

Aus der Medizinischen Poliklinik
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
Kommissarischer Direktor Prof. Dr. med. M. Reincke

**Zweijahresverlauf der FFR–basierten Therapiestratifizierung
bei Patienten mit angiographisch mittelgradigen Stenosen und
koronarer Mehrgefäßerkrankung**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Silke Ebel

aus
Freiburg im Breisgau

2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. V. Klauss

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Chr. Kupatt

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. J. Rieber

Dekan: Prof. Dr. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Februar 2008

Meinen Eltern

Ehrenwörtliche Versicherung

Ich habe die Dissertation selbständig angefertigt und mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient. Alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen wurden, sind als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen.

Gröbenzell, 23. Juli 2007

Silke Ebel

Inhaltsverzeichnis

I.	EINLEITUNG	1
1.1	DAS SYNDROM KORONARE HERZERKRANKUNG	1
1.2	PHYSIOLOGIE DES HERZENS - PATHOPHYSIOLOGIE BEI KORONARER HERZERKRANKUNG	2
1.3	DIAGNOSTISCHE VERFAHREN ZUR BEURTEILUNG DER KORONAREN HERZERKRANKUNG	3
1.3.1	Nicht-invasive Diagnostik	3
1.3.1.1	Belastungs-Elektrokardiogramm	3
1.3.1.2	Belastungs-Echokardiographie	4
1.3.1.3	Nuklearmedizinische Diagnostik.....	4
1.3.2	Invasive Diagnostik	5
1.4	THERAPIE DER KORONAREN HERZERKRANKUNG	6
1.5	FRAKTIONALE FLUSSRESERVE	7
II.	FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG	10
III.	PATIENTEN UND METHODIK	11
3.1	PATIENTENCHARAKTERISTIK	11
3.1.1	Studiendesign und Studienpopulation	11
3.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	11
3.1.3	Studienverlauf.....	12
3.1.4	Definition der verwendeten Parameter	12
3.1.4.1	Patientenstammdaten	12
3.1.4.2	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	12
3.1.4.3	Koronare Herzerkrankung	13
3.1.4.4	Laborparameter.....	14
3.2	KORONARANGIOGRAPHIE.....	14
3.2.1	Technische Voraussetzungen und Durchführung der Lävokardiographie	14
3.2.2	Durchführung der Koronarangiographie	15
3.2.3	Durchführung der Quantitativen Koronarangiographie.....	15
3.3	FRAKTIONALE FLUSSRESERVE	17
3.3.1	Grundlagen	17
3.3.2	Technische Voraussetzungen.....	19

3.3.3	Durchführung der intrakoronaren Druckmessung.....	20
3.4	NACHVERFOLGUNG DER PATIENTEN.....	22
3.5	STATISTIK.....	23
IV.	ERGEBNISSE.....	24
4.1	PATIENTENCHARAKTERISTIK.....	24
4.2	LABORPARAMETER.....	25
4.3	KORONARANGIOGRAPHIE.....	26
4.3.1	Angiographische Daten.....	26
4.3.2	Quantitative Koronarangiographie.....	28
4.3.3	Intrakoronare Druckmessung.....	29
4.3.4	Interventionsergebnisse der Kontrollgruppe.....	31
4.4	PRIMÄRE ENDPUNKTE.....	32
4.4.1	Rekoronarangiographie.....	32
4.4.2	Kardiale Ereignisse.....	33
4.4.3	Ereignisfreie Beobachtungszeit.....	35
4.4.4	Freiheit von Interventionen im Zielgefäß.....	36
4.5	SEKUNDÄRE ENDPUNKTE.....	37
4.5.1	Angina-Pectoris-Beschwerden.....	37
4.5.2	Inanspruchnahme medizinischer Dienstleistungen.....	38
V.	DISKUSSION.....	41
5.1	PATIENTENCHARAKTERISTIK.....	41
5.2	SICHERHEIT UND DURCHFÜHRBARKEIT DER UNTERSUCHUNGEN.....	42
5.3	KORONARANGIOGRAPHIE.....	42
5.3.1	Koronarangiographie und intrakoronare Druckmessung.....	42
5.3.2	Interventionen der Kontrollgruppe.....	43
5.4	RESULTATE DES ZWEIJAHRESVERLAUFS.....	43
5.4.1	Primäre Endpunkte.....	44
5.4.1.1	Interventionen im Zielgefäß.....	44
5.4.1.2	Kardiale Ereignisse.....	44
5.4.2	Sekundäre Endpunkte.....	46
5.4.2.1	Angina-Pectoris-Beschwerden.....	46
5.4.2.2	Inanspruchnahme medizinischer Dienstleistungen.....	47
5.5	FRAKTIONALE FLUSSRESERVE.....	47

5.5.1	Einsetzbarkeit der Methode	47
5.5.2	Hyperämieinduktion	49
VI.	ZUSAMMENFASSUNG.....	50
VII.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	51
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	53
IX.	DANKSAGUNG.....	64
X.	LEBENS LAUF	65

I. EINLEITUNG

1.1 DAS SYNDROM KORONARE HERZERKRANKUNG

Die koronare Herzerkrankung (KHE) ist die Manifestation der Arteriosklerose an den Herzkranzarterien. Derzeit wird bezüglich der Genese der Erkrankung von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen, das zu einer Schädigung des Endothels und der glatten Muskulatur sowie einer nachfolgenden überschießenden entzündlich-fibroproliferativen Reaktion in den Koronararterien führt^{38,74,101,106}.

Als beeinflussbare Risikofaktoren der KHE sind unter anderem Hypercholesterinämie, Bluthochdruck und Diabetes mellitus zu nennen. Ebenso zählen dazu die Faktoren Metabolisches Syndrom, übermäßiger Stress und Nikotinkonsum. Daneben können auch unbeeinflussbare Faktoren wie die familiäre Disposition, das Lebensalter und das männliche Geschlecht das Risiko, an einer KHE zu erkranken, erhöhen^{5,45,48}.

Das Krankheitsbild kann isoliert die Herzkranzarterien erfassen, häufig ist jedoch eine Mitbeteiligung im Sinne einer generellen Arteriosklerose, die auch die peripheren Arterien mit einschließt. Wenn sich im Bereich der Koronararterien flusslimitierende Stenosen entwickeln, kann dies zur Koronarinsuffizienz, einem Missverhältnis von Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot im Herzmuskel führen.

Klinisch kann die KHE anfänglich für den Patienten unmerklich bleiben. Im Verlauf äußert sich die Myokardischämie häufig in einer Symptomatik, die als Angina pectoris (AP) bekannt ist. Schreitet die Erkrankung weiter fort, kann es zu einem akuten Myokardinfarkt sowie zu Herzrhythmusstörungen, dem plötzlichen Herztod und zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz kommen.

Diese direkten und indirekten Folgen der KHE zählen weiterhin zu den häufigsten Ursachen für Morbidität und Mortalität in den westlichen Industrieländern, weshalb Fortschritte in Diagnostik und Therapie auch in Zukunft von großer Bedeutung sind³⁸.

1.2 PHYSIOLOGIE DES HERZENS - PATHOPHYSIOLOGIE BEI KORONARER HERZERKRANKUNG

Der Herzmuskel wird in der Regel über zwei große Koronararterien, die ihren Ursprung in der Aortenwurzel haben, mit Blut versorgt. Aus dem rechten Koronarsinus entspringt die rechte Koronararterie (RCA), die normalerweise den größten Teil des rechten Ventrikels, bestimmte Abschnitte des Septums und Anteile der Hinterwand des linken Ventrikels versorgt. Die linke Koronararterie (LCA) entspringt aus dem linken Koronarsinus. Nach einem gemeinsamen Anfangsteil, dem knapp einen Zentimeter langen Hauptstamm, teilt sich die LCA in zwei Äste auf, den Ramus interventricularis anterior (LAD) und den Ramus circumflexus (RCX). Diese beiden Äste versorgen mit ihren Seitenästen das übrige Myokard.

Während die anatomische Einteilung nur zwei Koronararterien (RCA und LCA) kennt, ist im klinischen Zusammenhang häufig die Rede von drei Herzkranzarterien (RCA, LAD und RCX). Je nach Zahl der stenosierenden Gefäße spricht man von einer Ein-, Zwei- oder Dreigegefäßerkrankung⁴.

Die Koronararterien verzweigen sich in kleinere Gefäße und gehen in Widerstandsgefäße, die in der Lage sind, den Tonus den physiologischen Bedingungen anzupassen, über. Dieses auch als koronare Mikrozirkulation bezeichnete Gefäßsystem besteht aus Arterien mit einem Durchmesser kleiner als 400µm und zeichnet sich durch eine ausgeprägte Autoregulation aus^{90,97}.

Unter physiologischen Bedingungen bestimmt der proximale Aortendruck den über die gesamte Strecke konstanten Perfusionsdruck der Koronararterien^{38,90}. Bei erhöhtem Sauerstoffbedarf, etwa unter körperlicher Belastung, kann die Durchblutung des Herzmuskels durch die Verminderung des Gefäßwiderstands um das vier bis sechsfache gesteigert werden^{38,105}. Dieses Potential der Steigerung der Koronardurchblutung wird als Koronare Flussreserve (CFR) bezeichnet und bildet sich aus dem Quotienten aus Maximalfluss und Ruheblutfluss¹¹.

In Gegenwart einer Koronarstenose im Rahmen einer koronaren Herzerkrankung erfolgt ein Druckabfall entlang der Engstelle. Durch Dilatation der Widerstandsgefäße distal der Stenose kann der Druckgradient weitgehend aufrechterhalten werden. Unter anhaltend pathologischen Bedingungen bilden sich zwischen verschiedenen Koronararterien zudem häufig Kollateralgefäße aus, die eine angemessene Blutversorgung distal der Stenose ermöglichen. In Ruhe kompensieren diese Mechanismen den Blutdruckabfall entlang der Stenose weitgehend. In Belastungssituationen bei Stenosen um 50-75%⁵⁰ sowie unter Ruhebedingungen bei hochgradigen Stenosen werden die Kapazitäten der Autoregulation überschritten, da der

Widerstand schon maximal gesenkt ist. Dies hat eine Verminderung des Blutdrucks distal der Stenose und damit eine Minderdurchblutung des Myokards im Versorgungsgebiet der Kranzarterie zur Folge^{38,113}.

1.3 DIAGNOSTISCHE VERFAHREN ZUR BEURTEILUNG DER KORONAREN HERZERKRANKUNG

Neben der klinischen Untersuchung werden für die Diagnosestellung einer KHE zusätzlich nicht-invasive und invasive Untersuchungstechniken herangezogen, die Aufschluss über die Durchblutung des Herzmuskels geben können.

1.3.1 Nicht-invasive Diagnostik

1.3.1.1 Belastungs-Elektrokardiogramm

Als wenig belastende Methode hat das Belastungs-Elektrokardiogramm (-EKG) eine wichtige Rolle in der Diagnostik der KHE. Anhand dieser Untersuchung kann die funktionelle Auswirkung einer Herzerkrankung erfasst werden. Meist erfolgt die Untersuchung auf einem Fahrradergometer, nachdem mittels eines Ruhe-EKG eine akute Ischämie ausgeschlossen werden konnte. Das Prinzip der Ergometrie beruht auf der Aufzeichnung des EKG während definierter körperlicher Belastung³³. Das Belastungs-EKG wird beendet, wenn der Patient eine definierte Leistung erreicht hat oder aufgrund bestimmter Kriterien der Abbruch der Untersuchung veranlasst wird. Darunter fallen sowohl subjektive Beschwerden einer KHE wie Angina-Pectoris, Dyspnoe und Erschöpfung als auch objektive Kriterien wie bestimmte EKG-Befunde, Rhythmusstörungen, Herzfrequenz- und Blutdruckverhalten³⁸.

Als Nachteil der Untersuchung zeigt sich, dass die Sensitivität des Belastungs-EKG von der Ausbelastung des Patienten abhängig ist; diese kann durch eingeschränkte Mobilität, durch fehlende muskuläre Belastbarkeit sowie durch den Willen zur Mitarbeit reduziert sein. Zusätzlich bewirken bestimmte Medikamente oder auch andere Herzerkrankungen EKG-Veränderungen, die im Zusammenhang mit der Diagnosesicherung einer KHE berücksichtigt werden müssen^{38,47,115}.

1.3.1.2 Belastungs-Echokardiographie

Ein weiteres nicht-invasives Verfahren für einen Ischämienachweis am Myokard stellt die Belastungs-Echokardiographie dar. Hierbei können die Anatomie und die Funktion des Herzens mit Hilfe des transthorakalen Ultraschalls dargestellt werden. Die Belastung wird entweder physikalisch oder pharmakologisch erzielt, wobei insbesondere die Substanzen Dipyridamol oder Dobutamin zum Einsatz kommen^{5,38}, welche am Herzen eine Zunahme der Inotropie bewirken; im Fall von Dobutamin zum Beispiel über Stimulation der β_1 -Adrenozeptoren⁶⁹. Die verstärkten Herzmuskelkontraktionen verursachen einen erhöhten myokardialen Sauerstoffverbrauch, der bei ungenügender Anpassung der Herzkranzgefäße zu ischämiebedingten regionalen Wandbewegungsstörungen in Form von Hypokinesie, Akinesie oder Dyskinesie führt. Zudem kann während der Untersuchung die systolische und diastolische Pumpfunktion im Verlauf beurteilt werden³⁸. Die pharmakologische Belastung erfolgt unter kontinuierlicher Gabe ansteigender Dosierungen, beendet wird die Untersuchung mit dem Auftreten von den unter Kapitel 1.3.1.1 beschriebenen pathologischen Ereignissen⁴⁸. Indiziert ist eine pharmakologische Belastung, wenn Kontraindikationen für die Fahrradergometrie vorliegen oder der Patient muskulär nicht belastbar ist³³. Demgegenüber kann als Nebenwirkung eine Medikamentenunverträglichkeit auftreten. Jede Echokardiographie kann zudem in ihrer Aussagekraft durch Faktoren wie ein erhöhter intrathorakaler Luftgehalt oder Adipositas eingeschränkt sein.

1.3.1.3 Nuklearmedizinische Diagnostik

Die nuklearmedizinische Diagnostik wird ebenfalls zur Beurteilung des Ausmaßes einer KHE herangezogen. Bei der Myokardperfusionsszintigraphie und der „single photon emission computed tomography“ (SPECT) wird die Durchblutungssituation des Herzmuskels untersucht. Dies erfolgt mit Hilfe einer intravenösen Applikation der radioaktiven Diagnostiksubstanzen ²⁰¹Thallium oder ^{99m}Technetium³⁸, die flussproportional von Myozyten aufgenommen und in vitalem Myokard angereichert werden. Desgleichen lassen sich Größe und Lage ischämischer Myokardbezirke darstellen, da hier die Radiotracer vermindert vorgefunden werden. Zur Differenzierung von vitalem und ischämischem Myokard wird die Untersuchung sowohl in Ruhe als auch unter Belastung durchgeführt. Die Belastung erfolgt wie in Kapitel 1.3.1.1 und 1.3.1.2 beschrieben pharmakologisch oder ergometrisch, wobei der Tracer gegen Ende der Maximalbelastung injiziert wird³⁸.

Indiziert ist eine Szintigraphie oder SPECT, wenn eine KHE mit vorangegangenen Untersuchungen nicht sicher ausgeschlossen oder bestätigt werden konnte. Als Nachteil weist eine SPECT einen Sensitivitätsverlust bei koronarer Mehrgefäßerkrankung auf ^{18,38}.

Eine weitere Möglichkeit der nuklearmedizinischen Diagnostik findet sich in der Positronen-Emissionstomographie (PET), die Stoffwechselaktivitäten des Herzmuskels nachweisen kann. Als Ausgangssubstanz wird die mit radioaktivem ¹⁸F markierte Fluoro-desoxyglucose (FDG) eingesetzt, die sich hauptsächlich in ischämischem Myokard anreichert, da in diesen Arealen die Energieversorgung über den Glucosestoffwechsel erfolgt ³⁸. Aufgrund der Stoffwechselfunktion kann somit zwischen einer Infarkt Narbe und akinetischem, aber noch vitalem minderperfundiertem Myokard (hibernating myocardium) unterschieden werden ⁵. Überdies ermöglicht die PET prognostische Aussagen, inwieweit akinetische, noch vitale Myokardbezirke imstande sind, nach interventionellen Maßnahmen ihre Kontraktionsfähigkeit wieder aufzunehmen.

Diese Methode besitzt für den Nachweis vitalen Gewebes eine sehr hohe Sensitivität, sie ist jedoch wegen der kurzen Halbwertszeit der radioaktiven Substanzen und auch wegen des hohen Kostenaufwandes nur im Rahmen spezialisierter Zentren verfügbar ³⁸.

1.3.2 Invasive Diagnostik

Zur definitiven Diagnosesicherung einer koronaren Herzerkrankung ist häufig eine invasive Herzkatheteruntersuchung indiziert, die auch als Voraussetzung für interventionelle und operative Eingriffe dient ³⁸. In diesem Zusammenhang hat sich die Koronarangiographie als Goldstandard etabliert ^{60,109}, bei der eine Röntgen-Kontrastdarstellung der Herzkranzgefäße sowie deren pathologischer Veränderungen erfolgt.

Unter Durchleuchtungskontrolle wird nach der Judkins-Technik ⁶⁰ ein Führungskatheter über die Femoralarterie bis in den Aortenbogen vorgeschoben ³⁸. Vor Ort erhält man mit der Injektion von röntgendichtem jodhaltigen Kontrastmittel ein auf einem Bildschirm aufgezeichnetes zweidimensionales Luminogramm. Die Bildgebung ermöglicht, die Funktion des linken Ventrikels zu überprüfen und die Morphologie der Herzkranzgefäße zu ermitteln. In diesem Rahmen kann eine Stenose der Koronararterien nachgewiesen und lokalisiert werden. Neben der Lokalisation der Stenose ist auch von Bedeutung, welcher Versorgungstyp der Herzkranzarterien vorliegt und welcher Myokardbereich somit betroffen ist.

Methodisch limitiert ist die Koronarangiographie darin, dass sie sich an relativen Änderungen des Durchmessers orientiert. So werden sichtbare pathologische Veränderungen im Verhältnis

zu einem visuell scheinbar normalen Referenzsegment bewertet. Nicht möglich ist eine zuverlässige Messung daher bei Veränderungen, die nicht mit einer abrupten Stenose einhergehen oder die sich diffus auf das ganze Gefäß beziehen. Von Nachteil ist überdies, dass physiologische Parameter bei der Koronarangiographie nicht mit einbezogen werden und die Ausprägung von Gefäßveränderungen somit systematisch unterschätzt werden kann^{3,51,58,90}.

Während die Koronarangiographie eine anatomische Betrachtung der Herzkranzgefäße am Röntgenschirm ermöglicht, kann ein intravaskulärer Ultraschall (IVUS) Aufschluss über die Lumenquerschnittsfläche geben³⁸. Dabei wird über einen Draht ein Katheter, in den ein Ultraschallkopf integriert ist, bis in die Koronargefäße vorgeschoben. Mit Hilfe der auf einem Bildschirm aufgezeichneten Schnittbilder wird die Zusammensetzung der Arterienwand auf arteriosklerotische Veränderungen überprüft und der Stenosegrad ermittelt^{38,100}.

Ergänzend kann mit der intrakoronaren Doppleruntersuchung eine intrakoronare Flussgeschwindigkeitsmessung durchgeführt werden. Diese ultraschallgestützte Untersuchung kann mittels koronarer Flussgeschwindigkeitsreserve (CFVR) sowohl Aufschluss über die funktionelle Bedeutung einer Stenose geben als auch während einer Intervention den koronaren Blutfluss überwachen^{35,38}. Als Einschränkung findet sich bei einer Doppleruntersuchung die Abhängigkeit von Blutdruck- und Herzfrequenzveränderungen³⁸.

