

Einfluss des hydrostatischen Druckes auf  
die funktionelle Schweregradbeurteilung  
von Koronarstenosen mittels  
„instantaneous wave-free ratio“ (iFR) und  
fraktioneller Flussreserve (FFR)

Von der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg  
Fakultät für Medizin und Gesundheitswissenschaften  
zur Erlangung des Grades eines

Doktor der Medizin    Dr. med.

genehmigte Dissertation

von

Frau Mareike Franke, geb. Luz  
Geboren am 22.03.1984 in Stuttgart

**Gutachter:**

Prof. Dr. med Albrecht Elsässer

**Zweitgutachter:**

PD Dr. med. Tobias Härle

**Tag der Disputation:**

26.01.2022

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	7
1.1	Anatomie.....	7
1.2	Koronare Herzerkrankung.....	7
1.2.1	Akutes Koronarsyndrom .....	8
1.2.2	Stabile KHK .....	8
1.3	FFR.....	8
1.4	iFR .....	9
2	Material und Methoden .....	10
2.1	Analyse der Koronartopographie mit Quantifizierung der Höhenunterschiede verschiedener Koronarsegmente in Rückenlage ....	10
2.1.1	Studienpopulation .....	10
2.1.2	Durchführung der CT-Angiographien .....	11
2.1.3	Höhenmessung der Koronarsegmente und Ermittlung der Höhenunterschiede.....	12
2.2	Quantifizierung des Einflusses des hydrostatischen Druckes auf intrakoronare Druckmessungen in vitro .....	12
2.2.1	Aufbau des In-vitro-Modells .....	12
2.2.2	Durchführung der In-vitro-Druckmessungen .....	15
2.3	Statistische Auswertung der Höhenunterschiede in Rückenlage sowie der In-vitro-Druckmessungen.....	15
2.4	Untersuchung des Einflusses des hydrostatischen Druckes auf intrakoronare Druckmessungen in vivo.....	16
2.4.1	Studiendesign .....	16
2.4.2	Studienpopulation .....	16
2.4.3	Durchführung der intrakoronaren Druckmessungen .....	17
2.4.4	Quantifizierung der Koronarstenosen und Höhendifferenzen .....	18
2.4.5	Definition der Studiengruppen .....	21
2.4.6	Teststärke und Stichprobenumfang .....	21
2.4.7	Statistische Analyse der FFR-Messung .....	21
3	Ergebnisse.....	23
3.1	CT-Auswertungen.....	23
3.1.1	Studienpopulation .....	23

3.1.2	Höhenunterschiede zwischen den verschiedenen Koronararterien .....	23
3.1.3	Geschlechtsspezifische Unterschiede der Höhendifferenzen .....	26
3.2	Einfluss des hydrostatischen Druckes auf Druckmessungen in vitro .....	27
3.3	Einfluss des hydrostatischen Druckes auf FFR- und iFR-Messungen in vivo.....	30
3.3.1	Studienpopulation und Merkmale der Koronarläsionen .....	30
3.3.2	Analyse der Höhenunterschiede zwischen distalem Drucksensor und Katheterspitze in Rückenlage des Patienten (Standardposition) .....	32
3.3.3	Theoretische Korrektur der FFR und des Ruhe-Pd/Pa unter Berücksichtigung der Höhendifferenz und des daraus zu erwartenden hydrostatischen Druckes in Rückenlage .....	34
3.3.4	Analyse der Höhendifferenzen zwischen distalen Drucksensor und Katheterspitze nach Änderung der Patientenposition .....	34
3.3.5	Vergleich der Schweregradbeurteilung der Stenosen in verschiedenen Patientenpositionen mit Berücksichtigung der Höhendifferenzen zwischen Drucksensor und Katheterspitze .....	35
3.3.6	Analyse der Schweregradbeurteilung grenzwertiger Stenosen .....	38
4	Diskussion .....	40
4.1	Höhenunterschiede.....	41
4.2	Einfluss des hydrostatischen Druckes in vitro.....	43
4.3	Einfluss des hydrostatischen Druckes in vivo .....	44
4.4	Klinische Bedeutung .....	47
5	Zusammenfassung .....	49
5.1	Summary .....	49
6	Literaturverzeichnis.....	51
7	Anhang .....	54
7.1	Danksagung.....	54
7.2	Lebenslauf .....	55

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Flow-Chart der Patientenselektion der CT-Untersuchungen .....	11
Abbildung 2:	Schematischer Aufbau des in-vitro Modells.....	13
Abbildung 3:	Aufbau des in-vitro Modell im Herzkatheterlabor .....	14
Abbildung 4:	Dynamischer Drucksimulator mit montiertem EKG-Simulator .....	14
Abbildung 5:	Flow-chart des Studiendesigns der FFR in-vivo Studie .....	18
Abbildung 6:	Koronarangiographie in einer 90°LAO-Projektion in Rückenlage .....	20
Abbildung 7:	3D-Rekonstruktion eines Koronararteriogramms in Rückenlage eines Patienten .....	25
Abbildung 8:	Höhendifferenz der Koronararterien in Bezug zum CT-Tisch bei Patienten in Rückenlage .....	26
Abbildung 9:	Korrelation zwischen den in-vitro-Messungen und der Höhendifferenz .....	29
Abbildung 10:	Häufigkeitsverteilung von FFR, iFR und Ruhe-Pd/Pa der Studienpoulation in Rückenlage .....	32
Abbildung 11:	Vergleich von FFR, iFR und Ruhe-Pd/Pa zwischen den Studiengruppen und Darstellung der Korrelation dieser Ergebnisse mit der Höhendifferenz.....	37
Abbildung 12:	Vergleich von FFR und Ruhe-Pd/Pa zwischen beiden Studiengruppen nach Berücksichtigung des zu erwartenden hydrostatischen Druckes.....	38
Abbildung 13:	FFR und iFR Werte in verschiedenen Patientenpositionen.....	39

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientenmerkmale (Studienpopulation CT) .....	23
Tabelle 2: Höhendifferenzen der Koronararterien in Rückenlage .....	25
Tabelle 3: Der Einfluss der Höhendifferenz auf die Druckmessungen in-vitro .....	28
Tabelle 4: Eigenschaften der Patienten und Läsionen in der FFR- Studienpopulation .....	31
Tabelle 5: Höhendifferenzen und Indizes zur Schweregradbeurteilung der Stenosen bei Patienten in Rückenlage .....	33
Tabelle 6: Unterschiede der Indizes zur Schweregradbeurteilung von Stenosen in Relation zu der Höhendifferenz zwischen distalem und proximalem Drucksensor .....	35

## Abkürzungsverzeichnis

3D	3-Dimensional
°C	Grad Celcius
ACS	Akutes Koronarsyndrom
cm	Zentimeter
CABG	Bypassoperation (engl. coronary artery bypass grafting)
CI	Konfidenzintervall
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographie mit Angiographie
CX	Circumflex artery = RCX
DPS	dynamischer Drucksimulator
EKG /ECG	Elektrokardiogramm
FFR	Fraktionelle Flussreserve
g	Schwerkraft
h	Höhe
HR/Hf	Heart Rate / Herzfrequenz
IE	Internationale Einheiten
iFR	instantaneous wave-free ratio
IQR	Interquartilsabstand
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAD	Left anterior descending artery = RIVA
LAO	Left anterior oblique
LCA	Linke Koronararterie
LMCA	Linkskoronarer Hauptstamm
LoA	Limits of Agreement
LV	Linker Ventrikel
Max	Maximum (Höchster Wert)
µg	Mikrogramm
min	Minute
Min	Minimum (Niedrigster Wert)
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomographie

NaCl	Natriumchlorid
NSTEMI	Akuter Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebungen im EKG
ost	Ostium
P(a)	Aortendruck
P(d)	distaler koronar-arterieller Druck
P(v)	koronar-venöser Druck
P(h)	hydrostatischer Druck
$\rho$	Massendichte
PCI	Perkutane Koronar Intervention
RCA	Rechte Koronararterie
RCX	Ramus circumflexus = CX
RIVA	Ramus interventricularis anterior = LAD
RIVP	Ramus interventricularis posterior = RPD
RPL(A)	Ramus posterolateralis; Right posterolateral artery
RPD	Right posterior descending artery = RIVP
SD	Standardabweichung
STEMI	Akuter Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebungen im EKG
TAVI	Transkutane Aortenklappenimplantation
vs	versus



---

# 1 Einleitung

Herz- und Kreislauferkrankungen sind seit vielen Jahren die häufigste Todesursache in Deutschland.<sup>1</sup> An ihren Folgen starben im Jahr 2014 in Deutschland 338.056 Menschen. Die wichtigste spezifische Todesursachengruppe stellten dabei mit 121.166 Sterbefällen die ischämischen Herzkrankheiten einschließlich des akuten Myokardinfarktes dar.<sup>2</sup>

## 1.1 Anatomie

Das Myokard wird von zwei großen Koronargefäßen mit Blut versorgt. Diese entspringen kranial der Aortenklappe aus dem Sinus aortae. Der linkskoronare Hauptstamm (LMCA) entspringt aus dem linken Sinus aortae und teilt sich nach sehr kurzem Verlauf auf in zwei Hauptäste, den Ramus circumflexus (RCX), welcher nach lateral am Herzen verläuft und in der Regel die posterolaterale Segmente des linken Ventrikels versorgt, und den Ramus interventricularis anterior (RIVA), welcher ventral im Sulcus interventricularis anterior verläuft und das Septum sowie die freie Vorderwand des linken Ventrikels mit Blut versorgt. Die rechte Koronararterie (RCA) entspringt aus dem rechten Sinus aortae und teilt sich an der Crux cordis in den Ramus interventricularis posterior (RIVP) und den Ramus posterolateralis (RPL) auf.<sup>3</sup> Die RCA versorgt in der Regel die inferiore und posteriore Hinterwand des linken Ventrikels sowie den rechten Ventrikel.

## 1.2 Koronare Herzerkrankung

Bei der koronaren Herzerkrankung (KHK) kommt es in der Regel durch Arteriosklerose zu einer Lumeneinengung bis hin zu einem kompletten Verschluss einer oder mehrerer Koronararterien, in deren Folge es zu einer akuten oder chronischen Koronarinsuffizienz mit Ischämie oder sogar Nekrose (Infarkt) des Myokards kommen kann. Typisches Symptom der Myokardischämie ist die Angina pectoris.<sup>4</sup>

Zu unterscheiden gibt es bei der KHK die stabile Angina pectoris und das akute Koronarsyndrom (ACS), welches den akuten Myokardinfarkt mit (STEMI) und ohne ST-Hebungen im EKG (NSTEMI) sowie die instabile Angina pectoris umfasst.<sup>5</sup>

---

### 1.2.1 Akutes Koronarsyndrom

Ein ACS wird meist durch einen kompletten oder subtotalen Verschluss eines Koronargefäßes hervorgerufen. Die Ursache ist in den meisten Fällen eine Plaqueruptur mit anschließender Thrombusbildung in dem entsprechenden Koronargefäß.<sup>6</sup> Wenn es dabei zum Zelluntergang von Kardiomyozyten kommt, spricht man von einem Myokardinfarkt. In Abhängigkeit vom Ruhe-EKG unterscheidet man dabei den akuten Myokardinfarkt mit typischen ST-Streckenhebungen (STEMI) von dem ohne diese Veränderungen (NSTEMI).

Bei der instabilen Angina pectoris kommt es zu einer Myokardischämie ohne Zelluntergang.<sup>6</sup> Sie ist häufig die Vorstufe eines drohenden Myokardinfarktes.

Beim ACS ist eine Wiederherstellung der Koronarperfusion mittels Koronarangioplastie (oder in Ausnahmefällen mittels Lysetherapie) indiziert.<sup>7</sup> Beim STEMI muss diese schnellstmöglich erfolgen.

### 1.2.2 Stabile KHK

Bei der stabilen Angina Pectoris wird in der Regel zunächst eine nicht-invasive Ischämiediagnostik durchgeführt. Sollte sich dabei der Verdacht auf eine Stenosierung der Koronargefäße ergeben, wird die Diagnose einer KHK mittels einer Koronarangiographie gestellt.<sup>6</sup>

Bei Vorliegen von hochgradigen Koronarstenosen, deren Versorgungsgebiet mit den Ergebnissen der nicht-invasiven Ischämiediagnostik vereinbar ist, erfolgt üblicherweise eine Behandlung mittels Stent-Implantation oder operativer Myokardrevaskularisation. Häufig zeigen sich in der Koronarangiographie jedoch intermediäre Koronarstenosen, entsprechend einer Lumeneinengung des Herzkranzgefäßes von 40-80%, bei denen die Beurteilung der funktionellen Relevanz und somit auch die daraus resultierende Therapieempfehlung schwierig sein kann. Dies gilt im Besonderen bei Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung und inkongruenten Ergebnissen der nicht-invasiven Vordiagnostik.

## 1.3 FFR

In den letzten Jahren hat sich die Messung der fraktionellen Flußreserve (FFR) durch intrakoronare Druckmessung unter maximaler Adenosin-induzierter Hyperämie dabei

---

als zuverlässige Methode etabliert.<sup>8,9,10</sup> Die FFR ist der Quotient aus dem distal der Stenose mittels eines speziellen intrakoronaren Drahtes gemessenen Druckes (Pd) und dem Aortendruck (Pa). Die FFR-Messung erlaubt eine funktionelle Beurteilung eines koronaren Versorgungsgebietes und in der Regel auch die Identifikation der ursächlichen epikardialen Läsion einer Myokardischämie. Des Weiteren ist sie im Gegensatz zu den nicht-invasiven Verfahren weniger abhängig vom Untersucher. Mittels FFR konnte gezeigt werden, dass der angiographisch ermittelte Stenosegrad nur bedingt mit der funktionellen Relevanz einer Koronarstenose korreliert. Patienten mit angiographisch diagnostizierter koronarer 3-Gefäßerkrankung hatten in der FAME-Studie beispielsweise nur in 14 % auch funktionell eine 3-Gefäßerkrankung, während 43 % der Patienten eine funktionelle 2-Gefäßerkrankung, 34 % nur eine funktionelle 1-Gefäßerkrankung und 9% gar keine relevante Koronarstenose aufwiesen.<sup>11</sup>

Passend dazu führte in einer anderen Studie der Einsatz der FFR bei fast 50% der Patienten zu einer grundsätzlichen Änderung des angiographisch festgelegten Therapieregimes (perkutane Koronarintervention vs. operative Myokardrevaskularisation vs. konservative Therapie).<sup>12</sup>

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass FFR-basierte interventionelle Behandlungsstrategien prognostisch vorteilhaft sind und die Rate von Stent-Implantationen reduzieren.<sup>8,10,13</sup> Dies zeigt uns, dass sich aus der FFR-Messung erhebliche therapeutische Konsequenzen für die Patienten ergeben können. Dennoch wird die FFR-Messung nur bei 3,2% der Patienten vor einer Koronarintervention durchgeführt mit jedoch zuletzt steigender Tendenz.<sup>14</sup> Die Gründe hierfür sind wahrscheinlich multifaktoriell. Ein wesentliches Hemmnis stellt die Gabe von Adenosin dar, da die Anwendung bei Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen oder bradykarden Herzrhythmusstörungen problematisch ist. Zudem verursacht die Gabe von Adenosin subjektiv unangenehme Nebenwirkungen und erhöht sowohl Kosten als auch Zeitaufwand der Prozedur. Letzteres stellt insbesondere bei Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung und multiplen intermediären Koronarstenosen ein relevantes Problem dar.

## 1.4 iFR

In den vergangenen Jahren wurde eine neue Technologie entwickelt, die analog zur FFR eine funktionelle Beurteilung intermediärer Koronarstenosen ohne Gabe von

---

Adenosin erlaubt - die sogenannte „instantaneous wave-free ratio“ (iFR).<sup>15</sup> Basis der Technologie ist ein in die Standard-Hardware zur FFR-Messung implementierter Softwarealgorithmus, der es erlaubt eine spezielle Phase des Herzzyklus mit physiologisch minimalem Gefäßwiderstand zu analysieren. Das iFR-Verfahren wurde in der Vergangenheit bereits im Vergleich zur FFR als Goldstandard untersucht.<sup>16,17,18</sup> Unlängst sind zwei große, multizentrische Studien veröffentlicht worden, in denen jeweils über 2000 Patienten eingeschlossen wurden – die SWEDEHEART-Studie und die DEFINE-FLAIR-Studie – welche zeigen, dass die iFR-Messung im Vergleich zur FFR-Messung mindestens gleichwertig ist.<sup>19,20</sup>

Direkt nach Einführung von iFR verglich unsere Arbeitsgruppe erstmals iFR und FFR im alltäglichen Einsatz mit Bestimmung beider Quotienten während der Prozedur. Dabei konnte eine akzeptable Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen von iFR und FFR-Messung gezeigt werden. Als Nebenbefund fiel jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen den Messergebnissen in anterioren verglichen mit posterioren Koronargefäßen sowohl für iFR-Werte als auch für FFR-Werte auf.<sup>21,22</sup> Basierend auf diesen Ergebnissen generierten wir die Hypothese, dass der hydrostatische Druck einen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse der intrakoronaren Druckmessung hat. Bis dahin gab es dazu keine Daten in der Literatur.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Hypothese eines Einflusses des hydrostatischen Druckes auf die Ergebnisse intrakoronarer Druckmessungen systematisch zu untersuchen.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Analyse der Koronartopographie mit Quantifizierung der Höhenunterschiede verschiedener Koronarsegmente in Rückenlage

#### 2.1.1 Studienpopulation

Von Mai 2015 bis Juni 2016 wurden im Klinikum Oldenburg 190 Computertomographien mit Angiographie der Koronararterien (CTA) elektiv

durchgeführt. Eingeschlossen wurden in diese Auswertung alle CTs, bei denen der Koronarverlauf komplett nachvollziehbar und das gesamte Herz sowie der CT-Tisch abgelichtet waren (n=70). Ausgeschlossen wurden die CTs, in welchen das Herz nicht bis zur Herzspitze abgelichtet (n=21) oder der CT-Tisch nicht miterfasst waren (n=94). Weiteres Ausschlusskriterium war eine eingeschränkte Beurteilbarkeit der Koronargefäße aufgrund unzureichender Kontrastmittelanreicherung (n=2), Artefakten (n=1) oder Koronaranomalien (n=2) (Abb. 1).

