



Werden die Karten der CT-Koronarangiographie mit der FFR_{CT} neu gemischt?

Einführung

Aktuelle Wertigkeit der CCTA

Die koronare Computertomographie-Angiographie („coronary computed tomography angiography“, CCTA) ist seit Jahren ein zuverlässiges nicht-invasives Verfahren zur direkten morphologischen Darstellung der Koronararterien [1–5]. Die anderen zur Verfügung stehenden nicht-invasiven diagnostischen Verfahren wie Stressechokardiographie, Belastungsmyokardszintigraphie [6] oder Stress-MRT (Magnetresonanztomographie) [6–8] dienen hingegen primär dem Ischämienachweis. Der diagnostische Wert der CCTA wurde in zahlreichen Studien der invasiven Koronarangiographie auch im Vergleich zur invasiven Bestimmung der fraktionellen Flussreserve (FFR) gegenübergestellt [4, 9]. Hierbei zeigte sich, dass sich die CCTA hervorragend eignet, um eine koronare Herzkrankheit (KHK) auszuschließen, da sie einen sehr hohen negativen prädiktiven Wert („negative predictive value“, NPV; nahe 100%) und eine sehr hohe Sensitivität für den Nachweis einer Stenose aufweist, während die Spezifität mit zunehmenden Koronarveränderungen abnimmt und insbesondere der positive prädiktive Wert („positive predictive value“, PPV) niedrig ist (Abb. 1). Die alleinige morphologische Beurteilung der CCTA führt im Falle einer Stenose des Koronargefäßes oft zu einer Überschätzung des Stenosegrades und birgt die Gefahr in sich, dass sich dadurch die Anzahl unnötiger invasiver Herzka-

theteruntersuchungen erhöht, wenn sich keine nicht-invasive Ischämiediagnostik zum Ausschluss einer hämodynamischen Relevanz der Stenose anschließt.

Die aktuellen 2019er Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) für die Diagnose und das Management des chronischen Koronarsyndroms (CCS) [10, 11] berücksichtigen dies sowie die Tatsache, dass in neueren großen Kohortenstudien, z.B. in prospektiven CT-Studien wie PROMISE und SCOT-Heart, die Prävalenz der KHK niedriger war, als bisher angenommen. Die aktuellen ESC-Leitlinien stärken somit alle nicht-invasiven bildgebenden Verfahren gegenüber dem Herzkatheter, aber insbesondere die CCTA. In den britischen NICE (National Institute for Health and Care Excellence)-Guidelines wird die CCTA sogar bereits seit 2016 als „first-line investigation“ bei Verdacht auf eine KHK empfohlen [9].

Zusammenfassend ist die CCTA somit bereits allein gut geeignet für den Ausschluss eines CCS bei Patienten mit niedriger intermediärer Vortestwahrscheinlichkeit, was sich auch schon seit Jahren im Indikationsspektrum großer Register wie dem der European Society of Cardiovascular Radiology (ESCR) zeigt [12]. Im Falle eines positiven Koronarbefunds in der CCTA muss dann ggf. der Nachweis der hämodynamischen Relevanz mittels eines nicht-invasiven ischämienachweisenden Verfahrens oder invasiv mittels FFR erfolgen. Mittels invasiver FFR konnte gezeigt werden, dass Patienten, die auf Basis der FFR therapiert wurden, eine insgesamt niedrigere

Rate kardiovaskulärer Ereignisse nach 1 Jahr (13,2%) aufwiesen im Vergleich zu den auf rein anatomisch gestützter Basis therapierten Patienten (18,3%; $p = 0,02$) [13]. Es wäre also wünschenswert, wenn neben der rein morphologischen Beurteilung der Koronararterien auch eine Beurteilung der hämodynamischen Relevanz der Stenose mit der CT möglich wäre. Die Ergebnisse der PROMISE-Studie zeigten, dass dies eine viel gezieltere Selektion von Patienten zur invasiven Koronarangiographie erlauben würde [14].

FFR versus FFR_{CT}

FFR

Die FFR gibt das Druckverhältnis zwischen dem distalen poststenotischen Mitteldruck und dem aortalen Mitteldruck an. Dieses wird invasiv über Drucksensoren, die in einen Führungsdraht integriert sind, abgeleitet. Die Analyse erfolgt in Echtzeit, in Ruhe und unter maximaler Gefäßdilatation bzw. Hyperämie, meist mittels kontinuierlicher intravenöser Gabe von 140 µg/kg/min Adenosin.

Neben dem morphologischen Stenosegrad ist der Druckgradient über einer Koronarstenose noch abhängig vom aktuellen Perfusionsdruck, vom peripheren Gefäßwiderstand und von möglichen Kollateralkreisläufen. Um die FFR bestimmen zu können, müssen diese Faktoren unter bestimmten Bedingungen abschätzbar werden, was durch eine maximale pharmakologische Dilatation der