1.4 THERAPIE DER KORONAREN HERZERKRANKUNG

Die Therapieziele der koronaren Herzerkrankung umfassen eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität, eine Verbesserung der Lebensqualität und eine Reduktion der Gesamtmortalität. Die Basis bildet abhängig vom Risikoprofil des Patienten eine Sekundärprophylaxe mit Reduktion der Risikofaktoren und der konsequenten Umsetzung präventiver Maßnahmen. Die Therapiemöglichkeiten beinhalten eine medikamentöse und eine interventionelle Therapie³⁴.

Die Gefäßrevaskularisation im Herzkatheterlabor hat zum Ziel, eine Besserung der Symptomatik, eine Senkung des Infarkttrisikos und eine Verbesserung von Belastbarkeit und Prognose einer KHE zu erreichen⁴. Nach der Ermittlung des Stenosegrades und der Lokalisation der Verengung mittels Koronarangiographie wird die interventionelle Therapie durch eine „Perkutane transluminare coronare Angioplastie“ (PTCA) eingeleitet^{52,53}. In diesem Rahmen kann die Stenose mit einer Ballonkatheterdilatation oder mit einer Stentimplantation behandelt werden^{4,5}.

Geeignet sind diese Formen der Gefäßrevaskularisation in erster Linie für hochgradige Stenosen, deren funktionelle Bedeutung unstrittig ist. Auch Patienten mit instabiler Angina-Pectoris-Symptomatik und erfolgloser konservativer Stabilisierung profitieren davon³⁸. Von Nachteil ist, dass alle interventionellen Verfahren hohe Kosten verursachen⁹⁷. Überdies wird durch eine Revaskularisation ein Gefäßtrauma induziert, wodurch Komplikationen hervorgerufen werden können. Dazu zählen eine Dissektion und Perforation der Koronararterie^{37,61}, intramurale Hämatome³⁷, Koronarspasmen⁷¹, Koronarembolien⁷², eine akute Stent-Thrombose, ein Myokardinfarkt¹²⁰ und eine Restenosierung⁴. Es wird angenommen, dass letztgenannte Komplikation, die bei 10-25% der Interventionen innerhalb eines Jahres auftritt, auf einer PTCA-induzierten Endothelverletzung beruht¹⁰⁸. Auch durch eine Stentimplantation kann sich eine Restenose bilden, die jedoch im Vergleich zu einer PTCA seltener auftritt. Ein neueres Verfahren ist die Anwendung eines sogenannten „Drug-Eluting-Stent“ (DES). Hierbei ist der Stent mit pharmazeutischen Wirkstoffen, die in den Prozess der Stenosebildung eingreifen, beschichtet. Es zeigte sich, daß dadurch die Restenoserate halbiert werden kann. Von Nachteil sind bei diesem Verfahren vor allem hohe Kosten, zudem stehen Langzeitergebnisse noch aus^{80,81}.

Der Nutzen einer Intervention im Verhältnis zum Komplikationsrisiko ist vor allem bei mittelgradigen (50-70%), hämodynamisch nicht eindeutig zu beurteilenden Stenosen fraglich^{13,41,42,57,62}.

Eine Beurteilung der physiologischen Bedeutung einer Stenose kann durch Vergleich mit Ergebnissen nicht-invasiver Untersuchungen erfolgen^{44,97}. Wie in Kapitel 1.3.1 bereits erwähnt, ist die Aussagekraft der Resultate nicht-invasiver Verfahren wegen unzureichender Sensitivität und Spezifität jedoch häufig eingeschränkt. Und nicht selten wird eine Intervention bei Patienten mit KHE durchgeführt, ohne zu wissen, ob die dargestellte Stenose für die Beschwerden des Patienten verantwortlich gemacht werden kann und ob der Patient von einer Revaskularisation profitiert^{65,90,114}.

1.5 FRAKTIONALE FLUSSRESERVE

Als weitere Methode zur Erfassung von Stenosen unklarer hämodynamischer Wirksamkeit wird seit einigen Jahren an bestimmten Zentren während einer Herzkatheteruntersuchung zusätzlich die Fraktionale Flussreserve (FFR) gemessen. Dieses Verfahren beruht auf einer intrakoronaren Messung der Drücke vor und nach einer Koronarstenose unter Hyperämiebedingungen⁹⁰. Schon mit der Einführung der PTCA von Andreas Gruentzig 1977

wurden Versuche einer Druckmessung, die weiteren Aufschluss über die hämodynamische Bedeutung einer Stenose geben sollten, in den Koronargefäßen mit Hilfe des Ballonkatheters unternommen. Da sich die für eine Angiographie verwendeten Katheter jedoch in Größe und Beschaffenheit nicht für diese Messungen eigneten, wurde die Methode wegen scheinbarer Ungenauigkeit und wegen ungeeigneten Materials verlassen^{52,90}.

Heutzutage ist dagegen im Rahmen einer Koronarangiographie zusätzlich eine verlässliche intrakoronare Druckmessung möglich. Dabei finden koronare Führungsdrähte in der Größe von 0,014inch (0,036mm) Verwendung, die an der Spitze mit einem elektronischen Drucksensor versehen sind^{31,32,90}. Nachdem der Führungsdraht unter Röntgenkontrolle die Stenose passiert hat, werden der Druck distal der Stenose sowie parallel der Druck in der Aorta durch den Führungskatheter bestimmt. Während in Ruhe auch bei einer KHE die in Kapitel 1.2 erwähnte kompensatorische Dilatation der Widerstandsgefäße eine konstante Blutversorgung distal der Stenose gewährleistet, kommt es unter Belastung zu einer Überschreitung der kompensatorischen Fähigkeiten und damit zu einer myokardialen Ischämie mit klinischer Symptomatik¹⁰⁵. Diese Situation der Hyperämie wird im Herzkatheterlabor pharmakologisch mit Einsatz von Substanzen wie Adenosin oder Papaverin durch intravenöse oder intrakoronare Gabe hergestellt.

Die Bestimmung der Fraktionalen Flussreserve basiert auf dem Quotienten aus dem mittleren gemessenen Druck distal der Stenose (P_d) und dem mittleren aortalen Druck (P_a) unter Hyperämiebedingungen^{27,88,89,94}:

$$FFR = (P_d) / (P_a).$$

Da unter physiologischen Bedingungen der Blutdruck im Gefäßverlauf konstant ist, beträgt der FFR-Wert theoretisch 1,00⁹³. Mit zunehmender Stenose wächst der Druckgradient über der Verengung, was eine Verminderung des FFR-Wertes zur Folge hat. Es kann davon ausgegangen werden, dass bei Werten zwischen 0,80 und 1,00 keine Einschränkungen der myokardialen Perfusion vorliegen^{21,67,88,93}. Im Vergleich dazu haben sich Stenosen mit FFR-Werten niedriger als 0,75 unter Hyperämie als hämodynamisch relevant erwiesen. Diese Resultate korrelierten sehr gut mit den Ergebnissen nicht-invasiver Tests^{25,88,93}.

Einsatz findet die Methode als zusätzliches diagnostisches Mittel insbesondere bei mittelgradigen Stenosen und im Rahmen koronarer Mehrgefäßerkrankungen. Zusätzlich kann die Bestimmung des intrakoronaren Druckwertes auch zur Steuerung einer Intervention dienen^{95,97}.

Systematische Untersuchungen wurden bereits an Patientenkollektiven mit koronarer Eingefäßerkrankung und mittelgradigen Stenosen durchgeführt. In dieser Studie wurde bei unauffälligen hämodynamischen FFR-Werten größer als 0,75 entweder eine Intervention oder eine konservative Therapie der Stenose veranlasst. Die Vorreiter dieser Methode, Pijls und De Bruyne, zeigten dabei, dass es bei denjenigen Patienten, die zu diesem Zeitpunkt nicht interventionell behandelt wurden, zu einer geringeren Anzahl kardialer Ereignisse im Vergleich zur Kontrollgruppe kam⁸⁸.

Unklar ist zur Zeit noch die Auswirkung, die eine Therapiestratifizierung anhand des Ergebnisses der Druckdrahtmessung auf den Langzeitverlauf der Patienten in einem nicht selektierten Patientenkollektiv hat.

II. FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG

Ziel dieser Arbeit ist es, die Auswirkungen der Therapiestratifizierung basierend auf der Druckdrahtmessung bei Patienten mit angiographisch mittelgradigen Stenosen und vorwiegend koronarer Mehrgefäßerkrankung an einem nicht-selektionierten Patientengut zu untersuchen.

Hierzu werden die Rate von unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen und die Symptomatik im Verlauf eines zweijährigen Nachbeobachtungszeitraumes analysiert.

III. PATIENTEN UND METHODIK

3.1 PATIENTENCHARAKTERISTIK

3.1.1 Studiendesign und Studienpopulation

Die Studie wurde als monozentrische prospektive Studie über einen Beobachtungszeitraum von 24 Monaten durchgeführt. Die Patienten hatten sich mit symptomatischer KHE in der Medizinischen Poliklinik der Universität München vorgestellt und sich dort einer diagnostischen Herzkatheteruntersuchung zwischen dem 23. Januar 1998 und dem 10. April 2000 unterzogen. 89 Patienten mit angiographisch mittelgradigen Stenosen und koronarer Mehrgefäßerkrankung entsprachen den vordefinierten Einschlusskriterien und konnten konsekutiv in die Studie aufgenommen werden. 66 Patienten (74%) waren männlichen Geschlechts, das mittlere Alter betrug 66 ± 10 Jahre.

Bei allen Patienten wurde im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung eine Druckmessung der angiographisch mittelgradigen Stenose durchgeführt. In Abhängigkeit von dem Ergebnis der FFR-Messung wurde die weitere Therapie stratifiziert. Bei FFR-Werten zwischen 0,75 und 1,00 wurde auf eine Intervention verzichtet und die medikamentös konservative Therapie fortgesetzt: diese Patienten bildeten die Zielgruppe. Lag der FFR-Wert unter 0,75, wurden interventionell revaskularisierende Maßnahmen durchgeführt. Diese Patienten definierten die Kontrollgruppe.

3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden koronare Ein-, Zwei- oder Dreifgefäßerkrankungen mit einer angiographisch fassbaren Zielläsion, die sich als 50-75prozentige Durchmesserstenose manifestierte und sich nicht im linken Hauptstamm befand, in die Studie aufgenommen. Neben dieser Zielläsion sollte keine weitere Läsion vorhanden sein, die im Verlauf des Beobachtungszeitraumes eine geplante Intervention erforderlich machte. Es war eine technisch einwandfreie Durchführung der Druckdrahtmessung notwendig. Außerdem sollte keine bekannte Erkrankung existieren, die die Nachbeobachtungszeit limitieren konnte.

Zu den Ausschlusskriterien zählten eine technisch nicht durchführbare Intervention oder die Notwendigkeit anderer Revaskularisierungstechniken als eine PTCA mit Stentimplantation. Ebenfalls wurden zu Beginn der Studie akute koronare Syndrome ausgeschlossen.

3.1.3 Studienverlauf

Zu Studieneintritt erfolgte eine Erhebung der Patientencharakteristik, zu der Alter, Geschlecht, Körpergewicht, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Angina-Pectoris-Beschwerden zählten. Überdies wurden im Nüchternblut Laborparameter bestimmt (siehe Kapitel 3.1.4).

Im Studienverlauf wurden nach 30 Tagen, sechs, zwölf und 24 Monaten die primären und sekundären Endpunkte erhoben. Dies geschah entweder im Rahmen einer erneuten klinischen Vorstellung oder fernmündlich.

3.1.4 Definition der verwendeten Parameter

3.1.4.1 Patientenstammdaten

Zu den erhobenen Patientenstammdaten zählten Alter, Geschlecht und Körpergewicht des Patienten. Das Patientenalter wurde zum Zeitpunkt des Studieneintritts bestimmt und in Jahren dokumentiert. Das in Kilogramm gemessene Körpergewicht wurde ebenfalls zu diesem Zeitpunkt ermittelt.

3.1.4.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

An kardiovaskulären Risikofaktoren wurden Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Hypercholesterinämie sowie die familiäre Disposition und Nikotinabusus während des initialen stationären Aufenthaltes vor der Herzkatheteruntersuchung ermittelt und registriert.

Innerhalb der Studie galt ein Diabetes mellitus Typ II als vorhanden, wenn eine antidiabetische Therapie vorlag.

Als Kriterium für einen arteriellen Hypertonus galten systolische Werte über 140 mm Hg und diastolische Werte über 90 mmHg²³. Ebenso galt eine Hypertonie als vorhanden, wenn eine medikamentöse antihypertensive Therapie bereits eingeleitet war.

Bei Patienten mit einem Gesamtcholesterinwert über 235 mg/dl lag eine Hypercholesterinämie vor³⁶. Auch eine bereits medikamentös behandelte Hypercholesterinämie wurde registriert.

Der Risikofaktor familiäre Disposition traf für Patienten zu, deren Verwandte ersten Grades anamnestisch ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis erlitten hatten. Dazu gehörten die Ereignisse männlicher Verwandte vor dem 55. Lebensjahr und die weiblicher Verwandte vor dem 65. Lebensjahr.

Der Faktor Nikotinabusus galt als vorhanden, wenn Patienten eine mindestens zwei Jahre lange Raucheranamnese angaben.

3.1.4.3 Koronare Herzerkrankung

Die klinische Symptomatik einer KHE kann in stabile und instabile Angina-Pectoris-Beschwerden eingeteilt werden ^{12,15}.

Die Einteilung der stabilen AP erfolgte nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS) - Klassifikation ¹⁵ (Tabelle 1). Anhand dieser Klassifikation wurde die Beschwerdesymptomatik in Grad I bis zu Grad IV differenziert. Eine Angina-Pectoris-Symptomatik kann aber auch aufgrund einer Polyneuropathie wie bei Diabetes mellitus fehlen (Grad 0, stumme Ischämie).

Tabelle 1: CCS-Klassifikation der stabilen Angina-Pectoris.

Grad 0	Stumme Ischämie
Grad I	Keine Angina bei normaler körperlicher Belastung, Angina bei schwerer körperlicher Anstrengung
Grad II	Geringe Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch AP
Grad III	Erhebliche Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch AP
Grad IV	Angina bei geringster körperlicher Belastung oder Ruheschmerzen

Instabile Angina-Pectoris-Beschwerden werden im Allgemeinen nach Braunwald eingeteilt ¹². Patienten mit dieser Beschwerdesymptomatik waren in der vorliegenden Studie nicht eingeschlossen.

Die Patienten der Studie erhielten eine antianginöse Standardtherapie, die sich aus Nitraten/Molsidomin, Betarezeptorblockern und Kalziumantagonisten zusammensetzte.

Bei Patienten ohne sicheren Ischämienachweis wurde im Anschluss an das Ruhe-EKG vor der Herzkatheteruntersuchung eine Fahrradergometrie (Ergoline, Ergometrics 900, Bitz, Deutschland) durchgeführt.

3.1.4.4 Laborparameter

Alle laborchemischen Untersuchungen der Patienten wurden im Zentrallabor der Medizinischen Poliklinik nach etablierten Methoden durchgeführt. Zu den untersuchten Parametern zählten Gesamtcholesterin, Lactatdehydrogenase (LDH) sowie Creatinkinase (CK) mit seinem Isoenzym CK-MB, die alle aus dem Nüchternblut der Patienten zu Studienbeginn abgenommen wurden.

3.2 KORONARANGIOGRAPHIE

3.2.1 Technische Voraussetzungen und Durchführung der Lävokardiographie

Zunächst erfolgte im Herzkatheterlabor die sterile Abdeckung und Lokalanästhesie der Leistenregion mit einer einprozentigen Lidocainlösung. Nach der von Seldinger/Judkins⁶⁰ beschriebenen Technik wurde die Femoralarterie punktiert und eine 6-French (F)-Schleuse eingeführt. Nach intravenöser Applikation von 5000 IE Heparin erfolgte die Bestimmung des Antikoagulationsgrades durch die „Activated clotting time“ (ACT).

Im Anschluss an die Medikamentengabe wurde ein 4- oder 6-F-Pigtail-Katheter (Cordis, Haan, Deutschland) unter Durchleuchtungskontrolle bis in den linken Ventrikel vorgeschoben und der linke Ventrikel mit Röntgenkontrastmittel dargestellt. Bei diesem Vorgang wurden 35ml Kontrastmittel (Solutrast 370[®], Altana, Konstanz, Deutschland) mit Hilfe einer Injektionspumpe (LF-Angiomat 3000, Liebel-Flarsheim, Cincinnati, Ohio, USA) automatisch injiziert.

Die Lävokardiographie gibt Informationen über die Herzgröße sowie über globale und regionale Wandbewegungen³⁸. Dabei kann mit der „linksventrikulären Ejektionsfraktion“ (LVEF), deren Normalwerte bei $66\pm 6\%$ liegen³⁸, die systolische Kontraktionsfähigkeit des Myokards gemessen und gegebenenfalls eine Hypo- oder Akinesie des Myokards erkannt werden. Zur Bestimmung der LVEF stand ein digitales Auswertungssystem (DCI-SX Vers. 4.1, Philips, Eindhoven, Holland), das biplan die systolischen und diastolischen Füllungsflächen registriert, zur Verfügung. Die Durchleuchtungskontrollen wurden mit Hilfe einer digitalen biplanen Röntgenanlage vom Typ Polydiagnostik C LARC (Philips, Eindhoven, Holland) durchgeführt.

Während der gesamten Untersuchung erfolgte eine fortlaufende Überwachung des Patienten mit Hilfe des EKG und durch kontinuierliche Blutdruckregistrierung.

3.2.2 Durchführung der Koronarangiographie

Die selektive Koronarangiographie wurde in der Regel im Anschluss an die Lävokardiographie durchgeführt. Unter Durchleuchtungskontrolle wurde ein rechter oder linker 6-F-Koronarkatheter (JR 4 / JL 4 Cordis, Haan, Deutschland) zu den Ostien der Herzkranzgefäße vorgeschoben. Eine Weitstellung der Herzkranzgefäße konnte mit intrakoronarer Gabe von durchschnittlich 0,25mg Nitroglycerin erzielt werden. Um die Gefäße darzustellen, wurden über den Koronarkatheter durchschnittlich 5-10ml des Röntgenkontrastmittels Solutrast 370[®] manuell als Bolus injiziert. Mit Hilfe der digitalen biplanen Röntgenanlage konnten in unterschiedlichen Projektionswinkeln möglichst verkürzungs- und überlagerungsfreie Angiogramme erstellt und digital gespeichert werden.

3.2.3 Durchführung der Quantitativen Koronarangiographie

Die angiographische Bildauswertung fand mit der „Quantitativen Koronarangiographie“ (QCA) mittels Philips DCI-System in zwei orthogonalen Projektionen statt.

Unterschieden wurde zunächst eine Ein-, Zwei- oder Dreigefäßerkrankung in Abhängigkeit von der Zahl der betroffenen Gefäße mit einer Durchmesserstenose von mehr als 50%. Die Einordnung war unabhängig davon, ob die Stenosierung die Kranzarterie oder die größeren Seitenäste betraf.

Die in den Projektionen dargestellte höchstgradige Läsion wurde mittels QCA ausgewertet und für die Studie ausgewählt. Eine Lokalisation der Stenose erfolgte anhand anatomischer Orientierungspunkte nach dem „Coronary artery segment identification system“ (CASS)⁶⁸, welches die Koronararterien in 15 Segmente unterteilt (Abbildung 1).

