

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Malte Kelm

**Machbarkeit, Sicherheit und Effektivität der Koronarflussmessung unter Regadenoson-induzierter Hyperämie**

**Dissertation**

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Marc Heimann

2021

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. med. Florian Bönner

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Michael Bernhard

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

in Originalarbeiten:

Lachmann V, Heimann M, Jung C, et al. Feasibility, safety and effectiveness in measuring microvascular resistance with regadenoson. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2019;71(3):299-310. doi:10.3233/CH-180386

## Zusammenfassung

Die ischämische Herzerkrankung betrifft sowohl die koronare Makro- als auch Mikrostrombahn. Die Bedeutung einer koronaren Läsion in Hinblick auf eine myokardiale Flusslimitation mit konsekutiver Ischämie lässt sich koronarangiographisch nur bei bestimmten anatomischen Schweregraden sicher erfassen. Koronarphysiologisch-funktionelle Messungen ermöglichen eine präzise Läsionscharakterisierung in der koronaren Makrostrombahn und erlauben zusätzlich Aussagen über die der Koronarangiographie nicht zugängliche Mikrostrombahn. Hierbei spielt die invasive Bestimmung funktioneller Parameter wie der FFR (Fraktionelle Flussreserve), der CFR (Koronare Flussreserve) und des IMR (*index of microcirculatory resistance*) eine bedeutende Rolle. Gemeinsame Voraussetzung zur korrekten Messung dieser Parameter im Herzkatheterlabor ist die Notwendigkeit der Erzeugung einer passageren, aber möglichst maximalen und stabilen Hyperämie in der Koronarstrombahn. Goldstandard dafür ist aktuell das auch natürlich im Körper vorkommende Purinnukleosid Adenosin. Nachteile hinsichtlich Handhabung, Nebenwirkungsprofil und Kontraindikationen von Adenosin haben zur Entwicklung von synthetischen, selektiveren Adenosinderivaten wie u.a. Regadenoson geführt, welches bereits als Routine-Hyperämikum bei nicht invasiven Ischämietestungen eingesetzt wird.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu zeigen, dass eine umfassende koronarphysiologische Beurteilung der gesamten Koronarstrombahn mit Messung von FFR und IMR innerhalb eines Zyklus Regadenoson-induzierter Hyperämie machbar, sicher und effektiv ist.

Hierzu führten wir eine prospektive Studie bei Patienten mit bekannter KHK und der Indikation zur FFR-Messung durch. Wir konnten insgesamt 65 Patienten, davon 72% männlich mit einem mittleren Alter von  $68 \pm 12$  Jahren einschließen. Zwecks direkten Vergleiches mit dem Goldstandard führten wir in einer Subgruppe von Patienten FFR-Messungen sowohl unter Regadenoson- als auch Adenosin-induzierter koronarer Hyperämie durch.

Als Ergebnis der Arbeit konnten wir zeigen, dass die technische Durchführung von gleichzeitiger FFR- und IMR-Messung innerhalb eines Zyklus Regadenoson-induzierter Hyperämie ohne wesentliche Komplikationen machbar ist. Leichte, nicht-behandlungsbedürftige Nebenwirkungen traten, wie in der Literatur zu Adenosin und Regadenoson vorbeschrieben, regelhaft auf, während schwere oder schwerste Nebenwirkungen ausblieben. Regadenoson erwies sich hinsichtlich der Fähigkeit der koronaren Hyperämieerzeugung, gemessen anhand des koronardistalen Druckabfalls und der Verkürzung der *transit mean times*, als gleichwertig zu Adenosin. Analog zu anderen Adenosin- und Regadenoson-Studien zeigte sich jedoch eine große inter- und intraindividuelle Varianz bezüglich der Stabilität der Hyperämie. Potentielle Implikationen dieses Problems für die Validität von FFR- und IMR-Messungen unter Regadenoson bzw. Adenosin sollten in weiterführenden Studien untersucht werden.

## Summary

Ischemic heart disease concerns both, the coronary macro- and microcirculation. In order to determine the significance of coronary lesions with regard to a potential reduction in myocardial blood flow causing ischemia, coronary angiography only proves to be useful for certain degrees of stenosis. Physiological coronary measurements however allow for a precise hemodynamic assessment of lesions and also enable the evaluation the coronary microcirculation which is not accessible to angiography. In this context, invasive physiological parameters such as FFR (fractional flow reserve), CFR (coronary flow reserve) and IMR (index of microcirculatory resistance) play an important role. A common prerequisite for correctly measuring these parameters in the catheterization laboratory is the induction of a temporary, but stable maximum coronary hyperemia. Adenosine, a natural endogenous purin nucleoside, is currently considered to be the gold standard for this purpose. However, known disadvantages of Adenosine regarding handling, side effects and contraindications have resulted in the development of synthetic, more selective Adenosine-derivates such as Regadenoson which is currently already being used as a standard hyperemic agent during non-invasive testing for ischemia.

The aim of this study is to test if a complete physiological assessment of the coronary vascular tree by simultaneously measuring FFR and IMR during one cycle of Regadenoson-induced hyperemia is feasible, safe and effective.

We therefore conducted a prospective study recruiting patients with chronic coronary disease and an indication for measurement of FFR. In total, we included 65 patients in the study, thereof 72% male with a mean age of  $68 \pm 12$  years. For a direct comparison with the gold standard, we performed FFR measurements in a subgroup of patients sequentially using both Adenosine and Regadenoson.

As a result of this study we were able to show that the simultaneous measurement of FFR und IMR during one cycle of Regadenoson hyperemia is technically feasible without major complications. As mentioned in previous studies on Adenosine and Regadenoson, light side effects not requiring any treatment were commonly observed by us while serious or fatal side effects did not materialize.

Considering the documented significant distal coronary pressure drop and decrease of transit mean times in our study, Regadenoson proved to be have equivalent hyperemic potency in the coronary vascular system compared to Adenosine. However, as demonstrated in previous studies on Adenosine and Regadenoson, we saw relevant intra- and interindividual variance with regard to the stability of the coronary hyperemia. This might impair the validity of FFR- und IMR measurements using Regadenoson (and Adenosine) which asks for further investigation in future studies.

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abb</b>	Abbildung
<b>ACS</b>	<i>acute coronary syndrome</i> /akutes Koronarsyndrom
<b>AHA</b>	American Heart Association
<b>ADP</b>	Adenosindiphosphat
<b>AMP</b>	Adenosinmonophosphat
<b>BMI</b>	<i>body mass index</i>
<b>cAMP</b>	zyklisches Adenosinmonophosphat
<b>CCS</b>	Canadian Cardiovascular Society bzw. <i>Chronic Coronary Syndrome</i> /Chronisches Koronarsyndrom
<b>COPD</b>	<i>chronic obstructive lung disease</i> /Chronische obstruktive Lungenerkrankung
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology
<b>EKG</b>	Elektrokardiogramm
<b>FFR</b>	<i>fractional flow reserve</i> /Fraktionelle Flussreserve
<b>HMR</b>	<i>hyperemic microvascular resistance</i>
<b>IMR</b>	<i>index of microcirculatory resistance</i>
<b>IMR<sub>corr</sub></b>	IMR korrigiert nach der Yong-Formel
<b>KI</b>	Konfidenzintervall
<b>KHK</b>	Koronare Herzerkrankung
<b>MACE</b>	<i>Major adverse cardiac event</i>
<b>mMR</b>	<i>minimal microvascular resistance</i>
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomografie
<b>MVO</b>	<i>microvascular obstruction</i>
<b>NaCl</b>	Natriumchlorid
<b>NAD</b>	Nikotinamidadenindinukleotid
<b>NSTEMI</b>	Nicht-ST-Hebungs-Infarkt
<b>NYHA</b>	New York Heart Association
<b>OR</b>	<i>odds ratio</i>
<b>P<sub>a</sub></b>	mittlerer koronararterieller Druck vor einer Stenose/aortaler Mitteldruck
<b>P<sub>d</sub></b>	mittlerer koronararterieller Druck hinter einer Stenose/distaler koronararterieller Mitteldruck

---

<b>PET</b>	Positronenemissionstomografie
<b>PCI</b>	<i>percutaneous coronary intervention</i> /perkutane Koronarintervention
<b>SPECT</b>	<i>single photon emission computed tomography</i>
<b>STEMI</b>	ST-Hebungs-Infarkt
<b>TIMI</b>	<i>thrombolysis in myocardial infarction</i>
<b>T<sub>mn</sub></b>	<i>transit mean time</i>
<b>T<sub>mn hyp</sub></b>	<i>transit mean time</i> unter Hyperämie
<b>T<sub>mn r</sub></b>	<i>transit mean time</i> unter Ruhebedingungen

Die Standardeinheiten des SI-Systems wurden nicht aufgenommen. Fremdsprachige Begriffe sind kursiv dargestellt.

**Inhaltsverzeichnis**

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Koronare Herzkrankheit (KHK) .....	3
1.1.1 Definition .....	3
1.1.2 Klinik .....	4
1.1.3 Pathophysiologie und Pathogenese.....	4
1.1.4 Diagnostik .....	6
1.2 Invasive Parameter der Koronarphysiologie.....	9
1.2.1 Fraktionelle Flussreserve (FFR) .....	9
1.2.2 Koronare Flussreserve (CFR) und Thermodilutionstheorie .....	13
1.2.3 Index of Microcirculatory Resistance (IMR).....	16
1.3 Hyperämika.....	21
1.3.1 Adenosin .....	21
1.3.2 Regadenoson .....	26
1.4 Zielsetzung der Arbeit .....	29
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>30</b>
2.1 Materialien.....	30
2.1.1 Medikamente.....	30
2.1.2 Geräte .....	30
2.1.3 Verbrauchsmaterialien .....	31
2.2 Methoden .....	32
2.2.1 Studienpopulation .....	32
2.2.2 Messung invasiver Parameter: Allgemeines und Ablauf.....	32
2.2.3 Koronararterielle Druckmessungen und FFR-Bestimmung .....	36
2.2.4 $T_{mn}$ -Messungen mittels Thermodilution und CFR-Bestimmung.....	39
2.2.5 Bestimmung des IMR .....	41
2.2.6 Messung des systemischen Blutdrucks .....	42
2.2.7 Statistische Analyse der Ergebnisse.....	43
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>44</b>
3.1 Charakteristika der Studienpopulation.....	44
3.2 Prozedurale Ergebnisse .....	46
3.3 Hämodynamische Reaktion sowie Nebenwirkungen.....	48
3.4 FFR-Messung.....	51
3.5 Thermodilutionsverfahren und IMR-Messung .....	55
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>61</b>
4.1 Machbarkeit der gleichzeitigen Messung von FFR und IMR .....	61



---

4.2 Sicherheit von Regadenoson .....	71
4.3 Effektivität und Stabilität der Regadenoson-induzierten Hyperämie .....	74
4.4 Limitationen der Studie .....	85
4.5 Schlussfolgerung und Ausblick .....	86
<b>5. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>90</b>

## 1. Einleitung

Die ischämische bzw. koronare Herzkrankheit (IHK, KHK) war gemäß „Global Health Estimates“ der Weltgesundheitsorganisation (WHO 2018) auch in den vergangenen Jahren weiterhin die global führende Morbiditäts- und Mortalitätsursache. Eine der wichtigsten Diagnostik- und Therapieoptionen der KHK, insbesondere ihrer akut-instabilen Manifestationsform, des „Akuten Koronarsyndroms“ (ACS), stellt die Koronarangiografie bzw. die perkutane Koronarintervention (PCI) dar (Task Force, Montalescot et al. 2013, Neumann, Sousa-Uva et al. 2019). Beim chronischen Koronarsyndrom (CCS) ist die Identifizierung von Fluss-limitierenden Koronarstenosen, die eine Ischämie des abhängig versorgten Muskels induzieren, prognoserelevant (Shaw, Berman et al. 2008, Patel, Spertus et al. 2019). Die Beurteilung epikardialer Stenosen, und damit die Entscheidung zur etwaigen Behandlung, ist im mittelgradigen Bereich ohne Kenntnis des Versorgungsgebietes und des Status der koronaren Mikrostrombahn nicht präzise möglich (Tonino, Fearon et al. 2010, van de Hoef, Nolte et al. 2014). Die Koronarangiografie ist eine rein anatomische Bildgebungstechnik, die nur begrenzt zuverlässige funktionelle Aussagen über den *TIMI frame count* zulässt (Manginas, Gatzov et al. 1999, Chugh, Koppel et al. 2004). Anfang der 1990er Jahre wurden deshalb neue Techniken und Instrumente zur Messung funktionell-hämodynamischer Parameter der Koronarstrombahn auf dem Boden von sogenannten „Druckdrähten“ entwickelt. (Gould, Johnson et al. 2013, Diez-Delhoyo, Gutierrez-Ibanes et al. 2015, Corcoran, Hennigan et al. 2017).

Einer dieser funktionellen Parameter, die Fraktionelle Flussreserve (*Fractional Flow Reserve* FFR), hat sich mittlerweile als leitliniengerechter Standard für bestimmte Indikationen innerhalb der invasiven KHK-Diagnostik etabliert (Task Force, Montalescot et al. 2013, Neumann, Sousa-Uva et al. 2019). Nachdem der Fokus der KHK-Diagnostik dann lange allein auf der anatomischen und funktionellen Beurteilung der epikardialen Koronargefäße lag, ist in den letzten Jahren vermehrt die Untersuchung der koronaren Mikrostrombahn ins Zentrum des wissenschaftlichen und klinischen Interesses gerückt (Radico, Cicchitti et al. 2014, Hoef, Piek et al. 2018). Diese Entwicklung trägt der bereits länger bekannten Beobachtung Rechnung, dass sich bei einem hohen Anteil von Patienten mit typischer klinischer Präsentation einer KHK keine bzw. keine signifikanten epikardialen Stenosen nachweisen

lassen und funktionale Störungen der koronaren Mikrostrombahn hier als alternativer Pathomechanismus eine wichtige Rolle zu spielen scheinen (Radico, Cicchitti et al. 2014, Taqueti and Di Carli 2018). In diesem Zusammenhang hat die ergänzende Messung funktioneller Parameter der Mikrostrombahn, wie des *Index of Microcirculatory Resistance* (IMR) und der *Coronary Flow Reserve* (CFR), an Bedeutung gewonnen (Kobayashi and Fearon 2014, Coverstone, Shapiro et al. 2015, Martinez, Yong et al. 2015, Xaplanteris, Barbato et al. 2017, Taqueti and Di Carli 2018). Mittels gleichzeitiger Messung der funktionellen Parameter FFR und IMR (bzw. CFR) lässt sich ein Überblick über den Status der gesamten Koronarstrombahn gewinnen und damit die jeweilige Pathogenese der KHK beim einzelnen Patienten eingrenzen, was prognostische und therapeutische Konsequenzen hat (Echavarría-Pinto, van de Hoef et al. 2014, Radico, Cicchitti et al. 2014, Coverstone, Shapiro et al. 2015, Díez-Delhoyo, Gutierrez-Ibanes et al. 2015, Xaplanteris, Barbato et al. 2017, Hoef, Piek et al. 2018).

Gemeinsames Merkmal der invasiv im Herzkatheterlabor gemessenen Parameter FFR, CFR und IMR ist die Notwendigkeit der Erzeugung einer temporären maximalen Hyperämie im Koronarstromgebiet (Kobayashi and Fearon 2014, Xaplanteris, Barbato et al. 2017). Momentaner Goldstandard zur koronaren Hyperämieerzeugung im Rahmen der invasiven Messung funktioneller Parameter sowohl in Studien als auch in der klinischen Praxis ist der Vasodilatator Adenosin (Kobayashi and Fearon 2014, Layland, Carrick et al. 2014, Fearon 2015, Stolker, Lim et al. 2015, Toth, Johnson et al. 2016, Rigattieri, Biondi Zoccai et al. 2017). Aufgrund bekannter Nachteile Adenosins hinsichtlich Nebenwirkungsprofil, Kontraindikationen und praktischer Handhabung wurde im vergangenen Jahrzehnt die Entwicklung alternativer Hyperämie-erzeugender Substanzen vorangetrieben (McGeoch and Oldroyd 2008, Johnson and Peters 2010, Palani, Baumann et al. 2015).

Regadenoson ist ein synthetisches Adenosin-Derivat, das 2008 erstmals von der U.S.-amerikanischen Zulassungsbehörde *Food and Drug Administration* (FDA) als non-inferiores Hyperämieagens zur Stresstestung bei Myokardszintigrafien zugelassen wurde (McGeoch and Oldroyd 2008, Palani and Ananthasubramaniam 2013). Aufgrund seines im Vergleich zu Adenosin selektiveren Agonismus an Adenosinrezeptorsubtypen verspricht Regadenoson Vorteilhaftigkeit in Bezug auf Nebenwirkungen und Kontraindikationen (McGeoch and Oldroyd

2008, Al Jaroudi and Iskandrian 2009). Dank seiner einfachen praktischen Handhabung hat sich Regadenoson in den U.S.A. als Standard-Vasodilatator für Stress-Myokardszintigrafien etabliert (Ghimire, Hage et al. 2013, Palani, Baumann et al. 2015). Mittlerweile ist Regadenoson im Rahmen einiger weniger Studien auch erstmals als Alternative zu Adenosin für FFR-Messungen im Herzkatheterlabor eingesetzt worden (Nair, Marroquin et al. 2011, Arumugham, Figueredo et al. 2013, Prasad, Zareh et al. 2014, Stolker, Lim et al. 2015, van Nunen, Lenders et al. 2015). Jedoch wurde bis dato noch kein Versuch unternommen, eine umfassende funktionell-hämodynamische Untersuchung der gesamten Koronarstrombahn mittels gleichzeitiger Messung der funktionellen Parameter FFR und IMR (bzw. CFR) unter Regadenoson-induzierter Hyperämie durchzuführen.

## **1.1 Koronare Herzkrankheit (KHK)**

### **1.1.1 Definition**

Der Terminus Koronare Herzkrankheit (KHK) bzw. Ischämische Herzkrankheit (IHK) beschreibt in seiner weitgefassten Form eine Gruppe klinischer Syndrome, deren gemeinsame pathophysiologische Grundlage die myokardiale Ischämie, d.h. eine relative oder absolute Durchblutungsunterversorgung des Herzmuskelgewebes bei einer gegebenen Anforderung ist (Steenbergen, Steenbergen et al. 2012, Task Force, Montalescot et al. 2013, Roffi, Patrono et al. 2016, Ibanez, James et al. 2018). Er umfasst folgende Entitäten: das chronische Koronarsyndrom (*Chronic Coronary Syndrome*, CCS) und die instabilen, akuten Koronarsyndrome (*Acute Coronary Syndrome*, ACS), d.h. den ST-Hebungsinfarkt (STEMI), den Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI), die instabile Angina pectoris sowie den plötzlichen Herztod (Steenbergen, Steenbergen et al. 2012). Trotz klarer Trennung zwischen CCS und dem ACS in der klinischen Praxis zeigen neue wissenschaftliche Erkenntnisse der letzten Jahre, dass die KHK als Kontinuum mit teils fließenden Übergängen zwischen den einzelnen Entitäten zu verstehen ist (Task Force, Montalescot et al. 2013).

### 1.1.2 Klinik

Leitsymptom der KHK, sowohl in ihrer stabilen als auch akut-instabilen Manifestationsform, ist die Angina pectoris, d.h. ein Enge-, Druck- bzw. Schweregefühl, seltener ein Brennen oder echter Schmerz, welcher am häufigsten in der Brustgegend retrosternal lokalisiert wird (Task Force, Montalescot et al. 2013, Thygesen, Alpert et al. 2018). Aber auch Arme (v.a. links), Unterkiefer, Nacken, zwischen den Schulterblättern und Epigastrium sind als zusätzliche Schmerzausdehnungsbereiche oder als alleinige Lokalisationen denkbar (Task Force, Montalescot et al. 2013, Thygesen, Alpert et al. 2018). Autonome Reaktionen wie Schwitzen, Übelkeit/Erbrechen und Unruhe sowie die „Angina-Äquivalente“ Atemnot, Palpitationen, Synkopen oder Müdigkeit können als Begleitsymptomatik oder, bei atypischer Präsentation, als alleinige Symptome auftreten (Task Force, Montalescot et al. 2013, Thygesen, Alpert et al. 2018). Auch völlig symptomlose Verläufe sind möglich (Thygesen, Alpert et al. 2018).

Charakteristisch für die stabile KHK ist die Triggerung der Angina-Symptomatik bei physischer oder psychischer Belastung bzw. durch Kälte und große Mahlzeiten- und eine rasche Besserung sobald die Trigger beseitigt sind (Task Force, Montalescot et al. 2013). Im Vergleich dazu ist die Angina-Symptomatik beim Akuten Koronarsymptom typischerweise auch in Ruhe vorhanden, intensiver und langanhaltender (>20 min) (Roffi, Patrono et al. 2016, Ibanez, James et al. 2018). Abweichungen von diesen typischen Manifestationsarten sind in beide Richtungen möglich (Task Force, Montalescot et al. 2013).

### 1.1.3 Pathophysiologie und Pathogenese

Die stabile KHK ist pathophysiologisch durch Episoden reversibler Koronarinsuffizienz, d.h. einem momentanen Missverhältnis zwischen myokardialer Durchblutung auf der einen, und myokardialen Anforderungen an Sauerstoff- und Nährstoffversorgung sowie Metaboliten-Abtransport auf der anderen Seite charakterisiert (Steenbergen, Steenbergen et al. 2012, Task Force, Montalescot et al. 2013). Folge der temporären myokardialen Ischämie sind ein intrazelluläres Energiedefizit und die Anhäufung von Stoffwechselendprodukten, welche zelluläre Elektrolytverschiebungen nach sich ziehen und dadurch myokardiale Reizleitung und Kontraktionskraft beeinträchtigen (Skyschally, Schulz et al. 2008, Steenbergen, Steenbergen et al. 2012). Sichtbar werden diese Prozesse als regionale Wandbewegungsstörungen in der

Echokardiografie, ST-T-Streckenveränderungen im EKG sowie Ischämie“schmerz“ (*angina pectoris*) (Task Force, Montalescot et al. 2013).

Bis hierhin sind die Veränderungen noch reversibel, d.h. im Falle der stabilen KHK kann durch Beseitigung des Ischämie-Triggers und damit Wiederherstellung adäquater Perfusionsverhältnisse eine weitere Schädigung der Kardiomyozyten verhindert werden (Steenbergen, Steenbergen et al. 2012, Task Force, Montalescot et al. 2013). Anders verhält es sich beim akuten Koronarsyndrom, wo die myokardiale Ischämie weiter andauert (Steenbergen, Steenbergen et al. 2012). Hier schreiten die oben beschriebenen pathologischen Prozesse fort und durch kompletten Ausfall der Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase kommt es zu intrazellulärer Ödembildung, Sarkolemmruptur und konsekutiver Nekrose, d.h. irreversiblen Untergang von Kardiomyozyten (Burke and Virmani 2007, Skyschally, Schulz et al. 2008). Klinisches Korrelat der Myokardschädigung beim Myokardinfarkt ist der Anstieg kardialer Biomarker wie Troponin I (cTnI) und T (cTnT) im Serum (Thygesen, Alpert et al. 2018).

Ursache der myokardialen Ischämie bei der KHK sind stabile atherosklerotische und/oder funktionelle Veränderungen der epikardialen Gefäße und/oder der koronaren Mikrostrombahn (Task Force, Montalescot et al. 2013). Neben den „klassischen“ atherosklerotisch bedingten Stenosen der epikardialen Gefäße sind damit in den ESC-Leitlinien explizit auch alternative Pathomechanismen wie epikardiale Koronarspasmen und die mikrovaskuläre Dysfunktion (*Coronary Microvascular Disease, CMD*) berücksichtigt (Task Force, Montalescot et al. 2013, Knuuti, Wijns et al. 2019). Die koronare Herzerkrankung erfasst somit alle Abschnitte des koronaren Gefäßbaumes.

Während das gemeinsame Merkmal des ACS bzw. Myokardinfarkts der Ischämiebedingte Myokardschaden ist, lassen sich pathogenetisch zwei Hauptformen unterscheiden, der „Typ 1“- und „Typ 2“- Myokardinfarkt (Thygesen, Alpert et al. 2018). Der „Typ 1“- Myokardinfarkt wird durch die Erosion oder Ruptur epikardialer atherosklerotischer Plaques verursacht, in deren Folge es zu örtlichen Thrombosen oder distalen Embolien mit vollständigem oder teilweisem Gefäßverschluss kommt (Thygesen, Alpert et al. 2018). Der „Typ 2“- Myokardinfarkt umfasst gemäß aktueller AHA/ESC-Leitlinien alternative Pathomechanismen, die zu einem „Sauerstoff-Versorgungs/-Bedarfs-Mismatch“ führen und nicht durch eine Plaqueruptur bedingt sind (Thygesen, Alpert et al. 2018). Er beinhaltet damit

folgende Ursachen: Myokardischämie aufgrund fixierter, atherosklerotisch bedingter epikardialer Stenosen (aber ohne Plaqueruptur), Koronarspasmen, mikrovaskuläre Dysfunktion, Embolien (die nicht von Plaques stammen), Koronararteriendissektion und alle andere Mechanismen, die die Sauerstoffversorgung einschränken wie respiratorisch-bedingte Hypoxämien, Bradyarrhythmien, Anämien und Hypotension bzw. Schock (Thygesen, Alpert et al. 2018).

Als Hauptrisikofaktoren der Atherosklerose und damit der KHK gelten neben Alter, Geschlecht, Dyslipidämie, Rauchen, Bluthochdruck und eine positiver Familienanamnese auch Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankungen und Übergewicht (Task Force, Montalescot et al. 2013).

#### **1.1.4 Diagnostik**

Gemäß den Leitlinien der ESC folgt die Diagnostik der stabilen KHK einem 3-schrittigem Prozess (Task Force, Montalescot et al. 2013, Knuuti, Wijns et al. 2019). Zuerst gilt es bei einem Patienten die sogenannte Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer stabilen KHK zu bestimmen (Task Force, Montalescot et al. 2013, Knuuti, Wijns et al. 2019). Dazu werden einfache klinische Angaben wie Brustschmerzanamnese, Alter und Geschlecht herangezogen (Task Force, Montalescot et al. 2013, Knuuti, Wijns et al. 2019). Außerdem erhalten alle Patienten eine Basisuntersuchung, welche eine Laboruntersuchung, ein Ruhe-EKG, ein Ruhe-Echokardiogramm und bei ausgewählten Patienten auch eine Röntgen-Thorax-Aufnahme umfasst (Task Force, Montalescot et al. 2013, Knuuti, Wijns et al. 2019). Patienten mit sehr niedriger oder sehr hoher Vortestwahrscheinlichkeit benötigen keine weiteren Tests, man kann laut Leitlinie „ohne Qualitätsverlust“ davon ausgehen, sie keine stabile KHK bzw. eine stabile KHK haben (Task Force, Montalescot et al. 2013, Knuuti, Wijns et al. 2019). Um die sogenannte klinische Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK zu bestimmen, wird, ergänzend zur Vortestwahrscheinlichkeit, die Berücksichtigung des Vorliegens klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren sowie der Ergebnisse der Basisuntersuchungen empfohlen (Knuuti, Wijns et al. 2019).

Bei Patienten mit niedriger bis mittlerer klinischer Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer stabilen KHK gilt es in Schritt 2, eine nicht-invasive Untersuchung zwecks Bestätigung

bzw. Ausschluss der Diagnose einzuleiten (Task Force, Montalescot et al. 2013, Knuuti, Wijns et al. 2019). Dabei kommen verschiedene funktionelle oder anatomische Tests in Frage (Knuuti, Wijns et al. 2019). Bei der genauen Testauswahl sind klinische Wahrscheinlichkeit einer KHK, Patienteneignung, Verfügbarkeit der Tests und örtliche Expertise in der Durchführung und Auswertung zu berücksichtigen (Task Force, Montalescot et al. 2013, Knuuti, Wijns et al. 2019).

Bei Ischämie- bzw. Stenosenachweis, d.h. bestätigter Diagnose stabile KHK, besteht Schritt 3 darin, eine Risikostratifizierung für schwerwiegende Folgeereignisse (Myokardinfarkt oder Tod) vorzunehmen, welche basierend auf den Ergebnissen der nicht-invasiven Tests nach definierten Kriterien erfolgt (Task Force, Montalescot et al. 2013, Knuuti, Wijns et al. 2019). Zwischen Schritt 2 und 3 wird üblicherweise bereits eine optimale medikamentöse Therapie eingeleitet (Task Force, Montalescot et al. 2013, Knuuti, Wijns et al. 2019). Patienten mit einem hohen Risiko für Ereignisse sollen dann einer invasiven Koronarangiografie, idealerweise mit invasiver Bestätigung der Signifikanz der Stenose (FFR-Messung) zugeführt werden (Task Force, Montalescot et al. 2013). Auch Patienten mit schwerwiegenden Symptomen (CCS>III), Patienten mit einer hohen klinischen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK in Schritt 1 sowie Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion <50% in der Echokardiografie (Basisuntersuchungen) und typischer Angina sollte frühzeitig eine Koronarangiografie angeboten werden, hier entfallen Schritte 2 und 3 (Knuuti, Wijns et al. 2019). Bei allen anderen Patienten, d.h. mit niedrigem oder intermediärem Risiko für Ereignisse wird zuerst der Versuch einer alleinigen optimalen medikamentösen Therapie unternommen, wobei Symptompersistenz unter intensiverer Therapie bzw. Patientenwünsche und die Berücksichtigung von Komorbiditäten auch hier eine frühe Koronarangiografie bedingen können (Task Force, Montalescot et al. 2013, Knuuti, Wijns et al. 2019). Wichtig sei hier noch zu erwähnen, dass eine Koronarangiografie nur denjenigen Patienten anzubieten ist, bei denen im Anschluss (bei Vorliegen signifikanter Stenosen) eine Revaskularisierungstherapie grundsätzlich durchführbar und nicht aufgrund von Komorbiditäten oder Lebensqualität unwahrscheinlich ist (Task Force, Montalescot et al. 2013, Knuuti, Wijns et al. 2019).

Eine besondere Herausforderung in der KHK-Diagnostik stellen Patienten mit Angina pectoris-Symptomatik und „normalen“ Koronararterien dar. In den ESC-Leitlinien werden



unter dieser Kategorie Patienten mit „mikrovaskulärer Angina“ sowie mit „vasospastischer Angina“ subsummiert (Task Force, Montalescot et al. 2013, Knuuti, Wijns et al. 2019). Sie verdienen Aufmerksamkeit, da sie ein erhöhtes Risiko für unerwünschte klinische Ereignisse aufweisen (Knuuti, Wijns et al. 2019). Voraussetzung zur Einordnung von Patienten in diese KHK-Kategorie ist laut Leitlinien zunächst der Ausschluss funktioneller epikardialer Stenosen mittels Druckdrahtmessung (Knuuti, Wijns et al. 2019). Eine mikrovaskuläre Genese sollte laut Leitlinien klinisch in Betracht gezogen werden, wenn solche Patienten dann weiterhin über typische AP-Symptomatik klagen bzw. auffällige nicht-invasive Ischämietests vorweisen (Knuuti, Wijns et al. 2019). Der klinische Verdacht auf eine vasospastische Genese ist bei tendenziell jüngeren Patienten ohne relevante Risikofaktoren (bis auf Nikotinkonsum) mit Ruhe-Angina, zirkadianem Auftrettmuster und/oder transienten ST-Hebungen im EKG zu stellen (Knuuti, Wijns et al. 2019). Zwecks Subkategorisierung und damit definitiver Diagnosestellung sowie Einleitung einer zielgerichteten Therapie in der Gesamtgruppe „Patienten mit Angina ohne relevante Stenosen“ wird laut Leitlinien die invasive Bestimmung der mikrovaskulären Leitfähigkeit mittels CFR- bzw. IMR-Messung sowie ein intrakoronarer Spasmusprovokationstest mittels Acetylcholin empfohlen (Knuuti, Wijns et al. 2019).

Grundlage der Myokardinfarkt Diagnostik ist der Nachweis eines Myokardschadens aufgrund einer myokardialen Ischämie (Thygesen, Alpert et al. 2018). Praktisch gelingt dies mittels laborchemischer Registrierung eines Anstiegs oder Abfalls kardialer Troponin-Werte wobei mindestens ein Wert oberhalb des 99. Perzentil-Grenzwertes liegen muss- bei gleichzeitigem Vorliegen von Ischämie-Zeichen, d.h. Angina-Symptomatik, ischämischer EKG-Veränderungen, ischämischer Echokardiografie-Pathologien oder angiografischem Thrombusnachweis (Thygesen, Alpert et al. 2018). Zu betonen sei hier, dass in der klinischen Praxis der erste Schritt bei Verdacht auf Myokardinfarkt die EKG-Aufzeichnung und Beurteilung ist (Ibanez, James et al. 2018). Zwar ist laut aktuellen Leitlinien auch die Blutentnahme für kardiale Biomarker so früh wie möglich in der Akutphase zu erfolgen, diese bzw. deren Interpretation soll jedoch bei Nachweis von persistierenden ST-Strecken-Hebungen im EKG, d.h. beim STEMI, die sofortige Einleitung der Reperfusionstherapie nicht verzögern (Ibanez, James et al. 2018).

## 1.2 Invasive Parameter der Koronarphysiologie

### 1.2.1 Fraktionelle Flussreserve (FFR)

Theoretisches Fundament der FFR-Bestimmung ist der Zusammenhang zwischen Druck und Fluss in Gefäßsystemen im Allgemeinen bzw. im Koronargefäßsystem im Besonderen sowie die Auswirkung von Gefäßstenosen auf diese beiden hämodynamischen Parameter (Pijls, van Son et al. 1993). Grundsätzlich gelten für die Koronarzirkulation wie für alle Gefäßsysteme die allgemeinen Strömungsgesetze der Physik:  $Q = \frac{\Delta P}{R}$  (*Ohmsches Gesetz*), wonach der Koronarfluss Q linear mit der treibenden arteriovenösen Druckdifferenz  $\Delta P$  zu-, und mit dem zu überwindenden Strömungswiderstand R abnimmt (Klinke, Baumann et al. 2010).

Der Widerstand R in der Koronarzirkulation wird vor allem vom Tonus der extramyokardialen Präarteriolen sowie intramyokardialen Arteriolen und Kapillaren, d.h. der Mikrozirkulation determiniert, während die epikardialen Gefäße nur einen geringen Einfluss haben (<10%) (Spaan, Cornelissen et al. 2000, Kern, Lerman et al. 2006, Diez-Delhoyo, Gutierrez-Ibanes et al. 2015, Martinez, Yong et al. 2015). Der Tonus dieser Widerstandsgefäße ist von einer Reihe von Faktoren abhängig, u.a. kommen metabolischen Faktoren eine entscheidende Bedeutung zu (Klinke, Baumann et al. 2010, Pries, Badimon et al. 2015). Tatsächlich zeigt sich *in vivo*, dass der Koronarfluss (bei konstantem Perfusionsdruck) proportional mit dem Sauerstoffverbrauch ansteigt, was als metabolische Anpassung bezeichnet wird (van de Hoef, Nolte et al. 2012, Pries, Badimon et al. 2015). Hintergrund ist die die bereits in Ruhe hohe Sauerstoffextraktionsrate des Herzens (Klinke, Baumann et al. 2010, van de Hoef, Nolte et al. 2012, Pries, Badimon et al. 2015).

$\Delta P$ , d.h. die arteriovenöse Druckdifferenz  $P_a - P_v$ , entspricht in der Koronarzirkulation unter Vernachlässigung des relativ niedrigen venösen Drucks vereinfachend dem koronararteriellen Druck, welcher mit dem arteriellen Druck in der Aortenwurzel übereinstimmt (Pijls, van Son et al. 1993, Diez-Delhoyo, Gutierrez-Ibanes et al. 2015, Fearon 2015). *In vivo* steigt der Koronarfluss (bei konstantem Sauerstoffverbrauch) zwar prinzipiell zusammen mit dem koronararteriellen Druck an, jedoch über einen breiten Druckkorridor nur sehr flach (van de Hoef, Nolte et al. 2012). Dies ist Ausdruck der sogenannten koronaren

Autoregulation, welche durch das aktive Verhalten der Gefäßmuskulatur der Mikrozirkulation bedingt ist: Perfusionsdruckänderungen werden mit gleichsinniger Veränderung des Gefäßtonus und damit des Widerstands  $R$  beantwortet, mit dem Ziel den Koronarfluss und damit die Sauerstoffversorgung konstant zu halten (Klinke, Baumann et al. 2010, van de Hoef, Nolte et al. 2012, Taqueti and Di Carli 2018). Somit ergibt sich hier eine Abweichung vom unterstellten proportionalen Druck-Fluss-Zusammenhang des Ohm-Gesetzes, welches streng genommen nur für ein starres Rohrsystem gilt (Heusch 2010, Klinke, Baumann et al. 2010, van de Hoef, Nolte et al. 2012). Der Modellzustand des starren Rohres ist *in vivo* zumindest annähernd hergestellt unter maximaler Hyperämie der Koronarzirkulation, wenn alle Widerstandsgefäße maximal dilatiert sind und die myogene Antwort ausgeschaltet ist (Pijls, van Son et al. 1993, van de Hoef, Nolte et al. 2012, Diez-Delhoyo, Gutierrez-Ibanes et al. 2015). Physiologisch tritt dieser Zustand unter maximaler körperlicher Belastung auf, klinisch lässt er sich unter Verwendung von körpereigenen Substanzen, wie z.B. Adenosin induzieren. (Pijls, van Son et al. 1993, van de Hoef, Nolte et al. 2012, Diez-Delhoyo, Gutierrez-Ibanes et al. 2015).

In einem gesunden Koronargefäß sind die Druckverhältnisse in jedem Segment identisch: der arterielle Druck im proximalen Gefäßanteil ( $P_a$ ) stimmt mit dem arteriellen Druck im distalen Gefäßanteil ( $P_d$ ) überein (Diez-Delhoyo, Gutierrez-Ibanes et al. 2015, Fearon 2015). Stenosen innerhalb eines Koronargefäßes führen aufgrund von vermehrter Reibung innerhalb der Verengung und Verwirbelungen am Ausgang der Verengung zu einem pathologischen Druckabfall (van de Hoef, Nolte et al. 2012, Diez-Delhoyo, Gutierrez-Ibanes et al. 2015, Hoef, Piek et al. 2018). Folglich müsste entsprechend des Ohm'schen Gesetzes der Fluss  $Q$  im Stromgebiet distal der Stenose unmittelbar abnehmen (Klinke, Baumann et al. 2010, van de Hoef, Nolte et al. 2012). *In vivo* kommt es aber bedingt durch die myogene Autoregulation zu einer reaktiven Vasodilatation der nachgeschalteten koronaren Widerstandsgefäße (Gould and Lipscomb 1974, van de Hoef, Nolte et al. 2012, Diez-Delhoyo, Gutierrez-Ibanes et al. 2015). Der trans-stenotische Druckabfall wird mit einem niedrigeren Widerstand in der Mikrozirkulation kompensiert und somit der basale myokardiale Fluss aufrechterhalten (Gould and Lipscomb 1974, Diez-Delhoyo, Gutierrez-Ibanes et al. 2015, Hoef, Piek et al. 2018).

Der Kompensationsmechanismus stößt jedoch unter Belastung, d.h. unter zusätzlichem Sauerstoffbedarf des Myokards, an seine Grenzen, da die Widerstandsgefäße des

stenosierten Koronargefäßareals bereits unter Ruhebedingungen vordilatiert sind und die nun erfolgende metabolische Anpassung mit maximaler Vasodilatation keine ausreichende zusätzliche Widerstandsreduktion herbeiführen kann (Gould and Lipscomb 1974, Diez-Delhoyo, Gutierrez-Ibanes et al. 2015, Hoef, Piek et al. 2018). Gleichzeitig erreichen die mit dem Quadrat der Flussgeschwindigkeit ansteigenden trans-stenotischen Druckverluste jetzt ihr Maximum (van de Hoef, Nolte et al. 2012, Hoef, Piek et al. 2018). Als Folge entspricht der in diesem Zustand der Hyperämie beobachtete trans-stenotische Druckgradient tatsächlich einer annähernd proportionalen Abnahme des myokardialen Flusses (Gould and Lipscomb 1974, Pijls, van Son et al. 1993, Klinke, Baumann et al. 2010, van de Hoef, Nolte et al. 2012, Hoef, Piek et al. 2018).

Basierend auf den obigen Überlegungen ist die Grundidee des FFR-Konzeptes, dass man alleine über die Messung des Druckgradienten entlang einer Koronargefäßstenose unter Hyperämie deren Auswirkung auf den myokardialen Fluss, d.h. die hämodynamische Relevanz der Stenose ermitteln kann (Pijls, van Son et al. 1993, Pijls, De Bruyne et al. 1996). Dabei werden über den Umweg der Druckmessung nicht die absoluten Werte des Koronarflusses vor und hinter der Stenose bzw. deren Differenz errechnet, sondern das Verhältnis der beiden zueinander ermittelt:

$$(1) \quad FFR_{myo} = \frac{P_d}{P_a} = \frac{Q}{Q_N},$$

wobei  $P_a$  der koronararterielle Mitteldruck vor der Stenose (= aortaler Mitteldruck) und  $P_d$  der koronararterielle Mitteldruck distal der Stenose ist (Pijls, van Son et al. 1993, Diez-Delhoyo, Gutierrez-Ibanes et al. 2015, Fearon 2015).  $P_a$  repräsentiert letztlich den hypothetisch maximal möglichen myokardialen Fluss  $Q_N$ , wenn das untersuchte Gefäß gesund und nicht stenosiert wäre, während  $P_d$  den aufgrund der Stenosierung tatsächlich noch möglichen maximalen myokardialen Fluss  $Q$  reflektiert (Pijls, van Son et al. 1993, Pijls, De Bruyne et al. 1996, van de Hoef, Nolte et al. 2012).

