

Aus der Kardiologie I, Zentrum für Kardiologie  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Quantitative Flow Ratio als Prädiktor für kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse in  
der Langzeitbeobachtung bei Patienten mit dem Verdacht einer koronaren  
Herzkrankheit

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes-Gutenberg Universität Mainz

Vorgelegt von

Annika Mühlenhaus  
aus Köln

Mainz, 2022

Tag der Promotion:

06. Dezember 2022

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	5
Abbildungsverzeichnis.....	7
Tabellenverzeichnis.....	10
1 Einleitung.....	11
1.1 Einführung in die Technik.....	11
1.2 Ziel der Dissertation.....	12
1.3 Vorveröffentlichung.....	12
2 Literaturdiskussion .....	13
2.1 Nicht-invasive Ischämiediagnostik – der Weg zur Koronarangiographie .....	13
2.2 Anatomische Verfahren .....	13
2.2.1 Quantitative Koronarangiographie .....	14
2.3 Physiologische Verfahren.....	16
2.3.1 Fraktionelle Flussreserve.....	17
2.3.2 Instantaneous Wave-free Ratio.....	22
2.3.3 Quantitative Flow Ratio.....	24
3 Materialien und Methoden .....	29
3.1 Studiendesign.....	29
3.2 Studienpopulation.....	29
3.3 Definition der Endpunkte .....	30
3.4 Datenmanagement.....	30
3.5 Die Durchführung einer QFR-Analyse.....	31
3.6 Statistische Auswertung .....	35
4 Ergebnisse .....	37
4.1 Durchführbarkeit und klinische Charakteristika .....	37
4.2 Reproduzierbarkeit .....	38
4.3 Die QFR-Analyse.....	38
4.4 Der primäre Endpunkt .....	39

4.5	Der sekundäre Endpunkt.....	42
5	Diskussion.....	46
5.1	Die Durchführbarkeit.....	46
5.2	Die Reproduzierbarkeit.....	47
5.3	Die Notwendigkeit funktioneller Messungen.....	52
5.4	Vorteile der QFR-Messung.....	53
5.5	Ein pathologischer QFR-Wert als zuverlässiger Vorhersagefaktor.....	55
5.6	QFR als prognostisches Hilfsmittel im direkten Vergleich zu FFR.....	62
5.7	Limitationen der Studie.....	63
6	Zusammenfassung.....	66
7	Literaturverzeichnis .....	69
8	Danksagung .....	78

## Abkürzungsverzeichnis

3D QCA	3-dimensionale quantitative Koronarangiographie
3V-FFR-	Three-Vessel FFR for the Assessment of total Physiologic
FRIENDS	Atherosclerotic Burden and its Clinical Impact in Patients with Coronary Artery Disease
3V-QFR	Three-Vessel-Quantitative-Flow-Ratio
7-JFU	7 Jahres-Follow-Up (Nachbeobachtung)
ACUITY	Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy
AS%	Fläche der Stenose in Prozent
AUC	Area under the curve
CABG	Koronararterien-Bypass Operation (coronary artery bypass grafting)
CFR	Koronare Flussreserve
CI	Konfidenzintervall
CKD	Chronische Niereninsuffizienz (chronic kidney disease)
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
cQFR	Contrast Quantitative Flow Ratio
DEFINE-	Functional Lesion Assessment of Intermediate Stenosis to Guide
FLAIR	Revascularisation
DES	Medikamentenbeschichteter Stent (drug-eluting stent)
DS%	Durchmesser der Stenose in Prozent
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
FAME	Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation
FAVOR	Functional Assessment by Various Flow Reconstruction
FFR	fraktionelle Flussreserve
fQFR	Fixed-Flow Quantitative Flow Ratio
HFV	Hyperämische Flussgeschwindigkeit (hyperemic flow velocity)
HR	Hazard Ratio
iFR	instantaneous free-wave ratio
IQR	Interquartilenabstand
ISR	Instent-Restenose
IVUS	Intravaskulärer Ultraschall

KHK	Koronare Herzkrankheit
LAO	Linksprojektion der Röntgenröhre (left anterior oblique)
MACCE	Major adverse cardiovascular and cerebrovascular events
MACE	Major adverse cardiovascular events
NPV	Negativer prädiktiver Wert (negative predictive value)
Pa	Arterieller Mitteldruck
PCI	Perkutane Koronarintervention (percutaneous coronary intervention)
Pd	Druck distal einer Koronarstenose
PPV	Positiver prädiktiver Wert (positive predictive value)
PROSPECT	Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree
QCA	Quantitative Koronarangiographie
QFR	Quantitative Flow Ratio
RAO	Rechtsprojektion der Röntgenröhre (right anterior oblique)
RCA	Arteria coronaria dextra
RCX	Ramus circumflexus
RIPCORD	Does Routine Pressure Wire Assessment Influence Management Strategy of Coronary Angiography for Diagnosis of Chest Pain
RIVA	Ramus interventricularis anterior
ROC	Receiver-Operating-Characteristics
RVD	Referenz-Gefäßdurchmesser (reference vessel diameter)
SD	Standardabweichung
SVD	Small Vessel Disease
SYNTAX	Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
TLF	Zielgefäßversagen (target lesion failure)
VHF	Vorhofflimmern

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Visuelle Koronarangiographie einer Linksherzkatheteruntersuchung mit markierter Stenose. Mit freundlicher Genehmigung von Herrn Prof. Dr. Gori, Universitätsklinikum Mainz. ....	14
Abbildung 2: Durchführung einer quantitativen Koronarangiographie (QCA) während einer Linksherz-katheteruntersuchung. Mit freundlicher Genehmigung von Herrn Prof. Dr. Gori, Universitätsklinikum Mainz. ....	16
Abbildung 3: Messung einer physiologischen fraktionellen Flussreserve (FFR; gelb) zur funktionellen Beurteilung von Koronarstenosen mit $FFR > 0,8$ . Gemessen wird der mittlere Aortendruck (Pa; rot) proximal der Stenose sowie der mittlere distale Druck hinter der Stenose (Pd; grün). Mit freundlicher Genehmigung von Herrn Prof. Dr. Gori, Universitätsklinikum Mainz. ....	19
Abbildung 4: Messung einer pathologischen fraktionellen Flussreserve (FFR; gelb) zur funktionellen Beurteilung von Koronarstenosen mit $FFR < 0,8$ . Gemessen wird der mittlere Aortendruck (Pa; rot) proximal der Stenose sowie der mittlere distale Druck hinter der Stenose (Pd; grün). Mit freundlicher Genehmigung von Herrn Prof. Dr. Gori, Universitätsklinikum Mainz. ....	19
Abbildung 5: Darstellung der Auswahl der Projektionen einer QFR-Analyse.....	32
Abbildung 6: Darstellung der QFR-Analyse. Die korrespondierenden Punkte sowie die Gefäßgrenzen wurden bereits zuvor gewählt. ....	33
Abbildung 7: Darstellung der QFR-Analyse und des TIMI-Frame Countings. TIMI = Thrombolysis in Myocardial Infarction Frame Count.....	34
Abbildung 8: Darstellung der Ergebnisse einer QFR-Analyse. ....	35
Abbildung 9: Flussdiagramm der Studie. QFR = Quantitative Flow Ratio; QCA = Quantitative Coronary Analysis; RIVA = Ramus interventricularis; RCX = Ramus circumflexus; RCA = Arteria coronaria dextra.....	37
Abbildung 10: Mountain plots zur Darstellung der Abweichungen der QFR-Messungen unter den drei Untersuchern für den Ramus interventricularis (RIVA), den Ramus circumflexus (RCX) und der Arteria coronaria dextra (RCA). ....	38
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven von Patienten, die sich mit einer physiologischen $QFR > 0,8$ und einer pathologischen $QFR \leq 0,8$ präsentieren.....	42

Abbildung 12: Receiver-Operating-Characteristics-Kurven (ROC) der QFR-Messungen des RIVAs (A), der QFR-Messungen der RCA (B) und der QFR-Messungen des RCX (C). AUC = Area under the curve.....	43
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven ohne Zielgefäßversagen (TLF) des RIVAs für angenommene Cut-off-Werte (A) für $QFR \leq 0,8$ und (B) für $QFR \leq 0,9$ . RIVA = Ramus interventricularis anterior.....	44
Abbildung 14: (A) Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve ohne Revaskularisation, (B) Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve ohne Myokardinfarkte. ....	45
Abbildung 15: Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der QFR-Messungen (96). (B) Darstellung der Differenzen der Offline-Messungen zwischen Labor 1 und 2 versus des Durchschnittes von Labor 1 und 2. (D) Darstellung der Differenzen zwischen den Online-Messungen und Labor 2 versus des Durchschnittes von Online-Messungen und Labor 2. SD = Standardabweichung .....	48
Abbildung 16: Bland-Altman-Diagramme unserer Studie: Ergebnisse der LAD. (A) Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der Ergebnisse der LAD zwischen Untersucher a und b. (B) Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der Ergebnisse der LAD zwischen Untersucher a und c. (C) Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der Ergebnisse der LAD zwischen Untersucher b und c.....	48
Abbildung 17: Bland-Altman-Diagramme unserer Studie: Ergebnisse der RCX. (D) Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der Ergebnisse der RCX zwischen Untersucher a und b. (E) Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der Ergebnisse der RCX zwischen Untersucher a und c. (F) Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der Ergebnisse der RCX zwischen Untersucher b und c.....	49
Abbildung 18: Bland-Altman-Diagramme unserer Studie: Ergebnisse der RCA. (G) Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der Ergebnisse der RCX zwischen Untersucher a und b. (H) Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der Ergebnisse der RCX zwischen Untersucher a und c. (I) Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der Ergebnisse der RCX zwischen Untersucher b und c.....	49
Abbildung 19: Bland-Altman-Diagramm, welches die Unterschiede zwischen den FFR-Messungen zwischen der Akut- und der Follow-Up-Phase versus den Durchschnitt der FFR-Werte darstellt (104). SD = Standardabweichung .....	51



Abbildung 20: Bland-Altman-Plot zur Illustration der Übereinstimmung der FFR- und QFR-Messungen (90). SD = Standardabweichung, durch die gestichelten Linien dargestellt. ....	51
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve ohne eine PCI bei neuen Läsionen (111). ....	57
Abbildung 22: (A) Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve ohne das Auftreten von unerwünschten kardialen Ereignissen. (B) Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve ohne das Auftreten von unerwünschten kardialen Ereignissen bei Patienten ohne eine vorherige PCI. PCI = perkutane Koronarintervention. ....	58
Abbildung 23: (A) Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve von Patienten mit unerwünschten kardialen Ereignissen bei Hamaya et. al. (B) Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve von Patienten mit unerwünschten kardialen Ereignissen bei Patienten ohne eine vorherige PCI. (114). ....	59

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika der Studienpopulation. Ein Vergleich zwischen den Subgruppen der Population aufgeteilt anhand ihrer QFR-Werte. ....	36
Tabelle 2: Angiographische Kriterien von Patienten mit einer QFR > 0,8 für alle analysierten Gefäße und für diese mit einer pathologischen QFR ≤ 0,8 in mindestens einem Gefäß.....	39
Tabelle 3: Langfristige Prädiktoren für MACCE-Inzidenzen (major adverse cardiovascular and cerebrovascular events) in der univariaten Analyse. ....	40
Tabelle 4: Langfristige Prädiktoren für MACCE-Inzidenzen in der multivariaten Analyse.....	41
Tabelle 5: Werte von Sensitivität, Spezifität, positivem prädiktiven Wert und negativem prädiktiven Wert zu unterschiedlichen Schwellenwerten.....	44

# 1 Einleitung

## 1.1 Einführung in die Technik

Die koronare Herzkrankheit (KHK) gilt laut aktuellen Zahlen als weltweit häufigste Todesursache. So verstarben allein im Jahre 2015 rund 8,9 Millionen Menschen an dieser Volkskrankheit (1). Zusammengenommen mit akuten Myokardinfarkten lässt sich die Mortalität der KHK in Deutschland für das Jahr 2019 mit circa 117.741 beziffern. Dies entspricht ganzen 12,5% aller Todesfälle und belegt damit den ersten Platz auf der Liste der häufigsten Todesursachen (2). Der Grund dafür sind atherosklerotisch bedingte Verengungen (Stenosen) der Herzkranzgefäße, die durch die Ablagerung von Plaque und zunehmender Proliferation der Intima (der innersten Gefäßwandschicht) entstehen. Diese Verminderung des Gefäßlumens kann eine Minderperfusion des Myokards und somit eine Ischämie hervorrufen. Betroffene können an verschiedenen Symptomen, die zusammengenommen als Angina pectoris beschrieben werden, leiden. Diese äußern sich in verschiedenen Alltags- oder Belastungssituationen zum Beispiel durch Brustenge oder Dyspnoe (3, 4). Die invasive Koronarangiographie stellt seit vielen Jahren den Goldstandard für die Detektion einer KHK dar. Dabei werden die Stenosen der Koronararterien mittels Herzkatheter aufgesucht und gegebenenfalls interventionell versorgt. Dieses Prozedere wird als perkutane Koronarintervention bezeichnet (PCI).

Die Entwicklung der perkutanen koronaren Interventionen begann im Jahre 1977 mit Herrn Prof. Grüntzig, der die erste Ballondilatation einer Koronarie in Zürich durchführte (5). Diese Methode, bei der lediglich eine mechanische Aufweitung des Gefäßes erfolgt, wurde schließlich mit sogenannten Stents optimiert. Dabei handelt es sich um Metallgerüste, die im Gefäß aufgefaltet werden und so die Gefäßwände von innen stützen können. Im optimalen Falle sollen die Koronarien durch diese Technik über eine längere Zeit offengehalten werden (3, 4).

Über viele Jahre behandelten Kardiologen die vorliegenden Koronarstenosen lediglich anhand von subjektiver visueller Klassifikation oder von anatomischen Messverfahren, welche im Rahmen der Koronarangiographie zur Verfügung stehen. Um die Patientenversorgung zu optimieren, entwickelte man mit der fraktionellen Flussreserve (FFR) ein erstes objektives Verfahren, welches in der Lage ist, eine Aussage über die hämodynamische Relevanz einer Engstelle zu treffen (6). Dieser Aspekt ist ein sehr relevanter Parameter für oder gegen die Entscheidung einer Stentimplantation. Er

bestimmt das langfristige Outcome eines Patienten. Durch die Bestimmung des potenziell vorhandenen Druckgradienten über der Stenose lässt sich diese hämodynamische Relevanz mittels einer induzierten Hyperämie quantifizieren (7). Dafür injiziert man dem Patienten intravenös Adenosin und verwendet einen speziellen Druckdraht, um derartige Werte zu erhalten (8, 9). Nach Vorliegen zahlreicher Studien entschloss man sich zu einem Cut-off-Wert von  $< 0,80$  für die Implantation eines Koronarstents (10-12). Aufgrund der sehr guten prognostischen Effekte erhielt die FFR-geführte Koronarangiographie 2014 den Einzug in die Klasse IA Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) zur myokardialen Revaskularisation (13).

Diesem unbestreitbaren Nutzen dieser Methode stehen jedoch auch Nachteile gegenüber, die in Kauf genommen werden müssen (14). Mit der Instantaneous Wave-free Ratio (iFR) versucht man seit geraumer Zeit mit Erfolg einigen dieser negativen Aspekte entgegenzuwirken. Nun besteht wieder ein neuer Ansatz in der Entwicklung des Quantitative Flow Ratios (QFR). Hierbei erfolgt eine schnelle Berechnung der physiologischen Eigenschaften einer Engstelle, indem zusätzlich auch anatomische Gesichtspunkte, die mittels einer 3-dimensionalen quantitativen Koronarangiographie (3D QCA) generiert werden, berücksichtigt werden. Die Validität gegenüber der FFR und die Genauigkeit, hämodynamisch relevante Stenosen zu identifizieren, wurde bereits in einigen Studien untersucht und bestätigt (15-19).

## **1.2 Ziel der Dissertation**

Das Ziel dieser Arbeit ist es, einen möglichen Einzug von QFR in den klinischen Alltag voranzutreiben, indem nun die prognostische Vorhersagekraft dieses Verfahrens in einer Langzeitbeobachtung untersucht wird. Es soll geklärt werden, ob es mithilfe von QFR möglich ist, behandlungsbedürftige Koronarläsionen retrospektiv zu identifizieren, die sich in einer früheren Analyse mithilfe der quantitativen Koronarangiographie (QCA) nicht darstellen ließen. Zusätzlich wird untersucht, inwiefern pathologische QFR-Werte Auswirkungen auf die langfristige Prognose der Patienten zeigen.

## **1.3 Vorveröffentlichung**

Eine Vorveröffentlichung dieser Arbeit erfolgte bereits im Journal of Clinical Medicine Volume 9 am 14.01.2020 unter dem Titel „QFR predicts the Incidence of Long-Term Adverse Events in Patients with Suspected CAD: Feasibility and Reproducibility of the Method“.

## **2 Literaturdiskussion**

### **2.1 Nicht-invasive Ischämiediagnostik – der Weg zur Koronarangiographie**

Um eine koronare Herzerkrankung zu diagnostizieren, stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Diese unterscheiden sich vor allem in ihrer Invasivität, Sensitivität und Spezifität. Laut der europäischen Leitlinie sollte der Fokus initial immer auf einer nicht-invasiven Ischämiediagnostik liegen (20). Unter diese fallen zum Beispiel das Stresselektrokardiogramm, die Echokardiographie oder andere bildgebende Verfahren, wie die CT-Koronarangiographie und die Myokardszintigraphie. Während die computertomographischen Aufnahmen eine morphologisch-anatomische Beurteilung mit genauer Quantifizierung des Koronarkalks ermöglichen, liegt der Fokus der anderen funktionellen Maßnahmen vor allem auf der Einschätzung der Myokardperfusion (21).

Das allgemeine Ziel dieser Untersuchungen liegt dabei auf dem Nachweis einer induzierbaren Ischämie. In Kombination mit wenigen klinischen Merkmalen kann ein positives Ergebnis eine recht genaue Vortestwahrscheinlichkeit liefern, die angibt, wie wahrscheinlich ein tatsächliches Vorliegen einer KHK ist (22). Angesichts dieses Richtwertes soll auf eine interventionsbedürftige Koronarstenose geschlossen werden, weshalb im Verlauf eine elektive Koronarangiographie geplant werden kann (23). Der klinische Alltag beinhaltet allerdings neben den Patienten mit einer hohen Vortestwahrscheinlichkeit auch solche, bei denen die nicht-invasive Ischämiediagnostik aus gesundheitlichen Gründen nicht durchgeführt werden konnte oder diese kein eindeutiges Ergebnis erzielte. Hier soll die invasive Herzkatheteruntersuchung eine endgültige Diagnose liefern (24). Bech et al. legten in einer groß angelegten prospektiven Studie dar, dass bei etwa 50% aller Patienten, bei denen solche Bedingungen vorlagen, schließlich eine signifikante Engstelle nachgewiesen werden konnte (7). Die in den nachfolgenden Kapiteln beschriebenen Untersuchungsmaßnahmen stehen den Kardiologen dabei zur Verfügung.

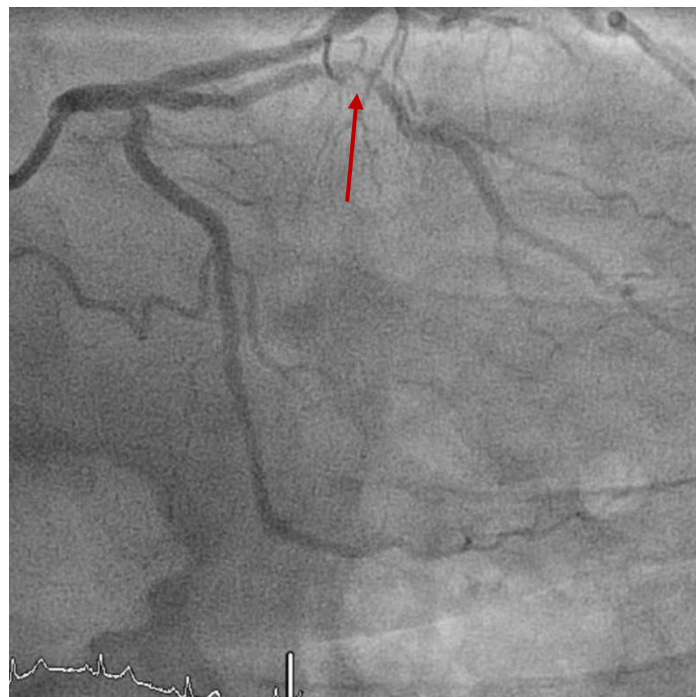
### **2.2 Anatomische Verfahren**

Seit den späten 1960er Jahren stellt das Ausmaß der Koronarverengungen den prognostischen Faktor für Patienten mit einer KHK dar und wurde bereits in mehreren Studien aufgezeigt (25-28). Anhand der Durchmesserreduktion (in %) klassifiziert man heutzutage drei verschiedene Schweregrade von Koronarstenosen: Grad I liegt bei einer Verminderung von 25-49% des intravasalen Volumens vor. Eine mittelgradige

Engstelle entspricht Grad II mit 50-74% und Grad III bedeutet mit 75-99% eine schwere Verengung (3, 4). Während milde Läsionen nicht maßgebend für die Prognose sind (29) und schwere Engstellen eine ad hoc Intervention nach sich ziehen, stellen die intermediären Fälle die Ärzte vor ein Hindernis (30). Aus diesem Grund wird sich viel mit der Erforschung zur besseren Diagnostik und Therapie von intermediären Stenosen befasst. Die Untersuchungsmöglichkeiten, die in dieser Arbeit thematisiert werden, beziehen sich auf diese mittelgradigen Engstellen.

### **2.2.1 Quantitative Koronarangiographie**

Die visuelle Koronarangiographie, wie sie in Abbildung 1 dargestellt ist, galt seit ihrer Entwicklung als Standard in der Versorgung von Patienten mit einer KHK. Dabei fand allerdings lediglich eine subjektive Einschätzung von Seiten des behandelnden interventionellen Kardiologen statt, weshalb eine gute Reproduzierbarkeit nur schwer möglich war (31). Es wurden Forderungen nach objektiven Untersuchungsmethoden geäußert. Die Lösung präsentierte sich mit der Entwicklung der digitalen quantitativen Koronarangiographie, die es ermöglicht, präzise und akkurate Aussagen über die Verengungen zu treffen (32, 33). Es wurden weitreichende Differenzen zwischen den Ergebnissen der QCA und der alleinigen visuellen Klassifizierung festgestellt (34-37). Ständige Fehleinschätzungen der Stenosen, wobei 30-55 prozentige Läsionen meist



*Abbildung 1: Visuelle Koronarangiographie einer Linksherzkatheteruntersuchung mit markierter Stenose.*

*Mit freundlicher Genehmigung von Herrn Prof. Dr. Gori, Universitätsklinikum Mainz.*

unter- und 55-99 prozentige meist überschätzt wurden (34), führten schließlich zur Obsoleszenz der visuellen Koronarangiographie (38).

Im Laufe des medizinischen Fortschritts findet sich eine zunehmende Anzahl an anspruchsvolleren PCIs, die nun auch komplexe anatomische Varianten und Bifurkationen einschließen. Suzuki et. al publizierten bereits im Jahre 2007, dass circa 15-20% aller Stents in Koronarverzweigungen implantiert wurden (39). Aufgrund dieser steigenden Anforderungen betrachten wir mittlerweile die vierte Generation der QCA-Systeme. Hierbei stehen vor allem die Länge der Stenose, die Fläche (AS%) und der Durchmesser (DS%) im Vordergrund, die sofort nach einer Generierung der zweidimensionalen Aufnahmen aus verschiedenen Perspektiven angegeben werden (40). Wichtig ist, dass während der Durchführung der softwaregestützten Analyse sowohl für die Auswahl des Gefäßsegments als auch für die Konturierung des Abschnittes möglichst wenig Interaktion des Arztes stattfinden muss. Damit kann eine höhere Rate der Reproduzierbarkeit und somit eine fundiertere Bewertung gewährleistet werden. Um dies zu ermöglichen, findet die Detektion der Gefäßgrenzen auf Basis der gewichteten Summe der ersten und zweiten Ableitungsfunktion der Helligkeitswerte der Scanlinien statt. Die maximale Engstelle entlang des Segments wird mithilfe einer Tiefpunktanalyse ermittelt. Dabei berücksichtigt das System sowohl die Bildauflösung als auch den Gefäßdurchmesser. Unterdessen kann aufgrund der unterschiedlichen Bildqualitäten und den Vergrößerungen außerhalb der Bildebene die Kalibrierung problematisch werden, die häufig mit kontrastgefüllten Injektionskathetern durchgeführt wird. Dennoch spiegelt dieses Verfahren den Alltag der Kardiologen für eine lange Zeit wider (38). Eine Darstellung einer QCA-Analyse findet sich in Abbildung 2.

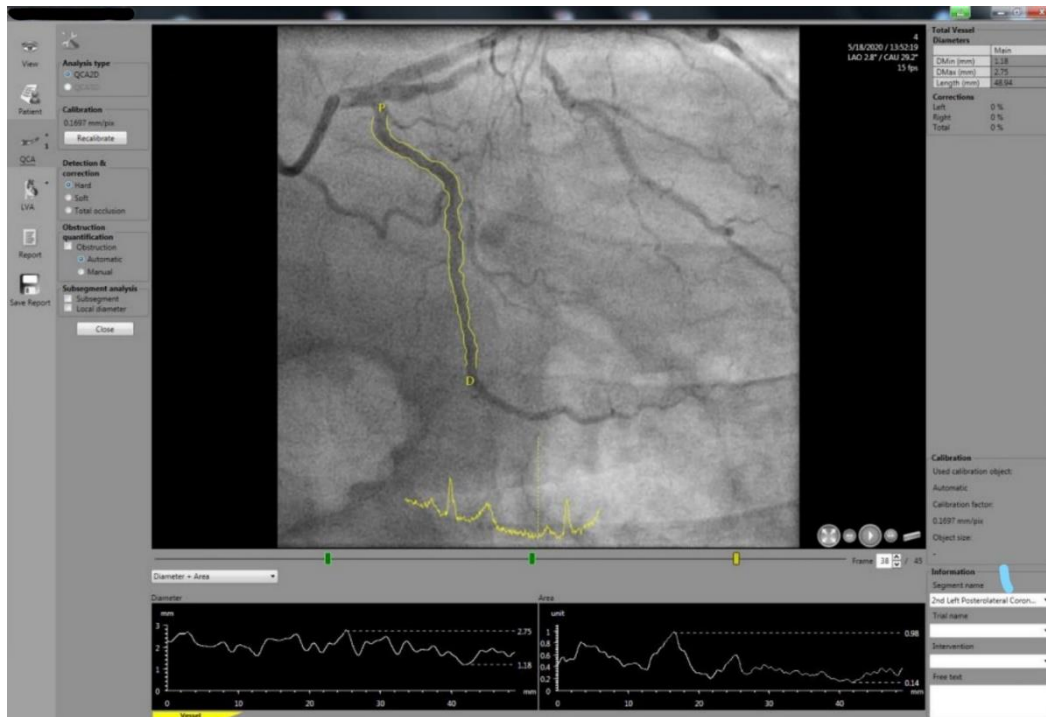


Abbildung 2: Durchführung einer quantitativen Koronarangiographie (QCA) während einer Linksherz-katheteruntersuchung.  
Mit freundlicher Genehmigung von Herrn Prof. Dr. Gori, Universitätsklinikum Mainz.