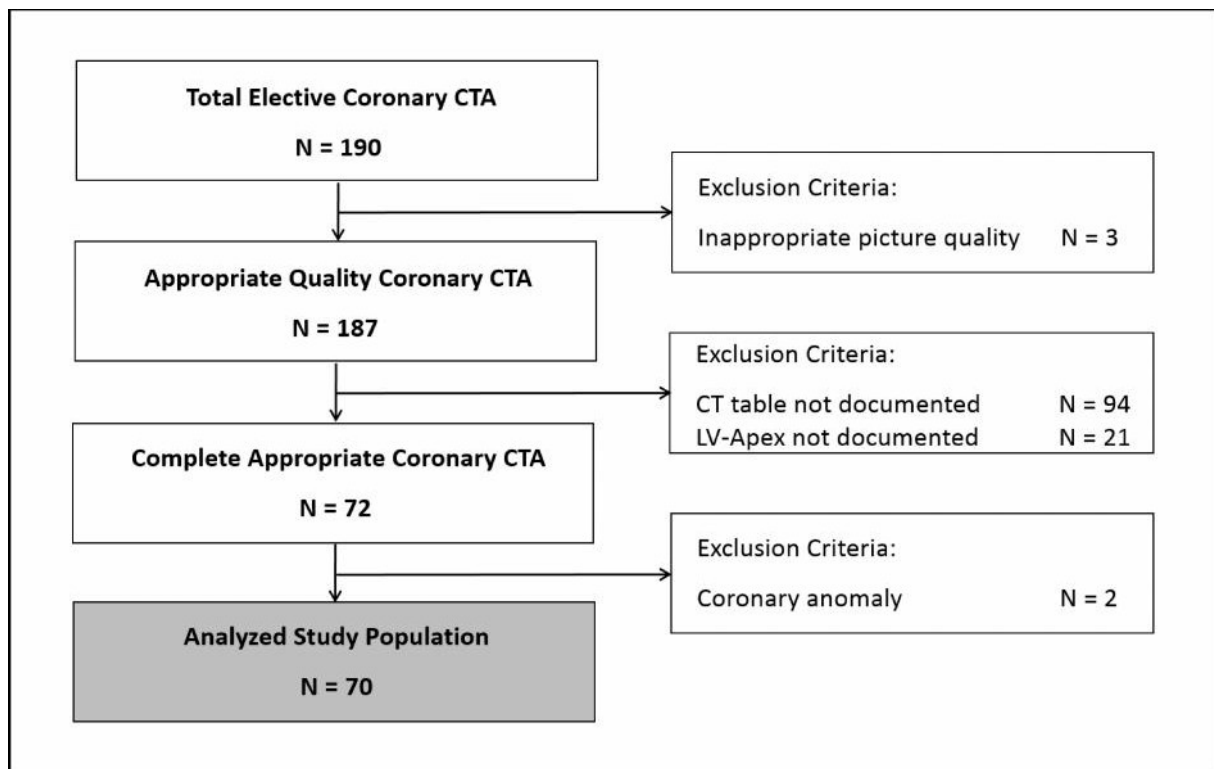


Abbildung 1: Flow-Chart der Patientenselektion der CT-Untersuchungen <sup>23</sup>

(CTA = Computer tomography angiography, LV = left ventricular)

### 2.1.2 Durchführung der CT-Angiographien

Alle CT-Untersuchungen erfolgten im gleichen Computertomographen mit 64 Zeilen (Somatom Sensation, Siemens, München, Deutschland). Die Schichtdicke betrug 0,75 mm. Betablocker wurden intravenös gegeben, sofern nötig, um eine Herzfrequenz unter 90 Schlägen pro Minute zu erreichen. Als Kontrastmittel wurde bei nierengesunden Patienten Imeron® 350 (Bracco Imaging Deutschland GmbH, Konstanz, Deutschland) und bei niereninsuffizienten Patienten Visipaque™ 320 (GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG, München, Deutschland) verwendet. Die

---

Applikation erfolgte mittels einer Injektionspumpe (Medrad Stellant, Bayer, Leverkusen, Deutschland).

### *2.1.3 Höhenmessung der Koronarsegmente und Ermittlung der Höhenunterschiede*

Die Höhe der Ostien der rechten (RCA) und linken Koronararterie (LMCA) sowie die höchsten (max) und tiefsten Punkte (min) im Verlauf des Ramus interventrikularis anterior (RIVA), des Ramus circumflexus (RCX) und der RCA mit ihren beiden Endästen Ramus interventrikularis posterior (RIVP) und Ramus posterolateralis (RPL) wurden als senkrechter Abstand zur Oberkante des CT-Tisches gemessen. Die Höhenunterschiede zwischen verschiedenen Koronarsegmenten wurden durch Subtraktion der so ermittelten Höhen berechnet.

## 2.2 Quantifizierung des Einflusses des hydrostatischen Druckes auf intrakoronare Druckmessungen in vitro

### *2.2.1 Aufbau des In-vitro-Modells*

Mittels eines dynamischen Drucksimulators (DPS) sowie eines Schlauchsystems wurde ein Kreislauf-Modell etabliert. Dazu wurden eine Masterflex Peristaltik Pumpe mit L/S Computer-kompatiblen digitalem Antrieb (WU-07551-20, Cole-Parmer, Vernon Hills, Illinois, USA), ein Masterflex L/S Pumpkopf (EW-07516-10, Cole-Parmer) sowie Schläuche mit verschiedenen Durchmessern (Masterflex L/S, Cole-Parmer; Tygon, McMaster-Carr, Chicago, Illinois, USA) verwendet. Mittels eines Standard-Druckwandlers (CODAN pvb Critical Care, Forstinning, Deutschland) erfolgte die Weiterleitung des generierten systemischen Drucksignals an die FFR-Messkonsole (iS5 oder S5, Volcano Corporation, San Diego, USA) des Katheterlabors.

In das Modell wurde zudem ein individuell angefertigter EKG-Simulator (Volcano Corporation) integriert, um synchron zur Pulswelle ein EKG-Signal zu generieren, welches technisch für die intrakoronare Druckmessung erforderlich ist. Auch das Signal des EKG-Simulators wurde an die Messkonsole geleitet.

Das Kreislaufmodell war komplett luftleer und mit 0,9%iger Natrium-Chlorid-Lösung mit einer Temperatur von 22°C gefüllt. Der mittlere Teil des Schlauchsystems wurde

in eine speziell angefertigte vertikale Messvorrichtung eingespannt, um Druckmessungen in unterschiedlichen Höhen durchzuführen. Zwei Fotografien sowie eine schematische Darstellung des Versuchsaufbau sind in Abbildung 2, Abbildung 3 und Abbildung 4 zu sehen.

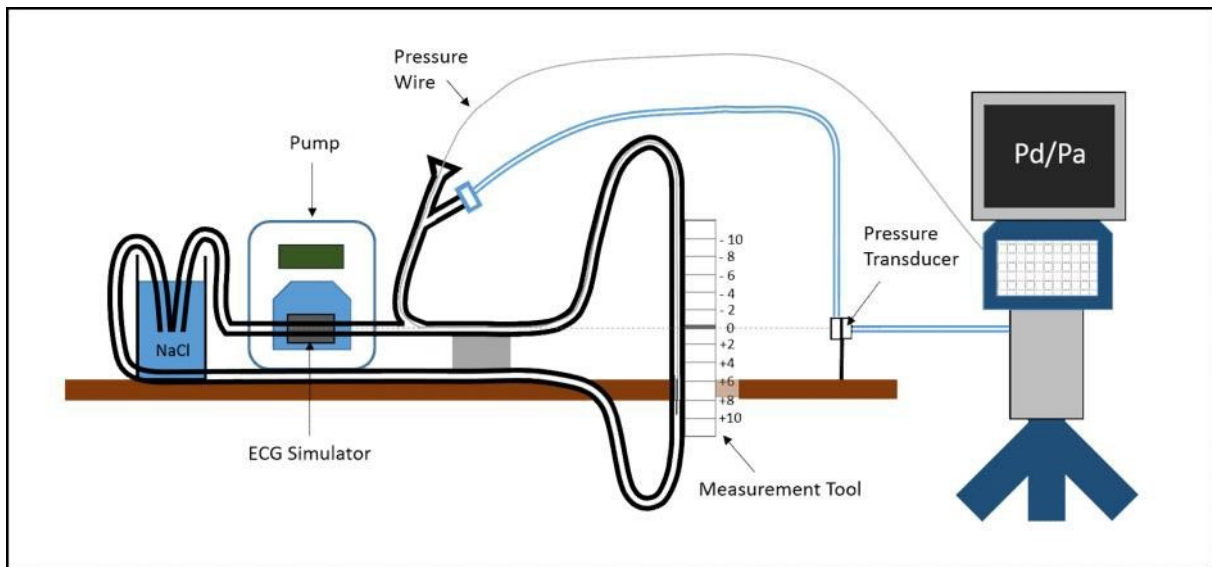


Abbildung 2: Schematischer Aufbau des in-vitro Modells <sup>23</sup>

( $P_a$  = mittlerer systemischer Druck,  $P_d$  = mittlerer distaler Druck, ECG = electrocardiogramm;  
NaCl = sodium chloride solution (Natriumchlorid))



Abbildung 3: Aufbau des in-vitro Modells im Herzkatheterlabor



Abbildung 4: Dynamischer Drucksimulator mit montiertem EKG-Simulator



---

### 2.2.2 Durchführung der In-vitro-Druckmessungen

Ein 0,014-Inch intrakoronarer Druckdraht (Prime Wire Prestige, Volcano Corporation) wurde mit der Messkonsole (s5 CORE System) verbunden und über einen Y-Konnektor mit Rückflussventil in den Kreislauf des DPS eingeführt.

Der Nullabgleich des Druckdrahtes erfolgte auf Höhe des Druckwandlers, der auf gleicher Höhe wie das Nullniveau der Messvorrichtung positioniert war. Anschließend wurde der Draht in der Messvorrichtung plaziert. Es erfolgten wiederholte Druckmessungen mit stufenweiser Änderung des Höhenniveaus des Druckdrahtsensors um jeweils 2 cm in einem Bereich von 10 cm in beide Richtungen ausgehend vom Nullniveau.

Auf jeder Stufe wurden mittels des FFR-Modus der Konsole der systemische (Pa) und der distale (Pd) Druck sowie der Quotient Pd/Pa dokumentiert. Die iFR wurde anschließend automatisch mittels des iFR-Modus der Konsole ermittelt.

Diese Messreihe wurde mit verschiedenen systemischen Drücken und Herzfrequenzen durchgeführt, wobei jede Messreihe einmal wiederholt wurde. Am Ende jeder Messreihe wurde der Sensor des Druckdrahtes wieder an den Ort des initialen Nullabgleichs zurückgeführt, um einen Druckshift innerhalb des Sensors des Druckdrahtes auszuschließen. Wenn ein Druckshift nachweisbar war, wurde die gesamte Messreihe verworfen und wiederholt.

## 2.3 Statistische Auswertung der Höhenunterschiede in Rückenlage sowie der In-vitro-Druckmessungen

Stetige Variablen wurden als Mittelwert mit Standardabweichung (SD) oder Median mit Quartilen angegeben, kategoriale Variablen wurden mit Nummern angegeben und prozentual ausgewertet. Die Daten wurden entsprechend mit einem t-Test oder Mann-Whitney U-Test verglichen.

---

## 2.4 Untersuchung des Einflusses des hydrostatischen Druckes auf intrakoronare Druckmessungen in vivo

### 2.4.1 Studiendesign

Es erfolgten wiederholte FFR- und iFR-Messungen von intermediären Koronarstenosen. Dabei wurde durch eine Veränderung der Lageposition des Patienten auf dem Kathetertisch während der Messreihe einer Stenose eine artefizielle Variation des Höhenunterschiedes zwischen Katheterspitze und Drucksensor erzeugt. Individuelle Einflussfaktoren wie zum Beispiel Stenosegrad, Morphologie des Gefäßes und der Stenose wurden dadurch minimiert. Zu jeder Stenose wurden somit im Regelfall 3 Messungen (Rückenlage, Linksseitenlage, Rechtsseitenlage) durchgeführt und die Ergebnisse anschließend unter Berücksichtigung der jeweiligen Höhendifferenz miteinander verglichen.

### 2.4.2 Studienpopulation

Die klinische Studie wurde als monozentrisches Parallelgruppen-kontrolliertes Experiment angelegt. Im Zeitraum Januar 2016 bis September 2016 wurden insgesamt 22 Patienten mit 31 Läsionen prospektiv in die Studie eingeschlossen. Einschlusskriterium war jegliche intermediäre Koronarstenose ohne eindeutigen nicht-invasiven Ischämienachweis mit klinischer Indikation zur intrakoronaren Druckmessung. Ausschlusskriterien waren eine Immobilität des Patienten mit Unfähigkeit sich auf dem Kathetertisch zu drehen sowie eine Unverträglichkeit gegenüber Adenosin.

Der Einschluss von Patienten wurde nach der ersten Interimsanalyse frühzeitig beendet. Die Ergebnisse beziehen sich auf 21 Patienten mit 30 Läsionen, da ein Patient wegen fehlerhafter Bilddokumentation der Angiographie und somit nicht errechenbarer Höhendifferenz ausgeschlossen werden musste. Die Berechnung der Höhendifferenz jeder einzelnen Patientenposition konnte bei 4 Patienten wegen ungeeigneter Bildqualität nicht vollständig durchgeführt werden, somit wurden bei diesen 4 Patienten jeweils die entsprechende einzelne Position ausgeschlossen. Eine Lageposition bei einem weiteren Patienten musste aufgrund einer zunächst nicht bemerkten Katheterdislokation ausgeschlossen werden.

---

Die Studie entspricht der Deklaration von Helsinki. Alle Patienten wurden aufgeklärt und haben eine entsprechende Einverständniserklärung unterschrieben. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Niedersachsen sowie vom Bundesamt für Strahlenschutz genehmigt.

### *2.4.3 Durchführung der intrakoronaren Druckmessungen*

Die Herzkatheteruntersuchung wurde über einen femoralen oder radialen Zugang bei einem in Rückenlage liegenden Patienten durchgeführt. Am Anfang der Untersuchung wurde unfraktioniertes Heparin (5.000 IE) intravenös appliziert. Der Druckumwandler wurde auf Höhe des mittleren Brustkorbes platziert und während der gesamten Untersuchung nicht verstellt.

Ein 0,014-Inch intrakoronarer Druckdraht (Verrata™, Volcano Corporation, San Diego, USA) wurde an der Spitze eines Führungskatheters platziert. Nach intrakoronarer Verabreichung eines Nitrates und Druckausgleich an der Katheterspitze wurde der Draht zur Druckmessung in das Zielgefäß vorgeschoben. Mit einem S5 oder S5i bildgebenden System (Volcano Corporation) wurden der mittlere aortale Druck in Ruhe (Pa) und der mittlere distale intrakoronare Druck (Pd) aufgezeichnet.

Die instantaneous wave-free ratio (iFR) wurde in allen Läsion zweimal gemessen. Im Falle, dass die Differenz  $\geq 0.02$  war, wurde eine dritte Messung ergänzend durchgeführt und die zwei Werte, welche sich am nächsten waren, ausgewertet. Anschließend wurden bei allen Läsionen FFR-Messungen während einer Adenosin-induzierten Hyperämie durchgeführt. Diese wurde über eine intravenöse Gabe von 140  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  Adenosin über einen venösen Zugang erzeugt. Anschließend wurde der Patient in Rechtsseitenlage gedreht und in einem weiteren Schritt in Linksseitenlage. Alle oben erwähnten Messungen wurden in den beiden Seitenlagen des Patienten wiederholt. Am Ende jeder Messreihe einer Läsion wurde der Drucksensor wieder zurück an die Katheterspitze geführt um einen Druckshift auszuschließen. In dem Falle einer Druckänderung  $> 0,01$  wurde die Messreihe wiederholt. Hatte ein Patient mehrere Läsionen, wurde der komplette Algorithmus für jede einzelne Läsion durchgeführt (Abbildung 5). Die klinische Therapieentscheidung wurde einzig basierend auf der FFR-Messung in Rückenlage getroffen.

