

Aus dem Herzzentrum der Universität zu Köln  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. St. Baldus

**Retrospektiver Vergleich von Computed  
Tomography-derived Fractional Flow Reserve  
(FFR) mit minimalinvasiv gemessener Resting  
Full-Cycle Ratio (RFR) in einer Kohorte mit  
hochgradiger Aortenklappenstenose**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Maryam Banazadeh  
aus Köln

promoviert am 01.08.2025

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. M. Adam
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. E. Celik

## Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.<sup>1</sup>

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

PD Dr. med. Hendrik Wienemann

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die zugrunde liegenden Herzkatheteruntersuchungen und Druckdrahtmessungen dieser Arbeit wurden im Herzkatheterlabor der Klinik III für Innere Medizin ohne meine Beteiligung ermittelt. Die statistische Auswertung der zugrundeliegenden Daten ist durch mich mittels SPSS erfolgt. Der dieser Arbeit zugrundeliegende Datensatz wurde in der Klinik III für Innere Medizin erhoben. Die retrospektive Datenextraktion und -aufbereitung erfolgte durch PD Dr. med. Victor Mauri und mich. Die Erhebung der Langzeit-Follow-up-Daten sowie der Import der CT-Datensätze in die Software erfolgte durch mich. Die Analyse der CT-Datensätze sowie die CT-FFR-Messung mittels der on-site CT-FFR-Software erfolgte durch Dr. med. Marcel Lagenbach und Dr. med. Konstantin Klein.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 25.02.2025

Unterschrift: Maryam Banazadeh

## **Danksagung**

Ich möchte meinen Eltern, Nooshin Razavi und Mohammad Banazadeh, meinem Bruder Reza Banazadeh, meinem Partner Yan van Kesteren sowie meinen engen Freunden aufrichtig für ihre unermüdliche Unterstützung danken. Eure Ermutigung, Geduld und Unterstützung haben meine Arbeit bedeutungsvoll bereichert.

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Matti Adam sowie meinen Betreuern Herrn PD Dr. Hendrik Wienemann und Herrn Dr. Marcel Langenbach, die durch ihre stetige Verfügbarkeit, ihre fachliche Expertise und ihre wertvollen Ratschläge einen wesentlichen Beitrag zum Erfolg meiner Forschung geleistet haben.

Ein Dank gebührt auch meinen Mentoren und Kollegen, die mich auf meinem Weg begleitet und unterstützt haben.

Meiner Familie

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>7</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>9</b>
<b>2. EINLEITUNG</b>	<b>10</b>
2.1. Hochgradige Aortenklappenstenose	10
2.1.1. Hintergrund	10
2.1.2. Symptome	10
2.1.3. Klassifikation	10
2.1.4. Therapie	11
2.2. Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI)	12
2.2.1. Prozedur	13
2.2.2. Präprozedurales Management	13
2.3. Koronare Herzkrankheit	16
2.3.1. Nichtinvasive Diagnostik der KHK	17
2.4. Invasive Koronarangiographie und Angiographie	19
2.5. Physiologische Messungen	20
2.5.1. Fraktionelle Flussreserve	20
2.5.2. Ruheindizes	21
2.6. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	23
<b>3. MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>25</b>
3.1. Patientenkollektiv	25
3.2. Invasive Koronarangiographie und Resting Full-Cycle Ratio-Messung	25
3.3. Akquisition und Analyse der CT-Datensätze (TAVI-CT-Bildrekonstruktion)	26
3.4. CT-FFR-Analyse	28
3.5. Statistische Analyse	29
<b>4. ERGEBNISSE</b>	<b>30</b>

<b>4.1.</b>	<b>Studienpopulation/Demographische Daten</b>	<b>30</b>
<b>4.2.</b>	<b>CT-Scanparameter und CT-Evaluation</b>	<b>32</b>
<b>4.3.</b>	<b>Korrelation zwischen CT-FFR und RFR sowie morphologische Klassifizierung</b>	<b>34</b>
<b>4.4.</b>	<b>Diagnostische Güte der CT-FFR und CTA</b>	<b>35</b>
<b>4.5.</b>	<b>Zwei-Jahres-Follow-up-Daten</b>	<b>39</b>
<b>5.</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>42</b>
<b>5.1.</b>	<b>Zielsetzung/Ergebnisse</b>	<b>42</b>
<b>5.2.</b>	<b>Morphologische und funktionelle Verfahren der koronaren Ischämiediagnostik</b>	<b>42</b>
<b>5.3.</b>	<b>Invasive und nichtinvasive Formen der funktionellen koronaren Ischämiediagnostik</b>	<b>43</b>
<b>5.4.</b>	<b>Besonderheiten und physiologische Alterationen der Aortenklappenstenose</b>	<b>44</b>
<b>5.5.</b>	<b>Zwei-Jahres-Follow-Up-Daten</b>	<b>46</b>
<b>5.6.</b>	<b>Einordnung in die aktuelle Studienlage</b>	<b>46</b>
<b>5.7.</b>	<b>CT-FFR-Kalkulation auf der Basis von prä-TAVI-CTAs</b>	<b>50</b>
<b>5.8.</b>	<b>Limitationen</b>	<b>51</b>
<b>6.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>53</b>
<b>7.</b>	<b>ANHANG</b>	<b>65</b>
<b>7.1.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>65</b>
<b>7.2.</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>65</b>
<b>8.</b>	<b>VORABVERÖFFENTLICHUNG VON ERGEBNISSEN</b>	<b>66</b>

## Abkürzungsverzeichnis

<b>AUC</b>	<i>Area under the curve</i> /Fläche unter der Kurve
<b>ACD</b>	<i>A. coronaria dextra</i> /Rechte Koronararterie
<b>ACS</b>	<i>A. coronaria sinistra</i> /Linke Koronararterie
<b>AS</b>	Hochgradige Aortenklappenstenose
<b>KI</b>	Konfidenzintervall
<b>CABG</b>	<i>Coronary artery bypass graft</i> /Koronararterielle Bypass-Operation
<b>CCS</b>	Chronisches Koronarsyndrom
<b>COPD</b>	<i>Chronic obstructive pulmonary disease</i> /Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>CTA</b>	Computertomographische Angiographie
<b>CT-FFR</b>	<i>Computed Tomography Fractional Flow Reserve</i> /Messung der Fraktionellen Flussreserve mittels Computertomographie
<b>EKG</b>	Elektrokardiogramm
<b>ESC</b>	<i>European Society of Cardiology</i> /Europäische Gesellschaft für Kardiologie
<b>FFR</b>	Fraktionelle Flussreserve
<b>HE</b>	Hounsfield-Einheit
<b>ICA</b>	<i>Invasive Coronary Angiography</i> /Invasive Koronarangiographie
<b>iFR</b>	<i>Instantaneous Wave-free Ratio</i>
<b>IQR</b>	Interquartilsabstand
<b>KHK</b>	Koronare Herzkrankheit
<b>kV</b>	Kilovolt
<b>MACE</b>	<i>Major Adverse Cardiac Events</i> /Schwere kardiale Ereignisse
<b>mAs</b>	Milliamperesekunde
<b>mGy</b>	Milligray
<b>mmHg</b>	Millimeter Quecksilbersäule
<b>NHPR</b>	<i>Non-hyperemic pressure ratio</i> /Nicht-hyperämische Druckverhältnis-Messung
<b>pAVK</b>	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
<b>PCI</b>	<i>Percutaneous coronary intervention</i> /Perkutane Koronarintervention
<b>Pd/Pa</b>	<i>Pressure distal/Pressure aortal</i> /Distaler Koronarmitteldruck/Mittlerer Aortendruck
<b>POCO</b>	<i>Patient-oriented composite outcomes</i> /Gemeinsame Endpunkte auf Patientenebene

<b>prä-TAVI-CTA</b>	Prä-Transkatheter-Aortenklappenimplantation-CT-Angiographie
<b>QCA</b>	Quantitative Koronaranalyse
<b>RCX</b>	<i>Ramus circumflexus</i> /Umlaufender Ast der linken Koronararterie
<b>RFR</b>	<i>Resting Full-Cycle Ratio</i>
<b>RIVA</b>	<i>Ramus interventricularis anterior</i> /Vorderer Zwischenkammerast der linken Koronararterie
<b>ROC</b>	Receiver operating curve
<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>TAVI</b>	<i>Transcatheter aortic valve implantation</i> /Transkatheter Aortenklappenimplantation
<b>TIA</b>	Transitorische ischämische Attacke
<b>VOCO</b>	<i>Vessel-oriented composite outcomes</i> /Gefäßassoziierte gemeinsame Endpunkte
<b>vs.</b>	Versus

Fremdsprachige Begriffe sind kursiv dargestellt.

## 1. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde die diagnostische Güte der computerbasierten Messung der fraktionellen Flussreserve mittels Computertomographie (CT-FFR) auf der Basis von prä-Transkatheter-Aortenklappenimplantation-CT-Angiographien (prä-TAVI-CTAs) im Vergleich zum invasiven Referenzstandard der Resting Full-Cycle Ratio (RFR) bei Patientinnen und Patienten mit einer hochgradigen Aortenklappenstenose (AS) und Indikation zur Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) untersucht. Ferner wurde die diagnostische Güte der rein anatomischen Beurteilung der prä-TAVI-CTAs und der Quantitativen Koronaranalyse (QCA) untersucht und diese verschiedenen diagnostischen Verfahren miteinander verglichen. Die CT-FFR zeigte eine gute diagnostische Güte und erwies sich gegenüber den anderen auf rein visueller Beurteilung basierenden diagnostischen Verfahren als überlegen. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die CT-FFR basierend auf der standardmäßig präprozedural durchgeführten TAVI-CTA in der Lage sein könnte, hämodynamisch signifikante Koronarstenosen zu identifizieren. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die standardmäßigen prä-TAVI-CTAs als thorakoabdominelle Bildaufnahmen unter Verwendung eines High-Pitch-CT-Protokolls sowohl eine anatomische als auch eine hämodynamische Beurteilung der Koronargefäße bei Patientinnen und Patienten mit einer AS ermöglichen, ohne dass ein spezielles koronares CT-Akquisitionsprotokoll erforderlich ist. Dies impliziert, dass die Anwendung der CT-FFR dazu beitragen könnte, die Indikationen für invasive Koronarangiographien (ICAs) und Koronarinterventionen auf diejenigen Patientinnen und Patienten zu beschränken, die tatsächlich eine Koronarintervention benötigen.

## 2. Einleitung

### 2.1. Hochgradige Aortenklappenstenose

#### 2.1.1. Hintergrund

Die AS gehört zu den häufigsten Herzklappenerkrankungen in den westlichen Industriestaaten<sup>1,2</sup>. Es handelt sich um eine Verengung der Aortenklappe unterschiedlicher Genese<sup>1,3,4</sup>. In den meisten Fällen wird die AS durch eine Kalzifikation degenerativen Charakters verursacht, bei der sich Kalk, Cholesterin und Entzündungszellen an den Taschenklappen ablagern. Diese Form wird als senile AS bezeichnet<sup>5-7</sup>. Weiterhin gibt es erworbene Formen, die durch rheumatisches Fieber oder kongenitale prädisponierende Faktoren, wie das Vorhandensein einer bi- statt trikuspiden Aortenklappe, verursacht werden können<sup>4</sup>. Die progrediente Verengung des linksventrikulären Ausflusstraktes führt zu einer chronischen Druckbelastung des linken Ventrikels und in der Folge zu einer kompensatorischen konzentrischen Linksherzhypertrophie. Langfristig kann dies zu einer verminderten kardialen Kontraktilität und einer reduzierten Ejektionsfraktion bei hoher Nachlast führen.

#### 2.1.2. Symptome

Eine AS äußert sich typischerweise durch eine Angina pectoris bei Myokardhypoxie, belastungsabhängige Dyspnoe aufgrund eines linkskardialen Rückwärtsversagens mit Lungenstauung sowie Schwindel oder Synkopen, die durch ein linkskardiales Vorwärtsversagen mit reduziertem Herzzeitvolumen bedingt sind<sup>8</sup>. Das Vorhandensein solcher Symptome weist auf einen bereits weit fortgeschrittenen Krankheitsverlauf hin und stellt eine Operationsindikation dar. Dies gilt ebenso für eine asymptomatische AS mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion<sup>9</sup>. Die Zweijahresmortalität einer symptomatischen AS beträgt unbehandelt 50 %<sup>10</sup>.

#### 2.1.3. Klassifikation

Die Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose basiert auf der echokardiographischen Evaluation und erfolgt gemäß den aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology<sup>9</sup>. Eine AS wird ab einer Klappenöffnungsfläche  $\leq 1,0 \text{ cm}^2$  als hochgradig stenosiert eingestuft (**Tabelle 1**). Die Prävalenz der Erkrankung steigt durch den demographischen Wandel mit einer zunehmenden Alterung der Bevölkerung weiter an. Die Prävalenz der präklinischen Erkrankungsvorstufe, der Aortenklappensklerose, liegt bei 26 % aller über 65-Jährigen und bei bis zu 37 % aller über 75-Jährigen<sup>6</sup>. Eine spezifische medikamentöse Therapie für die AS existiert nicht. Daher muss die Aortenklappe operativ durch eine biologische oder mechanische Aortenklappenprothese ersetzt werden. Bei asymptomatischen Patientinnen

und Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion und unauffälligen Belastungstests oder solchen mit erhöhtem Risiko, in Zukunft an einer AS zu erkranken, steht die medikamentöse Behandlung der Begleiterkrankungen wie einer Hypertonie und Hyperlipidämie im Vordergrund <sup>11</sup>.

**Tabelle 1.** Echokardiographische Schweregradeinstellung der AS.

<b>Schweregrad</b>	<b>leicht</b>	<b>mittel</b>	<b>hochgradig</b>
Max. Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe (m/s)	< 3,0	3,0–4,0	> 4,0
Mittlerer systolischer Druckgradient (mmHg)	< 25,0	25,0–40,0	> 40,0
Klappenöffnungsfläche (cm <sup>2</sup> ) nach ESC	> 1,5	1,0–1,5	≤ 1,0

ESC: European Society of Cardiology.

#### **2.1.4. Therapie**

##### Indikation

Laut den aktuellen europäischen Leitlinien zur Behandlung von Herzklappenerkrankungen sollte bei einsetzender Symptomatik eine frühe Intervention der AS erfolgen. Bei asymptomatischen Patientinnen und Patienten mit einer AS ist eine Intervention indiziert, wenn gleichzeitig eine reduzierte systolische linksventrikuläre Pumpfunktion < 50 % ohne andere Ursache besteht oder ein pathologischer Belastungstest vorliegt. Es gibt verschiedene therapeutische Optionen, die je nach individuellen Faktoren und dem Erkrankungsprofil gewählt werden können. Die Therapie der AS kann konventionell kardiochirurgisch oder minimalinvasiv mittels TAVI erfolgen. Bei der TAVI wird eine biologische Aortenklappenprothese kathetergestützt in die Position der ehemals dort befindlichen verengten Aortenklappe eingesetzt. Neben der offenen chirurgischen Intervention und der TAVI steht die isolierte Ballonvalvuloplastie als Behandlungsoption zur Verfügung <sup>9</sup>.

##### Chirurgischer Aortenklappenersatz

Der chirurgische Aortenklappenersatz erfolgt unter dem Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine in Vollnarkose. Nach einer Sternotomie wird das Herz freigelegt und mithilfe einer kardioplegischen Lösung vorübergehend zum Stillstand gebracht. Anschließend wird die verkalkte Aortenklappe entfernt und durch eine Klappenprothese ersetzt, die in die richtige Position gebracht und im Aortenklappenannulus fixiert wird. Gemäß den aktuellen Leitlinien wird die Entscheidung für ein offenes chirurgisches oder ein minimalinvasives Vorgehen mittels

TAVI in erster Linie anhand des Patientenalters und des errechneten Operationsrisikos getroffen. Zur Berechnung des Operationsrisikos dienen der EuroScore II und der Society of Thoracic Surgeons (STS-) Score, welche die Mortalität während einer kardiochirurgischen Operation vorhersagen sollen <sup>12,13</sup>. Es wird eine Empfehlung der Kategorie IB ausgesprochen für einen chirurgischen Aortenklappenersatz bei Patientinnen und Patienten im Alter unter 75 Jahren mit einem niedrigem Operationsrisiko (STS-PROM/EuroSCORE II < 4 %) sowie für Patientinnen und Patienten, die nicht für eine TAVI mit transfemoralem Zugangsweg geeignet und in einem operationsfähigen Zustand sind. Das minimalinvasive TAVI-Verfahren wird gegenüber dem offenen chirurgischen Ansatz entsprechend den Leitlinien mit dem höchsten Empfehlungsgrad IA bevorzugt bei Patientinnen und Patienten im Lebensalter von 75 Jahren oder älter, bei Personen mit einem hohem Operationsrisiko (STS-PROM/EuroSCORE II > 8 %) oder bei Vorliegen von Komorbiditäten, die das Operationsrisiko erhöhen, aber nicht in den Scores berücksichtigt werden <sup>9</sup>.

### Interventionelle Verfahren

Die TAVI als interventionelles Behandlungsverfahren und der offene chirurgische Aortenklappenersatz sind die einzigen effektiven Behandlungen einer AS <sup>9,11</sup>. Die Ballonvalvuloplastie ist eine weitere minimalinvasive Behandlungsmöglichkeit, die jedoch deutlich seltener angewendet wird. Sie kommt hauptsächlich bei Kindern mit einer angeborenen AS ohne Klappenverkalkung zum Einsatz <sup>14</sup>. Eine weitere Indikation für die Ballonvalvuloplastie ist die Intervention als temporäre Maßnahme zur Überbrückung, bis eine endgültige Therapie wie der operative Klappenersatz oder eine TAVI durchgeführt werden kann. Darüber hinaus kann sie in dringenden Fällen indiziert sein, wenn die Behandlung der AS aufgrund einer dringenderen Indikation für eine größere, nichtkardiale Operation bei hämodynamisch instabilen Patientinnen und Patienten zurückgestellt werden muss <sup>9</sup>. Das Verfahren erfolgt perkutan mittels eines Ballonkatheters, welcher in die Position der verengten Aortenklappe geführt wird. Anschließend wird der dazugehörige Ballon entfaltet, was eine Aufdehnung der AS zur Folge hat <sup>15</sup>.

## **2.2. Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI)**

Durch den demographischen Wandel und die steigende Lebenserwartung sowie der gleichzeitig erhöhten Erkrankungsinzidenz der AS im Alter hat sich das Risikoprofil der Patientinnen und Patienten verändert <sup>16</sup>. Aus diesem Grund wird bei älteren Patientinnen und Patienten  $\geq 75$  Jahren oder solchen mit hohem Operationsrisiko der minimalinvasive Aortenklappenersatz mittels TAVI gegenüber dem offenen chirurgischen Verfahren bevorzugt <sup>9,11</sup>. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass das TAVI-Verfahren auch bei mittlerem

Operationsrisiko im Vergleich zum offenen chirurgischen Verfahren mit Nachverfolgung von bis zu fünf Jahren als nicht unterlegen angesehen werden kann<sup>9,17-19</sup>.

### **2.2.1. Prozedur**

Das TAVI-Verfahren stellt einen minimalinvasiven Eingriff dar, bei dem eine biologische Klappenprothese mittels Katheter implantiert wird. Die Auswahl des Zugangswegs erfolgt entsprechend den individuellen anatomischen Gegebenheiten der Patientinnen und Patienten. In der Regel wird ein Katheterzugang über die Arteria femoralis bevorzugt und am häufigsten angewendet. In einigen Fällen, bedingt durch anatomische Besonderheiten wie hochgradigen Engstellen, arteriosklerotischen Veränderungen der Gefäße oder aufgrund von Komorbiditäten, kann ein alternativer Zugangsweg erforderlich sein. In solchen Fällen kann die Klappenprothese transapikal über die Herzspitze oder in seltenen Fällen über andere Zugangswege wie direkt aortal, transcarotidal, transaxillär, transsubclavial oder transcaval eingesetzt werden<sup>20,21</sup>. Präprozedural müssen verschiedene apparative Untersuchungen durchgeführt werden, darunter eine Echokardiographie, eine kontrastmittelgestützte Computertomographie (CT) sowie eine Herzkatheteruntersuchung. Bei dem minimalinvasiven Aortenklappenersatz mittels TAVI wird eine biologische Klappenprothese verwendet, die in gefaltetem Zustand mit einem Kathetersystem über den ausgewählten Gefäßzugang bis zum Herzen vorgeschoben wird. Anschließend wird die Aortenklappenprothese in der verengten Aortenklappe positioniert<sup>22</sup>. Die folgende Implantation der Aortenklappenprothese erfolgt unter tachykarder Ventrikelstimulation durch einen transvenös eingebrachten temporären Herzschrittmacher. Dadurch wird die Herzkontraktilität und der linksventrikuläre Blutausschuss für die Dauer der Implantation reduziert<sup>23</sup>. Unter röntgenologischer Positionskontrolle wird die neue Herzklappenprothese entfaltet und in die Aortenwand unter Verdrängung der alten, körpereigenen Aortenklappe verankert<sup>24</sup>. Es existieren grundsätzlich ballonexpandierbare und selbstexpandierende Modelle<sup>25,26</sup>.

### **2.2.2. Präprozedurales Management**

Vor einer TAVI unterziehen sich Patientinnen und Patienten einer Reihe von Untersuchungen. Dazu zählen die körperliche Untersuchung, die Bewertung klinischer Symptome und die Ableitung eines 12-Kanal-Elektrokardiogramms. Vor dem Eingriff wird eine Blutprobe entnommen und im Labor analysiert. Im Fokus stehen die Nieren- und Schilddrüsenfunktion aufgrund der erforderlichen Verabreichung eines jodhaltigen Röntgenkontrastmittels während des Eingriffs sowie die Beurteilung des Gerinnungsstatus, des Blutbilds und der Elektrolytwerte. Des Weiteren wird eine Lungenfunktionsuntersuchung durchgeführt, um die Funktion der Lunge sowie den intraprozeduralen Sauerstoffbedarf einzuschätzen zu können

<sup>27</sup>. Die kardiale Bildgebung ist ein integraler Bestandteil der präprozeduralen Evaluation vor einer TAVI.