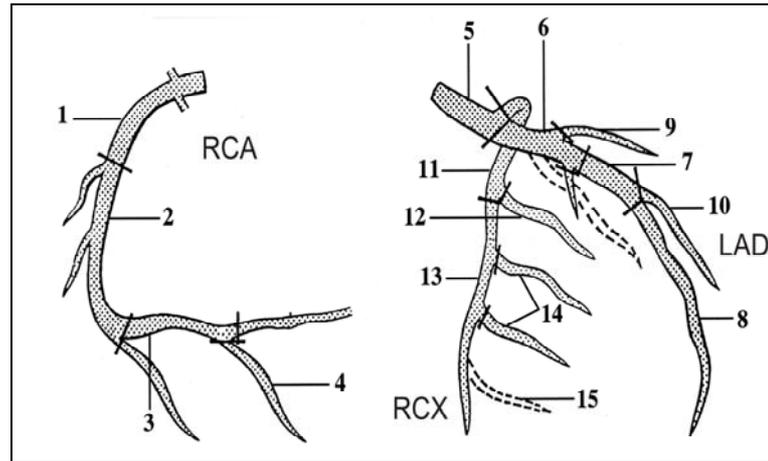


Abbildung 1: Einteilung der Koronararterien in Segmente.

RCA: Rechte Koronararterie; LAD: Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie; RCX: Ramus circumflexus.

Angiographisch erkennbare Veränderungen wurden in vier unterschiedliche Typen gemäß der American Heart Association (AHA) eingeteilt^{103,104} (Tabelle 2). Dabei wurde eine Abstufung von Typ A, einer umschriebenen Stenose, bis hin zu Typ C, die von einer diffusen ausgedehnten Veränderung gekennzeichnet ist, vorgenommen.

Tabelle 2: Stenosegraduierung modifiziert nach AHA.

Typ A	Umschrieben, konzentrisch, glatt konturiert, wenig anguliert, nicht am Abgang von Seitenästen, entfernt vom Ostium, kein Thrombus
Typ B1	Tubuläre Stenose, exzentrische Stenose, irreguläre Kontur, geschlängeltes Gefäß,
Typ B2	stark anguliert, Bifurkationsstenose, sichtbarer Thrombus
Typ C	Diffuse Stenosierung, stark geschlängeltes Gefäß, starke Angulierung, Einbeziehung eines großen Seitenastes, Gefäßverschluss

Typ B1: Bei Vorliegen von einem Kriterium, Typ B2: Bei Vorliegen von mehr als einem Kriterium

Die Stärke der Lumeneinengung wurde anhand der am stärksten betroffenen Stelle je Koronarsegment quantitativ erfasst. Als Referenzsegmente dienten die an die Stenose proximal und distal angrenzenden Stellen, die als unverändert angesehen wurden. Der daraus

errechnete Quotient aus mittlerem Referenzdurchmesser und Stenosedurchmesser definierte den prozentualen Stenosegrad (Diameterstenose). Der Abstand zwischen proximalem und distalem Referenzsegment ergab die Läsionslänge. Auch mehrere aufeinanderfolgende Stenosen eines Gefäßes, sogenannte Tandemstenosen, wurden mit Hilfe der Referenzsegmente vermessen. Als Skala für alle Messungen diente der 6-F-Judkins-Führungskatheter im Koronarostium; bei der Auswertung wurde die höhergradige Lumeneinengung der zwei orthogonalen Projektionen berücksichtigt.

Gleichzeitig wurde bei einer Läsion zwischen einer De-novo-Stenose oder einer Restenose unterschieden. Während es sich bei einer De-novo-Stenose um eine neu aufgetretene Läsion handelte, galt ein Gefäß als restenotiert, wenn dieses nach stattgehabter Intervention (innerhalb von 12 Monaten) wieder verengt war.

Die Koronarperfusion, die distal der Stenose durch das röntgendichte Kontrastmittel sichtbar wurde, wurde nach der „Thrombolysis in myocardial infarction“ (TIMI) - Klassifikation in vier Grade eingeteilt²² (Tabelle 3). Sie reicht von Grad 0, bei dem der Blutfluss distal der Stenose nicht dargestellt werden kann, bis Grad III, bei dem auch nach der Verengung ein normaler Fluss sichtbar ist.

Tabelle 3: Klassifikation der Koronarperfusion nach TIMI.

TIMI 0	Verschluss mit fehlender Darstellung im distalen Gefäßanteil
TIMI I	Verschluss mit Darstellung von wenigen Teilen des distalen Gefäßabschnittes
TIMI II	Darstellung des Gefäßes distal der Stenose mit verlangsamtem Fluss des Kontrastmittels im Vergleich zu anderen Gefäßarealen
TIMI III	Normaler Ein- und Abstrom des Kontrastmittels

TIMI: Thrombolysis in myocardial infarction.

3.3 FRAKTIONALE FLUSSRESERVE

3.3.1 Grundlagen

Während der Koronarangiographie lassen sich mittels QCA morphologische Daten einer Stenose ermitteln; keine Berücksichtigung findet jedoch die unmittelbare Abschätzung des Blutflusses im Zielgefäß.

Die Fraktionale Flussreserve (FFR), deren Konzept von Pijls und De Bruyne entwickelt wurde^{31,88,90,93,94}, ist ein läsionsspezifischer Parameter, der den Effekt einer koronaren Stenose auf die myokardiale Durchblutung wiedergibt. Die Definition beruht auf dem Verhältnis von maximalem myokardialen Blutfluss in Anwesenheit einer Stenose (Q) zum theoretischen maximalen Blutfluss in demselben Gefäß ohne Stenose (Q^N).

Generell wird der normale maximale myokardiale Blutfluss Q^N durch den Quotienten aus der Differenz des aortalen Drucks P_a und dem zentralvenösen Druck P_v und dem myokardialen Widerstand R unter maximaler Gefäßdilatation bestimmt:

$$Q^N = (P_a - P_v) / R,$$

wohingegen sich der maximale myokardiale Blutfluss in Anwesenheit einer Stenose Q aus dem Quotienten aus der Differenz des poststenotischen Druckes P_d und dem zentralvenösen Druck P_v und dem myokardialen Widerstand bildet (Abbildung 2):

$$Q = (P_d - P_v) / R.$$

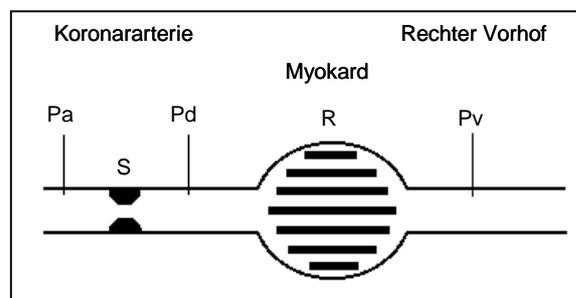


Abbildung 2: Schematische Darstellung einer stenosierenden Koronararterie mit ihrem myokardialen Gefäßbett.

P_a : aortaler Druck; P_d : distaler Druck; P_v : venöser Druck; R : myokardialer Widerstand; S : Stenose.

Da das myokardiale Gefäßbett aufgrund der medikamentösen Hyperämieinduktion maximal dilatiert ist, ist sein Widerstand R konstant und gering⁹⁰. Demzufolge definiert sich FFR als Quotient Q / Q^N , gegeben durch:

$$FFR = (P_d - P_v) / (P_a - P_v).$$

Der zentralvenöse Druck P_v ist im Verhältnis zu dem systolischen Blutdruck sehr niedrig und kann vernachlässigt werden, nachdem klinische Anzeichen einer auffallenden Druckerhöhung in diesem Bereich ausgeschlossen worden sind⁹⁰. Daraus folgt:

$$FFR = (P_d) / (P_a).$$

Je höhergradig eine Stenose ist, desto größer wird der Druckgradient über der Verengung im Gefäß und desto kleiner wird der FFR-Wert. Da der Blutdruck im Verlauf eines gesunden Herzkranzgefäßes nicht abnimmt, kann die FFR in jedem gesunden Gefäß theoretisch 1,00 betragen. Es gilt:

$$P_a = P_d \text{ und somit } FFR = (P_d) / (P_a) = 1 \text{ }^{26,90,93}.$$

Die Druckdrahtmethode ist von Veränderungen der Parameter Herzfrequenz und arterieller Blutdruck weitgehend unabhängig²⁶. Da ein gesundes Referenzgefäß für die Bestimmung der FFR nicht notwendig ist, kann sie sowohl bei Ein- als auch bei Mehrgefäßerkrankungen angewendet werden. Bei der Beurteilung der hämodynamischen Situation wird bei dieser Methode auch der Einfluss von eventuell vorhandenen Kollateralgefäßen berücksichtigt^{76,77,86,94}.

Frühere Studien konnten zeigen, dass ein FFR-Wert von 0,75 die Grenze zwischen relevanten und nicht relevanten Stenosen bildet und als Schwellenwert für die Entscheidung zu einer Intervention dienen kann. Der Vergleich mit nicht-invasiven Methoden im Hinblick auf Zeichen einer myokardialen Ischämie weist auf eine zuverlässige Übereinstimmung der Ergebnisse hin^{6,25,88,90,93}.

3.3.2 Technische Voraussetzungen

Die Bestimmung der FFR erfordert die simultane Messung des mittleren Druckes im Bereich des Koronarostiums P_a und distal der betrachteten Stenose P_d . Alle Druckwerte werden in mm Hg gemessen. Während P_a über den im Koronarostium gelegenen flüssigkeitsgefüllten Führungskatheter aufgezeichnet wird, wird der poststenotische Druck P_d im betroffenen Gefäß mit Hilfe des Pressure Wire[®] (Radi Medical Systems, Uppsala, Schweden) oder des Wave Wire[®] (Jomed, Rancho Cordova, CA, USA) gemessen^{25,31,32,90,93}. Der Druckdraht besteht aus einem 0,014inch PTCA-Führungsdraht, in dessen Spitze drei Zentimeter proximal

von dieser ein Mikromanometersensor eingebracht ist. Der Sensor befindet sich im Übergang von strahlendichter Spitze und nicht-strahlendichtem Teil des Druckdrahtes. Neben der nutzbaren Gesamtlänge des Drahtes von 175cm ermöglicht der Sensor bei Druckwerten zwischen -30 und +300 mmHg in einem Frequenzbereich zwischen 0 und > 200 Hertz eine sehr hohe Zuverlässigkeit der Messwerte ^{79,90}.

Während der Druckdraht direkt an eine Basiseinheit (Interface, Pressure Wire, Radi Analyzer) angeschlossen ist, wird der Führungskatheter über einen Druckabnehmer mit der Basiseinheit verbunden. Die Basiseinheit ermöglicht, den Katheter und den Druckdraht separat zu kalibrieren, die empfangenen Signale in einen Druckwert zu verrechnen und als Druckkurve auf dem Monitor aufzuzeigen. Zudem erfolgt nach Berechnung des FFR-Wertes aus dem Quotienten P_d / P_a die Übermittlung und Speicherung der Daten auf den Computer.

Solange keine Druckmessung erfolgt, kann das proximale Ende des Druckdrahtes von der Basisstation getrennt und dieser gegebenenfalls als konventioneller Führungsdraht während eines erforderlichen Eingriffes verwendet werden.

Die maximale Durchblutungssituation in den Kranzgefäßen wird durch die Hyperämie-induzierenden Substanzen Adenosin oder Papaverin hervorgerufen ^{69,90,117}. Adenosin, das in der vorliegenden Studie Verwendung findet, bewirkt über Bindung an A1- und A2-Adenosinrezeptoren eine Relaxation der glatten Muskelzellen in der Gefäßwand. Durch Dilatation der Widerstandsgefäße wird der koronare Blutfluss erhöht, ein direkt vasodilatierender Effekt auf die großen Arterien wird nicht beobachtet ⁸³.

Zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie wurde die intrakoronare Adenosingabe mit einem geringen Nebenwirkungsprofil standardmäßig angewendet ¹¹⁰. Aufgrund des raschen Wirkungseintrittes innerhalb von zehn Sekunden sowie der Wirkungsdauer über zehn Sekunden wurden die Messungen innerhalb von Minuten durchgeführt ¹¹⁹.

3.3.3 Durchführung der intrakoronaren Druckmessung

Nach Durchführung der Koronarangiographie und der quantitativen Auswertung schloss sich in gleicher Sitzung die Bestimmung der FFR im Zielgefäß an (Abbildung 3).

Unter erneuter Gabe von Röntgenkontrastmittel in den im Koronarostium gelegenen 6-F-Judkins-Führungskatheter wurde das mit Nitroglycerin dilatierte Zielgefäß dargestellt.

Nachdem die ostiale Druckkurve auf dem Monitor der Basiseinheit angezeigt wurde, erfolgte die Eichung des Katheters vor Ort. Der durch den Führungskatheter vorgeschobene Druckdraht wurde nach Anschluss an die Basiseinheit mit seiner Sensorspitze nahe an der Spitze

des Führungskatheters lokalisiert und ebenso kalibriert. Die beiden Druckkurven wurden auf den Ausgangswert 1,00 normiert.

Darauf folgend wurde der Druckmessdraht in die betroffene Herzkranzarterie vorgeführt und so platziert, dass der strahlendichte Teil des Drahtes mit dem Sensor distal der Stenose zu liegen kam. Die simultane und kontinuierliche Registrierung der Blutdrücke P_a und P_d proximal sowie distal der Stenose in Ruhe wurde begonnen, die maximalen Druckunterschiede aus den registrierten Kurven abgelesen und der Druckgradient aus dem Quotienten P_d / P_a berechnet.

Die sich anschließende Druckmessung unter Hyperämie wurde über den im Koronarostium gelegenen Führungskatheter mit einer intrakoronaren Adenosinabgabe eingeleitet⁹⁰. Nach Zugabe von 6ml Kochsalzlösung zur Beförderung des Medikaments in die Koronararterie wurde neben dem poststenotischen parallel der aortale Druckverlauf über eine Minute nach Injektionszeitpunkt registriert⁹⁰; daraufhin wurden die FFR-Werte wie bereits beschrieben berechnet. Ebenso wurde die Herzfrequenz (Schläge / min) zu allen Zeitpunkten gemessen und dokumentiert.

Lagen die ermittelten FFR-Werte zwischen 0,75 und 1,00, wurden keine interventionell revaskularisierenden Maßnahmen eingeleitet. Bei einer FFR kleiner 0,75 wurde von einer hämodynamisch relevanten Stenose ausgegangen und eine notwendige Intervention den Druckmessungen angeschlossen. Während der Druckdraht vor Ort als konventioneller PTCA-Führungsdraht der Intervention diente, wurde im Anschluss daran das Ergebnis mittels Druckmessung überprüft. Die Intervention war erfolgreich verlaufen, wenn die Stenose nach der Durchführung einer PTCA weniger als 30% betrug oder nach der zusätzlichen Einbringung eines Stents ein Stenosegrad unter 10% zu finden war.

Die intrakoronare Druckmessung wurde mit einem Druckvergleich von P_a mit P_d in Höhe des Koronarostiums beendet. Dies dient der Überprüfung der Druckgleichheit zwischen Führungskatheter und Druckdraht auch während der Messungen, um eine Drift auszuschließen. Eine Differenz von weniger als 5 mm Hg / h kann toleriert werden^{90,91}.

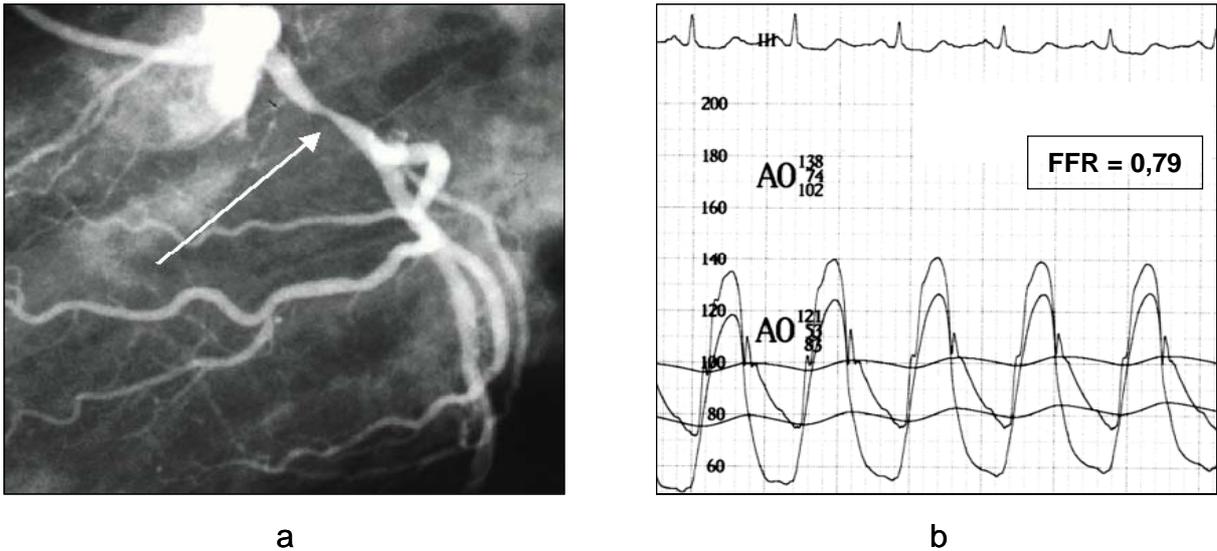


Abbildung 3: a) Koronarangiographischer Befund einer mittelgradigen Stenose bei einer 56-jährigen Patientin; b) Auswertung der mittelgradigen Stenose mittels FFR-Messung: $P_a = 100$ mmHg, $P_d = 79$ mmHg, $FFR = 0,79$; somit negativer Ischämietest.

AO: Aortaler Blutdruck systolisch, diastolisch, mittlerer Druck in Ruhe und unter Adenosingabe.

3.4 NACHVERFOLGUNG DER PATIENTEN

Die Daten zur Nachverfolgung wurden nach 30 Tagen, sechs, zwölf und 24 Monaten nach dem Datum der Eingangsuntersuchung erhoben.

Die primären Endpunkte wurden als die Häufigkeit des Auftretens gravierender unerwünschter kardialer Ereignisse, sogenannter „major adverse cardiac event“ (MACE), die im Langzeitverlauf aufgetreten sind, definiert. Dazu zählten der Tod des Patienten durch kardiale oder nicht-kardiale Ereignisse, das Auftreten eines Myokardinfarktes oder zusätzlich erforderliche Eingriffe im Rahmen einer PTCA oder eines Bypasses. Ein Myokardinfarkt war definiert als das Auftreten neuer pathologischer Q-Zacken im EKG oder als dokumentierter Anstieg der Laborparameter Troponin T oder Creatinkinase über das Zweifache des Normwertes. Bei Vorhandensein eines kardialen Ereignisses war von Bedeutung, ob dieses im Zielgebiet des in die Studie eingeschlossenen Gefäßes oder auch im Zielgefäß selbst lokalisiert war. Der Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ beinhaltete die Ereignisse Tod, Myokardinfarkt und den Bedarf einer Intervention.

Zudem wurde die Anzahl der Rekoronarangiographien und deren Ursache (AP-Beschwerden, geplante Untersuchung, andere Ursachen) registriert.

Als sekundärer Endpunkt waren die Veränderungen der Angina-Pectoris-Symptomatik nach der CCS-Klassifikation¹⁵ definiert.

Ebenso wurde während der zweijährigen Beobachtungszeit die Inanspruchnahme verschiedener medizinischer Dienstleistungen der Studienpopulation erfasst. Dabei wurden die Anzahl der Klinikaufenthalte aufgrund kardiologischer Indikation sowie die Häufigkeit der Besuche bei einem Kardiologen und bei einem Hausarzt registriert.

3.5 STATISTIK

Die statistischen Auswertungen erfolgten mit Hilfe des SPSS Statistikprogramms (Version 10.7, Chicago, Illinois, USA).