Trotz des unbestreitbaren Nutzens dieser Methode zeigen sich allerdings auch Limitationen, weshalb eine Weiterentwicklung zur Dreidimensionalität erfolgte. Hierdurch können nun auch komplexe Bifurkationen, Überlappungen und Verkürzungen der Koronarien analysiert werden. Ein Vorteil dieser Methode ist, dass durch zusätzliche Funktionen wie Zoom und Rotation ein neues Verständnis für die morphologischen Eigenschaften des Gefäßes gewonnen werden konnte (38). Die Untersuchungsmöglichkeit stellt ebenfalls während der Intervention eine Hilfe bei der Planung der Bildaufnahmen dar, indem es Informationen über den optimalen Winkel geben kann (41, 42). Die Validität der 3D-QCA wurde mehrfach überprüft (43, 44). Allerdings ergaben sich divergierende Meinungen bezüglich der tatsächlichen Überlegenheit der dreidimensionalen Analyse gegenüber einer zweidimensionalen (45-47). Trotzdem präsentiert sich die neuere Variante den aktuellen leitliniengerechten Untersuchungsmöglichkeiten, wie der FFR und dem intravaskulären Ultraschall (IVUS), ein gutes Stück näher (48, 49).

### 2.3 Physiologische Verfahren

Physiologische diagnostische Möglichkeiten legen ihren Fokus im Gegensatz zu anatomischen Untersuchungen auf die eigentliche Organfunktion. Dabei soll ermittelt werden, inwiefern diese Funktion durch die vorliegende Pathologie beeinträchtigt wird



und welche Auswirkung diese Schädigung hat. Im Falle der Kardiologie lässt sich damit im Vergleich zur morphologischen Beurteilung eine sehr viel präzisere Aussage über die aktuelle Herzleistung treffen. Oft stehen diese Ergebnisse im Zusammenhang mit der zu erwarteten Prognose des Patienten. Aus diesem Grund konzentriert sich die Forschung schon seit einiger Zeit eher in Richtung dieser Verfahren. Die in der Kardiologie relevanten Verfahren werden im Folgenden beschrieben.

### **2.3.1 Fraktionelle Flussreserve**

Ein neues Kapitel in der interventionellen Kardiologie wurde mit der Erforschung und Etablierung der FFR aufgeschlagen, als zahlreiche Studien ergaben, dass die koronare Angiographie allein nicht in der Lage sei, das Ischämiepotenzial einer Koronarläsion vollständig zu erfassen (7, 25, 50-52). Mithilfe der FFR ist es Ärzten möglich, die hämodynamische Relevanz einer Stenose zu klassifizieren und somit eine induzierbare Ischämie zu detektieren, welche im Endeffekt das weitere Outcome des Patienten bestimmt (6, 7).

Der physiologische Hintergrund der FFR besteht in der Bestimmung der koronaren Flussreserve (CFR). Hierbei handelt es sich um die größtmögliche Steigerung der myokardialen Perfusion unter körperlicher Belastung. Sie hängt vor allem vom koronaren Widerstand ab. Dieser wird durch eine proximale Komponente bestimmt, dem Durchmesser der epikardialen Arterie, und durch einen distalen Anteil, welcher den Widerstand der myokardialen Arteriolen angibt. Zudem spielen Druckschwankungen innerhalb des Herzzyklus eine Rolle, da die Koronarien während der Systole einer starken Kompression ausgesetzt sind. Im Falle einer physiologischen Anstrengung erlauben die Mikro- und Makrozirkulationsgefäße den Zustand einer maximalen Hyperämie, indem sie beispielsweise den Gefäßwiderstand mittels einer größtmöglichen Dilatation vermindern. Eine KHK kann Störungen dieses Mechanismus bedingen (3, 4). Hierbei spielen sowohl die Makro- als auch Mikroangiopathien eine große Rolle, die durch die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie hohes Alter, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Adipositas, Bewegungsmangel oder Nikotinabusus verstärkt oder sogar verursacht werden können (53). Wichtig ist dies für den klinischen Alltag, da die koronare Flussreserve distal einer signifikanten Stenose kontinuierlich abnimmt und damit eine quantifizierbare Größe darstellt (4).

Die Berechnung einer FFR beruht auf dem folgenden Prinzip: Ein physiologischer Zustand liegt vor, wenn entlang eines gesunden Gefäßes konstante Druckverhältnisse herrschen. Das heißt der arterielle Mitteldruck ( $P_a$ ) entspricht immer dem distalen Druck ( $P_d$ ) in den Koronarien. Durch Bildung eines Quotienten ergibt sich nach der Formel  $FFR = P_d/P_a$  sowohl unter physiologischen Ruhebedingungen als auch im Rahmen einer maximalen Hyperämie der Wert 1. Wenn allerdings durch Präsenz einer Engstelle ein Druckgradient auftritt, verkleinert sich der Zähler der Formel und der Wert beträgt nun  $FFR < 1$  (3, 54). Die FFR beschreibt also im Endeffekt die Relation des größtmöglichen Blutflusses in einem stenosierten Gefäß zum normalen Maximalfluss ohne Läsion. Sie wird immer während einer maximalen Hyperämie bestimmt, sodass der intrakoronare Widerstand einen minimalen Wert erreicht hat und der Blutfluss konstant ist (9, 30). Um eine Verzerrung aufgrund der Druckschwankungen zwischen Systole und Diastole zu vermeiden, erfolgt eine zeitliche Mittelung über mehrere Herzzyklen (9, 55, 56).

Bei der Durchführung einer FFR-Messung sind einige Dinge zu beachten. Optimalerweise wird nach Gabe von Heparin und Nitroglyzerin durch den bereits eingeführten Führungskatheter ein spezieller Druckdraht vorgeschoben, der mit einem an der Spitze angebrachtem Drucksensor ausgestattet ist. Es sollte eine möglichst distale Platzierung innerhalb des zu messenden Gefäßes erfolgen. Nun wird Adenosin mit einer Dosierung von  $140\mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht bei zentralvenöser Verabreichung (bis  $170\mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht peripher) appliziert (30, 57). Hierbei handelt es sich um ein Nucleosid, das negativ chronotrope und vasodilatatorische Wirkungen aufweist, indem es die Ausschüttung der Katecholamine hemmt. Die Bradykardie wird zudem durch den Einstrom von Kaliumionen, die eine Verlängerung der atrioventrikulären Überleitung zur Folge haben, verstärkt (58). Diese Effekte bewirken die für die FFR-Messung notwendige maximale Hyperämie nach circa zwei bis drei Minuten (57). Der Patient sollte vor der Injektion auf mögliche Nebenwirkungen hingewiesen werden, auf die weiter unten im Kapitel ausführlicher eingegangen wird. Nach einem Druckabgleich wird der FFR-Führungdraht manuell über die Stenose zurückgezogen. Dabei muss auf eine korrekte Lage des Drahtes im Gefäß geachtet werden, da vermehrte Atemexkursionen des Patienten eine passive Positionsänderung verursachen können. Am Schluss sollte nochmal ein proximaler Druckabgleich mit dem aktuellen arteriellen Mitteldruck erfolgen (30). Anschließend berechnet die Software den entsprechenden

FFR-Wert. In der FAME-Studie (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) konnte im Jahre 2009 bei einem FFR-Wert von  $> 0,8$  eine erhöhte Chance auf ein Nichteintreten von kardiovaskulären Ereignissen (MACE) festgestellt werden (10). Gleichzeitig belegte man, dass ein FFR-Wert  $< 0,75$  eine signifikante Verengung mit relevanter Ischämie sicher detektiert (8, 56). Um eine Grauzone zu vermeiden, einigte man sich auf einen Cut-off-Wert von  $FFR < 0,8$  (12), der im 5-Jahres – Follow Up der FAME II-Studie bestätigt werden konnte. Es fanden sich signifikant mehr MACE-Fälle in der medikamentös behandelten Gruppe als in der PCI-Gruppe (27% vs. 13,9%) (59).

In Abbildung 3 und 4 finden sich die Messungen für eine physiologische und eine pathologische fraktionelle Flussreserve.

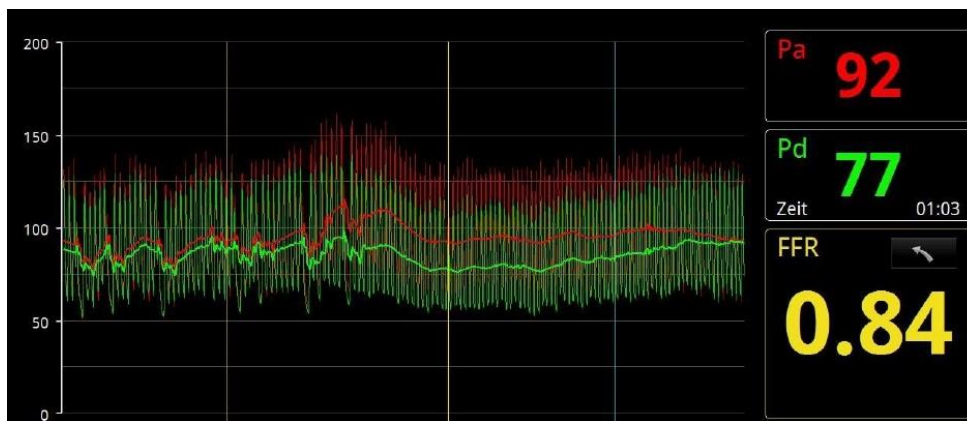


Abbildung 3: Messung einer physiologischen fraktionellen Flussreserve (FFR; gelb) zur funktionellen Beurteilung von Koronarstenosen mit  $FFR > 0,8$ . Gemessen wird der mittlere Aortendruck (Pa; rot) proximal der Stenose sowie der mittlere distale Druck hinter der Stenose (Pd; grün). Mit freundlicher Genehmigung von Herrn Prof. Dr. Gori, Universitätsklinikum Mainz.

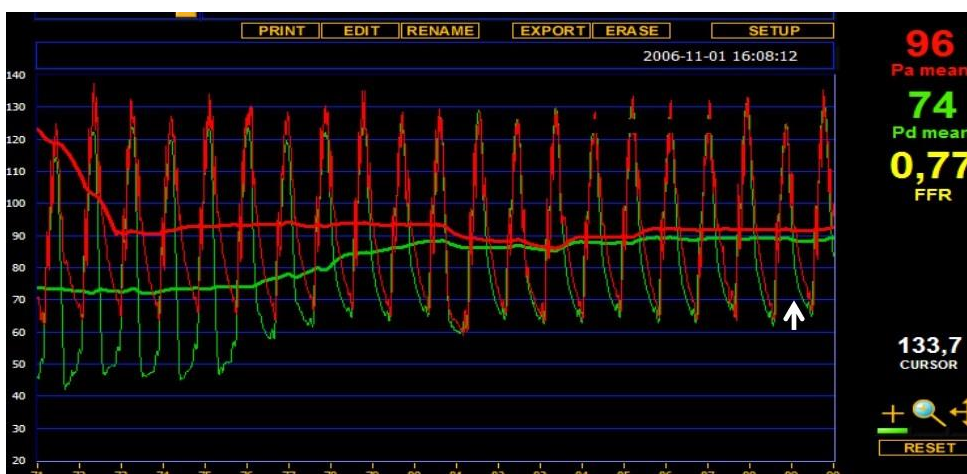


Abbildung 4: Messung einer pathologischen fraktionellen Flussreserve (FFR; gelb) zur funktionellen Beurteilung von Koronarstenosen mit  $FFR < 0,8$ . Gemessen wird der mittlere Aortendruck (Pa; rot) proximal der Stenose sowie der mittlere distale Druck hinter der Stenose (Pd; grün). Mit freundlicher Genehmigung von Herrn Prof. Dr. Gori, Universitätsklinikum Mainz.

Wie bereits erwähnt, besteht ein deutliches Unvermögen der anatomischen Verfahren darin, eine signifikante Stenose zu erkennen. Gründe dafür sehen Ciccarelli et al. zum einen in der Notwendigkeit einer Korrektur der Gefäßgrenzen während der QCA und zum anderen in der Nichtbeachtung von physiologischen Gegebenheiten, wie die Änderung der Myokardwanddicke während des Herzzyklus oder der vasomotorischen Kapazität des Gefäßbettes. Es ergibt sich daraus eine Divergenz zwischen den Ergebnissen aus der QCA und der FFR, die mit einem Mismatch von bis zu 32% zu quantifizieren sind (60) und damit eine schwache Korrelation beweisen (25). Mit der FFR hingegen lässt sich eine diagnostische Genauigkeit von über 90% erreichen (8, 61). Gleichzeitig ist das Verfahren in circa 94% aller Fälle durchführbar (10). Zudem erscheint es sicher und reproduzierbar (7).

Die Vorteile der FFR sind umfangreich. In der DEFER-Studie wurde erstmals bewiesen, dass eine Revaskularisierung nur bei festgestellter Ischämie gerechtfertigt ist und dass ein Unterlassen einer Intervention bei einem nicht-pathologischen FFR-Wert zu einem signifikant besseren Outcome führt (7). Diese Patienten hätten ohne Stentimplantation ein Ereignisrisiko von etwa 1% pro Jahr (bis zu 5 Jahren) (62), was im Vergleich zum allgemeinen Risiko nach einer Intervention mit den aktuell verwendeten medikamentenbeschichteten Stents (DES) von 3-5% geringer ausfällt (63-65). Milde Engstellen gehen also mit einem gewissen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einher, das jedoch durch eine PCI nicht signifikant gesenkt werden kann (7). Diese Ergebnisse können auch noch nach einer Langzeitbeobachtung von 15 Jahren bestätigt werden (66). Eine post hoc Analyse der FAME-Studie pflichtet dieser Erkenntnis bei, indem formuliert wird, dass residuale angiographische Stenosen ohne hämodynamische Relevanz keine prognostische Bedeutung aufweisen (67). Schlussendlich führten diese Resultate zu einer Reduktion von implantierten Stents und einem geringeren Bedarf an Kontrastmittel. Der wichtige prognostische Faktor ist, dass insgesamt im Vergleich zur angiographisch-geführten Koronarangiographie ein Ereignisrückgang von 30% für MACE zu verzeichnen ist (13,2% vs. 18,3%). Dies wiederum senkt die Prozedurkosten, die vor allem durch eine Nachbehandlung im weiteren Verlauf entstehen. Zusätzlich gaben die Patienten im Nachhinein eine gleiche oder sogar bessere Lebensqualität an. Tonino et al. beschrieben die FFR als Möglichkeit, den Benefit einer PCI und somit das Outcome eines Patienten zu maximieren (10), was sich in einer Metaanalyse nochmals bestätigte. Es konnte eine

Reduktion um 50% der Revaskularisationen, um 20% kardialer Ereignisse und eine 10 prozentige Besserung der Angina pectoris Beschwerden erreicht werden (68). Aufgrund dieser weitreichenden Vorteile soll laut der European Society of Cardiology bei Stenosen mit einer pathologischen FFR < 0,8 eine Koronarintervention mittels Stentimplantation erfolgen. Damit gilt dieses Verfahren seit 2014 als erstes physiologisches Detektionsverfahren als Goldstandard im Herzkatheterlabor (13).

Trotz alledem findet die FFR-geführte Koronarangiographie nicht überall ausreichend Anwendung. In der Literatur werden dafür divergierende Zahlen angegeben, die sich je nach Quelle im Bereich von 6-27% bewegen (69, 70). Dafür können verschiedene Gründe angeführt werden. Es erhöhen sich durch die neuen Instrumente und die zusätzlichen Medikamente die Prozedurausgaben für den einzelnen Patienten um circa das 2-3fache (71), auch wenn früher von einer Kostensenkung gesprochen wurde. Detailliert betrachtet handelt es sich dabei nämlich vor allem um die wegfallende Nachbehandlung der möglichen Komplikationen (10). Diese Tatsache wird in etwa 3% der Fälle als Grund angeführt. Genauso häufig wurde das Ablehnen der Methode mit der nötigen Verwendung von Adenosin begründet (72). Während der Applikation von Adenosin kann es zu verschiedenen unerwünschten Nebenwirkungen kommen. Diese können sich in Form von Hautrötungen, Kopfschmerzen, Dyspnoe oder auch Angina pectoris präsentieren. Daher ist für die gesamte Dauer der Therapie ein kontinuierliches Monitoring des Patienten unabdingbar. Eine absolute Kontraindikation besteht bei Vorliegen einer Überempfindlichkeit, bei bekannten Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern (VHF) oder -flattern, bei chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD) oder Asthma bronchiale (14, 58). Daraus ergibt sich, dass Adenosin bei einigen Patienten keine Anwendung finden kann (73). Neben den genannten Begründungen findet sich in 11% eine mangelnde Durchführbarkeit. Hierbei kann zum einen das Fehlen des notwendigen Equipments, aber auch die Unfähigkeit des verantwortlichen Kardiologen angeführt werden. Etwa 39% fallen auf Diejenigen, die die Unterlegenheit der angiographischen Daten nicht anerkennen wollen oder auf eine jahrelange Berufserfahrung zurückgreifen können und sich daher ungerne auf dieses neuere Verfahren verlassen möchten (72, 74). Als letztes kann noch die Komplikationsrate für lokale Gefäßverletzungen angeführt werden, zu denen vor allem koronare Dissektionen und Perforationen zählen, die einer sofortigen kardiochirurgischen Versorgung bedürfen. Für die angiographisch geführten

PCIs sank dieses Risiko in den Jahren 1998 – 2007 von 3,1% auf 0,1%, was sowohl auf die technische Weiterentwicklung als auch auf die klinische Erfahrung zurückzuführen ist (75). Die Autoren der RIPCORD-Studie (Does Routine Pressure Wire Assessment Influence Management Strategy of Coronary Angiography for Diagnosis of Chest Pain) konnten nach der Einführung der FFR-geführten Variante bei vier Patienten ihrer Kohorte Komplikationen verzeichnen, die auf den starren Druckdraht zurückzuführen sind. Insgesamt entspricht dies einer Rate von 1,5% (76). Diese ist zwar weiterhin niedrig, könnte jedoch auch ihren Beitrag zur Verweigerung der Methode leisten.

### **2.3.2 Instantaneous Wave-free Ratio**

Mit dem Instantaneous Wave-free Ratio konnte ein Schritt in die Richtung der weniger invasiven Untersuchungsmöglichkeiten gegangen werden. Hierbei handelt es sich ebenfalls um ein physiologisches Verfahren, welches in der Lage ist, adäquate Aussagen über die hämodynamische Relevanz einer Stenose zu treffen (77). Anders als bei der FFR beruht die iFR auf dem Prinzip einer „wellenfreien Periode“ innerhalb des Herzzyklus (9). Physikalisch kann dieses durch das Hagen-Poiseuille-Gesetz erklärt werden. Es beschreibt die Strömungseigenschaften einer nicht komprimierbaren Flüssigkeit in einem Rohr mit kreisrundem Querschnitt und besagt, dass sich bei konstantem Widerstand die Druckänderung stets proportional zum Durchfluss verhält (78). In dieser Phase herrscht also ein gleichgerichteter Zusammenhang zwischen Druck und Fluss innerhalb des Myokards. Gleichzeitig findet sich ein minimaler intrakoronarer Widerstand. Dieser Zustand entspricht der durch Adenosin induzierten maximalen Hyperämie während der FFR-Messung. Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass iFR den Ruhedruckgradienten einer Läsion während eines bestimmten Diastolenabschnittes misst, in dem der mikrovaskuläre Widerstand minimal und stabil ist (79). Um eine gute Reproduzierbarkeit zu erreichen, wird iFR über fünf Herzzyklen gemessen und anschließend gemittelt (9).

Die iFR wurde erstmals 2012 in der ADVISE-Studie untersucht. Hierbei wurde die eben beschriebene wellenfreie Phase erfolgreich ermittelt sowie die Korrelation zwischen iFR und FFR validiert (79). Es bestätigte sich eine gute Übereinstimmung, die unter Berücksichtigung anderer Publikation zwischen 80% und 94% schwankt (79-81). Nach kurzer Zeit folgten zwei groß angelegte prospektive Studien, in denen die

Nichtunterlegenheit der iFR gegenüber dem derzeitigen Goldstandard, der FFR, definitiv bewiesen wurde. Die Outcomes hinsichtlich des 1-Jahresrisikos für kardiale Ereignisse (MACE) entsprachen sich weitgehend. Während sich in der DEFINE-FLAIR-Studie (Functional Lesion Assessment of Intermediate Stenosis to Guide Revascularisation) eine Ereignisrate von 6,8% in der iFR-Gruppe versus 7% in der FFR-Gruppe zeigten, beschrieben Götberg et al. mit 6,7% für iFR und 6,1% für FFR sehr ähnliche Werte (77, 82). Zudem konnten einige Vorteile des neueren Verfahrens herausgearbeitet werden. Durch den Verzicht auf das vasodilatatorisch wirkende Adenosin konnten zum einen signifikant weniger Komplikationen während der PCI verzeichnet und zum anderen eine Kostensenkung der Prozedur erreicht werden. Ebenfalls fiel für den einzelnen Patienten eine kürzere Untersuchungsdauer auf (40,5min. vs. 45min.) (77). Darüber hinaus scheint die iFR in der Bewertung einer Stenose ein Stück akkurater zu sein (83, 84). Dies könnte einerseits damit zusammenhängen, dass iFR eine bessere Korrelation mit der koronaren Flussreserve zeigt (85), zum anderen, dass FFR die Engstellen möglicherweise überschätzen könnte, da die Hyperämie selbst für einen intrakoronaren Druckabfall unter die Schwelle von  $FFR = 0,8$  verantwortlich sein könnte (82).

Aufgrund der vorliegenden Datenlage und der Aussagen, dass iFR durchaus geeignet sei eine signifikante Stenose zu detektieren und somit eine Alternative zur FFR darstellt (77, 83-86), wurde das Verfahren 2018 in der Leitlinie der European Society of Cardiology niedergeschrieben. Hier erscheint iFR nun neben der FFR als Klasse IA Empfehlung für die Klassifikation der hämodynamischen Auswirkungen einer intermediären Stenose (87).

Allerdings bleibt bei der Durchführung der iFR, die analoge Arbeitsschritte zur FFR aufweist, ein Nachteil bestehen. Das Verletzungsrisiko für den Patienten, das durch das Vorbringen des Druckdrahtes entsteht, muss weiterhin in Kauf genommen werden (9, 79). Dies könnte den Einsatz im klinischen Alltag zukünftig limitieren (9).

Diese Darstellung der iFR-Messung wird hier der Vollständigkeit halber angeführt. Zur Vereinfachung wird sich bei Vergleichen zwischen QFR und dem Goldstandard jedoch auf die FFR-Messung konzentriert.

### 2.3.3 Quantitative Flow Ratio

Durch die Etablierung der dreidimensionalen QCA-Variante ergaben sich neue Möglichkeiten, weitere Verfahren zu entwickeln. Das aktuell umfangreichste Untersuchungsinstrument, welches von der Technik der FFR abgeleitet wurde und dieser somit am nächsten ist, stellt die Quantitative Flow Ratio-Messung dar. Hierbei handelt es sich um ein softwaregestütztes Programm, welches die Hämodynamik einer Stenose erfassen und wiedergeben kann. Diese wird durch eine Analyse ähnlich einer dreidimensionalen quantitativen Koronarangiographie ermittelt und durch die Bestimmung der Flussgeschwindigkeit des Blutes ergänzt, welche auf unterschiedliche Weise bestimmt werden kann. Beispielsweise wird die Anzahl der Einzelbilder gezählt, die nötig ist, um das Kontrastmittel vom proximalen Punkt der Auswertung durch das entsprechende Gefäß über die Stenose bis zum Distalen fließen zu lassen. Dieser Prozess wird Frame Counting genannt und lehnt sich an das Thrombolysis in Myocardial Infarction Frame Count (TIMI) an. Es ermöglicht die Ermittlung des Druckgradienten, aus dem anschließend der QFR-Wert berechnet werden kann (15, 17). Für die genaue Darstellung dieses Verfahrens wird auf das Kapitel 3.5 „Die Durchführung einer QFR-Analyse“ verwiesen. Ein Beispiel der Analyse findet sich in Abbildung 8.

Um eine neue Untersuchungsmethode zu evaluieren, sollten verschiedene Aspekte beleuchtet werden. Darunter fallen die Testgenauigkeit, die sich in Korrelation und Übereinstimmung mit dem Goldstandard und in Genauigkeit zur Identifikation von Stenosen mit einer pathologischen  $FFR \leq 0,8$  unterteilen lässt, sowie die Reproduzierbarkeit und die Anwendung in bereits vorhandenen diagnostischen Arbeitsabläufen. Darüber hinaus müssen auch die Daten zu klinischen kurz- und langfristigen Outcomeergebnissen der Patienten und die Kosten des Verfahrens berücksichtigt werden.

In der ersten Studie, der FAVOR-Pilot-Studie (Functional Assessment by Various Flow Reconstruction), die sich explizit mit QFR befasste, legte man den Fokus zunächst auf die Testgenauigkeit, also auf den Vergleich der verschiedenen QFR-Messwerte untereinander und zwischen der FFR. Es finden sich einige Möglichkeiten, den virtuellen Fluss durch die Koronarien zu generieren. Zum einen wird die Fixed-Flow QFR (fQFR) mithilfe von einer im Voraus durch FFR-Messungen gewonnenen hyperämischen Flussgeschwindigkeit (HFV) von 0,35m/s angegeben. Zum anderen



lässt sich die Contrast QFR (cQFR) ermitteln, die komplett ohne pharmakologisch induzierte Hyperämie auskommt. Hierfür bestimmt der Analyst aus den zwei angiographischen Projektionen die Bestkontrastierteste und führt eine Bildzählung wie oben beschrieben durch, wodurch anschließend die HFV berechnet wird (16, 17). Die Ergebnisse der FAVOR Pilot-Studie zeigten eine gute Korrelation der QFR-Werte im Vergleich zu FFR, wobei sich die cQFR mit einem Korrelationskoeffizienten nach Pearson von  $r = 0,77$  von fQFR mit  $r = 0,69$  ein wenig abhob. Die Übereinstimmung mit dem Goldstandard war mit den geringen Abweichungen für cQFR =  $0,001 \pm 0,059$  und für fQFR =  $0,003 \pm 0,068$  ebenfalls sehr zufriedenstellend. Im Hinblick auf die diagnostische Akkuratessse, eine Stenose mit einer pathologischen FFR  $\leq 0,8$  zu identifizieren, dominierte die cQFR mit 86% deutlich gegenüber der fQFR mit 80%. Diese erste Einschätzung der QFR-Messwerte resultierte in einer besseren Kombination aus Sensitivität, Spezifität, positivem prädiktiven Wert (PPV) und negativem prädiktiven Wert (NPV) für cQFR (74%, 91%, 80% , 88% versus 67%, 85%, 72%, 81%) (17). Diese Resultate wurden durch Stähli et al. bestätigt, die in einer großangelegten Untersuchung mit 516 Läsionen sowohl cQFR als auch fQFR gegen FFR validierten. Sie kamen ebenfalls zu dem Schluss, dass eine Verwendung von cQFR mit der besten Kombination aus Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV einhergeht. Insgesamt habe cQFR ein hohes Maß an Korrelation, Übereinstimmung und diagnostischer Genauigkeit im Vergleich zur FFR und eigne sich daher durchaus als diagnostisches Werkzeug, um die hämodynamische Relevanz einer Engstelle zu quantifizieren (88). Darüber hinaus konnte auch eine Überlegenheit gegenüber der alleinigen QCA-Analyse und den aktuell möglichen nicht-hyperämischen Indices wie dem Resting Distal to Proximal Aortic Coronay Pressure Ratio (Pd/Pa) dargelegt werden (18, 88-90).

