Gefäßabzweigungen, auftreten. In Gefäßabzweigungen wird vermehrt Plaque aufgefunden. Der angenommene Grund dafür ist, dass bei Gefäßabzweigungen turbulente Strömungen entstehen und diese eine Endothelbelastung verursachen. Zum anderen kann eine biochemisch-toxische Belastung zu einer Endothelschädigung führen. Wie bereits erwähnt, können die oxidative Modifizierung der LDL Bestandteile eine biochemisch-toxische Belastung für das Endothel sein. Ebenso stellen chronisch-entzündliche Erkrankungen, wie Infektionen oder die rheumatoide Arthritis, eine biochemisch-toxische Belastung dar. Auch können exogene Toxine, wie das Rauchen, eine Schädigung des Endothels verursachen.

Eine chronische Endotheldysfunktion kann durch oxidativen Stress und NO-Mangel verursacht werden. Zu den Folgen gehören gestörte Gefäßpermeabilität und -kontraktion, gestörte Adhäsion von Mono-, Leuko- und Thrombozyten sowie gestörte Thrombozytenaggregation. [9]

Die Endothelzellläsion ermöglicht einen Eintritt von LDL in die Intima und die dortige oxidative Modifizierung der LDL Bestandteile. Dies bewirkt eine Sezernierung von entzündungsfördernden Zytokinen. Dadurch kommt es zu einer Transmigration von Lymphozyten und Monozyten, welche sich in der Intima in Makrophagen umwandeln und oxidiertes LDL phagozitieren. Die LDL-phagozitierten Makrophagen werden „Schaumzellen“ genannt. Es kommt zu einer Anhäufung von Schaumzellen. Extrazelluläre Lipidansammlungen können zusammen mit den Schaumzellen als „Fatty Streaks“ makroskopisch erkennbar werden.

Die Sezernierung von weiteren proinflammatorischen Stoffen der aktivierten Thrombozyten fördert den Prozess zusätzlich. Die Zytokine rufen auch eine Proliferation von Endothelzellen und eine Einwanderung von glatten Muskelzellen aus der Media in die Intima Gefäßschicht hervor. Aus dem Zusammenspiel von Lipidablagerungen, Fibrosierung und Nekrosen entsteht der atherosklerotische Plaque. Die beiden Hauptgefahren der Plaques sind die Verursachung von Stenosen und von Plaque-Ruptur. Eine weitere Komplikation der Atherosklerose kann eine Kalzifikation mit Gefäßversteifungen sein. [10] [11]

Naghavi et. al. [12] teilen die Pathologiephysiologie der KHK in folgende drei Blöcke ein: „Verwundbarer Plaque“, „verwundbares Blut“ und „verwundbares Myokard“. Anhand der drei Kriterien soll das Zusammenspiel der wichtigsten Komponenten für einen „verwundbaren“ KHK Patienten verstanden werden. Das Wort „verwundbar“ drückt hierbei

aus, dass die potenzielle Gefahr, einen Herzinfarkt zu erleiden, in der Zukunft liegt. Die Terminologie demonstriert eine Abgrenzung zu retrospektiven Einteilungen. Zu den „verwundbaren Plaques“ zählen alle Typen der atherosklerotischen Plaques, die mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer thrombotischen Komplikation führen können.

Eine wesentliche Komplikation ist die Plaque-Ruptur. Durch die Ruptur kann ein intraluminaler Thrombus entstehen. Auch werden durch die Ruptur vasokonstriktorische Substanzen freigesetzt, die einen Gefäßspasmus und Thrombozytenaggregation auslösen können. Die endogene Thrombolyse soll einen Gefäßverschluss hemmen. Falls der Gefäßverschluss nicht verhindert werden kann, löst die Plaque-Ruptur im Extremfall ein akutes Koronarsyndrom aus. [13]

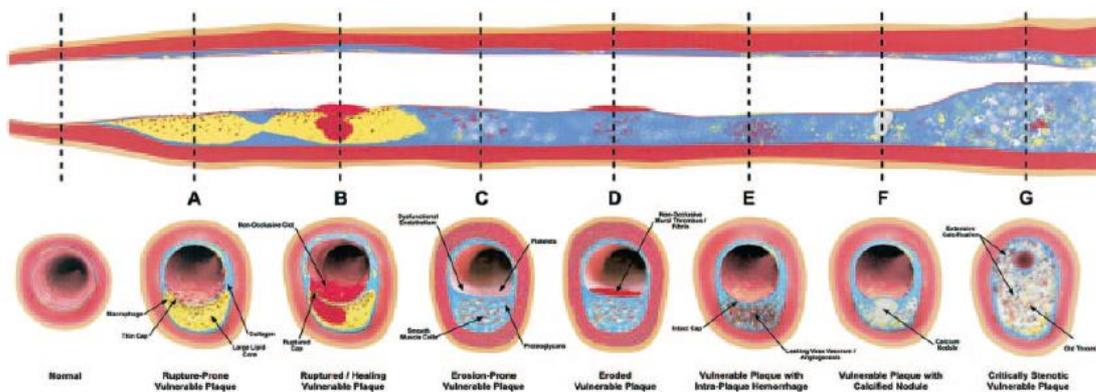
Folgende Plaques und deren Eigenschaften sind dafür verantwortlich:

- (1) Eine aktive Entzündung mit Infiltration von Monozyten, Makrophagen und auch T-Zellen. Diese kann durch eine Ansammlung der genannten Zellen identifiziert werden.
- (2) Ein hoher (über 40 %) Plaquelipidanteil mit einer dünnen und fibrösen Plaquekappe.
- (3) Plaques mit Endothel Erosionen und oberflächlichen Thrombozytenaggregationen sowie Fibrin Ansammlungen.
- (4) Ulcerierte Plaques, welche häufig schon rupturiert gewesen sind.
- (5) Plaques mit chronisch kritischen Stenosen; bei dieser Art von Plaques ist das Lumen meist durch alte Thromben und schweren Verkalkungen stark verengt. Das Lumen kann dadurch aus dem Zentrum verlegt sein. Es besteht ein erhöhtes Risiko für Thrombosen und einer Gefäßokklusion. Beim Auftreten von Plaques mit kritischen Stenosen ist die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass weitere nicht stenotische vulnerable Plaques mit Rupturgefahr auftreten.
- (6) Oberflächliche Verkalkungen, welche eine Ruptur der Plaques verursachen können.
- (7) Ein in der Angioskopie gelblich aussehender Plaque, welcher auf eine fibröse Kappe hindeutet und einen hohen Fettanteil besitzt, wodurch abermals eine hohe Rupturgefahr gegeben ist.
- (8) Eine Einblutung der Plaques mit roten Blutzellen und Eisenansammlungen verursacht eine Instabilität der Plaques. [14]
- (9) Endotheldysfunktion. Eine fehlgesteuerte Vasodilatation besteht in wechselseitiger Beziehung mit der KHK. Zum einen haben Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren häufiger eine Endotheldysfunktion. Zum anderen kann eine Endotheldysfunktion zu einem Infarkt führen. Vermutlich ist die Endotheldysfunktion auch bedingt durch die

Entzündungsprozesse der Plaques.

(10) Positives „Remodeling“. Positives „Remodeling“ bedeutet eine lokale Erweiterung des Gefäßdiameters um den Plaque. Eine Erweiterung des Gefäßes wurde als positiv benannt, da es so zu einer geringeren Einengung des Gefäßlumens kommt. Doch bewirkt das positive „Remodeling“ die Gefahr einer Plaque-Ruptur.

In der Abbildung 1 werden die verschiedenen Typen der „verwundbaren Plaques“ dargestellt.



### Abbildung 1: Plaque Typen

Modelle von unterschiedlichen „verletzbaren“ Plaque Typen. Ganz links wird ein Gefäß ohne Plaque dargestellt. Von links nach rechts mit den Buchstaben gekennzeichnet sind: (A) Ruptur anfälliger Plaque (B) Rupturierter, heilender Plaque (C) Erosionsanfälliger Plaque (D) Plaque mit stattgefundenener Erosion (E) Hämorrhagischer Plaque (F) Kalzifizierter Plaque (G) Plaque mit kritischer Stenose (aus Naghavi et al. [12])

Die stenosierende Atherosklerose ist die Hauptursache mit über 95 % für eine Koronarinsuffizienz. Über die Koronarien wird das Myokard mit Blut und somit mit den wesentlichen Nährstoffen wie Sauerstoff, freie Fettsäuren, Laktat und Glukose versorgt. Für die Koronarinsuffizienz ist der Sauerstoffmangel entscheidend, da es der limitierende Faktor für die Myokardzellschädigung ist. 10 % des Ruhe-Sauerstoffverbrauchs des Körpers sind für das Herz vorgesehen. Durch eine metabolische Autoregulation, die an den Sauerstoffzellgehalt angepasst ist, kann die Versorgung des Herzens mit Gefäßdilatation reguliert werden. 5-10 % des Herzminutenvolumens fließt durch die Koronarien. Durch Weitstellung der Koronarien kann die Perfusion auf das 4-Fache ansteigen. Bei Patienten, die unter einer KHK leiden, ist dieser Mechanismus eingeschränkt. Ab einer Stenose von etwa 50

% des Gefäßlumens kann bei Belastung eine Minderversorgung des Myokards entstehen. Ab einer 70 %-igen Stenose kann dies bereits in Ruhe zustande kommen. Als Konsequenz kann dieser Zustand eine eingeschränkte Leistung des Myokards verursachen. Pathologische Veränderungen können reversible Zellschädigungen, wie Funktionsverlust und hydropische Zellschwellungen, und irreversible Zellschädigungen, wie dystrophische Verfettungen und Nekrosen, sein.

Das Leitsymptom der KHK ist die Angina pectoris. „Bei etwa 8–11 % der Patienten, die sich mit Brustschmerzen bei ihrem Hausarzt vorstellen, ist eine chronische KHK die Ursache.“ [13] Angina Pectoris Beschwerden werden durch einen Sauerstoffmangel im Myokard ausgelöst. Dies ist insbesondere der Fall, wenn vermehrt Sauerstoff benötigt wird, wie beispielsweise unter Belastung. [13]

Die KHK stellt also ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot im Herzmuskel dar. Am häufigsten wird das Missverhältnis durch atherosklerotische Plaques verursacht. Darüber hinaus gibt es andere, seltenere Gründe für ein Sauerstoffmissverhältnis im Myokard. [10]

Eine weitere Ursache für eine Erniedrigung des Sauerstoffangebots kann eine erhöhte Herzfrequenz sein, da hier die Zeit der Diastole abnimmt und die Koronarperfusion hauptsächlich in der Diastole geschieht. Eine andere mögliche Ursache kann ein zu geringer Sauerstoffgehalt im Blut sein, der beispielsweise durch eine Anämie oder eine Lungen-Ventilationsstörung verursacht werden kann. Ein Schockzustand kann ebenso zu einem erniedrigten Sauerstoffangebot führen. Der Sauerstoffmangel im Myokard ist während eines Schockzustandes durch einen zu niedrigen Perfusionsdruck bedingt. Entzündungen der Koronarien können ebenfalls ursächlich sein, weil sie die Sauerstoffdiffusion durch die Gefäßmembran behindern. Koronarspasmen und eine Koronarembolie durch Blutgerinnsel können als weitere Gründe genannt werden. [10]

Ursachen für einen erhöhten Sauerstoffbedarf können Fieber, eine Hyperthyreose oder eine hypertone Entgleisung sein. [13] Ein Sauerstoffmangel kann auch durch eine Myokardhypertrophie entstehen. Das Endstromgebiet des Myokards droht insbesondere durch die weitere Diffusionsstrecke ischämisch zu werden, und wird „letzte Wiese“ genannt. [10]

## 2.4. Primärprophylaxe

Der Unterschied zwischen primärer und sekundärer Prophylaxe besteht darin, dass der Patient bei der primären Prophylaxe keine manifeste koronare Herzerkrankung hat, bei der sekundären Prophylaxe hingegen nicht mehr symptomfrei ist. Somit werden bei der primären Prophylaxe Risikofaktoren betrachtet, die zu einer Krankheit führen können. Bei der sekundären Prophylaxe hingegen wird versucht, frühe Pathologien zu diagnostizieren und zu behandeln. Der Fokus dieser Arbeit liegt auf der Primärprophylaxe, da die CCTA insbesondere bei Patienten ohne gesicherte KHK angewandt wird. Bei gesicherter KHK und vor allen Dingen nach Koronarinterventionen werden andere Modalitäten verwendet, in erster Linie die Belastungsbildgebung und der invasive Herzkatheter.

### 2.4.1. Klinische Risikofaktoren

Generell können die kardiovaskulären Risikofaktoren in modifizierbare und in nicht-modifizierbare Risikofaktoren eingeteilt werden. Modifizierbare Risikofaktoren sind beeinflussbar und reduzierbar. Alter, Geschlecht, Genetik und Familien Anamnese gehören zu den nicht-modifizierbaren Risikofaktoren. Die modifizierbaren Risikofaktoren können in Gesundheitszustand und Lebensgewohnheiten aufgeteilt werden. Bluthochdruck, Dyslipidämie, DM und chronische Nierenkrankheit werden zu dem Gesundheitszustand gezählt. Rauchen, Ernährung, Übergewicht, Bewegung und psychosoziale Faktoren gehören zu den Lebensgewohnheiten. [15] Für eine genauere Beschreibung der Risikofaktoren und deren Grenzwerte wird die Einteilung von Gerd Herold und seinen Mitarbeitern [16] in Haupt- und andere Risikofaktoren herangezogen.

Die Hauptrisikofaktoren sind:

- (1) Dyslipidämie: Sowohl LDL-Cholesterin-Erhöhung von über 160 mg/dl, als auch HDL-Erniedrigung unter 40 mg/dl (Männer) bzw. unter 50 mg/dl (Frauen) stellen kardiovaskuläre Risikofaktoren dar.
- (2) Arterielle Hypertonie: Mit einem „Cut-off“ ab 140/90 mmHg besteht eine erhöhte Gefahr für eine KHK. Es ist der häufigste Risikofaktor in der Bevölkerung. Über 50 % aller 50-Jährigen sind in Deutschland betroffen. [17]
- (3) Diabetes Mellitus: Ab einem HbA1c von 6,5 %. Diabetiker haben eine dreifache Todesrate jeglichen Grundes und eine fünffache Todesrate kardiovaskulärer Ursache. [18]

Das führt dazu, dass die KHK die Haupttodesursache bei Diabetes Patienten ist. [19] DM ist auch ein Risikofaktor für Atherosklerose. Er erhöht das Risiko zur Entstehung und Progression der Atherosklerose, dem Auftreten von atherosklerotischen Komplikationen und wird mit schlechterer Erholung bei Betroffenen von Atherosklerose assoziiert. [18]

(4) Nikotinabusus: In Deutschland ist die Nikotinabhängigkeit die häufigste Abhängigkeitserkrankung. Rauchen ist die führende vermeidbare Todesursache weltweit und ein relevanter Anteil davon sind KHK Patienten. [20] Laut der medizinischen Lernplattform Amboss „erhöht der Konsum von zehn Zigaretten täglich die kardiovaskuläre Mortalität um ca. 20 % bei Männern und um ca. 30 % bei Frauen!“ [21] Rauchen verursacht freie Radikale und erhöht den oxidativen Stress, welcher eine zentrale Rolle spielt in dem Pathomechanismus, der zu Atherosklerose führt. Rauchen fördert einen systemischen Entzündungsprozess, welcher zu Plaque Progression führen kann. Fibrinolytische und prothrombotische Faktoren werden durch das Rauchen beeinflusst, welche das Risiko für Thrombose und Plaque-Ruptur erhöhen. [20]

(5) Positive Familienanamnese: Für Patienten mit Verwandten ersten Grades, die vor dem 55. Lebensjahr für Männer bzw. 65. Lebensjahr für Frauen an KHK oder Herzinfarkt erkrankt sind, ist das kardiovaskuläre Risiko erhöht.

(6) Das Lebensalter ist bei Männern ab 45 Jahren und bei Frauen ab 55 Jahren ein Risikofaktor. Über 80 % der KHK Todesfälle sind älter als 65 Jahre. [16] Ebenso stellt das männliche Geschlecht an für sich einen Risikofaktor dar.

Zu den anderen Risikofaktoren zählen:

(1) Atherogene Diät: Sie gilt als der wichtigste modifizierbare Risikofaktor globaler Gesundheit. [22] Im Jahr 2013 war das atherogene Diät assoziierte Risiko verantwortlich für 24 % der „disability-adjusted life years (DALYs)“. [22] [23] Zur atherogenen Diät gehören der Verzehr von viel Fleisch und tierischen Fetten sowie höherer Alkoholkonsum (> 30 g/Tag).

(2) Adipositas, insbesondere die Betonung der abdominellen Fettspeicherung: Die Entfaltung von Adipositas als Risikofaktor für die KHK wird bestimmt von der Geschwindigkeit und der Lokalisation der Fettansammlung. [24] Fettleibigkeit gehört zusammen mit Bluthochdruck, Hypertriglyzeridämie und gestörter Glukosetoleranz zum metabolischen Syndrom. Die einzelnen Diagnosen stehen in Wechselwirkung zueinander und zusammen verstärken sie das Risiko an einer KHK zu erkranken. [25]

(3) Körperliche Inaktivität: Ausdauer Training, als Teil eines Rehabilitations-Programms, vermindert die Sterblichkeit aufgrund von KHK um circa 30 %. [26] [27] Die körperliche Aktivität nimmt positiven Einfluss auf andere kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie zum Beispiel Reduzierung des systolischen Blutdrucks [28] und eine Verbesserung des Lipidprofils. [29]

(4) Weitere Lipidstoffwechselstörungen, z.B. Hypertriglyzeridämie ab 150 mg/dl oder Lp(a)-Erhöhung ab 30 mg/dl.

(5) Glukosetoleranzstörung ab einem Nüchternblutzucker von 100 mg/dl: Die Mehrheit der Patienten mit KHK haben eine Insulinresistenz oder einen Prä-Diabetes. [30]

(6) Entzündungszustände: Unspezifische Entzündungsmarker wie CRP, Interleukin 6 und CD40 sind Prädiktoren für zukünftige koronare Krankheiten. [31] CRP aktiviert das Endothel und häuft sich in einem Plaque an. Dieses suggeriert, dass CRP eine wichtige Rolle im Plaque-Entzündungsprozess spielt. [32]

(7) Hyperfibrinogenämie über 3,5 g/l ist ein unabhängiger Risikofaktor für die KHK. Fibrinogen ist ein Akute-Phase-Protein und ein entscheidender Baustein in der Gerinnung. Alle im Athrogeneseprozess beteiligten Zellen schütten Zytokine aus. Dies lässt durch die Akute-Phase-Reaktion das Fibrinogenlevel im Plasma ansteigen. Weitere Wirkungsbereiche des Fibrinogens sind die Plättchenaggregation, die Modulation der Endothelfunktion und die Förderung der Proliferation und Migration der glatten Muskelzellen.

Die Funktionen von Fibrinogen bieten Ansätze für eine Erklärung, dass Hyperfibrinogenämie einen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt, doch ist es pathophysiologisch aktuell noch nicht im Detail verstanden. [33]

(8) Genetik: Es gibt ca. 20 identifizierte Genregionen, die mit einem erhöhten Herzinfarkttrisiko assoziiert sind.

(9) Weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren sind die obstruktive Schlafapnoe, Z.n. thorakaler Bestrahlung und Z.n. Herztransplantation (HTX). [16]

#### **2.4.2. Risikostratifikation**

Zu den renommiertesten Studien der Atherosklerose-Risikostratifikation gehören die „Prospektive Kardiovaskuläre Münster (PROCAM)“ Studie [34], die in Europa Anwendung gefunden hat und die „Framingham“ Studie [35], welche aus den USA stammt. Historisch betrachtet wurden durch epidemiologische Langzeitstudien zu den Risikofaktoren der KHK,

beginnend in den 50er-Jahren ganz neue Möglichkeiten der Vorsorge und Therapie der KHK erschaffen. Diese Tatsache veranschaulicht, wie groß der Wert qualitativer Prognosemittel ist.