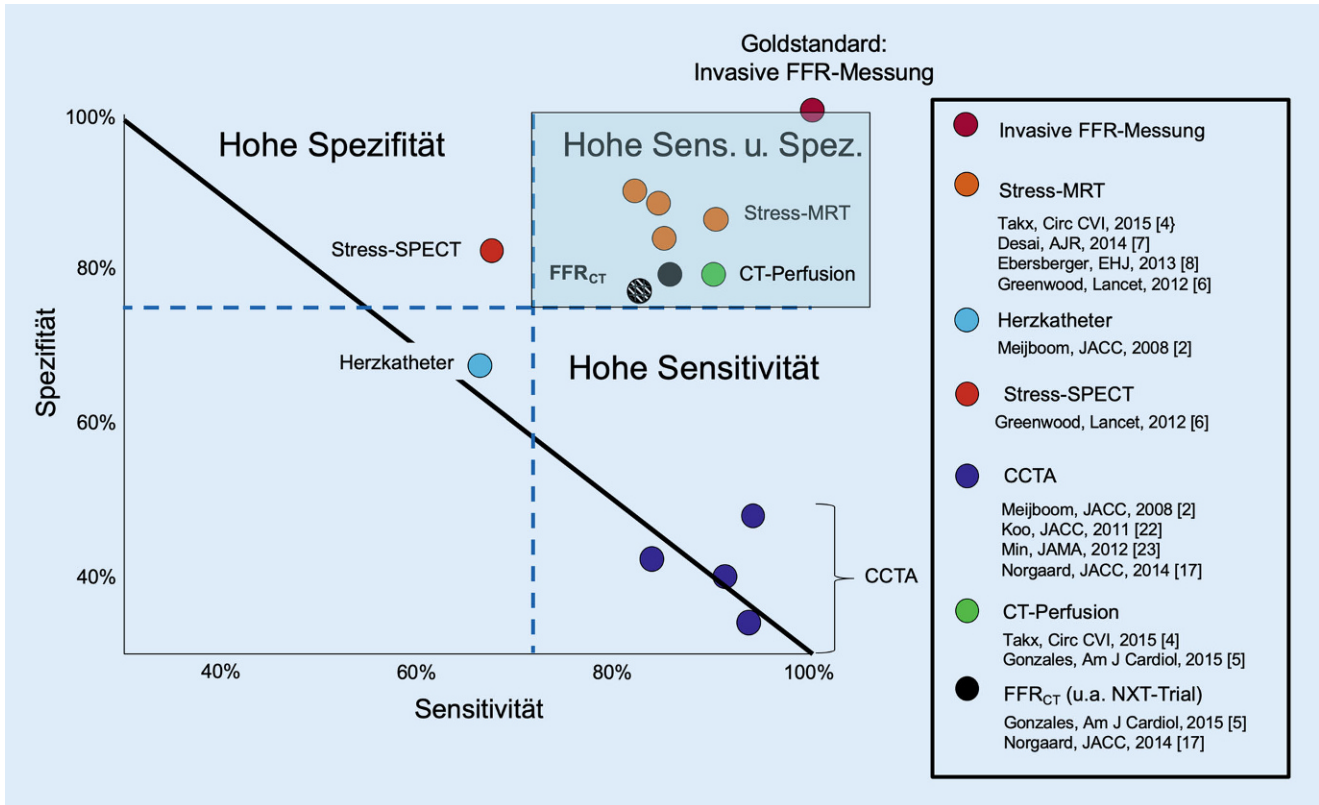


Abb. 1 ▲ Übersicht der Sensitivitäten und Spezifitäten verschiedener bildgebender Verfahren im Vergleich zum Goldstandard der invasiven FFR (fraktionale Flussreserve)-Messung. Beachte, dass die limitierte Spezifität der koronaren Computertomographie-Angiographie („coronary computed tomography angiography“, CCTA) durch Verwendung von ischämienachweisenden Verfahren wie Stress-MRT (Magnetresonanztomographie) oder CT-Perfusion, aber auch FFR_{CT} („CT-derived FFR“) verbessert werden kann (SPECT „single photon emission computed tomography“). (Mod. n. [9, 17])

Gefäße erreicht werden kann. Zusätzlich müssen der aortale Mitteldruck sowie der zentralvenöse Druck (ZVD) bekannt sein. Letzterer wird zur Vereinfachung der Berechnung häufig auch weggelassen. Durch folgende Formeln kann die FFR somit beschrieben und berechnet werden [15]:

$$FFR = \frac{Q_s + Q_{Koll}}{Q^N} = \frac{P_d - P_v}{P_a - P_v} \approx \frac{P_d}{P_a}$$

Es gilt:

- FFR fraktionale Flussreserve des Myokards
- Q_s maximaler anterograde Fluss durch die Stenose
- Q_{Koll} maximaler Kollateralfluss distal der Stenose
- Q^N maximaler hypothetischer Normalfluss
- P_d mittlerer Druck in der Koronararterie distal der Stenose bei maximaler Vasodilatation unter Adenosin

- P_a mittlerer Aortendruck bei maximaler Vasodilatation unter Adenosin
- P_v mittlerer zentralvenöser Druck bei maximaler Vasodilatation unter Adenosin

Daraus ergibt sich, wie die FFR über den Koronarfluss definiert ist. Sie kann somit auch als das Verhältnis des maximalen Blutflusses im Myokard distal der Stenose (anterograde Fluss und Kollateralfluss) zum hypothetischen Normalfluss im nichtstenosierten Gefäß beschrieben werden.

Eine FFR von weniger als 0,75 gilt als zuverlässiges Kriterium für eine hämodynamisch relevante Stenose, ein Wert größer als 0,80 als Normbereich und eine FFR zwischen 0,75–0,80 als „Graubereich“.

FFR_{CT}

Bei der FFR_{CT} („CT-derived FFR“) Bestimmung erfolgt keine direkte invasive Messung, sondern eine Abschätzung bzw. Berechnung aus CCTA-Daten unter verschiedenen vereinfachenden Annahmen, die später noch erläutert werden. Als besonderen Vorteil der FFR_{CT} ermöglicht sie eine simultane Berechnung von Druck und Fluss entlang des gesamten Koronarbaums (Abb. 2). Im Gegensatz dazu liefert die invasive FFR-Messung mittels eines Druckdrahts während der invasiven Herzkatheteruntersuchung in der Regel nur eine Messung in einem vorher festgelegten Gefäß [16]. Der Draht ist in der Regel nur für eine einmalige Anwendung zugelassen, was die Untersuchung entsprechend teuer macht. Sowohl in der CT wie auch in der invasiven Herzkatheteruntersuchung erfolgt die morphologische Stenosevermessung direkt am Ort der Stenose, während die

M. Gutberlet · C. Kriehoff · R. Gohmann

Werden die Karten der CT-Koronarangiographie mit der FFR_{CT} neu gemischt?

Zusammenfassung

Die koronare Computertomographie-Angiographie (CCTA) besitzt, insbesondere aufgrund ihres hohen negativen prädiktiven Werts und der hohen Sensitivität, bereits einen hohen Stellenwert in der Primärdiagnostik der koronaren Herzkrankheit (KHK) bei allerdings limitierter Spezifität. Invasiv lässt sich die Spezifität der Herzkatheteruntersuchung (HKU) mit der „fractional flow reserve“ (FFR) mittels Nachweises der hämodynamischen Relevanz einer morphologisch nachgewiesenen Koronarstenose gut erhöhen. Neue, entweder auf „computational fluid dynamics“ (CFD) oder „machine learning“ (ML) basierende, nicht-invasive Methoden der FFR-Bestimmung in der CT (FFR_{CT}) zeigen vielversprechende Ergebnisse. Die Möglichkeit des Einsatzes der

CCTA wird aber v. a. von der Bildqualität und der Möglichkeit einer guten Segmentierung der Koronararterien bestimmt, die in 7–12 % der CCTA für die Anwendung der FFR_{CT} nicht ausreicht, obwohl eine rein morphologische Beurteilung meist möglich ist. Beim Verschluss eines Koronargefäßes, z. B. zur Beurteilung des Kollateralfusses, kann die FFR_{CT} ebenfalls nicht angewendet werden. Die FFR_{CT} ist somit allein kein „game changer“ bei der Diagnose der chronischen KHK („chronic coronary syndrome“, CCS), sondern vielmehr ist es der ergänzende Einsatz zur CCTA bei nicht eindeutigen Fällen. Außerdem gibt es bisher nur einen kommerziellen Anbieter der FFR_{CT}, bei dem die Analyse zeitlich verzögert („off-site“) erfolgt, was den akuten Nutzen

bisher noch einschränkt. Es gibt allerdings auch On-site-Lösungen, die jedoch bisher nur für wissenschaftliche Zwecke und nicht klinisch eingesetzt werden dürfen. Eine sinnvolle Ergänzung zur rein morphologischen Beurteilung stellt die FFR_{CT} aber auf jeden Fall dar. Wenn On-site-FFR_{CT}-Lösungen auch kommerziell verfügbar sind, werden sie die Wertigkeit der CCTA im klinischen Alltag zur Primärdiagnostik des CCS in jedem Fall noch weiter erhöhen helfen.