Numerische Daten wurden als Mittelwert und Standardabweichung mit Maximum und Minimum angegeben. Die Mittelwerte wurden mit Hilfe zweiseitiger t-Tests bei Vorliegen einer Normalverteilung auf signifikante Unterschiede geprüft. Zur Überprüfung von Häufigkeitsverteilungen wurde der Chi-Quadrat-Test eingesetzt.

Der Vergleich der Subgruppen bezüglich des Erreichens eines primären Endpunktes wurde mit Kaplan-Meier-Analysen, Überlebensfunktion und Log-Rank-Test auf Signifikanz untersucht.

Bei den Tests wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ als signifikant angesehen.

IV. ERGEBNISSE

4.1 PATIENTENCHARAKTERISTIK

Das Studienkollektiv bestand aus 89 Patienten im Alter von 66 ± 10 Jahren. Anhand des Ergebnisses der Druckdrahtmessung bildeten 50 Patienten die Zielgruppe und 39 Patienten die Kontrollgruppe. Die mittlere Beobachtungszeit lag in der Zielgruppe bei 869 ± 122 (593-1174) Tagen und in der Kontrollgruppe bei 762 ± 183 (145-1031) Tagen. Jeweils 74% (37 vs. 29 Patienten) waren männlichen Geschlechts. Tabelle 4 fasst die Patientencharakteristika zusammen.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand in dem kardiovaskulären Risikofaktor Hypercholesterinämie, der in der Kontrollgruppe mit 92% häufiger vorhanden war ($p < 0,05$).

In den Angaben über Angina-Pectoris-Beschwerden lag ebenso ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor. Gemessen an der CCS-Klassifikation hatte die Zielgruppe mit $1,4 \pm 1,3$ durchschnittlich weniger Beschwerden als die Kontrollgruppe mit $2,1 \pm 1,3$ zum Zeitpunkt der Herzkatheteruntersuchung ($p < 0,05$).

Die übrigen Parameter Alter, Gewicht sowie die Risikofaktoren Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, familiäre Disposition und Nikotinabusus waren nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 4: Patientencharakteristika.

	gesamt	Zielgruppe FFR \geq 0,75	Kontrollgruppe FFR < 0,75	p; exakte Signifikanz
Patientenanzahl	89	50	39	
Weiblich	23	13 (26%)	10 (26%)	ns
Männlich	66	37 (74%)	29 (74%)	ns
Beobachtungszeit (Tage)	822 \pm 160	869 \pm 122 (593-1174)	762 \pm 183 (145-1031)	ns
Alter (Jahre)	66 \pm 10	66 \pm 9 (37-82)	65 \pm 11 (43-84)	ns
Gewicht (kg)	77 \pm 13	75 \pm 12 (49-100)	80 \pm 15 (51-117)	ns
Risikofaktoren				
Diabetes mellitus	18 (20%)	10 (20%)	8 (21%)	ns
Arterielle Hypertonie	66 (74%)	33 (66%)	33 (85%)	ns
Hypercholesterinämie	72 (81%)	36 (72%)	36 (92%)	<0,05
Familiäre Disposition	42 (48%)	21 (43%)	21 (54%)	ns
Nikotinabusus	44 (49%)	25 (50%)	19 (49%)	ns
CCS-Klasse	1,7 \pm 1,4	1,4 \pm 1,3	2,1 \pm 1,3	<0,05

Daten präsentiert als Mittelwert \pm Standardabweichung, Minimum und Maximum; Anzahl von Patienten, prozentualer Anteil; ns = nicht signifikant. CCS: Canadian Cardiovascular Society.

4.2 LABORPARAMETER

Die mittleren Werte der beiden Gruppen waren für Creatinkinase, für das Isoenzym CK-MB, für Lactatdehydrogenase und für Gesamtcholesterin annähernd gleichverteilt und sind in Tabelle 5 dargestellt.

Gemessen an dem Referenzbereich der Creatinkinase von 10-80 U/l handelte es sich in drei Fällen der Kontrollgruppe um erhöhte Werte. Bei diesen Patienten war zudem das Isoenzym CK-MB erhöht. Das Vorliegen eines akuten koronaren Syndroms konnte jedoch anhand der übrigen Kriterien ausgeschlossen werden. Zwei Patienten der Kontrollgruppe sowie ein Patient der Zielgruppe lagen mit einer Lactatdehydrogenase von über 240 U/l außerhalb des Referenzbereiches. Ein erhöhter Gesamtcholesterinwert konnte insgesamt in 19 Fällen

nachgewiesen werden, wobei zwölf Patienten der Zielgruppe angehörten. Bei 53 Patienten mit Cholesterinnormwerten handelte es sich um bereits medikamentös eingestellte Werte.

Tabelle 5: Laborparameter.

	Zielgruppe	Kontrollgruppe	p
	FFR $\geq 0,75$	FFR $< 0,75$	
CK (U/l)	34 \pm 15 (12-74)	34 \pm 24 (11-113)	ns
CK-MB (U/l)	–	112 \pm 73 (30-167)	ns
LDH (U/l)	159 \pm 30 (112-257)	169 \pm 46 (82-273)	ns
Gesamtcholesterin (mg/dl)	203 \pm 43 (144-339)	204 \pm 50 (145-300)	ns

Daten präsentiert als Mittelwert \pm Standardabweichung, Minimum und Maximum. CK: Creatinkinase; CK-MB: Creatinkinase muscle-brain; LDH: Lactatdehydrogenase.

4.3 KORONARANGIOGRAPHIE

4.3.1 Angiographische Daten

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion der Gesamtpopulation lag mit 62 \pm 11% im Normbereich, die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander (Tabelle 6).

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen war in der Anzahl der von koronarer Herzerkrankung betroffenen Gefäße zu erkennen. Während es sich in der Zielgruppe hauptsächlich um Patienten mit Zweigefäßerkrankungen handelte, lagen in der Kontrollgruppe vor allem Fälle mit Dreigefäßerkrankungen vor ($p < 0,05$).

Ebenso unterschieden sich die Gruppen signifikant in der Anzahl der De-novo-Stenosen und Restenosen. Mit 17 Patienten (44%) war der Anteil der Restenosen in der Kontrollgruppe signifikant höher als in der Zielgruppe, die 10 Patienten (20%) mit Restenosen und somit 40 Patienten (80%) mit De-novo-Stenosen aufwies ($p < 0,05$). Auch in der Stenosegraduierung nach der AHA-Klassifikation zeichnete sich zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied ab. Während in der Zielgruppe hauptsächlich die Morphologietypen A und B1 vorhanden waren, konnten der Kontrollgruppe insbesondere die Morphologietypen B1 und B2 zugeordnet werden ($p < 0,001$).

Hinsichtlich der übrigen angiographischen Parameter konnte kein Unterschied festgestellt werden.

Tabelle 6: Angiographische Daten.

	gesamt	Zielgruppe FFR \geq 0,75	Kontrollgruppe FFR $<$ 0,75	p
LVEF (%)	62 \pm 11	61 \pm 12 (26-87)	63 \pm 9 (42-81)	ns
KHE:				<0,05
Eingefäßerkrankung	20 (23%)	13 (26%)	7 (18%)	
Zweigefäßerkrankung	36 (40%)	25 (50%)	11 (28%)	
Dreigefäßerkrankung	33 (37%)	12 (24%)	21 (54%)	
Gefäß:				
RCA	24 (27%)	13 (26%)	11 (28%)	ns
LAD	43 (48%)	25 (50%)	18 (46%)	ns
RCX	22 (25%)	12 (24%)	10 (26%)	ns
CASS-Segmente:				
RCA 1/2/3/4		5/4/3/1	2/4/4/-	ns
LAD 6/7/8/9/10		7/12/1/6/-	-/1/6/9/1	ns
RCX 11/12/13		9/-/2	5/3/3	ns
De-novo-Stenose	62 (70%)	40 (80%)	22 (56%)	<0,05
Läsionsmorphologie				
nach AHA:				<0,001
Typ A	28 (32%)	23 (46%)	5 (13%)	
Typ B1	37 (42%)	21 (42%)	16 (42%)	
Typ B2	20 (23%)	5 (10%)	15 (39%)	
Typ C	3 (3%)	1 (2%)	2 (5%)	
Tandemstenose	14 (16%)	6 (12%)	8 (21%)	ns

	gesamt	Zielgruppe FFR \geq 0,75	Kontrollgruppe FFR $<$ 0,75	p
TIMI-Klassifikation:				
Grad II	5 (6%)	3 (6%)	2 (5%)	ns
Grad III	83 (94%)	47 (94%)	36 (92%)	ns
MI	33 (39%)	16 (33%)	17 (47%)	ns
MI in der Zielregion	11 (37%)	4 (33%)	7 (50%)	ns

Daten präsentiert als Mittelwert \pm Standardabweichung, Minimum und Maximum; Anzahl von Patienten, prozentualer Anteil. LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; KHE: koronare Herzerkrankung; RCA: Rechte Koronararterie; LAD: Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie; RCX: Ramus circumflexus; CASS: Coronary artery segment identification system; AHA: American Heart Association; TIMI: Thrombolysis in myocardial infarction; MI: Zustand nach Myokardinfarkt.

4.3.2 Quantitative Koronarangiographie

Die prozentuale Stenose lag in der Studienpopulation bei durchschnittlich $60,1 \pm 9,5\%$. Hier zeichnete sich zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied ab, der sich aus Tabelle 7 entnehmen lässt ($p < 0,001$). Während der Stenosegrad der Kontrollgruppe bei $64,0 \pm 7,9\%$ lag, wies die Zielgruppe einen Stenosegrad von $57,0 \pm 9,5\%$ auf; dementsprechend war mit $1,5 \pm 0,8\text{mm}$ der mittlere Gefäßdurchmesser der Zielgruppe größer als der der Kontrollgruppe ($1,0 \pm 0,4\text{mm}$) ($p < 0,05$). Abbildung 4 zeigt die Bandbreite der Stenosegrade und veranschaulicht den Überlappungsbereich der zwei Gruppen.

Die Auswertung der Läsionslängen sowie der Referenzdiameter ergab für die Gruppen annähernd gleiche Mittelwerte.

Tabelle 7: Stenoseparameter.

	gesamt	Zielgruppe FFR $\geq 0,75$	Kontrollgruppe FFR $< 0,75$	p
Prozentuale Stenose (%)	60,1 \pm 9,5	57,0 \pm 9,5 (29,4-75,0)	64,0 \pm 7,9 (45,5-76,5)	<0,001
Stenosediameter (mm)	1,3 \pm 0,7	1,5 \pm 0,8 (0,6-5,0)	1,0 \pm 0,4 (0,1-1,9)	<0,05
Läsionslänge (mm)	9,6 \pm 6,8	9,6 \pm 8,4 (1,8-56,0)	9,5 \pm 3,9 (2,3-20,0)	ns
Proximaler Referenzdiameter (mm)	3,1 \pm 1,0	3,2 \pm 0,9 (1,8-6,7)	3,2 \pm 1,2 (1,8-8,0)	ns
Distaler Referenzdiameter (mm)	3,0 \pm 1,0	3,1 \pm 1,0 (1,8-8,0)	2,9 \pm 1,0 (1,5-7,5)	ns

Daten präsentiert als Mittelwert \pm Standardabweichung, Minimum und Maximum.

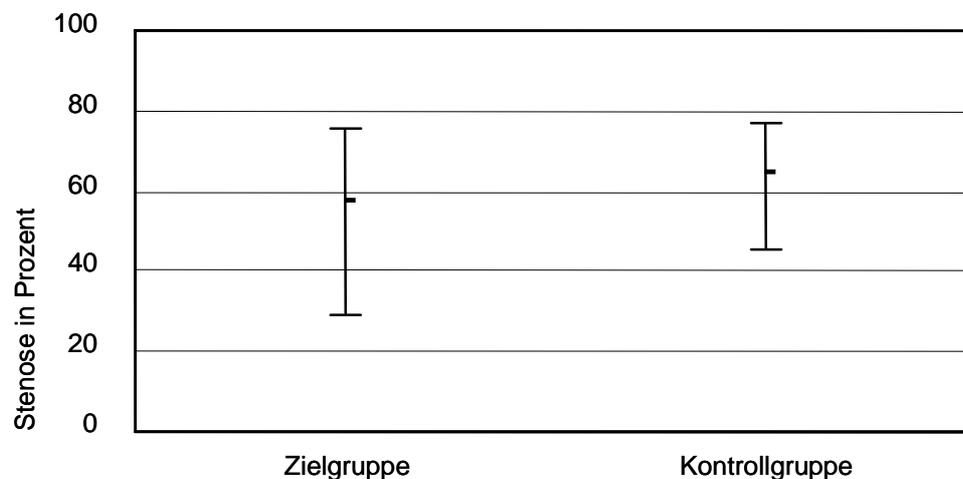


Abbildung 4 : Prozentualer Stenosegrad der Ziel- und Kontrollgruppe mit Minimum, Maximum und Mittelwert

4.3.3 Intrakoronare Druckmessung

Die intrakoronare Druckmessung ergab für die Gesamtpopulation unter Ruhebedingungen einen Druckquotienten von durchschnittlich 0,89 \pm 0,14, der sich unter maximaler Adenosindosierung auf eine FFR von 0,79 \pm 0,16 reduzierte (Tabelle 8).

Nachdem die FFR das Kriterium für die Zuordnung zu den jeweiligen Gruppen war, liegt es nahe, dass sich die Ergebnisse der beiden Gruppen deutlich unterschieden ($p < 0,001$). Die Zielgruppe lag sowohl in Ruhe mit Werten von $0,96 \pm 0,03$ als auch unter Adenosinabgabe mit einer FFR von $0,91 \pm 0,05$ in dem zuvor definierten Bereich von $> 0,75$. Im Gegensatz dazu wies die Kontrollgruppe unter Ruhebedingungen einen Druckquotienten von durchschnittlich $0,79 \pm 0,17$ auf, der unter Hyperämiebedingungen mit einer durchschnittlichen FFR von $0,65 \pm 0,12$ weiter abnahm.

Die aortalen Druckwerte P_a waren während der intrakoronaren Druckmessung zwischen beiden Gruppen zu jedem Zeitpunkt nicht unterschiedlich. Die poststenotischen Druckwerte P_d hingegen unterschieden sich zwischen den Gruppen hoch signifikant ($p < 0,001$). Lag der Mittelwert der Kontrollgruppe in Ruhe bei 74 ± 16 mmHg, fiel der Druck unter Adenosinabgabe auf 60 ± 11 mmHg weiter ab. Wie aus Tabelle 8 ersichtlich, nahmen auch in der Zielgruppe unter Hyperämiebedingungen die Druckwerte distal der Stenose auf einen Mittelwert von 85 ± 11 mmHg ab.

Zeitgleich mit den FFR-Messungen wurde jeweils die Herzfrequenz, die über die gesamte Zeit in der Studienpopulation konstant blieb, registriert. Eine Gegenüberstellung der Gruppen ergab zu jedem Zeitpunkt keinen signifikanten Unterschied. Auch die durchschnittliche Adenosindosierung war zwischen den Gruppen nicht unterschiedlich.

Tabelle 8: Intrakoronare Druckmessung.

	gesamt	Zielgruppe FFR $\geq 0,75$	Kontrollgruppe FFR $< 0,75$	p
Ruhemessung:				
P_d / P_a	$0,89 \pm 0,14$	$0,96 \pm 0,03$ (0,89-1,00)	$0,79 \pm 0,17$ (0,30-0,98)	$< 0,001$
P_a (mmHg)		99 ± 14 (68-130)	95 ± 10 (75-118)	ns
P_d (mmHg)		95 ± 14 (65-130)	74 ± 16 (30-97)	$< 0,001$
HF (Schläge/min)		68 ± 11 (50-99)	66 ± 13 (48-99)	ns
Unter Adenosin $16 \mu\text{g}$:				
FFR		$0,92 \pm 0,05$ (0,81-1,00)	$0,73 \pm 0,11$ (0,30-0,86)	$< 0,001$
P_a (mmHg)		93 ± 14 (58-128)	95 ± 12 (70-117)	ns
P_d (mmHg)		85 ± 13 (58-120)	69 ± 12 (30-88)	$< 0,001$

	gesamt	Zielgruppe FFR \geq 0,75	Kontrollgruppe FFR < 0,75	p
HF (Schläge/min)		67±13 (49-114)	70±12 (49-100)	ns
Unter maximaler Adenosindosierung:				
FFR	0,79±0,16	0,91±0,05 (0,79-1,00)	0,65±0,12 (0,30-0,80)	<0,001
P _a (mmHg)		95±13 (75-125)	94±7 (75-100)	ns
P _d (mmHg)		85±11 (65-106)	60±11 (36-75)	<0,001
HF (Schläge/min)		69±12 (50-97)	67±11 (51-84)	ns
Maximale Adenosindosierung (µg)		35±10 (16-40)	33±14 (0-60)	ns

Daten präsentiert als Mittelwert \pm Standardabweichung, Minimum und Maximum. FFR: Fraktionale Flussreserve; P_a: aortaler Blutdruck; P_d: Blutdruck distal der Stenose; HF: Herzfrequenz.

4.3.4 Interventionsergebnisse der Kontrollgruppe

Bei den 39 Patienten der Kontrollgruppe war aufgrund der pathologischen FFR eine Intervention erforderlich. Hierbei konnte bei allen Patienten die PTCA erfolgreich durchgeführt und zusätzlich in 29 Fällen (74%) ein Stent implantiert werden (Tabelle 9). Alle Interventionen in der Kontrollgruppe verliefen komplikationslos.

Mittels Intervention konnte eine Verminderung des Druckgradienten über der Stenose erreicht werden, was durch die Verbesserung der FFR von 0,65±0,12 auf 0,94±0,05 ($p < 0,001$) unter Adenosingabe bestätigt wird. Die mittlere Reststenose konnte durch die Eingriffe von 64,0±7,9% auf 7,5±12,4% reduziert werden. Desgleichen war der mittlere minimale Lumendiameter von 1,0±0,4mm auf 3,0±1,0mm gestiegen.

Tabelle 9: Interventionsergebnisse der Kontrollgruppe.

	Kontrollgruppe (n = 39)
PTCA / Stent	39 (100%) / 29 (74%)
Vor Intervention:	
FFR	0,65±0,12 (0,30-0,80)
Prozentuale Stenose (%)	64,0±7,9 (45,5-76,5)
Stenosediameter (mm)	1,0±0,4 (0,1-1,9)
Nach Intervention:	
P _d / P _a	0,97±0,26 (0,93-1,00)
FFR	0,94±0,05 (0,85-1,00)
Prozentuale Stenose (%)	7,5±12,4 (-13,3-+36,6)
Stenosediameter (mm)	3,0±1,0 (1,8-6,0)
Proximaler Referenzdiameter (mm)	3,2±0,9 (1,8-5,8)
Distaler Referenzdiameter (mm)	2,9±1,0 (0,3-6,5)
Adenosindosierung (µg)	29±13 (16-55)

Daten präsentiert als Mittelwert ± Standardabweichung, Minimum und Maximum; Anzahl von Patienten, prozentualer Anteil. PTCA: Perkutane transluminare coronare Angioplastie; FFR: Fraktionale Flussreserve.

4.4 PRIMÄRE ENDPUNKTE

Alle 89 Patienten wurden über den Beobachtungszeitraum von 24 Monaten nachverfolgt. Innerhalb dieser Zeit konnten primäre und sekundäre Endpunkte sowie die Parameter Rekoronarangiographie, ereignisfreie Beobachtungszeit und Freiheit von Interventionen im Zielgefäß erhoben werden.