Die „Framingham Heart Studie“ umfasst inzwischen drei Generationen. Sie ist eine epidemiologische Langzeitstudie, mit der die oben genannten Risikofaktoren identifiziert wurden. Es wurden von den Studienteilnehmern, die alle anfangs herzgesund waren, in zweijährigen Abständen die Gesundheitsdaten gesammelt. Anhand der identifizierten Risikofaktoren können Prognose „Scores“ für die Wahrscheinlichkeit eines kardiovaskulären Ereignisses berechnet werden. [35]

Professor Assmann und sein Studien-Team haben mit der „PROCAM Studie“ ein akkurates und für die Klinik handhabbares System für die Prognose des globalen Risikos eines Herzinfarkts kreiert. Aus den Studienergebnissen von 50.000 Patienten konnte ein Cox-Regressions-Modell mit acht Variablen entwickelt werden. Folgende Koeffizienten des „PROCAM Scoring Schemas“ fließen mit absteigender Gewichtung ein: Alter, LDL-Cholesterin, Rauchen, HDL-Cholesterin, Systolischer Blutdruck, Herzinfarkt in der Familie, Diabetes Mellitus und Triglyceride. Die Autoren geben eine Treffsicherheit der Prognosen von über 82 % an. Mit der „PROCAM Studie“ können Patienten in eine Niedrigrisikogruppe unter 9 % und in eine Hochrisikogruppe ab 20 % Wahrscheinlichkeit für ein kardiovaskuläres Ereignis, das innerhalb der nächsten 10 Jahre eintritt, eingeteilt werden. Dazwischen liegt die Patientengruppe mit mittlerem Risiko. [34]

Im Gegensatz zu den vorherig genannten Scores haben Morise et al. [36] den „Morise-Score“ für symptomatische KHK Patienten entwickelt. Dieser Score ist so konzipiert, dass Punkte für unterschiedliche klinische Faktoren, die in vier Kategorien aufgeteilt sind, vergeben werden. Insgesamt können Punktzahlen von 0 – 24 erreicht werden. Durch Addition dieser Punkte ist es möglich, die Patienten in eine niedrige (0 – 8 Punkte), mittlere (9 – 15 Punkte) oder hohe (16 – 24 Punkte) Risikogruppe einzuteilen. Tabelle 1 zeigt die Punktintervalle für die Risikobewertung. Die Summe der Punktzahlen wird errechnet, indem die Punkte der vier Kategorien Geschlecht und Alter, Schmerzsymptom, Östrogen-Status und komorbide Konditionen addiert werden. Aus Tabelle 2 können die klinischen Faktoren mit ihrer jeweiligen Punktebewertung abgelesen werden. Da es sich in dieser Studie um Patienten mit Verdacht auf eine KHK – also symptomatische Patienten – handelt, wird hier der „Morise-Score“ für die klinische Risikostratifikation verwendet und ist somit für den weiteren Verlauf dieser Studie der relevante Score für die Bewertung des klinische Risikos der untersuchten Patienten. [37]

**Tabelle 1 MORISE Risikoklassifizierung**

Summe der Punktzahlen	Wahrscheinlichkeit der KHK
0 – 8	Niedrig
9 – 15	Mittel
16 – 24	Hoch

**Tabelle 2 MORISE Risikofaktoren**

Parameter	Zustand	Punkte
<b>Geschlecht und Alter</b>	Männlich > 55 Jahre	9
	Männlich 40 – 55 Jahre	6
	Männlich < 40 Jahre	3
	Weiblich > 65 Jahre	9
	Weiblich 50 – 65 Jahre	6
	Weiblich < 50 Jahre	3
<b>Schmerzsymptom</b>	Typische Angina	5
	Atypische Angina	3
	Andere	1
<b>Östrogen Status*</b>	Männlich	0
	Nicht bekannt	0
	Negativ	3
	Positiv	-3
<b>Komorbide Konditionen</b>	Diabetes Mellitus	2
	Bluthochdruck	1
	Rauchen	1
	Hyperlipidämie	1
	Positive Familienanamnese	1
	Übergewicht**	1

\* Östrogen Status ist positiv, wenn die Patientin sich vor der Menopause befindet oder eine orale Östrogensatz Therapie bekommt.

Östrogen Status ist negativ, wenn die Patientin sich nach der Menopause befindet oder fehlende oder nicht funktionierende Ovarien hat und keine Östrogen Ersatztherapie bekommt.

\*\* Übergewicht wird mit BMI > 27 definiert.

## **2.5. Therapieoptionen**

In der nationalen Versorgungsleitlinie der chronischen KHK wird deren Therapie in drei große Blöcke unterteilt. Zum einem gibt es die konservative, nicht-medikamentöse Therapie. Zu dieser gehören unter anderem Steigerung der Adhärenz, Gesprächsführung und Motivation, Training und Bewegung, Ernährung, Gewichtsmanagement, Alkohol- und Tabakkonsum. Der zweite Block besteht aus der medikamentösen Therapie. Diese lässt sich weiter in die präventive und symptomatische Therapie einteilen. Der dritte Block umfasst die Revaskulationstherapie mittels Stent-Implantation oder Bypass-Operation. Jede Therapie muss grundsätzlich individuell angepasst werden.

### **2.5.1. Konservative, nicht-medikamentöse Therapie**

Die konservative, nicht medikamentöse Therapie beruht auf eine Lebensstilveränderung. Dafür soll eine Veränderung der in *Kapitel 2.4.1* aufgeführten Risikofaktoren der Rubrik Lebensgewohnheiten wie Bewegung Ernährung, Alkohol- und Tabakkonsum bei den Patienten angestrebt werden. Das Potenzial der konservativen, nicht medikamentösen Therapie ist enorm und wird nicht ausgeschöpft. Es wird angenommen, dass in den Vereinigten Staaten von Amerika ein Drittel der jährlichen Mortalitätsrate von KHK Patienten durch gesunde Lebensstilentscheidungen verhinderbar wäre. [38]

Für einen erfolgreichen Lebensstilwandel hat die Adhärenz eine herausragende Bedeutung. Die WHO definiert Adhärenz für Langzeittherapien als „Ausmaß, in welchem das Verhalten einer Person – wie Medikamenteneinnahme, Einhaltung einer Diät und/oder das Ausüben von Lebensstilveränderungen – den vereinbarten Empfehlungen des Gesundheitsdienstleisters entspricht.“ [39] Von dieser Definition abzugrenzen ist der Begriff der „Compliance“. Während bei der Adhärenz die ärztliche Empfehlung zusammen mit dem Patienten abgewogen und getroffen wird, wird der Begriff Compliance verwendet, wenn der Patient nicht im Entscheidungsprozess mit einbezogen wird. Die Rolle der Adhärenz ist gerade bei chronischen Krankheiten von großer Bedeutung. Laut WHO nehmen circa 50 % der Patienten mit chronischen Krankheiten ihre Medikamente nicht wie verordnet ein. [39] Ein Grund dafür, dass die KHK heute noch gravierende Krankheitsfolgen hat, ist die mangelnde Befolgung von Leitlinien für Prävention und Therapien. [40]

Faktoren, welche zu einer niedrigen Adhärenz führen, sind vielfältig und sind zum Teil auf die Patienten und deren Umfeld wie z.B. die Familie, die Ärzte und das Gesundheitssystem zurückzuführen. Da die Ursachen, die eine gewünschte Adhärenz verhindern, komplex sind, benötigt die Problemlösung einen vielfältigen Ansatz. [41]

Die Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK [1] gibt vier konkrete Empfehlungen zur Steigerung der Adhärenz: Erstens, die vereinbarte Therapie soll im Verlauf regelmäßig kontrolliert werden. Als zweites sollte die Therapie unter Berücksichtigung möglicher Adhärenz Barrieren, beispielsweise kognitiven Einschränkungen, individuell angepasst werden. Der dritten Empfehlung zufolge sollte vor einer Therapieeskalation die Adhärenz der bisherigen Therapie überprüft werden. Zuletzt sollte im Falle einer persistierenden Nonadhärenz auf noch nicht versuchte Konzepte zurückgegriffen werden. Zum Beispiel könnte die Indikation einer psychotherapeutischen Hilfe abgewogen werden.

Zur Steigerung der Adhärenz sind Gesprächsführung und Motivation von wesentlicher Bedeutung. Die Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK [1] gibt Anweisungen zur effektiven Gesprächsführung zwischen Arzt und Patient sowie deren Angehörigen, die sich zu folgenden Prinzipien zusammenfassen lassen: Aufbau einer therapeutischen Beziehung, Einbeziehung des Patienten, Verständlichkeit der Sprache und Sicherstellung des Sprachverständnisses durch Rückfragen, Akzeptanz seitens des Arztes für die Schwierigkeit und Länge einer Lebensstilveränderung, übereinstimmende Informationskommunikation aller Therapeuten.

Eine Lebensstilveränderung für die KHK Patienten motiviert werden sollen, ist Training und Bewegung. So empfiehlt die Leitlinie für körperliche Aktivität zur Sekundärprävention und Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen [42], eine gezielte Anleitung und Motivation zum selbständigen Training für Herzranke. Ziel des Trainings ist den Verlauf und die Prognose der kardiovaskulär Erkrankten günstig zu beeinflussen und somit die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zu reduzieren. „Durch regelmäßiges körperliches Training kann die kardiovaskuläre Mortalität von Patienten mit einer KHK gesenkt (RR 0,74 (95% KI 0,64; 0,86)) und die Lebensqualität erhöht werden.“ [1] Dieser positive Effekt kann aktuell auf folgende Mechanismen zurückgeführt werden. „1. Verbesserung der koronaren Endothelfunktion, 2. Reduzierung der mechanischen Herzarbeit, 3. Verringerung der Progression manifester Koronarläsionen, 4. Zunahme der Kollateralisierung, 5. Reduktion des thrombogenen Risikos. Zudem werden wichtige Risikofaktoren der KHK wie Hypertonie,

Dyslipoproteinämie und gestörte Glukosetoleranz/diabetogene Stoffwechsellage positiv beeinflusst.“ [42]

Körperliche Aktivität wird definiert als jegliche Körperbewegung der Skelettmuskulatur welche zusätzliche Energie über den Grundumsatz hinaus benötigt. Diese kann mit dem Verbrauch von Kilokalorien gemessen werden. [43]. Körperliches Training wird von der Leitlinie körperliche Aktivität zur Sekundärprävention und Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen als „ein Teilbereich der körperlichen Aktivität, der geplant, strukturiert, wiederholt und zielgerichtet zur Verbesserung der körperlichen Fitness eingesetzt wird“ definiert. [42]

Das metabolische Äquivalent, auf Englisch „metabolic equivalent of task“, abgekürzt MET, ist eine dimensionslose Größe, mit der die Belastungsintensität verglichen werden kann. MET ist der Quotient aus Arbeitsumsatz dividiert durch Ruheumsatz, welche mit den Einheiten Sauerstoffverbrauchs pro Zeit und der Körpergröße berechnet werden. [42] Die Intensitäten können in eine leichte (MET 1,1 bis 2,9) zum Beispiel langsames Gehen, in eine moderate (MET 3 bis 5,9) beispielsweise schnelles Gehen, und anstrengender Intensität (MET  $\geq 6$ ) in die das Joggen fallen würde, eingestuft werden. [44]

Die American Heart Association (AHA) teilt herzkranken Patienten zur Risikoklassifizierung in vier Klassen A-D ein. Mit dieser Einteilung arbeitet auch die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (DGPR). Mit der Risikoklasse A werden gesunde Patienten bezeichnet. Für diese Patienten ist keine ärztliche Überwachung beim Training notwendig. In die Risikoklasse B werden Patienten mit niedrigem Risiko und in die Risikoklasse C werden Patienten mit mittlerem bis hohes Risiko für kardiale Komplikationen bei körperlicher Belastung eingeteilt. Bei Risikoklasse B und C sollte eine Überwachung passend zum Risiko in Form einer Risikokontrolle, ärztliche Überwachung oder/ und Monitoring vorgenommen werden. Die Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK empfiehlt für Patienten mit der Risikoklasse B zum einen ein aerobes Training für insgesamt mindestens 2 Stunden in der Woche und zum anderen sollte die Intensität des Trainings bei 55-70% der maximalen Leistungsfähigkeit liegen. Für Patienten mit der Risikoklasse C empfiehlt die Leitlinie zu Beginn mit weniger als 50% der maximalen Leistungsfähigkeit zu trainieren. Auch wird für diese Risikogruppe pro Woche insgesamt circa eine Stunde Krafttraining empfohlen. Generell wird bei „belastungsabhängigen Symptomen nur bis zu einer Intensität belastet werden, ab der Symptome auftreten“. [1] Patienten mit Risikoklasse D sind instabile Patienten für die körperliche Aktivität zu Trainingszwecken kontraindiziert ist. [1]

Zur besseren Risikoeinteilung empfiehlt die Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK [1] vor Aufstellung eines Trainingsprogramms die Belastbarkeit von Koronaherzkranken Patienten mittels Ergometrie zu bestimmen. Da sich die Datenlage ständig ändert, sind Hansen et al. [45] der Meinung, es sollte ein digitales Werkzeug, welches neuste Erkenntnisse der Wissenschaft bezüglich körperlichen Trainings für herzkranken Patienten aufarbeitet, um bestmögliche, aktuelle, Risiko angepasste Trainingsempfehlungen geben zu können.

Ein weiterer entscheidender Baustein der Lebensstiländerung gehört die Ernährung und Gewichtsmanagement. Die Nationale Versorgungsleitlinie chronische KHK [1] spricht eine abgeschwächte Empfehlung aus für „eine kalorienreiche, ballaststoffreiche Ernährung, die reich an Früchten und Gemüse ist und wenig gesättigte Fette enthält“. Zur Begründung einer abgeschwächten Empfehlung und keiner Empfehlung für eine spezifische Diät wird eine nicht ausreichende Evidenz bezüglich des Effekts einer gesunden Ernährung auf die chronische KHK genannt.

Die Mediterrane Diät ist die, bezogen auf kardiovaskuläre Gesundheit, am meisten untersuchte Diät. [46] Diese gilt als kardioprotektiv aufgrund der hohen Konzentration von bioaktiven Komponenten wie ungesättigte Fettsäuren, polyphenole Ballaststoffe, Phytosterole, Vitamine und Mineralien, welche antioxidativ, antientzündlich und antithrombotisch wirken und dadurch eine Verzögerung des Beginns oder der Progression der KHK bewirken. [47]

Bezüglich des Gewichtsmanagement spricht die Nationale Versorgungsleitlinie chronische KHK [1] lediglich die Empfehlung aus, dass für „normalgewichtige und übergewichtige Patienten mit chronischer KHK eine Gewichtszunahme zu vermeiden“ gilt. [1] Für adipöse Patienten mit chronischer KHK wird keine Empfehlung gegeben. Dies scheint kontraintuitiv, nachdem Adipositas ein kardiovaskulärer Risikofaktor ist. Die bisherige Datenlage zu diesem Thema zeigt aber, dass „übergewichtige Patienten gegenüber Patienten mit einem BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> ein Überlebensvorteil“ haben. Und es „keine signifikant erhöhte Sterblichkeit bei Patienten mit einer Adipositas“ gibt. [1] Dieses Phänomen wird als Adipositas Paradoxon bezeichnet. In der Primärprävention zeigen hingegen Studien, dass bereits kleine Gewichtsreduzierungen in eine klinisch relevante Reduktion, in wesentlichen kardiovaskulären Risikofaktoren, resultieren. [48] [49]

Ein besonderes Augenmerk bei den Lebensgewohnheiten sollte auf den Alkoholkonsum gelegt werden. Der ESC-Leitlinie zur kardiovaskulären Prävention zufolge ist generell von

einem Alkoholkonsum abzuraten. Zwar haben Beobachtungsstudien gezeigt, dass ein „leichte(r) bis moderate(r) Alkoholkonsum(s)“ „einen protektiven kardiovaskulären Effekt“ besitzt. Diese Beobachtungsstudien werden in der KHK-Leitlinie kritisch betrachtet. Es wird diskutiert, ob dieser Effekt nicht auch durch eine Co-Variable verursacht sein könnte. Sicher jedoch ist, dass ein exzessiver Alkohol Konsum assoziiert ist mit einer erhöhten kardiovaskulären Sterblichkeit. [1] Auch gibt es Beleg dafür, dass unter abstinent lebenden KHK-Patienten, die mit einem Alkoholkonsum angefangen haben, kein positiver Effekt eingetreten ist. [50] Ein erhöhter Alkoholkonsum von über 20 g Reinalkohol pro Tag für Männer und über 10 g für Frauen soll laut Leitlinie der KHK vermieden werden. Laut Leitlinie besteht eine abgeschwächte Positiv-Empfehlung für Ärzte den individuellen Alkoholkonsum mit dem Patienten zu besprechen. [1]

Der letzte Punkt der konservative, nicht-medikamentöse Therapie bei KHK Patienten auf den Eingegangen werden soll ist der Tabakkonsum. Nikotinabusus ist eine modifizierbare Lebensgewohnheit, welche zu den kardiovaskulären Hauptrisikofaktoren gehört. Es gibt eine hohe Evidenz für die Empfehlung der Leitlinie der KHK für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, „das Rauchen aufzugeben und möglichst auch jede passive Tabakexposition zu vermeiden.“ [1] Denn auch passives Rauchen kann das kardiovaskuläre Risiko erhöhen. [51]

Ärzte sollen aktive Raucher mit KHK wiederholt motivieren, das Rauchen aufzugeben. Patienten, die dazu bereit sind, sollen die adäquate Therapie zur Entwöhnung entweder mit einer nicht-medikamentöse Therapie, zu denen die Kognitive Verhaltenstherapie, Akupunktur, Hypnose oder E-Zigarette gehören, wobei die Entwöhnung durch E-Zigaretten relativ neu ist und bei einer geringen Datenlage noch umstritten ist, oder eine medikamentöse Therapie mit Nikotinpflaster oder einen Nikotinrezeptor-Agonisten wie Varenicilin oder Bupropion zugänglich gemacht werden.

### **2.5.2. Medikamentöse, präventive Therapie**

Für die Prävention unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse spielt die lipidsenkende Therapie die wesentliche Rolle. Eine untergeordnete Rolle hat die antithrombozytäre Therapie. Für die antithrombozytäre Therapie steht Acetylsalicylsäure (ASS) aus der Medikamentenklassen der COX-1-Hemmern zur Verfügung.

Bei KHK Patienten etablierte sich für die Thrombozytenaggregationshemmung der Wirkstoff von ASS. Alle anderen COX-1-Hemmer sind kontraindiziert. Die Therapie mit täglich 100 mg ASS besitzt in der Leitlinie für chronische KHK einen hohen Empfehlungsgrad. Für die Therapie mit ASS gibt es die meisten Daten und Behandlungserfahrungen. Eine Metaanalyse der ATT-Collaboration hat gezeigt, dass die Behandlung mit ASS bei KHK Patienten einen signifikanten Effekt auf die kardiovaskuläre Mortalität mit sich bringt. [1]

Grundlage für die lipidsenkende Therapie ist eine Anpassung des Lebensstils. Ist eine Lebensstilanpassung unzureichend, soll eine medikamentöse Therapie begonnen werden. Mittel der ersten Wahl sind hierbei die Statine, welche das Schlüsselenzym der Cholesterinsynthese blockieren. Es gibt verschiedene Statin-Präparate, welche in Intensitätsgruppen bezüglich der relativen LDL-Reduktion eingeteilt werden können.

Bei der Verabreichung werden zwei Strategien verfolgt. Einerseits wird versucht, einen Zielwert des Cholesterinspiegels zu erreichen. Das LDL-Cholesterin soll unter 70 mg/dl gesenkt werden und bei Ausgangswerten von 70-135 mg/dl halbiert werden. Dabei wird die Dosis des Statins stetig angepasst. Law et al. fanden 2003 in einer Metaanalyse heraus, dass eine Reduzierung von LDL-Cholesterin unter 70 mg/dl über Jahre hinweg eine Reduzierung von Koronaren Herzkrankheiten von circa zwei Dritteln ausmacht. [52] Aktuell steht zur Diskussion, ob der LDL-Cholesterin Zielwert auf unter 50 mg/dl vermindert werden soll. [53]

Eine weitere Strategie ist es, kontinuierlich die gleiche Dosis von Statinen einzunehmen. Die nationale Leitlinie der chronischen KHK von April 2019 gibt der Methode mit dem Cholesterin Zielwert einen höheren Empfehlungsgrad. Bei Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Muskelbeschwerden, wird mittels einer Dosisanpassung oder eines Präparatswechsels eine Fortsetzung der Therapie angestrebt. [54]

Bei einer Unverträglichkeit einer Statintherapie oder bei einer unzureichenden LDL-Cholesterin-Senkung durch eine Statintherapie stellt die Indikation des Arzneistoffes Ezetimib eine Therapieoption dar. Ezetimib hemmt selektiv die Cholesterinresorption am Bürstensaum der Enterozyten.