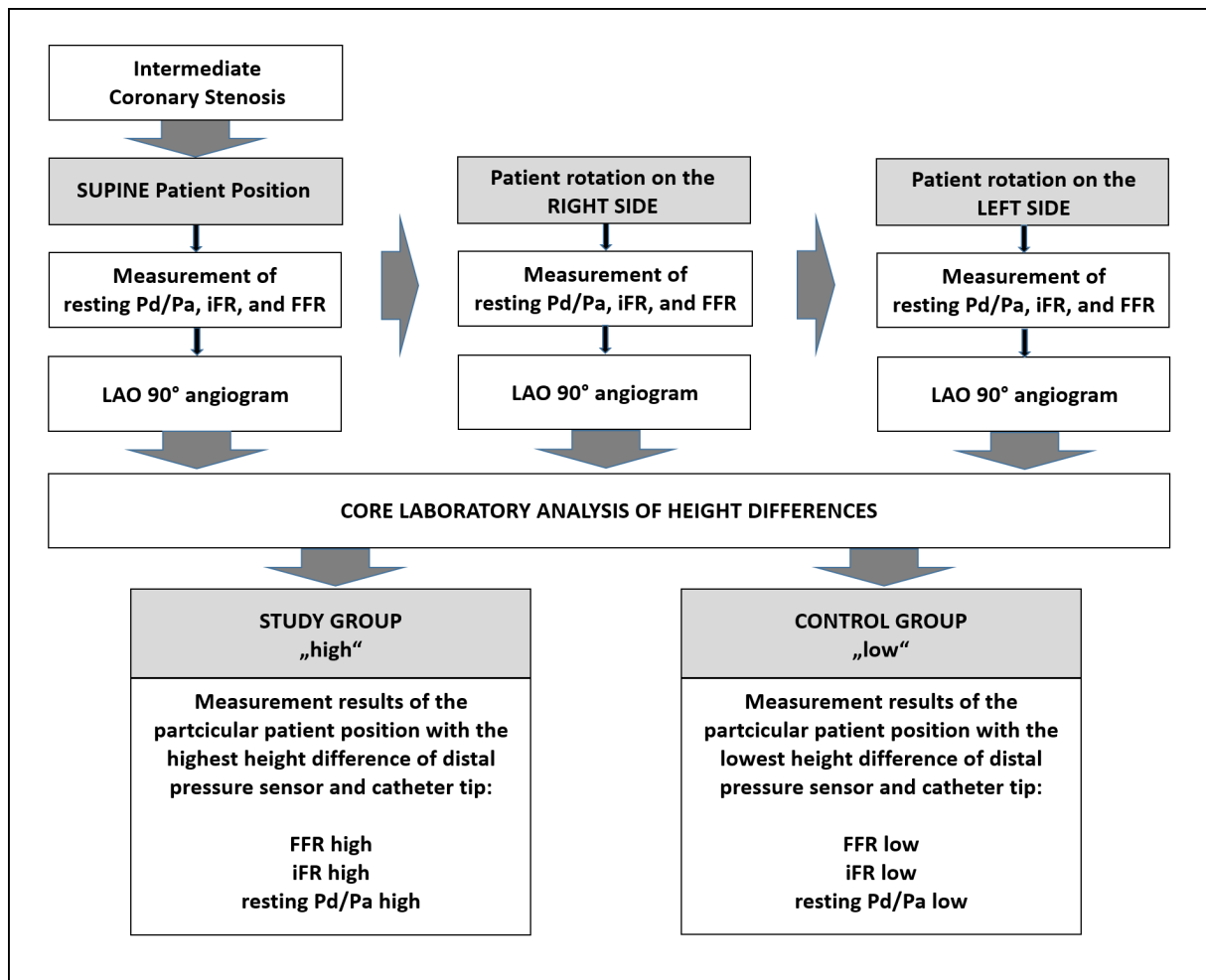


Abbildung 5: Flow-chart des Studiendesigns der FFR in-vivo Studie <sup>24</sup>

FFR = fractional flow reserve; iFR = instantaneous wave-free ratio; LAO = left anterior oblique;  
Pa = aortic or systemic pressure; Pd = distal coronary artery pressure

#### 2.4.4 Quantifizierung der Koronarstenosen und Höhendifferenzen

Jede analysierte Koronararterienstenose wurde mindestens in zwei aussagekräftigen angiographischen Aufnahmen dokumentiert. Die Schwere der Koronarstenose wurde durch visuelle Einschätzung quantifiziert bevor die intrakoronaren Druckmessungen durchgeführt wurden. Die Höhendifferenz zwischen Katheterspitze und distalem Drucksensor wurde in einer 90° links lateralen (left anterior oblique = LAO) Aufnahme für jede einzelne Läsion und Patiententposition dokumentiert (Abbildung 6). Die Auswertung der Höhendifferenz erfolgte durch zwei unabhängige Untersucher, die bezüglich der Messergebnisse der Druckmessungen verblindet waren, in einem externen Herzkatheterlabor (Universitair Medisch Centrum Groningen) mittels der Software „QCA: CAAS-Workstation“ (Pie Medical Imaging, Maastricht, Niederlande).

Die Höhendifferenz wurde definiert als strikt horizontaler Abstand zwischen der Mitte der Spitze des Führungskatheters und dem Drucksensor des Druckdrahtes in der LAO 90°- Aufnahme. Per definitionem erhielt die Höhendifferenz einen positiven Wert, wenn der Drucksensor dorsal im Vergleich zur Katheterspitze lag. Im Falle einer ventralen Position des Drucksensors im Vergleich zum Führungsdraht war der Wert negativ.

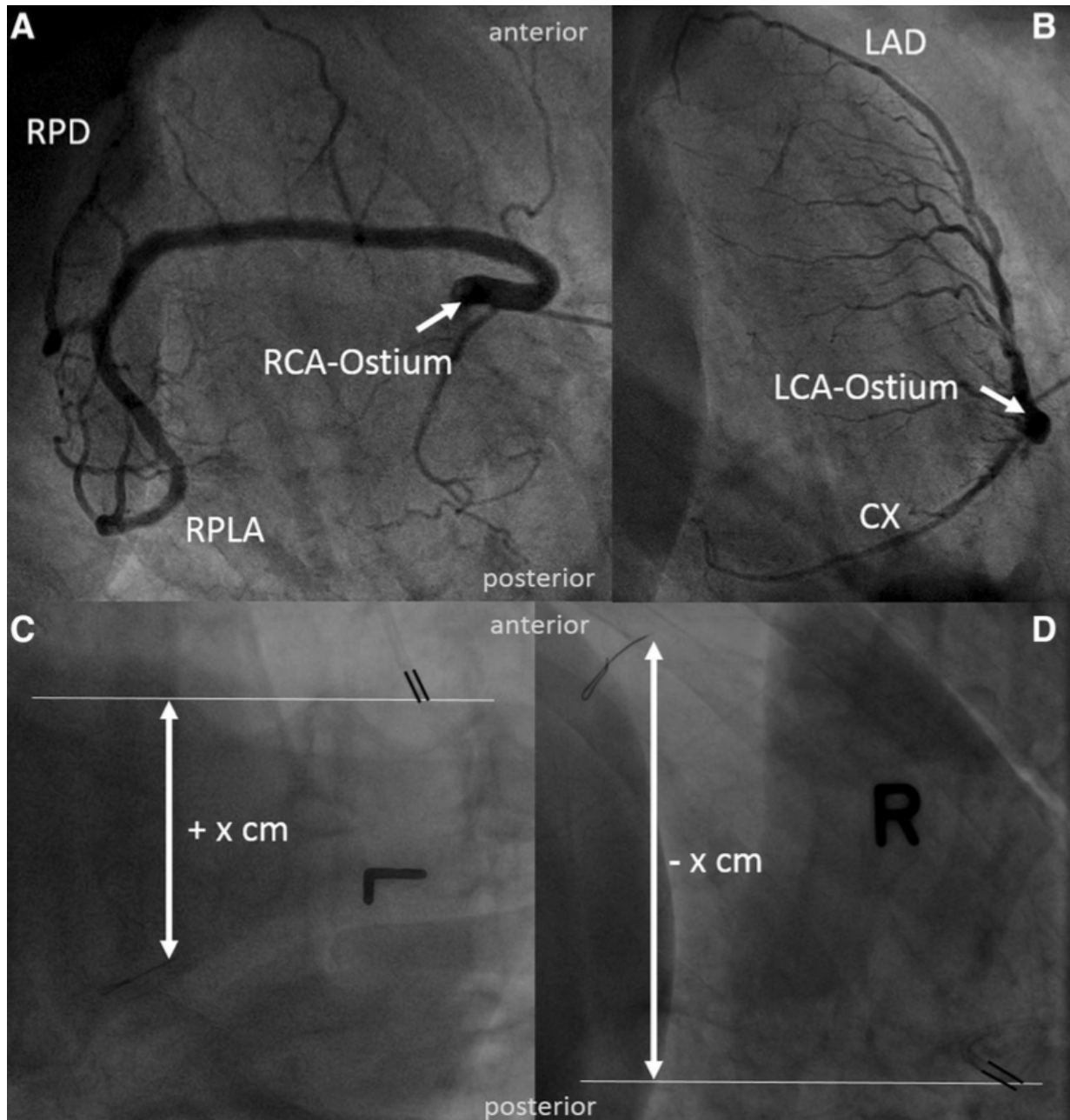


Abbildung 6: Koronarangiographie in einer 90°LAO-Projektion in Rückenlage <sup>24</sup>

Angiogramm der rechten (A) und linken (B) Koronararterie in einer streng 90°LAO-Projektion (hier um 90° nach rechts gedreht, um den anatomischen Verlauf des Gefäßes in Rückenlage zu demonstrieren). Exemplarische Messung der Höhendifferenz zwischen proximalem und distalem Drucksensor der LAD in einer 90°LAO-Projektion einmal in Linksseitenlage (C) und Rechtsseitenlage (D).

LCA = left coronary artery; LAD = left anterior descending artery = RIVA; CX = circumflex artery = RCX; RCA = right coronary artery; RPD = right posterior descending artery = RIVP; RPLA = right posterolateral artery

#### **2.4.5 Definition der Studiengruppen**

Für jede analysierte Koronararterienstenose wurden die Patientenpositionen mit dem größten Höhenunterschied und dem kleinsten Höhenunterschied von der Katheterspitze zum Druckdraht identifiziert. Basierend auf diesen individuellen Patientenpositionen wurden dann die Ergebnisse der Höhen- und Druckmessungen in 2 Gruppen – die Gruppe mit dem größten Höhenunterschied (Studiengruppe „high“) und die Gruppe mit dem kleinsten Höhenunterschied (Kontrollgruppe „low“) eingeteilt (Abbildung 5). Das bedeutet, die Gruppe „high“ repräsentiert die verhältnismäßig am weitesten posterior, also dorsal gelegene Position des distalen Drucksensors verglichen zu der Katheterspitze, während die Gruppe „low“ die verhältnismäßig am weitesten anterior, also ventral gelegene Position des distalen Drucksensors repräsentiert.

#### **2.4.6 Teststärke und Stichprobenumfang**

Im Vorfeld der Studie erfolgte eine Fallzahlkalkulation: Unter der Annahme einer Standardabweichung (SD) von 0,09 für den Unterschied der FFR-Messungen und eines wahren Mittelwertes der Messunterschiede von 0,03 würden 71 Läsionen benötigt, um mit einer Teststärke von mindestens 80% nachzuweisen, dass der erwartete FFR-Messunterschied mindestens 0,03 beträgt und statistisch signifikant ist, wenn ein Signifikanzniveau von 0,05 basierend auf einem zweiseitigen Einzelstichproben-t-Test vorausgesetzt wird.

Unter Berücksichtigung der Strahlenbelastung und potenziellen Risiken für die Probanden wurden Interimsanalysen nach n=20 und n=50 Läsionen präspezifiziert.

#### **2.4.7 Statistische Analyse der FFR-Messung**

Stetige Variablen wurden mit Mittelwert und SD angegeben, diskrete Variablen mit Nummern und Prozentangaben dargestellt. Klinische Merkmale wurden pro Patient analysiert. Druckdrahtmessungen und Merkmale der einzelnen Koronarläsionen wurden pro Läsion analysiert.

Die Höhendifferenzen und Ergebnisse der Druckdrahtmessungen der Studiengruppe „high“ und der Kontrollgruppe „low“ wurden mit einem zweiseitigen t-Test miteinander verglichen. Der Zusammenhang der Höhenunterschiede der Gruppen „high“ und „low“

---

(das heißt die Gruppe mit der höchsten Höhendifferenz „high“ – die Gruppe mit der kleinsten Höhendifferenz „low“) mit den Unterschieden von FFR, iFR und Ruhe-Pd/Pa wurden mittels Spearman´s Rangkorrelationskoeffizient und der Bland-Altman Methode beurteilt. Letztere stellt den systematischen Messfehler dar, das heißt die Mittelwertdifferenz zwischen beiden Messungen und die Übereinstimmungsgrenzen zwischen beiden Messungen.

Zusätzlich untersuchten wir einen theoretischen Korrekturfaktor für den Ruhe-Pd/Pa und für die FFR, indem wir den mittels der in-vitro Experimente ermittelten hydrostatischen Druck pro cm Höhenunterschied zwischen den zwei analysierten Patientenpositionen („low“ und „high“) zum distalen koronaren Druck, gemessen in der Patientenposition mit der geringsten Höhendifferenz (Ruhe Pd und Hyperämie Pd), addierten. Darauf basierend wurden korrigierte Werte für Ruhe-Pd/Pa (resting Pd/pa corrected) und FFR (FFR corrected) berechnet. Die Differenz zwischen diesen Werten und den gemessenen Werten in der Patientenposition mit dem größten Höhenunterschied wurde mit Hilfe von Bland-Altman-Plots verglichen.

Für jede Läsion wurde analysiert, ob sich bei Änderung der Patientenposition die funktionelle Signifikanz –also die klinische Therapieentscheidung – für die Stenose verändern würde. Für alle statistischen Analysen wurde die Software STATA Version 14 (StataCorp, College Station, TX, USA) verwendet.



## 3 Ergebnisse

### 3.1 CT-Auswertungen

#### 3.1.1 Studienpopulation

Die Patienten-Merkmale sind in Tabelle 1 dargestellt. Die Mehrzahl der Koronar-CTs wurden bei Patienten durchgeführt, bei denen eine transkutane Aortenklappenimplantation (TAVI) aufgrund einer Aortenklappenstenose geplant war (84%). Das mediane Patientenalter betrug 81 Jahre, 41 Patienten waren weiblich (58,6%). Die Frauen waren signifikant älter als die Männer und wurden im Vergleich zu den Männern häufiger wegen einer Aortenklappenstenose untersucht. Jedoch waren keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen bezüglich der kardiovaskulären Risikofaktoren, dem Body-Mass-Index (BMI) oder der linksventrikulären Pumpfunktion (LVEF) zu sehen (Tabelle 1).

Tabelle 1: *Patientenmerkmale (Studienpopulation CT)* <sup>23</sup>

	<b>Alle Patienten</b> Zahl (%)	<b>Weiblich</b> Zahl (%)	<b>Männlich</b> Zahl (%)	<b>p Wert</b>
Patienten	70	41 (58.6)	29 (41.4)	
Alter [Jahren] (median, IQR)	81 (76, 85)	83 (80, 87)	77 (69, 82)	0,003
Größe [cm] (median, IQR)	168 (160, 172)	162 (157, 168)	172 (168, 178)	< 0,001
Gewicht [kg] (median, IQR)	75 (63, 81)	67,5 (58,5 , 75,5)	80 (76, 90)	< 0,001
BMI [kg/m <sup>2</sup> ] (median, IQR)	26,0 (23,8, 28,1)	25,3 (22,5 , 27,9)	26.3 (24.8, 29.4)	0,10
Arterieller Hypertonus	61 (94)	38 (93)	23 (92)	0,62
Diabetes Mellitus	15 (23)	9 (22)	6 (24)	0,89
Raucher	6 (9)	3 (8)	3 (12)	0,54
Hyperlipidämie	25 (41)	13 (35)	12 (50)	0,25
LVEF [%] (median, IQR)	60 (55, 65)	60 (60, 65)	60 (47.5, 62.5)	0,25
Aortenklappenstenose	59 (84)	38 (93)	21 (72)	0,02

(IQR = inter-quartile range; BMI = body mass index; LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion)

#### 3.1.2 Höhenunterschiede zwischen den verschiedenen Koronararterien

Trotz individueller Variationen der Koronaranatomie und der Topographie des Herzens, zeigten sich bei der Analyse der koronaren Gefäßverläufe mit dem Fokus auf den Höhenunterschieden der Koronarsegmente in Rückenlage der Patienten

---

charakteristische Unterschiede. Ein typischer Verlauf der einzelnen Koronararterien ist in Abbildung 7 dargestellt. Bei allen Patienten (100%) war das Ostium der linken Koronararterie (LMCA) tiefer bzw. niedriger als das Ostium der rechten Koronararterie (RCA) gelegen und die mittlere Differenz betrug 2,5 cm (SD 0,6,  $p < 0,0001$ ). Die linke Koronararterie zog bis zur Bifurkation des Hauptstamms in der Regel auf dem kurzen Weg abwärts. Der Ramus interventrikularis anterior (RIVA = left anterior descending artery) zog von dort bei allen Patienten nach oben (100%) mit einer mittleren Höhendifferenz von 4,9 cm (SD 1,6,  $p < 0,0001$ ) zwischen dem höchsten Punkt des RIVA, welcher gewöhnlich an der linksventrikulären Herzspitze liegt, und dem LMCA-Ostium. Während das LMCA-Ostium der tiefste Punkt im Verlauf des RIVA war, stellte er im Verlauf des Ramus Circumflexus (RCX) bei allen Patienten (100%) den höchsten Punkt dar. Der RCX verlief bei allen Patienten abwärts mit einer mittleren Höhendifferenz zwischen dem tiefsten Punkt des RCX und dem LMCA-Ostium von 3,9 cm (SD 0,9,  $p < 0,0001$ ) und dem höchsten Punkt des RIVA von 8,8 cm (SD 1,3,  $p < 0,0001$ ).

Die RCA verlief gewöhnlich im proximalen Drittel aufwärts und zog anschließenden abwärts bis zur Crux cordis. Von dort aus zog der Ramus posterolateralis (RPL) weiter abwärts und bildet bei allen Patienten (100%) den tiefsten Punkt der RCA mit einer mittleren Höhendifferenz zum RCA-Ostium von 2,6 cm (SD 1,6,  $p < 0,0001$ ). Im Gegensatz dazu zog der Ramus interventrikularis posterior (RIVP) von der Crux cordis aus nach oben in die Richtung der linksventrikulären Herzspitze. Der distale RIVP bildete bei allen Patienten (100%) den höchsten Punkt der RCA mit einer mittleren Höhendifferenz zwischen dem höchsten Punkt und dem Ostium der RCA von 3,8 cm (SD 1,0,  $p < 0,0001$ ). Der Mittelwert der Höhendifferenz zwischen dem höchsten Punkt des RIVP und dem niedrigsten Punkt der RPL betrug 6,5 cm (SD 1,8,  $p < 0,0001$ ) (Tabelle 2, Abbildung 8).