4.4.1 Rekoronarangiographie

Insgesamt wurde während des Studienzeitraumes bei 43 Patienten eine Rekoronarangiographie durchgeführt. Dabei waren 23 (59%) Fälle der Kontrollgruppe und 20 (40%) Patienten der Zielgruppe zuzuordnen (Tabelle 10).

Im Verlauf des ersten Beobachtungsjahres zeichnete sich eine statistisch signifikante Mehrzahl an Rekoronarangiographien für die Kontrollgruppe ab ($p < 0,05$). Nach 24 Monaten war dieser statistisch signifikante Unterschied zwischen den Gruppen nicht mehr vorhanden. Von den insgesamt 43 Koronarangiographien waren 28 aufgrund von Angina-Pectoris-Beschwerden angeordnet, acht als Kontrollangiographie geplant und sieben wegen anderer Ereignisse durchgeführt worden.

Tabelle 10: Rekoronarangiographie.

	Zielgruppe	Ursache	Kontrollgruppe	Ursache	p
	FFR $\geq 0,75$	a/b/c	FFR $< 0,75$	a/b/c	
FU 30	9 (18%)	4/3/2	16 (41%)	11/3/2	<0,05
FU 06	9 (18%)	4/3/2	16 (41%)	11/3/2	<0,05
FU 12	16 (32%)	10/4/2	23 (59%)	16/4/3	<0,05
FU 24	20 (40%)	12/4/4	23 (59%)	16/4/3	ns

Daten präsentiert als Anzahl von Patienten, prozentualer Anteil. p im Bezug auf Anzahl der Rekoronarangiographien. Ursachen: a: Angina-Pectoris-Beschwerden; b: geplante Untersuchung; c: andere; FU: Folgeuntersuchung nach 30 Tagen, nach 6, 12, 24 Monaten.

4.4.2 Kardiale Ereignisse

Innerhalb der 24-monatigen Beobachtungszeit traten in der Studienpopulation 35 kardiale Ereignisse auf, die als Übersicht in Tabelle 11 zusammenfassend dargestellt sind. Davon hatte die Zielgruppe elf und die Kontrollgruppe 24 Ereignisse zu verzeichnen.

In der Gesamtstudienpopulation wurden ein Bypass und 28 PTCA durchgeführt, von denen 15 jeweils im Zielgefäß stattfanden. Zudem ereigneten sich ein Infarkt sowie fünf Todesfälle, davon zwei definitiv kardieller Genese.

In der Kontrollgruppe ereigneten sich fünf Todesfälle (87% Gesamtüberleben), von denen zwei aufgrund kardialer Ursache eintraten (95% kardiales Überleben). Ein Patient verstarb nach 145 Tagen Beobachtungszeit während der Durchführung einer PTCA im Herzkatheterlabor aufgrund einer Hauptstamm-Dissektion, ein weiterer Patient verstarb an kardialer Ursache nach 587 Tagen Beobachtungszeit. Zwei nichtkardiale Todesfälle ereigneten sich aufgrund von Krebserkrankungen. Ein Patient verstarb an unbekannter

Ursache und wurde, nachdem eine kardiale Ursache nicht ausgeschlossen werden konnte, als kardialer Tod gewertet.

In der Zielgruppe trat innerhalb der Beobachtungszeit kein Todesfall und auch kein registrierter Myokardinfarkt ein. Ein Myokardinfarkt ereignete sich bei einem Patienten der Kontrollgruppe 175 Tage nach der primären Koronarangiographie; er konnte mit Hilfe einer Ballondilatation erfolgreich therapiert werden. Der Infarkt lag im Zielgefäß, wobei es sich hier um die rechte Koronararterie handelte.

Einen Bypass erhielt ein Patient der Zielgruppe nach 283 Tagen wegen der Zunahme der Stenose in einem anderen Koronargefäß. Hierbei wurde trotz fehlendem objektiven Ischämienachweis auch in dem Zielgefäß eine Bypassversorgung durchgeführt. In der Kontrollgruppe fand bei keinem Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraumes eine Bypassoperation statt.

Eine PTCA wurde bei zehn Patienten der Zielgruppe aufgrund vermehrter Angina-Pectoris-Beschwerden durchgeführt. Bei sechs Patienten fand diese im Zielgefäß statt, wobei alle drei Herzkranzgefäße gleichermaßen betroffen waren. Im Gegensatz dazu wurden in der Kontrollgruppe 18 PTCA, wovon neun der PTCA im Zielgefäß stattfanden, durchgeführt. Auch in der Kontrollgruppe waren die PTCA gleichmäßig auf die drei Herzkranzgefäße verteilt. Bei zwei Patienten waren nach 36 und 55 beziehungsweise nach 251 und 347 Tagen zwei PTCA außerhalb des Zielgefäßes notwendig. In zwei anderen Fällen wurden nach 239 und 246 beziehungsweise nach 211 und 261 Tagen eine PTCA im Zielgefäß sowie in einem anderen Gefäß durchgeführt. Bei einem Patienten waren drei PTCA während der Beobachtungszeit erforderlich, von denen eine im Zielgefäß und zwei in einem anderen Gefäß stattfanden.

Tabelle 11: Kardiale Ereignisse.

	PTCA	davon im Zielgefäß	Infarkt	Bypass	Todesfälle	kardialer Tod
Zielgruppe	10	6	–	1	–	–
	20%	12%		2%		
Kontrollgruppe	18	9	1	–	5	3
	46%	23%	0,3%		13%	0,8%

Daten präsentiert als Anzahl von Ereignissen. PTCA: Perkutane transluminare coronare Angioplastie.

4.4.3 Ereignisfreie Beobachtungszeit

Insgesamt zeigten 63 (71%) der 89 Patienten eine ereignisfreie zweijährige Beobachtungszeit. In der Zielgruppe waren es 40 (80%) der 50 Patienten, in der Kontrollgruppe hatten 23 (59%) der 39 Patienten die Beobachtungszeit ohne kardiales Ereignis (Tod, Myokardinfarkt oder Bedarf einer Intervention) überlebt. Dieser Unterschied zwischen Ziel- und Kontrollgruppe war zum Zeitpunkt nach 24 Monaten statistisch signifikant ($p < 0,05$). Registriert sind in der Kaplan-Meier-Analyse für eine ereignisfreie Beobachtungszeit jeweils das erste eingetretene Vorkommnis bei einem Patienten (Abbildung 5).

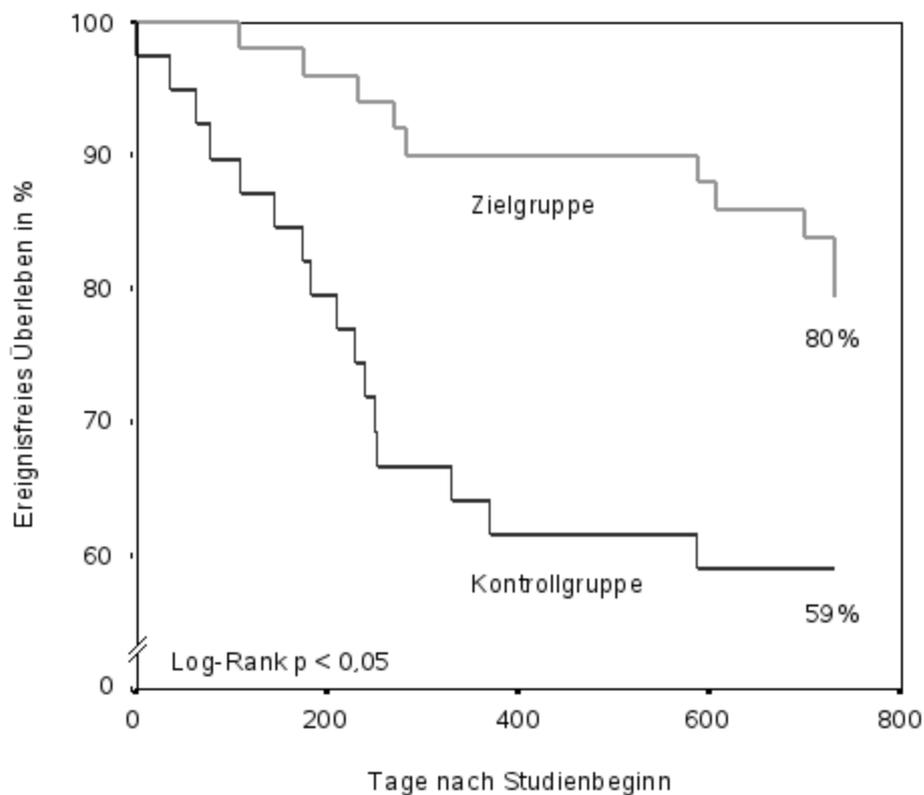


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Analyse des Überlebens ohne kardiale Ereignisse über eine Beobachtungszeit von 24 Monaten in der Ziel- und Kontrollgruppe.

4.4.4 Freiheit von Interventionen im Zielgefäß

Insgesamt war bei 26 (17%) der 89 Patienten innerhalb der 24-monatigen Beobachtungszeit eine Intervention im Zielgefäß notwendig.

In diesem Punkt war nach 24 Monaten kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festzustellen. In der Zielgruppe blieben 44 (88%) der 50 Patienten weiterhin frei von Interventionen. In der Kontrollgruppe waren 30 (77%) der 39 Patienten ereignisfrei. Die Kaplan-Meier-Analyse berücksichtigt die erste notwendige Intervention im Zielgefäß je Patient (Abbildung 6).

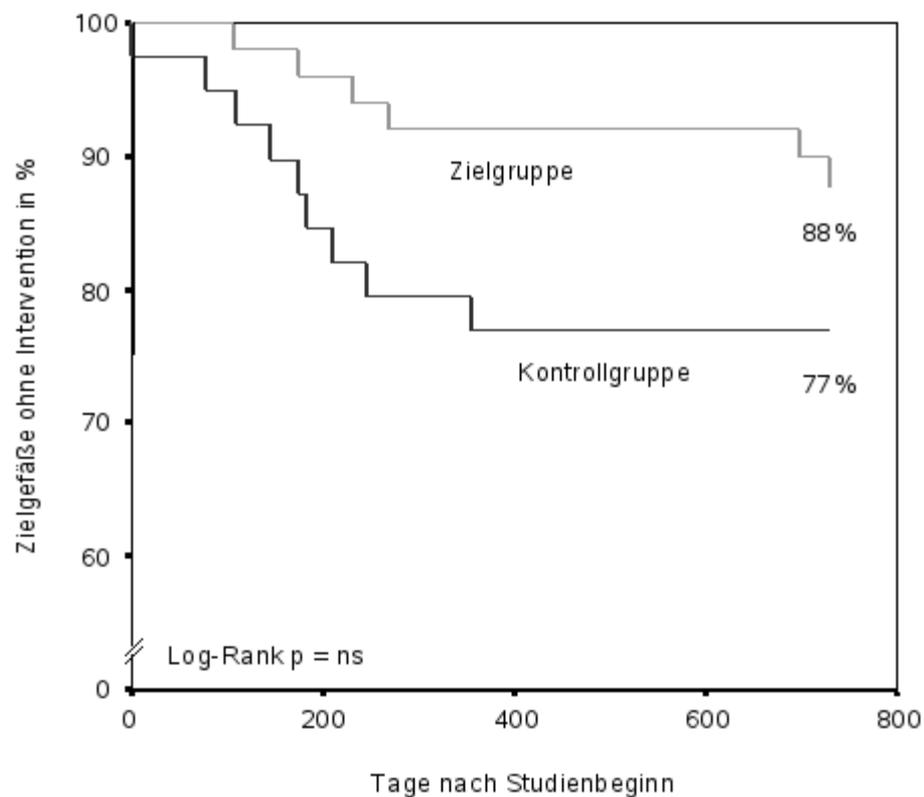


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Analyse der Freiheit von Interventionen im Zielgefäß über eine Beobachtungszeit von 24 Monaten in der Ziel- und Kontrollgruppe.

4.5 SEKUNDÄRE ENDPUNKTE

4.5.1 Angina-Pectoris-Beschwerden

Gemessen an der CCS-Klassifikation der stabilen Angina-Pectoris waren die Beschwerden zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen ($p < 0,05$) (Abbildung 7). Lag die Zielgruppe zu diesem Zeitpunkt bei durchschnittlich $1,4 \pm 1,3$, so wies die Kontrollgruppe mit $2,1 \pm 1,3$ stärkere Beschwerden auf. Nach der Untersuchung verbesserten sich die Beschwerden in beiden Gruppen auf $0,7 \pm 0,9$ (Zielgruppe) beziehungsweise auf $1,0 \pm 1,1$ (Kontrollgruppe). Nach sechs Monaten zeigte die Kontrollgruppe mit $1,4 \pm 1,1$ eine stärkere Zunahme an Beschwerden als die Zielgruppe mit $0,9 \pm 1,0$, wobei zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied vorhanden war ($p < 0,05$). Während die Schmerzen in der Zielgruppe bis zum einjährigen Untersuchungstermin weiterhin leicht zunahmen ($1,1 \pm 1,0$), blieben sie in der Kontrollgruppe nahezu gleich ($1,4 \pm 1,0$). Ein signifikanter Unterschied war zu diesem Zeitpunkt zwischen den Gruppen nicht festzustellen. Nach 24 Monaten war in der Kontrollgruppe mit $1,1 \pm 1,0$ eine weitere Abnahme der Beschwerden zu registrieren, gleichzeitig blieben die Beschwerden in der Zielgruppe mit $1,1 \pm 1,2$ nahezu konstant. Auch zu diesem Zeitpunkt lag kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor.

Über die zweijährige Beobachtungszeit besserten sich die Beschwerden der Kontrollgruppe um durchschnittlich ein CCS-Stadium, wohingegen die Beschwerden der Zielgruppe nur in geringem Maße abnahmen.

Während die Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der Herzkatheteruntersuchung signifikant stärkere AP-Beschwerden angab als die Zielgruppe ($p < 0,05$), war die Stärke der Beschwerden nach zweijähriger Beobachtungszeit in beiden Gruppen auf annähernd gleichem Niveau.

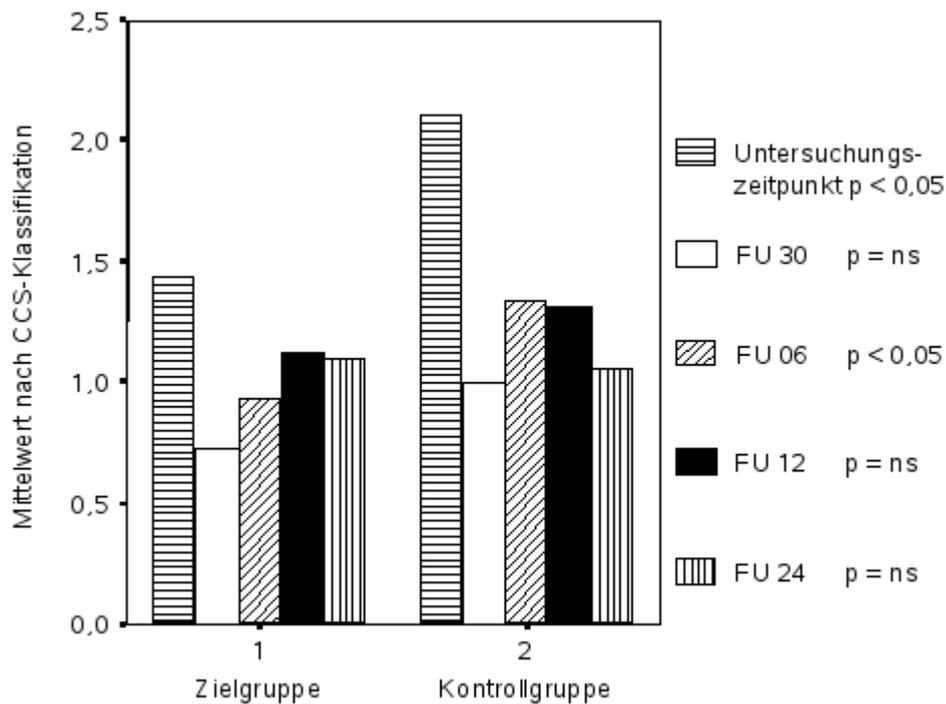


Abbildung 7: Durchschnittliche Angina-Pectoris-Beschwerden nach der CCS-Klassifikation in der Ziel- und Kontrollgruppe zum Untersuchungszeitpunkt und zum Zeitpunkt der Folgeuntersuchungen.

CCS: Canadian Cardiovascular Society; FU: Folgeuntersuchung nach 30 Tagen, nach 6, 12, 24 Monaten.

4.5.2 Inanspruchnahme medizinischer Dienstleistungen

Die Anzahl der Hospitalisierungstage bezog sich auf Klinikaufenthalte kardiologischer Ursachen (Tabelle 12). Betrachtet man die Zunahme der Aufenthaltstage innerhalb der 24 Monate, zeichnete sich nach sechs und nach zwölf Monaten zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied ab. Die Kontrollgruppe wies zu diesen Zeitpunkten eine höhere mittlere Anzahl an Hospitalisierungstagen auf als die Zielgruppe ($p < 0,05$). Nach 24 Monaten unterschieden sich die Gruppen nicht statistisch signifikant voneinander.

Tabelle 12: Anzahl der Hospitalisierungstage.

	gesamt	Zielgruppe FFR \geq 0,75	Kontrollgruppe FFR $<$ 0,75	p
FU 30	0,4 \pm 1,4	0,1 \pm 1,0 (0-7)	0,6 \pm 1,7 (0-8)	ns
FU 06	1,5 \pm 3,1	0,9 \pm 2,5 (0-14)	2,2 \pm 3,7 (0-14)	<0,05
FU 12	4,0 \pm 7,0	2,7 \pm 6,7 (0-39)	5,8 \pm 7,2 (0-30)	<0,05
FU 24	5,2 \pm 7,7	4,3 \pm 7,7 (0-39)	6,5 \pm 7,7 (0-32)	ns

Daten präsentiert als Mittelwert \pm Standardabweichung, Minimum und Maximum. FU: Folgeuntersuchung nach 30 Tagen, nach 6, 12, 24 Monaten.

Wie Tabelle 13 zeigt, ergab die Auswertung der Hausarztbesuche zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied. Zu registrieren war, dass die Mittelwerte der Zielgruppe zu jedem Zeitpunkt höher ausfielen. Dies traf mit 17,2 \pm 13,5 Besuchen der Zielgruppe bei einem Hausarzt gegenüber 13,0 \pm 9,2 Besuchen der Kontrollgruppe auch nach 24 Monaten zu.

Tabelle 13: Anzahl der Hausarztbesuche.

	gesamt	Zielgruppe FFR \geq 0,75	Kontrollgruppe FFR $<$ 0,75	p
FU 30	0,7 \pm 0,9	0,8 \pm 1,0 (0-5)	0,6 \pm 0,9 (0-4)	ns
FU 06	4,4 \pm 3,3	4,7 \pm 3,6 (0-22)	4,1 \pm 2,8 (0-11)	ns
FU 12	7,7 \pm 5,7	7,8 \pm 6,1 (0-28)	7,5 \pm 5,3 (0-20)	ns
FU 24	15,4 \pm 12,0	17,2 \pm 13,5 (1-54)	13,0 \pm 9,2 (0-44)	ns

Daten präsentiert als Mittelwert \pm Standardabweichung, Minimum und Maximum. FU: Folgeuntersuchung nach 30 Tagen, nach 6, 12, 24 Monaten.

Ein statistisch signifikanter Unterschied war hinsichtlich der Anzahl der Facharztbesuche zwischen den Gruppen nach 24 Monaten vorhanden (Tabelle 14) . Der Vergleich ergab mit 3,5 \pm 5,7 Besuchen für die Zielgruppe einen signifikant höheren Wert als für die Kontrollgruppe mit 1,5 \pm 1,7 ($p < 0,05$).