Schlüsselwörter

Herzkatheter · Fraktionelle Flussreserve · FFR-Bestimmung in der CT · Koronare Herzkrankheit · Chronisches Koronarsyndrom

Is FFR_{CT} a game changer in coronary CT angiography?

Abstract

Coronary computed tomography angiography (CCTA) is already of great importance for the primary diagnostic testing for coronary artery disease (CAD) due to its high negative predictive value (NPV) and high sensitivity but, however, limited specificity. The specificity of invasive coronary angiography (ICA) could be increased by integrating the fractional flow reserve (FFR) into the invasive workflow with proof of the hemodynamic relevance of a morphologically detected coronary stenosis. New noninvasive methods of FFR calculations in CT based on computational fluid dynamics (CFD) or machine learning (ML) demonstrate very encouraging results; however, the widespread use of FFR_{CT} is mainly determined

by the image quality and the resulting capabilities of coronary artery segmentation, which could be insufficient in up to 7–12% of CCTAs to calculate FFR_{CT}, although a morphological assessment is still possible in most cases. Furthermore, FFR_{CT} cannot be used in total coronary artery occlusion, e.g. to assess the amount of collateral flow. Therefore, FFR_{CT} calculation alone is not the game changer in diagnosing chronic coronary syndrome (CCS), but the additional use of FFR_{CT} together with CCTA can be beneficial in ambiguous cases. Additionally, only one commercially available FFR_{CT} solution exists on the market with an off-site solution, which limits its acute benefits. Several on-site FFR_{CT}

solutions for scientific evaluation exist but can so far only be used for scientific purposes and are not available for clinical use; however, the calculation of FFR_{CT} from CCTA data is certainly a meaningful supplement to the purely morphological assessment of the coronary arteries. The value of CCTA for the primary diagnosis of CCS in a clinical scenario will be improved when on-site FFR_{CT} solutions become commercially available.

Keywords

Cardiac catheters · Fractional flow reserve · FFR calculation in CT · Coronary artery disease · Chronic coronary syndrome

invasive FFR-Messung distal der Stenose mit Hilfe des Druckdrahts beginnt und dann durch kontinuierlichen Rückzug bis zum Ostium die FFR entlang des gesamten Gefäßes ermittelt wird. Es bestehen insgesamt in den bisher veröffentlichten Vergleichsstudien eine hohe Per-vessel- und Per-patient-Übereinstimmung.

Diskrepanzen zwischen der invasiven FFR und den in der FFR_{CT} ermittelten Werten am Ort einer Stenose können aber durch unterschiedliche Lokalisationen der Messungen bedingt sein. Während in der FFR_{CT} die Adenosinbelastung

unter Berücksichtigung von Muskelmasse und Mikrovaskularisierung aus den CT-Daten mit Kontrastmittel anhand mathematischer Algorithmen und vereinfachenden Annahmen simuliert wird, erfolgt bei der invasiven FFR-Bestimmung eine reale, in der Regel intravenöse Adenosinabgabe. Koronarverschlüsse und Kollateralfluss finden bisher in den FFR_{CT}-Algorithmen im Gegensatz zur invasiven FFR keine Berücksichtigung, weshalb in solchen Fällen keine Evaluation mittels FFR_{CT} möglich ist [16, 17].

Standardisierung der Analyse

Vor der FFR_{CT}-Analyse und -Auswertung ist zunächst eine rein morphologische Analyse der Koronarien entsprechend einem Koronarsegmentmodell, z. B. dem der Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), notwendig [18]. Es wird empfohlen, nur Segmente mit einem Diameter von 1,5 mm oder mehr in die Analyse einzubeziehen. Sollte allein mit Hilfe der CCTA ein sicherer Ausschluss einer KHK möglich sein, bedarf es keiner weiteren FFR_{CT}. Für alle morphologisch

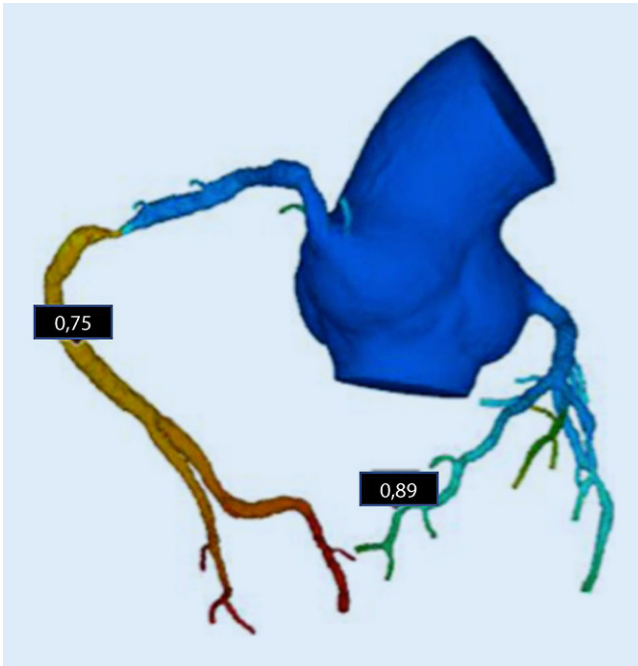


Abb. 2 ◀ FFR_{CT} („computed tomography-derived fractional flow reserve“-Koronarbaum eines Patienten mit morphologisch schwerer Stenose (>90%). Die CFD („computational fluid dynamics“-basierte FFR_{CT} -Bestimmung (HeartFlow®) 10–20 mm distal der Stenose ergibt einen Wert von 0,75 (Norm: >0,80)

moderaten (50–69%) und schweren Stenosen (70–99%) kann eine Bestimmung der FFR_{CT} sinnvoll sein [16].