### Echokardiographie (Ultraschalluntersuchung des Herzens)

Die Aortenklappenmorphologie und -funktion, das potenzielle Vorhandensein zusätzlicher Herzklappenerkrankungen sowie die globale Herzfunktion werden mittels einer Echokardiographie beurteilt. Der Schweregrad der Aortenklappenstenose wird anhand der in Tabelle 1 aufgeführten echokardiographischen Parameter bestimmt. Im Regelfall reicht eine transthorakale Echokardiographie aus, in speziellen Fällen kann eine transösophageale Untersuchung notwendig sein <sup>9</sup>.

### Computertomographie

Vor dem TAVI-Verfahren wird empfohlen, eine CT-Bildgebung durchzuführen, um eine präzise Darstellung der Anatomie, einschließlich der Aorta und kardialer Strukturen sowie des vaskulären Kalifizierungsgrads, zu erhalten. Sie ist entscheidend für die Beurteilung der Größe und des Typs der einzusetzenden Herzklappenprothese <sup>27,28</sup>. Die Vermessung des Aortenklappenannulus durch das Erheben des Minimal- und Maximaldurchmessers, des Umfangs und der Öffnungsfläche der Aortenklappe vor TAVI ist von entscheidender Bedeutung <sup>29</sup>. An der Universitätsklinik Köln hat sich zur Vermessung dieser Parameter die Aufnahme EKG-getriggter thorakoabdomineller computertomographischer Angiographien (CTAs) mit einem High-Pitch CT-Protokoll, die als prä-TAVI-CTAs bezeichnet werden, etabliert. Um das Auftreten paravalvulärer Regurgitationen zu vermeiden, wird eine Bioklappenprothese mit größerem Durchmesser als dem der nativen Aortenklappe angestrebt <sup>30,31</sup>. Eine CT-Bildgebung vor TAVI erlaubt zudem eine detaillierte Beurteilung des Verteilungsmusters sowie der Schwere der Verkalkung in der Aortenwurzel, der Aortenklappe und der aufsteigenden Aorta <sup>28</sup>. Außerdem wird der Abstand zwischen der Aortenklappenebene und den Abgängen der Herzkranzgefäße vermessen, um postprozedurale Komplikationen, wie die Verlegung der Herzkranzgefäßabgänge, zu vermeiden, falls die einzusetzende Klappenprothese über die Koronarostien hinausragt <sup>32,33</sup>. Die CTA ist auch von entscheidender Bedeutung für die Beurteilung des Blutgefäßsystems und die Planung eines möglichen peripheren Zugangs für die TAVI. Besonderes Augenmerk wird auf die Aorta descendens und die iliofemorale Gefäße gelegt, die für den in der Regel bevorzugten transfemorale Zugang entscheidend sind. Falls an der geplanten Gefäßzugangsstelle oder entlang der geplanten Katheterisierungsrouten ein Gefäßaneurysma, eine Dissektion oder ein vollständiger Gefäßverschluss vorliegt, kann ein alternativer Zugang erforderlich sein <sup>34,35</sup>. Weitere wichtige Beurteilungskriterien sind der Kalifizierungsgrad des vaskulären Systems, die Größe, der minimale Lumendurchmesser, die Plaquelast sowie der

Verlauf der Gefäße<sup>36</sup>. Die Punktion des als Zugang dienenden Gefäßes erfolgt häufig unter Ultraschallkontrolle<sup>37</sup>.

### Invasive Koronarangiographie

Präinterventionell wird an der Uniklinik Köln neben der CT-Bildgebung eine ICA durchgeführt, um den Zustand der Herzkranzgefäße zu evaluieren. Die ICA gilt als der Goldstandard für die invasive, morphologische Darstellung der Herzkranzgefäße<sup>38</sup>. Bei entsprechender Indikation kann während der ICA auch eine hämodynamische Beurteilung von Stenosen erfolgen. Liegt mindestens eine hämodynamisch relevante Stenose vor, kann gemäß den Leitlinien eine perkutane Koronarintervention (PCI) durchgeführt werden<sup>38</sup>. Den aktuellen Leitlinien zufolge bildet sie den ersten Schritt zur funktionellen Diagnostik mittels der als Goldstandard etablierten Verfahren Fraktionelle Flussreserve (FFR) und Instantaneous Wave-free Ratio (iFR)<sup>38</sup>. Der optimale Zeitpunkt einer koronaren Revaskularisation bei Patientinnen und Patienten mit einer AS bleibt unklar. Die aktuellen Leitlinien empfehlen bei geplanter TAVI ausschließlich proximale Läsionen mit einer Stenose von > 70 % mit der Empfehlungsklasse IIaC zu behandeln<sup>9</sup>. Ein PCI vor TAVI bietet den Vorteil, prozedurale Komplikationen zu reduzieren, da sie einen erleichterten Zugang zu den Koronarostien ermöglicht. Dies ist insbesondere im Vergleich zu einer PCI nach TAVI relevant, vor allem bei selbstexpandierenden Klappenprothesen<sup>39</sup>. Darüber hinaus wird das Risiko einer Myokardischämie, die bei unbehandelten Koronarläsionen während der TAVI-Intervention auftreten kann, verringert. Die Studie von Ochiai et al. zeigte nach zwei Jahren keine signifikanten Unterschiede in den primären Endpunkten, die aus der Kombination von Gesamtmortalität, Myokardinfarkt, ungeplanter Revaskularisation und Schlaganfall bestehen - unabhängig vom Zeitpunkt der PCI vor, während oder nach einer TAVI. Allerdings wurde eine erhöhte Inzidenz akuter Nierenschädigungen bei Patientinnen und Patienten beobachtet, die sich einer gleichzeitigen TAVI und PCI unterzogen, verglichen mit jenen, bei denen die Eingriffe zeitlich getrennt durchgeführt wurden<sup>40</sup>. Die ACTIVATION-Studie verglich die Ergebnisse von Patientinnen und Patienten, die vor einer TAVI routinemäßig eine PCI erhielten, mit denen, die ausschließlich eine TAVI durchliefen und ergab keinen Vorteil einer routinemäßigen PCI vor TAVI hinsichtlich der Ein-Jahres-Mortalität oder der Rehospitalisierung nach einem Jahr<sup>41</sup>. Den Ergebnissen des REVASC-TAVI-Registers zur Folge scheint die PCI nach TAVI mit einem besseren klinischen Outcome nach zwei Jahren assoziiert zu sein<sup>42</sup>. Mögliche Vorteile einer PCI nach TAVI umfassen ein geringeres Risiko für hämodynamische Instabilität während der PCI, insbesondere bei komplexen Koronarläsionen, die beispielsweise eine Rotablation erfordern, sowie bei Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion<sup>43</sup>.

### 2.3. Koronare Herzkrankheit

Die KHK ist eine Erkrankung der Herzkranzarterien, die durch atherosklerotische Prozesse charakterisiert ist. Diese Prozesse führen zu Ablagerungen von Lipiden, Bindegewebe, Calcium und Entzündungszellen in den Gefäßwänden, was zu einer Verengung des Lumens der Koronararterien führt<sup>44</sup>. Eine fortschreitende Stenosierung kann dazu führen, dass der Herzmuskel nicht mehr ausreichend durchblutet wird und es zur Koronarinsuffizienz kommt. Bei hämodynamisch relevanten Stenosen besteht ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf, was sich durch Brustschmerzen äußern kann - sowohl unter Belastung als auch in Ruhe<sup>45</sup>. Die Aortenklappenstenose ist häufig mit der KHK als Komorbidität verbunden. Die Komorbiditätsrate wird in verschiedenen Studien zwischen 40 % und 75 % angegeben<sup>43,46-49</sup>. Dies kann einerseits auf das fortgeschrittene Alter der Patientinnen und Patienten zurückzuführen sein, andererseits auf das Vorhandensein gemeinsamer Risikofaktoren<sup>50</sup>. Gemäß den aktuellen Leitlinien zu Herzklappenerkrankungen wird bei Vorliegen einer AS eine ICA vor einer Herzklappenoperation oder -intervention mit dem Empfehlungsgrad IC empfohlen, wenn mindestens einer der folgenden Punkte zutrifft: das Vorliegen einer kardiovaskulären Erkrankung in der Anamnese, der Verdacht auf eine Myokardischämie, eine systolische linksventrikuläre Dysfunktion, ein Alter von über 40 Jahren bei Männern oder ein postmenopausaler Status bei Frauen<sup>51</sup>. Entsprechend den Leitlinien für Herzklappenerkrankungen wird bei geplanter TAVI eine Revaskularisation von proximalen Läsionen mit einer Stenose von über 70 % gemäß der Empfehlungsklasse IIaC empfohlen<sup>9</sup>. Aus diesen Gründen wird im Rahmen der präinterventionellen Diagnostik eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt, die gegebenenfalls eine hämodynamische Messung zum Ausschluss einer KHK oder die Durchführung einer PCI umfasst. Die Durchführung einer PCI vor einer geplanten TAVI kann theoretisch das Risiko einer myokardialen Ischämie während des Eingriffs verringern und bietet den zusätzlichen Vorteil eines erleichterten Zugangs zu den Koronararterien vor der Implantation der Prothese. Eine nachfolgende Koronarangiographie nach TAVI kann durch die intraprozedurale Platzierung der Herzklappenprothese in unmittelbarer Nähe zu den Koronarostien erschwert sein, da die emporragenden Stentstreben eine Katheterisierung behindern können<sup>52</sup>. Die Ergebnisse der ALIGN-ACCESS-Studie zeigen, dass der Zugang zu den Koronararterien nach TAVI, insbesondere bei supra-annulären Klappen, erschwert sein kann. Das Risiko einer zukünftigen PCI wird dabei durch die Wahl der Klappenprothese, supra-annulär oder intra-annulär, sowie die kommissurale Ausrichtung der implantierten Klappe beeinflusst<sup>53</sup>. Es ist jedoch zu beachten, dass diese Hypothesen nicht hinreichend belegt sind. In der ACTIVATION-Studie konnte kein Vorteil einer routinemäßigen Revaskularisation vor geplanter TAVI nachgewiesen werden, während die Ergebnisse des REVASC-TAVI-Registers darauf

hindeuten, dass eine PCI nach TAVI möglicherweise mit einem besseren klinischen Outcome nach zwei Jahren assoziiert sein könnte<sup>41,42</sup>.

### **2.3.1. Nichtinvasive Diagnostik der KHK**

Für die diagnostische Einschätzung des Vorliegens einer KHK empfiehlt die aktuelle ESC-Leitlinie zum chronischen Koronarsyndrom (CCS) ein stufenweises Vorgehen. Hierbei gilt es im Regelfall initial auf niedrigschwellige und nichtinvasive Untersuchungen zurückzugreifen, ehe eine weiterführende invasive Diagnostik eingeleitet wird. Zunächst erfolgen neben der Erhebung klinischer Daten und einer Anamnese unter der Berücksichtigung von Komorbiditäten und kardiovaskulären Risikofaktoren verschiedene Basisuntersuchungen. Diese umfassen eine 12-Kanal-Ruhe-Elektrokardiographie, eine laborchemische Basisdiagnostik, eine Ruhe-Echokardiographie sowie in ausgewählten Fällen eine Röntgen-Thorax-Bildgebung. Nach Durchführung dieser Basisuntersuchungen kann unter der Berücksichtigung des Alters, des Geschlechts und der Symptomcharakteristik der Patientinnen und Patienten eine Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK berechnet werden<sup>51</sup>. Die Berechnung kann mittels verschiedener Scores wie der Vortestwahrscheinlichkeit nach Genders und nach Diamond-Forrester berechnet werden<sup>54,55</sup>. Seit 2019 empfiehlt die Europäische Gesellschaft für Kardiologie einen neuen Vortestwahrscheinlichkeitsscore, der im Gegensatz zu früheren Modellen auch das Leitsymptom Dyspnoe berücksichtigt<sup>56</sup>. In Abhängigkeit der berechneten Vortestwahrscheinlichkeit wird ein unterschiedliches weitergehendes diagnostisches Vorgehen empfohlen. Bei Patientinnen und Patienten mit einer Vortestwahrscheinlichkeit von unter 5 % wird von einer sehr geringen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK ausgegangen. Bei dem Vorliegen einer niedrigen Vortestwahrscheinlichkeit von 5 bis 15 % kann eine weiterführende diagnostische Abklärung in Betracht gezogen werden, während nichtinvasive bildgebende Verfahren ab einer Vortestwahrscheinlichkeit von über 15 % als am vorteilhaftesten erachtet werden. Hier sind die koronare CTA als morphologische Bildgebungsmodalität sowie verschiedene funktionelle belastungsabhängige diagnostische Tests aufzuführen. Die koronare CTA eignet sich besonders zum Ausschluss einer KHK bei Patientinnen und Patienten mit niedrigerer bis intermediärer Vortestwahrscheinlichkeit. Bei unklarem Befund kann sie durch eine funktionelle Bildgebung wie eine Stressechokardiographie oder eine Belastungsmyokardszintigraphie ergänzt werden<sup>51</sup>.

#### Koronare CT-Angiographie

Die koronare CTA ist ein etabliertes, nichtinvasives bildgebendes Verfahren zur morphologischen Darstellung der Koronararterien, welches sich insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit niedriger bis mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit für eine KHK

eignet <sup>57</sup>. Alternativ können auch andere nichtinvasive Belastungstests wie die Stressechokardiographie und die Myokardszintigraphie verwendet werden, um eine KHK auszuschließen. Diese diagnostischen Verfahren konzentrieren sich primär auf den Nachweis einer myokardialen Ischämie und werden in der Regel zur weiteren Abklärung nach einem nicht-aussagekräftigen Ergebnis der koronaren CTA eingesetzt. Die koronare CTA zeichnet sich durch kurze Untersuchungszeiten, eine hohe Sensitivität und einen hohen negativen prädiktiven Wert aus. Ein negativer Befund in der Angiographie schließt mit hoher Wahrscheinlichkeit das Vorhandensein einer KHK aus, weshalb sich die koronare CTA als nichtinvasive Methode zur Ausschlussdiagnostik einer KHK etabliert hat <sup>51,58</sup>. Nachteilhaft ist, dass sie eine lediglich moderate Spezifität und einen niedrigen positiven prädiktiven Wert aufweist. Insgesamt zeigt die koronare CTA eine Tendenz zur Überwertung von koronaren Stenosen, insbesondere in Fällen schwerer koronarer Kalzifikationen <sup>59–61</sup>. Eine Studie von Gohmann et al. untersuchte speziell die Anwendbarkeit der koronaren CTA in einer Patientenkohorte mit AS und geplanter TAVI und erzielte ähnliche Ergebnisse. Die koronare CTA erwies sich auch in diesem überwiegend multimorbiden und älteren Patientenkollektiv als geeignetes Instrument zur Ausschlussdiagnostik einer KHK mit einer hohen Sensitivität und einem hohen negativen prädiktiven Wert. Dennoch zeigten die Ergebnisse auch eine mäßige Spezifität und einen niedrigen positiven prädiktiven Wert <sup>62</sup>. Vor diesem Hintergrund können vermehrte falsch-positive Ergebnisse und unklare Koronarstenosen zu unnötigen ICAs führen. Diese gelten als Goldstandard für die morphologische Darstellung der Koronararterien und sind in Fällen mit ausgeprägter Koronarkalzifikation der nichtinvasiven Bildgebung überlegen.

#### Fraktionelle Flussreserve mittels Computertomographie (CT-FFR)

Die koronare CTA ist ein diagnostisches Verfahren zum Ischämienachweis und eignet sich insbesondere zur Ausschlussdiagnostik einer KHK. Da es sich um ein rein anatomisches Verfahren handelt, ist die Aussagekraft der koronaren CTA hinsichtlich der hämodynamischen Relevanz detektierter koronarer Läsionen begrenzt. Da eine direkte funktionelle Bewertung nicht möglich ist, weist sie eine geringere Sensitivität bei der Erkennung hämodynamisch signifikanter Stenosen im Vergleich zu funktionellen Verfahren auf. Darüber hinaus zeigt die koronare CTA im Allgemeinen eine mäßige Spezifität und einen niedrigen positiven prädiktiven Wert <sup>61,63</sup>. Zur Bewertung von Koronarstenosen mit nicht eindeutigem Befund, insbesondere bei intermediären Koronarstenosen, empfehlen die aktuellen Leitlinien zur Myokardrevaskularisation den Einsatz der invasiven Messmethoden der FFR und iFR. Diese gelten als Goldstandard für die koronarphysiologische Messung <sup>38</sup>. Diese invasiven Verfahren sind jedoch mit angiographieassoziierten Risiken, wie beispielsweise Gefäßverletzungen, verbunden und erfordern sowohl eine Strahlenbelastung als auch einen erheblichen Zeit- und Personalaufwand <sup>64–66</sup>. Die FFR-Messung während der ICA birgt den Nachteil potenzieller

Nebenwirkungen aufgrund der Verwendung hyperämischer Pharmaka. Im Gegensatz dazu ermöglicht die CT-FFR als nichtinvasive diagnostische Methode eine funktionelle Testung, die sich von der rein morphologischen Beurteilung der Koronarien mittels ICA unterscheidet. Sie simuliert eine maximale Durchblutung im Koronarbett mithilfe computergestützter flussdynamischer Modelle, ohne dass dabei hyperämische Pharmaka verabreicht werden müssen<sup>67,68</sup>. Nach einer vorherigen semiautomatischen Detektion der Gefäßmittellinien und der Bestimmung der Lumengrenzen anhand der akquirierten CTA-Datensätze wird ein patienteneigener dreidimensionaler Koronarbaum simuliert. Für jeden einzelnen Abschnitt der Koronararterien wird die entsprechende CT-FFR berechnet. Die CT-FFR-Messungen zeigen eine signifikante Übereinstimmung mit dem invasiven Referenzstandard und stellen ein validiertes Verfahren dar<sup>69</sup>.

## **2.4. Invasive Koronarangiographie und Angiographie**

Die ICA ist ein bildgebendes Verfahren, das über einen arteriellen Zugang durchgeführt wird. Nach der Injektion eines Kontrastmittels ermöglicht sie die radiologische Darstellung der Herzkranzgefäße und gilt als Goldstandard für die morphologische Darstellung von Koronararterien<sup>38</sup>. Sie wird zum Nachweis bzw. der Graduierung des Schweregrads einer KHK eingesetzt. Sie erfolgt minimalinvasiv vorzugsweise über die Arteria radialis aufgrund der geringeren Komplikations- und Mortalitätsrate, wobei bei ungeeigneten Gefäßverhältnissen oder Vorliegen von Kontraindikationen eine Punktion der Arteria femoralis als alternative Zugangsrouten gewählt werden kann<sup>38,70-72</sup>. Die Punktion erfolgt nach der Seldinger-Technik, bei der ein arterieller Zugang mittels Katheterisierung durchgeführt wird. Die ICA wird empfohlen, wenn eine mögliche Revaskularisationstherapie, wie eine PCI oder eine geplante Bypass-Operation, bei nachgewiesener behandlungsbedürftiger KHK in Betracht gezogen wird. Weitere Indikationen umfassen eine sehr hohe klinische Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK, therapierefraktäre Symptome oder das Auftreten von Angina pectoris bei geringer körperlicher Belastung<sup>51</sup>. Für intermediäre Koronarstenosen von etwa 40–90 % Durchmesser, ohne Nachweis von Ischämie in einer nichtinvasiven vorherigen Messung, wird eine koronarphysiologische Druckdrahtmessung empfohlen. Die visuelle Beurteilung von Koronarangiogrammen ist subjektiv und liefert insbesondere bei intermediären Stenosen eine eingeschränkte Aussagekraft über die hämodynamische Relevanz. Eine Ausnahme bilden schwergradige Stenosen > 90 %, die bereits ohne funktionelle Testung als hämodynamisch signifikant angesehen werden können<sup>38</sup>.

### Quantitative Koronaranalyse

Die QCA ermöglicht eine morphologische Darstellung der Koronararterien. Dabei werden die angiographischen Koronardatensätze mittels eines automatisierten

Konturerkennungssysteme einer Software digital analysiert und zweidimensionale Analysen erstellt. Im Gegensatz zur rein visuellen Beurteilung der ICA-Aufnahmen bietet die QCA ein objektiveres und standardisiertes Messverfahren, welches die Inter- und Intraobserver-Variabilität reduziert. Es handelt sich um eine nichtinvasive diagnostische Methode, die keinen Einsatz eines Druckdrahtes erfordert. Zu den gemessenen Variablen gehören unter anderem der Stenosegrad, der minimale Durchmesser des Gefäßlumens sowie die Läsionslänge der koronaren Läsionen<sup>73</sup>.

## **2.5. Physiologische Messungen**

Gemäß den aktuellen Leitlinien zur Myokardrevaskularisation sollten Patientinnen und Patienten mit intermediären Koronarstenosen oder Multigefäßerkrankungen, bei denen kein nichtinvasiver Ischämienachweis vorliegt, unmittelbar nach der ICA eine koronarphysiologische Messung durchführen lassen. Die funktionelle Beurteilung von Koronarstenosen erfolgt mittels FFR und iFR und gilt als Goldstandard zur Bestimmung der hämodynamischen Relevanz von Koronarstenosen. Sie ist entscheidend für die Indikationsstellung einer Revaskularisationsmaßnahme. Besonders relevant ist dies für Patientinnen und Patienten mit hämodynamisch signifikanten Stenosen des linken Koronarhauptstamms, proximalen Stenosen des Zwischenkammervorderastes der linken Koronararterie (RIVA), koronarer Mehrgefäßerkrankung sowie eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion des Herzens mit einem Stenosegrad von mindestens 50 %. Eine Revaskularisation ist indiziert, wenn mindestens eine hämodynamisch signifikante Koronarstenose mit symptomatischer Behandlungsindikation vorliegt. Eine Stenose gilt als hämodynamisch relevant, wenn der per Druckdraht gemessene FFR-Wert  $\leq 0,80$  oder der iFR-Messwert  $\leq 0,89$  beträgt. Zusätzlich gilt eine hochgradige bildmorphologische Stenose von über 90 % in einem der drei koronaren Hauptgefäße RIVA, Arteria circumflexa (RCX) oder Arteria coronaria dextra (ACD) als hämodynamisch relevant<sup>38</sup>. Im Vergleich zur isolierten ICA bietet die koronarphysiologische Messung ein funktionelles Verfahren, das der rein morphologischen Beurteilung überlegen ist. Diese Überlegenheit wurde in der multizentrischen FAME-Studie nachgewiesen<sup>74</sup>.