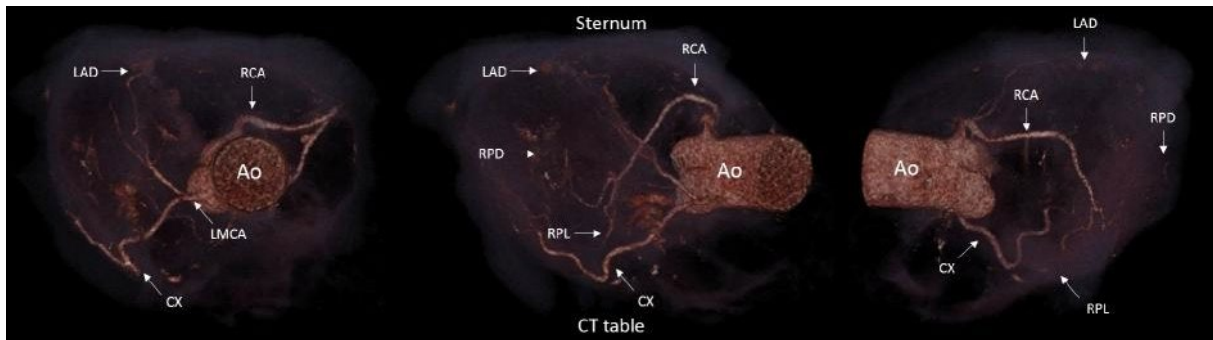


Abbildung 7: 3D-Rekonstruktion eines Koronararteriogramms in Rückenlage eines Patienten

23

(Ao = Aorta; LMCA = left main coronary artery; LAD = left anterior descending artery = RIVA;  
CX = circumflex artery = RCX; RCA = right coronary artery; RPD = right  
descending posterior artery = RIVP; RPL = right posterolateral artery)

Tabelle 2: Höhendifferenzen der Koronararterien in Rückenlage<sup>23</sup>

Höhendifferenzen	Alle Patienten		Weiblich		Männlich		p Wert
	Mittelwert [cm] (SD)	Median [cm] (Quartile)	Mittelwert [cm] (SD)	Median [cm] (Quartile)	Mittelwert [cm] (SD)	Median [cm] (Quartile)	
LCA ost - RCA ost	2,5 (0,6)	2,5 (2,1, 2,9)	2,4 (0,5)	2,3 (2,1, 2,8)	2,7 (0,5)	2,8 (2,4, 3,2)	0,01
LCA ost - RIVA max	-4,9 (1,6)	-4,6 (-6,1, -3,8)	-4,3 (1,4)	-4,0 (-4,8, -3,5)	-5,8 (1,3)	-6,0 (-6,4, -4,6)	< 0,001
LCA ost - RCX min	3,9 (0,9)	3,9 (3,3, 4,6)	4,0 (0,9)	4,0 (3,3, 4,6)	3,7 (0,9)	3,7 (3,3, 4,2)	0,21
RCX min - RIVA max	-8,8 (1,3)	-8,8 (-9,6, -8,0)	-8,3 (1,1)	-8,2 (-9,0, -7,6)	-9,5 (1,2)	-9,6 (-10,1, -9,0)	< 0,001
RCA ost - RIVP max	-3,8 (1,0)	-3,8 (-4,5, -3,0)	-3,3 (0,7)	-3,3 (-3,8, -2,8)	-4,6 (0,8)	-4,3 (-5,1, -4,2)	< 0,001
RCA ost - RPL min	2,6 (1,6)	2,7 (1,3, 3,6)	2,6 (1,7)	2,6 (1,3, 3,6)	2,6 (1,5)	2,7 (1,3, 3,1)	0,99
RPL min - RIVP max	-6,5 (1,8)	-6,6 (-7,6, -5,5)	-5,9 (1,7)	-5,9 (-6,9, -4,8)	-7,2 (1,8)	-7,4 (-8,3, -6,0)	0,004
Total max - Total min	10,4 (1,2)	10,3 (9,5, 11,0)	9,8 (0,9)	9,8 (9,2, 10,3)	11,2 (1,2)	11,1 (10,4, 11,5)	< 0,001

(LCA = Linke Koronararterie; RCA = Rechte Koronararterie; RIVA = Ramus interventrikularis anterior; RCX = Ramus circumflexus; RIVP = Ramus interventrikularis posterior; RPL = Ramus posterolateralis; ost = Ostium; max = höchster Punkt im Gefäßverlauf; min = niedrigster Punkt im Gefäßverlauf; SD = Standardabweichung)

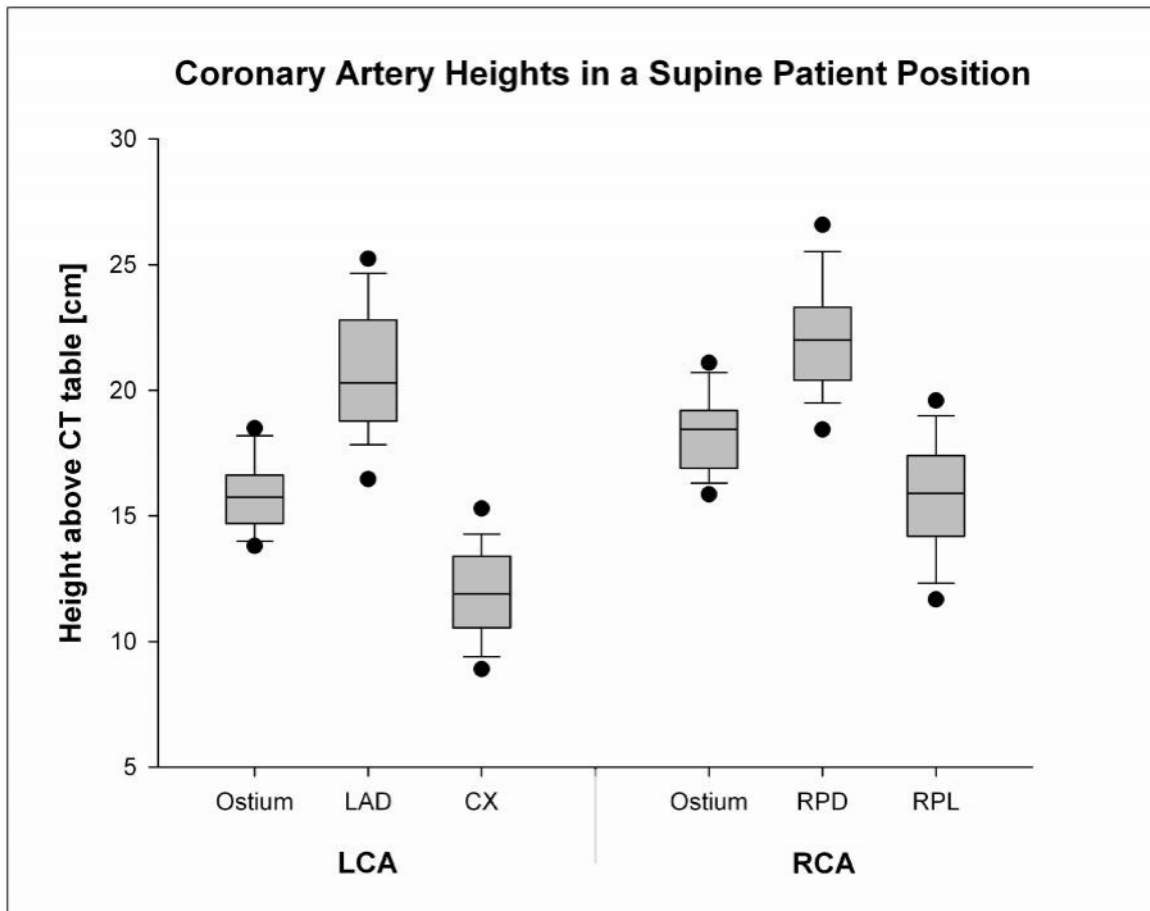


Abbildung 8: Höhendifferenz der Koronararterien in Bezug zum CT-Tisch bei Patienten in Rückenlage<sup>23</sup>

Boxplot der Höhendifferenzen der Koronararterien in Bezug zum CT-Tisch für beide Koronarostien, den höchsten Punkt der LAD und des RPD und den tiefsten Punkt der CX und des RPL. Die Boxen stellen den Median und die 25. und 75. Perzentile dar, die Antennen zeigen die 10. und 90. Perzentile, die Punkte die 5. und 95. Perzentile.

CT = Computed tomography; LCA = left coronary artery; RCA = right coronary artery; LAD = left anterior descending artery = RIVA; CX = circumflex artery = RCX; RPD = right descending posterior artery = RIVP; RPL = right posterolateral artery

### 3.1.3 Geschlechtsspezifische Unterschiede der Höhendifferenzen

Im Allgemeinen waren die Verläufe der Koronararterien bei Männern und Frauen gleich. Die Höhenunterschiede von RIVA und RIVP verglichen zum jeweiligen Ostium waren im Vergleich bei weiblichen Patienten jedoch signifikant kleiner (RIVA: 4,3 cm

---

vs. 5,8 cm,  $p < 0,001$ ; RIVP: 3,3 cm vs. 4,6 cm,  $p < 0,001$ ), während keine Unterschiede beim tiefsten Punkt des RCX ( $p = 0,21$ ) und des RPL der RCA verglichen zu den jeweiligen Ostien nachweisbar waren ( $p = 0,99$ ) (Tabelle 2).

### 3.2 Einfluss des hydrostatischen Druckes auf Druckmessungen in vitro

Die stufenweise Variation der Höhe des distalen Drucksensors innerhalb des in-vitro Modells zeigte signifikante Unterschiede des gemessenen distalen Druckes und der daraus ermittelten Quotienten bezogen auf die Referenzhöhe (Tabelle 3). Der absolute Druckunterschied zwischen distalem und systemischem Druck wies eine hohe Reproduzierbarkeit auf und war unabhängig vom systemischen Druckniveau und der Herzfrequenz (Abbildung 9 A). Der absolute Druckunterschied korrelierte stark mit dem Höhenunterschied ( $r = 0,993$ ,  $p < 0,0001$ ), und der Anstieg betrug 0,77 mmHg pro cm Höhenunterschied (Abbildung 9 B). Auch der Pd/Pa-Quotient und die iFR korrelierten stark mit dem Höhenunterschied (Pd/Pa:  $r = 0,98$ ,  $p < 0,0001$ ; iFR:  $r = 0,97$ ,  $p < 0,0001$ ), wobei beide Quotienten vom systemischen Druckniveau, nicht aber von der Herzfrequenz beeinflusst wurden (Abbildung 9 C,D).

Tabelle 3: Der Einfluss der Höhendifferenz auf die Druckmessungen in-vitro<sup>23</sup>

<b>Pa: 80 mmHg</b>									
<b>HF</b>		<b>60/min</b>				<b>80/min</b>			
<b>Höhe</b>	<b>Pd</b>	<b>Pd-Pa</b>	<b>Pd/ Pa</b>	<b>iFR</b>	<b>Pd</b>	<b>Pd-Pa</b>	<b>Pd/ Pa</b>	<b>iFR</b>	
-10	72	-8	0,90	0,86	72	-8	0,90	0,88	
-8	74	-7	0,92	0,89	74	-6	0,93	0,91	
-6	76	-5	0,94	0,92	75	-5	0,94	0,93	
-4	77	-3	0,96	0,94	77	-3	0,96	0,95	
-2	79	-2	0,98	0,97	78	-2	0,98	0,97	
<b>0</b>	<b>80</b>	<b>0</b>	<b>1,00</b>	<b>0,99</b>	<b>80</b>	<b>0</b>	<b>1,00</b>	<b>0,99</b>	
+2	82	2	1,03	1,01	82	2	1,03	1,02	
+4	83	3	1,04	1,03	83	3	1,04	1,03	
+6	85	5	1,06	1,06	85	5	1,06	1,06	
+8	86	6	1,08	1,08	86	6	1,08	1,08	
+10	88	8	1,10	1,10	88	8	1,10	1,10	

<b>Pa: 100 mmHg</b>									
<b>HF</b>		<b>60/min</b>				<b>80/min</b>			
<b>Höhe</b>	<b>Pd</b>	<b>Pd-Pa</b>	<b>Pd/ Pa</b>	<b>iFR</b>	<b>Pd</b>	<b>Pd-Pa</b>	<b>Pd/ Pa</b>	<b>iFR</b>	
-10	92	-9	0,92	0,90	93	-7	0,93	0,89	
-8	94	-7	0,94	0,92	94	-6	0,94	0,91	
-6	95	-5	0,95	0,94	96	-4	0,96	0,93	
-4	97	-4	0,97	0,96	97	-3	0,97	0,95	
-2	99	-2	0,99	0,97	99	-1	0,99	0,96	
<b>0</b>	<b>100</b>	<b>0</b>	<b>1,00</b>	<b>0,99</b>	<b>100</b>	<b>0</b>	<b>1,00</b>	<b>0,98</b>	
+2	102	2	1,02	1,01	102	2	1,02	1,00	
+4	103	3	1,03	1,03	104	4	1,04	1,02	
+6	104	4	1,04	1,05	105	5	1,05	1,03	
+8	106	6	1,06	1,06	106	6	1,06	1,05	
+10	107	7	1,07	1,09	108	8	1,08	1,07	

<b>Pa :120 mmHg</b>									
<b>HF</b>		<b>60/min</b>				<b>80/min</b>			
<b>Höhe</b>	<b>Pd</b>	<b>Pd-Pa</b>	<b>Pd/ Pa</b>	<b>iFR</b>	<b>Pd</b>	<b>Pd-Pa</b>	<b>Pd/ Pa</b>	<b>iFR</b>	
-10	113	-7	0,94	0,93	112	-8	0,93	0,91	
-8	115	-6	0,95	0,95	114	-6	0,95	0,93	
-6	116	-4	0,97	0,96	115	-5	0,96	0,94	
-4	118	-2	0,98	0,98	117	-3	0,98	0,95	
-2	119	-1	0,99	0,99	118	-2	0,98	0,97	
<b>0</b>	<b>120</b>	<b>0</b>	<b>1,00</b>	<b>1,00</b>	<b>120</b>	<b>0</b>	<b>1,00</b>	<b>0,98</b>	
+2	123	3	1,02	1,02	122	2	1,02	1,00	
+4	124	4	1,03	1,04	123	3	1,03	1,01	
+6	125	5	1,04	1,05	124	4	1,03	1,02	
+8	127	7	1,05	1,07	125	5	1,04	1,03	
+10	128	8	1,07	1,08	127	7	1,06	1,05	

(Pa = mittlerer systemischer Druck, Pd = mittlerer distaler Druck, HF = Herzfrequenz, iFR = instantaneous wave-free ratio)

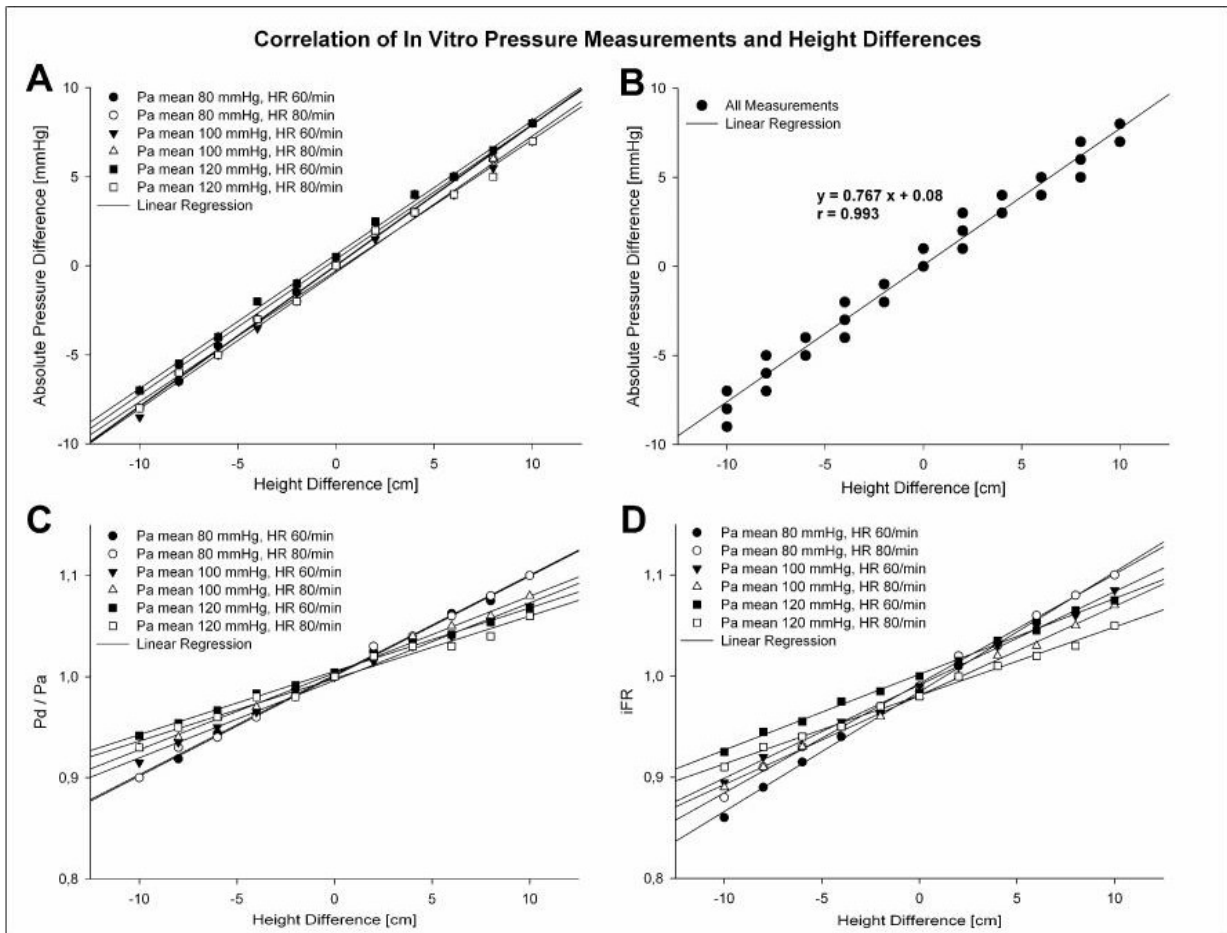


Abbildung 9: Korrelation zwischen den in-vitro-Messungen und der Höhendifferenz <sup>23</sup>

**A:** Korrelation zwischen absoluter Druckdifferenz (mmHg) und Höhendifferenz (cm) für verschiedene Bereiche des mittleren systemischen Druckes (Pa) und der Herzfrequenz (HR)

**B:** Korrelation zwischen absoluten Druckunterschied (mmHg) und Höhendifferenz (cm) in allen Messreihen zusammen.

**C:** Korrelation zwischen der Ratio des mittleren distalen Druck (Pd) und Mittelwert von Pa (Pd/Pa) und der Höhendifferenz (cm) in verschiedenen Bereichen von Pa (Mittelwert) und HR.