Wie bei allen bildgebenden Verfahren, bedarf es auch bei der FFR_{CT} einer Standardisierung der Befundung und einer Interpretation der Ergebnisse. Die Radiological Society of North America (RSNA) empfiehlt deshalb [16]:

1. Standardisiert den Wert der FFR_{CT} im Bereich 10–20 mm distal des Unterrandes der morphologischen Stenose für die Bewertung heranziehen, wie es auch für die invasive FFR-Messung üblich ist [15–17]. Hierdurch kann das sog. „pressure recovery phenomenon“, welches im unmittelbar poststenotisch dilatierten Gefäßabschnitt auftreten kann, vermieden werden.
2. FFR_{CT} -Werte >0,80 werden als normal und Werte $\leq 0,75$ als pathologisch angesehen. Bei FFR_{CT} -Werten zwischen 0,76 und 0,80 wird eine zusätzliche Risikostratifizierung empfohlen. Dies ist deshalb besonders notwendig, da die mit der FFR_{CT} ermittelten Werte im Vergleich zur invasiv gemessenen FFR geringfügig niedriger ausfallen ([15–19]; „bias range“: 0,03–0,05). Grundsätzlich gilt dieser Bereich aber auch bei der invasiven Messung als „Graubereich“.

3. Natürlich müssen auch die Ergebnisse der FFR_{CT} im Hinblick auf die Koronar Anatomie in ihrem klinischen Kontext, die Patientensymptome und die Möglichkeiten zur Revaskularisation hin bewertet werden.

Zusätzlich zeigen erste Studien, dass ein großer „pressure-drop“ ($\Delta FFR_{CT} \geq 0,06$) möglicherweise ein besserer „predictor“ für kardiovaskuläre Ereignisse in der Zukunft darstellt als der Absolutwert distal einer Stenose [16].

Auch in neueren Studien unter Einsatz von „machine learning“ (ML) ist die Bildqualität entscheidend. In den FFR_{CT} -Studien der letzten Jahre schwankt die Ausschlussrate zwischen 7 und 12% aller CT-Untersuchungen [20] (siehe auch **Tab. 1**), überwiegend wegen eingeschränkter Bildqualität. Dies hat sich seit Einführung der FFR_{CT} nicht wesentlich verbessert.

Verschiedene Methoden der FFR_{CT} -Bestimmung

CFD (HeartFlow®), CFD- und ML-basiert (Siemens), ML-basiert (DEEPVESSEL FFR®)

Fortschritte im „image-based modeling“ und in den „computational fluid dyna-

mics“ (CFD) haben es in den letzten Jahren möglich gemacht, Blutfluss und -druck in den Koronargefäßen unter Ruhe sowie unter hyperämischen Bedingungen allein aus den morphologischen CT-Daten ohne zusätzliche Bildgebung, Modifikationen der Akquisitionsprotokolle oder den Einsatz von Pharmaka zu berechnen.

Die in der bisher einzigen kommerziell verfügbaren und von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassenen Software der Firma HeartFlow® (HeartFlow Inc., Redwood, CA, USA) eingesetzte CFD-Technik [21], die auch in den ersten Studien zur FFR_{CT} -Bestimmung – DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve; [22]), DeFacto (Determination of Fractional Flow Reserve by Anatomic Computed Tomographic Angiography; [23]), NXT [17] oder Platform [24] – eingesetzt wurde, soll im Folgenden kurz beschrieben werden. Dem bisher kommerziell noch nicht verfügbaren CFD-basierten Algorithmus der Firma Siemens (cFR, Siemens, Erlangen, Deutschland), der auch „onsite“ genutzt werden kann, liegen ähnliche Prinzipien zugrunde [25]. Die Bestimmung der FFR_{CT} erfolgt durch simulierte Berechnung des Verhältnisses von maximalem Koronarblutfluss entlang eines stenotischen Gefäßes zum Blutfluss eines normalen Blutgefäßes.

Zur Berechnung der FFR_{CT} mittels CFD benötigt man ein anatomisches dreidimensionales (3-D) Modell des Koronarbaums (**Abb. 3**), ein mathematisches Modell zur Simulation der Koronarphysiologie, welches auch Grenzbedingungen der kardialen Auswurfleistung, des Aortendrucks und des mikrovaskulären Widerstands berücksichtigt, sowie eine numerische Lösung, die die physikalischen Gesetze der Strömungsmechanik berücksichtigt [21].

Diese Kombination aus anatomischer und physiologischer Information in Verbindung mit der Anwendung der Gesetze der Strömungsmechanik ermöglicht eine Berechnung von Koronarfluss und -druck unter verschiedenen physiologischen und pathologischen Bedingungen.

Tab. 1 Chronologische Übersicht wichtiger CCTA, coronary computed tomography angiography, CCTA/FFR_{CT}, CT-derived fractional flow reserve)-Studien der letzten Jahre. (Mod. n. [14])

Studie	Jahr	Goldstandard	FFR _{CT} -Methode	Studiendesign	Patientenzahl (gescreent)	FFR _{CT} Sensitivität/ Spezifität [%]	FFR _{CT} PPV/NPV [%]	FFR _{CT} Genauigkeit („per vessel“; [%])	CCTA Genauigkeit („per vessel“; [%])	Nichtverwertbare CCTA [%]
Wang et al. [28] (DEEPVESSEL FFR®)	2019	HKU & FFR	„Onsite“, ML-basiert	Prospektiv, einzel-zentrisch	63 (68)	ML 98/77	ML 85/96	ML 88	k.A.	7
Coenen et al. [20] (Siemens)	2018	HKU & FFR & FFR _{CT} -CFD-basiert	„Onsite“, ML- u. CFD-basiert	Retrospektiv, multi-zentrisch	351 (417)	ML 81/76 CFD 82/76	ML 70/85 CFD 70/86	ML 78 CFD 78	58	9
Cook et al. [19] (4-mal HeartFlow®, 1-mal Siemens)	2017	HKU & FFR	„Offsite“/„onsite“, CFD-basiert	Retrospektiv, multi-zentrisch, Metaanalyse	536 (k.A.)	k.A.	k.A.	CFD (+ML) 82	k.A.	k.A.
Coenen et al. [25] (Siemens)	2016	HKU & FFR	„Onsite“, CFD-basiert	Prospektiv, einzel-zentrisch	116	CFD 88/65	CFD 66/87	CFD 75	k.A.	k.A.
Douglas et al. [24] Plattform-Trial (HeartFlow®)	2015	HKU	„Offsite“, CFD-basiert	Prospektiv, multi-zentrisch	201 (297)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	12
Gonzales et al. [5]	2015	HKU & FFR & CCTA & CTP	„Offsite“, CFD-basiert	Retrospektiv, multi-zentrisch, Metaanalyse	1239 CCTA 714 FFR _{CT} 264 CTP	CFD 89/65 83/77 83/76	CFD 48/94 63/91 61/91	k.A.	k.A.	k.A.
Min et al. [23] DEFACTO Trial (HeartFlow®)	2012	HKU & FFR	„Offsite“, CFD-basiert	Prospektiv, multi-zentrisch	252(285)	CFD 80/61 „per patient“ 90/54	CFD k.A. „per patient“ 67/84	CFD k.A. „per patient“ 73	k.A. „per patient“ 64	12
Koo et al. [22] DISCOVER-Flow-Trial (HeartFlow®)	2011	HKU & FFR	„Offsite“, CFD-basiert	Prospektiv, multi-zentrisch	103	CFD 88/82	CFD 74/92	CFD 84	59	k.A.