Da die FFR als Index den verbleibenden Anteil („Fraktion“) am maximal möglichen Fluss wiedergibt, würde sie in einem gesunden Koronargefäß den Wert „1“ annehmen, und zwar unabhängig davon, in welchem Koronargefäß und bei welchem Patienten gemessen wird (Pijls,

De Bruyne et al. 1996, Fearon 2015). Pijls et al. (Pijls, De Bruyne et al. 1996) konnten in ihrer ursprünglichen Studie zeigen, dass FFR-Werte  $\leq 0,75$  mit einer Sensitivität von 88% und einer Spezifität von 100% funktionell relevante Stenosen identifizieren, d.h. Stenosen, die eine durch non-invasive Stresstests induzierbare myokardiale Ischämie bedingen. Um das Vorhandensein von funktionell signifikanten Stenosen noch verlässlicher auszuschließen, hat sich in der klinischen Praxis ein Grenzwert von  $\leq 0,8$  etabliert, der auch in den Leitlinien zu FFR-geleiteten PCI-Strategien als Standard übernommen wurde (Knuuti, Wijns et al. 2019).

Die FFR ergibt sich alleine über die Druckbestimmungen in dem stenosierten Koronargefäß und benötigt keine zusätzliche Messung in anderen gesunden Koronargefäßen als Referenz (Pijls, van Son et al. 1993, Pijls, De Bruyne et al. 1996). Sie ist -gemessen als Minimalwert unter maximaler Hyperämie- unabhängig von Schwankungen des systemischen Blutdrucks und der Herzfrequenz sowie von anderen physiologischen Faktoren, die normalerweise den basalen Koronarfluss beeinflussen, und zeigt eine hohe Reproduzierbarkeit (Pijls, De Bruyne et al. 1996, Fearon 2015, Corcoran, Hennigan et al. 2017, Xaplanteris, Barbato et al. 2017). Die  $FFR_{myo}$  berücksichtigt außerdem implizit den Beitrag von möglichen Kollateralkreisläufen zum Gesamtkoronarfluss in dem vom untersuchten Gefäß versorgten Myokardareal (Pijls, van Son et al. 1993, Fearon 2015, Corcoran, Hennigan et al. 2017). Technische Voraussetzung für die korrekte Messung der FFR sind Druckmessdrähte, deren Durchmesser gering genug ist, den Koronarfluss während der Messung nicht selbst zu beeinträchtigen und damit die FFR-Bestimmung nicht zu verfälschen (Pijls, van Son et al. 1993, Pijls, De Bruyne et al. 1996).

Aktuell leitliniengerechte Indikationen zur FFR-Messung nach ESC sind das Vorliegen mittelgradiger epikardialer Stenosen, d.h. epikardiale Stenosen mit angiographischer Diameterreduktion zwischen 50% und 90%, für die kein läsionsspezifischer, nicht-invasiver Ischämienachweis existiert (Klasse I-, Level A-Empfehlung) sowie die Identifizierung der *culprit lesion* bei Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung (Klasse II-, Level B-Empfehlung) (Neumann, Sousa-Uva et al. 2019). Verschiedene randomisierte Studien (Pijls, van Schaardenburgh et al. 2007, Tonino, De Bruyne et al. 2009, Zimmermann, Ferrara et al. 2015) hatten bewiesen, dass FFR-geleitete Revaskularisierungsstrategien das klinische *outcome* bei Patienten mit genannten Indikationen im Vergleich zu rein angiografisch-geleiteten Strategien

verbessern bzw. eine Übertherapie mit potentiellen Nebenwirkungen und Ressourcenverschwendung verhindern. Die FAME II-Studie bzw. deren *follow-up* (De Bruyne, Pijls et al. 2012, Xaplanteris, Fournier et al. 2018) hat zuletzt die prognostischen Vorteile FFR-geleiteter PCI-Strategien versus alleiniger optimaler medikamentöser Therapie bei Patienten mit stabiler KHK belegt. Die Ergebnisse der RIPCORD-Studie (Curzen, Rana et al. 2014) deuten zudem daraufhin, dass die FFR-Messung auch bei nicht-intermediären Stenosen sinnvoll sein könnte. Verschiedene kleinere Studien haben in den letzten Jahren erste vielversprechende Ergebnisse bezüglich der Vorteilhaftigkeit FFR-geleiteter PCI-Strategien bei zusätzlichen Indikationen wie Hauptstammstenosen, Bifurkationsläsionen, Bypassstenosen, NSTEMI sowie STEMI (*non-culprit lesion*) erbracht (Koo, Park et al. 2008, Di Serafino, De Bruyne et al. 2013, Engstrom, Kelbaek et al. 2015, Layland, Oldroyd et al. 2015, Mallidi, Atreya et al. 2015)

Alternative Verfahren zur Messung der funktionellen, d.h. hämodynamischen Relevanz von Koronarstenosen wie iFR (instantaneous wave-free pressure ratio) und „resting-FFR“ bzw. resting- $P_d/P_a$ , welche auf eine Hyperämie-Erzeugung verzichten und unter Ruhebedingungen gemessen werden, zeigen im Vergleich zur FFR nur eine diagnostische Genauigkeit von ca. 80% (Jeremias, Maehara et al. 2014, Escaned, Echavarría-Pinto et al. 2015, Corcoran, Hennigan et al. 2017, Xaplanteris, Barbato et al. 2017). Andererseits hat die iFR im Vergleich zur FFR eine bessere Übereinstimmung mit Referenzuntersuchungen, die den Koronarfluss direkt messen, gezeigt (Petraco, van de Hoef et al. 2014, Hwang, Jeon et al. 2017). Zudem haben die DEFINE-FLAIR und SWEDEHEART-Studien aus jüngster Zeit (Davies, Sen et al. 2017, Götberg, Christiansen et al. 2017) erstmals die Non-Inferiorität der iFR im Vergleich zur FFR als PCI-Entscheidungskriterium bezüglich klinischer 12-Monats *outcomes* belegt. Es wurden jedoch relevante Einwände gegen diese Studien hinsichtlich Studiendesign und Auswahl der Patientenpopulation vorgebracht, und eine Meta-Analyse der beiden Studien stellt die Non-Inferiorität der iFR in Frage (Berry, McClure et al. 2017). In den ESC-Richtlinien wird die iFR als gleichwertige Alternative zur FFR erwähnt (Knuuti, Wijns et al. 2019, Neumann, Sousa-Uva et al. 2019).

### 1.2.2 Koronare Flussreserve (CFR) und Thermodilutionstheorie

Die koronare Flussreserve (*Coronary Flow Reserve*, CFR) gibt Auskunft über die Fähigkeit des Herzens, die koronare Durchblutung den aktuellen metabolischen

Anforderungen anzupassen und ist definiert als Quotient von maximal möglichem Koronarfluss unter Hyperämie  $Q_{hyp}$ , d.h. bei maximaler koronarer Vasodilatation, und Koronardurchblutung unter Ruhebedingungen  $Q_r$ :  $CFR = \frac{Q_{hyp}}{Q_r}$  (Gould and Lipscomb 1974, Gould, Lipscomb et al. 1974, Gould, Kirkeeide et al. 1990). Einzug in die KHK-Forschung fand das Konzept in den 1970er Jahren durch die Beiträge von Lance Gould, welcher es anfänglich vor allem propagierte, um die hämodynamische Relevanz von epikardialen Stenosen zu messen (Gould, Lipscomb et al. 1974). Tatsächlich reflektiert die CFR den Status der kompletten Koronarstrombahn, da der von der CFR erfasste Koronarfluss nicht nur vom Widerstand in den epikardialen Gefäßen sondern auch von dem in der Mikrozirkulation abhängt (Diez-Delhoyo, Gutierrez-Ibanes et al. 2015, Martinez, Yong et al. 2015, Xaplanteris, Barbato et al. 2017). Da die CFR pro einzeltem Koronargefäß gemessen wird, erlaubt sie entsprechend jeweils nur eine Aussage zum Zustand der Koronarstrombahn in dem vom Gefäß perfundierten Myokardgebiet (Diez-Delhoyo, Gutierrez-Ibanes et al. 2015, Xaplanteris, Barbato et al. 2017).

Frühe Studien am Menschen und Tier (Baumgart, Haude et al. 1998, Spaan, Cornelissen et al. 2000, Windecker, Allemann et al. 2002) haben CFR-Normwerte zwischen drei und fünf aufgezeigt. Bei Patienten mit Angina pectoris-Symptomatik und angiografisch unauffälligen Koronargefäßen wurden niedrigere durchschnittliche Werte von  $2,7 \pm 0,6$  gemessen (Kern, Bach et al. 1996). Mittlerweile hat sich in Forschung und Praxis ein CFR-*cut-off*-Wert von 2 etabliert, da sich in Untersuchungen mittels Perfusionsbildgebung bei CFR-Werten unter 2 mit hoher Sensitivität, Spezifität sowie hohen positiven und negativen prädiktiven Werten reversible Perfusionsdefekte detektieren ließen (Kern, Lerman et al. 2006).

Die Aussagekraft der CFR ist limitiert durch ihre Einbeziehung des basalen Koronarflusses in Ruhe, welcher maßgeblich durch hämodynamische Parameter wie Blutdruck, Herzfrequenz und kardiale Kontraktilität beeinflusst wird (Diez-Delhoyo, Gutierrez-Ibanes et al. 2015, Martinez, Yong et al. 2015, Xaplanteris, Barbato et al. 2017). Die CFR weist einen entsprechend hohen Variationskoeffizienten auf (Ng, Yeung et al. 2006). Außerdem lässt sich bei erniedrigten CFR-Werten pathogenetisch nicht differenzieren, ob es sich um ein Problem der Marko- oder Mikrostrombahn handelt (Echavarria-Pinto, van de Hoef et al. 2014).

Zwecks Bestimmung der CFR im klinischen Alltag stehen momentan zwei gut untersuchte Verfahren zur Auswahl: die intrakoronare Doppler-Flussgeschwindigkeitsmessung und die sogenannte Thermodilutionsmethode (Diez-Delhoyo, Gutierrez-Ibanes et al. 2015). Beide sind invasive Verfahren, bei denen Messdrahte über Führungskatheter in das Koronargefäß eingeführt werden müssen (Diez-Delhoyo, Gutierrez-Ibanes et al. 2015). Letzteres Verfahren hat den Vorteil, dass mit einem Messdraht neben der CFR auch gleichzeitig die FFR bestimmt werden kann (Pijls, De Bruyne et al. 2002, Barbato, Aarnoudse et al. 2004). Außerdem hat die CFR-Messung mittels Thermodilution im Tiermodell eine bessere Korrelation mit der CFR-Referenzmessmethode gezeigt (Fearon, Farouque et al. 2003). Schließlich gelten invasive Doppler-Messungen auch als technisch herausfordernder (Hoef, Piek et al. 2018).

Theoretische Grundlage der Thermodilutionsmethode ist die Idee, dass eine bekannte Menge einer Indikatorsubstanz in eine Flüssigkeit injiziert wird, welche mit einer unbekanntem Flussrate  $Q$  durch einen Systemabschnitt mit dem Volumen  $V$  fließt (Meier and Zierler 1954, Zierler 1962). Stromabwärts des Zuflusses, am distalen Ende des Systemabschnitts, wird dann die sich im Zeitverlauf durch Injektion und anschließende Verdünnung ändernde Menge der Indikatorsubstanz in der Flüssigkeit, d.h. ihre Konzentration  $c(t)$ , gemessen (Meier and Zierler 1954, Zierler 1962). Aus dieser Konzentrationsveränderung im Zeitverlauf lässt sich die durchschnittliche Zeit, die die Indikatorsubstanzteilchen für die Passage zwischen Zufluss- und Messstelle benötigen, die sogenannte *mean transit time* ( $T_{mn}$ ), folgendermaßen ableiten:

$$(2) \quad T_{mn} = \frac{\int_0^{\infty} t c(t) dt}{\int_0^{\infty} c(t) dt},$$

wobei  $t(0)$  als halbe Injektionszeit definiert ist (Meier and Zierler 1954, Zierler 1962). Da allgemein gilt  $Q = \frac{V}{t}$ , kann bei bekanntem Volumen des Systemabschnitts zwischen Zufluss- und Messstelle nun die unbekannte absolute Flussrate berechnet werden als (3)  $Q = \frac{V}{T_{mn}}$  (Meier and Zierler 1954, Zierler 1962, Pijls, De Bruyne et al. 2002). Pijls und Kollegen (Pijls, De Bruyne et al. 2002) konnten diesen proportionalen Zusammenhang zwischen  $Q$  und dem Kehrwert von  $T_{mn}$  auch im Experiment validieren.



Die CFR ist definiert als Verhältnis von Koronarfluss unter Hyperämie  $Q_{hyp}$  zu Koronarfluss in Ruhe  $Q_r$ : (4)  $CFR = \frac{Q_{hyp}}{Q_r}$  (Gould and Lipscomb 1974, Klinke, Baumann et al. 2010). Durch Einsetzen von Formel (3) in Formel (4) erhält man:

$$(5) \quad CFR = \frac{\frac{V}{T_{mn \text{ hyp}}}}{\frac{V}{T_{mn \text{ r}}}} = \frac{T_{mn \text{ r}}}{T_{mn \text{ hyp}}},$$

das heißt durch alleinige Bestimmung der *mean transit time* unter Ruhebedingungen  $T_{mn \text{ r}}$  und der *mean transit time* unter Hyperämie  $T_{mn \text{ hyp}}$  kann die CFR berechnet werden (Pijls, De Bruyne et al. 2002, Barbato, Aarnoudse et al. 2004). Voraussetzung für diesen Rechenschritt ist, dass  $V$  unter Hyperämie und Ruhe konstant sind (Pijls, De Bruyne et al. 2002).

Indikatorsubstanz beim Thermodilutionsverfahren ist raumtemperierte Kochsalzlösung, welche über den Führungskatheter in das zu untersuchende Koronargefäß als Bolus injiziert wird (Abb. 7) (Pijls, De Bruyne et al. 2002). Der resultierende kurzfristige Temperaturabfall im Blutstrom des Koronargefäßes wird im PressureWire™ Certus™ über elektrische Widerstandsänderungen registriert und vom RadiAnalyzer Xpress™ werden korrespondierende Temperaturverlaufskurven erstellt (Abb. 7) (Pijls, De Bruyne et al. 2002, Barbato, Aarnoudse et al. 2004). Dieser Prozess wird zwecks Mittelung jeweils dreimal unter Ruhebedingungen und unter Hyperämie wiederholt (Pijls, De Bruyne et al. 2002). Die Temperatur-Zeit-Kurven entsprechen letztlich den Indikatorkonzentrations-Zeit-Kurven der allgemeinen Indikator-Dilutionstheorie. Entsprechend leitet der RadiAnalyzer Xpress™ in Anlehnung an Formel (2) aus den Temperaturverlaufskurven  $T_{mn \text{ r}}$  und  $T_{mn \text{ hyp}}$  ab und bestimmt die CFR automatisch basierend auf Formel (5) (Pijls, De Bruyne et al. 2002, Barbato, Aarnoudse et al. 2004).

### 1.2.3 Index of Microcirculatory Resistance (IMR)

Theoretische Grundlage des IMR-Konzepts ist die in Kapitel 1.2.1 beschriebene Anwendung des Ohm'schen Gesetzes auf die Koronarzirkulation (Fearon, Balsam et al. 2003, Kobayashi and Fearon 2014, Martinez, Yong et al. 2015). Demnach lässt sich der Widerstand  $R$  der Koronarzirkulation nach Umformung berechnen als Quotient aus der arteriovenösen

Druckdifferenz  $\Delta P$  und dem absoluten Koronarfluss  $Q$ :  $R = \frac{\Delta P}{Q}$  (Klinke, Baumann et al. 2010, Kobayashi and Fearon 2014, Martinez, Yong et al. 2015). In der Mikrozirkulation des Versorgungsgebiets einer Koronararterie entspricht  $\Delta P$  unter Vernachlässigung des im Verhältnis niedrigen venösen Drucks  $P_v$  dem distalen koronararteriellen Druck  $P_d$  (Fearon, Balsam et al. 2003, Kobayashi and Fearon 2014). Dieser stellt im Modell auch den myokardialen Perfusionsdruck dar (Kobayashi and Fearon 2014, Martinez, Yong et al. 2015). Der myokardiale Fluss  $Q$  im Areal wird mittels der in Kapitel 2.2.2 beschriebenen Thermodilutionsmethode bestimmt wobei der Kehrwert der *transit mean time*,  $\frac{1}{T_{mn}}$ , gemäß Formel (2) aus Kapitel 2.2.2 als Substitut dient (Fearon, Balsam et al. 2003, Kobayashi and Fearon 2014, Martinez, Yong et al. 2015). Eingesetzt in die Ohmsche Formel ergibt sich für den Widerstand der Mikrozirkulation in dem von der untersuchten Koronararterie versorgten Areal:

$$(6) \quad IMR = \frac{P_d}{\left(\frac{1}{T_{mn}}\right)}$$

oder einfacher  $IMR = P_d * T_{mn}$  (Fearon, Balsam et al. 2003, Kobayashi and Fearon 2014, Martinez, Yong et al. 2015).

Der IMR wird definitionsgemäß als *minimaler* Widerstand der Mikrozirkulation ermittelt, d.h. die  $P_d$  und  $T_{mn}$  müssen beide unter maximaler Hyperämie gemessen werden (Fearon, Balsam et al. 2003, Kobayashi and Fearon 2014, Martinez, Yong et al. 2015). Damit ist der IMR unabhängig von den in Kapitel 1.2.1 erläuterten physiologischen Schwankungen des Gefäßtonus der Mikrovaskulatur unter Ruhebedingungen (Fearon, Balsam et al. 2003, Kobayashi and Fearon 2014, Martinez, Yong et al. 2015). Basierend auf ihrer Studie mit 15 Patienten attestierten Ng et al. (Ng, Yeung et al. 2006) dem IMR eine signifikant bessere Reproduzierbarkeit als der CFR. Fearon et al. (Fearon, Balsam et al. 2003) validierten das IMR-Konzept *in vivo* im Tiermodell. Nach Gabe von Mikrosphären mit konsekutiver Embolisation der koronaren Mikrozirkulation sahen sie einen signifikanten Anstieg des IMR, vergleichbar mit dem des gleichzeitig mittels Ultraschall-Durchflusssensor gemessenen absoluten Widerstands (Fearon, Balsam et al. 2003). Der IMR ist ein Surrogatindex des absoluten Widerstandes und hat daher keine Einheit, teils wird in der Literatur als „Pseudo-Einheit“ jedoch U für *Units* verwendet (Fearon, Balsam et al. 2003, Luo, Long et al. 2014).

Da es im Falle einer Stenosierung einer Koronararterie zum gleichzeitigen Abfall von Druck und Fluss kommt, sollte der IMR als minimaler mikrovaskulärer Widerstand in dem von der Koronararterie versorgten Areal theoretisch unbeeinträchtigt bleiben (Fearon, Balsam et al. 2003, Fearon, Aarnoudse et al. 2004). Im Rahmen von signifikanten epikardialen Stenosen können sich aber rekrutierbare Kollateralkreisläufe ausbilden, welche zur Überschätzung des IMR laut obiger Formel führen: aufgrund des Kollateralflusses sinkt zwar der distale Koronararteriendruck  $P_d$  im Zähler des IMR weniger stark ab, jedoch bleibt der Koronarfluss im Nenner fälschlicherweise unverändert, da dieser über die epikardial gemessene  $T_{mn}$  bestimmt wird (Fearon, Balsam et al. 2003, Kobayashi and Fearon 2014, Martinez, Yong et al. 2015). Zur Korrektur dieses Schwachpunktes der ursprünglichen IMR-Formel und zwecks Bestimmung des „wahren“ IMR ( $IMR_{true}$ ) empfohlen Fearon et al. (Aarnoudse, Fearon et al. 2004, Fearon, Aarnoudse et al. 2004) daraufhin die Verwendung einer komplexeren Berechnung unter Einbeziehung des Kollateralflusses, indirekt gemessen über den mittleren koronaren Verschlussdruck  $P_w$  und den proximalen koronararteriellen Mitteldruck  $P_a$ :

$$(7) \quad IMR_{true} = P_a * T_{mn} * \frac{(P_d - P_w)}{(P_a - P_w)}.$$

Klinische Folgestudien (Layland, Maclsaac et al. 2012, Yong, Ho et al. 2012) konnten bestätigen, dass der  $IMR_{true}$  den tatsächlichen Widerstand der Mikrostrombahn unabhängig vom Status der epikardialen Gefäße reflektiert.

Praktischer Nachteil des  $IMR_{true}$  ist die aufwendige zusätzliche Bestimmung des Verschlussdrucks (*wedge pressure*)  $P_w$  mittels Ballonokklusion der Koronararterie (Kobayashi and Fearon 2014, Martinez, Yong et al. 2015). Yong und Kollegen (Yong, Layland et al. 2013) schlugen als Alternative daher eine empirische Näherungsformel für den um den Kollateralflusseffekt korrigierten IMR ( $IMR_{corr}$ ) vor, welche ohne den Verschlussdruck  $P_w$  auskommt:

$$(8) \quad IMR_{corr} = P_a * T_{mn} * \left( \frac{1,35 * P_d}{P_a} - 0,32 \right).$$

Die Formel für den  $IMR_{corr}$  wurde von Yong (Yong, Layland et al. 2013) aus einer Kohorte von 50 Patienten abgeleitet und die Übereinstimmung von  $IMR_{corr}$  mit der  $IMR_{true}$  bei 72 weiteren Patienten klinisch validiert.

Technische Voraussetzung für die IMR-Bestimmung ist die gleichzeitige Messung von  $P_a$ ,  $P_d$  und  $T_{mn}$ , was erst seit der kommerziellen Verfügbarkeit von Druck- und Thermosensiblen Messdrähten wie dem PressureWire™ Certus™ erfüllt ist.

Ein Hindernis bei der klinischen Umsetzung des IMR-Konzeptes ist momentan noch das Fehlen von klar definierten Normwerten (Echavarría-Pinto, Escaned et al. 2013, Lee, Layland et al. 2015). Melikian et al. (Melikian, Vercauteren et al. 2010) ermittelten in einer kleinen gesunden Kontrollgruppe von 15 Patienten einen durchschnittlichen IMR von  $19 \pm 5$  U, dabei betrug der maximale IMR-Wert der Population 28 U. Luo et al. (Luo, Long et al. 2014) berichteten über einen durchschnittlichen IMR von  $18,9 \pm 5,6$  U in einer angiographisch unauffälligen Kontrollgruppe von 18 Patienten. Echavarría-Pinto et al (Echavarría-Pinto, Escaned et al. 2013) bestimmten einen IMR-Grenzwert von 29 U basierend auf dem 75. IMR-Perzentil ihrer Studienpopulation von 78 Patienten mit intermediärer Koronarstenose. Lee et al. (Lee, Layland et al. 2015) definierten als Resultat ihrer internationalen Multi-Center-Studie mit 1096 Patienten einen IMR-Grenzwert von 23 U (75. Perzentil). Alle Patienten hatten eine Indikation für eine Koronarangiografie und FFR-Messung, waren also ähnlich wie bei Echavarría-Pinto keine gesunde Studienpopulation (Lee, Layland et al. 2015).

Lee et al. (Lee, Layland et al. 2015) und Murai et al. (Murai, Lee et al. 2013) sahen unabhängig voneinander koronarterritoriale Unterschiede hinsichtlich der IMR-Werte. Für die Hinterwand (Stromgebiet der RCA) wurden per se höhere IMR-Werte registriert. Als Erklärung wird von den Autoren angeführt, dass der IMR als Widerstandsmaßzahl u.a. von der Gefäßlänge als auch von der myokardialen Masse des koronaren Stromgebietes abhängig ist (Murai, Lee et al. 2013, Lee, Layland et al. 2015). Sie verweisen zudem auf PET-basierte Untersuchungen des myokardialen Blutflusses bei gesunden Probanden von Chareonthaitawee et al. (Chareonthaitawee, Kaufmann et al. 2001), welcher, passend zum RCA-Stromgebiet, in den inferioren Regionen signifikant niedriger war.

Gemäß den Studien von Fearon et al. (Fearon, Shah et al. 2008) und Lim et al. (Lim, Yoon et al. 2009) ist ein Post-PCI-IMR  $< 32$  U bzw.  $< 33$  U bei STEMI-Patienten mit einer signifikant besseren linksventrikulären Funktion im Sinne des echokardiografischen *wall motion score index* (WMSI) nach 3 bzw. 6 Monaten assoziiert. Mc Geoch et al. (McGeoch, Watkins et al. 2010) beschreiben in ihrer Studie signifikant erhöhte IMR-Werte bei STEMI-

Patienten mit nachgewiesener mikrovaskulärer Obstruktion (*MVO*) im kardialen MRT. Sie sahen den IMR außerdem als unabhängigen Prädiktor der Schwere des Infakts, gemessen anhand von Infarktgröße und linksventrikulärer Funktion wenige Tage nach Infarkt. Fearon et al. (Fearon, Low et al. 2013) konnten für Patienten mit STEMI und einem  $IMR > 40$  U während der PCI ein erhöhtes Risiko für Tod oder Rehospitalisierung aufgrund von Herzversagen in den folgenden ca. 3 Jahren feststellen. Murai et al. (Murai, Yonetsu et al. 2018) sahen den Post-PCI-IMR bei NSTEMI-Patienten als signifikanten, unabhängigen Prädiktor für MACE nach circa 20 Monaten.

Bezüglich der klinischen Bedeutung und prognostischen Aussagekraft erhöhter IMR-Werte bei Patienten mit stabiler KHK liegen derzeit nur wenige Studien vor. In einer Studie von Lee et al. konnten bei 21% der Patienten mit *angina pectoris*-Symptomatik aber ohne angiografisch obstruktive KHK signifikant erhöhte IMR-Werte und somit eine ätiologische Erklärung für ihre Beschwerden gefunden werden. Luo et al. (Luo, Long et al. 2014) konnten bei 18 Patienten mit typischer *angina pectoris*-Symptomatik und auffälligen Belastungstests aber angiografisch normalen Koronarien erstmals signifikant erhöhte IMR-Werte im Vergleich zu einer Kontrollgruppe nachweisen. Lee et al. (Lee, Jung et al. 2016) bestimmten bei 313 Patienten mit normwertigen FFR-Werten zusätzlich CFR- und IMR-Werte und sahen beim 2 Jahres-*follow-up* in der Patientengruppe mit erniedrigten CFR- bei gleichzeitig erhöhtem IMR-Werten ( $IMR > 25$ ) das signifikant schlechteste klinische *outcome*. Hu et al. (Hu, Zhang et al. 2020) wiesen bei 283 stabilen KHK-Patienten in der Subgruppe von Patienten mit Diabetes mellitus und gleichzeitig erhöhtem IMR ( $IMR > 23$ ) ein signifikant erhöhtes Risiko für 2-Jahres-MACE versus allen anderen Subgruppen nach. Durch Integration der IMR-Werte konnten Hu et al. (Hu, Zhang et al. 2020) zudem ihr Prädiktionsmodell für MACE signifikant hinsichtlich statistischer Diskriminierungs- und Reklassifizierungsfähigkeit verbessern.

Bezüglich alternativer Messgrößen der mikrovaskulären Dysfunktion lassen sich Parameter nicht-invasiver Untersuchungsverfahren wie SPECT, PET, MRT und Echokardiografie sowie andere invasive Parameter unterscheiden. Erster basieren auf dem Vergleich von Ruhe- und Stressmessungen zur Bestimmung der Koronarreserve, und insbesondere das PET-Verfahren ist sehr gut validiert und reproduzierbar. Im Vergleich zum IMR sind alle diese nicht-invasiven Parameter jedoch nicht Mikrovaskulatur-spezifisch. Alternative invasive Parameter

wie die HMR (Hyperemic Microvascular Resistance) und die mMR (minimal Microvascular Resistance) sind im Vergleich zum IMR weniger untersucht und weniger robust (Mittal 2015, Taqueti and Di Carli 2018, Xu, Lo et al. 2020).

### 1.3 Hyperämika

#### 1.3.1 Adenosin

Adenosin ist ein natürlich vorkommendes, endogenes Purinnukleosid, welches aus der Base Adenin und dem Zucker  $\beta$ -D-Ribose aufgebaut ist (Layland, Carrick et al. 2014). Es ist Bestandteil der energiereichen Verbindungen Adenosintriphosphat (ATP), Adenosindiphosphat (ADP) und Adenosinmonophosphat (AMP), des Signalmoleküls zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP), der Ribonukleinsäuren (RNA) sowie verschiedener Kofaktoren wie Nicotinamidadenindinukleotid (NAD) und Coenzym A (Layland, Carrick et al. 2014).

Intrazellulär kann Adenosin im Rahmen der Purinbiosynthese de-novo hergestellt werden oder als Folge des ATP-Abbaus vermehrt anfallen. Adenosin kann die Zellmembran nicht frei, sondern nur mittels geeigneten aktiven Transportern passieren (Layland, Carrick et al. 2014). Extrazelluläres Adenosin ist Resultat des aktiven Transportes von intra- nach extrazellulär oder des extrazellulären Abbaus bzw. Verbrauchs von ATP (Layland, Carrick et al. 2014). Die extrazelluläre Konzentration von Adenosin wird mittels folgender Mechanismen niedrig gehalten: aktiver Rücktransport nach intrazellulär, Metabolisierung zu Inosin durch die Adnosin-Deaminase sowie Re-Phosphorylierung zu AMP durch die Adenosinkinase (Lloyd and Fredholm 1995, Biaggioni 2012, Layland, Carrick et al. 2014). Die Effektivität dieser Mechanismen erklärt die sehr kurze Halbwertszeit von Adenosin im Blut, welche im Bereich weniger Sekunden liegt (Biaggioni 2012).

Adenosin bindet an vier ubiquitär im Organismus vorkommende Subtypen von G-Protein-gekoppelten, P1-purinerger Membranrezeptoren: A1, A2A, A2B und A3 (Biaggioni 2012, Layland, Carrick et al. 2014). Die größte Affinität besteht zu den Subtypen A1 und A2A (Biaggioni 2012, Layland, Carrick et al. 2014). Die Aktivierung der A2A- und A2B-Rezeptoren

führt zur Vasodilatation in den meisten Gefäßbetten des Körpers inklusive des Koronarflussbettes (Headrick, Peart et al. 2011, Layland, Carrick et al. 2014). Ausnahme davon stellen die A<sub>2A</sub>- und A<sub>2B</sub>-Rezeptoren der renalen und splenischen Arteriolen sowie hepatischen Venen dar, die bei Aktivierung eine Vasokonstriktion auslösen (Headrick, Peart et al. 2011, Layland, Carrick et al. 2014). A<sub>2A</sub>-Rezeptoren vermitteln auch anti-inflammatorische Effekte und sind Angriffspunkt des Antagonisten Koffein (Layland, Carrick et al. 2014). A<sub>2B</sub>-Rezeptoren sind darüber hinaus auf Mastzellen zu finden und werden für Mastzelldegranulation und Bronchokonstriktion verantwortlich gemacht (Layland, Carrick et al. 2014).

A<sub>1</sub>-Rezeptoren haben in den meisten Geweben eine inhibitorische, anti-adrenerge Funktion (Headrick, Peart et al. 2011, Layland, Carrick et al. 2014). Die Aktivierung der kardialen A<sub>1</sub>-Rezeptoren resultiert in negativer Dromotropie und Chronotropie, Hemmung der atrioventrikulären Überleitung sowie Verlängerung der Refraktärzeit (Headrick, Peart et al. 2011, Biaggioni 2012, Layland, Carrick et al. 2014). A<sub>3</sub>-Rezeptoren spielen neben den A<sub>1</sub> und A<sub>2</sub>-Rezeptoren eine entscheidende Rolle bei der akuten Kardioprotektion sowie kardialen Konditionierung aufgrund ischämischer Ereignisse (Heusch 2010, Headrick, Peart et al. 2011, Headrick, Ashton et al. 2013).

Neben seiner Verwendung als Therapeutikum bei supraventrikulären Tachykardien wird exogenes Adenosin bei Patienten mit Herzerkrankungen vor allem als Vasodilatator zwecks pharmakologischer Stresstestung eingesetzt (Heusch 2010, Layland, Carrick et al. 2014). Die vasodilatatorische Wirkung von Adenosin im koronaren Gefäßsystem beruht vorwiegend auf der erwähnten Aktivierung von A<sub>2A</sub>- und A<sub>2B</sub>-Rezeptoren (Heusch 2010, Headrick, Peart et al. 2011, Layland, Carrick et al. 2014). Die genauen Signalwege beim Menschen sind noch nicht vollständig verstanden, jedoch scheint der G<sub>s</sub>-Protein-Adenylatzyklase-cAMP-Proteinkinase A-Weg sowie die Hyperpolarisierung mittels Aktivierung von K<sub>ATP</sub>-Kanälen eine entscheidende Rolle zu spielen (Headrick, Peart et al. 2011, Pries, Badimon et al. 2015).

Hauptwirkort von Adenosin sind dabei die glatten Muskelzellen sowie das Endothel der koronaren Mikrovaskulatur (Headrick, Peart et al. 2011, Headrick, Ashton et al. 2013, Layland, Carrick et al. 2014). Inwieweit die Adenosin-vermittelte Vasodilatation als endothelabhängig

zu bezeichnen ist, stellt weiterhin den Gegenstand von Diskussionen dar (Layland, Carrick et al. 2014, Pries, Badimon et al. 2015). Forschungsergebnisse der letzten Jahren deuten darauf hin, dass sowohl eine endothelabhängige als auch -unabhängige Variante nebeneinander existieren und im Rahmen der Ersteren beim Menschen statt Stickstoffmonoxid sogenannte EDHFs (*endothelium-derived hyperpolarization factors*) eine wichtige Rolle spielen (Pries, Badimon et al. 2015). Eine zusätzliche indirekte vasodilatatorische Wirkung scheint Adenosin mittels Hemmung der präsynaptischen Ausschüttung von Noradrenalin aus sympathischen Nervenendigungen zu entfalten (Heusch 2010, Biaggioni 2012).

Wurde Adenosin lange Zeit als *der* entscheidende vasodilatatorische Faktor im Koronargefäßsystem propagiert, sind mittlerweile eine Reihe zusätzlicher Mechanismen bekannt, die die Rolle von Adenosin im Rahmen der metabolischen Anpassung zumindest relativieren (Bassenge and Heusch 1990, Deussen, Brand et al. 2006, Duncker and Bache 2008, Pries, Badimon et al. 2015). Somit wird verständlich, dass von verschiedenen Autoren (Heusch 2010, van de Hoef, Escaned et al. 2016) darauf hingewiesen wird, dass mittels alleiniger Verwendung von Adenosin eine „wahre maximale“ Vasodilatation in der koronaren Mikrozirkulation, d.h. eine Aufhebung jeglichen Gefäßtonus und damit jeglichen Widerstandes, nicht möglich ist. Letztlich entscheidet das Gleichgewicht zwischen exogen verabreichtem Adenosin und anderen endogenen Vasodilatoren auf der einen Seite und verschiedenen endogenen Vasokonstriktoren auf der anderen Seite, inwieweit eine koronare Gefäßdilatation im individuellen Patienten tatsächlich erreicht wird (van de Hoef, Escaned et al. 2016). Nichtsdestotrotz gilt Adenosin wie Anfangs in der Einleitung erwähnt weiterhin als der „Goldstandard“ zur exogenen Erzeugung einer koronaren Hyperämie (Stolker, Lim et al. 2015, Corcoran, Hennigan et al. 2017) .

Zwecks Verabreichung von Adenosin im Rahmen der koronaren Hyperämieerzeugung bieten sich zwei grundsätzlich gleich effektive Wege an: intrakoronar und intravenös (Layland, Carrick et al. 2014, Toth, Johnson et al. 2016). Die intrakoronare Verabreichung erfolgt mittels Führungskatheter direkt in die jeweilige Koronararterie als Bolus, wobei als Dosierung ca. 100 µg für die rechte Koronararterie und ca. 200 µg für die linke Koronararterie empfohlen werden (Adjedj, Toth et al. 2015, Toth, Johnson et al. 2016). Intrakoronar gegebenes Adenosin hat einen sehr schnellen Wirkeintritt mit einem Wirkungsmaximum nach durchschnittlich 10



Sekunden und eine kurze Wirkdauer von durchschnittlich 20 Sekunden (McGeoch and Oldroyd 2008, Layland, Carrick et al. 2014). Zur intravenösen Gabe von Adenosin ist eine kontinuierliche Infusion notwendig, welche gewichtsadaptiert mit 140 µg/kg Körpergewicht/Minute dosiert wird (Toth, Johnson et al. 2016). Das Wirkmaximum ist, je nach Studie und Verabreichungsweg (zentral-venös vs. peripher-venös), nach durchschnittlich 60 bis 90 Sekunden laufender Infusion erreicht, und der hyperämische Effekt flaut durchschnittlich 60 Sekunden nach Unterbrechung der Infusion komplett ab (McGeoch and Oldroyd 2008, Arumugham, Figueredo et al. 2013, Kenny, Morgan et al. 2013, van Nunen, Lenders et al. 2015). Auch wenn die zentral-venöse Infusion von Adenosin grundsätzlich Vorteile bezüglich Stabilität und verkürzter Wirkeintrittsdauer der Hyperämie bietet, so ist die peripher-venöse Infusion im klinischen Alltag nicht als signifikant nachteilig zu beurteilen (Scott, Sirker et al. 2015, Toth, Johnson et al. 2016). Im Vergleich zur intrakoronaren Gabe eignet sich die intravenöse Adenosin-Gabe vor allem bei länger dauernden *pullback*-Manövern bei seriellen Stenosen sowie bei ostialen Stenosen (Toth, Johnson et al. 2016).

Aufgrund der ubiquitären Expression von Adenosinrezeptoren in verschiedenen Geweben sind Nebenwirkungen unter der Gabe von Adenosin regelhaft zu beobachten (Layland, Carrick et al. 2014). In der Adenoscan-Studie mit über 9000 Patienten traten bei 81% der Patienten Nebenwirkungen auf (Cerqueira, Verani et al. 1994). Häufig, d.h. mit einer Wahrscheinlichkeit  $\geq 10\%$ , traten Flush (36,5%), Dyspnoe (35,2%), Brustschmerz bzw. Brustdruck oder ein Gefühl der Brustenge (34,6%), gastrointestinale Beschwerden (14%) sowie Kopfschmerzen (11%) auf (Cerqueira, Verani et al. 1994). Gelegentlich, d.h. mit einer Wahrscheinlichkeit  $\geq 1\%$  aber  $< 10\%$  traten Hypotonien, Schwindel, AV-Blöcke sowie Arrhythmien auf (Cerqueira, Verani et al. 1994). Selten waren Bradykardien mit unter 1% Häufigkeit, sehr selten Bronchospasmen mit unter 0,1% Häufigkeit (Cerqueira, Verani et al. 1994).

Zu betonen ist, dass in der genannten Studie Adenosin intravenös im Rahmen von Myokardszintigrafien gegeben wurde und die Adenosin-Infusion über ganze 6 Minuten lief, was im Rahmen der invasiven Messung koronarphysiologischer Parameter nicht notwendig ist (Layland, Carrick et al. 2014). Andere Studien zeigen daher abweichende, teils geringere Häufigkeiten für die oben genannten Nebenwirkungen, was zusätzlich auch der

unterschiedlichen Zusammensetzung der Studienpopulationen geschuldet ist (Bernhardt, Steffens et al. 2006, Layland, Carrick et al. 2014, Brink, Dickerson et al. 2015). Nebenwirkungen scheinen nämlich bei Frauen, jüngeren Patienten sowie Patienten mit erhöhtem BMI häufiger aufzutreten (Layland, Carrick et al. 2014).

Grundsätzlich ist noch zu erwähnen, dass Nebenwirkungen unter intravenöser Gabe von Adenosin tendenziell häufiger sind als bei intrakoronarer Gabe, mit der Ausnahme von AV-Blöcken und Bradykardien, die unter intrakoronarer Gabe mit einer Häufigkeit im bis zu zweitstelligem Prozentbereich auftreten (McGeoch and Oldroyd 2008, Layland, Carrick et al. 2014). Begleitend zu den oben genannten Nebenwirkungen führen Adenosin-Dauerinfusionen in der Regel zu einem milden arteriellen Mitteldruckabfall und einem reflektorischen Anstieg der Herzfrequenz, wobei je nach Studie Werte im niedrig einstelligen bzw. zweistelligen Prozentbereich genannt werden (McGeoch and Oldroyd 2008, Arumugham, Figueredo et al. 2013, Layland, Carrick et al. 2014, van Nunen, Lenders et al. 2015, Ahmed, Layland et al. 2016). Zusammenfassend sind harmlose, transiente Nebenwirkungen unter Adenosin zwar häufig, schwerwiegende, behandlungsbedürftige Nebenwirkungen jedoch nur gelegentlich bis sehr selten zu beobachten.