**D:** Korrelation zwischen der instantaneous wave-free ratio (iFR) und des Höhenunterschiedes (cm) für verschiedene Bereiche von Pa (Mittelwert) und HR.

---

### 3.3 Einfluss des hydrostatischen Druckes auf FFR- und iFR-Messungen in vivo

#### 3.3.1 Studienpopulation und Merkmale der Koronarläsionen

Die Patientenmerkmale sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Eine Interimsanalyse zeigte schon vor Erreichen der errechneten Fallzahl eine ausreichende Teststärke, sodass die Studie in Anbetracht der Strahlenbelastung und der potenziellen periinterventionellen Risiken vorzeitig beendet wurde. Insgesamt wurden 30 Läsionen analysiert.

Das mediane Patientenalter betrug 63 Jahre, 2 Patienten waren weiblich (10%). Bei 96,7 % war in der Vergangenheit bereits eine PCI erfolgt. Dies erklärt sich aus den Einschlusskriterien, da überwiegend Patienten mit einer elektiv geplanten FFR-Messung einer bekannten intermediären Stenose in die Studie eingeschlossen wurden. 14 Läsionen (46,7 %) befanden sich im Bereich des RIVA, 6 (20%) im Bereich der RCX und 10 (33,3%) im Bereich der RCA. Der angiographische Schweregrad der analysierten Stenosen war intermediär [Durchmesser der Stenose 59,8% (SD 12)]. Der Mittelwert der FFR war 0,82 (SD 0,09) und 63,3% der ermittelten Werte lagen im Bereich zwischen 0,7 und 0,9, was auch funktionell intermediären Stenosen entspricht. Der Mittelwert der iFR betrug 0,92 (SD 0,06) (Abbildung 10).



Tabelle 4: *Eigenschaften der Patienten und Läsionen in der FFR-Studienpopulation*<sup>24</sup>

	<b>Anzahl (%)</b>
Patienten	21 (100)
Läsionen	30 (100)
Alter [Jahr ± SD]	63 ± 12,5
Weiblich	2 (10)
Arterieller Hypertonus	24 (80)
Diabetes Mellitus	13 (43,3)
Raucher	11 (36,7)
Dyslipidämie	22 (73,3)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ± SD]	27,9 ± 4,2
LV-EF [% ± SD]	52 ± 12
Mittlerer Aortendruck (mmHg ± SD)	96 ± 15
Vorangegangener Herzinfarkt	26 (86,7)
Vorangegangene PCI	29 (96,7)
Vorangegangene CABG	0 (0)
Ein-Gefäß-Erkrankung	1 (3,3)
Zwei-Gefäß-Erkrankung	12 (40)
Drei-Gefäß-Erkrankung	17 (56,7)
Gemessene Läsionen pro Patient	
1	13 (61,9)
2	7 (32,3)
3	1 (4,8)
Durchmesser d. Stenose [% ± SD]	59,8 ± 12,7
Koronargefäß	
RIVA	14 (46,7)
RCX	6 (20)
RCA	10 (33,3)
Radialer Zugang	26 (86,7)
Femorale Zugang	4 (13,3)
Adenosinabgabe	
intravenös	30 (100)

SD = Standardabweichung; BMI=body mass index; LVEF = Linksventrikulärer Ejektionsfraktion; PCI = Percutaneous coronary intervention; CABG = coronary artery bypass grafting; RIVA = Ramus interventrikularis anterior; RCX = Ramus Circumflexus; RCA = Rechte Koronararterie

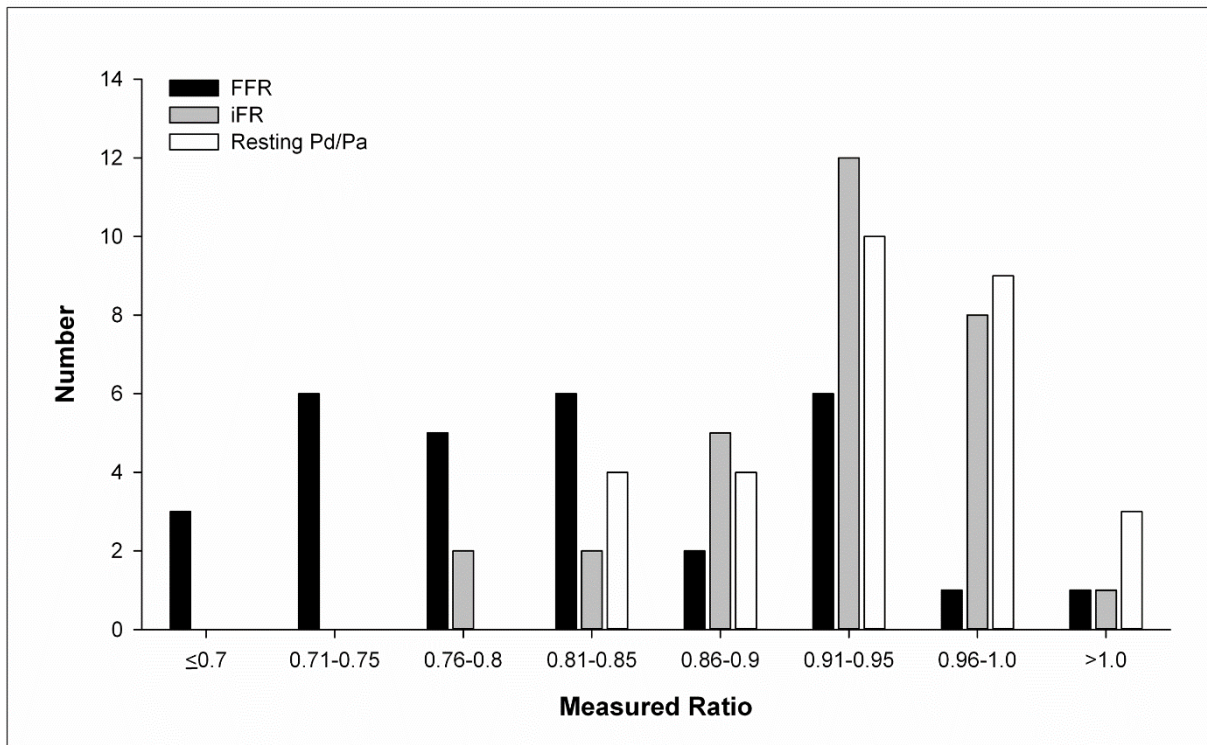


Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung von FFR, iFR und Ruhe-Pd/Pa der Studienpopulation in Rückenlage <sup>24</sup>

Die Verteilung repräsentiert eine Population mit funktionell intermediären Koronarstenosen mit einem Mittelwert der FFR von 0,82 (SD 0,09) und 63% der FFR-Werte zwischen 0,7 und 0,9. Der Mittelwert der iFR war 0,92 (SD 0,06), der Mittelwert des Ruhe-Pd/Pa war 0,93 (SD 0,06). Jeder Balken stellt eine 0,05 Quantile dar.

(FFR = fractional flow reserve; iFR = instantane wave-free ration; Pd = distaler Arteriendruck; Pa = Aorten- oder systemischer Druck)

### 3.3.2 Analyse der Höhenunterschiede zwischen distalem Drucksensor und Katheterspitze in Rückenlage des Patienten (Standardposition)

Bei allen 14 Stenosen (100%) des RIVA inklusive seiner Diagonaläste lag der Sensor des Druckdrahtes relativ gesehen anteriorer, also ventral, im Vergleich zur Katheterspitze und somit höher in Rückenlage des Patienten. Die mittlere Höhendifferenz betrug 5,2 cm (SD 1,9) mit einer Variation von 0,47 cm (SD 0,4) während des Herzzyklus. Per definitionem erhielt diese anteriore Höhendifferenz ein negatives Vorzeichen (Tabelle 5).

Bei allen 6 Stenosen (100%) der RCX inklusive der Rami marginales sinister und bei allen 10 Stenosen (100%) der RCA lag der Sensor des Druckdrahtes relativ gesehen posteriorer, also dorsaler, im Vergleich zur Katheterspitze und somit tiefer in Rückenlage des Patienten. Die mittlere Höhendifferenz betrug 2,5 cm (SD 1,2) und 2,6 cm (SD 1,6), jeweils mit einer Variation von 0,32 cm (SD 0,16) und 0,37 cm (SD 0,17) während des Herzzyklus. In der rechten Koronararterie war der Druckdraht bei 6 Stenosen im Ramus posterolateralis (RPL), bei 3 Stenosen im distalen Hauptast und bei einem Patienten im proximalen Teil des Ramus interventrikularis posterior (RIVP). In keinem Fall war der Druckdraht weit in den distalen RIVP vorgeschoben worden (Tabelle 5).

*Tabelle 5: Höhendifferenzen und Indizes zur Schweregradbeurteilung der Stenosen bei Patienten in Rückenlage*<sup>24</sup>

	Total	RIVA	RCX	RCA
Δ Höhe (cm)	-1,2 (4,2)	-5,2 (1,9)	2,5 (1,2)	2,3 (1,7)
- max (cm) / min (cm)	6,4 / -10,7	-2,9 / -10,7	4,6 / 1,3	6,4 / 0,9
- Zyklusvariationen (cm)	0,42 (0,3)	0,47 (0,4)	0,32 (0,16)	0,37 (0,17)
FFR	0,822 (0,09)	0,779 (0,06)	0,922 (0,07)	0,822 (0,09)
FFR korrigiert	0,834 (0,08)	0,827 (0,06)	0,902 (0,07)	0,802 (0,09)
iFR	0,92 (0,06)	0,89 (0,05)	0,97 (0,04)	0,94 (0,06)
Pd/Pa	0,930 (0,06)	0,897 (0,05)	0,986 (0,03)	0,942 (0,06)
Pd/Pa korrigiert	0,939 (0,04)	0,939 (0,04)	0,965 (0,03)	0,923 (0,05)

Δ Differenz, RIVA = Ramus interventrikularis anterior, RCX = Ramus circumflexus, RCA = Rechte Koronararterie, FFR = Fraktionelle Flussreserve, iFR = instantaneous wave-free ratio, Pd = distaler Koronararteriendruck, Pa = Aortendruck

*Die Mittelwerte mit Standardabweichungen sind dargestellt für die Höhendifferenzen zwischen distalem Drucksensor und Katheterspitze in (Standard-) Rückenlage, einschließlich der Variationen während des Herzzyklus, für die korrespondierenden Quotienten zur Schweregradbeurteilung der Stenosen sowie der theoretisch korrigierten Quotienten, welche den physikalisch zu erwartenden hydrostatischen Druck bei fraktioneller Flussreserve (FFR) und Ruhe-Pd/Pa berücksichtigen ("korrigiert").*

### *3.3.3 Theoretische Korrektur der FFR und des Ruhe-Pd/Pa unter Berücksichtigung der Höhendifferenz und des daraus zu erwartenden hydrostatischen Druckes in Rückenlage*

Eine Adjustierung der FFR- und Pd/Pa-Werte durch Berücksichtigung des hydrostatischen Druckes in Rückenlage erhöhte alle im RIVA gemessenen FFR- und Pd/Pa-Werte und reduzierte alle gemessenen Werte in RCX und RCA (Tabelle 5). Die Mittelwerte der Änderungen der FFR aufgrund der Adjustierung betrugen -0,048 im RIVA (SD 0,016), 0,02 in der RCX (SD 0,009) und 0,02 in der RCA (SD 0,021). Für den Ruhe-Pd/Pa betrug die mittlere Änderungen -0,042 im RIVA (SD 0,017), 0,021 in der RCX (SD 0,009) und 0,019 in der RCA (SD 0,015).

### *3.3.4 Analyse der Höhendifferenzen zwischen distalem Drucksensor und Katheterspitze nach Änderung der Patientenposition*

Für Messungen im RIVA war die Patientenposition mit der größten mathematischen Höhendifferenz zwischen distalem Drucksensor und Katheterspitze bei allen 14 Patienten (100%) die Linksseitenlage mit einem Mittelwert der Differenz von 1,2 cm (SD 2,7). Die kleinste Höhendifferenz wurde bei 9 Stenosen (64,3%) in Rechtsseitenlage und bei 5 Stenosen (35,7 %) in Rückenlage gemessen mit einem Mittelwert der Differenz von -6,4 (SD 1,8).

Für Messungen im RCX war die Linksseitenlage die Position mit dem größten Höhenunterschied in allen 6 Stenosen (100%) mit einem Mittelwert der Differenz von 4,4 cm (SD 1,2). Die kleinste Höhendifferenz wurde bei allen 6 Stenosen (100%) in Rechtsseitenlage gemessen mit einem Mittelwert der Differenz von -1,4 cm (SD 1,8).

Für Messungen in der RCA wurde die größte Höhendifferenz bei 6 Stenosen (60%) in Rückenlage gemessen und jeweils bei 2 Stenosen (20%) in Links- und Rechtsseitenlage mit einem Mittelwert der Differenz von 2,9 cm (SD 1,2). Die kleinste Höhendifferenz wurde bei 6 Stenosen (60%) in Rechtsseitenlage und bei 4 Stenosen (40%) in Linksseitenlage gemessen mit einem Mittelwert der Differenz von 0 cm (SD 1,4).

Insgesamt war der Mittelwert der Variation der Höhenunterschiede während des Herzzyklus 0,42 cm (SD 0,3) (Tabelle 6).

**Tabelle 6: Unterschiede der Indizes zur Schweregradbeurteilung von Stenosen in Relation zu der Höhendifferenz zwischen distalem und proximalem Drucksensor** <sup>24</sup>

	ALL		RIVA		RCX		RCA	
Δ Höhe high [cm]	2,5	(2,4)	1,2	(2,7)	4,4	(1,2)	2,9	(1,2)
Δ Höhe low [cm]	-3,2	(3,5)	-6,4	(1,8)	-1,4	(1,8)	0	(1,4)
FFR high	0,846	(0,09)	0,826	(0,06)	0,932	(0,08)	0,823	(0,10)
FFR low	0,801	(0,08)	0,773	(0,06)	0,868	(0,07)	0,801	(0,10)
FFR low korrigiert	0,851	(0,09)	0,841	(0,06)	0,920	(0,08)	0,827	(0,11)
iFR high	0,943	(0,06)	0,926	(0,06)	0,983	(0,05)	0,943	(0,05)
iFR low	0,900	(0,06)	0,871	(0,05)	0,908	(0,04)	0,937	(0,07)
Pd/Pa high	0,960	(0,04)	0,946	(0,04)	0,991	(0,05)	0,962	(0,04)
Pd/Pa low	0,924	(0,04)	0,903	(0,05)	0,928	(0,04)	0,950	(0,05)
Pd/Pa low korrigiert	0,968	(0,05)	0,963	(0,05)	0,973	(0,05)	0,972	(0,05)

Δ = Unterschied, RIVA = Ramus interventricularis anterior; RCX = Ramus circumflexus; RCA = Rechte Koronararterie, FFR = fraktionale Flussreserve; iFR = instantaneous wave-free ratio; Pd = distal Arteriendruck ; Pa = Aorten- oder systemischer Druck

*Die Mittelwerte mit Standardabweichungen sind dargestellt für die Höhendifferenzen zwischen distalem Drucksensor und Katheterspitze in den Studiengruppen "high" und "low" und den korrespondierenden Indizes zur Schweregradbeurteilungen der Stenosen. Die Werte der fraktionellen Flussreserve (FFR) und des Ruhe-Pd/Pa wurden bei der Gruppe "low" zusätzlich nach Adjustierung auf den physikalisch zu erwartenden hydrostatischen Druck für die Höhendifferenz zwischen den beiden Gruppen dargestellt ("korrigiert").*

### **3.3.5 Vergleich der Schweregradbeurteilung der Stenosen in verschiedenen Patientenpositionen mit Berücksichtigung der Höhendifferenzen zwischen Drucksensor und Katheterspitze**

In der Studiengruppe "high", welche dadurch charakterisiert war, dass die Position des distalen Drucksensors weiter posterior war im Vergleich zur Katheterspitze, waren die gemessenen Schweregrade der Stenosen signifikant höher im Vergleich zur Kontrollgruppe "low". Der Mittelwert der Differenz der FFR betrug 0,045 (SD 0,033, 95% CI: 0,033-0,057,  $p < 0,0001$ ), der iFR 0,043 (SD 0,04, 95% CI: 0,029-0,057,  $p < 0,0001$ ) und des Ruhe-Pd/Pa 0,037 (SD 0,034, 95% CI: 0,025-0,049,  $p < 0,0001$ ) (Tabelle 6, Abbildung 11 B,D,F). Bei der FFR waren alle Unterschiede  $\geq 0$ , während bei der iFR und

---

dem Ruhe-Pd/Pa jeweils 3 Werte ohne ersichtlichen Grund  $< 0$  waren. Die Unterschiede waren für alle drei Messmethoden und in allen drei Koronararterien und deren Verzweigungen nachweisbar (Tabelle 6).

Eine Korrelation der Unterschiede der Höhendifferenzen mit den Unterschieden bei den Messungen bzw. Indizes zur Beurteilung der Schweregrade der Stenosen war nachweisbar (Abbildung 11 A,C,E).

Nach Addition des physikalisch für die jeweilige Höhendifferenz zu erwartendem hydrostatischem Druck zum distalen koronaren Druck der Kontrollgruppe "low", waren keine Unterschiede mehr nachweisbar. Es zeigt sich eine korrigierte  $\Delta\text{FFR}$  von  $-0,006$  (SD  $0,027$ , 95% CI:  $-0,015 - 0,004$ ,  $p=0,26$ ) und einen korrigierten Quotienten aus  $\Delta\text{Pd/Pa}$  von  $-0,008$  (SD  $0,03$ , 95% CI:  $-0,019 - 0,003$ ,  $p=0,18$ ) (Tabelle 6, Abbildung 12).