Zu den übrigen Zeitpunkten war zwischen den zwei Gruppen kein signifikanter Unterschied vorhanden.

Tabelle 14: Anzahl der Facharztbesuche.

	gesamt	Zielgruppe	Kontrollgruppe	p
		FFR \geq 0,75	FFR $<$ 0,75	
FU 30	0,2 \pm 0,4	0,1 \pm 0,4 (0-2)	0,2 \pm 0,5 (0-2)	ns
FU 06	0,6 \pm 1,0	0,7 \pm 1,2 (0-6)	0,6 \pm 0,7 (0-2)	ns
FU 12	1,1 \pm 1,5	1,2 \pm 1,7 (0-9)	0,9 \pm 1,2 (0-4)	ns
FU 24	2,6 \pm 4,5	3,5 \pm 5,7 (0-24)	1,5 \pm 1,7 (0-6)	<0,05

Daten präsentiert als Mittelwert \pm Standardabweichung, Minimum und Maximum. FU: Folgeuntersuchung nach 30 Tagen, nach 6, 12, 24 Monaten.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass innerhalb der zwei Jahre Beobachtungszeit die Kontrollgruppe häufiger Krankenhausdienste in Anspruch nahm, während die Patienten der Zielgruppe vermehrt Dienstleistungen eines Kardiologen aufsuchten. Die Differenzen erreichten jedoch nur zu einzelnen Zeitpunkten eine statistische Signifikanz.

V. DISKUSSION

5.1 PATIENTENCHARAKTERISTIK

Diese Studie konnte zeigen, dass Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung und komplexen Koronarläsionen, bei denen aufgrund der FFR-Messung auf eine Intervention verzichtet wurde, im Langzeitverlauf keine erhöhte Ereignisrate und kein vermindertes Langzeitüberleben gegenüber den Patienten haben, bei denen eine Intervention durchgeführt worden war.

Das für diese Studie untersuchte Patientenkollektiv bestand aus dem Patientenstamm, der sich aufgrund einer typischen Beschwerdesymptomatik zu einer diagnostischen Herzkatheteruntersuchung in der Medizinischen Poliklinik im Klinikum Innenstadt der Universität München vorgestellt hatte. Es handelt sich somit um eine monozentrische prospektive Studie. Die Studiendauer, die Anzahl der untersuchten Patienten, das Geschlechterverhältnis, die Ergebnisse der Laborparameter sowie die Verteilung der Anzahl der jeweils betroffenen Zielläsion (LAD > RCA > RCX) sind mit anderen klinischen Studien auf diesem Gebiet vergleichbar^{7,8,25,75,78,88}. Mit 74% waren die männlichen Patienten in der vorliegenden Studie deutlich überrepräsentiert, was die erhöhte Inzidenz für das männliche Geschlecht hinsichtlich einer koronaren Herzerkrankung widerspiegelt^{5,45}.

Die Häufigkeiten der Risikofaktoren Diabetes mellitus, Nikotinabusus und positive Familienanamnese waren mit anderen Studien vergleichbar^{7,78,102}. Patienten mit den Faktoren arterielle Hypertonie und Hypercholesterinämie waren im Vergleich dazu in der vorliegenden Studie überrepräsentiert (Zielgruppe 66% Hypertonie / 72% Hypercholesterinämie vs. 37% / 37%⁷)^{7,78,102}.

Gemessen an dem CCS-Grad der Angina-Pectoris-Beschwerden hatten vor der Herzkatheteruntersuchung die Patienten der Kontrollgruppe signifikant stärkere Beschwerden als die Patienten der Zielgruppe. Dies ist jedoch auch nicht verwunderlich, da die Patienten in dieser Gruppe auch die im Mittel höhergradigen Stenosen aufwiesen. Unabhängig davon kann die Symptomatik aufgrund weiterer zugrundeliegender Erkrankungen, unterschiedlicher Schmerzempfindlichkeit und Schmerzverarbeitung individuell sehr variabel ausfallen³⁸.

Mit diesem Patientengut der vorliegenden Studie wurde eine repräsentative Studienpopulation untersucht, womit eine Aussage für eine nicht-selektionierte Patientenpopulation getroffen werden kann. Auch Mates et al. untersuchten hauptsächlich Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung (77% vorliegende Studie vs. 67%)⁷⁵. Im Vergleich dazu wurde die

FFR-Methode bisher überwiegend an Patienten mit De-novo-Stenosen und nachgewiesener Eingefäßerkrankung geprüft ^{7,8,70,78,88,102}.

5.2 SICHERHEIT UND DURCHFÜHRBARKEIT DER UNTERSUCHUNGEN

Die intrakoronare Druckdrahtmessung gilt trotz ihrer Invasivität als sehr sichere und zuverlässige Methode, was auch die vorliegende Studie bestätigen konnte. Zu den möglichen Komplikationen, die durch den Druckdraht verursacht werden, zählen mit weniger als 0,3% ein Koronarspasmus sowie eine Gefäßdissektion ⁹⁰, die in der vorliegenden Studie nicht auftraten.

Die intrakoronare Anwendung von Adenosin verlief bis auf das vereinzelte Auftreten eines temporären AV-Blockes komplikationslos. Der AV-Block wird in der Literatur als relevante Nebenwirkung der Adenosingabe erwähnt ^{14,119}.

5.3 KORONARANGIOGRAPHIE

5.3.1 Koronarangiographie und intrakoronare Druckmessung

Wie aus Tabelle 6 erkennbar wird, wies die Kontrollgruppe signifikant häufiger koronare Mehrgefäßerkrankungen, morphologisch komplexe Läsionen sowie Restenosen auf als die Zielgruppe. Dies könnte eine Einschränkung der Studie sein, da eine solche Ausgangssituation eine stärkere Symptomatik und ein vermindertes Langzeitüberleben der Kontrollgruppe erwarten lässt. Da jedoch die Gruppen nach dem Ergebnis der intrakoronaren Druckmessung eingeteilt worden sind und nicht anhand der angiographischen Auswertung, war dieser signifikante Unterschied nicht vorhersehbar.

Die QCA-Messung zeigte (Tabelle 7), dass in der Kontrollgruppe ein signifikant höherer Stenosegrad als in der Zielgruppe vorlag ($64,0 \pm 7,9\%$ vs. $57,0 \pm 9,5\%$; $p < 0,001$). Auffallend war jedoch in beiden Gruppen ein großer Überlappungsbereich der Werte, was sich aus Abbildung 4 entnehmen lässt. Diese Beobachtung konnte desgleichen bei Rother et al. ¹⁰² und bei Bech et al. ⁸ gemacht werden. Pijls et al. ⁸⁸, die ihre Gruppeneinteilung ebenfalls anhand des FFR-Wertes vornahmen, hatten bei der QCA keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt. Ursächlich für diese abweichenden Ergebnisse in den Studien kann eine Ungenauigkeit bei der QCA-Messung sein.

Es wird deutlich, dass in vielen Fällen die QCA- und FFR-Messungen nicht korrelieren und somit von der angiographischen Quantifizierung einer Stenose in weiten Bereichen nicht auf deren hämodynamische Relevanz geschlossen werden kann. Daher ist es sinnvoll, wie in der vorliegenden Studie anhand der FFR-Messung eine weitere Differenzierung der Beschaffenheit der Stenose und daraufhin eine Therapieentscheidung vorzunehmen. Damit können die Stenosen erkannt werden, die aufgrund hämodynamischer Relevanz eine Intervention benötigen^{88,90,96,103}.

5.3.2 Interventionen der Kontrollgruppe

Mittels druckdrahtgesteuerter Intervention konnte in der Kontrollgruppe eine Verbesserung des FFR-Wertes erreicht werden ($0,65 \pm 0,12$ vs. $0,94 \pm 0,05$; $p < 0,001$), während gleichzeitig die prozentuale Stenose von durchschnittlich $64,0 \pm 7,9\%$ auf eine Reststenose von $7,5 \pm 12,4\%$ verringert wurde. Der koronarangiographisch gemessene Lumenzugewinn (acute gain) ist mit anderen Studien vergleichbar^{8,39} und kennzeichnet ein gutes Interventionsergebnis.

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass neben der Therapiestratifizierung die Druckdrahtmessung auch verwendet werden kann, um eine zuverlässige Vorhersage der Ereignisrate sowohl nach PTCA^{10,107} als auch nach Stentimplantation^{39,92,98} zu treffen^{43,55,84}. Liegen bei Patienten nach Stentimplantation die FFR-Werte zwischen 0,90 und 0,95, wird nach sechsmonatiger Beobachtungszeit eine sechsprozentige Ereignisrate erwartet, wohingegen bei FFR-Werten kleiner als 0,90 die Ereignisrate auf bis zu 30% ansteigen kann⁹².

5.4 RESULTATE DES ZWEIJAHRESVERLAUFS

Bei der Beobachtung des 24-Monats-Ergebnisses konnte festgestellt werden, dass die Zielgruppe im Langzeitverlauf ein verbessertes Langzeitüberleben und eine erkennbar verminderte Ereignisrate gegenüber den Patienten hatte, bei denen interveniert worden war.

Offen bleibt die Frage, ob die Patienten der Zielgruppe auch von einer Intervention profitiert hätten. Frühere Studien konnten jedoch zeigen, dass Patienten bei einer FFR größer als 0,75 keinen Vorteil von einer PTCA hatten^{88,90,93}. Mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie kann diese Annahme nicht bestätigt werden, da aufgrund der früheren Erkenntnisse die Patienten der Zielgruppe ausnahmslos konservativ behandelt worden sind.

Es ist zudem anzumerken, dass Non-Q-wave-Infarkte ohne Veränderung des Kammerkomplexes im EKG sowie stumme Myokardinfarkte nicht ausgeschlossen werden können, da eine routinemäßige Kontrollangiographie bei den Folgeuntersuchungen nicht durchgeführt wurde.

5.4.1 Primäre Endpunkte

5.4.1.1 Interventionen im Zielgefäß

Es kann davon ausgegangen werden, dass die Zielgruppe von der zunächst konservativen Therapie profitierte, da bei 88% dieser Patientengruppe auch nach zweijähriger Beobachtungszeit kein Interventionsbedarf vorlag. Es stellt sich die Frage, ob die AP-Beschwerden zu Studienbeginn in vielen Fällen durch die Koronarstenose verursacht worden sind. In einigen Studien zeigte sich jedoch, dass bei diesem Patientengut durch eine Intervention weder die Beschwerden noch das Langzeitüberleben verbessert werden^{75,99}, womit die Entscheidung zur konservativen Behandlung auch in der vorliegenden Studie bekräftigt werden kann.

Jedoch auch die Restenoserate nach Intervention liegt mit 23% in der Kontrollgruppe im Bereich anderer Studien¹⁰⁸. Der höhere Prozentsatz im Vergleich zur Zielgruppe (23% vs. 12%) zeigt allerdings das hohe Risiko der Restenosierung nach einer Intervention. Auch In-Stent-Restenosen sind weiterhin äusserst schwierig zu behandeln und beinhalten ein hohes Komplikationsrisiko⁴. Inwieweit Drug-Eluting-Stents, die eine weitaus geringere Restenoserate aufzeigen^{80,81}, die Ergebnisse dieser Studie beeinflusst hätten, bleibt unklar.

Es ist anzustreben, dass in Zukunft die hämodynamisch relevanten Stenosen mittels Druckdrahtmessung identifiziert werden können, die von einer interventionellen Behandlung mittels DES profitieren und bei denen damit auch der Kostenaufwand zulässig ist.

5.4.1.2 Kardiale Ereignisse

Innerhalb der zweijährigen Beobachtungszeit verstarben insgesamt fünf Patienten, die alle der Kontrollgruppe angehörten. Zwei Patienten davon erlitten einen definitiv nicht-kardialen Tod. Zudem ereignete sich in der Kontrollgruppe bei einem Patienten ein Myokardinfarkt im Zielgefäß, wohingegen die Zielgruppe frei von Infarkten und von Todesfällen blieb. Auffallend war zudem, dass in der Kontrollgruppe bei sechs Patienten mehrere Ereignisse auftraten, was in der Zielgruppe nur einem Patienten widerfuhr. Zu diesem Patienten muss

erwähnt werden, dass er eine Bypassoperation aufgrund der Zunahme einer Stenose in einer anderen Koronararterie erhielt und das Zielgefäß mittherapiert wurde, obwohl kein objektiver Ischämienachweis vorlag.

Eine Ursache für die Häufigkeit der kardialen Todesfälle (100% Überleben Zielgruppe vs. 95% Kontrollgruppe) und der kardialen Ereignisse (80% vs. 59%, $p < 0,05$) in der Kontrollgruppe kann in der Zusammensetzung des Patientengutes liegen. In der Kontrollgruppe fielen die Ausprägung der KHE und die Graduierung der Stenosen signifikant komplexer aus, was möglicherweise vermehrt Interventionen notwendig machte und kardiale Ereignisse nach sich zog. Zudem ist bekannt, dass im Allgemeinen eine Arteriosklerose einer mittelgradigen Stenosen bei Patienten mit stabiler AP nur langsam zunimmt⁹⁶, was den Unterschied zwischen den Gruppen erklären kann.

Verglichen mit anderen Arbeiten scheint die Rate an kardialen Ereignissen in der vorliegenden Studie relativ hoch. Während bei Bech et al.⁸ in einer Studie mit 325 Patienten in der interventionell behandelten Gruppe die Rate bei 7,0% für eine PTCA im Zielgefäß und bei 3,1% für eine Bypassoperationen lag, lag die der Kontrollgruppe der vorliegenden Studie bei 23% für eine PTCA (0% Bypass). Auch in der Zielgruppe ist ein Unterschied zwischen den Studien zu erkennen (Bech et al.⁸ 5,6% PTCA im Zielgefäß / 0% Bypass vs. Zielgruppe 12% / 2%). Betrachtet man weiterhin die Ereignisse der konservativ behandelten Patienten mit einer FFR $> 0,75$, so registrierte Bech et al.⁷ eine Ereignisrate von 2% an PTCA im Zielgefäß und 1% an Bypässen. Auch bei Mates et al.⁷⁵ fiel die Rate von 1,1% an PTCA im Zielgefäß und 3,5% an Bypässen geringer aus als in der Zielgruppe der vorliegenden Studie.

Im Vergleich zu anderen Studien scheint die Rate ohne kardiales Ereignis (Tod, Myokardinfarkt, Bedarf einer Intervention) nach 24 Monaten vor allem in der Kontrollgruppe mit 59% deutlich vermindert zu sein. Bech et al.⁸ konnten bei 89% der Zielgruppe sowie bei 78% der Kontrollgruppe eine ereignisfreie Beobachtungszeit vorweisen (vorliegende Studie 80% Zielgruppe, 59% Kontrollgruppe).

Diese Unterschiede können dadurch zustande kommen, dass die vorliegende Studie die Untersuchung der Therapiestratifizierung an einem allgemeinen Patientengut eines Krankenhauses mit Maximalversorgung über einen längeren Zeitraum zum Ziel hatte. Dies beinhaltete ebenso den Einschluß von Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung und komplexen Läsionen. Es ist bekannt, dass dieses Patientengut ein höheres Risiko für eine Restenose mit sich bringt⁶³. Während Bech et al.⁸ in den jeweiligen Gruppen 65 - 74% Eingefäßerkrankungen einschlossen, lagen die Werte der vorliegenden Studie bedeutend niedriger (26% Zielgruppe, 18% Kontrollgruppe). Demgegenüber waren bei Bech et al. drei

bis acht Prozent Dreifäßerkrankungen eingeschlossen, in der Zielgruppe der vorliegenden Studie waren es allerdings 24% an Dreifäßerkrankungen und in der Kontrollgruppe sogar 54%. Diese Unterschiede könnten eine Erklärung für die Differenz der Ergebnisse geben.

Mates et al., die eine vergleichbare Anzahl an Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung aufgrund einer FFR $> 0,75$ konservativ behandelten, konnten eine kardiale Überlebensrate von 91% aufweisen⁷⁵. Warum die Zielgruppe der vorliegenden Studie mit 80% eine deutlich niedrigere Überlebensrate verzeichnete, kann weder mit Hilfe der Patientencharakteristik noch mit angiographischen Parametern ausreichend erklärt werden.

Die Gesamtrate kardialer Ereignisse beläuft sich in der Zielgruppe auf 20% und ist damit im Vergleich zur gleichaltrigen Normalbevölkerung erhöht⁸. Dies kann durch das vermehrte Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren verursacht sein, da hierdurch das Risiko für kardiale Ereignisse zunimmt. Überdies ist auch in dieser Patientengruppe durch das langsame, jedoch kontinuierliche Fortschreiten der KHE eine gewisse Rate an kardialen Ereignissen zu erwarten^{5,38,46,105}. Bei diesem Patientengut ist eine Reduktion der Risikofaktoren und eine angemessene medikamentöse Behandlung allerdings eher von Vorteil als eine Intervention^{7,8}.

5.4.2 Sekundäre Endpunkte

5.4.2.1 Angina-Pectoris-Beschwerden

Durch die Intervention konnte in der Kontrollgruppe klinisch eine Besserung der Angina-Pectoris-Beschwerden um durchschnittlich eine CCS-Klasse erreicht werden ($2,1 \pm 1,3$ vs. $1,1 \pm 1,0$). Dies stimmt mit Ergebnissen anderer Studien überein^{88,99,102} und lässt die Vermutung zu, dass die AP-Beschwerden auf die Stenose zurückzuführen sind. Zudem wird anhand dieser Ergebnisse das Vorgehen bestätigt, bei Patienten mit einer FFR $< 0,75$ eine Intervention durchzuführen.

Ebenso sind die Ergebnisse der Zielgruppe ($1,4 \pm 1,3$ vs. $1,1 \pm 1,2$) mit denen anderer Studien vergleichbar^{1,7,65,88,102}, so dass abgeleitet werden kann, dass dieses Patientengut aus dem konservativen Vorgehen keinen Nachteil erlitten hat. Bech et al. konnte bei konservativ behandelten Patienten, die keine kardialen Ereignisse während der Beobachtungszeit aufwiesen, sogar eine Verminderung der Beschwerden von $2,0 \pm 1,2$ auf $0,7 \pm 0,9$ feststellen⁷. Warum die Beschwerden bei diesen Patienten, bei denen die Stenose belassen worden ist, nachließen, ist unklar⁷⁵. Mögliche Erklärungen dafür sind, dass während des Krankenhausaufenthaltes zu Beginn der Studie die medikamentöse Behandlung verbessert werden konnte oder aber die Beschwerden nicht durch die Koronarstenose verursacht wurden.

Dass die Patienten der Kontrollgruppe durchschnittlich stärkere Beschwerden aufwiesen als die Patienten der Zielgruppe, kann wie auch zum Zeitpunkt vor der Herzkatheteruntersuchung an der durchschnittlich stärkeren Ausprägung der KHE liegen.

5.4.2.2 Inanspruchnahme medizinischer Dienstleistungen

Innerhalb der zweijährigen Beobachtungszeit nahm die Kontrollgruppe häufiger Krankenhausdienste in Anspruch, während die Patienten der Zielgruppe vermehrt einen Kardiologen aufsuchten.

Zu beobachten ist, dass die Kontrollgruppe in der Anzahl der Krankenhausbesuche nach einem Jahr relativ stabil blieb, während in der Zielgruppe der Durchschnittswert im Verhältnis stärker anstieg. Da in der Zielgruppe in der zweiten Beobachtungshälfte häufiger Interventionen durchgeführt wurden, waren die Patienten vermehrt auf einen Krankenhausaufenthalt angewiesen. Dies könnte eine mögliche Erklärung für die Befunde innerhalb der Zielgruppe sein.