Wichtige absolute Kontraindikationen für die Gabe von Adenosin sind, neben Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff, AV-Blöcke 2. und 3. Grades, das Sick-Sinus-Syndrom, eine QT-Verlängerung, eine schwere Hypotonie sowie chronisch obstruktive Lungenerkrankungen mit Bronchospasmus (Layland, Carrick et al. 2014, Brink, Dickerson et al. 2015). Inwieweit letztere tatsächlich eine absolute Kontraindikation darstellen, ist Gegenstand von Diskussionen (Layland, Carrick et al. 2014). Es existieren zumindest Hinweise, dass der Einsatz von Adenosin bei Patienten mit mildem bis moderatem Asthma bronchiale bzw. COPD keine objektivierbare Verschlechterung der Lungenfunktion bedingt und damit sicher ist (Pijls and Tonino 2011, Layland, Carrick et al. 2014, Brink, Dickerson et al. 2015).

### 1.3.2 Regadenoson

Aufgrund der Häufigkeit von Nebenwirkungen unter Adenosin-Gabe wurde die pharmakologische Entwicklung von alternativen, synthetischen Vasodilatoren vorangetrieben (Johnson and Peters 2010, Brink, Dickerson et al. 2015). Grundgedanke war, selektive Agonisten für die A<sub>2A</sub>-Rezeptoren zu entwerfen, welche eine dem Adenosin gleichwertige vasodilatatorische Wirkung im Koronargefäßbett entfalten, ohne die, durch Aktivierung der restlichen Rezeptorsubtypen bedingten, Adenosin-typischen Nebenwirkungen hervorzurufen (Johnson and Peters 2010, Brink, Dickerson et al. 2015). Regadenoson ist ein synthetisches Adenosin-Derivat, dessen A<sub>2A</sub>-Selektivität durch Substitution des Purins mit einem Pyrazolrest erreicht wird (Al Jaroudi and Iskandrian 2009, Johnson and Peters 2010). Als einziger selektiver A<sub>2A</sub>-Agonist bis dato erhielt Regadenoson eine Genehmigung durch die US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde FDA und findet seitdem breite klinische Anwendung bei Myokardszintigrafien (Johnson and Peters 2010, Brink, Dickerson et al. 2015, Palani, Baumann et al. 2015).

In mehreren Studien sowohl am Tier als auch am Menschen wurde Regadenoson eine im Vergleich zum Adenosin äquivalente vasodilatatorische Effektivität im Koronargefäßsystem attestiert (Trochu, Zhao et al. 2003, Zhao, Linke et al. 2003, Lieu, Shryock et al. 2007, Stolker, Lim et al. 2015). In allen 4 erwähnten Studien wurde die Effektivität der Hyperämie-Induktion mittels Doppler-basierter Koronarflussgeschwindigkeitsmessungen bewertet (Trochu, Zhao et al. 2003, Zhao, Linke et al. 2003, Lieu, Shryock et al. 2007, Stolker, Lim et al. 2015).

Die Phase 3-Zulassungsstudien von Regadenoson (Iskandrian, Bateman et al. 2007, Cerqueira, Nguyen et al. 2008, Mahmarian, Cerqueira et al. 2009) sowie Folgestudien (Iqbal, Hage et al. 2012, Vasu, Bandettini et al. 2013, Zahid, Kapila et al. 2013) zeigten, dass Regadenoson Adenosin als Hyperämie-Agenz bei Myokardszintigrafien nicht unterlegen ist. Die Gleichwertigkeit der beiden Substanzen wurde in den Studien vor allem hinsichtlich Effektivität bei der Szintigrafie (sowohl PET und SPECT), d.h. Bildqualität bestätigt (Iskandrian, Bateman et al. 2007, Cerqueira, Nguyen et al. 2008, Iqbal, Hage et al. 2012, Vasu, Bandettini et al. 2013, Zahid, Kapila et al. 2013).

In den letzten Jahren sind vermehrt Studien durchgeführt worden, die die Eignung von Regadenoson als Hyperämie-Agenz für FFR-Messungen untersuchten (Nair, Marroquin et al. 2011, Arumugham, Figueredo et al. 2013, Prasad, Zareh et al. 2014, Stolker, Lim et al. 2015,

van Nunen, Lenders et al. 2015). In allen genannten Studien konnte eine sehr gute Übereinstimmung der gemessenen FFR-Werte unter Regadenoson mit denen unter Adenosin festgestellt werden (Nair, Marroquin et al. 2011, Arumugham, Figueredo et al. 2013, Prasad, Zareh et al. 2014, Stolker, Lim et al. 2015, van Nunen, Lenders et al. 2015). Auch die Reproduzierbarkeit der FFR-Werte nach erneuter Regadenoson-Gabe wurde verifiziert (van Nunen, Lenders et al. 2015).

Sowohl bei Myokardszintigrafien als auch bei invasiven koronarphysiologischen Messungen wird Regadenoson intravenös als einmaliger Bolus von 400 µg verabreicht, wobei keine Gewichtsanpassung der Dosis notwendig ist (Al Jaroudi and Iskandrian 2009, Palani, Baumann et al. 2015, van Nunen, Lenders et al. 2015). Gemäß der Studie von van Nunen, Lenders et al. (van Nunen, Lenders et al. 2015) sind die zentral-venöse und peripher venöse Gabe als gleichwertig hinsichtlich Effektivität zu betrachten.

In verschiedenen Studien zeigte Regadenoson einen signifikant rascheren Wirkungseintritt und Wirkungsmaximum als intravenöses Adenosin, je nach Studie wurden Zeiten zwischen durchschnittlich 34 und 59 Sekunden angegeben (Nair, Marroquin et al. 2011, Arumugham, Figueredo et al. 2013, Prasad, Zareh et al. 2014). Bei zentral-venöser Gabe von Regadenoson verkürzt sich die Zeit bis zum Wirkungsmaximum auf durchschnittlich ca. 23 Sekunden (van Nunen, Lenders et al. 2015).

Im Gegensatz zu Adenosin ist bei Regadenoson bis dato keine relevante Metabolisierung im menschlichen Organismus bekannt, es wird unverändert über Nieren und Galle eliminiert (Palani and Ananthasubramaniam 2013, Palani, Baumann et al. 2015). Eine Dosisanpassung bei Leber- oder Niereninsuffizienz ist nicht notwendig (Aljaroudi, Hermann et al. 2010, AlJaroudi, Iqbal et al. 2011, Ananthasubramaniam, Weiss et al. 2012) Regadenoson hat eine tri-phasische Halbwertszeit, mit einer terminalen Halbwertszeit zwischen 33 und 108 Minuten (Al Jaroudi and Iskandrian 2009, Palani and Ananthasubramaniam 2013, Palani, Baumann et al. 2015). Die Dauer der maximalen vasodilatatorischen Wirkung ist deutlich kürzer und wird in frühen Studien mit 2-4 Minuten angegeben (Lieu, Shryock et al. 2007, Laignhold and Druz 2009). Van Nunen, Lender et al. kommen in ihrer Studie zur FFR-Messung unter Regadenoson aus 2015 (van Nunen, Lenders et al. 2015) auf eine stark variable Dauer des Hyperämie-Plateaus, mit Werten zwischen 10 Sekunden und mehr als 10 Minuten, wobei

das Plateau bei 90% der Patienten mindestens 19 Sekunden und bei 75% mindestens 58 Sekunden andauerte.

Die hämodynamische Reaktion nach Regadenoson-Gabe verläuft ähnlich zu Adenosin, jedoch zeigen mehrere Studien, dass der beobachtbare arterielle Mitteldruckabfall und insbesondere der Herzfrequenzanstieg unter Regadenoson tendenziell stärker ausfallen, teils sogar signifikant (Trochu, Zhao et al. 2003, Nair, Marroquin et al. 2011, Prasad, Zareh et al. 2014, Stolker, Lim et al. 2015, van Nunen, Lenders et al. 2015). Im Gegensatz zu Adenosin scheint beim Herzfrequenzanstieg unter Regadenoson-Gabe neben der Barorezeptor-vermittelten reflektorischen Komponente ein sympatho-exzitatorischer Effekt eine stärkere Rolle zu spielen (Al Jaroudi and Iskandrian 2009).

Die A2A-Rezeptorselektivität von Regadenoson war in initialen pharmakologischen Studien mittels Radioliganden-Bindungstest nachgewiesen worden (Gao, Li et al. 2001, Al Jaroudi and Iskandrian 2009). Nichtsdestotrotz ist nach Regadenoson-Gabe, ähnlich wie unter Adenosin, das transiente Auftreten harmloser, nicht behandlungswürdiger Nebenwirkungen wie Unwohlsein im Brustbereich, Kurzatmigkeit, *Flush* und Schwindel regelhaft zu beobachten (Iskandrian, Bateman et al. 2007, Cerqueira, Nguyen et al. 2008, Al Jaroudi and Iskandrian 2009, Nair, Marroquin et al. 2011, Arumugham, Figueredo et al. 2013, Prasad, Zareh et al. 2014, Stolker, Lim et al. 2015, van Nunen, Lenders et al. 2015). Ernsthafte, teils behandlungsbedürftige Nebenwirkungen wie AV-Block und Bronchospasmus treten auch unter Regadenoson nur gelegentlich bis sehr selten auf (Iskandrian, Bateman et al. 2007, Cerqueira, Nguyen et al. 2008, Al Jaroudi and Iskandrian 2009, Nair, Marroquin et al. 2011, Arumugham, Figueredo et al. 2013, Prasad, Zareh et al. 2014, Stolker, Lim et al. 2015, van Nunen, Lenders et al. 2015).

Die Angaben zu den genauen Häufigkeiten der Nebenwirkungen unter Regadenoson variieren in der Literatur teils stark. Im jeweilig direkten Vergleich der Gesamthäufigkeit aller Nebenwirkungen von Regadenoson mit Adenosin scheint zumindest kein signifikanter Unterschied zu bestehen (Iskandrian, Bateman et al. 2007, Prasad, Zareh et al. 2014, Stolker, Lim et al. 2015). Aus den Zulassungsstudien und zwei weiteren kleinen Studien zur FFR-Messung ergeben sich jedoch Hinweise, dass Patienten die Nebenwirkungen unter Regadenoson im Vergleich zu Adenosin als tendenziell schwächer empfinden, teils auch

signifikant (Iskandrian, Bateman et al. 2007, Cerqueira, Nguyen et al. 2008, Al Jaroudi and Iskandrian 2009, Nair, Marroquin et al. 2011, van Nunen, Lenders et al. 2015).

Wichtige absolute Kontraindikationen für die Gabe von Regadenoson überlappen mit denen von Adenosin (Al Jaroudi and Iskandrian 2009, Ghimire, Hage et al. 2013, Brink, Dickerson et al. 2015). Wesentlicher Unterschied ist, dass Regadenoson bei Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen mit Bronchospasmus nicht kontraindiziert ist (Al Jaroudi and Iskandrian 2009, Ghimire, Hage et al. 2013, Brink, Dickerson et al. 2015). Grundlage dafür waren die u.a. Ergebnisse der Phase 3-Zulassungsstudien von Regadenoson gewesen (Iskandrian, Bateman et al. 2007, Cerqueira, Nguyen et al. 2008). Nichtsdestotrotz wurde empfohlen, Regadenoson bei Patienten mit bronchokonstriktiven Erkrankungen wie Asthma bronchiale oder COPD mit Vorsicht einzusetzen. Daher wurden in den letzten Jahren ergänzende Studien zur Sicherheit von Regadenoson bei diesen Patienten durchgeführt, inklusive kontrollierter, randomisierter, und doppelverblindeter (Thomas, Tammelin et al. 2008, Husain, Palani et al. 2012, Prenner, Bukofzer et al. 2012). Sie konnten bestätigen, dass Regadenoson bei mildem bis moderatem Asthma und COPD als sicher einzustufen ist, bei schwerer COPD tendenziell auch, sofern die Erkrankung stabil ist und keine Medikamentenanpassungen oder Exazerbationen im letzten Monat erfolgt sind (Thomas, Tammelin et al. 2008, Husain, Palani et al. 2012, Prenner, Bukofzer et al. 2012, Golzar and Doukky 2014). Zwar ist beim Einsatz von Regadenoson bei COPD und Asthma Patienten im Vergleich zu gesunden Patienten mit dem vermehrten Auftreten subjektiver Dyspnoe zu rechnen, diese korreliert aber mit keiner objektivierbaren Verschlechterung der Lungenfunktion (Golzar and Doukky 2014).

#### **1.4 Zielsetzung der Arbeit**

Angesichts der Vorteilhaftigkeit von Regadenoson in Bezug auf Nebenwirkungen, Kontraindikationen und praktische Handhabbarkeit ist es das Ziel der vorliegenden Arbeit zu untersuchen, ob eine umfassende physiologische Untersuchung der Koronarstrombahn mittels Messung von FFR und IMR im Rahmen eines Zyklus Regadenoson-induzierter Hyperämie machbar, sicher und effektiv ist.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Materialien

#### 2.1.1 Medikamente

Tabelle 1: Übersicht zu den in der vorliegenden Arbeit verwendeten Medikamenten.

Freiname/Handelsname/Konzentration	Hersteller
Regadenoson/Rapiscan®/400µg pro 5 ml	Rapidscan Pharma Solutions EU Ltd, London, Vereinigtes Königreich
Adenosin/Adenoscan®/30 mg pro 10 ml	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt am Main, Deutschland
Nitroglyzerin (ISDN)/Nitrolingual® infus. 1mg/ml	G.Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG, Hohenlockstedt, Deutschland
NaCl Isotone Kochsalzlösung 0,9% Braun/0,9%	B.Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland
Heparin-Natrium-5000- ratiopharm®/5000I.E./0,2ml	Ratiopharm GmbH, Ulm, Deutschland
Lidocain10 (10mg/ml)	Puren Pharma GmbH, München, Deutschland

#### 2.1.2 Geräte

Tabelle 2: Übersicht zu den in der vorliegenden Arbeit verwendeten Geräten.

Gerät	Hersteller
PressureWire™ Certus™	St. Jude Medical Inc., Saint Paul, USA
RadiAnalyzer Xpress™	St. Jude Medical Inc., Saint Paul, USA

Medex™ LogiCal® Drucküberwachungssystem	Smith Medical Inc., Saint Paul, USA
HKWin Softwarepaket	Metek Medizin-Technik- Komponenten GmbH, Roetgen, Deutschland)

### 2.1.3 Verbrauchsmaterialien

Tabelle 3: Übersicht zu den in der vorliegenden Arbeit verwendeten Verbrauchsmaterialien.

Verbrauchsmaterialien	Hersteller
Inject® Einmalspritzen	B.Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland
Medtronic Z2 Guiding Catheter	Medtronic plc, Dublin, Irland
Merit Medical PRELUDE Sheath Introducer	Merit Medical, Utah, USA
Argon AMC Arterial Needle	Argon Medical, Texas, USA
Boston Scientific ENCORE 26 ADV.KIT	Boston Scientific, Massachusetts, USA
Kodan Tinktur Forte	Schülke & Mayr GmbH, Norderstedt, Deutschland
Hartmann Telacomb	Paul Hartmann AG, Heidenheim, Deutschland
Hartmann Telasorb	Paul Hartmann AG, Heidenheim, Deutschland



## 2.2 Methoden

### 2.2.1 Studienpopulation

Für die Studie wurden zwischen Februar und Oktober 2017 65 Patienten aus der kardiologischen Tagesklinik der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf rekrutiert. Bei allen gescreenten Patienten bestand bereits vor Rekrutierung eine leitliniengerechte Indikation zur Durchführung einer elektiven Koronarangiografie. Einschlusskriterium zur Teilnahme an der Studie war das Vorliegen einer leitliniengerechten Indikation zur FFR-Messung aufgrund einer mittelgradigen Koronargefäßstenose und fehlendem bzw. nicht-konklusivem läsionsspezifischem, nicht-invasivem Ischämienachweis (Neumann, Sousa-Uva et al. 2019). Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit hämodynamischer Instabilität, schwerer Hypotension, akuter Myokardischämie sowie AV-Block 2. oder 3. Grades.

Die invasive Messung von FFR und IMR im Rahmen der elektiven Koronarangiografie erfolgte bei allen 65 rekrutierten Patienten, wobei jeweils ein Koronargefäß pro Patienten untersucht wurde. Bei 9 von 65 Patienten erfolgte die FFR-Messung zwecks späteren Vergleiches der Messwerte jeweils zweimal hintereinander: zuerst mittels Adenosin intrakoronar, danach erneut mittels Regadenoson. In 27 von 65 Patienten wurde zeitgleich zu den Koronarflussmessungen der invasiv gemessene systemische Blutdruck über die Zeit aufgezeichnet.

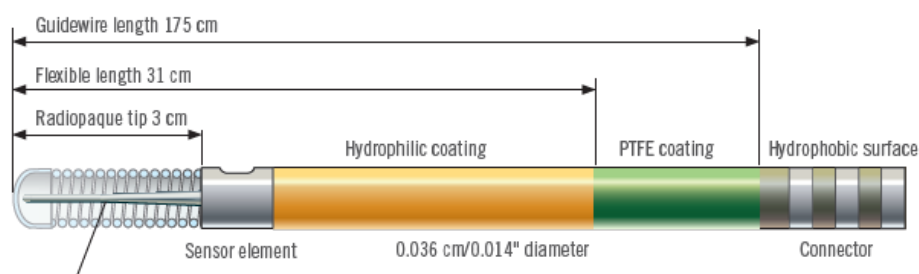
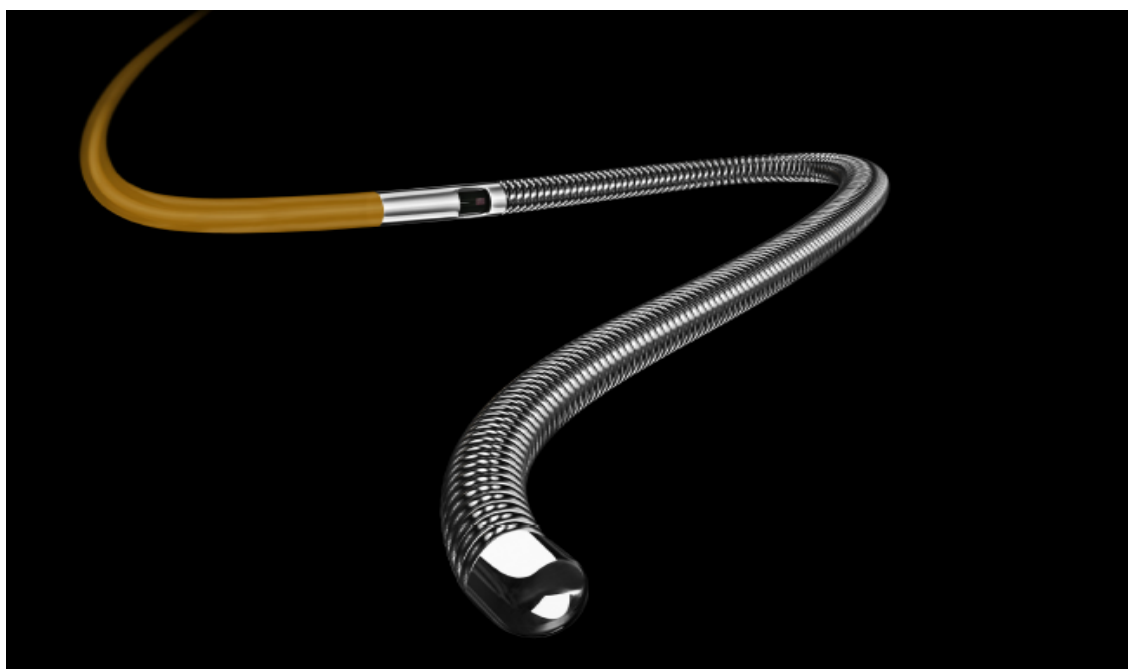
Die Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Düsseldorf genehmigt (Studienreferenz: 5701R; Registrierungs-ID: 2016095585). Alle Patienten gaben ihre schriftliche Zustimmung zur Teilnahme. Die Studie erfüllt die Auflagen der Deklaration von Helsinki.

### 2.2.2 Messung invasiver Parameter: Allgemeines und Ablauf

Die Messung der koronararteriellen Drücke  $P_a$  und  $P_d$  im Zeitverlauf sowie der Thermodilutions-basierten *transit mean times*  $T_{mn}$  bei der Studienpopulation erfolgte mittels des PressureWire™ Certus™-Druckdrahtes (St. Jude Medical) (Abb.1). Der verwendete PressureWire™ Certus™ ist ein 0,014 inches (0,36 mm) dicker und 1,75 m langer

Führungsdraht, welcher 3 cm proximal der flexiblen Spitze über ein eingebautes Druck- und Temperatursensorelement verfügt (Pijls, De Bruyne et al. 2002, Lapp and Krakau 2014). Der gesamte Schaft des Drahtes fungiert als ein zweiter, proximaler Temperatursensor, welcher im Rahmen der Thermodilutionsmethode zusätzlich zum distalen Temperatursensor an der Drahtspitze benötigt wird (Pijls, De Bruyne et al. 2002, Lapp and Krakau 2014).

Der Sensor besteht aus einem piezoelektrischen Element, welches auf Druck- und Temperaturschwankungen reproduzierbar mit Veränderung seiner Kristallstruktur und damit seines elektrischen Widerstands reagiert (Turner 1976, Lapp and Krakau 2014). Das kombinierte Druck- und Temperatursensorelement ist hochsensitiv und kann intravasale Temperaturschwankungen bis auf  $\pm 0,02^{\circ}\text{C}$  bzw. den vorherrschenden intravasalen Druck bis auf  $\pm 1\text{mmHg}$  genau registrieren (Pijls, De Bruyne et al. 2002, Aarnoudse, Fearon et al. 2004, Lapp and Krakau 2014). Da die Aufzeichnung von Druck und Temperaturveränderung parallel mit einem Draht erfolgt, können mit Hilfe des PressureWire™ Certus™  $P_a$ ,  $P_d$  und  $T_{mn}$  gleichzeitig innerhalb eines Untersuchungszyklus bestimmt werden (Martinez, Yong et al. 2015).



**Abb. 1: PressureWire™ Certus™-Führungsdraht.** Oben: Auf dem vergrößerten Foto erkennt man im Vordergrund die röntgendichte, flexible Spitze des Führungsdrahtes, während im Hintergrund das zu Darstellungszwecken eröffnete druck- und temperatursensible Sensorelement am proximalen Ende der Spitze zu sehen ist. Unten: Die schematische Abbildung verdeutlicht die realen Größenverhältnisse, der Draht einen Durchmesser von nur 0,014 inches (0,36 mm). Quelle: Produktkatalog PressureWire™ Certus™, mit freundlicher Genehmigung von Abbot© Laboratories, St. Paul, USA

Als Kontroll-, Rechen- und Anzeigeeinheit für den PressureWire™ Certus™ diente der RadiAnalyzer Xpress™ (St. Jude Medical) (Abb. 2 oben). Der RadiAnalyzer Xpress™ wird mobil an einem Infusionsständer montiert, im Herzkatheterlabor aufgestellt und dort während der Untersuchung mittels Kabel mit dem PressureWire™ Certus™ direkt verbunden. Der RadiAnalyzer Xpress™ registriert als Input die von dem Druck- und Temperatursensorelement im PressureWire™ Certus™ erzeugten Widerstandsänderungen, wandelt sie in äquivalente Druck- bzw. Temperatursignale um und stellt sie in Echtzeit auf dem Bildschirm dar (Abb. 2 unten) (Lapp and Krakau 2014). Dann berechnet der RadiAnalyzer Xpress™ aus den im Koronargefäß gemessenen Druck- und Temperaturdaten selbständig einen CFR- sowie einen jeweils momentanen FFR- und IMR-Wert (Abb. 2 unten) (Lapp and Krakau 2014).

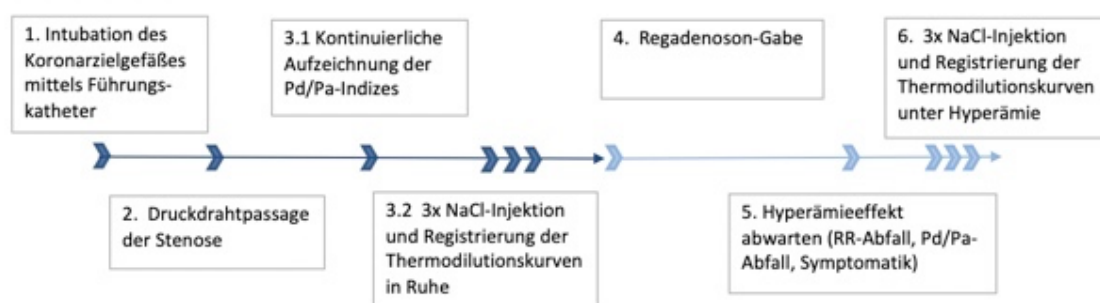
Zwecks Speicherung und weiterer Auswertung wurden die Daten aus dem RadiAnalyzer Xpress™ nach Installation einer kompatiblen Software (RadiView™) auf einen Laptop überspielt. Die Möglichkeit der Archivierung der Daten ergab sich erst im Verlauf nach Beginn der Studie.



**Abb. 2: RadiAnalyzer Xpress™.** Das obere Foto zeigt die RadiAnalyzer Xpress™-Konsole mit integriertem Bildschirm, Bedienfeld mit Tasten (rechter Rand) sowie Anschluss für den PressureWire Certus™- Draht (unten). Auf dem unteren Foto ist eine Nahaufnahme der Bildschirmanzeige zu sehen: im oberen Bildschirmfenster die graphische Darstellung der  $P_d/P_a$ -Quotienten („FFR“) (gelb),  $P_a$  (rot) und  $P_d$  (grün) im Zeitverlauf, im unteren Fenster die Temperaturverlaufskurven, im mittleren Fenster die daraus abgeleiteten *transit mean time*-Triplikate mit jeweiligem Mittelwert und im rechten Fenster die Zahlenwerte von CFR sowie  $P_a$ ,  $P_d$ , und IMR entsprechend der momentanen Cursorposition (erkennbar als senkrechte gelbe Linie).

Bei jedem Patienten wurden FFR und IMR basierend auf den aufgezeichneten  $P_a$ ,  $P_d$  und  $T_{mn}$ -Daten jeweils parallel während eines Zyklus Regadenoson-induzierter Hyperämie bestimmt. Den zeitlichen Gesamtverlauf der Messungen unter Ruhe und Hyperämie sowie

wichtige Zwischenschritte verdeutlicht Abb. 3. Alle Messungen fanden jeweils im Anschluss an die diagnostischen Koronarangiografien, aber vor eventuellen Interventionen statt, welche gemäß aktuellen Standardprotokollen- und Techniken erfolgten. Als geplanter arterieller Zugang für den Katheter diente bei allen Patienten die Arteria radialis. Gemäß den allgemeinen Empfehlungen stellten sich die Patienten für die Untersuchung nüchtern vor. Medikamente (bis auf Antikoagulanzen) wurden während der Studie nicht pausiert.



**Abb. 3: Zeitlicher Ablauf und wichtige Schritte der invasiven Messungen der Studie.** Auf der x-Achse des Diagramms ist die Zeit abgetragen, der linke, dunkle Teil des Zeitstrahls zeigt die Messungen unter Ruhe, der rechte, Hellere die unter Hyperämie.  $P_a$ : proximaler Koronararteriendruck.  $P_d$ : distaler Koronararteriendruck. NaCl: Natriumchlorid. RR: Blutdruck.

### 2.2.3 Koronararterielle Druckmessungen und FFR-Bestimmung

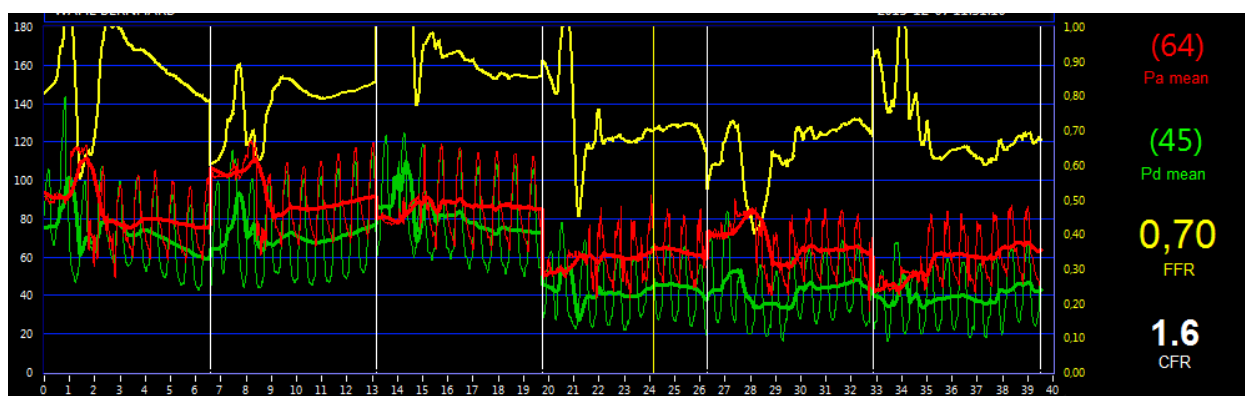
Die koronararteriellen Druckmessungen ( $P_d, P_a$ ) in der vorliegenden Studie erfolgten mittels des PressureWire™ Certus™ und des an den 6F-Führungskatheter (ohne Seitenlöcher) angeschlossenen Druckwandlers. Sie wurden zeitgleich zu den in Kapitel 2.2.4 beschriebenen  $T_{mn}$ -Messungen durchgeführt (Abb.3). Als Orientierung zur praktischen Durchführung dienen die Empfehlungen von Toth, Johnson et al. (Toth, Johnson et al. 2016).

Noch vor Einführen in den Führungskatheter wurde die erste Kalibrierung des Druckwandlers und des PressureWire™ Certus™ vorgenommen. Zwecks Nullung mit dem Umgebungsdruck wurde der Druckwandler auf Herzhöhe des Patienten gehalten und das mit dem Wandler verbundene Schlauchsystem geöffnet. Danach wurde das Schlauchsystem über Öffnung des 3-Wege-Hahns mit dem am Koronarostium positioniertem Führungskatheter verbunden und darauf geachtet, dass man auf dem angeschlossenen RadiAnalyzer Xpress™ - Monitor eine aortale Blutdruckkurve mit regelrechter Form angezeigt erhielt. Der

PressureWire™ Certus™ wurde anfangs noch in der Verpackungspirale belassen, mit 10 ml NaCl gespült und eine Minute gewartet. Erst dann wurde er, weiterhin flach in der Verpackungspirale liegend, an den RadiAnalyzer Xpress™ angeschlossen. Durch Einschalten des RadiAnalyzer Xpress™ erfolgte das Nullen auf Umgebungsdruck nun automatisch.

Der PressureWire™ Certus™ wurde nach Einführen in den Führungskatheter, welcher im Rahmen der zuvor erfolgten diagnostischen Koronarangiografie bereits am Eingang des Koronarzielgefäßes positioniert war, zunächst bis zu dessen Spitze vorgeschoben, das System mit NaCl gespült und 200 µg Nitroglyzerin zur Relaxation der Makrovaskulatur verabreicht. Vorbereitend für die FFR-Messung erfolgte hier die Angleichung zwischen dem vom Führungskatheter und dem vom PressureWire™ Certus™ gemessenen Druck. Dazu wurde nach Entfernung der Einführnadel, Verschluss des Y-Konnektors und minimalem weiteren Vorschub des PressureWire™ Certus™ (ca. 1-2 mm über die Führungskatheterspitze hinaus) die Taste „Equalize“ am RadiAnalyzer Xpress™ gedrückt, und mittels Blick auf die RadiAnalyzer Xpress™-Anzeige verifiziert, dass die gemessenen Drucke  $P_a$  (Führungskatheter) und  $P_d$  (PressureWire™ Certus™) übereinstimmen.

Im nächsten Schritt folgte das weitere Vorschieben des PressureWire™ Certus™ bis in den distalen Koronargefäßabschnitt sowie die Hyperämieerzeugung mittels Regadenoson. Dazu wurde über einen peripher venösen Zugang 400 µg Regadenoson als 5 ml Bolus einmalig gespritzt. Anhand der Aufspreizung der  $P_d/P_a$ -Quotienten auf dem RadiAnalyzer Xpress™ (Abb.4), der aortalen Mitteldruckkurven des Druckwandlers sowie der klinischen Symptomatik wurde überprüft, dass der Hyperämie-Effekt eingetreten war. Die finale Positionierung des PressureWire™ Certus™ mindestens 2-3 cm über die Stenose hinweg wurde röntgenografisch kontrolliert. Sie garantiert, dass in die Druckmessungen keine Artefakte durch Verwirbelungen unmittelbar hinter der Stenose einfließen (Toth, Johnson et al. 2016).



**Abb. 4: Koronararterielle Druckaufzeichnung mittels RadiAnalyzer Xpress™.** Auf der x-Achse des Diagramms ist die Zeit (t) abgetragen, auf der y-Achse die mittleren koronararteriellen Drücke  $P_a$  (rot) und  $P_d$  (grün) in mm Hg sowie der daraus jeweils resultierende  $P_d/P_a$ -Quotient („FFR“) zum Zeitpunkt ( $t=x$ ). Der Zeitabschnitt  $t=0$  bis  $t=19$  entspricht den Aufzeichnungen unter Ruhebedingungen, bei  $t=20$  zeigt sich dann als Folge der Regadenoson-Gabe ein Abfall von  $P_a$  und  $P_d$  sowie der  $P_d/P_a$ -Quotienten, was den Beginn der Hyperämie-Periode markiert. Sowohl in der Ruhe- als auch Hyperämiephase zeigen sich je drei Druck- bzw.  $P_d/P_a$ -Quotienten -Spitzen bzw. Täler, welche durch die NaCl-Injektionen der Thermodilution verursacht werden und somit als Artefakte einzustufen sind.

Es wurde außerdem Augenmerk daraufgelegt, dass der PressureWire™ Certus™ frei im Gefäß rotieren konnte und nicht die Gefäßwand berührte, um dadurch bedingte Messwertverfälschungen, auf der Anzeige erkennbar als plötzliche Druckspitzen, zu verhindern (Toth, Johnson et al. 2016).

Die Aufzeichnung der  $P_d/P_a$ -Quotienten im Zeitverlauf erfolgte parallel zur  $T_{mn\ hyp}$  - Messung (Abb.3). Begonnen mit den Druckaufzeichnungen wurde allerdings bereits vor Regadenoson-Gabe, um so stabile Ruhebedingungen als Ausgangsbasis für die Messungen sicher zu stellen, die  $P_d/P_a$ -Quotienten unter Ruhe zu registrieren sowie die Wirkung des Regadenosons, d.h. den Hyperämiebeginn und -verlauf zu erkennen und zu dokumentieren (Abb. 4).

Nach Abschluss der Messungen wurde der PressureWire™ Certus™ bis zur Spitze des Führungskatheters zurückgezogen und nochmals verifiziert, dass der vom Druckwandler registrierte  $P_a$  und der vom PressureWire™ Certus™ registrierte  $P_d$  wieder übereinstimmten.

Zur Bestimmung der FFR innerhalb der unter Hyperämie aufgezeichneten  $P_d/P_a$ -Quotienten wurde entsprechend der Empfehlungen von Toth et al. (Toth, Johnson et al. 2016), Johnson et al. (Johnson, Johnson et al. 2015) und Seto et al. (Seto, Tehrani et al. 2014) grundsätzlich jeweils der niedrigste 3-Schläge-Durchschnittswert manuell ausgewählt, wobei darauf geachtet wurde, von Artefakten verfälschte Werte nicht einzubeziehen.

Bei 9 Patienten wurde die FFR Bestimmung zweimal hintereinander durchgeführt. Im ersten Schritt erfolgte die FFR-Bestimmung entsprechend den obigen Ausführungen, mit dem Unterschied, dass zur Hyperämieerzeugung Adenosin verwendet wurde. Adenosin wurde dabei intrakoronar als Bolus über den Führungskatheter verabreicht: gemäß den Empfehlungen (Toth, Johnson et al. 2016) für Messungen in der rechten Koronararterie in der Dosierung 100 µg, für Messungen in der Linken 200 µg. Die Injektion wurde jeweils rasch durchgeführt, während der Führungskatheter möglichst nah am Koronarostium positioniert war. Nach der Injektion wurde der Führungskatheter wieder leicht zurückgezogen, um *wedging*-Phänomene zu verhindern, und die zuvor kurzzeitig geschlossene Verbindung des Katheters zum Druckwandler für das  $P_a$ -Signal sofort wiedereröffnet, um die FFR-Aufzeichnung fortzusetzen.

Nachdem sichergestellt war, dass die  $P_d/P_a$ -Werte zusammen mit dem Nachlassen der Adenosinbolus-Wirkung zur den ursprünglichen Werten unter Ruhebedingungen für mindestens 30 Sekunden zurückgekehrt waren, wurde die FFR-Messung im zweiten Schritt wiederholt, diesmal nun unter Regadenoson-induzierter Hyperämie wie anfänglich beschrieben.

In Anlehnung an Johnson et al. (Johnson, Johnson et al. 2015) und Van Nunen et al. (van Nunen, Lenders et al. 2015) interpretierten wir das Erreichen des niedrigsten 3-Schläge-Durchschnittswert der  $P_d/P_a$ -Quotienten ( $=P_d/P_a$ -Quotienten-Minimum=FFR) als Zeitpunkt der maximalen Hyperämie, und die Zeitspanne, innerhalb derer die  $P_d/P_a$ -Quotienten von diesem Minimum nicht mehr als die Standardabweichung von  $\pm 0,02$  Einheiten differierten, als wahren Hyperämiezeitraum. Gemäß dieser Methode lässt sich ein  $P_d/P_a$ -Quotienten-Minimum bzw. Hyperämiezeitraum nur bei solchen Patienten bestimmen, bei denen es aufgrund einer relevanten epikardialen Stenose unter Hyperämiewirkung überhaupt zu einem signifikanten, d.h. über die Standardabweichung von  $\pm 0,02$  Einheiten hinaus registrierbarem Abfall der  $P_d/P_a$ -Quotienten im Vergleich zu den Ruhebedingungen gekommen ist.

#### **2.2.4 $T_{mn}$ -Messungen mittels Thermodilution und CFR-Bestimmung**

Die  $T_{mn}$ -Messungen mittels Thermodilution wurden in der vorliegenden Studie wie folgt durchgeführt. Als Führungsschiene für den PressureWire™ Certus™ diente der zuvor in



Abschnitt 2.2.3 erwähnte 6F-Führungskatheter ohne Seitenlöcher, welcher sich bereits am Koronarostium des Zielgefäßes befand. Zwecks Standardisierung des Volumens des Koronarzielgefäßes für die nachfolgenden Messungen in Ruhe und unter Hyperämie war, wie zuvor aufgeführt, bereits 200 µg Nitroglyzerin über den Führungskatheter intrakoronar verabreicht worden.



**Abb. 5: Transit mean time-Messungen mittels Thermodilution sowie CFR-Bestimmung.** Oben: Schematische Darstellung des Führungskatheters (in blau) am Koronarostium, über den die NaCl-Lösung injiziert wird, sowie des über die Koronarstenose (gelb) hinweg geschobenen PressureWire™ Certus™ mit distalem Thermistorelement (schwarz) im Koronargefäß (rot). Unten: Im Diagramm (x-Achse: Zeit, y-Achse: Temperaturabfall in °C) des RadiAnalyzer Xpress™-Bildschirms sind jeweils drei Temperaturverlaufskurven unter Ruhebedingungen (blau) und unter Hyperämie (orange bzw. grün) zu sehen. In den Kästchen direkt oberhalb des Diagramms sind die korrespondierenden *transit mean times* (links unter Ruhe, rechts unter Hyperämie, jeweils drei Messwerte sowie Mittelwert im ersten Kasten), rechts oben die zugehörige CFR dargestellt.

Um etwaige Röntgenkontrastmittelreste der vorangegangenen Koronarangiografie zu entfernen, wurde das komplette System einmal mit NaCl-Lösung gespült. Dies verhindert potentielle Messartefakte durch die koronardilatierende Wirkung von Kontrastmitteln (Baile, Pare et al. 1999, Barbato, Aarnoudse et al. 2004).

Im nächsten Schritt erfolgte, parallel zur Druckkalibrierung für die FFR-Messung und mit dem PressureWire™ Certus™ an der Spitze des Führungskatheters positioniert, die

Kalibrierung dessen Temperatursensors. Damit wurde die Temperatur am Koronarostium als Referenzwert für alle späteren Messungen eingestellt. Danach wurde der PressureWire™ Certus™ wie erläutert bis in den distalen Abschnitt des Koronargefäßes vorgeschoben (Abb. 5).

Nach Abschluss dieser Vorbereitungen konnte mit den eigentlichen Messungen begonnen werden: zunächst wurden drei Boli mit jeweils 3 ml raumtemperierter NaCl-Lösung über den Führungskatheter in das Koronargefäß injiziert, um die  $T_{mn}$  unter Ruhebedingungen zu bestimmen (Abb. 3). Dabei wurde darauf geachtet, den Bolus jeweils zügig ( $<0,25$  s) zu spritzen, um eine gleichmäßige Vermischung des NaCl mit dem Blutstrom zu garantieren (Zierler 1962, Pijls, De Bruyne et al. 2002). Zwischen jeder Bolusinjektion wurde jeweils wenige Sekunden gewartet, damit der PressureWire™ Certus™ die jeweils zum Bolus gehörige Temperaturverlaufskurve registrieren konnte (Abb. 5).