Eine weitere Therapiemöglichkeit in der gleichen Situation von Unverträglichkeit oder unzureichender Wirkung der Therapie mit Statinen plus Ezetimib ist die Indikation von Arzneistoffen aus der Gruppe der PCSK9 Inhibitoren, wie der Wirkstoff Evolocumab. Evolocumab ist ein monoklonaler Antikörper, welcher durch Hemmung des Enzyms PCSK9 den Abbau des LDL-Cholesterin Rezeptors auf den Zelloberflächen der Leberzellen

verhindert. Dies führt zu einer Senkung des Gehalts von LDL-Cholsterin im Serum. Die PCSK9 Inhibitoren sind zurzeit sehr kostspielig. Die jährlichen Therapiekosten liegen bei ca. 9.500 Euro pro Jahr. [55] Die Kosten aufgrund der schlechten Kosten-Effektivität begründen zum erheblichen Teil die eingeschränkte Indikation. [56]

Neben der lipidsenkenden und antithrombozytären Therapie gehört auch die Einstellung des Blutdrucks zu den präventiven medikamentösen Maßnahmen. Eine medikamentöse Behandlungsmöglichkeit stellt die Betarezeptorenblockertherapie dar. Laut der nationalen Leitlinie der chronischen KHK sollten „Patienten nach Myokardinfarkt für ein Jahr ein Betarezeptorenblocker empfohlen werden“. [1] Diese Empfehlung beruht auf der beobachteten Senkung der Mortalitätsrate unter Betarezeptorenblocker-Therapie, insbesondere bei Therapiebeginn in den ersten 30 Tagen nach einem Herzinfarkt. Die zeitliche Begrenzung der Therapie ist begründet durch das mit Behandlungsdauer steigende Risiko ernsthafter Nebenwirkungen, wie Herzinsuffizienz und kardiogenem Schock. [1]

### **2.5.3. Medikamentöse, symptomatische Therapie**

Das Leitsymptom der KHK ist die Angina pectoris. Die Therapie der Angina pectoris lässt sich unterteilen in die symptomatische Therapie eines Angina pectoris Anfalls und einer antianginösen Dauertherapie.

Zur Basistherapie der stabilen Angina pectoris gehört die lipidsenkende und die antithrombozytäre Therapie, wie diese im vorherigen Kapitel beschrieben wurden. Hinzu kommen eine vasodilatierende, mit Nitraten, und eine herzfrequenzsenkende, mit Betarezeptorenblockern und Calciumantagonisten, wirkende Therapie als Mittel der ersten Wahl.

Der medikamentöse Behandlungsansatz bei Patienten mit einer Anfallskupierung einer stabilen Angina Pectoris ist die Therapie mit kurzwirksamen Nitraten. Diese ist schnell wirksam und kann beim Auftreten der Beschwerden einen Angina Pectoris Anfall durchbrechen. Nitrate wirken, indem sie Stickstoffmonoxid freisetzen mit dem Effekt einer systemischen Vasodilatation. Zum einem werden die Koronarien dadurch erweitert, zum anderen wird die kardiale Vorlast gesenkt. Die Nitrate haben eine rein symptomatische Wirkung. Sie können die Prognose der KHK Patienten nicht verbessern. Lediglich die Betarezeptorenblocker bieten in der Angina pectoris Behandlung einen prognostischen Nutzen. Alle anderen Antianginosa weisen keinen prognostischen Mehrwert auf.

Für die antianginöse Dauertherapie empfiehlt die nationale Leitlinie der chronischen KHK eine Anpassung der Therapie an die Komorbiditäten der Patienten. Laut Leitlinie bestünde „kein Nachweis der Über- oder Unterlegenheit einer bestimmten antianginösen Therapie bezüglich ihrer symptomatischen Wirkung.“ [1]

Zur ersten Wahl der antianginösen Dauertherapie gehören die Kombinationen eines kurzwirksamen Nitrats mit einem Betarezeptorenblocker oder eines kurzwirksamen Nitrats mit einem Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ oder eines Betarezeptorenblockers mit einem Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ. [13]

Die Betarezeptorenblocker wirken am Herzen über den  $\beta_1$ -Rezeptor inotrop, dromotrop und chronotrop. Dadurch wird zum einen der Sauerstoffbedarf des Myokards vermindert und zum anderen der Blutdruck gesenkt. [16]

Die Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ wirken am Herzen ebenfalls negativ inotrop, dromotrop und chronotrop, indem sie den Einstrom der Calcium-Ionen in den Myokardzellen hemmen und somit die Reizleitung verlangsamen und die Kontraktionskraft verringern. [57] Die Calciumantagonisten Dihydropyridin-Typ wirken dilatierend an den glatten Muskelzellen der Gefäße. Sie bewirken durch Blockierung der L-Typ-Calciumkanäle eine Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes und somit eine Senkung der Nachlast. Das wiederum führt zu einem verminderten Sauerstoffverbrauch des Myokards. Diese Verringerung des Gefäßtonus findet auch bei den Calciumantagonisten des Verapamil-Typs statt, doch ist der Effekt gering. [57]

Bei Unverträglichkeit der Mittel der ersten Wahl oder deren ungenügender Wirkung sind die Mittel der zweiten Wahl für die symptomatische Behandlung der KHK indiziert. Dazu gehören die Mittel Ivabradin, Ranolazin, Trimetazidin, Nicorandil, langwirksame Nitrate und Molsidomin.

Ivabradin senkt die Herzfrequenz, indem es die  $I_f$ -Kanäle am Sinusknoten hemmt. Dadurch wird der Sauerstoffbedarf reduziert.

Der Wirkmechanismus von Ranolazin ist noch nicht gänzlich erforscht. Der Wirkmechanismus beginnt mit der Hemmung des späten Natriumeinstroms in die Myokardzelle während des Aktionspotentials und verhilft zur Relaxation des Herzmuskels in der Diastole und verbessert somit die Oxygenierung des Myokards. Ranolazin verursacht keine signifikante Änderung des Pulses und Blutdrucks. [58] Für eine spezifisch ausgerichtete andauernde Angina pectoris Therapie kann das ein Vorteil sein. [59]

Der Wirkstoff Trimetazidin ist zurzeit in Deutschland nicht verfügbar. Der Wirkmechanismus Trimetazidin ist ebenfalls noch nicht vollends verstanden. Das Mittel wirkt

zytoprotektiv bei Ischämie. [60] Der am besten verstandene Mechanismus des Medikaments ist die Inhibierung der Beta-Oxidation der freien Fettsäuren in den Mitochondrien. Die Glucoseoxidation wird infolgedessen gesteigert. Da die Glucoseoxidation weniger Sauerstoff verbraucht als die Beta-Oxidation der freien Fettsäuren, resultiert ein geringerer Sauerstoffverbrauch im Myokard. [61]

Nicorandil ist in Deutschland nicht zugelassen. Es senkt die Vor- und Nachlast des Herzens. Es wirkt am Herzen sowohl arteriell als auch venös gefäßdilatierend. Einmal als Nitrovasidilatator durch Freisetzung von NO und zum anderen durch Hyperpolarisation von Gefäßmuskellzellen mittels Bindung der ATP-abhängigen-Kaliumkanäle. [62]

Die langwirksamen Nitrate gehören bei der antianginösen Dauertherapie ebenso zur zweiten Wahl. Ein Nachteil bei den Nitraten ist die Nitrattoleranz, welche einen nachlassenden Effekt bei dauerhafter Einnahme bedeutet. Daher empfiehlt sich bei andauernder Therapie ein nitratfreies Intervall von 8-12 Stunden [16] oder eine Therapie mit Pentaerithryltetranitrat, welches das einzige langwirksame Nitrat ist, bei dem keine Nitrattoleranz festgestellt werden konnte.

Eine weitere Indikation der langwirksamen Nitrate ist die Prophylaxe vor der Belastung von Angina Pectoris Patienten. Hier sind die langwirksamen Nitrate die erste Wahl. [13]

Molsidomin wirkt sehr ähnlich wie die Nitrate, doch es setzt im Gegensatz zu den Nitraten NO nicht enzymatisch frei. Molsidomin kann in symptomfreien Intervallen bei antianginösen Dauertherapien eingesetzt werden. Eine „Nitrattoleranz“ konnte ebenfalls festgestellt werden, sodass die Molsidomin Gabe zur Nacht, zum Zwecke einer Nitratpause, mittlerweile umstritten ist. [63]

#### **2.5.4. Interventionelle Therapie**

Neben der medikamentösen stellt die interventionelle Therapie die zweite Säule der KHK Behandlung dar. Bei Patienten mit einer diagnostizierten Koronaren Herzkrankheit besteht die Möglichkeit eines mechanischen Eingriffs, welche die Symptomatik, Lebensqualität oder Prognose verbessern kann. Die zur Auswahl stehenden Verfahren zur Koronarrevaskularisation sind die perkutane transluminale koronare Angioplastie (PCTA) bzw. das Stenting und die Bypass-Operation.

Laut der nationalen Leitlinie der chronischen KHK haben Metaanalysen gezeigt, dass eine Bypass-OP die Prognose von KHK Patienten verbessern kann, ebenso wie die PCTA. In

der „FAME II Studie“ von De Bruyne et. al. [64] stellte sich heraus, dass bei Patienten mit einer PCTA durch Implantation eines „Drug Eluting Stent“, sowie bester gegebener medikamentösen Therapie, die Rate der plötzlichen Revaskularisationen im Vergleich zur alleiniger besten gegebenen medikamentösen Therapie reduziert werden konnte.

Die Perkutane Koronarintervention ist ein therapeutisch minimal-invasiver Eingriff zur Rekanalisation der Koronarstenose. Es wird ein Katheter zum betroffenen Herzkranzgefäß vorgeschoben. Zugangsmöglichkeiten für die Katheterisierung sind die Arteriae Femoralis, Brachialis und Radialis. Zur Wiedereröffnung der Stenose kann mittels Ballonkatheter das Gefäß dilatiert werden und ein „Drug Eluting Stent“ eingesetzt werden.

Ein aortokoronarer Bypass wird definiert als ein „Revaskularisierungsverfahren unter Umgehung einer Stenose mittels Graftgefäß, das die Aorta mit einer Koronararterie verbindet“. [65] Am häufigsten wird die Bypassoperation am offenen und kardioplegisch stillgelegten Herzen durchgeführt. Die zur Verfügung stehenden Optionen des Graftgefäßes lassen sich in einen arteriellen und einen venösen Bypass unterteilen, wobei die Prognose und Offenheitsrate bei den arteriellen Bypassen höher ist. [16] Die beiden arteriellen Möglichkeiten sind zum einem die Arteria thoracica interna, welche aufgrund der nahen Lage am Herzen die bevorzugte Variante ist, und zum anderen die Arteria radialis, welche nur bei negativem „Allen Test“ genutzt werden kann. Als venöse Grafts kommen die Vena Saphena magna (1.Wahl) und Vena Saphena parva in Frage. [65]

Zur Abwägung für eine Entscheidung, ob und welche interventionelle Therapie für den spezifischen Patienten empfehlenswert ist, wurden zur Hilfestellung verschiedene Scores entwickelt.

Der „EuroSCORE II“ dient der Risikoabschätzung der operativen Mortalität bei einem Patienten, der am Herz operiert werden soll. Patienten- und operationsbezogene Risikofaktoren liegen der Errechnung des Scores zugrunde. Der „EuroSCORE II“ hilft sowohl den Ärzten als auch den Patienten die Vor- und Nachteile einer Herzoperation abzuschätzen.

Der „SYNTAX Score II“ ermöglicht, basierend auf der errechneten Prognose der Sterblichkeitswahrscheinlichkeit, eine patientenorientierte Behandlungsempfehlung zwischen PCI und Bypass-Operation. In die Ermittlung des „SYNTAX Scores II“ fließen der Ort, sowie die Art und Anzahl der Gefäßverschlüsse ein. Damit ermöglicht der „SYNTAX Score II“ eine Differenzierung darüber, wie stark ein Patient von der KHK betroffen ist. [66] Generell ist für

leichter betroffene Patienten (niedriger „SYNTAX Score II“) die PCI und für stärker betroffene Patienten (hoher „SYNTAX Score II“) die Bypass-OP indiziert.

Voraussetzung für eine invasive Diagnostik ist die Zustimmung des Patienten sowie die Tatsache, dass der Patient durch diesen Eingriff profitieren kann. [67] Für die Entscheidung des Patienten einen Eingriff durchzuführen ist eine Aufklärung und Beratung des Patienten von Nöten. Prinzipiell ist jede Entscheidung ein Einzelfall und lässt sich nicht in allgemeine Entscheidungsalgorithmen einteilen. [1]

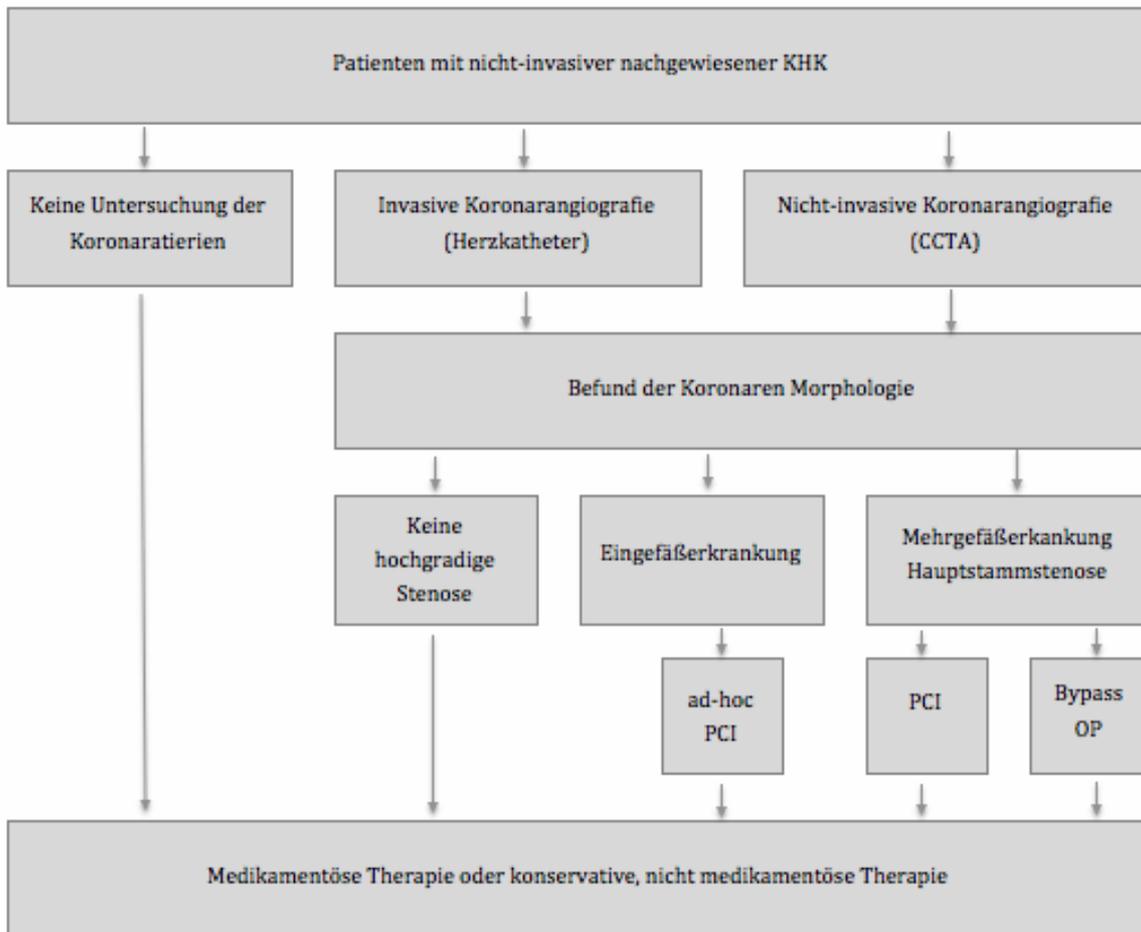
Bei Patienten mit chronischem Koronarsyndrom ist eine Herzkatheteruntersuchung indiziert, wenn eine sehr hohe klinischen Wahrscheinlichkeit an einer stenosierenden KHK mit hoher Gefahr einen Myokardinfarkt zu erleiden, existiert. [13]

Eine weitere Indikation zur Revaskularisationstherapie kann eine konservativ nicht ausreichend behandelbare Symptomatik sein. Diese kann zum Beispiel refraktäre Angina pectoris Beschwerden darstellen. [13]

Sowohl bei einem akuten als auch bei einem chronischen Verschluss der Koronarien kann ein Anlass für eine Revaskularisationstherapie gegeben sein. Genauso stellen ein Verschluss eines Bypassgefäßes oder eine Stentstenose eine Indikation dar.

Darüber hinaus kann ein pathologisches oder unklares Ergebnis der nicht-invasiven Diagnostik eine Indikationsstellung zur Herzkatheteruntersuchung bedeuten. [67] Abbildung 2 bietet eine Übersicht für solche Patienten. Es werden die Möglichkeiten und Entscheidungen, die auf diese Patienten zukommen können veranschaulicht.

Tabelle 3 zeigt zusammengefasste Empfehlungen der Leitlinie der chronischen KHK für die unterschiedlich betroffenen KHK Patienten. Die Pfeile in der Abbildung 3 symbolisieren den Grad der Empfehlung.



**Abbildung 2: Revaskularisations-Entscheidungsdiagramm**

Die Abbildung zeigt allgemeine Empfehlungen mittels eines Entscheidungsbaums über Revaskularisation und Vorlauf-Diagnostik für Patienten mit nicht-invasiver nachgewiesener, stabiler KHK (nach Bundesärztekammer [1])

**Tabelle 1: Revaskularisationsempfehlungen nach erfolgter Indikationsstellung für KHK Patienten unterschiedlichen Ausmaßes**

Ausmaß der KHK	Empfehlungsgrad	
	Koronare Bypass-OP	PCI
1-GE mit proximaler RIVA- Stenose	↑↑	↑↑
1- oder 2- GE ohne proximale RIVA Stenose	↑	↑↑
2-GE mit proximaler RIVA-Stenose SyS ≤ 22	↑↑	↑↑
2-GE mit proximaler RIVA-Stenose SyS ≥ 23	↑↑	↑
3-GE SyS ≤ 22	↑↑	↑
3-GE SyS ≥ 23	↑↑	nicht empfohlen
2- oder 3-GE und Diabetes mellitus	↑↑	nicht empfohlen
HSS (proximal oder medial) und SyS ≤ 22	↑↑	↑↑
HSS Bifurkation oder HSS und SyS 23 bis 32	↑	↑
HSS SyS ≥ 33	↑↑	nicht empfohlen

Ein Pfeil nach oben bedeutet eine abgeschwächte Positiv-Empfehlung (sollte) und zwei Pfeile nach oben bedeuten eine starke Positiv-Empfehlung (soll). GE = Gefäßerkrankung. RIVA = Ramus interventrikularis anterior. SyS = Syntax-Score, HSS = Hauptstammstenose. PCI = Perkutane Koronarintervention (nach Bundesärztekammer [1])

## **2.6. Diagnostik der koronaren Herzkrankheit**

Für das frühzeitige Erkennen der KHK übernehmen bildgebende Verfahren eine entscheidende Rolle. Bei der bildgebenden Diagnostik der KHK gibt es invasive und nicht-invasive Methoden. Als invasive Methode wird der Herzkatheter mit Koronarangiographie bezeichnet. Er gilt als der Goldstandard der KHK Diagnostik. Für die Koronarangiographie wird entweder die Arteria femoralis oder die Arteria brachialis punktiert und ein Katheter über die Aorta zu dem rechten und dem linken Koronargefäß vorgeschoben, damit Kontrastmittel in die Koronarien gespritzt werden kann. Dieses Vorgehen gestattet eine Darstellung des Gefäßlumens und somit eine Aussage über eine vorhandene Stenose mit dessen Lokalisation und Größe.