### **2.5.1. Fraktionelle Flussreserve**

Die FFR ist ein Index zur Bewertung der hämodynamischen Signifikanz von Koronarstenosen. Die Messung erfolgt invasiv während einer Herzkatheteruntersuchung durch die Messung des intrakoronaren Drucks mittels eines Führungsdrahtes mit elektronischem Drucksensor. Dabei wird ein vasodilatatorisches Medikament wie Adenosin verabreicht, um einen hyperämischen Zustand zu erzeugen. Der FFR-Messwert wird aus dem Quotienten des distalen Drucks und

des mittleren Aortendrucks errechnet, gemessen proximal und distal der Läsion<sup>75</sup>. Mögliche Nebenwirkungen dieser hyperämischen Medikation sind Kopfschmerzen, Übelkeit und Bronchospasmen<sup>76</sup>. Des Weiteren können Gefäßverletzungen aufgrund der ICA auftreten<sup>64</sup>. Eine hämodynamisch signifikante Koronarstenose wird definiert durch einen FFR-Wert von  $\leq 0,80$ <sup>38</sup>. Die Überlegenheit der funktionellen FFR-Messung bei der Beurteilung koronarer Stenosen im Vergleich zur rein morphologischen Beurteilung wurde durch die großen randomisierten FAME- und FAME2-Studien belegt<sup>74,77</sup>. Die Ergebnisse der FAME-Studie aus dem Jahr 2009 zeigen, dass eine FFR-gestützte PCI im Vergleich zu einer rein angiographisch basierten Entscheidungsfindung über einen Zeitraum von einem Jahr zu einer geringeren Rate an primären Endpunkten im Sinne von schweren kardialen Ereignissen (MACE) führte. Als MACE wurden schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse wie Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt oder die Notwendigkeit einer erneuten Koronarrevaskularisation definiert<sup>74</sup>. Darüber hinaus bestätigten die Fünf-Jahres-Daten der FAME2-Studie von 2018 die Überlegenheit einer FFR-gestützten PCI gegenüber einer rein medikamentösen Therapie bei Patientinnen und Patienten mit mindestens einer signifikanten Koronarstenose mit einem FFR-Messwert von  $\leq 0,80$ . Über einen Zeitraum von drei Jahren wurde eine niedrigere Rate an MACE und eine Verbesserung der klinischen Symptomatik beobachtet<sup>78</sup>.

### **2.5.2. Ruheindizes**

Die Ruheindizes, auch als nicht-hyperämische Druckverhältnis-Messungen (NHPRs) bezeichnet, stellen eine alternative Methode zur konventionellen koronarphysiologischen Untersuchung mittels der FFR-Messung dar. Im Gegensatz zur FFR-Messung erfolgt bei den NHPRs die Untersuchung der Koronararterien im Ruhezustand, ohne die Induktion einer Hyperämie und somit ohne den Einsatz vasodilatatorischer Medikamente. Dadurch wird das Risiko potenzieller Nebenwirkungen vermieden, die mit der Verabreichung von Hyperämika assoziiert sein können, wie beispielsweise Übelkeit, Erbrechen, Atemnot, Bradyarrhythmien, Hypotension und allergische Reaktionen. Zusätzlich bietet der Verzicht auf die Medikation den Vorteil einer Kostenreduktion sowie der Einsparung von Personalaufwand und Zeit<sup>76,79–81</sup>. Für das untersuchte, häufig gebrechliche und multimorbide Patientenkollektiv mit AS und Indikation zur TAVI kann die Anwendung der Ruheindizes einen bedeutenden Vorteil darstellen. Die instantaneous wave-free ratio (iFR), als ein Vertreter der Ruheindizes, wird über mehrere Herzzyklen während der Phase der „wellenfreien“ mittleren bis späten Phase der Diastole gemessen, in der der Gefäßwiderstand als am geringsten und konstantesten gilt<sup>82</sup>. Diese Messung zeigt eine Korrelation mit dem mittleren Gefäßwiderstand über die Systole und Diastole im hyperämischen Zustand, wie er bei der FFR-Messung erfasst wird. In den großen multizentrischen, randomisierten Studien DEFINE-FLAIR und IFR-SWEDEHEART wurde gezeigt, dass die iFR in der Quantifizierung der hämodynamischen Relevanz koronarer

Stenosen der FFR diagnostisch nicht unterlegen ist. Über einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr ergab sich kein signifikanter Unterschied im Auftreten von MACE zwischen beiden Methoden. Die iFR-Messung gilt gemäß den 2018 erschienenen ESC/EACTS-Leitlinien zur Myokardrevaskularisation neben der FFR-Messung als Goldstandard in der koronarphysiologischen Untersuchung von Koronarstenosen und wird als diagnostisch gleichwertige Alternative zur FFR empfohlen<sup>83,84</sup>. Ein etablierter Cut-off-Wert von 0,89 wird verwendet, um eine hämodynamisch signifikante Stenose zu definieren<sup>38</sup>. Zudem konnten Yamanaka et al. in ihrer Studie eine gute Korrelation zwischen iFR und FFR auch für das hier untersuchte Patientenkollektiv mit AS nachweisen<sup>85</sup>. Neben der iFR existiert auch die RFR als ein weiterer validierter, nicht-hyperämischer Index. Das Messprinzip besteht darin, das niedrigste Verhältnis zwischen dem Koronarmitteldruck distal der zu untersuchenden Koronarstenose und dem mittleren Aortendruck (Pd/Pa) während eines kardialen Zyklus zu bestimmen. Dabei wird der durchschnittliche Wert von fünf aufeinander folgenden kardialen Zyklen ausgewählt. Im Gegensatz zur iFR erfolgt die RFR-Messung nicht ausschließlich in der Diastole, sondern auch während der systolischen Phase<sup>86</sup>. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die RFR eine hohe Korrelation zur iFR aufweist, was die diagnostische Nichtunterlegenheit der RFR im Vergleich zur iFR als Vertreter der NHRPs impliziert<sup>86-88</sup>. Des Weiteren zeigten Ergebnisse von Muroya et al. eine gute Korrelation zwischen der RFR und FFR<sup>89</sup>. Dies Ergebnisse deuten darauf hin, dass die RFR auch als Referenzstandard in der funktionellen Beurteilung von Koronarstenosen geeignet sein könnte. Die RFR-Messung könnte eine höhere Sensitivität bei der Erkennung hämodynamisch signifikanter Koronarstenosen aufweisen, da sie Druckwerte über den gesamten Herzzyklus hinweg berücksichtigt und nicht auf eine bestimmte Phase beschränkt ist. Es fehlen jedoch weitere randomisierte Studien, die eine direkte Vergleichbarkeit der RFR und FFR aufzeigen, obwohl eine hohe Korrelation der RFR und iFR sowie eine Nichtunterlegenheit der iFR gegenüber der FFR gezeigt werden konnte<sup>83,84,86-88</sup>. Die AS führt zu Veränderungen der Physiologie des Herzens und der Koronararterien<sup>85,90,91</sup>. Es gibt derzeit keine randomisierten Studien und nur wenige beobachtende Studien, die funktionelle Messungen bei Patientinnen und Patienten mit einer AS durchgeführt haben. Randomisierte Studien sind erforderlich, um die Rolle der Ruheindizes in der funktionellen Koronardiagnostik bei Patientinnen und Patienten mit einer AS genauer zu untersuchen. Dabei ist es von besonderer Bedeutung, die optimalen Cut-off-Werte für die hämodynamische Klassifikation von koronaren Läsionen unter den verschiedenen Verfahren zu bestimmen<sup>85,92</sup>. Die Verwendung von Ruheindizes, welche auf die Induktion einer Hyperämie verzichten, reduzieren das Risiko Adenosin-assoziiertes Nebenwirkungen. Allerdings bleiben diese Ruheindizes im Vergleich zur CT-FFR-Messung weiterhin mit einem invasiven Eingriff sowie dem damit einhergehenden hohen Zeitaufwand und potenziellen Risiken wie Gefäßverletzungen verbunden.

## 2.6. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Die zunehmende Prävalenz der AS als eine der häufigsten Herzklappenerkrankungen in den westlichen Industriestaaten resultiert aus dem kontinuierlichen Anstieg des Durchschnittsalters und der Multimorbidität der Population<sup>1,3,9,93</sup>. Infolgedessen wird sie immer häufiger durch eine TAVI therapiert. Als integraler Bestandteil der präprozeduralen Untersuchungen erfordert dies die Durchführung einer ICA zur Ausschlussdiagnostik einer KHK mit gegebenenfalls bedarfsgerechten Revaskularisationsmaßnahmen. Unter Interventionsbereitschaft kann eine koronare Revaskularisation unmittelbar durch eine PCI erfolgen oder in einigen Fällen eine koronararterielle Bypass-Operation erforderlich sein. Im Falle einer indizierten Bypass-Operation ist die Kombination mit einem offenen chirurgischen Aortenklappenersatz besser geeignet<sup>38</sup>. Vor der Intervention hat sich die prä-TAVI-CT-Bildgebung etabliert, welche für die prozedurale Planung der Klappenprothesenart, -größe und des Zugangswegs für die Katheterisierung von großer Bedeutung ist<sup>27,34,35</sup>. Die CT-Bildgebung mit einem koronarem Akquisitionsprotokoll und alleiniger morphologischer Beurteilung von Herzkranzgefäßen wird primär als Ausschlussdiagnostik für Patientinnen und Patienten mit niedriger bis mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit für eine KHK angewendet. Diese Methode zeichnet sich durch eine hohe Sensitivität und einen hohen negativen prädiktiven Wert aus, weist jedoch lediglich eine mäßige Spezifität und einen niedrigen positiven prädiktiven Wert auf.<sup>51,94–96</sup> Bei Vorliegen eines positiven koronaren Befundes wird eine weiterführende Diagnostik empfohlen, während ein negativer Befund eine KHK mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließt. Bei Patientinnen und Patienten mit einer AS, die häufig ausgeprägte Koronarkalzifikationen aufweisen, kann die diagnostische Güte bei der Beurteilung des Schweregrads einer KHK eingeschränkt sein. Dies kann zu einer Überbewertung von verkalkten koronaren Stenosen führen, bedingt durch verschiedene CT-Artefakte wie Blooming- und Aufhärtungsartefakte, die durch eine erhöhte Röntgen- und Elektronendichte von Kalk hervorgerufen werden<sup>97–99</sup>. Im Vergleich dazu gilt die ICA als analoge invasive Form der anatomischen Bildgebung als Goldstandard für die morphologische Darstellung der Herzkranzgefäße und weist eine höhere diagnostische Genauigkeit als die koronare CTA. Allerdings ist sie in Bezug auf die hämodynamische Relevanz von koronaren Stenosen den funktionellen Untersuchungen mittels koronarphysiologischer Messung unterlegen<sup>38</sup>. Die nichtinvasive Beurteilung der hämodynamischen Relevanz von koronaren Läsionen durch eine CT-FFR-Messung kann potenziell die Notwendigkeit von invasiven ICAs reduzieren, was zu einer Reduktion der Kosten, des Personalaufwands, der Zeit und möglicher Komplikationen wie Gefäßverletzungen während des Eingriffs führen kann<sup>64,100</sup>. In dieser Arbeit wird untersucht, ob präinterventionelle prä-TAVI-CTAs als geeignete Basis für die Berechnung der CT-FFR dienen können. Ein Nachweis der Anwendbarkeit könnte dazu beitragen, auf eine zusätzliche

CT-Bildgebung mit koronarem Akquisitionsprotokoll zu verzichten und die damit verbundene Strahlenbelastung, den Zeit- und Kostenaufwand zu reduzieren. Als Referenzdiagnostik wird die RFR-Messung verwendet, die bei Patientinnen und Patienten mit einer AS möglicherweise besser geeignet ist als der aktuelle Goldstandard der FFR- und iFR-Messung. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die RFR-Messung im Gegensatz zur FFR-Messung auf die Verwendung von hyperämisierenden Pharmaka verzichtet und im Vergleich zur iFR-Messung Druckwerte während des gesamten kardialen Zyklus, einschließlich der systolischen Phase, berücksichtigt.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Patientenkollektiv**

Es handelt sich in dieser Arbeit um eine monozentrische, retrospektive Längsschnittstudie. Zwischen August 2015 und Dezember 2019 wurden die Daten von insgesamt 51 Patientinnen und Patienten mit einer AS aus der Uniklinik Köln ausgewertet. Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatten sich einer präprozeduralen Evaluierung für eine TAVI unterzogen, mittels Durchführung einer CTA (Somatom Force, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland). Ein weiteres Einschlusskriterium war, dass anschließend innerhalb eines Zeitraums von drei Monaten eine ICA mit invasiver RFR-Messung aufgrund mindestens einer mittelgradigen Koronarläsion in einem der drei Hauptgefäße mit 30–80-prozentiger Verengung in der Uniklinik Köln durchgeführt wurde. Die Schwere der Verengung wurde während der ICA anhand einer visuellen Einschätzung durch die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt bestimmt. Patientinnen und Patienten mit signifikanter Hauptstammstenose, einer früheren koronararteriellen Bypass-Operation, chronischem vollständigem Verschluss einer Koronararterie oder ICA in einem anderen Krankenhaus wurden ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien umfassten die Verwendung eines anderen CT-Geräts oder CT-Protokolls, eine frühere Stentimplantation im zu untersuchenden Gefäß oder eine unzureichende Bildqualität der CTA. Alle verbleibenden 57 per Druckdraht vermessenen Koronargefäße wurden in die Analyse einbezogen. Zusätzlich wurden demographische und klinische Daten erfasst bezüglich Alter, Geschlecht, kardiovaskulären und metabolischen Risikofaktoren, und bei Patientinnen und Patienten mit Multigefäßerkrankung auf Patientenebene analysiert. Alle Patientinnen und Patienten wurden durch das hiesige kardiologische Team untersucht. Das Studienprotokoll war im Einklang mit der Deklaration von Helsinki und wurde von unserer institutionellen Ethikkommission genehmigt (Ethiknummer 19-1357).

#### **3.2. Invasive Koronarangiographie und Resting Full-Cycle Ratio-Messung**

Die ICAs wurden gemäß den aktuellen Leitlinien der ESC zur Myokardrevaskularisation nach schriftlicher Einwilligung der Patientinnen und Patienten im Herzkatheterlabor der Klinik für Innere Medizin III der Universitätsklinik Köln durchgeführt<sup>38</sup>. Die Durchführung erfolgte gemäß den internen Behandlungsstandards der Klinik. Der arterielle Gefäßzugang erfolgte über die Punktion der Arteria radialis oder der Arteria femoralis communis in Seldinger-Technik, wobei der radiale Zugang bevorzugt wurde, sofern dies möglich war. Nach Platzierung einer Schleuse im Zugangsgefäß erfolgte zunächst die radiologische Darstellung der Koronararterien unter Verwendung eines Röntgenkontrastmittels. Anschließend wurden visuell als intermediär eingestufte Stenosen leitliniengemäß mittels invasiver

Druckdrahtmessung auf ihre hämodynamische Relevanz hin untersucht. In 40 der insgesamt 57 Koronarläsionen erfolgte eine FFR-Messung, wobei die Messdaten nachträglich in die entsprechenden RFR-Messwerte umgewandelt wurden. Zur Durchführung einer Messung wurde der PressureWire™ X Druckmessdraht (Abbott Vascular Inc., Santa Clara, Kalifornien) distal der zu untersuchenden Koronarläsion positioniert und das Verhältnis des mittleren Blutdrucks distal und proximal der Koronarläsion wurde berechnet. Die FFR-Messungen wurden unter maximaler Hyperämie durch die Applikation des Vasodilatators Adenosin durchgeführt. Die erfassten FFR-Messdaten wurden anonymisiert an ein unabhängiges Kernlabor (CoroLab; Coroventis Research AB, Uppsala, Schweden) weitergeleitet. Dort wurden die FFR-Messwerte mithilfe eines komplett automatisierten offline-Software-Algorithmus in kongruente RFR-Messwerte umgewandelt. Nur die Druckdrahtmessungen, die vor der Applikation von Adenosin und somit vor Induktion einer Hyperämie durchgeführt wurden, wurden berücksichtigt. Zusätzlich wurden bei 17 der insgesamt 57 Koronarläsionen direkte RFR-Messungen (Quantien System v.1.12; Abbott Vascular) durchgeführt. Gemäß den aktuellen Empfehlungen wurde eine Koronararterie als hämodynamisch signifikant eingestuft, wenn die RFR einen Cut-off-Wert von 0,89 oder weniger aufwies. Die Durchmesser der Stenosen wurden mittels der QAngio XA Software (Medis Medical Imaging Systems, Leiden, die Niederlande) im Rahmen einer zweidimensionalen QCA bestimmt.

### **3.3. Akquisition und Analyse der CT-Datensätze (TAVI-CT-Bildrekonstruktion)**

Alle CT-Aufnahmen wurden unter Verwendung eines Dual Source 256-Zeilen-CT der dritten Generation (Somatom Force, Siemens Healthineers) durchgeführt. Das CT-Protokoll entsprach den Leitlinien der Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT) <sup>101</sup>. Den Patientinnen und Patienten wurde gemäß einem standardisierten Injektionsprotokoll eine intravenöse Dosis von 60 ml iodiertem Kontrastmittel (Imeron® 400, Bracco Imaging S.p.A., Milan, Italien) mit einer Konzentration von 400 mg Jod/ml verabreicht unter Verwendung eines Power-Doppelkolben-Kontrastmittelinjektors und einer Flussrate von 5 ml/s. Dies wurde durch die nachfolgende Injektion von 40 ml Natriumchloridlösung mit einer Flussrate von 5 ml/s ergänzt. Die CTA wurde dosismoduliert bei einer Röhrenspannung von 100 kV und einem Röhrenstrom von 300 mAs durchgeführt. Die Rotationsgeschwindigkeit betrug 0,25 s, der Pitchfaktor lag bei 3,2 und die Detektorkollimation betrug 192 x 0,6 mm. Es wurde eine EKG-getriggerte CT-Aufnahme von kranial nach kaudal mit der Untersuchung von Thorax, Abdomen und Becken durchgeführt zur Bewertung der Aortenklappe, der Koronararterien sowie des Zugangswegs. Die Scanzeit betrug etwa 2 s. Die Datenakquisition startete automatisch auf der Ebene der Aorta ascendens, sobald der zuvor festgelegte Schwellenwert

von 120 Hounsfield-Einheiten (HE) erreicht wurde. Eine Übersicht des standardisierten TAVI-CT-Protokolls ist in **Tabelle 2** dargestellt.

**Tabelle 2.** CT-Protokoll.

<b>Parameter</b>	<b>Einstellung</b>
Röhrenspannung	100 kV
Dosismodulation	ja
Röhrenstrom-Zeit-Produkt	300 mAs
Kollimation	192 x 0,6 mm
Pitch	3,2
Rotationszeit	0,25 s

Für 46 der insgesamt 57 untersuchten Koronargefäße erfolgte die retrospektive CT-Bildanalyse unter Verwendung einer multimodalen on-site 3D-Bildbefundungssoftware (syngo.via VB40A, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland). Die übrigen elf Gefäße wurden mit der QAngio CT Software (Medis Medical Imaging Systems, Leiden, die Niederlande) untersucht. Dies geschah an einem geeigneten Computerarbeitsplatz innerhalb der Uniklinik Köln. Die Datenauswertung der Koronargefäße erfolgte halbautomatisch und wurde durch die visuelle Überprüfung von zwei Radiologen mit jeweils 4- und 7-jähriger Erfahrung (K.K., M.L.) in der kardiovaskulären Bildgebung verblindet durchgeführt. Alle Koronargefäße, die mittels Druckdrahtmessung und einem Durchmesser über 1,5 mm vermessen wurden, wurden in die Analyse einbezogen. Dieser Grenzwert repräsentierte den am weitesten distalen beurteilbaren Abschnitt der Koronargefäße. Die Bildqualität wurde anhand einer Likert-Skala klassifiziert und mit einem Punktesystem von 1–5 Punkten bewertet, wobei die Artefaktausprägung und der Kalzifikationsgrad mit einem Punktesystem mit 0–3 Punkten erfasst wurden (**Tabelle 3**). Die zu untersuchenden Koronarläsionen wurden hinsichtlich des Stenosegrades, des Lumendurchmessers, der Läsionslänge und der Plaque-Eigenschaften (kalzifiziert, nicht-kalzifiziert, gemischt) bewertet.

**Tabelle 3.** Kriterien der CT-Bildbeurteilung.

<b>Bildqualität</b>
5 = exzellente Bildqualität ohne diagnostische Einschränkungen 4 = gute Gefäßkontrastierung in Abwesenheit größerer Artefakte, geringes Bildrauschen 3 = moderates Bildrauschen mit ausreichender intraluminaler Sichtbarkeit, Vorhandensein von Artefakten 2 = diagnostische Beurteilbarkeit trotz Einschränkungen durch Bildrauschen, Artefakte und/oder geringer Kontrastierung 1 = nicht-diagnostische Bildqualität
<b>Artefakte</b>
0 = exzellent, keine Artefakte 1 = gute Beurteilbarkeit, geringgradige Artefakte 2 = diagnostische Beurteilbarkeit, mittelgradige Artefakte 3 = nicht-diagnostisch, schwergradige Artefakte
<b>Koronarer Kalzifikationsgrad</b>
0 = fehlend 1 = geringgradig 2 = mittelgradig 3 = schwergradig

Bewertung hinsichtlich der Bildqualität und Artefakte der CTAs und des koronaren Kalzifikationsgrades. Häufigkeiten (%).