Im nächsten Schritt galt es die  $T_{mn}$  unter Hyperämie zu bestimmen (Abb.3). Es wurde darauf geachtet, dass sich die Position des PressureWire™ Certus™ im Koronargefäß nach den Ruhemessungen zwischenzeitlich nicht geändert hatte. Nachdem die zuvor in Abschnitt 2.2.3 beschriebene Hyperämieerzeugung erfolgt war, konnte nun die dreimalige intrakoronare NaCl-Bolusinjektion nach dem gleichen Schema wie zuvor unter Ruhe erläutert wiederholt werden, um vom PressureWire™ Certus™ drei Temperaturverlaufskurven unter Hyperämie aufzeichnen zu lassen (Abb. 5).

Die CFR bestimmte der RadiAnalyzer Xpress™ selbständig basierend auf Formel (5) aus Kapitel 1.2.2, wobei die  $T_{mn}$  in Ruhe und unter Hyperämie jeweils als arithmetisches Mittel der drei Einzelmessungen in die Rechnung einfließen (Abb. 5).:

$$(9) \quad CFR = \frac{\frac{T_{mn r 1} + T_{mn r 2} + T_{mn r 3}}{3}}{\frac{T_{mn hyp 1} + T_{mn hyp 2} + T_{mn hyp 3}}{3}}$$

### 2.2.5 Bestimmung des IMR

In der vorliegenden Studie wurden die IMRs basierend auf den zuvor mittels PressureWire™ Certus™ gleichzeitig gemessenen  $P_d$ - und  $T_{mn hyp}$ -Werten zum Zeitpunkt maximaler Hyperämie ( $=P_d/P_a$ -Quotienten-Minimum=FFR) manuell errechnet. Dabei folgten

wir der auch vom RadiAnalyzer Xpress™ verwendeten, ursprünglichen IMR-Formel (6) aus Kapitel 1.2.3:

$$(10) \quad IMR = \frac{P_d}{\left( \frac{1}{\frac{T_{mn \text{ hyp } 1} + T_{mn \text{ hyp } 2} + T_{mn \text{ hyp } 3}}{3}} \right)}$$

Mit der Berücksichtigung der *transit mean time*  $T_{mn}$  als arithmetisches Mittel wird den Empfehlungen von De Bruyne et al. (Bruyne, Pijls et al. 2001) in seiner Pionierarbeit zur Thermodilutionsmessung gefolgt. Parallel zu De Bruyne et al. (Bruyne, Pijls et al. 2001) und Pijls et al. (Pijls, De Bruyne et al. 2002) wurden alle  $T_{mn \text{ hyp}}$ -Triplikate unserer Studie mittels Berechnung des Variationskoeffizienten einer Qualitätskontrolle unterzogen:

$$(11) \quad Var(a_1, a_2, a_3) = \max_{1,2,3} \frac{a_i - \bar{a}}{\bar{a}}$$

$T_{mn \text{ hyp}}$ -Triplikate mit Variationskoeffizienten größer als 20% wurden analog zu De Bruyne (Bruyne, Pijls et al. 2001) und Pijls (Pijls, De Bruyne et al. 2002) grundsätzlich aussortiert, es sei denn, zwei der drei  $T_{mn}$ -Messungen waren vergleichbar (das heißt hatten als Duplikat einen Variationskoeffizienten <20%) und gleichzeitig kleiner als die 3. Abweichende. In diesem Fall werteten in Anlehnung an Fearon et al. (Fearon and Kobayashi 2017) wir die zwei vergleichbaren, niedrigeren  $T_{mn}$ -Messungen als die validen, minimalen *transit mean times* unter Hyperämie und nutzen deren arithmetisches Mittel. Zwecks Berücksichtigung eventueller Kollateralkreisläufe wurde ergänzend zu jedem IMR jeweils noch der  $IMR_{corr}$  nach der in Kapitel 1.2.3 erwähnten „Yong-Formel“ manuell berechnet.

## 2.2.6 Messung des systemischen Blutdrucks

Zwecks invasiver Messung des systemischen Effektes von Regadenoson wurde begleitend zu den FFR, CFR und IMR-Messungen bei 27 von 65 Patienten der arterielle Blutdruck (systolisch, diastolisch und Mitteldruck) im Verlauf der Zeit mittels eines am Führungskatheter angeschlossenen Druckwandlers (Medex™ LogiCal®) aufgezeichnet. Die Aufzeichnung erfolgte über einen Zeitraum von ca. 180 Sekunden, während der Führungskatheter am Koronarostium positioniert war. Als Software zur Darstellung der vom

Druckwandler gemessenen Blutdruckwerte diente HKWin (Metek Medizin-Technik-Komponenten GmbH, Roetgen, Deutschland).

### **2.2.7 Statistische Analyse der Ergebnisse**

Kategoriale Variablen werden als absolute und relative Häufigkeiten (Prozent), kontinuierliche Variablen als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung oder als Median mit Interquartilsabständen (1.; 3. Quartil) ausgedrückt. Alle Daten wurden auf Patientenebene erhoben. Statistische Unterschiede wurden mit Hilfe des t-Test nach Student analysiert. Ein Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$  wurde als statistisch signifikant betrachtet. Zusammenhänge zwischen zwei kontinuierlichen Variablen wurden mittels Korrelationsanalyse nach Pearson bzw. einfacher Regression untersucht. Die multivariate Analyse der IMR-Prädiktoren wurde mittels logistischer Regression durchgeführt. Statistische Berechnungen wurden mit der Software SPSS, Version 24 (IBM, New York, USA) durchgeführt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Charakteristika der Studienpopulation

Für die Studie wurden 65 Patienten rekrutiert, deren grundlegende Charakteristika in Tabelle 4 dargestellt sind. Das mittlere Alter der Studienpopulation betrug  $67,9 \pm 11,6$  Jahre. Die Mehrheit (72%) der Patienten war männlich. Klinisch präsentierten sich die Patienten im Durchschnitt mit NYHA-Stadium  $1,9 \pm 1$  (medianes NYHA-Stadium 2, 1. Quartil NYHA Stadium 1, 3. Quartil NYHA-Stadium 3) und CCS-Schweregrad  $1,5 \pm 1,5$  (medianer CCS-Schweregrad 2, 1. Quartil CCS-Schweregrad 0, 3. Quartil CCS-Schweregrad 3). Mehr als die Hälfte (58%) der Patienten hatte zum Studienzeitpunkt eine 3-Gefäß-KHK, ein Fünftel (20%) eine 2-Gefäß-KHK und ein weiteres Fünftel (20%) eine 1-Gefäß-KHK. Die linksventrikuläre Funktion war bei 15% ( $n=10$ ) der Patienten leichtgradig, bei 12% ( $n=8$ ) mittelgradig und bei 8% ( $n=5$ ) hochgradig reduziert. Eine diastolische Dysfunktion im Sinne eines pathologisch erhöhten LVEDP ( $>16$  mm Hg) wiesen mindestens 34% ( $n=22$ ) der Patienten auf. Alle 65 untersuchten Patienten hatten einen SYNTAX-Score 1 kleiner als 22. Folgende Verteilung von kardiovaskulären Risikofaktoren in der Studienpopulation zeigte sich: ca. die Hälfte (54%) der rekrutierten Patienten hatte eine perkutane Koronarintervention (PCI) in der Vorgeschichte, davon 40% im gleichen Koronargefäß wie in dem der durchgeführten Messung. 14% ( $n=9$ ) der Patienten wiesen zusätzlich zur KHK eine andere kardiovaskuläre Grunderkrankung (exklusive arterielle Hypertonie) auf. Die Mehrheit (83%) der Patienten litt unter arteriellem Hypertonus und ein signifikanter Anteil (38%) innerhalb der Hypertoniker nahm zum Studienzeitpunkt 2 oder mehr vasoaktive Medikamente (in der Regel Beta-Blocker in mittlerer Dosierung) ein. Ca. die Hälfte (51%) der Patienten hatte laut Vorbefunden eine Dyslipidämie und ein signifikanter Anteil (42%) einen vorbeschriebenen Diabetes mellitus Typ 2 oder 1. Innerhalb der Gruppe der Diabetiker waren mehr als die Hälfte (56%) insulinpflichtig und ca. die Hälfte (52%) nahm Metformin bzw. ein Drittel Metformin und mindestens ein weiteres orales Antidiabetikum ein. Ca. ein Drittel (34%) der Patienten waren ehemalige oder noch aktive Raucher. Der durchschnittliche *body mass index* (BMI) der Population betrug  $28 \pm 4,8$  und gemäß WHO-Definition waren ein Viertel (25%) der Population adipös.

<b>Demographie</b>		
Alter, Jahre		67.9 ±11.6
Frauen		18 (28%)
<b>Klinische Präsentation</b>		
NYHA-Stadium		1.9 ±1
		2 (1; 3)
CCS-Grad		1.5 ±1.5
		2 (0; 3)
<b>Diagnostische Befunde</b>		
3-Gefäß-KHK		38 (58%)
2-Gefäß-KHK		13 (20%)
1-Gefäß-KHK		13 (20%)
LV-Funktionseinschränkung		23 (35%)
	Hochgradig	5 (8%)
	Mittelgradig	8 (12%)
	Leichtgradig	10 (15%)
Diastolische Dysfunktion		22 (34%)
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>		
Vorherige PCI		35 (54%)
Andere kardiovaskuläre Grunderkrankung **		9 (14%)
Arterieller Hypertonus		54 (83%)
Diabetes mellitus		27 (42%)
Dyslipidämie		33 (51%)
Raucher		22 (34%)
BMI		28 ±4.8
Adipositas*		16 (25%)
<b>Vasoaktive Medikation</b>		
β-Blocker		48 (74%)
Nitrate		7 (11%)
Ca-Antagonisten		21 (32%)
Ranolazin		6 (9%)
Dihydralazin		1 (2%)
α2-Agonisten		3 (5%)
α1-Antagonisten		1 (2%)
Patienten mit zwei oder mehr vasoaktiven Medikamenten		25 (38%)
<b>Komorbidityäten</b>		
Herzrhythmusstörungen		23 (35%)
Strukturelle Herzerkrankungen		11 (17%)
Asthma bronchiale		3 (5%)
COPD		9 (14%)
Chronische Niereninsuffizienz		12 (18%)

**Tabelle 4: Charakteristika der Studienpopulation (n=65).** Werte sind dargestellt als Mittelwert±Standardabweichung, Median (1.Quartil,3.Quartil) oder n (%). \*Adipositas ist definiert als ein BMI≥25kg/m<sup>2</sup>. \*\*pAVK, cAVK, Bauchaortenaneurysma, exklusive Hypertonie. NYHA= New York Heart Association. Ca=Calcium. CCS=Canadian Cardiovascular Society. KHK=Koronare Herzkrankheit. LV=Linksventrikulär. PCI=Perkutane Koronarintervention. BMI=Body Mass Index. COPD=Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung.

Bezüglich vorbekannter kardialer Komorbiditäten zeigten sich bei mehr als einem Drittel (35%) der Patientenpopulation Herzrhythmusstörungen, überwiegend in Form von Vorhofflimmern, sowie bei ca. einem Fünftel (17%) strukturelle Herzerkrankungen, vor allem Mitral- und Aortenklappenvitien. Folgende wichtige nicht-kardiale Komorbiditäten waren in der Studienpopulation vertreten: ca. ein Fünftel (18%, n=12) der Patienten hatte eine chronische Niereninsuffizienz, 14% (n=9) der Patienten eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und 5% (n=3) der Patienten Asthma bronchiale.

Tabelle 5 zeigt die prozentualen Anteile der in der Studie untersuchten 65 Koronargefäße (1 Koronargefäß pro Patienten). Mit 54% am häufigsten fand die Messung von FFR, CFR und IMR im *Ramus interventricularis anterior* (RIVA) statt, gefolgt von der rechten Koronararterie (RCA) in ca. ein Drittel der Fälle (29%) sowie des *Ramus circumflexus* (RCX) in 14% der Fälle. Nur bei 2 Patienten wurde jeweils ein anderes Koronargefäß als die oben genannten untersucht (1x Hauptstamm, 1x *Ramus intermedius* (RIM)).

Ramus interventricularis anterior (RIVA)	35 (54%)
Arteria coronaria dextra (RCA)	19 (24%)
Ramus circumflexus (RCX)	9 (14%)
Andere	2 (3%)

**Tabelle 5: In der Studie untersuchte Koronargefäße (n=65).** Pro Patienten wurde ein Gefäß untersucht. Andere= 1x Hauptstamm und 1x RIM (Ramus intermedius).

### 3.2 Prozedurale Ergebnisse

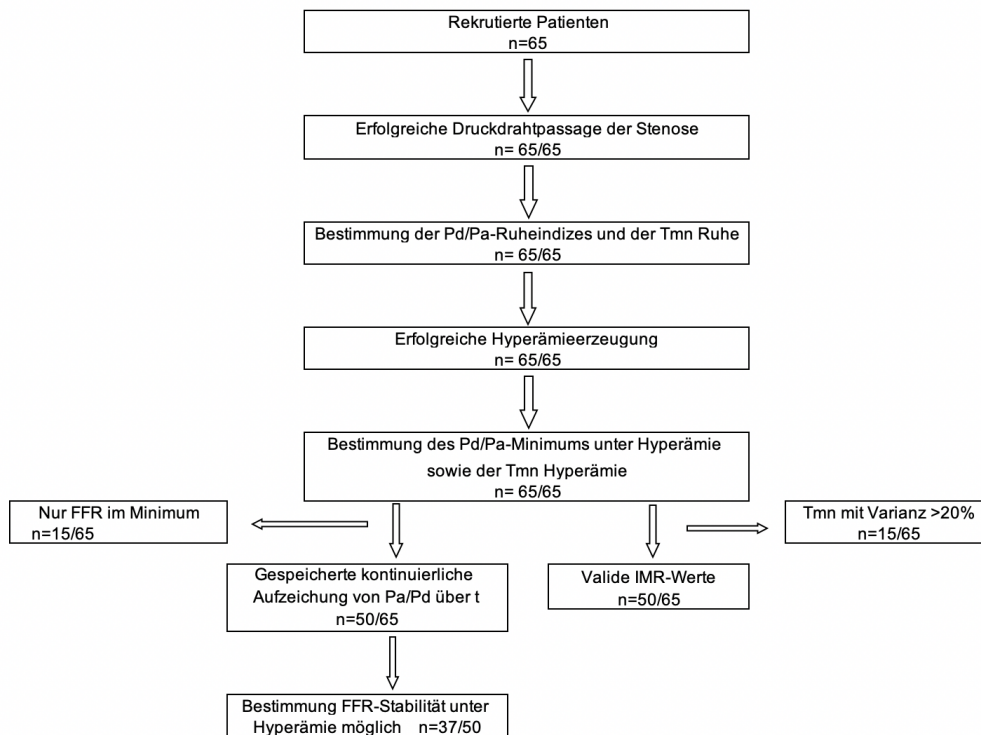
Bei allen rekrutierten 65 Patienten war die Intubation der Koronarzielgefäße mittels 6F-Führungskatheter sowie die Passage der Stenosen mittels Druck- und Temperaturmessdraht (PressureWire™ Certus™) möglich (Abb. 6). Als arterieller Zugang konnte bei allen Patienten (65/65) die Arteria radialis genutzt werden. Bei allen 65 Patienten gelang die Bestimmung der

$P_d/P_a$ -Ruheindizes und der *transit mean times* in Ruhe  $T_{mn\ r}$  im Rahmen des Thermodilutionsverfahrens (Abb. 6), jedoch mussten bei 20 von 65 Patienten die Messung der  $T_{mn\ r}$  aufgrund von zu starker Abweichung eines der drei gewonnenen Messwerte einmalig wiederholt werden. Häufigste Ursachen für Messfehler waren die zu langsame Injektion des NaCl-Bolus und zu niedrige Amplituden der Thermodilutionskurven. Letzteres Problem konnte durch die Repositionierung des Führungskatheters behoben werden. Zwecks intravenöser Gabe des Regadenoson-Bolus konnten bei allen 65 Patienten bereits liegende periphere Venenverweilkatheter angespült werden. Die peripheren Venenverweilkatheter befanden sich sowohl in proximaler (Ellenbeuge oder proximaler Unterarm), als auch in distaler Lage (Handrücken). Der Wirkungseintritt von Regadenoson konnte bei allen 65 Patienten durch das Auftreten der typischen klinischen Symptomatik, den Abfall der Blutdruckwerte und/oder der Aufspreizung der  $P_d/P_a$ -Quotienten verifiziert werden (Abb. 6). Unter Regadenoson-induzierter Hyperämie traten keine Fehlermeldungen bei der Thermodilutionsmethode auf. Es konnte für alle 65 Patienten  $P_d/P_a$ -Minima (FFR) unter Hyperämie bestimmt sowie Thermodilutionskurven zwecks Bestimmung der *transit mean times* unter Hyperämie  $T_{mn\ hyp}$  generiert werden (Abb. 6). Die durchschnittliche Gesamtdauer der Messung von FFR und IMR pro Patienten betrug  $5,3 \pm 1,5$  Minuten. Davon betrug die durchschnittliche Dauer der Messungen unter Hyperämie  $25 \pm 3$  Sekunden.

Bei den ersten 15 von 65 Patienten wurden die detaillierten Druck- und Temperaturlaufzeichnungen vor Archivierung im RadiAnalyzer Xpress™ fälschlicherweise von neueren Daten überschrieben, so dass sie nicht mehr für die detaillierten Analysen in Abschnitt 3.4 zur Verfügung standen (siehe Abb. 6 unten). Innerhalb der verbliebenen 50 Patienten erfüllten  $n=37$  die in Abschnitt 2.2.3. erläuterten Kriterien, um die Stabilität der FFR im Zeitverlauf beurteilen zu können (Abb. 6).

15 von 65 generierten Thermodilutionskurven wiesen nach Anwendung der in Abschnitt 2.2.5 erläuterten Methodik einen zu hohen Variationskoeffizienten der  $T_{mn\ hyp}$  auf und wurden daher bei der IMR-Berechnung nicht berücksichtigt (Abb. 6 rechte Seite).





**Abb. 6: Flowchart der prozeduralen Ergebnisse der Studie.** FFR=Fraktionelle Flussreserve. IMR=Index of Microcirculatory Resistance. Pa= aortaler Mitteldruck. Pd=distaler Koronararterienmitteldruck. t= Zeit. Tmn= Transit mean time.

### 3.3 Hämodynamische Reaktion sowie Nebenwirkungen

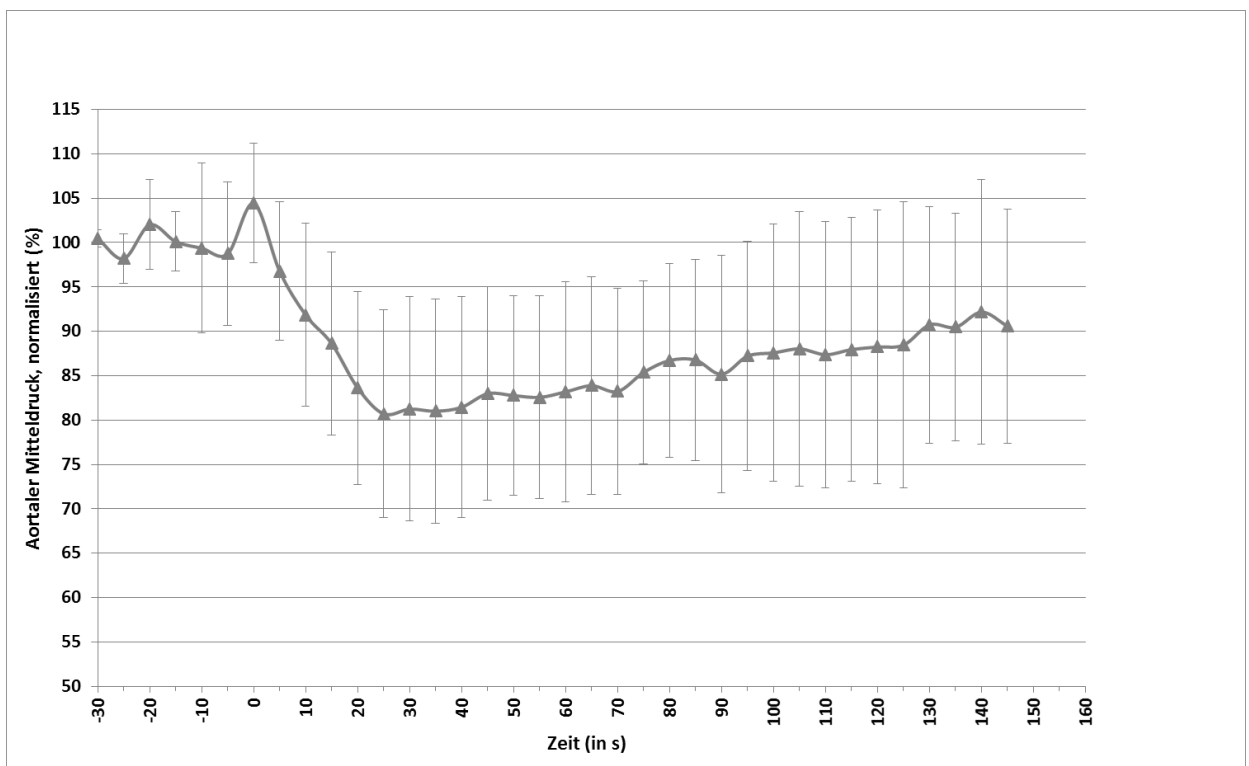
Während der Messungen unter Ruhebedingungen betrug der durchschnittliche arterielle (aortale) Mitteldruck  $P_a$  von  $n=50$  Patienten  $91 \pm 12$  mmHg, der durchschnittliche distale Koronararteriendruck  $P_d$   $85 \pm 13$  mmHg (Tabelle 6). Während der Messungen unter Regadenoson-induzierter Hyperämie war der durchschnittliche aortale Mitteldruck  $P_a$  mit  $82 \pm 16$  mmHg im Vergleich zu den Ruhebedingungen  $-8$  mmHg bzw.  $-9\%$  niedriger ( $p < 0,001$ ), der minimale aortale Mitteldruck  $P_a$  mit  $76 \pm 16$  mmHg sogar  $-14$  mmHg oder  $-16\%$  niedriger ( $p < 0,001$ ) (Tabelle 6). Der durchschnittliche distale Koronararteriendruck  $P_d$  unter Hyperämie war mit  $74 \pm 17$  mmHg im Vergleich zu den Ruhebedingungen  $-11$  mmHg oder  $-13\%$  niedriger ( $p < 0,001$ ), der minimale distale Koronararteriendruck  $P_d$  mit  $68 \pm 17$  mmHg sogar  $-17$  mmHg bzw.  $-21\%$  niedriger ( $p < 0,001$ ) (Tabelle 6). Im Verlauf des Untersuchungszeitraums unter

Hyperämie zeigten der aortale Mitteldruck  $P_a$  und der distale Koronararteriendruck  $P_d$  eine vergleichbare durchschnittliche Varianz von  $5,1\pm 3,7\%$  bzw.  $5,6\pm 3,9\%$  ( $p>0,05$ ).

		Ruhe	Hyperämie	Delta abs	Delta rel	p-Wert
$P_a$ (mmHg)	Mittelwert	$91\pm 12$	$82\pm 16$	-8	-9%	<0,001
	Minimum		$76\pm 16$	-14	-16%	<0,001
$P_d$ (mmHg)	Mittelwert	$85\pm 13$	$74\pm 17$	-11	-13%	<0,001
	Minimum		$68\pm 17$	-17	-21%	<0,001

**Tabelle 6: Aortaler Mitteldruck  $P_a$  sowie mittlerer distaler Koronararteriendruck  $P_d$  unter Regadenoson-induzierter Hyperämie sowie unter Ruhebedingungen.** Delta abs= absolute Differenz zwischen Hyperämie und Ruhebedingungen. Delta rel= prozentuale Differenz zwischen Hyperämie und Ruhebedingungen.

Im Rahmen der zeitlichen kontinuierlichen Aufzeichnung des aortalen Mitteldrucks  $P_a$  nach Regadenosongabe mittels Druckwandler bei  $n=27$  Patienten zeigte sich, dass es bei 22/27 Patienten nach Injektion des Regadenoson-Bolus innerhalb von durchschnittlich  $23\pm 13$  Sekunden zunächst zu einem intermittierenden Anstieg des aortalen Mitteldrucks von durchschnittlich  $6\pm 6\%$  kam, bevor dieser dann nach durchschnittlich  $48\pm 21$  Sekunden sein oben beschriebenes Minimum erreichte (Abb. 7). Bei der Mehrzahl der 22 Patienten fiel der intermittierende Aortenmitteldruckanstieg mit dem Auftreten der Regadenoson-typischen Begleitsymptome (dazu siehe weiter unten) zeitlich zusammen. Nach Erreichen des Minimums verzeichneten wir in Folge einen, im Vergleich zum initialen Abfall, langsamen, jedoch stetigen

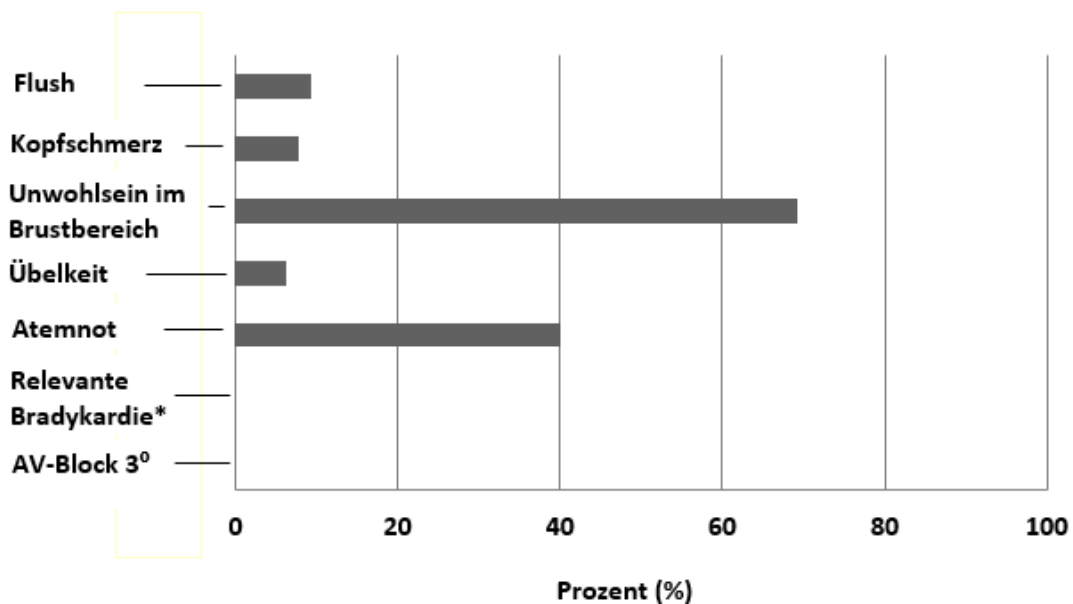


**Abb. 7: Zeitlicher Verlauf des vom Druckwandler aufgezeichneten systemischen arteriellen Mitteldruck (=aortaler Mitteldruck) von n=27 Patienten nach Regadenoson-Gabe.** Die Aufzeichnungszeit betrug 180 Sekunden. Zwecks Vergleichbarkeit wurden die Mitteldruckwerte indiziert. Die senkrechten Balken geben die Standardabweichung wieder. S=Sekunden.

Wiederanstieg des arteriellen Mitteldrucks (Abb. 7). Der Aortenmitteldruck stieg bei 70% der Patienten für weitere  $50 \pm 36$  Sekunden nicht wieder bis zu den Ausgangswerten an, bei 30% der Patienten blieb er für die volle Aufzeichnungszeit von 180 Sekunden unterhalb des Ausgangswerts.

Als Folge der einmaligen intravenösen Verabreichung von  $400 \mu\text{g}$  Regadenoson traten im Rahmen der Studie bei keinem der 65 Patienten schwerste, d.h. potentiell lebensbedrohliche Nebenwirkungen wie plötzlicher Herzstillstand, Myokardinfarkt, ventrikuläre Arrhythmien, transitorisch ischämische Attacken oder ischämische Schlaganfälle auf. In 0/65 Fällen musste eine kardiopulmonale Reanimation eingeleitet werden. Schwere, behandlungsbedürftige Nebenwirkungen wie AV-Block 3. Grades, relevante Bradykardien-hier definiert als symptomatische Herzfrequenzen unter 30 Schläge pro Minute über mehr als 10 Sekunden-, Bronchospasmus, Verschlimmerung oder Wiederauftreten von Vorhofflimmern oder Anfälle waren bei keinem der 65 Patienten zu beobachten (Abb. 8). In 0/65 Fällen musste der Antagonist Aminophyllin zur Linderung von Nebenwirkungen eingesetzt werden.

Bei einem Großteil (ca. 85%) der Studienpopulation traten im Anschluss an die Regadenoson-Gabe mindestens eine leichte Nebenwirkung auf, die keiner medizinischen Intervention bedurfte. Wie in Abbildung 8 zu sehen ist, war die mit ca. 70% häufigste in der Patientenpopulation beobachtete Nebenwirkung Unwohlsein im Brustbereich im Sinne von Brustschmerz bzw. Brustenge, gefolgt von Atembeschwerden wie Kurzatmigkeit bzw. Luftnot mit ca. 40%. Beide Nebenwirkungen traten in der Regel kurz nach Regadenoson-Gabe auf und hielten nur für wenige Sekunden an. Weitere leichte Nebenwirkungen wie plötzliches Erröten (*flush*) (ca. 9%), Kopfschmerzen (ca. 7%) und Übelkeit (ca. 4%) wurden mit einer Häufigkeit im einstelligen Prozentbereich verzeichnet. Als Folge des Auftretens der genannten leichten Nebenwirkungen musste bei keinem der 65 Patienten das Untersuchungsprotokoll abgebrochen werden.



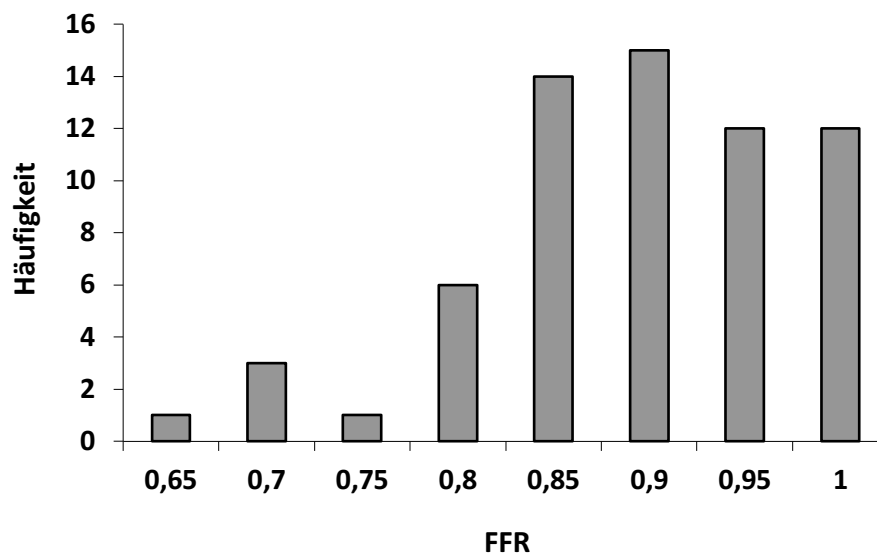
**Abb. 8:** In der Studienpopulation beobachtete Nebenwirkungen nach Regadenoson-Gabe (n=65). \*Relevante Bradykardie= symptomatische Bradykardie mit einer Herzfrequenz unter 30 Schläge/Minute für min. 10 Sekunden. AV-Block=Atrioventrikulärer Block.

### 3.4 FFR-Messung

Die durchschnittliche FFR der Studienpopulation von n=65 Patienten betrug  $0,87 \pm 0,09$  (Tabelle 7). Die Median FFR lag bei 0,88, das 1. Quartil bei 0,84 und das 3. Quartil bei 0,93. Abb. 9 zeigt die Verteilung der FFR-Werte in der Population als Histogramm. Bei der Mehrheit (83%) der Patientenpopulation wurde eine FFR von über 0,8 und nur bei 11 von 65 Patienten (17%) wurde eine FFR von 0,8 oder kleiner gemessen. In der Subpopulation von n=50 Patienten (Tabelle 7) zeigte sich, dass die unter Hyperämie gemessenen FFRs im Mittel  $-0,06 \pm 0,04$  Einheiten kleiner als die durchschnittlichen  $P_d/P_a$ -Quotienten unter Ruhebedingungen waren ( $p < 0,001$ ). Der durchschnittliche Variationskoeffizient der FFR unter Hyperämie betrug  $1,3 \pm 1\%$  (Tabelle 7). Im Vergleich zum durchschnittlichen Variationskoeffizient der  $P_d/P_a$ -Quotienten unter Ruhebedingungen ( $2,1 \pm 4,6\%$ ) war kein signifikanter Unterschied zu erkennen ( $p > 0,05$ ) (Tabelle 7). Im Vergleich zu den durchschnittlichen Variationskoeffizienten des aortalen Mitteldrucks  $P_a$  und des distalen Koronararteriendrucks  $P_d$  unter Hyperämie war der Variationskoeffizient der FFR signifikant niedriger ( $p < 0,001$ ) (Tabelle 7).

		Hyperämie	Ruhe	Delta abs	p-Wert
FFR (n=65)	Mittelwert	0,87			
	Stdabw	0,09			
FFR/ Pd/Pa (n=50)	Mittelwert	0,88	0,94	-0,06	<0,001
	Stdabw	0,08	0,07	0,04	
Var FFR/ Pd/Pa	Mittelwert	1,31%	2,08%		>0,05
	Stdabw	1,03%	4,62%		
Var Pa	Mittelwert	5,12%			
	Stdabw	3,70%			
Var Pd	Mittelwert	5,56%			
	Stdabw	3,85%			

**Tabelle 7: FFR und Pd/Pa-Quotienten in Ruhe im Vergleich (n=65 bzw. n=50).** Stdabw= Standardabweichung. Var = Variationskoeffizient. FFR= Fraktionelle Flussreserve. Pa=aortaler Mitteldruck. Pd= distaler Koronararterienmitteldruck.

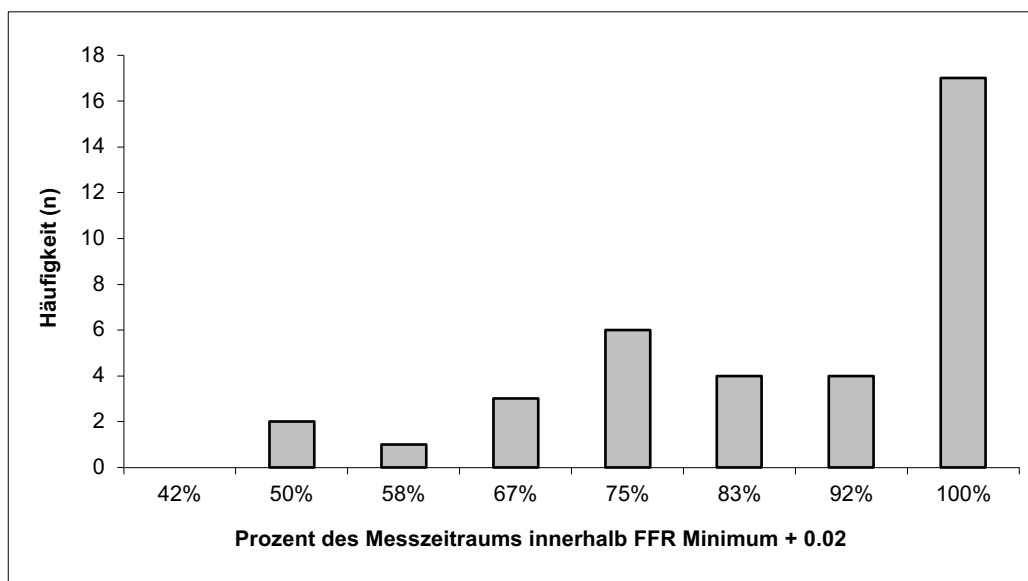


**Abb.9: Häufigkeitsverteilung der gemessenen FFR-Werte (n=65).** Die einzelnen Balken umfassen jeweils einen Wertebereich von 0,05 Einheiten.

Bei einer Subpopulation von n=37 Patienten konnte untersucht werden, wie lange das FFR-Minimum innerhalb der Thermodilutionsmessperiode (theoretische Hyperämieperiode) jeweils tatsächlich eingehalten wurde. Abb. 10 zeigt, dass bei 46% (n=17) der Patienten der FFR-Wert während des gesamten Messzeitraums unter Hyperämie auf dem Minimalwert stagnierte, während bei der knappen Mehrheit der Patienten (54%, n= 20) die FFR innerhalb

eines oder mehrerer Abschnitte der Thermodilutionsmessperiode wieder mehr als die Standardabweichung von  $+0,02$  Einheiten über das Minimum angestiegen war. Bei ca. 40% ( $n=14$ ) der Patienten wurde das FFR-Minimum maximal ca. 25% der Hyperämieperiode überschritten, und bei dem verbleibenden ca. einem Fünftel (16%,  $n=6$ ) der Patienten mindestens ein Drittel (33%) und maximal 50% der Periode.

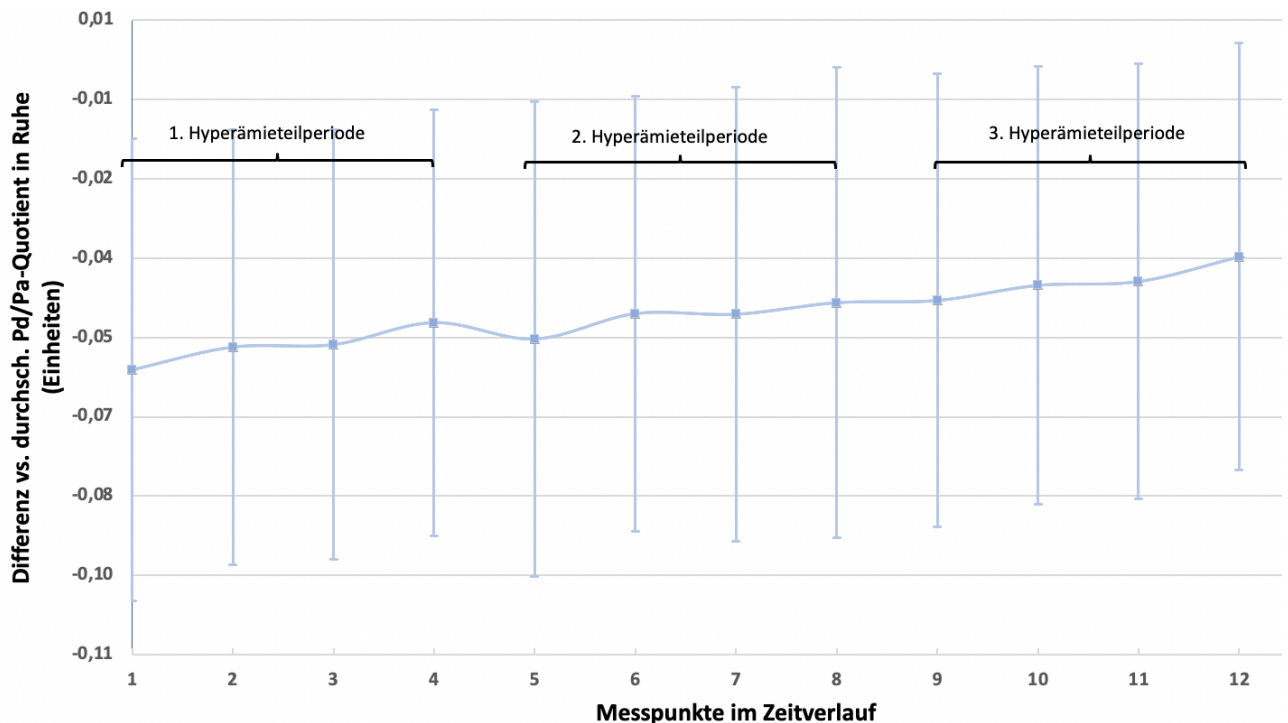
Die durchschnittliche Überschreitung der Minimum-FFR über die Standardabweichung von  $+0,02$  Einheiten hinaus bei  $n=37$  Patienten lag bei  $+0,01\pm 0,01$  Einheiten, die durchschnittliche maximale Überschreitung bei  $+0,02\pm 0,01$  Einheiten. Bei  $n=3$  Patienten wurden im Rahmen der Überschreitung wieder die FFR-Ausgangswerte aus der Ruheperiode erreicht.



**Abb. 10: Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Grade an Stabilität innerhalb der Hyperämiezeiträume ( $n=37$ ).** Y zeigt die absolute Häufigkeit innerhalb der Studiensubpopulation von  $n=37$  Patienten. X gibt an, wieviel Prozent des jeweiligen formellen Hyperämiezeitraums tatsächlich stabil war.