Der Herzkatheter bietet die Möglichkeit zur immediaten Therapie mittels „Perkutaner Transluminale Koronare Angioplastie (PCTA)“. Mit Hilfe eines Herzkatheters ist auch mittels einer kleinen Ultraschallsonde ein intravaskulärer Ultraschall (IVUS) möglich. Mit dem IVUS lassen sich kleinste Ablagerungen darstellen und es kann zwischen fettreichen und verkalkten Plaques unterschieden werden. [68]

Die nicht-invasiven Nachweismethoden einer KHK kann man in zwei Gruppen einteilen. Einmal die funktionellen Verfahren, welche die Folgen einer Gefäßveränderung aufzeigen, jedoch nicht die Gefäßveränderung an sich. Bei diesem Verfahren ist eine Belastung des Körpers nötig. Beispiele dafür sind das Belastungs-EKG, die Stress-Echokardiographie, die Myokard-Perfusions-SPECT, die Myokard-Perfusions-PET, das Dobutamin-Stress-MRT und das Stress-Perfusions-MRT. Des Weiteren gibt es die morphologischen Verfahren, wozu die CCTA gehört, auf die im nachfolgenden Abschnitt genauer eingegangen wird. [1]

### **2.6.1. Koronare CT Angiographie (CCTA)**

Bezüglich der Indikation ist zu beachten, dass Patienten, bei denen sich ein Verdacht auf eine KHK in der Basisdiagnostik mittels Anamnese und körperliche Untersuchung erhärtet, diese, deswegen weiter mit Echokardiographie und Elektrokardiographie (EKG) untersucht werden. Erst nachdem diese diagnostischen Mittel ausgeschöpft sind, kommen die weiterführenden nicht-invasiven diagnostischen Mittel in Betracht. Die Entscheidung, welches Verfahren indiziert ist, hängt von der Vortestwahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK ab. Auch ist

die Entscheidung von den Ressourcen und der Expertise des jeweiligen Behandlungsstandorts abhängig. Die Vortestwahrscheinlichkeit kann mit den Kriterien Alter, Geschlecht und Symptomatik getroffen werden. Bei einer mittleren Vortestwahrscheinlichkeit von 15-85 % besteht eine Indikation für ein nicht-invasives Verfahren. Die koronare CT Angiographie wird bei einer Vortestwahrscheinlichkeit von 15-50 % empfohlen. Sie ist auch indiziert zur Überprüfung von Bypässen und Stents. Die nicht-invasiven Methoden gewinnen an Bedeutung. Dieses wird, indem die nicht invasiven Methoden einen höheren Stellenwert in den Leitlinien der chronischen KHK bekommen haben, deutlich. In der 3. Auflage der Leitlinie von 2014 gab es zum Beispiel noch keine Empfehlung für eine CCTA. [69] In den neusten Leitlinien hingegen wird Patienten, die ein niedriges bis intermediäres Risiko aufweisen, an einer KHK zu erkranken, eine CCTA zur KHK Diagnostik empfohlen. [1] In den britischen Leitlinien wird seit 2016 bei allen Patienten mit Angina pectoris ohne vorherige KHK Diagnose eine CCTA als „first-line“ Diagnostik empfohlen. [70]

Die CCTA wird als nicht-invasives diagnostisches Mittel zur Darstellung der Herzkranzgefäße genutzt. Sie ist eine Methode, mit der sich frühe Stadien der KHK erfassen lassen und sich mit hoher Wahrscheinlichkeit eine KHK ausschließen lässt. Bei diesem Verfahren ist es möglich, Gefäßveränderungen direkt zu identifizieren. Bei den funktionellen, nicht-invasiven Verfahren hingegen sind die Gefäßveränderungen nur indirekt ersichtlich. Mit der CCTA ist es auch möglich, subklinische Gefäßveränderungen zu detektieren. [1] Die Gefäßveränderungen werden als subklinisch bezeichnet, da atherosklerotisch veränderte Gefäße erst bei einer Lumen Einengung von über 50 % symptomatisch werden. [71] Die CCTA hat für die Identifikation einer koronaren Stenose eine Sensitivität von 94 % bis 99 % und eine Spezifität von 64 % bis 83 %. [72] [73] [74] Sie ist auch ein hilfreiches Mittel um Plaque Charakteristika zu identifizieren. [2]

Der Ablauf einer koronaren CT Angiographie läuft zusammengefasst folgendermaßen ab: Der Patient wird zuerst über den Grund der Durchführung, das Vorgehen, die Alternativen und die Risiken aufgeklärt. Zur weiteren Vorbereitung wird eine Kanüle in die Armvene zur Kontrastmittelgabe gelegt. Der Patient braucht einen ruhigen Puls. Ab einem Herzschlag von 60 Schlägen pro Minute ist eine Gabe von Betablockern angeraten, sofern keine Kontraindikationen bestehen. Zur besseren Darstellung der Gefäße ist eine Gefäßerweiterung durch Nitrospray möglich. Es wird ein jodhaltiges Kontrastmittel über eine periphere Vene gespritzt. Die Aufnahme erfolgt bei maximaler Dichte des Kontrastmittels. Die CT-Bild-Aufnahme dauert circa 5-10 Sekunden. Der Patient wird angewiesen, vor der Aufnahme die

Luft anzuhalten. Parallel wird ein EKG aufgezeichnet, damit die Untersuchung an den Herzrhythmus angepasst werden kann.

Ein niedrigeres Risiko unerwünschter Ereignisse bringt die CCTA als nicht-invasiver Eingriff im Vergleich zum invasiven Herzkatheter mit sich. Das Risiko einer größeren Komplikation liegt unter 2 %. [75] Das wesentliche Risiko der CCTA stellt eine Unverträglichkeit des Kontrastmittels dar. Die Gabe des Kontrastmittels kann zu einer allergischen Reaktion, Schilddrüsen-Funktionsstörung oder einem Nierenversagen führen. Weitere Vorzüge der CCTA gegenüber dem Herzkatheter sind, dass die CCTA weniger Strahlenbelastung verursacht, sie eine genauere Plaquebeurteilung ermöglicht und diese Untersuchung schneller verläuft. Nachteile der CCTA Diagnostik sind, dass ein schneller Herzschlag, Arrhythmien, ausgedehnte Koronarverkalkungen, Incompliance bezüglich der Atemkommanden, sowie Adipositas (ab circa 120 kg Körpergewicht) eine Problematik für die Untersuchung darstellen. Ein weiterer Punkt ist, dass der Herzkatheter vergleichsweise eine bessere Bildauflösung ermöglicht. [76]

### **2.6.2. Koronarstenosen**

Das Wort Stenose ist aus dem griechischen Wort „sténōsis“ abgeleitet und bedeutet Verengung. In der Medizin wird darunter eine Verengung des Lumens eines Hohlorgans verstanden. Im Kontext der KHK ist eine Verengung der Koronarien gemeint. Zur Beschreibung einer Koronarstenose ist es sinnvoll, die Lage (den Ast und Gefäßabschnitt), die Qualität (ob kurz oder langstreckig, ob kon- oder exzentrisch) und den Stenosegrad (ob hämodynamisch relevant) der Stenose zu benennen. [67]

Die Gesellschaft der kardiovaskulären Computertomographie empfiehlt den Stenosegrad anhand der Abnahme des Gefäßlumensdurchmessers in 6 Grade einzuteilen. [77] Die Abnahme des Lumens wird dabei in Prozent angegeben. Die Einteilung bezieht sich auf die symptomatischen Auswirkungen der Stenosen. Budoff et. al. zeigten, dass relevante Abgrenzungen für Stenosen bei 50 % und 70 % Gefäßlumeneinengung liegen. [74] Eine weitere Begründung der Einteilung der Stenosegrade beruht auf Vergleichsstudien der CCTA mit der Quantitativen Invasiven Angiographie und dem Intravaskulären Ultraschall. Durch diese Studien wurde vorgeschlagen die Stenosegrade in Gruppenbereiche bis maximal 25 % einzuteilen. [77]

Stenosegrad 0 gilt als ein normales Gefäß mit 0 % Gefäßlumeneinengung und beschreibt somit die Abwesenheit von einer Gefäßlumeneinengung oder von einem Plaque.

Grad 1 ist eine minimale Stenose und nimmt weniger als 25 % des Gefäßlumens ein. Grad 1 wird beschrieben als eine Stenose mit einer vernachlässigbaren Auswirkung auf das Gefäßlumen. Grad 2 bedeutet eine milde Stenose mit 25–49 %. Grad 3 ist eine moderate Stenose mit 50–69 % und kann hämodynamisch relevant sein. Grad 4 stellt mit 70–99 %iger Gefäßlumeneinengung eine schwere Stenose mit einer wahrscheinlichen Flussratenreduzierung dar. Bei Grad 4 ist die Gefahr vor einer baldigen Gefäßokklusion gegeben. Grad 5 veranschaulicht einen kompletten Gefäßverschluss mit 100 % Gefäßlumeneinengung.

Die vorliegende Studie verwendete die Einteilung in folgende fünf Gruppen: keine Stenose (0 %), minimale Stenose (1-24 %), milde Stenose (25-49 %), höhergradige Stenose (50-69 %) und hochgradige Stenose ( $\geq 70$  %). In dem Bereich zwischen 50 und 90 % Stenose ist eine Ischämie möglich aber nicht zwingend anzunehmen. „Bei Stenosen ab ca. 70 % kann das Myokard auch in Ruhe chronisch-ischämisch werden.“ [78] Dies kann mit Behandlung zu reversiblen Funktionsstörungen führen welches als „Myokard im Winterschlaf“ bezeichnet wird. [78] Die Aussage der visuellen Diagnostik durch Bestimmung des Stenosegrades bezüglich einer Minderperfusion des Herzmuskels bleiben limitiert. [79] Für die Beurteilung, ob eine Stenose hämodynamisch relevant ist, entscheidet die Ischämiediagnostik. Dazu gehören die funktionellen Verfahren der nicht-invasiven Nachweismethoden der KHK wie folgende diagnostische Mittel: Belastungs EKG, Vektorkardiografie, Stress-Echokardiografie, Stress MRT, Myokardszintigraphie und PET

Ostrom et. al. (2008) teilten anhand des Ausmaßes der Koronarstenosen in der CCTA den Schweregrad der KHK in die Gruppen „normal“ (keine Stenose), „nicht-obstruktive KHK“ (Stenose kleiner 50 %) und „obstruktive KHK“ (Stenose über 50 %) ein. [80]

Die Möglichkeit mittels radiologischer Bildgebung die Morphologie der Gefäße darzustellen, gestattet insbesondere bei den „nicht-obstruktiven KHK“ Patienten eine Risikoeinschätzung, die ohne diese Technologie derartig nicht möglich gewesen wäre. Die „nicht-obstruktive KHK“ Patienten haben eine oder mehrere Stenosen unter 50 %. Damit kommt es noch nicht zu einer Ischämie, aber es besteht erhöhtes Risiko einen Herzinfarkt oder den kardialen Tod zu erleiden. Maddox et. al. fanden für obstruktive KHKs ein erhöhtes Risiko von 0,24 % bis zu 0,59 %, in Abhängigkeit zu der Anzahl der betroffenen Gefäße. [81] Die Patienten Gruppe mit „nicht-obstruktiver KHK“ profitiert in besonderem Maße von der CCTA, da sie eine genauere Prognoseabschätzung ermöglicht und somit auch einen neuen Ansatz für eine passende Therapie sorgt.

### **2.6.3. Koronare Kalzifikation**

Kalzifikation ist die Einlagerung von Kalziumsalzen in einem Gewebe. Sie kann physiologisch sein, wie beispielsweise im Knochen. In den Koronarien ist eine Kalzifikation pathologisch und kann auch als Kalzinose benannt werden. Kalzium hat mit einer Dichte von  $1,55 \text{ g/cm}^3$  (20 °C) [82] im Vergleich zum koronaren Gewebe eine hohe Dichte. Dadurch ist Kalzium in den Koronarien im CT gut detektierbar.

Koronare Kalzifikation ist ein guter Indikator für atherosklerotisches Risiko. Einerseits haben lediglich 1 bis 2 % der Patienten ohne koronare Kalzifikation eine relevante koronare Atherosklerose. [83] Andererseits liegt der negative prädikative Wert für koronare Arterienkalzifikation zwischen 93 und 99 %. [84]

Sowohl die Stärke der Kalkablagerung in den Koronarien als auch dessen klinische Relevanz können mit dem „Agatston Score“ zusammengefasst und standardisiert angegeben werden. Ein „Agatston Score“ von 0 bedeutet, dass keine Kalkplaques existieren. Aus klinischer Sicht bedeutet dieser Wert einen negativen prädiktiven Wert für eine KHK von 90-95 %. Ein „Agatston Score“ von 1-10 bedeuten minimale Kalkablagerungen und machen eine Stenose unwahrscheinlich. Ein „Agatston Score“ von 11-100 bedeuten kleine Kalkablagerungen, welche eine KHK möglich machen. Ein „Agatston Score“ von 101-400 gibt einen Hinweis für eine mögliche stenosierende KHK. Bei einem „Agatston Score“ von über 400 besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK. [85]

In vorliegender Dissertation wird der „Segment Involvement Score (SIS)“ für eine strukturierte Angabe von Kalzium Plaques verwendet. Das Vorhandensein oder die Abwesenheit einer Kalzium Ablagerung sowie die Anzahl der Segmente mit einer Stenose  $\geq 25$  % fließen in die Berechnung des Scores mit ein. In dem Dissertationsabschnitt Methodik wird auf die Berechnung des Scores eingegangen.

### **2.7. Zielsetzung**

Ziel dieser Studie ist die Analyse der Prognosefähigkeit der koronaren CT-Angiographie. Es ist festzustellen, ob das Zufügen der aus koronaren CT-Angiographien gewonnenen Ergebnisse zur klinischen Risikoabschätzung einen langfristig prognostischen Mehrwert im

Vergleich zur ausschließlich klinischen Risikoabschätzung besitzt. Die relevanten Kriterien für die Prognose sind innerhalb dieser Studie die kardiologischen Ereignisraten von Tod und Herzinfarkt.

Mehrere „single-center“ und „multi-center“ Studien haben den prognostischen Mehrwert in kurz bis mittelfristigen Nachverfolgungsstudien bestätigt. Die zuvor längste Nachverfolgungsstudie im Durchschnitt mit 8,2 Jahren und einer Kohorte von 245 Patienten ist die von Conte et. al. [86]

Deseive et. al. [87] publizierten, mit über 15.000 Patienten eine der größten angelegten Studien. Bei der 22 verschiedene Zentren aus neun unterschiedlichen Ländern teilgenommen haben. Die Daten der Patienten wurden innerhalb eines Nachverfolgungszeitraums von 5,2 Jahren gewonnen. Um die vorherigen Prognosen zu bestätigen, ist eine langfristige Nachverfolgungsstudie notwendig, da es sich bei der chronischen KHK um eine langsam voranschreitende Krankheit handelt. In der vorliegenden Studie beträgt der mediane „Follow-up“ Zeitraum 10 Jahre und es wurden über 2100 Patienten eingeschlossen.

In unserer Studie wird untersucht, welchen Einfluss der Zugewinn der CCTA Daten auf die Risikoeinteilung der Patienten hat, des Weiteren werden die dazugehörigen Konsequenzen gedeutet. Die gerade benannten Ziele wurden in kürzeren Nachverfolgungsstudien in der gleichen Patientengruppe festgestellt. Es konnten sowohl Hadamitzky et al. [88] nach 33 Monaten als auch Nadjri et al. [89] nach 66 Monaten zeigen, dass CCTA einen prognostischen Mehrwert bringt.

## 3. Methodik

### 3.1. Studienpopulation

Eingeschlossen in die Studie wurden Patienten mit Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit, die zuvor nicht diagnostiziert worden war. Das Kollektiv wurde in dem Zeitraum vom 01.10.2004 bis 31.10.2008 untersucht. Von allen Patienten wurde eine Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie unterschrieben. Eine Genehmigung der Ethikkommission für diese Studie wurde erteilt. Ausgeschlossen aus der Studie wurden Patienten mit typischer Angina Pectoris, mit einer Vorgeschichte eines Herzinfarkts oder einer Revaskularisation mit instabilem Sinusrhythmus während der Untersuchung, sowie Patienten mit einem akuten, lebensbedrohlichen Zustand.

Somit wurden circa 10 Jahre vor dieser durchgeführten Nachverfolgungsstudie für die CT Angiographie die Daten der Patienten vom Klinikpersonal aufgenommen. Außer den Patientendaten, wie Alter, Gewicht, Größe, Symptome, Medikation und kardiologischem Krankheitsverlauf, wurden darüber hinaus folgende kardiologische Risikofaktoren aufgezeichnet: (1) Bluthochdruck, der mit einem Blutdruck  $> 140$  mmHG oder mit einer hypertensiven Therapie festgehalten wurde, (2) Diabetes Mellitus, der definiert wird mit einem abnormalen, oralen Glukose Toleranz Test (wie bei der Weltgesundheitsorganisation beschrieben) oder einer anti-diabetischen Therapie, sowohl oraler Einnahme von Antidiabetika als auch mittels einer Insulin Therapie, (3) Raucher und Patienten, die das Rauchen im letzten Jahr aufgegeben haben und (4) positive Familienanamnese, welche definiert wird als der Präsenz einer KHK bei erstgradiger Verwandtschaft mit Berücksichtigung des Alters. Genauer beschrieben muss bei Verwandten mit männlichem Geschlecht das Alter unter 55 Jahren, bei Verwandten mit weiblichem Geschlecht unter 65 Jahren liegen.

Zudem wurden die Laborparameter Gesamt Cholesterin, Low density Lipoprotein (LDL), High density Lipoprotein (HDL) und die Triglyceride erfasst. Die gesammelten Daten beinhalten Alter, Gewicht, Größe, Symptome, kardiologische Anamnese und die aktuelle Medikation. Aus diesen Daten wurde der „Morise-Score“ berechnet. Diabetes Mellitus ist in dem „Morise-Score“ innerhalb der Kategorie Komorbide Konditionen inbegriffen. Um einer Überkorrektur der Daten vorzubeugen, wurden daher die Werte von den Diabetes Patienten um jene 2 Punkte, die für den Diabetes selbst standen, subtrahiert.

### 3.2. Datengewinnung der Koronaren CT Angiographie

Zwei unterschiedliche CTs wurden für die Studie verwendet. Zum einen wurde ein „Single Source CT“, zum anderen ein „Dual Source CT“ verwendet. Bei beiden handelt es sich um eine 64 Schichten-Konfiguration. (Beide Geräte stammen von Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland). Das „Single Source CT“ kam in dem Zeitraum von Oktober 2004 bis September 2006 und das „Duale“ von Oktober 2006 bis Oktober 2008 zum Einsatz.

Der Ablauf dieser CT Untersuchungen wurde von Hausleiter et al. (2007) folgendermaßen beschrieben: [90] Bei Patienten mit einem Puls über 60 Schlägen pro Minute wurden bis zu vier Dosen 5 mg Metoprolol intravenös gegeben, damit der Puls während der CT Untersuchung niedrig blieb. Koronare Vasodilatation wurde mit der Gabe von 0,8 mg Nitroglycerin sublingual bei allen Patienten mit einem systolischen Blutdruck über 100 mmHg erreicht. Eine initiale, nicht EKG verbesserte Aufnahme wurde für den Calcium Punktwert durchgeführt. Nach einem anfänglichen Bolus wurde eine Einzelschicht Aufnahme mit 20 Kubikzentimeter (cc) Kontrastmittel (Iomeprol, Imeron 350, Bracco Altana Pharma GmbH, Konstanz, Deutschland, Jod Gehalt 350 mg/cc) aufgenommen. Auf diese folgte eine Kochsalzspülung mit 50 cc. Dann wurde ein kontrastverstärkter Scan durchgeführt mit durchschnittlich  $100 \pm 8$  cc (Schwankung, 80 – 140) Kontrastmittel. Das Kontrastmittel wurde durch eine Armvene mit 4 – 5 cc/s injiziert und von einer 50 cc Kochsalzspülung gefolgt. Das Kontrastmittelvolumen wurde individuell an dem ausgesuchten Tischvorschub, Aufnahmeweite und Injektionsrate des Kontrastmittels angepasst. Das 64 Schichten CT war auf 32 Aufnahmen je 0,6 mm eingestellt. Die Aufnahmen entstanden durch einen oszillierenden Elektronenstrahl, welcher zwei parallele Röntgenstrahlen produzierte. Flohr et al. (2004) zeigen, dass der schwingende Elektronenstrahl eine verbesserte Raumauflösung bringt, wodurch das „Abtastmuster dem eines Detektors mit der Kollimierung  $64 \times 0,3$  mm entspricht“. [91] Die zeitliche Auflösung entsprach 164 ms, die mit der Nutzung eines EKG verbessernden Rekonstruktionsalgorithmus ablief. Bei Patienten mit schnellerem Herzschlag (Puls über 65) wurde ein bi-segmentaler Rekonstruktionsalgorithmus angewandt, der die Daten benutzt, die aus zwei hintereinander folgenden Herzschlägen stammen, welches den effektiven Rekonstruktionsintervall pro Herzzyklus auf bis zu 83 ms reduzieren kann. Bei Patienten mit stabilem Sinusrhythmus wurde der Schlauchdurchlauf passend zum EKG moduliert. Dabei wurde die Laufrate auf 675 ms nach der R-Zacke zentriert. Die Bilder wurden in der mittleren Diastole rekonstruiert. Insofern Bedarf bestand wurden die Bilder

auch am Ende der Diastole rekonstruiert. Der Rekonstruktionszeitraum im Herzzyklus wurde individuell angepasst, um die geringsten Bewegungsartefakte zu erhalten.