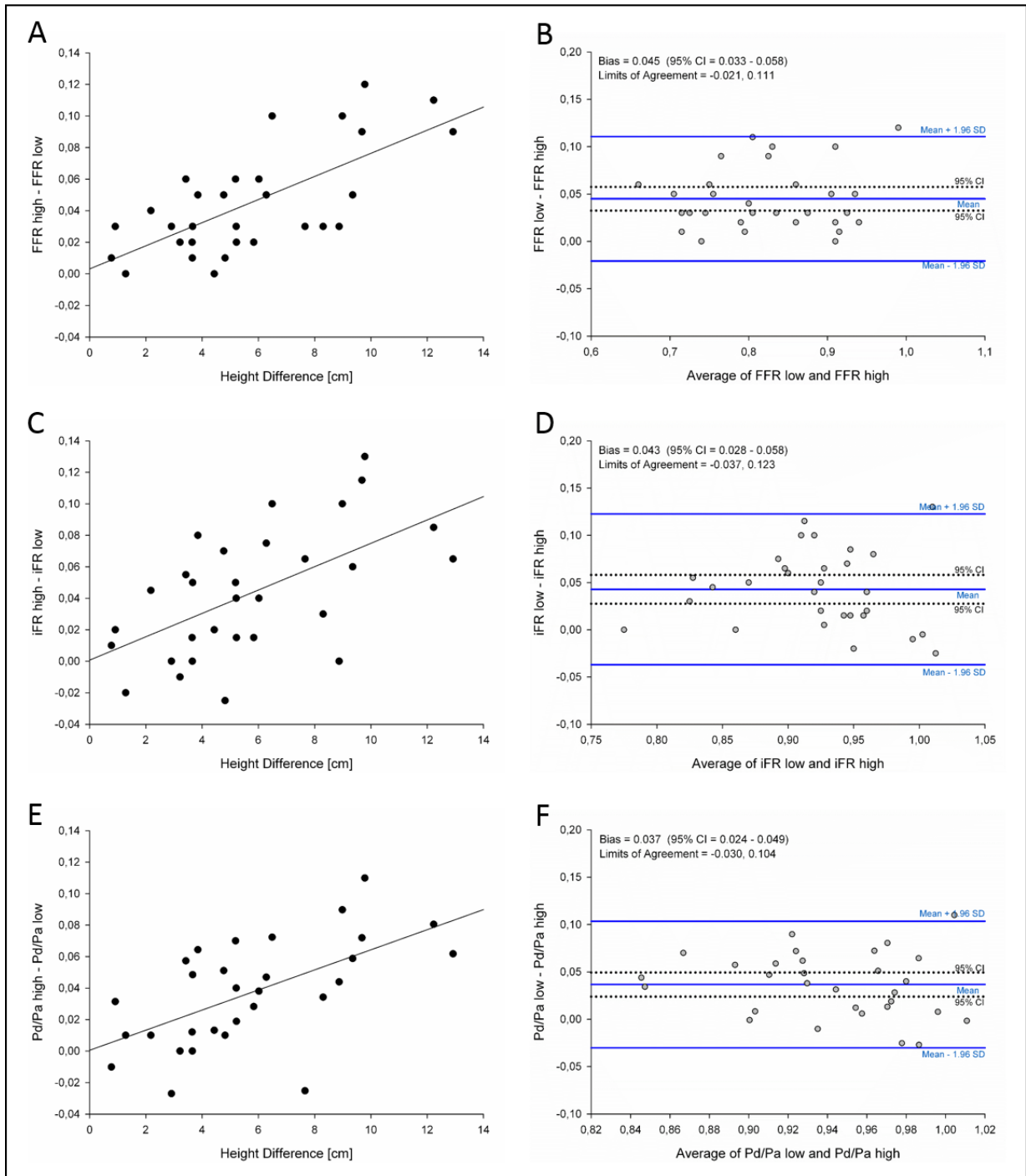


Abbildung 11: Vergleich von FFR, iFR und Ruhe-Pd/Pa zwischen den Studiengruppen und Darstellung der Korrelation dieser Ergebnisse mit der Höhendifferenz <sup>24</sup>

Die Höhendifferenz zwischen der Studiengruppe „high“ und „low“ korreliert mit der FFR ( $r = 0,694$ ) (A), iFR ( $r = 0,588$ ) (C) und Ruhe-Pd/Pa ( $r = 0,604$ ) (E). Die Bland-Altman-Plots mit 95% Konfidenzintervall (CI) und Limits of agreement (LoA) für FFR (B), iFR (D) und Ruhe-Pa/Pd (F) zeigen signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

(FFR = fraktionale Flussreserve; iFR = instantaneuous wave-free ratio; Pd = distaler Arteriendruck; Pa = Aorten- oder systemischer Druck; SD = Standardabweichung; CI = Konfidenzintervall)

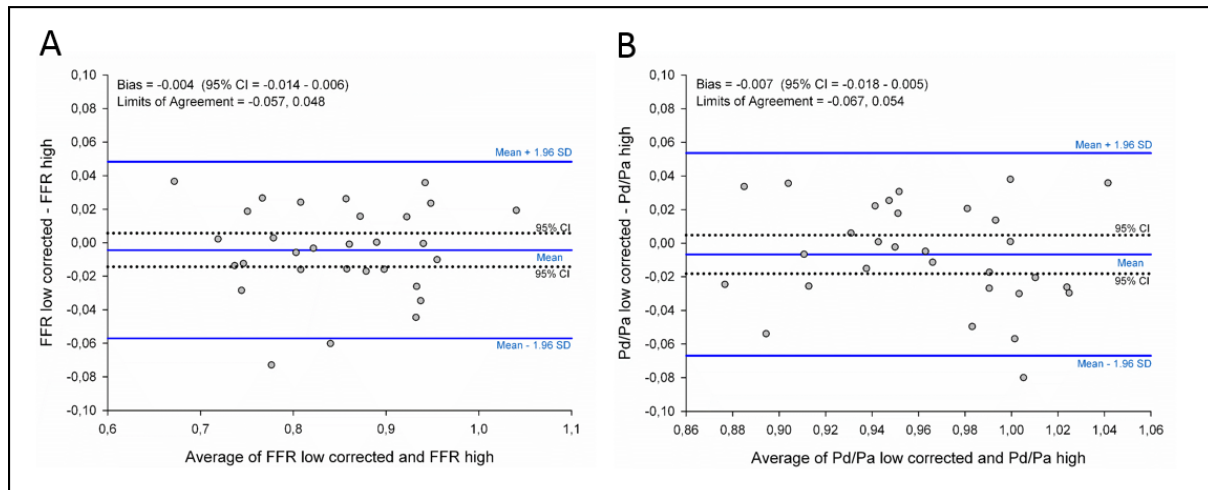


Abbildung 12: Vergleich von FFR und Ruhe-Pd/Pa zwischen beiden Studiengruppen nach Berücksichtigung des zu erwartenden hydrostatischen Druckes <sup>24</sup>

Die Bland-Altman-Plots mit 95% Konfidenzintervall (CI) und Limits of agreement (LoA) für FFR (A) und Ruhe-Pd/Pa (B) nach Berücksichtigung des physikalisch zu erwartenden hydrostatischen Druckes zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen auf.

(FFR = fraktionale Flussreserve; Pd = distaler Arteriendruck; Pa = Aorten- oder systemischer Druck)

### 3.3.6 Analyse der Schweregradbeurteilung grenzwertiger Stenosen

Sowohl bei der FFR als auch bei der iFR änderte sich jeweils bei 8 von 30 Läsionen (26,7%) die dichotome Signifikanz der Stenose (also die klinische Entscheidung zwischen Behandlung oder konservativem Vorgehen basierend auf dem entsprechenden Grenzwert) in mindestens einer Position verglichen zur Standardposition in Rückenlage. Dieses Phänomen trat am häufigsten im RIVA (FFR und iFR: n=6) und seltener im RCX (iFR: n=2) und der RCA (FFR: n=2) auf (Abbildung 13).



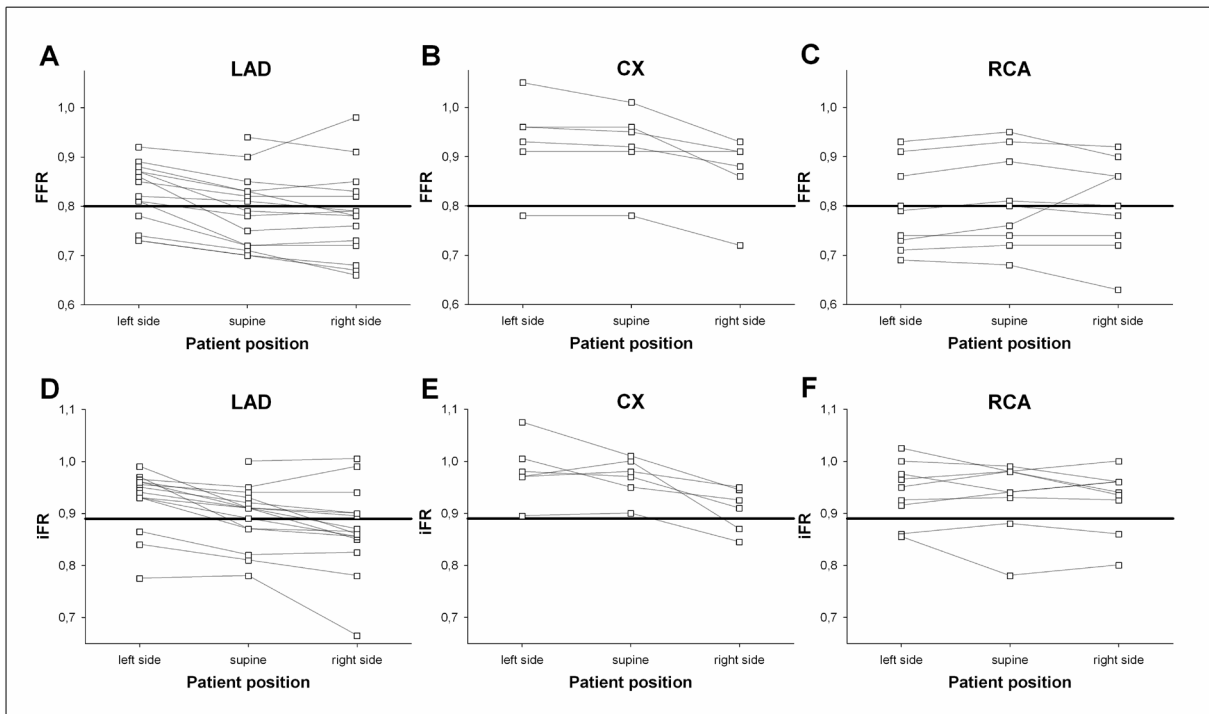


Abbildung 13: FFR und iFR Werte in verschiedenen Patientenpositionen <sup>24</sup>

FFR (A-C) und iFR (D-F) Werte von jeder einzelnen Koronarläsion in Rückenlage (Standardposition), Linksseitenlage und Rechtsseitenlage. Die Werte sind geordnet je nach analysiertem Koronargefäß und deren zugehörigen Seitenäste: LAD = left anterior descending = RIVA (A, D), CX = circumflex artery = RCX (B, E), RCA = right coronary artery (C,F). Die Referenzlinie zeigt den jeweiligen Cut-off-Wert für die dichotome Klassifizierung der Signifikanz bei grenzwertigen Stenosen.

---

## 4 Diskussion

Die Hypothese eines relevanten Einflusses des hydrostatischen Druckes auf die Ergebnisse intrakoronarer Druckmessungen wurde erstmals 2012 von Härle et al. formuliert, nachdem iFR-Messwerte  $>1,0$  sowie systematisch höhere FFR- und iFR-Werte in posterioren Koronargefäßen aufgefallen waren.<sup>21</sup> Zu Beginn intrakoronarer Druckmessungen erfolgt obligatorisch ein Druckabgleich zwischen dem systemischen Druck an der Katheterspitze und dem distalen Drucksensor und erst danach wird der distale Drucksensor für die eigentliche Druckmessung weit distal im Koronargefäß platziert. Wenn zwischen dem distalen Gefäß und der Katheterspitze ein Höhenunterschied bestehen sollte, wäre ein Einfluss des hydrostatischen Druckes auf den distal gemessenen koronaren Druck anzunehmen. Gemäß des Pascalschen Gesetzes entspricht der hydrostatische Druck  $[p(h)]$  dem Produkt aus Massendichte ( $\rho$ ), Schwerkraft  $[g=9,81 \text{ m/s}^2]$  und Höhendifferenz ( $h$ )  $[p(h)= \rho \cdot g \cdot h]$ . Obgleich dieser Einfluss physikalisch zu erwarten ist, wurde es bislang weder systematisch untersucht noch bei der Durchführung und Interpretation intrakoronarer Druckmessungen beachtet.

Ziel dieser Arbeit war die Überprüfung der Hypothese eines relevanten Einflusses des hydrostatischen Druckes auf die Ergebnisse intrakoronarer Druckmessungen. Die aktuelle Arbeit gliedert sich in zwei Teile. Im ersten Teil wurde der theoretisch zu erwartende Effekt des hydrostatischen Druckes analysiert. Dazu wurden zunächst Computertomographien mit Angiographie der Koronargefäße ausgewertet, um die Höhenunterschiede zwischen den verschiedenen Koronargefäßen zu ermitteln. Parallel dazu wurde mittels eines in-vitro Kreislaufmodells der Einfluss des hydrostatischen Druckes quantifiziert.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde mittels einer prospektiven in-vivo Studie bei realen Patienten untersucht, ob eine artefizielle Variation des Höhenunterschieds zwischen proximalem und distalem Sensor bei ansonsten konstanten Stenosekriterien das Messergebnis signifikant verändert. Damit sollte beurteilt werden, ob der zuvor theoretisch ermittelte Einfluss des hydrostatischen Druckes auf intrakoronare Druckmessungen auch in vivo vorhanden ist.

Die wesentlichen Ergebnisse unserer Studie lassen sich in drei Kernaussagen zusammenfassen: Erstens bestehen signifikante Höhenunterschiede zwischen den verschiedenen Koronararterien in Rückenlage der Patienten, die in unserer Studie im

---

Mittel 10,4 cm betragen. Zweitens war in einem In-vitro-Modell ein signifikanter Einfluss des hydrostatischen Druckes auf die Ergebnisse intrakoronarer Druckmessungen in einem Ausmaß von 0,77 mmHg pro cm Höhenunterschied nachweisbar. Drittens konnte bei Patienten durch eine artefizielle Lageänderung ein Einfluss des Höhenunterschiedes zwischen den beiden Drucksensoren auf das Messergebnis nachgewiesen werden, der durch Berücksichtigung des hydrostatischen Druckes korrigierbar war.

Insgesamt konnte mit den präsentierten Daten erstmals ein klinisch relevanter Einfluss des hydrostatischen Druckes auf die Ergebnisse intrakoronarer Druckmessungen nachgewiesen werden.

#### 4.1 Höhenunterschiede

Vordringlich erschien zunächst eine Klärung der Frage, ob in Rückenlage überhaupt relevante Höhenunterschiede zwischen den Abschnitten einer Koronararterie sowie zwischen den verschiedenen Koronargefäßen vorhanden sind. Dazu fanden sich bislang keine Daten in der publizierten Literatur, so dass im Rahmen dieser Studie eine entsprechende Analyse koronarer CT-Angiographien erfolgte. Trotz individueller Variationen der kardialen Anatomie und Topographie konnten dabei charakteristische Gefäßverläufe bezüglich der Höhenunterschiede identifiziert werden. So waren bei allen Patienten in Rückenlage der distale RIVA und der distale RIVP die höchsten Punkte ihrer korrespondierenden Koronararterie mit einer signifikanten Höhendifferenz von im Mittelwert 4,9 cm bzw. 3,8 cm im Vergleich zu ihrem Koronarostium. Die tiefsten Punkte waren bei allen Patienten der distale RCX und der distale RPL mit einer signifikanten Höhendifferenz von im Mittel 3,9 cm bzw. 2,6 cm im Vergleich zu ihrem Koronarostium.

Bei der Interpretation dieser Ergebnisse müssen einige Aspekte berücksichtigt werden. Erstens erscheint es aufgrund der Auflösung eines CT wahrscheinlich, dass die Befundung der koronaren CTAs nicht in allen Fällen die tatsächlich distalsten Segmente der Koronargefäße identifizieren konnte, sodass die realen Höhendifferenzen größer sein könnten. Zweitens bestand unsere Referenzpopulation bei der CT-Auswertung überwiegend aus älteren Damen mit relativ kleiner Körpergröße. In einer ge-

---

wöhnlichen Population, die üblicherweise eine elektive Koronarangiographie bei chronischer koronarer Herzerkrankung erhält, dürften dementsprechend größere Höhendifferenzen zu erwarten sein.

Auf der anderen Seite sollte beachtet werden, dass der Drucksensor 3 cm proximal der Spitze des Führungsdrahtes liegt. Dieser Fakt könnte ein Argument für einen geringen Einfluss des hydrostatischen Druckes in vivo sein. Allerdings gibt es einige Aspekte, welche dieses Argument abschwächen. Erstens entsprechen die höchsten und tiefsten Punkte im Koronararteriensystem nicht immer den distalsten Segmenten. So wurde in zwei Studien gezeigt, dass der RIVA bei 55,6% bzw. 76,3% der Patienten um den linksventrikulären Apex herum zieht und auch die infero-apikalen und teils infero-medialen Myokardsegmente des Herzens versorgt.<sup>25,26</sup> Zweitens ist der Verlauf der Koronararterien gewöhnlich nicht strikt vertikal, sodass die Höhendifferenz zwischen Drucksensor und Spitze des Führungsdrahtes in diesen Fällen weniger als 3 cm beträgt. Drittens ist eine Schlingelung der Koronararterien ein gewöhnliches Phänomen,<sup>27,28</sup> welches ebenfalls die Höhendifferenz zwischen dem Drucksensor und der Spitze des Führungsdrahtes reduziert.