Der Cut-Off-Wert einer pathologischen QFR wurde mit  $QFR \leq 0,8$  formuliert (17) und später in vielen Studien als Entscheidungshilfe übernommen beziehungsweise bestätigt (91-93). Zwar zeigte sich dort beispielweise für einen Cut-off-Wert von  $QFR \leq 0,86$  eine Sensitivität von 100%, die jedoch auf Kosten der Spezifität mit 59,5% einhergeht. Dafür spricht auch, dass sich für den definierten Wert die beste Kombination aus Sensitivität, Spezifität und diagnostischer Genauigkeit (91,8%, 97,3% und 95,1%) zeigt (92).

Bis zu diesem Zeitpunkt fanden die QFR-Messungen jedoch lediglich offline statt, das heißt, dass sie retrospektiv außerhalb des Herzkatheterlabors durchgeführt wurden. Ohne prospektive Messungen, die während einer PCI direkt am Patienten (online) durchgeführt werden, lassen sich allerdings keine klaren Aussagen über die definitive Durchführbarkeit und Akkuratessse von QFR treffen, die für den Einzug in den klinischen Alltag der Kardiologen erforderlich sind. Aus diesem Grund führte man die FAVOR II-Studie in China durch, in der man diese Aspekte als primäre Endpunkte formulierte. Mit einer diagnostischen Genauigkeit von 92,7% fand man hierbei die Bestätigung, dass auch online die hämodynamische Relevanz einer Stenose zuverlässig zu bestimmen ist. Gleichzeitig bestätigte sich die bereits festgestellte offline Korrelation zu FFR nun auch online ( $r = 0,86$ ) (18). Als sekundäre Endpunkte fungierten die Online-Sensitivität sowie -Spezifität, die sich mit nachfolgenden Untersuchungen deckten. Aktuell schwanken diese bei einem Cut-Off von  $QFR \leq 0,8$  während Online-Messungen mit einer Referenz von  $FFR \leq 0,8$  für die Sensitivität zwischen 75% und 95% und für Spezifität zwischen 86% und 98% (18, 19, 90).

Im direkten Vergleich zum Instantaneous Wave-free Ratio zeigten sich ähnliche Werte für die Korrelation wie im Vergleich zur FFR. In einer prospektiven Studie, bei der zwei Drittel der Patienten offline und ein Drittel der Patienten während der Koronarangiographie online neben einer iFR- auch eine QFR-Messung erhielten, zeigte sich in beiden Fällen ein guter Zusammenhang (94). Ebenfalls konnte eine gute Genauigkeit, signifikante Stenosen mit einer  $iFR < 0,89$  zu identifizieren, nachgewiesen werden. Allerdings beschrieben Hwang et al., dass diese bei FFR-gemessenen Engstellen akkurater sei. Ein Blick auf die genauen Zahlen verdeutlicht dies. Während sich eine diagnostische Akkuratessse von QFR für FFR von 90,8% zeigte, beläuft sich die für iFR nur auf 81,3%. Auch die Werte des Korrelationskoeffizienten und für Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV waren signifikant niedriger. Dies könnte an den veränderten Eigenschaften durch die induzierte Hyperämie liegen, die sowohl bei der FFR als auch bei der QFR, nicht aber bei der iFR in die Berechnung der Stenose mit einfließt (15). Zu demselben Schluss kommt auch eine andere Studie, die jeweils eine gute Korrelation, Übereinstimmung und diagnostische Genauigkeit von QFR gegenüber iFR darlegte, jedoch anmerkte, dass die Zahlen beim Vergleich von QFR und FFR besser ausfallen (95).

Ein weiterer Punkt, den ein neues Verfahren erfüllen muss, ist eine suffiziente Reproduzierbarkeit. In einer anfänglichen Studie aus dem Jahre 2014 zeigte sich eine Intraobserver-Variabilität von  $0,00 \pm 0,03$  sowie eine Interobserver-Variabilität von  $0,01 \pm 0,03$ . Allerdings handelte es sich bei der untersuchten Population um eine eher kleine Stichprobe ( $n = 80$ ) (16). Chang et al. konnten vier Jahre später jedoch ebenfalls ein gutes Ergebnis erzielen, indem eine erneute unabhängige QFR-Analyse der FAVOR II Kohorte die Reproduzierbarkeit sowohl zu den zuvor innerhalb als auch außerhalb des Herzkatheterlabors generierten Messwerte zeigte. Die Differenz der beiden retrospektiven cQFR-Werte betrug lediglich  $0,004 \pm 0,03$ , während die Varianz zwischen den offline und online berechneten Daten sich mit  $0,01 \pm 0,05$  ein wenig größer darstellte (96).

Durch den Verzicht eines Druckdrahtes und des Adenosins ergeben sich die Vorteile von QFR. Da kein zusätzlicher Draht in die Koronarien vorgeschoben werden muss, kann direkt nach der Generierung der ersten Angiographieaufnahmen mit der Analyse begonnen werden (18). Gleichzeitig verringert sich die Invasivität des Verfahrens, weshalb von einer geringeren Komplikationsrate im Vergleich zur Durchführung einer FFR-Messung auszugehen ist. Zusätzlich verkleinert sich das Risiko für Zwischenfälle durch den Nichtgebrauch des Adenosins. Zum einen kann auch hier die Komplikationsrate (vgl. 72) signifikant gesenkt werden und zum anderen kann das Verfahren bei Patienten mit einer relativen oder absoluten Kontraindikation gegen den Vasodilatator trotzdem verwendet werden, was eine breitere Abdeckung der Population zur Folge hätte (18). Ein weiterer Vorteil ergibt sich durch die kürzere Untersuchungsdauer von QFR im Vergleich zu FFR. Koltowski et al. untersuchten diesen Aspekt und kamen zu dem Schluss, dass eine schnelle Anwendung durchaus möglich ist, aber entscheidend von den folgenden Punkten abhängt: Die Auswahl der richtigen Bilder, die notwendigen Korrekturen der Gefäßkonturen und die eventuelle Indikation des Frame Countings bestimmen maßgeblich die Dauer der Untersuchung. Bei den ersten 50 Analysen der insgesamt 306 Läsionen verzeichneten die Autoren eine durchschnittliche Bearbeitungszeit von 5 Minuten und 59 Sekunden, die bei den letzten 50 Gefäßen jedoch auf eine Zeit von 2 Minuten und 7 Sekunden verkürzt werden konnte. Dies lässt vermuten, dass die steigende Routine des Anwenders entscheidend zur Dauer der Messungen beiträgt (11). Allerdings fanden diese Messungen außerhalb des Herzkatheterlabors statt. Online-Messungen werden von

anderen Referenzen mit circa 5 Minuten angeben (18, 19), sind dabei aber trotzdem noch signifikant kürzer als die mediane Untersuchungsdauer der FFR-Wertermittlung von etwa 7 Minuten (19). Durch alle drei genannten Aspekte, der geringeren Menge an Materialien, den Verzicht auf Adenosin sowie die kürzere Prozedurdauer, ist von einer suffizienten Kosteneinsparung pro Patient auszugehen, denn alleine die Sachkostenpauschale für die Messung der FFR ist mit 660,00€ dotiert (97).

Eine Uneinigkeit in der Literatur betrifft die Fähigkeit von QFR, kleinere Gefäße suffizient und akkurat hinsichtlich ihrer signifikanten Stenosen zu untersuchen. Diese Schwäche zeigten Hwang et al. auf, da eine steigende Varianz der QFR-Werte in diesen Fällen im Vergleich zum Goldstandard auffällt (15). Dieser Kritikpunkt wurde auch während der SYNTAX II-Studie (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery) festgestellt (98). Dem entgegen steht ein Resultat, das von einer anderen Untersuchung vorgestellt wurde und besagt, dass die QFR unabhängig vom Gefäßdurchmesser sei (99). Des Weiteren identifizierten Asano et al. neben dem Gefäßdurchmesser von < 2,25mm weitere unabhängige Prädiktoren, die eine diagnostische Ungenauigkeit von QFR bedingen können. Darunter zählen Seitenäste sowie Bi- und Trifurkationen, die ihrer Meinung nach für die gefundene Diskrepanzrate zwischen den QFR- und FFR-Werten von 26,2% in einer Patientenkohorte mit 3-Gefäß-KHK verantwortlich sein könnten. Dies bedinge zwar einen hohen positiven, aber dafür einen niedrigen negativen prädiktiven Wert (98).

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass es sich bei der Durchführung der QFR-Analysen um ein einfaches, sicheres und kostengünstiges Verfahren handelt, welches die Anwendungsrate funktioneller Messungen im Herzkatheterlabor erhöhen könnte (15) und laut Ties et al. somit das Potential hätte, etwa 34-39% aller FFR-geführten PCIs zu reduzieren (89). Bevor dies jedoch möglich ist, sind wie bereits erwähnt noch einige Punkte ungeklärt. Beispielsweise konnte die prognostische Vorhersagekraft des Verfahrens noch nicht untersucht werden. Es fehlen also Daten hinsichtlich des Outcomes der Patienten. Daher steht eben dieser Aspekt im Fokus der vorliegenden Arbeit. Durch die durchgeführte Studie soll geklärt werden, inwiefern es möglich ist, mithilfe von QFR eine genaue Aussage über das langfristige Outcome des Patienten treffen zu können.

### **3 Materialien und Methoden**

#### **3.1 Studiendesign**

Diese monozentrische Beobachtungsstudie umfasste konsekutive Patienten, die sich zwischen Januar 2010 und Februar 2012 aufgrund der Annahme einer koronaren Herzkrankheit in der Universitätsmedizin Mainz vorstellten. Durch eine diagnostische Koronarangiographie konnte dieser Verdacht widerlegt werden. Die Nachverfolgung fand prospektiv über insgesamt sieben Jahre statt. Die Datenerhebung befindet sich mit der Erklärung von Helsinki zur Untersuchung am Menschen im Einklang und wurde von der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz genehmigt. Alle Patienten unterschrieben im Rahmen der ursprünglichen Flow-MeC- (flow-mediated constriction) Studie eine schriftliche Einverständniserklärung. Die Speicherung der Patientendaten erfolgte anonymisiert. Die Studie ist in [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) unter der Nummer NCT01787370 gelistet.

#### **3.2 Studienpopulation**

Konsekutive Patienten, die das 18. Lebensjahr vollendet hatten, wurden im oben angegebenen Zeitraum nacheinander in das Flow-MeC-Register aufgenommen. Dabei handelt es sich um eine prospektive Untersuchung neuartiger Früh- und Langzeitdeterminanten der kardialen und zerebrovaskulären Prognose (100). Für die aktuelle Auswertung wurden Patienten eingeschlossen, bei denen leichte bis mittlere Stenosen von 10 – 70% Lumeneinengung mittels einer visuellen Angiographie festgestellt wurden.

Für die Analyse wurden im Voraus nachfolgende Ausschlusskriterien festgelegt. Patienten mit einer signifikanten Engstelle, die entweder ad hoc interventionell behandelt oder für die eine spätere Revaskularisation geplant wurden, mussten ausgeschlossen werden. Ebenso Patienten, die an Beschwerden einer instabilen Angina pectoris litten oder sich innerhalb der letzten drei Monate einer Koronarangiographie unterzogen beziehungsweise in diesem Zeitraum einen Myokardinfarkt erlitten hatten, wurden nicht inkludiert. Zudem wurden Personen, bei denen ein chronischer Verschluss einer Koronararterie vorlag und die eine vorherige koronare Bypassoperation erhalten haben, aussortiert.

### **3.3 Definition der Endpunkte**

Die Inzidenz von größeren kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen (major adverse cardiovascular and cerebrovascular events, MACCE) wurde als primärer Endpunkt definiert. Diese umfassten Todesfälle aller Ursachen, Myokardinfarkte, die sich entweder als ST-Segmenthebungs- oder als Nicht-ST-Segmenthebungsinfarkte darstellten, sowie zerebrovaskuläre Schlaganfälle. Ebenfalls wurde jede Art von anderen Koronarrevaskularisationen, dabei unerheblich ob perkutan oder chirurgisch, miteinbezogen.

Als sekundärer Endpunkt wurde ein Zielgefäßversagen (TLF) gelistet. Eine Dokumentation erfolgte im Falle eines kardiovaskulären Todes, eines Zielmyokardinfarktes oder einer Revaskularisation im entsprechenden Gefäß. Dabei war es irrelevant, ob diese einzeln oder in Kombination vorlagen.

Die Inzidenz der Ereignisse wurde durch persönliche Konsultationen oder durch telefonische Gespräche erfragt und anschließend anhand klinischer Originaldokumente ausführlich validiert.

Des Weiteren wird ein Augenmerk auf die Durchführbarkeit und die Reproduzierbarkeit der QFR-Analyse der einzelnen Gefäße gelegt.

### **3.4 Datenmanagement**

Die QFR-Messungen wurden an originalen Koronarangiographie DICOM-Dateien durchgeführt, welche im Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem der Universitätsmedizin Mainz gespeichert sind. Die Durchführung der Angiographie erfolgte mithilfe eines Philips AlluraClarity Röntgensystems (Philips Medical System, Amsterdam, Niederlande) und deren Aufbewahrung in der Xcelera Software (Philips medical systems).

Drei Untersucher, die direkt durch den Hersteller zertifiziert wurden, analysierten unabhängig voneinander pro Patient alle drei epikardialen Koronargefäße mit der Medis® Suite 3.2 Software (Medis, Leiden, Niederlande). Dabei befolgten sie die Instruktionen der Entwickler. Weder befanden sich die Analysten während der Durchführung der Angiographie im Herzkatheterlabor, noch konnten sie die Nachbeobachtungsdaten der Patienten einsehen. Auch die Analysen der anderen Untersucher waren nicht zugänglich.

### **3.5 Die Durchführung einer QFR-Analyse**

Die Durchführung einer QFR-Analyse soll anhand einer schrittweisen Anleitung durch das Programm Medis® Suite 3.2 aufgezeigt werden.

Als Erstes erfolgt die Auswahl der Projektionen. Dabei ist es wichtig, dass es sich zum einen in beiden Fällen um das gleiche Gefäß beziehungsweise um die gleiche Abzweigung handelt und zum anderen müssen die vielen Anforderungen der Software erfüllt werden. Dazu gehört eine suffiziente Kontrastierung, das Nichtvorhandensein von Überlagerungen und Gefäßverläufen, welche innerhalb der Bildebene liegen, sowie ein Abbilden des gesamten Gefäßes. Zusätzlich verlangt die Software die Auswahl von enddiastolischen Aufnahmen. Dies wird durch die Anzeige des Elektrokardiogramms (EKG) erleichtert, welches am unteren Rand der Maske eingeblendet wird. Ebenso wichtig ist es, dass die zwei Bilderserien in mindestens 25° voneinander entfernt aufgenommen wurden. Hierzu kann man sich an der Angabe der Aufnahmen orientieren, die in der linken unteren Ecke des Bildes angezeigt werden. Diese ergeben sich aus der Einstellung des Strahlengangs, welcher in verschiedenen Winkeln zur Horizontal- und Medianebene eingestellt werden kann. Je nachdem, ob es sich um eine RAO- (right anterior oblique) oder eine LAO-Projektion (left anterior oblique) handelt, befindet sich der Bildverstärker rechts beziehungsweise links vom Patienten. Darüber hinaus kann dieser Verstärker ebenfalls nach kranial und kaudal ausgerichtet werden, was die Anzahl der möglichen Aufnahmen noch erweitert. Daraus ergeben sich zahlreiche Standardeinstellungen, welche gewährleisten sollen, dass keine gravierenden Gefäßüberlagerungen in den Projektionen erscheinen. Eine Veranschaulichung dieses Arbeitsschrittes findet sich in Abbildung 5.

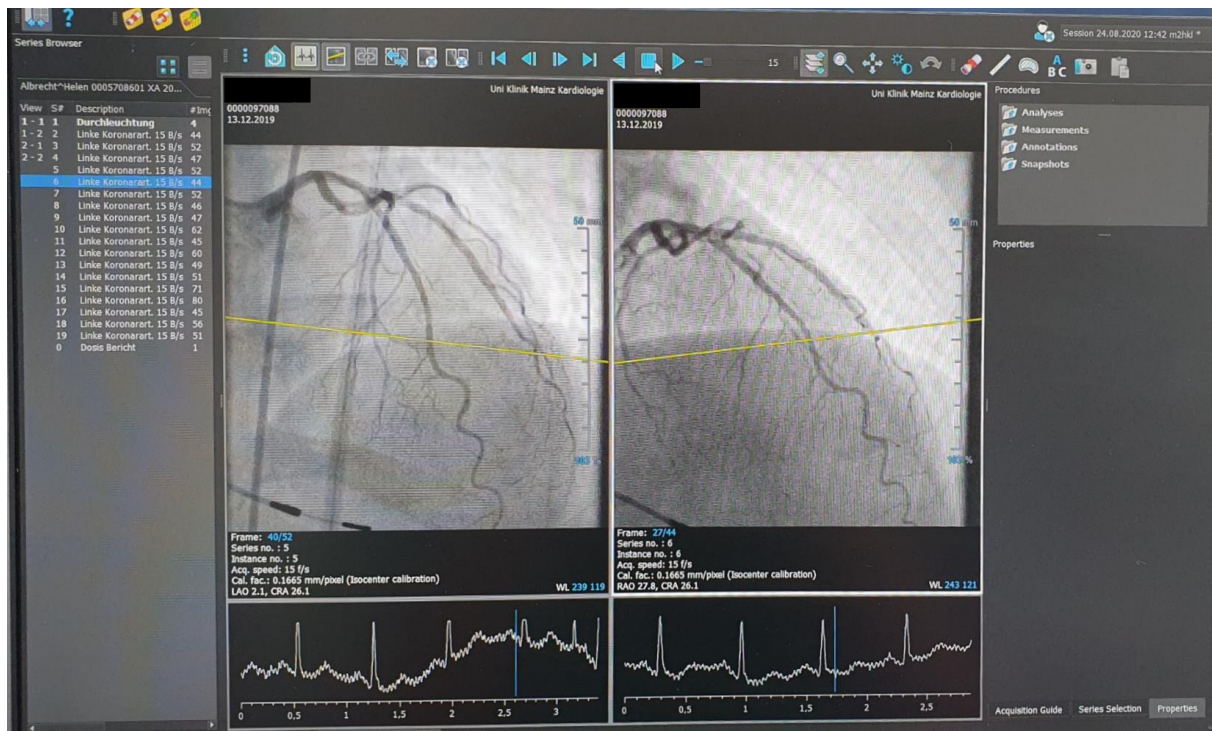


Abbildung 5: Darstellung der Auswahl der Projektionen einer QFR-Analyse.

Der nächste Schritt besteht darin, zwei korrespondierende Punkte innerhalb der zwei verschiedenen Projektionen festzulegen. Dabei ist es wichtig, dass sich diese Punkte unzweifelhaft an derselben Stelle im Gefäß befinden, um nachher eine suffiziente dreidimensionale Rekonstruktion zu gewährleisten. Danach wird der proximale Start- und der distale Endpunkt für die Analyse festgelegt. Dabei muss ebenfalls darauf geachtet werden, dass diese untereinander korrespondieren und sie den größtmöglichen Gefäßverlauf beinhalten. Der vierte Schritt besteht anschließend darin, die automatisch eingezeichneten Gefäßgrenzen sowie den medianen Verlauf zu überprüfen und gegebenenfalls zu korrigieren. Dabei sollte man so genau wie möglich vorgehen und auf eine akkurate Einzeichnung der Konturen achten. Die nötigen Korrekturen sollten so gering wie nötig gehalten werden. Danach erhält man eine erste Analyse, bei der eine Kurve der Gefäßdiameter sowie ein erstes dreidimensionales Modell erstellt werden. Hier muss jetzt die Entscheidung getroffen werden, ob die automatische Analyse fortgeführt werden soll oder ob man die Detektion der Stenose individuell vornehmen möchte. Dazu können der Anfang, die maximale Engstelle und das Ende der Stenose frei eingestellt werden. Bei der Durchführung dieser Studie wurde die automatische Analyse verwendet. Dies wird in Abbildung 6 dargestellt.





Abbildung 6: Darstellung der QFR-Analyse. Die korrespondierenden Punkte sowie die Gefäßgrenzen wurden bereits zuvor gewählt.

In der nächsten Maske der Software wird das sogenannte Frame Counting durchgeführt, welches sich an das während der Koronarangiographie verwendete Thrombolysis in Myocardial Infarction Frame Count anlehnt. Hierbei handelt es sich um ein einfaches, klinisches Werkzeug, durch das sich die Merkmale des koronaren Blutflusses quantifizieren lassen. Ursprünglich wurde dieses Verfahren entwickelt, um die Reperfusion eines Infarktareals nach der Thrombolyse abzuschätzen. Hierfür wurde eine Klassifikation definiert: Ein TIMI-Grad 0 entspricht einem völlig verschlossenen Gefäß ohne Kontrastmittelanreicherung im distalen Gefäßabschnitt, während TIMI Grad III einen ungehinderten Blutfluss abbildet (101). Für die Durchführung wird mit einer Rate von 30 Bildern pro Sekunde eine Bildfolge erstellt. Bei der Betrachtung wird anschließend die erste und letzte Sequenz des Kontrastmitteltransportes ermittelt. Dabei bestimmt man die Bilder, an denen eine vollständige Füllung des proximalen Start- und distalen Endpunktes der vorher festgelegten Gefäßabschnitte erreicht wurde. Eine vollständige Füllung ist so definiert, dass sich die vollkonzentrierte Farbstoffsäule über die gesamte Breite der Ursprungsarterie erstrecken soll und gleichzeitig eine antegrade Bewegung stattfinden muss. Für den Fall des Ramus interventricularis anterior (RIVA), der sich gewöhnlich

länger darstellt, erfolgt eine Korrektur zur genauen Berechnung, indem man das berechnete TIMI Frame Count durch 1,7 dividiert (102). Daher muss in diesem Schritt ebenfalls angegeben werden, ob es sich um den RIVA oder um ein anderes Gefäß handelt. Des Weiteren wird die Angabe verlangt, ob während der Durchführung der Koronarangiographie Nitroglyzerin verwendet wurde. Darüber hinaus entschied man sich in dieser Studie aufgrund der vorliegenden oben geschilderten Ergebnisse aus anderen Untersuchungen für die cQFR. Die Abbildung 7 repräsentiert diese Arbeitsschritte.

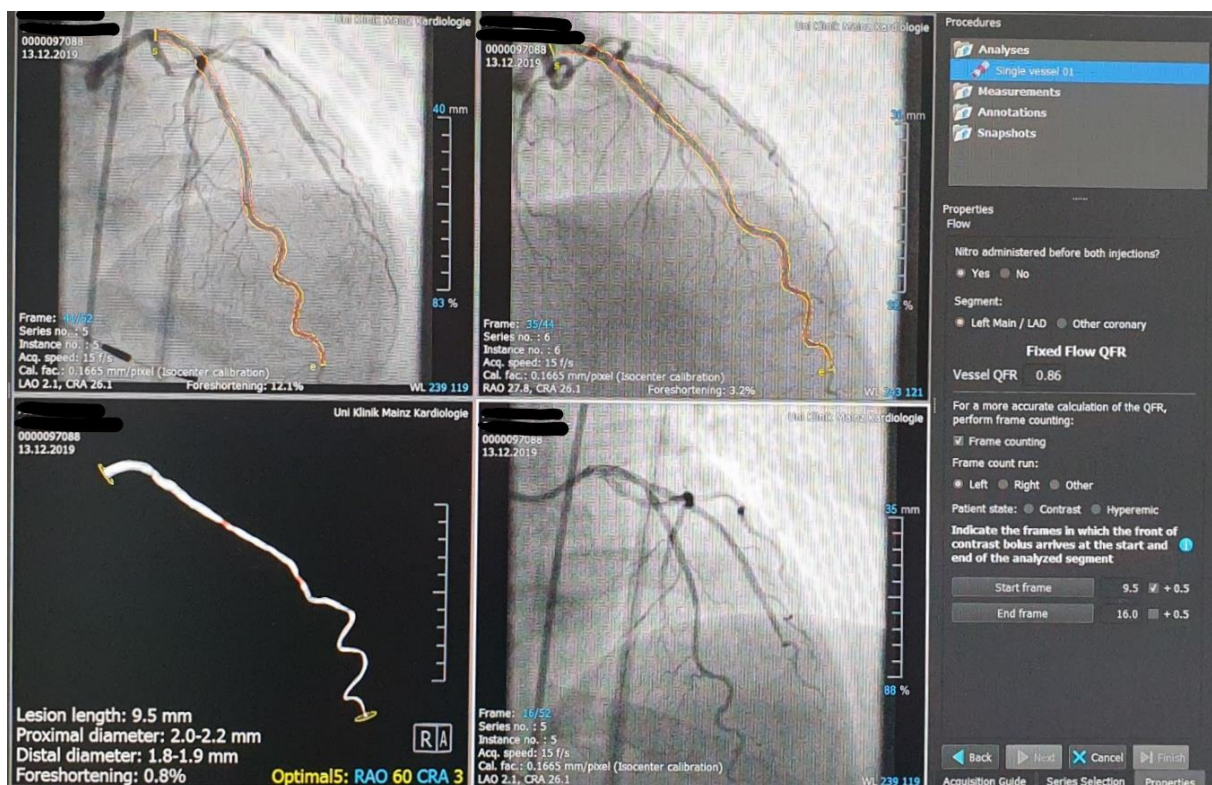


Abbildung 7: Darstellung der QFR-Analyse und des TIMI-Frame Countings. TIMI = Thrombolysis in Myocardial Infarction Frame Count.

Nach diesen letzten Angaben erhält man die endgültigen Ergebnisse der Analyse. Diese beinhalten die dreidimensionale Rekonstruktion des Gefäßes sowie eine graphische Darstellung der Länge des Gefäßes auf der X-Achse im Verhältnis zu den Gefäßdiametern auf der Y-Achse. Die dargestellten verschiedenfarbigen Kurven sollten sich dabei so sehr annähern wie möglich, da sie die zwei unterschiedlichen Projektionen des Gefäßes abbilden. Nur mit initial exakt korrespondierenden Punkten lässt sich eine solche Kurve erzeugen. Letztendlich erscheinen auch die zahlreichen Werte, mit denen sich nun die Stenose quantifizieren und klassifizieren lässt. Der

Entscheidend ist dabei die „Vessel QFR“, der in dieser Studie als wegweisender Parameter definiert wurde. Diese letzte Maske ist in Abbildung 8 dargestellt.