### **3.3. Datenaufarbeitung der Koronaren CT Angiographie**

Die Segmentierung der koronaren Arterien wurde nach der vereinfachten Klassifizierung der amerikanischen Herzgesellschaft vorgenommen. Bei dieser werden die ersten 15 von den ursprünglich 18 Segmenten verwendet. In der Abbildung 3 ist die Segmentaufteilung aufgezeichnet. Alle Gefäßsegmente über 1,5 mm Durchmesser wurden von zwei erfahrenen Ärzten bewertet, die zuvor mehr als 400 Herz CTs ausgewertet hatten. Bei Bewertungsabweichungen der beiden Ärzte wurde ein gemeinsames Konsensergebnis erarbeitet.

Die Stenosen wurden, wie in dem vorherigen Teil 2.6.2 *Koronarstenosen*, visuell in folgende fünf Gruppen eingeteilt: keine Stenose (0 %), minimale Stenose (1-24 %), milde Stenose (25-49 %), höhergradige Stenose (50-69 %) und hochgradige Stenose ( $\geq 70$  %). Detektierter Kalzium Plaque wurde aufgeteilt in „Spotty“, bei einem Durchmesser der Kalzium Plaques unter 3mm, und in „Gross“, bei einem Durchmesser über 3mm.

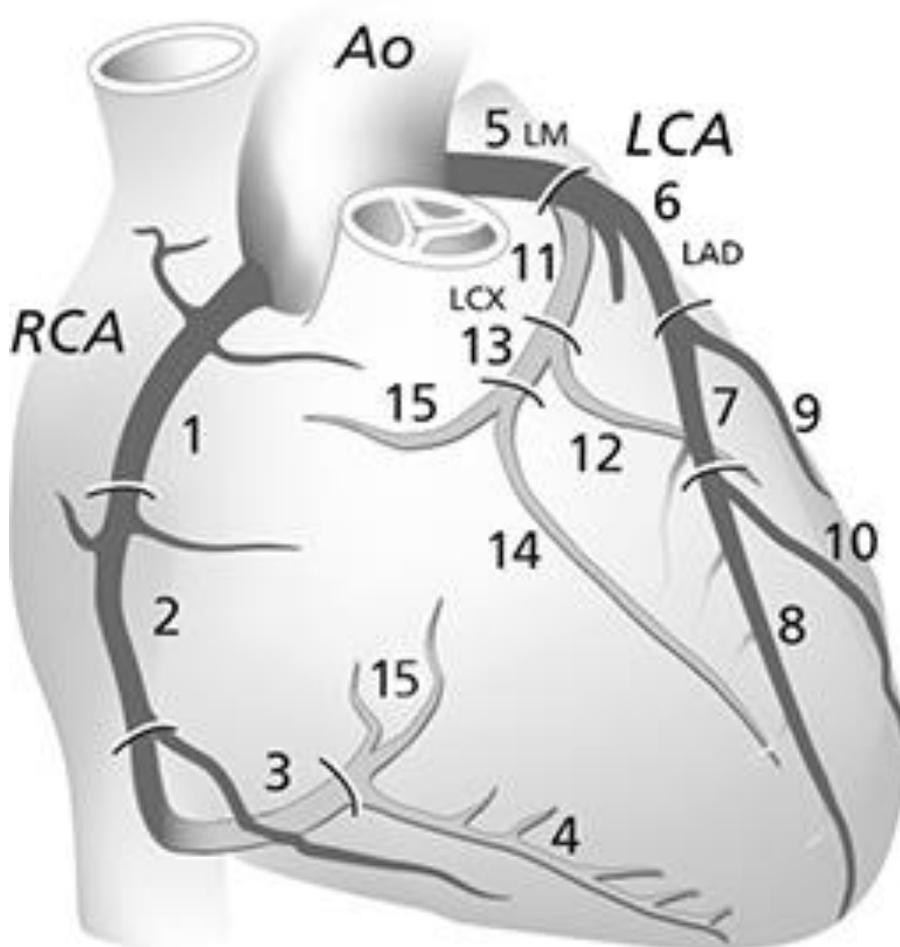
Der Schweregrad des KHK, der „Segment Involvement Score (SIS)“ und der „Coronary Artery Disease-Reporting and Data System (CADRADS)“ wurden aus der ursprünglichen Analyse ausgerechnet.

Der Schweregrad der KHK wurde eingeteilt in die Gruppen „normal“, „nicht-obstruktive KHK“ und „obstruktive KHK“. Letztere lässt sich weiter einteilen in eine, zwei und drei Gefäßerkrankungen, basierend auf der Anzahl der betroffenen Hauptäste der Koronarien. [92]

„Segment Involvement Score (SIS)“ bedeutet übersetzt vom Englischen ins Deutsche „Punktzahl der betroffenen Segmente“. SIS unterscheidet die Anzahl der Segmente mit Stenosen  $\geq 25$  %. Auch unterscheidet SIS die Plaques nach Vorhandensein oder Abwesenheit einer Kalzium Ablagerung, wobei in diesem Fall die Stärke der Stenose unerheblich ist. Die Summe der betroffenen Segmente ermöglicht ein Ergebnis zwischen null und fünfzehn. [93]  
[94]

Der dritte CCTA Wert ist das „Coronary Artery Disease-Reporting and Data System (CADRADS)“, das übersetzt „Koronare Herzkrankheit Bericht- und Datensystem“ bedeutet. CADRADS Kategorien basieren auf dem höchsten, erkennbaren Grad der koronaren Stenose. Definiert werden die Untergruppen folgendermaßen. CADRADS 0 hat 0 % Stenose und kein

Plaque. CADRADS 1 besitzt 1 % – 24 % Stenose oder einen Plaque mit positivem „Remodeling“, aber keiner Stenose. CADRADS 2 ist eine milde Stenose (25 % – 49 %) und CADRADS 3 eine moderate Stenose (50 % – 69 %). CADRADS 4 ist in 4A mit einer schweren Stenose (70 % – 90 %), bei der ein oder zwei Gefäße betroffen sind und 4B mit einer schweren Stenose, bei der 3 Gefäße betroffen sind oder der linke Hauptast mit 50 % eingeteilt. CADRADS 5 bedeutet totale Okklusion oder eine 100%ige Stenose. [95]



**Abbildung 3: Segmentierung der koronaren Arterien nach der vereinfachten Klassifizierung der amerikanischen Herzgesellschaft**

Ao: Aorta, LCA: Left coronary artery (*Arteria coronaria sinistra*), LM: Left main coronary artery (Beginn der *Arteria coronaria sinistra*, von der Aorta bis zur Bifurkation), LAD: Left anterior descending coronary artery (Synonym des *Ramus interventricularis anterior (RIVA)*), LCX: Left circumflex artery (*Ramus circumflexus*), RCA: Right coronary artery (*Arteria coronaria dextra*) (nach Habets [96] [97] )

### **3.4. „Follow-up“**

Bei der Verlaufsuntersuchung wurden die Daten durch Patienten Einbestellung, postalisch versandte Fragebögen und Telefongespräche erhoben. In diesem Aufgabenbereich – Erhebung der Daten für das „Follow-up“ – lag mein persönlicher Anteil für die Studie. Patienten, die nicht auf die Post geantwortet haben, wurden ein zweites Mal angeschrieben. Bei ausbleibendem Kontakt wurde versucht, die Patienten per Telefon zu erreichen. Alle Daten wurden analog und digital aufgezeichnet und archiviert. Als Endpunkt wurden Herzinfarkt und kardialer Tod bestimmt. Als Definition eines nicht tödlichen Herzinfarktes wurden die Kriterien typischer, akuter Brustschmerz, persistente ST-Strecken Erhebung oder positive Herzenzyme verwendet.

### **3.5. Definition der „Garantiezeit“**

Niedriges Patientenrisiko kann definiert werden mit einer kumulativen Ereignisrate für einen definierten Endpunkt, bei der die Rate unter einem Prozent bleibt. Hierauf angewandt, lässt sich die „Garantiezeit“ als die Jahresanzahl, bei der die kumulative Wahrscheinlichkeit zu sterben oder einen Herzinfarkt zu erleiden unter einem Prozent bleibt, definieren. Das Konzept der „Garantiezeit“ für Kalzium in den Koronarien stammt von Valenti et al. (2015). [98]

### **3.6. Statistische Analyse**

Die kategorischen Variablen wurden in Häufigkeit und Prozent angegeben, die kontinuierlichen Variablen in Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung oder für Zeitintervalle als Median mit Interquartilbereich (IQB). Alle statistischen Auswertungen stützen auf die Überlebenszeitanalyse mit der Kaplan-Meier Methode. „Mit Hilfe der Überlebenszeitanalyse lässt sich die Wahrscheinlichkeit berechnen, dass ein Ereignis bis zu einem bestimmten Zeitpunkt eintritt“, erklären Ziegler et. al. (2007) in einem Paper über Überlebensanalysen und den Eigenschaften von Kaplan-Meier-Kurven. [99] In diesem Fall sind die Ereignisse Tod oder Herzinfarkt.

Das „Hazard-Rate-Model“ beantwortet auch die Frage, nach welcher Zeitdauer ein Ereignis auftritt. [100] Die Hazard- Raten und die multivariablen Regressionsanalysen

wurden ausgerechnet und mit der Cox Regressionsanalyse adjustiert. Der Wahrscheinlichkeitsquotienten-Test wurde verwendet, um den signifikanten Unterschied in Überlebenskurven zu testen.

Konkordante Indexe (C-Index) wurden mit den Zeitintervallen bis zu einem gesuchten Endpunkt erstellt. Das Konzept des C-Index ist es, eine numerische Variante der Receiver-Operating-Characteristic-Kurven darzustellen. [101] [102] Die Receiver-Operating-Characteristic-Kurven werden genutzt, um diagnostische Tests zu vergleichen. Sie entstehen durch die graphische Darstellung mit richtig positiven Ergebnissen (Sensitivität) auf der Y-Achse und falsch positiven Ergebnissen ( $1 - \text{Spezifität}$ ) auf der X-Achse. Eine Diagonale in der Graphik entspricht einem C-Index von 0,5 und bedeutet eine ausgeglichene Anzahl von gleich vielen richtigen wie falschen Ergebnissen. Bei einem C-Index von 0,5 entsprechen die Ergebnisse einer zufälligen Verteilung und sind unbrauchbar für eine Prognose. Ein Wert von 1 entspricht einem fehlerlosen Modell. In dem multivariablen Regressionsmodell wurde der C-Index berechnet, um die CCTA als Varianz den klinischen Risikofaktoren beizufügen. [103] [104]

Alle statistischen Tests wurden beidseitig und mit einem Signifikanz Bereich von fünf Prozent erstellt. Es wurden sowohl das statistische Programm „R Version 2.10.1“, als auch das Programm „rms“ (R Foundation, Wien, Österreich) für die statistischen Analysen verwendet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Studien Population und Patienten Charakteristika

Es erhielten 2176 Patienten mit vermuteter, jedoch nicht zuvor diagnostizierter KHK, eine CCTA. Insgesamt wurden 77 Patienten aus der Studie ausgeschlossen. Die Begründung hierfür teilt sich wie folgt auf: 71 Patienten hatten keinen stabilen Sinusrhythmus während des Scans; 5 Patienten wurden auf Grund einer präoperativen Beurteilung eines akuten Bauchaaortenaneurysma und 1 Patient wegen eines akuten koronaren Syndroms nicht mit einbezogen. Von den übrigen 2099 Patienten konnten 2011 Patienten kontaktiert werden. Somit wurden 96 % der ursprünglichen Patienten erreicht. Der Median der Verlaufszeit war 10 Jahre (IQB 8,1; 11,2).

Das durchschnittliche Alter in der Patientengruppe war 59 ( $\pm$  11) Jahre. Die Mehrheit der Patienten war männlich, mit einer Anzahl von 1328 (66 %). Der „Morise-Score“ war niedrig bei 399 Patienten (20 %), moderat bei 1498 Patienten (74 %) und hoch bei 114 Patienten (6 %). Weitere Patienten-Charakteristika sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Klinische Charakteristika**

Alter in Jahren	59.2 ± 11
Männliches Geschlecht	1,328 (66)
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	26.1 ± 4.01
Arterielle Hypertonie	1,182 (58.8)
Raucher	402 (20)
Diabetiker	146 (7.3)
Hypercholesterolemie	1,040 (51.7)
KHK positive Familienanamnese	627 (31.2)
<b>Angina Pectoris</b>	
Keine	1,180 (58.7)
Atypisch	733 (36.4)
Typisch	98 (4.9)
Dyspnoe (NYHA >II)	68 (3.4)
Positiver Test für Ischämie	176 (8.75)
Totales Cholesterol (mg/dl)	218 ± 44.7
LDL (mg/dl)	131 ± 37.6
HDL (mg/d)	58.9 ± 19.4
Triglyceride (mg/dl)	151 ± 116
<b>„Morise-Score“</b>	
Niedrig	399 (20)
Mittel	1498 (74)
Hoch	114 (6)
<b>Indikation für CCTA</b>	
KHK Risiko Bewertung	576 (28.6)
Dyspnoe	120 (6.0)
Ischämie	160 (8.0)
Arrhythmie	405 (20.1)
Andere	65 (3.2)
Brustschmerz	685 (34.1)
Die Werte sind mit dem arithmetischen Mittelwert ± Standardabweichung angegeben oder in Absoluten Zahlen (%). Nur das führende Symptom wurde für den einzelnen Patienten gezählt.	

## 4.2. Endpunkte und klinische Korrelation

Mit den gesuchten Endpunkten kardialer Tot und Herzinfarkt gab es 58 (3 %) Patienten, die sich aufteilen lassen in 42 kardiale Tote und 16 nicht tödliche Herzinfarkte. 53 Patienten sind an nicht kardialen Ursachen gestorben. Summiert sind 95 Patienten von der Studienpopulation gestorben. Der „Morise-Score“, welcher wie im Abschnitt 2.4.2 *Risikostratifikation* beschrieben für die klinische Risikostratifikation bei symptomatischen KHK Patienten genutzt wird, zeigte eine robuste Trennschärfe für die gesuchten Endpunkte, mit einem C-Index von 0,622. Die Gruppe der Patienten mit einem niedrigen „Morise-Score“ wurde als Referenz für die Berechnung der Hazardraten genommen. Patienten mit mittleren „Morise-Score“ Werten zeigen eine Hazardrate von 6,4 (2,2 – 18,1). Dahingegen weisen Patienten mit hohem „Morise-Score“ eine Hazardrate von 11,3 (2,9 - 45,0) auf. Weitere Daten zum klinischen Risikomodell können der Tabelle 5 entnommen werden.

**Tabelle 3: Hazardraten und 95 % Konfidenz Intervall (KI) für das klinische Risikomodell**

	<b>Kein Ereignis (%) (n=1953)</b>	<b>Ereignis (%) (n=58)</b>	<b>Hazardrate (95 % KI)</b>	<b>C-Index</b>	<b>P Wert</b>
<b>Morise-Score</b>				0,622	<0.001
<b>Niedrig</b>	397 (20)	2 (3)	Referenz		
<b>Mittel</b>	1449 (74)	49 (85)	6,4 (2,2-18,1)		
<b>Hoch</b>	107 (6)	7 (12)	11,3 (2,9-45,0)		

### 4.3. Ergebnisse und Prognosefähigkeit der Koronaren CT Angiographie

Bei 1166 Patienten wurde die Untersuchung mit einem 64 Schichten konfigurierten Single Source CT und bei 845 Patienten mit einem 64 Schichten konfigurierten Dual Source CT gefahren. Die mediane Strahlungsbelastung für die CCTA war 13,9 mSv (IQB: 10,4 bis 17,8 mSv).

Die Analyse des Schweregrades der KHK zeigte, dass 570 Patienten normale Koronarien hatten, 897 Patienten hatten nicht-obstruktive koronare Stenosen und 544 Patienten hatten eine obstruktive KHK. Von den Patienten mit obstruktiver KHK hatten 274 Patienten eine Ein-Gefäßerkrankung, 174 Patienten eine Zwei-Gefäßerkrankung und 96 Patienten eine Drei-Gefäßerkrankung.

Bei der Beobachtung der CADRADS Ergebnisse ergab sich, dass 570 Patienten (28 %) als CADRADS 0, 310 Patienten (15 %) als CADRADS 1, 587 Patienten (29 %) als CADRADS 2, 415 Patienten (21 %) als CADRADS 3, 87 Patienten (5 %) als CADRADS 4a, 29 Patienten (1 %) als CADRADS 4b und 13 Patienten (1 %) als CADRADS 5 klassifiziert wurden. Somit hatten 28 % der Patienten normale Koronarien, 44 % eine nicht-obstruktive KHK (CADRADS 1–2, Stenose kleiner als 50 %) und 28 % eine obstruktive KHK (CADRADS  $\geq$  3, Stenose mehr als 50 %). Die komplette Gefäßokklusion (CADRADS 4a und 5) mit 2 % der Patienten war selten.

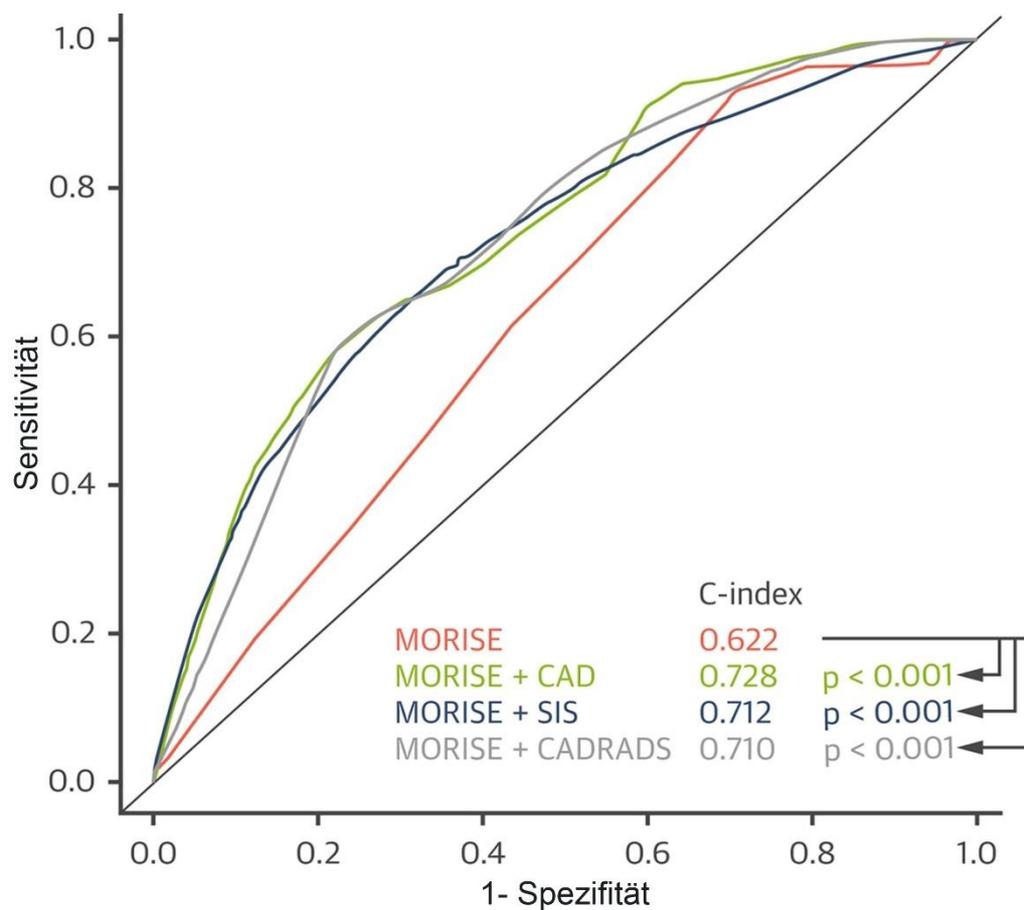
Der „Segment Involvement Score (SIS)“ betrug  $1,9 \pm 2,5$  Segmente. In der Tabelle 5 ist zu sehen, dass niedrige SIS Werte prozentual häufiger in der Patientengruppe ohne gesuchtem Ereignis sind (29 % ggü. 3 %) und hohe SIS Werte hingegen häufiger in der Patientengruppe mit gesuchtem Ereignis (54 % ggü. 23 %) zu finden sind.