Das formale FFR-Minimum wurde in der überwiegenden Mehrheit der Fälle (31/37) in der 1. Thermodilutions(Hyperämie-)teilperiode erreicht, bei 4 Patienten in der 3. Thermodilutionsteilperiode und bei 2 Patienten in der 2. Thermodilutionsteilperiode. Bezüglich der Überschreitung der FFR-Minima während der Thermodilutionsmessperiode konnten zwei grundsätzliche Muster identifiziert werden: im Rahmen von „Muster 1“ kam es nach erstmaliger Überschreitung des FFR-Minimums zu einem kontinuierlichen weiteren Anstieg der FFR, im Rahmen von „Muster 2“ zeigten sich fluktuierende Überschreitungen des

FFR-Minimums mit anschließender intermittierender Rückkehr zum Minimum. Abb. 11 zeigt nochmals den zeitlichen Verlauf des Pd/Pa-Quotienten auf Subpopulationsebene während der drei Thermodilutionsteilperioden im absoluten Vergleich zum Pd/Pa-Quotienten unter Ruhebedingungen.



**Abb. 11:** Zeitlicher Verlauf der durchschnittlichen Pd/Pa-Quotienten während der drei Thermodilutionsteilperioden als absolute Differenz zum durchschnittlichen Pd/Pa-Quotienten in Ruhe auf Subpopulationsebene (n=50). X zeigt jeweils 4 Messpunkte pro Thermodilutions(=Hyperämie)teilperiode. Y zeigt die jeweilige absolute Differenz zum 3-Messpunkte-Durchschnitts-Pd/Pa-Quotienten unter Ruhebedingungen. Die Balken ober- und unterhalb der Datenpunkte entsprechen der Standardabweichung.

Bei 9 von 65 Patienten wurde die FFR-Messung zuerst mittels intrakoronarer Gabe von Adenosin durchgeführt und im Anschluss mittels Regadenoson-Gabe wiederholt. Abb. 12 zeigt das Ergebnis der Korrelationsanalyse nach Pearson. Zwischen den FFR-Werten unter Adenosin und Regadenoson ergab sich eine stark positive Korrelation mit  $r = 0,994$ . 99% der Varianz der FFR unter Adenosin konnte durch die Varianz der FFR unter Regadenoson erklärt werden ( $R^2 = 0,988$ ). Die Korrelation war auf dem Niveau 0,001 signifikant ( $p < 0,001$ ).

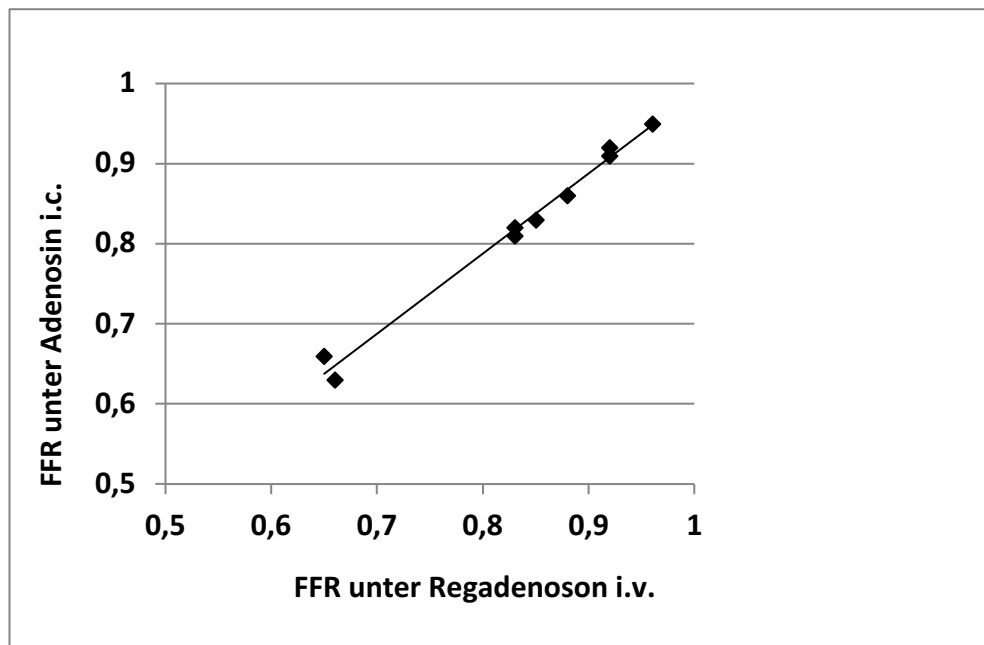


Abb. 12: Korrelation der FFR-Werte unter Adenosin und unter Regadenoson (n=9). i.v. = intravenös. i.c.= intrakoronar. FFR=Fraktionelle Flussreserve.

### 3.5 Thermodilutionsverfahren und IMR-Messung

Die durchschnittliche *transit mean time* in Ruhe ( $T_{mn,r}$ ) von n=65 Patienten betrug  $1,0 \pm 0,5$  s, die durchschnittliche *transit mean time* unter Hyperämie ( $T_{mn, hyp}$ ) war mit  $0,4 \pm 0,3$  s signifikant ( $p < 0,001$ ) niedriger (Tabelle 8). Der durchschnittliche Variationskoeffizient von drei aufeinanderfolgenden Messungen der  $T_{mn}$  bei n=65 Patienten betrug  $23\% \pm 20\%$  unter Ruhebedingungen und  $23\% \pm 18\%$  unter Hyperämie ( $p > 0,05$ ) (Tabelle 8). Zwischen den Variationskoeffizienten unter Ruhe und unter Hyperämie bestand kein signifikanter Zusammenhang ( $r_p = -0,05$ ,  $p > 0,05$  bzw.  $r_s = -0,13$ ,  $p > 0,05$ ).



		Hyperämie	Ruhe
T <sub>mn</sub> (n=65)	Mittelwert	0,40	1,00
	Stdabw	±0,3	±0,5
T <sub>mn</sub> (n=50)	Mittelwert	0,45	0,96
	Stdabw	±0,3	±0,6
Var T <sub>mn</sub> (n=65)	Mittelwert	23%	23%
	Stdabw	±18%	±20%
Var T <sub>mn</sub> (n=50)	Mittelwert	11%	24%
	Stdabw	±5%	±21%
IMR (n=65)	Median	26,5	
	1. Quartil	17,0	
	3. Quartil	40,5	
IMR corr (n=65)	Median	25,2	
	1. Quartil	16,1	
	3. Quartil	40,9	
IMR (n=50)	Median	27,7	
	1. Quartil	16,3	
	3. Quartil	39,5	
IMR corr (n=50)	Median	27,5	
	1. Quartil	16,1	
	3. Quartil	38,9	

**Tabelle 8: Transit mean times (T<sub>mn</sub>) und IMR-Werte der gesamten Studienpopulation (n=65) sowie der Studiensubpopulation (n=50).** Stdabw=Standardabweichung. IMR=index of Microcirculatory Resistance. T<sub>mn</sub>=Transit mean time. IMR corr= IMR corrected. Var= Variationskoeffizient. Die IMR-Werte der gesamten Studienpopulation (in grau) sind zwecks Vergleiches aufgeführt, werden aber im Weiteren nicht verwendet.

38% (n=25) der unter Hyperämie generierten Thermodilutionskurven wiesen einen Variationskoeffizienten der T<sub>mn</sub> von über 20% auf. Von diesen 25 Kurven zeigte ein Fünftel (n=5) eine maximale Variabilität von 30% und ca. ein Drittel (n=9) eine maximale Variabilität von 40%; die verbleibenden 40% der Kurven (n=11) lagen darüber. Es ließen sich zwei grundsätzliche Muster innerhalb der Thermodilutionskurven mit einem T<sub>mn</sub>-Variationskoeffizienten größer als 20% identifizieren. Bei ca. einem Viertel (6/25) der Kurven wichen alle drei T<sub>mn</sub>-Messungen jeweils voneinander ab, überwiegend (5/6) in ansteigender Form, d.h. T<sub>mn3</sub>> T<sub>mn2</sub>> T<sub>mn1</sub>. Bei den verbleibenden 19/25 Kurven waren jeweils zwei T<sub>mn</sub>-Messungen vergleichbar und nur eine T<sub>mn</sub> zeigte eine relevante Abweichung, wobei in ca. der Hälfte dieser Fälle (10/19) die zwei vergleichbaren Messungen kleiner als die 3. Abweichende war. Bei ca. der Hälfte der (13/25) Thermodilutionskurven mit einem Variationskoeffizienten von über 20% konnte überprüft werden, ob die Schwankungen der drei T<sub>mn</sub>-Messungen mit einer Instabilität der Hyperämie im gleichen Messzeitraum assoziiert waren. Nur in 2 von 13 Fällen passte das Schwankungsmuster der FFR zu dem Schwankungsmuster der T<sub>mn</sub> in der gleichen Hyperämieperiode, in 7 von 13 Fällen stagnierte die FFR trotz T<sub>mn</sub>-Varianz während des gesamten Messzeitraums auf dem FFR-Minimum, in den verbleibenden 4 Fällen zeigten

sich FFR-Abweichungen  $>0.02$  von der Minimum-FFR nach oben in einer jeweils anderen Periode als es zu einem Anstieg der  $T_{mn}$  kam. Die FFR-Varianzen und die  $T_{mn}$ -Varianzen im Hyperämiezeitraum aller überprüfbaren Fälle innerhalb der Studienpopulation ( $n=37$ ) zeigten keine signifikante Korrelation ( $r_p = -0,22$ ,  $R^2=0,05$ ;  $p>0,05$  bzw.  $r_s = -0,17$ ,  $p>0,05$ ).

Nach Ausschluss der Thermodilutionskurven mit Variationskoeffizienten der  $T_{mn\ hyp}$  von über 20% verblieben die Thermodilutionskurven und IMR-Messungen von  $n=50$  Patienten. Die durchschnittliche *transit mean time* in Ruhe ( $T_{mn\ r}$ ) dieser Studiensubpopulation betrug  $0,96\pm 0,6$  s, die durchschnittliche *transit mean time* unter Hyperämie ( $T_{mn\ hyp}$ ) war mit  $0,45\pm 0,3$  s signifikant ( $p<0,001$ ) niedriger (Tabelle 8 und Abb.13). Wie in Abb. 13 zu erkennen ist, zeigte sich bei 3 von 50 Patienten ein Anstieg *transit mean time* unter Hyperämie (zweimal +20%, einmal +40%). Bei zwei dieser 3 Patienten war die *transit mean time* in Ruhe bereits niedriger als die durchschnittliche *transit mean time* der Subpopulation unter Hyperämie. Der durchschnittliche Variationskoeffizient von drei aufeinanderfolgenden Messungen der  $T_{mn}$  von  $n=50$  Patienten betrug  $24\%\pm 21\%$  unter Ruhebedingungen und  $11\%\pm 5\%$  unter Hyperämie ( $p<0,001$ ) (Tabelle 8).

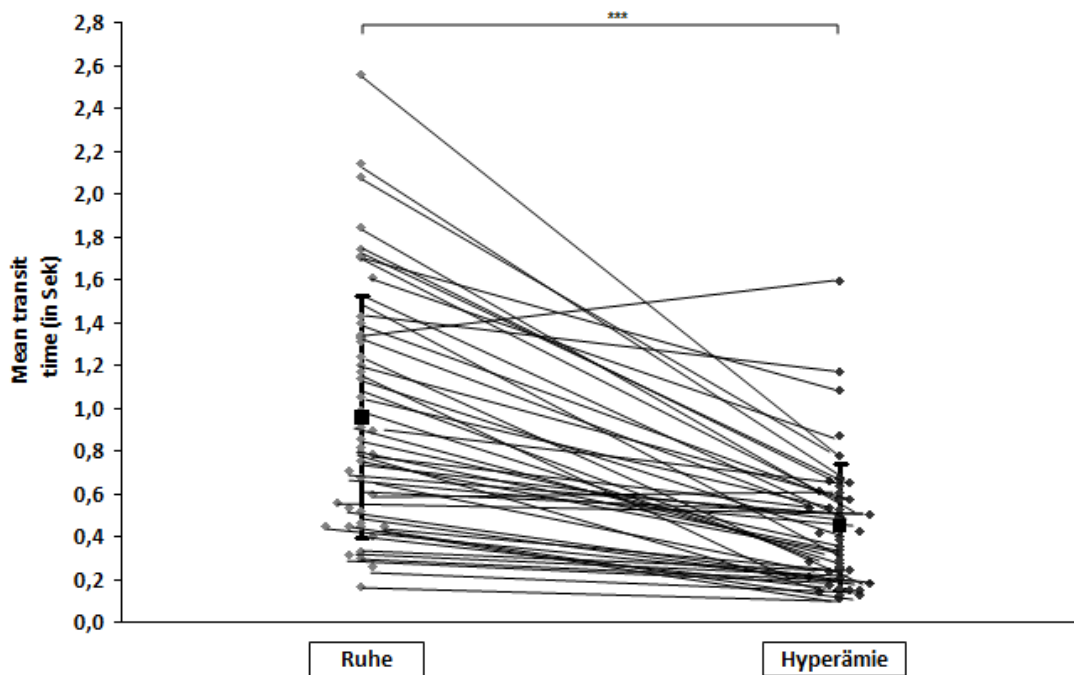
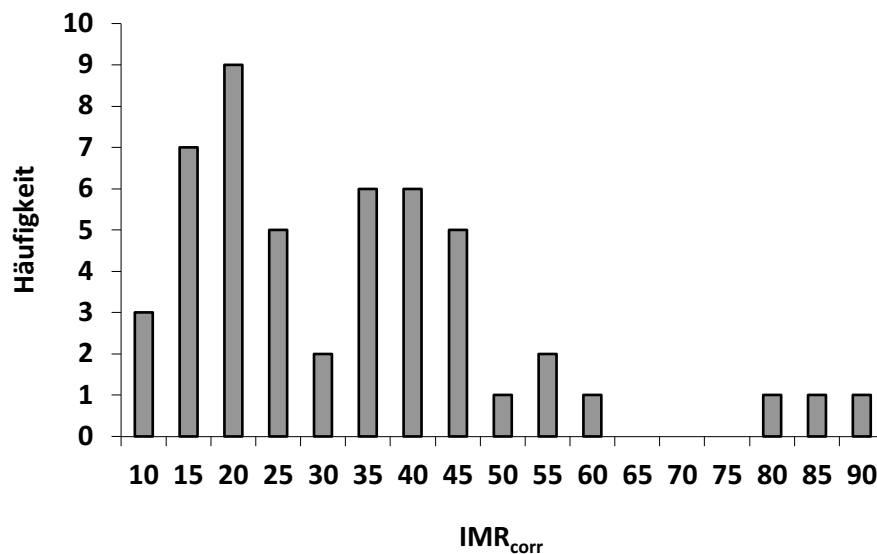


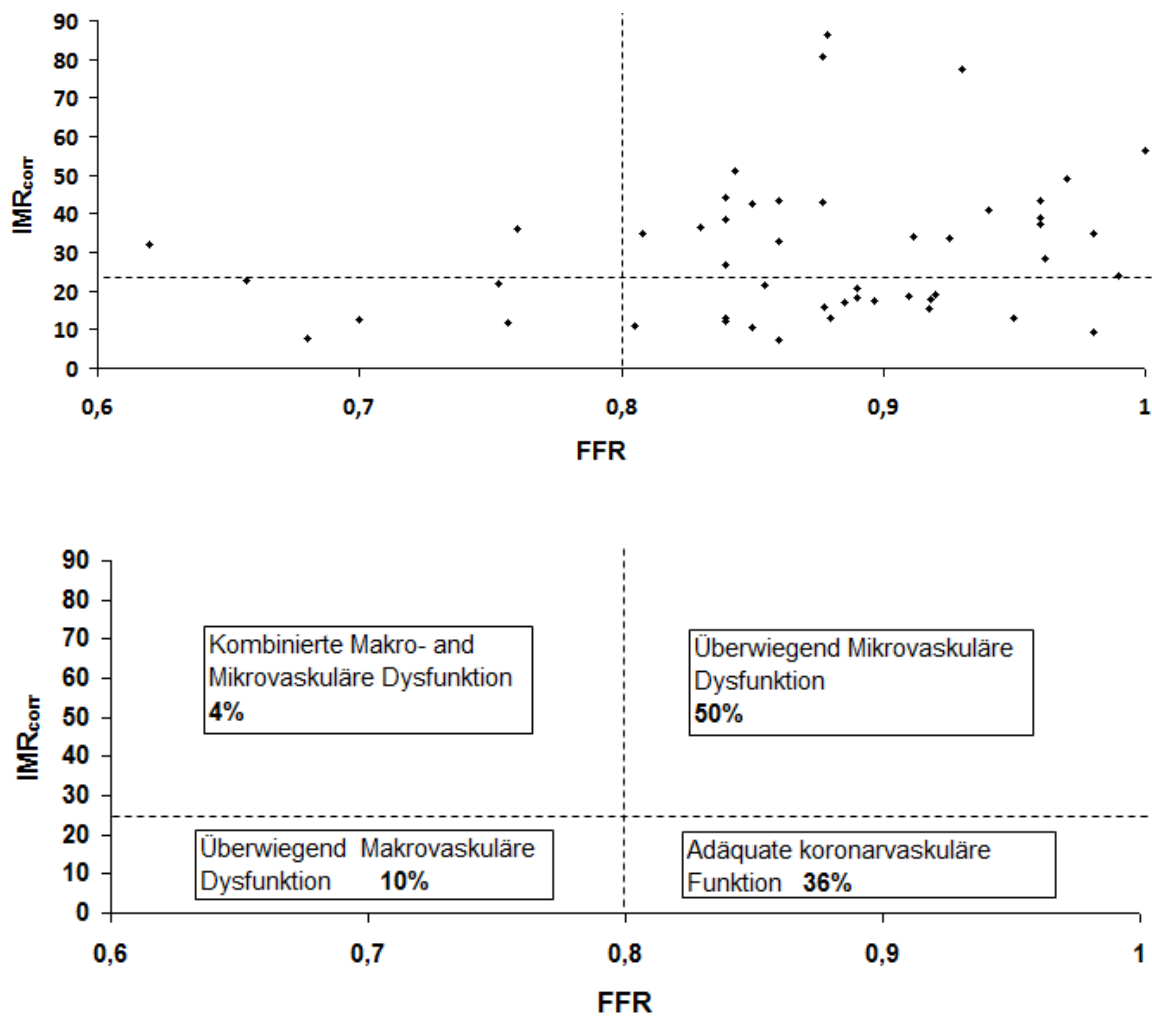
Abb. 13: Transit mean times in Ruhe und unter Regadenoson-induzierter Hyperämie ( $n=50$ ). \*\*\* $p<0,001$ .

Der mediane IMR der Studiensubpopulation von  $n=50$  Patienten betrug 27,7 (1.Quartil IMR 16,4; 3. Quartil IMR 39,5), der nach der Yong-Formel korrigierte mediane  $IMR_{corr}$  betrug 27,5 (1. Quartil  $IMR_{corr}$  16,1; 3. Quartil  $IMR_{corr}$  38,9) (Tabelle 8). Im Vergleich zu den IMR-Werten der gesamten Studienpopulation von  $n=65$  zeigte sich keine relevante Abweichung (Tabelle 8). Abb. 14 stellt die Verteilung der  $IMR_{corr}$ -Werte in der Studiensubpopulation als Histogramm dar. Bezüglich der  $IMR_{corr}$ -Werte zeigen sich zwei Häufigkeitsgipfel im Bereich  $10 < IMR_{corr} \leq 25$  (entspricht 42% aller  $IMR_{corr}$ -Werte der Population) sowie  $30 < IMR_{corr} \leq 45$  (entspricht 34% aller  $IMR_{corr}$ -Werte). Als Ausreißer fanden sich  $n=3$  Patienten im Wertebereich  $80 < IMR \leq 90$ .



**Abb. 14: Häufigkeitsverteilung der gemessenen IMR-Werte ( $n=50$ ).** Die einzelnen Balken umfassen jeweils einen Wertebereich von 5 Einheiten.

In Abb. 15 wird die Studiensubpopulation von  $n=50$  Patienten anhand ihrer FFR und IMR-Werte sowie der etablierten *cut-off*-Werte für den IMR bzw. die FFR in vier Cluster eingeteilt. Die Hälfte der Patienten (50%) fand sich im Cluster „Überwiegend mikrovaskuläre koronare Dysfunktion“ wieder und mehr als ein Drittel (36%) wies gemäß FFR und IMR-Werten weder eine makro- noch mikrovaskuläre koronare Dysfunktion auf (Cluster „Adäquate koronarvaskuläre Funktion“). Ein Zehntel (10%) der Patienten hatte laut Klassifizierung eine „Überwiegend makrovaskuläre koronare Dysfunktion“ und mit 4% die Minderheit eine kombinierte makro- und mikrovaskuläre koronare Funktionsstörung.



**Abb. 15: Klassifikation der Studiensubpopulation (n=50) anhand der FFR und IMR-Werte.** Als Abgrenzung der einzelnen Cluster dienen die anerkannten *cut-off*-Werte der FFR (0,8) sowie der IMR (23U). Die Prozentzahlen geben den Anteil des jeweiligen Clusters an der Studiensubpopulation an.

Mittels einer multiplen logistischen Regressionsanalyse wurden in der Studiensubpopulation von n=50 Patienten Determinanten eines pathologisch erhöhten IMR untersucht (Tabelle 9). Als signifikante ( $p < 0,05$ ) Determinante im Rahmen der Variablenselektion zeigte sich das Merkmal „RCA“ mit einer *odds ratio* von 4,54. Alle anderen Variablen erreichten nicht das Signifikanzniveau (Tabelle 9).

	Alle Variablen			Variablenselektion		
	OR	95% KI	p	OR	95% KI	p
Geschlecht	0,85	0,22-3,31	0,32			
Alter	1,03	0,97-1,08	0,38			
Vorherige PCI-selbes Gefäß	0,40	0,07-2,14	0,28	0,29	0,07-1,2	0,09
Adipositas	0,48	0,09-2,51	0,39			
Bluthochdruck	2,24	0,41-12,34	0,36	3,00	0,74-12,22	0,16
Diabetes	1,16	0,16-8,27	0,88			
Rauchen	1,95	0,48-8,01	0,35			
RCA	3,90	0,86-17,64	0,08	4,54	1,11-18,51	0,04

**Tabelle 9: Determinanten eines pathologisch erhöhten IMR.** Basierend auf einer multiplen logistischen Regressionsanalyse der Studiensubpopulation von n=50 Patienten. OR= Odds ratio. KI= Konfidenzintervall. p=p-Wert. RCA=right coronary artery. PCI=Perkutane Koronarintervention

## **4. Diskussion**

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu zeigen, dass eine umfassende physiologische Beurteilung der Koronarstrombahn mittels gleichzeitiger Messung von FFR und IMR innerhalb eines Zyklus Regadenoson-induzierter Hyperämie machbar, sicher und effektiv ist.

### **4.1 Machbarkeit der gleichzeitigen Messung von FFR und IMR**

Voraussetzung für die invasive Messung der Parameter FFR und IMR ist zunächst die korrekte Platzierung des Führungskatheters am Koronarostium sowie des druck- und temperatursensiblen Messdrahtes distal über die Stenose hinweg (Pijls, De Bruyne et al. 2002, Aarnoudse, Van't Veer et al. 2007). In der Studie gelang dies komplikationslos bei allen 65 rekrutierten Patienten. Insbesondere traten keine technischen Probleme wie Passageschwierigkeiten der Stenose oder verstopfte Messkatheter auf, welche in der Literatur mit Auftretenswahrscheinlichkeiten im niedrig einstelligen Prozentbereich vorbeschrieben sind (De Bruyne, Paulus et al. 1993, Tonino, De Bruyne et al. 2009). Die Erfolgsrate von 100% in unserer Studie ist sicherlich auch auf die niedrige anatomische Komplexität der koronaren Herzerkrankung bei unseren Studienpatienten (Syntax-Score <22 bei allen Patienten) sowie die (leitliniengerechte) Beschränkung auf intermediäre Stenosen zurückzuführen. Das in der Literatur (Bruyne, Pijls et al. 2001, Barbato, Aarnoudse et al. 2004, Toth, Johnson et al. 2016) erwähnte Problem, den Führungskatheter während der Thermodilutions- und FFR-Messungen in korrekter, stabiler Position am Koronarostium zu halten, wurde von uns im Rahmen der Studie als beherrschbare Herausforderung beurteilt. Verschließt der Führungskatheter das Koronarostium, behindert er den Koronarfluss und verfälscht sowohl FFR- als auch Thermodilutionswerte (Bruyne, Pijls et al. 2001, Pijls, De Bruyne et al. 2002, Barbato, Aarnoudse et al. 2004, Toth, Johnson et al. 2016). Zu weit entfernt vom Koronarostium geht während NaCl-Injektionen der Thermodilutionsmessungen zu viel Indikatorsubstanz verloren (Bruyne, Pijls et al. 2001, Barbato, Aarnoudse et al. 2004) Eine Positionsänderung des Führungskatheters zwischen Ruhe- und Hyperämiephase der Thermodilutionsmessungen verfälscht die CFR (Bruyne, Pijls et al. 2001, Pijls, De Bruyne et al. 2002). Die in der Literatur (Bruyne, Pijls et al. 2001, Pijls, De Bruyne et al. 2002, Toth, Johnson et al. 2016) dargebotenen Lösungsvorschläge wie angiografische Positionskontrolle des Führungskatheters, regelmäßige optische Kontrolle der  $P_a$ -Kurven und Vermeidung des Phänomens der „Ventrikularisierung“,

die Wahl der richtigen Führungskathetergröße konnten wir im Rahmen der Studie erfolgreich anwenden.

Während der Bestimmung der  $T_{mn_{Ruhe}}$  im ersten Schritt des Thermodilutionsverfahrens musste die dreimalige Injektion der raumtemperierten NaCl-Boli bei immerhin ca. 1/3 Patienten wiederholt werden, da initial keine adäquaten Temperaturverlaufskurven generiert werden konnten. Wie in wichtigen Grundsatzarbeiten zur Thermodilutionsmethode ersichtlich (Bruyne, Pijls et al. 2001, Pijls, De Bruyne et al. 2002, Barbato, Aarnoudse et al. 2004, Aarnoudse, Van't Veer et al. 2007), tritt dieses Problem in der Praxis regelhaft sowohl unter Ruhe- als auch Hyperämiebedingungen auf, und ist auf verschiedene Ursachen zurückzuführen. Neben einer zu langsamen Injektion des NaCl-Bolus ist die falsche Positionierung des Messdrahtes- zu nah oder zu weit vom Führungskatheter entfernt- als Hauptursache anzuführen, teils wird zur Lösung des Problems auch die Erhöhung der NaCl-Bolusmenge auf 4 ml vorgeschlagen (Bruyne, Pijls et al. 2001, Pijls, De Bruyne et al. 2002, Barbato, Aarnoudse et al. 2004, Aarnoudse, Van't Veer et al. 2007). In unserer Studie gelang die nachträglich erfolgreiche Generierung von Thermodilutionskurven bei den zuvor erwähnten 20 Patienten durch erneute, schnellere Injektion des NaCl-Bolus oder Korrektur der Katheterposition, überwiegend nach weiter distal. Die Wiederholung der NaCl-Injektion führte nur zu einer zeitlichen Verlängerung der Untersuchungsdauer von jeweils ca. einer halben bis maximal einer ganzen Minute je Patienten und stellte somit keine signifikante Verzögerung dar.

Die Verabreichung des Regadenoson-Bolus erwies sich, wie in der Literatur (Nair, Marroquin et al. 2011, Arumugham, Figueredo et al. 2013, Prasad, Zareh et al. 2014, Stolker, Lim et al. 2015, van Nunen, Lenders et al. 2015) beschrieben, als praktikabel und effizient. Da, anders als bei Adenosin, keine Infusionspumpe benötigt wurde, von der Assistenz nur ein nicht-gewichtsadaptierter Bolus einmalig aufgezogen werden musste und bereits vorhandene periphere Zugänge zwecks Verabreichung genutzt wurden, zeigte sich die Regadenoson-Gabe als deutlich einfacher in den üblichen Arbeitsfluss im Herzkatheterlabor integrierbar, selbst wenn die Entscheidung zur FFR bzw. IMR-Messung erst ad-hoc im Verlauf der Koronarangiografie getroffen wurde. Der Wirkungseintritt von Regadenoson konnte bei allen 65 Patienten durch das Auftreten der typischen klinischen Symptomatik, den Abfall der

Blutdruckwerte und/oder der Aufspreizung der  $P_d/P_a$ -Quotienten verifiziert werden, was zwecks des korrekten Timings der NaCl-Bolus-Injektionen unter Hyperämie beim Thermodilutionsverfahren entscheidend ist. Formell ist weder die typische klinische Symptomatik noch der Blutdruckabfall ein Nachweis einer (suffizienten) Hyperämie (Modi, Rahman et al. 2018). „Beweisend“ ist nur der Abfall des  $P_d/P_a$ -Quotienten auf ein Minimum und ggf. die darauf folgende Stagnation des Quotienten im Minimum im Sinne eines *steady-state* (Seto, Tehrani et al. 2014, Johnson, Johnson et al. 2015, Kern and Seto 2015, van Nunen, Lenders et al. 2015, Toth, Johnson et al. 2016). In der Praxis ergibt sich jedoch das Problem der rechtzeitigen Registrierung des Hyperämiebeginns, wenn bei Abwesenheit einer relevanten Kononarstenose kein Abfall des  $P_d/P_a$ -Quotienten zu erwarten ist. In diesem Fall liefern ein merklicher Blutdruckabfall bzw. die typische klinische Symptomatik unter Regadenoson den entscheidenden Hinweis. In der einschlägigen Literatur zur Thermodilutionsmethode findet sich keine Diskussion der oben genannten Problematik, auch nicht in Bezug auf Adenosin.

Die  $T_{mn}$ - und  $P_d/P_a$ -Quotienten-Messungen unter Regadenoson-induzierter Hyperämie verlief bei allen 65 Patienten ohne Komplikationen oder weitere Verzögerungen. Insbesondere war keine Wiederholung der NaCl-Boli-Injektionen notwendig. Somit konnten bei allen 65 Patienten IMR- und FFR-Werte innerhalb eines Zyklus Regadenoson-induzierter Hyperämie bestimmt werden. Die Gesamtdauer der FFR- und IMR-Messungen war mit durchschnittlich  $5,3 \pm 1,5$  Minuten vergleichbar zu den vorhandenen Zeitangaben anderer Studien, in denen die Thermodilutionsmethode (ohne FFR-Messung) unter Verwendung von Adenosin zur Anwendung kam. So gaben Barbato, Aarnoudse et al. (Barbato, Aarnoudse et al. 2004) eine durchschnittliche Gesamtdauer von  $5 \pm 1$  Minute und Pijls, De Bruyne et al. (Pijls, De Bruyne et al. 2002) durchschnittlich  $6,2 \pm 2,3$  Minuten an.

Bei Betrachtung der Variationskoeffizienten der  $n=65$   $T_{mn}$ -Triplikate sowohl unter Ruhebedingungen als auch unter Regadenoson-induzierter Hyperämie fällt auf, dass diese in unserer Studie mit durchschnittlich  $23\% \pm 20\%$  bzw.  $23\% \pm 18\%$  deutlich über dem Niveau anderer Thermodilutionsstudien lagen. So berichteten Pijls, De Bruyne et al. (Pijls, De Bruyne et al. 2002) über Variationskoeffizienten von  $10,5 \pm 8,2\%$  in Ruhe bzw.  $8,0 \pm 6,4\%$  unter Hyperämie, Barbato et al. (Barbato, Aarnoudse et al. 2004) über  $14 \pm 8\%$  unter Ruhebedingungen bzw.  $17 \pm 11\%$  unter Hyperämie, Ng et al. (Ng, Yeung et al. 2006) über



7,2±3% in Ruhe bzw. 4,4±3% unter Hyperämie, MacCarthy et al. (MacCarthy, Berger et al. 2005) über 11±8% in Ruhe bzw. 12±9% unter Hyperämie. Die aufgeführten Studien verwendeten allesamt Adenosin als Hyperämieagenz. Unter Hyperämiebedingungen lagen die Variationskoeffizienten von 38% (n=25/65) aller  $T_{mn}$ -Triplikate in unserer Studie über 20%, was im Rahmen der allgemeinen Qualitätskriterien des Thermodilutionsverfahrens üblicherweise als akzeptables Maximum gilt (Bruyne, Pijls et al. 2001, Pijls, De Bruyne et al. 2002). Wie den Pionier-Arbeiten zur Thermodilution von Bruyne et al., Pijls (Bruyne, Pijls et al. 2001), Pijls et al. (Pijls, De Bruyne et al. 2002) und Barbato et al. (Barbato, Aarnoudse et al. 2004) sowie dem Artikel von Escaned und Davies (Escaned and Davies 2017) zu entnehmen ist, tritt das Problem qualitativ inadäquater Thermodilutionskurven-Triplikate mit zu hohen Variationskoeffizienten in der Praxis regelhaft auf. Pijls et al. (Pijls, De Bruyne et al. 2002) berichten in ihrer Studie mit insgesamt 846 Thermodilutionsmessungen über 13% inadäquate Kurven mit zu hohen Variationskoeffizienten, Barbato et al. (Barbato, Aarnoudse et al. 2004) über 7% inadäquate Thermodilutionskurven, Escaned und Davies (Escaned and Davies 2017) über 10-15%. Als Hauptursache für qualitativ unzureichende Thermodilutionskurven mit zu hohen Variationskoeffizienten wird von allen angeführten Autoren eine zu proximale Lage des temperatursensitiven Messdrahtes in Relation zum Führungskatheter innerhalb des Koronargefäßes angeführt, welche in insuffizienter Mischung der Indikator- mit der Trägersubstanz resultiert (Bruyne, Pijls et al. 2001, Neishi, Akasaka et al. 2002, Pijls, De Bruyne et al. 2002, Aarnoudse, Van't Veer et al. 2007, Escaned and Davies 2017). Bezüglich der korrekten Distanz des Messdrahtes werden in den verschiedenen Studien teils unterschiedliche Empfehlungen gegeben: Bruyne, Pijls et al. (Bruyne, Pijls et al. 2001, Pijls, De Bruyne et al. 2002) sowie Escaned und Davies (Escaned and Davies 2017) propagieren den Vorschub des Messdrahtes mindestens 6 cm distal des Führungskatheters, Aarnoudse et al. (Aarnoudse, Van't Veer et al. 2007) beschreiben eine Distanz zwischen 3 cm und 6 cm distal des Führungskatheter entfernt als ideal, Kobayashi und Fearon (Kobayashi and Fearon 2014) empfehlen den Vorschub des Messdrahtes in das distale 2/3 der Zielkoronararterie und Neishi et al. (Neishi, Akasaka et al. 2002) mehr als 4 cm distal der Injektionsortes. Als alternative Erklärungsmöglichkeit für zu hohe Variationskoeffizienten käme unserer Meinung, zumindest für die Messungen unter Hyperämie, theoretisch auch Hyperämie-Fluktuationen in Frage.

Auffällig bleibt, dass der Prozentsatz qualitativ inadäquater Thermodilutionskurven mit Variationskoeffizienten  $>20\%$  in unserer Studie über dem Niveau oben genannter Thermodilutionsstudien liegt, welche alle unter Verwendung von Adenosin als Hyperämieagens durchgeführt wurden. Interessanterweise zeigt sich in unserer Studie kein signifikanter Unterschied zwischen dem durchschnittlichen (Gesamt-)Variationskoeffizienten der  $n=65$   $T_{mn}$ -Triplikate unter Ruhe und unter Hyperämie. Gleichzeitig ist aber keine Korrelation zwischen den einzelnen  $T_{mn}$ -Triplikaten unter Ruhe und unter Hyperämie auf Patientenebene festzustellen. Somit gibt es weder einen Hinweis darauf, dass das Problem inadäquat hoher Variationskoeffizienten in unserer Studie Hyperämie-, noch Patienten-spezifisch auftritt. Betrachtet man noch einmal die durchschnittlichen (Gesamt-)Variationskoeffizienten oben genannter Studien, so lässt sich auch dort kein Trend bezüglich grundsätzlich höherer oder niedriger Varianz der  $T_{mn}$ -Triplikate unter Hyperämie erkennen. Bei 13 der insgesamt  $n=25$   $T_{mn}$ -Triplikate mit einem Variationskoeffizienten  $>20\%$  in unserer Studie überprüften wir, ob die Schwankungen der drei  $T_{mn}$ -Messungen mit einer Instabilität der Hyperämie im gleichen Messzeitraum assoziiert war. Bei der überwiegenden Mehrheit ( $n=11/13$ ) der Triplikate konnte keine Assoziation nachgewiesen werden, nur in 2 von 13 Fällen passte das Schwankungsmuster der FFR zu dem Schwankungsmuster der  $T_{mn}$  in der gleichen Hyperämiezeitperiode. Auch ein Abgleich der FFR- und  $T_{mn}$ -Varianzen im Hyperämiezeitraum aller überprüfbaren Fälle innerhalb der Studienpopulation ( $n=37$ ) zeigte keine signifikante Korrelation. Es konnte somit kein Hinweis darauf gefunden werden, dass eine etwaige Instabilität der Regadenoson-induzierten Hyperämie in unserer Studie als Ursache für inadäquate Thermodilutionskurven-Triplikate mit zu hohen Variationskoeffizienten zu sehen ist.

Bei ca.  $\frac{3}{4}$  der  $n=25$   $T_{mn}$ -Triplikate mit einem Variationskoeffizienten  $>20\%$  waren außerdem jeweils 2  $T_{mn}$ -Messungen vergleichbar und gleichzeitig beide kleiner als die dritte Abweichende. Wie im Abschnitt 2.2.5 erwähnt, werteten wir diese Messungen als valide Thermodilutionskurven. Somit verblieben  $15/65$  (23%) inadäquate  $T_{mn}$ -Triplikate bzw.  $n=50$  valide Messungen mit einem durchschnittlichen Variationskoeffizienten von  $11\pm 5\%$  unter Hyperämie, was im Rahmen der durchschnittlichen Variationskoeffizienten zuvor genannter Thermodilutionsstudien liegt. Interessanterweise sahen wir keine signifikanten Unterschiede bei den durchschnittlichen  $T_{mn}$ -Zeiten bzw. IMR-Werten zwischen der Gesamtpopulation von  $n=65$  und der Subpopulation mit validen Thermodilutionskurven von  $n=50$ .

Zwecks Vergleiches mit Referenzstudien und damit als Plausibilitätsprüfung der ermittelten IMR-Werte von n=50 Patienten bestimmten wir die Verteilung der IMR-Werte in unserer Studienpopulation, stratifizierten unsere Studienpopulation anhand der IMR- (und FFR-) Werte in koronare Funktions- bzw. Dysfunktions-Cluster und untersuchten mittels multivariater Analyse die Determinanten der IMR.

Der nach der Yong-Formel korrigierte mediane  $IMR_{corr}$  von n=50 Patienten betrug in unserer Studie 27,5 (1. Quartil  $IMR_{corr}$  16,1; 3. Quartil  $IMR_{corr}$  38,9), bezüglich der Verteilung der  $IMR_{corr}$ -Werte zeigten sich zwei Häufigkeitsgipfel im Bereich  $10 < IMR_{corr} \leq 25$  (entspricht 42% aller  $IMR_{corr}$ -Werte der Population) sowie  $30 < IMR_{corr} \leq 45$  (entspricht 34% aller  $IMR_{corr}$ -Werte). Damit lagen die IMR-Werte unserer Studie deutlich über dem Niveau der Studien von Echavarria-Pinto et al. (Echavarria-Pinto, Escaned et al. 2013) mit einem medianen IMR von 18,0 (1. Quartil IMR 12,1; 3. Quartil IMR 29,1), sowie von Lee, Layland et al. (Lee, Layland et al. 2015) mit einem medianen IMR von 16,6 (1. Quartil  $IMR_{corr}$  12,5; 3. Quartil  $IMR_{corr}$  23,0). Der Vergleich des IMR-Verteilungsmusters mit Lee, Layland et al. (Lee, Layland et al. 2015) zeigt, dass auch in dieser Studie ein Häufigkeitsgipfel im Bereich  $10 < IMR_{corr} \leq 25$  zu finden ist, ein zweiter Häufigkeitsgipfel im Bereich  $30 < IMR_{corr} \leq 45$  wie in unserer Studie dort jedoch fehlt.

Grundsätzlich sind sowohl in der Studie von Lee, Layland et al. (Lee, Layland et al. 2015) als auch in unserer Studie als Studienpopulation KHK-Patienten mit einer Indikation für eine Koronarangiografie und FFR-Messung rekrutiert worden. Bezüglich des durchschnittlichen Alters ( $67,9 \pm 11,6$  vs.  $61,1 \pm 9,7$  Jahre) und der Geschlechtsverteilung (28% vs. 29% Frauenanteil) der Populationen zeigt sich eine sehr gute Vergleichbarkeit unserer Studie mit der von Lee, Layland et al. (Lee, Layland et al. 2015). Angesichts anderer vorbeschriebener Einflussfaktoren des IMR (Murai, Lee et al. 2013, Lee, Layland et al. 2015, Miyazaki, Ashikaga et al. 2015, Leung and Leung 2016) sahen wir jedoch eindeutige Abweichungen. So waren in unserer Population deutliche höherer Anteile an Hypertonikern (83% vs. 62%), Diabetikern (42% vs. 26%) und Patienten mit vorheriger PCI (54% vs. 22%) bzw. Myokardinfarkt (mind. 44% vs. 9%) zu verzeichnen. Nur beim Anteil der Patienten mit Adipositas zeigt sich auf den ersten Blick in unserer Studie ein niedrigerer Anteil als bei Lee et al. (Lee, Layland et al. 2015) (25% vs. 30%), wobei dies letztlich nur aus einer unterschiedlichen Definition von Adipositas resultiert (wir folgten stringent der offiziellen WHO-Definition), der durchschnittliche BMI unserer Patienten

lag tatsächlich über dem Niveau der Lee-Studie ( $28 \pm 4,8$  vs.  $25,4 \pm 3,7$ ). Gemäß der multivariaten logistischen Regression in der Studie von Lee et al. (Lee, Layland et al. 2015) zeigte sich neben dem weiblichen Geschlecht, vorangegangene Myokardinfarkte und Adipositas auch die Messung in der RCA als unabhängiger Prädiktor für einen erhöhten IMR. Auch hier sahen wir in unserer Studie einen (zumindest diskret) höheren Anteil (29% vs. 26%) an allen gemessenen Gefäßen im Vergleich zur Lee-Studie. Zusammenfassend erscheint es angesichts des höheren Gesamtrisikoprofils unserer Studienpopulation im Vergleich zu Lee et al. plausibel, dass wir in unserer Studie insgesamt auch höhere IMR-Werte feststellen konnten.