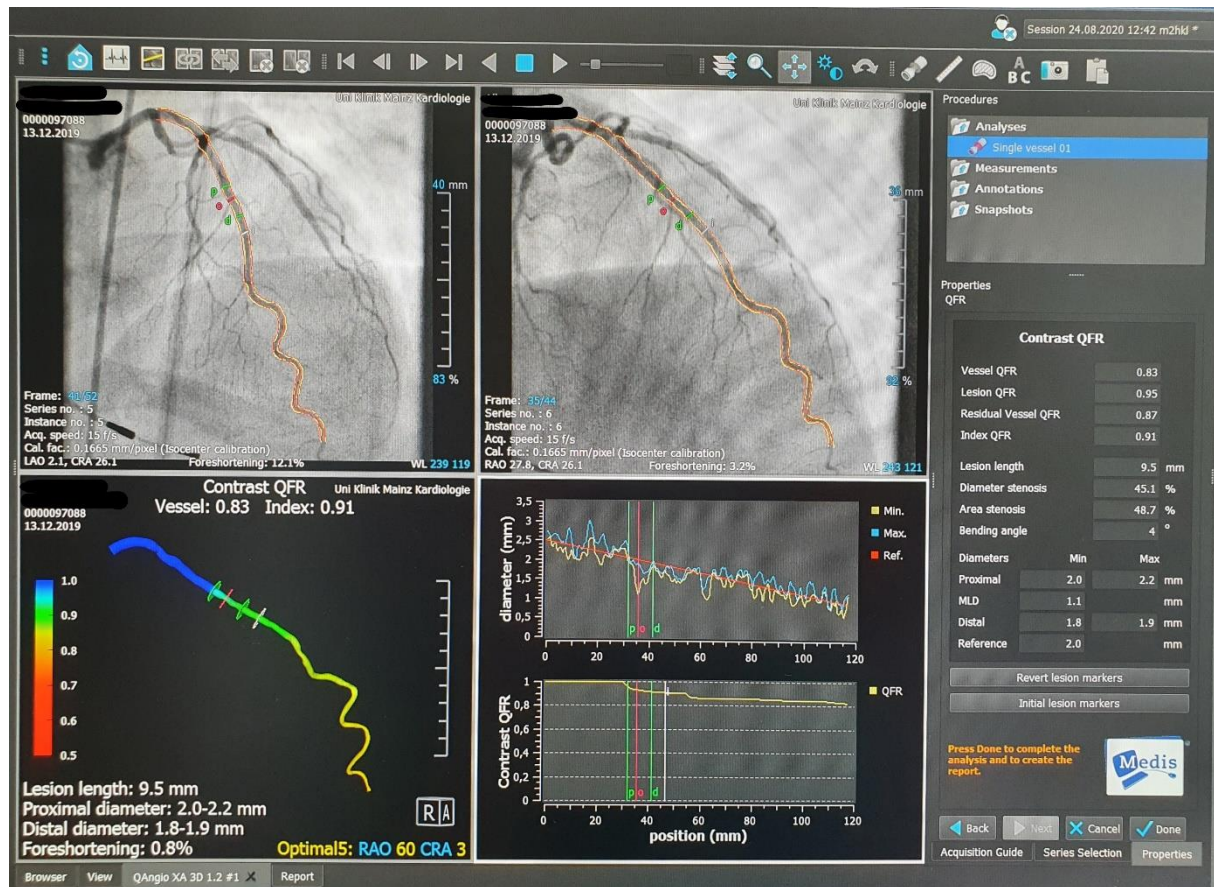


Abbildung 8: Darstellung der Ergebnisse einer QFR-Analyse.

### 3.6 Statistische Auswertung

Deskriptive Statistiken sind durch Mittelwerte  $\pm$  der Standardabweichung (SD), Mediane mit Interquartilenabstand (IQR) oder durch Frequenzen [Prozent] angeben. Durch die Inspektion der Quantilen-Quantilen-Diagramme lässt sich die Normalverteilung überprüfen. Um die Reproduzierbarkeit der Methode innerhalb der drei Untersucher beurteilen zu können, wurden Variations- und quartile Dispersionskoeffizienten ermittelt und durch Erstellen von mountain plots sowie Bland-Altman-Diagrammen graphisch dargestellt.

Im Mittelpunkt dieser Studie steht die Frage, ob sich QFR als Prädiktor für MACCE in einer multivariablen Analyse eignet. Für diesen Zweck wurden alle Parameter aus der univariablen Analyse aufgenommen, die das vorher festgelegte Signifikanzniveau des zweiseitigen p-Werts von  $< 0,05$  erfüllten. Tabelle 1 zeigt alle diese Kenngrößen, die im Voraus für die univariante Analyse vordefiniert wurden.

Tabelle 1: Charakteristika der Studienpopulation. Ein Vergleich zwischen den Subgruppen der Population aufgeteilt anhand ihrer QFR-Werte.

Charakteristikum	QFR > 0,80; n = 131	QFR < 0,80; n = 25	Alle Patienten	p-Wert
Alter in Jahren ± SD	65,1 ± 11,3	66 ± 11,5	65,1 ± 11,3	0,7
männliches Geschlecht, n (%)	87 (66,4)	21 (84)	108 (70,0)	0,13
Vorhofflimmern, n (%)	20 (15,3)	7 (28)	27 (17,3)	0,22
COPD, n (%)	12 (9,1)	5 (20)	17 (10,9)	0,22
Diabetes mellitus, n (%)	21 (16)	6 (24)	27 (17,3)	0,51
fam. Disposition für KHK, n (%)	36 (27)	4 (16)	40 (25,6)	0,37
Dyslipidämie, n (%)	72 (55)	16 (64)	88 (56,4)	0,56
arterielle Hypertonie, n (%)	104 (79,4)	21 (84)	125 (80,1)	0,78
CKD, n (%)	9 (6,9)	1 (4)	10 (6,4)	0,92
Adipositas, n (%)	42 (32)	7 (28)	49 (31,4)	0,85
Rauchen, n (%)	64 (48,8)	12 (48)	76 (48,7)	0,92
Herzklappenerkrankung, n (%)	7 (5,3)	0 (0)	7 (4,5)	kein
vorherige PCI, n (%)	52 (39,7)	16 (64)	68 (43,6)	0,04
vorheriger Myokardinfarkt, n (%)	32 (24,4)	5 (20)	37 (23,7)	0,82
LVEF < 30%, n (%)	5 (3,8)	2 (8)	7 (4,5)	0,6
ACEi und/oder ARBs, n (%)	90 (68,7)	20 (80)	110 (70,5)	0,4
Aspirin, n (%)	89 (67,9)	19 (76)	108 (69,2)	0,56
Beta-Blocker, n (%)	79 (60,3)	18 (72)	97 (62,1)	0,36
Calciumkanalblocker, n (%)	31 (23,7)	8 (32)	39 (25)	0,49
Nitrate, n (%)	21 (16)	4 (16)	25 (16,1)	0,78
Statine, n (%)	70 (53,4)	19 (76)	89 (57,4)	0,07

KHK: Koronare Herzkrankheit. ACEi: Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer; ARB: Angiotensin-Rezeptor-Blocker. CKD: chronische Niereninsuffizienz mit GFR < 60ml/min. PCI: perkutane Koronarintervention. SD: Standardabweichung.

Die vergleichende Auswertung erfolgte unter Verwendung des Student' s T-Test und des Chi-Quadrattests. Die Gegenüberstellung der Überlebenszeiten ergibt sich aus Hazard Ratios (HR), die mit der Cox-Regressionsanalyse berechnet und inklusive der 95% Konfidenzintervalle (CI) angegeben werden. Zur Darstellung der Ereignisraten wurden Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt und anschließend als Zeit-Ereignis-Kurven graphisch dargestellt. Wie bereits erwähnt, wurde ein zweiseitiger p-Wert von < 0,05 als signifikant für den primären Endpunkt angesehen, alle anderen Analysen sind explorativ. Die statistische Analyse wurde mit MedCalc Version 13.0 (Mariakerke, Belgien) durchgeführt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Durchführbarkeit und klinische Charakteristika

An der Gegenüberstellung der Ein- und Ausschlusskriterien nahmen insgesamt 347 Patienten aus der FlowMeC Datenbank teil. Von dieser Gesamtmenge fehlten bei 180 DICOM-Dateien die Isocenterdaten, weshalb sie von vorneherein von der Analyse ausgeschlossen werden mussten. Von den restlichen 167 Patienten (501 Gefäße) konnte circa ein Drittel (151 Gefäße) nicht analysiert werden, da es keine adäquaten hochwertigen Aufnahmen gab. Neben der Bedingung zweier enddiastolischer Projektionen, die mindestens einen Entfernungswinkel von 25° aufweisen müssen, gab es weitere Limitationen, die zum Ausschluss führen: Die Untersuchungsfilme zeigten nicht die Gesamtlänge des Gefäßes, es fehlte eine suffiziente Kontrastierung oder es überlappten sich zwei oder mehrere Gefäßabschnitte, sodass der komplette Gefäßverlauf nicht einwandfrei darstellbar war. Aufgrund dessen war es bei 11 Personen unmöglich auch nur eine der drei Koronararterien zu untersuchen. Schlussendlich konnten QFR-Messwerte im RIVA bei 122 (71%) der Patienten generiert werden. Für die Fälle des Ramus circumflexus (RCX) handelte es sich um 123 (72%) und der Arteria coronaria dextra (RCA) um 105 (61%) diagnostizierbare Gefäße. Bei insgesamt 67 (42,9%) Patienten konnte eine Analyse in allen drei Koronarien erfolgen. Der Studienablauf ist in Abbildung 9 dargestellt.

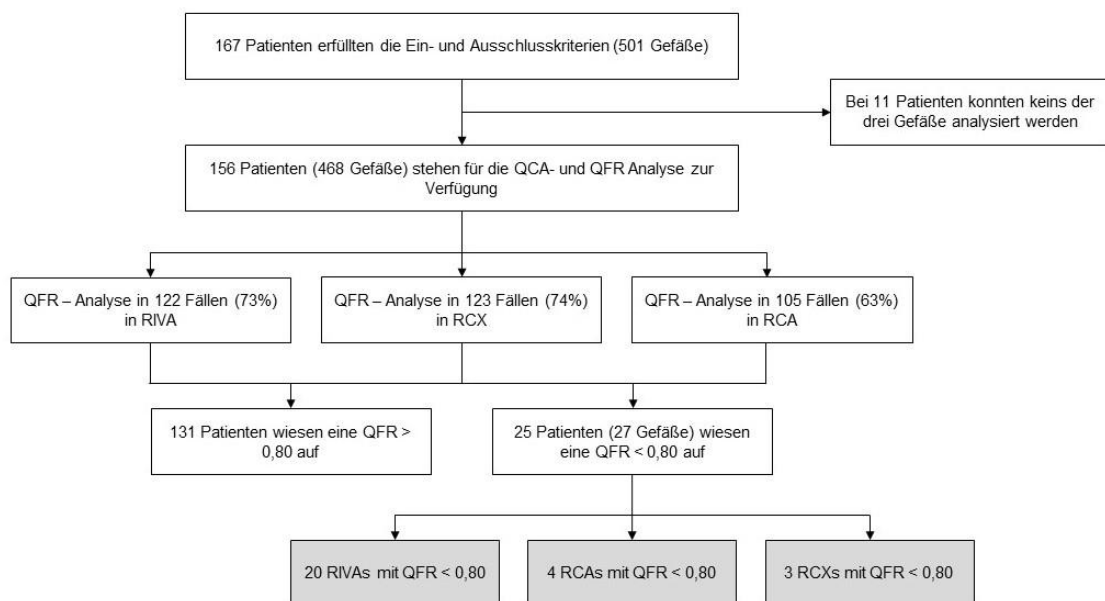


Abbildung 9: Flussdiagramm der Studie. QFR = Quantitative Flow Ratio; QCA = Quantitative Coronary Analysis; RIVA = Ramus interventricularis; RCX = Ramus circumflexus; RCA = Arteria coronaria dextra.

## 4.2 Reproduzierbarkeit

Es wurden zusammengenommen 1050 Messungen von drei unabhängigen, zertifizierten Analytisten durchgeführt. Die Mountain plots sind in der Abbildung 10 dargestellt. Der Variationskoeffizient unter den Untersuchern betrug 2,8% für die Datenerhebung im RIVA. Für den RCX und die RCA ergab sich jeweils ein Wert von 2,1%. Die entsprechenden quartilen Dispersionskoeffizienten waren 1,5 für den RIVA, 1,4 für den RCX und im Falle der RCA 1,3.

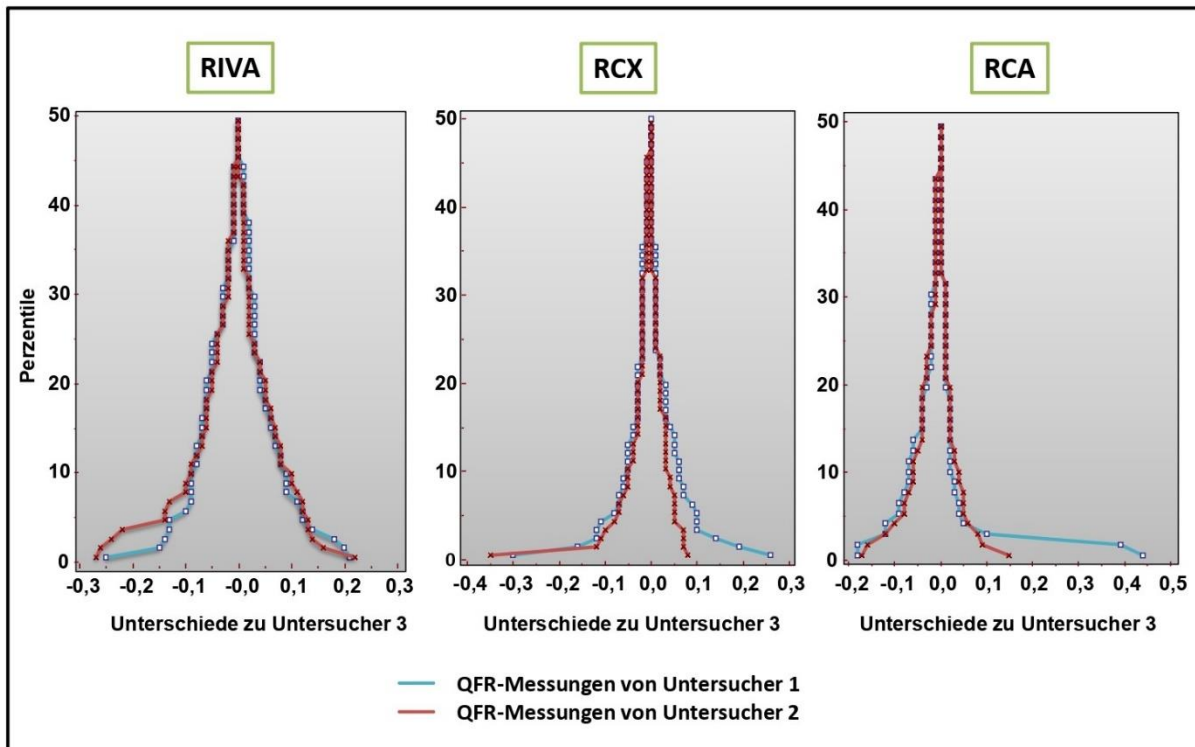


Abbildung 10: Mountain plots zur Darstellung der Abweichungen der QFR-Messungen unter den drei Untersuchern für den Ramus interventricularis (RIVA), den Ramus circumflexus (RCX) und der Arteria coronaria dextra (RCA).

## 4.3 Die QFR-Analyse

Die gemittelten QFR-Werte belaufen sich für den RIVA auf  $0,91 \pm 0,07$ , auf  $0,96 \pm 0,04$  für den RCX und im Falle der RCA auf  $0,96 \pm 0,05$ . Daraus ergibt sich eine Zahl von 325 unproblematischen QFR-Parametern mit  $> 0,8$ . Eine pathologische QFR in mindestens einem Koronargefäß konnte in insgesamt 27 Gefäßen (7,7%) festgestellt werden. Am häufigsten ließ sich dies bei der Untersuchung des RIVAs bemerken (20 Gefäße), während es bei dem RCX und der RCA in nur drei beziehungsweise vier Fällen zu QFR-Werten  $\leq 0,8$  kam. Zwei Patienten zeigten eine pathologische QFR in zwei Gefäßen (RIVA und RCX). Grundsätzlich bestand kein Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen. Lediglich bezüglich ihrer Vorgeschichte einer perkutanen

Koronarintervention fand sich eine Abweichung. Patienten, die in mindestens einem Gefäß eine  $QFR \leq 0,8$  aufwiesen, hatten sich in der Vergangenheit signifikant häufiger einer solchen Prozedur unterzogen (64% vs. 39,7%,  $p = 0,04$ ). Tabelle 2 fasst die wichtigsten angiographischen Ergebnisse zusammen. Der Grad der Koronarverengung bei einer QCA war in der Gruppe der Patienten mit einer pathologischen QFR sowohl im Hinblick auf den Durchmesser der Stenose (DS%) als auch auf ihre Fläche (AS%) signifikant höher. Obwohl sich diese Differenzen feststellen lassen, wurde keine der Läsionen bei der QCA-Analyse als hochgradig ( $> 75\%$ ) eingestuft. Die Engstelle im RCX war länger ( $24,3\text{mm} \pm 16\text{mm}$  vs.  $14,8\text{mm} \pm 8,2\text{mm}$ ,  $p = 0,0001$ ) und der Referenzdurchmesser des Gefäßes war im RIVA ( $2,26\text{mm} \pm 0,58\text{mm}$  vs.  $2,56\text{mm} \pm 0,65\text{mm}$ ,  $p = 0,04$ ) bei den Patienten mit  $QFR \leq 0,8$  signifikant kleiner. Die QFR-Analyse zeigte Unterschiede zwischen allen drei Gefäßen.

Tabelle 2: Angiographische Kriterien von Patienten mit einer  $QFR > 0,8$  für alle analysierten Gefäße und für diese mit einer pathologischen  $QFR \leq 0,8$  in mindestens einem Gefäß.

Charakteristikum	Gr. 1 $QFR > 0,80$ ; n = 131	Gr. 2 $QFR < 0,80$ ; n = 25	p-Wert
Läsionslänge RIVA $\pm$ SD, mm (n)	18,87 $\pm$ 11,25 (97)	22,52 $\pm$ 12,34 (25)	0,16
Läsionslänge RCA $\pm$ SD, mm (n)	14,67 $\pm$ 7,71 (85)	17,39 $\pm$ 10,91 (20)	0,2
Läsionslänge RCX $\pm$ SD, mm (n)	14,63 $\pm$ 8,19 (103)	24,26 $\pm$ 15,99 (20)	0,0001
DS% RIVA $\pm$ SD, mm (n)	33,55 $\pm$ 7,64 (97)	46,14 $\pm$ 7,31 (25)	$< 0,0001$
DS% RCA $\pm$ SD, mm (n)	31,98 $\pm$ 7,97 (85)	39,47 $\pm$ 11,25 (20)	0,0008
DS% RCX $\pm$ SD, mm (n)	33,43 $\pm$ 7,64 (103)	41,16 $\pm$ 10 (20)	0,0001
AS% RIVA $\pm$ SD, mm (n)	36,1 $\pm$ 11,16 (97)	50,43 $\pm$ 11,78 (25)	$< 0,0001$
AS% RCA $\pm$ SD, mm (n)	36,48 $\pm$ 12,12 (85)	46,02 $\pm$ 15,47 (20)	0,0034
AS% RCX $\pm$ SD, mm (n)	34,99 $\pm$ 10,71 (103)	43,76 $\pm$ 14,41 (20)	0,002
RVD RIVA $\pm$ SD, mm (n)	2,56 $\pm$ 0,65 (97)	2,26 $\pm$ 0,58 (25)	0,04
RVD RCA $\pm$ SD, mm (n)	2,93 $\pm$ 0,67 (85)	3,1 $\pm$ 0,6 (20)	0,3
RVD RCX $\pm$ SD, mm (n)	2,53 $\pm$ 0,58 (103)	2,37 $\pm$ 0,63 (20)	0,26
QFR RIVA, (n)	0,93 $\pm$ 0,05 (97)	0,75 $\pm$ 0,1 (25)	$< 0,0001$
QFR RCA, (n)	0,97 $\pm$ 0,04 (85)	0,92 $\pm$ 0,09 (20)	0,0001
QFR RCX, (n)	0,97 $\pm$ 0,04 (103)	0,91 $\pm$ 0,08 (20)	0,0001

Gr.: Gruppe; RVD: Referenz-Gefäßdurchmesser; DS%: Durchmesser der Stenose in %; AS%: Fläche der Stenose in %.

#### 4.4 Der primäre Endpunkt

Der primäre Endpunkt wurde im Voraus als Inzidenz von MACCE definiert. Es konnte eine Rate der Nachbeobachtung von 96% über sieben Jahre (7-JFU) erreicht werden. Im Rahmen dessen wurden 86 Ereignisse bei einem medianen Follow-Up von 2334 [1846-2580] Tagen bei 76 Patienten beobachtet. Darunter verzeichnet waren 32 Todesfälle, davon 10 kardialer Genese, fünf zerebrovaskuläre Schlaganfälle, 15 neue

Myokardinfarkte und 34 erneute Revaskularisationen, die sich auf 30 PCIs und vier Koronararterienbypässe (CABG) aufteilen.

Tabelle 3: Langfristige Prädiktoren für MACCE-Inzidenzen (major adverse cardiovascular and cerebrovascular events) in der univariaten Analyse.

Parameter	HR	95% CI	p-Wert
Alter	1,02	1,00-1,05	0,03
Diabetes mellitus	1,42	0,82-2,46	0,21
fam. Disposition	0,95	0,56-1,62	0,86
Dyslipidämie	0,92	0,58-1,45	0,72
Artielle Hypertonie	1,06	0,60-1,86	0,85
Adipositas	1,12	0,69-1,80	0,65
<b>Geschlecht</b>	<b>2,24</b>	<b>1,27-3,94</b>	<b>0,005</b>
Raucher	0,96	0,61-1,51	0,85
Vorhofflimmern	1,41	0,82-2,42	0,21
bekannte KHK	2,15	1,30-3,55	0,002
COPD	1,53	0,81-2,90	0,2
schwere LV-Dysfunktion	1,53	0,62-3,79	0,36
<b>CKD</b>	<b>2,27</b>	<b>1,09-4,73</b>	<b>0,03</b>
Mehrgefäß-KHK	2,55	1,62-4,02	0,0001
<b>vorherige PCI</b>	<b>2,03</b>	<b>1,28-3,20</b>	<b>0,003</b>
vorheriger Myokardinfarkt	1,51	0,92-2,47	0,11
schwere Klappendysfunktion	1,7	0,62-4,66	0,3
ACEi oder ARBs	1,22	0,72-2,07	0,47
Aspirin	1,63	0,95-2,79	0,08
Beta-Blocker	1,58	0,96-2,60	0,07
CCB	1,06	0,63-1,78	0,83
Nitrate	0,93	0,50-1,71	0,81
Statine	1,52	0,94-2,45	0,09
Läsionslänge RIVA	1,01	0,99-1,03	0,36
Läsionslänge RCA	1,03	1,00-1,06	0,1
Läsionslänge RCX	1,02	1,00-1,04	0,09
QFR RIVA $\leq 0,8$	3,08	1,73-5,50	0,0001
QFR RCA $\leq 0,8$	3,24	1,17-8,97	0,02
QFR RCX $\leq 0,8$	kein	kein	kein
RVD RIVA	0,72	0,47-1,11	0,14
RVD RCA	1,01	0,65-1,56	0,98
RVD RCX	1,08	0,70-1,67	0,72
AS% RIVA	1,03	1,00-1,05	0,02
AS% RCA	1,03	1,01-1,06	0,002
AS% RCX	1,02	1,00-1,04	0,07
DS% RIVA	1,04	1,01-1,07	0,0076
DS% RCA	1,05	1,02-1,08	0,001
DS% RCX	1,03	1,00-1,06	0,07
QFR RIVA	0,01	0,001-0,09	0,0001
QFR RCA	0,001	0,00-0,03	0,0003
QFR RCX	0,003	0,00-0,33	0,02
$\geq 1$ Gefäß mit QFR $\leq 0,8$	3,24	2,06-5,67	< 0,0001

KHK: Koronare Herzkrankheit; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; LV: Linksventrikel; CKD: Chronic kidney disease; PCI: Percutaneous coronary intervention; ACEi: Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor; ARB: Angiotensin-Rezeptor-Blocker; CCB: Calcium-Kanal-Blocker; RIVA: Ramus interventricularis anterior; RCA: Arteria coronaria dextra; RCX: Ramus circumflexus; RVD: Referenz-Gefäßdurchmesser; AS% Fläche der Stenose in Prozent; DS%: Durchmesser der Stenose in Prozent.



In der univariaten Analyse, die in Tabelle 3 veranschaulicht wird, waren Alter (HR 1,023, 95% CI 1,00-1,04,  $p = 0,03$ ), männliches Geschlecht (HR 2,24, 95% CI 1,27-3,94,  $p = 0,005$ ), chronische Niereninsuffizienz (HR 2,27, 95% CI 1,09-4,72,  $p = 0,03$ ), eine PCI in der Vergangenheit (HR 2,03, 95% CI 1,28-3,20,  $p = 0,0025$ ) und die Anwesenheit von einer QFR  $\leq 0,8$  in mindestens einer der drei Koronarien (HR 3,42, 95% CI 2,06-5,67,  $p < 0,0001$ ) Prädiktoren für das langfristige Auftreten von MACCE. Eine Assoziation mit den QCA-Parametern konnte lediglich bei AS% und DS%, nicht aber für den Referenz-Gefäßdurchmesser (RVD) und die Läsionslänge nachgewiesen werden.

Aus der univariaten Analyse flossen schließlich sieben Variablen in die multivariante Analyse ein, welche in Tabelle 4 dargelegt ist. In der multivariaten Auswertung waren lediglich eine PCI in der Vergangenheit (HR 1,9, 95% CI 1,15-3,15,  $p = 0,0134$ ) und eine chronische Niereninsuffizienz (HR 2,81, 95% CI 1,26-6,26,  $p = 0,0118$ ) in Verbindung mit der Anwesenheit von QFR  $\leq 0,8$  in mindestens einem der drei Gefäße (HR 3,14, 95% CI 1,78-5,54,  $p = 0,0001$ ) Prädiktoren für langfristige MACCE-Inzidenzen. Der Zusammenhang zwischen QFR und den Ereignissen wurde hauptsächlich durch wiederholte Revaskularisationen (HR 0,22, 95% CI 0,03-0,23,  $p < 0,0001$ ) gestützt, während sich eine Assoziation für Myokardinfarkte (HR 0,42, 95% CI 0,07-1,39,  $p = 0,1258$ ), Schlaganfälle ( $p = 0,432$ ) und den Tod (HR 0,85, 95% CI 0,30-2,31,  $p = 0,7335$ ) als nicht signifikant herausstellte. Die Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven, die die Auswirkungen der pathologischen QFR-Messungen zeigen, sind in der Abbildung 11 dargestellt.

Tabelle 4: Langfristige Prädiktoren für MACCE-Inzidenzen in der multivariaten Analyse.

Parameter	HR	95% CI	p-Wert
Alter	1,02	0,99-1,04	0,19
Geschlecht	1,44	0,78-2,67	0,24
CKD	2,81	1,26-6,26	0,01
vorherige PCI	1,9	1,15-3,15	0,01
Klappenerkrankung	1,14	0,55-2,35	0,73
$\geq 1$ Gefäß mit QFR $\leq 0,8$	3,14	1,78-5-54	0,0001

Gesamtmodell: Chi-Quadrat-Test: 42,80,  $p < 0,00001$ .