### 3.4. CT-FFR-Analyse

Die akquirierten prä-TAVI-CT-Datensätze wurden mithilfe der validierten on-site CT-FFR<sub>ML</sub>-Software (cFFR, Version 3.0, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) bearbeitet. Zu dem Zeitpunkt der Studie war die vorliegende Software aufgrund des Patentschutzes der Firma HeartFlow Inc. (Redwood City, Kalifornien, USA) kommerziell nicht erhältlich und konnte daher nicht im klinischen Setting eingesetzt werden. Nach dem Import der Daten in die Software wurden zunächst automatisch die Mittellinien der Koronarien durch das Programm definiert und anschließend manuell vom Anwender nachkontrolliert und gegebenenfalls korrigiert. Gleichzeitig erfolgte die Zuordnung der koronaren Hauptäste, einschließlich des aus der linken Koronararterie entspringenden RIVA und RCX sowie der ACD mit ihren Seitenästen. Nach Bestätigung der festgelegten Koronarmittellinien durch den Anwender definierte die Software im nächsten Schritt halbautomatisiert das Lumen der Koronarien und kennzeichnete die detektierten Koronarstenosen. Die identifizierten Lumina und Stenosen wurden dann manuell vom Anwender überprüft, korrigiert und akzeptiert. Alle RFR-vermessenen Gefäße mit einem minimalen Durchmesser von 1,5 mm wurden in die CT-FFR-Analyse inkludiert. Abschließend erfolgte die Kalkulation der CT-FFR-Werte sowie die Erstellung eines patientenspezifischen dreidimensionalen, farbkodierten koronaren Gefäßbaums. Dabei wurde jedem Punkt entlang des Gefäßbaums ein spezifischer FFR-Wert mit einer entsprechenden skalierten Farbkodierung zugewiesen, der durch eine direkte Ablesung mit dem Mauszeiger

ermittelt werden konnte. In dieser Studie wurden entsprechend den Leitlinien die CT-FFR-Werte 1–2 cm distal der höchstgradigen Stenose des jeweils untersuchten Koronargefäßes mit einem Minimaldurchmesser von 1,5 mm bestimmt. Ein CT-FFR-Wert von  $\leq 0,80$  definierte, analog zur invasiven FFR-Messung, eine hämodynamisch relevante Stenose. Die CT-FFR-Werte wurden durch die Simulation eines hyperämischen Zustands der Koronargefäße kalkuliert. Hierbei wurde das Verhältnis des abschnittsspezifischen, maximalen Koronarblutflusses der Läsion zum Blutfluss eines normalen Blutgefäßes berechnet. Zudem berechnete die Software automatisch anhand der CT-Datensätze die linksventrikuläre Myokardmasse und schätzte den verbliebenen Koronarblutfluss ab, sodass Rückschlüsse auf die hämodynamische Relevanz koronarer Läsionen gezogen werden konnten.

### **3.5. Statistische Analyse**

Die statistische Analyse der Daten erfolgte unter Verwendung des Statistikprogramms SPSS (Version 29, IBM, Armonk, New York). Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung oder als Median mit Interquartilsabstand dargestellt, während kategoriale Variablen als Häufigkeiten in Prozent (%) angegeben wurden. Es wurden lineare Regressionsmodelle oder ein Korrelationskoeffizient nach Pearson angewandt, um den Grad der Korrelation zwischen der CT-FFR und der invasiven RFR-Messwerte auf Gefäßebene zu analysieren. Der optimale Cut-off-Wert mit der bestmöglichen diagnostischen Güte des Tests wurde mithilfe des Youden-Index berechnet. Hierbei diente der RFR-Wert als Standardreferenz, wobei eine Messung von  $\leq 0,89$  die hämodynamische Signifikanz einer Koronarläsion definierte. Die diagnostische Güte der verschiedenen CT-FFR-Werte im Vergleich zur RFR-Messung wurde durch die Fläche unter der ROC-Kurve quantifiziert. Die diagnostische Güte wurde berechnet durch die Summe der richtig-positiven und richtig-negativen Werte geteilt durch die Gesamtfallzahl für jeden Schwellenwert. Ein Bland-Altman-Plot, Sensitivität, Spezifität sowie der negative und positive prädiktive Wert wurden zur Bewertung der CT-FFR im Vergleich zur RFR ermittelt, um die diagnostische Güte und die 95-prozentigen Übereinstimmungsgrenzen zu bestimmen. Im Rahmen der statistischen Analyse wurden zweiseitige p-Werte  $< 0,05$  als statistisch signifikant definiert.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Studienpopulation/Demographische Daten

Unter Berücksichtigung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien wurden 51 Patientinnen und Patienten, die sowohl eine TAVI-CT-Bildgebung als auch eine ICA mit invasiver Druckdrahtmessung und einem RFR-Messwert als Referenzstandard erhielten, in die finale Auswertung der Studie eingeschlossen. Insgesamt wurden 57 Koronarläsionen bei den 51 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten identifiziert. Das durchschnittliche Patientenalter betrug  $79,5 \pm 5,8$  Jahre und der durchschnittliche EuroSCORE II lag bei  $3,3 \pm 2,5$ . Von den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren 20 (39,2 %) weiblich und 31 (60,8 %) männlich, mit einem durchschnittlichen Body-Mass-Index (BMI) von  $26,6 \pm 4,9$  kg/m<sup>2</sup>. Unter den kardiovaskulären Risikofaktoren und begleitenden Erkrankungen wiesen 41 (80,4 %) eine arterielle Hypertonie, 22 (43,1 %) eine Hypercholesterinämie und 15 (29,4 %) einen Diabetes mellitus auf. Neun (17,6 %) hatten eine periphere arterielle Verschlusskrankheit oder eine andere extrakardiale Arteriopathie und bei zehn (19,6 %) war ein Vorhofflimmern bekannt. In der präprozeduralen Echokardiographie betrug der mittlere aortale Druckgradient  $46,7 \pm 14,1$  mmHg und die Aortenklappenöffnungsfläche wurde mit  $0,73 \pm 0,17$  cm<sup>2</sup> gemessen. Eine Zusammenfassung der Patientencharakteristika, der klinischen und echokardiographischen Daten der Studienkohorte ist in **Tabelle 4** dargestellt. Die Stenosen in den drei epikardialen Hauptkoronararterien verteilten sich auf 40 Läsionen des RIVA (70,2 %), zehn Läsionen des RCX (17,5 %) und sechs Läsionen der ACD (10,5 %). Zudem wurde eine Läsion im Ramus intermedius (1,8 %) festgestellt. Von diesen zeigten insgesamt 28 Läsionen (49,1 %) einen pathologischen RFR-Wert  $\leq 0,89$  und wurden demnach als hämodynamisch signifikant eingestuft. In der QCA lagen für 46 Läsionen Befunde vor, von denen 28 (60,9 %) eine mindestens 50-prozentige Stenose aufwiesen. In der CT-FFR-Analyse wurden 22 Läsionen (38,6 %) als hämodynamisch signifikant eingestuft. Die Charakteristika der Läsionen sind basierend auf morphologischen und hämodynamischen Beurteilungskriterien in **Tabelle 5** dargestellt.

**Tabelle 4.** Patientenbasisdaten (n = 51)

<b>Demographische Daten</b>	
Alter (Jahre)	79,5 ± 5,8
Weibliches Geschlecht	20 (39,2)
Body-Mass-Index (kg/m <sup>2</sup> ), n = 50	26,21 ± 4,9
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>	
Arterielle Hypertonie	41 (80,4)
Hypercholesterinämie	22 (43,1)
Diabetes mellitus	15 (29,4)
Raucher oder ehemalige Raucher	15 (29,4)
Positive Familienanamnese für KHK	5 (9,8)
Z. n. Schlaganfall/TIA	5 (9,8)
Z. n. CABG	2 (3,9)
Z. n. PCI	4 (7,8)
Z. n. Schrittmacherimplantation	3 (5,9)
<b>Komorbiditäten</b>	
pAVK oder andere extrakardiale Arteriopathie	9 (17,6)
Z. n. Myokardinfarkt oder kardiogenem Schock	1 (2,0)
Vorhofflimmern	10 (19,6)
COPD	5 (9,8)
Chronische Niereninsuffizienz	9 (17,6)
<b>Blut-Basiswerte</b>	
Glomeruläre Filtrationsrate* (ml/min)	60,5 ± 21,0
<b>Risikostratifizierung</b>	
EuroSCORE II (%)	3,3 ± 2,5
<b>Echokardiographische Daten</b>	
Ejektionsfraktion	
normal (> 50 %)	45 (88,2)
AV PGmean (mmHg)	46,7 ± 14,1
AV PGmax (mmHg)	75,0 ± 20,1
AV V <sub>max</sub> (cm/s)	425,2 ± 62,6
Aortenklappenöffnungsfläche (cm <sup>2</sup> )	0,73 ± 0,17
Aortenklappeninsuffizienz	41 (80,4)
≥ Schweregrad 2	8 (15,7)
Mitralklappeninsuffizienz	49 (96,1)
≥ Schweregrad 2	17 (33,3)
Trikuspidalklappeninsuffizienz	47 (92,2)
≥ Schweregrad 2	9 (17,6)
<b>Klinische Daten (n = 41)</b>	
≥ NYHA-Klasse III	27 (65,9)
Angina pectoris	
stabil	12 (29,3)
Keine pectanginöse Beschwerden	29 (70,7)

Mittelwerte ± SD oder Häufigkeit (%). \*Berechnung der glomerulären Filtrationsrate nach der vereinfachten Formel der „Modification of Diet in Renal Disease“-Studie. AV: *Aortic valve*/Aortenklappe; CABG: Koronararterielle Bypass-Operation; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; NYHA: New York Heart Association; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; PCI: perkutane Koronarintervention; PGmean: *mean pressure gradient*/mittlerer transvalvulärer Druckgradient; TAPSE: *tricuspid annular plane systolic excursion*; TIA: transitorische ischämische Attacke; V<sub>max</sub>: *peak aortic jet velocity*/Aortale Spitzengeschwindigkeit.

**Tabelle 5.** Läsionscharakteristika und funktionelle Diagnostik (n = 57).Mittelwerte  $\pm$  SD, Median (IQR, 25.-75. Perzentile) oder Häufigkeit (%). CT-FFR: Fraktionelle

Multigefäßerkrankung (n = 51)	25 (49,0)
Vorherige Revaskularisation	4 (7,0)
Vorherige Revaskularisation im untersuchten Gefäß	0 (0)
<b>Untersuchte Koronarläsion</b>	
Ramus interventricularis anterior, RIVA	40 (70,2)
Ramus circumflexus, RCX	10 (17,5)
Ramus intermedius, RIM	1 (1,8)
Arteria coronaria dextra, ACD	6 (10,5)
<b>Anatomische/Morphologische Diagnostik</b>	
<b>Quantitative Koronarangiographie (n = 46)</b>	
Stenosedurchmesser $\geq$ 50 %	28 (60,9)
<b>Kardiale Computertomographie-Angiographie</b>	
Stenosedurchmesser, %	
50–69 %	34 (59,6)
$\geq$ 70 %	10 (17,5)
<b>Hämodynamische Diagnostik/Funktionelle Indizes</b>	
<b>Resting Full-Cycle Ratio</b>	0,89 $\pm$ 0,08
	0,90 (0,85–0,95)
RFR $\leq$ 0,89	28 (49,1)
<b>Computertomographic Fractional Flow Reserve</b>	0,84 $\pm$ 0,09
	0,85 (0,76–0,92)
CT-FFR $\leq$ 0,80	22 (38,6)

Flussreserve mittels Computertomographie; RFR: Resting Full-Cycle Ratio.

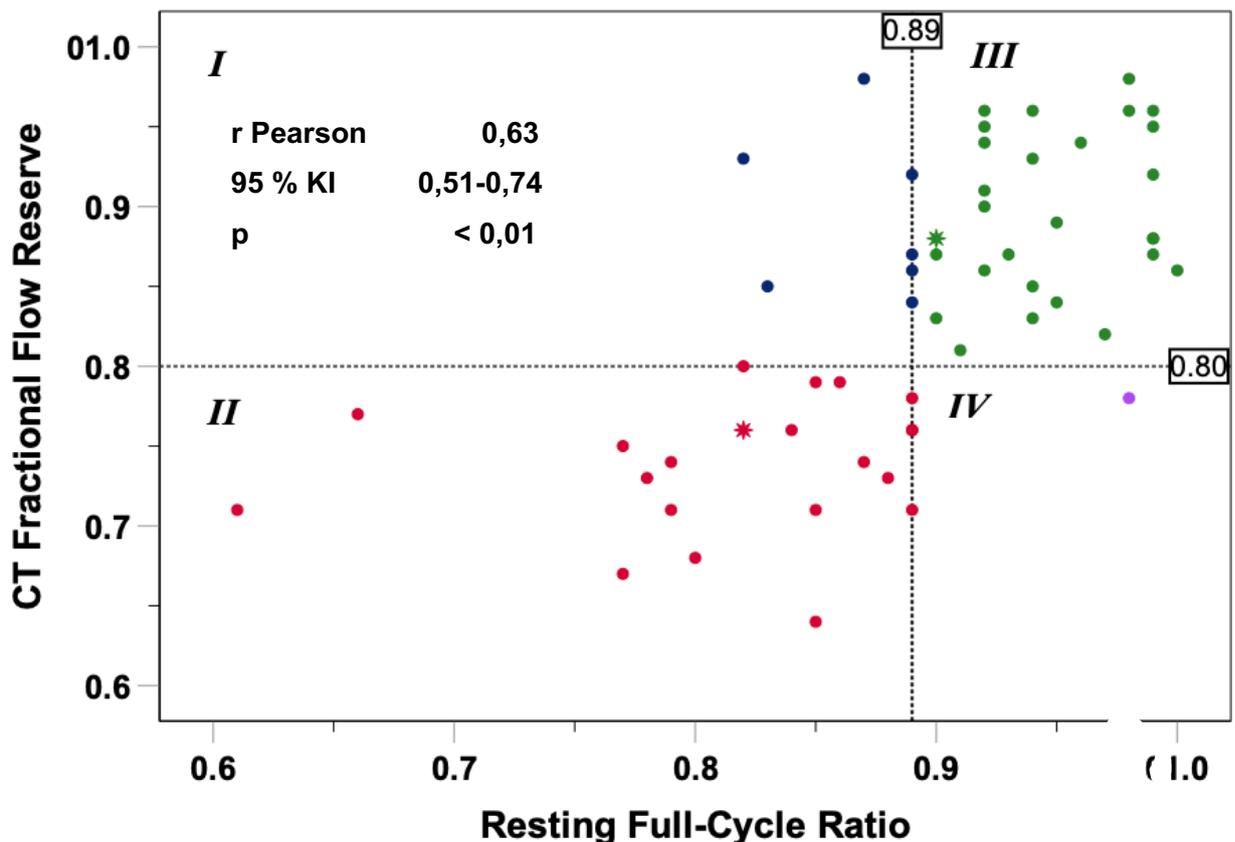
#### 4.2. CT-Scanparameter und CT-Evaluation

Bei allen Patientinnen und Patienten wurde die CTA ohne das Auftreten von Komplikationen durchgeführt. Die CT-graphische Beurteilung des peripheren Zugangswegs sowie der Aortenklappenanatomie war in jedem Fall möglich. Die mittlere Herzfrequenz betrug  $75,3 \pm 17,4$  Schläge pro Minute. Durchschnittlich zeigte sich ein mittleres Dosis-Längen-Produkt von  $297,06 \pm 134,26$  mGy\*cm und bei allen Patientinnen und Patienten wurde eine Kontrastmittelmenge von 60 ml appliziert. Auf Gefäßebene wurde eine durchschnittliche RFR von  $0,89 \pm 0,08$  gemessen, während die kalkulierte CT-FFR einen Wert von  $0,84 \pm 0,09$  aufwies. Insgesamt wurden 22 Läsionen (38,6 %) basierend auf der berechneten CT-FFR mit einem Wert  $\leq 0,80$  als hämodynamisch relevant klassifiziert. In vier Fällen (7,0 %) hat eine vorherige Revaskularisation stattgefunden. Auf Patientenebene (n = 51) lag in 25 (49,0 %) Fällen eine Multigefäßerkrankung vor. Die Bildqualität von 46 der

befundeten prä-TAVI-CT-Datensätze wurde beurteilt. Von den 46 prä-TAVI-CTAs wurden in Bezug auf die untersuchten Gefäße 20 CTAs (43,5 %) in die Kategorie "moderates Bildrauschen mit suffizienter intraluminaler Sichtbarkeit" (Skalenpunkt 3) und 16 CTAs (34,8 %) in die Kategorie "gute Gefäßkontrastierung mit möglicherweise kleineren Artefakten und geringem Bildrauschen" (Skalenpunkt 4) eingestuft. Bei der Beurteilung der Bildartefakte wurden in den meisten Fällen (n = 27, 58,7 %) nur kleinere Bildartefakte festgestellt, während in keinem Fall schwere Artefakte auftraten. Der Grad der Kalzifikation der Koronarstenosen wurde bei den meisten Patientinnen und Patienten (n = 24, 52,2 %) als "moderat" eingestuft. Die durchschnittliche Bearbeitungszeit für die CT-FFR-Berechnung dieser 46 prä-TAVI-CTAs betrug  $23 \pm 8,3$  Minuten. In Bezug auf die morphologischen Merkmale der Koronarstenosen wurde bei den meisten Plaques eine Kalzifizierung festgestellt.

### 4.3. Korrelation zwischen CT-FFR und RFR sowie morphologische Klassifizierung

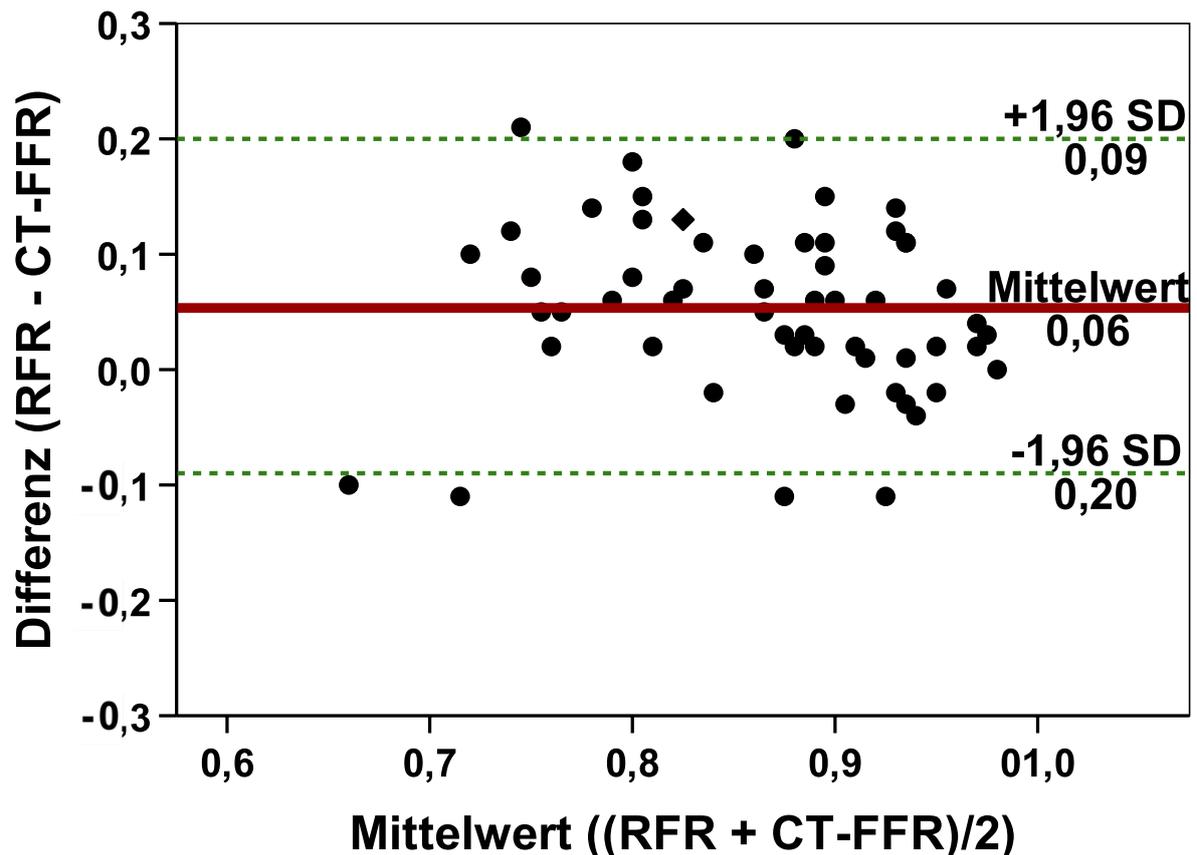
Zur Analyse des statistischen Zusammenhangs zwischen der CT-FFR und der RFR wurde auf Gefäßebene der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet. Dieser ergab eine Korrelation von  $r = 0,63$  ( $p < 0,001$ ; 95 %-Konfidenzintervall [KI]: 0,51–0,74) und ist in **Abbildung 1** dargestellt. Diese Ergebnisse weisen auf eine signifikante Korrelation zwischen der invasiv gemessenen RFR und der nichtinvasiv kalkulierten CT-FFR zur Beurteilung der hämodynamischen Relevanz koronarer Läsionen hin.



**Abbildung 1: Klassifikationsübereinstimmung der CT-FFR und RFR**

Streudiagramm hinsichtlich der Klassifikationsübereinstimmung der hämodynamischen Relevanz von Koronarläsionen auf Gefäßebene ( $n=57$ ). Das Streudiagramm zeigt einen positiven Zusammenhang zwischen der Klassifizierung der hämodynamischen Relevanz von Koronarläsionen basierend auf der kalkulierten CT-FFR und der invasiv gemessenen RFR als Referenzstandard. Die Schwellenwerte, definiert durch ein CT-FFR-Messergebnis von 0,80 und einen RFR-Messwert von 0,89, sind durch die gestrichelten Linien dargestellt. Es zeigt sich eine Übereinstimmung von 85,9 % zwischen der Klassifikation der CT-FFR und RFR (Quadranten II und III, rote und grüne Punkte). Eine Läsion (1,8 %) wurde als falsch-positiv klassifiziert (lila Punkt, Quadrant IV), während sieben Läsionen (12,3 %) als falsch-negativ eingestuft wurden (blaue Punkte, Quadrant I). Vier Auswertungen ergaben identische Werte, wobei jeder Stern zwei gleiche Datenpunkte gekennzeichnet. Der Pearson Korrelationskoeffizient beträgt  $r = 0,63$  ( $p < 0,001$ ; 95 %-KI: 0,51–0,74). CT-FFR: Fraktionelle Flussreserve mittels Computertomographie; RFR: Resting Full-Cycle Ratio.