**Tabelle 4: Ergebnisse der Koronaren CT Angiographie**

CCTA Variablen	Kein Ereignis (%) (n=1953)	Ereignis (%) (n=58)	Multivariantes Model (Adjustiert für den Morise-Score)		
			Hazardrate	C-Index für Verbesserung	P-Wert
<b>KHK Schweregrad</b>				0,704	<0,001
<b>Normal</b>	568 (29)	2 (3)	Referenz		
<b>Nicht-obstruktiv</b>	877 (45)	20 (35)	7,2 (4,3-12,0)		
<b>1- Gefäßerkrankung</b>	263 (14)	11 (62)	13 (6,5-24,8)		
<b>2- Gefäßerkrankung</b>	160 (8)	14 (24)	24,4 (10,5-56,7)		
<b>3- Gefäßerkrankung</b>	85 (4)	11 (19)	33,8 (13,4-85,9)		
<b>CADRADS</b>				0,673	<0,001
<b>CADRADS 0</b>	568 (29)	2 (3)	Referenz		
<b>CADRADS 1</b>	303 (16)	7 (12)	6,9 (3,9-12,3)		
<b>CADRADS 2</b>	574 (29)	13 (22)	7,3 (4,0-13,0)		
<b>CADRADS 3</b>	388 (20)	27 (47)	20,1 (8,3-48,7)		
<b>CADRADS 4a</b>	80 (4)	7 (12)	25,7 (9,9-67,0)		
<b>CADRADS 4b</b>	28 (1)	1 (2)	8,6 (4,6-16,2)		
<b>CADRADS 5</b>	12 (1)	1 (2)	26,0 (9,9-67,8)		
<b>SIS</b>				0,666	<0,001
<b>SIS 0</b>	568 (29)	2 (3)	Referenz		
<b>SIS 1-5</b>	933 (48)	25 (43)	8,2 (4,2-16,1)		
<b>SIS &gt;5</b>	452 (23)	31 (54)	20,4 (7,8-53,9)		

Für die Analyse des gesuchten Endpunktes, hat der KHK Schweregrad und die CADRADS Klassifikation am besten mit dem Ergebnis korreliert. Für den KHK Schweregrad hat sich der Konkordanz Index (C-Index) im Vergleich zum alleinigen klinischen Risiko auf 0,704 bei einem P-Wert unter 0,001 verbessert. Der Vorhersagewert der CADRADS Klassifikation war etwas niedriger, mit einer C-Index Verbesserung von 0,673 bei gleichem P-Wert kleiner 0,001. SIS hat einen vergleichbaren Vorhersagewert mit einer C-Index Verbesserung von 0,666 mit einem P-Wert niedriger als 0,001. Hierbei bezieht sich die Verbesserung ebenfalls auf den Vergleich zum alleinigen klinischen Risiko. Die Hazardraten Analyse für die unterschiedlichen CCTA Parameter Gruppen wird in Tabelle 5 gezeigt.

In der Abbildung 4 werden verschiedene C-Index-Kurven dargestellt. Mit diesem statistischen Verfahren ist der Vergleich zwischen unterschiedlichen Vorhersagemodellen möglich. Abbildung 4 veranschaulicht, dass es irrelevant ist, welcher CCTA Parameter (Schweregrad der KHK, CADRADS oder SIS) zum Morise-Score addiert wird. In jedem Fall verbessert sich der C-Index im Vergleich zu den alleinigen klinischen Parametern. Der „Morise-Score“ und Schweregrad der KHK bilden mit einem geringfügigen Abstand mit einem Wert von 0,728 ( $p < 0,001$ ) das Modell mit dem höchsten C-Index.

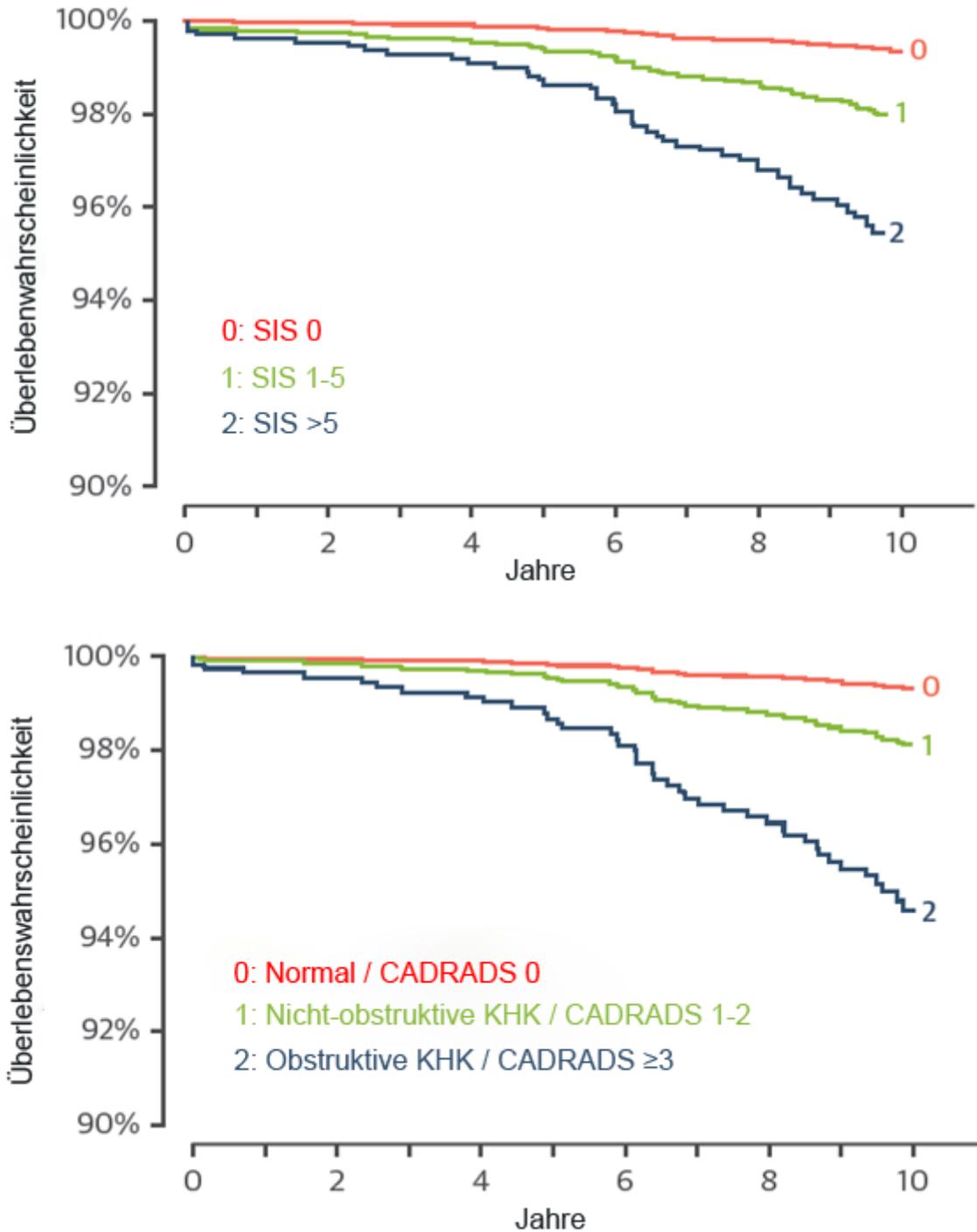


**Abbildung 4: Receiver Operating Kurven für das klinische Risiko**

Receiver-Operating-Characteristic-Kurven mit dem Morise-Score und jeweils zum Morise-Score die Schweregrad der KHK, SIS oder CADRADS Ergebnisse addiert.

In der Abbildung 5 werden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. In der unteren Graphik der Abbildung 5 wird demonstriert, dass Patientengruppen mit niedriger CADRADS Einteilung eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, länger zu überleben als Patientengruppen mit einer höheren CADRADS Einteilung. Im oberen Bild wird das Gleiche mittels des SIS demonstriert. Die Ergebnisse zeigten keine Signifikanz.

Die jährlichen Ereignisraten für die gesuchten Endpunkte reichten von 0,04 % (95 % KI: 0,01 bis 0,16 %) bei Patienten mit normalen koronaren Arterien bis 1,33 % (95 % KI: 0,74 % bis 2,41 %) bei Patienten mit Drei-Gefäßverschlüssen.



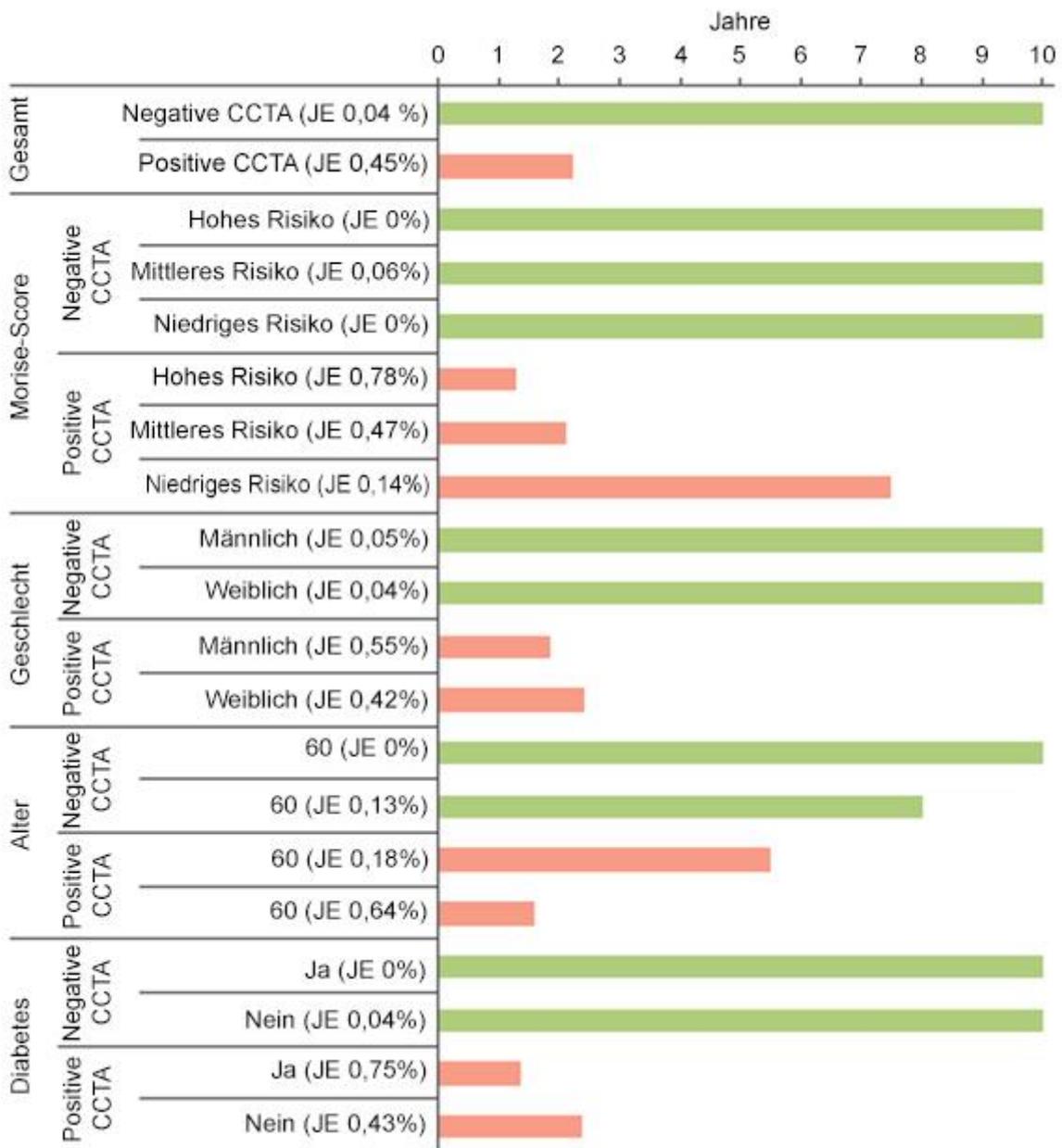
**Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für ereignisfreies Überleben**

Kaplan-Meier-Kurven für ereignisfreies Überleben bezüglich Schweregrad der KHK, CADRADS oder SIS Ergebnissen. Die Ergebnisse waren nicht signifikant.

#### 4.4. Ereignisfreies Überleben

Abbildung 6 zeigt die mittlere Überlebenszeit verschiedener Studienteilnehmer bis zum gesuchten Endpunkt als Balkendiagramm. Die Einteilung ist nach den CCTA Befunden und den klinischen Parametern ausgerichtet. Unterteilt sind diese Diagramme in negative und positive CCTA Ergebnisse. Negativ im Sinne einer Abwesenheit von Obstruktion der Herzkranzgefäße in der CCTA; positiv hingegen bedeutet eine Feststellung einer Obstruktion der Herzkranzgefäße in der CCTA. Abbildung 6 veranschaulicht außerdem, dass Patienten mit normal diagnostizierten Koronarien in der CCTA eine längere, mittlere Überlebenszeit haben im Vergleich zu Patienten mit obstruiert diagnostizierten Herzkranzgefäßen oder anderen Gefäßveränderungen. Dieses Verhältnis trifft ebenfalls auf folgenden Unterteilungskriterien zu: „Morise-Score“, Geschlecht, Alter oder Diabetes.

Patienten mit gesunden Koronarien erreichten die Überlebenszeit ohne gesuchten Endpunkt in dem gesamten Zeitraum der 10 Jahre dauernden Nachverfolgungsstudie, unabhängig des klinischen Risikos, Geschlechts oder Diabetes. In der Kategorie Alter jedoch erreichten diesen Wert nur die < 60-jährigen Patienten. Im Vergleich dazu beträgt die durchschnittliche Überlebenszeit ohne gesuchten Endpunkt für Patienten mit obstruktiver oder nicht-obstruktiver Stenose 2,2 Jahre und bei Diabetes Patienten 1,4 Jahre.

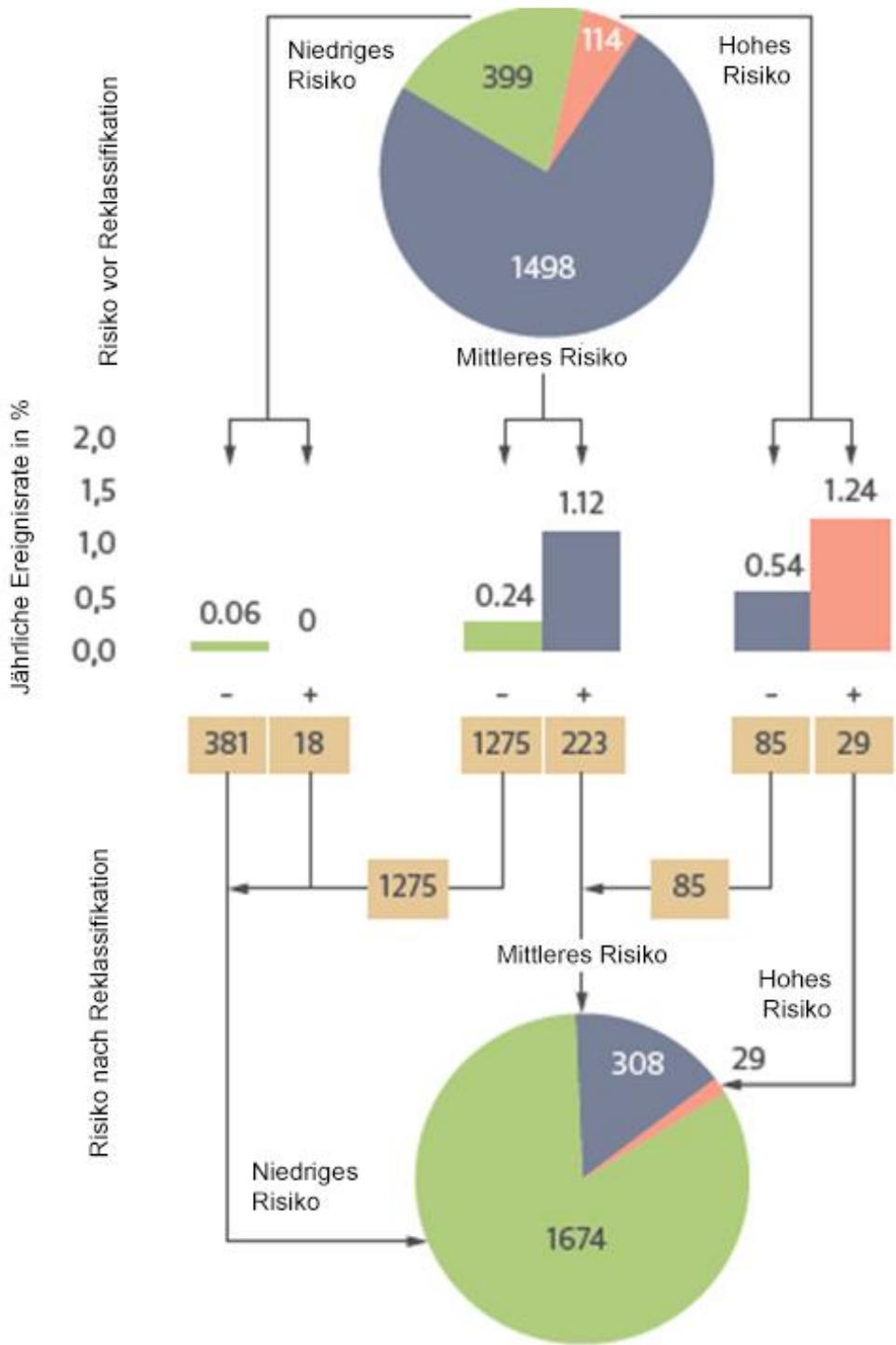


**Abbildung 6: Ereignis freies Überleben in Jahren**

Das ereignisfreie Überleben (Herztod und nicht tödlicher Herzinfarkt) in Jahren, definiert als die observierte Dauer bis zum Überschreiten des Risikos eines Ereignisses über 1 % für Patienten mit negativem (nicht-obstruktiven Koronarien) CCTA und positivem CCTA Ergebnis. Die Abkürzung JE steht für jährliche Ereignisrate. Die Kohorte wurde separiert für den Morise-Score, Geschlecht, Alter und dem Vorhandsein von Diabetes.

## **Reklassifikation des klinischen Risikos**

Mit dem „Morise-Score“ als Mittel der klinischen Risikoeinteilung wurden 399 (20 %) Patienten mit niedrigem Risiko, 1498 (74 %) mit mittlerem Risiko und 114 (6 %) mit hohem Risiko klassifiziert. Die klinische Einteilung differiert stark von der Einteilung mittels des Schweregrades der KHK. Bei der Einteilung mittels des Schweregrades wurden 1674 (83 %) Patienten mit niedrigem Risiko, 308 (15 %) mit mittlerem Risiko und 29 (2 %) mit hohem Risiko klassifiziert. Das bedeutet, dass mit Hilfe von CCTA grob zwei Drittel der Patientengruppe mit niedrigerem Risiko für den gesuchten Endpunkt reklassifiziert werden könnten. In der Abbildung 7 wird diese Umverteilung anhand eines Diagramms veranschaulicht.



**Abbildung 7: Reklassifikation des kardialen Risikos**

Reklassifikation des Risikos für einen Herztod und nicht tödlichen Herzinfarkt nach Zufügung der CCTA Ergebnisse zum klinischen Risiko. Die CCTA Ergebnisse sind mittels des Schweregrads der KHK und das klinische Risiko mittels des Morise-Scores angegeben.

## 5. Diskussion

### 5.1. Die Prognosefähigkeit der Koronaren CT Angiographie

Dass die CCTA ein nützliches Prognosemittel bei KHK Patienten ist, wurde schon mehrfach für mittelfristige Krankheitsverläufe gezeigt. [105] [106] [89] Da die KHK eine langsam verlaufende Krankheit ist, sind langfristige Daten für die Prognosefähigkeit von Bedeutung. Wie der Abschnitt *Ergebnisse (4.3)* aufzeigt, bestätigt diese Studie die Prognosefähigkeit der CCTA über einen langfristigen Nachverfolgungszeitraum von 10 Jahren. Ähnliche Beobachtungen wurden bereits zuvor in dem Patienten Kollektiv nach 2 und 5 Jahren festgestellt. [107] [108]

Es wurde gezeigt, dass Patienten, bei denen sich kein Anhaltspunkt für eine KHK in der CT Angiographie ergab, einen exzellenten Langzeitvorhersagewert für ein ereignisfreies Überleben in den nächsten 10 Jahren besaßen. Diese Studie weist eine jährliche Ereignisrate auf, die weniger als 0,05 % für Patienten ohne KHK in der CCTA beträgt. Auch Ostrom et al. [80] beobachteten in einer Studienpopulation von 2538 Patienten über einem Zeitraum von 6,5 Jahren eine Überlebensrate von 98,3 % der Patienten mit normalen Koronarien. Clerc et al. [109] zeigten ähnliche Ergebnisse in einer 6-jährigen Studie mit 0 % Ereignissen wie kardialen Todesursachen, Herzinfarkten oder elektiven Revaskularisationen bei 153 Patienten mit normalen Koronarien in der CCTA. Die ähnlich guten Langzeitvorhersagewerte der anderen Studienergebnisse sprechen für die Plausibilität unseres Studienergebnisses.