Zudem finden sich innerhalb der IMR-Literatur auch Studien mit deutlich besser vergleichbaren IMR-Werten. So berichtet Miyazaki (Miyazaki, Ashikaga et al. 2015) in einer Studie von 2015 mit 97 KHK-Patienten mit 148 intermediären Stenosen über einen medianen IMR von 24,2 (1. Quartil IMR 16,8; 3. Quartil IMR 32,5). Und Murai et al. (Murai, Lee et al. 2013) maßen 2013 bei 104 Patienten mit stabiler KHK in 131 Gefäßen mit intermediären Läsionen einen medianen IMR von 20,8 (1. Quartil IMR 13; 3. Quartil IMR 30,5). Zwar sind diese beiden deutlich kleinere Studien als die von Lee et al., jedoch ist es beruhigend zu sehen, dass die in unserer Studie registrierten IMR-Werte nicht außerhalb jeglicher bis dato gemessene Bandbreiten liegen.

Anhand der ermittelten FFR und IMR-Werte sowie der etablierten *cut-off*-Werte für den IMR bzw. die FFR wurde unsere Studiensubpopulation von n=50 Patienten in Anlehnung an Lee et al. (Lee, Layland et al. 2015) in vier koronare Funktions-Cluster eingeteilt (Abb. 13). Übereinstimmend mit Lee et al. (Lee, Layland et al. 2015) konnte bei der Mehrheit der Patientenpopulation anhand der FFR-Werte formell eine hämodynamisch-relevante, stenosierende KHK ausgeschlossen werden, wobei der prozentuale Anteil an der gesamten Studienpopulation in unserer Studie mit 86% (was der Summe der Cluster „Überwiegend mikrovaskuläre koronare Dysfunktion“ und „Adäquate koronarvaskuläre Funktion“ entspricht) nochmals deutlich höher lag als bei Lee et al. (66%) oder aber auch als in der FAME-Studie (Tonino, De Bruyne et al. 2009) mit 65%. Gleichzeitig fiel, ähnlich wie bei Lee et al. (Lee, Layland et al. 2015) ein signifikanter Anteil der Patientenpopulation anhand erhöhter IMR-Werte bei gleichzeitig normalen FFR-Werten in das Cluster „Überwiegend mikrovaskuläre koronare Dysfunktion“. Entsprechend der insgesamt höheren IMR-Werte in unserer Studie zeigte sich

im Vergleich zur Lee-Studie (Lee, Layland et al. 2015) jedoch ein deutlich höherer Anteil dieser Patientengruppe (50% vs. 17%) an der Gesamtpopulation von n=50. Auch im direkten Vergleich zu einer kleineren Studie von Echavarría-Pinto et al. (Echavarría-Pinto, Escaned et al. 2013), welche bei 78 Patienten in 91 Gefäßen gleichzeitig FFR und IMR bestimmten, zeigte sich in unserer Studie innerhalb der Patientengruppe mit normalen FFR-Werten ein deutlich höherer Anteil mit gleichzeitig pathologisch erhöhten IMR-Werten (58% vs. 33%). Hier gilt jedoch zu bedenken, dass Echavarría-Pinto et al. in ihrer Studie -trotz insgesamt sehr guter Vergleichbarkeit hinsichtlich IMR-Risikofaktorverteilung- mit 29U einen höheren IMR-cut off-Wert verwendeten und somit automatisch weniger Patienten hinsichtlich des IMR als pathologisch eingestuft wurden.

Vergleichbar mit Lee et al. (Lee, Layland et al. 2015) waren Patienten, welche gleichzeitig niedrige FFR-Werte und erhöhte IMR-Werte vorwiesen und somit ins Cluster „kombiniert makro- und mikrovaskuläre koronare Funktionsstörung“ gehörten, in der Minderheit (4% vs. 8%). Auch bei Echavarría-Pinto et al. (Echavarría-Pinto, Escaned et al. 2013) machten diese Patienten nur einen minimalen Anteil an der Gesamtpopulation aus (5% aller gemessenen Gefäße). Von Lee et al. (Lee, Layland et al. 2015) und Echavarría-Pinto et al. (Echavarría-Pinto, Escaned et al. 2013) wird als Erklärung für die niedrige Prävalenz angeführt, dass erhöhte IMR-Werte *per se* mit einer niedrigeren Wahrscheinlichkeit in Gefäßen mit erniedrigten, also ischämischen FFR-Werten gemessen werden. Als Hintergrund ist die Tatsache zu sehen, dass die FFR die hämodynamische Relevanz, also den Einfluss der Stenose auf den myokardialen Fluss, indirekt aus dem relativen Druckabfall über der Stenose ableitet (van de Hoef, Nolte et al. 2014, van de Hoef, Siebes et al. 2015). Dieser Druckabfall wird aber physiologischerweise wiederum durch den aktuellen herrschenden mikrovaskulären Widerstand beeinflusst (van de Hoef, Nolte et al. 2014, van de Hoef, Siebes et al. 2015). Somit kann bei höherem (niedrigerem) mikrovaskulärem Widerstand der gemessene Druckabfall hinter der Stenose niedriger (höher) ausfallen und sich falsch hohe (niedrige) FFR-Werte ergeben, welche die echte flusslimitierende Wirkung der Stenose unterschätzen (überschätzen) (Pijls, De Bruyne et al. 1996, Meuwissen, Chamuleau et al. 2001, van de Hoef, Nolte et al. 2014, van de Hoef, Siebes et al. 2015, Kobayashi, Lee et al. 2017, Taqueti and Di Carli 2018). Hiermit ergäbe sich auch gleichzeitig eine weitere Erklärung dafür, dass das zuvor genannte Cluster „Überwiegend mikrovaskuläre koronare Dysfunktion“ in unserer Studie

anteilig stark vertreten war. Es bleibt auf jeden Fall kritisch zu hinterfragen, ob bei allen Patienten in diesem Cluster trotz formell normwertiger FFR-Werte tatsächlich keine flusslimitierenden epikardialen Stenosen vorlagen. Die Clustereinteilung ist darüber hinaus mit Vorsicht zu sehen, da andere epikardiale Dysfunktionsmechanismen bzw. Erkrankungen wie Koronarspasmen sowie diffuse epikardiale atherosklerotische Veränderungen nicht bzw. nur bedingt durch die FFR-Messung erfasst werden (Bruyne, Hersbach et al. 2001, van de Hoef, Siebes et al. 2015, Taqueti and Di Carli 2018).

Interessanterweise wies mehr als ein Drittel (36%) unserer Studienpopulation gemäß FFR und IMR-Werten formell weder eine makro- noch mikrovaskuläre koronare Dysfunktion auf (Cluster „Adäquate koronarvaskuläre Funktion“). Gleichzeitig war aber die Mehrheit (ca. 90%) dieser Subpopulation symptomatisch i.S. der CCS- bzw. -NYHA-Klassifikation. Somit lässt sich, zumindest basierend auf der Messung von IMR und FFR, keine Erklärung für die klinische Symptomatik finden. Bei Lee et al. (Lee, Layland et al. 2015) ist der Anteil dieser Patienten mit 48% sogar noch größer. Es stellt sich daher die Frage, was als Ursache dieser Diskrepanz in Frage kommt. Sind die IMR/FFR-Messungen fehlerhaft gewesen bzw. im falschen Stromgebiet erfolgt? Werden bestimmte Formen der koronaren mikro- bzw. makrovaskulären Dysfunktion mittels FFR/IMR-Messung nicht oder nur unzureichend erfasst? Oder kann bei diesen Patienten jegliche makro- und mikrovaskuläre Dysfunktion wirklich ausgeschlossen werden und sind somit alternative Erklärungen der Symptomatik zu erwägen i.S. nicht-kardialer Differentialdiagnosen der AP-Symptomatik bzw. Luftnot?

Zu den wenigen Studien, welche versucht haben, die Ätiologie der AP- bzw. Luftnot-Symptomatik von Patienten ohne angiografisch relevante Koronarstenosen umfassend mittels FFR- und IMR-Messung (diffuse Atherosklerose, mikrovaskuläre Dysfunktion), intravaskulärem Ultraschall (myokardiales *bridging*) sowie Acetylcholin-Provokationstest (endotheliale Dysfunktion) einzugrenzen, gehört die Arbeit von Lee et al. (Lee, Lim et al. 2015). Erwartungsgemäß war der Anteil an Patienten, die trotz angiografischer Unauffälligkeit einen pathologischen FFR-Wert hatten, mit 5% in der Minderheit (Lee, Lim et al. 2015). Einen pathologisch erhöhten IMR (IMR größer gleich 25) zeigten 21% der Studienpopulation, eine endotheliale Dysfunktion 44%, und myokardiales *bridging* 43% (Lee, Lim et al. 2015). Insgesamt hatten 77% der Patienten ohne stenosierende KHK bei Lee et al. irgendeine

alternative Pathologie vorzuweisen, bei immerhin 23% ließ sich trotz umfassender Diagnostik keine Erklärung für die klinische Symptomatik finden (Lee, Lim et al. 2015). Das Studienergebnis deutet daraufhin, dass sich mit über die IMR- und FFR-Messung hinausgehende Diagnostik zwar weitere Ätiologien bestimmen lassen, aber ähnlich wie in unserer Studie, ein signifikanter Patientenanteil ohne kardiale Erklärung der klinischen Symptomatik verbleibt.

Im Rahmen einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse versuchten wir, unabhängige Prädiktoren eines erhöhten IMR-Wertes gemäß Lee et al. (Lee, Layland et al. 2015) zu identifizieren (Tabelle 9). Als einzige unabhängige Variable erreichte in unserer Studiensubpopulation von n=50 Patienten das Merkmal „RCA“ mittels Variablenselektion das Signifikanzniveau 0,05. Dies ist in Übereinstimmung mit Lee et al. (Lee, Layland et al. 2015) und Murai et al. (Murai, Lee et al. 2013), welche als Ergebnis ihrer logistischen Regressionen ebenfalls u.a. die Messung im rechten Koronararteriengebiet als unabhängigen Prädiktionsfaktor für einen erhöhten IMR sahen. Tatsächlich deckte sich die *odds ratio* in unserer Studie 4,54 (Konfidenzintervall: 1,11-18,51) mit der von Murai et al. (Murai, Lee et al. 2013) vorbeschriebenen (*odds ratio*: 4,52, Konfidenzintervall: 1,84-11,11). Als Erklärung eines per se höheren IMR im Stromgebiet der RCA führen Lee et al. (Lee, Layland et al. 2015) an, dass der IMR als Produkt von Fluss ( $1/T_{mn}$ ) und Druck (Pd) von Gefäß-spezifischen Faktoren wie Geometrie, Flussmuster und zugehöriger myokardialer Masse abhängig ist, und diese Faktoren je nach untersuchtem Zielgefäß durchaus variieren können. So sei aufgrund eines relativ längeren Verlaufs und größeren Durchmessers der RCA eine längere  $T_{mn}$  erklärbar (Lee, Layland et al. 2015). Murai et al. (Murai, Lee et al. 2013) führen in ihrem Paper keine Erklärung an, weisen aber auf eine Studie von Chareonthaitawee et al. hin (Chareonthaitawee, Kaufmann et al. 2001), in der mittel PET Heterogenitäten des absoluten myokardialen Blutflusses in gesunden Individuen nachgewiesen werden konnten, mit -passend zum RCA Stromgebiet- einem signifikant niedrigeren Fluss in inferioren Regionen.

Die Tatsache, dass andere von Lee et al. vorbeschriebene Risikofaktoren für einen erhöhten IMR wie weibliches Geschlecht, Adipositas, stattgehabter Myokardinfarkt (Lee, Layland et al. 2015) sowie weitere Risikofaktoren anderer Studien wie Hypertonus (Murai, Lee

et al. 2013), Rauchen (Miyazaki, Ashikaga et al. 2015), Diabetes (Leung and Leung 2016) und eingeschränkter Nierenfunktion (Ostlund-Papadogeorgos, Ekenback et al. 2020) in unserer Prädiktorenanalyse keine Signifikanz erreichten, ist nicht überraschend angesichts der geringen Patientenzahl in unserer Studie bei gleichzeitig hoher Anzahl an unabhängigen Variablen sowie deren definitorischer Ungenauigkeit.

#### 4.2 Sicherheit von Regadenoson

Als Folge der einmaligen intravenösen Verabreichung von 400µg Regadenoson traten im Rahmen unserer Studie bei keinem Patienten schwerste, d.h. potentiell lebensbedrohliche Nebenwirkungen wie plötzlicher Herzstillstand, Myokardinfarkt, ventrikuläre Arrhythmien, transitorisch ischämische Attacken oder ischämische Schlaganfälle auf. Schwere, behandlungsbedürftige Nebenwirkungen wie AV-Block 3. Grades, relevante Bradykardien-hier definiert als symptomatische Herzfrequenzen unter 30 Schläge pro Minute über mehr als 10 Sekunden-, Bronchospasmus, Verschlimmerung oder Wiederauftreten von Vorhofflimmern oder Anfälle waren ebenfalls bei keinem Patienten zu beobachten. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Berichten anderer wichtiger Regadenoson-Studien, welche schwerste Nebenwirkungen gar nicht bis maximal sehr selten (<0,1%) und schwere Nebenwirkungen gar nicht bis selten (<1%) sahen (Iskandrian, Bateman et al. 2007, Cerqueira, Nguyen et al. 2008, Nair, Marroquin et al. 2011, Arumugham, Figueredo et al. 2013, Prasad, Zareh et al. 2014, Stolker, Lim et al. 2015, van Nunen, Lenders et al. 2015).

Bei einem Großteil (ca. 85%) der Studienpopulation traten im Anschluss an die Regadenoson-Gabe mindestens eine leichte Nebenwirkung auf, die keiner medizinischen Intervention bedurfte. Sie waren in der Regel kurz nach der Bolus-Gabe zu beobachten, hielten nur für wenige Sekunden an und führten bei keinem Patienten zum Abbruch des Studienprotokolls. Als häufigste Nebenwirkungen sahen wir in unserer Studie Unwohlsein im Brustbereich (70%) sowie Luftnot (40%). Weitere leichte Nebenwirkungen wie *flush*, Kopfschmerzen und Übelkeit wurden mit einer Häufigkeit im einstelligen Prozentbereich verzeichnet. Wie bereits im Einleitungsteil erwähnt, variieren die Angaben zu den genauen



Häufigkeiten der leichten Nebenwirkungen unter Regadenoson in der Literatur stark. So werden je nach Quelle für das Auftreten des Symptoms „Unwohlsein im Brustbereich“ nach Regadenoson-Gabe Häufigkeiten von 0% (Prasad, Zareh et al. 2014) über 15% (Stolker, Lim et al. 2015), 20% (Nair, Marroquin et al. 2011), bzw. 27% (Iskandrian, Bateman et al. 2007) und 29% (Cerqueira, Nguyen et al. 2008) bis hin zur „überwiegenden Mehrheit der Patienten“ (van Nunen, Lenders et al. 2015) genannt. Für das Auftreten des Symptoms „Atemnot“ finden sich Werte von 3% (Prasad, Zareh et al. 2014), über 13% (Stolker, Lim et al. 2015), 28% (Cerqueira, Verani et al. 1994) bzw. 25% (Iskandrian, Bateman et al. 2007) bis hin zur „überwiegenden Mehrheit der Patienten“ (van Nunen, Lenders et al. 2015). Zusammenfassend lassen sich in Referenzstudien vergleichbare aber auch deutlich abweichende Häufigkeiten im Vergleich zu unserer Studie finden. Dies mag zum einen an divergierenden Symptomdefinitionen liegen. So umfasst „Brustschmerz“ in einer Studie alle Entitäten von Missempfindungen, d.h. vom leichten Unwohlsein bis hin zum Brustschmerz, während in anderen darunter nur typische *angina pectoris*-Symptomatik fällt. Eine alternative Erklärungsmöglichkeit liegt in der unterschiedlichen Zusammensetzung der Studienpopulationen. In der „Adenoscan“-Studie (Cerqueira, Verani et al. 1994) wurde festgestellt, dass Nebenwirkungen unter Adenosin bei Frauen, jüngeren Patienten sowie Patienten mit erhöhtem BMI häufiger aufzutreten scheinen. Ähnliche Beobachtungen machten Cerqueira et al. für Regadenoson (Cerqueira, Nguyen et al. 2008). Brink et al. (Brink, Dickerson et al. 2015) und Golzar et al. (Golzar and Doukky 2014) berichtet über das gehäufte Auftreten subjektiver Dyspnoe unter Regadenoson bei pulmonal vorerkrankten Patienten. *Angina pectoris* nach Adenosin-Gabe wurde gehäuft bei kardial vorerkrankten Patienten beobachtet (Lagerqvist, Sylvén et al. 1992). Zuletzt ist die zuvor ausführlich beschriebene biologische Variabilität hinsichtlich der Adenosin- bzw. Regadenoson-Wirkung basierend auf unterschiedlicher Rezeptorausstattung bzw. Ausprägung der Signalwege auch für die Nebenwirkungen anzunehmen und könnte als Erklärung für unterschiedliche Häufigkeiten in den Studien dienen.

Erwähnenswert ist, dass die regelhaft unter Adenosin- bzw. Regadenoson-Gabe auftretende subjektive Luftnot einen benignen Charakter hat, das heißt nicht Ausdruck einer Verschlechterung der Lungenfunktion ist (McGeoch and Oldroyd 2008, Al Jaroudi and Iskandrian 2009, Prenner, Bukofzer et al. 2012, Golzar and Doukky 2014, Layland, Carrick et al. 2014). Grundlage scheint die Reizung viszeraler Nozizeptoren zu sein (Bertolet, Belardinelli et

al. 1996, Biaggioni 2012, Layland, Carrick et al. 2014). In ähnlicher Weise scheint auch dem Symptom der Brustenge in der überwiegenden Mehrheit der Fälle keine echte Ischämie zu Grunde zu liegen (Cerqueira, Verani et al. 1994, McGeoch and Oldroyd 2008). Sylvén (Sylvén 1993) konnte zeigen, dass *angina pectoris* nach Adenosin-Gabe sowohl bei KHK-Patienten als auch bei völlig gesunden Probanden regelhaft auftritt. In der Adenoscan-Studie (Cerqueira, Verani et al. 1994) klagten 35% der Patientenpopulation über *angina pectoris*, aber nur bei 5,7% ließen sich Ischämiezeichen im EKG nachweisen. Bertolet et al. (Bertolet, Belardinelli et al. 1996) berichten über Brustenge nach Adenosin-Gabe bei 50% der Patienten, sahen Ischämie-typische EKG-Veränderungen aber nur 10-15% der Population. Iskandrian (Iskandrian, Bateman et al. 2007) registrierten ein Unwohlsein im Brustbereich bei 27% der Patienten nach Regadenoson-Gabe bzw. 37% der Patienten nach Adenosin-Gabe, wiesen aber nur bei jeweils 17% der Patienten Ischämie-typische EKG Veränderungen nach. Ähnlich wie beim Symptom Luftnot scheint sich die Empfindung von Brustenge bei einem Großteil der Patienten aufgrund der Stimulation von viszeraler Nozizeptoren durch Adenosin bzw. Regadenoson zu manifestieren (Sylvén, Beermann et al. 1986, Bertolet, Belardinelli et al. 1996, Iskandrian, Bateman et al. 2007). Ob dies, wie lange Jahre behauptet, alleine A1A-Adenosinrezeptor-vermittelt geschieht (Sylvén 1993, Bertolet, Belardinelli et al. 1996) oder auch andere Mechanismen eine Rolle spielen, ist weiterhin Gegenstand von Diskussionen (Iskandrian, Bateman et al. 2007). Auffällig ist, dass, ähnlich wie bei Adenosin, auch unter dem selektiven A2A-Rezeptor-Agonisten Regadenoson Unwohlsein im Brustbereich und Luftnot in unserer und anderen Studien regelhaft auftreten. Entweder ist die zuvor in Liganden-Bindungsstudien nachgewiesene Selektivität von Regadenoson (Gao, Li et al. 2001, Al Jaroudi and Iskandrian 2009) in der physiologischen Umgebung mit den verwendeten Konzentrationen nicht so gegeben, so dass de facto A1A-Rezeptoren stimuliert werden oder es spielen tatsächlich weitere Nozizeptoren eine Rolle.

Wie in Tabelle 4 ersichtlich, nahmen an unserer Studie insgesamt 9 Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (davon mindestens 3 Patienten mit COPD Grad >2) sowie 3 Patienten mit Asthma bronchiale teil. Beide Erkrankungen können mit einem Bronchospasmus einhergehen und stellen eine absolute Kontraindikation für die Verwendung von Adenosin dar (Layland, Carrick et al. 2014, Brink, Dickerson et al. 2015). Bei keinem der Patienten (0/12) kam es nach Regadenoson-Gabe zu einem Bronchospasmus, bei keinem

Patienten musste Aminophyllin als Antagonist oder andere Bronchodilatoren eingesetzt werden. Dies deckt sich mit den Erkenntnissen von Golzar et al. (Golzar and Doukky 2014), welche als Ergebnis ihrer Studie die Verwendung von Regadenoson bei mildem bis moderatem Asthma und COPD sowie tendenziell auch bei fortgeschrittener (stabiler) COPD als sicher einstufen.

Zusammenfassend stufen wir als Ergebnis unserer Studie die Verwendung von Regadenoson unter Beachtung der Kontraindikationen als grundsätzlich sicher ein. Zu bedenken ist, dass bei Regadenoson wie auch bei Adenosin und anderen systemisch vasodilatierenden Substanzen ein geringes Risiko für das Auftreten von *steal*-Phänomenen mit daraus resultierender myokardialer oder zerebraler Ischämie besteht (van Nunen, Lenders et al. 2015). In diesem Zusammenhang ist auch ein „Rote-Hand-Brief“ zu Rapiscan (Regadenoson) von 2014 zu interpretieren, in dem über Schlaganfälle u.a. in Folge von signifikanten Erhöhungen des Blutdrucks bzw. Hypotonien nach Regadenoson-Gabe berichtet und von der Verwendung bei Patienten mit schwerer Hypotonie abgeraten wird.

### 4.3 Effektivität und Stabilität der Regadenoson-induzierten Hyperämie

Während der Messungen unter Regadenoson-induzierter Hyperämie war der durchschnittliche aortale Mitteldruck  $P_a$  in unserer Studie mit  $82 \pm 16$  mmHg im Vergleich zu den Ruhebedingungen  $-8$  mmHg bzw.  $-9\%$  niedriger ( $p < 0,001$ ), der durchschnittliche distale Koronararteriendruck  $P_d$  mit  $74 \pm 17$  mmHg im Vergleich zu den Ruhebedingungen  $-11$  mmHg oder  $-13\%$  niedriger ( $p < 0,001$ ). Somit registrierten wir als hämodynamische Reaktion unter Regadenoson einen signifikanten mittleren arteriellen Blutdruckabfall, der Ausdruck der systemisch vasodilatierenden Wirkung ist.

Relevante Referenzstudien mit Verwendung von sowohl Regadenoson als auch Adenosin berichten über teils vergleichbare, teils aber auch abweichende Blutdruckabfälle. Nair und Marroquin (Nair, Marroquin et al. 2011) maßen unter Regadenoson einen arteriellen Mitteldruckabfall von  $-8$  mmHg bzw.  $-9\%$ , unter Adenosin von  $-12$  mmHg bzw.  $-13\%$ . Van Nunen et al. (van Nunen, Lenders et al. 2015) berichten über einen arteriellen Mitteldruckabfall von -

7% unter Regadenoson, und von -5% unter Adenosin. Teils deutlich abweichende Werte sahen Prasad et al. (Prasad, Zareh et al. 2014) mit -20 mmHg (-22%) unter Regadenoson bzw. -9 mmHg (-9%) unter Adenosin, Stolker et al. (Stolker, Lim et al. 2015) mit -13 mmHg (-14%) unter Regadenoson bzw. -8 mmHg (-9%) unter Adenosin sowie Arumugham et al. (Arumugham, Figueredo et al. 2013) mit -15,3mmHg (-14,4%) unter Regadenoson und -14,7 mmHg (-14,2%) unter Adenosin.

Diese Bandbreite an Werten zeigt, dass die hämodynamische Reaktion sowohl auf Adenosin als auch Regadenoson interindividuellen Schwankungen unterliegt. Verdeutlicht wird dies auch durch die große Standardabweichung der registrierten Blutdruckveränderungen innerhalb unserer Studienpopulation von  $\pm 11$  mmHg (entspricht 137% des Mittelwerts) bzw.  $\pm 12\%$  (entspricht 133% des Mittelwerts), mit einer Spannbreite von -33 bis +13 mm Hg bzw. -40% bis +17%. Ähnlich große Varianzen beschrieben Nair et al. (Nair, Marroquin et al. 2011) mit einer Standardabweichung der Blutdruckveränderung von  $\pm 10$  mmHg (125% des Mittelwerts) unter Regadenoson und  $\pm 10$  mmHg (83% des Mittelwerts) unter Adenosin bzw. Spannbreiten von -26 bis +7 mmHg unter Regadenoson und -33 bis +6 mmHg unter Adenosin. Tarkin et al. (Tarkin, Nijjer et al. 2013) sahen unter Adenosin Spannbreiten der Blutdruckreaktion von -58,3 mmHg bis +24 mmHg.

Bezüglich der hämodynamischen Reaktion auf Adenosin weisen Seto et. al (Seto, Tehrani et al. 2014), Johnson et al. (Johnson, Johnson et al. 2015) sowie Tarkin et al. (Tarkin, Nijjer et al. 2013) daraufhin, dass zusätzlich zu interindividuellen auch große intraindividuelle Schwankungen bei mehrfacher Verabreichung zu verzeichnen sind. Für Adenosin werden als potentielle Erklärung für die beobachtbaren Varianzen neben technischen Faktoren wie fluktuierende Wirkspiegel während der Infusionen aufgrund von Valsalva-Manövern, Armpositionswechsel oder Muskelkontraktionen auch physiologische Mechanismen wie Rezeptorsättigung und -dichte, unterschiedliche bzw. flukturiende cAMP-Level, divergierendes Ansprechen der  $K_{ATP}$ -Kanäle und unterschiedliche bzw. erschöpfte NO-Level sowie unterschiedliche Metabolisierung angeführt (Headrick, Peart et al. 2011, Seto, Tehrani et al. 2014, Modi, Rahman et al. 2018). Und wie Heusch (Heusch 2010) und van den Hoef et al. (van de Hoef, Escaned et al. 2016) zu bedenken geben, entscheidet das Gleichgewicht zwischen exogen verabreichtem Adenosin und anderen endogenen Vasodilatoren auf der einen Seite und verschiedenen endogenen Vasokonstriktoren auf der anderen Seite, inwieweit eine

(koronare) Gefäßdilataion im individuellen Patienten tatsächlich erreicht wird. Es lässt sich mutmaßen, dass ein Großteil dieser aufgeführten Erklärungsansätze, insbesondere die physiologischen Mechanismen, auf Regadenoson als ein synthetisches Adenosin-Derivat übertragbar sind.

Wie erwartet, war der durchschnittliche Abfall des distalen Koronararteriendruck  $P_d$  von -11 mmHg oder -13% in unserer Studie signifikant höher als der durchschnittliche Abfall des aortalen Mitteldrucks  $P_a$  ( $p < 0,001$ ). Rechnerisch ließen sich 93% des mittleren distalen Koronararteriendruckabfalls durch den Abfall des aortalen Mitteldrucks erklären. Wie Tarkin et al. (Tarkin, Nijjer et al. 2013) und Van den Hoef (van de Hoef, Nolte et al. 2014) schreiben, ist der Abfall des distalen Koronararteriendrucks eine Kombination aus einem Abfall des aortalen Mitteldrucks, Druckverlusten durch die Stenose selber sowie einem Abfall des mikrovaskulären Widerstands. Im Fall unserer Studie würden die letzten beiden Faktoren durch die verbleibenden 7% unerklärter Varianz des distalen Koronararterienabfalls reflektiert.

Im Rahmen der kontinuierlichen Aufzeichnung des aortalen Mitteldrucks  $P_a$  nach Regadenosongabe mittels Druckwandler bei  $n=27$  Patienten zeigte sich, dass dieser nach durchschnittlich  $48 \pm 21$  Sekunden sein oben beschriebenes Minimum erreichte. Stolker et al. (Stolker, Lim et al. 2015), welche ebenfalls den zeitlichen Verlauf des aortalen Mitteldrucks bei 149 Patienten nach Regadenoson- und Adenosingabe registrierten, kamen für Regadenoson auf einen vergleichbaren Wert von durchschnittlich 60 Sekunden bis zum Erreichen des Minimums. Für Adenosin registrierten Stolker et al. (Stolker, Lim et al. 2015) eine deutlich längere Dauer von durchschnittlich 180 Sekunden bis zum Minimum.

Auffällig war, dass es bei 22/27 Patienten nach Injektion des Regadenoson-Bolus innerhalb von durchschnittlich  $23 \pm 13$  Sekunden zunächst zu einem intermittierenden Anstieg des aortalen Mitteldrucks von durchschnittlich  $6 \pm 6\%$  kam. Während sich in der Literatur für Regadenoson bis dato keine ähnlichen Berichte finden lassen, erwähnen Tarkin et al. (Tarkin, Nijjer et al. 2013), Stolker et al. (Stolker, Lim et al. 2015) und Seto et al. (Seto, Tehrani et al. 2014) dieses Phänomen bei einem Teil ihrer Studienpopulationen im Zusammenhang mit der Verwendung von Adenosin. Tarkin et al. (Tarkin, Nijjer et al. 2013) zu Folge könnte der Hintergrund dieses Phänomens ein durch die initiale Lungenkreislaufpassage ausgelöster Reflex der peripheren Vasokonstriktion sein. Seto et al. (Seto, Tehrani et al. 2014) spekulieren, dass das Phänomen ein neurologischer Reflex der systemischen Vasokonstriktion als Antwort

auf die subjektive Wahrnehmung der koronaren Hyperämie sei. Sie begründen dies damit, dass der Blutdruckanstieg direkt nach Verabreichung auftrete, nur von kurzer Dauer sei und mit dem Auftreten der typischen Symptomatik wie Luftnot und thorakalem Engegefühl assoziiert sei (Seto, Tehrani et al. 2014). Dies deckt sich mit unseren Beobachtungen unter Regadenoson, wo bei der Mehrheit der 22 Patienten der intermittierende Aortenmitteldruckanstieg mit dem Auftreten der Regadenoson-typischen Begleitsymptome zeitlich zusammenfiel.

Ähnlich wie bei Stolker et al. (Stolker, Lim et al. 2015) beschrieben, konnten auch wir nach Erreichen des Minimums in Folge für Regadenoson einen im Vergleich zum initialen Abfall langsamen, jedoch stetigen Wiederanstieg des arteriellen Mitteldrucks auf Populationsebene erkennen. Parallel zu Stolker et al. (Stolker, Lim et al. 2015) war der arterielle Mitteldruck nach 180 Sekunden auf ca. 90% der Ursprungswerte wiederangestiegen. Dieser Verlauf ist als graduelles Nachlassen der systemischen Regadenoson-Wirkung zu interpretieren. Im Vergleich zu Adenosin, dessen systemischer Effekt bei peripher-venöser Gabe durchschnittlich 60 Sekunden nach Unterbrechung der Infusion komplett abflaut (McGeoch and Oldroyd 2008), zeigt Regadenoson auch in unsere Studie einen deutlich längere Wirkdauer.

Bei gleichzeitiger Betrachtung des distalen Koronararteriendrucks  $P_d$  und des aortalen Mitteldrucks  $P_a$  in Form des  $P_d/P_a$ -Quotienten zeigte sich innerhalb der Subpopulation von  $n=50$  Patienten, dass dieser unter Hyperämie signifikant niedriger war als unter Ruhebedingungen (durchschnittlich  $-0,06 \pm 0,04$  Einheiten). Grundlage dafür ist der zuvor beschriebene relativ stärkere Abfall des distalen Koronararteriendrucks  $P_d$  im Vergleich zum aortalen Mitteldruck  $P_a$  in Folge der Regadenoson-induzierten koronaren Hyperämie. Wir konnten damit die Ergebnisse von Prasad et al. (Prasad, Zareh et al. 2014) und Stolker et al. (Stolker, Lim et al. 2015) bestätigen. Zwar berichteten sowohl Prasad et al. (Prasad, Zareh et al. 2014) als auch Stolker et al. (Stolker, Lim et al. 2015) über absolut und relativ größere Deltas bezüglich des  $P_d/P_a$ -Quotienten unter Hyperämie, jedoch gilt es zu bedenken, dass diese letztlich vom Vorhandensein und dem Ausmaß relevanter epikardialer Stenosen in der Studienpopulation abhängen (Modi, Rahman et al. 2018). Im Falle nicht vorhandener Stenosen kann der  $P_d/P_a$ -Quotient trotz suffizienter Hyperämieerzeugung gemäß der FFR-Theorie nicht signifikant abfallen (Pijls, De Bruyne et al. 1996, Modi, Rahman et al. 2018). Zudem darf, wie

oben ausführlich beschrieben, der Einfluss der koronaren Mikrovaskulatur auf den  $P_d/P_a$ -Quotienten nicht vergessen werden.

Im Vergleich zu den durchschnittlichen Variationskoeffizienten des aortalen Mitteldrucks  $P_a$  (5,1%) und des distalen Koronararteriendrucks  $P_d$  (5,6%) unter Hyperämie jeweils für sich genommen (siehe Tabelle 7) war der Variationskoeffizient des  $P_d/P_a$ -Quotienten unter Hyperämie (und damit die FFR) in unserer Studie mit 1,3% signifikant niedriger ( $p < 0,001$ ). Dieses Ergebnis deckt sich mit Beobachtungen von Johnson et al. (Johnson, Johnson et al. 2015), welche die Variationskoeffizienten der drei Parameter im Rahmen wiederholter Messungen unter Adenosin-induzierter Hyperämie untersucht hatten. Die FFR hatte sich bei Johnson et al. (Johnson, Johnson et al. 2015) mit einem Variationskoeffizient von 2,5% ebenfalls signifikant weniger anfällig für Fluktuationen im zeitlichen Verlauf als der aortale Mitteldruck  $P_a$  mit einem Variationskoeffizient von 9,9% und als der distalen Koronararteriendruck  $P_d$  mit einem Variationskoeffizient von 9,8% gezeigt. Als Hintergrund sind wiederum die zuvor beschriebenen intraindividuelle Unterschiede und die damit verbundene zeitliche Dynamik der hämodynamischen Reaktion auf Adenosin bzw. Regadenoson zu sehen. Folglich erscheint die isolierte Betrachtung von  $P_a$  und  $P_d$  zwecks Evaluation von Effektivität und Stabilität der Hyperämie unter Adenosin oder Regadenoson als nicht geeignet. Modi et al. (Modi, Rahman et al. 2018) und Johnson et al. kamen im Rahmen ihrer Untersuchungen (Johnson, Johnson et al. 2015) zu verlässlichen Markern Adenosin-induzierter Hyperämie ebenfalls zum Schluss, dass hämodynamische Parameter wie Herzfrequenz und Blutdruck aufgrund ihrer niedrigen positiven Prädiktivität nicht geeignet seien.

Bei 9 von 65 Patienten wurde die FFR-Messung zuerst mittels intrakoronarer Gabe von Adenosin durchgeführt und im Anschluss mittels Regadenoson-Gabe wiederholt. Zwischen den FFR-Werten unter Adenosin und Regadenoson ergab sich eine signifikante, stark positive Korrelation mit  $R^2 = 0,988$ . Dieses Ergebnis deckt sich mit anderen Studien, welche die vergleichende FFR-Messung unter Regadenoson und Adenosin- sowohl intrakoronar als auch peripher-venös verabreicht- mit größeren Patientenpopulationen durchführten (Nair, Marroquin et al. 2011, Arumugham, Figueredo et al. 2013, Prasad, Zareh et al. 2014, van Nunen, Lenders et al. 2015). Alle genannten Studien fanden signifikante ( $p < 0,001$ ), stark positive Korrelationen mit einem  $R^2$  deutlich größer als 0,9.

Es verdeutlicht, dass Regadenoson bezüglich der Fähigkeit der Hyperämieerzeugung zumindest was die Anforderungen im Zusammenhang unkomplizierter FFR-Messungen, sprich Messungen ohne Pullback-Manöver anbelangt- als gleichwertig zu Adenosin anzusehen ist.

Im Rahmen des Thermodilutionsverfahrens konnten wir unter Regadenoson-induzierter Hyperämie in unserer Studie einen signifikanten ( $p < 0,001$ ) Abfall der durchschnittlichen *transit mean time*  $T_{mn}$ , sowohl auf Populationsebene ( $n=65$  Patienten), als auch auf Subpopulationsebene ( $n=50$  Patienten) feststellen. Die durchschnittliche *transit mean time* in Ruhe ( $T_{mn,r}$ ) dieser Studiensubpopulation betrug  $0,96 \pm 0,6s$ , die durchschnittliche *transit mean time* unter Hyperämie ( $T_{mn,hyp}$ )  $0,45 \pm 0,3s$  ( $-47\% \pm 29\%$ ). Andere Thermodilutionsstudien mit verfügbaren Detailedaten zu den gemessenen *transit mean times* kamen für Adenosin teils auf vergleichbare, teils auf leicht abweichende prozentuale Veränderungen. Ng et al. (Ng, Yeung et al. 2006) berichteten über eine *transit mean time* von  $0,93 \pm 0,28s$  in Ruhe und  $0,36 \pm 11s$  unter Hyperämie (ca.  $-60\%$ ); Miyazaki et al. (Miyazaki, Ashikaga et al. 2015) über eine *transit mean time* von  $0,78 \pm 0,53s$  in Ruhe und  $0,31 \pm 0,16s$  unter Hyperämie (ca.  $-60\%$ ), Murai et al. (Murai, Lee et al. 2013) über eine *transit mean time* von  $0,96s$  in Ruhe und  $0,37s$  unter Hyperämie (ca.  $-61\%$ ) und Williams et al. über eine *transit mean time* von  $0,56s$  (Bandbreite  $0,35$  bis  $0,92s$ ) in Ruhe und  $0,27s$  (Bandbreite  $0,18$  bis  $0,39s$ ) unter Hyperämie (ca.  $-52\%$ ). Hier gilt es zu bedenken, dass die mögliche Reduktion der *transit mean time* nicht nur von der hyperämischen Wirkung des jeweils verwendeten Agens, sondern auch von der noch vorhandenen vasodilatatorischen Reserve der koronaren Strombahn des jeweiligen Patienten bzw. der jeweiligen Patientenpopulation abhängt (Bruyne, Pijls et al. 2001, Hoef, Piek et al. 2018). Diese Tatsache spiegelt sich auch in der großen interindividuellen Varianz der *transit mean time*-Deltas wider. Besonders deutlich wird dies in einer Studie von Lee et al. (Lee, Jung et al. 2016), welche ihre 313 Patienten anhand von FFR- und IMR-Werten in verschiedene Cluster eingeteilt hatten und unter Adenosin-Hyperämie ein Absinken der *transit mean times* je nach Gruppe zwischen  $-35\%$  und  $-70\%$  beschrieben.

Wie in Abb. 11 zu erkennen ist, zeigte sich in unserer Studie bei 3 von 50 Patienten paradoxerweise ein Anstieg der *transit mean time* unter Hyperämie (zweimal  $+20\%$ , einmal  $+40\%$ ). Ähnliche Fälle finden sich in der einschlägigen Literatur zur Thermodilution nicht erwähnt, zumal Details im Sinne der *transit mean times* auf Patientenebene in den Referenzstudien nicht aufgeführt sind. Als Erklärung für den verringerten Fluss unter



Hyperämie bieten sich gemäß des Ohm'schen Gesetzes theoretisch eine Widerstandserhöhung aufgrund insuffizienter Hyperämie bzw. paradoxer Vasokonstriktion in der koronaren Mikrozirkulation und/oder ein Abfall des Perfusionsdrucks unter Hyperämie an. Bei allen drei Patienten zeigte sich ein Abfall  $P_a$  sowie  $P_d$  unter Hyperämie, bei 2 von 3 auch des  $P_d/P_a$ -Quotienten. Somit scheint ein fehlendes Ansprechen auf die Regadenosonwirkung zumindest unwahrscheinlich. Tatsächlich waren bei allen drei Patienten deutlich unterdurchschnittlich niedrige  $P_{a,s}$  (<50 mmHg) unter Hyperämie zu verzeichnen. Ein absolut zu niedriger systemischer Perfusionsdruck unter Hyperämie käme daher tatsächlich als Erklärung in Frage. Bei zwei der drei genannten Patienten war zudem die *transit mean time* in Ruhe bereits niedriger als die durchschnittliche *transit mean time* der Subpopulation unter Hyperämie. Dies würde eine fehlende koronare vasodilatatorische Reserve und damit fehlenden Abfall der *transit mean time* unter Hyperämie begreiflich machen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass in unserer Studie auf Populationsebene ein signifikanter Abfall der *transit mean times* analog zu anderen Adenosin-Studien gelang, was als Ausdruck der äquivalenten hyperämischen Wirkung von Regadenoson in der Koronarstrombahn gedeutet werden kann.