Neben der Analyse der Korrelation wurde auch eine Bland-Altman-Analyse durchgeführt, um die Übereinstimmung zwischen den invasiv gemessenen RFR-Werten und den kalkulierten CT-FFR-Werten auf Gefäßebene zu überprüfen. Es zeigte sich eine moderate Übereinstimmung mit einer mittleren Differenz von  $0,04 \pm 0,977$  (95 %-Übereinstimmungsgrenzen  $0,09-0,18$ ), veranschaulicht in **Abbildung 2** mittels Bland-Altman-Diagramm.



**Abbildung 2: Vergleich zwischen RFR- und CT-FFR-Messwerten**

Vergleich der RFR- und CT-FFR-Messwerte mittels Bland-Altman-Analyse auf Gefäßebene. Das Streudiagramm zeigt eine signifikante Übereinstimmung zwischen der CT-FFR und der RFR als Referenzstandard bei der Klassifizierung der hämodynamischen Relevanz von Koronarläsionen auf Gefäßebene. Die gestrichelten Linien repräsentierten die Cut-off-Werte von 0,80 für die CT-FFR und 0,89 für die RFR. Zwei Auswertungen ergaben identische Werte. CT-FFR: Fraktionale Flussreserve mittels Computertomographie; RFR: Resting Full-Cycle Ratio.

#### 4.4. Diagnostische Güte der CT-FFR und CTA

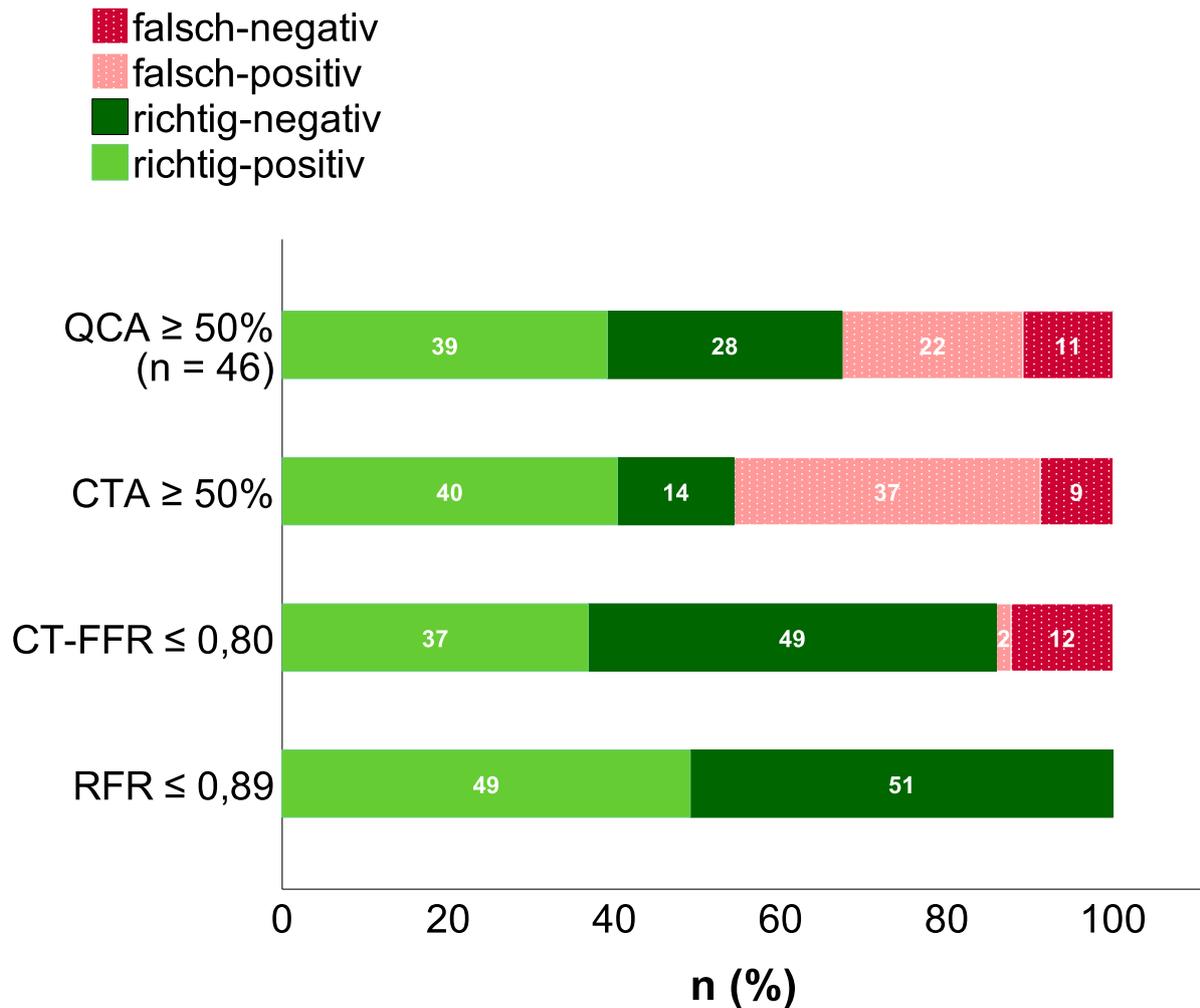
Es wurden 57 koronare Läsionen bei insgesamt 51 Studienteilnehmenden analysiert. Es erfolgte ein Vergleich verschiedener diagnostischer Modalitäten. Der koronare Stenosegrad wurde anhand der morphologischen Beurteilung mittels CTA und QCA quantifiziert. Zusätzlich

erfolgte die invasive funktionelle koronarphysiologische Messung mittels ICA, einschließlich der invasiven RFR-Messung. Zudem wurde das analoge nichtinvasive funktionelle Verfahren der computergestützten Kalkulation der CT-FFR geprüft. Insgesamt 28 Läsionen (49,1 %) wurden als hämodynamisch signifikant definiert, basierend auf einem pathologischen RFR-Messwert von  $\leq 0,89$ , der als Referenzstandard diente. Auf Grundlage dieser auf Gefäßebene erhobenen Daten wurde die diagnostische Güte für den Vergleich zwischen einer Koronarstenose mit einer kalkulierten CT-FFR  $\leq 0,80$  sowie einem Stenosegrad von  $\geq 50$  % in der CTA und  $\geq 50$  % in der QCA berechnet. Zudem wurden für diese Untersuchungsmethoden die Klassifikationsübereinstimmung, die Sensitivität, die Spezifität, der positive prädiktive Wert und der negative prädiktive Wert bestimmt und in **Tabelle 6** sowie **Abbildung 3** dargestellt. Tabelle 6. Diagnostische Güte der CT-FFR, CTA und QCA.

**Tabelle 7.** Diagnostische Güte der CT-FFR, CTA und QCA.

	CT-FFR $\leq 0,80$	CTA $\geq 50 \%$	QCA $\geq 50 \%$ (n = 46)
Klassifikationsübereinstimmung in "CT-FFR-positiv" und "CT- FFR-negativ"	49 (86,0)	31 (54,4)	31 (67,4)
% Sensitivität	75,0 (57,2-88,4)	52,3 (37,7-66,6)	78,3 (56,3-92,5)
% Spezifität	96,6 (85,7-99,8)	61,5 (34,8-84,1)	56,4 (34,5-76,7)
Positives Wahrscheinlichkeitsverhältnis	4,8 (2,4-9,3)	1,36 (0,7-2,9)	1,8 (1,1-3,0)
Negatives Wahrscheinlichkeitsverhältnis	0,06 (0,01-0,39)	0,78 (0,5-1,3)	0,38 (0,16-0,90)
% Positiver prädiktiver Wert	95,5 (81,5-99,7)	82,1 (65,5-93,2)	64,3 (51,9-75,0)
% Negativer prädiktiver Wert	80,0 (64,9-90,0)	27,6 (13,7-45,3)	72,2 (52,5-85,9)
% Diagnostische Güte	87,6 (77,9-97,4)	54,9 (39,8-69,9)	67,4 (51,6-83,2)

Diagnostische Güte der CT-FFR, CTA und QCA auf Gefäßebene zur Identifizierung des festgelegten Referenztrennwerts  $RFR \leq 0,89$ . Die Werte sind in Häufigkeiten (%) angegeben und repräsentieren die kategoriale Klassifikationsübereinstimmung bezüglich der hämodynamischen Signifikanz koronarer Läsionen. In Klammern sind die 95 %-Konfidenzintervalle angegeben. CTA: Computertomographische Angiographie; CT-FFR: Fraktionale Flussreserve mittels Computertomographie; QCA: Quantitative Koronaranalyse.

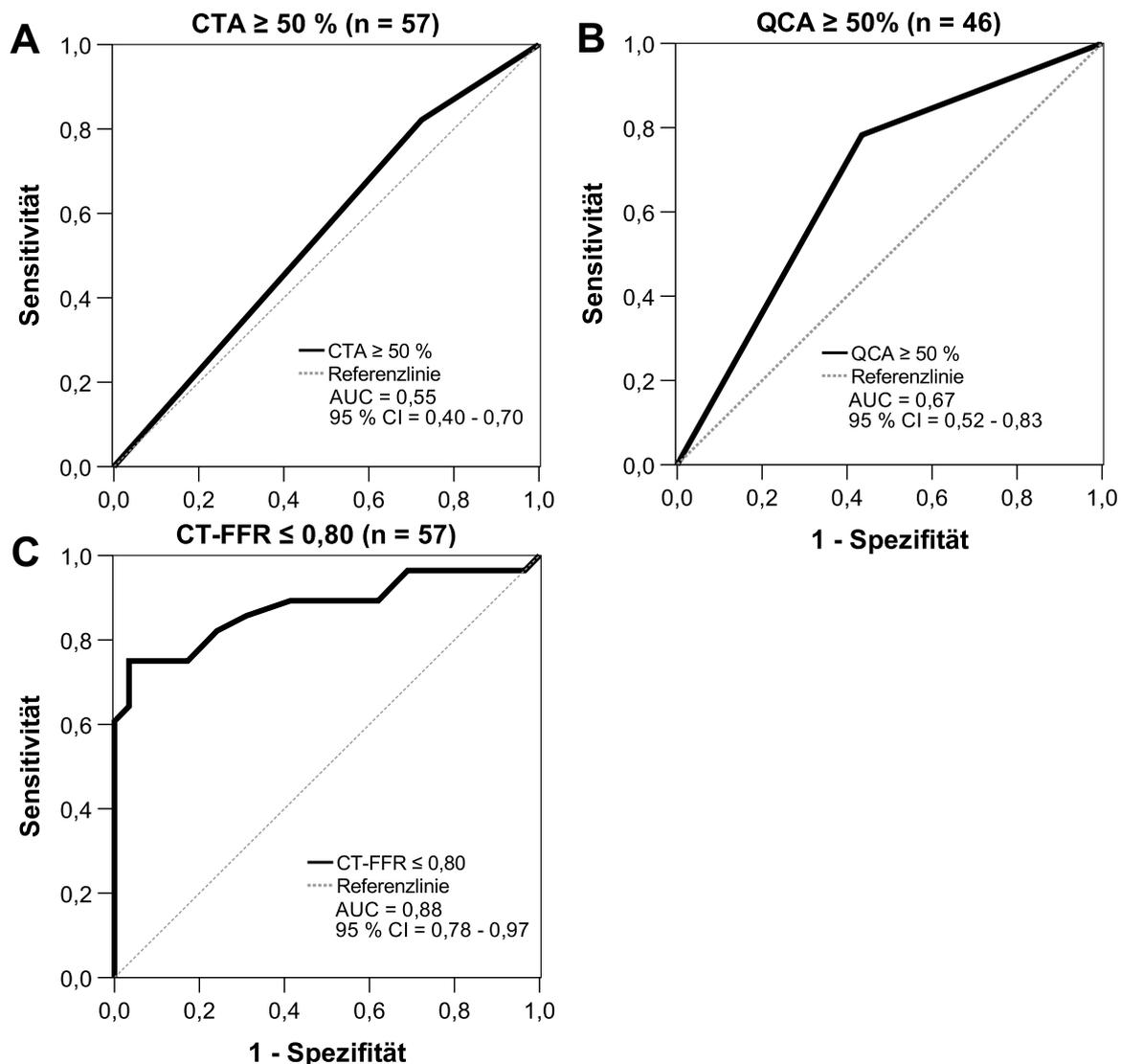


**Abbildung 3: Klassifikationsübereinstimmung der ICA, CTA und CT-FFR mit RFR**

Häufigkeiten (%) der Klassifikationsübereinstimmung der diagnostischen Modalitäten ICA, CTA und CT-FFR zur Identifizierung einer RFR  $\leq 0,89$  auf Gefäßebene. Die hellgrünen und dunkelgrünen Balken stellen die Klassifikationsübereinstimmung in den Kategorien "richtig-negativ" und "richtig-positiv" dar, während die gepunkteten rosafarbenen und roten Balken die fehlende Klassifikationsübereinstimmung als "falsch-positiv" und "falsch-negativ" zeigen. Die RFR-Messmethode wurde mit einem festgelegten Grenzwert  $\leq 0,89$  zur Klassifikation verwendet. CTA: Computertomographie-Angiographie; CT-FFR: Fraktionale Flussreserve mittels Computertomographie; ICA: Invasive Koronarangiographie; RFR: Resting Full-Cycle Ratio.

Die Sensitivität und Spezifität der CT-FFR zur Detektion einer auf RFR-Messung basierenden hämodynamisch relevanten Koronarstenose betragen 75,0 % und 96,6 %. Die diagnostische Güte der prozentualen Stenosemessung mittels QCA sowie der rein visuellen Beurteilung durch CTA war im Vergleich zur CT-FFR geringer hinsichtlich der Erfassung des hämodynamischen funktionellen Schweregrads von Koronarläsionen. Die Fläche unter der Kurve (AUC) zur Detektion einer RFR  $\leq 0,89$  auf Gefäßebene mittels CT-FFR unter Verwendung der RFR als festgelegte Standardreferenz betrug 0,88 (95 %-KI 0,78-0,97). Im Vergleich dazu betragen die AUC-Werte 0,55 (95 %-KI 0,40–0,70) für die CTA mit einem

koronaren Stenosegrad  $\geq 50\%$  und 0,67 (95 %-KI 0,52-0,83) für die QCA mit einem koronaren Stenosegrad  $\geq 50\%$  als Cut-off-Wert. Anhand einer ROC-Analyse wurde ein CT-FFR-Wert von  $\leq 0,805$  als optimaler Grenzwert zur Vorhersage eines RFR-Messwerts  $\leq 0,89$  und somit einer hämodynamischen Relevanz von Koronarläsionen (**Abbildung 4**) identifiziert.



**Abbildung 4: ROC-Kurven für die CTA  $\geq 50\%$ , QCA  $\geq 50\%$ , CT-FFR  $\leq 0,80$**

Die ROC-Kurven wurden unter der Verwendung der RFR als Referenzstandard erstellt. Der optimale CT-FFR-Cut-off-Wert zur Identifikation einer RFR  $\leq 0,89$  wurde mit 0,805 ermittelt (Sensitivität 75,0 %, Spezifität 96,6 %, Youden-Index 0,716). CTA: Computertomographische Angiographie; CT-FFR: Fraktionale Flussreserve mittels Computertomographie; RFR: Resting Full-Cycle Ratio; ROC-Kurve: *Receiver operating characteristic*-Kurve; QCA: Quantitative Koronaranalyse.

#### 4.5. Zwei-Jahres-Follow-up-Daten

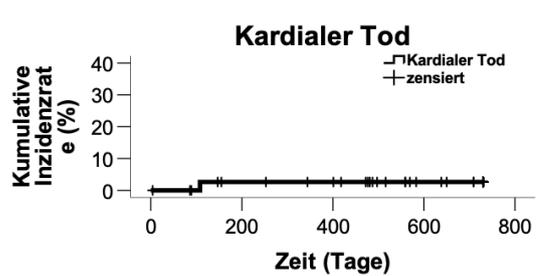
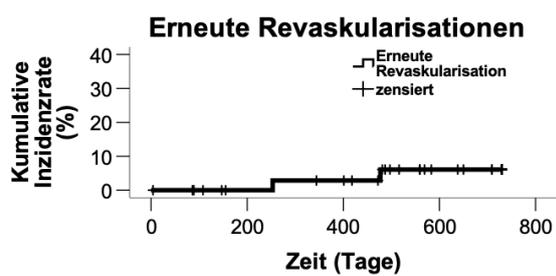
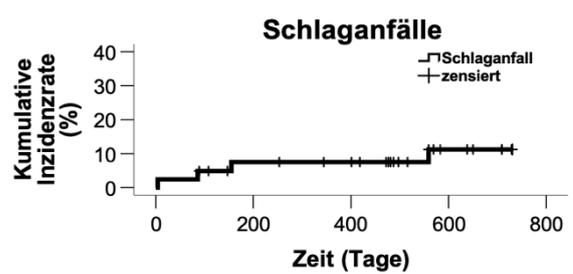
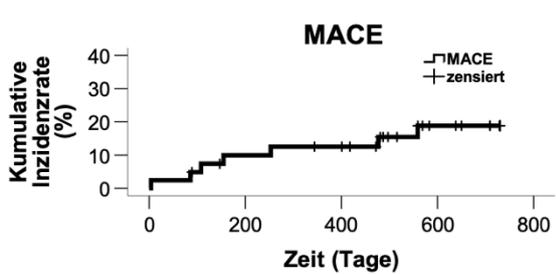
Im Rahmen dieser Arbeit wurden als MACE ein kardiovaskulär bedingter Tod, nicht-tödlicher Schlaganfall sowie eine erneute Koronarrevaskularisation definiert. Postprozedural erfolgte

eine Nachverfolgung der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer hinsichtlich des Auftretens von MACE und anderen kardialen sowie koronaren Komplikationen (**Tabelle 7**). Für 41 Personen lagen Zwei-Jahres-Follow-up-Daten vor. Während der zweijährigen Nachbeobachtung verstarben sieben der Teilnehmenden (17,1 %), darunter eine Person (2,4 %) aufgrund einer kardiovaskulären Ursache. Bei sieben Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern (17,1 %) traten MACE auf. Diese umfassten den kardiovaskulären Tod einer Person (2,4 %), Schlaganfälle bei vier Studienteilnehmenden (9,8 %) sowie drei erneute koronare Revaskularisationen bei zwei Studienteilnehmenden (4,9 %). Zudem erlitten zwei Studienteilnehmende (4,9 %) einen Myokardinfarkt. Ein Myokardinfarkt (2,4 %) war auf eine Läsion zurückzuführen, die in der präprozeduralen ICA vor der TAVI hinsichtlich ihrer hämodynamischen Relevanz untersucht wurde. **Abbildung 5** zeigt die kumulative Inzidenzrate von MACE innerhalb der Zeitperiode von zwei Jahren nach der TAVI-Intervention sowie die jeweiligen Inzidenzraten für kardialen Tod, Schlaganfall und erneute Revaskularisationen.

**Tabelle 8.** Zwei-Jahres-Follow-up-Daten (n = 41).

<b>Gesamtmortalität</b>	7 (17,1)
Kardiale Mortalität	1 (2,4)
Nichtkardiale Mortalität	6 (14,6)
<b>MACE</b>	
Kardiale Mortalität	1 (2,4)
Schlaganfallrate	4 (9,8)
Erneute Revaskularisation	2 (4,9)
Myokardinfarkt	1 (2,4)
bedingt durch ein nicht untersuchtes Gefäß	1 (2,4)

Zwei-Jahres-Follow-up-Daten nach TAVI (n = 41). Die Werte sind in Häufigkeiten (%) angegeben. MACE: *Major Adverse Cardiac Events*/schwere kardiale Ereignisse



**Abbildung 5:** Zweijährige kumulative Inzidenzraten von MACE, Schlaganfällen, erneuten Revaskularisationen und kardialem Tod nach Personen

Zensierte Daten werden durch einen senkrechten Strich gekennzeichnet. MACE: *Major Adverse Cardiac Events*/schwere kardiale Ereignisse

## **5. Diskussion**

### **5.1. Zielsetzung/Ergebnisse**

In dieser Arbeit wurde die Anwendbarkeit konventioneller prä-TAVI-CTAs zur Kalkulation der CT-FFR sowie der Vergleich der nichtinvasiven CT-FFR mit der invasiven RFR, gemessen mittels Druckdrahtmessung, bei Patientinnen und Patienten mit einer AS untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass die Nutzung der prä-TAVI-CTAs für die CT-FFR-Kalkulation bei Patientinnen und Patienten mit einer AS technisch möglich und einfach durchführbar ist, ohne dass ein zusätzliches koronares Bildprotokoll erforderlich wäre. Zudem erwies sich die CT-FFR bei der Erkennung ischämischer Läsionen, klassifiziert mittels invasiver RFR-Messung, der rein morphologischen Beurteilung mittels CTA oder ICA als überlegen. Durch die Nutzung bereits angefertigter präprozeduraler prä-TAVI-CTAs in Kombination mit der CT-FFR-Software zur nichtinvasiven, funktionellen koronaren Diagnostik besteht das Potenzial, die Anzahl standardmäßiger ICAs vor einer TAVI zu reduzieren.