CKD: chronic kidney disease; PCI: percutaneous coronary intervention

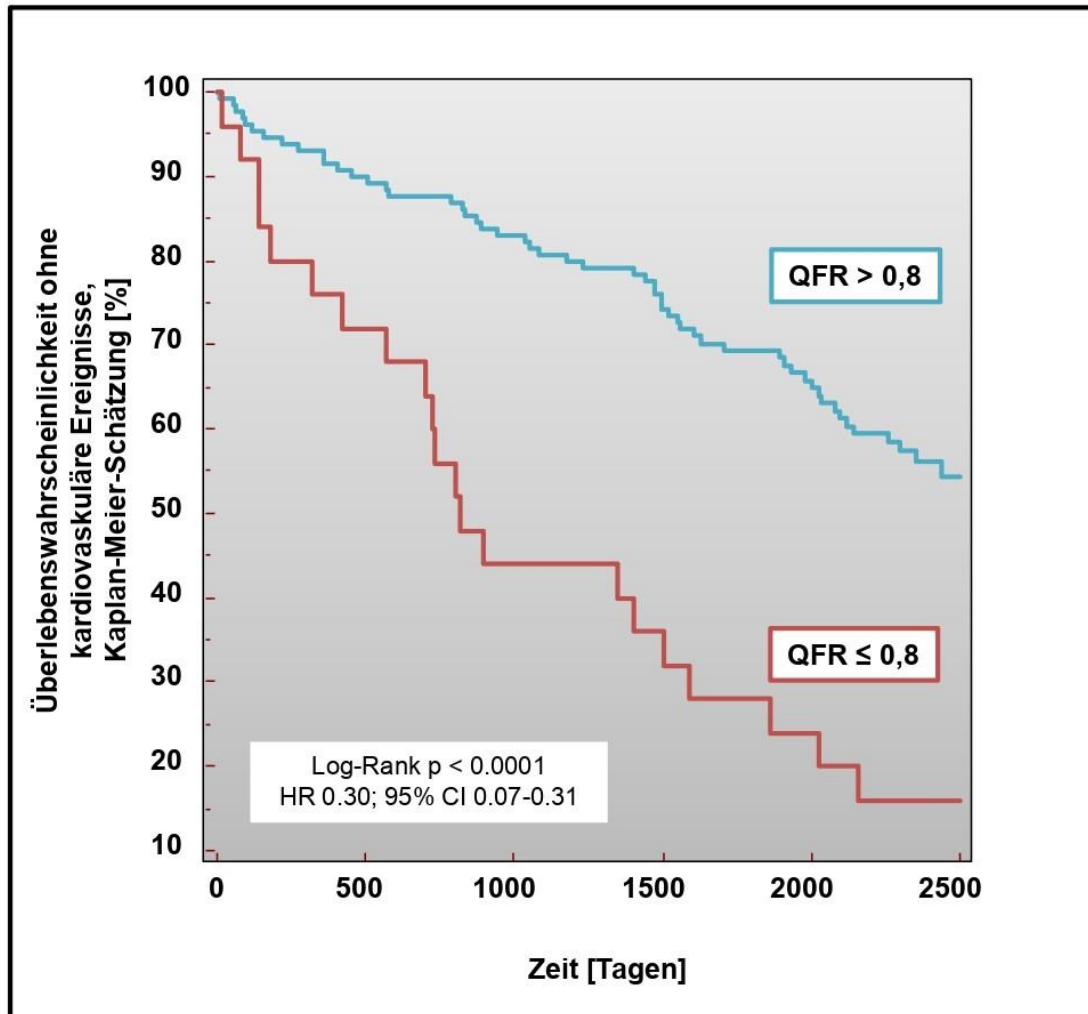


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven von Patienten, die sich mit einer physiologischen QFR > 0,8 und einer pathologischen QFR ≤ 0,8 präsentieren.

#### 4.5 Der sekundäre Endpunkt

Als sekundärer Endpunkt wurde ein Zielgefäßversagen (TLF) formuliert. Es wurde eine Teilanalyse durchgeführt, bei der sich auf die prädiktive Rolle eines pathologischen QFR-Parameters  $\leq 0,8$  bei Patienten, die sich in ihrer Vorgeschichte einer PCI unterzogen hatten, beschränkt wurde. Dabei waren diese Werte mit einem 3,24-fachen Risikoanstieg für langfristige MACCE-Ereignisse verbunden (HR 3,24, 95% CI 1,40-7,48,  $p = 0,006$ ). In ähnlicher Weise bestätigte eine Sensitivitätsanalyse, die Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD) ausschloss, die Vorhersagekraft von QFR (HR 4,26, 95% CI 2,52-7,20,  $p < 0,001$ ).

Abbildung 12 zeigt die Receiver-Operating-Characteristics-Kurven (ROC) für die QFR-Werte in einzelnen Koronararterien. Diese Untersuchung ergab einen stärkeren Zusammenhang für die im RIVA und der RCA ausgewerteten QFR-Werte [area under

the curve (AUC) des RIVAs: 0,65, 95% CI 0,56-0,73,  $p = 0,002$ ; AUC der RCA: 0,67, 95% CI 0,57-0,76,  $p = 0,001$ ]. Gleichzeitig stellte sich eine schwächere Assoziation für die im RCX gemessenen QFR-Werte heraus (AUC: 0,54, 95% CI 0,44-0,63,  $p = 0,50$ ). Die Betrachtung der Schwellenwerte brachte hervor, dass die beste Kombination aus Sensitivität und Spezifität mit einem QFR-Cut-off-Wert von  $\leq 0,85$  für den RIVA erreicht werden kann [Sensitivität: 42,1% (95% CI 29,1-55,9%), Spezifität: 84,1% (95% CI 72,70-92,10%), positiver Vorhersagewert: 2,65, negativer Vorhersagewert: 0,69]. Ein Cut-off-Wert von  $\leq 0,8$  hingegen fällt durch eine sehr hohe Spezifität, aber eine niedrige Sensitivität auf [Sensitivität: 29,8% (95% CI 18,4-43,4%), Spezifität: 95,2% (95% CI 86,7-99%), positiver Vorhersagewert: 6,26, negativer Vorhersagewert: 0,74]. In gleicher Weise ergab der Grenzwert für QFR  $\leq 0,96$  in der RCA die beste Kombination aus Sensitivität und Spezifität [Sensitivität: 49% (95% CI 34,8-63,4%), Spezifität: 79,6% (95% CI 66,5-89,4%), positiver Vorhersagewert: 2,41, negativer Vorhersagewert: 0,64].

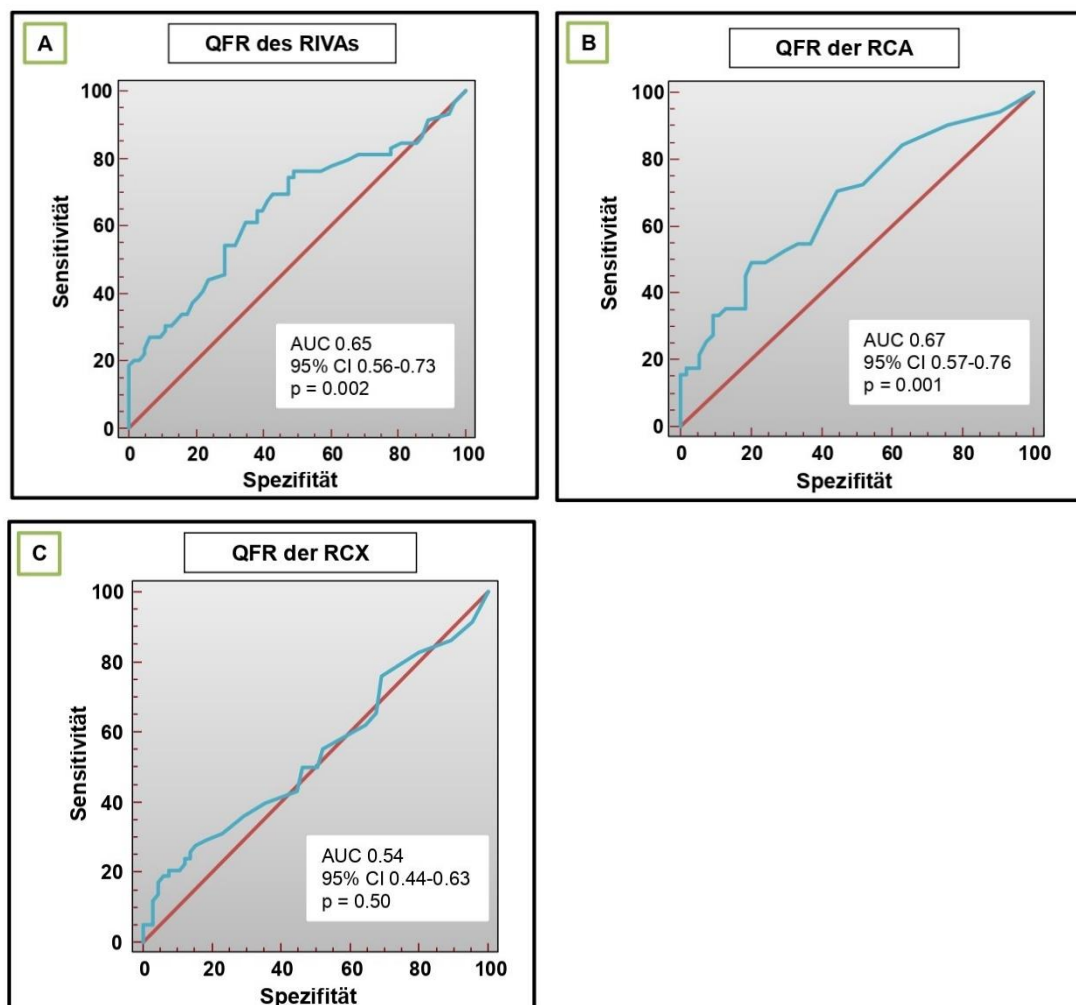


Abbildung 12: Receiver-Operating-Characteristics-Kurven (ROC) der QFR-Messungen des RIVAs (A), der QFR-Messungen der RCA (B) und der QFR-Messungen des RCX (C). AUC = Area under the curve.

Zur Veranschaulichung finden sich diese Werte in Tabelle 5 aufgelistet.

Tabelle 5: Werte von Sensitivität, Spezifität, positivem prädiktiven Wert und negativem prädiktiven Wert zu unterschiedlichen Schwellenwerten.

	Schwellenwert QFR $\leq 0,85$ (95% CI)	Schwellenwert QFR $\leq 0,8$ (95% CI)
Sensitivität [%]	42,1 (29,1-55,9)	29,8 (18,4-43,4)
Spezifität [%]	84,1 (72,7-92,1)	95,2 (86,7-99)
PPV	2,65	6,26
NPV	0,69	0,74

PPV: Positiver prädiktiver Wert; NPV: Negativer prädiktiver Wert

In den sieben Jahren der Nachbeobachtung traten insgesamt 25 TLF im RIVA auf. Patienten mit einem RIVA-TLF zeigten in dieser Zeit einen signifikant niedrigeren Wert von RIVA-QFR (AUC: 0,83, 95% CI 0,71-0,91 vs. AUC: 0,90, 95% CI 0,86-0,97,  $p = 0,002$ ). Abbildung 13 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven für die zwei Cut-off-Werte in Bezug auf TLF des RIVAs von  $QFR \leq 0,8$  und  $\leq 0,9$ . Bei beiden Grenzwerten wurde eine pathologische QFR des RIVAs mit dem RIVA-TLF assoziiert.

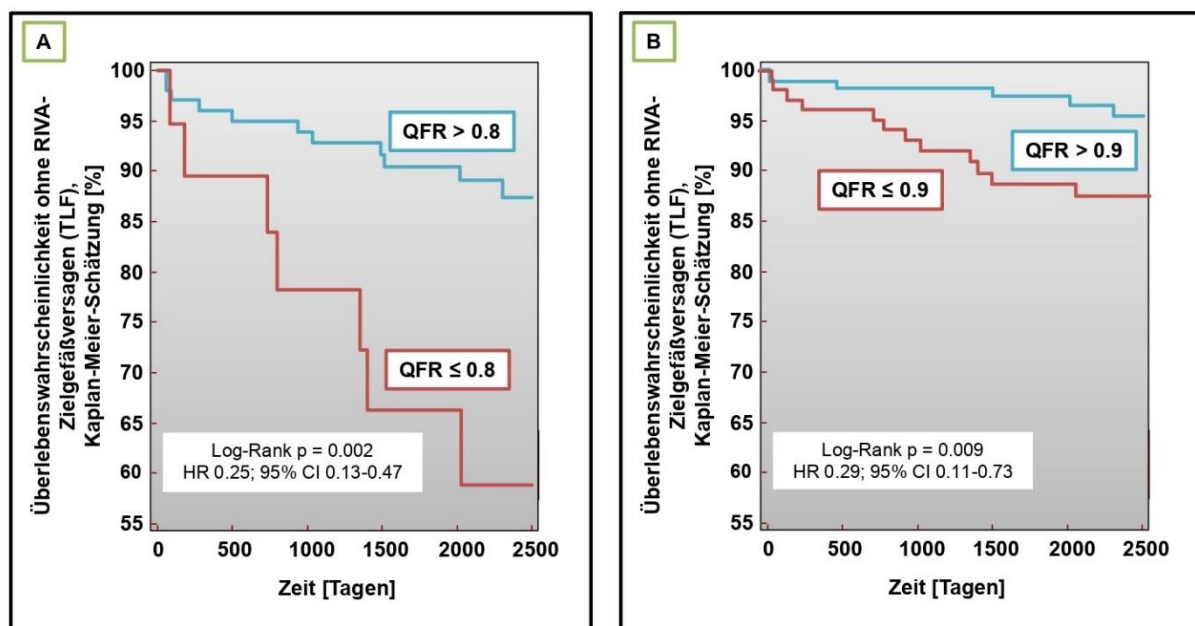


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven ohne Zielgefäßversagen (TLF) des RIVAs für angenommene Cut-off-Werte (A) für  $QFR \leq 0,8$  und (B) für  $QFR \leq 0,9$ .

RIVA = Ramus interventricularis anterior.

Schlussendlich besteht für die beiden Schwellenwerte  $QFR \leq 0,8$  und  $QFR \leq 0,9$  eine Assoziation zu Vorfällen von Revaskularisationen ( $p < 0,0001$  für  $QFR \leq 0,8$  und  $p = 0,0013$  für  $QFR \leq 0,9$ ), während dies für Todesfälle und Myokardinfarkte nicht so ist.

Eine Darstellung erfolgt durch die folgenden Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 14, die die einzelnen Grenzwerte in Abhängigkeit der verschiedenen Endpunkte darstellen.

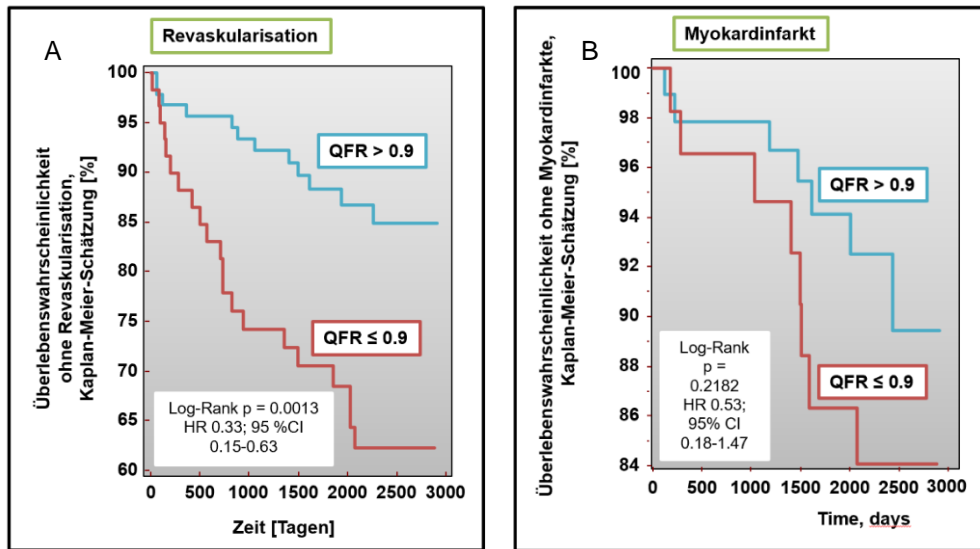


Abbildung 14: (A) Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve ohne Revaskularisation, (B) Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve ohne Myokardinfarkte.

## **5 Diskussion**

In der vorliegenden Studie war das Auftreten von MACCE als primärer Endpunkt definiert, während ein TLF als sekundärer Endpunkt untersucht wurde. Zudem wurden auch die Durchführbarkeit und die Reproduzierbarkeit der Methode betrachtet. In den nachfolgenden Abschnitten soll auf diese Punkte Schritt für Schritt eingegangen werden, um schlussendlich die Frage zu beantworten, ob sich QFR als prognostisches Hilfsmittel für Patienten mit intermediären Koronarstenosen eignet und eine Aussage über das langfristige Outcome getroffen werden kann.

### **5.1 Die Durchführbarkeit**

Bei dieser Studie musste bereits von Beginn an eine große Zahl von Patienten aufgrund fehlender Isocenterdaten ausgeschlossen werden, während sich viele weitere trotz Vorhandensein dieser Daten ebenfalls nicht für die Analyse eigneten. Denn die Durchführbarkeit der QFR-Analysen ist an verschiedene, nachfolgende Anforderungen geknüpft. Wie bereits oben angeführt, erfordert die Software zwei enddiastolische Aufnahmen, die mindestens in einem Winkel von 25° voneinander entfernt aufgenommen wurden. Zusätzlich dürfen keine Überlappung, Verkürzungen oder insuffiziente Kontrastierungen der Gefäße auftreten. Diese Limitationen wurden auch schon bereits in einer anderen Publikation kritisch angeführt. Hier konnte eine Durchführbarkeit in insgesamt 71% erreicht werden, die im Vergleich zu unseren 61% ein wenig besser abschneidet (98). Die Quote für Patienten, bei denen alle drei Koronarien ausgewertet werden konnten, liegt bei unserer Auswertung allerdings ein wenig höher als bei Asano et al. (42,9% vs. 28,1%) (98). In beiden Fällen handelt es sich um retrospektive Offline-Messungen, bei denen zum Zeitpunkt der Filmgenerierung die QFR-Software noch nicht zur Verfügung stand und die Angiographien somit für eine derartige Bearbeitung nicht gedacht waren. Dieses Hindernis bestand während der FAVOR II-Studie nicht mehr, bei welcher nun erstmals prospektiv QFR-Messungen online stattfinden konnten. Hierbei musste lediglich in drei Fällen das Misslingen der QFR-Analyse festgestellt werden, was einer Erfolgsquote von 99% entspricht (18). Zur Bestätigung lässt sich ebenfalls eine weitere Untersuchung heranziehen, die während ihrer Ausführung auf eine Erfolgsrate von 95% zurückblicken kann (90). Die vorliegenden Zahlen lassen daher vermuten, dass es durch eine adäquat geplante Koronarintervention zu einer deutlichen Verbesserung der Erfolgsrate kommen kann, wenn bereits direkt während der Durchführung auf die

richtige Qualität der Koronarangiographie mit der Intention einer QFR-Analyse geachtet wird. Damit schließt sich diese Arbeit der Hypothese anderer Autoren an, die formulierten, dass das Befolgen standardisierter Leitlinien hinsichtlich der QFR-Messungen zu einem Zuwachs in den Zahlen bezüglich der Durchführbarkeit führen kann (98). Im Vergleich zur Durchführbarkeit der FFR, die in der FAME-Studie mit 94% angegeben wurde (10), schneidet QFR insgesamt ein wenig besser ab. Auch in einer anderen Publikation aus dem Jahre 2012 wurde gezeigt, dass die FFR-Messungen aufgrund von Verzweigungen der Gefäße und durch Verdrahtungsfehler in sogar 10% der Fälle nicht durchgeführt werden konnten (103). Dies alles bestätigt unsere Annahme, dass die QFR-Messung gut durchzuführen und dem aktuellen Standard hinsichtlich der Durchführbarkeit mindestens ebenbürtig ist.

## **5.2 Die Reproduzierbarkeit**

Der Frage nach der Reproduzierbarkeit der Methode ging man in einer groß angelegten Studie im Rahmen des primären Endpunktes nach. Es ergab sich eine gute Reproduzierbarkeit, sowohl für den Vergleich zwischen zwei Offline- als auch zwischen einer Offline- und einer Online-Messung. Es widmeten sich dabei jeweils zwei Untersucher denselben Gefäßen. Um die Messergebnisse adäquat vergleichen und die Konkordanz aufzeigen zu können, wurden sowohl bei derer als auch bei unserer Analyse Bland-Altman-Diagramme erstellt. Die entsprechenden Graphiken der genannten Studie sind im Vergleich zu unseren Werten in Abbildung 15-18 dargestellt. Mit Ausnahme der Extremwerte kann eine Streuung innerhalb der zweiten Standardabweichung für beide Untersuchungen nachgewiesen werden, was auf eine gute Reproduzierbarkeit zurückzuführen ist (96). Eine andere Art der Darstellung findet sich in den Mountain plots aus Abbildung 10. Die Differenzen zwischen den einzelnen Untersuchern überschreiten nur in Extremfällen die Grenze von  $\pm 0,2$ .

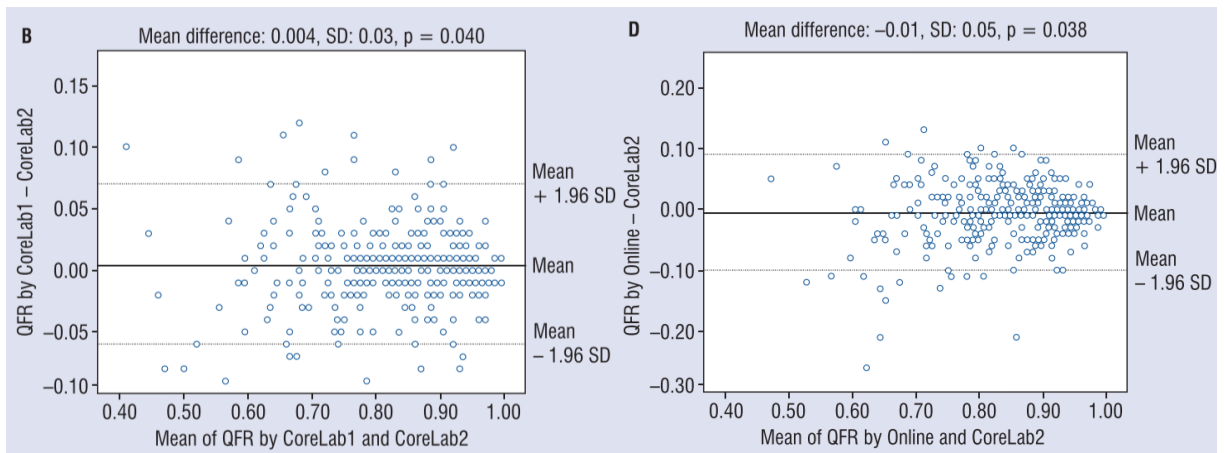


Abbildung 15: Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der QFR-Messungen (96).

(B) Darstellung der Differenzen der Offline-Messungen zwischen Labor 1 und 2 versus des Durchschnitts von Labor 1 und 2.

(D) Darstellung der Differenzen zwischen den Online-Messungen und Labor 2 versus des Durchschnitts von Online-Messungen und Labor 2.

SD = Standardabweichung

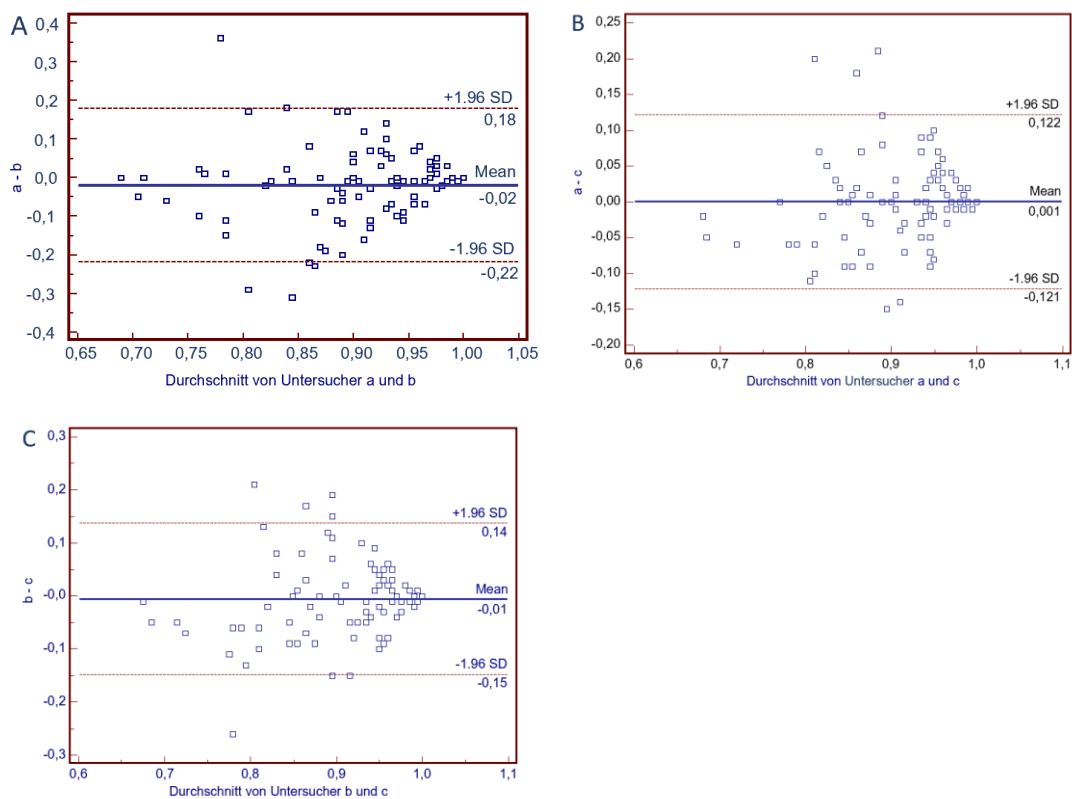


Abbildung 16: Bland-Altman-Diagramme unserer Studie: Ergebnisse der LAD.

(A) Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der Ergebnisse der LAD zwischen Untersucher a und b.

(B) Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der Ergebnisse der LAD zwischen Untersucher a und c.

(C) Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der Ergebnisse der LAD zwischen Untersucher b und c.



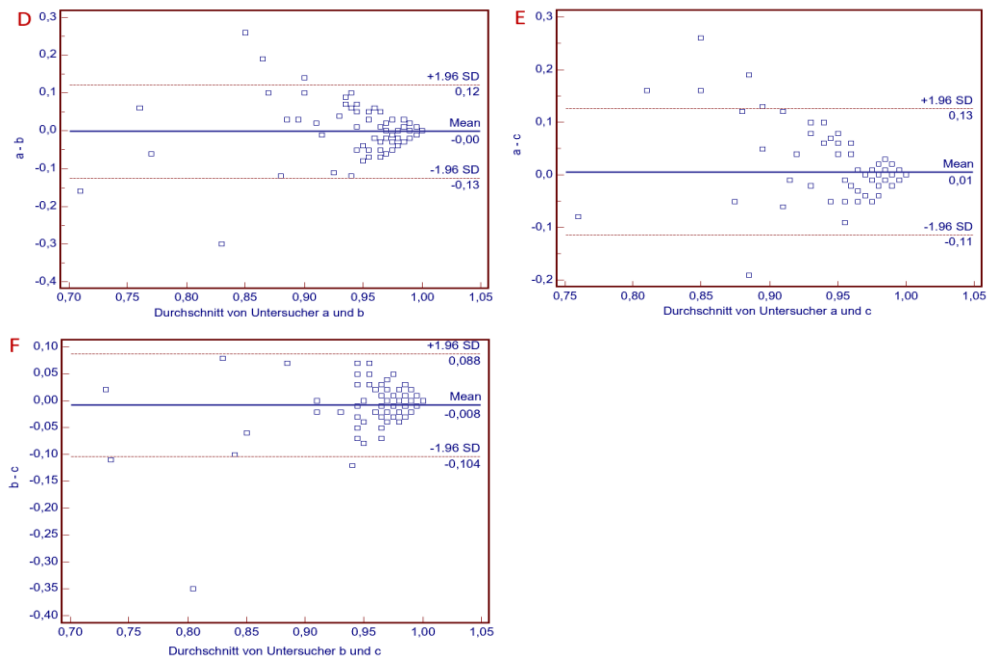


Abbildung 17: Bland-Altman-Diagramme unserer Studie: Ergebnisse der RCX.