Klassischerweise wird der hyperämische Effekt des „Goldstandards“ Adenosin in der Literatur folgendermaßen beschrieben: nach Start der zentral-/peripher-venösen Adenosin-Infusion kommt es, leicht verzögert, zum Einsetzen der hyperämischen Wirkung mit Abfall von  $P_a$ ,  $P_d$  und  $P_d/P_a$ -Quotient. Unter fortgesetzter Infusion stellt sich in Folge eine maximale und stabile Hyperämie im Sinne eines *steady state* ein und der  $P_d/P_a$ -Quotient erreicht sein Minimum. Die *steady state*-Hyperämie erlaubt FFR-Messungen nacheinander in verschiedenen Koronararterien, *Pullback*-Manöver bei seriellen Stenosen sowie Thermodilutionsmessungen (McGeoch and Oldroyd 2008, Kobayashi and Fearon 2014, Layland, Carrick et al. 2014, Seto, Tehrani et al. 2014, Diez-Delhoyo, Gutierrez-Ibanes et al. 2015). Zwei Studien von Johnson et al. (Johnson, Johnson et al. 2015) und Seto et al. (Seto, Tehrani et al. 2014) stellen diese Paradigma der *steady state*-Hyperämie unter Adenosin in jedoch Frage. Seto et al. (Seto, Tehrani et al. 2014) verzeichneten bei ca. der Hälfte der gemessenen 86 Fälle trotz kontinuierlicher Infusion mit Adenosin einen signifikanten Anstieg der  $P_d/P_a$ -Quotienten im Vergleich zum ursprünglichen Minimum (=FFR). Auf Populationsebene stiegen die FFRs im formellen Hyperämiezeitraum durchschnittlich

+0,08±0,07 Einheiten oder 10,9% an. Mittels gleichzeitiger Doppler-basierter Messung der koronaren Flussgeschwindigkeiten bei einem Teil ihrer Population konnten sie nachweisen, dass die  $P_d/P_a$ -Quotienten-Anstiege tatsächlich eine Flussverlangsamung und damit Abflauen der Hyperämiewirkung reflektierten. Eine Korrelation dieses Phänomens mit klinischen, echokardiografischen oder koronarangiografischen Parametern gelang Seto et al. nicht.

In ähnlicher Weise beobachteten Johnson et al. (Johnson, Johnson et al. 2015) nur bei 57% ihrer 380 Messungen (190 Patienten) unter laufender Adenosin-Infusion eine echte *steady state*-Hyperämie in Form eines FFR-Plateaus. Bei ca. 43% der Messungen zeigten sich trotz kontinuierlicher Infusion mit Adenosin signifikante, d.h. über die übliche Standardabweichung von  $\pm 0,02$  hinausgehende, Fluktuationen der  $P_d/P_a$ -Quotienten mit Phasen submaximaler Hyperämie in Form verschiedener Muster. Bei ca. 18% der Messungen war maximal 25% des formellen Hyperämiezeitraums instabil, bei 16% der Messungen min. 50% aber weniger als 80% des Zeitraums und bei ca. 7% der Messungen mindestens 1/3 aber max. 50% (Johnson, Johnson et al. 2015). Eine Korrelation dieses Phänomens mit klinischen oder physiologischen Parametern gelang auch Johnson et al. (Johnson, Johnson et al. 2015) nicht. Zusätzlich demonstrieren Johnson et al. (Johnson, Johnson et al. 2015), dass die Zeitspanne bis zum Erreichen des FFR-Minimums, d.h. der maximalen Hyperämie, unter Adenosin eine große interindividuelle Varianz darbietet. Zwar betonen Johnson et al. (Johnson, Johnson et al. 2015), dass es trotz der Fluktuationen der  $P_d/P_a$ -Quotienten unter Adenosin-Hyperämie möglich sei, in wiederholter Messung reproduzierbare FFR-Minima zu bestimmen, geben aber zu bedenken, dass zeitintensivere Untersuchungen wie FFR-*pullback*-Manöver von den Hyperämieschwankungen betroffen wären.

Van Nunen et al. (van Nunen, Lenders et al. 2015) untersuchten in ihrer Studie mit 100 Patienten die Effektivität und den zeitlichen Verlauf Regadenoson-induzierter Hyperämie in ähnlicher Weise wie Johnson et al. bei Adenosin anhand des Verlaufs der  $P_d/P_a$ -Quotienten. Sie zeigten, dass die Zeitspanne bis zum Erreichen des FFR-Minimums, d.h. der maximalen Hyperämie, unter Regadenoson ähnlich wie bei Adenosin einer großen interindividuellen Varianz unterliegt (Johnson, Johnson et al. 2015). Als erste Studie konnten Van Nunen et al. (van Nunen, Lenders et al. 2015) demonstrieren, dass die Dauer des effektiven Hyperämieplateaus nach einmaliger Regadenoson-Bolusgabe analog zu Johnson et al. (Johnson, Johnson et al. 2015) gemessen als Zeitraum mit stagnierenden FFR-Werten inter-

und intraindividuell sehr variabel ist und von 10 Sekunden bis 10 Minuten reicht. Van Nunen et al. (van Nunen, Lenders et al. 2015) registrierten bei insgesamt 31% ihrer Population nach Erreichen des FFR-Minimums Wirkfluktuationen mit alternierenden Hyperämieleveln unter Regadenoson. Zwar bestätigten Van Nunen et al. (van Nunen, Lenders et al. 2015) in ihrer Studie trotz beschriebener Fluktuationen eine sehr gute Reproduzierbarkeit der unkomplizierten FFR-Messung unter Regadenoson bei Wiederholung ( $R^2=0,98$ ,  $p<0,001$ ) sowie sehr gute Übereinstimmung mit Adenosin-basierten Messungen im selben Patient ( $R^2=0,98$ ,  $p<0,001$ ), jedoch könnte es ihrer Meinung nach bei zeitaufwendigeren Untersuchungen wie beispielsweise *Pullback*-Manövern zu Verfälschung der Werte kommen.

In Anlehnung an die Methodologie von Johnson et al. und van Nunen et al. überprüften wir in unserer eigenen Studie bei einer Subpopulation von  $n=37$  Patienten, wie lange das erreichte FFR-Minimum innerhalb der formellen Hyperämie-Messperiode jeweils tatsächlich eingehalten wurde. Bei 46% ( $n=17$ ) der Patienten stagnierte der FFR-Wert während des gesamten Messzeitraums unter Hyperämie auf dem Minimalwert, während bei der knappen Mehrheit der Patienten (54%,  $n=20$ ) die FFR innerhalb eines oder mehrerer Abschnitte der formellen Hyperämieperiode wieder mehr als die Standardabweichung von  $+0,02$  Einheiten über das Minimum angestiegen war. Wir sahen daher einen übereinstimmenden Anteil an Patienten mit hyperämischen Wirkfluktuationen unter Regadenoson wie Seto et al. (Seto, Tehrani et al. 2014) unter Adenosin (54%), aber leicht erhöht im Vergleich zu Van Nunen et al. (van Nunen, Lenders et al. 2015) unter Regadenoson (31%) sowie Johnson et al. (Johnson, Johnson et al. 2015) unter Adenosin (43%). Bei ca. 40% ( $n=14$ ) der Patienten wurde das FFR-Minimum maximal ca. 25% der Hyperämieperiode überschritten, und bei dem verbleibenden ca. einem Fünftel (16%,  $n=6$ ) der Patienten mindestens ein Drittel (33%) und maximal 50% der Periode. Die durchschnittliche Überschreitung der Minimum-FFR über die Standardabweichung von  $+0,02$  Einheiten hinaus bei  $n=37$  Patienten lag bei  $+0,01\pm 0,01$  Einheiten, die durchschnittliche maximale Überschreitung bei  $+0,02\pm 0,01$  Einheiten. Im Vergleich zur durchschnittlichen FFR-Minimum-Überschreitung ( $+0,08\pm 0,07$  Einheiten) bei Seto et al. (Seto, Tehrani et al. 2014) bzw. zu den prozentualen Anteile der verschiedenen Schweregrade der Instabilität bei Johnson et al. (Johnson, Johnson et al. 2015) fiel das Ausmaß der Hyperämie-Fluktuationen in unserer Studie deutlich geringer aus. Analog zu den beiden genannten Studien sahen auch wir eine interindividuelle Varianz bezüglich des jeweiligen

Ausmaßes der Hyperämiefluktuationen sowie, in geringerem Maße, bezüglich der Zeiträume bis zum Erreichen der FFR-Minima.

Ähnlich wie bei den Ausführungen zur Variabilität der hämodynamischen Reaktion auf Adenosin bzw. Regadenoson zuvor, lassen sich interindividuelle Differenzen bezüglich der hyperämischen Effektivität bzw. Stabilität von Regadenoson hypothetisch mit der bekannter Weise unterschiedlichen Ausprägung Adenosin-Rezeptor-assoziiierter Signalwege in Patienten erklären (Modi, Rahman et al. 2018). Als Hintergrund der intraindividuellen Wirkfluktuationen von Regadenoson ließen sich analog die (intermittierende bzw. zunehmende) Erschöpfung dieser Signalwege anführen. Van Nunen et al. (van Nunen, Lenders et al. 2015) führen als mögliche weitere Erklärung intraindividuelle Unterschiede bei der Metabolisierung an. Für Regadenoson ist bis dato jedoch keine relevante Metabolisierung im menschlichen Organismus bekannt, es wird unverändert über Nieren und Galle eliminiert (Palani and Ananthasubramaniam 2013). Eher wäre daher an interindividuelle Unterschiede bei der Elimination zu denken. Van Nunen et al. (van Nunen, Lenders et al. 2015) untersuchten den Effekt von Kaffeekonsum und Körpergewicht auf die Länge des hyperämischen Intervalls, konnten jedoch keine Korrelation feststellen. Abschließend ist erneut zu bemerken, dass das Gleichgewicht zwischen exogen verabreichtem Regadenoson und anderen endogenen Vasodilatoren auf der einen Seite und verschiedenen endogenen Vasokonstriktoren auf der anderen Seite entscheidet, inwieweit und wie lange eine (koronare) Gefäßdilatation im individuellen Patienten tatsächlich erreicht wird.

Eine wichtige Schlussfolgerung aus dem Phänomen der partiell auftretenden Hyperämieinstabilität unter Adenosin und Regadenoson ist unserer Meinung, dass nicht nur - wie bei Johnson et al. und Van Nunen et al. genannt- zeitaufwendige FFR-Untersuchungen wie *pullback*-Manöver, sondern auch CFR- bzw. IMR-Messungen im Rahmen der Thermodilutionsmethode potentiell verfälscht werden könnten. Ein hyperämisches Plateau von teils unter 20 Sekunden, wie van Nunen et al. (van Nunen, Lenders et al. 2015) bei einigen Patienten sehen konnten, wäre möglicherweise zu kurz für die Generierung von 3 Thermodilutionskurven. Interessanterweise wird dieser Punkt weder in oben genannten Studien noch in der einschlägigen Literatur zur Thermodilutionsmethode erwähnt. Nur indirekt klingt das Thema bei Ng et al. (Ng, Yeung et al. 2006) an, welche anhand einer kleinen

Studienpopulation von 15 Patienten die Reproduzierbarkeit der IMR-Bestimmung mittels Thermodilution unter Adenosin-induzierter Hyperämie untersuchten. Sie sahen eine starke, signifikante Korrelation ( $R^2=0,92$ ) zwischen Erst- und Zweitmessung des IMR mit einem Variationskoeffizienten von  $6,9\pm 6,5\%$ . Interessanterweise zeigt sich in der Studie, dass der Variationskoeffizient des IMR gleichzeitig deutlich höher als der der FFR mit  $1,6\pm 1,6\%$  war. Zu bedenken gilt außerdem, dass die Variationskoeffizienten der *transit mean time*-Triplikate in der Studie von Ng et al. (Ng, Yeung et al. 2006) bereits bei Einfachmessung im Vergleich zu anderen Studien (siehe Abschnitt 4.1) erstaunlich niedrig waren. Leider gehen Ng et al. (Ng, Yeung et al. 2006) nicht darauf ein, inwieweit in der Studie inadäquate Thermodilutionskurven mit zu hohen Variationskoeffizienten im Rahmen der Rohdatenaufbereitung eventuell aussortiert worden waren. Es stellt sich also die Frage, inwieweit die von Ng et al. (Ng, Yeung et al. 2006) beschriebene Reproduzierbarkeit der Thermodilution unter Adenosin wirklich repräsentativ ist. In den Pionierstudien wurden bei Definition von Qualitätskriterien des Thermodilutionsmessung Variationskoeffizienten der *transit mean time* bis zu 20% als zulässig gewertet (Pijls, De Bruyne et al. 2002). Es lässt sich nicht ausschließen, dass diese nicht unerhebliche „intrinsische“ Variation von 20% zumindest teils auch auf hyperämische Fluktuationen zurückzuführen sind. Zumal in der Praxis oftmals Thermodilutionskurven aufgrund von noch höheren Variationskoeffizienten ausgeschlossen werden müssen (Pijls, De Bruyne et al. 2002).

Ein weiteres Problem für die Thermodilutionsmethode ergibt sich aus der oben beschriebenen interindividuellen Varianz bezüglich der Zeiträume bis zum Erreichen der FFR-Minima. In der Praxis wird der hyperämische Wirkungseintritt von Adenosin und Regadenoson als Startsignal für die Injektion der NaCl-Boli oftmals anhand des Auftretens der typischen klinischen Symptomatik bzw. anhand der typischen Veränderung hämodynamischer Parameter wie dem Anstieg der Herzfrequenz und dem Abfall des aortalen Mitteldrucks bzw. distalen Koronararteriendrucks verifiziert (Modi, Rahman et al. 2018). So auch in unserer Studie. Wie von Modi et al. (Modi, Rahman et al. 2018) gezeigt, sind diese Signale jedoch keine verlässlichen Marker koronarer Hyperämie. Will man als Alternative gemäß Johnson et al. (Johnson, Johnson et al. 2015) und Van Nunen et al. (van Nunen, Lenders et al. 2015) den Startzeitpunkt und Zeitraum der „wahren“ maximalen Hyperämie anhand des Erreichens des FFR-Minimums bzw. dessen Stagnationsphase nutzen, so ist dies immer nur *ex post* nach Ende

der Aufzeichnungen möglich. *A priori* ist nämlich nicht bekannt, ob in Folge nicht ein noch niedrigerer FFR-Wert erreicht wird bzw. wie lange dieser Minimal-Wert dann stagniert. Schließlich stößt dieses Verfahren an seine Grenzen, wenn keine relevante Stenose vorliegt und somit ein FFR-Minimum unter Hyperämie gar nicht beobachtet werden kann.

#### 4.4 Limitationen der Studie

Die Ergebnisse unserer Studie sind im Zusammenhang folgender Limitationen zu interpretieren.

Die Messungen wurden von einem Untersucher in einer kardiologischen Tagesklinik durchgeführt (*single center*- Studie) und unterliegen daher einem gewissen Bias. Idealerweise wären die Messungen beim jeweiligen Patienten von einem zweiten Untersucher erneut durchgeführt worden, um die *interobserver*-Zuverlässigkeit zu demonstrieren. Die Einbeziehung von Patienten anderer Kliniken würde die externe Validität der Studie erhöhen. Dem Untersucher bzw. Auswerter war zudem vor Beginn der Messungen der klinische Hintergrund der Patienten mit aktuellen Beschwerden und Ergebnissen anderer Untersuchungen bekannt, so dass eine Verzerrung der Ergebnisse im Sinne eines *confirmation bias* nicht auszuschließen ist.

Die Fallzahl unserer Studie ist mit n=65 bzw. n=50 Patienten relativ klein, daher sind die Ergebnisse nur mit Vorsicht auf die Grundgesamtheit übertragbar. Insbesondere die logistische Regressionsanalyse der IMR-Prädiktoren ist unter diesem Aspekt kritisch zu sehen. Auf eine Korrelation von IMR-Werten mit klinischen *outcomes* wurde bei nicht ausreichender statischer *power* verzichtet.

Aufgrund des Studiendesigns als Machbarkeitsstudie fand kein direkter Vergleich von Regadenoson mit dem „Goldstandard“ Adenosin hinsichtlich der CFR/IMR-Messungen und Aufzeichnung von Nebenwirkungen beim jeweils gleichen Patienten statt. Lediglich die FFR-Messungen wurden wie zuvor genannt bei 9 Patienten unmittelbar hintereinander ausgeführt. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Regadenoson und der Durchführung der Studie im normalen Klinikalltag mit entsprechenden Zeitrestriktionen fanden keine wiederwiederholten

Messungen von IMR und FFR unter Regadenoson statt, um die *intraobserver*-Reproduzierbarkeit direkt zu prüfen.

Die Patienten nahmen während der Teilnahme an der Studie weiterhin ihre Medikamente ein, so dass diese als *confounder* der Ergebnisse nicht völlig auszuschließen sind. Es wurde nicht kontrolliert, wann die Patienten zuletzt Kaffee konsumiert hatten, welcher als nicht-selektiver Adenosinrezeptorantagonist gemäß einiger Studien (Zhao, Messina et al. 2007, Bitar, Mastouri et al. 2015, Reyes 2016) in Verdacht steht, die Regadenoson-Wirkung abschwächen zu können. Die Studienlage ist jedoch nicht eindeutig (Lee, Fraser et al. 2012, Saab, Bajaj et al. 2016). Hage et al. (Hage and Iskandrian 2012) und Salcedo et al. (Salcedo and Kern 2009) empfehlen daher für die Praxis, den Verzehr von Kaffee beim Patienten zumindest in den letzten Stunden vor den Untersuchungen quantitativ einzuschränken und in der letzten Stunde komplett zu unterbinden. Diese Bedingung wurde in unserer Studie implizit erfüllt, da sich die Patienten, wie bei Koronarangiografien üblich, für die Untersuchungen nüchtern vorstellten.

#### 4.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Wir konnten im Rahmen unserer Studie zeigen, dass technische Durchführung von gleichzeitiger FFR- und IMR-Messung innerhalb eines Zyklus Regadenoson-induzierter Hyperämie ohne wesentliche Komplikationen machbar ist. Wir stießen während der IMR-Bestimmung mittels Thermodilutionsmethode jedoch auf das in der Literatur vorbeschriebene und in unserer Studie verschärft auftretende Problem, dass bei einem Teil der Patienten Thermodilutionskurven aufgrund nicht ausreichender Qualität im Nachhinein aussortiert werden mussten. Zwar konnten wir keinen Hinweis für einen Zusammenhang des Problems inadäquater Thermodilutionskurven mit einer insuffizienten Hyperämie unter Regadenoson oder patientenspezifischen Merkmalen finden, jedoch konnten diese Zusammenhänge in unserer Studie auch nicht sicher ausgeschlossen werden. Im direkten und indirekten Abgleich mit Referenzstudien via IMR-Wert-Verteilung, funktioneller Clustereinteilung mittels IMR/FFR-Werte und IMR-Prädiktorenanalyse erscheinen die bereinigten, validen IMR-Werte unserer Studie nicht implausibel.

Als hämodynamische Reaktion nach Regadenoson-Gabe sahen wir, analog zur Literatur über Adenosin und Regadenoson, einen signifikanten Blutdruckabfall mit konsekutiver langsamer Erholung. Auffällig waren dabei die große inter- und intraindividuelle Variabilität der Reaktionen. Den initial nach Bolus-Gabe kurzzeitig auftretenden Blutdruckanstieg bei einem Teil der Patienten und dessen gleichzeitiges Auftreten mit der typischen klinischen Symptomatik wie Brustenge und Luftnot haben wir unseres Wissens erstmals explizit für Regadenoson beschrieben. Wie in der Literatur berichtet, sahen auch wir den aortalen Blutdruckverlauf unter Regadenoson nicht als verlässlichen Marker der Hyperämie. Der in unserer Studie demonstrierte signifikante Abfall der  $P_d/P_a$ -Quotienten sowie die Übereinstimmung der FFR-Messungen mit Adenosin hingegen verdeutlichen, dass Regadenoson bezüglich der Fähigkeit der Hyperämieerzeugung- zumindest was die Anforderungen im Zusammenhang unkomplizierter FFR-Messungen anbelangt- als gleichwertig zu Adenosin anzusehen ist. Im Rahmen der Thermodilutionsmessungen wiesen wir in unserer Studie, parallel zu Studien unter Adenosin, einen signifikanten Abfall der *transit mean times* nach, welcher als Ausdruck der äquivalenten hyperämischen Wirkung von Regadenoson in der Koronarstrombahn gedeutet werden kann. Auffällig war auch hier, wie bei den hämodynamischen Reaktionen unter Regadenoson, die große inter- und intraindividuelle Varianz. Als weitere wichtige Beobachtung sahen wir, wie in der Literatur erwähnt, Hyperämie-Fluktuationen unter Regadenoson mit einer signifikanten interindividuellen Varianz bezüglich des jeweiligen Ausmaßes und Musters. Die Effektivität bzw. Stabilität der Regadenoson-induzierten Hyperämie war somit in unserer Studie auf Populationsebene nur bedingt gegeben.

In Anbetracht ausbleibender schwerster oder schwerer Nebenwirkungen in unserer Studie erscheint uns die Verwendung von Regadenoson unter Beachtung der Kontraindikationen als grundsätzlich sicher, auch bei Patienten mit fortgeschrittenen (stabil eingestellten) obstruktiven Lungenerkrankungen. Leichte, nicht-behandlungsbedürftige Nebenwirkungen traten, wie in der Literatur zu Adenosin und Regadenoson vorbeschrieben, regelhaft auf.

Aus dem beobachteten Phänomen der partiell auftretenden Hyperämie-Instabilität unter Regadenoson (wie auch Adenosin) ergeben sich zwei wichtige Schlussfolgerungen.



Erstens könnten von diesem Phänomen nicht nur -wie in der Literatur genannt- zeitaufwendige FFR-Untersuchungen wie *pullback*-Manöver, sondern auch CFR- bzw. IMR-Messungen im Rahmen der Thermodilutionsmethode verfälscht werden. Zweitens lassen sich Startzeitpunkt und Zeitraum der „wahren“ maximalen Hyperämie anhand der gleichzeitigen Betrachtung der  $P_d/P_a$ -Quotienten nur *ex post* nach Ende der Aufzeichnungen bestimmen (vorausgesetzt es liegt eine relevante Stenose vor). Zusammen mit dem Problem inadäquater Thermodilutionskurven resultiert daraus, dass bei der IMR/CFR-Bestimmung mittels Thermodilutionsmethode unter Regadenoson (bzw. Adenosin) Teile der Messungen aussortiert bzw. regelhaft wiederholt werden müssten.

Angesichts der Limitationen unserer Studie erscheinen weiterführende Studien zur FFR- und IMR-Messung mittels Thermodilutionsmethode unter Regadenoson (und Adenosin) mit größerer Fallzahl, der Wiederholung von Messungen im selben Patienten zwecks Überprüfung der Reproduzierbarkeit sowie der gleichzeitigen Doppler-basierten Messung von Flussgeschwindigkeiten und deren Korrelation mit den von uns beobachteten Fluktuationen der hyperämischen  $P_d/P_a$ -Quotienten bzw. *transit mean times* notwendig. Damit könnten die von uns genannten Bedenken hinsichtlich der Validität von IMR-Messungen bzw. zeitaufwendigen FFR-Messungen unter Hyperämie-Fluktuationen von Regadenoson bzw. Adenosin überprüft werden.

Als Alternative zur Thermodilutionsmessung unter Adenosin-induzierter Hyperämie wurde in den vergangenen Jahren von De Bruyne und Kollegen (De Bruyne, Adjedj et al. 2017) ein neues Verfahren propagiert, welches unter kontinuierlicher Infusion von NaCl den absoluten maximalen koronaren Fluss und bzw. minimalen Widerstand bestimmt. Die theoretischen und praktischen Grundlagen dazu wurden von Ganz et al. (Ganz, Tamura et al. 1971) sowie von Aarnoudse et al. (Aarnoudse, Van't Veer et al. 2007) gelegt. Praktikabel wurde das Verfahren aber erst mit jüngsten technischen Neuerungen im Bereich der Infusionskatheter (De Bruyne, Adjedj et al. 2017). Es basiert auf der Beobachtung, dass eine kontinuierliche koronare Infusion von raumtemperiertem NaCl ab einer bestimmten Laufrate eine Adenosin-äquivalente Hyperämie-Wirkung in der Koronarstrombahn entfaltet (De Bruyne, Adjedj et al. 2017). Dieses Verfahren scheint, zumindest Doppler-basierten Messungen zu Folge, den maximalen Koronarfluss während der Dauer der Infusion auf einem Plateau im Sinne einer *steady state*-Hyperämie zu halten (De Bruyne, Adjedj et al. 2017).

---

Zugleich attestierten Xaplanteris et al. (Xaplanteris, Fournier et al. 2018) dem Verfahren Reproduzierbarkeit mit Korrelationskoeffizienten  $\rho$  von ca. 0,8 zwischen den Wiederholungsmessungen von absolutem Fluss und Widerstand und Variationskoeffizienten von ca. 20%. Interessanterweise liegen diese Koeffizienten teils deutlich über den zuvor erwähnten Koeffizienten der klassischen Thermodilutionsmethode unter Adenosin. Außerdem zeigen sich, wie beim klassischen Thermodilutionsverfahren, deutliche niedrigere Koeffizienten für die FFR-Messung unter NaCl-infusion ( $\rho=0,93$ , Variationskoeffizient von 3,7%). Daher schreiben die Autoren selber, dass die intraindividuelle Variabilität des Messverfahrens hinsichtlich koronarem Fluss- und Widerstand „nicht ignoriert werden kann“ (Xaplanteris, Fournier et al. 2018). Zu bedenken gilt auch, dass, analog zu den Studien von Johnson et al. (Johnson, Johnson et al. 2015) und Seto et al. (Seto, Tehrani et al. 2014), eine FFR-Minimum-Stabilität unter NaCl-induzierter Hyperämie bis dato noch nicht untersucht wurde.

## 5. Literaturverzeichnis

Aarnoudse, W., W. F. Fearon, G. Manoharan, M. Geven, F. van de Vosse, M. Rutten, B. De Bruyne and N. H. Pijls (2004). "Epicardial stenosis severity does not affect minimal microcirculatory resistance." Circulation **110**(15): 2137-2142.

Aarnoudse, W., M. Van't Veer, N. H. Pijls, J. Ter Woorst, S. Vercauteren, P. Tonino, M. Geven, M. Rutten, E. van Hagen, B. de Bruyne and F. van de Vosse (2007). "Direct volumetric blood flow measurement in coronary arteries by thermodilution." J Am Coll Cardiol **50**(24): 2294-2304.

Adjedj, J., G. G. Toth, N. P. Johnson, M. Pellicano, A. Ferrara, V. Flore, G. Di Gioia, E. Barbato, O. Muller and B. De Bruyne (2015). "Intracoronary Adenosine: Dose-Response Relationship With Hyperemia." JACC Cardiovasc Interv **8**(11): 1422-1430.

Ahmed, N., J. Layland, D. Carrick, M. C. Petrie, M. McEntegart, H. Eteiba, S. Hood, M. Lindsay, S. Watkins, A. Davie, A. Mahrous, J. Carberry, V. Teng, A. McConnachie, N. Curzen, K. G. Oldroyd and C. Berry (2016). "Safety of guidewire-based measurement of fractional flow reserve and the index of microvascular resistance using intravenous adenosine in patients with acute or recent myocardial infarction." Int J Cardiol **202**: 305-310.

Al Jaroudi, W. and A. E. Iskandrian (2009). "Regadenoson: a new myocardial stress agent." J Am Coll Cardiol **54**(13): 1123-1130.

Aljaroudi, W., D. Hermann, F. Hage, J. Heo and A. E. Iskandrian (2010). "Safety of regadenoson in patients with end-stage renal disease." The American journal of cardiology **105**(1): 133-135.

AlJaroudi, W., F. Iqbal, J. Koneru, P. Bhambhani, J. Heo and A. E. Iskandrian (2011). "Safety of regadenoson in patients with end-stage liver disease." Journal of Nuclear Cardiology **18**(1): 90-95.

Ananthasubramaniam, K., R. Weiss, B. McNutt, B. Klauke, K. Feaheny and S. Bukofzer (2012). "A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and tolerance of regadenoson in subjects with stage 3 or 4 chronic kidney disease." Journal of Nuclear Cardiology **19**(2): 319-329.

Arumugham, P., V. M. Figueredo, P. B. Patel and D. L. Morris (2013). "Comparison of intravenous adenosine and intravenous regadenoson for the measurement of pressure-derived coronary fractional flow reserve." EuroIntervention **8**(10): 1166-1171.

Baile, E. M., P. D. Pare, Y. D'Yachkova and R. G. Carere (1999). "Effect of contrast media on coronary vascular resistance: contrast-induced coronary vasodilation." Chest **116**(4): 1039-1045.

Barbato, E., W. Aarnoudse, W. R. Aengevaeren, G. Werner, V. Klauss, W. Bojara, I. Herzfeld, K. G. Oldroyd, N. H. Pijls, B. De Bruyne and g. Week 25 study (2004). "Validation of coronary flow reserve measurements by thermodilution in clinical practice." Eur Heart J **25**(3): 219-223.

Bassenge, E. and G. Heusch (1990). Endothelial and neuro-humoral control of coronary blood flow in health and disease. Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology, Volume 116, Springer: 77-165.

Baumgart, D., M. Haude, F. Liu, J. Ge, G. Goerge and R. Erbel (1998). "Current concepts of coronary flow reserve for clinical decision making during cardiac catheterization." American Heart Journal **136**(1): 136-149.

Bernhardt, P., M. Steffens, K. Kleinertz, R. Morell, R. Budde, R. Leischik, A. Krämer, U. Overhoff and O. Strohm (2006). "Safety of Adenosine Stress Magnetic Resonance Imaging Using a Mobile Cardiac Magnetic Resonance System." Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance **8**(3): 475-478.

Berry, C., J. D. McClure and K. G. Oldroyd (2017). "Meta-Analysis of Death and Myocardial Infarction in the DEFINE-FLAIR and iFR-SWEDEHEART Trials." Circulation **136**(24): 2389-2391.

Bertolet, B. D., L. Belardinelli, E. A. Franco, W. W. Nichols, R. A. Kerensky and J. A. Hill (1996). "Selective Attenuation by N-0861 (*N*<sup>6</sup>-Endonorboran-2-yl-9-Methyladenine) of Cardiac A<sub>1</sub> Adenosine Receptor-Mediated Effects in Humans." Circulation **93**(10): 1871-1876.

Biaggioni, I. (2012). Adenosine Receptors and Autonomic Regulation. Primer on the Autonomic Nervous System: 95-97.

Bitar, A., R. Mastouri and R. P. Kreutz (2015). "Caffeine Consumption and Heart Rate and Blood Pressure Response to Regadenoson." PLoS One **10**(6): e0130487.

Brink, H. L., J. A. Dickerson, J. A. Stephens and K. K. Pickworth (2015). "Comparison of the Safety of Adenosine and Regadenoson in Patients Undergoing Outpatient Cardiac Stress Testing." Pharmacotherapy **35**(12): 1117-1123.

Bruyne, B. D., F. Hersbach, N. H. J. Pijls, J. Bartunek, J.-W. Bech, G. R. Heyndrickx, K. L. Gould and W. Wijns (2001). "Abnormal Epicardial Coronary Resistance in Patients With Diffuse Atherosclerosis but 'Normal' Coronary Angiography." Circulation **104**(20): 2401-2406.

Bruyne, B. D., N. H. J. Pijls, L. Smith, M. Wievegg and G. R. Heyndrickx (2001). "Coronary Thermodilution to Assess Flow Reserve." Circulation **104**(17): 2003-2006.

Burke, A. P. and R. Virmani (2007). "Pathophysiology of acute myocardial infarction." Med Clin North Am **91**(4): 553-572; ix.

Cerqueira, M. D., P. Nguyen, P. Staehr, S. R. Underwood, A. E. Iskandrian and A.-M. T. Investigators (2008). "Effects of age, gender, obesity, and diabetes on the efficacy and safety of the selective A<sub>2A</sub> agonist regadenoson versus adenosine in myocardial perfusion imaging: integrated ADVANCE-MPI trial results." JACC: Cardiovascular Imaging **1**(3): 307-316.

Cerqueira, M. D., M. S. Verani, M. Schwaiger, J. Heo and A. S. Iskandrian (1994). "Safety profile of adenosine stress perfusion imaging: results from the Adenoscan Multicenter Trial Registry." Journal of the American College of Cardiology **23**(2): 384-389.

Chareonthaitawee, P., P. A. Kaufmann, O. Rimoldi and P. G. Camici (2001). "Heterogeneity of resting and hyperemic myocardial blood flow in healthy humans." Cardiovascular Research **50**(1): 151-161.

Chugh, S. K., J. Koppel, M. Scott, L. Shewchuk, D. Goodhart, R. Bonan, J.-C. Tardif, S. G. Worthley, C. DiMario, M. J. Curtis, I. T. Meredith and T. J. Anderson (2004). "Coronary flow velocity reserve does not correlate with TIMI frame count in patients undergoing non-emergency percutaneous coronary intervention." Journal of the American College of Cardiology **44**(4): 778-782.

Corcoran, D., B. Hennigan and C. Berry (2017). "Fractional flow reserve: a clinical perspective." Int J Cardiovasc Imaging **33**(7): 961-974.

Coverstone, E., R. Shapiro and J. Singh (2015). "Current developments and future applications of intracoronary hemodynamics." Coron Artery Dis **26**(5): 448-458.

Curzen, N., O. Rana, Z. Nicholas, P. Golledge, A. Zaman, K. Oldroyd, C. Hanratty, A. Banning, S. Wheatcroft, A. Hobson, K. Chitkara, D. Hildick-Smith, D. McKenzie, A. Calver, B. D. Dimitrov and S. Corbett (2014). "Does routine pressure wire assessment influence management strategy at coronary angiography for diagnosis of chest pain?: the RIPCORD study." Circ Cardiovasc Interv **7**(2): 248-255.

Davies, J. E., S. Sen, H.-M. Dehbi, R. Al-Lamee, R. Petraco, S. S. Nijjer, R. Bhindi, S. J. Lehman, D. Walters, J. Sapontis, L. Janssens, C. J. Vrints, A. Khashaba, M. Laine, E. Van Belle, F. Krackhardt, W. Bojara, O. Going, T. Härle, C. Indolfi, G. Niccoli, F. Ribichini, N. Tanaka, H. Yokoi, H. Takashima, Y. Kikuta, A. Erglis, H. Vinhas, P. Canas Silva, S. B. Baptista, A. Alghamdi, F. Hellig, B.-K. Koo, C.-W. Nam, E.-S. Shin, J.-H. Doh, S. Brugaletta, E. Alegria-Barrero, M. Meuwissen, J. J. Piek, N. van Royen, M. Sezer, C. Di Mario, R. T. Gerber, I. S. Malik, A. S. P. Sharp, S. Talwar, K. Tang, H. Samady, J. Altman, A. H. Seto, J. Singh, A. Jeremias, H. Matsuo, R. K. Kharbanda, M. R. Patel, P. Serruys and J. Escaned (2017). "Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI." New England Journal of Medicine **376**(19): 1824-1834.

De Bruyne, B., J. Adedj, P. Xaplanteris, A. Ferrara, Y. Mo, M. Penicka, V. Flore, M. Pellicano, G. Toth, E. Barbato, D. J. Duncker and N. H. Pijls (2017). "Saline-Induced Coronary Hyperemia: Mechanisms and Effects on Left Ventricular Function." Circ Cardiovasc Interv **10**(4).

De Bruyne, B., W. J. Paulus, P. J. Vantrimpont, S. U. Sys, G. R. Heyndrickx and N. H. J. Pijls (1993). "Transstenotic coronary pressure gradient measurement in humans: In vitro and in vivo evaluation of a new pressure monitoring angioplasty guide wire." Journal of the American College of Cardiology **22**(1): 119-126.

De Bruyne, B., N. H. J. Pijls, B. Kalesan, E. Barbato, P. A. L. Tonino, Z. Piroth, N. Jagic, S. Möbius-Winkler, G. Rioufol, N. Witt, P. Kala, P. MacCarthy, T. Engström, K. G. Oldroyd, K. Mavromatis,

G. Manoharan, P. Verlee, O. Frobert, N. Curzen, J. B. Johnson, P. Jüni and W. F. Fearon (2012). "Fractional Flow Reserve–Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease." New England Journal of Medicine **367**(11): 991-1001.

Deussen, A., M. Brand, A. Pexa and J. Weichsel (2006). "Metabolic coronary flow regulation—current concepts." Basic research in cardiology **101**(6): 453-464.

Di Serafino, L., B. De Bruyne, F. Mangiacapra, J. Bartunek, P. Agostoni, M. Vanderheyden, G. Scognamiglio, G. R. Heyndrickx, W. Wijns and E. Barbato (2013). "Long-term clinical outcome after fractional flow reserve- versus angio-guided percutaneous coronary intervention in patients with intermediate stenosis of coronary artery bypass grafts." Am Heart J **166**(1): 110-118.

Diez-Delhoyo, F., E. Gutierrez-Ibanes, G. Loughlin, R. Sanz-Ruiz, M. E. Vazquez-Alvarez, F. Sarnago-Cebada, R. Angulo-Llanos, A. Casado-Plasencia, J. Elizaga and F. Fernandez Aviles Diaz (2015). "Coronary physiology assessment in the catheterization laboratory." World J Cardiol **7**(9): 525-538.

Duncker, D. J. and R. J. Bache (2008). "Regulation of coronary blood flow during exercise." Physiological reviews **88**(3): 1009-1086.

Echavarria-Pinto, M., J. Escaned, E. Macias, M. Medina, N. Gonzalo, R. Petraco, S. Sen, P. Jimenez-Quevedo, R. Hernandez, R. Mila, B. Ibanez, I. J. Nunez-Gil, C. Fernandez, F. Alfonso, C. Banuelos, E. Garcia, J. Davies, A. Fernandez-Ortiz and C. Macaya (2013). "Disturbed coronary hemodynamics in vessels with intermediate stenoses evaluated with fractional flow reserve: a combined analysis of epicardial and microcirculatory involvement in ischemic heart disease." Circulation **128**(24): 2557-2566.

Echavarria-Pinto, M., T. P. van de Hoef, P. W. Serruys, J. J. Piek and J. Escaned (2014). "Facing the complexity of ischaemic heart disease with intracoronary pressure and flow measurements: beyond fractional flow reserve interrogation of the coronary circulation." Curr Opin Cardiol **29**(6): 564-570.

Engstrom, T., H. Kelbaek, S. Helqvist, D. E. Hofsten, L. Klovgaard, L. Holmvang, E. Jorgensen, F. Pedersen, K. Saunamaki, P. Clemmensen, O. De Backer, J. Ravkilde, H. H. Tilsted, A. B. Villadsen, J. Aaroe, S. E. Jensen, B. Raungaard and L. Kober (2015). "Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3-PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial." Lancet **386**(9994): 665-671.

Escaned, J. and J. Davies (2017). Physiological Assessment of Coronary Stenoses and the Microcirculation.

Escaned, J., M. Echavarria-Pinto, H. M. Garcia-Garcia, T. P. van de Hoef, T. de Vries, P. Kaul, G. Raveendran, J. D. Altman, H. I. Kurz, J. Brechtken, M. Tulli, C. Von Birgelen, J. E. Schneider, A. A. Khashaba, A. Jeremias, J. Baucum, R. Moreno, M. Meuwissen, G. Mishkel, R. J. van Geuns, H. Levite, R. Lopez-Palop, M. Mayhew, P. W. Serruys, H. Samady, J. J. Piek and A. Lerman (2015).

"Prospective Assessment of the Diagnostic Accuracy of Instantaneous Wave-Free Ratio to Assess Coronary Stenosis Relevance: Results of ADVISE II International, Multicenter Study (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation II)." JACC Cardiovasc Interv **8**(6): 824-833.

Fearon, W. F. (2015). "Invasive coronary physiology for assessing intermediate lesions." Circ Cardiovasc Interv **8**(2): e001942.

Fearon, W. F., W. Aarnoudse, N. H. Pijls, B. De Bruyne, L. B. Balsam, D. T. Cooke, R. C. Robbins, P. J. Fitzgerald, A. C. Yeung and P. G. Yock (2004). "Microvascular resistance is not influenced by epicardial coronary artery stenosis severity: experimental validation." Circulation **109**(19): 2269-2272.

Fearon, W. F., L. B. Balsam, H. M. Farouque, A. D. Caffarelli, R. C. Robbins, P. J. Fitzgerald, P. G. Yock and A. C. Yeung (2003). "Novel index for invasively assessing the coronary microcirculation." Circulation **107**(25): 3129-3132.

Fearon, W. F., H. M. Farouque, L. B. Balsam, A. D. Caffarelli, D. T. Cooke, R. C. Robbins, P. J. Fitzgerald, A. C. Yeung and P. G. Yock (2003). "Comparison of coronary thermodilution and Doppler velocity for assessing coronary flow reserve." Circulation **108**(18): 2198-2200.