### **5.2. Morphologische und funktionelle Verfahren der koronaren Ischämiediagnostik**

Die ICA gilt als Goldstandard für die morphologische Beurteilung von Koronararterien, während die FFR und iFR gemäß aktuellen Leitlinien zur Myokardrevaskularisation als Goldstandard für die funktionelle Quantifizierung der hämodynamischen Relevanz von Koronarstenosen gelten<sup>38</sup>. Tonino et al. wiesen bereits 2009 die Überlegenheit der funktionellen gegenüber der rein morphologischen Beurteilung in Bezug auf die hämodynamische Relevanz von Koronarstenosen nach. Die Ergebnisse der FAME-Studie zeigten, dass die Durchführung einer PCI auf der Grundlage einer FFR-gestützten Entscheidung im Vergleich zur der rein angiographisch basierten Entscheidungsfindung innerhalb eines Jahres zu einer signifikanten Reduktion primärer Endpunkte im Sinne schwerer kardialer Ereignisse (MACE) führte. Im Vergleich zu den Fällen mit angiographisch gestützter PCI erfolgten weniger Revaskularisationsmaßnahmen. Für die Detektion hämodynamisch relevanter Koronarstenosen in der FFR-Messung wurde ein Schwellenwert von  $\leq 0,80$  festgelegt, während die angiographisch gestützte PCI bei einer morphologisch quantifizierten Koronarstenose von  $> 50\%$  durchgeführt wurde<sup>74</sup>. Langzeituntersuchungen zeigten, dass die signifikante Reduktion von MACE durch eine FFR-gestützte PCI nicht nur über ein Jahr, sondern auch über einen Zeitraum von zwei Jahren hinweg bestand, was zu einem verbesserten Therapieergebnis führte<sup>102</sup>. Die fünfjährige Nachbeobachtung der FAME-Studienteilnehmenden bestätigte die anhaltende Sicherheit der FFR-gestützten PCI, ohne dass ein signifikanter Unterschied im Risikoprofil zwischen den Studienarmen mit

FFR- und angiographisch gestützter PCI nach 2-5 Jahren festgestellt wurde. Zudem wurden im FFR-Studienarm eine geringere Anzahl an Revaskularisationen durchgeführt<sup>103</sup>. Die große, randomisierte DEFER-Studie von 2001, publiziert von Bech et al., zeigte, dass eine PCI als Revaskularisationsmaßnahme bei Patientinnen und Patienten mit hämodynamisch nicht-signifikanten Koronarstenosen, definiert durch einen FFR-Schwellenwert von  $> 0,75$ , weder einen prognostischen noch einen symptomatischen Vorteil brachte<sup>104</sup>. In einer 15-Jahre-Langzeitverfolgungsstudie wurde darüber hinaus eine signifikant höhere Rate an Myokardinfarkten bei gleichzeitig fehlenden signifikanten Unterschieden in der Mortalitäts- und Revaskularisationsrate festgestellt, wenn eine PCI an funktionell nicht-relevanten Koronarstenosen durchgeführt wurde, wie es bei einer angiographisch basierten Entscheidungsfindung aufgrund einer Tendenz zur Überwertung von koronaren Stenosen häufiger der Fall ist. Diese Ergebnisse waren im Vergleich zu einer alternativen konservativen Therapiestrategie zu beobachten<sup>105</sup>. Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die Anwendung der funktionellen FFR-Messung im Vergleich zur rein angiographischen Beurteilung seltener zu einer Indikation für eine PCI führte bei gleichzeitig signifikanter Reduktion der MACE-Rate in den ersten beiden Jahren, was eine Überlegenheit der FFR-gestützten Therapie unterstreicht<sup>102</sup>. Eine PCI bei nicht ischämieinduzierenden Koronarstenosen, die unter angiographisch gestützter Entscheidungsfindung häufiger aufgrund einer Neigung zur Überwertung von Koronarstenosen durchgeführt wurde, zeigte keinen Vorteil in Bezug auf das Auftreten kardialer Ereignisse und war in der Langzeitnachbeobachtung mit einer höheren Rate an Myokardinfarkten assoziiert<sup>102,104,105</sup>. Diese Ergebnisse unterstreichen die Dringlichkeit weiterer Forschung im Bereich der koronarphysiologisch gesteuerten PCI bei Patientinnen und Patienten mit einer AS.

### **5.3. Invasive und nichtinvasive Formen der funktionellen koronaren Ischämiediagnostik**

Die FFR hat sich gegenüber der rein diagnostischen ICA in der Quantifizierung der hämodynamischen Relevanz von Koronarstenosen als überlegen erwiesen<sup>38,74</sup>. Allerdings ist sie durch die Applikation eines hyperämisierenden Pharmakons, in der Regel Adenosin, mit bestimmten Risiken verbunden<sup>76,79,80,106</sup>. Diese potenziellen medikamentenassoziierten Nebenwirkungen können bei fortgeschrittenem Alter und Multimorbidität der zumeist gebrechlichen Patientengruppe mit einer AS in der präprozeduralen Untersuchung vor einer TAVI zu Komplikationen führen, weshalb die Indikation zur FFR-Messung stets mit Bedacht abgewogen werden muss. Eine Möglichkeit, diese Risiken zu umgehen, besteht in der Nutzung der Ruheindizes<sup>84,86</sup>. Die iFR wird über mehrere Herzzyklen in der wellenfreien mittleren bis spätdiastolischen Phase gemessen und wird neben der FFR als Goldstandard für

die koronarphysiologische Untersuchung von Koronarstenosen in den aktuellen ESC/EACTS-Leitlinien zur Myokardrevaskularisation aufgeführt<sup>38,82</sup>. Eine Nichtunterlegenheit gegenüber der FFR konnte in den multizentrischen Studien DEFINE-FLAIR und IFR-SWEDEHEART gezeigt werden<sup>83,84</sup>. Die RFR als weiterer Vertreter der Ruheindizes wird durch die Berechnung des niedrigsten Verhältnisses zwischen dem distalen Koronarmitteldruck und dem mittleren Aortendruck (Pd/Pa) während eines kardialen Zyklus ermittelt<sup>86,89</sup>. Bislang zeigte sich eine hohe Korrelation zwischen der iFR und RFR sowie eine Nichtunterlegenheit der iFR im Vergleich zur FFR. Allerdings fehlen randomisierte Studien, die einen direkten Vergleich zwischen RFR und FFR ermöglichen<sup>86-89</sup>. Obwohl die Messung mittels Ruheindizes im Vergleich zur FFR keine Hyperämieinduktion erfordert, bleibt sie eine ressourcenintensive Untersuchung mit hohen Kosten für das Gesundheitssystem sowie einem hohen Zeit- und Personalaufwand. Zusätzlich bleiben aufgrund der Invasivität des Eingriffs Risiken wie punktionsbedingte Gefäßverletzungen und Blutungen, iatrogene Embolien durch die Ablösung von Plaque und Cholesterinkristallen sowie katheterinduzierte Herzrhythmusstörungen bestehen<sup>107</sup>. Die nichtinvasive Berechnung der CT-FFR auf Basis von CTAs stellt eine vielversprechende alternative funktionelle Diagnostikmöglichkeit im Vergleich zur invasiven ICA mit Druckdrahtmessung dar.

#### **5.4. Besonderheiten und physiologische Alterationen der Aortenklappenstenose**

Während der ICA erfolgt eine morphologische Beurteilung der Koronararterien und eine weiterführende invasive hämodynamische Beurteilung wird bei fehlendem Ischämienachweis und einem visuell festgelegten intermediären Stenosegrad zwischen 40-90 % mit der Empfehlungsklasse Ia empfohlen<sup>38</sup>. Patientinnen und Patienten mit einer AS wurden in wenigen größeren Studien bezüglich der hämodynamischen koronaren Diagnostik eingeschlossen. Daher gibt es speziell für diese ältere Patientengruppe mit AS nur eine begrenzte Evidenz hinsichtlich der hämodynamischen Evaluation und Revaskularisation koronarer Läsionen auf Basis hämodynamischer im Vergleich zu rein visuellen angiographischen Messungen<sup>108</sup>. Die AS ist häufig mit einer koronaren mikrovaskulären Dysfunktion assoziiert, bedingt durch Faktoren wie eine stärkere extravaskuläre Kompression der Koronarien, linksventrikuläre Hypertrophie und strukturelles Remodelling<sup>90,109-112</sup>. Der ruhende koronare Blutfluss ist bei Patientinnen und Patienten mit einer AS signifikant erhöht, unter anderem durch eine Hochregulation vasoaktiver Faktoren<sup>90,91</sup>. Dies reduziert die Wahrscheinlichkeit, dass eine Myokardischämie auf flusslimitierende epikardiale Stenosen oder Koronarspasmen zurückzuführen ist. Die angemessene Diagnostik und Therapie der KHK bei Patientinnen und Patienten mit einer AS wird kontinuierlich diskutiert<sup>92</sup>. Die

chronische Druckbelastung des linken Ventrikels führt langfristig zu einer linksventrikulären Myokardhypertrophie. Dies kann langfristig zu einer kardialen Ischämie führen, die mit einem erhöhten Sauerstoffbedarf bei gleichzeitig eingeschränkter Myokardperfusion einhergeht <sup>113</sup>. Zusätzlich spielt die die koronare mikrovaskuläre Dysfunktion, eine Durchblutungsstörung der kleinsten myokardialen Blutgefäße, eine wesentliche Rolle. Wie bei der obstruktiven KHK mit Stenosierung der epikardialen Koronararterien resultiert auch hier ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot, jedoch auf mikrovaskulärer Ebene <sup>114</sup>. Die mikrovaskuläre Dysfunktion kann auf verschiedene ätiologische Ursachen zurückgeführt werden. Strukturelle Veränderungen der Mikrovaskulatur können aufgrund einer hypertrophiebedingten Kompression der kleinsten Blutgefäße auftreten. Auf funktioneller Ebene zeigen sich ein gesteigerter koronarer Blutfluss in Ruhe und eine gleichzeitig verminderte koronare Flussreserve <sup>115-117</sup>. Die koronare Flussreserve beschreibt das Verhältnis des koronaren Blutflusses unter maximaler Durchblutung im Vergleich zum Blutfluss im Ruhezustand und gibt an, um welchen Umfang der Blutfluss der Koronararterien unter Belastung gesteigert werden kann. Aufgrund der gestörten Mikrozirkulation ist bei Patientinnen und Patienten mit einer AS oft eine kompensatorische Steigerung des basalen koronaren Ruheflusses zu beobachten <sup>51,118</sup>. Das mikrovaskuläre Kapillarsystem spielt eine entscheidende Rolle bei der Regulation des Widerstands im koronaren Flussbett und beeinflusst somit maßgeblich den koronaren Blutfluss <sup>119,120</sup>. Aufgrund der verminderten koronaren Flussreserve bei Patientinnen und Patienten mit einer AS könnten koronarphysiologische Messungen mittels FFR unter Hyperämie weniger aussagekräftig sein. In diesem Zusammenhang werden NPHRs als potenziell geeignetere Methode zur Beurteilung der Koronarien bei diesem Patientenkollektiv diskutiert <sup>121</sup>. Die RFR, die über einen gesamten Herzzyklus ermittelt wird, könnte im Vergleich zu Indizes, die auf diastolischen Druckverhältnissen basieren, eine höhere Sensitivität für ischämische Läsionen aufweisen. Sabbah et al. beobachteten, dass die RFR im Vergleich zur FFR bei Patientinnen und Patienten mit einer AS dazu tendiert, den Schweregrad von Koronarstenosen zu überschätzen. Dies könnte darauf hindeuten, dass die RFR insbesondere zur Identifikation nicht-resvakuationspflichtiger Stenosen bei KHK und begleitender AS geeignet sein könnte. In diesem Zusammenhang kann es sinnvoll sein, zunächst eine RFR-Messung zur Beurteilung der Indikation für eine Revaskularisation bei Patientinnen und Patienten mit einer AS durchzuführen und eine FFR-Messung erst dann anzuschließen, wenn eine hämodynamische Relevanz festgestellt wird <sup>122</sup>. Minten et al. zeigten, dass bei Patientinnen und Patienten mit einer AS aufgrund der veränderten Hämodynamik und der begleitenden mikrovaskulären Dysfunktion möglicherweise angepasste Grenzwerte für koronare physiologische Messungen erforderlich sind. Sechs Monate nach einem Aortenklappenersatz, verbunden mit einer Reduktion der linksventrikulären Myokardmasse und einer Verbesserung der mikrovaskulären Funktion, veränderten sich die RFR- und

FFR-Messwerte signifikant<sup>123</sup>. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2020, basierend auf sechs Studien, hingegen fand keine signifikante Veränderung der FFR-Werte nach TAVI<sup>124</sup>.

### **5.5. Zwei-Jahres-Follow-Up-Daten**

Während der zweijährigen Nachbeobachtungszeit lag die Gesamtmortalität bei 17,1 %, wobei die Mehrzahl der Todesfälle auf nicht-kardiale Ursachen entfiel. Die geringe Ereignisrate, insbesondere innerhalb der einzelnen MACE-Subgruppen, limitiert die statistische Aussagekraft der Ergebnisse. Um generalisierbarere Aussagen treffen zu können, wären sowohl eine größere Studienkohorte als auch eine längere Beobachtungsdauer erforderlich. Zudem wäre es von besonderem Interesse, die MACE-Raten zwischen invasiver und nichtinvasiver Diagnostik mittels CT-FFR weiter zu vergleichen und interpretieren. Dies könnte wichtige Hinweise liefern im Hinblick auf die potenziellen Risiken invasiver Verfahren.

### **5.6. Einordnung in die aktuelle Studienlage**

Im Rahmen verschiedener CT-FFR-Validierungsstudien wurde eine hohe Korrelation zwischen der CT-FFR und der FFR sowie der iFR als Referenzstandard festgestellt<sup>38,68,83,125–127</sup>. Die prospektive, randomisierte DISCOVER-FLOW-Studie zeigte in Bezug auf die Definition einer funktionell signifikanten KHK im Vergleich zur rein diagnostischen CT-Bildgebung eine signifikant höhere diagnostische Güte (84,3 % vs. 58,5 %), Spezifität (82,2 % vs. 39,6 %) und einen signifikant höheren positiven prädiktiven Wert (73,9 % vs. 46,5 %). Zudem wurden eine hohe Sensitivität (87,9 %) und ein hoher negativer prädiktiver Wert (92,2 %) erreicht<sup>125</sup>. Ähnliche Ergebnisse wurden durch die 2013 veröffentlichten Ergebnisse der DeFACTO-Studie erzielt und konnten durch die großen multizentrische Validierungsstudie NXT weiter bestätigt werden<sup>68,128</sup>. In allen bislang aufgeführten CT-FFR-Validierungsstudien wurde die CT-FFR-Software der Firma HeartFlow Inc. (Redwood City, Kalifornien, USA) verwendet mit einem festgelegten CT-FFR-Grenzwert von 0,80 analog zur invasiven FFR-Messung<sup>68,125,129</sup>. Die Nutzung einer CT-FFR-Software zur Kalkulation der CT-FFR auf Basis von CTA-Datensätzen verbessert die diagnostische Güte bei der Quantifizierung der hämodynamischen Relevanz koronarer Stenosen signifikant im Vergleich zur rein morphologischen, visuell basierten Beurteilung<sup>68,125,128</sup>. Die CT-FFR-Software ermöglicht eine umfassende Beurteilung sowohl der morphologischen als auch der funktionellen Aspekte von Koronarstenosen. Im Gegensatz dazu führt die rein morphologische Beurteilung von Koronarstenosen – mittels alleiniger CTA oder ICA – aufgrund einer Tendenz zur Überwertung von koronaren Stenosen zu einer erhöhten Anzahl überflüssiger invasiver Druckdrahtmessungen. Dies liegt daran, dass der visuell ermittelte Stenosegrad von Koronarläsionen nur eine begrenzte Aussagekraft hinsichtlich der funktionellen Signifikanz hat,

mit Ausnahme von über 90-prozentigen Stenosen <sup>38,74</sup>. Die FFR<sub>CT</sub>-RIPCORDER-Studie von Curzen et al. aus dem Jahr 2016 untersuchte die Anwendung der CT-FFR im klinischen Management und konnte deren erfolgreiche Etablierung im klinischen Alltag zeigen. Die Ergebnisse zeigten, dass bei Patientinnen und Patienten mit einer stabilen KHK im Studienarm mit CT-FFR-gestützter Entscheidungsfindung signifikante Unterschiede in der anschließenden Therapieplanung im Vergleich zur rein CTA-gestützten Therapieplanung bestanden mit zudem signifikanter Reduktion diagnostischer ICAs <sup>129</sup>. Auch in der PLATFORM-Studie wurde der klinische Einsatz der CT-FFR untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass die Berechnung der nichtinvasiven CT-FFR anstelle der ICA bei Patientinnen und Patienten mit dem klinischen Verdacht auf eine KHK und mittlerer Prätestwahrscheinlichkeit signifikant zur Reduktion überflüssiger ICAs beiträgt. Gleichzeitig wurden im Verlauf einer dreimonatigen Beobachtung nach der diagnostischen Bildgebung keine höheren Raten an MACE im Studienarm mit CT-FFR-Berechnung im Vergleich zum ICA-Studienarm festgestellt <sup>130</sup>. Somit erwies sich die CT-FFR als sichere, nichtinvasive Alternative zu der ICA in der Initialdiagnostik bei Patientinnen und Patienten mit dem Verdacht auf eine KHK. In einer einjährigen Nachbeobachtungsphase, durchgeführt von Hlatky et al im Jahr 2015, wurden die Auswirkungen auf die Kosten im Gesundheitssystem und die Lebensqualität der Studienteilnehmenden untersucht, bei denen zunächst eine CT-FFR anstelle einer ICA durchgeführt wurde. Dabei zeigte sich, dass der initiale Einsatz der CT-FFR zu einer signifikanten Kostenreduktion um ca. 32 % im Vergleich zum ICA-Studienarm führte, ohne dass sich eine Verschlechterung der Lebensqualität zeigte <sup>131</sup>. Gohmann et al. untersuchten die CT-FFR als nichtinvasive, funktionelle Koronarmessung zur Kategorisierung hämodynamisch relevanter Koronarstenosen unter Verwendung der FFR-Messung als Referenzstandard bei Patientinnen und Patienten mit einer AS, ebenfalls auf der Grundlage von koronaren CTAs <sup>132</sup>. In der hiesigen Arbeit wurde bei allen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern präinterventionell zusätzlich zur ICA eine hämodynamische Testung mittels RFR-Messung durchgeführt, um mindestens eine unklare oder intermediäre Koronarstenose abzuklären. Die hämodynamische Relevanz und das Vorliegen einer KHK wurden definiert durch das Vorhandensein mindestens einer hämodynamisch relevanten Koronarstenose mit einem RFR-Wert von  $\leq 0,89$ . Somit lag für alle Studienteilnehmenden eine invasive, funktionelle Referenztestung vor. Peper et al. untersuchten ebenfalls die diagnostische Güte der CT-FFR in einer Studienpopulation auf der Grundlage von prä-TAVI-CTAs mit koronarem Akquisitionsprotokoll unter Verwendung unterschiedlicher CT-Scanner und CT-FFR-Software-Programme. Im Vergleich zu der hiesigen Arbeit erhielt der Großteil (95,3 %) der von Peper et al. beobachteten Studienpopulation lediglich eine morphologische Referenztestung basierend auf den vor der TAVI durchgeführten ICAs <sup>133</sup>. Die Nutzung der präprozedural angefertigten prä-TAVI-CTAs in Kombination mit der CT-FFR-

Software zur nichtinvasiven, funktionellen koronaren Diagnostik bietet das Potenzial, die Anzahl standardmäßiger ICAs vor einer TAVI zu reduzieren. Die FFR, die derzeit als Goldstandard für die hämodynamische Bewertung gilt, erfordert den Einsatz von Adenosin, was mit Nebenwirkungen, einem vermehrten Einsatz von Kontrastmittel und einer insgesamt verlängerten Verfahrensdauer verbunden ist. Besonders bei Patientinnen und Patienten mit erhöhter Gebrechlichkeit oder eingeschränkter Nierenfunktion spielt dies eine wichtige Rolle und erschwert die Indikationsstellung bei den behandelnden Ärztinnen und Ärzten. Vor diesem Hintergrund könnte die Anwendung von NHPRs eine sinnvolle Alternative für die hämodynamische Bewertung koronarer Läsionen bei Patientinnen und Patienten mit einer AS darstellen. Diese Verfahren zeichnen sich durch den Verzicht auf den Einsatz von Vasodilatoren und den damit verbundenen Risiken aus. Dennoch bleibt die Anwendung dieser Messverfahren invasiv und ist mit einem hohen Zeitaufwand und potenziellen Eingriffsrisiken wie vaskulären Traumata verbunden. Zudem wird in der Fachliteratur weiterhin über die Festlegung standardisierter Trenschnellen für die hämodynamische Bewertung von Koronarstenosen bei Patientinnen und Patienten mit einer AS diskutiert<sup>85,92</sup>. Die iFR-Messung, die während der "wellenfreien" Phase der Diastole erfolgt, korreliert eng mit dem Gefäßwiderstand im hyperämischen Zustand, wie er bei der FFR gemessen wird<sup>82,85</sup>. Studien wie DEFINE-FLAIR und IFR-SWEDEHEART zeigen eine diagnostische Nichtunterlegenheit der iFR gegenüber der FFR<sup>83,84</sup>. Eine Studie von Yamanaka et al. bestätigte diese Ergebnisse auch für Patientinnen und Patienten mit einer AS und zeigte eine gute Korrelation zwischen iFR und FFR<sup>85</sup>. Dennoch kann der iFR-Index bei Patientinnen und Patienten mit einer AS aufgrund eines erhöhten koronaren Ruheflusses zu Abweichungen in der Einschätzung des Schweregrads von Koronarstenosen führen<sup>134</sup>. In der vorliegenden Arbeit wurde die RFR als Vertreter der NHPRs als funktioneller Referenzstandard festgelegt. Die RFR, ein validierter nicht-hyperämischer Index, basiert auf der Bestimmung des niedrigsten Verhältnisses zwischen dem distalem mittleren Koronardruck und dem mittleren Aortendruck (Pd/Pa) innerhalb eines kardialen Zyklus. Im Gegensatz zur iFR berücksichtigt die RFR den gesamten Herzzyklus, einschließlich der systolischen Phase<sup>86,89</sup>. Studien wie die von Muroya et al. zeigten eine gute Korrelation zwischen RFR und FFR, was die Eignung der RFR als funktionellen Standard weiter untermauert<sup>89</sup>. Die CTA hat sich grundsätzlich in vielen klinischen Situationen als zuverlässige, nichtinvasive Alternative zur ICA etabliert, insbesondere bei Patientinnen und Patienten ohne obstruktive KHK<sup>51,63,135–137</sup>. Allerdings ermöglicht die CTA allein lediglich eine morphologische Bewertung der Herzkranzarterien. Im Vergleich hierzu erzielte die QCA mit einem Schwellenwert von  $\geq 50$  % Koronarstenose im Vergleich zur rein morphologischen, angiographischen Beurteilung mit demselben Schwellenwert eine höhere diagnostische Güte (67,4 % vs. 54,9 %) hinsichtlich der Quantifizierung hämodynamisch relevanter Stenosen, kohärent zu den Ergebnissen von