(D) Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der Ergebnisse der RCX zwischen Untersucher a und b.

(E) Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der Ergebnisse der RCX zwischen Untersucher a und c.

(F) Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der Ergebnisse der RCX zwischen Untersucher b und c.

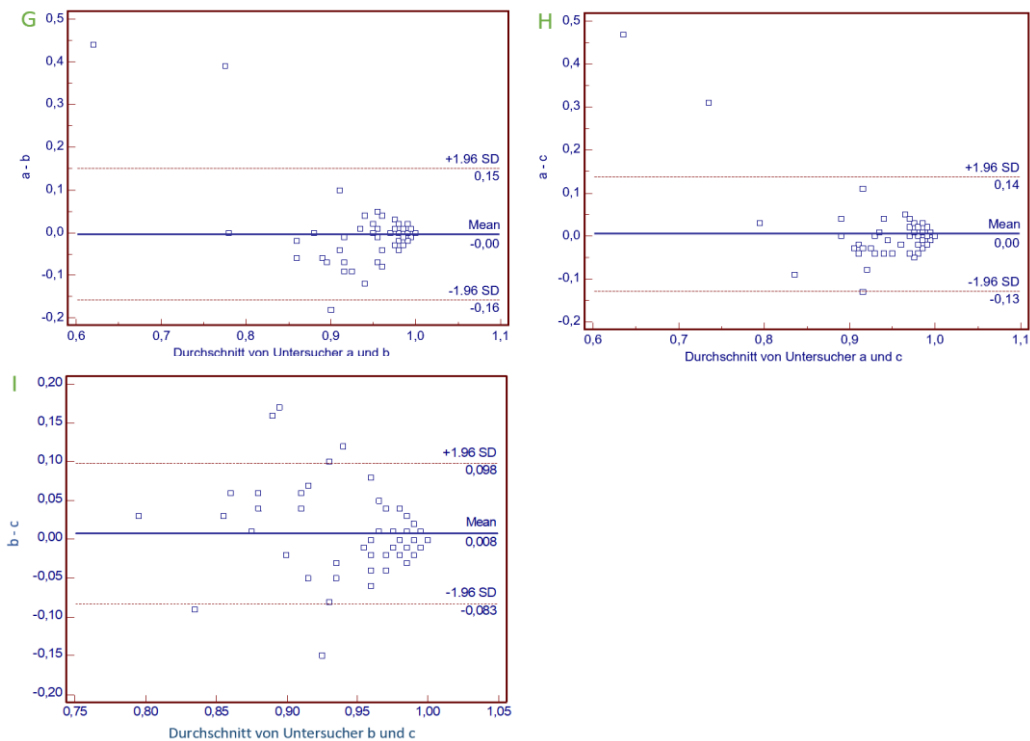


Abbildung 18: Bland-Altman-Diagramme unserer Studie: Ergebnisse der RCA.

(G) Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der Ergebnisse der RCA zwischen Untersucher a und b.

(H) Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der Ergebnisse der RCA zwischen Untersucher a und c.

(I) Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der Ergebnisse der RCA zwischen Untersucher b und c.

Auch Hwang et al. verfolgten den Ansatz, indem sie ebenfalls zwei Messungen zu demselben Gefäß verglichen. Obwohl sich die Ergebnisse mit unseren Daten decken (15), erfolgte die Analyse der einzelnen Gefäße in unserer Studie jeweils durch drei zertifizierte Untersucher statt durch zwei. Dies lässt auf eine größere Generalisierbarkeit schließen. Allerdings konnten wir den Fokus lediglich auf die Interobserver-Variabilität legen, also auf die Abweichungen untereinander. Westra et al. allerdings beschäftigten sich auch mit der Intraobserver-Variabilität, indem sie die Messungen nach sechs Monaten durch denselben Analysten wiederholen ließen. Auch sie konnten sehr gute Ergebnisse liefern (90). Zusammengenommen lässt sich also sagen, dass die gute Reproduzierbarkeit der QFR-Analysen durch mehrere Publikationen sowie durch diese Arbeit deutlich verifiziert werden konnte (15, 90, 96).

Im direkten Vergleich zum Goldstandard, der FFR-Messung, schneidet QFR ebenfalls gut ab. Mit den Variationskoeffizienten, die für jedes der drei Gefäße einzeln angegeben werden (2,8% für RIVA, 2,1% für RCX und RCA), kann die QFR mit den FFR-Messungen mithalten. Die DEFER-Studie gab eine Varianz von  $0,03 \pm 0,02$  an (7), während in einer weiteren Untersuchung ein Bland-Altman-Diagramm erstellt wurde (104), welches zum Vergleich zu den oben abgebildeten Diagrammen in Abbildung 19 dargestellt ist. Westra et al. erstellten sogar einen direkten graphischen Vergleich zwischen den FFR- und QFR-Messungen und illustrierten die gute Übereinstimmung der beiden Messmethoden, wie es in Abbildung 20 gezeigt ist. Es wird somit beim graphischen Vergleich deutlich, dass sich die beiden Methoden hinsichtlich der Reproduzierbarkeit sehr ähneln. In allen gezeigten Graphiken überschreiten die Messwerte die zweite Standardabweichungen nur in Ausnahmefällen.

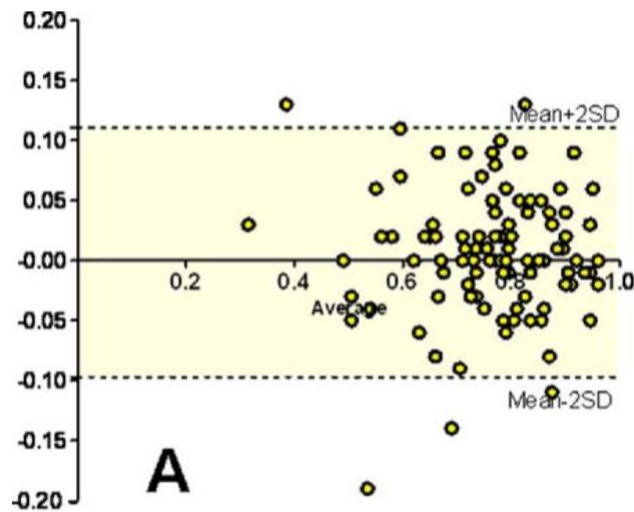


Abbildung 19: Bland-Altman-Diagramm, welches die Unterschiede zwischen den FFR-Messungen zwischen der Akut- und der Follow-Up-Phase versus den Durchschnitt der FFR-Werte darstellt (104). SD = Standardabweichung

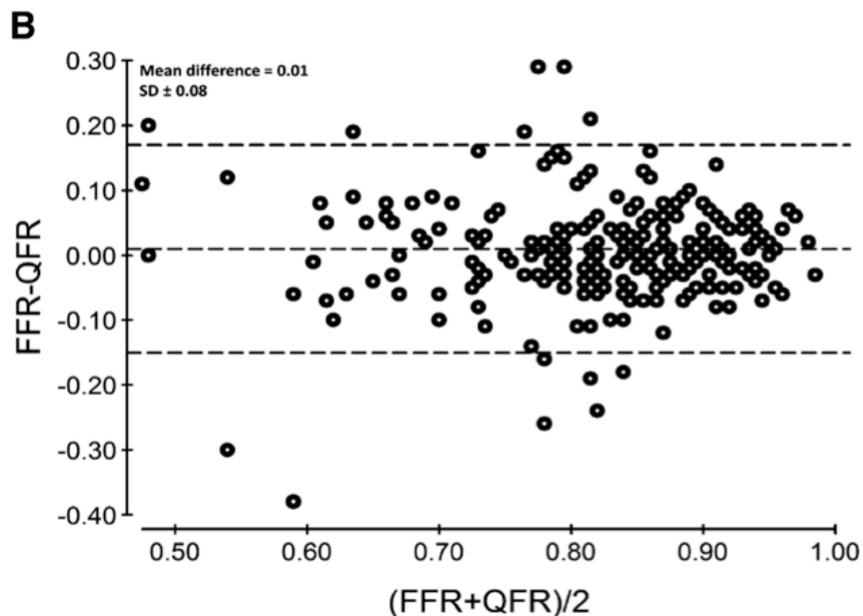


Abbildung 20: Bland-Altman-Plot zur Illustration der Übereinstimmung der FFR- und QFR-Messungen (90). SD = Standardabweichung, durch die gestichelten Linien dargestellt.

Ein Kritikpunkt an dem neuen Verfahren ist in der Notwendigkeit des Frame Countings zu sehen. Aufgrund der oben beschriebenen individuellen Auswertung des Kontrastmittelflusses, kann es leicht zu Abweichungen kommen. Subjektiv betrachtet ändert sich das vorläufige Ergebnis vor dem Frame Counting im Vergleich zum endgültigen Wert je nach Gefäß deutlich. Dies betonen auch Hwang et al., indem sie

beschreiben, dass sie eine standardisierte Kontrastmittelinjektionsmethode für die Berechnung der cQFR vermissen (15). Dementgegen steht die Aussage, dass sich das Frame Counting nicht sehr stark auf die endgültigen Werte ausübt, wenn man die entsprechenden Standardanweisungen der Software und der aktuellen Leitlinien bezüglich der Kontrastmittelinjektion beachtet (96). Aufgrund der geringen Variabilität, die wir schlussendlich jedoch in unserer Studie verzeichnen können, wird daher die Letztere der beiden angeführten Hypothesen unterstützt und auf die dargelegte signifikant gute Übereinstimmung vertraut.

### **5.3 Die Notwendigkeit funktioneller Messungen**

Dass funktionelle Messungen in der Diagnostik von Koronarstenosen essenziell sind, hat sich bereits vor vielen Jahren mit der Entwicklung der fraktionellen Flussreserve bewiesen. Es zeigte sich, dass grundsätzlich eine große Diskrepanz zwischen anatomischer und physiologischer Einschätzung herrscht, die mit einem Nichtübereinstimmen in 32% der Fälle deutlich wird (60). Es resultiert nach einer funktionellen Analyse nicht nur ein besseres kurzfristiges Outcome des Patienten, sondern auch zum Beispiel noch im 15 Jahres Follow-Up der DEFER-Studie zeigt sich eine signifikante langfristige Verbesserung (66).

Grundsätzlich lässt sich also eine eher schlechte Übereinstimmung der QCA-Parameter mit FFR nachweisen. Ties et al. veröffentlichten Ergebnisse, aus denen hervorgeht, dass die QCA-Parameter AS% und DS% eine wesentlich schlechtere Korrelation zum Goldstandard aufweisen als fQFR und cQFR und damit eine nur mangelbehaftete Fähigkeit besitzen, interventionsbedürftige Engstellen zu detektieren (89). Im direkten Vergleich zwischen den QFR- und QCA-Ergebnissen ergeben sich ähnliche Schlussfolgerungen. Es bestand eine Assoziation zwischen QFR und den QCA-Parametern AS% und DS% und wir konnten einen signifikant höheren Grad der Koronarstenosen bei den Gefäßen mit einer pathologischen QFR  $\leq 0,8$  feststellen, allerdings konnten diese nicht als hochgradige Stenosen mit einer Verengung von mehr 75% identifiziert werden. Für die anderen beiden Werte, den RVD und die Läsionslänge, bestand wiederum keinerlei Zusammenhang auf einem ausreichend hohen Signifikanzniveau für alle drei untersuchten Gefäße.

Da im Falle von intermediären Stenosen die Entscheidung, ob eine Interventionsbedürftigkeit besteht oder nicht, jedoch immer beim behandelnden

interventionellen Kardiologen liegt, hätte die QCA-Analyse keine definitive Aussage geliefert. Demgegenüber steht die klare Tatsache, dass eine pathologische QFR  $\leq 0,8$  auf eine induzierbare Ischämie hinweist und damit die Frage nach der Interventionsbedürftigkeit klar beantwortet werden kann. Dieser Zusammenhang lässt sich durch verschiedene Arbeiten herstellen. Es ist bewiesen, dass eine ausbleibende Intervention bei einem pathologischen FFR-Wert  $\leq 0,8$  mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist (10) und gleichzeitig, dass eine gute Korrelation zwischen der QFR- und der FFR-Methode herrscht, induzierbare Ischämien zu detektieren (17, 89).

In unserer Patientenkohorte zeigten sich 7,7% mit einer pathologischen QFR  $\leq 0,8$ . Darunter befinden sich insgesamt 16%, bei denen in der Vergangenheit angiographisch keine signifikante Stenose festgestellt werden konnte. In Anlehnung an das Wissen, dass eine ausbleibende Intervention trotz Vorliegen einer induzierbaren Ischämie mit vorzeitig auftretenden Endpunkten assoziiert ist, lässt sich vermuten, dass diese kleine Zahl der Patienten ein eventuell vermeidbares Ereignis im Laufe des Follow-Ups erlitten hat. Und bei diesen 16% der Patienten verzeichneten wir tatsächlich einen primären Endpunkt, obwohl keine angiographisch auffällige Stenose, aber eine pathologische QFR  $\leq 0,8$  retrospektiv festgestellt wurde. Dies verdeutlicht nochmals die Notwendigkeit einer routinemäßigen adäquaten, komplikationslosen funktionellen Messung zur Quantifizierung und Qualifizierung einer Koronarstenose. Es bleibt zwar offen, ob eine damalige Intervention das folgende Ereignis vermieden hätte, doch die derzeitige Studienlage hätte zu dieser Zeit eine Intervention erforderlich gemacht, wovon der Patient gegebenenfalls profitiert hätte.

#### **5.4 Vorteile der QFR-Messung**

Leider sind bis dato viele Nachteile mit den auf physiologischen Prinzipien basierenden Messungen verknüpft, die zu einer zu geringen Anwendungsrate der funktionellen Analysen führen (69, 70). Der Druckdraht, der sowohl für die FFR als auch für iFR verwendet werden muss, kann Komplikationen wie eine Perforation der Koronarien herbeiführen. Zudem muss im Falle der erstgenannten Methode der Vasodilatator Adenosin verwendet werden, welcher durch sein weitreichendes Risikoprofil ebenfalls oft Komplikationen bei der Applikation verursacht. Mögliche Nebenwirkungen dabei sind, wie oben bereits angeführt, Hautrötungen, Kopfschmerzen, Dyspnoe und Angina pectoris. Des Weiteren besteht eine absolute Kontraindikation beispielweise bei Patienten mit einer bekannten Überempfindlichkeit, einem Vorhofflimmern oder einer

COPD (14, 58). Im Studienregister unserer Patienten fanden sich allein 27 mit Vorhofflimmern und 17 mit COPD. Dies bedeutet, dass bei insgesamt 44 von 167 Patienten die funktionelle Messung mittels FFR nicht hätte stattfinden dürfen. Diese Einschränkung kann durch die Verwendung von QFR verhindert werden. Trotzdem kann an dieser Stelle kritisiert werden, dass QFR weiterhin die Verwendung von Nitroglycerin erfordert, um die koronarangiographischen Bilder zu generieren (105). Auch hier sind Kontraindikationen gelistet, wie zum Beispiel Hypotonie und Stenosen des linksventrikulären Ausflusstraktes (106). Allerdings ist dieses Medikament auch zur Durchführung der anderen bisher genannten physiologischen Verfahren notwendig. Über diesen Punkt hinaus ist jedoch aktuell sonst keine Kontraindikation zur Benutzung der Software bekannt, da neben der eigentlichen Software lediglich die normal üblichen Gerätschaften für eine Koronarangiographie benötigt werden. Dieser ressourcensparende Aspekt ist nicht nur mit niedrigeren Kosten, sondern auch mit einer einfacheren Handhabung in der Durchführung der Messungen assoziiert (15). Die Bedienung der Software ist im entsprechenden Kapitel „Die Durchführung einer QFR-Analyse“ dargestellt, und beschränkt sich lediglich auf die Verwendung des Computerprogrammes und macht die technische Anwendung mit beispielsweise dem Druckdraht überflüssig. Neben dem Verzicht auf die invasiven Maßnahmen, wie Druckdraht und Adenosin, könnte dies ebenfalls dazu beitragen, die Anwendungsrate einer funktionellen Messung zu erhöhen (15), die im Hinblick auf das stark verbesserte Outcome so wichtig ist.

Ein weiterer Vorteil der Analyse einer intermediären Stenose mittels QFR ergibt sich, in der retrospektiven Betrachtung der Engstelle, welcher auch in dieser Studie ausgenutzt wurde. Die Software erlaubt, falls die hohen Anforderungen erfüllt sind, eine Analyse zu jedem Zeitpunkt und in unbegrenzter Anzahl an Wiederholungen durchzuführen. Diese Möglichkeit der post hoc Messungen könnte dazu beitragen, auch nachträglich noch Patienten zu identifizieren, die von einer Intervention profitieren würden. Dies stellte auch den Ansatz unserer Untersuchung dar. Wie bereits im vorherigen Kapitel angesprochen, hätten die Patienten, bei denen eine unauffällige QCA durchgeführt, aber im Nachhinein eine pathologische  $QFR \leq 0,8$  festgestellt worden ist, möglicherweise von einer frühzeitigeren Intervention profitieren können. Damit könnte die QFR-Messmethode einen neuen Ansatz darstellen, die

routinemäßige Durchführung einer funktionellen Messung voranzutreiben. Diesen Vorteil heben auch Song et al. in ihrem Protokoll über das Studiendesign hervor (107).

Vergleichbare andere Ergebnisse in der derzeit vorliegenden Literatur zu finden, ist schwierig, da sich viele Arbeitsgruppen auf die Korrelation zwischen QFR und FFR konzentrierten. Bei diesen Untersuchungen wurden die Vergleiche häufig bei Patienten durchgeführt, die eine pathologische FFR  $< 0,8$  aufwiesen. Und je höher der Anteil der Patienten mit einer pathologischen FFR  $< 0,8$  bei diesen Untersuchungen ist, desto wahrscheinlicher ist aufgrund der guten Korrelation natürlich auch der Anteil derer, die eine pathologische QFR aufweisen (93). Daraus kann also keine Aussage über die prognostische Relevanz getroffen werden, da diese Studien die natürliche Population nicht widerspiegeln.

Allerdings wird als ein möglicher Nachteil formuliert, dass die diagnostische Genauigkeit sinkt, je mehr Patienten sich nahe des Schwellenwertes befinden. Dabei wird kritisiert, dass manche Patienten, die eine auffällige FFR  $< 0,8$  aufweisen, in der QFR-Messung als nicht hämodynamisch relevant eingestuft werden und andersherum (108). Eine Metaanalyse aus 13 Studien, die die angiographisch abgeleiteten FFR-Messmethoden beurteilten, kam jedoch zu dem Schluss, dass die Maßnahmen alle eine sehr gute diagnostische Genauigkeit im Vergleich zur FFR aufweisen. Diese wird durch eine gute Kombination aus Sensitivität und Spezifität erreicht, die im Falle der Metaanalyse bei 89% beziehungsweise 90% lag (109). Wenn man sich auf die QFR-Ergebnisse konzentriert, finden sich wie bereits oben erwähnt eher weitgefächerte Werte, die sich offline besser präsentieren (vgl. 18, 19, 90). In unserer Studie zeigte sich für den allgemein gültigen Cut-Off-Wert von  $\leq 0,8$  im RIVA zwar eine sehr gute Spezifität (95,2%), jedoch gleichzeitig eine schlechte Sensitivität (29,8%). Da der Fokus unserer Studie jedoch nicht auf der Frage nach der diagnostischen Genauigkeit lag, wird im Weiteren nach vielfältig anderweitigen, sehr ausführlichen Validierungen hinsichtlich diesem Sachverhalt die allgemein anerkannte Meinung angenommen, dass die diagnostische Genauigkeit von QFR sehr gut abschneidet (105).

### **5.5 Ein pathologischer QFR-Wert als zuverlässiger Vorhersagefaktor**

Mit der Definition der primären und sekundären Endpunkte wurde in der vorliegenden Studie ein 3,24-fach höheres Risiko für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen in Form von MACCE festgestellt, wenn während der Analyse ein pathologischer QFR-

Wert  $\leq 0,8$  in mindestens einem der drei Koronarien gefunden wurde. Ein ähnliches Ergebnis erzielte auch die kürzlich veröffentlichte FAVOR III-Studie aus China (110). Mit diesem ersten multizentrisch, randomisiert kontrollierten Ansatz konnte der schon mehrfach geäußerten Forderung nach einer prospektiven QFR-Studie nachgekommen werden (11). Hierbei konzentrierte man sich vor allem auf die prognostische Aussagekraft nach einer PCI bei einer pathologischen QFR  $\leq 0,8$  im direkten Vergleich zum derzeitigen Goldstandard einer angiographischen Diagnostik, gegebenenfalls auch mit FFR, bei insgesamt 3825 Patienten. Es erfolgte bis dato eine Nachbeobachtung über ein Jahr. Hierbei ergab sich ein signifikant geringeres Auftreten von MACE-Inzidenzen, also ein verbessertes klinisches Outcome in der QFR-Kohorte im Vergleich zur angiographisch-gestützten PCI (5,8% vs. 8,8%) mit einem Hazard ratio von 0,65 ([95% CI 0,51 – 0,83];  $p = 0,0004$ ) (110). Die Daten der weiteren Nachbeobachtung über künftige Jahre sind noch abzuwarten.

In unserem Follow-Up traten die aufgezeichneten Zwischenfälle ebenfalls schon innerhalb der ersten Jahre auf. Laut der Kaplan-Meier-Schätzung aus Abbildung 11 erlitten 55% der Patienten in den ersten 1000 Tage ein Ereignis. Die Tatsache, dass die Ereignisse meist früher als später auftreten, ist bereits 2014 festgestellt worden. In dieser Studie beobachtete man die Progression der Plaquebelastung innerhalb der Koronarien und zeichnete die Ereignisse während der Nachbeobachtung auf. Dabei wurde innerhalb des ersten Jahres eine Rate von 9,5%, im zweiten Jahr ein Zuwachs von 4,8% und im dritten Jahr von nur noch von 3,2% dokumentiert (111). Hier findet sich also eine klare Assoziation zu unseren Daten, die ebenfalls eine sinkende Expansion darlegen und das Risiko innerhalb der ersten paar Monate nach der PCI betonen. Die Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve aus der genannten Publikation ist zum Vergleich zu den vorliegenden Ergebnissen in Abbildung 21 abgebildet.



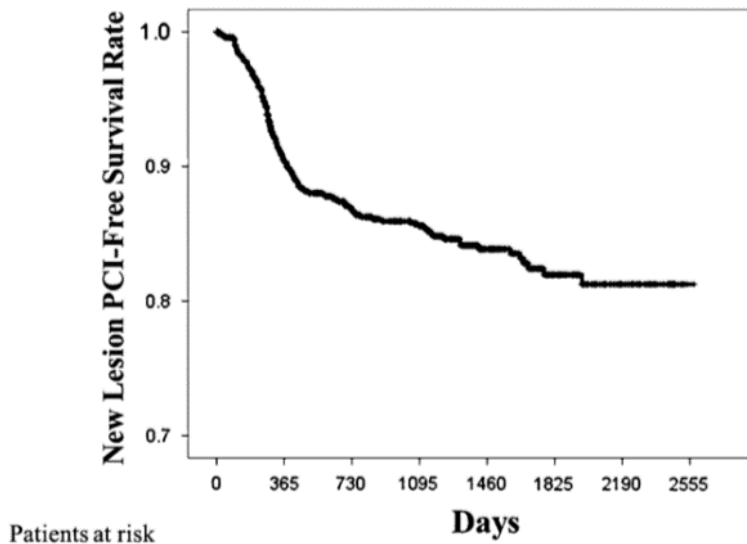


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve ohne eine PCI bei neuen Läsionen (111).

Während in der univariaten Analyse noch wesentlich mehr Variablen einen scheinbaren Zusammenhang zu den MACCE-Inzidenzen zeigten, konnte man sich mit der multivariaten Analyse auf zwei wesentliche unabhängige Prädiktoren konzentrieren. Lediglich eine PCI in der Vergangenheit und eine vorliegende chronische Niereninsuffizienz spielten im Zusammenhang mit dem pathologischen QFR-Wert in mindestens einem der drei Koronarien bei der Vorhersage von potenziellen Ereignissen eine Rolle. Bei Fokussierung auf die PCI in der Vorgeschichte lassen sich einige Gründe für das Auftreten als Prädiktor finden. Zum einen ist die Anzahl der Patienten mit einer vorherigen Intervention natürlich höher, je mehr Gefäße von der KHK betroffen sind, weshalb es wiederum wahrscheinlicher ist, einen pathologischen QFR-Wert zu finden (100). Zum anderen war die prognostische Bedeutung dieses Faktors bereits bekannt. In der Studie zur Plaqueprogression in Japan zeigte sich die prädiktive Rolle der vorherigen PCI deutlich. Allerdings wird in diesem Land im Gegensatz zu unserem ein standardmäßiges Follow-Up in Form einer PCI durchgeführt, weshalb sowohl symptomatische als auch asymptotische ischämische Läsionen gefunden wurden. Es wurde als primärer Endpunkt also lediglich die erneuten Revaskularisation erfasst, weshalb die Generalisierbarkeit Lücken aufweist (111). Dem gegenüber stehen die Ergebnisse von Lansky et al. Sie identifizierten schon im Jahre 2010 mittels der ACUITY-Studie (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) die klinischen und angiographischen Prädiktoren für kurz- und langfristige ischämische Ereignisse, worunter sich auch die

vorherige PCI finden lässt (112). Zusätzlich konnten eine erhöhte kardiale Mortalität, eine schlechtere linksventrikuläre Funktion und eine gesteigerte mikrovaskuläre Dysfunktion festgestellt werden, die alle mit einem schlechteren Outcome assoziiert sind (113). Sowohl in unserer, als auch in der Studie von Hamaya et al. existiert ein großer Einfluss der vorherigen PCI in Bezug auf das Erreichen der primären Endpunkte. Beim Vergleich der Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven zeigt sich ein deutlich höheres Aufkommen der Ereignisse, wenn man diesen Faktor mit in die Analyse einschließt. Laut unseren Daten würden nach einem Follow-Up von 2000 Tagen etwas mehr als 20% weniger Ereignisse verzeichnet werden, wenn die PCI als primärer Endpunkt heraus gerechnet wird. Diese Erkenntnis zeigt sich auch bei Hamaya et al. (114). Die entsprechenden Kurven finden sich in den Abbildungen 22 und 23, jeweils als Überlebenszeitraum mit und ohne PCI.