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die Prognosefähigkeit mittels CCTA genauer als die ausschließlich klinische kardiovaskuläre Risikoeinschätzung ist. So lag der Konkordanz (C-Index) für die ausschließliche klinische Einschätzung mittels „Morise Score“ bei 0,622 und für die klinische Einschätzung samt CCTA mittels des Werts des Schweregrads der KHK bei 0,728. Beide C-Indexwerte hatten ein P-Wert kleiner 0,001 und waren somit signifikant. Wie in Abschnitt *Ergebnisse (4.3)* hervorgehoben, zeigt die Studie, dass es irrelevant ist, welcher CCTA Parameter, ob Schweregrad der KHK, CADRADS oder SIS zum Morise-Score addiert wird, der C-Index im Vergleich zu den alleinigen klinischen Parametern verbessert sich signifikant um ähnlich viel.

Ergebnisse anderer Studien kamen zu dem gleichen Fazit. Clerc et al. [109] fanden bei 2538 in der Studie eingeschlossenen Patienten einen C-Index für das klinische Risiko von 0,69 und für Patienten mit KHK Diagnose mittels CCTA einen C-Index von 0,83. Bei der Studie wurden ebenfalls Patienten mit KHK Verdacht eingeschlossen, der gesuchte Endpunkt unterscheidet sich jedoch zu demjenigen dieser Arbeit. Während unsere Studie Gestorbene mit kardialer Ursache berücksichtigte, schloss die Studie von Clerc et al. [109] Gestorbene jeglicher Ursache als gesuchten Endpunkt mit ein.

## **5.2. Die quantifizierte Bewertung der Obstruktion**

Ein weiteres Resultat unserer Studie ist, dass eine quantifizierte Bewertung der Obstruktion von Koronarien die Identifizierung von Patienten mit einem höheren langfristigen Herzkrisiko ermöglicht. Ebenso befähigt die CCTA eine Aussage über die generelle Betroffenheit des koronaren Plaques und kann damit mehr Aussagen als nur den Ausmaß der Einengung des Gefäßlumens treffen.

Der KHK Schweregrad, CADRADS und SIS haben vergleichbare, gute Vorhersagewerte für die gesuchten Endpunkte. Der Segment Involvement Score (SIS), als eine semiquantitative Vermessung des Ausmaßes der arteriosklerotischen Gefäßveränderungen, schaut auf die Verteilung der Gefäßschädigung und ist unabhängig vom Stenosegrad, während der KHK Schweregrad und CADRADS die direkte Quantifizierung des Grades für die maximale Obstruktion des Gefäßlumens ermöglichen. [110] Der KHK Schweregrad und die CADRADS Werte stimmen teils mit SIS überein. Grund hierfür ist die Assoziation von koronaren Stenosen mit einer schweren Form der KHK. Die ähnlichen Ergebnisse für Patienten mit obstruktiver KHK und Patienten mit hohen SIS Werten zeigen, dass das langzeit-kardiovaskuläre Risiko bei solchen Patienten substantiell erhöht bleibt.

Zwei andere Studien stimmen mit unseren Ergebnissen überein. Dougoud et al. [111] identifizierten, ähnlich wie die in unserer Studie publizierten Ergebnisse, eine Anzahl von Segmenten mit Plaques, nach SIS Klassifikation, als einen unabhängigen Vorhersagefaktor für kardialen Tod, Herzinfarkt oder dringende Revaskularisation bei einer Nachverfolgungsstudie von knapp 7 Jahren.

Min et al. [92] fanden bei 1127 Patienten über einen 15-monatigen Zeitraum die absolute Differenz der Mortalität von 5,9 % zwischen Patienten mit einem SIS < 5 und Patienten mit einem SIS Wert  $\geq 5$ .

Auch wenn die prognostischen Gruppen in dem gesamten Untersuchungszeitraum voneinander abgegrenzt werden konnten, zeigten die Überlebenskurven für die Patienten der Untergruppe mit hohen SIS Werten oder obstruktiven Stenosen eine zunehmende Spreizung nach circa 5 Jahren zu den Gruppen mit niedrigerem Risiko oder nicht-obstruktiven Stenosen. Die nach 5 Jahren größer werdende Spreizung der ereignisfreien Überlebenskurve, veranschaulicht die schlechtere Prognose der Patientengruppe mit hohem Risiko. In unserer Studie betrug die Ereignisfreie Überlebenszeit 2,1 Jahre für Patienten mit nicht obstruktiver oder obstruktiver Stenose. Im Gegensatz dazu hatten jüngere Patienten mit normalen Koronararterien eine Ereignisfreie Überlebenszeit über die gesamten 10 Jahren hinweg. Die Spreizung der Kurven nach 5 Jahren konnte nur durch Beobachtungsstudien, deren „Follow-up“ länger als 5 Jahre umfasst, entdeckt werden.

### **5.3. Die Auswirkung der klinischen Risiko-Reklassifizierung**

Eine wesentliche Erkenntnis der Studie ist, dass mittels CCTA bei Patienten mit KHK Verdacht circa dreiviertel aller Patienten bezüglich des Langzeit KHK Risikos reklassifiziert werden konnten. Mögliche Konsequenzen in Hinsicht auf das klinische Entscheidungsmanagement sowie die daraus resultierende adäquate Wirtschaftlichkeit werden im Folgenden diskutiert.

Die CCTA als Verfahren zur Beurteilung des kardiovaskulären Risikos kann zu einer besseren Entscheidungsgrundlage für mögliche Therapien führen als die ausschließlich klinische kardiovaskuläre Risikoeinschätzung. Die Beurteilung des klinischen Risikos mittels „Morise Score“ führte bei 1498 von 2011 Patienten zu der Einteilung in eine intermediäre Risikogruppe. Wenn viele Patienten in die Gruppe mit intermediärem Risiko eingeteilt werden, erschwert dies die klinische Entscheidungsfindung. Vorteilhaft für klinische Entscheidungen wäre ein diagnostischer Test, der klar zwischen niedrigen und hohen Risikogruppen unterscheiden könnte. Die CCTA ermöglicht genau diese Form der Unterscheidung. Nach der CCTA fielen nur noch 308 von 2011 Patienten in die intermediäre Gruppe. Dies zeigt, dass mittels CCTA besser zwischen einem hohen und niedrigen kardiovaskulären Risiko unterschieden werden kann. Insofern bietet die CCTA eine bessere Entscheidungsgrundlage für die weitere Behandlung. In Schottland wurde in einer Studie mit über 4000 Patienten festgestellt, dass der Gebrauch von CCTA zusätzlich zu der Standarddiagnostik bei Patienten mit Brustschmerz zu einer signifikanten Reduzierung von

Herzinfarkten und Todesfällen aufgrund einer KHK führte. Die Studie zeigte auch, dass diese Reduzierung ohne eine erhöhte Anzahl von koronaren Revaskularisationen möglich war. [112]

Die Ergebnisse unserer Studie heben die Rolle der CCTA als ein aussagekräftiges, nicht-invasives Verfahren zur Beurteilung des kardiovaskulären Risikos hervor. Es stellt sich die Frage, ob dieses Potenzial nicht auch wirtschaftlich genutzt werden könnte. [113] Sandstedt et al. [114] postulieren eine Kostenersparnis mittels CCTA Untersuchung im Vergleich zur Standardtherapie mit Herzkatheter. Die Kosten lagen pro Patienten in der Studie bei 778 Euro für Patienten, die mittels CCTA untersucht wurden und bei 1458 Euro für Patienten, die direkt eine Herzkatheteruntersuchung erhielten.

Die Einsparmöglichkeiten durch die Reklassifikation, welche die CCTA ermöglicht, wurden in dem Paper Sandstedt et al. [114] nicht vollends berücksichtigt. Die exzellente Langzeitprognose der CCTA könnte für Entscheidungen bei der pharmakologischen und invasiven Therapiestrategie für Patienten mit klinisch suspekter KHK dienen. Die in den Ergebnissen aufgezeigte Reklassifikation von circa 2/3 der Patienten von intermediärem Risiko zu niedrigem Risiko stellt die Hypothese auf, ob ein großer Anteil an Patienten mit geringerer Medikation und folglich geringeren Kosten therapiert werden könnte. Und wenn dem so wäre, ob darin auch eine erhebliche Möglichkeit bestünde, Therapiekosten einzusparen. Diesem Aspekt nachzugehen, könnte zu interessanten Ergebnissen in weiteren Studien führen.

Gegen ein Screening von Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risikoprofil spricht die Studie von Muhlenstein et al. [115] In der Studie wurden für KHK asymptotische Patienten mit Diabetes Mellitus mittels CCTA auf eine koronare Herzkrankheit gescreent. Dadurch konnten die Endpunkte Tod jeglicher Ursache, nicht tödlicher Herzinfarkt oder instabile Angina Pectoris mit Krankenhausaufenthalt innerhalb von vier Jahren nicht signifikant gesenkt werden.

#### **5.4. Koronare CT Angiographie im Vergleich**

Es folgt ein Vergleich der Ergebnisse dieser Studie mit Ergebnissen anderer radiologischer diagnostischer Methoden. In einer Metaanalyse von Peach et al. [116] zeigte sich, dass die Sensitivität und Spezifität zur Detektion von Koronarstenosen bei der CCTA höher ist als bei der SPECT oder im Stress EKG. Die Studien schlossen 3674 Patienten ein. Als Endpunkt wurden betroffene Segmente mit Gefäßlumenverengungen ab 50 % als positives Ergebnis

definiert. Die Sensitivität für die CCTA lag bei 98,2 %, die Spezifität bei 98,2 % und der Negative Vorhersagewert bei 99,0 %. Der Median der Sensitivität lag für SPECT bei 81 % und für das Stress EKG bei 65 %. Das impliziert, dass die CCTA bei Patienten mit Verdacht auf eine KHK eine höhere diagnostische Genauigkeit als SPECT und als das Stress EKG besitzt. Ein Fazit der Studie ist, dass die CCTA verlässlich Patienten ausschließen kann, welche negativ, also ohne Hinweis für eine Gefäßpathologie in der CCTA, getestet wurden. Ärzten stellt sich im klinischen Alltag die Herausforderung, zwischen Patienten mit hohem und niedrigem Risiko zu differenzieren. Die CCTA würde sich damit zum Triagieren von Patienten mit Verdacht auf eine KHK eignen. [116]

Die CCTA kann eine größere Bandbreite von koronaren Veränderungen bewerten als die funktionellen, nicht-invasiven Verfahren, welche nur indirekt Gefäßveränderungen erfassen können, weil die CCTA als direktes Verfahren die Morphologie der Gefäße beurteilen kann. Mit den funktionellen Verfahren sind nur die hämodynamisch relevanten, koronaren Stenosen detektierbar, nicht aber die Stenosen der weniger fortgeschrittenen Stadien der KHK. Dies könnte die kürzere ereignisfreie Überlebenszeitperiode für die funktionellen Verfahren erklären. Im Vergleich hatten die Ergebnisse mit den funktionellen radiologischen diagnostischen Mitteln kürzere ereignisfreie Überlebensperioden. In Hinsicht auf die ereignisfreie Überlebenszeit hatten „Dobutamin Echocardiography“ 1 Jahr, „N13 Ammonia Positron Emissions Tomography“ 3 Jahre und Stress MRT 2 Jahre für Männer und 4 Jahre für Frauen als Überlebensperiode. [117] [118] [119] Romero-Farina et al. [120] fanden eine ereignisfreie Überlebenszeit mittels SPECT von 5 Jahren für den gemeinsamen Endpunkt für kardiale Todesursache und nicht tödlichem Herzinfarkt. In den *Ergebnissen (4.4)* der vorliegenden Dissertation wurde gezeigt, dass mittels CCTA alle unter 60-jährigen Patienten mit gesunden Koronarien die Überlebenszeit ohne gesuchten Endpunkt in dem gesamten „Follow-up“ von 10 Jahren erreichten. Smulders et al. [121] bekräftigen dieses Ergebnis. Deren Metaanalyse, in der 165 Studien und insgesamt 122.721 Patienten eingeschlossen wurden, vergleicht nicht invasive, kardiale Herzdiagnostikmethoden. Eine Beobachtung der Studie ist, dass die CCTA die niedrigste Ereignisrate für Herzinfarkt und Herztod bei Patienten mit normalen Koronarien aufweist.

## Limitationen und Stärken

Die Größe der Studienpopulation mit 2001 Patienten und einer 96 %igen Kontaktrate spricht für die Prognosefähigkeit der Ausgangsdaten. Jedoch sind in anderen Staaten, wie zum Beispiel in Schweden, in denen die Forscher Zugang zu nationalen Datensammlungen haben, welche auch ein Sterberegister mit Todesursache einschließt, fast vollständige Kontaktraten möglich. Der Zugang zum Sterberegister ist in Deutschland aufgrund des Datenschutzes limitiert. Für die 4 % Patienten, die nicht erreicht wurden, könnte ein wahrscheinlicher Grund für ihre Nichterreichbarkeit der Tod sein. Da die Anzahl der Verstorbenen 87 Patienten beträgt und die Zahl der nicht erreichbaren Patienten 88 ergibt, könnte sich das Ergebnis durch diesen fehlenden Datensatz relevant verändern.

Generell besteht in dem Aufbau des Studiendesigns eine Verzerrung der Prognose durch die Therapie. Stärker von der KHK betroffene Patienten würden auch eine dementsprechende Therapie erhalten. Die Therapie wiederum sollte die Prognose positiv beeinflussen; diese würde jedoch die Prognosefähigkeit der CCTA eher schwächen als stärken, weil es dadurch schwieriger wird, die betroffenen von den nicht betroffenen Patienten abzugrenzen.

Die ereignisfreie Überlebenszeit in der Patientenkohorte der Dissertation ist durch die Untersuchungszeit von 10 Jahren limitiert. Wenn man von der jährlichen Ereignisrate für Herzinfarkt und Tod von 0,04 % für Patienten mit normalen Koronarien ausgeht, um längere Prognosen abzuschätzen, wäre eine Zeitspanne von circa 25 Jahren für solch eine Patienten Kohorte zu prognostizieren. Das bedeutet, dass die CCTA eine längere Prognosezeitspanne für nicht betroffene Patienten liefern könnte als es in dieser Studie möglich war. Dafür wären Studien mit längeren Untersuchungszeiträumen von Nöten.

Ebenso ist diese Studie durch die Tatsache limitiert, dass es sich um eine „Single Center“ Studie handelt. Hätten andere medizinische Zentren sich beteiligt, wäre die Studienpopulation diversifizierter und weniger abhängig von einzelnen Akteuren.

## Zusammenfassung

Die KHK in ihren unterschiedlichen Formen ist die häufigste Todesursache in den Industrienationen. KHK kann zu den chronischen Erkrankungen gehören. Die langsam voranschreitende Eigenschaft der KHK macht langfristige Daten wertvoll, jedoch sind sie bisher nur limitiert vorhanden. Mit besseren prognostischen Mitteln steigen auch die Möglichkeiten der Vorsorge, Therapie und Allokation der Ressourcen.

CCTA wurde 2016 in den europäischen Leitlinien für die chronische KHK für die Prognose von kardiologischen Ereignissen bei Patienten mit Verdacht auf eine KHK aufgenommen. Die CCTA wird vermehrt bei Patienten mit stabiler KHK und niedrigem bis intermediärem Risiko verwendet, da sie eine hohe Sensitivität, Spezifität und negativen prädiktiven Wert für die Detektion einer KHK aufweist. [122] Die Möglichkeit, nicht nur koronare Stenosen, sondern auch nicht-obstruktive koronare Plaques in einer nicht-invasiven Art und Weise nachzuweisen, macht die CCTA Bildgebung zur KHK Risikostratifikation besonders nützlich.

Diese 10-jährige Nachverfolgungsstudie bei Patienten mit Verdacht auf eine chronische KHK ist der längste prognostische Datensatz, den es zu diesem Thema bis jetzt gibt. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass eine CCTA einen relevanten Stellenwert für die Abschätzung der Langzeit Sterblichkeit und Morbidität von Patienten mit Verdacht auf KHK zusätzlich zu klinischen Risikofaktoren besitzt. Die Studie zeigt, dass eine CCTA einen exzellenten, negativen Vorhersagewert mit sich bringt und eine 10-jährige Überlebenszeit ohne den beiden gesuchten Ereignissen von Herzinfarkt und Tod zu definieren ermöglicht. Die, im Vergleich zu anderen funktionellen Verfahren, lange „Garantiezeit“ und der hohe negative prädiktive Wert unterstreichen die Nützlichkeit der CCTA in der Patientengruppe mit niedrig bis intermediären Vorstestwahrscheinlichkeitsrisiken.

Mit einer CCTA ist eine Reklassifikation der Risikoeinteilung von bis zu zwei Dritteln der Patienten möglich. Die CCTA könnte in Hinsicht auf das klinische Entscheidungsmanagement sowie die Wirtschaftlichkeit bei der Behandlung von Patienten mit KHK Verdacht von relevantem Nutzen sein. Zur Verifikation der Ergebnisse wäre eine Durchführung der Studie an anderen Zentren förderlich.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Bundesärztekammer (BÄK), K.B.K., Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). *Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung*. 2018. 5. Auflage.
2. Leber, A.W., et al., *Accuracy of multidetector spiral computed tomography in identifying and differentiating the composition of coronary atherosclerotic plaques: a comparative study with intracoronary ultrasound*. J Am Coll Cardiol, 2004. 43(7): p. 1241-7.
3. WorldHealthOrganization, *Cardiovascular diseases (CVDs)*. 2017.
4. Myerburg, R.J., et al., *Frequency of sudden cardiac death and profiles of risk*. Am J Cardiol, 1997. 80(5B): p. 10F-19F.
5. Naoum, C., et al., *Predictive Value of Age- and Sex-Specific Nomograms of Global Plaque Burden on Coronary Computed Tomography Angiography for Major Cardiac Events*. Circ Cardiovasc Imaging, 2017. 10(3).
6. Wang, Q., *Molecular genetics of coronary artery disease*. Curr Opin Cardiol, 2005.
7. Slijkhuis, W., W. Mali, and Y. Appelman, *A historical perspective towards a non-invasive treatment for patients with atherosclerosis*. Neth Heart J, 2009. 17(4): p. 140-4.
8. Zarate, A., et al., *[Cholesterol and atherosclerosis. Historical considerations and treatment]*. Arch Cardiol Mex, 2016. 86(2): p. 163-9.
9. Godo, S. and H. Shimokawa, *Endothelial Functions*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2017. 37(9): p. e108-e114.
10. Arastéh K, B.H., Bieber C et al., *Duale Reihe Innere Medizin 4. Auflage*. Thieme, 2018.
11. Amboss. *Klinisches Wissen - Atherosklerose*. 2019; Available from: <https://www.amboss.com/de/library#xid=s70tMh&term=Atherosklerose>.
12. Naghavi, M., et al., *From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I*. Circulation, 2003. 108(14): p. 1664-72.

13. Amboss. *Klinisches Wissen - Koronare Herzkrankheit*. 2019; Available from: <https://www.amboss.com/de/library#xid=DS01bf&anker=Zfbf6e89e4c99b090c46d60c93fdd8ff1>.
14. Moulton, K.S., *Plaque angiogenesis and atherosclerosis*. *Curr Atheroscler Rep*, 2001. 3(3): p. 225-33.
15. Singh, S. and R. Zeltser, *Cardiac Risk Stratification, in StatPearls*. 2018: Treasure Island (FL).
16. Herold, G., *Innere Medizin*. 2018: Dr. med. Gerd Herold.
17. Kribben, A. and R. Erbel, *Arterielle Hypertonie*. *Herz*, 2012. 37(7): p. 719-720.
18. Beckman, J.A., et al., *Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II*. *Eur Heart J*, 2013. 34(31): p. 2444-52.
19. Gregg, E.W., et al., *Mortality trends in men and women with diabetes, 1971 to 2000*. *Ann Intern Med*, 2007. 147(3): p. 149-55.
20. Gaemperli, O., et al., *Nicotine addiction and coronary artery disease: impact of cessation interventions*. *Curr Pharm Des*, 2010. 16(23): p. 2586-97.
21. Amboss. *Klinisches Wissen - Nikotin (Abusus und Abhängigkeit)* 2019; Available from: <https://www.amboss.com/de/library#xid=Z70Z4h&anker=Z2ee36d0127162cb4838d5fa04da84ddc>.
22. Ravera, A., et al., *Nutrition and Cardiovascular Disease: Finding the Perfect Recipe for Cardiovascular Health*. *Nutrients*, 2016. 8(6).
23. Mortality, G.B.D. and C. Causes of Death, *Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013*. *Lancet*, 2015. 385(9963): p. 117-71.
24. Bjorntorp, P., *Metabolic implications of body fat distribution*. *Diabetes Care*, 1991. 14(12): p. 1132-43.
25. Zhang, X., et al., *Assessing causal estimates of the association of obesity-related traits with coronary artery disease using a Mendelian randomization approach*. *Sci Rep*, 2018. 8(1): p. 7146.
26. Desch, S., G. Schuler, and J. Niebauer, *[Conservative treatment of coronary heart disease--current options]*. *MMW Fortschr Med*, 2005. 147(8): p. 45-7.