HKU Herzkatheteruntersuchung, FFR fraktionale Flussreserve, FFR_{CT} aus der Computertomographie berechnete FFR, ML „machine learning“, CFD „computational fluid dynamics“, CCTA „coronary computed tomography angiography“, CTP CT-Perfusion, PPV „positive predictive value“, NPV „negative predictive value“, k.A. keine Angaben

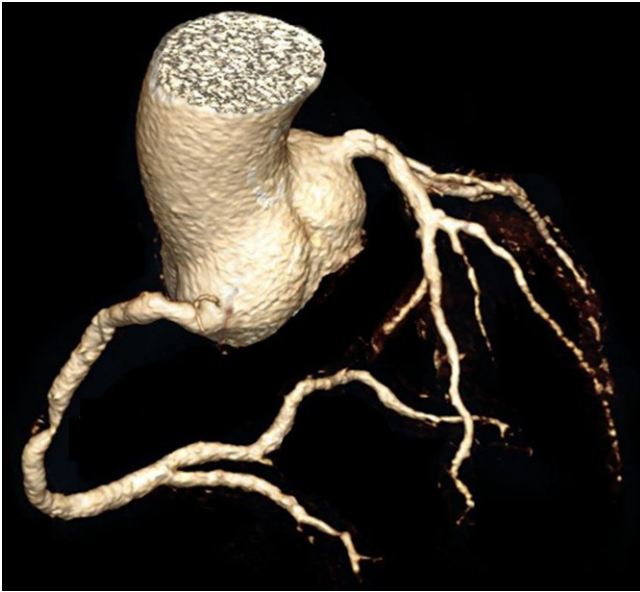


Abb. 3 ◀ Dreidimensionale Rekonstruktion des Computertomographie-Koronarbaums (derselbe Patient wie in [Abb. 2](#))

Es wird bei den verwendeten mathematischen Algorithmen vereinfachend angenommen, dass die Systeme des Kreislaufs der universellen Regel „form follows function“ folgen, die es dem Körperkreislauf ermöglichen, eine gleichmäßige Organperfusion unter verschiedenen physiologischen Bedingungen (Ruhe vs. Belastung) mit ausreichendem Blutfluss und Perfusionsdruck aufrechtzuerhalten [20, 26].

Als weitere Bedingung wird die Gültigkeit allometrischer Skalierungsgesetze, also die Übertragbarkeit der Beziehungen der Masse eines Organs zu seiner Form, Anatomie und Physiologie von großen auf kleinere Objekte, vorausgesetzt. Im Falle der FFR_{CT} -Bestimmung wäre das z. B. die Übertragung von Messergebnissen aus großen Blutgefäßen auf die Simulation des Blutflusses in den Koronararterien.

Allometrische Skalierungsgesetze ermöglichen es, z. B. Rückschlüsse von der Organgröße auf die Organdurchblutung und damit den Blutfluss zu ziehen. So ist z. B. unter Ruhebedingungen der koronare Blutfluss proportional zur myokardialen Masse, welche durch einfache Segmentierung aus den CT-Daten bestimmt werden kann [21].

Weiterhin kann als allometrisches Skalierungsgesetz die direkte Proportionalität zwischen dem Blutfluss und dem Gefäßdiameter genutzt werden, welche weiterhin durch die Wandspan-

nung und die Viskosität im Blutgefäß beeinflusst werden. Des Weiteren besteht eine inverse Korrelation zwischen dem Gefäßwiderstand, dem resultierenden Blutfluss und dem Gefäßdiameter [21] der Koronargefäße. Der Gefäßwiderstand und der Blutfluss distal einer Stenose stehen in direkter Beziehung zu Anzahl und Größe der distalen Gefäße und Seitenäste und können damit ebenfalls aus den morphologischen CT-Daten ermittelt werden.

CFD – numerische Strömungsmechanik und Simulation

Eine bezeichnende Eigenschaft von Gesetzen der Strömungsmechanik ist ihre Universalität, d. h. man kann mit ihnen ähnliche Strömungsphänomene (z. B. Wirbelbildungen) an Flugzeugen und in Flüssen genauso wie in Blutgefäßen beschreiben. D. h. viele Gesetze der Strömungsmechanik gelten in Gasen wie in Flüssigkeiten und lassen sich dementsprechend ähnlich berechnen bzw. simulieren.

Koronarer Blutfluss und -druck können also grundsätzlich mithilfe der seit über 150 Jahren bekannten Navier-Stokes-Gleichungen berechnet sowie physikalische Eigenschaften des Blutes wie Dichte und Viskosität abgeleitet werden. In großen Blutgefäßen kann Blut vereinfachend sogar als Newton-Flüssigkeit mit konstanter bzw. weitgehend belastungs-

unabhängiger Viskosität betrachtet werden, in kleineren Blutgefäßen wie den Koronararterien verhält sich Blut hingegen als Nicht-Newton-Flüssigkeit mit weit komplexeren rheologischen Eigenschaften. Um diese in mathematischen Gleichungen berücksichtigen zu können, sind Millionen von nichtlinearen partiellen Differenzialgleichungen simultan zu lösen und diese Prozesse für jeden Herzzyklus iterativ zu wiederholen [21]. Solche numerischen Methoden werden als CFD-Methoden der Strömungssimulation bezeichnet. Um die notwendigen Rechenoperationen einzugrenzen, müssen eine sog. „domain of interest“, im Falle der FFR_{CT} -Bestimmung also das Koronargefäßlumen, und mathematische Grenzbedingungen, sog. „boundary conditions“, definiert werden. Aus dem bisher Genannten wird klar, dass hierzu eine immense Rechenleistung erforderlich ist, um zeitnah Ergebnisse erzielen zu können.