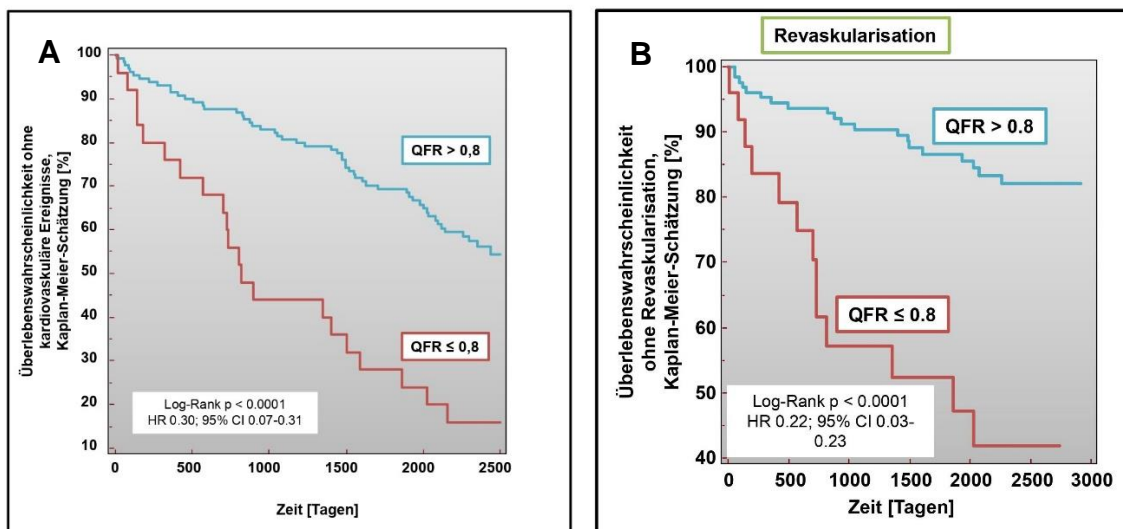


Abbildung 22: (A) Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve ohne das Auftreten von unerwünschten kardialen Ereignissen. (B) Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve ohne das Auftreten von unerwünschten kardialen Ereignissen bei Patienten ohne eine vorherige PCI. PCI = perkutane Koronarintervention.

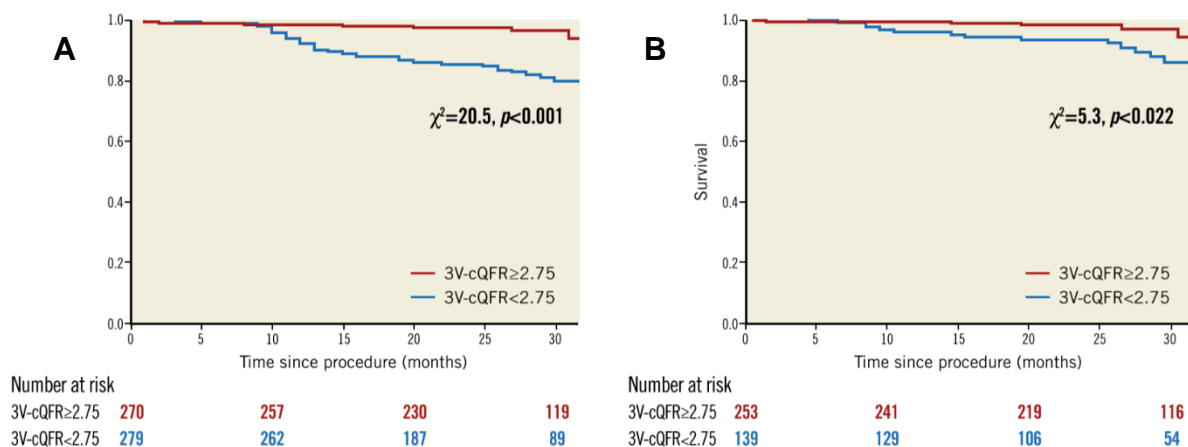


Abbildung 23: (A) Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve von Patienten mit unerwünschten kardialen Ereignissen bei Hamaya et. al. (B) Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve von Patienten mit unerwünschten kardialen Ereignissen bei Patienten ohne eine vorherige PCI. (114).

Wie oben erwähnt ist neben der PCI in der Vorgeschichte auch eine chronische Niereninsuffizienz für MACCE von Bedeutung. In unserer Studie wurde diese durch eine glomeruläre Filtrationsrate von < 60ml/min definiert. Die gleiche Definition findet sich auch in der ACUITY-Studie, die diesen Faktor schon vor Jahren als prognostisch relevant beschrieb. Allerdings zeigte sich hier die CKD im Vergleich zur PCI als eher schwächerer Prädiktor (112).

Zum jetzigen Zeitpunkt existieren in der publizierten Literatur, wie bereits erwähnt, nur wenige weitere Studien, die in Bezug auf die Fragestellung, das Studiendesign und die Endpunktdefinition Ähnlichkeiten aufweisen. Hamaya et al. untersuchten die QFR-Messung ebenfalls im Hinblick auf ihre prognostische Relevanz, bezogen sich dabei jedoch auf den QFR-Gesamtwert (3V-QFR) bei Patienten mit einer 3-Gefäßkrankheit. Das Studiendesign entspricht dem unseren, die Endpunktdefinition hingegen bezieht sich lediglich auf die Inzidenzen von MACE (114). Um dem eventuellen Problem der Unvergleichbarkeit entgegenzuwirken, führten wir unter anderem hinsichtlich dieses Aspektes eine Sensitivitätsanalyse durch und definierten so den primären Endpunkt neu. Die resultierenden Ergebnisse bestätigten im Anschluss unsere vorherigen Annahmen und ermöglichen somit durchaus den direkten Vergleich zwischen den beiden angesprochenen Untersuchungen und auch mit den großen FFR-Studien, die sich fast ausschließlich auf MACE konzentrierten. Allerdings erreichen wir durch den zusätzlichen Aspekt der Dokumentation der zerebrovaskulären Ereignisse eine größere Generalisierbarkeit. Die Resultate können weitreichender betrachtet werden, womit eine umfassendere Aussage über das weitere Überleben des Patienten

getroffen werden kann. Zudem führten die Autoren das mediane Follow-Up nur über 2,2 Jahre fort (114), während wir auf eine Nachbeobachtung von insgesamt sieben Jahren blicken können. Somit kann also nicht nur eine verlässliche Aussage über die kurzfristige prognostische Implikation, sondern auch eine über die langfristigen Auswirkungen getroffen werden, welche in unserem Falle mit einem 3,24fach erhöhten Risiko für MACCE-Inzidenzen innerhalb der ersten sieben Jahre assoziiert ist, wenn eine pathologische QFR  $\leq 0,8$  gemessen wird. Leider wird in anderen Publikationen kein explizites Risiko angegeben, welches die prognostische Relevanz quantifizieren könnte, weshalb hier kein direkter Vergleich möglich ist. Allerdings betonen andere Autoren die gute Vorhersagekraft von cQFR für spätere Ereignisse, die sich vor allem in Revaskularisationen widerspiegeln. Sie unterstreichen dabei, dass sich dieser Wert zur Vorhersage deutlich besser eignet, als das mit dem angiographischen Parameter des Stenosedurchmessers der Fall ist (114). Dies zeigte auch die bereits oben angeführte FAVOR III-Studie aus China. Die Fokussierung auf das klinische Outcome der Patienten, die entweder mittels QFR oder mit einer visuellen Standardkoronarangiographie diagnostiziert wurden, zeigte den signifikanten Abfall der MACE-Inzidenzen der QFR-Kohorte (110). Mithilfe der bereits erwähnten Durchführung der Sensitivitätsanalyse ist ein Vergleich mit der hier beschriebenen Studie möglich.

Fraglich ist ferner die Tatsache, warum beispielsweise ein vorheriger Myokardinfarkt in unserer Studie nicht als unabhängiger Prädiktor in der multivariaten Analyse identifiziert werden konnte, obwohl dieser Faktor in der Studie von Hamaya et al. als signifikant eingestuft werden konnte (114). Ein Grund für diesen Unterschied könnte die Tatsache sein, dass bei der japanischen Studie insgesamt eine höhere Rate von Patienten mit pathologischen QFR-Werten ermittelt wurde. Dies lässt den Schluss nahe, dass bei einer größeren Anzahl von pathologischen QFR-Messungen auch die Wahrscheinlichkeit, dass diese auffälligen Werte auf einen Patienten mit einem vorherigen Myokardinfarkt treffen, größer sein müsste. Allerdings dokumentierten sowohl die japanischen Autoren, als auch wir einen gleichen prozentualen Anteil von Patienten mit diesem Charakteristikum (23,3% und 23,5%) (114). Aufgrund dessen, dass sich die Populationen zwar sehr ähneln, die Ergebnisse jedoch verschieden sind, lässt sich letztendlich keine der beiden Hypothesen abschließend bestätigen oder ablehnen. Vermutlich werden sich in nachfolgenden Studien weitere Erkenntnisse und

gegebenenfalls auch weitere Prädiktoren für unerwünschte Ereignisse finden lassen, die die entgegenstehenden Hypothesen bestätigen oder widerlegen können. Es soll lediglich zuletzt die Möglichkeit genannt werden, dass diese unterschiedlichen Ergebnisse auch aufgrund der verschiedenen Ethnien und Lebensstile entstanden sein könnten, welche für die Prävalenz von Risikofaktoren und von verschiedenen Erkrankungen entscheidend sein können (115).

Wie allgemein bekannt ist, ist das Risiko für die Inzidenz von Zwischenfällen jedoch multifaktoriell bestimmt und nicht nur von einem einzigen Parameter abhängig. Nicht nur die individuellen Risikofaktoren (112), sondern auch die Eigenschaften von Flussgegebenheiten und des verantwortlichen Plaques sind entscheidend. Zum Beispiel wird von einigen die Meinung vertreten, dass der mikrovaskuläre Widerstand der entscheidende Einfluss auf die angiographisch abgeleiteten FFR-Messungen ist. In den meisten Fällen sei QFR zwar durch Durchschnittsparameter oder Surrogatmarker, wie dem arteriellen Durchmesser, ausreichend, zeige aber deutliche Mängel auf, wenn es um die Klassifikation einer Koronararterie mit ungewöhnlicher Anatomie ginge. Hier sei die Quantifizierung mittels FFR-Messung von Vorteil, da sie die spezifischen Anforderungen in einem solchen Fall eher erfüllen kann (116). Andere sagen, dass die diagnostische Genauigkeit bei Patienten mit hohem mikrovaskulärem Widerstand sogar signifikant leidet (117). Dem gegenüber steht jedoch eine durchgeführte Metaanalyse, die sich mit dieser Fragestellung beschäftigte und 13 Studien miteinander verglich. Man konnte zu dem Schluss kommen, dass die Genauigkeit mit einer durchschnittlichen Sensitivität von 89% und einer Spezifität von 90% durchaus gehalten werden kann (109). Mittels der Untersuchung nach der hämodynamischen Relevanz lassen sich die oben angesprochenen Plaqueeigenschaften und die derartigen Läsionen identifizieren, die schlussendlich zum Beispiel für ein akutes Koronarsyndrom verantwortlich sein können. Lee et al. weisen ausdrücklich darauf hin, dass zunehmend mehr über die Eigenschaften von Läsionen und Flussgegebenheiten herausgefunden wird, sodass diese Erkenntnisse sukzessiv in die diagnostischen Mittel einfließen müssen und die verschiedenen Softwares somit eine immer besser werdende Einschätzung über die hämodynamische Relevanz abgeben können (118). Denn das große Ziel, welches diese Forschung verfolgt, ist für jeden Patienten eine individuelle, adäquate Diagnostik

und Therapie zu ermöglichen, um ihn vor möglichen weiteren Spätkomplikationen zu schützen.

## **5.6 QFR als prognostisches Hilfsmittel im direkten Vergleich zu FFR**

Im direkten Vergleich zum Goldstandard, der FFR-Messung, gibt es einige Dinge zu nennen. Zum einen dient der FFR-Wert während einer Koronarangiographie und der sich gegebenenfalls anschließenden Intervention nicht nur als „physiologischer Biomarker“, sondern gleichzeitig auch als Behandlungsziel. Indem man die Messung sowohl prä-, als auch postinterventionell durchführt, lässt sich der Erfolg der Therapie direkt quantifizieren. Wenn sich die transläsionale Druckdynamik nach dem Stenting physiologisch präsentiert, gilt der Patient als erfolgreich therapiert (68), wodurch sein Risiko für MACE-Inzidenzen signifikant sinkt (59). Durch die vielen großen, unter anderem auch prospektiven Studien, die sich mit diesem Thema ausführlich beschäftigten, ist die Forschung diesbezüglich wesentlich weiter. Zudem ermöglicht die Untersuchung einer Stenose mittels FFR heutzutage nicht nur die routinemäßige Messung, sondern auch den Einsatz bei Patienten, die sich mit einer spezifischen Pathologie vorstellen. Zum Beispiel erlaubt diese Methode die Charakterisierung einer poststenotischen Druckerholung (108) oder die Klassifikation bei seriellen Läsionen, diffuser KHK, ostialen Stenosen oder mikrovaskulärer Dysfunktion (93). In der publizierten Literatur wird daher oftmals auf das Unvermögen der neueren angiographisch abgeleiteten physiologischen Messmethoden, wie bei QFR, bei eben diesen Patienten, hingewiesen (93, 108). Bis vor kurzem galt dies auch für Gefäße mit Small Vessel Disease (SVD) und Instent-Restenosen (ISR). Erbay et al. untersuchten im Jahre 2019 die Fragestellung im Hinblick auf die Aussagekraft von QFR bei Patienten mit SVD und kamen zu dem Schluss, dass die QFR-Messungen unabhängig vom Gefäßdurchmesser durchgeführt werden können (99). Ebenso eignet sich die Analyse zur Klassifikation von ISR. Es konnte gezeigt werden, dass die Differenz während der Einteilung der Stenosen zwischen QFR und FFR gering und damit vergleichbar zu de novo Läsionen waren (119).

Jedoch konnten bisher nicht nur Fortschritte bezüglich spezifischer Situationen gemacht werden, sondern auch im Hinblick auf alltäglichere Patienten. Hamaya et al. formulierten in ihrer Veröffentlichung, dass sie es durch ihr Studiendesign höchstwahrscheinlich geschafft hätten, die gesamte Plaquebelastung des kompletten Koronarbaumes physiologisch zu bewerten. Damit erreichten sie eine

Weiterentwicklung der PROSPECT-Studie (Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree), die sich dieser Aufgabe lediglich aus anatomischen Gesichtspunkten widmeten (120). Hierdurch eröffnen sich somit wieder neue Möglichkeiten, indem nun ein direkter Vergleich zur 3V-FFR-FRIENDS-Studie (Three-Vessel FFR for the Assessment of total Physiologic Atherosclerotic Burden and its Clinical Impact in Patients with Coronary Artery Disease) möglich ist. Hierbei handelt es sich um eine großangelegte Studie, die den Gesamt-FFR-Wert für die drei Koronarien eines Patienten erfasste. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass der 3V-FFR-Wert die totale physiologische atherosklerotische Last abbildet und somit als unabhängiger Prädiktor für MACE-Inzidenzen im Rahmen eines Follow-Ups von zwei Jahren dient. Damit hat dieser Parameter eine direkte prognostische Relevanz und kann Anwendung im klinischen Alltag finden (121). Hamaya et al. kamen nach der Durchführung ihrer Untersuchung zu dem Schluss, dass der 3V-QFR-Wert ebenfalls prognostische Relevanz für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen aufweist, indem er, wie oben aufgeführt, die atherosklerotische Gesamtbelastung eines Patienten widerspiegelt. Wenn man nun die mehrfach nachgewiesene sehr gute Übereinstimmung zwischen der FFR- und der QFR-Messmethode bedenkt, lässt sich die Hypothese aufstellen, dass auch dieser neue Wert eventuell in Zukunft Anwendung in der Klinik finden könnte. Im Rahmen der RIPCORD-Studie konnte die Bedeutung der FFR im Vergleich zur visuell gesteuerten Koronarangiographie formuliert sowie eine Prognose zur künftigen klinischen Relevanz abgegeben werden (76). So ähnlich könnte die FAVOR III-Studie laut den Autoren Savage et. al. in der Zukunft durch die Anwendung der QFR-Methode im klinischen Alltag in etwa 25% eine Veränderung in der Behandlung von Patienten mit KHK bewirken (122).

## **5.7 Limitationen der Studie**

In dieser Studie sind einige Limitationen zu verzeichnen, auf die nun im folgenden Abschnitt genauer eingegangen werden soll.

Als Erstes ist dabei das Alter der Filme zu benennen. Da die Filme in den Monaten von Januar 2010 bis Februar 2012 aufgenommen wurden, fehlten für die neuartige Software entscheidende Isocenterdaten, weshalb eine große Zahl der Gefäße nicht ausgewertet werden konnte. Leider gingen dabei nicht nur die Filme an sich verloren, sondern auch die Daten, die daraus hätten generiert werden können. Es wäre möglich gewesen, eine größere Patientenkohorte zu untersuchen und im Zuge dessen auch

eine höhere Generalisierbarkeit zu erlangen. Die ermittelte prognostische Relevanz von QFR hätte deutlicher sein können. Trotzdem geben die aktuellen Zahlen bezüglich der Durchführbarkeit eine klar steigende Tendenz an, wenn die Messungen online durchgeführt werden und somit auf die erforderlichen Charakteristika der Koronarangiographie geachtet werden kann.

Des Weiteren findet sich hier auch eine weitere Einschränkung, die sich aufgrund des Alters der Filme und der daraus teilweise eher schlechteren Qualität ergibt. Es mussten einige Nachkorrekturen der automatisch eingefügten Gefäßkonturen während der einzelnen Analysen vorgenommen werden. Dies kann zu einer geringeren Generalisierbarkeit beitragen. In Zukunft sollte bereits während der Aufnahme der Bildfolgen beispielsweise auf suffiziente Kontrastierungen und das vollständige Erscheinen der Gefäße geachtet werden.

Zweitens soll auf die Limitationen innerhalb der Koronarangiographien selbst eingegangen werden. Aufgrund der bisher eher geringen Datenmenge schlossen wir sukzessiv verschiedene Aspekte der Gefäße aus. Es gibt aktuell keine Validität von QFR für spezifische Konstellationen, wie zum Beispiel für QFR bei diffuser KHK oder seriellen Läsionen. Da uns die Daten der aktuelleren Studien mit den spezifischen Fragestellungen zu QFR zum Zeitpunkt des Erstellens dieser Arbeit jedoch nicht zugänglich waren, müssen wir einen erneuten Datenverlust verzeichnen, da diese Koronarläsionen im Vorfeld als Ausschlusskriterien definiert wurden. Ähnliches gilt für Patienten, die sich einer koronaren Bypassoperation unterzogen hatten. Da keine Validität für diese Fälle vorlag, mussten auch sie ausgeschlossen werden. Zudem wurden die Seitenäste der drei Hauptkoronarien bewusst nicht beachtet, da dies die Komplexität der Studie noch gesteigert und gegebenenfalls zu Verzerrungen in der Auswertung geführt hätte. Daraus folgend ergibt sich, dass auch in diesen Fällen keine prognostische Aussage durch QFR getroffen werden kann.

Zudem handelt es sich um eine monozentrische Studie, weshalb wir uns von einem Selektionsbias nicht freisprechen können. Aufgrund der vergleichsweise kleinen Patientenkohorte, dem monozentrischen und retrospektiven Design der Studie kann diese Fehlermöglichkeit durch beispielweise eine Randomisierung nicht umgangen werden. Abhilfe schafft die FAVOR-III-Studie, die mit ihrem Studiendesign, ein ähnliches Ergebnis aufweisen kann und damit unsere These unterstützt (110).



Weitere Einschränkungen, die es aufzuzählen gibt, betreffen die eigentliche Auswertung der ermittelten Daten. Zum einen wurde die medikamentöse Therapie der einzelnen Patienten während des Follow-Ups nicht berücksichtigt. Dies hätte eventuell dazu geführt, dass eine größere Zahl an Subgruppenanalysen möglich gewesen wäre. Zum anderen konzentriert sich das Flow-MeC-Register mit dem primären Endpunkt auf MACCE, während die großen FFR-Studien ihren Fokus auf MACE oder TLF legten. Dies legt nahe, dass die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mangelbehaftet sein könnte. Dieses Problem umgingen wir, indem eine Sensitivitätsanalyse mit neuer Endpunktdefinition durchgeführt wurde. Die daraus entstandenen Ergebnisse bestätigten allerdings unsere ursprünglichen Annahmen, weshalb die eben angesprochene Vergleichbarkeit durchaus gegeben ist. Das gleiche Vorgehen wurde auch im Hinblick auf Patienten mit einer PCI, die manche im Vorfeld erfahren hatten, genutzt. Dieser Unterschied in der Vorgeschichte der Patienten könnte ebenfalls zu verfälschten Resultaten führen. Jedoch konnten auch hier diese Bedenken durch eine Sensitivitätsanalyse ausgeräumt und die ursprünglichen Ergebnisse nochmals bestätigt werden.

Zuletzt ist anzumerken, dass das Follow-Up der Patienten zwar prospektiv durchgeführt wurde und damit die Vorteile eines solchen Studiendesigns innehatte, aber die eigentliche Analyse der Gefäße retrospektiv erfolgte. Die allgemeine Meinung, retrospektive Studien seien allein aufgrund des Studiendesigns nicht aussagekräftig genug, ist in diesem Falle nicht zu widerlegen. Allerdings sollte hinzugefügt werden, dass selbst wenn QFR zum damaligen Zeitpunkt verfügbar gewesen wäre, hätte man eine solche Studie prospektiv nicht durchführen können. Aus ethischer Sicht besteht keinerlei Möglichkeit, einen Patienten, der eine pathologische  $QFR \leq 0,8$  in mindestens einem der drei Koronarien aufweist, nicht zu therapieren. Mit dem Wissen, dass ein solcher Wert mit einem schlechteren Outcome im Sinne von frühzeitigeren kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen assoziiert ist, wäre es moralisch undenkbar, die Patienten ohne eine Intervention zu entlassen und nachträglich zu beobachten.

## 6 Zusammenfassung

Die invasive Koronarangiographie ist heute immer noch die gebräuchlichste Methode zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung. Das große Problem der interventionellen Kardiologen ist dabei, dass anatomische Verfahren wie die quantitative Koronarangiographie allein nicht in der Lage sind, die hämodynamische Relevanz einer Koronarstenose tatsächlich anzugeben. Allerdings ist das Outcome des Patienten hinsichtlich größerer kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse (MACCE) direkt vom Vorliegen einer induzierbaren Ischämie abhängig. Mit diesem Wissen gelang es der Forschung innerhalb der letzten zwei Jahrzehnte physiologische Verfahren wie die fraktionelle Flussreserve (FFR) zu entwickeln. Mithilfe eines Druckdrahtes lässt sich die hämodynamische Relevanz direkt quantifizieren, indem dieser distal und proximal einer Stenose den Druckgradienten berechnet und so Aussagen über Fluss- und Druckverhältnisse innerhalb des Gefäßes geben kann. Das erhaltene Ergebnis wird anschließend noch während der Koronarangiographie zur Therapieentscheidung für oder gegen das Einsetzen eines Koronarstents verwendet. Gleichzeitig kann durch eine Messung nach Abschluss der Implantation eine Überprüfung des Therapieerfolges durchgeführt werden. Durch dieses Verfahren hat sich die Diagnostik und Therapie der KHK spätestens im Jahre 2014 erheblich revolutioniert, als es Einzug in die offiziellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) zur myokardialen Revaskularisation erhielt. Seitdem können nicht nur wesentlich weniger implantierte Stents verzeichnet werden, sondern es kam zusätzlich zu einer signifikanten Verringerung von MACCE-Inzidenzen während aller Follow-Up-Studien.

Jedoch sind durch FFR nicht nur Vorteile aufzuzählen, sondern auch einige Nachteile zu nennen. Dazu gehören die höheren Kosten und die hohe Invasivität, die sich durch die Verwendung des starren Druckdrahtes und des vasodilatatorisch wirksamen Medikaments Adenosin ergeben. Aus diesen Gründen werden die physiologischen Verfahren aktuell noch zu selten angewendet, sodass von einer routinemäßigen Verwendung nicht zu sprechen ist. Um dem entgegenzuarbeiten, entwickelte man Verfahren, die die anatomischen und physiologischen Verfahren kombinierten. Dazu gehört die Quantitative Flussreserve (QFR). Hierbei erfolgt eine dreidimensionale Rekonstruktion des Gefäßes, welches durch das TIMI-Frame Counting, also die Berechnung der Flussgeschwindigkeit, ergänzt wird und dem Untersucher somit

ermöglicht, die hämodynamische Relevanz einer Stenose verlässlich anzugeben. Dabei kann auf die invasiven Schritte, die bei der FFR nötig sind, verzichtet werden.

Sowohl die diagnostische Genauigkeit als auch die Korrelation zu FFR wurden bereits mehrfach erfolgreich validiert, weshalb die Funktion dieser Arbeit nun darin bestand, sowohl die prognostische Relevanz von QFR als auch die Durchführbarkeit und die Reproduzierbarkeit zu untersuchen. Hierfür verwendeten wir ein prospektives Follow-Up von insgesamt sieben Jahren und eine retrospektive Analyse der QFR-Werte von Koronarangiographien von Patienten, bei denen eine KHK ausgeschlossen wurde.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Reproduzierbarkeit des Verfahrens als gut einzuschätzen ist. Die Interobserver-Variabilität fällt dabei sehr gering aus und bestätigt zum einen somit die Ergebnisse früherer Fallberichte und steht zum anderen dem aktuellen Goldstandard, der FFR-Messung, in nichts nach.

Die Durchführbarkeit des Verfahrens ist an verschiedene Bedingungen geknüpft. Während dieser Studie konnten etwa zwei Drittel der Patienten ausgewertet werden, was einem mäßig guten Ergebnis entspricht. Allerdings wird die Hypothese verfolgt, dass aufgrund des Alters der Filme die hohen technischen Anforderungen des Computerprogramms an die Angiographiefilme nicht erfüllt werden konnten. Andere Studien verzeichneten ähnliche Probleme während der Auswertung. Allerdings zeigt sich in neueren Untersuchungen, dass die erforderlichen Bedingungen der Software durch ein vorheriges Einplanen einer QFR-Messung einfach erfüllt werden können, weshalb sich mittlerweile bei nahezu jedem Patienten eine derartige Messung durchführen lässt.

Hinsichtlich der prognostischen Relevanz gelang es in dieser Arbeit unabhängige Prädiktoren für MACCE-Inzidenzen herauszuarbeiten. In der multivariaten Auswertung stellten sich eine chronische Niereninsuffizienz und eine perkutane Koronarintervention in der Vergangenheit in Verbindung mit der Anwesenheit eines pathologischen QFR-Wertes  $\leq 0,8$  in mindestens einem der drei epikardialen Gefäße als signifikant für das weitere langfristige Überleben des Patienten dar. Dabei lag der Fokus insbesondere auf wiederholten Revaskularisationen, denen sich die Patienten in der Nachbeobachtungszeit unterziehen mussten. Die erwartete Assoziation zu Myokardinfarkten, Schlaganfällen und Todesfällen konnte sich in der multivariaten Analyse nicht durchsetzen. Während einer Sensitivitätsanalyse, bei der sich auf die

prädiktive Rolle von QFR in Verbindung mit der PCI in der Vorgeschichte konzentriert wurde, zeigte sich ein signifikanter 3,24-facher Risikoanstieg für MACCE-Ereignissen im Vergleich zu den Patienten, die sich ohne eine pathologische QFR vorstellten.

Um eine routinemäßige Messung von intermediären Stenosen mittels QFR zu erreichen, sind noch einige Schritte zu gehen. Der erste dieser Schritte wurde durch die FAVOR-III-Studie aus China eingeleitet. Durch das überlegenere randomisiert kontrollierte prospektive Studiendesign ergeben sich fundiertere Ergebnisse als durch das Studiendesign der hier vorliegenden Arbeit. Nichtsdestotrotz zeigt sich in dieser Untersuchung ein ähnliches Ergebnis. Es wurden klinische Outcomes über ein Jahr von Patienten miteinander verglichen, die im Rahmen einer KHK mittels QFR beziehungsweise mittels Koronarangiographie nach Goldstandard, also im Zweifel auch mit FFR, diagnostiziert und anhand dessen therapiert wurden. Die Kohorte, die aufgrund der pathologischen QFR behandelt wurde, schloss dabei signifikant besser ab (110). Damit bestätigt sich die prognostische Relevanz der quantitativen Flussreserve. Die weitere Nachbeobachtung der Patienten ist zum derzeitigen Forschungszeitpunkt noch abzuwarten, wird aber mit Sicherheit einen großen Beitrag zum Voranschreiten der QFR in den klinischen Alltag der interventionellen Kardiologen leisten. Savage et al. zählten die FAVOR-III-Studie in ihrem Review bereits zu einer der klinischen kardiologischen Schlüsselstudien des Jahres 2021 (122).