Schaut man auf die Höhendifferenzen in den CTAs zeigten sich signifikant geringere Höhendifferenzen im RIVA und RIVP von Frauen. Dieses Phänomen wäre durch die bekannten Geschlechtsunterschiede bezüglich der Größe des linken Ventrikels und dessen Umbau infolge einer Druckbelastung erklärbar. Frauen mit Aortenklappenstenose, welche den überwiegenden Anteil unserer CTA-Referenzgruppe darstellte, haben schmalere linke Ventrikel und weniger linksventrikuläre Masse im Vergleich zu Männern.<sup>29,30</sup> Außerdem weisen Männer bei vergleichbarer Nachlast häufiger eine exzentrischere Form der linksventrikulären Hypertrophie mit Dilatation auf.<sup>31</sup> Dies könnte die weniger ausgeprägten Unterschiede zwischen anterioren und posterioren Gefäßen bei Frauen im Vergleich zu Männern erklären. Interessanterweise zeigte sich das Alter der Patienten nicht mit der maximalen Höhendifferenz assoziiert. Das könnte allerdings auf das insgesamt hohe Alter unserer Studienpopulation zurückzuführen sein. Zusammenfassend musste nach der Auswertungen der CTs angenommen werden, dass der hydrostatische Druck einen signifikanten Einfluss auf die intrakoronare Druckmessung in manchen Gefäßen haben könnte, während er in anderen vernachlässigbar wäre.

## 4.2 Einfluss des hydrostatischen Druckes in vitro

Mittels eines in-vitro Modells ermittelten wir einen Einfluss des hydrostatischen Druckes auf die intrakoronare Druckmessungen von 0,77 mmHg pro Zentimeter Höhenunterschied. Aufgrund technischer Eigenschaften des DPS wurden die Messungen mit 0,9%iger Kochsalzlösung bei 22°C durchgeführt. Diese hat eine Massendichte von 1004,6 g/m<sup>3</sup>.<sup>32</sup> Die Massendichtewerte von Blut hängen von der Proteinkonzentration, dem Hämatokrit<sup>33</sup> und der Temperatur ab.<sup>34</sup> Unter normalen in vivo Bedingungen beträgt der Massendichtewert von Blut ungefähr 1050 g/m<sup>3</sup>.<sup>35</sup> Vor diesem Hintergrund wäre in vivo ein etwas stärkerer Einfluss des hydrostatischen Druckes von ungefähr 0,8 mmHg pro cm zu erwarten. Eine weitere wichtige Erkenntnis war, dass der hydrostatische Druck konstant die absoluten Druckwerte verändert. Somit verhalten sich die durch den hydrostatischen Druck bedingten Änderungen der FFR- und iFR-Werte umgekehrt proportional zum Aortendruck. Diese Tatsache ist vor allem für die FFR-Messung und dabei insbesondere für die Art der Adenosinabgabe zur Induktion der erforderlichen Hyperämie relevant, da vor allem die intravenöse Gabe von Adenosin einen Abfall des aortalen Druckes verursachen kann. Besonders ausgeprägt ist dies bei übergewichtigen Menschen und Patienten mit Diabetes mellitus.<sup>36</sup> Während der intrakoronaren Injektion von Adenosin sollten die FFR-Messungen weniger anfällig für diese Fehlerquelle sein. Die iFR-Messung erfordert keine Hyperämie-Induktion mittels Adenosin.

Bei der Interpretation dieser Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass die Daten mittels eines in-vitro Modells generiert wurden, welches aus Silikonschläuchen aufgebaut war, die sich in ihren Eigenschaften von menschlichen Gefäßen natürlich unterscheiden. Insbesondere war es bei den in-vitro Untersuchungen unmöglich, eventuelle Einflüsse der Adenosin-induzierten Hyperämie zu analysieren.

Unter Berücksichtigung der in dieser Studie ermittelten Höhendifferenzen sowie des ermittelten Einflusses des hydrostatischen Druckes kann man exemplarisch den Einfluss auf die Ergebnisse intrakoronarer Druckmessungen abschätzen: Nimmt man einen Einfluss des hydrostatischen Druckes von 0,8 mmHg pro cm in vivo an, würde der distale koronare Druck (Pd), welcher gemessen und zur Kalkulation der FFR und iFR benötigt wird, im RIVA um 3,9 mmHg und im RIVP um 3,0 mmHg reduziert werden. Einen mittleren systemischen Druck von 100 mmHg angenommen, würde dies in

---

gesunden Gefäßen ohne koronare Herzerkrankung zu einem FFR- oder iFR-Wert von 0,96 bzw. 0,97 führen. Bei Stenosen des distalen RCX oder des distalen RPL der RCA würde sich der distale Druck 3,1 mmHg bzw. 2,1 mmHg erhöhen. Dies würde zu FFR- und iFR-Werten von 1,03 bzw. 1,02 führen. Diese Daten erklären sowohl die zuvor veröffentlichten Ergebnisse von FFR- und insbesondere iFR-Werten  $>1,0$  sowie die systematisch höheren FFR- und iFR-Werte in posterioren Gefäßen im Vergleich zu anterioren Gefäßen.<sup>21,22</sup> Da der hydrostatische Druck, wie bereits erwähnt, eine absolute Druckdifferenz verursacht, ist der Einfluss auf FFR und iFR umso ausgeprägter je niedriger der mittlere systemische Druck ist.

Welchen klinischen Effekt der Einfluss des hydrostatischen Druckes auf die Ergebnisse der intrakoronaren Druckmessungen hat, hängt maßgeblich von den Charakteristika der analysierten Population ab.

Dabei sind mehr Änderungen der Therapieentscheidung für Stenosen zu erwarten, wenn deren gemessene FFR- oder iFR-Werte nahe des entsprechenden cut-off-Wertes liegen, welcher angewandt wird, um eine Stenose als funktionell signifikant oder nicht-signifikant zu klassifizieren.<sup>17</sup>

### 4.3 Einfluss des hydrostatischen Druckes in vivo

Im zweiten Teil der Studie wurde der Einfluss des hydrostatischen Druckes auf intrakoronare Druckmessungen in vivo untersucht. Die Beurteilung der Auswirkung des hydrostatischen Druckes in vivo ist aufgrund der spezifischen Eigenschaften jeder einzelnen Koronarstenose nicht trivial. Der Vergleich der Messergebnisse ist durch die morphologischen Eigenschaften jeder einzelnen Stenose sowie variierende Gefäßdurchmesser generell eingeschränkt. Außerdem ist bekannt, dass die angiographische Beurteilung einer Koronarstenose die Einflüsse verschiedener Faktoren wie kollaterale Durchblutung, Masse des vitalen Myokards, Form und Länge der Stenose, Reibung und Separation, Ein- und Ausstrom-Konfiguration sowie transiente Vasokonstriktion mit daraus resultierender dynamischer Änderung des Durchmesser einer Stenose nicht umfassend berücksichtigt.<sup>37,38,39,40</sup> Die aktuelle Studie wurde so konzipiert, dass die Fehlerquellen durch diese natürlichen Unterschiede zwischen einzelnen Personen und Koronarstenosen weitgehend eliminiert wurden. Dies wurde durch wiederholte Messungen derselben Läsion erreicht. Die Höhendifferenz zwischen dem distalen und proximalen Drucksensor

---

wurde dabei durch Änderung der Lageposition des Patienten auf dem Kathetertisch variiert.

Aufgrund der Einschlusskriterien bestand die Studienpopulation überwiegend aus Patienten, bei denen aufgrund einer im Vorfeld diagnostizierten intermediären Koronarstenose eine elektive intrakoronare Druckmessung geplant war. Dadurch erklärt sich die hohe Rate vorangegangener Koronarinterventionen (96,7%) und Herzinfarkte (86,7%) sowie die geringe Rate an koronarer Eingefäßerkrankung (3,3%) unserer Studienpopulation. Bei einem mittleren Stenosgrad von 59,8% und 39% signifikanter FFR-Werte, basierend auf einem Cut-off Wert von  $\leq 0.8$ , zeigt sich eine Studienpopulation mit echten intermediären Stenosen.

Mittels unseres Studiendesigns war es möglich, signifikante und klinisch relevante Unterschiede der üblicherweise verwendeten Indizes zur Schweregradbeurteilung von Koronarstenosen nachzuweisen: FFR, iFR und Ruhe-Pd/Pa waren signifikant höher in der jeweiligen Patientenposition mit der am weitesten posterioren Position des distalen Drucksensors im Vergleich zur Katheterspitze. Diese Unterschiede wurden für alle drei Indizes und in allen drei Koronarversorgungsgebieten nachgewiesen, allerdings war die Studie für eine solche Subgruppenanalyse nicht konzipiert. Die funktionelle Klassifikation einer Stenose in signifikant oder nicht-signifikant, basierend auf dem entsprechenden Grenzwert, änderte sich durch Lageänderung des Patienten in 26,7% der Stenosen. Dies zeigt die mögliche klinische Relevanz der Höhendifferenz zwischen den Sensoren. Das Ausmaß dieses Phänomens hängt jedoch maßgeblich, wie bereits oben ausgeführt, von der jeweiligen Studienpopulation ab, da Abweichungen der Indizes bei funktionell intermediären Stenosen klinische Entscheidungen häufiger beeinflussen könnten.<sup>41</sup>

Basierend auf dem in vitro ermittelten Effekt des hydrostatischen Druckes von 0,77 mmHg pro cm Höhendifferenz wurden korrigierte FFR- und Pd/Pa-Werte errechnet, um unsere Hypothese zu testen. Dabei wurde der zu erwartende Einfluss des hydrostatische Druckes auf die Ergebnisse der intrakoronaren Druckmessungen hinzugerechnet. Sowohl für die FFR als auch für die Pd/Pa-Ratio waren die gemessenen Unterschiede nach Berücksichtigung der Höhendifferenz zwischen beiden Drucksensoren und der daraus resultierenden Korrektur des zu erwartenden hydrostatischen Druckes nicht mehr nachweisbar. Vor diesem Hintergrund scheint ein

---

Einfluss des hydrostatischen Druckes eine plausible Erklärung für die gefundenen Unterschiede der Ergebnisse der intrakoronaren Druckmessungen darzustellen.

Die prospektive Studie weist jedoch gewisse Limitationen auf. Während alle FFR-Werte in der Gruppe "high" gleich hoch oder höher waren, waren einzelne iFR- und Ruhe-Pd/Pa-Werte in dieser Gruppe niedriger. Über die Ursache dieses Phänomen kann derzeit nur spekuliert werden. Eine wesentliche Limitation unserer Studie ergibt sich aus ihrem Design: Aufgrund der Drehung des Patienten ändern sowohl der distale Drucksensor am Führungsdraht als auch die Katheterspitze ihre Höhenrelation zum Druckwandler. Von daher waren valide Analysen der absolut gemessenen Drücke nicht möglich, sondern nur eine Beurteilung deren Relation. Außerdem könnte auch die Rotation selbst die Ergebnisse der Druckmessungen bei einzelnen Stenosen beeinflusst haben. Aufgrund individueller Unterschiede der kardialen Topographie, der Koronaranatomie und der Lokalisation der im einzelnen beurteilten Läsionen ist eine Vorhersage der Auswirkungen dieser Effekte im Einzelfall schwierig. Zweitens erfolgte die Messung der Höhendifferenzen basierend auf einer Kalibrierung mittels des Katheters im dokumentierten Bild. Dieses Verfahren ist nicht absolut präzise.<sup>42</sup> Drittens waren der zentrale Venendruck und im speziellen der koronare Venendruck des untersuchten Flussgebietes unbekannt. Trotz seines Einflusses auf den distalen Koronararteriendruck könnte der hydrostatische Druck die intrakoronare Druckmessungen in vivo durch Unterschiede zwischen dem anterioren und posterioren koronarvenösen Druck zusätzlich beeinflussen. Es ist zudem bekannt, dass ein Wechsel in Links- oder Rechtsseitenlage einen signifikanten Unterschied des zentralen Venendruckes verursacht.<sup>43,44</sup> Dieser beeinflusst vermutlich den koronaren Venendruck des gemessenen koronaren Flussgebietes. Gemäß der Schlüsselstudie der FFR ergibt sich diese aus der Relation der Differenzen zwischen koronarem Druck distal einer Stenose (Pd) und dem mittleren Venendruck (Pv) und der Differenz zwischen dem mittleren aortalen Druck (Pa) und Pv [ $FFR = (Pd - Pv) / (Pa - Pv)$ ].<sup>45</sup> Aus Gründen der Vereinfachung wurde der venöse Druck bei der Berechnung der FFR jedoch vernachlässigt.<sup>46,47</sup> Aber Daten einer jüngeren Studie lassen vermuten, dass die Berücksichtigung des Venendruckes zu niedrigeren FFR-Werten und damit zu einer Reklassifizierung des Schweregrades einer Läsion führen kann.<sup>48</sup> Dieses Phänomen könnte einige Druckabweichungen in unserer Studie erklären. Allerdings wären weitere Untersuchungen notwendig, um diese Hypothese zu beweisen. Viertens resultiert



die Bewegung des Herzens während eines Herzzyklus in Schwankungen der gemessenen Höhendifferenzen, was ebenfalls einige Abweichungen von den erwarteten Ergebnissen verursacht haben könnte. Fünftens wurde die Massendichte des Blutes in unserer Studie nicht gemessen. Der Korrekturfaktor für FFR und Pd/Pa basiert auf dem in vitro ermittelten Wert in 0,9%iger Kochsalz-Lösung, die eine Massendichte von  $1004,6 \text{ g/m}^3$  aufweist. Ein genäherter Massendichtewert des Blutes beträgt  $1050 \text{ kg/m}^3$ .<sup>35</sup> Dieser Wert könnte bei einzelnen Patienten zudem von der wahren Massendichte abweichen. Sechstens wurde Adenosin zur Induktion der Hyperämie in der Regel über eine Schleuse in die rechte Femoralvene appliziert. Dies könnte in verschiedenen Patientenpositionen zu Variationen der Pharmakokinetik geführt haben.

#### 4.4 Klinische Bedeutung

Die präsentierten Ergebnisse bestätigen erstmals die Hypothese eines relevanten Einflusses des hydrostatischen Druckes auf die Ergebnisse intrakoronarer Druckmessungen. Somit liefern unsere Daten sowohl eine plausible Erklärung für die systematischen Unterschiede von iFR- und FFR-Werten zwischen anterioren und posterioren Koronargebieten als auch für Messwerte  $> 1,0$  in posterioren Koronargefäßen, welche beide kurz vor Beginn unserer Studie erstmals beschrieben wurden.<sup>21,22</sup> Die hier präsentierten Ergebnisse wurden inzwischen durch andere Arbeitsgruppen aufgegriffen und in weiteren Studien bestätigt.<sup>51,52,53</sup>

Die Daten liefern darüber hinaus eine alternative Erklärung für den allmählichen Druckverlust beim longitudinalen Rückzug des intrakoronaren Druckdrahtes, der in normalen und diffus atherosklerotisch veränderten Koronararterien beschrieben wurde.<sup>49</sup> Die Variation der FFR, welche in einem angiographisch normalen Gefäß während des Rückzuges des Druckdrahtes mit i.v. Adenosingabe dokumentiert wurde betrug dabei  $0,03 \pm 0,02$ . In Gefäßen mit diffuser Lumeneinengung, aber ohne fokale Stenose, betrug die Variation der FFR  $0,11 \pm 0,08$ . In beiden Fällen wurde das Ergebnis als Folge eines abnormalen Gefäßwiderstandes im Gefäß und nicht als Effekt des hydrostatischen Druckes interpretiert. Da die longitudinale Gefäßbeurteilung durch graduellen Rückzug des Druckdrahtes mit Bestimmung der FFR und iFR momentan großes Interesse in der klinischen Anwendung erfährt,<sup>50</sup> wäre weitere Forschung wichtig, um Möglichkeiten einer Korrektur beider Indizes hinsichtlich des hydrostatischen

Druckes bei einem sich ändernden Höhenunterschied der Drucksensoren während des Rückzuges zu entwickeln.

Eine besondere Relevanz in der täglichen klinischen Anwendung haben unsere Ergebnisse bei Messungen von Stenosen des rechten Hauptstammes. Ob die Positionierung des Druckdrahtes dabei im RIVP oder im RPL erfolgt, dürfte in den meisten Fällen eine willkürliche Entscheidung darstellen. Unter Berücksichtigung der in unserer Studie ermittelten mittleren Höhendifferenz von 6,5 cm zwischen diesen beiden Gefäßen, können jedoch signifikant unterschiedliche FFR- bzw. iFR-Werte für Stenosen der RCA erwartet werden, abhängig davon ob der Führungsdraht anterior oder posterior also im RIVP oder im RPL positioniert wird.

Ein weiterer Aspekt für den unsere Ergebnisse relevant sein könnten, ist die Berechnung des mikrozirkulatorischen Widerstandes. Sowohl der auf Thermodilution basierende Index des mikrozirkulatorischen Widerstandes (IMR)<sup>54</sup> als auch der auf Doppler basierende hyperämische Index des mikrozirkulatorische Widerstands (HMR)<sup>55</sup> bedürfen des intrakoronaren Druckes. Die zuvor diskutierten Modifikationen durch den hydrostatischen Druck werden möglicherweise zu einer Über- oder Unterbewertung des mikrozirkulatorischen Widerstandes führen. Dies ist am wahrscheinlichsten im Falle des IMR: da eine i.v. Infusion obligatorisch ist für die Berechnung dieses Index, könnte ein stärker ausgeprägter Abfall des aortalen Druckes den beschriebenen Effekt verstärkend beeinflussen.

---

## 5 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Studie konnten wir erstmals relevante Höhenunterschiede zwischen den verschiedenen Koronararterien in Rückenlage quantifizieren und einen relevanten Einfluss des hydrostatischen Druckes auf die Ergebnisse intrakoronarer Druckmessungen nachweisen. Die Kombination dieser beiden Studienergebnisse deckt einen systematischen Fehler intrakoronarer Druckmessungen auf, der zwar physikalisch zu erwarten war, aber bislang nicht berücksichtigt wurde: die funktionelle Signifikanz von Koronarstenosen wird dadurch im RIVA und RIVP systematisch überbewertet und im RCX und RPLA der RCA systematisch unterbewertet. Der gemessene distale Koronararteriendruck ist letztlich ungenau, sofern der hydrostatische Druck nicht berücksichtigt wird. Somit erscheint eine Implementierung eines Korrekturfaktors in den Algorithmus zur Kalkulation der iFR und FFR notwendig, um die Genauigkeit intrakoronarer Druckmessungen und damit die klinische Versorgung der Patienten zu verbessern. Alternativ könnten die Grenzwerte für die funktionelle Signifikanz von Koronarstenosen reevaluiert und gefäßspezifisch angepasst werden. Bis dahin sollten interventionelle Kardiologen die in dieser Arbeit aufgezeigten Variationen der intrakoronaren Indizes in Bezug auf die anatomische Lokalisation der Stenose bei ihrer klinischen Entscheidung mitbedenken, insbesondere bei Messwerten nahe des Grenzwertes für Signifikanz.