„Image-based modeling“ des Blutflusses im Blutgefäß

Die Berechnung der FFR_{CT} aus CCTA-Daten benötigt also, gekoppelt an die CFD, auch Methoden, um Modelle aus den morphologischen CT-Daten zu extrahieren und die mathematischen Grenzbedingungen einbeziehen zu können, die dann auch den Effekt der Mikrozirkulation mitberücksichtigen [21]. Es wird somit klar, dass ein wesentlicher Bestandteil dieses „image-based modeling“ eine qualitativ hochwertige Segmentierung der Koronargefäße darstellt. Dies erfolgt bisher meist noch semiautomatisch und bedurfte zumindest initial noch einer zusätzlichen, teilweise aufwändigen manuellen Korrektur und bedarf auch jetzt noch einer entsprechend sorgfältigen Qualitätskontrolle, um valide Werte zu generieren. Deshalb ist die Rate der nicht verwertbaren CCTA aus den Studien mit 7–12 % ([Tab. 1](#)) immer noch sehr hoch.

Das daraus entstandene geometrische 3-D-Modell für die FFR_{CT} wird in „finite Elemente“ mittels eines Gitternetzes von Millionen Knoten und Elementen zerlegt, und die Flussgeschwindigkeiten und -drücke in jedem dieser Elemente

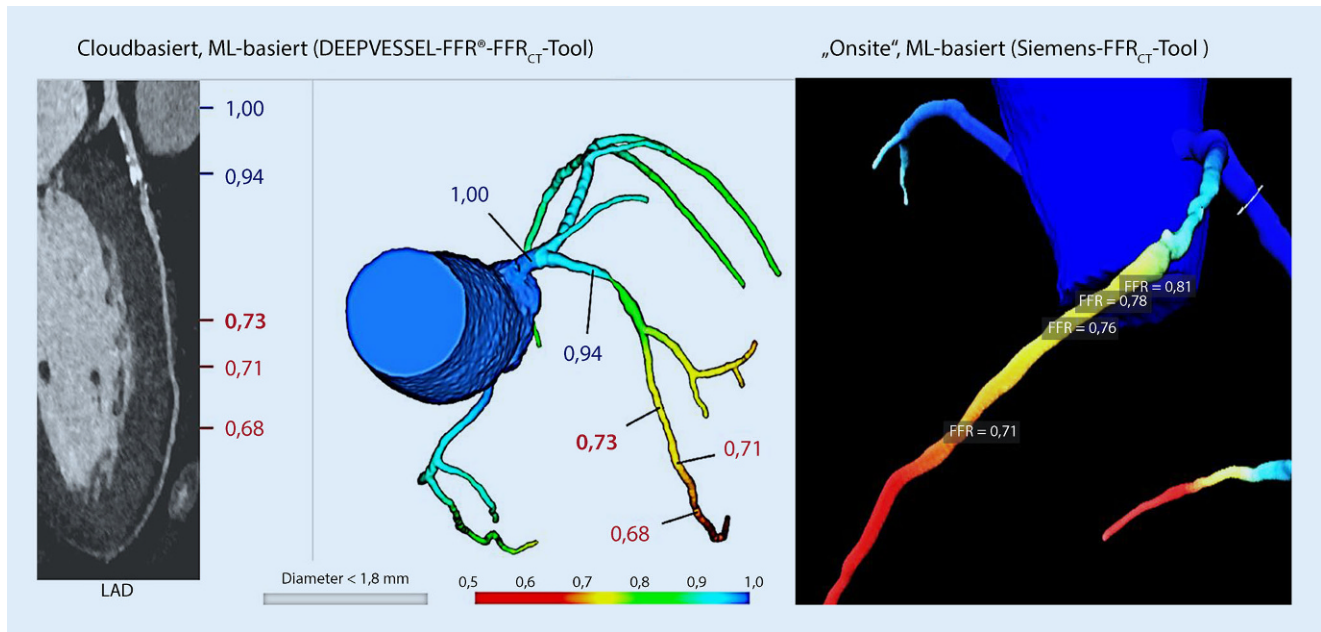


Abb. 4 ▲ Patientin mit visuell schwerer Stenose in der proximalen LAD („left anterior descending artery“) im Bereich einer stark verkalkten Plaque vor TAVI („transcatheter aortic valve implantation“): Sowohl der ML („machine learning“) -basierte Algorithmus (DEEPPVESSEL FFR®; Keya Medical Technology, Beijing, China) als auch der der Firma Siemens ergeben jeweils im Abstand von 10–20 mm von der LAD-Stenose eine FFR_{CT} („computed tomography-derived fractional flow reserve“) zwischen 0,78 und 0,81 im Grenzbereich einer hämodynamischen Relevanz. Es erfolgte keine Koronarintervention

werden mithilfe von parallelem „supercomputing“ berechnet.

FFR_{CT}-Berechnung aus der CT

Die finale FFR_{CT} -Bestimmung erfordert die Reduktion der Daten auf einige Hauptkontrollparameter („lumped-parameter model“). Dies ist ein gängiges Vorgehen zur topologischen Beschreibung räumlich verteilter physikalischer Systeme unter bestimmten vereinfachenden Annahmen. Dieses Vorgehen ist gebräuchlich zur Beschreibung von physikalischen Phänomenen aus der Elektronik, der Akustik oder auch – wie im Falle der FFR_{CT} -Bestimmung – aus der Biomechanik.

Mathematisch ausgedrückt, überführt diese Simplifikation den Zustandsraum oder „state space“ in eine endliche Dimension und die partiellen Differenzialgleichungen in ordinäre Differenzialgleichungen mit einer endlichen Anzahl von Parametern.

Die verwendeten „lumped-parameter models“ des Herzens, des Systemkreislaufs, sowie der Mikrozirkulation werden mit einem patientenspezifischen Modell der Aortenwurzel, der Muskelmus-

se und der epikardialen Koronargefäße aus den CT-Daten gekoppelt. Der gesamte Koronarfluss unter Ruhebedingungen wird aus der muskulären Kammervolumetrie abgeschätzt, aus dem Gesamtkoronarfluss wird der Gesamtkoronarwiderstand und aus dem Armblutdruck der Aortendruck berechnet.