## 7 Literaturverzeichnis

1. Mortality GBD, Causes of Death C. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1459-544.
2. 31. Deutscher Herzbericht 2019. Deutsche Herzstiftung eV. 2020.
3. Hartmann F, Stierle U. Koronare Herzkrankheit. In: Stierle, U. Hrsg. *Klinikleitfaden Kardiologie*. München: Elsevier; 2017: 97-99, 118f.
4. Herold G. *Innere Medizin* 2019. Berlin: De Gruyter; 2019: 237-243.
5. Zeitung NZ. Erinnerungen an die Geburtsstunde der modernen Kardiologie 2007 [cited 09.05.2020. Available from: <https://www.nzz.ch/erinnerungen-an-die-geburtsstunde-der-modernen-kardiologie-1.555389>.
6. Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*. 1993;87(4):1354-67.
7. Bech GJ DBB, Pijls N, de Munick ED, Hoorntje JC, Escaned J, Stella PR, Boersma E, Bartunek J, Koolen JJ, Wijns W. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation*. 2001;103(24):2928-34.
8. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PHB, H. J., Bartunek JKJJ, Koolen JJ. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med*. 1996;334(26):1703-8.
9. Baumann S, Schaefer AC, Hohneck A, Mueller K, Becher T, Behnes M, et al. Instantaneous wave-free ratio (iFR(R)) in patients with coronary artery disease. *Herz*. 2018;43(7):621-7.
10. Tonino P DBB, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF. FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention *N Engl J Med*. 2009;360(3):213-24.
11. Koltowski L, Zaleska M, Maksym J, Tomaniak M, Solinski M, Puchta D, et al. Quantitative flow ratio derived from diagnostic coronary angiography in assessment of patients with intermediate coronary stenosis: a wire-free fractional flow reserve study. *Clin Res Cardiol*. 2018;107(9):858-67.
12. Kern MJ, Samady H. Current concepts of integrated coronary physiology in the catheterization laboratory. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(3):173-85.
13. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;46(4):517-92.
14. Ahmed N, Layland J, Carrick D, Petrie MC, McEntegart M, Eteiba H, et al. Safety of guidewire-based measurement of fractional flow reserve and the index of microvascular resistance using intravenous adenosine in patients with acute or recent myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2016;202:305-10.
15. Hwang D, Choi KH, Lee JM, Mejia-Renteria H, Kim J, Park J, et al. Diagnostic Agreement of Quantitative Flow Ratio With Fractional Flow Reserve and Instantaneous Wave-Free Ratio. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(8):e011605.

16. Tu S, Barbato E, Koszegi Z, Yang J, Sun Z, Holm NR, et al. Fractional flow reserve calculation from 3-dimensional quantitative coronary angiography and TIMI frame count: a fast computer model to quantify the functional significance of moderately obstructed coronary arteries. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(7):768-77.
17. Tu S, Westra J, Yang J, von Birgelen C, Ferrara A, Pellicano M, et al. Diagnostic Accuracy of Fast Computational Approaches to Derive Fractional Flow Reserve From Diagnostic Coronary Angiography: The International Multicenter FAVOR Pilot Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(19):2024-35.
18. Xu B, Tu S, Qiao S, Qu X, Chen Y, Yang J, et al. Diagnostic Accuracy of Angiography-Based Quantitative Flow Ratio Measurements for Online Assessment of Coronary Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(25):3077-87.
19. Westra J, Andersen BK, Campo G, Matsuo H, Koltowski L, Eftekhari A, et al. Diagnostic Performance of In-Procedure Angiography-Derived Quantitative Flow Reserve Compared to Pressure-Derived Fractional Flow Reserve: The FAVOR II Europe-Japan Study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(14).
20. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-77.
21. Büchel R. Abklärung bei vermuteter stabiler koronarer Herzkrankheit. *Swiss Medical Forum* 2019;19(31-32):512-7.
22. Zylka-Menhorn V. Europäischer Kardiologenkongress: Die koronare Herzerkrankung ist "alles andere als stabil". *Deutsches Ärzteblatt.* 2019;116(38).
23. Dörr R. Welcher Belastungstest bei Verdacht auf stabile Angina pectoris? *Klinikerzt.* 2018;47:512-9.
24. Hamm CW, Albrecht A, Bonzel T, Kelm M, Lange H, Schachinger V, et al. Diagnostische Herzkatheteruntersuchung *Clin Res Cardiol.* 2008;97(8):475-512.
25. Adjedj J, Xaplanteris P, Toth G, Ferrara A, Pellicano M, Ciccarelli G, et al. Visual and Quantitative Assessment of Coronary Stenoses at Angiography Versus Fractional Flow Reserve: The Impact of Risk Factors. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10(7).
26. Friesinger GC, Page EE, Ross RS. Prognostic significance of coronary arteriography. *Trans Assoc Am Physicians.* 1970;83:78-92.
27. Proudfit WL, Brusckhe AV, Sones FM, Jr. Natural history of obstructive coronary artery disease. Supplement to a 10-year study. *Cleve Clin Q.* 1978;45(4):293-8.
28. Proudfit WL, Shirey EK, Sheldon WC, Sones FM, Jr. Certain clinical characteristics correlated with extent of obstructive lesions demonstrated by selective cine-coronary arteriography. *Circulation.* 1968;38(5):947-54.
29. Giroud D, Li JM, Urban P, Meier B, Rutishauer W. Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am J Cardiol.* 1992;69(8):729-32.
30. Klauss V. Fraktionelle Flussreserve: Chancen und Grenzen des Verfahrens. *Dtsch Arztebl International.* 2016;113(12):-30-.
31. deRouen T, Murray J, Owen W. Variability in the analysis of coronary arteriograms. *Circulation.* 1977;55:324-8.
32. Reiber JH. Introduction to QCA, IVUS and OCT in interventional cardiology. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2011;27(2):153-4.
33. Reiber JH, van der Zwet PM, Koning G, von Land CD, van Meurs B, Gerbrands JJ, et al. Accuracy and precision of quantitative digital coronary

- arteriography: observer-, short-, and medium-term variabilities. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1993;28(3):187-98.
34. Stiel GM, Lund GK, Schaps KP, Lattermann A, Nienaber CA. Visuelle Einschätzung oder quantitative Vermessung von Koronarstenosen: Bedeutung für die "prima vista"-PTCA. *Zeitschrift für Kardiologie.* 1997;86(3):189-95.
  35. Bertrand ME, Lablanche JM, Bauters C, Leroy F, Mac Fadden E. Discordant results of visual and quantitative estimates of stenosis severity before and after coronary angioplasty. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1993;28(1):1-6.
  36. Desmet W, Willems J, Van Lierde J, Piessens J. Discrepancy between visual estimation and computer-assisted measurement of lesion severity before and after coronary angioplasty. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1994;31(3):192-8.
  37. Nallamothu BK, Spertus JA, Lansky AJ, Cohen DJ, Jones PG, Kureshi F, et al. Comparison of clinical interpretation with visual assessment and quantitative coronary angiography in patients undergoing percutaneous coronary intervention in contemporary practice: the Assessing Angiography (A2) project. *Circulation.* 2013;127(17):1793-800.
  38. Ng VG, Lansky AJ. Novel QCA methodologies and angiographic scores. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2011;27(2):157-65.
  39. Suzuki N, Angiolillo DJ, Kawaguchi R, Futamatsu H, Bass TA, Costa MA. Percutaneous coronary intervention of bifurcation coronary disease. *Minerva Cardioangiol.* 2007;55(1):57-71.
  40. Reiber J, Koning G, J. T, Lansky AG, B. Quantitative Coronary Angiography. In: Oudkerk, M. Hrsg. *Coronary Radiology.* Berlin: Springer-Verlag; 2004: 43.
  41. Agostoni P, Biondi-Zoccai G, Van Langenhove G, Cornelis K, Vermeersch P, Convens C, et al. Comparison of assessment of native coronary arteries by standard versus three-dimensional coronary angiography. *Am J Cardiol.* 2008;102(3):272-9.
  42. Dvir D, Marom H, Guetta V, Kornowski R. Three-dimensional coronary reconstruction from routine single-plane coronary angiograms: in vivo quantitative validation. *Int J Cardiovasc Intervent.* 2005;7(3):141-5.
  43. Schuurbiers JC, Lopez NG, Ligthart J, Gijsen FJ, Dijkstra J, Serruys PW, et al. In vivo validation of CAAS QCA-3D coronary reconstruction using fusion of angiography and intravascular ultrasound (ANGUS). *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009;73(5):620-6.
  44. Tsuchida K, van der Giessen WJ, Patterson M, Tanimoto S, Garcia-Garcia HM, Regar E, et al. In vivo validation of a novel three-dimensional quantitative coronary angiography system (CardiOp-B): comparison with a conventional two-dimensional system (CAAS II) and with special reference to optical coherence tomography. *EuroIntervention.* 2007;3(1):100-8.
  45. Meerkin D, Marom H, Cohen-Biton O, Einav S. Three-dimensional vessel analyses provide more accurate length estimations than the gold standard QCA. *J Interv Cardiol.* 2010;23(2):152-9.
  46. Muramatsu T, Grundeken MJ, Ishibashi Y, Nakatani S, Girasis C, Campos CM, et al. Comparison between two- and three-dimensional quantitative coronary angiography bifurcation analyses for the assessment of bifurcation lesions: A subanalysis of the TRYTON pivotal IDE coronary bifurcation trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;86(3):E140-9.
  47. Zhang YJ, Zhu H, Shi SY, Muramatsu T, Pan DR, Ye F, et al. Comparison between two-dimensional and three-dimensional quantitative coronary angiography for the prediction of functional severity in true bifurcation lesions: Insights from the

- randomized DK-CRUSH II, III, and IV trials. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;87 Suppl 1:589-98.
48. Nishi T, Kitahara H, Fujimoto Y, Nakayama T, Sugimoto K, Takahara M, et al. Comparison of 3-dimensional and 2-dimensional quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound for functional assessment of coronary lesions. *J Cardiol.* 2017;69(1):280-6.
  49. Zasada W, Slezak M, Pociask E, Malinowski KP, Proniewska K, Buszman P, et al. In vivo comparison of key quantitative parameters measured with 3D peripheral angiography, 2D peripheral quantitative angiography and intravascular ultrasound. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2019;35(2):215-23.
  50. Colombo A, Panoulas VF. Diagnostic coronary angiography is getting old! *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015;8(1):11-3.
  51. Anderson RD, Pepine CJ. Coronary angiography: is it time to reassess? *Circulation.* 2013;127(17):1760-2.
  52. Toth G, Hamilos M, Pyxaras S, Mangiacapra F, Nelis O, De Vroey F, et al. Evolving concepts of angiogram: fractional flow reserve discordances in 4000 coronary stenoses. *Eur Heart J.* 2014;35(40):2831-8.
  53. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364(9438):937-52.
  54. Hwang D, Lee JM, Koo BK. Physiologic Assessment of Coronary Artery Disease: Focus on Fractional Flow Reserve. *Korean J Radiol.* 2016;17(3):307-20.
  55. Davies JE, Whinnett ZI, Francis DP, Manisty CH, Aguado-Sierra J, Willson K, et al. Evidence of a dominant backward-propagating "suction" wave responsible for diastolic coronary filling in humans, attenuated in left ventricular hypertrophy. *Circulation.* 2006;113(14):1768-78.
  56. Pijls NH, Van Gelder B, Van der Voort P, Peels K, Bracke FA, Bonnier HJ, et al. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation.* 1995;92(11):3183-93.
  57. Lehmann R. iFR-Messung: Hämodynamische Relevanz von Koronarläsionen. *Deutsches Ärzteblatt.* 2019;116(15).
  58. Kahle C. Adenosin 2020 [cited 17.05.2020. Available from: [https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Adenosin\\_10221](https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Adenosin_10221)].
  59. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, Fearon WF, Barbato E, Tonino PAL, et al. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *N Engl J Med.* 2018;379(3):250-9.
  60. Ciccarelli G, Barbato E, Toth GG, Gahl B, Xaplanteris P, Fournier S, et al. Angiography Versus Hemodynamics to Predict the Natural History of Coronary Stenoses: Fractional Flow Reserve Versus Angiography in Multivessel Evaluation 2 Substudy. *Circulation.* 2018;137(14):1475-85.
  61. Abe M, Tomiyama H, Yoshida H, Doba N. Diastolic fractional flow reserve to assess the functional severity of moderate coronary artery stenoses: comparison with fractional flow reserve and coronary flow velocity reserve. *Circulation.* 2000;102(19):2365-70.
  62. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(21):2105-11.



63. Moses JW, Stone GW, Nikolsky E, Mintz GS, Dangas G, Grube E, et al. Drug-eluting stents in the treatment of intermediate lesions: pooled analysis from four randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(11):2164-71.
64. Windecker S, Remondino A, Eberli FR, Juni P, Raber L, Wenaweser P, et al. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2005;353(7):653-62.
65. Kastrati A, Dibra A, Eberle S, Mehilli J, Suarez de Lezo J, Goy JJ, et al. Sirolimus-eluting stents vs paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease: meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005;294(7):819-25.
66. Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, van Nunen LX, Escaned J, Albertsson P, 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(45):3182-8.
67. Kobayashi Y, Nam CW, Tonino PA, Kimura T, De Bruyne B, Pijls NH, et al. The Prognostic Value of Residual Coronary Stenoses After Functionally Complete Revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(14):1701-11.
68. Johnson NP, Toth GG, Lai D, Zhu H, Acar G, Agostoni P, et al. Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(16):1641-54.
69. Toth GG, Toth B, Johnson NP, De Vroey F, Di Serafino L, Pyxaras S, et al. Revascularization decisions in patients with stable angina and intermediate lesions: results of the international survey on interventional strategy. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7(6):751-9.
70. Gotberg M, Cook CM, Sen S, Nijjer S, Escaned J, Davies JE. The Evolving Future of Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(11):1379-402.
71. Hoole SP, Seddon MD, Poulter RS, Mancini GB, Wood DA, Saw J. Fame comes at a cost: a Canadian analysis of procedural costs in use of pressure wire to guide multivessel percutaneous coronary intervention. *Can J Cardiol*. 2011;27(2):262 e1-2.
72. Johnson NP, Koo BK. Coronary Psychology: Do You Believe? *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(15):1492-4.
73. Mallet ML. Proarrhythmic effects of adenosine: a review of the literature. *Emerg Med J*. 2004;21(4):408-10.
74. Hannawi B, Lam WW, Wang S, Younis GA. Current use of fractional flow reserve: a nationwide survey. *Tex Heart Inst J*. 2014;41(6):579-84.
75. Applegate RJ, Sacrinty MT, Kutcher MA, Baki TT, Gandhi SK, Santos RM, et al. Propensity score analysis of vascular complications after diagnostic cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention 1998-2003. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;67(4):556-62.
76. Curzen N, Rana O, Nicholas Z, Golledge P, Zaman A, Oldroyd K, et al. Does routine pressure wire assessment influence management strategy at coronary angiography for diagnosis of chest pain?: the RIPCORDER study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7(2):248-55.
77. Davies JE, Sen S, Dehbi HM, Al-Lamee R, Petraco R, Nijjer SS, et al. Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI. *N Engl J Med*. 2017;376(19):1824-34.
78. Nijjer S, Davies J. Physiologic Assessment in the Cardiac Catheterization Laboratory. In: *Interventional Cardiology: Principles and Practice, Second Edition*. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Ltd.; 2017: 59-70.

79. Sen S, Escaned J, Malik IS, Mikhail GW, Foale RA, Mila R, et al. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: results of the ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(15):1392-402.
80. Petraco R, Escaned J, Sen S, Nijjer S, Asrress KN, Echavarría-Pinto M, et al. Classification performance of instantaneous wave-free ratio (iFR) and fractional flow reserve in a clinical population of intermediate coronary stenoses: results of the ADVISE registry. *EuroIntervention*. 2013;9(1):91-101.
81. Jeremias A, Maehara A, Genereux P, Asrress KN, Berry C, De Bruyne B, et al. Multicenter core laboratory comparison of the instantaneous wave-free ratio and resting Pd/Pa with fractional flow reserve: the RESOLVE study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(13):1253-61.
82. Gotberg M, Christiansen EH, Gudmundsdóttir IJ, Sandhall L, Danielewicz M, Jakobsen L, et al. Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI. *N Engl J Med*. 2017;376(19):1813-23.
83. Sen S, Nijjer S, Petraco R, Malik IS, Francis DP, Davies J. Instantaneous wave-free ratio: numerically different, but diagnostically superior to FFR? Is lower always better? *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(6):566.
84. van de Hoef TP, Meuwissen M, Escaned J, Sen S, Petraco R, van Lavieren MA, et al. Head-to-head comparison of basal stenosis resistance index, instantaneous wave-free ratio, and fractional flow reserve: diagnostic accuracy for stenosis-specific myocardial ischaemia. *EuroIntervention*. 2015;11(8):914-25.
85. Petraco R, van de Hoef TP, Nijjer S, Sen S, van Lavieren MA, Foale RA, et al. Baseline instantaneous wave-free ratio as a pressure-only estimation of underlying coronary flow reserve: results of the JUSTIFY-CFR Study (Joined Coronary Pressure and Flow Analysis to Determine Diagnostic Characteristics of Basal and Hyperemic Indices of Functional Lesion Severity-Coronary Flow Reserve). *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7(4):492-502.
86. Sen S, Asrress KN, Nijjer S, Petraco R, Malik IS, Foale RA, et al. Diagnostic classification of the instantaneous wave-free ratio is equivalent to fractional flow reserve and is not improved with adenosine administration. Results of CLARIFY (Classification Accuracy of Pressure-Only Ratios Against Indices Using Flow Study). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(13):1409-20.
87. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165.
88. Stähli BE, Erbay A, Steiner J, Klotsche J, Mochmann HC, Skurk C, et al. Comparison of resting distal to aortic coronary pressure with angiography-based quantitative flow ratio. *Int J Cardiol*. 2019;279:12-7.
89. Ties D, van Dijk R, Pundziute G, Lipsic E, Vonck TE, van den Heuvel AFM, et al. Computational quantitative flow ratio to assess functional severity of coronary artery stenosis. *Int J Cardiol*. 2018;271:36-41.
90. Westra J, Tu S, Winther S, Nissen L, Vestergaard MB, Andersen BK, et al. Evaluation of Coronary Artery Stenosis by Quantitative Flow Ratio During Invasive Coronary Angiography: The WIFI II Study (Wire-Free Functional Imaging II). *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11(3):e007107.
91. Kanno Y, Hoshino M, Hamaya R, Sugiyama T, Kanaji Y, Usui E, et al. Functional classification discordance in intermediate coronary stenoses between fractional flow reserve and angiography-based quantitative flow ratio. *Open Heart*. 2020;7(1):e001179.

92. Kleczyński P, Dziewierz A, Rzeszutko L, Dudek D, Legutko J. Is quantitative flow ratio enough to accurately assess intermediate coronary stenosis? A comparison study with fractional flow reserve. *Cardiol J*. 2019;26(6):793-5.
93. Nørgaard BL, Ko B. Angiography based quantitative flow ratio in coronary artery disease: Mimic of FFR - Ready for clinical use? *Int J Cardiol*. 2019;279:29-30.
94. Watarai M, Otsuka M, Yazaki K, Inagaki Y, Kahata M, Kumagai A, et al. Applicability of quantitative flow ratio for rapid evaluation of intermediate coronary stenosis: comparison with instantaneous wave-free ratio in clinical practice. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019;35(11):1963-9.
95. Emori H, Kubo T, Kameyama T, Ino Y, Matsuo Y, Kitabata H, et al. Quantitative flow ratio and instantaneous wave-free ratio for the assessment of the functional severity of intermediate coronary artery stenosis. *Coron Artery Dis*. 2018;29(8):611-7.
96. Chang Y, Chen L, Westra J, Sun Z, Guan C, Zhang Y, et al. Reproducibility of quantitative flow ratio: An inter-core laboratory variability study. *Cardiol J*. 2018.
97. Bundesvereinigung K. Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve im EBM 2018 [cited 28.05.2020. Available from: [https://www.kbv.de/html/1150\\_37146.php](https://www.kbv.de/html/1150_37146.php).
98. Asano T, Katagiri Y, Chang CC, Kogame N, Chichareon P, Takahashi K, et al. Angiography-Derived Fractional Flow Reserve in the SYNTAX II Trial: Feasibility, Diagnostic Performance of Quantitative Flow Ratio, and Clinical Prognostic Value of Functional SYNTAX Score Derived From Quantitative Flow Ratio in Patients With 3-Vessel Disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(3):259-70.
99. Erbay A, Steiner J, Lauten A, Landmesser U, Leistner DM, Stahli BE. Assessment of intermediate coronary lesions by fractional flow reserve and quantitative flow ratio in patients with small-vessel disease. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019.
100. Gori T, Muxel S, Damaske A, Radmacher MC, Fasola F, Schaefer S, et al. Endothelial function assessment: flow-mediated dilation and constriction provide different and complementary information on the presence of coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2012;33(3):363-71.
101. Erbel R, Engel H, Kübler W, Meinertz K, Neuhaus L, Sauer G, et al. Richtlinien der interventionellen Kardiologie. Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung Hrsg. . 1997.
102. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT, Jr., Alexander B, Jr., Marble SJ, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation*. 1996;93(5):879-88.
103. Kumsars I, Narbutė I, Thuesen L, Niemela M, Steigen TK, Kervinen K, et al. Side branch fractional flow reserve measurements after main vessel stenting: a Nordic-Baltic Bifurcation Study III substudy. *EuroIntervention*. 2012;7(10):1155-61.
104. Ntalianis A, Sels JW, Davidavicius G, Tanaka N, Muller O, Trana C, et al. Fractional flow reserve for the assessment of nonculprit coronary artery stenoses in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(12):1274-81.
105. Ramasamy A, Jin C, Tufaro V, Bajaj R, Kilic Y, Safi H, et al. Computerised Methodologies for Non-Invasive Angiography-Derived Fractional Flow Reserve Assessment: A Critical Review. *J Interv Cardiol*. 2020;2020:6381637.
106. Amboss. Nitrate und Molsidomin 2020 [cited 28.05.2020. Available from: [https://www.amboss.com/de/wissen/Nitrate\\_und\\_Molsidomin](https://www.amboss.com/de/wissen/Nitrate_und_Molsidomin).

107. Song L, Tu S, Sun Z, Wang Y, Ding D, Guan C, et al. Quantitative flow ratio-guided strategy versus angiography-guided strategy for percutaneous coronary intervention: Rationale and design of the FAVOR III China trial. *Am Heart J*. 2020;223:72-80.
108. Morris PD, Curzen N, Gunn JP. Angiography-Derived Fractional Flow Reserve: More or Less Physiology? *J Am Heart Assoc*. 2020;9(6):e015586.
109. Collet C, Onuma Y, Sonck J, Asano T, Vandeloos B, Kornowski R, et al. Diagnostic performance of angiography-derived fractional flow reserve: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Eur Heart J*. 2018;39(35):3314-21.
110. Medicine USNLo. The FAVOR III China Study (FAVORIII) 2021 [28.08.2020]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03656848>.
111. Kaneko H, Yajima J, Oikawa Y, Tanaka S, Fukamachi D, Suzuki S, et al. Long-term incidence and prognostic factors of the progression of new coronary lesions in Japanese coronary artery disease patients after percutaneous coronary intervention. *Heart Vessels*. 2014;29(4):437-42.
112. Lansky AJ, Goto K, Cristea E, Fahy M, Parise H, Feit F, et al. Clinical and angiographic predictors of short- and long-term ischemic events in acute coronary syndromes: results from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY (ACUITY) trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3(4):308-16.
113. Layland J, Carrick D, McEntegart M, Ahmed N, Payne A, McClure J, et al. Vasodilatory capacity of the coronary microcirculation is preserved in selected patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;6(3):231-6.
114. Hamaya R, Hoshino M, Kanno Y, Yamaguchi M, Ohya H, Sumino Y, et al. Prognostic implication of three-vessel contrast-flow quantitative flow ratio in patients with stable coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2019;15(2):180-8.
115. Abbasi SH, Sundin Ö, Jalali A, Soares J, Macassa G. Ethnic Differences in the Risk Factors and Severity of Coronary Artery Disease: a Patient-Based Study in Iran. *J Racial Ethn Health Disparities*. 2018;5(3):623-31.
116. Cimen S, Hoogendoorn C, Morris PD, Gunn J, Frangi AF. Reconstruction of coronary trees from 3DRA using a 3D+t statistical cardiac prior. *Med Image Comput Comput Assist Interv*. 2014;17(Pt 2):619-26.
117. Mejia-Renteria H, Lee JM, Lauri F, van der Hoeven NW, de Waard GA, Macaya F, et al. Influence of Microcirculatory Dysfunction on Angiography-Based Functional Assessment of Coronary Stenoses. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(8):741-53.
118. Lee JM, Choi G, Koo BK, Hwang D, Park J, Zhang J, et al. Identification of High-Risk Plaques Destined to Cause Acute Coronary Syndrome Using Coronary Computed Tomographic Angiography and Computational Fluid Dynamics. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(6):1032-43.
119. Lontou C, Mejia-Renteria H, Lauri F, Goto S, Lee HJ, Nakayama M, et al. Functional assessment of in-stent restenosis with quantitative flow ratio. *EuroIntervention*. 2019.
120. Shan P, Mintz GS, McPherson JA, De Bruyne B, Farhat NZ, Marso SP, et al. Usefulness of Coronary Atheroma Burden to Predict Cardiovascular Events in Patients Presenting With Acute Coronary Syndromes (from the PROSPECT Study). *Am J Cardiol*. 2015;116(11):1672-7.
121. Lee JM, Koo BK, Shin ES, Nam CW, Doh JH, Hwang D, et al. Clinical implications of three-vessel fractional flow reserve measurement in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2018;39(11):945-51.

122. Savage P, Cox B, Linden K, Coburn J, Shahmohammadi M, Menown I. Advances in Clinical Cardiology 2021: A Summary of Key Clinical Trials. Adv Ther. 2022;39(6):2398-437.

## **8 Danksagung**

Als Erstes möchte ich mich bei meinem Betreuer bedanken. Zum einen für das Überlassen des vorliegenden Themas und zum anderen für die großartige Unterstützung während meiner Promotion. Darüber hinaus danke ich ihm ebenfalls sehr für die Möglichkeit, während des klinischen Abschnittes meines Studiums im Studienzentrum zu arbeiten und viel Neues lernen zu dürfen.

Bei meinen Kollegen bedanke ich mich sehr für die Hilfe während der Datenerhebung und der Auswertung meiner Arbeit, sowie bei der mentalen Unterstützung während der Präsentation auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft der Kardiologie in Berlin im Oktober 2019.

Als letztes richtet sich mein Dank selbstverständlich an meine Eltern, meine Familie und meinen Partner. Die Unterstützung, die ich während meiner Dissertation und vor allem in den Jahren meines Studiums erfahren habe, ist nicht zu ersetzen. Ohne ihre Hilfe wäre ich in meinem Leben nicht an diesem Punkt, an dem ich mich nun befinde. Ihr seid die größte Stütze meines Lebens.