### 5.1 Summary

In this study, we were able to quantify relevant height differences between the various coronary arteries in the supine position for the first time and demonstrate a relevant influence of hydrostatic pressure on the results of intracoronary pressure measurements. The combination of these two study results reveals a systematic error in intracoronary pressure measurements that was physically to be expected, but has not been considered so far: the functional significance of coronary stenoses is systematically overestimated in the RIVA and RIVP and systematically underestimated in the RCX and RPLA of the RCA. The measured distal coronary artery pressure is ultimately inaccurate if hydrostatic pressure is not taken into account. It therefore appears necessary to implement a correction factor in the algorithm for calculating the iFR and FFR in order to improve the accuracy of intracoronary pressure measurements

and thus the clinical care of the patient. Alternatively, the limit values for the functional significance of coronary stenoses could be re-evaluated and adapted to the specific vessels. Until then, interventional cardiologists should consider the variations of intracoronary indices with regard to the anatomical localization of the stenosis shown in this paper when making clinical decisions, especially in the case of measured values close to the limit value for significance.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Hörmann A, Döring A, Heier M, et al. Koronare Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt. Accessed December 8, 2017. [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/herzkrankheit.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/herzkrankheit.pdf?__blob=publicationFile)
2. Statistisches Bundesamt Wiesbaden. Todesursachen in Deutschland 2014. *Fachserie 12, R 4*. Published online 2016:1-44. doi:2120400107004
3. Sobotta J, Putz R, Pabst R, Weiglein AH. *Sobotta Atlas of Human Anatomy*. Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
4. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) A der WMF (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung, 4. Auflage. Version 1. 2016. [www.khk.versorgungsleitlinien.de](http://www.khk.versorgungsleitlinien.de); [cited: 16042017]. Published online 2016. doi:10.6101/AZQ/000267
5. Braunwald E, Morrow DA. Unstable angina: is it time for a requiem? *Circulation*. 2013;127(24):2452-2457. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001258
6. Roffi M, Valgimigli M, Bax JJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2015;(32):2999-3054. doi:10.1093/eurheartj/ehv320
7. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569-2619. doi:10.1093/eurheartj/ehs215
8. De Bruyne B, Pijls NHJ, Kalesan B, et al. Fractional Flow Reserve–Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2012;367(11):991-1001. doi:10.1056/NEJMoa1205361
9. Pijls NHJ, de Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of Fractional Flow Reserve to Assess the Functional Severity of Coronary-Artery Stenoses. *N Engl J Med*. 1996;334(26):1703-1708. doi:10.1056/NEJM199606273342604
10. Pijls NHJ, van Schaardenburgh P, Manoharan G, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(21):2105-2111. doi:10.1016/j.jacc.2007.01.087
11. Tonino PAL, Fearon WF, De Bruyne B, et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(25):2816-2821. doi:10.1016/j.jacc.2009.11.096
12. Van Belle E, Rioufol G, Pouillot C, et al. Outcome Impact of Coronary Revascularization Strategy Reclassification With Fractional Flow Reserve at Time of Diagnostic AngiographyCLINICAL PERSPECTIVE. *Circulation*. 2014;129(2).
13. Pijls NHJ, Fearon WF, Tonino PAL, et al. Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Multivessel Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(3):177-184. doi:10.1016/j.jacc.2010.04.012
14. Härle T, Zeymer U, Hochadel M, et al. Real-world use of fractional flow reserve in Germany: results of the prospective ALKK coronary angiography and PCI registry. *Clin Res Cardiol*. 2017;106(2):140-150. doi:10.1007/s00392-016-1034-5
15. Sen S, Escaned J, Malik IS, et al. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: results of the ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(15):1392-1402. doi:10.1016/j.jacc.2011.11.003
16. Berry C, van 't Veer M, Witt N, et al. VERIFY (VERification of Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve for the Assessment of Coronary Artery Stenosis Severity in EverydaY Practice). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(13):1421-1427. doi:10.1016/j.jacc.2012.09.065
17. Petraco R, Escaned J, Sen S, et al. Classification performance of instantaneous wave-free ratio (iFR) and fractional flow reserve in a clinical population of intermediate coronary stenoses: results of the ADVISE registry. *EuroIntervention*. 2013;9(1):91-101. doi:10.4244/EIJV9I1A14
18. Sen S, Asrress KN, Nijjer S, et al. Diagnostic classification of the instantaneous wave-free ratio is equivalent to fractional flow reserve and is not improved with adenosine administration. Results of CLARIFY (Classification Accuracy of Pressure-Only Ratios Against Indices Using Flow Study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(13):1409-1420. doi:10.1016/j.jacc.2013.01.034

19. Götberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, et al. Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI. *N Engl J Med.* 2017;376(19):1813-1823. doi:10.1056/NEJMoa1616540
20. Davies JE, Sen S, Dehbi H-M, et al. Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI. *N Engl J Med.* 2017;376(19):1824-1834. doi:10.1056/NEJMoa1700445
21. Härle T, Bojara W, Meyer S, Elsässer A. Comparison of instantaneous wave-free ratio (iFR) and fractional flow reserve (FFR) - First real world experience. *Int J Cardiol.* 2015;199:1-7. doi:10.1016/j.ijcard.2015.07.003
22. Härle T, Meyer S, Bojara W, Vahldiek F, Elsässer A. Intracoronary pressure measurement differences between anterior and posterior coronary territories. *Herz.* 2017;42(4):395-402. doi:10.1007/s00059-016-4471-z
23. Härle T, Luz M, Meyer S, et al. Effect of Coronary Anatomy and Hydrostatic Pressure on Intracoronary Indices of Stenosis Severity. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(8):764-773. doi:10.1016/j.jcin.2016.12.024
24. Härle T, Luz M, Meyer S, et al. Influence of hydrostatic pressure on intracoronary indices of stenosis severity in vivo. *Clin Res Cardiol.* Published online November 2, 2017:1-11. doi:10.1007/s00392-017-1174-2
25. Kobayashi N, Maehara A, Mintz GS, et al. Usefulness of the Left Anterior Descending Artery Wrapping Around the Left Ventricular Apex to Predict Adverse Clinical Outcomes in Patients With Anterior Wall ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (an INFUSE-AMI Substudy). *Am J Cardiol.* 2015;115(10):1389-1395. doi:10.1016/j.amjcard.2015.02.034
26. Stiermaier T, Desch S, Blazek S, Schuler G, Thiele H, Eitel I. Frequency and Significance of Myocardial Bridging and Recurrent Segment of the Left Anterior Descending Coronary Artery in Patients With Takotsubo Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2014;114(8):1204-1209. doi:10.1016/j.amjcard.2014.07.040
27. Groves SS, Jain AC, Warden BE, Gharib W, Beto RJ. Severe coronary tortuosity and the relationship to significant coronary artery disease. *W V Med J.* 105(4):14-17. Accessed August 12, 2017. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19585899>
28. Oz F, Cizgici AY, Topuz M, et al. Związek między niedoborem witaminy D a krętym przebiegiem tętnic wieńcowych. *Kardiologia Pol.* 2017;75(2):174-180. doi:10.5603/KP.a2016.0110
29. Kostkiewicz M, Tracz W, Olszowska M, Podolec P, Drop D. Left ventricular geometry and function in patients with aortic stenosis: gender differences. *Int J Cardiol.* 1999;71(1):57-61. Accessed August 12, 2017. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10522565>
30. Dobson LE, Fairbairn TA, Musa TA, et al. Sex-related differences in left ventricular remodeling in severe aortic stenosis and reverse remodeling after aortic valve replacement: A cardiovascular magnetic resonance study. *Am Heart J.* 2016;175:101-111. doi:10.1016/j.ahj.2016.02.010
31. Villari B, Campbell SE, Schneider J, Vassalli G, Chiariello M, Hess OM. Sex-dependent differences in left ventricular function and structure in chronic pressure overload. *Eur Heart J.* 1995;16(10):1410-1419. Accessed August 12, 2017. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8746910>
32. McCutcheon SC, Martin JL, Barnwell TO. *Chapter 11: Water Quality.* In: Maidment DR, Editor *Handbook of Hydrology.* New York, NY: McGraw-Hill.; 1993.
33. Hinghofer-Szalkay H. Method of high-precision microsample blood and plasma mass densitometry. *J Appl Physiol.* 1986;60(3):1082-1088. Accessed August 12, 2017. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3957824>
34. Hinghofer-Szalkay H. Volume and density changes of biological fluids with temperature. *J Appl Physiol.* 1985;59(6):1686-1689. Accessed August 12, 2017. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4077776>
35. Hinghofer-Szalkay H, Greenleaf JE. Continuous monitoring of blood volume changes in humans. *J Appl Physiol.* 1987;63(3):1003-1007. Accessed August 12, 2017. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3654450>
36. Echavarría-Pinto M, Gonzalo N, Ibanez B, et al. Low Coronary Microcirculatory Resistance Associated With Profound Hypotension During Intravenous Adenosine Infusion: Implications for the Functional Assessment of Coronary Stenoses. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7(1):35-42. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000659
37. White CW, Wright CB, Doty DB, et al. Does Visual Interpretation of the Coronary Arteriogram Predict the Physiologic Importance of a Coronary Stenosis? *N Engl J Med.* 1984;310(13):819-824. doi:10.1056/NEJM198403293101304
38. Tobis J, Azarbal B, Slavin L. Assessment of Intermediate Severity Coronary Lesions in the Catheterization Laboratory. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(8):839-848.

- doi:10.1016/j.jacc.2006.10.055
39. Gould KL, Kelley KO, Bolson EL. Experimental validation of quantitative coronary arteriography for determining pressure-flow characteristics of coronary stenosis. *Circulation*. 1982;66(5):930-937. Accessed August 12, 2017. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7127705>
  40. Christou MAC, Siontis GCM, Katritsis DG, Ioannidis JPA. Meta-analysis of fractional flow reserve versus quantitative coronary angiography and noninvasive imaging for evaluation of myocardial ischemia. *Am J Cardiol*. 2007;99(4):450-456. doi:10.1016/j.amjcard.2006.09.092
  41. Petraco R, Sen S, Nijjer S, et al. Fractional Flow Reserve–Guided Revascularization. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(3):222-225. doi:10.1016/j.jcin.2012.10.014
  42. Wunderlich W, Roehrig B, Fischer F, et al. The impact of vessel and catheter position on the measurement accuracy in catheter-based quantitative coronary angiography. *Int J Card Imaging*. 1998;14(4):217-227. Accessed August 12, 2017. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9934610>
  43. Emerson RJ, Banasik JL. Effect of position on selected hemodynamic parameters in postoperative cardiac surgery patients. *Am J Crit Care*. 1994;3(4):289-299. Accessed August 12, 2017. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7920958>
  44. Potger K, D E. Reproducibility of central venous pressures in supine and lateral positions: a pilot evaluation of the phlebostatic axis in critically ill patients. *Heart Lung*. 1994;23:285-299.
  45. Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*. 1993;87(4):1354-1367. Accessed August 12, 2017. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8462157>
  46. Pijls NH, Van Gelder B, Van der Voort P, et al. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation*. 1995;92(11):3183-3193. Accessed August 12, 2017. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7586302>
  47. De Bruyne B, Baudhuin T, Melin JA, et al. Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans. Validation with positron emission tomography. *Circulation*. 1994;89(3):1013-1022. Accessed August 12, 2017. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8124786>
  48. Layland J, Wilson AM, Whitbourn RJ, et al. Impact of right atrial pressure on decision-making using fractional flow reserve (FFR) in elective percutaneous intervention. *Int J Cardiol*. 2013;167(3):951-953. doi:10.1016/j.ijcard.2012.03.087
  49. De Bruyne B, Hersbach F, Pijls NH, et al. Abnormal epicardial coronary resistance in patients with diffuse atherosclerosis but “Normal” coronary angiography. *Circulation*. 2001;104(20):2401-2406. Accessed August 12, 2017. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11705815>
  50. Nijjer SS, Sen S, Petraco R, et al. Pre-Angioplasty Instantaneous Wave-Free Ratio Pullback Provides Virtual Intervention and Predicts Hemodynamic Outcome for Serial Lesions and Diffuse Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(12):1386-1396. doi:10.1016/j.jcin.2014.06.015
  51. Al-Janabi F, Karamasis G, Cook CM, et al. Coronary artery height differences and their effect on fractional flow reserve. *Cardiol J*. Published online March 26, 2019. doi:10.5603/cj.a2019.0031
  52. Kawaguchi Y, Ito K, Kin H, et al. Impact of hydrostatic pressure variations caused by height differences in supine and prone positions on fractional flow reserve values in the coronary circulation. *J Interv Cardiol*. 2019;2019. doi:10.1155/2019/4532862
  53. Nagamatsu S, Sakamoto K, Yamashita T, et al. Impact of hydrostatic pressure on fractional flow reserve: in vivo experimental study of anatomical height difference of coronary arteries. *J Cardiol*. 2020;76(1):73-79. doi:10.1016/j.jjcc.2020.01.009
  54. Ng MKC, Yeung AC, Fearon WF. Invasive Assessment of the Coronary Microcirculation: Superior Reproducibility and Less Hemodynamic Dependence of Index of Microcirculatory Resistance Compared With Coronary Flow Reserve. *Circulation*. 2006;113(17):2054-2061. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.603522
  55. Echavarría-Pinto M, van de Hoef TP, Serruys PW, Piek JJ, Escaned J. Facing the complexity of ischaemic heart disease with intracoronary pressure and flow measurements. *Curr Opin Cardiol*. 2014;29(6):564-570. doi:10.1097/HCO.0000000000000110

## 7 Anhang

### 7.1 Danksagung

Am Gelingen meiner Arbeit waren einige Menschen beteiligt, denen ich großen Dank schulde. Ohne sie wäre diese Arbeit wohl nicht entstanden.

An erster Stelle möchte ich mich natürlich bei meinem Doktorvater Prof. Elsässer bedanken. Ohne ihn wäre die Arbeit gar nicht erst möglich gewesen. Die Grundlagen der Kardiologie konnte ich in meiner Ausbildung zur Internistin in seiner Abteilung lernen und auch dort entstand der Kontakt zu PD Dr. Tobias Härle, der mein Hauptbetreuer der Arbeit wurde. Ihm gebührt der größte Dank. Ohne ihn wäre ich nicht so weit gekommen und die Arbeit würde in dieser Form gar nicht existieren. Rund um die Uhr stand er mit Rat, Tat und jeder Menge Motivation an meiner Seite und hat mich immer wieder dazu gebracht, doch nicht aufzugeben und unterstützte mich wo er nur konnte.

Ein weiterer Dank geht an Dr. Kay Kronberg und Dr. Britta Nickau die mir bei der Auswertung der CTAs zur Seite standen.

Abseits der fachlichen Unterstützung gilt besonderer Dank meiner Familie und meinen Freunden, voran jedoch meinem Ehemann. Dieser hat immer an mich geglaubt und mir den zeitlichen Freiraum gelassen, die Doktorarbeit fertig zu stellen. Meine Familie und Freunde waren mir in der ganzen Zeit eine emotionale Stütze und gaben mir den entsprechenden Rückhalt wenn dieser nötig war.



## 7.2 Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Mareike Franke, geb. Luz  
 Geburtsdatum: 22.03.1984 in Stuttgart  
 Nationalität: Deutsch  
 Familienstand: verheiratet, 2 Kinder  
 Konfession: evangelisch-lutherisch

### Schulbildung

1990 - 1994 Stauferschule - Grundschule Lorch  
 1994 - 2000 Progymnasium Lorch  
 2000 - 2003 Hans-Baldung-Gymnasium Schwäbisch Gmünd  
 06/2003 Allgemeine Hochschulreife, Note: 1.9

### Studium

10/2003 Aufnahme des Medizinstudiums an der Universität zu Lübeck  
 08/2007 Erster Abschnitt Ärztliche Prüfung, Note: 3.5  
 08/2010 - 12/2010 Praktisches Jahr Chirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck  
 12/2010 - 03/2011 Praktisches Jahr Anästhesie, Schön Klinik Neustadt  
 03/2011 - 07/2011 Praktisches Jahr Innere Medizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck  
 10/2011 Zweiter Abschnitt Ärztliche Prüfung, Note: 2.5  
 Gesamtnote Ärztliche Prüfung: 2,83

### Famulaturen und Praktika

03/2005 Krankenpflegepraktikum, Marien-Krankenhaus Lübeck  
 08-10/2004 Krankenpflegepraktikum, Marien-Krankenhaus Lübeck  
 08-09/2008 Famulatur Anästhesie, Schön Klinik Neustadt  
 02-03/2009 Famulatur Interdisziplinäre Notaufnahme, Sana Klinik Lübeck  
 08-09/2009 Famulatur Dermatologie, Asklepios Klinik Westerland

---

09-10/200	Famulatur Innere Medizin, Schwerpunkt Onkologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
03/2010	Famulatur Innere Medizin, Schwerpunkt Diabetologie, Gemeinschaftspraxis Steinhoff / Dr. Stockfisch Lübeck

**Beruflicher Werdegang**

11/2011	Approbation als Ärztin
09/2012 - 03/2013	Assistenzärztin in der Inneren Medizin II des Klinikum Oldenburg (Old.) (Bereich Hämatologie und Onkologie)
04/2013 - 09/2017	Assistenzärztin in der Inneren Medizin I des Klinikum Oldenburg (Old.) (Bereich Allgemeine Innere Medizin, Kardiologie, Gastroenterologie, Nephrologie und Geriatrie)
01/2018-12/2018	Arzt in Weiterbildung mit Zusatzbezeichnung Geriatrie, Evangelisches Krankenhaus Alsterdorf, Hamburg
02/2018	Fachärztin für Innere Medizin
01/2019 – aktuell	Angestellte im MVZ Dres. Tesch, Bromisch und Kollegen in Plön als hausärztlich tätige Internistin