27. Thompson, P.D., *Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003. 23(8): p. 1319-21.
28. Murphy, M.H., et al., *The effect of a worksite based walking programme on cardiovascular risk in previously sedentary civil servants [NCT00284479]*. *BMC Public Health*, 2006. 6: p. 136.
29. Halbert, J.A., et al., *Physical activity and cardiovascular risk factors: effect of advice from an exercise specialist in Australian general practice*. *Med J Aust*, 2000. 173(2): p. 84-7.
30. Norhammar, A., et al., *Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study*. *Lancet*, 2002. 359(9324): p. 2140-4.
31. Naghavi, M., et al., *From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II*. *Circulation*, 2003. 108(15): p. 1772-8.
32. Verma, S., et al., *Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein*. *Circulation*, 2002. 105(16): p. 1890-6.
33. Canseco-Avila, L.M., et al., *[Fibrinogen. Cardiovascular risk factor or marker?]*. *Arch Cardiol Mex*, 2006. 76 Suppl 4: p. S158-72.
34. Assmann, G., P. Cullen, and H. Schulte, *Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study*. *Circulation*, 2002. 105(3): p. 310-5.
35. Gordon, T., et al., *Lipoproteins, cardiovascular disease, and death. The Framingham study*. *Arch Intern Med*, 1981. 141(9): p. 1128-31.
36. AP Morise, W.H., D Beckner, *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: p. 102: 350-356.
37. Morise, A., *Comparison of the Diamond-Forrester method and a new score to estimate the pretest probability of coronary disease before exercise testing*. *Am Heart J.*, 1999: p. 138: 740-745.
38. Lanier, J.B., D.C. Bury, and S.W. Richardson, *Diet and Physical Activity for Cardiovascular Disease Prevention*. *Am Fam Physician*, 2016. 93(11): p. 919-24.
39. Sabate E, e., *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. World Health Organization, 2003.

40. Van Camp, G., *Cardiovascular disease prevention*. Acta Clin Belg, 2014. 69(6): p. 407-11.
41. Brown, M.T. and J.K. Bussell, *Medication adherence: WHO cares?* Mayo Clin Proc, 2011. 86(4): p. 304-14.
42. Bjarnason-Wehrens, B., et al., *Leitlinie körperliche Aktivität zur Sekundärprävention und Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen*. Clinical Research in Cardiology Supplements, 2009. 4(S3): p. 1-44.
43. Caspersen, C.J., K.E. Powell, and G.M. Christenson, *Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research*. Public Health Rep, 1985. 100(2): p. 126-31.
44. Mendes, M.A., et al., *Metabolic equivalent of task (METs) thresholds as an indicator of physical activity intensity*. PLoS One, 2018. 13(7): p. e0200701.
45. Hansen, D., et al., *Exercise Prescription in Patients with Different Combinations of Cardiovascular Disease Risk Factors: A Consensus Statement from the EXPERT Working Group*. Sports Med, 2018. 48(8): p. 1781-1797.
46. Widmer, R.J., et al., *The Mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease*. Am J Med, 2015. 128(3): p. 229-38.
47. Badimon, L., P. Chagas, and G. Chiva-Blanch, *Diet and Cardiovascular Disease: Effects of Foods and Nutrients in Classical and Emerging Cardiovascular Risk Factors*. Curr Med Chem, 2019. 26(19): p. 3639-3651.
48. Avenell, A., et al., *Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement*. Health Technol Assess, 2004. 8(21): p. iii-iv, 1-182.
49. Pi-Sunyer, X., et al., *Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial*. Diabetes Care, 2007. 30(6): p. 1374-83.
50. Costanzo, S., et al., *Alcohol consumption and mortality in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis*. J Am Coll Cardiol, 2010. 55(13): p. 1339-47.
51. Jørgensen, T., et al., *Population-level changes to promote cardiovascular health*. Eur J Prev Cardiol, 2013. 20(3): p. 409-21.
52. Law, M.R., N.J. Wald, and A.R. Rudnicka, *Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis*. BMJ, 2003. 326(7404): p. 1423.

53. Mach, F., et al., *2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk*. Eur Heart J, 2019.
54. Potz, B.A., et al., *Novel molecular targets for coronary angiogenesis and ischemic heart disease*. Coron Artery Dis, 2017. 28(7): p. 605-613.
55. Bausch, D.m.J.r., *Pharmakotherapie, Rationale und rationelle Pharmakotherapie in der Praxis*. KVH Brennpunkt Arznei, 2016. Jahrg. 21, Nr. 3.
56. Bonow, R.O., R.A. Harrington, and C.W. Yancy, *Cost-effectiveness of PCSK9 Inhibitors: Proof in the Modeling*. JAMA Cardiol, 2017. 2(12): p. 1298-1299.
57. Amboss. *Klinisches Wissen - Calciumantagonisten*. 2019; Available from: <https://www.amboss.com/de/library#xid=cm0aeg&anker=Zcfc8407544d9cda18a2513989f35cf91>.
58. Reffelmann, T. and R.A. Kloner, *Ranolazine: an anti-anginal drug with further therapeutic potential*. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2010. 8(3): p. 319-29.
59. Chaitman, B.R., *Ranolazine for the treatment of chronic angina and potential use in other cardiovascular conditions*. Circulation, 2006. 113(20): p. 2462-72.
60. Cross, H.R., *Trimetazidine for stable angina pectoris*. Expert Opin Pharmacother, 2001. 2(5): p. 857-75.
61. Chrusciel, P., J. Rysz, and M. Banach, *Defining the role of trimetazidine in the treatment of cardiovascular disorders: some insights on its role in heart failure and peripheral artery disease*. Drugs, 2014. 74(9): p. 971-80.
62. Ahmed, L.A., *Nicorandil: A drug with ongoing benefits and different mechanisms in various diseased conditions*. Indian J Pharmacol, 2019. 51(5): p. 296-301.
63. Amboss. *Klinisches Wissen - Nitrate und Molsidomin*. 2019; Available from: <https://www.amboss.com/de/library#xid=Wm0Peg&anker=Zc7d2c406d565ba6a80254c5045509ae7>.
64. De Bruyne, B., et al., *Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease*. N Engl J Med, 2012. 367(11): p. 991-1001.
65. Amboss. *Klinisches Wissen - Koronararterielle Bypasschirurgie*. 2019; Available from: <https://www.amboss.com/de/library#xid=6l0jBT&anker=Z000f3dd1e0785fee2eb8a5cd8cf1c812>.
66. Kang, J., et al., *SYNTAX Score and SYNTAX Score II Can Predict the Clinical Outcomes of Patients with Left Main and/or 3-Vessel Disease Undergoing*

- Percutaneous Coronary Intervention in the Contemporary Cobalt-Chromium Everolimus-Eluting Stent Era.* Korean Circ J, 2019.
67. Amboss. *Klinisches Wissen - Herzkatheteruntersuchung.* 2019; Available from: <https://www.amboss.com/de/library#xid=rl0fyT&term=Herzkatheteruntersuchung>.
  68. Amano, T., et al., *Impact of metabolic syndrome on tissue characteristics of angiographically mild to moderate coronary lesions integrated backscatter intravascular ultrasound study.* J Am Coll Cardiol, 2007. 49(11): p. 1149-56.
  69. Bundesärztekammer (BÄK), K.B.K., Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). *Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung.* 2014. 3. Auflage. Version 1.
  70. Kelion, A.D. and E.D. Nicol, *The rationale for the primacy of coronary CT angiography in the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline (CG95) for the investigation of chest pain of recent onset.* J Cardiovasc Comput Tomogr, 2018. 12(6): p. 516-522.
  71. Zellweger, M.J., *Risk stratification in coronary artery disease: a patient-tailored approach over the ischaemic cascade.* Swiss Med Wkly, 2019. 149: p. w20014.
  72. Marwan, M., et al., *Multicenter Evaluation Of Coronary Dual-Source CT angiography in patients with intermediate Risk of Coronary Artery Stenoses (MEDIC): study design and rationale.* J Cardiovasc Comput Tomogr, 2014. 8(3): p. 183-8.
  73. Meijboom, W.B., et al., *Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study.* J Am Coll Cardiol, 2008. 52(25): p. 2135-44.
  74. Budoff, M.J., et al., *Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial.* J Am Coll Cardiol, 2008. 52(21): p. 1724-32.
  75. Scanlon, P.J., et al., *ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions.* J Am Coll Cardiol, 1999. 33(6): p. 1756-824.

76. Achenbach, S., *Koronare CT-Angiografie*. Klinikarzt, 2018. 47(11): p. 520-525.
77. Leipsic, J., et al., *SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary CT angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee*. J Cardiovasc Comput Tomogr, 2014. 8(5): p. 342-58.
78. Hinterseer, M. and A. Knez, *Koronare Herzerkrankung (KHK)*, in *Kurzlehrbuch Innere Medizin*, H.-W. Baenkler, et al., Editors. 2015, Georg Thieme Verlag.
79. Liu, Y., B.J. Chow, and G. Dwivedi, *Computed tomography quantification of coronary plaque volume may provide further perspective on intermediate severity stenoses*. Cardiovasc Diagn Ther, 2015. 5(1): p. 71-3.
80. Ostrom, M.P., et al., *Mortality incidence and the severity of coronary atherosclerosis assessed by computed tomography angiography*. J Am Coll Cardiol, 2008. 52(16): p. 1335-43.
81. Maddox, T.M., et al., *Nonobstructive coronary artery disease and risk of myocardial infarction*. JAMA, 2014. 312(17): p. 1754-63.
82. Earnshaw, N.N.G.u.A., *Chemie der Elemente*. 1988, Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft.
83. Hultén, E., et al., *Incremental prognostic value of coronary artery calcium score versus CT angiography among symptomatic patients without known coronary artery disease*. Atherosclerosis, 2014. 233(1): p. 190-5.
84. Sarwar, A., et al., *Diagnostic and prognostic value of absence of coronary artery calcification*. JACC Cardiovasc Imaging, 2009. 2(6): p. 675-88.
85. Hofer, M., *CT-Kursbuch Ein Arbeitsbuch für den Einstieg in die Computertomographie*. Vol. 6. Auflage. 2008: DIDAMED Verlag GmbH.
86. Conte, E., et al., *Evaluation of coronary plaque characteristics with coronary computed tomography angiography in patients with non-obstructive coronary artery disease: a long-term follow-up study*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2017. 18(10): p. 1170-1178.
87. Deseive, S., et al., *Improved 5-year prediction of all-cause mortality by coronary CT angiography applying the CONFIRM score*. European heart journal cardiovascular Imaging, 2017. 18(3): p. 286-293.
88. Hadamitzky, M., et al., *Prognostic value of coronary computed tomographic angiography in diabetic patients without known coronary artery disease*. Diabetes Care, 2010. 33(6): p. 1358-63.

89. Nadjiri, J., et al., *Prognostic value of coronary CT angiography in diabetic patients: a 5-year follow up study*. Int J Cardiovasc Imaging, 2016. 32(3): p. 483-91.
90. Hausleiter, J., et al., *Non-invasive coronary computed tomographic angiography for patients with suspected coronary artery disease: the Coronary Angiography by Computed Tomography with the Use of a Submillimeter resolution (CACTUS) trial*. Eur Heart J, 2007. 28(24): p. 3034-41.
91. Flohr, T., et al., *Performance evaluation of a 64-slice CT system with z-flying focal spot*. Rofo, 2004. 176(12): p. 1803-10.
92. Min, J.K., et al., *Prognostic value of multidetector coronary computed tomographic angiography for prediction of all-cause mortality*. J Am Coll Cardiol, 2007. 50(12): p. 1161-70.
93. Hadamitzky, M., et al., *Optimized prognostic score for coronary computed tomographic angiography: results from the CONFIRM registry (COronary CT Angiography EvaluationN For Clinical Outcomes: An InteRnational Multicenter Registry)*. J Am Coll Cardiol, 2013. 62(5): p. 468-76.
94. Gan, L., *A Novel Coronary CT Angiography Score for Patients of ACS*. Journal of Cardiovascular Diseases & Diagnosis, 2018. 6: 309.
95. Xie, J.X., et al., *The Coronary Artery Disease-Reporting and Data System (CAD-RADS): Prognostic and Clinical Implications Associated With Standardized Coronary Computed Tomography Angiography Reporting*. JACC Cardiovasc Imaging, 2018. 11(1): p. 78-89.
96. Habets, J., et al., *Coronary artery assessment by multidetector computed tomography in patients with prosthetic heart valves*. Eur Radiol, 2012. 22(6): p. 1278-86.
97. Cademartiri, F., et al., *Influence of intra-coronary enhancement on diagnostic accuracy with 64-slice CT coronary angiography*. Eur Radiol, 2008. 18(3): p. 576-83.
98. Valenti, V., et al., *A 15-Year Warranty Period for Asymptomatic Individuals Without Coronary Artery Calcium: A Prospective Follow-Up of 9,715 Individuals*. JACC Cardiovasc Imaging, 2015. 8(8): p. 900-9.
99. Ziegler, A., S. Lange, and R. Bender, *[Survival analysis: properties and Kaplan-Meier method]*. Dtsch Med Wochenschr, 2007. 132 Suppl 1: p. e36-8.
100. Reimer K., B.C., *Hazard-Raten-Modelle*. In: Albers S., Klapper D., Konradt U., Walter A., Wolf J. (eds) *Methodik der empirischen Forschung*. Gabler, 2007.

101. Tripepi, G., et al., *Statistical methods for the assessment of prognostic biomarkers (Part I): Discrimination*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2010. 25(5): p. 1399-1401.
102. Tripepi, G., et al., *Diagnostic methods 2: receiver operating characteristic (ROC) curves*. Kidney Int, 2009. 76(3): p. 252-6.
103. FE Harrell, K.L., DB Mark, *Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors*, *Statistics in Medicine*. 1996.
104. DW Hosmer, S.L., *Applied Logistic Regression (2nd Edition)*. 2000, New York: NY: John Wiley & Sons.
105. Min, J.K., et al., *Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease*. J Am Coll Cardiol, 2011. 58(8): p. 849-60.
106. Feuchtner, G., et al., *The high-risk criteria low-attenuation plaque <60 HU and the napkin-ring sign are the most powerful predictors of MACE: a long-term follow-up study*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2017. 18(7): p. 772-779.
107. Hadamitzky, M., et al., *Prognostic value of coronary computed tomography angiography during 5 years of follow-up in patients with suspected coronary artery disease*. Eur Heart J, 2013. 34(42): p. 3277-85.
108. Hadamitzky, M., et al., *Prognostic value of coronary computed tomographic angiography in comparison with calcium scoring and clinical risk scores*. Circ Cardiovasc Imaging, 2011. 4(1): p. 16-23.
109. Clerc, O.F., et al., *Long-term prognostic performance of low-dose coronary computed tomography angiography with prospective electrocardiogram triggering*. Eur Radiol, 2017. 27(11): p. 4650-4660.
110. Ayoub, C., et al., *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(4): p. 258-267.
111. Dougoud, S., et al., *Prognostic value of coronary CT angiography on long-term follow-up of 6.9 years*. Int J Cardiovasc Imaging, 2014. 30(5): p. 969-76.

112. Investigators, S.-H., et al., *Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction*. N Engl J Med, 2018. 379(10): p. 924-933.
113. Rudzinski, P.N., et al., *The value of Coronary Artery computed Tomography as the first-line anatomical test for stable patients with indications for invasive angiography due to suspected Coronary Artery Disease: CAT-CAD randomized trial*. J Cardiovasc Comput Tomogr, 2018. 12(6): p. 472-479.
114. Sandstedt, M., et al., *Long-term prognostic value of coronary computed tomography angiography in chest pain patients*. Acta Radiol, 2019. 60(1): p. 45-53.
115. Muhlestein, J.B., et al., *Effect of screening for coronary artery disease using CT angiography on mortality and cardiac events in high-risk patients with diabetes: the FACTOR-64 randomized clinical trial*. JAMA, 2014. 312(21): p. 2234-43.
116. Paech, D.C. and A.R. Weston, *A systematic review of the clinical effectiveness of 64-slice or higher computed tomography angiography as an alternative to invasive coronary angiography in the investigation of suspected coronary artery disease*. BMC Cardiovasc Disord, 2011. 11: p. 32.
117. Herzog, B.A., et al., *Long-term prognostic value of <sup>13</sup>N-ammonia myocardial perfusion positron emission tomography added value of coronary flow reserve*. J Am Coll Cardiol, 2009. 54(2): p. 150-6.
118. Jahnke, C., et al., *Gender-based prognostic value of pharmacological cardiac magnetic resonance stress testing: head-to-head comparison of adenosine perfusion and dobutamine wall motion imaging*. Int J Cardiovasc Imaging, 2012. 28(5): p. 1087-98.
119. Marwick, T.H., et al., *Prediction of mortality using dobutamine echocardiography*. J Am Coll Cardiol, 2001. 37(3): p. 754-60.
120. Romero-Farina, G., et al., *Warranty periods for normal myocardial perfusion stress SPECT*. J Nucl Cardiol, 2015. 22(1): p. 44-54.
121. Smulders, M.W., et al., *Comparison of the prognostic value of negative non-invasive cardiac investigations in patients with suspected or known coronary artery disease-a meta-analysis*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2017. 18(9): p. 980-987.
122. Prati, F., *[Coronary computed tomography angiography in coronary heart disease: clinical applications and limitations]*. G Ital Cardiol (Rome), 2019. 20(7): p. 409-416.

## **7. Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1 MORISE Risikofaktoren .....	15
Tabelle 2 MORISE Risikoklassifizierung.....	15
Tabelle 3: Revaskularisationsempfehlungen nach erfolgter Indikationsstellung für KHK Patienten unterschiedlichen Ausmaßes .....	28
Tabelle 4: Klinische Charakteristika .....	42
Tabelle 5: Hazardraten und 95 % Konfidenz Intervall (KI) für das klinische Risikomodell.	43
Tabelle 6: Ergebnisse der Koronaren CT Angiographie .....	45

## **8. Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Plaque Typen.....	9
Abbildung 2: Revaskularisations-Entscheidungsdiagramm.....	27
Abbildung 3: Segmentierung der koronaren Arterien nach der vereinfachten Klassifizierung der amerikanischen Herzgesellschaft .....	38
Abbildung 4: Receiver Operating Kurven für das klinische Risiko.....	47
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für ereignisfreies Überleben .....	48
Abbildung 6: Ereignis freies Überleben in Jahren .....	50
Abbildung 7: Reklassifikation des kardialen Risikos .....	52

## 9. Danksagung

Gerne möchte ich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Martin Hadamitzky, der es mir ermöglicht hat an diesem Projekt mitzuarbeiten, bedanken. Für seine Hilfe, seinen Rat und seine Expertise bin ich sehr dankbar. Ebenso möchte ich mich bei dem ganzen radiologischen Team des Deutschen Herzzentrums München bedanken für die Hilfe und Freundlichkeit, die mir entgegengebracht wurde. Auch danke ich Antonia, die Ihre Dissertation über die gleiche Patientengruppe schreibt, für einen kontinuierlichen Informationsaustausch und ein gegenseitiges Motivieren. Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern und Geschwistern, die mich in meiner Studienzeit durchgehend unterstützt haben. Eine weitere große Hilfe für die Promotion war meine Ehefrau Chiara: tausend Dank! Für ein ständiges Korrekturlesen möchte ich meiner Mutter und Chiara herzlichst danken.

Für das Korrekturlesen mit medizinisch-wissenschaftlichem Hintergrund bedanke ich mich in besonderer Weise bei meiner Cousine Caroline, Dana und Wolfgang.