Final müssen die Grenzbedingungen für die Simulation der maximalen Hyperämie unter Adenosinbelastung definiert werden. Es konnte experimentell gezeigt werden [21, 26], dass in Koronargefäßen mit normaler koronarer Flussreserve (CFR) der Gesamtkoronarwiderstand unter maximaler Adenosinbelastung (140 µg/kg/min), wie sie auch für invasive FFR -Bestimmung, Stress-MRT oder Myokardszintigraphie unter pharmakologischer Belastung verwendet wird, auf 0,24 des Ruhewertes absinkt. Dieser Wert kann als maximale Reduktion auch im Falle einer mikrovaskulären Dysfunktion angesehen werden – eine vereinfachende Annahme, die auch Ergebnisse der FFR repräsentiert. Hierbei wird weiterhin angenommen, dass der mikrovaskuläre Widerstand distal einer Stenose unter Hyperämiebedingungen

dem eines gesunden Gefäßes in Ruhe entspricht.

Am Ende ergibt sich aus den vielen Gleichungen eine räumliche Verteilung der FFR_{CT} -Werte über den gesamten dreidimensionalen Koronarbaum (■ Abb. 4).

FFR_{CT}-Bestimmung mittels ML

Die bisher einzige kommerziell zur Verfügung stehende und auch die FDA-Zulassung besitzende Software (HeartFlow®) ist eine CFD-basierte. Sie wird aktuell cloudbasiert angeboten, d. h. die DICOM-CT-Daten müssen hier hochgeladen werden, und die Ergebnisse werden dann in der Regel innerhalb eines Arbeitstages geliefert.

Nach sorgfältiger Off-site-Segmentierung der Datensätze erfolgt die Kalkulation der FFR_{CT} , die, wie für die CFD-Simulation beschrieben, sehr zeitaufwändiger Rechenoperationen mittels „supercomputing“ bedarf. Die Preise für diese Leistung liegen in der Größenordnung einer invasiven FFR -Bestimmung mittels Katheter.

Um diese Leistung schneller und kostengünstiger anbieten zu können, wur-

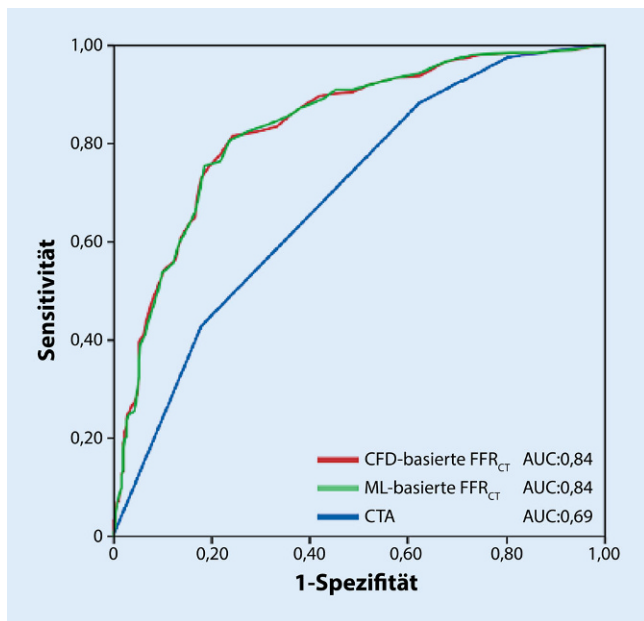


Abb. 5 ▲ ROC („receiver operating characteristic“-Analyse der CFD („computational fluid dynamics“-basierten (rote Kurve) und der ML („machine learning“-basierten (grüne Kurve) FFR_{CT} („computed tomography-derived fractional flow reserve“-Bestimmung im Vergleich zur reinen/morphologischen Koronar-CTA (Computertomographie-Angiographie; blaue Kurve) ergibt jeweils eine vergleichbare AUC („area under the curve“) von jeweils 0,84 und einen deutlich niedrigeren Wert für die CCTA („coronary computed tomography angiography“) allein. (Mod. n. [20])

den in den letzten Jahren von verschiedenen Geräteherstellern und zuletzt auch von einem geräteunabhängigen Anbieter – bisher allerdings nur für Forschungszwecke und nicht zur klinischen Nutzung – ML-basierte Algorithmen angeboten, die „onsite“ benutzt werden können. Die dazu notwendigen Rechenoperationen sind deutlich weniger aufwändig und können auf Standardcomputerhardware durchgeführt werden.

Die ML-basierten Algorithmen fußen in der Regel auf einer Kombination von Bildmustererkennung, v. a. für eine qualitativ hochwertige und weitgehend automatisierte Segmentierung der Koronararterien, und auf den eigentlichen ML-basierten Algorithmen [20, 27]. Der von der Firma Siemens benutzte Algorithmus beruht auf einem mittels „supervised learning“ an einem Datensatz aus 12.000 unterschiedlichen synthetischen 3-D-Koronarbaum-Modellen mit zahlreichen anatomischen Varianten und unterschiedlichem Ausmaß an Koronarstenosen trainierten Datensatz mit den Ergebnissen der CFD-basierten FFR_{CT}-Bestimmung als „ground truth“.

In einer der bisher größten Multizenterstudien dazu [20] mit 351 eingeschlossenen Patienten im direkten Vergleich unter Verwendung einer ML-basierten FFR_{CT}- und einer bisher nichtkommerziell erhältlichen CFD-basierten Software (beide von der Firma Siemens) konnten mit einer „vessel-based accuracy“ von 78 % (■ Tab. 1) ähnlich gute Ergebnisse wie mit dem CFD-basierten Algorithmus erzielt werden, mit einer sehr guten Korrelation von 0,997 und einer identischen AUC („area under the curve“) von 0,84 (■ Abb. 5) im Vergleich zur invasiven FFR-Bestimmung mittels Herzkatheter. An die Ergebnisse der Metaanalyse von Cook et al. [19] unter überwiegender Nutzung der kommerziell erhältlichen CFD-basierten FFR_{CT} (HeartFlow®) aus 4 Zentren sowie der nichtkommerziell erhältlichen CFD-Software der Firma Siemens mit insgesamt 536 eingeschlossenen Patienten und einer „vessel based accuracy“ von 82 % konnte sie jedoch noch nicht ganz heranreichen. Allerdings waren auch in dieser Metaanalyse die Ergebnisse im Bereich der ermittelten FFR_{CT}-Referenzbereiche sehr unterschiedlich. In den Grenzbereichen von

FFR_{CT}-Werten zwischen 0,68 und 0,83, die am häufigsten bei Patienten mit morphologischen Stenosegraden zwischen 50 und 90 % auftraten, waren die Ergebnisse weniger gut.