Insgesamt fielen jedoch durch das konservative Vorgehen bei der Zielgruppe weniger Klinikaufenthalte und infolgedessen weniger Kosten im Vergleich zur Kontrollgruppe an. Neben einer Kostenreduktion mit Hilfe der FFR-Methode^{40,70,82} haben weniger Krankenhausaufenthalte außerdem den Vorteil, nicht dem Risiko nosokomialer Infektionen sowie dem Risiko möglicher Komplikationen durch Untersuchungen ausgesetzt zu sein. Zudem sind eine überwiegende Versorgung durch den Hausarzt und zusätzlich durch einen Facharzt, wie es in der Zielgruppe der vorliegenden Studie der Fall war, gesundheitspolitisch erwünscht.

Da sich die Gruppen hinsichtlich der Häufigkeiten nicht zu jedem Zeitpunkt signifikant unterschieden, sind weitere Studien erforderlich, um im Langzeitverlauf eine Inanspruchnahme medizinischer Dienstleistungen zu überprüfen.

5.5 FRAKTIONALE FLUSSRESERVE

5.5.1 Einsetzbarkeit der Methode

Wie bereits beschrieben, waren in der vorliegenden Studie im Vergleich zu anderen Studien vermehrt Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren, mit Zustand nach Myokardinfarkt und mit koronarer Mehrgefäßerkrankung eingeschlossen. Die Zuverlässigkeit der FFR-

Methode ist inzwischen auch bei diesem Patientengut bestätigt^{2,20,90,96,102,121,122}, bei Patienten mit Zustand nach Herzinfarkt gibt es widersprüchliche Meinungen^{85,88,93,116}.

Es gibt Studien, die darauf hinweisen, dass der Schwellenwert von 0,75 bei Patienten mit einem Myokardinfarkt, der länger als fünf Tage zurückliegt, zulässig ist^{30,111}. Die Ergebnisse waren bei Takeuchi et al.¹¹¹ in ihrer Aussagekraft jedoch eingeschränkt, da die Druckmessung distal der Stenose mit einem 2,1-F-Infusionskatheter, der aufgrund seiner Größe zu Fehlern neigt, erfolgte. Mit solch einem Katheter ist eine Unterschätzung des FFR-Wertes und somit eine Überschätzung der Stenose möglich.

Eine Arbeit von Caymaz et al.¹⁹ konnte nicht bestätigen, dass die FFR-Messung bei diesem Patientengut zuverlässige Werte liefert. Mit der Druckmessung distal der Stenose unter Verwendung eines 0,014inch Druckdrahtes kam man zu dem Ergebnis, dass die FFR fehlerhaft überschätzt und die Stenose unterschätzt wird, da aufgrund des nekrotischen Myokards in diesem Bereich weniger Widerstandsgefäße vorhanden sind. In diesem Zusammenhang wird von der Bestimmung der FFR abgeraten.

In der vorliegenden Studie hatten 37% der Patienten einen Myokardinfarkt in der Zielregion zu verzeichnen (Zielgruppe 30%, Kontrollgruppe 50%), woraufhin sich die Frage stellt, ob bei diesen Patienten die FFR richtig ermittelt werden konnte. Studien zeigen jedoch, dass das Vorhandensein eines alten Myokardinfarktes nicht ausschlaggebend für die Entscheidung zu einer Intervention ist^{30,56}. In diesem Zusammenhang zeigten Claeys et al., dass eine Überschätzung der FFR in der Größenordnung von +5% möglich ist²⁴.

Bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie sowie mit Mikrozirkulationsstörungen ist die FFR-Methode eingeschränkt einsetzbar. In diesem Fall wird zusätzlich die Messung der CFR empfohlen⁸⁹.

Wie bereits erwähnt, gibt es neben der Therapiestratifizierung bei angiographisch mittel- bis höhergradigen Stenosen weitere Indikationen, mit Hilfe der Druckdrahtmessung eine angemessene Therapie einzuleiten. Dazu zählen der Einsatz bei nicht-eindeutigem Stresstest oder bei atypischen Beschwerden⁷ sowie die bereits beschriebene Optimierung eines PTCA- und Stentergebnisses (Kapitel 5.3.2). Auch bei komplexen Fragestellungen wie zum Beispiel bei Instent-Restenosen⁷³, einer Hauptstammstenose⁹ oder einer diffusen Koronarsklerose²⁸ mit der Entscheidung zu einer Bypassoperation⁸⁵ ist die Druckdrahtmessung indiziert.

5.5.2 Hyperämieinduktion

Die vorliegende Studie unterscheidet sich von anderen Arbeiten darin ^{7,16,25,92}, dass die damals empfohlene Dosierung einer intrakoronaren Bolusgabe von 12-20µg Adenosin ^{14,90,119,123} mit einer maximalen Dosierung von 60µg überschritten wurde. Ziel für eine weitere Erhöhung der Dosis war, eine mögliche Veränderung vor allem im Bereich des Schwellenwertes zu bewirken. Gerade bei Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt, mit koronarer Mehrgefäßerkrankung oder mit systolischer Funktionseinschränkung ist mit einer Dosiserhöhung ein weiterer Druckabfall zu erwarten ¹⁴.

Bei der intrakoronaren Adenosingabe ist jedoch darauf zu achten, dass der kurz andauernde Adenosineffekt registriert wird, da ansonsten die Bedeutung der Stenose unterschätzt werden kann. Ein Nachteil der intrakoronaren Anwendung ist zudem, dass keine Druckmessung unter Rückzug des Druckdrahtes möglich ist, was bei Vorliegen einer diffusen Koronarsklerose indiziert ist. Dieses Manöver kann unter Anwendung von intrakoronarer Papaveringabe sowie von intravenöser ATP- oder Adenosingabe zuverlässig durchgeführt werden ^{29,59}.

Inzwischen wird die intravenöse Adenosingabe als Standardmethode der Hyperämieinduktion angewendet, da sie mit 140µg/kg/min eine ausgesprochen stärkere Hyperämie verursacht als die intrakoronare Gabe des Medikaments ¹⁷. Inwieweit dies die FFR-Resultate und somit die Therapie und die Ergebnisse der vorliegenden Studie möglicherweise beeinflusst hätte, bleibt unklar.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die Aussagekraft invasiver und nicht-invasiver Untersuchungstechniken ist in der funktionellen Beurteilung einer Koronarstenose eingeschränkt.

Daher wurde im Rahmen einer Koronarangiographie bei 89 symptomatischen Patienten mit angiographisch mittelgradigen Stenosen zusätzlich die Messung der Fraktionalen Flussreserve durchgeführt. Fünfzig Patienten mit FFR-Werten zwischen 0,75 und 1,00 wurden konservativ behandelt (Zielgruppe), während bei den übrigen 39 Patienten aufgrund niedrigerer FFR-Werte zusätzlich eine Intervention durchgeführt wurde (Kontrollgruppe).

Innerhalb der Beobachtungszeit von zwei Jahren wurden die primären Endpunkte kardialer Tod, Bypassoperation, Myokardinfarkt und Revaskularisation erhoben. Ebenso wurden die sekundären Endpunkte Medikation und Angina-Pectoris-Beschwerden ermittelt.

Dabei konnte gezeigt werden, dass die Zielgruppe im Zweijahresverlauf ein signifikant besseres Langzeitüberleben und eine deutlich verminderte Rate kardialer Ereignisse aufwies als die Kontrollgruppe.

Zusammenfassend weisen die Ergebnisse darauf hin, dass Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung, komplexen mittelgradigen Läsionen und stabiler Angina-Pectoris, bei denen keine hämodynamisch relevante Stenose vorliegt, von rein konservativen Maßnahmen profitieren. Infolgedessen kann die intrakoronare Druckmessung als zuverlässige diagnostische Methode angesehen werden, die zu der Erkennung hämodynamisch relevanter Stenosen beiträgt. Mit der Erweiterung der Diagnostik um diesen physiologischen Aspekt wird Patienten mit koronarer Herzerkrankung eine Risikoreduktion und eine Verbesserung der Lebensqualität ermöglicht. Weitere Studien mit einem längeren Beobachtungszeitraum sind sinnvoll, um diese Beobachtungen zu bestätigen.

VII. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACT	Activated clotting time
AHA	American Heart Association
AP	Angina-Pectoris
ATP	Adenosintriphosphat
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
CASS	Coronary artery segment identification system
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CFR	Koronare Flussreserve
CFVR	Koronare Flussgeschwindigkeitsreserve
CK	Creatinkinase
CK-MB	Creatinkinase-„muscle brain“
DES	Drug-Eluting-Stent
EKG	Elektrokardiogramm
F	French
FDG	Fluoro - desoxyglucose
FFR	Fraktionale Flussreserve
FU	Folgeuntersuchung
HbA _{1c}	Hämoglobin A _{1c}
HF	Herzfrequenz
IBE	Institut für Biometrie und medizinische Epidemiologie, Universität München
IE	Internationale Einheiten
IVUS	Intravaskulärer Ultraschall
KHE	Koronare Herzerkrankung
LAD	Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie
LCA	Linke Koronararterie
LDH	Lactatdehydrogenase
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACE	Major adverse cardiac event
ns	Nicht signifikant
p	Exakte Signifikanz
P _a	Aortaler Blutdruck
P _d	Blutdruck distal der Stenose

P _v	Zentralvenöser Blutdruck
PET	Positronen-Emissionstomographie
PTCA	Perkutane transluminare coronare Angioplastie
Q	Maximaler myokardialer Blutfluss in Anwesenheit einer Stenose
Q ^N	Normaler maximaler myokardialer Blutfluss
QCA	Quantitative Koronarangiographie
RCA	Rechte Koronararterie
RCX	Ramus circumflexus der linken Koronararterie
SPECT	Single photon emission computed tomography
TIMI	Thrombolysis in myocardial infarction
Vs	Versus

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

1. 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: 2365-2370
2. Amaya K, Takazawa K, Tanaka N, Yamashina A: Prediction of in-stent restenosis by measurement of fractional flow reserve and the influence of diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 39: 293-298
3. Arnett EN, Isner JM, Redwood DR, Kent KM, Baker WP, Ackerstein H, Roberts WC: Coronary artery narrowing in coronary heart disease: comparison of cineangiographic and necropsy findings. *Ann Intern Med* 1979; 91: 350-356
4. AWMF online - Leitlinien Kardiologie: *Interventionelle Koronartherapie*. Düsseldorf: 1999; <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/ikard005.html>
5. AWMF online - Leitlinien Kardiologie: *Koronare Herzkrankheit / Angina pectoris*. Düsseldorf: 1998; <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/ikard001.html>
6. Bartunek J, Marwick TH, Rodrigues ACT, Vincent M, van Schuerbeeck E, Sys SU, De Bruyne B: Dobutamine-induced wall motion abnormalities: correlations with myocardial fractional flow reserve and quantitative coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1429-1436
7. Bech GJW, De Bruyne B, Bonnier HJRM, Bartunek J, Wijns W, Peels K, Heyndrickx GR, Koolen JJ, Pijls NHJ: Long-term follow-up after deferral of percutaneous transluminal coronary angioplasty of intermediate stenosis on the basis of coronary pressure measurement. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 841-847
8. Bech GJW, De Bruyne B, Pijls NHJ, de Muinck ED, Hoorntje JCA, 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: 2928-2934
9. Bech GJW, Droste H, Pijls NHJ, De Bruyne B, Bonnier JJ, Michels HR, Peels KH, Koolen JJ: Value of fractional flow reserve in making decisions about bypass surgery for equivocal left main coronary artery disease. *Heart* 2001; 86: 547-552
10. Bech GJW, Pijls NHJ, De Bruyne B, Peels KH, Michels HR, Bonnier HJRM, Koolen JJ: Usefulness of fractional flow reserve to predict clinical outcome after balloon angioplasty. *Circulation* 1999; 99: 883-888
11. Bradley AJ, Alpert JS: Coronary flow reserve. *Am Heart J* 1991; 122: 1116-1128
12. Braunwald E: Classification of unstable angina. *Circulation* 1989; 80: 410-414
13. Brueren BR, ten Berg JM, Suttorp MJ, Bal ET, Ernst JM, Mast EG, Plokker HW: How good are experienced cardiologists at predicting the hemodynamic severity of

- coronary stenoses when taking fractional flow reserve as the gold standard. *Int J Cardiovasc Imaging* 2002; 18: 73-76
14. Buchmeier U, Stempfle HU, Schiele TM, Leibig M, Siebert U, Klauss V: Einfluss der intrakoronaren Adenosindosierung auf die fraktionale Flussreserve: Ein randomisierter Vergleich mit 4 Dosierungen. *Z Kardiol* 2000; 89: 304
 15. Campeau L: Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976; 54: 522-523
 16. Casella G, Klauss V, Stempfle H-U, Mudra H: Beyond morphology: new coronary physiologic approaches to interventions. *G Ital Cardiol* 1999; 29: 174-182
 17. Casella G, Leibig M, Schiele TM, Schrepf R, Seelig V, Stempfle HU, Erdin P, Rieber J, König A, Siebert U, Klauss V: Are high doses of intracoronary adenosine an alternative to standard intravenous adenosine for the assessment of fractional flow reserve? *Am Heart J* 2004; 148: 590-595
 18. Caymaz O, Fak AS, Tezcan H, Inanir S, Toprak A, Tokay S, Turoglu T, Oktay A: Correlation of myocardial fractional flow reserve with thallium-201 SPECT imaging in intermediate-severity coronary artery lesions. *J Invas Cardiol* 2000; 12: 345-350
 19. Caymaz O, Tezcan H, Fak AS, Toprak A, Tokay S, Oktay A: Measurement of myocardial fractional flow reserve during coronary angioplasty in infarct-related and non-infarct related coronary artery lesions. *J Invas Cardiol* 2000; 12: 236-241
 20. Chamuleau SA, Meuwissen M, Koch KT, van Eck-Smit BL, Tio RA, Tijssen JG, Piek JJ: Usefulness of fractional flow reserve for risk stratification of patients with multivessel coronary artery disease and an intermediate stenosis. *Am J Cardiol* 2002; 89: 377-380
 21. Chamuleau SAJ, Meuwissen M, van Eck-Smit BLF, Koch KT, de Jong A, de Winter RJ, Schotborgh CE, Bax M, Verberne HJ, Tijssen JGP, Piek JJ: Fractional flow reserve, absolute and relative coronary blood flow velocity reserve in relation to the results of technetium-99m single-photon emission computed tomography in patients with two-vessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1316-1322
 22. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, Dodge HT, Francis CK, Hillis D, Ludbrook P, Markis JE, Müller H, Passomani ER, Powers ER, Rao AK, Robertson T, Ross A, Ryan TJ, Sobel BE, Willerson J, Williams DO, Zaret BL, Braunwald E: Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial, phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase: clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 1987; 76: 142-154
 23. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee: Seventh report of the Joint National Committee on

- Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-1252
24. Claeys MJ, Bosmans JM, Hendrix J, Vrints CJ: Reliability of fractional flow reserve measurements in patients with associated microvascular dysfunction: importance of flow on translesional pressure gradient. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2001; 54: 427-434
 25. De Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, Heyndrickx GR: Relation between myocardial fractional flow reserve calculated from coronary pressure measurements and exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1995; 92: 39-46
 26. De Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, Pijls NHJ, Heyndrickx GR, Wijns W: Simultaneous coronary pressure and flow velocity measurements in humans; feasibility, reproducibility and hemodynamic dependence of coronary flow velocity reserve, hyperemic flow versus pressure slope index, and fractional flow reserve. *Circulation* 1996; 94: 1842-1849
 27. De Bruyne B, Baudhuin T, Melin JA, Pijls NHJ, Sys SU, Bol A, Paulus WJ, Heyndrickx GR, Wijns W: Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans. Validation with positron emission tomography. *Circulation* 1994; 89: 1013-1022
 28. De Bruyne B, Hersbach F, Pijls NH, Bartunek J, Bech JW, Heyndrickx GR, Gould KL, Wijns W: Abnormal epicardial coronary resistance in patients with diffuse atherosclerosis but "Normal" coronary angiography. *Circulation* 2001; 104: 2401-2406
 29. De Bruyne B, Pijls NHJ, Barbato E, Bartunek J, Bech JW, Wijns W, Heyndrickx GR: Intracoronary and intravenous adenosine 5'-triphosphate, adenosine, papaverine, and contrast medium to assess fractional flow reserve in humans. *Circulation* 2003; 107: 1877-1883
 30. De Bruyne B, Pijls NHJ, Bartunek J, Kulecki K, Bech J-W, De Winter H, van Crombrugge P, Heyndrickx GR, Wijns W: Fractional flow reserve in patients with prior myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104: 157-162
 31. De Bruyne B, Pijls NHJ, Paulus WJ, Vantrimpont PJ, Sys SU, Heyndrickx GR: Transstenotic coronary pressure gradient measurements in humans: in vitro and in vivo evaluation of a new pressure monitoring angioplasty guide wire. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 119-126
 32. De Bruyne B, Sys SU, Heyndrickx GR: Percutaneous transluminal coronary angioplasty catheters versus fluid-filled pressure monitoring guide wires for coronary pressure measurements and correlation with quantitative coronary angiography. *Am J Cardiol* 1993; 72: 1101-1106
 33. De Marées H: *Sportphysiologie*. Köln: Verlag Sport und Buch Strauß; 9. Auflage 2003

34. Dietz R, Rauch B: Leitlinien zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung. *Z Kardiol* 2003; 92: 501-521
35. Donohue TJ, Kern MJ, Aguirre FV, Bach RG, Wolford T, Bell CA, Segal J: Assessing the hemodynamic significance of coronary artery stenoses: analysis of translational pressure-flow velocity relations in patients. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 449-458
36. Dörner K: *Klinische Chemie und Hämatologie*. Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag; 3. Auflage 1999
37. Duber C, Jungbluth A, Rumpelt HJ, Erbel R, Meyer J, Thoenes W: Morphology of the coronary arteries after combined thrombolysis and percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1986; 58: 698-703
38. Erdmann E, Riecker G: *Klinische Kardiologie. Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der Gefäße*. Berlin: Springer Verlag; 4. Auflage 1996
39. Fearon WF, Luna J, Samady H, Powers ER, Feldman T, Dib N, Tuzcu EM, Cleman MW, Chou TM, Cohen DJ, Ragosta M, Takagi A, Jeremias A, Fitzgerald PJ, Yeung AC, Kern MJ, Yock PG: Fractional flow reserve compared with intravascular ultrasound guidance for optimizing stent deployment. *Circulation* 2001; 104: 1917-1922
40. Fearon WF, Yeung AC, Lee DP, Yock PG, Heidenreich PA: Cost-effectiveness of measuring fractional flow reserve to guide coronary interventions. *Am Heart J* 2003; 145: 882-887
41. Fearon WF, Yeung AC: Evaluating intermediate coronary lesions in the cardiac catheterization laboratory. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4: 1-7
42. Fischer JJ, Samady H, Mc Pherson JA, Sarembock IJ, Powers ER, Gimple LW, Ragosta M: Comparison between visual assessment and quantitative angiography versus fractional flow reserve for native coronary narrowings of moderate severity. *Am J Cardiol* 2002; 90: 210-215
43. Fitzgerald PJ, Oshima A, Hayase M, Metz JA, Bailey SR, Baim DS, Cleman MW, Deutsch E, Diver DJ, Leon MB, Moses JW, Oesterle SN, Overlie PA, Pepine CJ, Safian RD, Shani J, Simonton CA, Smalling RW, Teirstein PS, Zidar JP, Yeung AC, Kuntz RE, Yock PG: Final results of the Can Routine Ultrasound Influence Stent Expansion (CRUISE) study. *Circulation* 2000; 102: 523-530
44. Folland ED, Vogel RA, Hartigan P, Bates ER, Beauman GJ, Fortin T, Boucher C, Parisi AF: Relation between coronary artery stenosis assessed by visual, caliper, and computer methods and exercise capacity in patients with single-vessel coronary artery disease. The Veterans Affairs ACME Investigators. *Circulation* 1994; 89: 2005-2014
45. Fox CS, Evans JC, Larson MG, Kannel WB, Levy D: Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110: 522-527