Fearon, W. F. and Y. Kobayashi (2017). "Invasive Assessment of the Coronary Microvasculature: The Index of Microcirculatory Resistance." Circ Cardiovasc Interv **10**(12).

Fearon, W. F., A. F. Low, A. S. Yong, R. McGeoch, C. Berry, M. G. Shah, M. Y. Ho, H. S. Kim, J. P. Loh and K. G. Oldroyd (2013). "Prognostic value of the Index of Microcirculatory Resistance measured after primary percutaneous coronary intervention." Circulation **127**(24): 2436-2441.

Fearon, W. F., M. Shah, M. Ng, T. Brinton, A. Wilson, J. A. Tremmel, I. Schnittger, D. P. Lee, R. H. Vagelos, P. J. Fitzgerald, P. G. Yock and A. C. Yeung (2008). "Predictive value of the index of microcirculatory resistance in patients with ST-segment elevation myocardial infarction." J Am Coll Cardiol **51**(5): 560-565.

Ganz, W., K. Tamura, H. S. Marcus, R. Donoso, S. Yoshida and H. J. Swan (1971). "Measurement of coronary sinus blood flow by continuous thermodilution in man." Circulation **44**(2): 181-195.

Gao, Z., Z. Li, S. P. Baker, R. D. Lasley, S. Meyer, E. Elzein, V. Palle, J. A. Zablocki, B. Blackburn and L. Belardinelli (2001). "Novel short-acting A2A adenosine receptor agonists for coronary vasodilation: inverse relationship between affinity and duration of action of A2A agonists." Journal of Pharmacology and Experimental therapeutics **298**(1): 209-218.

Ghimire, G., F. G. Hage, J. Heo and A. E. Iskandrian (2013). "Regadenoson: a focused update." J Nucl Cardiol **20**(2): 284-288.

- Golzar, Y. and R. Doukky (2014). "Regadenoson use in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the state of current knowledge." Int J Chron Obstruct Pulmon Dis **9**: 129-137.
- Götberg, M., E. H. Christiansen, I. J. Gudmundsdottir, L. Sandhall, M. Danielewicz, L. Jakobsen, S.-E. Olsson, P. Öhagen, H. Olsson, E. Omerovic, F. Calais, P. Lindroos, M. Maeng, T. Tödt, D. Venetsanos, S. K. James, A. Kåregren, M. Nilsson, J. Carlsson, D. Hauer, J. Jensen, A.-C. Karlsson, G. Panayi, D. Erlinge and O. Fröbert (2017). "Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI." New England Journal of Medicine **376**(19): 1813-1823.
- Gould, K. L., N. P. Johnson, T. M. Bateman, R. S. Beanlands, F. M. Bengel, R. Bober, P. G. Camici, M. D. Cerqueira, B. J. W. Chow, M. F. Di Carli, S. Dorbala, H. Gewirtz, R. J. Gropler, P. A. Kaufmann, P. Knaapen, J. Knuuti, M. E. Merhige, K. P. Rentrop, T. D. Ruddy, H. R. Schelbert, T. H. Schindler, M. Schwaiger, S. Sdringola, J. Vitarello, K. A. Williams, Sr., D. Gordon, V. Dilsizian and J. Narula (2013). "Anatomic versus physiologic assessment of coronary artery disease. Role of coronary flow reserve, fractional flow reserve, and positron emission tomography imaging in revascularization decision-making." J Am Coll Cardiol **62**(18): 1639-1653.
- Gould, K. L., R. L. Kirkeeide and M. Buchi (1990). "Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity." J Am Coll Cardiol **15**(2): 459-474.
- Gould, K. L. and K. Lipscomb (1974). "Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance." Am J Cardiol **34**(1): 48-55.
- Gould, K. L., K. Lipscomb and G. W. Hamilton (1974). "Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve." Am J Cardiol **33**(1): 87-94.
- Hage, F. G. and A. E. Iskandrian (2012). "The effect of caffeine on adenosine myocardial perfusion imaging: Time to reassess?" Journal of Nuclear Cardiology **19**(3): 415-419.
- Headrick, J. P., K. J. Ashton, R. B. Rose'meyer and J. N. Peart (2013). "Cardiovascular adenosine receptors: expression, actions and interactions." Pharmacol Ther **140**(1): 92-111.
- Headrick, J. P., J. N. Peart, M. E. Reichelt and L. J. Haseler (2011). "Adenosine and its receptors in the heart: regulation, retaliation and adaptation." Biochim Biophys Acta **1808**(5): 1413-1428.
- Heusch, G. (2010). "Adenosine and maximum coronary vasodilation in humans: myth and misconceptions in the assessment of coronary reserve." Basic Res Cardiol **105**(1): 1-5.
- Hoef, T. P. v. d., J. J. Piek, T. Murai, G. W. M. Wijntjens and V. E. Stegehuis (2018). "Assessing the Haemodynamic Impact of Coronary Artery Stenoses: Intracoronary Flow Versus Pressure Measurements." European Cardiology Review **13**(1).
- Hu, X., J. Zhang, J. M. Lee, Z. Chen, D. Hwang, J. Park, E. S. Shin, C. W. Nam, J. H. Doh, S. Chen, J. Yang, N. Tanaka, S. Kuramitsu, H. Matsuo, H. Takashima, T. Akasaka, B. K. Koo and J. Wang



(2020). "Prognostic impact of diabetes mellitus and index of microcirculatory resistance in patients undergoing fractional flow reserve-guided revascularization." Int J Cardiol **307**: 171-175.

Husain, Z., G. Palani, R. Cabrera, A. S. Karthikeyan, S. Dhanalakota, S. Pathmanathan, G. Jacobsen and K. Ananthasubramaniam (2012). "Hemodynamic response, arrhythmic risk, and overall safety of regadenoson as a pharmacologic stress agent for myocardial perfusion imaging in chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma patients." Int J Cardiovasc Imaging **28**(7): 1841-1849.

Hwang, D., K. H. Jeon, J. M. Lee, J. Park, C. H. Kim, Y. Tong, J. Zhang, J. I. Bang, M. Suh, J. C. Paeng, S. H. Na, G. J. Cheon, C. M. Cook, J. E. Davies and B. K. Koo (2017). "Diagnostic Performance of Resting and Hyperemic Invasive Physiological Indices to Define Myocardial Ischemia: Validation With (13)N-Ammonia Positron Emission Tomography." JACC Cardiovasc Interv **10**(8): 751-760.

Ibanez, B., S. James, S. Agewall, M. J. Antunes, C. Bucciarelli-Ducci, H. Bueno, A. L. P. Caforio, F. Crea, J. A. Goudevenos, S. Halvorsen, G. Hindricks, A. Kastrati, M. J. Lenzen, E. Prescott, M. Roffi, M. Valgimigli, C. Varenhorst, P. Vranckx, P. Widimsky and E. S. C. S. D. Group (2018). "2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)." Eur Heart J **39**(2): 119-177.

Iqbal, F. M., F. G. Hage, A. Ahmed, P. J. Dean, S. Raslan, J. Heo and A. E. Iskandrian (2012). "Comparison of the prognostic value of normal regadenoson with normal adenosine myocardial perfusion imaging with propensity score matching." JACC: Cardiovascular Imaging **5**(10): 1014-1021.

Iskandrian, A. E., T. M. Bateman, L. Belardinelli, B. Blackburn, M. D. Cerqueira, R. C. Hendel, H. Lieu, J. J. Mahmarian, A. Olmsted and S. R. Underwood (2007). "Adenosine versus regadenoson comparative evaluation in myocardial perfusion imaging: results of the ADVANCE phase 3 multicenter international trial." Journal of Nuclear Cardiology **14**(5): 645-658.

Jeremias, A., A. Maehara, P. Genereux, K. N. Asrress, C. Berry, B. De Bruyne, J. E. Davies, J. Escaned, W. F. Fearon, K. L. Gould, N. P. Johnson, A. J. Kirtane, B. K. Koo, K. M. Marques, S. Nijjer, K. G. Oldroyd, R. Petraco, J. J. Piek, N. H. Pijls, S. Redwood, M. Siebes, J. A. E. Spaan, M. van 't Veer, G. S. Mintz and G. W. Stone (2014). "Multicenter core laboratory comparison of the instantaneous wave-free ratio and resting Pd/Pa with fractional flow reserve: the RESOLVE study." J Am Coll Cardiol **63**(13): 1253-1261.

Johnson, N. P., D. T. Johnson, R. L. Kirkeeide, C. Berry, B. De Bruyne, W. F. Fearon, K. G. Oldroyd, N. H. J. Pijls and K. L. Gould (2015). "Repeatability of Fractional Flow Reserve Despite Variations in Systemic and Coronary Hemodynamics." JACC Cardiovasc Interv **8**(8): 1018-1027.

Johnson, S. G. and S. Peters (2010). "Advances in pharmacologic stress agents: focus on regadenoson." J Nucl Med Technol **38**(3): 163-171.

Kenny, D., G. J. Morgan, J. R. Bentham, N. Wilson, R. Martin, A. Tometzki, P. Oslizlok and K. P. Walsh (2013). "Early clinical experience with a modified amplatzer ductal occluder for transcatheter arterial duct occlusion in infants and small children." Catheter Cardiovasc Interv: NA.

Kern, M. J., R. G. Bach, C. J. Mechem, E. A. Caracciolo, F. V. Aguirre, L. W. Miller and T. J. Donohue (1996). "Variations in normal coronary vasodilatory reserve stratified by artery, gender, heart transplantation and coronary artery disease." J Am Coll Cardiol **28**(5): 1154-1160.

Kern, M. J., A. Lerman, J.-W. Bech, B. De Bruyne, E. Eeckhout, W. F. Fearon, S. T. Higano, M. J. Lim, M. Meuwissen, J. J. Piek, N. H. J. Pijls, M. Siebes and J. A. E. Spaan (2006). "Physiological Assessment of Coronary Artery Disease in the Cardiac Catheterization Laboratory." Circulation **114**(12): 1321-1341.

Kern, M. J. and A. H. Seto (2015). "Selecting the Right Fractional Flow Reserve in an Unsteady State: Keep It Simple\*." JACC: Cardiovascular Interventions **8**(8): 1028-1030.

Klinke, R., R. Baumann and R. Gay, Eds. (2010). Physiologie : ... 68 Tabellen. Stuttgart [u.a.], Thieme.

Knuuti, J., W. Wijns, A. Saraste, D. Capodanno, E. Barbato, C. Funck-Brentano, E. Prescott, R. F. Storey, C. Deaton, T. Cuisset, S. Agewall, K. Dickstein, T. Edvardsen, J. Escaned, B. J. Gersh, P. Svitil, M. Gilard, D. Hasdai, R. Hatala, F. Mahfoud, J. Masip, C. Muneretto, M. Valgimigli, S. Achenbach, J. J. Bax and E. S. D. Group (2019). "2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)." European Heart Journal **41**(3): 407-477.

Kobayashi, Y. and W. F. Fearon (2014). "Invasive Coronary Microcirculation Assessment." Circulation Journal **78**(5): 1021-1028.

Kobayashi, Y., J. M. Lee, W. F. Fearon, J. H. Lee, T. Nishi, D. H. Choi, F. M. Zimmermann, J. H. Jung, H. J. Lee, J. H. Doh, C. W. Nam, E. S. Shin and B. K. Koo (2017). "Three-Vessel Assessment of Coronary Microvascular Dysfunction in Patients With Clinical Suspicion of Ischemia: Prospective Observational Study With the Index of Microcirculatory Resistance." Circ Cardiovasc Interv **10**(11).

Koo, B. K., K. W. Park, H. J. Kang, Y. S. Cho, W. Y. Chung, T. J. Youn, I. H. Chae, D. J. Choi, S. J. Tahk, B. H. Oh, Y. B. Park and H. S. Kim (2008). "Physiological evaluation of the provisional side-branch intervention strategy for bifurcation lesions using fractional flow reserve." Eur Heart J **29**(6): 726-732.

Lagerqvist, B., C. Sylvén and A. Waldenström (1992). "Lower threshold for adenosine-induced chest pain in patients with angina and normal coronary angiograms." Br Heart J **68**(3): 282-285.

Laighold, S. and R. Druz (2009). "Initial clinical experience with a selective A2A receptor agonist, regadenoson, in a patient with end-stage renal disease on hemodialysis." Journal of nuclear cardiology **16**(3): 478-480.

Lapp, H. and I. Krakau (2014). Das Herzkatheterbuch : diagnostische und interventionelle Kathetertechniken ; [inklusive DVD]. Stuttgart [u.a.], Thieme.

Layland, J., D. Carrick, M. Lee, K. Oldroyd and C. Berry (2014). "Adenosine: physiology, pharmacology, and clinical applications." JACC Cardiovasc Interv **7**(6): 581-591.

Layland, J., A. I. MacIsaac, A. T. Burns, J. B. Somaratne, G. Leidl, R. J. Whitbourn and A. M. Wilson (2012). "When collateral supply is accounted for epicardial stenosis does not increase microvascular resistance." Circ Cardiovasc Interv **5**(1): 97-102.

Layland, J., K. G. Oldroyd, N. Curzen, A. Sood, K. Balachandran, R. Das, S. Junejo, N. Ahmed, M. M. Lee, A. Shaukat, A. O'Donnell, J. Nam, A. Briggs, R. Henderson, A. McConnachie and C. Berry (2015). "Fractional flow reserve vs. angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-segment elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation FAMOUS-NSTEMI randomized trial." Eur Heart J **36**(2): 100-111.

Lee, B. K., H. S. Lim, W. F. Fearon, A. S. Yong, R. Yamada, S. Tanaka, D. P. Lee, A. C. Yeung and J. A. Tremmel (2015). "Invasive evaluation of patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease." Circulation **131**(12): 1054-1060.

Lee, J. C., J. F. Fraser, A. G. Barnett, L. P. Johnson, M. G. Wilson, C. M. McHenry, D. L. Walters, C. R. Warnholtz and F. A. Khafagi (2012). "Effect of caffeine on adenosine-induced reversible perfusion defects assessed by automated analysis." Journal of Nuclear Cardiology **19**(3): 474-481.

Lee, J. M., J. H. Jung, D. Hwang, J. Park, Y. Fan, S. H. Na, J. H. Doh, C. W. Nam, E. S. Shin and B. K. Koo (2016). "Coronary Flow Reserve and Microcirculatory Resistance in Patients With Intermediate Coronary Stenosis." J Am Coll Cardiol **67**(10): 1158-1169.

Lee, J. M., J. Layland, J. H. Jung, H. J. Lee, M. Echavarria-Pinto, S. Watkins, A. S. Yong, J. H. Doh, C. W. Nam, E. S. Shin, B. K. Koo, M. K. Ng, J. Escaned, W. F. Fearon and K. G. Oldroyd (2015). "Integrated physiologic assessment of ischemic heart disease in real-world practice using index of microcirculatory resistance and fractional flow reserve: insights from the International Index of Microcirculatory Resistance Registry." Circ Cardiovasc Interv **8**(11): e002857.

Leung, M. and D. Y. Leung (2016). "Coronary microvascular function in patients with type 2 diabetes mellitus." EuroIntervention **11**(10): 1111-1117.

Lieu, H. D., J. C. Shryock, G. O. von Mering, T. Gordi, B. Blackburn, A. W. Olmsted, L. Belardinelli and R. A. Kerensky (2007). "Regadenoson, a selective A 2A adenosine receptor agonist, causes dose-dependent increases in coronary blood flow velocity in humans." Journal of nuclear cardiology **14**(4): 514-520.

Lim, H. S., M. H. Yoon, S. J. Tahk, H. M. Yang, B. J. Choi, S. Y. Choi, S. S. Sheen, G. S. Hwang, S. J. Kang and J. H. Shin (2009). "Usefulness of the index of microcirculatory resistance for invasively assessing myocardial viability immediately after primary angioplasty for anterior myocardial infarction." Eur Heart J **30**(23): 2854-2860.

Lloyd, H. G. E. and B. B. Fredholm (1995). "Involvement of adenosine deaminase and adenosine kinase in regulating extracellular adenosine concentration in rat hippocampal slices." Neurochemistry International **26**(4): 387-395.

Luo, C., M. Long, X. Hu, Z. Huang, C. Hu, X. Gao and Z. Du (2014). "Thermodilution-derived coronary microvascular resistance and flow reserve in patients with cardiac syndrome X." Circ Cardiovasc Interv **7**(1): 43-48.

MacCarthy, P., A. Berger, G. Manoharan, J. Bartunek, E. Barbato, W. Wijns, G. R. Heyndrickx, N. H. Pijls and B. De Bruyne (2005). "Pressure-derived measurement of coronary flow reserve." J Am Coll Cardiol **45**(2): 216-220.

Mahmariyan, J. J., M. D. Cerqueira, A. E. Iskandrian, T. M. Bateman, G. S. Thomas, R. C. Hendel, L. A. Moyer and A. W. Olmsted (2009). "Regadenoson induces comparable left ventricular perfusion defects as adenosine: a quantitative analysis from the ADVANCE MPI 2 trial." JACC: Cardiovascular Imaging **2**(8): 959-968.

Mallidi, J., A. R. Atreya, J. Cook, J. Garb, A. Jeremias, L. W. Klein and A. Lotfi (2015). "Long-term outcomes following fractional flow reserve-guided treatment of angiographically ambiguous left main coronary artery disease: A meta-analysis of prospective cohort studies." Catheter Cardiovasc Interv **86**(1): 12-18.

Manginas, A., P. Gatzov, C. Chasikidis, V. Voudris, G. Pavlides and D. V. Cokkinos (1999). "Estimation of coronary flow reserve using the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) frame count method." The American Journal of Cardiology **83**(11): 1562-1564.

Martinez, G. J., A. S. Yong, W. F. Fearon and M. K. Ng (2015). "The index of microcirculatory resistance in the physiologic assessment of the coronary microcirculation." Coron Artery Dis **26 Suppl 1**: e15-26.

McGeoch, R., S. Watkins, C. Berry, T. Steedman, A. Davie, J. Byrne, S. Hillis, M. Lindsay, S. Robb, H. Dargie and K. Oldroyd (2010). "The index of microcirculatory resistance measured acutely predicts the extent and severity of myocardial infarction in patients with ST-segment elevation myocardial infarction." JACC Cardiovasc Interv **3**(7): 715-722.

McGeoch, R. J. and K. G. Oldroyd (2008). "Pharmacological options for inducing maximal hyperaemia during studies of coronary physiology." Catheter Cardiovasc Interv **71**(2): 198-204.

Meier, P. and K. L. Zierler (1954). "On the theory of the indicator-dilution method for measurement of blood flow and volume." J Appl Physiol **6**(12): 731-744.

Melikian, N., S. Vercauteren, W. F. Fearon, T. Cuisset, P. A. MacCarthy, G. Davidavicius, W. Aarnoudse, J. Bartunek, M. Vanderheyden, E. Wyffels, W. Wijns, G. R. Heyndrickx, N. H. Pijls and B. de Bruyne (2010). "Quantitative assessment of coronary microvascular function in patients with and without epicardial atherosclerosis." EuroIntervention **5**(8): 939-945.

Meuwissen, M., S. A. J. Chamuleau, M. Siebes, C. E. Schotborgh, K. T. Koch, R. J. d. Winter, M. Bax, A. d. Jong, J. A. E. Spaan and J. J. Piek (2001). "Role of Variability in Microvascular Resistance on Fractional Flow Reserve and Coronary Blood Flow Velocity Reserve in Intermediate Coronary Lesions." Circulation **103**(2): 184-187.

Mittal, S. R. (2015). "Diagnosis of coronary microvascular dysfunction - Present status." Indian Heart J **67**(6): 552-560.

Miyazaki, T., T. Ashikaga, H. Ohigashi, M. Komura, K. Kobayashi and M. Isobe (2015). "Impact of smoking on coronary microcirculatory resistance in patients with coronary artery disease." Int Heart J **56**(1): 29-36.

Modi, B. N., H. Rahman, S. A. Sherif, H. Ellis, K. Eruslanova, A. Chiribiri and D. Perera (2018). "Is heart rate response a reliable marker of adenosine-induced coronary hyperemia?" Int J Cardiovasc Imaging **34**(7): 1117-1125.

Murai, T., T. Lee, T. Yonetsu, T. Iwai, T. Takagi, K. Hishikari, R. Masuda, Y. Iesaka, M. Isobe and T. Kakuta (2013). "Variability of microcirculatory resistance index and its relationship with fractional flow reserve in patients with intermediate coronary artery lesions." Circ J **77**(7): 1769-1776.

Murai, T., T. Yonetsu, Y. Kanaji, E. Usui, M. Hoshino, M. Hada, R. Hamaya, Y. Kanno, T. Lee and T. Kakuta (2018). "Prognostic value of the index of microcirculatory resistance after percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome." Catheter Cardiovasc Interv **92**(6): 1063-1074.

Nair, P. K., O. C. Marroquin, S. R. Mulukutla, S. Khandhar, V. Gulati, J. T. Schindler and J. S. Lee (2011). "Clinical utility of regadenoson for assessing fractional flow reserve." JACC Cardiovasc Interv **4**(10): 1085-1092.

Neishi, Y., T. Akasaka, Y. Koyama, M. Akiyama, N. Watanabe, N. Kamiyama, S. Kaji, Y. Saito, R. Suetsuna and K. Yoshida (2002). "[Measurement of coronary flow reserve by pressure/temperature sensor guide wire-based thermodilution in experimental models]." Journal of cardiology **40**(6): 249-257.

Neumann, F. J., M. Sousa-Uva, A. Ahlsson, F. Alfonso, A. P. Banning, U. Benedetto, R. A. Byrne, J. P. Collet, V. Falk, S. J. Head, P. Juni, A. Kastrati, A. Koller, S. D. Kristensen, J. Niebauer, D. J. Richter, P. M. Seferovic, D. Sibbing, G. G. Stefanini, S. Windecker, R. Yadav, M. O. Zembala and E. S. C. S. D. Group (2019). "2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization." Eur Heart J **40**(2): 87-165.

Ng, M. K., A. C. Yeung and W. F. Fearon (2006). "Invasive assessment of the coronary microcirculation: superior reproducibility and less hemodynamic dependence of index of microcirculatory resistance compared with coronary flow reserve." Circulation **113**(17): 2054-2061.

Ostlund-Papadogeorgos, N., C. Ekenback, F. Jokhaji, H. Mir-Akbari, N. Witt, T. Jernberg, H. Wallen, R. Linder, M. Tornerud, B. A. Samad and J. Persson (2020). "Blood haemoglobin, renal insufficiency, fractional flow reserve and plasma NT-proBNP is associated with index of microcirculatory resistance in chronic coronary syndrome." Int J Cardiol.

Palani, G. and K. Ananthasubramaniam (2013). "Regadenoson: review of its established role in myocardial perfusion imaging and emerging applications." Cardiol Rev **21**(1): 42-48.

Palani, G., R. Baumann and K. Ananthasubramaniam (2015). Regadenoson — Overview of Applications in Cardiology. Coronary Artery Disease - Assessment, Surgery, Prevention.

Patel, K. K., J. A. Spertus, S. V. Arnold, P. S. Chan, K. F. Kennedy, P. G. Jones, F. Al Badarin, J. A. Case, S. Courter, A. I. McGhie and T. M. Bateman (2019). "Ischemia on PET MPI May Identify Patients With Improvement in Angina and Health Status Post-Revascularization." Journal of the American College of Cardiology **74**(13): 1734-1736.

Petraco, R., T. P. van de Hoef, S. Nijjer, S. Sen, M. A. van Lavieren, R. A. Foale, M. Meuwissen, C. Broyd, M. Echavarría-Pinto, N. Foin, I. S. Malik, G. W. Mikhail, A. D. Hughes, D. P. Francis, J. Mayet, C. Di Mario, J. Escaned, J. J. Piek and J. E. Davies (2014). "Baseline instantaneous wave-free ratio as a pressure-only estimation of underlying coronary flow reserve: results of the JUSTIFY-CFR Study (Joined Coronary Pressure and Flow Analysis to Determine Diagnostic Characteristics of Basal and Hyperemic Indices of Functional Lesion Severity-Coronary Flow Reserve)." Circ Cardiovasc Interv **7**(4): 492-502.

Pijls, N. H., B. De Bruyne, K. Peels, P. H. Van Der Voort, H. J. Bonnier, J. K. J. J. Bartunek and J. J. Koolen (1996). "Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses." N Engl J Med **334**(26): 1703-1708.

Pijls, N. H., B. De Bruyne, L. Smith, W. Aarnoudse, E. Barbato, J. Bartunek, G. J. Bech and F. Van De Vosse (2002). "Coronary thermodilution to assess flow reserve: validation in humans." Circulation **105**(21): 2482-2486.

Pijls, N. H. and P. A. Tonino (2011). The crux of maximum hyperemia: the last remaining barrier for routine use of fractional flow reserve, JACC: Cardiovascular Interventions.

Pijls, N. H., P. van Schaardenburgh, G. Manoharan, E. Boersma, J. W. Bech, M. van't Veer, F. Bar, J. Hoorntje, J. Koolen, W. Wijns and B. de Bruyne (2007). "Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study." J Am Coll Cardiol **49**(21): 2105-2111.

Pijls, N. H., J. A. van Son, R. L. Kirkeeide, B. De Bruyne and K. L. Gould (1993). "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 **87**(4): 1354-1367.

Prasad, A., M. Zareh, R. Doherty, A. Gopal, H. Vora, K. Somma, A. Mehra, L. C. Clavijo, R. V. Matthews and D. M. Shavelle (2014). "Use of regadenoson for measurement of fractional flow reserve." Catheter Cardiovasc Interv **83**(3): 369-374.

Prenner, B. M., S. Bukofzer, S. Behm, K. Feaheny and B. E. McNutt (2012). "A randomized, double-blind, placebo-controlled study assessing the safety and tolerability of regadenoson in subjects with asthma or chronic obstructive pulmonary disease." J Nucl Cardiol **19**(4): 681-692.

Pries, A. R., L. Badimon, R. Bugiardini, P. G. Camici, M. Dorobantu, D. J. Duncker, J. Escaned, A. Koller, J. J. Piek and C. de Wit (2015). "Coronary vascular regulation, remodelling, and collateralization: mechanisms and clinical implications on behalf of the working group on coronary pathophysiology and microcirculation." Eur Heart J **36**(45): 3134-3146.

Radico, F., V. Cicchitti, M. Zimarino and R. De Caterina (2014). "Angina pectoris and myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease: practical considerations for diagnostic tests." JACC Cardiovasc Interv **7**(5): 453-463.

Reyes, E. (2016). "Caffeine reduces the sensitivity of vasodilator MPI for the detection of myocardial ischaemia: Pro." J Nucl Cardiol **23**(3): 447-453.

Rigattieri, S., G. Biondi Zoccai, A. Sciahbasi, C. Di Russo, M. Cera, R. Patrizi, S. Fedele, A. Berni and F. R. Pugliese (2017). "Meta-Analysis of Head-to-Head Comparison of Intracoronary Versus Intravenous Adenosine for the Assessment of Fractional Flow Reserve." Am J Cardiol **120**(4): 563-568.

Roffi, M., C. Patrono, J. P. Collet, C. Mueller, M. Valgimigli, F. Andreotti, J. J. Bax, M. A. Borger, C. Brotons, D. P. Chew, B. Gencer, G. Hasenfuss, K. Kjeldsen, P. Lancellotti, U. Landmesser, J. Mehilli, D. Mukherjee, R. F. Storey, S. Windecker and E. S. C. S. D. Group (2016). "2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC)." Eur Heart J **37**(3): 267-315.

Saab, R., N. S. Bajaj and F. G. Hage (2016). "Caffeine does not significantly reduce the sensitivity of vasodilator stress myocardial perfusion imaging." Journal of Nuclear Cardiology **23**(3): 442-446.

Salcedo, J. and M. J. Kern (2009). "Effects of caffeine and theophylline on coronary hyperemia induced by adenosine or dipyridamole." Catheter Cardiovasc Interv **74**(4): 598-605.

Scott, P., A. Sirker, R. Dworakowski, G. Paul, L. Candilio, N. Jahagirdar, N. Melikian and J. Byrne (2015). "Fractional flow reserve in the transradial era: will hand vein adenosine infusion suffice?: a comparative study of the extent, rapidity, and stability of hyperemia from hand and

femoral venous routes of adenosine administration." JACC: Cardiovascular Interventions **8**(4): 527-535.

Seto, A. H., D. M. Tehrani, M. I. Bharmal and M. J. Kern (2014). "Variations of coronary hemodynamic responses to intravenous adenosine infusion: implications for fractional flow reserve measurements." Catheter Cardiovasc Interv **84**(3): 416-425.

Shaw, L. J., D. S. Berman, D. J. Maron, G. Mancini, S. W. Hayes, P. M. Hartigan, W. S. Weintraub, R. A. O'Rourke, M. Dada and J. A. Spertus (2008). "Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden." Circulation **117**(10): 1283-1291.

Skyschally, A., R. Schulz and G. Heusch (2008). "Pathophysiology of myocardial infarction: protection by ischemic pre- and postconditioning." Herz **33**(2): 88-100.

Spaan, J. A. E., A. J. M. Cornelissen, C. Chan, J. Dankelman and F. C. P. Yin (2000). "Dynamics of flow, resistance, and intramural vascular volume in canine coronary circulation." American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology **278**(2): H383-H403.

Steenbergen, C. Steenbergen, N. G. Frangogiannis, J. Hill, Olson and E. Olson (2012). Ischemic Heart Disease

Muscle 2-Volume Set : Fundamental Biology and Mechanisms of Disease.

Stolker, J. M., M. J. Lim, D. M. Shavelle, D. L. Morris, D. J. Angiolillo, L. A. Guzman, K. F. Kennedy, E. Weber, M. Zareh, R. H. Neumayr and M. M. Zenni (2015). "Pooled comparison of regadenoson versus adenosine for measuring fractional flow reserve and coronary flow in the catheterization laboratory." Cardiovasc Revasc Med **16**(5): 266-271.

Sylvén, C. (1993). "Mechanisms of pain in angina pectoris—A critical review of the adenosine hypothesis." Cardiovascular Drugs and Therapy **7**(5): 745-759.

Sylvén, C., B. Beermann, B. Jonzon and R. Brandt (1986). "Angina pectoris-like pain provoked by intravenous adenosine in healthy volunteers." British medical journal (Clinical research ed.) **293**(6541): 227-230.

Taqueti, V. R. and M. F. Di Carli (2018). "Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options: JACC State-of-the-Art Review." J Am Coll Cardiol **72**(21): 2625-2641.

Tarkin, J. M., S. Nijjer, S. Sen, R. Petraco, M. Echavarria-Pinto, K. N. Asress, T. Lockie, M. Z. Khawaja, J. Mayet, A. D. Hughes, I. S. Malik, G. W. Mikhail, C. S. Baker, R. A. Foale, S. Redwood, D. P. Francis, J. Escaned and J. E. Davies (2013). "Hemodynamic response to intravenous adenosine and its effect on fractional flow reserve assessment: results of the Adenosine for the Functional Evaluation of Coronary Stenosis Severity (AFFECTS) study." Circ Cardiovasc Interv **6**(6): 654-661.



Task Force, M., G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach, F. Andreotti, C. Arden, A. Budaj, R. Bugiardini, F. Crea, T. Cuisset, C. Di Mario, J. R. Ferreira, B. J. Gersh, A. K. Gitt, J. S. Hulot, N. Marx, L. H. Opie, M. Pfisterer, E. Prescott, F. Ruschitzka, M. Sabate, R. Senior, D. P. Taggart, E. E. van der Wall, C. J. Vrints, E. S. C. C. f. P. Guidelines, J. L. Zamorano, S. Achenbach, H. Baumgartner, J. J. Bax, H. Bueno, V. Dean, C. Deaton, C. Erol, R. Fagard, R. Ferrari, D. Hasdai, A. W. Hoes, P. Kirchhof, J. Knuuti, P. Kolh, P. Lancellotti, A. Linhart, P. Nihoyannopoulos, M. F. Piepoli, P. Ponikowski, P. A. Sirnes, J. L. Tamargo, M. Tendera, A. Torbicki, W. Wijns, S. Windecker, R. Document, J. Knuuti, M. Valgimigli, H. Bueno, M. J. Claeys, N. Donner-Banzhoff, C. Erol, H. Frank, C. Funck-Brentano, O. Gaemperli, J. R. Gonzalez-Juanatey, M. Hamilos, D. Hasdai, S. Husted, S. K. James, K. Kervinen, P. Kolh, S. D. Kristensen, P. Lancellotti, A. P. Maggioni, M. F. Piepoli, A. R. Pries, F. Romeo, L. Ryden, M. L. Simoons, P. A. Sirnes, P. G. Steg, A. Timmis, W. Wijns, S. Windecker, A. Yildirim and J. L. Zamorano (2013). "2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology." Eur Heart J **34**(38): 2949-3003.

Thomas, G. S., B. R. Tammelin, G. L. Schiffman, R. Marquez, D. L. Rice, D. Milikien and V. Mathur (2008). "Safety of regadenoson, a selective adenosine A2A agonist, in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial (RegCOPD trial)." J Nucl Cardiol **15**(3): 319-328.

Thygesen, K., J. S. Alpert, A. S. Jaffe, B. R. Chaitman, J. J. Bax, D. A. Morrow, H. D. White and I. Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology /American College of Cardiology /American Heart Association /World Heart Federation Task Force for the Universal Definition of Myocardial (2018). "Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018)." J Am Coll Cardiol **72**(18): 2231-2264.

Tonino, P. A., W. F. Fearon, B. De Bruyne, K. G. Oldroyd, M. A. Leeser, P. N. Ver Lee, P. A. Maccarthy, M. Van't Veer and N. H. Pijls (2010). "Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation." J Am Coll Cardiol **55**(25): 2816-2821.

Tonino, P. A. L., B. De Bruyne, N. H. J. Pijls, U. Siebert, F. Ikeno, M. van 't Veer, V. Klauss, G. Manoharan, T. Engstrøm, K. G. Oldroyd, P. N. Ver Lee, P. A. MacCarthy and W. F. Fearon (2009). "Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention." New England Journal of Medicine **360**(3): 213-224.

Toth, G. G., N. P. Johnson, A. Jeremias, M. Pellicano, P. Vranckx, W. F. Fearon, E. Barbato, M. J. Kern, N. H. Pijls and B. De Bruyne (2016). "Standardization of Fractional Flow Reserve Measurements." J Am Coll Cardiol **68**(7): 742-753.

Trochu, J.-N., G. Zhao, H. Post, X. Xu, L. Belardinelli, F. L. Belloni and T. H. Hintze (2003). "Selective A2A adenosine receptor agonist as a coronary vasodilator in conscious dogs: potential for use in myocardial perfusion imaging." Journal of cardiovascular pharmacology **41**(1): 132-139.

Turner, L. W. (1976). Electronics engineer's reference book. London, Newnes-Butterworths.

van de Hoef, T. P., J. Escaned and J. J. Piek (2016). "Adenosine-Dependent Vasodilation and the Quest for "Maximal" Hyperemia: Does Flow Provide an Answer?" JACC Cardiovasc Interv **9**(2): 200-201.

van de Hoef, T. P., F. Nolte, M. Echavarría-Pinto, M. A. van Lavieren, P. Damman, S. A. Chamuleau, M. Voskuil, H. J. Verberne, J. P. Henriques, B. L. van Eck-Smit, K. T. Koch, R. J. de Winter, J. A. Spaan, M. Siebes, J. G. Tijssen, M. Meuwissen and J. J. Piek (2014). "Impact of hyperaemic microvascular resistance on fractional flow reserve measurements in patients with stable coronary artery disease: insights from combined stenosis and microvascular resistance assessment." Heart **100**(12): 951-959.

van de Hoef, T. P., F. Nolte, M. C. Rolandi, J. J. Piek, J. P. van den Wijngaard, J. A. Spaan and M. Siebes (2012). "Coronary pressure-flow relations as basis for the understanding of coronary physiology." J Mol Cell Cardiol **52**(4): 786-793.

van de Hoef, T. P., M. Siebes, J. A. Spaan and J. J. Piek (2015). "Fundamentals in clinical coronary physiology: why coronary flow is more important than coronary pressure." Eur Heart J **36**(47): 3312-3319a.

van Nunen, L. X., G. D. Lenders, S. Schampaert, M. van 't Veer, I. Wijnbergen, G. R. Brueren, P. A. Tonino and N. H. Pijls (2015). "Single bolus intravenous regadenoson injection versus central venous infusion of adenosine for maximum coronary hyperaemia in fractional flow reserve measurement." EuroIntervention **11**(8): 905-913.

Vasu, S., W. P. Bandettini, L.-Y. Hsu, P. Kellman, S. Leung, C. Mancini, S. M. Shanbhag, J. Wilson, O. J. Booker and A. E. Arai (2013). "Regadenoson and adenosine are equivalent vasodilators and are superior than dipyridamole—a study of first pass quantitative perfusion cardiovascular magnetic resonance." Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance **15**(1): 85.

WHO (2018). Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization.

Windecker, S., Y. Allemann, M. Billinger, T. Pohl, D. Hutter, T. Orsucci, L. Blaga, B. Meier and C. Seiler (2002). "Effect of endurance training on coronary artery size and function in healthy men: an invasive followup study." American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology **51**(6): H2216.

Xaplanteris, P., E. Barbato and B. De Bruyne (2017). "Catheter-based functional metrics of the coronary circulation." J Nucl Cardiol **24**(4): 1178-1189.

Xaplanteris, P., S. Fournier, D. C. J. Keulards, J. Adedj, G. Ciccarelli, A. Milkas, M. Pellicano, M. Van't Veer, E. Barbato, N. H. J. Pijls and B. De Bruyne (2018). "Catheter-Based Measurements of Absolute Coronary Blood Flow and Microvascular Resistance: Feasibility, Safety, and Reproducibility in Humans." Circ Cardiovasc Interv **11**(3): e006194.

Xaplanteris, P., S. Fournier, N. H. J. Pijls, W. F. Fearon, E. Barbato, P. A. L. Tonino, T. Engstrøm, S. Kääb, J.-H. Dambrink, G. Rioufol, G. G. Toth, Z. Piroth, N. Witt, O. Fröbert, P. Kala, A. Linke, N.

Jagic, M. Mates, K. Mavromatis, H. Samady, A. Irimpen, K. Oldroyd, G. Campo, M. Rothenbühler, P. Jüni and B. De Bruyne (2018). "Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve." New England Journal of Medicine **379**(3): 250-259.

Xu, J., S. Lo, C. P. Juergens and D. Y. Leung (2020). "Assessing Coronary Microvascular Dysfunction in Ischaemic Heart Disease: Little Things Can Make a Big Difference." Heart Lung Circ **29**(1): 118-127.

Yong, A. S., M. Ho, M. G. Shah, M. K. Ng and W. F. Fearon (2012). "Coronary microcirculatory resistance is independent of epicardial stenosis." Circ Cardiovasc Interv **5**(1): 103-108, s101-102.

Yong, A. S., J. Layland, W. F. Fearon, M. Ho, M. G. Shah, D. Daniels, R. Whitbourn, A. Macisaac, L. Kritharides, A. Wilson and M. K. Ng (2013). "Calculation of the index of microcirculatory resistance without coronary wedge pressure measurement in the presence of epicardial stenosis." JACC Cardiovasc Interv **6**(1): 53-58.

Zahid, M., A. Kapila, C. E. Eagan, D. A. Yusko, E. D. Miller and C. D. Missenda (2013). "Prevalence and significance of electrocardiographic changes and side effect profile of regadenoson compared with adenosine during myocardial perfusion imaging." Journal of cardiovascular disease research **4**(1): 7-10.

Zhao, G., A. Linke, X. Xu, M. Ochoa, F. Belloni, L. Belardinelli and T. H. Hintze (2003). "Comparative profile of vasodilation by CVT-3146, a novel A2A receptor agonist, and adenosine in conscious dogs." Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics **307**(1): 182-189.

Zhao, G., E. Messina, X. Xu, M. Ochoa, H. L. Sun, K. Leung, J. Shryock, L. Belardinelli and T. H. Hintze (2007). "Caffeine attenuates the duration of coronary vasodilation and changes in hemodynamics induced by regadenoson (CVT-3146), a novel adenosine A2A receptor agonist." J Cardiovasc Pharmacol **49**(6): 369-375.

Zierler, K. (1962). "Theoretical basis of indicator-dilution methods for measuring flow and volume." Circ Res **10**: 393.

Zimmermann, F. M., A. Ferrara, N. P. Johnson, L. X. van Nunen, J. Escaned, P. Albertsson, R. Erbel, V. Legrand, H. C. Gwon, W. S. Remkes, P. R. Stella, P. van Schaardenburgh, G. J. Bech, B. De Bruyne and N. H. Pijls (2015). "Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial." Eur Heart J **36**(45): 3182-3188.

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. med. Florian Bönner für die unermüdliche Betreuung, Unterstützung und Motivation im Rahmen der Promotion.

Weiterhin bedanke ich mich bei meiner Co-Betreuerin Vera Lachmann für die Unterstützung insbesondere bei der klinischen Datensammlung sowie Veröffentlichung und bei PD Dr. Pablo Verde für die Beratung in statistischen Fragen.

Schließlich möchte ich auch nochmals herzlichst meiner Familie für ihr Verständnis und den dauerhaften Zuspruch danken.