Mejía-Rentería et al. <sup>138</sup>, unterlag dennoch weiterhin der CT-FFR mit einer diagnostischen Güte von 87,6 %. In dieser Studie haben wir die Schwellenwerte von  $\geq 50$  % und  $\geq 70$  % Koronararterienstenose in der CTA als Definitionskriterien für die KHK verglichen. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Festlegung eines Schwellenwerts von  $\geq 70$  % mit einer höheren Spezifität bei der Erkennung einer KHK einhergeht. Dies führte - wie erwartet und in Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen - zu einer geringeren Sensitivität im Vergleich zum Schwellenwert von  $\geq 50$  % <sup>139</sup>. Die diagnostische Güte für den Nachweis funktionell signifikanter koronarer Läsionen zeigte sich bei einem Schwellenwert von  $\geq 70$  % mit 71,7 % höher als bei einem Schwellenwert von  $\geq 50$  %, der eine diagnostische Güte von 54,4 % aufweist. Allerdings ist zu beachten, dass der Grad der Lumeneinengung als rein morphologisches Kriterium nicht zuverlässig mit der hämodynamischen Relevanz korreliert, wie sie durch physiologische Messungen bestimmt wird <sup>68,140</sup>. Das Wissen um die hämodynamische Relevanz koronarer Läsionen ist entscheidend für die gezielte Planung angemessener Untersuchungen, einschließlich der Indikationsstellung für eine ICA. Die Bewertung von koronaren Läsionen, die ausschließlich auf der morphologischen Auswertung der CTA basieren, neigt dazu, den Grad der Stenose überzubewerten und folglich zu einer erhöhten Anzahl unnötiger ICAs zu führen <sup>141,142</sup>. Jüngste Studien haben sich auf die morphologische Bewertung von CTAs zur Identifizierung koronarer Stenosen vor einer TAVI gestützt <sup>143-145</sup>. Die funktionelle Beurteilung des hämodynamischen Koronarflusses unter Verwendung der RFR-Messung als Standardreferenz ist bislang nicht etabliert. Mehrere Studien haben in vielen Fällen eine gute Korrelation zwischen der CTA und der CT-FFR nachgewiesen <sup>68,125,130,146</sup>. Darüber hinaus hat sich die CT-FFR im Vergleich zur reinen CTA als überlegen erwiesen und wies bei einem Schwellenwert von  $> 0,80$  eine geringere Rate an notwendigen revaskularisierenden Interventionen oder MACE innerhalb eines Jahres auf <sup>146</sup>. In diesem Kontext wurde die nichtinvasiv kalkulierte CT-FFR mit der invasiven, hyperämieabhängigen FFR als Goldstandard verglichen. Ebenfalls wurde die iFR in einer anderen Studie als Vertreter der hyperämieunabhängigen funktionellen Messmethoden bei Patientinnen und Patienten mit einer AS als invasiver Referenzstandard verwendet <sup>85</sup>. In der hiesigen Studie wurde erstmalig die nichtinvasive, kalkulierte CT-FFR auf dem Boden von prä-TAVI-CTAs mit dem invasiven Referenzstandard RFR verglichen, um die hämodynamische Signifikanz koronarer Stenosen zu beurteilen. Die vorliegende Arbeit unterscheidet sich hinsichtlich Fallzahl, Methodik und diagnostischer Ergebnisse von vergleichbaren Arbeiten. Im Gegensatz zu größeren, multizentrischen Studien wie der Discover-Flow-Studie mit 103 Patientinnen und Patienten, der NXT-Studie mit 254 Patientinnen und Patienten und der DeFACTO-Studie mit 252 Patientinnen und Patienten an mehreren Zentren basiert die vorliegende Arbeit auf einer monozentrischen, retrospektiven Analyse mit 51 Patientinnen und Patienten. Trotz der kleineren Fallzahl konzentriert sich diese

Arbeit auf die spezifische Subgruppe von Patientinnen und Patienten mit einer AS, was eine relevante Ergänzung zur den oben genannten größeren Studien darstellt, die primär stabile KHK untersuchten. Eine methodische Besonderheit ist die Nutzung der RFR als funktionellen Referenzstandard, während andere Arbeiten häufig auf FFR oder rein morphologischen Kriterien basieren. Hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit zeigt die vorliegende Arbeit mit einer AUC von 88 % für CT-FFR gegenüber 55 % für CTA deutlich bessere Ergebnisse. Diese Werte sind vergleichbar mit den AUC-Werten der Discover-Flow-Studie (90 %), der NXT-Studie (90 %) und der DeFACTO-Studie, die ebenfalls die Überlegenheit von CT-FFR gegenüber rein morphologischen Ansätzen bestätigten. Die Ergebnisse dieser Studie unterstreichen die klinische Relevanz der CT-FFR, insbesondere im Hinblick auf eine präzisere Diagnostik und die potenzielle Reduktion invasiver Eingriffe. Dies wird durch die Erkenntnisse aus Studien wie RIPCORDER und PLATFORM unterstützt, die zeigen, dass CT-FFR-basierte Strategien unnötige ICAs vermeiden können, ohne die Versorgungssicherheit zu beeinträchtigen. Rezente Studien von Gohmann et al. und Peper et al. untersuchten ebenfalls Patientinnen und Patienten mit einer AS im Kontext der TAVI-Vorbereitung, Sie verwendeten im Vergleich zu vorliegenden Arbeit größtenteils bzw. ausschließlich morphologische Referenzen wie ICA-basierte QCA  $\geq 50\%$ , wodurch die funktionelle Aussagekraft begrenzt ist. Im Vergleich zu den Arbeiten von Peper et al. mit 338 Patientinnen und Patienten und Gohmann et al. mit 460 Patientinnen und Patienten hebt sich die vorliegende Arbeit durch den Einsatz der RFR als funktionellen Referenzstandard ab. Mit einer Sensitivität von 75 % und einer Spezifität von 96,6 % zeigt die vorliegende Arbeit eine überlegene diagnostische Genauigkeit, die die Bedeutung funktioneller Messungen in diesem spezifischen Patientenkollektiv hervorhebt.

### **5.7. CT-FFR-Kalkulation auf der Basis von prä-TAVI-CTAs**

Bislang erfolgte die Berechnung der CT-FFR zumeist auf Basis speziell angefertigter CTAs mit einem separaten koronarem Akquisitionsprotokoll<sup>68,146</sup>. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die on-site-fähige 3D-Rekonstruktionssoftware (syngo.via VB40A, Siemens Healthineers) eingesetzt. Sie erlaubt die interne Anwendung an regulären Computerarbeitsplätzen und ermöglicht somit eine verkürzte Bearbeitungszeit<sup>67,147–149</sup>. Bei fehlendem koronarem Akquisitionsprotokoll ist die Verwendung moderner CTs mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung möglicherweise von Bedeutung zu Gunsten einer optimierten Bildgebung. Die Verwendung der routinemäßig vor einer TAVI durchgeführten prä-TAVI-CTAs bei Patientinnen und Patienten mit einer AS zur CT-FFR-Berechnung bietet Vorteile. Die Studie hat gezeigt, dass die CT-FFR zuverlässig mittels dieser prä-TAVI-CTAs berechnet werden kann, auch ohne die Notwendigkeit eines speziellen koronaren Akquisitionsprotokolls. Die prä-TAVI-CTAs

sind EKG-getriggerte thorakoabdominelle CTAs mit einem High-Pitch CT-Protokoll. Sie werden primär vor der TAVI-Planung durchgeführt, um unter anderem den Aortenklappenannulus und die Beschaffenheit der Zugangsgefäße zu vermessen <sup>150</sup>. Die CT-FFR-Messung erreichte eine AUC von 0,87 für einen Referenzgrenzwert von  $RFR \leq 0,89$  zur Identifizierung funktionell relevanter koronarer Stenosen. Die Übereinstimmung bei der Klassifikation der funktionellen Relevanz mindestens einer koronaren Stenose der drei Hauptgefäße RIVA, RCX oder ACD auf Patientenebene betrug 85,9 %. Dies könnte die Notwendigkeit von ICAs bei Patientinnen und Patienten mit einer AS reduzieren. Unsere Ergebnisse zeigten eine signifikante diagnostische Ausbeute in dieser Studienpopulation, die mit ähnlichen Ergebnissen wie die von Michail et al. einhergeht <sup>151</sup>. Die ROC-Kurvenanalyse zur Bestimmung des optimalen Cut-off-Werts für die CT-FFR ergab einen Wert von 0,805. Dieser ist mit dem Cut-off Wert von 0,80 bei Patientinnen und Patienten ohne AS vergleichbar. Dieser Wert wurde basierend auf vorangegangenen Studien für die Software von HeartFlow Inc. als Schwellenwert für hämodynamisch signifikante Koronarstenosen festgelegt <sup>68,74,125,152</sup>. Unsere Ergebnisse stimmen mit der Studie von Baumann et al. überein, die dieselbe computerbasierte Software verwendet hat, jedoch auf Basis koronarer CTAs <sup>153</sup>.

## **5.8. Limitationen**

Diese Arbeit umfasst die Analyse der Datensätze von 51 Patientinnen und Patienten mit insgesamt 57 Koronarstenosen in einem retrospektiven Studiendesign. Ein limitierender Faktor ist, dass es sich nicht um eine randomisiert kontrollierte Studie handelt. Zur weiterführenden Evaluierung der CT-FFR sind größere prospektive und randomisierte Studien mit umfangreicheren Fallzahlen erforderlich. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass diese Studie an einem einzelnen Zentrum durchgeführt wurde, was die Generalisierbarkeit der Ergebnisse möglicherweise einschränkt. Zudem wurden die CT-FFR-Auswertungen nicht in einem unabhängigen Kernlabor durchgeführt. Stattdessen wurden die CTAs von zwei Radiologen mit langjähriger Erfahrung in der kardiovaskulären Bildgebung ausgewertet. Die Analyse beschränkte sich auf Patientinnen und Patienten, die sich einer invasiven FFR- oder RFR-Messungen unterzogen haben. Daher können keine Schlussfolgerungen der CT-FFR bei schwergradigen Koronarstenosen (>80 %) oder geringgradigen Koronarstenosen (<30 %) gezogen werden. Ein weiteres potenzielles Bias ergibt sich aus der untersucherabhängigen visuellen Einschätzung des Stenosegrads in der Koronarangiographie, die durch Erfahrung des Untersuchenden, Bildqualität sowie technische Faktoren wie Projektionen und Winkel beeinflusst wird. Darüber hinaus wurde die Fallzahl durch den Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit unzureichender Bildqualität der CTA weiter reduziert, was die Aussagekraft der Ergebnisse potenziell limitiert. Weitere Ausschlusskriterien betrafen Patientinnen und Patienten mit einer signifikanten Hauptstammstenose, einer früheren koronaren

Bypass-Operation, einem chronischen vollständigen Verschluss einer Koronararterie oder einer vorherigen Stentimplantation im zu untersuchenden Gefäß. Aufgrund dieser Ausschlüsse können keine verlässlichen Schlussfolgerungen zu den Auswirkungen der CT-FFR in diesen Patientengruppen gezogen werden. Eine separate Betrachtung dieser Gruppen wäre für die klinische Anwendung der CT-FFR-Analyse von Bedeutung. In Bezug auf MACE umfasst die Nachbeobachtungszeit zwei Jahre, wobei die geringe Zahl der verstorbenen Teilnehmenden (n=7) die statistische Aussagekraft hinsichtlich der Langzeitergebnisse begrenzt. Eine größere Kohorte mit längerer Nachbeobachtungszeit wären erforderlich, um aussagekräftigere Ergebnisse zu gewährleisten und die Generalisierbarkeit auf breitere Patientengruppen zu verbessern. Zudem ist zu berücksichtigen, dass die hier verwendete onsite-fähige Siemens CT-FFR Software lediglich ein Prototyp für wissenschaftlichen Zwecke ohne Zulassung für den klinischen Einsatz ist. Für den klinischen Einsatz gibt es aktuell die mehrheitlich am Markt genutzte Software von HeartFlow Inc. (Redwood City, Kalifornien, USA). Ein weiterer potenzieller Einflussfaktor auf die diagnostische Genauigkeit ist die Nutzung von prä-TAVI-CTAs als Grundlage für die CT-FFR-Messung ohne spezifisches Koronarprotokoll anstelle dedizierter Koronar-CTAs. Schließlich wurde die CT-FFR nicht mit invasiven FFR- oder RFR-Messungen nach TAVI verglichen, was die Beurteilung der koronaren Physiologie in dieser Hinsicht einschränkt.

## 6. Literaturverzeichnis

- 1 Yadgir S, Johnson CO, Aboyans V, *et al.* Global, Regional, and National Burden of Calcific Aortic Valve and Degenerative Mitral Valve Diseases, 1990-2017. *Circulation* 2020; **141**: 1670–80.
- 2 Iung B. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003; **24**: 1231–43.
- 3 Iung B, Delgado V, Rosenhek R, *et al.* Contemporary Presentation and Management of Valvular Heart Disease: The EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey. *Circulation* 2019; **140**: 1156–69.
- 4 Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, *et al.* Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2017; **30**: 372–92.
- 5 O'brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, *et al.* Association of Angiotensin-Converting Enzyme With Low-Density Lipoprotein in Aortic Valvular Lesions and in Human Plasma. 2002. DOI:10.1161/01.CIR.0000035655.45453.D2.
- 6 Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, *et al.* Clinical Factors Associated With Calcific Aortic Valve Disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1997; **29**: 630–4.
- 7 Rajamannan NM. Low-density lipoprotein and aortic stenosis. *Heart* 2008; **94**: 1111–2.
- 8 Rashedi N, Otto C. Aortic Stenosis: Changing Disease Concepts. *J Cardiovasc Ultrasound* 2015; **23**: 59.
- 9 Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, *et al.* 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022; **43**: 561–632.
- 10 ROSS J, BRAUNWALD E. Aortic Stenosis. *Circulation* 1968; **38**. DOI:10.1161/01.CIR.38.1S5.V-61.
- 11 Otto CM, Rick Nishimura C-CA, Robert Bonow C-CO, *et al.* 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2021; **143**: 35–71.
- 12 Granton J, Cheng D. Risk Stratification Models for Cardiac Surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2008; **12**: 167–74.
- 13 Barili F, Pacini D, Capo A, *et al.* Does EuroSCORE II perform better than its original versions? A multicentre validation study. *Eur Heart J* 2013; **34**: 22–9.

- 14 Moore P, Egito E, Mowrey H, Perry SB, Lock JE, Keane JF. Midterm results of balloon dilation of congenital aortic stenosis: Predictors of success. *J Am Coll Cardiol* 1996; **27**: 1257–63.
- 15 Nishimura RA, Holmes DR, Reeder GS. Percutaneous balloon valvuloplasty. *Mayo Clin Proc* 1990; **65**: 198–220.
- 16 Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *The Lancet* 2006; **368**: 1005–11.
- 17 Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, *et al.* Five-Year Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med* 2020; **382**: 799–809.
- 18 Leon MB, Smith CR, Mack MJ, *et al.* Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2016; **374**: 1609–20.
- 19 Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, *et al.* Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *New England Journal of Medicine* 2017; **376**: 1321–31.
- 20 Overtchouk P, Modine T. Alternate Access for TAVI: Stay Clear of the Chest. *Interv Cardiol* 2018; **13**: 145–50.
- 21 Pour-Ghaz I, Raja J, Bayoumi M, Manolukas T, Khouzam RN, Ibebuogu UN. Transcatheter aortic valve replacement with a focus on transcarotid: a review of the current literature. *Ann Transl Med* 2019; **7**: 420.
- 22 Stortecky S, Buellesfeld L, Wenaweser P, Windecker S. Transcatheter aortic valve implantation: the procedure. *Heart* 2012; **98**: iv44–51.
- 23 Kaur NJ, Bakhit A, Farley J, Bojar R, Hannan JC. Rapid Ventricular Pacing Using Pre-Existing In-Situ Permanent Pacemaker for TAVR in Lieu of Temporary Venous Pacemaker. *Structural Heart* 2020; **4**: 240–2.
- 24 Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, *et al.* Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 2002; **106**: 3006–8.
- 25 Binder RK, Rodés-Cabau J, Wood DA, *et al.* Transcatheter Aortic Valve Replacement With the SAPIEN 3. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; **6**: 293–300.
- 26 Popma JJ, Reardon MJ, Khabbaz K, *et al.* Early Clinical Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement Using a Novel Self-Expanding Bioprosthesis in Patients With Severe Aortic Stenosis Who Are Suboptimal for Surgery. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; **10**: 268–75.
- 27 Otto CM, Kumbhani DJ, Alexander KP, *et al.* 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Transcatheter Aortic Valve Replacement in the Management of Adults With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2017; **69**: 1313–46.

- 28 Blanke P, Weir-McCall JR, Achenbach S, *et al.* Computed Tomography Imaging in the Context of Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI)/Transcatheter Aortic Valve Replacement (TAVR). *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; **12**: 1–24.
- 29 Piazza N, de Jaegere P, Schultz C, Becker AE, Serruys PW, Anderson RH. Anatomy of the aortic valvar complex and its implications for transcatheter implantation of the aortic valve. *Circ Cardiovasc Interv* 2008; **1**: 74–81.
- 30 Détaint D, Lepage L, Himbert D, *et al.* Determinants of significant paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve: implantation impact of device and annulus discongruence. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; **2**: 821–7.
- 31 Willson AB, Webb JG, Labounty TM, *et al.* 3-dimensional aortic annular assessment by multidetector computed tomography predicts moderate or severe paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: a multicenter retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; **59**: 1287–94.
- 32 Delgado V, Ng ACT, van de Veire NR, *et al.* Transcatheter aortic valve implantation: role of multi-detector row computed tomography to evaluate prosthesis positioning and deployment in relation to valve function. *Eur Heart J* 2010; **31**: 1114–23.
- 33 Akinseye OA, Jha SK, Ibebuogu UN. Clinical outcomes of coronary occlusion following transcatheter aortic valve replacement: A systematic review. *Cardiovascular Revascularization Medicine* 2018; **19**: 229–36.
- 34 Kurra V, Schoenhagen P, Roselli EE, *et al.* Prevalence of significant peripheral artery disease in patients evaluated for percutaneous aortic valve insertion: Preprocedural assessment with multidetector computed tomography. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; **137**: 1258–64.
- 35 Masson J-B, Kovac J, Schuler G, *et al.* Transcatheter aortic valve implantation: review of the nature, management, and avoidance of procedural complications. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; **2**: 811–20.
- 36 Bloomfield GS, Gillam LD, Hahn RT, *et al.* A practical guide to multimodality imaging of transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012; **5**: 441–55.
- 37 Troianos CA, Hartman GS, Glas KE, *et al.* Guidelines for performing ultrasound guided vascular cannulation: recommendations of the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; **24**: 1291–318.
- 38 Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, *et al.* 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019; **40**: 87–165.
- 39 Di Gioia G, Pellicano M, Toth GG, *et al.* Fractional Flow Reserve–Guided Revascularization in Patients With Aortic Stenosis. *Am J Cardiol* 2016; **117**: 1511–5.

- 40 Ochiai T, Yoon S-H, Flint N, *et al.* Timing and Outcomes of Percutaneous Coronary Intervention in Patients Who Underwent Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol* 2020; **125**: 1361–8.
- 41 Patterson T, Clayton T, Dodd M, *et al.* ACTIVATION (Percutaneous Coronary Intervention prior to transcatheter aortic Valve implantation). *JACC Cardiovasc Interv* 2021; **14**: 1965–74.
- 42 Rheude T, Costa G, Ribichini FL, *et al.* Comparison of different percutaneous revascularisation timing strategies in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention* 2023; **19**: 589–99.
- 43 Tarantini G, Tang G, Nai Fovino L, *et al.* Management of coronary artery disease in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. A clinical consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions in collaboration with the ESC Working Group on Cardiovascular Surgery. *EuroIntervention* 2023; **19**: 37–52.
- 44 Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; **340**: 115–26.
- 45 Herold G. *Innere Medizin* 2014. Gerd Herold, 2013.
- 46 Gilard M, Eltchaninoff H, Lung B, *et al.* Registry of Transcatheter Aortic-Valve Implantation in High-Risk Patients. *New England Journal of Medicine* 2012; **366**: 1705–15.
- 47 Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of Aortic-Valve Sclerosis with Cardiovascular Mortality and Morbidity in the Elderly. *New England Journal of Medicine* 1999; **341**: 142–7.
- 48 Abdel-Wahab M, Zahn R, Horack M, *et al.* Transcatheter aortic valve implantation in patients with and without concomitant coronary artery disease: comparison of characteristics and early outcome in the German multicenter TAVI registry. *Clin Res Cardiol* 2012; **101**: 973–81.
- 49 Hamm CW, Mollmann H, Holzhey D, *et al.* The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome. *Eur Heart J* 2014; **35**: 1588–98.
- 50 Goel SS, Ige M, Tuzcu EM, *et al.* Severe Aortic Stenosis and Coronary Artery Disease—Implications for Management in the Transcatheter Aortic Valve Replacement Era. *J Am Coll Cardiol* 2013; **62**: 1–10.
- 51 Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, *et al.* 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2024; **45**: 3415–537.
- 52 Blumenstein J, Kim W-K, Liebetau C, *et al.* Challenges of coronary angiography and intervention in patients previously treated by TAVI. *Clinical Research in Cardiology* 2015; **104**: 632–9.
- 53 Tarantini G, Nai Fovino L, Scotti A, *et al.* Coronary Access After Transcatheter Aortic Valve Replacement With Commissural Alignment: The ALIGN-ACCESS Study. *Circ Cardiovasc Interv* 2022; **15**. DOI:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.011045.