46. Fraser GE, Lindsted KD, Beeson WL: Effect of risk factor values on lifetime risk of and age at first coronary event. The Adventist Health Study. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 746-758
47. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, Bricker JT, Duvernoy WF, Froehlicher VF, Mark DB, Marwick TH, McCallister BD, Thompson PD Jr, Winters WL, Yanowitz FG, Ritchie JL, Gibbons RJ, Cheitlin MD, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A Jr, Lewis RP, O'Rourke RA, Ryan TJ: ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 260-311
48. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM, Grunwald MA, Levy D, Lytle BW, O'Rourke RA, Schafer WP, Williams SV, Ritchie JL, Cheitlin MD, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A Jr, Russell RO, Ryan TJ, Smith SC Jr: ACC/ACA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 2092-2197
49. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW: Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis: instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol* 1974; 33: 87-94
50. Gould KL: *Coronary artery stenosis*. New York: Elsevier Science Publishing Co; 1991
51. Grondin CM, Dyrda I, Pasternac A, Campeau L, Bourassa MG, Lesperance J: Discrepancies between cineangiography and post-mortem findings in patients with coronary artery disease and recent revascularisation. *Circulation* 1974; 49: 703-708
52. Gruentzig AR, Senning A, Siegenthaler WE: Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979; 301: 61-68
53. Gruentzig AR: Percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Semin Roentgenol* 1981; 16: 152-153
54. Guyton AC: The coronary circulation and ischemic heart disease, in: *textbook of medical physiology*. Philadelphia: Saunders Company; 1986: 295-304
55. Hanekamp CEE, Koolen JJ, Pijls NHJ, Michels HR, Bonnier HJRM: Comparison of quantitative coronary angiography, intravascular ultrasound, and coronary pressure measurement to assess optimum stent deployment. *Circulation* 1999; 99: 1015-1021
56. Hau WK: Routine pressure-derived fractional flow reserve guidance: from diagnostic to everyday practice. *J Invasive Cardiol* 2006; 18: 240-245

57. Hilborne LH, Leape LL, Bernstein SJ, Park RE, Fiske ME, Kamberg CJ, Roth CP, Brook RH: The appropriateness of use of percutaneous transluminal coronary angioplasty in New York State. *JAMA* 1993; 269: 761-765
58. Isner JM, Kishel J, Kent KM, Ronan JA, Ross AM, Roberts WC: Accuracy of angiographic determination of left main coronary arterial narrowing. Angiographic-histologic correlative analysis in 28 patients. *Circulation* 1981; 63: 1056-1064
59. Jeremias A, Filardo SD, Whitbourn RJ, Kernoff RS, Yeung AC, Fitzgerald PJ, Yock PG: Effects of intravenous and intracoronary adenosine 5'-triphosphate as compared with adenosine on coronary flow and pressure dynamics. *Circulation* 2000; 101: 318-323
60. Judkins MP: Selective coronary arteriography. A percutaneous transfemoral technique. *Radiology* 1967; 89: 815-824
61. Jungbluth A, Duber C, Rumpelt HJ, Erbel R, Meyer J: Morphology of the coronary arteries following percutaneous transluminal coronary angioplasty with hemopericardium. *Z Kardiol* 1988; 77: 125-129
62. Kadel C, Burger W, Klepzig H: Quality assurance in invasive cardiology. A prospective study for the evaluation of indications for coronary angiography and coronary dilatation using the "Rand Corporation" method. *Dtsch Med Wschr* 1996; 121: 465-471
63. Kastrati A, Schömig A, Elezi S, Dirschinger J, Mehilli J, Schühlen H, Blasini R, Neumann F-J: Prognostic value of the modified American College of Cardiology / American Heart Association stenosis morphology classification for long-term angiographic and clinical outcome after coronary stent placement. *Circulation* 1999; 100: 1285-1290
64. Kern MJ, De Bruyne B, Pijls NHJ: From research to clinical practice: Current role of intracoronary physiologically based decision making in the cardiac catheterization laboratory. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 613-620
65. Kern MJ, Donohue TJ, Aguirre FV, Bach RG, Caracciolo EA, Wolford T, Mechem CJ, Flynn MS, Chaitman B: Clinical outcome of deferring angioplasty in patients with normal translesional pressure-flow velocity measurements. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 178-187
66. Kern MJ, Puri S, Craig WR, Bach RG, Donohue TJ: Hemodynamic rounds series II: Coronary hemodynamics for angioplasty and stenting after myocardial infarction: Use of absolute, relative coronary velocity and fractional flow reserve. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1998; 45: 174-182
67. Kern MJ: Coronary physiology revisited. Practical insights from the cardiac catheterization laboratory. *Circulation* 2000; 101: 1344-1351
68. Killip T, Fisher LD, Mock MB: Coronary artery surgery study (CASS), national heart, lung and blood institute. *Circulation* 1981; 63 Suppl I: 1-81

69. Küttler T: *Pharmakologie und Toxikologie*. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag; 17. Auflage 1996
70. Leesar MA, Abdul-Baki T, Akkus NI, Sharma A, Kannan T, Bolli R: Use of fractional flow reserve versus stress perfusion scintigraphy after unstable angina: effect on duration of hospitalization, cost, procedural characteristics, and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1115-1121
71. Lichtlen PR: *Koronarangiographie*. Erlangen: Perimed Verlag; 2. Auflage 1990: 363
72. Lincoff AM, Popma JJ, Ellis SG, Hacker JA, Topol EJ: Abrupt vessel closure complicating coronary angioplasty: clinical angiographic and therapeutic profile. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 926-935
73. Lopez-Palop R, Pinar E, Lozano I, Saura D, Pico F, Valdes M: Utility of the fractional flow reserve in the evaluation of angiographically moderate in-stent restenosis. *Eur Heart J* 2004; 25: 2040-2047
74. Massy ZA, Keane WF: Pathogenesis of atherosclerosis. *Semin Nephrol* 1996; 16: 12-20
75. Mates M, Hrabos V, Hajek P, Rataj O, Vojacek J: Long-term follow-up after deferral of coronary intervention based on myocardial fractional flow reserve measurement. *Coron Artery Dis* 2005; 16: 169-174
76. Matsuo H, Watanabe S, Kadosaki T, Yamaki T, Tanaka S, Miyata S, Segawa T, Matsuno Y, Tomita M, Fujiwara H: Validation of collateral fractional flow reserve by myocardial perfusion imaging. *Circulation* 2002; 105: 1060-1065
77. Meuwissen M, Chamuleau SAJ, Siebes M, Schotborgh CE, Koch KT, de Winter RJ, Bax M, de Jong A, Spaan JA, Piek JJ: Role of variability in microvascular resistance on fractional flow reserve and coronary blood flow velocity reserve in intermediate coronary lesions. *Circulation* 2001; 103: 184-187
78. Meuwissen M, Siebes M, Chamuleau SAJ, van Eck-Smit BLF, Koch KT, de Winter RJ, Tijssen JGP, Spaan JAE, Piek JJ: Hyperemic stenosis resistance index for evaluation of functional coronary lesion severity. *Circulation* 2002; 106: 441-446
79. Meuwissen M, Siebes M, Spaan JA, Piek JJ: Rationale of combined intracoronary pressure and flow velocity measurements. *Z Kardiol* 2002; 91 Suppl 3: 108-112
80. Moreno R, Fernandez C, Hernandez R, Alfonso F, Angiolillo DJ, Sabate M, Escaned J, Banuelos C, Fernandez-Ortiz A, Macaya C: Drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 954-959
81. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R; RAVEL Study Group: A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773-1780

82. Muramatsu T, Tsukahara R, Ho M, Ito Y, Hirano K, Nakano M, Matsushita M, Shida K: Usefulness of fractional flow reserve guidance for PCI in acute myocardial infarction. *J Invas Cardiol* 2002; 14: 657-662
83. Mutschler, E: *Arzneimittelwirkungen – Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 7. Auflage 1996
84. Nakamura S, Anzai H, Takagi T, Tezuka N, Nakajima R, Inaba N, Tanigawa J, Nakagawa A, Kitano K, Takahashi H, Matoba Y, Katoh O: Pressure wire guide provisional coronary stent implantation. *J Cardiol* 2001; 37: 191-199
85. Pijls NHJ, Bech GJW, De Bruyne B, Van Straten A: Clinical assessment of functional stenosis severity: Use of coronary pressure measurements for the decision to bypass a lesion. *Ann Thorac Surg* 1997; 63 Suppl 6: 6-11
86. Pijls NHJ, Bech GJW, El Gamal MIH, Bonnier HJRM, De Bruyne B, van Gelder B, Michels HR, Koolen JJ: Quantification of recruitable coronary collateral blood flow in conscious humans and its potential to predict future ischemic events. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1522-1528
87. Pijls NHJ, De Bruyne B, Bech JW, Liistro F, Heyndrickx GR, Bonnier HJRM, Koolen JJ: Coronary pressure measurement to assess the hemodynamic significance of serial stenoses within one coronary artery-validation in humans. *Circulation* 2000; 102: 2371-2377
88. Pijls NHJ, De Bruyne B, Peels K, van der Voort PH, Bonnier HJRM, Bartunek J, Koolen J: Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996; 334: 1703-1708
89. Pijls NHJ, De Bruyne B: Coronary pressure measurement and fractional flow reserve. *Heart* 1998; 80: 539-542
90. Pijls NHJ, De Bruyne B: *Coronary Pressure*. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 1997
91. Pijls NHJ, Kern MJ, Yock PG, De Bruyne B: Practice and potential pitfalls of coronary pressure measurement. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2000; 49: 1-16
92. Pijls NHJ, Klauss V, Siebert U, Powers E, Takazawa K, Fearon WF, Escaned J, Tsurumi Y, Akasaka T, Samady H, De Bruyne B: Coronary pressure measurement after stenting predicts adverse events at follow-up. A multicenter registry. *Circulation* 2002; 105: 2950-2954
93. Pijls NHJ, van Gelder B, van der Voort P, Peels K, Bracke FALE, Bonnier HJRM, El Gamal MIH: Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation* 1995; 92: 3183-3193
94. Pijls NHJ, van Son JAM, 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; 86: 1354-1367
95. Pijls NHJ: Is it time to measure fractional flow reserve in all patients? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1122-1124
96. Reczuch K, Jankowska E, Telichowski A, Porada A, Bonasiak W, Ponikowski P: Measurement of fractional flow reserve in patients with multi-vessel coronary artery disease and borderline lesions prevents unnecessary revascularisation procedures. *Kardiol Pol* 2004; 60: 311-319
97. Rieber J, Kreider-Stempfle H-U, Klauss V: Intrakoronare Druckmessung – Stellenwert zur funktionellen Beurteilung von Koronarstenosen. *Dtsch Med Wschr* 2001; 126: 370-373
98. Rieber J, Schiele TM, Erdin P, Stempfle HU, König A, Erhard I, Segmiller T, Baylacher M, Theisen K, Haufe MC, Siebert U, Klauss V: Fractional flow reserve predicts major adverse cardiac events after coronary stent implantation. *Z Kardiol* 2002; 91 Suppl 3: 132-136
99. Rieber J, Schiele TM, König A, Erhard I, Segmiller T, Stempfle HU, Theisen K, Jung P, Siebert U, Klauss V: Long-term safety of therapy stratification in patients with intermediate coronary lesions based on intracoronary pressure measurements. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1160-1164
100. Roelandt JRTC, di Mario C, Pandian NG, Wenguan L, Keane D, Slager CJ, de Feyter PJ, Serruys PW: Three-Dimensional reconstruction of intracoronary ultrasound images: Rationale, approaches, problems and directions. *Circulation* 1994; 90: 1044-1055
101. Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-809
102. Rother T, Neugebauer A, Mende M, Kolb H-J, Hagendorff A, Pfeiffer D: Die fraktionelle Flussreserve als Entscheidungskriterium zur Intervention bei Patienten mit 50%-igen Koronarstenosen und gestörter Myokardperfusion. *Z Kardiol* 2000; 89: 307-315
103. Ryan TJ, Baumann WB, Kennedy JW, Kereiakes DJ, King SB, McCallister BD, Smith SC, Ullyot BJ: Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty: A report of the American Heart Association/American College of Cardiology task force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures *Circulation* 1993; 88: 2987-3007
104. Ryan TJ, Klocke FJ, Reynolds WA: Clinical competence in percutaneous transluminal coronary angioplasty: a statement for physicians from the ACP/ACC/AHA task force on clinical privileges in cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1469-1474
105. Schmidt RF, Thews G, Lang, F: *Physiologie des Menschen*. Berlin: Springer-Verlag; 28. Auflage 2000

106. Scott J: The pathogenesis of atherosclerosis and new opportunities for treatment and prevention. *J Neural Transm* 2002; 63 Suppl: 1-17
107. Serruys PW, Di Mario C, Piek J, Schroeder E, Vrints C, Probst P, De Bruyne B, Hanet C, Fleck E, Haude M, Verna E, Voudris V, Geschwind H, Emanuelsson H, Mühlberger V, Boersma E: Prognostic value of intracoronary flow velocity and diameter stenosis in assessing the short- and long-term outcomes of coronary balloon angioplasty. The DEBATE study (doppler endpoints ballon angioplasty trial europe). *Circulation* 1997; 96: 3369-3377
108. Serruys PW, Kay IP, Disco C, Deshpande NV, de Feyter PJ: Periprocedural quantitative coronary angiography after Palmaz-Schatz stent implantation predicts the restenosis rate at six months: results of a meta-analysis of the Belgian Netherlands stent study (BENESTENT) I, BENESTENT II Pilot, BENESTENT II and MUSIC trials. Multicenter ultrasound stent in Coronaries. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1067-1074
109. Sones FM, Shirey EK: Cine coronary arteriography. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1962; 31: 735-738
110. Sonoda S, Takeuchi M, Nakashima Y, Kuroiwa A: Safety and optimal dose of intracoronary adenosine 5'-triphosphate for the measurement of coronary flow reserve. *Am Heart J* 1998; 135: 621-627
111. Takeuchi M, Himeno E, Sonoda S, Nakashima Y, Kuroiwa A: Measurement of myocardial fractional flow reserve during coronary angioplasty in patients with old myocardial infarction. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997; 42: 19-25
112. Tamita K, Akasaka T, Takagi T, Yamamuro A, Yamabe K, Katayama M, Morioka S, Yoshida K: Effects of microvascular dysfunction on myocardial fractional flow reserve after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2002; 57: 452-459
113. Tauchert M, Behrenbeck DW, Hotzel J, Hilger HH: Ein neuer pharmakologischer Test zur Diagnose der Koronarinsuffizienz. *Dtsch Med Wschr* 1976; 101: 35-37
114. Topol EJ, Ellis SG, Cosgrove DM, Bates ER, Muller DW, Schork NJ, Schork MA, Loop FD: Analysis of coronary angioplasty practice in the United States with an insurance-claims data base. *Circulation* 1993; 87: 1489-1497
115. Trappe HJ, Löllgen H: Leitlinien zur Ergometrie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung. *Z Kardiol* 2000; 89: 821-831
116. Tron C, Donohue TJ, Bach RG, Aguirre FV, Caracciolo EA, Wolford TL, Miller DD, Kern MJ: Comparison of pressure-derived fractional flow reserve with poststenotic coronary flow velocity reserve for prediction of stress myocardial perfusion imaging results. *Am Heart J* 1995; 130: 723-733

117. Van der Voort PH, van Hagen E, Hendrix G, van Gelder B, Bech GJW, Pijls NHJ: Comparison of intravenous adenosine to intracoronary papaverin for calculation of pressure-derived fractional flow reserve. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 39: 120-125
118. Vatner SF, Higgins CB, Franklin D, Braunwald E: Role of tachycardia in mediating the coronary hemodynamic response to severe exercise. *J Appl Physiol* 1972; 32: 380-385
119. Wilson RF, Wyche K, Christensen BV, Zimmer S, Laxson DD: Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. *Circulation* 1990; 82: 1595-1606
120. Wymann RM, Safian RD, Portway V, Skillmann JJ, McKay RG, Baim DS: Current complications of diagnostic and therapeutic cardiac catheterization. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 1400-1406
121. Yanagisawa H, Chikamori T, Tanaka N, Hatano T, Morishima T, Hida S, Iino H, Amaya K, Takazawa K, Yamashina A: Correlation between thallium-201 myocardial perfusion defects and the functional severity of coronary artery stenosis as assessed by pressure-derived myocardial fractional flow reserve. *Circ J* 2002; 66: 1105-1109
122. Yanagisawa H, Chikamori T, Tanaka N, Usui Y, Takazawa K, Yamashina A: Application of pressure-derived myocardial fractional flow reserve in assessing the functional severity of coronary artery stenosis in patients with diabetes mellitus. *Circ J* 2004; 68: 993-998
123. Zijlstra F, Julliere Y, Serruys PW, Roelandt JRTC: Value and limitations of intracoronary adenosine for the assessment of coronary flow reserve. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1988; 15: 76-80

Eigene Publikationen:

Rieber J, Jung P, Schiele TM, Koenig A, Erhard I, Segmiller T, Ebel S, Theisen K, Siebert U, Klauss V: Safety of FFR-based treatment strategies: the Munich experience. *Z Kardiol* 2002; 91 Suppl 3: 115-119

IX. DANKSAGUNG

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 2001 bis Februar 2008 an der kardiologischen Abteilung der Medizinischen Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinikum Innenstadt unter der Anleitung von PD Dr. Volker Klauss durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. K. Theisen danke ich für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes.

Vielen Dank an meinen Doktorvater Prof. Dr. Volker Klauss für die Betreuung und die Auswahl des Themas.

Mein Dank gilt ebenso meinem Betreuer Dr. Johannes Rieber, der diese Arbeit betreut hat. Seine wertvollen Diskussionen und Hilfestellungen waren meiner Arbeit sehr förderlich.

Der größte Dank gilt meinen Eltern, die mir das Medizinstudium ermöglichten und mich in allen Lagen jederzeit unterstützen.

Ein sehr großes Dankeschön an Heiner und Karen, die ihre kleine Schwester nicht aus den Augen lassen.

Vielen Dank der kleinen Minka, dass sie den Weg zu mir gefunden hat.

X. LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name	Silke Ebel
Geburtsdatum	1. Mai 1978
Geburtsort	Freiburg im Breisgau
Familienstand	ledig

Ausbildung

06/1997	Abitur Max-Planck-Gymnasium München
05/1998 – 03/2000	Studium der Humanmedizin, LMU München, Physikum
05/2000 – 05/2005	Studium der Humanmedizin, TU München
04/2001	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04/2004	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04/2004 – 03/2005	Praktisches Jahr Innere Medizin, Gastroenterologie / Internistische Intensivstation, Klinikum Rechts der Isar, München Präventive und Rehabilitative Sportmedizin, Klinikum Rechts der Isar, München Chirurgie, Spital Riggisberg, Schweiz
05/2005	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
05/2005	Erhalt der Approbation als Ärztin
02/2006 – 10/2007	Assistenzärztin der Inneren Medizin, Piteå Älvdals Sjukhus, Schweden
Seit 01/2008	Assistenzärztin der Inneren Medizin, Sahlgrenska Universitetssjukhus Göteborg, Schweden

Promotion

11/2001	Beginn der Promotionsarbeit Medizinische Poliklinik, Klinikum Innenstadt der Universität München, Leitung PD Dr. Volker Klauss
---------	--