In einer neueren Einzelzenterstudie [28] mit lediglich 61 eingeschlossenen Patienten und unter Verwendung eines anderen ML-basierten Algorithmus (DE-EPVESSEL FFR®; Keya Medical Technology, Beijing, China; ■ Tab. 1) wurden allerdings bereits Ergebnisse erzielt, die mit einer „vessel-based accuracy“ von 88 % an die CFD-basierten Techniken heranreichen bzw. diese sogar übertreffen. Der Anteil der nicht auswertbaren CCTA lag mit 7 % aber immer noch sehr hoch. Trotzdem sind diese Algorithmen natürlich sehr vielversprechend, da sie den bisherigen deutlichen Nachteil der nicht unmittelbaren Verfügbarkeit der Ergebnisse nicht mehr aufweisen und kostengünstiger anbietbar sein werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Matthias Gutberlet, MD, PhD, EBCR

Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie / Professur für Kardiologische Bildung, Herzzentrum Leipzig – Universität Leipzig
Strümpellstraße 39, 04289 Leipzig, Deutschland
matthias.gutberlet@helios-gesundheit.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Gutberlet hat Referentenhonorare von den Firmen Bayer, Bracco, Circle CVI, HeartFlow, Philips und Siemens Healthineers erhalten. C. Kriehoff und R. Gohmann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das be-

treffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JM et al (2010) ACCF/ SCCT/ ACR/ AHA/ ASE/ ANSC/ NASCI/ SCAI/ SCMR. Appropriate use criteria for cardiac computed Tomography. *J Am Coll Cardiol* 56:1864–1894
2. Meijboom WB, Meijjs MFL, Schuijf JD et al (2008) Diagnostic accuracy of 64-slice computed Tomography coronary Angiography. *J Am Coll Cardiol* 52(25):2135–2144
3. Budoff MJ, Nakazato R, Mancini GB et al (2016) CT angiography for the prediction of hemodynamic significance in intermediate and severe lesions: head-to-head comparison with quantitative coronary angiography using fractional flow reserve as the reference standard. *JACC Cardiovasc Imaging* 9(5):559–564
4. Takx RA, Blomberg BA, El Aidi H et al (2015) Diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion imaging compared to invasive coronary angiography with fractional flow reserve meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 8(1):e2666
5. Gonzalez JA, Lipinski MJ, Flors L et al (2015) Meta-analysis of diagnostic performance of coronary computed tomography angiography, computed tomography perfusion, and computed tomography-fractional flow reserve in functional myocardial ischemia assessment versus invasive fractional flow reserve. *Am J Cardiol* 116(9):1469–1478
6. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF et al (2012) Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CEMARC): a prospective trial. *Lancet* 379:453–460. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61335-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61335-4)
7. Desai RR, Jha S (2013) Diagnostic performance of cardiac stress perfusion MRI in the detection of coronary artery disease using fractional flow reserve as the reference standard: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 201(2):W245–W252. <https://doi.org/10.2214/AJR.12.10002>
8. Ebersberger U, Makowski MR, Schoepf UJ et al (2013) Magnetic resonance myocardial perfusion imaging at 3.0T for the identification of myocardial ischaemia: comparison with coronary catheter angiography and fractional flow reserve measurements. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 14:1174–1180. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jet074>
9. Gutberlet M, Gohmann R, Kriehoff C (2017) Neue Möglichkeiten der Ischämiediagnostik: CT-FFR und CT-Perfusion. *Radiologie up2date* 17(4):307–320. <https://doi.org/10.1055/s-0043-119184>
10. Gutberlet M, Kriehoff C, Gohmann R et al (2019er) Die neuen 2019er-ESC-Leitlinien zur Diagnose und Management des chronischen Koronarsyndroms (CCS): Was ändert sich für die Bildgebung? *Radiologie up2date* 19:391–402. <https://doi.org/10.1055/a-0966-5977>
11. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, ESC Scientific Document Group et al (2019) 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 41(3):407–477
12. Kardiales MR/CT-Registry der European Society of Cardiovascular Radiology (ESCR) (2020) <https://www.mrct-registry>. Zugriffen: 31. März 2020
13. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH et al (2009) Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 360(3):213–224
14. Shah R, Foldyna B, Hoffmann U (2016) Outcomes of anatomical vs. functional testing for coronary artery disease: lessons from the PROMISE trial. *Herz* 41(5):384–390
15. Lapp H et al (2019) Das Herzkatheterbuch. Diagnostische und interventionelle Katheter Techniken, 5. Aufl. Thieme, Stuttgart, New York. ISBN 978-3-13-241481-5
16. Nørgaard BL, Fairbairn TA, Safian RD et al (2019) Coronary CT Angiography-derived fractional flow reserve testing in patients with stable coronary artery disease: recommendations on interpretation and reporting. *Radiol Cardiothorac Imaging* 1(5):e190050
17. Nørgaard BL, Leipsic J, Gaur S et al (2014) 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* 63:1145–1155. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.043>
18. Leipsic J, Abbara S, Achenbach S et al (2014) SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary CT angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 8(5):342–358
19. Cook CM, Petraco R, Shun-Shin MJ et al (2017) Diagnostic accuracy of computed tomography derived fractional flow reserve: a systematic review. *JAMA Cardiol* 2:803–810
20. Coenen A, Kim Y-H, Kruk M et al (2018) Diagnostic accuracy of a machine-learning approach to coronary computed tomographic Angiography-based fractional flow reserve: result from the MACHINE consortium. *Circ Cardiovasc Imaging* 11:e7217
21. Taylor CA, Fonte TA, Min JK (2013) Computational fluid dynamics applied to cardiac computed tomography for noninvasive quantification of fractional flow reserve: scientific basis. *J Am Coll Cardiol* 61:2233–2241
22. Koo BK, Erglis A, Doh JH et al (2011) 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* 58(19):1989–1997
23. Min JK, Leipsic J, Pencina MJ et al (2012) Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *JAMA* 308(12):1237–1245
24. Douglas PS, Pontone G, Hlatky MA et al (2015) 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* 36:3359–3367
25. Coenen A, Lubbers MM, Kurata A et al (2015) Fractional flow reserve computed from noninvasive CT angiography data: diagnostic performance of an on-site clinician-operated computational fluid dynamics algorithm. *Radiology* 274(3):674–683
26. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW (1974) Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol* 33:87–94
27. Itu L, Rapaka S, Passerini T, Georgescu B et al (2016) A machine-learning approach for computation of fractional flow reserve from coronary computed tomography. *J Appl Physiol* 121:42–52
28. Wang ZQ, Zhou YJ, Zhao YX et al (2019) Diagnostic accuracy of a deep learning approach to calculate FFR from coronary CT angiography. *J Geriatr Cardiol* 16(1):42–48

Hier steht eine Anzeige.