- 54 Genders TSS, Steyerberg EW, Alkadhi H, *et al.* A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J* 2011; **32**: 1316–30.
- 55 Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med* 1979; **300**: 1350–8.
- 56 Knuuti J, Wijns W, Saraste A, *et al.* 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; **41**: 407–77.
- 57 Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JMcB, *et al.* ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 Appropriate Use Criteria for Cardiac Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol* 2010; **56**: 1864–94.
- 58 Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, *et al.* The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J* 2018; **39**: 3322–30.
- 59 Zhang S, Levin DC, Halpern EJ, Fischman D, Savage M, Walinsky P. Accuracy of MDCT in assessing the degree of stenosis caused by calcified coronary artery plaques. *AJR Am J Roentgenol* 2008; **191**: 1676–83.
- 60 Abdulla J, Pedersen KS, Budoff M, Kofoed KF. Influence of coronary calcification on the diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging* 2012; **28**: 943–53.
- 61 Narula J, Chandrashekhar Y, Ahmadi A, *et al.* SCCT 2021 Expert Consensus Document on Coronary Computed Tomographic Angiography: A Report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2021; **15**: 192–217.
- 62 Gohmann RF, Lauten P, Seitz P, *et al.* Combined Coronary CT-Angiography and TAVI-Planning: A Contrast-Neutral Routine Approach for Ruling-out Significant Coronary Artery Disease. *J Clin Med* 2020; **9**. DOI:10.3390/jcm9061623.
- 63 Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, *et al.* Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: 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**: 1724–32.
- 64 Tavakol M, Ashraf S, Brener SJ. Risks and Complications of Coronary Angiography: A Comprehensive Review. *Glob J Health Sci* 2011; **4**. DOI:10.5539/gjhs.v4n1p65.
- 65 Nakanishi R, Budoff MJ. Noninvasive FFR derived from coronary CT angiography in the management of coronary artery disease: technology and clinical update. *Vasc Health Risk Manag* 2016; **12**: 269–78.
- 66 Douglas PS, De Bruyne B, Pontone G, *et al.* 1-Year Outcomes of FFRCT-Guided Care in Patients With Suspected Coronary Disease: The PLATFORM Study. *J Am Coll Cardiol* 2016; **68**: 435–45.

- 67 Coenen A, Lubbers MM, Kurata A, *et al.* Fractional flow reserve computed from noninvasive CT angiography data: diagnostic performance of an on-site clinician-operated computational fluid dynamics algorithm. *Radiology* 2015; **274**: 674–83.
- 68 Nørgaard BL, Leipsic J, Gaur S, *et al.* Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: the NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps). *J Am Coll Cardiol* 2014; **63**: 1145–55.
- 69 Ko BS, Cameron JD, Munnur RK, *et al.* Noninvasive CT-Derived FFR Based on Structural and Fluid Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017; **10**: 663–73.
- 70 Hamon M, Pristipino C, Di Mario C, *et al.* Consensus document on the radial approach in percutaneous cardiovascular interventions: position paper by the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions and Working Groups on Acute Cardiac Care\*\* and Thrombosis of the European Society of Cardiology. *EuroIntervention* 2013; **8**: 1242–51.
- 71 Ferrante G, Rao S V., Jüni P, *et al.* Radial Versus Femoral Access for Coronary Interventions Across the Entire Spectrum of Patients With Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; **9**: 1419–34.
- 72 Jolly SS, Amlani S, Hamon M, Yusuf S, Mehta SR. Radial versus femoral access for coronary angiography or intervention and the impact on major bleeding and ischemic events: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2009; **157**: 132–40.
- 73 GARRONE P, BIONDI-ZOCCAI G, SALVETTI I, *et al.* Quantitative Coronary Angiography in the Current Era: Principles and Applications. *J Interv Cardiol* 2009; **22**: 527–36.
- 74 Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NHJ, *et al.* Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009; **360**: 213–24.
- 75 Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, *et al.* Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996; **334**: 1703–8.
- 76 Patel HR, Shah P, Bajaj S, Virk H, Bikkina M, Shamon F. Intracoronary adenosine-induced ventricular arrhythmias during fractional flow reserve (FFR) measurement: case series and literature review. *Cardiovasc Interv Ther* 2017; **32**: 374–80.
- 77 De Bruyne B, Pijls NHJ, Kalesan B, *et al.* Fractional Flow Reserve–Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease. *New England Journal of Medicine* 2012; **367**: 991–1001.
- 78 Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, *et al.* Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *New England Journal of Medicine* 2018; **379**: 250–9.
- 79 Robertson KE, Hennigan B, Berry C, Oldroyd KG. Physiological assessment of coronary lesion severity. *Coron Artery Dis* 2015; **26**: e8–14.
- 80 Layland J, Carrick D, Lee M, Oldroyd K, Berry C. Adenosine: physiology, pharmacology, and clinical applications. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; **7**: 581–91.

- 81 Röther J, Achenbach S, Tröbs M, *et al.* Comparison of standard- and high-dose intracoronary adenosine for the measurement of coronary fractional flow reserve (FFR). *Clin Res Cardiol* 2016; **105**: 1003–10.
- 82 Achenbach S, Rudolph T, Rieber J, *et al.* Performing and Interpreting Fractional Flow Reserve Measurements in Clinical Practice: An Expert Consensus Document. *Interventional Cardiology Review* 2017; **12**: 97.
- 83 Götberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, *et al.* Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI. *New England Journal of Medicine* 2017; **376**: 1813–23.
- 84 Davies JE, Sen S, Dehbi H-M, *et al.* Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI. *New England Journal of Medicine* 2017; **376**: 1824–34.
- 85 Yamanaka F, Shishido K, Ochiai T, *et al.* Instantaneous Wave-Free Ratio for the Assessment of Intermediate Coronary Artery Stenosis in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis: Comparison With Myocardial Perfusion Scintigraphy. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; **11**: 2032–40.
- 86 Svanerud J, Ahn J-M, Jeremias A, *et al.* Validation of a novel non-hyperaemic index of coronary artery stenosis severity: the Resting Full-cycle Ratio (VALIDATE RFR) study. *EuroIntervention* 2018; **14**: 806–14.
- 87 Kumar G, Desai R, Gore A, *et al.* Real world validation of the nonhyperemic index of coronary artery stenosis severity—Resting full-cycle ratio—RE-VALIDATE. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2020; **96**. DOI:10.1002/ccd.28523.
- 88 Lee JM, Choi KH, Park J, *et al.* Physiological and Clinical Assessment of Resting Physiological Indexes. *Circulation* 2019; **139**: 889–900.
- 89 Muroya T, Kawano H, Hata S, *et al.* Relationship between resting full-cycle ratio and fractional flow reserve in assessments of coronary stenosis severity. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2020; **96**. DOI:10.1002/ccd.28835.
- 90 McConkey HZR, Marber M, Chiribiri A, Pibarot P, Redwood SR, Prendergast BD. Coronary Microcirculation in Aortic Stenosis. *Circ Cardiovasc Interv* 2019; **12**. DOI:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007547.
- 91 Michail M, Davies JE, Cameron JD, Parker KH, Brown AJ. Pathophysiological coronary and microcirculatory flow alterations in aortic stenosis. *Nat Rev Cardiol* 2018; **15**: 420–31.
- 92 Marin F, Scarsini R, Kotronias RA, *et al.* Aortic Valve Disease and Associated Complex CAD: The Interventional Approach. *J Clin Med* 2021; **10**. DOI:10.3390/jcm10050946.
- 93 d’Arcy JL, Coffey S, Loudon MA, *et al.* Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: the OxVALVE Population Cohort Study. *Eur Heart J* 2016; **37**: 3515–22.

- 94 van den Boogert TPW, Vendrik J, Claessen BEPM, *et al.* CTCA for detection of significant coronary artery disease in routine TAVI work-up : A systematic review and meta-analysis. *Neth Heart J* 2018; **26**: 591–9.
- 95 Andreini D, Pontone G, Mushtaq S, *et al.* Diagnostic accuracy of multidetector computed tomography coronary angiography in 325 consecutive patients referred for transcatheter aortic valve replacement. *Am Heart J* 2014; **168**: 332–9.
- 96 Matsumoto S, Yamada Y, Hashimoto M, *et al.* CT imaging before transcatheter aortic valve implantation (TAVI) using variable helical pitch scanning and its diagnostic performance for coronary artery disease. *Eur Radiol* 2017; **27**: 1963–70.
- 97 Kruk M, Noll D, Achenbach S, *et al.* Impact of Coronary Artery Calcium Characteristics on Accuracy of CT Angiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; **7**: 49–58.
- 98 Renker M, Nance JW, Schoepf UJ, *et al.* Evaluation of Heavily Calcified Vessels with Coronary CT Angiography: Comparison of Iterative and Filtered Back Projection Image Reconstruction. *Radiology* 2011; **260**: 390–9.
- 99 Andrew M, John H. The challenge of coronary calcium on coronary computed tomographic angiography (CCTA) scans: effect on interpretation and possible solutions. *Int J Cardiovasc Imaging* 2015; **31**: 145–57.
- 100 Achenbach S, Naber C, Levenson B, Böning A, Schächinger V. Indikationen zur invasiven Koronardiagnostik und Revaskularisation. *Der Kardiologe* 2017; **11**: 272–84.
- 101 Achenbach S, Delgado V, Hausleiter J, Schoenhagen P, Min JK, Leipsic JA. SCCT expert consensus document on computed tomography imaging before transcatheter aortic valve implantation (TAVI)/transcatheter aortic valve replacement (TAVR). *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2012; **6**: 366–80.
- 102 Pijls NHJ, Fearon WF, Tonino PAL, *et al.* Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; **56**: 177–84.
- 103 van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PAL, *et al.* Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *The Lancet* 2015; **386**: 1853–60.
- 104 Bech GJW, De Bruyne B, Pijls NHJ, *et al.* Fractional Flow Reserve to Determine the Appropriateness of Angioplasty in Moderate Coronary Stenosis. *Circulation* 2001; **103**: 2928–34.
- 105 Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, *et al.* Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. *Eur Heart J* 2015; **36**: 3182–8.

- 106 Rudzinski W, Waller AH, Rusovici A, *et al.* Comparison of efficacy and safety of intracoronary sodium nitroprusside and intravenous adenosine for assessing fractional flow reserve. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2013; **81**: 540–4.
- 107 Tavakol M, Ashraf S, Brener SJ. Risks and complications of coronary angiography: a comprehensive review. *Glob J Health Sci* 2012; **4**: 65–93.
- 108 Lunardi M, Scarsini R, Venturi G, *et al.* Physiological Versus Angiographic Guidance for Myocardial Revascularization in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Am Heart Assoc* 2019; **8**. DOI:10.1161/JAHA.119.012618.
- 109 Cramariuc D, Gerdtts E, Davidsen ES, Segadal L, Matre K. Myocardial deformation in aortic valve stenosis: relation to left ventricular geometry. *Heart* 2010; **96**: 106–12.
- 110 Wiegerinck EMA, van de Hoef TP, Rolandi MC, *et al.* Impact of Aortic Valve Stenosis on Coronary Hemodynamics and the Instantaneous Effect of Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Circ Cardiovasc Interv* 2015; **8**: e002443.
- 111 Padro T, Manfrini O, Bugiardini R, *et al.* ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on ‘coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease’. *Cardiovasc Res* 2020; **116**: 741–55.
- 112 Rajappan K, Rimoldi OE, Dutka DP, *et al.* Mechanisms of Coronary Microcirculatory Dysfunction in Patients With Aortic Stenosis and Angiographically Normal Coronary Arteries. *Circulation* 2002; **105**: 470–6.
- 113 Mohler ER, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone Formation and Inflammation in Cardiac Valves. *Circulation* 2001; **103**: 1522–8.
- 114 Ong P, Sechtem U. Koronare mikrovaskuläre Dysfunktion. *Herz* 2016; **41**: 351–60.
- 115 Ahn JH, Kim SM, Park SJ, *et al.* Coronary Microvascular Dysfunction as a Mechanism of Angina in Severe AS: Prospective Adenosine-Stress CMR Study. *J Am Coll Cardiol* 2016; **67**: 1412–22.
- 116 Julius BK, Spillmann M, Vassalli G, Villari B, Eberli FR, Hess OM. Angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. Mechanisms and pathophysiological concepts. *Circulation* 1997; **95**: 892–8.
- 117 Gould KL, Carabello BA. Why Angina in Aortic Stenosis With Normal Coronary Arteriograms? *Circulation* 2003; **107**: 3121–3.
- 118 Kern MJ, Lerman A, Bech J-W, *et al.* Physiological assessment of coronary artery disease in the cardiac catheterization laboratory: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2006; **114**: 1321–41.
- 119 Padro T, Manfrini O, Bugiardini R, *et al.* ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on ‘coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease’. *Cardiovasc Res* 2020; **116**: 741–55.

- 120 Taqueti VR, Di Carli MF. Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2018; **72**: 2625–41.
- 121 Hoshino M, Yonetsu T, Sugiyama T, *et al.* All Resting Physiological Indices May Not Be Equivalent — Comparison Between the Diastolic Pressure Ratio and Resting Full-Cycle Ratio —. *Circulation Journal* 2020; **84**: 1147–54.
- 122 Sabbah M, Joshi FR, Minkinen M, *et al.* Long-Term Changes in Invasive Physiological Pressure Indices of Stenosis Severity Following Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Circ Cardiovasc Interv* 2022; **15**. DOI:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.011331.
- 123 Minten L, McCutcheon K, Vanhaverbeke M, *et al.* Coronary Physiological Indices to Evaluate Myocardial Ischemia in Patients with Aortic Stenosis Undergoing Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2024; published online Oct. DOI:10.1016/j.jcin.2024.10.024.
- 124 Kotronias RA, Scarsini R, Rajasundaram S, *et al.* Transcatheter Aortic Valve Replacement Influence on Coronary Hemodynamics: A Quantitative Meta-Analysis and Proposed Decision-Making Algorithm. *J Invasive Cardiol* 2020; **32**: 37–40.
- 125 Koo B-K, Erglis A, Doh J-H, *et al.* Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms. Results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study. *J Am Coll Cardiol* 2011; **58**: 1989–97.
- 126 Nakazato R, Park H-B, Berman DS, *et al.* Noninvasive Fractional Flow Reserve Derived From Computed Tomography Angiography for Coronary Lesions of Intermediate Stenosis Severity. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; **6**: 881–9.
- 127 Davies JE, Sen S, Dehbi H-M, *et al.* Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI. *New England Journal of Medicine* 2017; **376**: 1824–34.
- 128 Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, *et al.* Diagnostic Accuracy of Fractional Flow Reserve From Anatomic CT Angiography. *JAMA* 2012; **308**: 1237.
- 129 Curzen NP, Nolan J, Zaman AG, Nørgaard BL, Rajani R. Does the Routine Availability of CT-Derived FFR Influence Management of Patients With Stable Chest Pain Compared to CT Angiography Alone?: The FFRCT RIPCORD Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016; **9**: 1188–94.
- 130 Douglas PS, Pontone G, Hlatky MA, *et al.* Clinical outcomes of fractional flow reserve by computed tomographic angiography-guided diagnostic strategies vs. usual care in patients with suspected coronary artery disease: the prospective longitudinal trial of FFR(CT): outcome and resource impacts study. *Eur Heart J* 2015; **36**: 3359–67.
- 131 Hlatky MA, Bruyne B, Pontone G, *et al.* Quality-of-Life and Economic Outcomes of Assessing Fractional Flow Reserve With Computed Tomography Angiography: PLATFORM. *J Am Coll Cardiol* 2015; **66**: 2315–23.

- 132 Gohmann RF, Pawelka K, Seitz P, *et al.* Combined cCTA and TAVR Planning for Ruling Out Significant CAD. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022; **15**: 476–86.
- 133 Peper J, Becker LM, van den Berg H, *et al.* Diagnostic Performance of CCTA and CT-FFR for the Detection of CAD in TAVR Work-Up. *JACC Cardiovasc Interv* 2022; **15**: 1140–9.
- 134 Ahmad Y, Götberg M, Cook C, *et al.* Coronary Hemodynamics in Patients With Severe Aortic Stenosis and Coronary Artery Disease Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; **11**: 2019–31.
- 135 Li M, Du X-M, Jin Z-T, Peng Z-H, Ding J, Li L. The diagnostic performance of coronary artery angiography with 64-MSCT and post 64-MSCT: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; **9**: e84937.
- 136 Maroules CD, Rajiah P, Bhasin M, Abbara S. Current Evidence in Cardiothoracic Imaging: Growing Evidence for Coronary Computed Tomography Angiography as a First-line Test in Stable Chest Pain. *J Thorac Imaging* 2019; **34**: 4–11.
- 137 Erthal F, Premaratne M, Yam Y, *et al.* Appropriate Use Criteria for Cardiac Computed Tomography: Does Computed Tomography Have Incremental Value in All Appropriate Use Criteria Categories? *J Thorac Imaging* 2018; **33**: 132–7.
- 138 Mejía-Rentería H, Nombela-Franco L, Paradis J-M, *et al.* Angiography-based quantitative flow ratio versus fractional flow reserve in patients with coronary artery disease and severe aortic stenosis. *EuroIntervention* 2020; **16**: e285–92.
- 139 Nicol ED, Schultz C, Stirrup J, *et al.* Defining the appropriate CTA stenosis threshold for gatekeeping to invasive angiography: 50% or 70%? *Int J Cardiol* 2010; **144**: 297–8.
- 140 Meijboom WB, Van Mieghem CAG, van Pelt N, *et al.* Comprehensive Assessment of Coronary Artery Stenoses. *J Am Coll Cardiol* 2008; **52**: 636–43.
- 141 Patel MR, Dai D, Hernandez AF, *et al.* Prevalence and predictors of nonobstructive coronary artery disease identified with coronary angiography in contemporary clinical practice. *Am Heart J* 2014; **167**: 846-52.e2.
- 142 Patel MR, Peterson ED, Dai D, *et al.* Low Diagnostic Yield of Elective Coronary Angiography. *New England Journal of Medicine* 2010; **362**: 886–95.
- 143 Chava S, Gentchos G, Abernethy A, Leavitt B, Terrien E, Dauerman HL. Routine CT angiography to detect severe coronary artery disease prior to transcatheter aortic valve replacement. *J Thromb Thrombolysis* 2017; **44**: 154–60.
- 144 Prabhakar M, Liu S, Bagai A, Yanagawa B, Verma S, Cheema AN. Assessment and management of coronary artery disease in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Curr Opin Cardiol* 2020; **35**: 540–7.
- 145 Hachulla A-L, Noble S, Ronot M, *et al.* Low Iodine Contrast Injection for CT Acquisition Prior to Transcatheter Aortic Valve Replacement: Aorta Assessment and Screening for Coronary Artery Disease. *Acad Radiol* 2019; **26**: e150–60.

- 146 Patel MR, Nørgaard BL, Fairbairn TA, *et al.* 1-Year Impact on Medical Practice and Clinical Outcomes of FFRCT: The ADVANCE Registry. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020; **13**: 97–105.
- 147 Baumann S, Renker M, Akin I, Borggrefe M, Schoepf UJ. FFR-Derived From Coronary CT Angiography Using Workstation-Based Approaches. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017; **10**: 497–8.
- 148 Renker M, Schoepf UJ, Wang R, Meinel FG, Rier JD, Bayer RR. Comparison of diagnostic value of a novel noninvasive coronary computed tomography angiography method versus standard coronary angiography for assessing fractional flow reserve. *Am J Cardiol* 2014; **114**. C:\Users\Wienemannh\AppData\Local\Swiss Academic Software\Citavi 6\ProjectCache\r6fcc3sulfh1dw8ct6j0od52y6okzae6of856ohh6dw38grb\Citavi Attachments\1328e6ea-a8ef-4b10-94f4-e08a2004931b.pdf.
- 149 Coenen A, Kim Y-H, Kruk M, *et al.* Diagnostic Accuracy of a Machine-Learning Approach to Coronary Computed Tomographic Angiography-Based Fractional Flow Reserve: Result From the MACHINE Consortium. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018; **11**: e007217.
- 150 Bloomfield GS, Gillam LD, Hahn RT, *et al.* A Practical Guide to Multimodality Imaging of Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012; **5**: 441–55.
- 151 Michail M, Ihsdayhid A-R, Comella A, *et al.* Feasibility and Validity of Computed Tomography-Derived Fractional Flow Reserve in Patients With Severe Aortic Stenosis: The CAST-FFR Study. *Circ Cardiovasc Interv* 2021; **14**: e009586.
- 152 Cook CM, Petraco R, Shun-Shin MJ, *et al.* Diagnostic Accuracy of Computed Tomography-Derived Fractional Flow Reserve : A Systematic Review. *JAMA Cardiol* 2017; **2**: 803–10.
- 153 Baumann S, Hirt M, Rott C, *et al.* Comparison of Machine Learning Computed Tomography-Based Fractional Flow Reserve and Coronary CT Angiography-Derived Plaque Characteristics with Invasive Resting Full-Cycle Ratio. *J Clin Med* 2020; **9**: 714.

## 7. Anhang

### 7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klassifikationsübereinstimmung der CT-FFR und RFR .....	34
Abbildung 2: Vergleich zwischen RFR- und CT-FFR-Messwerten .....	35
Abbildung 3: Klassifikationsübereinstimmung der ICA, CTA und CT-FFR mit RFR .....	38
Abbildung 4: ROC-Kurven für die CTA $\geq 50\%$ , QCA $\geq 50\%$ , CT-FFR $\leq 0,80$ .....	39
Abbildung 5: Zweijährige kumulative Inzidenzraten von MACE, Schlaganfällen, erneuten Revaskularisationen und kardialen Tod. ....	41

### 7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Echokardiographische Schweregradeinstellung der AS. ....	11
Tabelle 2. CT-Protokoll.....	27
Tabelle 3. Kriterien der CT-Bildbeurteilung. ....	28
Tabelle 4. Patientenbasisdaten (n = 51). ....	31
Tabelle 5. Läsionscharakteristika und funktionelle Diagnostik (n = 57). ....	32
Tabelle 6. Diagnostische Güte der CT-FFR, CTA und QCA. ....	36
Tabelle 7. Zwei-Jahres-Follow-up-Daten (n = 41). ....	40

## 8. Vorabveröffentlichung von Ergebnissen

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

in Originalarbeiten:

*Wienemann H\*, Langenbach MC\*, Mauri V, **Banazadeh M**, Klein K, Hohmann C, Lee S, Breidert I, Hof A, Eghbalzadeh K, Kuhn E, Halbach M, Maintz D, Baldus S, Bunck A\*, Adam M\*, \*contributed equally. Feasibility and Comparison of Resting Full-Cycle Ratio and Computed Tomography Fractional Flow Reserve in Patients with Severe Aortic Valve Stenosis. Journal of Cardiovascular Development and Disease. 2022;9(4):116*